

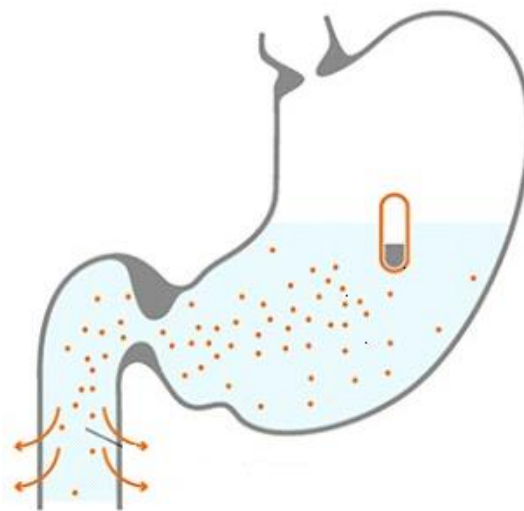


FACULTAD de FARMACIA

GRADO de FARMACIA

TRABAJO FIN de GRADO

Sistema flotante de retención gástrica de acetato de zinc: influencia del agente efervescente y del tipo de excipiente hidrófilo



Ma Dolores Puerto Galán

Ilustración de la portada extraída de Vecture Group. Skyepharma. Disponible en:
<http://www.vectura.com/oral/oral-drug-delivery-technologies/>



Facultad de Farmacia

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

Sistema flotante de retención gástrica de acetato de zinc: influencia del agente efervescente y del tipo de excipiente hidrófilo.

DEPARTAMENTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

TUTORA: MÓNICA MILLÁN JIMÉNEZ

TRABAJO EXPERIMENTAL

M^aDolores Puerto Galán

Sevilla, Junio 2016

ÍNDICE

RESUMEN	2
PALABRAS CLAVES Y ABREVIATURAS	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Factores críticos que afectan a los SGR de fármacos	5
1.2. Sistemas flotantes	6
1.3. Enfermedades raras. Enfermedad de Wilson.	8
1.4. Teoría de la Percolación	11
2. OBJETIVOS	11
3. MATERIALES Y METODOLOGÍA	12
3.1. MATERIALES	12
3.1.1. Acetato de zinc	12
3.1.2. Bicarbonato de sodio	13
3.1.3. Carbopol	13
3.1.4. Methocel	15
3.1.5. Ethocel	16
3.1.6. Estearato magnésico	17
3.1.7. Zincon	18
3.2. MÉTODOS	18
3.2.1. Estudio granulométrico del principio activo	18
3.2.2. Mezclado	19
3.2.3. Elaboración de comprimidos	19
3.2.4. Flotabilidad	19
3.2.5. Estudio del proceso de liberación de las matrices elaboradas con acetato de zinc en medio gástrico (pH 1,2).	20
3.2.5.1 Determinación de la recta de calibrado	20
3.2.5.2 Ensayos de liberación	20
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
4.1. Estudio granulométrico del fármaco	22
4.2. Elaboración de comprimidos	24
4.3. Ensayos de comprimidos	25
4.4. Estudio de flotabilidad	25
4.5. Estudio de liberación de los lotes seleccionados	29
4.5.1. Determinación de la recta de calibrado	29
4.5.2. Estudio de liberación de los lotes seleccionados	29
5. CONCLUSIONES	32
6. BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

Los sistemas gastrorretentivos (SGR) tienen un papel fundamental en la liberación de fármacos en los cuales sea necesaria la permanencia en el estómago el tiempo suficiente para mejorar su biodisponibilidad. Para conseguirlo es necesario aumentar el tiempo de residencia gástrica con diferentes estrategias, como flotación, mucoadhesión, hinchamiento, etc.

En este trabajo se han observado los mecanismos de flotación y liberación de un sistema matricial flotante gastrorretentivo de acetato de zinc, usando la efervescencia como método de flotación. Para ello se ha añadido a la formulación bicarbonato sódico, como agente efervescente, y diferentes excipientes hidrófilos (HPMC 4KM y Carbopol® 71G), como agentes formadores de las matrices y responsables del control de la liberación. La flotación de los sistemas y el proceso de liberación se han medido bajo condiciones ácidas simulando el pH gástrico (pH 1,2).

Se han obtenido comprimidos con características adecuadas de flotabilidad a partir de 25% de excipiente hidrófilo y 25% de agente efervescente; siendo la liberación adecuada solamente en los comprimidos elaborados con Carbopol.

PALABRAS CLAVE Y ABREVIATURAS

Sistemas gastrorretentivos, sistemas de liberación controlada, sistemas flotantes, liberación.

ABREVIATURAS

HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa

SLM: Sistemas de Liberación Modificada

SGR: Sistemas Gastrorretentivos

TRG: Tiempo de retención gástrica

1. INTRODUCCIÓN

SLC/SGR

Las formas orales han ganado un lugar importante entre las distintas formas de dosificación desarrolladas hasta ahora para la administración de uso humano. En la mayoría de los casos, los sistemas convencionales de administración oral muestran una biodisponibilidad limitada debido, entre otras razones, al tiempo de vaciado gástrico rápido.

De este modo surgen los sistemas de liberación modificada (SLM), responsables de la liberación del fármaco en el lugar adecuado del organismo, asegurando así una buena absorción, y/o modificando la velocidad de liberación respecto a sistemas convencionales, obteniéndose de esta manera una curva de concentración plasmática óptima. (Prinderre y cols., 2011). Por lo tanto con estos sistemas se pretende cumplir dos objetivos: que el fármaco alcance una concentración adecuada en su lugar de acción (aspecto espacial); y que se mantenga en cantidad suficiente durante un cierto tiempo (aspecto temporal) (Vila Jato y cols., 1997).

Dentro de los SLC se destacan los Sistemas de Retención Gástrica (SRG); son formas de dosificación que tienen su interés por su enfoque práctico en las entregas del fármaco en la parte superior del tracto GI, o para prolongar su liberación y absorción (Pawar y cols., 2012).

Estos sistemas proporcionan una tecnología prometedora, al exhibir una prolongada residencia gástrica y una liberación del fármaco independiente de las variables relacionadas con los pacientes. Es generalmente útil para la superación de problemas relacionados con fármacos que se absorben en el estómago o la primera porción del intestino delgado (Li y cols., 2014); tienen una vida media corta o presentan solubilidad baja a nivel intestinal y buena a pH ácido. Por otra parte, con este tipo sistemas de dosificación, podemos alcanzar altas concentraciones de fármacos en la mucosa gástrica para mejorar el tratamiento local de ciertas patologías (úlceras pépticas causadas por infección provocada por *Helicobacter pylori*) (Pawar y cols., 2012; Ishak, 2015).

