

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**



**“ESTUDIO COMPARATIVO DE ALMIDONES DE MAÍZ
MODIFICADO COMO EXCIPIENTES DE COMPRIMIDOS
MATRICIALES DE LIBERACIÓN PROLONGADA”**

Tesis Doctoral realizada por:

Ana Arenas Ortega

Sevilla, 2014



FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

41012 Sevilla (España)
Teléfono: 954 55 67 26
Fax: 954556085
E-mail: galenica@us.es

<http://departamento.us.es/tecnofarma>

CARMEN FERRERO RODRÍGUEZ, Profesora Titular de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

M^a ROSA JIMÉNEZ-CASTELLANOS BALLESTEROS, Catedrática de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla

CERTIFICAN:

Que la memoria que se presenta, titulada “**ESTUDIO COMPARATIVO DE ALMIDONES DE MAÍZ MODIFICADO COMO EXCIPIENTES DE COMPRIMIDOS MATRICIALES DE LIBERACIÓN PROLONGADA**”, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne los requisitos necesarios para su defensa y calificación.

Para que conste a los efectos oportunos, expedimos y firmamos la presente certificación en Sevilla a treinta de septiembre de dos mil catorce.

Prof. Dra. C. Ferrero

Prof. Dra. M. R. Jiménez-Castellanos

AGRADECIMIENTOS

Cuando empecé mi doctorado, no podía imaginar que terminaría consiguiéndolo. La falta de tiempo y el tremendo esfuerzo que entraña elaborar una tesis suponían un gran reto para mí. Por ello quiero dejar patente mi gratitud para con todas aquéllas personas que de una manera u otra han contribuido a que este proyecto llegue a buen puerto.

En primer lugar quiero dar las gracias a las directoras de mi tesis, Carmen Ferrero Rodríguez y M^a Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros por su colaboración, su apoyo incondicional, su paciencia, por haberme transmitido todos sus conocimientos y haberme guiado en el desarrollo de esta tesis, sin ellas no habría sido posible.

A todas las personas del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, especialmente a Marian, Marta, Jero, Jorge y Diego, por haber estado ahí y haberme ayudado en todo lo que he necesitado.

A mis padres por trasmitirme esos valores que tanto me han ayudado en mi vida en especial el esfuerzo, la paciencia, la persistencia y la constancia.

A mis amigos por escucharme cada vez que lo he necesitado en momentos difíciles y por darme ánimos en todo momento en especial con gran cariño a Bea y Margot.

A mi tesoro, mi niña preciosa a la que quiero cada día más y la que me da todas las fuerzas para seguir adelante con ilusión y esperanza. Por la que lucho y lucharé siempre. La que da

sentido a mi vida y por la que todo este trabajo me ha hecho más ilusión.

Gracias también a esta disciplina llamada "Farmacia" que tanto me apasina y que ha hecho que se despierte en mi un gran interés por seguir aprendiendo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN GENERAL	1
Bibliografía.....	17
OBJETIVOS	31
CAPÍTULO I. Evaluación comparativa del uso de distintos almidones de maíz modificados como excipientes para compresión directa en el diseño de sistemas matriciales de liberación prolongada.	
Introducción.....	35
Material y Métodos.....	41
Resultados y Discusión.....	51
Análisis granulométrico.....	51
Morfología de las partículas.....	53
Densidad aparente de partícula.....	55
Contenido de humedad.....	56
Determinación de las propiedades de fluidez.....	57
Elaboración de los lotes de comprimidos.....	61
Caracterización de los lotes de comprimidos.....	65
Porosimetría de intrusión-extrusión de mercurio...	66
Conclusiones.....	71
Bibliografía.....	73

CAPÍTULO II. Evaluación del efecto del tipo de polímero, dosis y solubilidad del fármaco en el comportamiento de liberación de los sistemas matriciales bajo estudio.

Introducción.....	85
Materiales y Métodos.....	97
Resultados y Discusión.....	105
Caracterización de los p.a.s.....	105
Análisis granulométrico.....	105
Morfología de las partículas.....	106
Densidad aparente de partícula.....	108
Determinación de las propiedades de fluidez.....	109
Solubilidad.....	109
Caracterización de las formulaciones.....	110
A.- Estudios utilizando como fármaco modelo teofilina anhidra.....	111
Densidad aparente de partícula de las mezclas...	111
Determinación de las propiedades de fluidez de las mezclas.....	112
Caracterización de los lotes de comprimidos.....	114
Estudio de liberación del principio activo.....	120
B.- Estudios utilizando como fármacos modelo teofilina anhidra y cafeína anhidra.....	129
Densidad aparente de partícula de las mezclas ..	129
Determinación de las propiedades de fluidez de las mezclas ..	129
Caracterización de los lotes de comprimidos.....	131
Estudio de liberación de teofilina y cafeína en medio acuoso.....	136

Estudio de liberación de teofilina y cafeína en gradiente de pH.....	141
Conclusiones.....	147
Bibliografía.....	149
Apéndice	I

INTRODUCCIÓN GENERAL

El almidón es un polímero natural, fácilmente disponible en la naturaleza, cuya fuente botánica tiene un impacto importante en las propiedades físico-químicas del mismo. Esta influencia se podría atribuir a la distribución del tamaño del gránulo, a la cristalinidad, a la organización de las moléculas dentro del gránulo o a la naturaleza química de los polímeros del almidón. En este sentido, el almidón es una mezcla natural de dos polisacáridos semicristalinos, la amilosa y la amilopectina, variando sus propiedades físicas con la proporción de ambos polímeros (Fredriksson y col, 1998). Así por ejemplo, Deepika y col. (2013) obtuvieron almidones de distintas variedades de Colocasia (India), y encontraron una variación considerable en el contenido de amilosa de los mismos, lo cual influye en su capacidad de hinchamiento, solubilidad y propiedades térmicas.

La amilosa es un polisacárido, insoluble en agua, de cadena lineal de $\alpha(1\rightarrow4)$ -D-glucopiranososa, con un número de unidades entre 250-5000 unidades de glucosa (Figura 0.1).

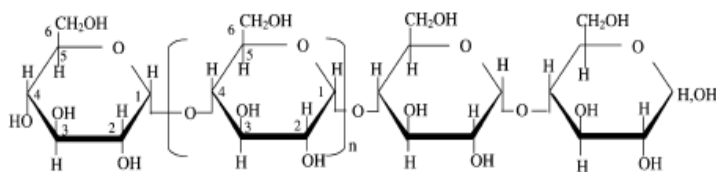


Figura 0.1.- Molécula de amilosa (Tester y col., 2004).

La amilopectina, a diferencia de la amilosa, tiene una estructura más larga (entre 10.000-100.000 unidades de glucosa)

y presenta ramificaciones cada 20-25 unidades debido a la presencia de uniones $\alpha(1\rightarrow6)$ (Figura 0.2), por ello, es soluble en agua fría y contribuye más a la viscosidad ya que, al ser un polímero mucho más grande que la amilosa, puede inmovilizar mayor cantidad de agua. Además, el ordenamiento de las cadenas de amilopectina es lo suficientemente flexible para permitir su cristalización, propiedad inusual en polímeros ramificados (Thérien-Aubin y Zhu, 2009). Sin embargo, la amilosa rompe esta organización, al tiempo que incrementa la región cristalina (Jenkins y Donald, 1995).

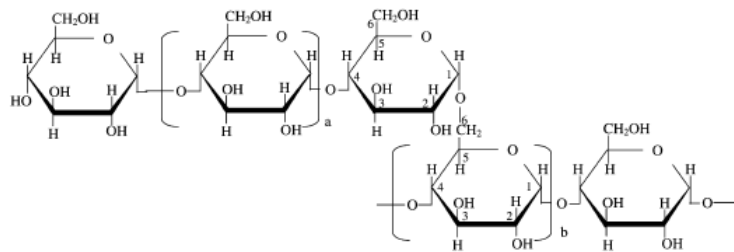


Figura 0.2.- Molécula de amilopectina (Tester y col., 2004).

Los almidones naturales y químicamente modificados pueden pues adoptar una gran variedad de estructuras cristalinas, ya que ésta depende tanto de la estructura de la amilopectina como de la relación amilosa/amilopectina (Barsby y col., 2001), y consecuentemente, la estructura cristalina que se observe será altamente dependiente del origen de los gránulos de almidón.

Aunque los gránulos de almidón son insolubles en agua fría, pueden absorber agua al aumentar la temperatura, sufriendo el proceso que se denomina gelatinización, durante el cual los

gránulos se hinchan formando partículas en forma de gel. Generalmente, la temperatura a la que gelatiniza el almidón se correlaciona con el grado de cristalización del mismo; aunque la causa subyacente se ha atribuido indirectamente a un aumento en la temperatura de transición vítrea de la fase amorfa del gránulo, que precede a la temperatura de fusión de los cristales (Shi y Seib, 1992). Así, los gránulos hinchados son ricos en amilopectina, mientras que la amilosa lineal difunde fuera de ellos, constituyendo la fase continua exterior de los mismos (Hermansson y Svegmark, 1996). En consecuencia, los almidones céreos (100% amilopectina) normalmente hinchan más extensamente que sus homólogos normales en amilosa (Tester y Morrison, 1990), ya que ésta restringe el hinchamiento (Hermansson y Svegmark, 1996). Miles y col. (1985) atribuyeron a la gelificación y cristalización de la fracción de amilosa el desarrollo a corto plazo de la cristalinidad en geles de almidón. Por su parte, Morrison (1995) señaló que los lípidos presentes en los almidones de cereales nativos también afectan a las propiedades de hinchamiento y gelatinización.

El término retrogradación se usa para describir los cambios que sufre la fracción de amilopectina durante el enfriamiento y almacenamiento del almidón gelatinizado (Fredriksson y col., 2000). Este proceso se ha relacionado con la fuente de almidón y la concentración, además de la temperatura de almacenamiento (Silverio y col., 2000) y la estructura de la amilopectina y otros componentes presentes (Kalichevsky y col., 1990; Shi y Seib, 1992). Así, los lípidos (Eliasson, 1994) y la amilopectina de cadena corta con grado de polimerización 6-9 inhiben la

retrogradación (Shi y Seib, 1992). Russell (1987) señaló que, en los almidones con alto contenido en amilosa, ésta actúa con efectos sinérgicos en la retrodegradación de la amilopectina. Se han usado varias técnicas para evidenciar este proceso de retrogradación. Así, la difracción de rayos-X proporciona evidencia acerca de la cristalinidad, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) da información sobre los cambios conformacionales dependientes de la temperatura, la espectroscopía de infrarrojo demuestra la posibilidad de usar métodos espectroscópicos vibracionales para determinar los cambios conformacionales en sistemas biopoliméricos durante la retrogradación, y la espectroscopía Raman de barrido rápido permite medidas continuas del proceso de retrogradación a nivel molecular (Fechner y col., 2005). Fechner y col. (2005) clasificaron a los almidones no tratados en relación a su velocidad de retrogradación de la siguiente manera: patata > maíz > trigo.

Desde un punto de vista tecnológico, la retrogradación se considera principalmente como un problema, ya que causa el deterioro de la calidad del producto. Sin embargo, desde un punto de vista nutricional, controlar el fenómeno de retrogradación abriría nuevas posibilidades para optimizar las propiedades nutricionales de los alimentos con almidón, ya que éstas están muy relacionadas con su disponibilidad para la digestión y absorción en el tracto gastrointestinal, (Englyst y col., 1992).

En este sentido, Gidley y col. (1995) demostraron que el almidón retrogradado resistente a la degradación enzimática por amilasa se debe tanto a las características del agregado

amilosa/gelificado, como a la accesibilidad de la enzima en una estructura de este tipo.

En la industria farmacéutica el almidón se usa como aglutinante (Shotton y Leonard, 1972; Ferrero y col., 1997a), diluyente (Ferrero y col., 1996), disgregante (Ferrero y col., 1997a) y excipiente de liberación modificada (Ferrero y col., 1997b). Sin embargo, el almidón, al estado natural, presenta problemas tecnológicos para su uso como excipiente en la fabricación de comprimidos por compresión directa. Esto ha llevado a la búsqueda de modificaciones, tanto químicas como físicas, que tratan de paliar algunos de sus inconvenientes. Por ejemplo, su baja compresibilidad (impide la elaboración de comprimidos a una resistencia a la rotura adecuada) y expansión elástica después de la compresión, sus pobres propiedades de fluidez (Ferrero y col., 1996; Rowe y col., 2004), así como su capacidad para absorber humedad dificultan enormemente su utilización en formulaciones para compresión directa. Por ello, el almidón se modifica a menudo para mejorar sus propiedades funcionales (Würzburg, 1986). Los enfoques generales para la modificación del almidón son físicos y químicos (Huber y BeMiller, 2009).

La modificación física se conoce como **pregelatinización** y consiste en gelatinizar el almidón natural y luego deshidratarlo mediante procesos como extrusión, secado en tambor, nebulización en corriente de aire caliente o liofilización. El producto amorfo así obtenido produce una dispersión viscosa cuando se mezcla en agua fría. Herman y col. (1989a) valoraron la utilidad de este método para obtener comprimidos de liberación

prolongada. En un estudio con almidones con distinto contenido en amilosa (0%, 25% y 70%), Herman y Remon (1989b) demostraron que el almidón nativo y los obtenidos por nebulización sin pregelatinizar o parcialmente pregelatinizados presentaron una liberación del fármaco más rápida que los almidones totalmente pregelatinizados. Además, los autores concluyeron que la mayor prolongación de la liberación *in vitro* se consigue con los almidones sin amilosa pregelatinizados y secados por nebulización o en estufa de tambor. Sin embargo, estos mismos autores (Herman y Remon, 1990) demostraron en un estudio *in vivo* en perros que los almidones con 0% de amilosa pregelatinizados en estufa de tambor o por extrusión no prolongaban la liberación; por el contrario, los comprimidos elaborados con los almidones con 25% de amilosa, pregelatinizados y secados en estufa de tambor o por extrusión, presentaban un comportamiento similar a Theodur[®]. Este resultado lo atribuyeron a la debilidad de la capa gelosa que forma la amilopectina alrededor del comprimido cuando se encuentra en el medio de disolución, la cual parece ser más resistente cuando el porcentaje de amilosa se incrementa.

Odeku y col. (2008) mejoraron las características de flujo y compresión de cuatro almidones de *Dioscorea* tras someterlos a un proceso de pregelatinización seguido de secado en estufa o por liofilización, con el fin de usarlos como excipientes de compresión directa. Laovachirasuwan y col. (2010) obtuvieron un nuevo excipiente de liberación modificada para comprimidos matriciales a partir de almidón de arroz por modificación física por calor y posterior desecación por nebulización. Aunque no se

mejoraron las propiedades de fluidez, la liberación del fármaco clorhidrato de propranolol no se vió afectada por la fuerza de compresión aplicada (6.9–27.5 MPa) (Peerapattana y col., 2010). Rashid y col. (2011) obtuvieron un almidón de maíz pregelatinizado con mayor plasticidad y menor grado de reordenamiento que el obtenido por simple mezcla física entre el almidón y el silicato mágnésico.

En el mercado se encuentran algunos almidones pregelatinizados, ampliamente utilizados en el campo farmacéutico. Entre ellos cabe destacar Lycatab PGS[®], almidón de maíz con un 24% de amilosa completamente pregelatinizado, utilizado en este estudio, y Starch 1500[®], que es un almidón de maíz pregelatinizado constituido por un 5% de amilosa libre, 15% de amilopectina y 80% de almidón nativo sin tratar. Así, mientras la amilopectina mejora las propiedades aglutinantes del almidón nativo, la amilosa sus propiedades disgregantes. Todo ello hace que este excipiente tenga aplicación en la elaboración de comprimidos por compresión directa. Por el contrario, los almidones completamente pregelatinizados como Lycatab PGS[®] muestran un mejor comportamiento en la elaboración de granulados por vía húmeda (Pifferi y col., 1999).

Otra modificación distinta es la **retrogradación** que consiste en la precipitación de las moléculas de almidón. Recientemente Varma y col. (2014) han aislado un almidón de los brotes de Palmyrah India (*Borassus flabellifer* L.), al que someten a un proceso de retrogradación por calentamiento a 70°C y posterior enfriamiento, para obtener un excipiente de liberación modificada. Este proceso aumentó sustancialmente la capacidad

de hinchamiento y solubilidad del nuevo excipiente en comparación con el almidón nativo. En los estudios de liberación *in vitro* demuestran que el almidón retrogradado se puede utilizar como excipiente de liberación modificada con fármacos que son sensibles al pH gástrico y también con principios activos dirigidos a una liberación colónica.

Las modificaciones químicas en el almidón se llevan a cabo sobre los tres grupos hidroxilos disponibles en cada unidad de α -D-glucopiranososa, aprovechando la susceptibilidad de éstos a reacciones entre las que se podrían destacar la degradación ácida o enzimática (Cubero y col., 2002), la sustitución y la reticulación.

El efecto de la **reticulación** sobre la prolongación de la liberación fue estudiado por Visavarungroj y col. (1990), los cuales concluyeron que la reticulación, con o sin pregelatinización, no favorece la prolongación de la liberación de fármacos a partir de comprimidos elaborados con almidón de maíz con 0% de amilosa. Por el contrario, Lenaerts y col. (1991) encontraron que la amilosa, procedente de almidón de maíz, con más bajo nivel de reticulación liberaba la teofilina casi de forma lineal y por un tiempo superior a 15 h. Una patente de estos mismos autores (Mateescu y col., 1995) demostraron resultados similares cuando se modificaba almidón de maíz con alto contenido de amilosa (70%) (Contramid[®]). Posteriormente, Mulhbacher y col. (2001) obtuvieron una serie de derivados de Contramid[®] por un proceso de sustitución, lo que permitió controlar la liberación de fármacos durante un período de hasta 20 horas.

Se han realizado numerosos estudios con Contramid[®], desde la evaluación del mecanismo de liberación de fármacos (Lenaerts y col., 1998), cambios moleculares durante la humectación (Le Bail y col., 1999; Ispas-Szabo y col., 2000), efecto de la degradación enzimática sobre la liberación (Rahmouni y col., 2001), su posible aplicación en implantes para la liberación de proteínas y antibacterianos (Désévaux y col., 2002a,b,c,d), así como su interacción con el agua de la piel (Chauve y col., 2007).

Cury y col. (2008) sintetizaron un excipiente de liberación modificada por reticulación de un almidón con alto contenido en amilosa con trimetafosfato sódico (STMP), un agente de entrecruzamiento no tóxico muy usado en la industria alimentaria. Thérien-Aubin y col. (2007, 2009) investigaron los estados seco e hidratado de almidones con alto contenido en amilosa reticulados con el mismo agente para su uso como matrices hidrofílicas de liberación modificada, encontrando cinética de orden-cero entre 2 y 24h. Además, señalaron una liberación entre 3-4 semanas cuando se utilizan estos almidones como implantes.

Chebli y col. (1999) obtuvieron un nuevo material para prolongar la liberación de fármacos por **sustitución** de los grupos hidroxilos de la amilosa, consiguiendo el mejor control de la liberación con el sustituyente glicidol y un grado de sustitución entre 0.4 y 3.4. Posteriormente, Chebli y Cartilier (2000) demostraron que la fuerza de compresión no tenía un efecto significativo sobre las propiedades de liberación de glicidol-amilosa con un grado de sustitución mayor de 2.7, y que el peso del comprimido era directamente proporcional al tiempo en el que

se liberaba el 90% de los fármacos maleato de clorfeniramina, acetaminofeno y teofilina. Además, los estudios de biodegradación (Chebli y col., 2001) mostraron que este material puede resistir la acción de las α -amilasas.

La introducción de grupos hidroxipropilo tuvo un efecto negativo en las matrices de almidón de maíz céreo en agua, pero mejoró notablemente la capacidad de liberación sostenida de matrices de almidón de maíz normal y con alto contenido en amilosa (70%) (Hylon VII), tanto en medio acuoso como gastrointestinal simulado. Esto parece deberse a que la introducción de grupos hidroxipropilo aumenta la capacidad del almidón para retener agua, lo que hace a los comprimidos menos porosos, impidiendo el ataque de la α -amilasa y, consecuentemente, retardando la liberación del propanol, utilizado como fármaco modelo, en este medio (Onofre y Wang, 2010).

Assad y Mateescu (2010) sintetizaron un nuevo excipiente, en medio acuoso, a partir de carboximetil-almidón modificando el grado de protonación y de sustitución. Así observaron que, mientras la protonación ralentiza la liberación de acetaminofeno, un alto grado de sustitución aumenta la sensibilidad al pH y, por tanto, la liberación del fármaco.

Kulkarni y col. (2013) aislaron diferentes almidones procedentes de la especie *Lagenaria siceraria* (India), que también modificaron por reacción de carboximetilación. Esta modificación introduce hidrofilia y voluminosidad estérica que protege considerablemente al almidón y prolonga la liberación del fármaco ibuprofeno. Sin embargo, este almidón es más sensible a la fermentación colónica.

Mediante reacción química, Li y col. (2012) sintetizaron un almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico (AOS), mejorando la resistencia ácida y enzimática del almidón de partida. Estos autores señalaron la necesidad de un óptimo grado de sustitución y relación de estructura amorfo/cristalina como responsables del control de la liberación del ácido 5-aminosalicílico. Posteriormente, Sweedman y col. (2013) realizaron una interesante revisión de estos almidones, haciendo especial hincapié en la importancia del origen botánico del almidón. Por ejemplo, los almidones de patata modificados con AOS presentan diferentes propiedades de gelatinización, posiblemente debido a la presencia de grupos fosfato.

Seenivasan y col. (2013) modificaron el almidón de patata con ácido acético anhídrido en medio alcalino y, tras los ensayos con el fármaco modelo (glipizida), encontraron adecuado su uso como excipiente para controlar la liberación del fármaco, siendo ésta dependiente de la concentración de acetato de almidón en los comprimidos y de la naturaleza del diluyente empleado.

Por **copolimerización de injerto** con acrilamida sobre almidón de frijoles y almidón de sagú, Singh y Nath (2012a, 2013a) obtuvieron nuevos copolímeros de liberación modificada. Los estudios *in vitro* señalan, en ambos casos, un mecanismo de liberación del antiviral lamivudina no-Fickian (difusión y erosión). Cuando realizan el estudio *in vivo* (conejos), observaron una cinética de absorción de orden uno.

Liu y col. (2013) obtuvieron por **modificación enzimática** un almidón desramificado amorfo como excipiente para comprimidos matriciales hidrófilos. Los estudios de liberación *in*

vitro señalan un mecanismo de liberación Fickian cuya velocidad depende del pH y de la presencia de pancreatina, pero no de la fuerza iónica del medio. También se han realizado modificaciones enzimáticas en el almidón de batata con α -glucanotransferasa (Zhu y Wang, 2014).

Igualmente están disponibles en el mercado **almidones modificados física y químicamente**, como Pregeflo[®], obtenido por un proceso combinado de reticulación, gelatinización y estabilización (Pifferi y col., 1999). Sanghvi y col. (1993) evaluaron el comportamiento tecnológico de estos almidones modificados derivados de la patata y del maíz como excipientes de compresión directa. Concluyen que todas las variedades de Pregeflo[®] exhiben buen flujo. En comparación con Starch 1500[®], presentan mejores características de compactación, mayor tiempo de disgregación y una menor velocidad de liberación cuando se usa paracetamol como fármaco modelo. Los perfiles de disolución obtenidos indican su potencial como excipientes de liberación modificada. Posteriormente, Bonacucina y col. (2007) estudiaron las propiedades mecánicas frente a la compresión de seis de estos derivados con distinto contenido en humedad, concluyendo que, a más alto contenido en humedad, corresponde menor viscosidad, elasticidad y valores de presión de deformación plástica.

También Singh y Nath (2012b, 2013b) usando almidón de frijoles y almidón de sagú, obtuvieron otros excipientes hidrofobicamente modificados, para el control de la liberación de fármacos, por pregelatinización en agua a 70°C y posterior tratamiento químico por acetilación. Como ya ocurriera con los

correspondientes copolímeros de injerto (Sing y Nath, 2012a, 2013a), el mecanismo de liberación de la lavimudina fue difusión no-Fickian y, en el estudio *in vivo*, se apreció una cinética de absorción de orden uno.

A finales de los años 90 nuestro grupo de investigación “Optimización y Producción Farmacéutica”, dirigido por la Prof. Jiménez-Castellanos, inicia una colaboración (Proyectos MAT1998-0488, MAT2001-3874-C02-01 y MAT2004-01599) con el grupo de “Biomateriales”, dirigido por las Prof. Goñi y Gurruchaga de la Facultad de Química de la Universidad del País Vasco, con el objetivo de buscar nuevos materiales poliméricos, por copolimerización de injerto, con potenciales aplicaciones como excipientes de compresión directa y moduladores de la liberación de fármacos en comprimidos matriciales.

La **copolimerización de injerto** se produce cuando reaccionan un sustrato polimérico (almidones sustituidos) y un monómero, para dar lugar a un copolímero con un esqueleto principal y cadenas de polímeros unidas a él a diferentes intervalos (Castellano, 1997). Se trata, por tanto, de un copolímero ramificado, ya que de la cadena principal nace más de una ramificación (Figura 0.3).

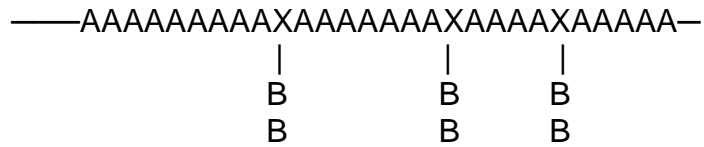


Figura 0.3.- Estructura característica de un copolímero de injerto. A: sustrato polimérico con puntos de anclaje en X; B: monómero.

Estos almidones sustituidos son de gran interés industrial debido a las mejoras significativas en las propiedades del almidón seleccionado. Así, con el injerto de ramas de polímero sintético en un sustrato, se puede conseguir un copolímero con mejores propiedades físicas y químicas que los polímeros de partida o que la mezcla física de ambos (Vázquez y col., 1989; Gurruchaga y col., 1992; Liu y col., 2004).

Inicialmente, el monómero elegido fue el metacrilato de metilo (MMA), que se injertó sobre diferentes polímeros de semisíntesis (hidroxipropilalmidón -HA- y carboximetilalmidón -CA- de patata, hidroxipropilcelulosa -HC- y carboximetilcelulosa -CC-) en medio acuoso, usando cerio como iniciador de la reacción (Castellano y col., 1997). Dependiendo del hidrato de carbono de partida se obtuvieron productos con diferente contenido de polímero acrílico, así como de distinta forma y tamaño de partícula. Los productos obtenidos se sometieron a dos procesos distintos de secado (estufa de vacío -O- y liofilización -L-), los cuales influyeron en las características físicas de los copolímeros sintetizados.

Además de una exhaustiva caracterización físico-química y tecnológica, la Tesis de la Dra. Ferrero (1999) confirmó el uso de estos copolímeros como excipientes de compresión directa para sistemas matriciales de liberación modificada. La evaluación del

mecanismo de liberación del fármaco a partir de estos sistemas puso de manifiesto su comportamiento como matrices inertes.

La combinación de estos copolímeros con tres excipientes comerciales de compresión directa, con el fin de evaluar sus características de fluidez, compresión y liberación de teofilina anhidra centraron la Tesis de la Dra. Miró (2002). La Dra. Bravo (2003) demostró la menor captación de humedad de estos copolímeros, por la presencia de MMA, respecto a los carbohidratos de partida, pudiendo ser catalogados como productos “moderadamente higroscópicos”. Finalmente, la Dra. Ruiz (2005) realizó un estudio *in vivo* que permitió concluir que las formulaciones con los copolímeros HAMMAL, CAMMAO y CAMMAL, a una resistencia a la rotura 90-100 N, prolongan la liberación de teofilina *in vivo*, siendo la prolongación más notoria para la formulación preparada con el copolímero CAMMAL. El comportamiento de estos sistemas se valoró comparativamente con dos especialidades farmacéuticas del mercado español (Theodur[®] y Theolair[®]).

Por otro lado, la combinación del polímero inerte hidroxipropilcelulosa-metacrilato de metilo (HCMMA), en distinta proporción, con polímeros celulósicos comerciales hinchables de distinta viscosidad, grado de sustitución o tipo de sustituyente, permitió al Dr. Escudero (2009) evidenciar la posibilidad de modular la liberación prolongada de teofilina.

Con el fin de demostrar la influencia del origen del almidón de partida sobre las características tecnológicas y de liberación de teofilina en comprimidos, el Dr. Marinich (2008) y la Dra. Casas (2009) sintetizaron y caracterizaron nuevos copolímeros de

almidón e hidroxipropilalmidón de maíz céreo, el primero, y tapioca, la segunda, con metacrilato de etilo (EMA) como monómero más hidrófobo.

Además, nuestro grupo de investigación ha aplicado los polímeros de celulosa hidrofóbicamente modificados para aplicación tópica. Así, la Dra. Claro (2010) demostró que el copolímero HCMMA es un tensoactivo que disminuye la tensión superficial, además de formar un complejo con el tensoactivo no iónico Igepal[®] CO990, si bien, fueron las dispersiones acuosas de HCMMA-Igepal[®] CO520 las que mostraron una región de mayor estabilidad. Asimismo, la Dra. Claro demostró que la presencia de HCMMA es necesaria para alcanzar sistemas gelificados.

BIBLIOGRAFÍA

- Assaad E. y Mateescu M.A. The influence of protonation ratio on properties of carboxymethyl starch excipient at various substitution degrees: Structural insights and drug release kinetics. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010; 394:75–84.
- Barsby T.L., Donald A.M. y Frazier P.J. Starch: Advances in structure and function. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2001.
- Bonacucina G., Cespi M., Misici-Falzi M., y Palmieri G.F. Mechanical characterization of pharmaceutical solids: A comparison between rheological tests performed under static and dynamic porosity conditions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, 67:277–283.
- Bravo I. *Efecto de la humedad sobre las características tecnológicas de copolímeros de almidón y metacrilato de metilo*. Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 2003.
- Casas M. *Nuevos copolímeros de almidón e hidroxipropilalmidón de tapioca como excipientes matriciales de liberación modificada. Aplicación a la tecnología Dome Matrix®*. Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 2009.
- Castellano I. *Estudio de copolímeros de injerto sintetizados para su uso como excipientes de fármacos de liberación controlada en formas orales por compresión directa*. Tesis Doctoral, Universidad del País Vasco, 1997.
- Castellano I., Gurruchaga M. y Goñi I. The influence of drying method on the physical properties of some graft copolymers for

- drug delivery systems. *Carbohydrate Polymers*, 1997, 34:83-89.
- Chauve G., Ravenelle F. y Marchessault R.H. Comparative imaging of a slow-release starch excipient tablet: Evidence of membrane formation. *Carbohydrate Polymers*, 2007, 70:61–67.
 - Chebli C., Cartilier L. y Hartman N.G. Substituted amylose as a matrix for sustained drug release. *Pharmaceutical Research*, 1999, 16(9): 1436-1440.
 - Chebli C. y Cartilier L. Effect of some physical parameters on the sustained drug-release properties of substituted amylose matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000, 193: 167-173.
 - Chebli C., Cartilier L. y Hartman N.G. Substituted amylose as a matrix for sustained-drug release: a biodegradation study. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, 222: 183-189.
 - Claro C. *Caracterización reológica, mecánica y biofarmacéutica de sistemas dispersos hidrofílicos semisólidos elaborados con un copolímero de hidroxipropilcelulosa hidrofóticamente modificado con metacrilato de metilo*. Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 2010.
 - Cubero N., Monferrer A. y Villalta J. (Eds.). *Aditivos alimentarios*. Madrid: Mundi-Prensa, 2002, p. 115-157.
 - Cury B.S.F., Klein S.I. y Evangelista R.C. Modeling a system of phosphated cross-linked high amylose for controlled drug release. Part 1: Synthesis and polymer characterization. *Reactive & Functional Polymers*, 2008, 68:1200–1206.

- Deepika V., Kumar K.J. y Anima P. Isolation and partial characterization of delayed releasing starches of Colocasia species from Jharkhand, India. *Carbohydrate Polymers*, 2013, 96:253– 258.
- Désévaux C., Dubreuil P. y Lenaerts V. Characterization of cross-linked high amylose starch matrix implants. 1. In vitro release of ciprofloxacin. *Journal of Controlled Release*, 2002a, 82: 83-93.
- Désévaux C., Lenaerts V., Girard, C. y Dubreuil, P. Characterization of cross-linked high amylose starch matrix implants. 2. In vivo release of ciprofloxacin. *Journal of Controlled Release*, 2002b, 82: 95-103.
- Désévaux C., Girard C., Lenaerts V. y Dubreuil P. Characterization of subcutaneous Contramid[®] implantation: Host response and delivery of a potent analog of the growth hormone-releasing factor. *International Journal of Pharmaceutics*, 2002c, 232: 119-129.
- Désévaux C., Dubreuil P., Lenaerts V. y Girard C. Tissue reaction and biodegradation of implanted cross-linked high amylose starch in rats. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2002d, 63: 772-779.
- Eliasson A.-C. Interactions between starch and lipids studied by DSC. *Thermochemical Acta*, 1994, 246:343-356.
- Englyst H.N., Kingman S.M. y Cummings J.H. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1992, 46:33-50.
- Escudero J. *Estudio del comportamiento tecnológico y de liberación de sistemas matriciales elaborados con mezclas de*

derivados celulósicos comerciales y de síntesis. Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 2009.

- Fechner P.M., Wartewig S., Kleinebudde P. y Neubert R.H.H. Studies of the retrogradation process for various starch gels using Raman spectroscopy. *Carbohydrate Research*, 2005, 340:2563–2568.
- Ferrero M.C., Velasco M.V., Muñoz-Ruiz A. y Jiménez-Castellanos M.R. Utilización de los almidones en la industria farmacéutica (I). Su papel como diluyente. *Industria Farmacéutica*, 1996, Septiembre/Octubre: 71-74.
- Ferrero M.C., Muñoz N., Muñoz-Ruiz A. y Jiménez-Castellanos M.R. Utilización de los almidones en la industria farmacéutica (II). Su papel como disgregante y aglutinante. *Industria Farmacéutica*, 1997a, Marzo/Abril: 81-85.
- Ferrero M.C., Muñoz-Ruiz A. y Jiménez-Castellanos M.R. Utilización de los almidones en la industria farmacéutica (III). Su papel en liberación controlada. *Industria Farmacéutica*, 1997b, Mayo/Junio: 67-69.
- Ferrero C. *Caracterización tecnológica de nuevos copolímeros acrílicos de celulosa y almidón para sistemas matriciales por compresión directa. Estudio del mecanismo de liberación de teofilina a partir de estas matrices*. Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1999.
- Fredriksson H., Silverio J., Andersson R., Eliasson A. -C. y Åman P. The influence of amylose and amylopectin characteristics on gelatinization and retrogradation properties of different starches. *Carbohydrate Polymers*, 1998, 35:119–134.

- Fredriksson H., Björck I., Andersson R., Liljeberg H., Silverio J., Eliasson A.-C. y Åman P. Studies on α -amylase degradation of retrograded starch gels from waxy maize and high-amylopectin potato. *Carbohydrate Polymers*, 2000, 43:81–87.
- Gidley M. J., Cooke D., Darke A. H., Hoffmann R. A., Russell A. L. y Greenwell P. Molecular order and structure in enzyme-resistant retrograded starch. *Carbohydrate Polymers*, 1995, 28:23–31.
- Gurruchaga M., Goñi I., Valero M. y Guzmán G.M. Graft copolymerization of hydroxylic methacrylates and ethyl acrylate onto amylopectin. *Polymer*, 1992, 33(13): 2860-2862.
- Herman J., Remon J.P. y de Vilder J. Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery: I. Production and characterization of thermally modified starches. *International Journal of Pharmaceutics*, 1989a, 56: 51-63.
- Herman J. y Remon J.P. Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery: II. In vitro drug release evaluation of thermally modified starches. *International Journal of Pharmaceutics*, 1989b, 56: 65-70.
- Herman J. y Remon J.P. Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery: III. Evaluation of sustained-release theophylline formulations based on thermal modified starch matrices in dogs. *International Journal of Pharmaceutics*, 1990, 63: 201-205.
- Hermansson A.-M. y Svegmärk K. Developments in the understanding of starch functionality. *Trends Food Science Technology*, 1996, 7:345-353.

- Huber K.C. y BeMiller J.N. Modified starch: Chemistry and properties A. Bertolini (Ed.), *Starches: Characterization, properties and applications*, CRC Press, Boca Raton, FL. 2009, pp. 145–203.
- Ispas-Szabo P., Ravenelle F., Hassan I., Preda M. y Mateescu M.A. Structure-properties relationship in cross-linked high-amylose starch for use in controlled drug release. *Carbohydrate Research*, 2000, 323: 163-175.
- Jenkins P.J. y Donald A.M. The influence of amylose on starch granule structure. *International Journal Biology Macromolecule*, 1995, 17:315-321.
- Kalichevsky M.T., Orford P.D. y Ring S.G. The retrogradation and gelation of amylopectins from various botanical sources. *Carbohydrate Research*, 1990, 198: 49-55.
- Kulkarni S.D., Sinha B.N. y Kumar K.J. Synthesis, characterization and evaluation of release retardant modified starches of *Lagenaria siceraria* seeds. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2013, 61:396– 403.
- Laovachirasuwan P., Peerapattana J., Srijesdaruk V., Chitropas P. y Otsuka M. The physicochemical properties of a spray dried glutinous rice starch biopolymer. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2010, 78:30–35.
- Le Bail P., Morin F.G. y Marchessault R.H. Characterization of a crosslinked high amylose starch excipient. *International Journal of Biological Macromolecules*, 1999, 26: 193-200.
- Lenaerts V., Dumoulin Y. y Mateescu M.A. Controlled release of theophylline from cross-linked amylose tablets. *Journal of Controlled Release*, 1991, 15: 39-46.

- Lenaerts V., Moussa I., Dumoulin Y., Mebsout F., Chouinard F., Szabo P., Mateescu M.A., Cartilier L. y Marchessault R. Cross-linked high amylose starch for controlled release of drugs: recent advances. *Journal of Controlled Release*, 1998, 53: 225-234.
- Li X., Zhang P., Chen L., Xie F., Li L. y Li B. Structure and colon-targeted releasing property of resistant octenyl succinate starch. *Food Research International*, 2012, 47:246–252.
- Liu G., Hong Y. y Gu Z. Evaluation of amorphous debranched starch as extended-release matrices in tablets. *Carbohydrate Polymers*, 2013, 98:995– 1001.
- Liu Y., Li J., Yang L., Shi Z. y Deng K. Graft copolymerization of methyl methacrylate onto starch using potassium ditelluratocuprate (III). *Journal of Macromolecular Science*, 2004, A41 (9): 1025-1035.
- Marinich J. *Nuevos copolímeros de almidón de maíz céreo y metacrilato de etilo como excipientes para matrices de liberación modificada. Homogeneidad del proceso de síntesis, caracterización tecnológica y mecanismos de liberación.* Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 2008.
- Mateescu M.A., Lenaerts, V., Dumoulin, Y. *Epichlorohydrin or dibromopropanolol/2,3-/used as crosslinker for amylose matrix as sustained release matrix.* Estados Unidos, patente 5,456,921, 1995.
- Miles M.J., Morris V.J., Orfopd P.D. y Ring S.G. The roles of amylose and amylopectin in the gelation and retrogradation of starch. *Carbohydrate Research*, 1985, 135:271-281.

- Miró L. *Efecto de diferentes excipientes de compresión directa sobre las propiedades tecnológicas y de liberación de matrices elaboradas con copolímeros de metacrilato de metilo*. Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 2002.
- Morrison W.R. Starch lipids and how they relate to starch granule structure and functionality. *Cereal Foods World*, 1995, 40:437-446.
- Mulhbacher J., Ispas-Szabo P., Lenaerts V. y Mateescu M.A. Cross-linked high amylose starch derivatives as matrices for controlled release of high drug loadings. *Journal of Controlled Release*, 2001, 76: 51-58.
- Odeku O.A., Schmid, W. y Picker-Freyer, K.M. Material and tablet properties of pregelatinized (thermally modified) *Dioscorea* starches. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 70: 357–371.
- Onofre F.O. y Wang Y.-J. Hydroxypropylated starches of varying amylose contents as sustained release matrices in tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 385: 104–112.
- Peerapattana J., Phuvarit P., Srijesdaruk V., Preechagoon D. y Tattawasart A. Pregelatinized glutinous rice starch as a sustained release agent for tablet preparations. *Carbohydrate Polymers*, 2010, 80:453–459.
- Pifferi G., Santoro P. y Pedrani M. Quality and functionality of excipients. *Il Farmaco*, 1999, 54: 1-14.
- Rahmouni M., Chouinard F., Nekka F., Lenaerts V. y Leroux J.C. Enzymatic degradation of cross-linked high amylose starch tablets and its effect on in vitro release of sodium

- diclofenac. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2001, 51: 191-198.
- Rashid I., Al-Remawi M., Leharne S. A., Chowdhry B.Z. y Badwan A. A novel multifunctional pharmaceutical excipient: Modification of the permeability of starch by processing with magnesium silicate. *International Journal of Pharmaceutics* 2011, 411:18–26.
 - Rowe R.C., Sheskey P.J. y Owen S.C. (Eds.) *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (CD-ROM). Londres: Pharmaceutical Press and American Association, 2004.
 - Ruiz A. *Evaluación de la liberación in vitro-in vivo de teofilina a partir de comprimidos matriciales elaborados con copolímeros de metacrilato de metilo y derivados almidonados*. Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 2005.
 - Russell P.L. The ageing of gels from starches of different amylose/amylopectin content studied by differential scanning calorimetry. *Journal of Cereal Science*, 1987, 6:147-158.
 - Sanghvi P.P., Collins C.C. y Shukla A.J. Evaluation of Preflo[®] modified starches as new direct compression excipients. I. Tableting characteristics. *Pharmaceutical Research*, 1993, 10 (11): 1597-1603.
 - Seenivasan P., Chowdary K.P.R., Reddy C.U. M y Murthy J.S.N. Design and evaluation of glipizide CR tablets employing starch acetate as rate controlling matrix former. *Journal of Pharmacy Research*, 2013, 6:653-655.
 - Shi Y-C. y Seib P.A. The structure of four waxy starches related to gelatinization and retrogradation. *Carbohydrate Research*, 1992, 227:131- 145.

- Shotton E. y Leonard G.S. The effect of intra- and extragranular maize starch on the disintegration of compressed tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1972, 24: 798-803.
- Silverio J., Fredriksson H., Andersson R., Eliasson A.-C. y Åman P. The effect of temperature cycling on the amylopectin retrogradation of starches with different amylopectin unit-chain length distribution. *Carbohydrate Polymers*, 2000, 42:175–184.
- Singh A.V. y Nath L.K. Evaluation of acrylamide grafted moth bean starch as controlled release excipient. *Carbohydrate Polymers*, 2012a, 87:2677– 2682.
- Singh A.V. y Nath L.K. Evaluation of acetylated moth bean starch as a carrier for controlled drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2012b, 50:362– 368.
- Singh A.V. y Nath L.K. Evaluation of microwave assisted grafted sago starch as controlled release polymeric carrier. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2013a, 60 62– 68.
- Singh A.V. y Nath L.K. Evaluation of chemically modified hydrophobic sago starch as a carrier for controlled drug delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2013b, 21: 193–200.
- Sweedman M.C., Tizzotti M.J., Schäfer Ch. y Gilbert R.G. Structure and physicochemical properties of octenyl succinic anhydride modified starches: A review. *Carbohydrate Polymers* 2013, 92:905– 920.
- Tester R.F. y Morrison W.R. Swelling and gelatinization of cereal starches. 1. Effects of amylopectin, amylose and lipids. *Cereal Chemistry*, 1990, 67:551-557.

- Tester R.F., Karkalas J. y Qi X. Starch-composition, fine structure and architecture. *Journal of Cereal Science*, 2004, 39: 151-165.
- Thérien-Aubin H., Janvier F., Baille W.E., Zhu X.X. y Marchessault R.H. Study of hydration of cross-linked high amylose starch by solid state ^{13}C NMR spectroscopy. *Carbohydrate Research*, 2007, 342:1525–1529.
- Thérien-Aubin H. y Zhu X.X. NMR spectroscopy and imaging studies of pharmaceutical tablets made of starch. *Carbohydrate Polymers*, 2009, 75: 369–379.
- Varma Ch. A. K., Panpalia S.G. y Kumar K.J. Physicochemical and release kinetics of natural and retrograded starch of Indian palmyrah shoots. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2014, 66:33–39.
- Vázquez B., Goñi I., Gurruchaga M., Valero M. y Guzmán M.G. A study of the graft copolymerization of methacrylic acid onto starch using the $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{++}$ redox system. *Journal of Polymer Science. Part A: Polymers Chemistry*, 1989, 27: 595-603.
- Visavarungroj N., Herman J. y Remon J.P. Crosslinked starch as sustained release agent. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1990, 16(7): 1091-1108.
- Würzburg O.B. Nutritional aspects and safety of modified food starches. *Nutrition Reviews*, 1986, 44 (2): 74-79.
- Zhu F. y Wang S. Physicochemical properties, molecular structure, and uses of sweetpotato starch. *Trends in Food Science & Technology*, 2014, 36:68-78.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

A la vista de los avances que nuestro grupo de investigación ha realizado en la síntesis y caracterización de nuevos materiales poliméricos, y continuando con esta línea de investigación, los objetivos concretos de nuestro trabajo se centran en:

I.- Evaluar, de forma comparativa, el uso de distintos almidones de maíz modificados como excipientes para compresión directa en el diseño de sistemas matriciales de liberación prolongada.

En este capítulo se prestará especial atención a la evaluación de las propiedades de fluidez y compresión de dos almidones de maíz céreo (MA) injertados con metacrilato de etilo (EMA) sintetizados por nuestro grupo de investigación y desecados por dos procedimientos distintos (estufa de vacío -MAEMAO- y liofilización -MAEMAL-), y dos almidones sintetizados por el laboratorio Roquette, uno pregelatinizado y disponible comercialmente como Lycatab PGS[®], y otro pregelatinizado y reticulado (Lab 1768).

II.-Evaluar el efecto del tipo de polímero, dosis y solubilidad del fármaco en el comportamiento de liberación de los sistemas matriciales bajo estudio.

Este capítulo se centra en determinar cómo afecta al mecanismo y velocidad de liberación, por una parte el tipo de polímero y distintas dosis de fármaco modelo (teofilina 20%, 40%

y 60%), y por otra, la diferente solubilidad de dos fármacos (teofilina y cafeína) en distintos medios de disolución (agua y gradiente de pH), a partir de los sistemas matriciales bajo estudio.

CAPÍTULO I

Evaluación comparativa del uso de distintos almidones de maíz modificados como excipientes para compresión directa en el diseño de sistemas matriciales de liberación prolongada.

INTRODUCCIÓN

Los almidones constituidos exclusivamente por amilopectina se conocen como “waxy” o céreos (*Zea mays*). Se denomina *waxy* a una variedad de plantas que contienen amilopectina pero que son deficientes en amilosa. El término fue usado por primera vez para una especie de maíz que no contenía amilosa, y hace referencia a la apariencia gomosa del grano de maíz (Graybosch, 1998). Choi y Kerr (2003) señalaron que el almidón de maíz céreo muestra un mejor comportamiento en la síntesis que los almidones con un contenido en amilosa alrededor del 25%, debido al mayor peso molecular y, en consecuencia, a la mayor reactividad del mismo. Herman y col. (1989) observaron que la proporción de amilosa/amilopectina existente en el almidón tiene gran influencia en las condiciones de liberación del principio activo, estableciendo que el almidón de maíz céreo (con 100% amilopectina) presenta el mejor potencial para la liberación modificada. Esta aseveración se fundamenta en que los almidones con un 70% de amilosa no forman una capa de gel obstructiva en la superficie de los comprimidos, sino una capa esponjosa y porosa que erosiona fácilmente, resultando una rápida liberación del fármaco. Este comportamiento mejora para almidones con porcentajes del 25% de amilosa, mostrando los almidones libres de amilosa una liberación del fármaco menor del 80% después de 10 h. Otro de los factores que revelan el mejor comportamiento del almidón libre de amilosa es la independencia del tamaño de partícula en el momento de analizar la disolución *in-vitro*. Esto no sucede para los almidones que poseen un 25%

de amilosa, dado que partículas superiores a 90 μm inducen la formación de grietas, lo que resulta en un incremento de la liberación del fármaco. Además, la incorporación de los comprimidos elaborados en un medio ácido no modifica la liberación del almidón libre de amilosa (Herman y Remon, 1989).

Cai y Shi (2010) indicaron que los almidones de maíz y trigo céreos presentan una longitud de cadena media más corta que el almidón de patata céreo. Además, la estructura de la superficie de los gránulos del almidón de maíz céreo es más lisa y delgada que para el almidón de patata normal (Huang y col., 2014).

Herman y Remon (1989) señalaron que la erosión *in vivo* de la capa de gel de sistemas matriciales de almidón de maíz céreo pregelatinizado podría acelerar la liberación del fármaco. Esto se debe a que las propiedades reológicas y estructurales de estos hidrogeles difieren considerablemente de aquellos con alto contenido en amilosa elástica, ya que sus dispersiones acuosas concentradas poseen estructura de gel débil (Bagley y Christianson, 1982; Evans y Lips, 1990). Por todo ello, se han utilizado distintos procedimientos para incrementar la fuerza del gel de almidón y, consecuentemente, modificar las cinéticas de liberación.

Entre ellas están:

a) entrecruzamientos químicos (Gluck-Hirsh y Kokini, 1997) o almidones modificados por **sustitución** como el recientemente obtenido por Bai y col. (2014) a partir del almidón de maíz céreo nativo.

b) hidrólisis enzimática y retrogradación como el recientemente obtenido por Shi y col. (2013) a partir del almidón de maíz céreo por tratamiento por depolimerización y retrogradación a temperatura ambiente para obtener almidón resistente. Te Wierik y col. (1993a) obtuvieron un nuevo material de almidón de maíz céreo previamente gelatinizado, tras someterlo a hidrólisis y posterior precipitación (retrogradación), filtración y lavado con etanol. El material resultante se caracterizó por presentar un área superficial elevada, excelentes propiedades de aglutinación en seco (Te Wierik y col., 1994), y un buen control de la liberación del fármaco por un mecanismo de relajación polimérica (Te Wierik y col., 1993b). Estos autores señalaron el uso de este excipiente como una nueva alternativa farmacéutica en el diseño de formas de dosificación de liberación prolongada utilizando teofilina como fármaco modelo.

c) combinación con polímeros hidrofílicos macromoleculares (Sánchez y col., 1995), cuyo efecto parece ser muy dependiente tanto del tipo de material gomoso y almidón como de las concentraciones aplicadas y condiciones de preparación (BeMiller, 2011). Michailova y col. (2001) demostraron que el almidón de maíz céreo pregelatinizado térmicamente influye de forma importante tanto en la velocidades de penetración del agua como en la liberación del fármaco molsidomina a partir de las matrices formadas cuando se mezcla con HPMC, como consecuencia de la estructura específica de la molécula de amilopectina y de las relaciones en la interfase entre los gránulos de almidón hinchados y el derivado celulósico lineal.

Heyman y col. (2013) señalaron que la transición conformacional de la goma xantano no influyó en la gelatinización de diferentes almidones céreos (maíz, patata, maíz modificado químicamente y arroz), pero sí que afectó a su comportamiento pregelatinizado. En un estudio posterior, estos autores (Heyman y col., 2014) describieron el distinto efecto de la goma xantano y goma guar sobre los gránulos de almidón de maíz céreo nativo. Así, mientras la primera inhibió la alteración del gránulo del almidón, la segunda no mostró esta propiedad. Como consecuencia, observaron grandes diferencias en los perfiles de pregelatinización, así como en las distribuciones de tamaño de partícula.

Como se ha señalado en los objetivos, el primer capítulo se centra en la evaluación comparativa del uso de distintos almidones de maíz modificados como excipientes de compresión directa para el diseño de sistemas matriciales de liberación prolongada. La caracterización tecnológica de estos materiales poliméricos incluye una serie de ensayos que tienden a evaluar el tamaño y forma de sus partículas, las propiedades de fluidez y la conducta de compresión de los sólidos, con el objetivo de garantizar el uso de estos materiales en la elaboración de comprimidos por compresión directa (Rime y col., 1997).

Para ello, los productos utilizados en este estudio son un almidón de maíz pregelatinizado comercial (Lycatab PGS[®]), un almidón de maíz pregelatinizado y reticulado (Lab 1768), ambos suministrados por el Laboratorio Roquette, y unos copolímeros sintetizados por nuestro grupo de investigación (MAEMA),

constituidos por el carbohidrato almidón de maíz céreo (MA) y el monómero de injerto metacrilato de etilo (EMA).

Tanto el almidón como el metacrilato de etilo tienen un gran interés farmacéutico, ya que son biocompatibles y atóxicos.

Los carbohidratos se encuentran ampliamente extendidos en la naturaleza formando parte de las estructuras de plantas o como reserva metabólica, en el caso del almidón.

El almidón es un sólido blanco, neutro, insoluble, seco, sin olor, ni sabor. Su fórmula molecular es $(C_6H_{10}O_5)_n$ donde $n = 300-1000$.

El metacrilato de etilo es un líquido de olor característico, insoluble en agua, con un punto de ebullición de $118^{\circ}C$, unas características únicas de estabilidad y una gran facilidad de copolimerización (Goñi y col., 1983; Greim y col., 1995; McDowell, 1996; Athawale y Rathi, 1997; Andersen, 2002).

Puesto que los almidones de distinta procedencia no pueden intercambiarse indistintamente para un uso farmacéutico determinado (Tester y col., 2004; Nabais y col., 2007), en nuestro estudio utilizaremos, como almidón de partida, un almidón de maíz de tipo "waxy" o céreo (*Zea mays*), con aproximadamente < 1 % de amilosa (Jenkins y Donald, 1995; Buléon y col., 1998; Graybosch, 1998; Mathew y Dufresne, 2002). Al tener mayor cantidad de amilopectina, presenta un incremento en las propiedades de hinchamiento, así como una viscosidad alta, pero sin formar gel.

Este almidón de maíz se injertó, mediante una reacción de polimerización por vía radicalaria, con metacrilato de etilo

(Marinich y col., 2009), obteniéndose el copolímero de injerto denominado MAEMA.

Goñi y col. (1984) y Vázquez y col. (1992) establecieron como parámetros críticos de la reacción de polimerización de injerto de metacrilatos sobre derivados de almidón los siguientes: medio acuoso, para obtener un mayor rendimiento de la misma; fuente de luz constante, por influir en la fotoactivación del ión cerio (IV) usado como iniciador; atmósfera de nitrógeno, ya que la presencia de oxígeno inhibe la polimerización (Gurruchaga y col., 1989), y tiempo de reacción fijado en 4 h con el fin de alcanzar la máxima eficacia en la misma (Vázquez y col., 1987).

Estos copolímeros obtenidos por reacción de polimerización (MAEMA) se sometieron a dos procesos de desecación diferentes: estufa de vacío (derivado MAEMAO) y liofilización (derivado MAEMAL). También se sometieron a un proceso de molturación con el objeto de obtener partículas de un tamaño adecuado.

En relación a los dos almidones del Laboratorio Roquette utilizados en este estudio, Lycatab PGS[®] contiene un 24% de amilosa, por lo que tiende a la formación de gel, mientras que Lab 1768, al ser tipo “waxy” (100% amilopectina), no es capaz de formar geles y presenta una mayor viscosidad.

Lycatab PGS[®] ha sido especialmente desarrollado como aglutinante para granulación vía húmeda y se ha comercializado como excipiente en formulación de comprimidos de ibuprofeno (Laboratorio Roquette, 2014), aunque sus buenas propiedades de fluidez y sus propiedades aglutinantes permiten su aplicación también en compresión directa.

MATERIALES Y MÉTODOS

1.- Materias primas

Los polímeros objeto de estudio del presente trabajo son:

- Almidón de maíz (contenido en amilosa del 24%) totalmente pregelatinizado (Lycatab PGS[®], Roquette Laisa España S.A., Barcelona, España).
- Almidón de maíz (contenido en amilopectina del 100%) pregelatinizado y reticulado (Lab 1768, Roquette, Lestrem, Francia).
- Copolímeros de síntesis obtenidos por copolimerización de injerto de almidón de maíz céreo (contenido en amilopectina del 100%) con metacrilato de etilo y desecado por estufa a vacío (derivado MAEMAO) o liofilización (derivado MAEMAL).

Todos los productos se mantuvieron en condiciones constantes de temperatura y humedad (20°C y 40% de humedad relativa).

2.- Métodos

2.1.- Análisis granulométrico

Los productos objeto de este estudio se sometieron a un análisis granulométrico por tamización en cascada (Tamizadora Retsch Vibro, Haan, Alemania). Para ello, se utilizaron tamices calibrados (Cisa, Barcelona, España) de 500, 355, 250, 180, 125, 90, 63, 45, 38 μm de luz de malla. El proceso se continuó en el tiempo hasta que, en un intervalo de cinco minutos, las partículas que atraviesan el tamiz representaron menos del 0,2% del peso del material (Gómez-Amoza, 1997).

2.2.- Morfología de las partículas

La superficie y la morfología de las partículas se evaluaron por medio de microfotografías tomadas en un microscopio electrónico de barrido Philips XL-30 (Eindhoven, Holanda) con un voltaje de aceleración de 10 kV. Las muestras se prepararon previamente recubriéndolas con oro en un equipo evaporador (Edwards, Pirani 501, West Sussex, Reino Unido).

2.3.- Densidad aparente de partícula (Real Farmacopea Española, 2011)

Se empleó un picnómetro de helio Ultrapycnometer 1000 (Quantachrome, Boyton Beach, Estados Unidos). El volumen de la muestra, de peso conocido, se determinó mediante lecturas de

presión del gas inerte utilizado (helio). Los resultados corresponden a la media de tres replicados.

2.4.- Contenido en humedad

La determinación de la cantidad de humedad inicial de las muestras (500 mg) se llevó a cabo en una balanza de infrarrojo (Mettler Toledo, Zürich, Suiza). Las muestras se calentaron a 50 °C, debido a la labilidad de los productos, hasta que la variación de peso fue inferior a 0,2 mg/s. Las medidas se hicieron por triplicado.

2.5.-Determinación de las propiedades de fluidez (Real Farmacopea Española, 2011)

Para su evaluación se utilizaron dos métodos:

2.5.1.- Método indirecto

Medidas de volumen aparente

Tiene por objetivo determinar, bajo condiciones definidas, los volúmenes aparentes antes y después de sedimentar, la capacidad de sedimentación y las densidades aparentes de sólidos divididos.