Los SGR se pueden clasificar en función de la estrategia utilizada para aumentar el TRG (figuras 1 y 2): 1) sistemas de baja densidad o flotantes, con una densidad inferior a la del

contenido gástrico; II) sistemas de alta densidad ; III) sistemas de bioadhesión, que interaccionan con la capa de mucus del estómago; IV) sistemas de expansión, que aumentan rápidamente de tamaño una vez que están en el estómago para retardar el paso a través del píloro; V) otros sistemas (sistemas magnéticos, hidrogel con superporos, y resinas flotantes de intercambio de iones) (Prajapati y cols., 2013). Los más utilizados, o los que dan mejores resultados, son los que utilizan estrategias de bio/mucoadhesivas, flotantes, hinchables y expandibles, así como la combinación de varias de estas estrategias.

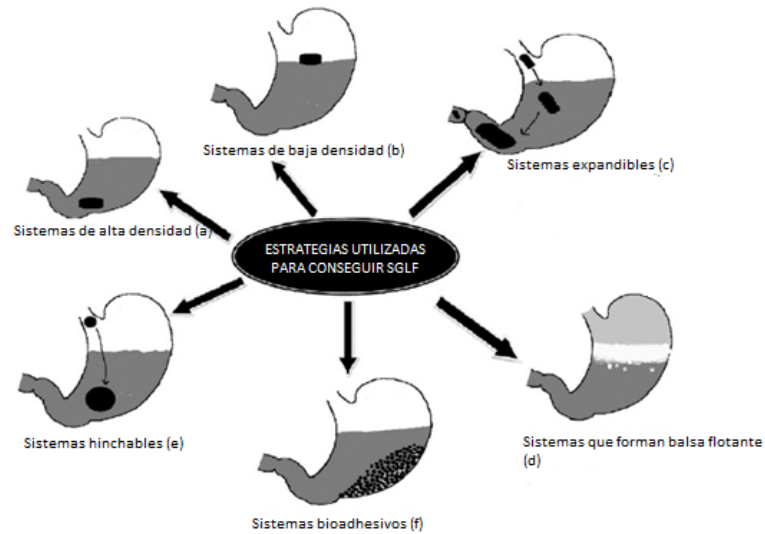


Figura 1. Estrategias más utilizadas en el desarrollo de los SGR (Prajapati y cols., 2013).

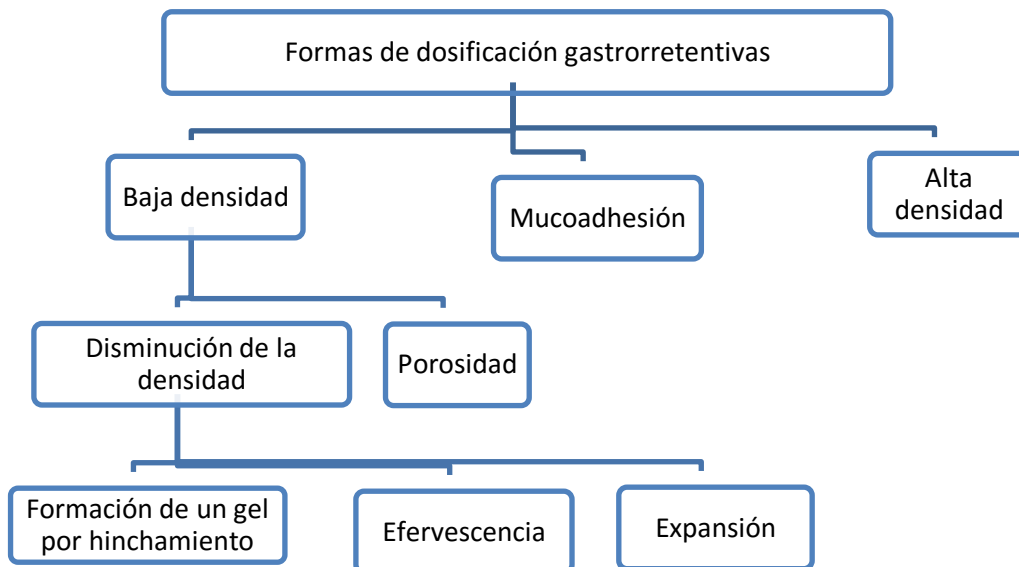


Figura 2. Esquema de los sistemas gastrorretentivos.

1.1. Factores críticos que afectan a los SGR de fármacos

La puesta a punto de un sistema de liberación controlada requiere, más que en cualquier otra forma de dosificación, un profundo conocimiento de los diferentes mecanismos implicados en la liberación de un principio activo a partir de una forma de dosificación. Existen muchos factores que intervienen en este proceso, entre los que cabe citar: factores fisiológicos, tiempo de tránsito gastrointestinal, pH gastrointestinal, presencia de alimentos en el tracto digestivo, naturaleza de la microflora del colon o determinados estados patológicos. Todo esto condiciona la intensidad y velocidad de absorción de los fármacos, pudiendo actuar como factores limitantes de la biodisponibilidad. (Pawar y cols., 2012; Li y cols., 2014).

En los SGR uno de los factores claves que afectan a la absorción de los fármacos, es el tiempo de retención gástrica (TRG). (Singh y Kim, 2000, Reddy y Murthy, 2002). Hay muchas circunstancias que influyen sobre el TRG; estas se pueden clasificar en función de aspectos relacionados con el paciente y de aspectos tecnológicos de los sistemas gastrorretentivos.

- Entre los relacionados con el paciente, destacan:
 - **Los alimentos.** El estado de ayuna se asocia con un menor tiempo de residencia gástrica, debido a que hay una mayor actividad que en el estado postprandial; en este último, aumenta el tiempo de retención, y la tensión tangencial en la formulación se reduce debido al menor movimiento, lo cual mejora la forma de dosificación íntegramente y, posteriormente, su entrega según el aumento de la retención gástrica.
 - **El píloro.** Durante la digestión, el píloro alcanza un tamaño de entre 2 y 3 mm, mientras que durante la fase interdigestiva alcanza un diámetro de 12.8 ± 7.0 mm, pudiendo pasar al duodeno a través del píloro todas las partículas que tengan un diámetro inferior a 5 mm. El peristaltismo gástrico actúa ejerciendo una fuerza capaz de desintegrar las formas de dosificación de tamaño suficiente.
 - **Género, postura y edad.** Generalmente el vaciamiento gástrico es más lento en mujeres que en hombres. Bennet et al. (1984) demostraron el papel de la postura

en el vaciamiento gástrico, observando que una balsa de alginato se vaciaba más rápidamente que la comida en sujetos tumbados sobre el lado izquierdo, debido a que la balsa llegaba al píloro antes que la comida.