Se realizaron en un equipo de sedimentación (Vol-I SBS, Barcelona, España) utilizando una probeta de 250 ml, graduada en intervalos de 2 ml, y para un peso de muestra de 50g. Tras

asegurar la probeta en su soporte, se determinó el volumen aparente sin sedimentar o volumen bruto (V_0). Tras efectuar 10, 500 y 1250 golpes, se determinaron los correspondientes volúmenes V_{10} , V_{500} y V_{1250} . Cuando la diferencia entre V_{500} y V_{1250} fue superior a 2 ml, se aplicaron 1250 golpes más (V_{2500}). El ensayo se realizó por triplicado.

A partir de estos valores, se calculó la densidad aparente, la densidad por asentamiento, el índice de compresibilidad (USP 37) y el índice de Hausner (USP 37).

$$\text{Índice de Compresibilidad} = \left(\frac{V_0 - V_f}{V_o} \right) \times 100$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{V_0}{V_f}$$

siendo V_0 y V_f el volumen bruto y el volumen final sedimentado, respectivamente.

Ambos índices constituyen una forma eficaz, sencilla y rápida de determinar las propiedades de fluidez de un sólido pulverulento (Abdullah y Geldart, 1999; Schüssele y Bauer-Brandl, 2003). En la Tabla I.1 se resume el comportamiento de fluidez de los sólidos de acuerdo con los valores de estos índices.

Tabla I.1.- Escala de fluidez (USP 37)

Índice de compresibilidad (%)	Fluidez	Índice de Hausner
≤10	Excelente	1,00-1,11
11-15	Buena	1,12-1,18
16-20	Adecuada	1,19-1,25
21-25	Aceptable	1,26-1,34
26-31	Pobre	1,35-1,45
32-37	Muy pobre	1,46-1,59
>38	Extremadamente pobre	>1,6

2.5.2.- Método directo

Capacidad de flujo

Este ensayo tiene por objetivo determinar la capacidad que tienen los sólidos para fluir verticalmente, bajo condiciones definidas.

El estudio de la velocidad de flujo se efectuó mediante un sistema que constituye una patente de aplicación de nuestro grupo de investigación (Muñoz-Ruiz y Jiménez-Castellanos, 1993). Se utilizó un embudo de vidrio, con un diámetro interno de 10 mm y un ángulo de 30° con respecto a la vertical y uno de acero inoxidable de diámetro interno de 10 mm y con un semi-ángulo de 20° en relación a la vertical. Una balanza de precisión (Mettler LJ16, Zürich, Suiza) conectada a un ordenador permitió, mediante un programa adecuado, la adquisición y tratamiento de los datos. Los resultados se expresan como la media de tres determinaciones en g/s.

2.6.- Elaboración de los lotes de comprimidos

Los sólidos se pesaron individualmente en una balanza analítica (Sartorius CP224S, Göttingen, Alemania) y los comprimidos se elaboraron, tras alimentación manual, por medio de una máquina de comprimir excéntrica (Bonals AMT 300, Barcelona, España) instrumentada (Muñoz-Ruiz y col., 1995), provista de punzones planos de 12 mm de diámetro y a una velocidad de 30 ciclos/min.

La profundidad de carga de la matriz se ajustó para obtener comprimidos de 500 mg de peso. Se aplicó una presión máxima de compresión para obtener comprimidos con una resistencia a la rotura de 140-150 N.

Con objeto de registrar las condiciones de compresión, se elaboraron cuatro comprimidos para cada uno de los materiales. A continuación, se procedió a la elaboración de los lotes correspondientes a cada producto bajo estudio con la máquina descrita.

2.7.- Caracterización de los lotes de comprimidos

Transcurridas 24 h desde su elaboración, cada uno de los lotes se sometió a los siguientes ensayos:

2.7.1.- Ensayo de uniformidad de masa (Real Farmacopea Española, 2011)

Se determinó, individualmente, el peso de veinte comprimidos escogidos al azar en una balanza analítica (Sartorius CP224S, Göttingen, Alemania) y, a partir de los resultados, se

obtuvo el peso medio, la desviación estándar y el coeficiente de variación de peso. Según la Real Farmacopea Española (2011), no más de dos unidades pueden desviarse del peso medio en un porcentaje mayor del 5% para comprimidos de peso superior a 250 mg. Además, ninguna unidad podrá desviarse en más del doble de este porcentaje.

2.7.2.- Dimensiones

El espesor y diámetro de diez comprimidos se determinó con la ayuda de un equipo Erweka GmbH (Heusenstamm, Alemania) (rango de medida 0-25 mm y precisión 0,001 mm). Con los resultados obtenidos, se calculó la media y la desviación estándar de las dimensiones.

2.7.3.- Ensayo de resistencia a la rotura (Real Farmacopea Española, 2011)

Este ensayo tiene como finalidad la determinación de la fuerza necesaria para provocar la rotura de los comprimidos por fractura tangencial. Se llevó a cabo sobre diez comprimidos utilizando un equipo Erweka GmbH (Heusenstamm, Alemania).

2.7.4.- Ensayo de friabilidad (Real Farmacopea Española, 2011)

Se evaluó la pérdida de peso por friabilidad de veinte comprimidos. El ensayo se llevó a cabo en un equipo Erweka TA (Heusenstamm, Alemania) durante 4 minutos a 25 r.p.m. Los resultados se expresaron como porcentaje de pérdida de peso.

2.7.5.- Ensayo de disgregación (Real Farmacopea Española, 2011)

Se utilizó un equipo Erweka ZT3 (Heusenstamm, Alemania), que cumple las especificaciones establecidas en la Real Farmacopea Española (2011). El ensayo se llevó a cabo sobre seis comprimidos, sin discos, y utilizando 800 ml de agua desionizada y desgasificada a 37°C como medio de disgregación.

2.7.6.- Porosimetría de intrusión-extrusión de mercurio (Real Farmacopea Española, 2011)

Con el fin de definir la estructura porosa de los comprimidos se realizaron estudios de porosimetría por intrusión-extrusión de mercurio utilizando un equipo Autopore IV 9510 (Micromeritics, Madrid, España). Los ensayos se llevaron a cabo en las siguientes condiciones:

- Portamuestras: penetrómetro capilar de 3 cm³ de volumen
- Cantidad de muestra ensayada: se fijó para obtener una intrusión de mercurio del 20-90% del capilar (dos comprimidos)
- Ángulo de contacto del mercurio: 130°
- Tensión superficial del mercurio: 485 erg/cm²
- Intervalo de presiones: 0,1-60000 psi
- Densidad del mercurio: 13,5335 g/ml
- Número de replicados: 2

2.8.- Análisis estadístico

Con el fin de establecer las diferencias de comportamiento en cuanto a densidad aparente de partícula, pérdida de peso por infrarrojos (IR) y parámetros de compresión entre las distintas mezclas, se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA) de un factor mediante el programa SPSS versión 14.0. En los casos en los que se detectaron diferencias entre las medias, se realizaron comparaciones múltiples por parejas (a posteriori) mediante la prueba de Bonferroni, que puso de manifiesto las medias de grupo significativamente diferentes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.- Análisis granulométrico

En la Tabla I.2 se recogen los resultados del análisis granulométrico correspondiente a los materiales bajo estudio.

Tabla I.2.-Parámetros obtenidos a partir del análisis granulométrico de los distintos materiales.

Material	Media (μm)	Coefficiente de Asimetría	Coefficiente de Curtosis
Lycatab PGS[®]	148 (78)	1,34	4,38
Lab 1768	132 (73)	2,05	9,25
MAEMAO	150 (135)	1,58	2,20
MAEMAL	158 (135)	1,50	2,06

Se puede observar que los derivados MAEMA presentan un tamaño medio de partícula ligeramente superior al de Lycatab PGS[®] y Lab 1768, y una distribución más amplia (Figuras I.3 y I.4), como refleja su mayor desviación estándar.

Coincidiendo con Marinich y col. (2009), los copolímeros MAEMA muestran una distribución leptocúrtica (valores positivos del coeficiente de curtosis) y asimétrica (valor de coeficiente de asimetría alejado de cero) (Staniforth, 2004). La molturación a la que se someten estos derivados homogeneiza la distribución, de

forma que no se detectan diferencias relevantes en cuanto al método de secado (Marinich y col., 2009).

Los almidones del Laboratorio Roquette muestran igualmente distribución leptocúrtica y asimétrica, especialmente el almidón Lab 1768.

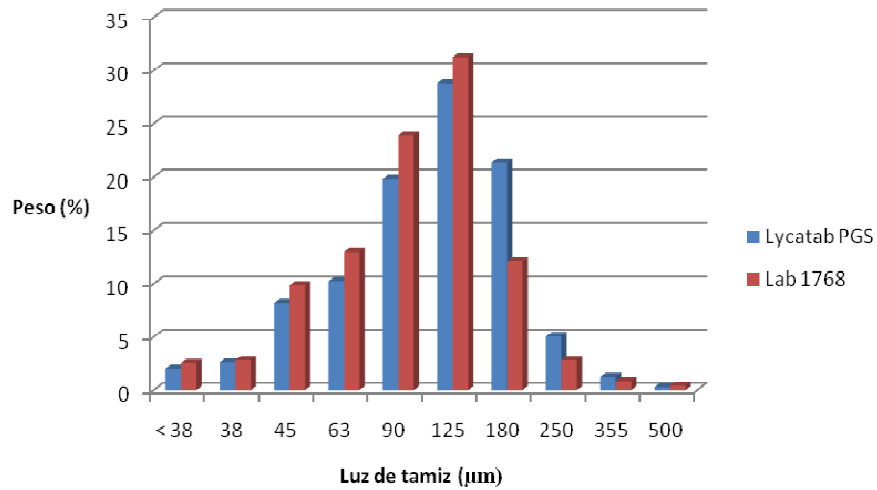


Figura I.3.- Análisis granulométrico de Lycatab PGS® y Lab 1768.

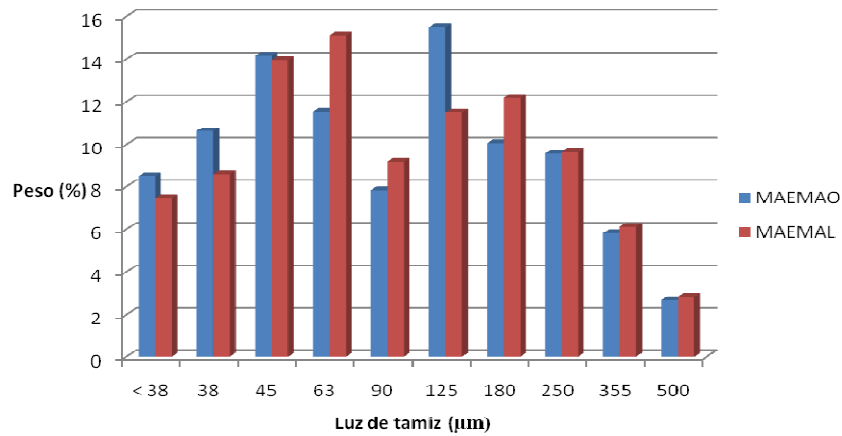


Figura I.4.- Análisis granulométrico de MAEMAO y MAEMAL.

2.- Morfología de las partículas

Para evaluar las características morfológicas y de textura superficial de las partículas, se obtienen las microfotografías de campo y de partículas individuales de cada uno de los materiales en estudio (Figuras I.5-I.8).

La Figura I.5 muestra las microfotografías obtenidas para Lycatab PGS[®]. Se puede observar cómo la pregelatinización del excipiente conduce a partículas de forma irregular, con distinto tamaño y superficie rugosa. Presentan asimismo algunas oquedades y, en ningún caso, se observan aglomeraciones de las partículas. Esta morfología coincide con la descrita por Yan y Zhengbiao (2010) para almidones pregelatinizados por extrusión.

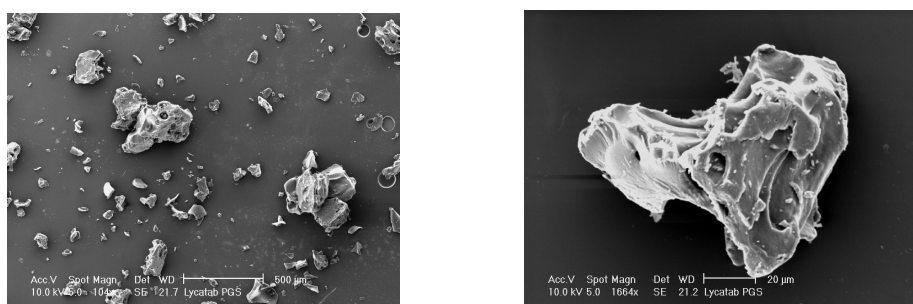


Figura I.5.- Microfotografías correspondientes a Lycatab PGS[®].

La Figura I.6 muestra las microfotografías correspondientes al derivado Lab 1768. La reticulación añadida en este excipiente respecto a Lycatab PGS[®], conduce igualmente a una morfología irregular con un contorno poco definido, pero con superficie lisa. No se observan aglomerados, si bien las partículas aparecen como fraccionadas.

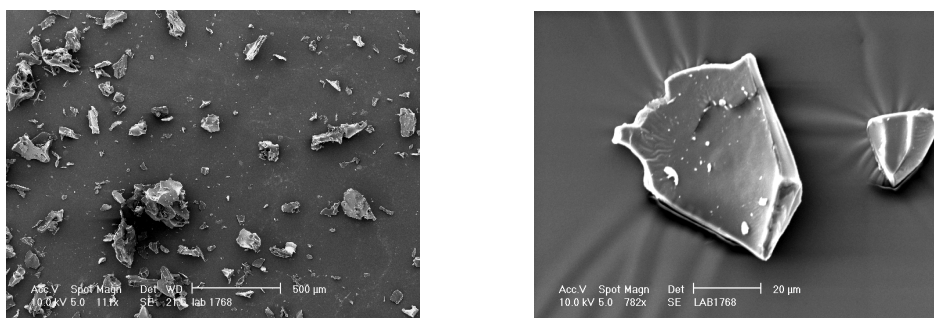


Figura I.6.- Microfotografías correspondientes a Lab 1768.

En relación con la metodología de desecación, y coincidiendo con Marinich y col. (2009), no se vislumbra diferencias morfológicas entre MAEMAO y MAEMAL (Figuras I.7 y I.8). La copolimerización de injerto y la molturación a la que se sometieron estos copolímeros da lugar a partículas redondeadas y aglomeradas con contornos irregulares y un gran número de oquedades. Así mismo, el mayor porcentaje de partículas finas justificaría la mayor aglomeración observada en estos copolímeros de injerto.

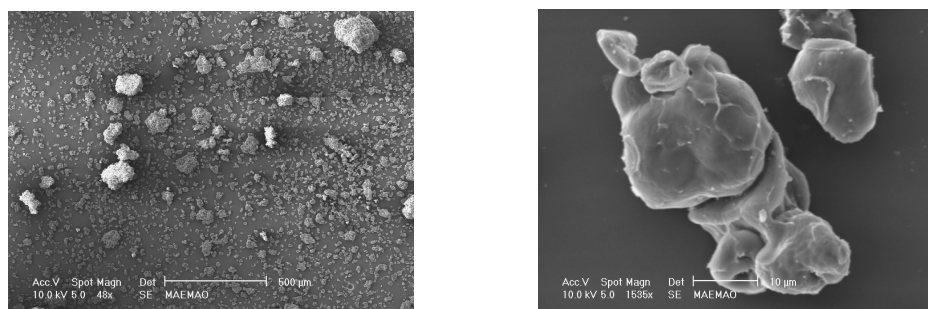


Figura I.7.- Microfotografías correspondientes a MAEMAO.

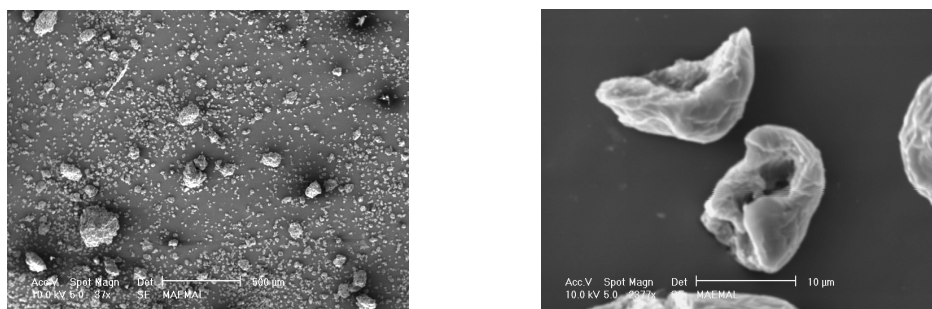


Figura I.8.- Microfotografías correspondientes a MAEMAL.

3.- Densidad aparente de partícula

Los valores de densidad aparente de partícula se muestran en la Tabla I.3. Lycatab PGS[®] y Lab 1768 poseen valores significativamente más altos que los copolímeros de injerto (Apéndice, $p < 0,0085$). Esto podría justificarse por la reacción de copolimerización. La introducción de las cadenas de EMA injertadas incrementa el volumen, lo que hace que la densidad sea menor.

Por otro lado, la densidad de Lab 1768 es significativamente superior a la de Lycatab PGS[®] (Apéndice, $p < 0,0085$). Probablemente, el proceso de reticulación de Lab 1768 origina una estructura más compacta y de mayor densidad.

En cuanto a los productos de nueva síntesis, se observa que MAEMAO y MAEMAL presentan valores de densidad idénticos (Apéndice, $p > 0,0085$), por lo que se confirma, coincidiendo con Marinich y col. (2009), que el método de secado no afecta a la densidad de estos productos.

Los coeficientes de variación, en todos los casos, son inferiores al 0,5 % (Real Farmacopea Española, 2011).

Tabla I.3.- Valores medios de densidad aparente de partícula (g/cc) y pérdida de peso (%) por balanza de infrarrojo para los distintos materiales bajo estudio.

Material	Lycatab PGS®	Lab 1768	MAEMAO	MAEMAL
Densidad (g/cc)	1,446 (0,001)	1,489 (0,006)	1,230 (0,001)	1,230 (0,001)
Pérdida peso (%)	6,96 (0,03)	7,99 (0,05)	1,96 (0,02)	1,94 (0,01)

4.- Contenido de humedad

El secado de los productos farmacéuticos se considera un paso crítico en muchos procesos tecnológicos, puesto que se establece un contenido límite de agua (Darcy y Buckton, 1997), de ahí la importancia de determinar el contenido en agua de las muestras. En la Tabla I.3 se recoge el porcentaje de pérdida de peso obtenido para los distintos productos a 50°C. Esta disminución de peso se asocia a la pérdida de agua a dicha temperatura (Castellano y col., 1997).

Se observa que los copolímeros de nueva síntesis presentan un porcentaje de pérdida de peso significativamente inferior (Apéndice, $p < 0,0085$) que los productos pregelatinizados, lo que indica un menor contenido en humedad. Esto podría deberse a la hidrofobia del monómero, metacrilato de etilo (EMA), usado en la copolimerización de injerto, que disminuye la captación de agua por parte del copolímero. Bravo-Osuna y col. (2005) pusieron de manifiesto que la presencia de metacrilato de metilo (MMA) en copolímeros de almidón e hidroxipropilalmidón

de patata disminuye la absorción de agua del copolímero en comparación con los carbohidratos de partida, catalogando a los copolímeros como productos moderadamente higroscópicos.

Como ya pusieron de manifiesto Marinich y col. (2009), el método de secado no afecta significativamente (Apéndice, $p > 0,0085$) a la capacidad de absorción de agua de los copolímeros de nueva síntesis.

En cuanto a los derivados comerciales, Lab 1768 presenta un mayor contenido en humedad que Lycatab PGS (Apéndice, $p < 0,0085$), lo que podría atribuirse a su mayor contenido en amilopectina.

5.- Determinación de las propiedades de fluidez

La mayoría de las etapas de los procesos farmacéuticos (secado, molturación, tamización, mezclado, compactación, etc.), conllevan la manipulación de material pulverulento, por lo que la evaluación de las propiedades de fluidez de los sólidos pulverulentos es un aspecto fundamental a tener en cuenta en el control de calidad de las materias primas (Guerin y col., 1999; Jivraj y col., 2000).

Como se ha señalado en la metodología, existen dos tipos de métodos para determinar la fluidez de un producto: métodos indirectos y métodos directos.

5.1.- Método indirecto

Medidas de volumen aparente

En la Tabla I.4 se recogen los parámetros característicos de las medidas de volumen aparente.

Atendiendo a los valores de los índices de compresibilidad y de Hausner, se puede observar que la variedad Lycatab PGS[®] presenta pobres propiedades de fluidez, la variedad Lab 1768 presenta muy pobres propiedades de fluidez y los derivados MAEMA presentan aceptables propiedades de fluidez.

Tabla I.4.- Medidas de volumen aparente (Volumen aparente, V_0 ; volumen por asentamiento, V_{1250} ó V_{2500} ; índice de compresibilidad, %C; índice de Hausner, IH).

Material	V_0 (ml)	V_{1250} (ml)	V_{2500} (ml)	%C	IH
Lycatab PGS [®]	116 (1)	---	85 (1)	27	1,36
Lab 1768	155 (1)	---	106 (2)	32	1,46
MAEMAO	111 (2)	83 (1)	---	25	1,34
MAEMAL	115 (3)	88 (1)	---	23	1,31

Los datos obtenidos respecto al %C e IH ponen de manifiesto que no existen diferencias importantes en relación al método de secado en el caso de los derivados MAEMA, como cabría esperar por las similares características de sus partículas.

El mayor tamaño de partícula y la mayor simetría en la distribución de tamaños del producto Lycatab PGS[®] (Tabla I.2, Figura I.3) podrían justificar sus ligeras mejores propiedades de fluidez en relación con el producto Lab 1768.

5.2.- Método directo

Capacidad de flujo

Las medidas de volumen aparente permiten diferenciar dos grupos de materiales en cuanto a sus características de fluidez. Sin embargo, estos resultados no se corroboran con la determinación de la velocidad de flujo a través de un embudo de acero y un embudo de vidrio (Tabla I.5). Nuestro grupo de investigación ya ha evidenciado la falta de correlación entre los resultados de fluidez con los métodos indirectos y directos, justificado porque los primeros son ensayos estáticos a diferencia de los segundos que son dinámicos (Velasco y col., 1994).

Se considera que un polvo fluye bien cuando la velocidad de flujo es igual o superior a 10 g/s (Guyot, 1978; Delacourte-Thibaut y col., 1982). De todos los productos sometidos a este estudio, sólo Lycatab PGS[®] fluye a través del sistema de medida, aunque sólo en el embudo de vidrio sobrepasó el límite de 10 g/s (Tabla I.5). Esta diferencia de velocidad podría atribuirse al distinto diseño del embudo, que influye en las características de descarga del polvo. A pesar de que Lab 1768 tiene un tamaño medio de partícula muy similar al de Lycatab PGS[®], Lab 1768 no fluye, lo que podría atribuirse a su mayor contenido en partículas pequeñas y distribución más asimétrica (Tabla I.2, Figura I.3). El

mejor comportamiento de fluidez de Lycatab PGS[®] puede también apreciarse en el gráfico de velocidad de flujo (Figura I.9), donde se registra una gran linealidad para este producto.

Los derivados MAEMA presentan partículas con cavidades y contornos irregulares, como ya se apreció en las microfotografías (Figuras I.7 y I.8). Esto aumenta el área de contacto entre las partículas e incrementa el número de interacciones a nivel macroscópico (interacciones mecánicas) y microscópico (fuerzas de van der Waals) (Kaerger y col., 2004), situación que dificulta las propiedades de fluidez de estos copolímeros. Sin embargo, ésta no puede ser la única causa ya que, como apreciamos en las Figura 1.5 correspondiente a Lycatab PGS[®], este derivado también muestra forma irregular. La distribución más amplia y el mayor porcentaje de partículas de pequeño tamaño (Figura I.4) que muestran los copolímeros de injerto, provoca además la aparición de fuerzas electrostáticas que retardan la fluidez (Paronen y Juslin, 1983; Pifferi y col., 1999). De hecho, las partículas de estos copolímeros quedaban adheridas a las paredes del embudo. Así, Abdullah y Geldart (1999) indican que, cuando un sólido está dominado por partículas finas, las fuerzas interparticulares, como las fuerzas de Van der Waals, impiden el flujo de estos materiales.

En consonancia con lo expuesto anteriormente, no se vislumbran diferencias en cuanto al método de secado de estos copolímeros (Tabla I.5).

Tabla I.5.- Capacidad de flujo de los materiales bajo estudio.

Material	V Flujo acero (g/s)	V Flujo vidrio (g/s)
Lycatab PGS®	4,46 (0,29)	14,03 (0,67)
Lab 1768	No fluye	No fluye
MAEMAO	No fluye	No fluye
MAEMAL	No fluye	No fluye

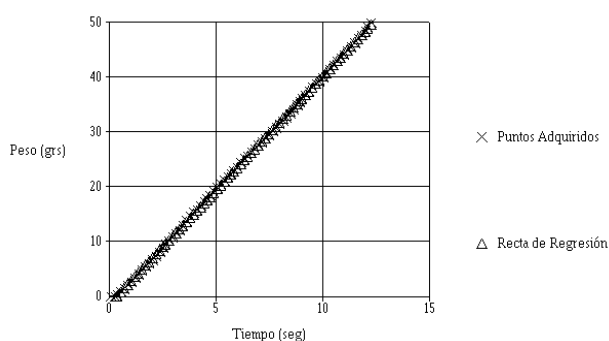


Figura I.9.- Curva de velocidad de flujo en embudo de vidrio de Lycatab PGS®.

6.- Elaboración de los lotes de comprimidos

En la Tabla I.6 se recogen los parámetros característicos de compresión (Doelker, 1978; Jarvinen y Juslin, 1981) de los productos en estudio. Como ya se ha señalado en la metodología, los productos se comprimen a una presión suficiente para obtener comprimidos a una resistencia a la rotura de 140-150 N y garantizar así una adecuada integridad mecánica.

Evaluando los registros de compresión de los productos (Tabla I.6), se puede observar que la presión máxima del punzón

superior (P_{sup}) necesaria para obtener los comprimidos a la resistencia a la rotura fijada es, en todos los casos, inferior a 130 MPa. Puede apreciarse asimismo que los derivados MAEMA precisan mayor presión que Lycatab PGS[®] y Lab 1768 (Apéndice, $p < 0,0085$) para obtener comprimidos con la misma resistencia a la rotura, ya que estos últimos, al ser pregelatinizados, tienen una mayor capacidad de deformación. A su vez, el derivado O precisa mayor presión que el derivado L (Apéndice, $p < 0,0085$), como ya señalaron Marinich y col. (2009). En cuanto a los polímeros del Laboratorio Roquette, Lab 1768 es el que necesita una presión menor (Apéndice, $p < 0,0085$), ya que la reticulación mejoraría la capacidad de compactación.

Los derivados MAEMA muestran valores de coeficiente de lubricación (R) significativamente superiores (Apéndice, $p < 0,0085$) a los de Lycatab PGS[®] y Lab 1768, no detectándose diferencias significativas (Apéndice, $p > 0,0085$) en cuanto al método de secado. En cualquier caso, los valores de R permanecen por debajo del límite propuesto por Bolhuis y Lerk (1973) para excipientes de compresión directa, lo que hace pensar en la necesidad de añadir un lubricante en una formulación posterior.

Tabla I.6.- Parámetros de registro de los ciclos de compresión para los distintos productos bajo estudio: presión máxima aplicada por el punzón superior (P_{sup}), coeficiente de lubricación (R), fuerza máxima de eyección (F_{eyec}), trabajo de rozamiento de Juslin (W_{roz}), trabajo de expansión (W_{exp}), trabajo neto aparente de Juslin (W_{na}) y plasticidad (PI).

Material	P_{sup} (MPa)	R	F_{eyec} (N)	W_{roz} (J)	W_{exp} (J)	W_{na} (J)	PI (%)
Lycatab PGS®	106,83 (1,24)	0,571 (0,001)	802,69 (24,59)	4,722 (0,261)	0,400 (0,026)	12,238 (0,070)	96,84 (0,20)
Lab 1768	83,44 (1,06)	0,505 (0,005)	1056,96 (26,31)	5,604 (0,133)	0,189 (0,019)	11,139 (0,056)	98,33 (0,17)
MAEMAO	128,45 (4,55)	0,870 (0,035)	310,88 (44,66)	1,335 (0,370)	0,099 (0,013)	16,674 (0,297)	99,41 (0,67)
MAEMAL	114,02 (2,06)	0,883 (0,028)	245,32 (25,57)	1,253 (0,270)	0,012 (0,005)	16,654 (0,108)	99,93 (0,03)

Los valores de fuerza máxima de eyección se mantuvieron por debajo de 750 N en el caso de los copolímeros MAEMA, límite señalado por Bolhuis y Lerk (1973) para los excipientes de compresión directa. De nuevo, no se detectan diferencias significativas (Apéndice, $p > 0,0085$) en cuanto al método de secado. En el caso de Lycatab PGS® y Lab 1768, los valores de fuerza de eyección superan los 750 N, lo que corrobora las pobres propiedades de lubricación de estos materiales.

Un comportamiento similar se vislumbró en lo concerniente al trabajo de rozamiento de Juslin (W_{roz}), siendo Lycatab PGS® y Lab 1768 los que presentan valores significativamente más altos (Apéndice, $p < 0,0085$). Probablemente, el carácter más anguloso de las partículas de estos derivados explica la alta fricción observada entre las partículas y entre éstas y la cámara de compresión.

El trabajo de expansión (W_{exp}) tiene en cuenta la totalidad del proceso de recuperación elástica durante la descompresión, es decir, la tendencia a la deformación elástica rápida. Lycatab PGS[®] y Lab 1768 presentan valores mayores que los derivados MAEMA, lo que significa que su recuperación elástica es mayor, al tratarse de productos pregelatinizados; no mostrando los derivados MAEMA diferencias significativas entre el derivado O y L (Apéndice, $p > 0,0085$). La presencia de oquedades en estas partículas podría favorecer la absorción de la deformación elástica (Ferrero y Jiménez-Castellanos, 2002).

Lycatab PGS[®] y Lab 1768 muestran valores de trabajo neto aparente significativamente inferiores (Apéndice, $p < 0,0085$) a los derivados MAEMA, como cabría esperar atendiendo a sus mayores trabajos de rozamiento y expansión. En el caso de los copolímeros, el trabajo neto aparente fue similar para los dos derivados (Apéndice, $p > 0,0085$).

Por último, los derivados MAEMA presentan un porcentaje de plasticidad significativamente superior (Apéndice, $p < 0,0085$) a Lycatab PGS[®] y Lab 1768.

A la vista de los resultados obtenidos podríamos señalar que, a pesar de que los productos Lycatab PGS[®] y Lab 1768 precisan menor presión para obtener la resistencia a la rotura fijada, sus peores propiedades de lubricación, recuperación elástica y plasticidad convierten a los copolímeros de síntesis en excipientes con mejores características de compresión.

7.- Caracterización de los lotes de comprimidos

En la Tabla I.7 se recogen los resultados correspondientes a los ensayos generales de comprimidos.

Todos los comprimidos cumplen los requisitos propuestos por la Real Farmacopea Española (2011) en lo que concierne al ensayo de uniformidad de masa. Los comprimidos elaborados con Lycatab PGS[®] y Lab 1768 muestran valores inferiores para el coeficiente de variación de peso respecto a los comprimidos elaborados con los derivados MAEMA.

Tabla I.7.- Ensayos generales de los comprimidos correspondientes a los distintos productos estudiados: peso, espesor, diámetro, resistencia a la rotura (RR), friabilidad (F) y tiempo de disgregación ($t_{disgreg}$).

Material	Peso (mg)	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	RR (N)	F (%)	$t_{disgreg}$ (min)
Lycatab PGS[®]	497 (2) CV=0,39%	4,012 (0,007)	12,286 (0,023)	141 (19)	1,62	>30
Lab 1768	496 (1) CV=0,30%	4,464 (0,018)	12,273 (0,024)	150 (21)	1,64	>30
MAEMAO	487 (6) CV=1,21%	4,510 (0,008)	12,265 (0,017)	147 (15)	1,42	>30
MAEMAL	487 (5) CV=1,12%	4,547 (0,005)	12,229 (0,029)	146 (16)	1,41	>30

La determinación del espesor y diámetro de los comprimidos revela valores entre 4–4,5 mm y 12,2–12,3 mm, respectivamente.

El ensayo de resistencia a la rotura confirma el intervalo de valores buscado para los productos en estudio (140-150 N), aunque las altas desviaciones estándar obtenidas indican una gran dispersión en los datos. Los valores de friabilidad obtenidos para estos materiales son, en todos los casos, superiores al 1%, límite señalado por la Real Farmacopea Española (2011). La friabilidad ligeramente inferior de los derivados MAEMA podría asociarse a la mayor cantidad de partículas pequeñas (Figura I.4), que actuarían como puente de unión interparticular (Paronen y Juslin, 1983; Wong y Pilpel, 1990; Fichtner y col., 2005), y a su mayor capacidad de compactación.

Los comprimidos elaborados con los productos en estudio muestran tiempos de disgregación superiores a 30 minutos, similar al encontrado para Preflo[®], un almidón comercial utilizado como diluyente de compresión directa para comprimidos de liberación prolongada (Sanghvi y col., 1993).

7.1. Porosimetría de intrusión-extrusión de mercurio

Los parámetros correspondientes a los ensayos de porosimetría de intrusión-extrusión de mercurio se agrupan en la Tabla I.8. Lycatab PGS[®] y Lab 1768 muestran, comparativamente con los derivados MAEMA, mayor porosidad y diámetro medio de poro, siendo Lab 1768 el que presenta valores más elevados.

En cuanto a los comprimidos elaborados con los copolímeros y, coincidiendo con Marinich y col. (2009), el derivado secado en estufa a vacío presenta una porosidad similar y un ligero mayor diámetro y mediana de diámetro de poro que su correspondiente derivado liofilizado.

Tabla I.8.- Parámetros del ensayo de porosimetría de intrusión-extrusión de mercurio de comprimidos elaborados a partir de los productos bajo estudio.

Material	Área porosa total (m²/g)	Porosidad (%)	Diámetro medio de poro (nm)	Mediana de diámetro de poro (nm)
Lycatab PGS[®]	16,073 (0,266)	28,2 (0,4)	66,1 (0,2)	6399,2 (52,0)
Lab 1768	13,559 (0,303)	35,8 (0,8)	110,9 (4,0)	7449,1 (78,9)
MAEMAO	29,689 (0,288)	25,6 (0,5)	38,8 (1,4)	1004,2 (26,3)
MAEMAL	36,034 (0,384)	25,7 (0,4)	32,2 (0,4)	830,7 (16,5)

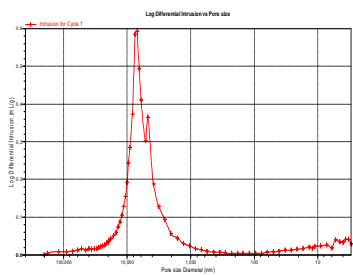
Los derivados MAEMA presentan valores superiores de área porosa total con respecto a los otros productos, siendo el derivado liofilizado el que presenta el valor mayor, en consonancia con su mayor contribución de poros pequeños.

La clasificación del tamaño de los poros es un tópico importante, materiales porosos con porosidades similares, pero con poros de diferentes tamaños y geometría, se comportan de forma distinta bajo las mismas condiciones. La IUPAC establece que poros con un diámetro entre 2-50 nm son mesoporos y aquellos que presentan un diámetro superior a 50 nm son macroporos (Zdravkov y col., 2007). De acuerdo con el diámetro medio de poro obtenido (Tabla I.8), los comprimidos elaborados con Lycatab PGS[®] y Lab 1768 presentan macroporos, y los comprimidos de los derivados MAEMA presentan mesoporos.

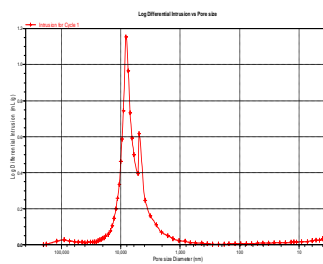
Por último, la Figura I.10 refleja los perfiles de distribución de tamaño de poro, donde se aprecia un perfil unimodal para

todos los productos, como destacan Carli y col. (1984) para matrices elaboradas a partir de polímeros acrílicos, y Ferrero y Jiménez-Castellanos (2002) y Marinich y col. (2009) para copolímeros de hidroxipropilalmidón de patata y metacrilato de metilo y almidón e hydroxipropilalmidón de maíz céreo con metacrilato de etilo, respectivamente. La Figura I.10 refleja asimismo un desplazamiento de la mediana hacia valores más bajos en los comprimidos correspondientes a los copolímeros en relación con los comprimidos elaborados con Lycatab PGS® y Lab 1768, lo que estaría en consonancia con el incremento en el área porosa total observada para los productos copolimerizados (Tabla I.8). Una tendencia similar se vislumbró al comparar el método de secado en los productos MAEMA, siendo el derivado liofilizado el que presenta mediana menor y mayor valor de área porosa total.

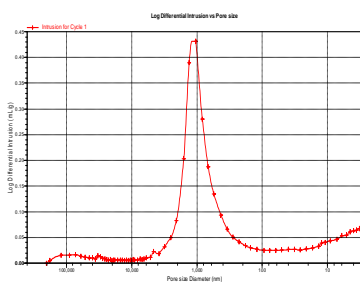
Lycatab PGS®



Lab 1768



MAEMAO



MAEMAL

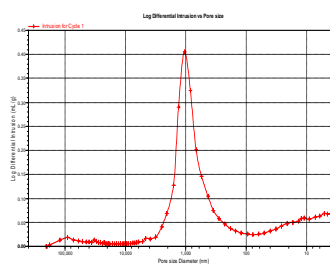


Figura I.10.- Distribución porosimétrica correspondiente a los comprimidos elaborados con los productos bajo estudio.

CONCLUSIONES

1.- El tipo de modificación del almidón influye de forma importante en las características granulométricas del producto obtenido, mientras que el método de secado apenas induce diferencias en dichas propiedades. Aunque los derivados Lycatab PGS[®] y Lab 1768 son más densos que los derivados MAEMA, sólo Lycatab PGS[®] presentó buenas características de fluidez.

2.- En lo concerniente a las características de compresión, Lycatab PGS[®] y Lab 1768 precisan menor presión para obtener comprimidos con la resistencia a la rotura fijada. No obstante, sus peores propiedades de lubricación y recuperación elástica convierten a los copolímeros de síntesis en excipientes con mejores características de compresión.

3.- Todos los comprimidos mostraron tiempos de disgregación superiores a 30 minutos. Además, se caracterizaron por una distribución porosimétrica unimodal, con presencia de mesoporos en el caso de los derivados MAEMA y de macroporos en los productos Lycatab PGS[®] y Lab 1768.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdullah E.C. y Geldart D. The use of bulk density measurements as flowability indicators. *Powder Technology*, 1999, 102:151-165.
- Andersen F.A. Amended final report on the safety assessment of ethyl methacrylate. *International Journal of Toxicology*, 2002, 21:63-79.
- Athawale V.D. y Rathi S.C. Synthesis and characterization of starch-polymethacrylic acid graft copolymers. *Journal Applied of Polymer Science*, 1997, 66(7):1399-1403.
- Bagley E.B. y Christianson D.D. Swelling capacity of starch and its relationship to suspension viscosity – effect of cooking time, temperature, and concentration. *Journal of Texture Studies*, 1982, 13:115–126.
- Bai Y., Kaufman R.C., Wilson J.D. y Shi Y.C. Position of modifying groups on starch chains of octenylsuccinicanhydride-modified waxy maize starch. *Food Chemistry*, 2014, 153:193–199.
- BeMiller J.N. Pasting, paste, and gel properties of starch-hydrocolloid combinations. *Carbohydrate Polymers*, 2011: 86: 386-423.
- Bolhuis G.K. y Lerk C.F. Comparative evaluation of excipients for direct compression. *Pharmaceutical Weekblad*, 1973, 108: 469-481.
- Bravo-Osuna I., Ferrero C. y Jiménez-Castellanos, M.R. Water sorption-desorption behaviour of methyl methacrylate-starch copolymers: effect of hydrophobic graft and drying method.

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2005, 59: 537-548.

- Buléon A., Colonna P., Planchot V. y Ball S. Starch granules: structure and biosynthesis. *International Journal of Biological Macromolecules*, 1998, 23: 85-112.
- Cai L. y Shi Y.-C. Structure and digestibility of crystalline short-chain amylose from debranched waxy wheat, waxy maize, and waxy potato starches. *Carbohydrate Polymers*, 2010, 79:1117–1123.
- Carli F., Capone G., Colombo I., Magarotto L. y Motta A. Surface and transport properties of acrylic polymers influencing drug release from porous matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 1984, 21: 317-329.
- Castellano I., Gurruchaga M. y Goñi I. The influence of drying method on the physical properties of some graft copolymers for drug delivery systems. *Carbohydrate Polymers*, 1997, 34: 83-89.
- Choi S.G. y Kerr W.L. Effects of chemical modification of wheat starch on molecular mobility as studied by pulsed ¹H-NMR. *Lebensmittel-Wissenschaft Und-Technologie*, 2003, 51:1-8.
- Darcy P. y Buckton G. The influence of heating/drying on the crystallisation of amorphous lactose after structural collapse. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 158: 157-164.
- Delacourte-Thibaut A., Guyot J.C. y Traisnel M. Formulation technologique des comprimés. Etablissement de fiches techniques. *Science et Technique Pharmaceutique*, 1982, 11(3): 131-140.

- Doelker E. Physique de la compression. Intérêt et limite des machines instrumentées pour l'optimisation de la formulation. *Pharmaceutical Acta Helvetiae*, 1978, 53:1-7.
- Evans I.D. y Lips A. Concentration dependence of the linear elastic behaviour of model microgel dispersions. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 1990, 86: 3413–3417.
- Ferrero C. y Jiménez-Castellanos M.R. The influence of carbohydrate nature and drying methods on the compaction properties and pore structure of new methyl methacrylate copolymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 2002, 248: 157-171.
- Fichtner F., Rasmuson A. y Alderborn G. Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, 292: 211-225.
- Gluck-Hirsh J.B. y Kokini J.L. Determination of the molecular weight between crosslinks of waxy maize starches using the theory of rubber elasticity. *Journal of Rheology*, 1997, 41:129–139.
- Gómez-Amoza J.L. Sólidos pulverulentos. En Vila Jato, J.L. (Ed.). *Tecnología Farmacéutica. Vol. I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*. Madrid: Síntesis, 1997, p.75-142.
- Goñi I., Gurruchaga M., Valero M. y Guzmán G.M. Graft polymerisation of acrylic monomers onto starch fractions. I. Effect of reaction time on grafting methyl methacrylate onto

amylose. *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition*, 1983, 21 (8): 2573-2580.

- Goñi I., Gurruchaga M., Valero M. y Guzmán G.M. Graft polymerisation of acrylic monomers onto starch fractions. III. Effect of carbohydrate structure. *Journal of Polymer Science*, 1984, 22: 1327-1333.
- Graybosch R.A. Waxy wheats: origin, properties, and prospects. *Trends in Science and Technology*, 1998, 9: 135-142.
- Greim H., Ahlers J., Bias R., Broecker B., Hollander H., Gelbke H.P., Jacobi S., Klimisch H.J., Mangelsdorf I., Mayr W., Schöng N., Stropp G., Stahnecker P., Vogel R., Weber C., Ziegler-Skylakakis K. y Bayer E. Assessment of structurally related chemicals: toxicity and ecotoxicity of acrylic acid alkyl esters (acrylates), methacrylic acid and methacrylic alkyl esters (methacrylates). *Chemosphere*.1995, 31:2637-2659.
- Guerin E., Tchoreloff P., Leclerc B., Tanguy D., Deleuil M. y Couarraze G. Rheological characterization of pharmaceutical powders using tap testing, shear cell and mercury porosimeter. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, 189: 91-103.
- Gurruchaga M., Goñi I., Vázquez M.B., Valero M. y Guzmán G.M. An approach to the knowledge of the graft polymerization of acrylic monomers onto polysaccharides using Ce (IV) as initiator. *Journal of Polymer Science*, 1989, 27: 149-152.
- Guyot J.C. Critères technologiques de choix des excipients de compression directe. *Science et Technique Pharmaceutique*, 1978, 7(10): 551-559.

- Herman J., Remon J.P. y De Vilder J. Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. I. Production and characterisation of thermally modified starches. *International Journal of Pharmaceutics*, 1989, 56: 51-63.
- Herman J. y Remon J.P. Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. II. In vitro drug release evaluation of thermally modified starches. *International Journal of Pharmaceutics*, 1989, 56: 65–70.
- Heyman B., De Hertogha, D., Van der Meeren, P., Depypere, P. y Dewettinck, K. Influence of xanthan transition on the rheological properties of waxy starches. *Carbohydrate Polymers*, 2013, 96: 568– 577.
- Heyman B., De Vos W.H., Depypere F., Van der Meeren P. y Dewettinck K. Guar and xanthan gum differentially affect shear induced breakdown of native waxy maize starch. *Food Hydrocolloids*, 2014, 35: 546-556.
- Huang J., Chenb Z., Xua Y., Lia H., Liua S., Yanga D. y Schols H.A. Comparison of waxy and normal potato starch remaining granules after chemical surface gelatinization: Pasting behavior and surface morphology. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 102: 1001– 1007.
- Jarvinen M.J. y Juslin M.J. Evaluation of force-displacement measurements during one-sided powder compaction in a die; the influence of friction with the die wall and of the diameter of punches and die on upper and lower punch pressure. *Powder Technology*, 1981, 28: 115.

- Jenkins P.J. y Donald A.M. The influence of amylose on starch granule structure. *International Journal of Biology Macromolecule*, 1995, 17(6): 315-321.
- Jivraj M., Martini L.G. y Thomson C.M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science and Technology Today*, 2000, 3 (2): 58-63.
- Kaerger J.S., Edge S. y Price, R. Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2004, 22: 173-179.
- Laboratorio Roquette [en línea]. <http://www.roquette-pharma.com> Septiembre, 2014.
- Marinich J.A., Ferrero C. y Jiménez-Castellanos, M.R. Graft copolymers of ethyl methacrylate on waxy maize starch derivatives as novel excipients for matrix tablets: Physicochemical and technological characterisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009, 72: 138-147.
- Mathew A.P. y Dufresne A. Plasticized waxy maize starch: effect of polyols and relative humidity on material properties. *Biomacromolecules*, 2002, 3: 1101-1108.
- McDowell G.R. The fractal crushing of granular materials. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 1996, 44 (12):2079-2102.
- Michailova V., Titeva St., Kotsilkova R., Krusteva E. y Minkov E. Influence of hydrogel structure on the processes of water penetration and drug release from mixed hydroxypropylmethyl

cellulose/thermally pregelatinized waxy maize starch hydrophilic matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, 222:7-17.

- Muñoz-Ruiz A. y Jiménez-Castellanos M.R. Integrated system of data acquisition for measure of flow rate. *Pharmaceutical Technology International Biopharmaceutics*, 1993, 8(4): 21-29.
- Muñoz-Ruiz A., Gallego R., del Pozo M., Jiménez-Castellanos M.R. y Domínguez-Abascal J. A comparison of three methods of estimating displacement on an instrumented single punch tablet machine. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1995, 21: 215-227.
- Nabais T., Brouillet F., Kyriacos S., Mroueh M., Amores da Silva P., Bataille B., Chebli C. y Cartilier L. High-amylose carboxymethyl starch matrices for oral sustained drug-release: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, 65: 371-378.
- Paronen P. y Juslin M. Compressional characteristics of four starches. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1983, 35 (10): 627-635.
- Pifferi G., Santoro P. y Pedrani M. Quality and functionality of excipients. *Il Farmaco*, 1999, 54: 1-14.
- Real Farmacopea Española 4ª ed. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2011.
- Rime A., Massuelle D., Kubel F., Hagemann H. y Doelker E. Compressibility and compactibility of powdered polymers: poly (vinyl chloride) powders. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1997, 44: 315-322.

- Sánchez L., Torrado S. y Lastres J.L. Gelatinized/freeze-dried starch as excipient in sustained release tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, 115:201–208.
- Sanghvi P.P., Collins C.C. y Shukla A.J. Evaluation of Preflo[®] modified starches as new direct compression excipients. I. Tableting characteristics. *Pharmaceutical Research*, 1993, 10 (11):1597-1603.
- Schüssele A. y Bauer-Brandl A. Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopeia. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 257: 301-304.
- Shi M., Chen Y., Yu S. y Gao Q. Preparation and properties of RS III from waxy maize starch with pullulanase. *Food Hydrocolloids*, 2013, 33:19-25.
- Staniforth J. Análisis del tamaño de las partículas en Farmacia. En Aulton M.E. (Ed.). *La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Madrid: Elsevier, 2004, p. 154-167.
- Te Wierik G.H.P., Eissens A.C., Besemer A.C. y Lerk C.F. Preparation, characterization and pharmaceutical application of linear dextrans. I. Preparation and characterization of amyloextrin, metastable amyloextrins and metastable amylose. *Pharmaceutical Research*, 1993a, 10(9): 1274-1279.
- Te Wierik G.H.P., Van der Veen J., Eissens A.C. y Lerk C.F. Preparation, characterization and application of linear dextrans. Part VI. General applicability and mechanism of programmed release from amyloextrin tablets. *Journal of Controlled Release*, 1993b, 27: 9-17.
- Te Wierik G.H.P., Eissens A.C. y Lerk C.F. Preparation, characterization and pharmaceutical application of linear

- dextrins. V. Study on the binding properties of amylopectin, metastable amylopectin and metastable amylose. *International Journal of Pharmaceutics*, 1994, 102: 81-90.
- Tester R.F., Karkalas J. y Qi X. Starch-composition, fine structure and architecture. *Journal of Cereal Science*, 2004, 39: 151-165.
 - USP 37. Toronto: Webcom Limited, 2014.
 - Vázquez B., Goñi I., Gurruchaga M., Valero M. y Guzmán M.G. Graft polymerization of acrylic monomers onto starch fractions. IV. Effect of reaction time on the grafting of butyl acrylate onto amylose. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 1987, 25: 719-725.
 - Vázquez B., Goñi I., Gurruchaga M., Valero M. y Guzmán M.G. Synthesis and characterization of graft copolymers of methacrylonitrile/methacrylate mixtures onto amylopectin by the ceric ion method. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 1992, 30: 1541-1548.
 - Velasco M.V., Muñoz-Ruiz A., Monedero M.C., Muñoz N. y Jiménez-Castellanos M.R. Evaluation of an adequate method of estimating flowability according to powder characteristics. *International Journal of Pharmaceutics*, 1994, 103: 155-161.
 - Wong L.W. y Pilpel N. The effect of particle shape on the mechanical properties of powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 1990, 59: 145-154.
 - Yan H. y Zhengbiao G.U. Morphology of modified starches prepared by different methods. *Food Research International*, 2010, 43: 767–772.

- Zdravkov B.D., Čermák J.J., Šefara M. y Janků J. Pore classification in the characterization of porous materials: A perspective. *Central European Journal of Chemistry*, 2007, 5(2): 385-395.

CAPÍTULO II

Evaluación del efecto del tipo de polímero, dosis y solubilidad del fármaco en el comportamiento de liberación de los sistemas matriciales bajo estudio.

INTRODUCCIÓN

Siempre que se desarrolla una nueva forma farmacéutica sólida, es necesario garantizar que el principio activo (p.a) que contiene se libera de una manera apropiada (Costa y Sousa Lobo, 2001). De ahí que la liberación del p.a. sea un área de particular importancia en el campo de la tecnología farmacéutica, que tradicionalmente se ha enfocado hacia el intestino delgado en formulaciones para administración oral, aunque actualmente otras zonas se perfilan interesantes (cavidad bucal, estómago, intestino grueso...). Esto ha llevado al desarrollo de nuevas metodologías, formulaciones más complejas y al diseño de materiales capaces de modificar la liberación del principio activo, tanto la velocidad como el lugar de liberación (Zambito y col., 2005).

En el caso particular de los sistemas de liberación modificada, el excipiente polimérico desempeña una importante función, aportando las características claves para la liberación de los fármacos. Así, el efecto del material polimérico sobre la liberación depende de sus propiedades físico-químicas y de las variables que intervienen en la formulación y en la elaboración de la forma farmacéutica (Ceballos y col., 2005).

Entre las diversas alternativas estudiadas para obtener sistemas de liberación modificada, los comprimidos matriciales y, en particular los obtenidos por compresión directa (Pather y col., 1998), presentan un elevado interés debido a que tienen notables ventajas en cuanto a sus costes de producción así como en su facilidad de elaboración (Jivraj y col., 2000).

Existen diferentes tipos de sistemas matriciales, siendo los de mayor interés los sistemas matriciales hidrófilos e inertes (Chebli y col., 2001; Jamzad y col., 2005; Pringels y col., 2005). En los sistemas matriciales inertes, el p.a. disuelto difunde a través de la estructura porosa de la matriz. Sin embargo, en los sistemas matriciales hidrófilos, el p.a. difunde a través de la capa de gel formada en la superficie del comprimido, que será más o menos susceptible a la erosión dependiendo de las características fisicoquímicas del polímero. Así, la interacción de diferentes variables controlará la liberación del p.a., ocasionando diferentes perfiles de liberación (Sujja-Areevath y col., 1998; Efentakis y Politis, 2006).

Para evidenciar la liberación de los fármacos de las formas farmacéuticas se recurre al ensayo de disolución *in vitro*, que ha sido reconocido como un elemento clave en el desarrollo de las mismas, si bien no siempre refleja el comportamiento *in vivo* debido a una serie de factores fisiológicos y/o patológicos que afectan a la liberación del fármaco (Sako y col., 2002).

Con el fin de cuantificar la liberación del fármaco a partir de las formas farmacéuticas se recurre a distintos modelos cinéticos. El carácter amorfo o cristalino del fármaco, su tamaño de partícula, solubilidad y concentración en la forma de dosificación pueden influir en la cinética de liberación. Así, un p.a. soluble incorporado en una matriz hidrófila se libera principalmente por difusión, mientras que en el caso de un p.a. con baja solubilidad, la erosión de la matriz podría ser el principal mecanismo de liberación (Costa y Sousa Lobo, 2001; Saylor y col., 2007). Sin embargo, la contribución de cada mecanismo sobre el proceso

global de liberación del p.a. no está sólo influenciado por la solubilidad del fármaco, sino también por las propiedades físico-químicas y mecánicas de la barrera gelosa que se forma alrededor del comprimido (Hodsdon y col., 1995). Así, varios estudios señalan el impacto que la concentración de polímero, diluyentes, agentes osmóticos y variables del proceso tienen sobre las propiedades físico-químicas de las matrices hidrófilas (Said y Al-Shora, 1980; Kim, 1995; Khan y Jiabi, 1998; Zaghloul y col., 2001). En el caso de las matrices inertes la liberación del fármaco depende de factores como la naturaleza y la cantidad de polímero, dosis y solubilidad del fármaco, tamaño de partícula del polímero y del fármaco, presencia de otros excipientes y la porosidad y tortuosidad del comprimido (Salomon y Doelker, 1980).

Este capítulo se centra, pues, en evaluar cómo influye el tipo de polímero, dosis y solubilidad del fármaco en el mecanismo y en la velocidad de liberación de los sistemas matriciales bajo estudio. Como p.a. poco hidrosoluble se seleccionó teofilina anhidra, que ha sido ampliamente usado por nuestro grupo de investigación. Se valorará el efecto de tres dosis de teofilina anhidra (20, 40 y 60%) y se seleccionará una dosis determinada con el fin de comparar las características de liberación cuando se usa como fármaco cafeína anhidra a la misma dosis, seleccionada por ser otro derivado de las xantinas bastante soluble en agua. Ambos fármacos son candidatos para sistemas de liberación modificada. En la Tabla II.1 se aprecia una comparativa de las principales propiedades de los mismos.

Tabla II.1.- Comparación entre teofilina anhidra y cafeína anhidra.

	Teofilina anhidra	Cafeína anhidra
Fórmula molecular	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂
Peso molecular	180,164 g/mol	194,19 g/mol
pK _a (Erdociain y Houin, 1998)	8,6	8,4
Punto de fusión (Ottinger y col., 1965)	268-273 ^o	233~234 ^o
Biodisponibilidad	100%	100%
Vida media	8 h	8 h
Solubilidad 15-25 °C (ml/g) (Real Farmacopea Española, 2011)	100-1000	30-100

Teofilina anhidra

La teofilina (Figura II.1) es un derivado de la xantina principalmente utilizado como broncodilatador en el tratamiento sintomático del asma bronquial leve y el bronco espasmo reversible, que pueden presentarse asociados a la bronquitis crónica, el enfisema y otras enfermedades pulmonares obstructivas (Fairshter y col., 1985; Whitehurst y col., 1996; Suihko y col., 1997; Villegas y col., 1998). Es un fármaco que se absorbe bien vía oral, aunque a veces produce irritación de las mucosas y presenta un margen terapéutico estrecho. Por tanto, y con el objetivo de evitar una biodisponibilidad variable o incompleta, la teofilina es un buen candidato para formulaciones de liberación modificada, siendo imprescindible la búsqueda de nuevos y efectivos sistemas de este tipo (Said y Al-Shora, 1980; Buckton y col., 1988; Munday y Fassihi, 1995; Álvarez-Lorenzo y

col., 1998; Ceballos y col., 2005; Szepes y col., 2007; Mastiholimath y col., 2007). Actualmente existen en el mercado español, entre otras, las siguientes especialidades farmacéuticas de liberación modificada: PULMENO[®] de Artis Pharma; THEODUR[®] de Vegal Farmacéutica; TEROMOL[®] de Aldo Unión, etc. (Catálogo de Medicamentos, 2014).

Desde un punto de vista físico-químico, la teofilina se presenta como un polvo blanco cristalino. De acuerdo con la Real Farmacopea Española (2011), es poco soluble en agua, y esta solubilidad apenas varía a los distintos pHs (Shangraw, 1988). Asada y col. (2004) la catalogan como p.a. semicristalino al observar picos agudos en el difractograma de rayos X.

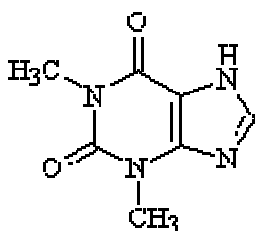


Figura II.1.- Estructura química de la molécula de teofilina anhidra.

Las buenas características de compresión atribuidas a la teofilina anhidra parecen ser el resultado de la forma acicular de sus partículas y de la deformación plástica que sufren éstas durante la formación de las uniones interparticulares que dan como resultado la formación del comprimido (Vachon y Chulia, 1999). La teofilina anhidra se transforma en teofilina monohidrato a humedades relativas elevadas, disminuyendo la velocidad de

disolución dependiendo del grado de hidratación, ya que la teofilina hidratada es menos soluble que la anhidra (Sheffer y Higuchi, 1963). Otsuka y col. (2013) han demostrado recientemente el papel de los excipientes en la resistencia a la rotura y liberación de teofilina anhidra de comprimidos sometidos a elevadas humedades relativas (96%).