- Relacionado con aspectos tecnológicos, los parámetros más importantes son:
 - **Tamaño y morfología de la forma de dosificación.** En la mayoría de los casos, cuanto mayor sea el tamaño del sistema, mayor será el TRG. Los comprimidos de pequeño tamaño abandonan el estómago durante la fase digestiva, mientras que los de mayor tamaño lo hacen en la fase de mayor contracción gastrointestinal (Prajapati y cols., 2013). Los comprimidos con un diámetro superior a 13 mm y con un elevado tiempo de disgregación, presentan mayor dificultad para ser evacuados del estómago (Khosla y Davis, 1990). Así mismo, Bardonnnet y cols. (2006) pusieron de manifiesto que es necesario un diámetro mínimo de 15 mm para que las partículas queden retenidas durante mayor tiempo en el estómago. En cuanto a la morfología, los dispositivos circulares y tetraédricos tienen, comparado con otras, un mejor tiempo de residencia (Prinderre y cols., 2011).

Sistemas múltiples y sistemas simples convencionales. Los sistemas múltiples exhiben una mejor liberación y evitan el posible efecto del “todo o nada”, lo cual significa que una forma de dosificación simple puede abandonar el estómago antes de que se hagan funcionales las estrategias para evitar el vaciamiento gástrico (Pinderre P., Sauzet P., Fuxen C., 2011); como inconveniente, los sistemas multiparticulares requieren un proceso de elaboración más caro y, en algunos casos, difícil de llevar a cabo (Efentakis y cols., 2000)

1.2. Sistemas flotantes

Son sistemas por hidrocoloides que, por su baja densidad (superporosos) o por la creación *in situ* de microrreservorios de aire u otro gas, flotan en el contenido estomacal (figura 3), logrando así un retraso en el vaciamiento gástrico (Singh y Kim, 2000).

Actualmente constituyen una de las estrategias más interesantes para desarrollar SRG, ya que el riesgo de un vaciado prematuro desde el estómago está significativamente reducido (Jiménez y cols., 2006).

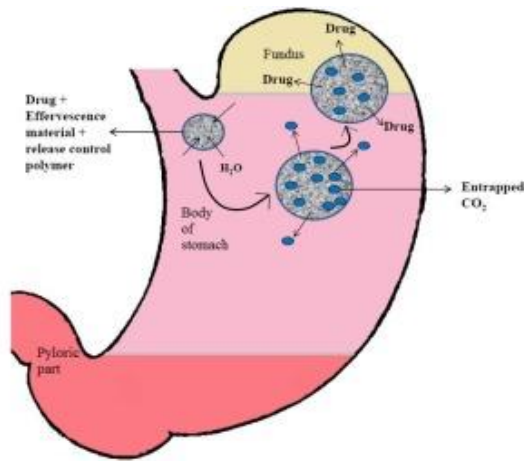


Figura 3. Sistema efervescente flotante en el estómago

La formulación de estos sistemas debe cumplir una serie de requisitos:

- mantener una baja densidad (menor de 1 g/ml) o una flotabilidad mayor que el contenido gástrico;
- proporcionar una barrera suficiente para proteger la estabilidad del fármaco de la acidez del medio gástrico;
- liberar el fármaco de manera controlada o sostenida para alcanzar el efecto terapéutico (Zhao y cols., 2014).

Como sugirieron Singh y Kim (2000), los sistemas flotantes tienen un interés particular en fármacos que:

- tienen una acción local en el estómago;
- son principalmente absorbidos en el estómago;
- son poco solubles a un pH alcalino;
- tienen una estrecha ventana de absorción;
- son inestables en el intestino o el medio colónico;

Los Sistemas flotantes se pueden clasificar en dos tipos (Garg y Gupta 2008; Tadros, 2010):

- Sistemas efervescentes dependientes de la generación de dióxido de carbono al entrar en contacto con los fluidos gástricos.
- Sistemas no efervescentes.

En los sistemas no efervescentes, su baja densidad puede deberse a microrreservorios de gas dentro de los comprimidos, microesferas huecas, o al hinchamiento; en cambio, los sistemas efervescentes tienen una densidad inicial alta que va disminuyendo al entrar en contacto con el medio ácido, debido a la formación de dióxido de carbono. El CO₂ se debe a la integración de un agente efervescente en la formulación. Ejemplos de estos agentes son el bicarbonato sódico, el ácido cítrico y el carbonato de calcio.

Además de los sistemas simples convencionales, estudiados con más frecuencia y que tienen una alta variabilidad en el vaciamiento gástrico debido a su proceso de vaciamiento del todo o nada, se han desarrollado sistemas flotantes múltiples para solucionar estos problemas ya que mejoran la uniformidad en el proceso de vaciamiento gástrico (Elsamalgly y Bodmeier, 2015).

La combinación de varias estrategias también puede asegurar la obtención de resultados adecuados. Algunos ejemplos son los siguientes estudios:

- Zhu y cols. (2014) combinan flotación y bioadhesión utilizando HPMC K4M como excipiente que controla la liberación, carbopol 971P como excipiente bioadhesivo y bicarbonato sódico como agente efervescente para elaborar minicomprimidos de famotidina.
- Kadivar y cols. (2015) proponen comprimidos de mesilato de imatinib combinando efervescencia e hinchamiento, utilizando HPMC K4M, alginato sódico, carbopol 934P y bicarbonato sódico.

1.3. Enfermedades Raras. Enfermedad de Wilson.

Según la definición de la Unión Europea (UE), enfermedades raras, minoritarias, huérfanas o enfermedades poco frecuentes, son aquellas que suponen peligro de muerte o de invalidez crónica y tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. Esta definición fue la adoptada por el “Programa de Acción Comunitaria sobre Enfermedades Raras 1999-2003” y la utiliza también la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la declaración de medicamentos huérfanos, así como por la gran mayoría de los Estados Miembros de la UE.

Actualmente se estima que podría oscilar entre 6.000 y 8.000, aunque tan sólo unas 100 de ellas se aproximan a las cifras de prevalencia que establece la UE.

A pesar de tratarse de enfermedades minoritarias, afectan a un 5-7% de la población de países desarrollados, resultando en su conjunto un número muy importantes. En el caso de España existen más de 3 millones de personas afectadas.