En relación al tipo de polímero, Yoon y col. (2007) demostraron que el proceso de secado de almidones de maíz céreo amorfo afectó tanto a las características de compresión como al hinchamiento de los comprimidos. Señalan que las cadenas desecadas a baja temperatura (40°C) tuvieron más tiempo para reasociarse durante el proceso de secado que aquellas desecadas a alta temperatura (105°C). Cuando los polvos se secaron por liofilización, los comprimidos elaborados con ellos se caracterizaron por una mayor capacidad de compresión y rigidez que los secados en estufa. La liberación de teofilina a partir de los comprimidos elaborados con almidón desecado a alta temperatura fue similar a la obtenida en comprimidos de polvos liofilizados, y ésta mucho más lenta que cuando se secaron a 40°C. Yoon y col. (2009) justificaron la liberación de teofilina a partir de comprimidos matriciales obtenidos con almidón de maíz céreo pregelatinizado porque el aumento cristalino inducido por la retrogradación a 30°C conduce a matrices gelosas más densas, lo que conlleva un tamaño de poro más pequeño que obstaculizaría el hinchamiento y consecuente liberación del fármaco. Además, los comprimidos elaborados con almidón pregelatinizado mostraron una red gelosa con mayor resistencia enzimática que el almidón sin

pregelatinizar, gracias a la formación de puentes de hidrógeno intra e intermoleculares de las cadenas de amilopectina durante la retrogradación.

Pringels y col. (2005) señalaron que sólo las matrices de las mezclas nebulizadas de Amioca[®] (almidón de maíz con amilopectina) / Carbopol[®] 974P (polímero acrílico) a las proporciones 85/15 y 90/10 fueron capaces de controlar la liberación de teofilina en agua por un período superior a 12 h. Estos autores concluyen que es necesaria una concentración óptima del polímero acrílico que permita una alta resistencia a la erosión y, por tanto, una lenta liberación del fármaco. Geresh y col. (2004) realizaron un estudio con el fin de determinar el efecto del tipo de almidón (maíz, arroz y patata) injertado con ácido acrílico sobre la liberación de teofilina. Concluyen que la distinta composición del carbohidrato y/o las estructuras de los copolímeros de injerto, así como el pH del medio, no afectaron a la cinética no Fickian de liberación de este p.a.

Te Wierik y col. (1997) estudiaron la influencia de la solubilidad y concentración del fármaco y del medio de disolución en el control de liberación de comprimidos elaborados con un almidón de patata pregelatinizado. Así, utilizando teofilina (solubilidad acuosa 8 g/l) como fármaco modelo, encontraron perfiles de liberación constantes hasta un contenido de principio activo del 75%, que no se vieron afectados por la presencia de α -amilasa en el medio. Estos autores señalan además que la modificación de la geometría de los comprimidos puede influir también en la liberación del clorhidrato de procaína (solubilidad acuosa 1000 g/l) a partir de dichas matrices.

Ferrero y Jiménez-Castellanos (2014) señalan que la distinta resistencia a la rotura influye en la liberación de teofilina a partir de matrices elaboradas con copolímeros de derivados de almidón y metacrilato de metilo. Mientras para hidroxipropil almidón metacrilato de metilo (HSMMA), el incremento en la resistencia a la rotura aumenta la liberación de teofilina todo lo contrario ocurre para el derivado carboximetilado (CSMMA). Este último comportamiento ha sido frecuentemente reseñado por diferentes autores (Crowley y col., 2004; Pather y col., 1998), ya que el incremento en la resistencia a la rotura se asocia a una disminución en la porosidad del comprimido y, por tanto, a una reducción de la captación de agua (Barra y col., 2000; Korhonen y col., 2004; Van Veen y col., 2005) y consecuente liberación del fármaco. El comportamiento de las matrices de HSMMA no es el esperado, aunque algunos autores (Korsmeyer et al., 1983b) observaron esta dependencia, que atribuyeron a la eliminación del aire atrapado en la estructura de la matriz cuando incrementa la presión de compresión. Este aire atrapado dentro del comprimido actúa como una barrera de transporte que previene la penetración del medio de disolución e inhibe por tanto la liberación del fármaco.

Cafeína

La cafeína (Figura II.2) es un derivado de la xantina principalmente utilizado como estimulante del sistema nervioso central para producir un efecto temporal de restauración del nivel de alerta y de eliminación de la somnolencia (Louguet y col., 1996; Tan y col., 2006; Beaumont, 2006). Asimismo, actúa como estimulante respiratorio y cardíaco y como antiinflamatorio y analgésico en combinación con otros fármacos, (Backer y col., 1984). Rivera-Oliver y Díaz-Ríos (2014) proponen recientemente el uso de la cafeína y otros agonistas y antagonistas de los receptores de adenosina como herramientas terapéuticas para enfermedades neurodegenerativas tales como el Parkinson y Alzheimer.

Es un fármaco que se absorbe bien vía oral, distribuyéndose de forma rápida por los tejidos periféricos, y eliminándose principalmente por el hígado en forma de metabolitos inactivos (Erdociain y Houin, 1998). Existe una especialidad farmacéutica en el mercado español, Durvitan[®] de Anotaciones Farmacéuticas S.L., indicada para el alivio sintomático y ocasional de los estados pasajeros de astenia, y para el tratamiento de la apnea primaria de los recién nacidos prematuros (Catálogo de Medicamentos, 2014).

Tan y col. (2006) desarrollaron un sistema microparticular polimérico a base de óxido de polietileno (PEO) para la liberación sostenida de cafeína, dado que una dosis de cafeína, para evitar la somnolencia, induce un estado de alerta de sólo 2-3 h. Consideran pues una necesidad desarrollar este sistema de liberación sostenida que prolongue la acción estimulante de la

cafeína durante 8-12h, el cual sería muy útil tanto para la vida diaria como para la militar.

Desde un punto de vista físico-químico, la cafeína se presenta como un polvo cristalino blanco, o cristales sedosos blancos. De acuerdo con la Real Farmacopea Española (2011), es bastante soluble en agua, siendo su solubilidad mayor que la de la teofilina (20 mg/ml frente a 8,3 mg/ml de la teofilina) (Neau y col., 1999) y no viéndose afectada por el pH del medio (Dean, 1985). La cafeína anhidra presenta dos formas polimórficas (Bothe y Cammenga, 1979; Cesàro y Starec, 1979). La Forma II es estable a temperatura ambiente hasta 145°C y la Forma I es estable desde 145°C hasta su punto de fusión 236°C (Pirttimäiki y Laine, 1994; Lehto y Laine, 1998; Pinto y Diogo, 2006). Pirttimäiki y Laine (1994) demostraron que la absorción de humedad es tres veces más rápida en la forma metaestable que en la forma estable. Hubert y col. (2011) demostraron, con la técnica de espectroscopía micro-Raman de baja frecuencia, que la Forma I se transforma parcialmente en la Forma II en todas las partes del comprimido, si bien preferentemente en las superficies del mismo.

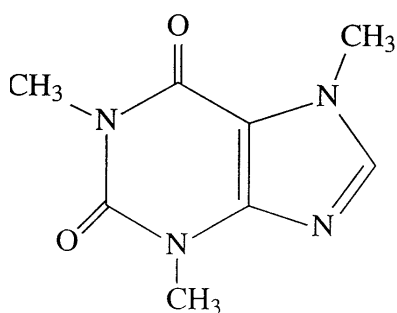


Figura II.2.- Estructura química de la molécula de cafeína anhidra.

La cafeína anhidra presenta buenas características de compresión, con deformación plástica cualquiera que sea la presión aplicada. Otsuka y col. (2009) señalaron un comportamiento distinto para comprimidos de teofilina y cafeína anhidra frente a la hidratación ya que, mientras la velocidad de hidratación se vió afectada por la fuerza de compresión aplicada en los comprimidos de teofilina, no ocurrió así en el caso de la cafeína.

Zámostný y col. (2012) estudiaron el efecto de diferentes almidones de maíz pregelatinizados sobre la velocidad de liberación de cafeína, demostrando que la difusividad del fármaco a través de la capa de almidón hinchado estaba fuertemente relacionada con la capacidad de hinchamiento del almidón utilizado. Franek y col. (2014) investigaron el efecto del medio de disolución sobre la liberación de cafeína a partir de comprimidos matriciales elaborados con diferentes hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC) de distinta viscosidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

1.- Materias primas

Para realizar la evaluación comparativa del comportamiento de los polímeros en estudio como posibles excipientes formadores de sistemas matriciales que prolongan la liberación de p.a_s, se utilizan además de los materiales indicados en Materias Primas del Capítulo I, los siguientes productos:

- Teofilina anhidra (lote 0212030, Roig Farma, Barcelona, España). Principio activo poco soluble en agua (100-1000 ml/g) (Real Farmacopea Española, 2011).

- Cafeína anhidra (lote 220, Jescuder, Barcelona, España). Principio activo bastante soluble en agua (30-100 mg/ml) (Real Farmacopea Española, 2011).

-Ácido esteárico (Estearina[®], lote 90003410, Roig Farma, Barcelona, España). Este excipiente se utilizó como lubricante, dadas las pobres propiedades de lubricación detectadas en el Capítulo I.

Todos los productos se mantuvieron en condiciones constantes de temperatura y humedad (20°C y 40% de humedad relativa).

2.- Métodos

2.1. Caracterización de los principios activos

2.1.1. – Análisis granulométrico

Se efectuó siguiendo el procedimiento indicado en el Apartado 2.1 de la de la sección Materiales y Métodos del Capítulo I.

2.1.2. – Morfología de las partículas

La superficie y morfología de las partículas se evaluaron siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado 2.2 de la sección Materiales y Métodos del Capítulo I.

2.1.3.- Densidad aparente de partícula

Se llevó a cabo de acuerdo con lo descrito en el Apartado 2.3 de la sección Materiales y Métodos del Capítulo I.

2.1.4.- Propiedades de fluidez

Se evaluaron siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado 2.5 de la sección Materiales y Métodos del Capítulo I.

2.1.5.- Solubilidad

Se colocó un exceso del p.a. (teofilina o cafeína) en dos viales con agua destilada a 37°C. El equilibrio se alcanzó agitando los viales a 10 rpm en un baño de agua a temperatura controlada. Se tomaron muestras, se filtraron con una unidad Millipore previamente calentada a 37°C y; tras su dilución con agua, se analizaron por espectrofotometría a su respectiva longitud de onda (272 nm para teofilina y 275 nm para cafeína). Se considera alcanzado el equilibrio cuando tres medidas sucesivas no difieren más de 0,001 g/cm³.

2.2.- Elaboración de las mezclas

La teofilina anhidra se mezcló en tres proporciones (20, 40 y 60% p/p) con los polímeros del Capítulo I durante 15 minutos en una mezcladora biconica Retsch (Haan, Alemania). De la misma forma se procedió con la cafeína a la dosis del 20% p/p. Tras la adición de ácido esteárico (1% p/p), el mezclado se continuó durante 5 minutos.

2.3.- Caracterización de las mezclas

2.3.1.- Densidad aparente de partícula

Se llevó a cabo de acuerdo con lo descrito en el Apartado 2.3 de la sección Materiales y Métodos del Capítulo I.

2.3.2.- Propiedades de flujo

Se evaluaron siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado 2.5 de la sección Materiales y Métodos del Capítulo I.

2.4.- Elaboración y caracterización de los lotes de comprimidos

Los sólidos se pesaron individualmente en una balanza analítica (Sartorius CP224S, Göttingen, Alemania) y los comprimidos se elaboraron, tras alimentación manual, por medio de una máquina de comprimir excéntrica (Bonals AMT 300, Barcelona, España) provista de punzones planos de 12 mm de diámetro y a una velocidad de 30 ciclos/min.

La profundidad de carga de la matriz se ajustó para obtener comprimidos de 500 mg de peso. Se aplicó una presión máxima de compresión para obtener comprimidos con una resistencia a la rotura de 140-150 N.

Transcurridas 24 horas de su elaboración, se realizaron los mismos ensayos que para los comprimidos elaborados únicamente a partir de polímero, cuyo desarrollo experimental se detalla en el Apartado 2.7 de la sección Materiales y Métodos del Capítulo I.

2.5.- Ensayo de liberación de los fármacos en medio acuoso

Los estudios de liberación *in vitro* (seis comprimidos) en medio acuoso se realizan con el fin de evaluar el efecto del tipo de polímero, dosis y solubilidad del fármaco en la liberación. Se llevaron a cabo en un aparato de disolución automatizado USP 37 tipo 2 (Erweka DT 600 HH, Heusenstamm, Alemania), bajo las siguientes condiciones experimentales:

- ✓ Aparato tipo 2: paletas
- ✓ Temperatura del baño: $37 \pm 0,5$ °C
- ✓ Medio de disolución: agua desionizada y desgasificada.
- ✓ Volumen medio de disolución: 900 ml
- ✓ Velocidad de agitación: 50 rpm
- ✓ Duración estudio: 24 h

El aparato toma automáticamente, por medio de una bomba multicanal (Hewlett Packard 89079AX, Böblingen, Alemania), muestras de 2,8 ml que se filtran a través de filtros colocados en la parte inferior de cada sonda de muestreo.

La determinación de la concentración de p.a. también se llevó a cabo de forma automática y a intervalos regulares de tiempo por espectrofotometría (Agilent Technologies, 8453 UV-visible, China) a una longitud de onda de 272 y 275 nm para teofilina y cafeína, respectivamente.

2.7.- Ensayo de liberación de los fármacos en gradiente de pH

Los estudios de liberación *in vitro* (tres comprimidos) en gradiente de pH pretenden evaluar el comportamiento del sistema matricial en condiciones similares a las fisiológicas. Para ello se utiliza un aparato de disolución automatizado USP 37 tipo 1 (Aidec, Barcelona, España) bajo las siguientes condiciones experimentales:

- ✓ Aparato tipo 1: cestillos
- ✓ Temperatura del baño: $37 \pm 0,5$ °C
- ✓ Medio de disolución: soluciones tampón
- ✓ Volumen medio de disolución: 500 ml
- ✓ Velocidad de agitación: 50 rpm
- ✓ Duración estudio: 8,5 h

A diferencia de los estudios anteriores, éstos se realizaron en cestillos con el fin de facilitar la manipulación de la forma de dosificación durante el cambio de un medio de disolución a otro. Asimismo, el volumen de medio fue inferior para favorecer la determinación analítica de los fármacos.

Se usaron los siguientes medios de disolución: solución de ácido clorhídrico pH 1,2 y tampones fosfato pH 2,5, 4,5, 7 y 7,5. Los cestillos se sumergieron en los distintos medios, en orden creciente de pH, como se indica a continuación: 1,5 h en cada uno de los medios de pH 1,2, 2,5 y 4,5; 3 h en el medio de pH 7,0 y 1 h en el medio de pH 7,5 (Ferrero y Jiménez-Castellanos, 2014).

Para la elección de los valores de pH de los medios se partió de la Guía SUPAC-MR (FDA, 1997), que propone una solución de ácido clorhídrico 0,1N y soluciones tampón a pH 4,5 y 6,8. Además, se tuvo en cuenta que los comprimidos elaborados son relativamente grandes (12 mm de diámetro), por lo que es posible que permanezcan en el estómago por un período de tiempo prolongado (Ashford, 2002), expuestos a un pH que oscila entre menos de 1 y 3,5 (Ashford, 2002) ó entre 0,4 y 4,0 (Lui y col., 1986) y que, una vez que pasen al intestino, quizá viajen a través de éste por un período de 3 a 5h experimentando cambios de pHs entre 4,9 y 7,4 (Dressman, 1986) hasta alcanzar el colon.

Con estas bases, se decidió ajustar el pH de la solución de ácido clorhídrico a 1,2, incluir una solución de pH 2,5, valor intermedio entre 1,2 y 4,5, y que los comprimidos permanecieran 90 min en cada uno de estos tres medios, lo que equivaldría a un tiempo de cuatro horas y media en el que posiblemente estarían en el estómago y podrían pasar al duodeno. También se resolvió ajustar la solución de pH 6,8 a pH 7,0, valor intermedio entre el pH sugerido en la guía de la FDA (1997) y los registrados en la literatura para la parte distal del intestino delgado (Dressman, 1986), y que los comprimidos pasaran en este medio tres horas. Finalmente, se incluyó una solución con pH 7,5 para simular el pH del colon. En este medio, las matrices permanecieron sólo una hora porque se consideró que el aumento de la viscosidad del contenido luminal puede disminuir la liberación y absorción de los fármacos.

La toma de muestra, y la determinación de la concentración de los fármacos, se realizó de forma similar a lo descrito en el apartado anterior.

2.8.- Tratamiento de los datos de liberación *in vitro*

Los datos de liberación de los fármacos en los diferentes medios se ajustaron a las ecuaciones de Higuchi (Higuchi, 1963), Korsmeyer (Korsmeyer y col., 1983a) y Peppas modificada (Peppas y Sahlin, 1989). El análisis de regresión se efectuó mediante el programa SPSS versión 22.0. La determinación del coeficiente de determinación corregido ($r^2_{\text{corregido}}$) se utilizó como test de aplicabilidad de los modelos de liberación.

Los perfiles de liberación se comparan utilizando el factor de similitud (f_2) calculado según la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

donde n es el número de puntos experimentales del ensayo de disolución *in vitro*; R_t y T_t son los porcentajes medios de fármaco liberado a partir de las formulaciones referencia y problema, respectivamente, a cada tiempo. Para el cálculo del parámetro f_2 no se consideró más de un punto después del 85% de disolución (Shah y col., 1998). Un valor de f_2 entre 50 y 100 implica similitud entre dos perfiles de liberación (FDA, 1997; EMEA, 1999; Losi y col., 2006)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.- Caracterización de los p.a.s.

1.1.- Análisis granulométrico

En la Tabla II.2 se recogen los resultados del análisis granulométrico correspondiente a los fármacos en estudio.

Tabla II.2.- Parámetros obtenidos a partir del análisis granulométrico de los fármacos.

Producto	Media (μm)	Coefficiente de Asimetría	Coefficiente de Curtosis
Teofilina*	162 (96)	2,45	8,50
Cafeína	313 (143)	0,58	-0,55

*Datos tomados de Marinich y col. (2012).

El tamaño medio de partícula, así como los coeficientes de Curtosis y Asimetría (Tabla II.2) revelan que la cafeína presenta un tamaño de partícula mayor, con una más amplia y simétrica distribución de tamaño de partícula que la teofilina (Figura II.3), mostrando la cafeína una distribución platicúrtica (valores negativos del coeficiente de Curtosis) y la teofilina una distribución leptocúrtica (valores positivos del coeficiente de Curtosis).

Si se comparan estos datos con los valores obtenidos en el análisis granulométrico del Capítulo I (Tabla I.2), se evidencia un tamaño medio de partícula y un tipo de distribución más similar

para teofilina y los excipientes del estudio, con mayores similitudes entre el fármaco y los excipientes comerciales. Este hecho puede ser importante a la hora de predecir las bondades del material para la formación del comprimido.

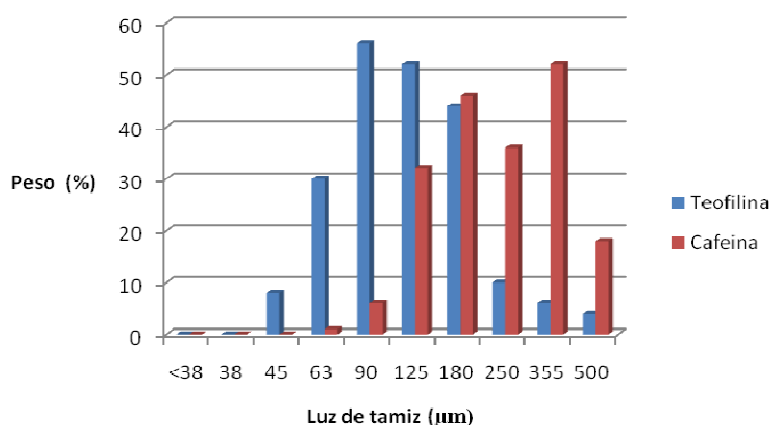


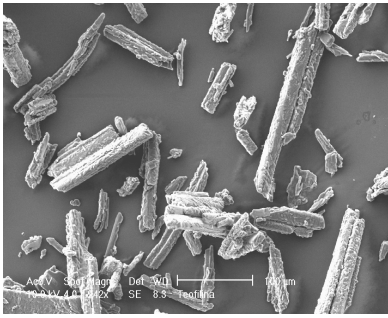
Figura II.3.- Análisis granulométrico de teofilina anhidra y cafeína anhidra.

1.2.- Morfología de las partículas

Para evaluar las características morfológicas y de textura superficial de las partículas, se obtienen las microfotografías de campo y de partículas individuales de los dos principios activos utilizados (Figuras II.4 y II.5).

Como se observa en la Figura II.4, la teofilina presenta un aspecto acicular muy característico con superficie escamosa (Otsuka y col., 1991; Suihko y col., 1997, 2001; Asada y col., 2004). En cambio, las microfotografías correspondientes a la cafeína (Figura II.5) muestran partículas grandes poliédricas, así como partículas pequeñas aciculares aglomeradas.

a.



b.

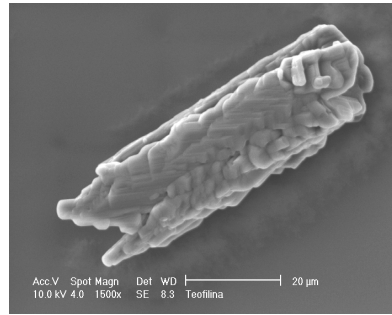
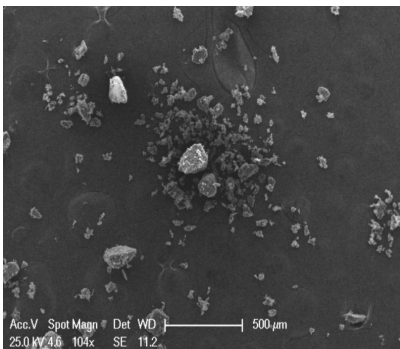
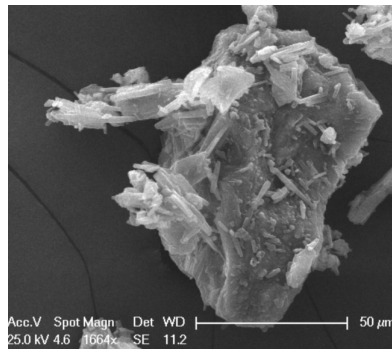


Figura II.4.- Microfotografías correspondientes a la teofilina anhidra.

a.



b.



c.

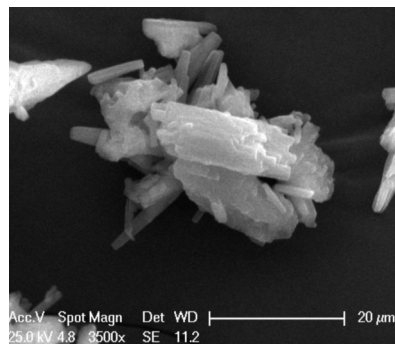


Figura II.5.- Microfotografías correspondientes a la cafeína anhidra.

Posiblemente, la característica más llamativa de este p.a. sea el elevado número de partículas pequeñas adheridas entre sí y a las de mayor tamaño (Figura II.5b), comportamiento que no se aprecia para las partículas de teofilina (Figura II.4b). Este hecho justificaría el mayor tamaño medio de partícula obtenido en el proceso de tamización (Tabla II.2 y Figura II.3).

1.3.- Densidad aparente de partícula

Los valores de densidad aparente de partícula se muestran en la Tabla II.3.

Tabla II.3.- Valores medios de densidad aparente de partícula (g/cc) y medidas de volumen aparente (V_0 , V_{1250} , porcentaje de compresibilidad, %C; índice de Hausner, IH).

Producto	Densidad (g/cc)	V_0 ml	V_{1250} ml	%C	IH
Teofilina	1,470 (0,005)	127 (2)	93 (1)	27	1,37
Cafeína	1,450 (0,005)	102 (6)	74 (1)	27	1,38

La densidad aparente de la teofilina resultó ser de 1,470 (0,005) g/cc y la de la cafeína de 1,450 (0,005) g/cc, valores similares a los calculados a partir de los datos cristalográficos de difracción de rayos X (1,492 g/cc para teofilina y 1, 446 g/cc para cafeína) (base de datos JCPDS). Estos resultados de densidad aparente de partícula, tanto para la teofilina como para la cafeína, concuerdan con los aportados por distintos autores (Sutor, 1958;

Otsuka y col., 1991; Otsuka y col., 2009). Por otro lado, estos datos son semejantes a los de los polímeros comerciales y superiores a los de los polímeros de síntesis (Tabla I.3).

1.4.-Determinación de las propiedades de fluidez

Atendiendo a los valores obtenidos para el porcentaje de compresibilidad e índice de Hausner (USP, 37) (Tabla II.3), tanto la teofilina como la cafeína presentan pobres propiedades de fluidez. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por el método de velocidad de flujo, ya que ninguno de los dos p.a.s. fluyó a través del orificio del embudo. La presencia de partículas aciculares en ambos fármacos justifica sus malas propiedades de fluidez, a lo que se añade, en el caso de la cafeína, la presencia de partículas de pequeño tamaño, que provocan la aparición de fuerzas adhesivas a las paredes del embudo (Rumpf, 1977; Booth y Newton, 1987; Vachon y Chulia, 1999).

1.5- Solubilidad

La solubilidad de la teofilina fue de 0,011 g/ml, mientras que la de la cafeína se estimó en 0,023 g/mL, ambas a 37°C, coincidiendo en ambos casos con lo señalado por Neau y col. (1999).

2.- Caracterización de las formulaciones

Con objeto de facilitar la discusión de los resultados de las distintas formulaciones ensayadas, éstos se comentarán en base al fármaco modelo utilizado:

A.- Estudios utilizando como fármaco modelo teofilina anhidra

Se analizará principalmente el efecto de la dosis de fármaco (20, 40 ó 60%), prestando especial atención al comportamiento de las formulaciones en función del tipo de polímero.

B.- Estudios utilizando como fármacos modelo teofilina anhidra y cafeína anhidra

Se analizará, en primer lugar, el efecto de la solubilidad del fármaco en el comportamiento de los sistemas poliméricos con una dosis constante de principio activo (20%).

Paralelamente, se abordará, la influencia del medio de disolución (acuoso o en gradiente de pH) sobre el comportamiento de liberación de estos sistemas.

2.A.- Estudios utilizando como fármaco modelo teofilina anhidra

2.A.1.- Densidad aparente de partícula de las mezclas

Los valores de densidad aparente de partícula de las distintas mezclas se recogen en la Tabla II.4. Se aprecia un ligero incremento en la densidad de las mezclas que contienen un 20% de teofilina en relación a los polímeros solos, excepto para Lab 1768 (Tabla I.3), ya que, en este último caso, la densidad de la mezcla disminuye al ser la densidad del polímero superior a la de la teofilina (1,470 g/cc).

Al aumentar la concentración de teofilina en las mezclas se incrementa, en líneas generales, la densidad aparente de partícula, predominantemente en las mezclas de MAEMA, cuya diferencia con la densidad de teofilina es superior.

En relación al efecto del tipo de polímero a una concentración dada de fármaco, se mantiene la tendencia observada para los polímeros solos: Lab 1768 > Lycatab PGS[®] > MAEMAL ≥ MAEMAO.

2.A.2.- Determinación de las propiedades de fluidez de las mezclas

2.A.2.1.- Método indirecto: Medidas de volumen aparente

En la Tabla II.4 se exponen los resultados de las medidas de volumen aparente. Analizando los valores obtenidos para los índices de compresibilidad y Hausner (USP 37, 2014), se puede observar cómo la adición de teofilina provoca, en general, un empeoramiento de las características de fluidez respecto a los polímeros solos (Tabla I.4), causado por la forma acicular de las partículas de teofilina (Figura II.4), que difiere enormemente de la de los polímeros en estudio (Figuras I.5 - I.8), y que afectaría, por tanto, a las características de asentamiento de las mezclas. En relación con el tipo de polímero, las formulaciones con MAEMA muestran mejores propiedades que aquellas con los polímeros comerciales, de acuerdo con lo observado para los polímeros solos (Tabla I.4). De cualquier modo, sólo las mezclas de MAEMAL y teofilina al 20% y 40% presentan aceptables propiedades de fluidez, mientras que las demás muestran flujo pobre, muy pobre o extremadamente pobre.

Tabla II.4.- Medidas de densidad aparente de partícula y de volumen aparente (volumen aparente, V_0 ; volumen por asentamiento, V_{1250} ó V_{2500} ; índice de compresibilidad, %C; índice de Hausner, IH).

Mezclas	Densidad aparente (g/cc)	V_0 (ml)	V_{1250} (ml)	V_{2500} (ml)	%C	IH
Lycatab PGS® - 20% T	1,457 (0,007)	117 (5)	---	79 (1)	32	1,48
Lycatab PGS® - 40%T	1,467 (0,003)	115 (6)	---	75 (2)	35	1,53
Lycatab PGS® - 60%T	1,469 (0,004)	120 (1)	---	76 (1)	37	1,58
Lab1768 - 20% T	1,477 (0,003)	143 (1)	96 (1)	---	33	1,49
Lab1768 - 40% T	1,483 (0,002)	126 (1)	---	87 (1)	31	1,45
Lab1768 - 60% T	1,486 (0,004)	137 (1)	---	82 (1)	40	1,67
MAEMAO - 20% T	1,278 (0,004)	111 (1)	82 (0)	---	26	1,35
MAEMAO - 40% T	1,293 (0,004)	116 (1)	82 (0)	---	29	1,41
MAEMAO - 60% T	1,372 (0,005)	122 (2)	82 (0)	---	33	1,49
MAEMAL - 20% T	1,278 (0,003)	111 (1)	87 (1)	---	22	1,28
MAEMAL - 40% T	1,323 (0,003)	114 (6)	86 (1)	---	25	1,33
MAEMAL - 60% T	1,378 (0,008)	120 (1)	87 (1)	---	28	1,38

2.A.2.2.- Método directo: Capacidad de flujo

No fue posible evidenciar fluidez en ninguna de las formulaciones ensayadas ya que, a las pobres características de fluidez, en general, de los polímeros (Tabla I.5) se unen las malas propiedades de fluidez de la teofilina, asociada a la forma acicular de sus partículas (Pather y col., 1998), como se ha señalado anteriormente.

2.A.3.- Caracterización de los lotes de comprimidos

2.A.3.1.- Ensayos generales

En la Tabla II.5 quedan reflejados los resultados correspondientes a los ensayos generales de comprimidos.

Los comprimidos elaborados a partir de las distintas mezclas cumplieron los requisitos propuestos por la Real Farmacopea Española (2011) en lo que respecta al ensayo de uniformidad de masa. El peso medio de los comprimidos estuvo comprendido entre 483-502 mg, siendo las mezclas con Lycatab PGS® las que muestran comparativamente los valores más bajos de coeficiente de variación de peso.

En cuanto a las dimensiones de los comprimidos, se observa que, en general, la adición de teofilina disminuye el espesor, probablemente debido a sus características de deformación plástica (Vachon y Chulia, 1999).

El ensayo de resistencia a la rotura confirmó el intervalo de valores buscados (140-150 N) para las mezclas, con la excepción

de la formulación que contiene Lycatab PGS[®] y un 20% de teofilina, que mostró el valor más alejado, aunque con valores de friabilidad y disgregación dentro de límites.

Las mezclas mostraron valores inferiores de friabilidad respecto a los polímeros solos (Tabla I.7), probablemente debido a la presencia de lubricante y a las buenas características de compresión de la teofilina, siendo las mezclas con MAEMAL y 60% de teofilina las más alejadas del valor permitido por la Real Farmacopea Española (2011).

Por consiguiente, se puede deducir que en las mezclas de los polímeros con teofilina hay un mayor grado de unión interparticular que se manifiesta tanto en la disminución de la friabilidad como en la disminución del espesor.

Al igual que los polímeros solos (Tabla I.7), todas las formulaciones mostraron tiempos de disgregación superiores a 30 minutos.

Tabla II.5.- Ensayos generales de los comprimidos correspondientes a las distintas formulaciones: peso, espesor, diámetro, resistencia a la rotura (RR), friabilidad (F) y tiempo de disgregación ($t_{disgreg}$).

Formulaciones	Peso (mg)	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	RR (N)	F (%)	$t_{disgreg}$ (min)
Lycatab PGS[®] - 20% T	502 (2) CV=0,39%	3,652 (0,063)	12,134 (0,010)	132 (4)	0,75	>30
Lycatab PGS[®] - 40% T	500 (4) CV= 0,87%	3,537 (0,114)	12,119 (0,011)	143 (11)	0,65	>30
Lycatab PGS[®] - 60% T	497 (4) CV=0,89%	3,399 (0,100)	12,103 (0,009)	153 (4)	0,57	>30
Lab 1768 - 20% T	496 (9) CV=1,77%	3,866 (0,060)	12,153 (0,013)	139 (5)	0,12	>30
Lab 1768 -40% T	502 (5) CV= 1,02%	3,542 (0,027)	12,116 (0,008)	149 (18)	0,45	>30
Lab 1768 - 60% T	502 (8) CV=1,50%	3,472 (0,044)	12,103 (0,007)	150 (7)	0,63	>30
MAEMAO - 20% T	500 (5) CV=1,08%	4,391 (0,017)	12,138 (0,008)	148 (19)	1,00	>30
MAEMAO - 40% T	501 (5) CV= 0,93%	4,302 (0,020)	12,132 (0,009)	145 (12)	0,97	>30
MAEMAO - 60% T	491 (6) CV= 1,27%	3,781 (0,058)	12,134 (0,007)	145 (10)	0,93	>30
MAEMAL - 20% T	491 (4) CV= 0,90%	4,429 (0,021)	12,139 (0,009)	143 (15)	0,86	>30
MAEMAL - 40% T	500 (6) CV= 1,23%	4,147 (0,024)	12,149 (0,011)	148 (8)	1,06	>30
MAEMAL - 60% T	483 (7) CV= 1,48%	3,737 (0,019)	12,138 (0,009)	142 (13)	1,30	>30

2.A.3.2.- Porosimetría de intrusión-extrusión de mercurio

Los resultados obtenidos por porosimetría de intrusión-extrusión de mercurio se resumen en la Tabla II.6, donde se aprecia cómo, tras la incorporación de un 20% de teofilina, disminuye el área porosa total, la porosidad y la mediana de diámetro de poro (excepto para MAEMAL en el caso de la mediana), mientras que aumenta el diámetro medio de poro respecto a los valores obtenidos para los polímeros solos (Tabla I.8).

El tamaño de partícula similar de fármaco y polímero mejoraría las características de asentamiento y la deformación plástica de la teofilina favorecería la formación de comprimidos más compactos, con menor porosidad y mayor contribución de poros pequeños.

Para una misma concentración de p.a., se aprecia cómo los valores del área porosa son ligeramente superiores para los derivados MAEMA frente a los comerciales, siguiendo una secuencia similar (MAEMAL > MAEMAO > Lycatab PGS > Lab 1768) a la observada para los polímeros solos (Tabla I.8).

De acuerdo con el diámetro medio de poro obtenido (Tabla II.6), de nuevo los comprimidos elaborados con Lycatab PGS® y Lab 1768 presentan macroporos, excepto Lab 1768 con 60% de teofilina, mientras que los comprimidos de los derivados MAEMA presentan mesoporos.

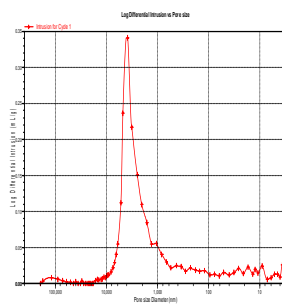
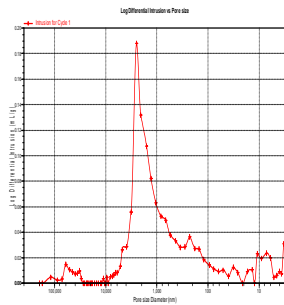
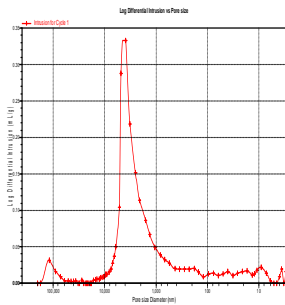
Tabla II.6.- Parámetros del ensayo de porosimetría de intrusión-extrusión de mercurio de comprimidos elaborados a partir de las formulaciones bajo estudio.

Formulaciones	Área porosa total (m²/g)	Porosidad (%)	Diámetro medio de poro (nm)	Mediana de diámetro de poro (nm)
Lycatab PGS[®] -20% T	7,199 (1,612)	19,4 (0,0)	95,3 (22,0)	3032,9 (155,2)
Lycatab PGS[®] - 40% T	7,397 (0,098)	16,8 (1,1)	69,8 (6,1)	1569,3 (67,4)
Lycatab PGS[®] - 60% T	6,771 (0,110)	16,1 (0,6)	73,5 (3,8)	1015,8 (29,6)
Lab 1768 - 20% T	4,555 (0,733)	26,7 (1,1)	199,9 (44,4)	3750,6 (141,5)
Lab 1768 - 40% T	6,669 (7,068)	21,0 (0,7)	276,1 (166,6)	2294,7 (68,8)
Lab 1768 - 60% T	11,777 (0,732)	16,2 (0,4)	42,7 (4,4)	994,2 (103,0)
MAEMAO - 20% T	23,316 (1,030)	21,3 (4,7)	40,6 (1,0)	951,4 (75,6)
MAEMAO - 40% T	23,740 (0,636)	22,7 (0,9)	37,5 (2,3)	865,9 (22,8)
MAEMAO - 60% T	18,402 (0,315)	19,2 (1,3)	37,0 (2,1)	591,7 (51,8)
MAEMAL - 20% T	25,011 (0,651)	24,5 (0,5)	39,5 (0,5)	991,5 (11,0)
MAEMAL - 40% T	25,254 (0,256)	22,3 (0,0)	33,4 (0,6)	655,1 (23,3)
MAEMAL - 60% T	20,270 (0,307)	21,2 (2,0)	37,7 (4,2)	607,3 (96,9)

Por último, la Figura II.6 refleja los perfiles de distribución de tamaño de poro, donde se aprecia de nuevo un perfil unimodal

para todos los comprimidos, lo que pone de manifiesto el comportamiento predominante de los polímeros.

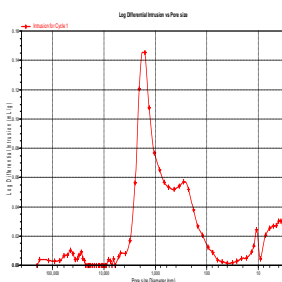
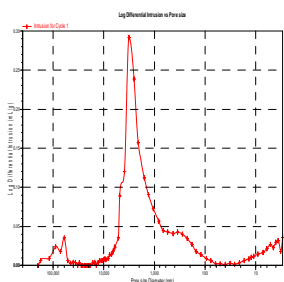
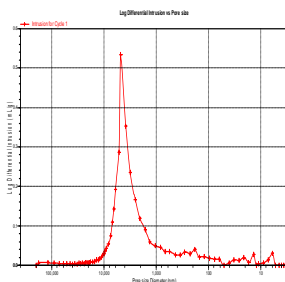
Lycatab PGS® - 20% T Lycatab PGS® -40% T Lycatab PGS® -60% T



Lab 1768 – 20% T

Lab 1768 – 40% T

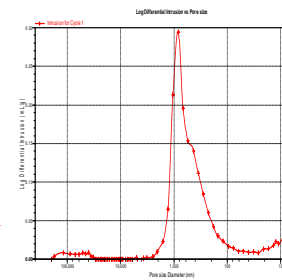
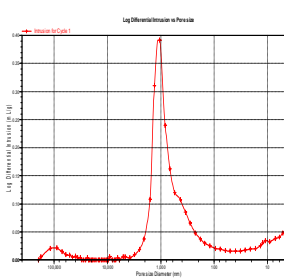
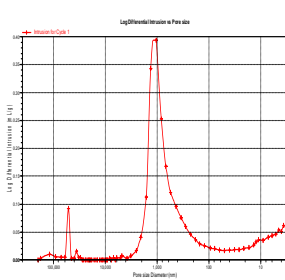
Lab 1768 – 60% T



MAEMAO – 20% T

MAEMAO – 40% T

MAEMAO – 60% T



MAEMAL – 20% T

MAEMAL – 40% T

MAEMAL – 60% T

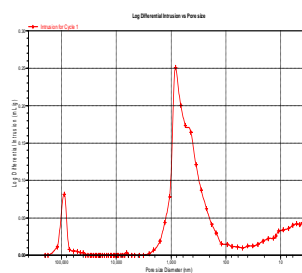
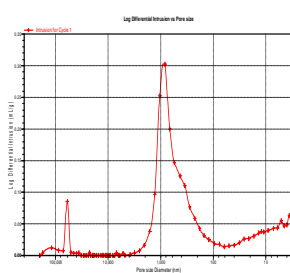
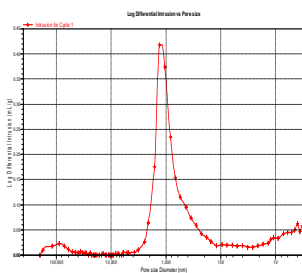


Figura II.6.- Distribución porosimétrica correspondiente a los comprimidos elaborados con las formulaciones bajo estudio.

2.A.4.- Estudio de liberación del principio activo

Los perfiles de liberación de teofilina a partir de las distintos comprimidos en estudio en función del tipo de polímero se recogen en la Figura II.7. En la Tabla II.7 se muestran los factores de similitud (f_2) obtenidos a partir de la comparación de los perfiles de liberación de teofilina. No se incluyen los valores correspondientes a los perfiles de Lycatab PGS[®] debido a la no coincidencia del número de puntos experimentales.

Se puede observar cómo, en general, Lycatab PGS[®] muestra una rápida liberación para todas las concentraciones de p.a. (a los 420 minutos se libera más de un 95% de p.a.), por lo que se decide prescindir de este derivado para los siguientes estudios. Un comportamiento totalmente distinto muestra Lab 1768, con control de la liberación del p.a. a lo largo de todo el tiempo del ensayo y para todas las concentraciones de teofilina (a los 1440 minutos alrededor del 60% del p.a. liberado), lo que podría justificarse por la reticulación de este derivado. Si bien todos los perfiles muestran similitud, son las concentraciones del 40 y 60% las que muestran perfiles más similares.

También se observa un buen control de la liberación del fármaco en función del tiempo para las formulaciones con MAEMA. En el caso del derivado secado en estufa de vacío, el copolímero controla mejor la liberación para una concentración del 40% de p.a., con diferencias biofarmacéuticas relevantes entre el 20 y 40% y entre el 40 y 60%. Sin embargo, el derivado liofilizado parece controlar mejor a todas las proporciones de p.a. (a los 1440 minutos se liberó alrededor de un 50% del p.a.), con similitud de perfiles en todos los casos.

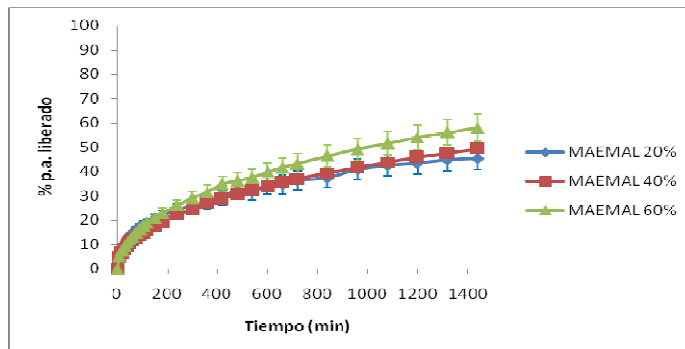
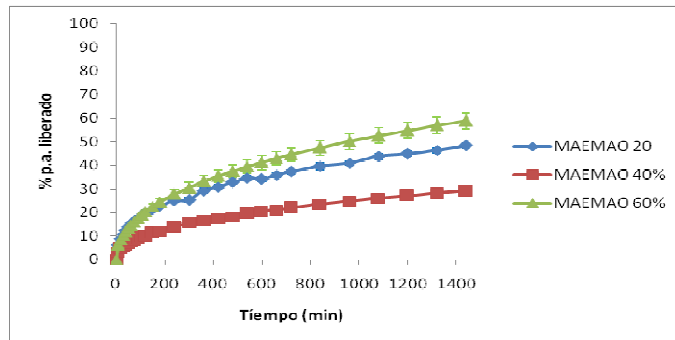
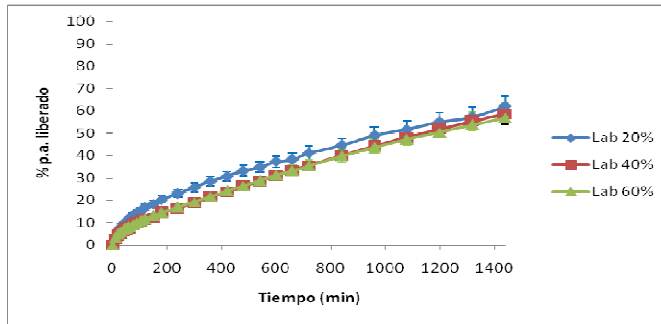
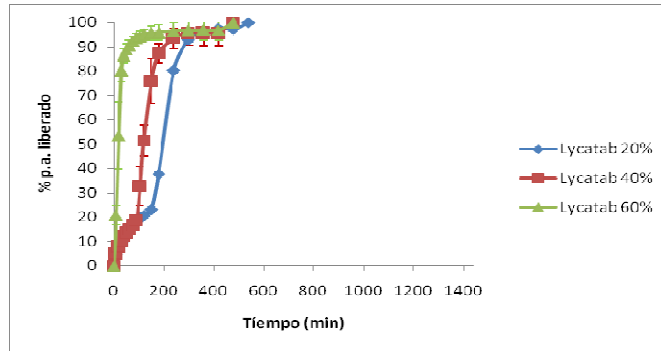


Figura II.7.- Perfiles de liberación de las distintas formulaciones estudiadas en función del polímero.

En la Figura II.8 se agrupan los perfiles de liberación correspondientes a aquellos comprimidos capaces de controlar la liberación, en función del porcentaje de teofilina. Se puede observar cómo, para la concentración del 20%, no se aprecian diferencias biofarmacéuticas relevantes, si bien son los derivados MAEMA los que muestran una liberación más lenta (a los 1440 minutos liberan alrededor del 45% frente al 62% para Lab 1768), y con perfiles más similares entre sí. Esto se justificaría en base a la mayor hidrofobia de estos copolímeros de injerto.

Cuando se duplica la concentración de p.a. en las mezclas, se observa que MAEMAO consigue una mayor prolongación de la liberación de teofilina (a los 1440 minutos liberó sólo el 29% de p.a.), seguido por MAEMAL (a los 1440 minutos liberó el 49% de p.a.) y finalmente Lab 1768 (a los 1440 minutos liberó 59% de p.a.). Las diferencias entre los perfiles son más marcadas a esta concentración de fármaco, obteniéndose perfiles similares sólo para Lab 1768 y MAEMAL.

Paradójicamente, un mayor incremento en la concentración de teofilina (60%) conduce a una mayor similitud en los perfiles, con un 58% de fármaco liberado a los 1440 minutos en todos los casos. Nuevamente se obtienen menores diferencias biofarmacéuticas entre los derivados MAEMA.

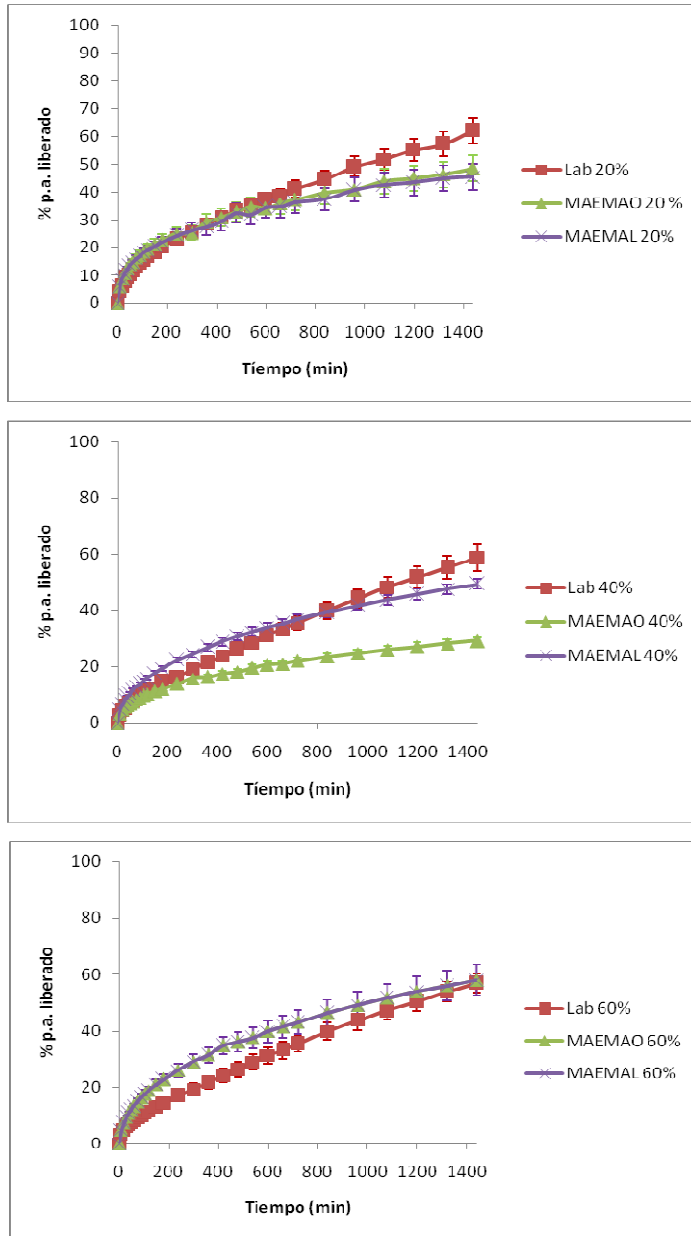


Figura II.8.- Perfiles de liberación de las distintas formulaciones capaces de controlar la liberación en función de la concentración de teofilina.

Tabla II.7.- Cálculo del factor de similitud f_2 para los perfiles de liberación de teofilina anhidra a partir de los comprimidos en estudio.

Comparativa mismo polímero y distinta dosis	f_2	Comparativa misma dosis y distinto polímero	f_2
Lab 1768 20 vs 40%	65	Lab 1768 vs MAEMAO 20%	65
Lab 1768 20 vs 60%	65	Lab 1768 vs MAEMAL 20%	62
Lab 1768 40 vs 60%	95	MAEMAO vs MAEMAL 20%	90
MAEMAO 20 vs 40%	46	Lab 1768 vs MAEMAO 40%	46
MAEMAO 20 vs 60%	63	Lab 1768 vs MAEMAL 40%	67
MAEMAO 40 vs 60%	38	MAEMAO vs MAEMAL 40%	47
MAEMAL 20 vs 40%	81	Lab 1768 vs MAEMAO 60%	55
MAEMAL 20 vs 60%	62	Lab 1768 vs MAEMAL 60%	58
MAEMAL 40 vs 60%	65	MAEMAO vs MAEMAL 60%	90

Para determinar los mecanismos implicados en la liberación del fármaco, se ajustaron los datos de liberación de los comprimidos elaborados con Lab 1768, MAEMAO y MAEMAL a las distintas ecuaciones cinéticas (Tabla II.8), que se aplicaron para valores de $M_t/M_\infty \leq 0,6$. M_t/M_∞ representa la fracción de p.a. disuelto a tiempo t ; k y k' son las constantes cinéticas de Higuchi y Korsmeyer, respectivamente, características del sistema p.a./polímero; n es un exponente que depende del mecanismo de liberación y de la geometría del dispositivo; k_d y k_r representan las constantes de difusión y relajación, respectivamente; m es el exponente de difusión puramente Fickian para un sistema de cualquier forma geométrica. En nuestro caso, las matrices presentan una relación de aspecto (diámetro/espesor) en torno a 3, lo que se corresponde con un valor de m de 0,44.

Tabla II.8.- Ecuaciones cinéticas.

	Ecuación
Higuchi (Higuchi, 1963)	$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^{\frac{1}{2}}$
Korsmeyer (Korsmeyer y col., 1983a)	$\frac{M_t}{M_\infty} = k' t^n$
Peppas modificada (Peppas y Sahlin, 1989)	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_d t^m + k_r t^{2m}$

Los valores obtenidos tras el ajuste a las distintas ecuaciones cinéticas se agrupan en la Tabla II.9.

Las formulaciones ensayadas presentan, en general, un buen ajuste a las distintas ecuaciones cinéticas, principalmente a la de Peppas modificada. En el caso de las formulaciones con el polímero Lab 1768, tipo matriz hidrófila, el valor de $n=0,5-0,6$ de la ecuación de Korsmeyer (Ritger y Peppas, 1987 a,b; Peppas y Sahlin, 1989) indicaría un transporte anómalo. Sin embargo, el buen ajuste a la ecuación de Higuchi y el predominio de k_d sobre k_r en la ecuación de Peppas modificada (sobre todo para un 20% de teofilina) son indicativos del predominio de la difusión. Aunque el incremento en la concentración de teofilina supone una disminución del transporte por difusión y un aumento del transporte por relajación, la velocidad de liberación global prácticamente no se ve modificada.

Por su parte, y coincidiendo con Marinich y col. (2012), los derivados MAEMAO y MAEMAL, que dan lugar a matrices inertes muestran un comportamiento similar. Así, el buen ajuste a la

ecuación de Higuchi, el valor de n de la ecuación de Korsmeyer entre 0,39-0,48 (Ritger y Peppas, 1987a,b; Peppas y Sahlin, 1989) y la prevalencia de k_d sobre k_r en la ecuación de Peppas modificada señalan a la difusión Fickian como el mecanismo de liberación predominante en las matrices elaboradas con distinta concentración de teofilina y dichos copolímeros.

Tabla II.9.- Aplicación de las ecuaciones cinéticas al estudio de liberación de los p.a.s. a partir de los sistemas matriciales bajo estudio.

	Ecuación de Higuchi		n	Ecuación de Korsmeyer		Ecuación de Peppas modificada		
	k (min ^{-1/2})	r ² corregida		k' (min ⁻ⁿ)	r ² corregida	k _d (min ^{-0,44})	k _r (min ^{-0,88})	r ² corregida
Lab 1768 20% T	0,016	0,998	0,53	0,013	0,998	0,018	2,8x10 ⁻⁴	0,999
Lab 1768 40% T	0,016	0,980	0,61	0,006	0,995	0,007	7,0x10 ⁻⁴	0,999
Lab 1768 60% T	0,015	0,984	0,57	0,008	0,993	0,008	6,2x10 ⁻⁴	0,999
MAEMAO 20% T	0,012	0,985	0,39	0,029	0,994	0,024	-2,0x10 ⁻⁴	0,998
MAEMAO 40% T	0,008	0,995	0,44	0,012	0,998	0,013	-4,3x10 ⁻⁵	0,999
MAEMAO 60% T	0,015	0,996	0,45	0,023	0,999	0,027	-8,7x10 ⁻⁵	0,999
MAEMAL 20% T	0,012	0,980	0,41	0,026	0,994	0,025	-2,3x10 ⁻⁴	0,993
MAEMAL 40% T	0,013	0,998	0,48	0,016	0,999	0,021	-9,8x10 ⁻⁶	0,999
MAEMAL 60% T	0,015	0,997	0,48	0,018	0,998	0,025	-2,0x10 ⁻⁵	0,999

k: constante de Higuchi

k': constante de Korsmeyer

n: exponente de liberación

k_d: constante de difusión de Peppas

k_r: constante de relajación de Peppas

r²_{corregida}: coeficiente de determinación corregido

Además, coincidiendo con lo observado en los perfiles de disolución, la velocidad de liberación es ligeramente superior para

Lab 1768, seguido de MAEMAL y finalmente MAEMAO, especialmente en las mezclas con un 40% de teofilina.

Diferentes autores (Ferrero y col., 2003; Lotfipour y col., 2004) han utilizado la tortuosidad de la matriz para explicar el comportamiento de liberación del fármaco. Por ello, procedimos al cálculo (Tabla II.10) del coeficiente de difusión aparente (D'), que se obtuvo a partir de la constante de velocidad de la ecuación de Higuchi. D' equivale a D/τ , donde τ es la tortuosidad de la matriz y D es el coeficiente de difusión del p.a. en el medio de disolución.

Tabla II.10.- Coeficientes de difusión aparente (D') y porcentaje de porosidad para las matrices bajo estudio con teofilina anhidra como fármaco.

Formulaciones	$D' \times 10^4$ (cm^2/min)	Porosidad* (%)
Lab 1768- 20% T	9,03	26,7 (1,1)
Lab 1768 - 40% T	24,96	21,0 (0,7)
Lab 1768- 60% T	43,46	16,2 (0,4)
MAEMAO- 20% T	5,60	21,3 (4,7)
MAEMAO- 40% T	4,76	22,7 (0,9)
MAEMAO- 60% T	33,68	19,2 (1,3)
MAEMAL- 20% T	4,83	24,5 (0,5)
MAEMAL- 40% T	13,26	22,3 (0,0)
MAEMAL- 60% T	30,87	21,2 (2,0)

*Se incluyen los datos de porosidad de la Tabla II.6 para facilitar el análisis de los resultados.

La similitud en los perfiles de liberación para todas las concentraciones de teofilina en el caso de Lab 1768, se justificaría si tenemos en cuenta el balance entre porosidad y tortuosidad (Tabla II.10). Así, puede observarse cómo, al aumentar la

concentración de teofilina, disminuye la porosidad pero también lo hace la tortuosidad, por lo que compensan los efectos de ambos factores y la velocidad de liberación del fármaco es similar.

La más lenta liberación del fármaco a partir de los copolímeros MAEMA en comparación con Lab 1768 se asocia a la mayor tortuosidad de las matrices elaboradas con los copolímeros (Tabla II.10). En el caso de las formulaciones con MAEMAL, el incremento en la concentración de teofilina disminuye ligeramente la porosidad pero la disminución concomitante de la tortuosidad hace que los perfiles de liberación se aproximen. En el caso de MAEMAO, el comportamiento es diferente, siendo las matrices elaboradas con teofilina al 40% las de mayor tortuosidad y, por tanto, menor liberación.