Los medicamentos huérfanos son medicamentos no desarrollados ampliamente por la industria farmacéutica por razones financieras, ya que van destinados a un reducido grupo de pacientes, respondiendo, sin embargo a necesidades de salud pública (FEDER, Federación Española de Enfermedades Raras; consultado en abril de 2016. Disponible en <http://www.enfermedades-raras.org>).

La Enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo, caracterizado por la acumulación tóxica de cobre, principalmente en el hígado y en el sistema nervioso central. Es una enfermedad rara con una prevalencia a nivel global de 1 de cada 30.000 habitantes, aunque con una gran variabilidad geográfica.

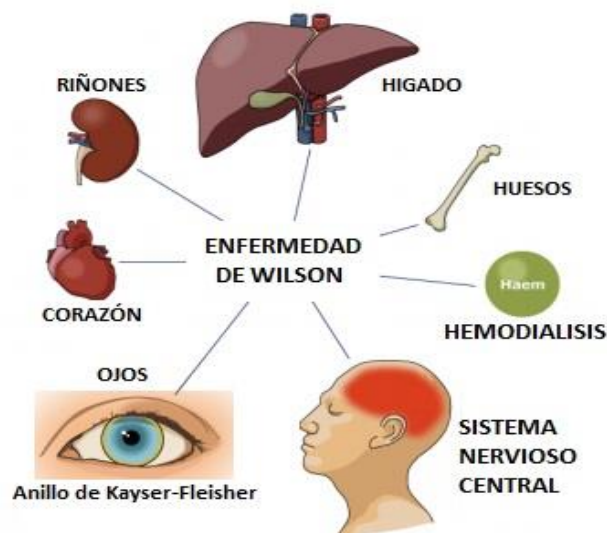


Figura 4. Esquema en la Enfermedad de Wilson (Doblado, 2013)

Básicamente es una enfermedad que afecta a la excreción hepática del cobre en la bilis. La acumulación de cobre en el hígado produce una lesión hepatocelular, pudiendo ocasionar posteriormente cirrosis. Cuando se excede la capacidad del hígado para almacenar el cobre, este se libera a la sangre y se absorbe en localizaciones extrahepáticas, como el cerebro, dando lugar a trastornos motores y manifestaciones psiquiátricas. Los pacientes pueden presentar síntomas clínicos predominantemente hepáticos, neurológicos o psiquiátricos (figura 4).

En la actualidad se dispone de tres fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Wilson: Zinc, en forma de acetato o de sulfato; D-penicilamina y la trientina, que son agentes cuprúricos, es decir, quelantes del cobre. Estos fármacos aumentan los niveles de metalotioneínas, proteínas con gran afinidad por el cobre, que impiden la absorción intestinal del cobre y, al mismo tiempo, inmovilizan el cobre en las células del hígado en forma atóxica, al estimular su combinación con metalotioneína (MT).

La MT de las células intestinales fija el cobre de la dieta e impide su absorción. El cobre de las células intestinales se elimina, en 6 días de promedio, en las heces con las células descamadas (Bruguera, 2010).

El zinc fue utilizado por primera vez en los Países Bajos en la década de 1960, por Schouwink quién observó su interferencia en la absorción de cobre en el tracto gastrointestinal y en la eliminación del propio cobre almacenado (Baki y cols., 2011).

Por lo tanto, el mecanismo de acción del Zinc se puede considerar multifactorial. Interfiere en la absorción del cobre en el intestino, al menos en dos mecanismos: I) mediante la inducción de la síntesis de metalotioneína en los enterocitos y compitiendo por el mismo transportador; II) induciendo metalotioneína en el tejido hepático.

El zinc, metal inocuo, se ha recomendado para el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con enfermedad de Wilson tratados inicialmente con quelantes, y también para los pacientes con formas asintomáticas de esta enfermedad, tanto niños como adultos y mujeres gestantes (Mao *et al.*, 2008). El comienzo de la acción es lento y, ocasionalmente, puede provocar pequeñas molestias gástricas, sobre todo al inicio del tratamiento. Se dispensa a través de hospitales, pudiéndose obtener también a través de una fórmula magistral. La dosis recomendada es de 25 mg en los niños y 50 mg en los adultos, tres veces al día, separadas al menos una hora de las comidas. Probablemente dos tomas al día bastarían, pero la recomendación de tres tomas se fundamenta en evitar los olvidos de tomas que causarían un resultado no óptimo. Pero, aun así, la necesidad de varias tomas al día y alejadas de las comidas dificulta el buen cumplimiento, especialmente en los pacientes jóvenes, que constituyen una mayoría en esta enfermedad (Bruguera, 2010).

Debido a la baja semivida de eliminación que presenta (en sujetos sanos es aproximadamente de 1 hora); a que la posología habitual de administración en adultos es de 50 mg tres veces al día, 1 hora antes de las comidas; y a que el mayor porcentaje de fármaco se absorbe en la parte alta del tracto gastrointestinal, este fármaco se puede considerar un

buen candidato para formularlo en un sistema de liberación controlada, concretamente en un sistema gastrorretentivo.

1.4. Teoría de la Percolación

La Teoría de la Percolación es una teoría multidisciplinaria que estudia sistemas desordenados o caóticos, en los cuales los componentes están distribuidos aleatoriamente en una red. Esta teoría evalúa la probabilidad de ocupación de los componentes en el sistema, con el fin de estudiar sus propiedades, o predecir qué comportamiento tendrán en las cercanías del umbral de percolación (Stauffer y Aharony, 1992).

Se denomina *cluster* al conjunto de elementos vecinos de un mismo componente, que comparten un lado de la celda que los representa en la red.

Uno de los conceptos más importantes de la Teoría de la Percolación es el de *umbral de percolación*. El umbral de percolación se forma cuando, partiendo de valores bajos de probabilidad de ocupación de los puntos de la red por un determinado componente, va aumentando ese parámetro, llegando un momento en que existe un *cluster* que se extiende desde la parte inferior a la superior y desde la izquierda a la derecha de la muestra. A este cluster se le llama *cluster infinito* o *percolante* y se dice que la sustancia en cuestión percuela el sistema; al porcentaje al cual existe la máxima probabilidad de obtener por primera vez el *cluster infinito*, se le denomina *probabilidad crítica* o *umbral de percolación* (p_c) (Stauffer y Aharony, 1992).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo es el estudio de la influencia de la cantidad de agente efervescente y diferentes tipos de excipiente hidrófilo, en el comportamiento de flotabilidad y liberación de fármaco de un sistema matricial gastrorretentivo flotante capaz de vehicular una dosis diaria de acetato de zinc.