2.B.- Estudios utilizando como fármacos modelo teofilina anhidra y cafeína anhidra

En base a los resultados de liberación obtenidos en el apartado anterior se decide continuar con la dosis del 20% en los siguientes estudios, dosis habitualmente utilizada en las formulaciones comerciales.

2.B.1.- Densidad aparente de partícula de las mezclas

Los valores de densidad aparente de partícula de las mezclas con teofilina y cafeína se recogen en la Tabla II.11. Se puede observar cómo las mezclas con cafeína presentan una densidad menor que las mismas mezclas con teofilina, ya que la densidad de la cafeína es algo inferior a la de la teofilina (1.45 g/cc y 1.47 g/cc, respectivamente). Por otro lado, y como cabría esperar, esta densidad es superior en ambas mezclas con el polímero comercial que con los copolímeros de síntesis, como ya se observara en los materiales por separado (Tabla I.3).

2.B.2.-Determinación de las propiedades de fluidez de las mezclas

2.B.2.1.- Método indirecto: Medidas de volumen aparente

En la Tabla II.11 se exponen también los resultados de las medidas de volumen aparente.

Analizando los valores obtenidos para los índices de compresibilidad y Hausner (USP 37, 2014), se observa que sólo

la formulación con MAEMAL presenta aceptables propiedades de fluidez, y el resto de las mezclas presentan pobres o muy pobres propiedades de fluidez.

Tabla II.11.- Medidas de densidad aparente de partícula y de volumen aparente (volumen bruto, V_0 ; volumen sedimentado, V_{1250} ó V_{2500} ; índice de compresibilidad, %C; índice de Hausner, IH).

Mezclas	Densidad (g/cc)	V_0 (mL)	V_{1250} (mL)	V_{2500} (mL)	%C	IH
Lab 1768 - 20% T	1,477 (0,003)	143 (1)	96 (1)		33	1,49
Lab1768 - 20% C	1,462 (0,013)	134 (2)		93 (1)	31	1,44
MAEMAO - 20% T	1,278 (0,004)	111 (1)	82 (0)		26	1,35
MAEMAO-20% C	1,237 (0,004)	114 (1)	82 (1)		28	1,39
MAEMAL - 20% T	1,278 (0,003)	111 (1)	87 (1)		22	1,28
MAEMAL - 20% C	1,241 (0,006)	117 (3)	86 (2)		26	1,36

*Se incluyen los datos de la Tabla II.4 correspondientes a las mezclas con teofilina para facilitar la comparación.

2.B.2.2.- Método directo: Capacidad de flujo

No fue posible evidenciar fluidez en ninguna de las mezclas ya que, a las pobres propiedades de fluidez de los polímeros (Tabla I.5) se unen las pobres propiedades de fluidez de ambos p.a.s, asociada a la forma poliédrica acicular de sus partículas (Pather y col., 1998).

2.B.3.- Caracterización de los lotes de comprimidos

2.B.3.1.- Ensayos generales

En la Tabla II.12 se representan los resultados correspondientes a los ensayos generales de comprimidos.

Tanto los comprimidos elaborados con teofilina como con cafeína cumplieron los requisitos propuestos por la Real Farmacopea Española (2011) en lo que respecta al ensayo de uniformidad de masa. El peso medio de los comprimidos estuvo comprendido entre 491-500 mg, correspondiendo a las mezclas con cafeína los valores más bajos de coeficiente de variación.

En cuanto a las dimensiones de los comprimidos, se puede observar que la adición de los fármacos disminuye el espesor en comparación con los polímeros solos (Tabla I.7). Esto podría deberse a la deformación plástica de los fármacos, que favorecería la compactación.

En general, se confirma el intervalo de valores de resistencia a la rotura buscado (140-150 N) para todos los comprimidos, que también mostraron valores de friabilidad dentro del valor permitido por la Real Farmacopea Española (2011), a excepción de las formulaciones con Lab 1768 y MAEMAL con un 20% de cafeína.

Tabla II.12.- Ensayos generales de los comprimidos correspondientes a las formulaciones bajo estudio: peso, espesor, diámetro, resistencia a la rotura (RR), friabilidad (F) y tiempos de disgregación ($t_{disgreg}$).

Formulaciones	Peso (mg)	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	RR (N)	F (%)	$t_{disgreg}$ (min)
Lab 1768 -20% T	496 (9) CV=1,77%	3,866 (0,060)	12,153 (0,013)	139 (5)	0,12	>30
Lab 1768 - 20% C	498 (2) CV=0,34%	3,687 (0,019)	12,173 (0,008)	151 (5)	1,29	>30
MAEMAO -20% T	500 (5) CV=1,08%	4,391 (0,017)	12,138 (0,008)	148 (19)	1,00	>30
MAEMAO - 20% C	496(2) CV=0,43%	4,217 (0,006)	12,139 (0,008)	155 (6)	0,96	>30
MAEMAL -20% T	491 (4) CV=0,90%	4,429 (0,021)	12,139 (0,009)	143 (15)	0,86	>30
MAEMAL - 20% C	495 (2) CV= 0,38%	4,396 (0,019)	12,116 (0,007)	143 (12)	1,06	>30

*Se incluyen los datos de la Tabla II.5 correspondientes a las mezclas con teofilina para facilitar la comparación.

Las buenas características de compresión, atribuidas tanto a la teofilina anhidra como a la cafeína anhidra, justificarían los valores más bajos de friabilidad observados en todas las mezclas respecto a los excipientes solos (Tabla I.7). También se puede deducir que en las mezclas de los polímeros con teofilina, que mostraron en general menor friabilidad, hay un mayor grado de unión interparticular que en las mezclas de los mismos con cafeína.

Todas las mezclas mostraron tiempos de disgregación superiores a 30 minutos.

2.B.3.2.- Porosimetría de intrusión-extrusión de mercurio

Los resultados obtenidos por porosimetría de intrusión-extrusión de mercurio quedan reflejados en la Tabla II.13. Se puede apreciar cómo las mezclas con cafeína presentan una mayor área porosa total que las mezclas con teofilina, pero menor porosidad, diámetro medio de poro y mediana de diámetro de poro. Es decir, los comprimidos con cafeína son menos porosos y tienen mayor contribución de poros de menor tamaño. Las mezclas con ambos fármacos muestran valores de porosidad inferiores a los obtenidos para los comprimidos elaborados sólo con polímero (Tabla I.8), lo que podría atribuirse nuevamente a las características de deformación plástica de los fármacos ensayados.

De acuerdo con el diámetro medio de poro obtenido (Tabla II.13), al igual que ocurría con los polímeros solos (Tabla I.8), los comprimidos elaborados con Lab 1768 presentan macroporos, mientras que los elaborados con los derivados MAEMA presentan mesoporos.

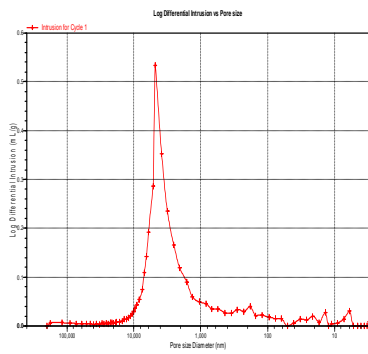
Tabla II.13.- Parámetros del ensayo de porosimetría de intrusión-extrusión de mercurio de comprimidos elaborados a partir de las formulaciones bajo estudio.

Formulaciones	Área porosa total (m²/g)	Porosidad (%)	Diámetro medio de poro (nm)	Mediana de diámetro de poro (nm)
Lab 1768 -20% T	4,555 (0,733)	26,7 (1,1)	199,9 (44,4)	3750,6 (141,5)
Lab 1768 -20% C	41,426 (0,732)	16,6 (0,6)	53,1 (4,4)	278,1 (29,6)
MAEMAO -20% T	23,316 (1,030)	21,3 (4,7)	40,6 (1,0)	951,4 (75,6)
MAEMAO -20% C	77,629 (0,315)	18,7 (0,9)	31,9 (2,3)	92,5 (23,4)
MAEMAL -20% T	25,011 (0,651)	24,5 (0,5)	39,5 (0,5)	991,5 (11,0)
MAEMAL -20% C	77,909 (0,307)	17,6 (1,0)	33,2 (0,6)	275,3 (93,4)

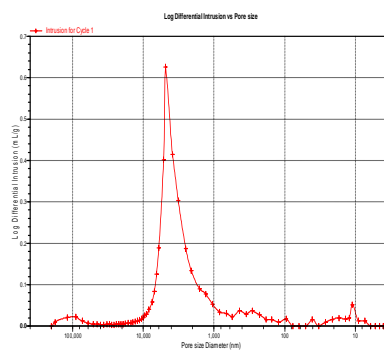
*Se incluyen los datos de la Tabla II.6 correspondientes a las formulaciones con teofilina para facilitar la comparación.

La Figura II.7 refleja los perfiles de distribución de tamaño de poro, donde se aprecia un perfil unimodal para todos los comprimidos. Para cada fármaco se puede observar, además, cómo hay un desplazamiento de la mediana hacia valores más bajos en los comprimidos correspondientes a los copolímeros en relación con los comprimidos elaborados con Lab 1768, lo que estaría en consonancia con el incremento en el área porosa total observada para los productos copolimerizados.

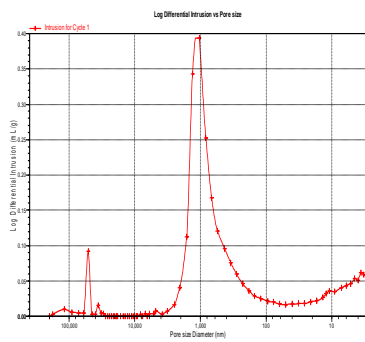
Lab 1768 – 20% T



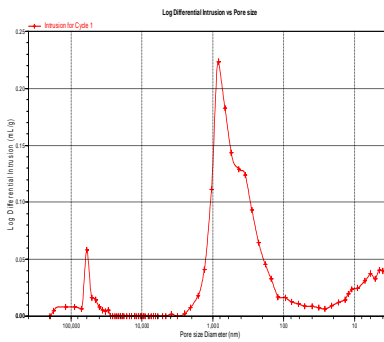
Lab 1768 – 20% C



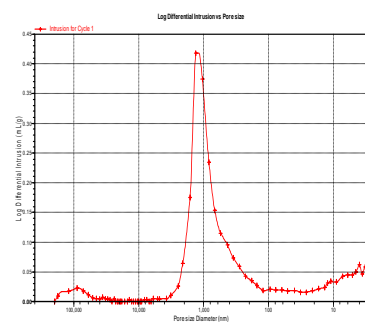
MAEMAO – 20% T



MAEMAO – 20% C



MAEMAL – 20% T



MAEMAL – 20% C

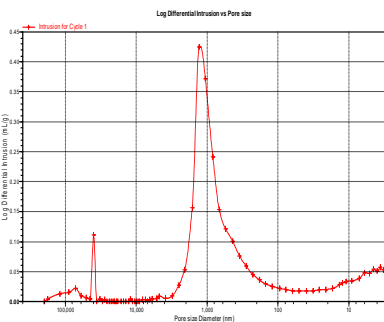


Figura II.7.- Distribución porosimétrica correspondiente a los comprimidos elaborados con las formulaciones bajo estudio (se incluyen los gráficos de la Figura II.6 correspondientes a las formulaciones con teofilina para facilitar la comparación).

2.B.4.- Estudio de liberación de teofilina y cafeína en medio acuoso

Los perfiles de liberación de los comprimidos de cafeína y teofilina, en medio acuoso, se aprecian en la Figura II.8.

En la Tabla II.14 se recogen los factores de similitud (f_2) obtenidos a partir de la comparación de los perfiles de liberación de cafeína y teofilina, con objeto de evaluar el efecto del tipo de polímero y de la solubilidad del fármaco.

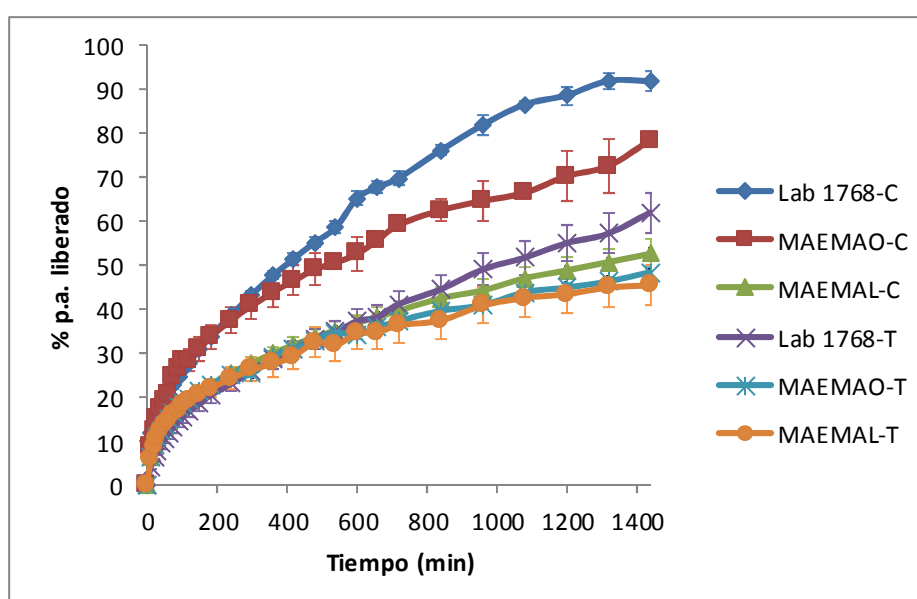


Figura II.8.- Perfiles de liberación de los comprimidos de teofilina y cafeína (dosis 20%) en medio acuoso (se incluyen los perfiles de la Figura II.7 correspondientes a las formulaciones con teofilina para facilitar la comparación).

Atendiendo al tipo de polímero, los perfiles de liberación (Figura II.8) muestran, independientemente del fármaco, una mayor liberación para los comprimidos obtenidos con el polímero comercial respecto a los MAEMA, existiendo una mayor similitud entre perfiles en el caso de las formulaciones con teofilina (Tabla II.14). Al ser menos soluble, se consigue un mayor control de la liberación en las formulaciones con este fármaco.

Tabla II.14.- Cálculo del factor de similitud f_2 para los perfiles de cafeína anhidra y teofilina anhidra, en medio acuoso, a partir de los comprimidos en estudio.

Comparativa mismo p.a. y distinto polímero*	f_2	Comparativa mismo polímero y distinto p.a.	f_2
Lab 1768-T vs MAEMAO-T	65	Lab 1768-T vs Lab 1768 C	33
Lab 1768-T vs MAEMAL-T	62	MAEMAO-T vs MAEMAO C	39
MAEMAO-T vs MAEMAL-T	90	MAEMAL-T vs MAEMAL-C	75
Lab 1768-C vs MAEMAO-C	51		
Lab 1768-C vs MAEMAL-C	32		
MAEMAO-C vs MAEMAL-C	42		

*Se incluyen los datos de la Tabla II.7 correspondientes a las formulaciones con teofilina para facilitar la comparación.

Se puede observar asimismo que las formulaciones con cafeína liberan más rápidamente el fármaco que aquellas con teofilina, como cabría esperar en base a su mayor solubilidad (Baveja y col., 1988; Costa y Sousa Lobo, 2001; Fu y col., 2004; Marinich y col., 2012). El derivado MAEMAL es el que controla mejor la liberación, independientemente de la solubilidad del fármaco.

Para determinar los mecanismos implicados en la liberación de los fármacos, se ajustaron los datos de liberación de los comprimidos elaborados con los distintos polímeros a las ecuaciones cinéticas recogidas en la Tabla II.8, que se aplicaron para valores de $M_t/M_\infty \leq 0,6$. Los valores obtenidos tras el ajuste a las distintas ecuaciones cinéticas se agrupan en la Tabla II.15.

Las formulaciones ensayadas presentan, en general, un buen ajuste a las distintas ecuaciones cinéticas. El buen ajuste a la ecuación de Higuchi, el valor de n de 0.4-0.5 de la ecuación de Korsmeyer (Ritger y Peppas, 1987a,b; Peppas y Sahlin, 1989) y la prevalencia de k_d sobre k_r en la ecuación de Peppas modificada señalan la difusión Fickian como el mecanismo de liberación predominante en todas las mezclas ensayadas.

La solubilidad del fármaco no influye, por tanto, en el mecanismo de liberación pero sí en la velocidad, que es superior para los comprimidos con cafeína. En cuanto al efecto del tipo de polímero, la secuencia observada es Lab 1768 > MAEMAO > MAEMAL.

Tabla II.15.- Aplicación de las ecuaciones cinéticas al estudio de liberación de teofilina y cafeína en medio acuoso a partir de los sistemas matriciales bajo estudio.

	Ecuación de Higuchi		Ecuación de Korsmeyer			Ecuación de Peppas modificada		
	k (min ^{-1/2})	r ² _{corregida}	n	k' (min ⁻ⁿ)	r ² _{corregida}	k _d (min ^{-0,44})	k _r (min ^{-0,88})	r ² _{corregida}
Lab 1768 - 20% T*	0,016	0,998	0,53	0,013	0,998	0,018	2,8 x 10 ⁻⁴	0,999
Lab 1768 - 20% C	0,024	0,998	0,43	0,037	0,989	0,023	1 x 10 ⁻³	0,999
MAEMAO - 20% T*	0,012	0,985	0,39	0,029	0,994	0,024	-2,0 x 10 ⁻⁴	0,998
MAEMAO - 20% C	0,021	0,987	0,43	0,035	0,993	0,040	-3,9 x 10 ⁻⁴	0,997
MAEMAL - 20% T*	0,012	0,980	0,41	0,026	0,994	0,025	-2,3 x 10 ⁻⁴	0,993
MAEMAL - 20% C	0,014	0,996	0,42	0,026	0,999	0,023	-8,9 x 10 ⁻⁵	0,999

k: constante de Higuchi

k': constante de Korsmeyer

n: exponente de liberación

k_d: constante de difusión de Peppas

k_r: constante de relajación de Peppas

r²_{corregida}: coeficiente de determinación corregido

*Se incluyen los datos de la Tabla II.9 correspondientes a las formulaciones con teofilina para facilitar la comparación.

Al igual que en el caso de los comprimidos de teofilina, se calcula el coeficiente de difusión aparente (D'), cuyos valores pueden apreciarse en la Tabla II.16. Los comprimidos con teofilina muestran, en general, mayor porosidad y tortuosidad que los que contienen cafeína. La mayor tortuosidad, junto con la menor solubilidad del fármaco, hace que los comprimidos de teofilina liberen más lentamente. A pesar de que las tendencias en porosidad no siempre son coincidentes cuando se analiza la influencia del tipo de polímero, se detecta el siguiente orden en lo que se refiere a la tortuosidad, independientemente del fármaco empleado: MAEMAL > MAEMAO > Lab 1768. Esto demuestra que, una vez disuelto el fármaco, es la tortuosidad de la matriz la que controla la difusión del mismo. Así, los comprimidos

elaborados con el polímero Lab 1768 y cafeína son los que liberan más rápidamente el fármaco (Figura II.8), dado que se aúnan la mayor solubilidad del principio activo y la menor tortuosidad de la matriz. La similitud entre los perfiles de cafeína y teofilina en el caso del derivado MAEMAL se debe a que la menor porosidad de los comprimidos con cafeína se compensa con la mayor solubilidad del fármaco.

Tabla II.16.- Coeficientes de difusión aparente (D') y porcentaje de porosidad para las matrices bajo estudio en medio acuoso.

Formulaciones	$D' \times 10^4$ (cm^2/min)	Porosidad (%)
Lab 1768- 20% T	9,03	26,7 (1,1)
Lab 1768-20% C	16,40	16,6 (0,6)
MAEMAO- 20% T	5,60	21,3 (4,7)
MAEMAO-20% C	9,77	18,7 (0,9)
MAEMAL- 20% T	4,83	24,5 (0,5)
MAEMAL-20% C	4,42	17,6 (1,0)

*Se incluyen los datos de la Tabla II.10 correspondientes a las formulaciones con teofilina para facilitar la comparación.

2.B.5.- Estudio de liberación de teofilina y cafeína en gradiente de pH.

Con objeto de estudiar el efecto del pH sobre los distintos polímeros, puesto que los fármacos son pH independientes (Dean, 1985; Serajuddin y Jarowski, 1985; Shangraw, 1988 y Geresh y col. 2004), los perfiles de liberación de los comprimidos de cafeína y teofilina en gradiente de pH se aprecian en la Figura II.9. En la Tabla II.17 se recogen los factores de similitud (f_2) obtenidos a partir de la comparación de los perfiles de liberación de cafeína y teofilina en gradiente de pH.

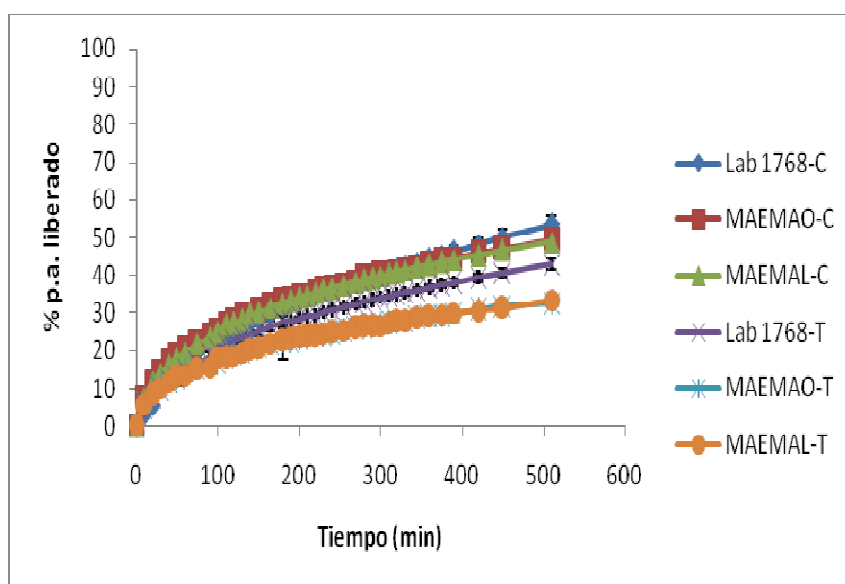


Figura II.9.- Perfiles de liberación de los comprimidos de teofilina y cafeína (dosis 20%) en gradiente de pH.

Se puede observar que las formulaciones en estudio muestran un comportamiento pH independiente, de forma similar

a lo observado por Ferrero y Jiménez-Castellanos (2014) para copolímeros de hidroxipropilalmidón y metacrilato de metilo. Además se observa mayor aproximación de los perfiles que en medio acuoso. Sin embargo, de nuevo, tanto para la cafeína como la teofilina, son los comprimidos elaborados con el polímero comercial, Lab 1768, los que liberan algo más rápidamente el fármaco comparativamente con los copolímeros de síntesis, que prácticamente no muestran diferencias entre sí. A pesar de esto, los valores de f_2 muestran similitud de perfiles para todos los comprimidos, si bien el valor de f_2 es muy superior cuando se comparan los copolímeros MAEMA (Tabla II.17).

En relación a la solubilidad del fármaco, de nuevo los comprimidos elaborados con cafeína liberan ligeramente más rápido que los elaborados con teofilina, como corresponde a la mayor solubilidad de la cafeína.

Tabla II.17.- Cálculo del factor de similitud f_2 para los perfiles de liberación de cafeína anhidra y teofilina anhidra, en gradiente de pH, a partir de los comprimidos en estudio.

Comparativa mismo p.a. y distinto polímero	f_2	Comparativa mismo polímero y distinto p.a.	f_2
Lab 1768 T vs MAEMAO-T	61	Lab 1768-T vs Lab 1768-C	62
Lab 1768 T vs MAEMAL-T	61	MAEMAO-T vs MAEMAO-C	47
MAEMAO-T vs MAEMAL-T	98	MAEMAL-T vs MAEMAL-C	49
Lab 1768-C vs MAEMAO-C	79		
Lab 1768-C vs MAEMAL-C	80		
MAEMAO-C vs MAEMAL-C	96		

Los datos de liberación se ajustaron a las distintas ecuaciones cinéticas (Tabla II.8) para determinar los mecanismos

implicados en la liberación de los fármacos. Las ecuaciones cinéticas se aplicaron para valores de $M_t/M_\infty \leq 0,6$ y los valores obtenidos tras el ajuste se agrupan en la Tabla II.18.

Tabla II.18.- Aplicación de las ecuaciones cinéticas al estudio de liberación de teofilina anhidra y cafeína anhidra en gradiente de pH a partir de los sistemas matriciales bajo estudio.

	Ecuación de Higuchi		Ecuación de Korsmeyer			Ecuación de Peppas modificada		
	k (min ^{-1/2})	r ² _{corregida}	n	k' (min ⁻ⁿ)	r ² _{corregida}	k _d (min ^{-0,44})	k _r (min ^{-0,88})	r ² _{corregida}
Lab 1768 -20% T	0,020	0,993	0,55	0,015	0,989	0,037	-3,7x10 ⁻⁴	0,998
Lab 1768 -20% C	0,025	0,996	0,63	0,011	0,954	0,040	-7,7x10 ⁻⁵	0,997
MAEMAO -20% T	0,013	0,991	0,42	0,024	0,995	0,026	-2,9x10 ⁻⁴	0,998
MAEMAO -20% C	0,020	0,992	0,44	0,020	0,995	0,041	-4,9x10 ⁻⁴	0,999
MAEMAL -20% T	0,014	0,990	0,43	0,023	0,995	0,028	-3,4x10 ⁻⁴	0,998
MAEMAL -20% C	0,021	0,992	0,46	0,030	0,995	0,041	-1x10 ⁻³	0,999

k: constante de Higuchi

k': constante de Korsmeyer

n: exponente de liberación

k_d: constante de difusión de Peppas

k_r: constante de relajación de Peppas

r²_{corregida}: coeficiente de determinación corregido

De nuevo, las formulaciones ensayadas presentan, en general, un buen ajuste a las distintas ecuaciones cinéticas. Para las mezclas con Lab 1768 podemos observar, tanto con cafeína como con teofilina, que los valores de n de la ecuación de Korsmeyer indican un transporte anómalo; sin embargo, como ocurría en el medio acuoso, el buen ajuste a la ecuación de Higuchi y la prevalencia de k_d sobre k_r de la ecuación de Peppas modificada es indicativo del predominio de la difusión.

Por su parte, los derivados MAEMA, como sucedía en el medio acuoso, presentan un buen ajuste a la ecuación de Higuchi, un valor de n de la ecuación de Korsmeyer de 0,4- 0,5, y una prevalencia de k_d sobre k_r en la ecuación de Peppas modificada, lo que indica nuevamente que el mecanismo de liberación predominante es la difusión Fickian.

Se observa igualmente que la distinta solubilidad del fármaco no influye en el mecanismo de liberación, pero sí en la velocidad (las constantes de Higuchi son superiores para los comprimidos de cafeína que teofilina) (Tabla II.18).

Coincidiendo con lo observado en los perfiles de disolución, la velocidad de liberación de Higuchi (k) es superior para las formulaciones con el polímero comercial Lab 1768. Entre los derivados MAEMA, no existen diferencias manifiestas.

Para el cálculo del coeficiente de difusión aparente (D') se procede de la misma forma que para los comprimidos en medio acuoso, reflejándose los resultados en la Tabla II.19.

Al igual que ocurría en el medio acuoso, los comprimidos con teofilina muestran, en general, mayor porosidad que los que contienen cafeína, pero su mayor tortuosidad y la menor solubilidad del fármaco justifican su más lenta velocidad de liberación. Respecto al tipo de polímero, independientemente del fármaco, se puede observar el siguiente orden en la tortuosidad: MAEMAO > MAEMAL > Lab 1768. Por tanto, nuevamente es la tortuosidad de la matriz la que controla la difusión del fármaco (Figura II.9).

Tabla II.19.- Coeficientes de difusión aparente (D') y porcentaje de porosidad para las matrices bajo estudio en gradiente de pH.

Formulaciones	D' x 10⁴ (cm²/min)	Porosidad (%)
Lab 1768- 20% T	14,10	26,7 (1,1)
Lab 1768-20% C	17,80	16,6 (0,6)
MAEMAO- 20% T	6,58	21,3 (4,7)
MAEMAO-20% C	8,86	18,7 (0,9)
MAEMAL- 20% T	6,58	24,5 (0,5)
MAEMAL-20% C	9,95	17,6 (1,0)

*Se incluyen los datos de porosidad de la Tabla II.16 para facilitar el análisis de los resultados.

Si comparamos las cantidades liberadas al mismo tiempo final (8,5 h) en medio acuoso y gradiente de pH, observamos que no existen grandes diferencias en la cantidad total de fármaco liberado para cada uno de los sistemas matriciales bajo estudio. También es importante señalar que el medio no afectó al mecanismo de liberación que fue predominantemente por difusión. Geresh y col. (2004) señalaron que ni el tipo de almidón ni el pH del medio de disolución afectan al mecanismo de liberación de la teofilina. Diferentes autores (Farhadieh y col., 1971; Carli y col., 1984; Colombo y col., 1985; Ferrero y col., 2003; Casas y col. 2010; Marinich y col., 2012) han señalado, también, un mecanismo de difusión al evaluar la liberación de distintos p.a.s, a partir de matrices de copolímeros acrílicos.

CONCLUSIONES

1.- Lycatab PGS[®] mostró los perfiles de liberación en medio acuoso más rápidos a todas las concentraciones de teofilina, demostrando su pobre utilidad como excipiente de liberación modificada. En cambio, los otros polímeros ensayados fueron capaces de controlar la liberación del fármaco, siendo el orden decreciente de velocidad de liberación: Lab 1768 > MAEMAL ≥ MAEMAO. El diferente comportamiento observado podría relacionarse con los distintos métodos de modificación del almidón empleados en cada caso.