Para cumplir con este objetivo, se plantearon algunos más concretos:

1. Elaborar sistemas matriciales empleando para ello diferentes proporciones de excipientes hidrófilos, excipiente inerte y agente efervescente.

2. Obtener un comportamiento biofarmacéutico capaz de generar perfiles de liberación constantes y uniformes. Para ello:

2.1 Estudiar la influencia de diferentes excipientes hidrófilos

2.2 Estudiar la influencia del agente efervescente

2.3 Estudiar la flotabilidad en media gástrico (pH 1,2) para conocer el tiempo de permanencia en el estómago

2.3 Estudiar el proceso de liberación de los sistemas matriciales en medio gástrico (pH 1,2).

Cumpliendo con estos objetivos, se persigue desarrollar sistemas capaces de controlar los tiempos óptimos de flotabilidad y liberación del fármaco en medio gástrico.

3. MATERIAL Y METODOS

3.1 MATERIALES

3.1.1 ACETATO DE ZINC.

Definición.

El acetato de zinc dihidrato [*Acofarma. Terrasa (Barcelona). España*] contiene no menos del 99.00% y no más del equivalente al 101.0% de $ZnC_4H_6O_4 \cdot 2 H_2O$ (Real Farmacopea Española, 2005).

Características.

Se presenta como un polvo cristalino blanco, fácilmente soluble en agua y soluble en etanol al 96% (Real Farmacopea Española, 2005).

Aplicaciones.

El zinc se utiliza para el tratamiento y la prevención de su deficiencia y sus consecuencias, que incluyen retraso en el crecimiento y diarrea aguda en niños, así como una lenta cicatrización de las heridas.

Se usa también para mejorar el sistema inmunológico, para el tratamiento del resfriado común y de infecciones recurrentes de oídos y, además, para la prevención de infecciones agudas del tracto respiratorio inferior. También se emplea para la malaria y otras enfermedades causadas por parásitos.

Algunas personas usan el zinc para la degeneración macular, la ceguera nocturna y las cataratas, además de afecciones de la piel como psoriasis, eczema y acné (Baki *et al.*, 2011).

3.1.2 BICARBONATO DE SODIO

Definición.

El hidrogenocarbonato de sodio contiene no menos del 99,0 por ciento y no más del equivalente al 101,0 por ciento de NaHCO_3 .

Características

Polvo cristalino, blanco, soluble en agua, prácticamente insoluble en alcohol; cuando se calienta en seco o en disolución, se convierte gradualmente en carbonato de sodio.

Aplicaciones

- Se usa como alcalinizante sistémico en el tratamiento de la acidosis metabólica y respiratoria.
- Es también alcalinizante urinario que aumenta el aclaramiento renal de sustancias ácidas.
- Resulta útil como antídoto en la extravasación de determinados fármacos antineoplásicos y quemaduras de fósforo; también se utiliza para reducir la flebitis en administración de disoluciones intravenosas ácidas.
- Es un componente habitual de las mezclas efervescentes.

(Real Farmacopea Española, 2005).

3.1.3 CARBOPOL® 71G NP.

Definición.

Es un polímero de alto peso molecular del ácido acrílico, químicamente reticulado con alcoholes polialquénicos.

Características.

El Carbopol es un polvo de color blanco, granulados suaves, higroscópico y con un ligero y característico olor (Lubrizon, 2011).

Datos físicos.

Una de las características más relevantes del Carbopol es que, a diferencia de otros polímeros hidrófilos, los polímeros de Carbopol no se disuelven durante el proceso de liberación.

La formación del hinchamiento y del gel del polímero es dependiente del pH. A valores de pH más bajos, el polímero no está totalmente hinchado y el fármaco se libera más rápido. A medida que aumenta el pH, el hinchamiento del polímero es mayor y forma más rápidamente la capa de gel, con lo que prolonga la liberación del fármaco. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el efecto del pH en el polímero no afecta significativamente a la liberación del fármaco.

El factor más significativo en la liberación del fármaco es la solubilidad del propio fármaco y cómo está afectado por el pH (Lubrizol, 2011).

Aplicaciones.

El Carbopol puede proporcionar propiedades controladas altamente efectivas para la liberación de fármacos en concentraciones bajas. Los niveles típicos de uso de este polímero para la elaboración de comprimidos de liberación prolongada son de 5-30%, dependiendo de las propiedades del medicamento, co-excipientes y los parámetros de procesamiento. Además, los polímeros pueden proporcionar bioadhesión, enmascarar el sabor y potenciar buenas características.

Las prestaciones claves del Carbopol son:

- alto control en la liberación del fármaco tanto en sistemas de un solo tipo de partículas como en los de múltiples partículas;
- liberación más lenta que otros excipientes disponibles en el mercado, lo que permite el ahorro de costes en general y la formulación de comprimidos de menor tamaño;
- ofrecer flexibilidad de la formulación;
- capacidad para ajustar perfiles de liberación de principios activos a requerimientos biofarmacéuticos variables;
- se puede utilizar sólo o en conjunto con otros excipientes de liberación controlada, como por ejemplo la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxilpropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa sódica (CMC), alginato sódico, etc.;
- la fuerza de compresión (dureza) de los comprimidos no afecta a la liberación del fármaco;

- proporciona una excelente dureza del comprimido y una baja friabilidad en un amplio rango de fuerzas de compresión;
- mejora la biodisponibilidad de ciertos medicamentos.

3.1.4 METHOCEL

Definición.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) utilizada es Methocel® K4M Premium (*Colorcon®. Datford (Kent). England*). Es un éter de la celulosa con grupos metilo e hidroxipropilo.

La 3ª Edición de la Real Farmacopea Española (2005) recoge una monografía dedicada a la HPMC, bajo el epígrafe Hipromelosa y la define como una celulosa parcialmente O-metilada y O-(2-hidroxipropilada) (Sánchez *et al.*, 2010).

Características.

Se presenta como polvos blancos, con carácter higroscópico. La cantidad de agua absorbida depende del contenido inicial de humedad, de la temperatura y de la humedad relativa del aire circundante (Sánchez *et al.*, 2010).

Aplicaciones.

El Methocel se utiliza para la liberación controlada de fármacos en sistemas matriciales hidrófilos (hinchables). La compresión de una mezcla de un fármaco relativamente soluble con el polímero, da lugar a matrices que, en contacto con el agua, se hidratan e hinchan, formando un gel a través del cual difunde el fármaco. La liberación del principio activo a partir de estos sistemas se debe a la contribución de dos mecanismos simultáneos: erosión de las capas más externas, de menor consistencia del gel, y disolución del principio activo en el medio y difusión a través del gel, que actúa como barrera.