2.- El incremento en la concentración de principio activo (teofilina) no dio lugar a marcadas diferencias en el comportamiento de liberación, salvo en el caso de las formulaciones con MAEMAO.

3.- Con respecto a la distinta solubilidad del fármaco, las formulaciones con cafeína (más soluble) liberan más rápidamente que las de teofilina, tanto en medio acuoso como en gradiente de pH.

4.- Todos los polímeros en estudio se comportaron como pH independientes en el rango de pH ensayado (1,2-7,5).

5.- El ajuste cinético de los datos de liberación revela que, para las matrices con los copolímeros MAEMA, el mecanismo de difusión Fickian es el que rige predominantemente la liberación de teofilina y cafeína en ambos medios de disolución, al ser matrices

inertes En el caso de los comprimidos con Lab 1768, la difusión sigue predominando, aunque se perfila cierta contribución de la relajación polimérica, ya que es una matriz hidrófila. Además de la solubilidad del fármaco, la estructura porosa y tortuosa de las matrices juega un papel clave en la velocidad de liberación del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez-Lorenzo C.; Castro E.; Gómez-Amoza J.L.; Martínez-Pacheco R.; Souto C. y Concheiro A. Intersupplier and interlot variability in hydroxypropyl celluloses: implications for theophylline release from matrix tablets. *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 1998, 73: 113-120.
- Asada M.; Takahashi H.; Okamoto H.; Tanino H. y Danjo K. Theophylline particle design using chitosan by the spray drying. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 270: 167-174.
- Ashford M. The gastrointestinal tract-physiology and drug absorption. En Aulton, M.E. (Ed.) *Pharmaceutics: The science of dosage from design*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002, p 217-233.
- Backer A.B., Simons K.J. y Gillespie C.A. The broncodilator effects and pharmacokinetics of caffeine in asthms. *The New England Journal of Medicine*, 1984, 310: 743-746.
- Barra J., Falson-Rieg F. y Doelker E. Influence of organization of binary mixes on their compactibility. *Pharmaceutical Research*, 2000, 16(9): 1449-1455.
- Baveja S.K., Rao R., Singh A. y Gombar V.K. Release characteristics of some bronchodilators from compressed hydrophilic polymeric matrices and their correlation with molecular geometry. *International Journal of Pharmaceutics*, 1988, 41:55-62.

- Beaumont M. Gestion de la vigilance au poste de travail: intérêt de la caféine à libération prolongée. *Médecine du Sommeil*, 2006, 3(9): 19–24.
- Bothe H. y Cammenga H.K. Phase transitions and thermodynamic properties of anhydrous caffeine. *Journal Thermal Analysis*, 1979, 16:267-275.
- Booth S.W. y Newton J.M. Experimental investigation of adhesion between powders and surfaces. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1987, 39:679-684.
- Buckton G., Ganderton D. y Shah, R. In vitro dissolution of some commercially available sustained-release theophylline preparations. *International Journal of Pharmaceutics*, 1988, 42: 35-39.
- Carli F., Capone G., Colombo I., Magarotto L. y Motta A. Surface and transport properties of acrylic polymers influencing drug release from porous matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 1984, 21:317-329.
- Casas M., Ferrero C. y Jiménez-Castellanos, M.R. Graft tapioca starch copolymers as novel excipients for controlled-release matrix tablets. *Carbohydrate Polymer*, 2010, 80:71-77.
- Catálogo de Medicamentos, Colección Consejo Plus, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2014.
- Ceballos A., Cirri M., Maestrelli F., Corti G. y Mura P. Influence of formulation and process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. // *Farmaco*, 2005, 60: 913-918.

- Cesàro A. y Starec G. Thermodynamic properties of caffeine crystal forms. *The Journal of Physical Chemistry*, 1979, 84:1345-1346.
- Chebli C., Cartilier L. y Hartman N.G. Substituted amylose as a matrix for sustained-drug release: a biodegradation study. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, 222: 183-189.
- Colombo P., Conte U., Caramella C., Gazzaniga A. y La Manna A. Compressed polymeric mini-matrices for drug release control. *Journal of Controlled Release*, 1985, 1:283-289.
- Costa P. y Sousa Lobo J.M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, 13: 123-133.
- Crowley M.M., Schroeder B., Fredrdsdorf A.C., Obara S., Talaricom M., Kucera S. y McGinity J.W. Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethylcellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 269:509-522.
- Dean J.A. Lange's Handbook of Chemistry. McGraw Hill Book Co., New York, NY. 1985.
- Dressman J.B. Comparison of canine and human gastrointestinal physiology. *Pharmaceutical Research*, 1986, 3 (3): 123-131.
- Efentakis M. y Politis S. Comparative evaluation of various structures in polymer controlled drug delivery systems and the effect of their morphology and characteristics on drug release. *European Polymer Journal*, 2006, 42: 1183-1195.

- Erdociain E. y Houin G. Suivi thérapeutique des xantines. *Revue française des laboratoires*, 1998, 304:89-92.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 1999. Human medicines evaluation unit. Note for guidance on quality of modified release products: A. oral dosage forms, B. transdermal dosage forms, Section 1 (Quality), CPMP/QWP/604/96.
- Farhadieh B., Borodkin S. y Buddenhagen J.D. Drug release from methylacrylate-methyl methacrylate copolymer matrix I. Kinetics of release. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1971, 60:209-212.
- Fairshter R.D., Bholá R., Thomas R., Wilson A.F., Hyatt J., Snapp S. y Cummins L. Comparison of clinical effects and pharmacokinetics of once-daily Uniphyl and twice-daily Theodor in asthmatic patients. *The American Journal of Medicine*, 1985, 79: 48-53.
- FDA. Guidance for Industry. SUPAC-MR: modified release solid dosage forms: scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls; in vitro dissolution testing and in vivo bioequivalence documentation [en línea] [Rockville]. Center for drug evaluation and research (CEDER), 1997, www.fda.gov/ceder/guidance.htm.
- Ferrero C., Bravo I. y Jiménez-Castellanos M.R. Drug release kinetics and fronts movement studies from methyl methacrylate (MMA) copolymer matrix tablets: effect of copolymer type and matrix porosity. *Journal of Controlled Release*, 2003, 92: 69-82.

- Ferrero C. y Jiménez-Castellanos M.R. *In vitro* release testing of matrices based on starch-methyl methacrylate copolymers: Effect of tablet crushing force, dissolution medium pH and stirring rate. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 461: 270-279.
- Franek F., Holm P., Larsen F. y Steffansen B. Interaction between fed gastric media (Ensure Plus[®]) and different hypromellose based caffeine controlled release tablets: Comparison and mechanistic study of caffeine release in fed and fasted media versus water using the USP dissolution apparatus 3. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 461: 419– 426.
- Fu X.C., Wang G.P., Liang W.Q. y Chow M.S.S. Prediction of drug release from HPMC matrices: effect of physicochemical properties of drug and polymer concentration. *Journal of Controlled Release*, 2004, 95:209– 216.
- Geresh S., Gdalevsky G.Y., Gilboa I., Voorspoels J., Remon J.P. y Kost J. Bioadhesive grafted starch copolymers as platforms for peroral drug delivery: a study of theophylline release. *Journal of Controlled Release*, 2004, 94: 391-399.
- Higuchi T. Theoretical analysis of rate of release of solid drug dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1963, 52: 1145-1149.
- Hodsdon A.C., Mitchell J.R. , Davies M.C. y Melia C.D. Structure and behaviour in hydrophilic matrix sustained release dosage forms. The influence of pH on the sustained-release

performance and internal gel structure of sodium alginate matrices. *Journal of Controlled Release*, 1995, 33: 143-152.

- Hubert S., Briancon S., Alain Hedoux A., Guinet Y., Laurent Paccou L., Fessi H. y Puela F. Process induced transformations during tablet manufacturing: Phase transition analysis of caffeine using DSC and low frequency micro-Raman spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 420:76– 83.
- Jamzad S., Tutunjib L. y Fassihi R. Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, 292: 75-85.
- Jivraj M., Martini L.G. y Thomson C.M. An overview of the different excipients for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science Technology*, 2000, 3: 58-63.
- Khan G.M. y Jiabi Z. Formulation and in vitro evaluation of ibuprofen-carbopol[®] 974P-NF controlled release matrix tablets III: influence of co-excipients on release rate of the drug. *Journal of Controlled Release*, 1998, 54: 185-190.
- Kim C.-J. Drug release from compressed hydrophilic POLYOX-WSR tablets. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1995, 84 (3): 303-306.
- Korhonen O., Kanerva H., Vidgren M., Urtti A. y Ketolainen J. Evaluation of novel starch acetate-diltiazem controlled release tablets in healthy human volunteers. *Journal of Controlled Release*, 2004, 95: 515-520.
- Korsmeyer R.W., Gurny R., Doelker E., Buri P. y Peppas N.A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic

polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 1983a, 15: 25-35.

- Korsmeyer R.W., Gurny R., Doelker E., Buri P. y Peppas N.A. Mechanisms of potassium chloride release from compressed, hydrophilic, polymeric matrices: effect of entrapped air. *International Journal of Pharmaceutics*, 1983b, 72: 1189-1191.
- Lehto V-P. y Laine E. A kinetic study of polymorphic transition of anhydrous caffeine with microcalorimeter. *Thermochimica Acta*, 1998, 317:47-58.
- Losi E., Bettini R., Santi P., Sonvico F., Colombo G., Lofthus K., Colombo P. y Peppas N. Assemblage of novel release modules for the development of adaptable drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 2006, 111(1-2): 212-218.
- Lotfipour F., Nokhodchi A., Saeedi M., Norouzi-Sani S., Sharbafi J. y Siahi-Shadbad M.R. The effect of hydrophilic and lipophilic polymers and fillers on the release rate of atenolol from HPMC matrices, *Il Farmaco*, 2004, 59: 819-825.
- Louguet P., Lagarde D., Batejat D., Pradella S., Van Beers P., Chauffard F. y Enslin M. Caféine à libération prolongée et privation limitée de sommeil. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 1996, 26(6): 436-437.
- Lui C.Y., Amidon G.L., Berardi R.R., Fleisher D., Youngberg C. y Dressman J.B. Comparison of gastrointestinal pH in dogs and humans: implications on the use of the Beagle dog as a

model for oral absorption in humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1986, 75(3): 271-274.

- Marinich J.A., Ferrero C. y Jiménez-Castellanos M.R. Graft copolymers of ethyl methacrylate on waxy maize starch derivatives as novel excipients for matrix tablets: Physicochemical and technological characterisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutic*, 2009, 72: 138–147.
- Marinich J., Ferrero C. y Jiménez-Castellanos M.R. Graft copolymers of ethyl methacrylate on waxy maize starch derivatives as novel excipients for matrix tablets: Drug release and fronts movement kinetics”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2012, 80:674-681.
- Mastiholimath V.S., Dandagi P.M., Samata S.J., Gadad A.P. y Kulkarni A.R. Time and pH dependent colon specific, pulsatile delivery of theophylline for nocturnal asthma. *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, 328: 49-56.
- Munday D.L. y Fassihi A.R. In vitro-in vivo correlation studies on a novel controlled release theophylline delivery system and on Theo-Dur tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, 118: 251-255.
- Neau S.H., Howard M.A., Claudius J.S. y Howard D.R. The effect of the aqueous solubility of xanthine derivatives on the release mechanism from ethylcellulose matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, 179:97–105.

- Otsuka M., Kaneniwa N., Kawakami N. y Umezawa O. Effect of the tableting pressure on hydration kinetics of theophylline anhydrate tablets, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1991, 43:226–231.
- Otsuka M., Ibeb K., Tokudomea Y. y Ohshima H. Nano- and macro-geometrical structural change of caffeine and theophylline anhydrate tablets during hydration process by using X-ray computed tomography. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2009, 73: 351–359.
- Otsuka Y., Yamamoto M., Abe H. y Otsuka M. Effects of polymorphic transformation on pharmaceutical properties of direct compressed tablets containing theophylline anhydrate bulk powder under high humidity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2013, 102:931– 936.
- Ottinger R., Boulvin G., Reisse J. y Chuwoglu G. Etude de l'effect solvent en resonance magnetique nucléaire. I. Caféine et derives. *Tetrahedrom*, 1965, 21:3435- 3440.
- Pather S.I., Russel I., Syce J.A. y Neau S.H. Sustained release theophylline tablets by direct compression. Part. 1: formulation and in vitro testing. *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, 164: 1-10.
- Peppas N.A. y Sahlin J.J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*, 1989, 57: 169-172.
- Pinto S.S. y Diogo P. Thermochemical study of two anhydrous polymorphs of caffeine. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 2006, 38:1515–1522.

- Pirttimäki J. y Laine E. The transformation of anhydrate and hydrate forms of caffeine at 100% RH and 0% RH. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1994, 1:203-208.
- Pringels E., Ameye D., Vervaet C., Foreman P. y Remon J.P. Starch/Carbopol[®] spray-dried mixtures as excipients for oral sustained drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 2005, 103: 635-641.
- Real Farmacopea Española 4^a ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2011.
- Ritger P.L. y Peppas N.A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *Journal of Controlled Release*, 1987a, 5: 23-36.
- Ritger P.L. y Peppas N.A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swelling devices. *Journal of Controlled Release*, 1987b, 5:37-42.
- Rivera-Oliver M. y Díaz-Ríos M. Using caffeine and other adenosine receptor antagonists and agonists as therapeutic tools against neurodegenerative diseases: A review. *Life Sciences*, 2014, 101: 1-9.
- Rumpf H. Problems of scientific development in particle technology, looked upon from a practical point of view. *Powder Technology*, 1977, 18:3-17.
- Said S. y Al-Shora H. Sustained release from inert matrices I. Effect of microcrystalline cellulose on aminophylline and

theophylline release. *International Journal of Pharmaceutics*, 1980, 6: 11-18.

- Sako K., Sawada T., Nakashima H., Yokohama S. y Sonobe T. Influence of water soluble fillers in hydroxypropylmethylcellulose matrices on in vitro and in vivo drug release. *Journal of Controlled Release*, 2002, 81: 165-172.
- Salomon, J. y Doelker, E. Formulation des comprimés à libération prolongée. I. Matrices inertes. *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 1980, 55: 174-182.
- Saylor D.M., Kim C., Patwardham D.V. y Warren J.A. Diffuse-interface theory for structure formation and release behaviour in controlled drug release systems. *Acta Biomaterialia*, 2007, 3: 851-864.
- Serajuddin A.T.M. y Jarowski C.I. Effect of diffusion layer pH and solubility on the dissolution rate of pharmaceutical acids and their sodium salts II. Salicylic acid, theophylline and benzoic acid. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1985, 74:148-154.
- Shah V.P., Tsong Y., Sathe P., Liu J. *In vitro* dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factor, f_2 . *Pharmaceutical Research*, 1998, 15: 889-895.
- Shangraw R.F. Design and formulation of sustained release theophylline dosage forms. *Drug Development & Industrial Pharmacy*, 1988, 14: 319-335.

- Sheffer E. y Higuchi T. Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated of some pharmaceuticals. *Journal Pharmaceutical Science*, 1963, 52: 781–791.
- Suihko E., Ketolainen J., Poso A., Ahlgren M., Gynther J. y Paronen P. Dehydratation of theophylline monohydrate- A two step process. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 158: 47-55.
- Suihko E., Lehto V-P-, Ketolainen J., Laine B. y Paronen P. Dynamic solid-state and tableting properties of four theophylline forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, 217:225–236.
- Sujja-Areevath J., Munday D.L., Cox P.J. y Khan K.A. Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1998, 6: 207-217.
- Sutor D.J. The structures of the pyrimidines and purines, VII, The crystal structure of caffeine, *Acta Crystallographica*, 1958, 11:453–458.
- Szepes A., Ulrich J., Farkas Z., Kovács J. y Szabó-Révés P. Freeze-casting technique in the development of solid drug delivery systems. *Chemical Engineering and Processing*, 2007: 230-238.
- Tan D., Zhao B., Moochhala S. y Yang Y-Y. Sustained-release of caffeine from a polymeric tablet matrix: An in vitro and pharmacokinetic study. *Materials Science and Engineering B*, 2006, 132: 143–146.

- Te Wierik G.H.P., Eissens A.C., J. Bergsma J., Arends-Scholte A.W. y Bolhuis G.K. A new generation of starch product as excipient in pharmaceutical tablets III. Parameters affecting controlled drug release from tablets based on high surface area retrograded pregelatinized potato starch. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 157:181–187.
- USP 37. Toronto: Webcom Limited, 2014.
- Vachon M.G. y Chulia D. The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, 177: 183-200.
- Van Veen B., Pajander J., Zuurman K., Lappalainen R., Poso A., Frijlink H.W. y Ketolainen J. The effect of powder blend and tablet structure on drug release mechanisms of hydrophobic starch acetate matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2005, 61: 149-157.
- Villegas S., Herrero-Vanrell R., Barcia E. y Negro S. Kinetics and structural modification of comercial theophylline products after storage. *STP Pharma Sciences*, 1998, 8: 364-368.
- Whitehurst V.E., Joseph X., Vick J.A., Alleva F.A., Zhang J. y Balazs T. Reversal of acute theophylline toxicity by calcium channel blockers in dogs and rats. *Toxicology*, 1996, 110: 113-121.
- Yoon H.-S., Kweon D.-K. y Lim S.-T. Effects of drying process for amorphous waxy maize starch on theophylline release

from starch-based tablets. *Journal of Applied Polymer Science*, 2007, 105: 1908-1913.

- Yoon H.-S., Lee J.H. y Lim S.-T. Utilization of retrograded waxy maize starch gels as tablet matrix for controlled release of theophylline. *Carbohydrate Polymers* 2009, 76: 449–453.
- Zaghloul A.A., Faltinek J., Vaithiyalingam S.R., Reddy I.K. y Khan M.A. Naproxen-Eudragit microspheres: screening of process and formulation variables for the preparation of extended release tablets. *Pharmazie*, 2001, 56: 321-324.
- Zambito Y., Baggiani A., Carelli V., Serafini M.F. y Di Colo G. Matrices for site-specific controlled-delivery of 5-fluorouracil to descending colon. *Journal of Controlled Release*, 2005, 102: 669-677.
- Zámotný P., Petrů J. y Majerová D. Effect of maize starch excipient properties on drug release rate. *Procedia Engineering*, 2012,42: 482 – 488.

APÉNDICE

ANOVA

1= Lycatab PGS[®]

2= Lab 1768

3= MAEMAO

4= MAEMAL

ANOVA de un factor

ANOVA

Densidad

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	0,172	3	0,057	6676,023	0,000
Intra-grupos	0,000	8	0,000		
Total	0,172	11			

**ANOVA
Comparaciones múltiples**

Variable dependiente: Densidad

Bonferroni

(I) VAR00002	(J) VA R00 002	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 99,15%	
					Límite inferior	Límite superior
1,0	2,0	-,042333(*)	0,002392	0,000	-0,5373	-0,03093
	3,0	0,216667(*)	0,002392	0,000	0,20527	0,22807
	4,0	0,216000(*)	0,002392	0,000	0,20460	0,22740
2,0	1,0	,042333(*)	0,002392	0,000	0,03093	0,05373
	3,0	0,259000(*)	0,002392	0,000	0,24760	0,27040
	4,0	0,258333(*)	0,002392	0,000	0,24693	0,26973
3,0	1,0	-0,216667(*)	0,002392	0,000	-0,022807	-0,20527
	2,0	-0,259000(*)	0,002392	0,000	-0,27040	-0,24760
	4,0	-0,000667	0,002392	1,000	-0,01207	0,01073
4,0	1,0	-0,216000(*)	0,002392	0,000	-0,22740	-0,20460
	2,0	-0,258333(*)	0,002392	0,000	-0,26973	-0,24693
	3,0	0,000667	0,002392	1,000	-0,01073	0,01207

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0,0085.

ANOVA de un factor

ANOVA

Humedad

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	93,335	3	31,112	38889,528	0,000
Intra-grupos	0,006	8	0,001		
Total	93,341	11			

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Humedad

Bonferroni

(I) VAR00002	(J) VAR00002	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 99,15%	
					Límite inferior	Límite superior
1,0	2,0	-1,030000(*)	0,023094	0,000	-1,14006	0,91994
	3,0	5,003333(*)	0,023094	0,000	4,89328	5,11339
	4,0	5,026667(*)	0,023094	0,000	4,91661	5,13672
2,0	1,0	1,030000(*)	0,023094	0,000	0,91994	1,14006
	3,0	6,033333(*)	0,023094	0,000	5,92328	6,14339
	4,0	6,056667(*)	0,023094	0,000	5,94661	6,16672
3,0	1,0	-5,003333(*)	0,023094	0,000	-5,11339	4,89328
	2,0	-6,033333(*)	0,023094	0,000	-6,14339	5,92328
	4,0	0,023333	0,023094	1,000	-0,08672	0,13339
4,0	1,0	-5,026667(*)	0,023094	0,000	-5,13672	4,91661
	2,0	-6,056667(*)	0,023094	0,000	-6,16672	5,94661
	3,0	-0,023333	0,023094	1,000	-0,13339	0,08672

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0,0085.

ANOVA de un factor

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Presión	Inter-grupos	4235,447	3	1411,816	204,534	0,000
	Intra-grupos	82,831	12	6,903		
	Total	4318,278	15			
R	Inter-grupos	0,469	3	0,156	306,609	0,000
	Intra-grupos	0,006	12	0,001		
	Total	0,475	15			
Eyección	Inter-grupos	1836901,386	3	612300,462	620,720	0,000
	Intra-grupos	11837,234	12	986,436		
	Total	1848738,620	15			
Rozamiento	Inter-grupos	61,441	3	20,480	277,202	0,000
	Intra-grupos	0,887	12	0,074		
	Total	62,328	15			
Expansion	Inter-grupos	0,333	3	0,111	32,312	0,000
	Intra-grupos	0,041	12	0,003		
	Total	0,374	15			
Neto	Inter-grupos	101,428	3	33,809	1253,426	0,000
	Intra-grupos	0,324	12	0,027		
	Total	101,751	15			
Plasticidad	Inter-grupos	22,365	3	7,455	57,150	0,000
	Intra-grupos	1,565	12	0,130		
	Total	23,930	15			

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: parámetros de compresión

Bonferroni

Variable dependiente	(I)	(J)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
	VAR 0000	VA R0 00				Límite inferior	Límite superior
Presión	1,0	2,0	23,391500(*)	1,857766	0,000	17,53455	29,24845
		3,0	-21,618000(*)	1,857766	0,000	-27,47495	-15,76105
		4,0	-7,190000(*)	1,857766	0,013	-13,04695	-1,33305
	2,0	1,0	-23,391500(*)	1,857766	0,000	-29,24845	-17,53455
		3,0	-45,009500(*)	1,857766	0,000	-50,86645	-39,15255
		4,0	-30,581500(*)	1,857766	0,000	-36,43845	-24,72455
	3,0	1,0	21,618000(*)	1,857766	0,000	15,76105	27,47495
		2,0	45,009500(*)	1,857766	0,000	39,15255	50,86645
		4,0	14,428000(*)	1,857766	0,000	8,57105	20,28495

	4,0	1,0	7,190000(*)	1,857766	0,013	1,33305	13,04695
		2,0	30,581500(*)	1,857766	0,000	24,72455	36,43845
		3,0	-14,428000(*)	1,857766	0,000	-20,28495	-8,57105
R	1,0	2,0	0,066750(*)	0,015960	0,008	0,01643	0,11707
		3,0	-0,299000(*)	0,015960	0,000	-0,34932	-0,24868
		4,0	-0,312000(*)	0,015960	0,000	-0,36232	-0,26168
	2,0	1,0	-0,066750(*)	0,015960	0,008	-0,11707	-0,01643
		3,0	-0,365750(*)	0,015960	0,000	-0,41607	-0,31543
		4,0	-0,378750(*)	0,015960	,000	-0,42907	-0,32843
	3,0	1,0	0,299000(*)	0,015960	0,000	0,24868	0,34932
		2,0	0,365750(*)	0,015960	0,000	0,31543	0,41607
		4,0	-0,013000	0,015960	1,000	-0,06332	0,03732
	4,0	1,0	0,312000(*)	0,015960	0,000	0,26168	0,36232
		2,0	0,378750(*)	0,015960	0,000	0,32843	0,42907
		3,0	0,013000	0,015960	1,000	-0,03732	0,06332
Eyección	1,0	2,0	-254,270500(*)	22,208514	0,000	324,28687	184,25413
		3,0	491,817000(*)	22,208514	0,000	421,80063	561,83337
		4,0	557,369500(*)	22,208514	0,000	487,35313	627,38587
	2,0	1,0	254,270500(*)	22,208514	0,000	184,25413	324,28687
		3,0	746,087500(*)	22,208514	0,000	676,07113	816,10387
		4,0	811,640000(*)	22,208514	0,000	741,62363	881,65637
	3,0	1,0	-491,817000(*)	22,208514	0,000	561,83337	421,80063
		2,0	-746,087500(*)	22,208514	0,000	816,10387	676,07113
		4,0	65,552500	22,208514	0,073	-4,46387	135,56887
	4,0	1,0	-557,369500(*)	22,208514	0,000	627,38587	487,35313
		2,0	-811,640000(*)	22,208514	0,000	881,65637	741,62363
		3,0	-65,552500	22,208514	0,073	135,56887	4,46387
Rozamiento	1,0	2,0	-0,881750(*)	0,192201	0,004	-1,48770	-0,27580
		3,0	3,387000(*)	0,192201	0,000	2,78105	3,99295
		4,0	3,469000(*)	0,192201	0,000	2,86305	4,07495
	2,0	1,0	0,881750(*)	0,192201	0,004	0,27580	1,48770
		3,0	4,268750(*)	0,192201	0,000	3,66280	4,87470
		4,0	4,350750(*)	0,192201	0,000	3,74480	4,95670
	3,0	1,0	-3,387000(*)	0,192201	0,000	-3,99295	-2,78105
		2,0	-4,268750(*)	0,192201	0,000	-4,87470	-3,66280
		4,0	0,082000	0,192201	1,000	-0,052395	0,68795
	4,0	1,0	-3,469000(*)	0,192201	0,000	-4,07495	-2,86305
		2,0	-4,350750(*)	0,192201	0,000	-4,95670	-3,74480
		3,0	-0,082000	0,192201	1,000	-0,68795	0,52395
Expansion	1,0	2,0	0,211000(*)	0,041414	0,002	0,08044	0,34156

		3,0	0,300750(*)	0,041414	0,000	0,17019	0,43131
		4,0	0,388000(*)	0,041414	0,000	0,25744	0,51856
	2,0	1,0	-0,211000(*)	0,041414	0,002	-0,34156	-0,08044
		3,0	0,089750	0,041414	0,306	-0,04081	0,22031
		4,0	0,177000(*)	0,041414	0,006	0,04644	0,30756
	3,0	1,0	-0,300750(*)	0,041414	0,000	-0,43131	-0,17019
		2,0	-0,089750	0,041414	0,306	-0,22031	0,04081
		4,0	0,087250	0,041414	0,341	-0,04331	0,21781
	4,0	1,0	-0,388000(*)	0,041414	0,000	-0,51856	-,025744
		2,0	-0,177000(*)	0,041414	0,006	-0,30756	-0,04644
		3,0	-0,087250	0,041414	0,341	-0,21781	0,04331
Neto	1,0	2,0	1,098750(*)	0,116132	0,000	0,73262	1,46488
		3,0	-4,435750(*)	0,116132	0,000	-4,80188	-4,06962
		4,0	-4,416000(*)	0,116132	0,000	-4,78213	-4,04987
	2,0	1,0	-1,098750(*)	0,116132	0,000	-1,46488	-0,73262
		3,0	-5,534500(*)	0,116132	0,000	-5,90063	-5,16837
		4,0	-5,514750(*)	0,116132	0,000	-5,88088	-5,14862
	3,0	1,0	4,435750(*)	0,116132	0,000	4,06962	4,80188
		2,0	5,534500(*)	0,116132	0,000	5,16837	5,90063
		4,0	0,019750	0,116132	1,000	-0,34638	0,38588
	4,0	1,0	4,416000(*)	0,116132	0,000	4,04987	4,78213
		2,0	5,514750(*)	0,116132	0,000	5,14862	5,88088
		3,0	-0,019750	0,116132	1,000	-0,38588	0,34638
Plasticidad	1,0	2,0	-1,494750(*)	0,255389	0,000	-2,29991	-0,68959
		3,0	-2,571000(*)	0,255389	0,000	-3,37616	-1,76584
		4,0	-3,090000(*)	0,255389	0,000	-3,89516	-2,28484
	2,0	1,0	1,494750(*)	0,255389	00,000	0,68959	2,29991
		3,0	-1,076250(*)	0,255389	0,007	-1,88141	-0,27109
		4,0	-1,595250(*)	0,255389	0,000	-2,40041	-0,79009
	3,0	1,0	2,571000(*)	0,255389	0,000	1,76584	3,37616
		2,0	1,076250(*)	0,255389	0,007	0,27109	1,88141
		4,0	-0,519000	0,255389	0,389	-1,32416	0,28616
	4,0	1,0	3,090000(*)	0,255389	0,000	2,28484	3,89516
		2,0	1,595250(*)	0,255389	0,000	0,79009	2,40041
		3,0	0,519000	0,255389	0,389	-0,28616	1,32416

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0,0085.