Es un excipiente de gran interés en el desarrollo de sistemas de liberación modificada de fármacos. En particular, las matrices hidrofílicas de HPMC presentan numerosas ventajas en el control de la liberación de fármacos de distinta solubilidad, usándose frecuentemente en distintas especialidades. No obstante, la incidencia de distintos mecanismos en la liberación desde estas matrices, es un factor que debe ser cuidadosamente tenido en cuenta y que dificulta la modelización de las cinéticas de liberación (Sánchez *et al.*, 2010).

3.1.5 ETHOCEL.

Definición.

El Ethocel (Etilcelulosa) utilizado es Ethocel[®] Standard 100 Premium [Colorcon[®]. Datford (Kent). England]. Es un polímero de cadena larga de unidades de β -anhidroglicosa unidas por vínculos de acetal (Rowe y cols., eds.,2009).

Características.

Es un polvo incoloro, inodoro e insípido.

Las características del Ethocel son (Ethocel. Technical Handbook, 2005):

- buena durabilidad y resistencia al aire libre, tanto en altas y bajas temperaturas;
- bajo contenido de cenizas;
- es estable a la luz solar, no decolorándose y no causando la decoloración de plastificantes o polímeros;
- es un material estable, ligeramente higroscópico;
- es inerte al ataque de álcalis acuosos, incluso cuando está caliente y muy concentrado;
- es resistente a las soluciones de sal y resiste la oxidación por debajo de su temperatura de reblandecimiento.

Aplicaciones.

Se utilizan con frecuencia en formulaciones de formas sólidas, en sistemas de liberación controlada, así como revestimiento protector ante compuestos sensibles al agua o reactivos.

El Ethocel también se emplea como:

- agente aglutinante de granulación;
- formador de película;
- mejorador de la integridad del comprimido y su apariencia;
- enmascarador del sabor amargo.

Este polímero se ha desarrollado específicamente para su uso como excipientes en las formulaciones de matrices de liberación controlada, ya que puede controlar con eficacia la liberación del principio activo. En esta función, el Ethocel se utiliza normalmente en

combinación con excipientes solubles en agua, tales como éteres de celulosa, como el Methocel (HPMC), y metilcelulosa. Al variar el tipo y cantidad de la relación de excipiente insoluble y el tamaño de las partículas, se puede obtener una gran variedad de perfiles de velocidad de liberación (Ethocel. Technical Handbook, 2005).

En la industria, tiene utilidad en:

- productos alimentarios, tanto de uso humano como animal (piensos);
- productos farmacéuticos y de cuidado personal;
- recubrimiento;
- pinturas y lacas;
- electrónica.

3.1.6 ESTEREATO MAGNÉSICO

Definición.

El estearato de magnesio (*Panreac*[®]. *Castellar del Valles (Barcelona). España*) es una mezcla de sales de magnesio de diferentes ácidos grasos, principalmente ácido esteárico $[(C_{17}H_{35}COO)_2Mg; Mr\ 591,3]$ y ácido palmítico $[(C_{15}H_{31}COO)_2Mg; Mr\ 535,1]$ y, en menores proporciones, de otros ácidos grasos. Contiene no menos del 4,0 % y no más del 5,0 % de Mg (Ar 24,30), calculado con respecto a la sustancia desecada. La fracción de ácidos grasos contiene no menos del 40,0 % de ácido esteárico, siendo la suma de ácido esteárico y ácido palmítico no menor del 90,0 % (Real Farmacopea Española 3ª Edición, 2005).

Características.

Se presenta como un polvo blanco, ligero, muy fino, untuoso al tacto que se adhiere fácilmente a la piel, con ligero olor a ácido esteárico y un sabor característico.

Aplicaciones.

El estearato de magnesio es muy utilizado en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas. Es el lubricante más utilizado en la elaboración de cápsulas y comprimidos, en parte debido a su tendencia a migrar, durante la compresión, hacia la interfase con la pared de la matriz, alcanzando elevadas concentraciones en la superficie del comprimido (Vila Jato y cols., 1997).

3.1.7 ZINCON.

Definición.

El Zincon (*Panreac®. Castellar del Valles (Barcelona). España*) es un reactivo compuesto por sal sódica y 1 - (2-hidroxicarbonilo-fenil) -5 - (2-hidroxi-5-sulfofenil)-3-fenilformazan .

Características.

Se presenta como un polvo oscuro color rojizo púrpura. La solución acuosa de Zincon es de color amarillo o amarillo-naranja cuando hay condiciones alcalinas débiles, y se pone azul en presencia de cobre y zinc.

Aplicaciones.

Zincon es un reactivo colorimétrico que se usa para la detección de cobre y zinc y como indicador metálico con EDTA (Dojindo Molecular Technologies, Inc. Consultado en abril de 2016. Disponible en <http://www.dojindo.com/store/p/706-Zincon.html>)

3.2 MÉTODOS.

3.2.1 ESTUDIO GRANULOMÉTRICO DEL PRINCIPIO ACTIVO

- Tamización

Un estudio granulométrico tiene como objetivo medir el tamaño, distribución y forma de las partículas de un sólido (propiedades estáticas de un sólido pulverulento).

El fármaco adquirido presentaba un tamaño de partícula no adecuado para la elaboración de las mezclas, por lo que se procedió a su pulverización en un mortero para disminuir su tamaño de partícula.

Para realizar el estudio granulométrico del fármaco se dispuso de 100g de polvo de acetato de zinc en la tamizadora vibratoria, tamizando durante 10 minutos para obtener las fracciones granulométricas de: <45, 45-90, 90-150, 150-250, 250-355, 355-425, 425-500, 500-710, >710 μm .

Una vez que el principio activo se pulverizó, se tamizó en una tamizadora (*Restch AS 200 digit*), con tamices (*Retsch 42781 Haan, Alemania*) en cascada durante 20 minutos con una amplitud de 65, con una luz de malla: 45, 90, 125, 250, 355, 425, 500, 710 μm , obteniéndose la distribución de tamaño de partícula.

Tras recoger y pesar separadamente cada una de las fracciones de polvo (rechazo de cada tamiz), se han representado el histograma de frecuencias y la curva acumulativa de distribución. Posteriormente, se calculó el tamaño medio de partícula y la desviación estándar.

3.2.2 MEZCLADO

Los distintos componentes se pesaron en una balanza de precisión (*Sartorius AG Germany LE225D*), elaborándose distintas mezclas, usando siempre la misma cantidad de fármaco y estearato magnésico y variando la composición porcentual del resto de excipientes (Carbopol, Methocel y Ethocel). El proceso de mezcla se realizó en una mezcladora (*Turbula System Schatz*) durante 5 minutos sin estearato magnésico. Transcurrido ese tiempo, se le añadió estearato magnésico y se introdujo de nuevo en la mezcladora durante otros 5 minutos. El tiempo óptimo de mezclado para cada una de las mezclas elaboradas se estableció en 10 minutos.

3.2.3 ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.

Las distintas mezclas obtenidas se sometieron a compresión directa mediante una máquina de comprimir excéntrica (*Bonals A-300*), empleando una matriz con tres cámaras de compresión y un punzón plano de 14 mm de diámetro. El llenado de la cámara se realizó de forma manual, siendo la fuerza de compresión la máxima admitida para cada una de las mezclas, en función del tamaño de partícula y de la razón fármaco/excipiente de las mismas.

3.2.4 FLOTABILIDAD

El ensayo de flotabilidad se hizo en medio gástrico (pH 1,2). Se prepararon 12 lotes de comprimidos con la misma cantidad de principio activo y distintos excipientes. El ensayo se realizó en cada lote por triplicado.

Se dispusieron 100 ml de medio gástrico calentados al baño maría ajustado a $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. El ensayo comenzó con la introducción del comprimido en el vaso de precipitado; a partir de aquí se mide visualmente el tiempo que tarda el comprimido en flotar (time lag) y cuánto tiempo se mantiene flotando en el medio.

3.2.5 ESTUDIO DEL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LAS MATRICES ELABORADAS CON ACETATO DE ZINC EN MEDIO GÁSTRICO (pH 1,2).

3.2.5.1 CARACTERIZACIÓN DEL FÁRMACO. ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VISIBLE.

La cuantificación de zinc se ha realizado por espectrofotometría UV-Visible (*Agilent 8453*), tras consulta bibliográfica (Fries y Mercl, 1971).

Se necesitó adquirir una disolución patrón de zinc (*Panreac*[®]. *Castellar del Valles (Barcelona). España*) de cantidad conocida ($Zn=1,000\pm 0,002$ g/L) y como indicador se adquirió Zincon (*Panreac*[®]. *Castellar del Valles (Barcelona). España*).

Para determinar el fármaco se necesitó elaborar distintas disoluciones:

- Disolución patrón de 50 ppm de zinc a partir de la disolución adquirida.
- Disolución de NaOH 1N, necesaria para preparar la disolución reactiva de Zincon.
- Disolución reactiva de Zincon; para ello es necesario añadir en un matraz de 100 ml: 100 mg de Zincon y 2 mL de NaOH 1N y enrasar con agua destilada; todo ello se mezcla mediante ultrasonido (*Ultrasons J.P. Select*).
- Disolución tampón pH 9 (buffer) (*Panreac*[®]. *Castellar del Valles (Barcelona). España*) compuesto por ácido bórico, cloruro de potasio e hidróxido sódico. Esta disolución es necesaria para mantener el pH de las distintas diluciones de acetato de zinc a determinar en un valor de 9, ya que es un parámetro determinante en la valoración con espectrofotómetro UV-Visible (*Agilent 8453*).

Establecido el valor de la absorbancia para el fármaco ($\lambda=625$ nm, longitud de onda necesaria para el análisis de trazas de zinc (Fries y Mercl, 1971)) se procedió a establecer la linealidad del método espectrofotométrico realizando una recta de calibrado. Las concentraciones elegidas, partiendo de una disolución madre de 5 mL de zinc estándar ($1,00 \pm 0,002$ g/L) en 100 mL de agua destilada, fueron: 0,25; 0,5; 1, 1,5 y 2 ppm. La medida de cada una de las disoluciones se efectuó por triplicado.

3.2.5.2. ENSAYOS DE LIBERACIÓN

Los ensayos de liberación de los comprimidos se han llevado a cabo en un medio de disolución a igual pH que el medio gástrico (pH 1,2); para ello se ha utilizado un aparato de disolución de comprimidos y cápsulas (*Sotax CH-4123 Allschwil/Basel*) ajustado a $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y empleando el método de paleta a 100 r.p.m. y 900 ml de medio de disolución.

La liberación de cada lote se realizó por triplicado.

Para preparar el medio gástrico (pH 1,2) se han utilizado las tablas de Clacrk / LUBS'S potassium chloride-hydrochloric acid, en las que se indica la manera de obtener el medio al pH seleccionado.

La cuantificación de zinc se ha llevado a cabo utilizando un espectrofotómetro UV-Visible (*Agilent 8453*) conectado a un PC compatible.

El ensayo comienza con la introducción de un primer comprimido en el vaso de liberación 1. Transcurrido un minuto, se introduce un segundo comprimido en el vaso 2 y, al minuto, se introduce el tercer comprimido en el vaso 3. Este procedimiento se hizo de esta forma para facilitar la recogida de las 3 muestras sin que se produzca diferencia de tiempo entre un vaso y otro y ser lo más exacto posible.

Para extraer las muestras de los vasos de liberación se utilizaron jeringas de 5 ml con filtro de 0,45 μm (*Chromafil Xtra PET-45/25 0,45 μm*).

Estas extracciones de las muestras se hicieron todas de la misma forma y altura en el vaso, para evitar problemas de variabilidad en los resultados.

La recogida de las muestras se realizó en los siguientes intervalos de tiempos: 0,5h; 1h; 2h; 4h; 6h y 8h

En total se han obtenido 36 tubos de ensayos con las distintas muestras tomadas en los tiempos marcados, procediéndose a la determinación de zinc presente en el medio.

En el tiempo que transcurre entre las extracciones, se van preparando 36 matraces de 25 ml con 1,5 ml de disolución reactivo de Zincon y 5 ml de disolución tampón pH 9 (*Panreac[®]. Castellar del Valles (Barcelona). España*).

A cada matraz se le añadió 0,3 ml de cada muestra recogida y, finalmente, se enrasó con agua destilada. Cada matraz se marca, al igual que los tubos de ensayo, para poder identificar en cada momento a qué muestra correspondía cada tiempo de liberación.

Una vez dispuesta toda la batería de matraces, se procedió a la determinación del zinc que contiene cada matraz mediante la técnica de espectrofotometría UV-visible descrita anteriormente.

Los valores que se van obteniendo de absorbancia se introducen en la recta de calibrado, obteniéndose las concentraciones de zinc presentes en el matraz. Solo queda hacer una regresión

de la dilución del sistema para poder determinar la cantidad de zinc liberado por el sistema dentro del vaso de liberación.

Todos estos datos se representan en una gráfica indicando el porcentaje de fármaco liberado en función del tiempo transcurrido. Así se pueden comparar los distintos lotes y ver cuál de ellos se ajusta mejor al objetivo, es decir, el sistema matricial que libere el fármaco de manera controlada con una única dosis.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ESTUDIO GRANULOMETRICO DEL FÁRMACO

Tamización

Para determinar su distribución de tamaño y el tamaño medio de partícula, se tamizaron 50 g de acetato de zinc pulverizado y se representó mediante un histograma de frecuencias de distribución de tamaño (figura 5).

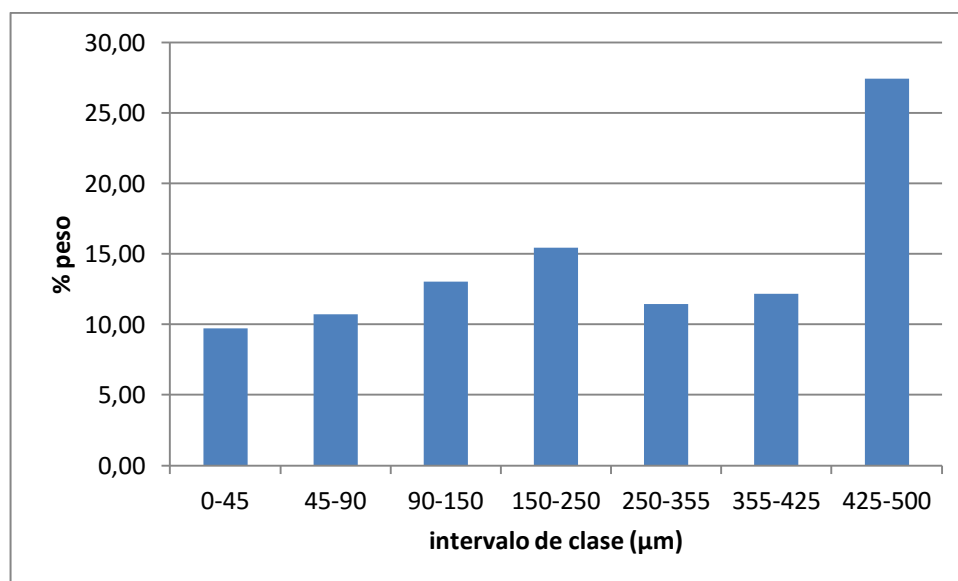


Figura 5. Histograma de frecuencias de distribución de tamaño del acetato de zinc.

Utilizando la tabla de conversión de frecuencias acumuladas en probit, se obtienen los valores que se representan frente al tamaño de partícula para obtener la recta de regresión (figura 6) y de esta forma, calcular la desviación estándar y la media de la distribución granulométrica (tabla 1).

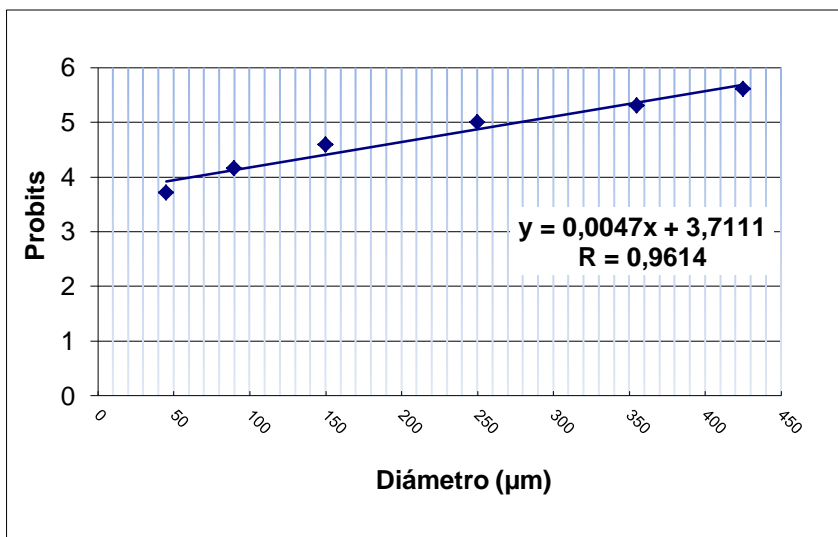


Figura 6. Recta de regresión de la unidad probit frente a los tamaños de partícula de acetato de zinc.

<i>Parámetro</i>	<i>Valor</i>
Tamaño medio de partícula	274.23
Desviación estándar	212.77

Tabla 1. Tamaño medio de partícula (µm) y desviación estándar (µm) de acetato de zinc.

4.2 ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS

Los comprimidos se elaboraron según lo descrito en el apartado de Métodos. Todos los comprimidos elaborados poseían 500 mg de acetato de zinc y un peso total de 1,00 g.

En la Tabla 2 se muestra el número de los lotes realizados y la proporción en la que se encuentran los compuestos.

Lotes	AcZn	Carbopol	HPMC	Ethocel	NaHCO ₃	Est. Magnésico
1	50	39.5			9.5	1
2	50	29.5			19.5	1
3	50	29.5		10	9.5	1
4	50	19.5		10	19.5	1
5	50	19.5		20	9.5	1
6	50		39.5		9.5	1
7	50		29.5		19.5	1
8	50		29.5	10	9.5	1
9	50		19.5	10	19.5	1
10	50		19.5	20	9.5	1
11	50	24.5			24.5	1
12	50		24.5		24.5	1

Tabla 2. Lotes y composición (%p/p) de los comprimidos elaborados.

4.2. ENSAYOS DE COMPRIMIDOS

Características externas.

Los comprimidos elaborados son de color blanco. La superficie es lisa, más o menos brillante. En ninguno de ellos se observó la aparición de fisuras, ni de erosión en los bordes.

Peso.

Todos los comprimidos se realizaron tras un llenado manual de la cámara de compresión de la máquina de comprimir excéntrica, habiéndose pesado previamente 1,00 g para la elaboración de cada comprimido. Posteriormente se pesaron todos y cada uno de los comprimidos obtenidos en la balanza de precisión para verificar que su peso se encontraba entre 1,02 g y 0,98 g. Por tanto, las variaciones de peso que tenemos se encuentran dentro de los límites normales (desviación $\pm 5\%$ en peso por comprimido).

Diámetro y altura.

La medida del diámetro se ha realizado con el calibre electrónico digital (*Electronic digital Caliper*) sobre un total de cinco comprimidos por lote. En la Tabla 3 se recogen los resultados medios obtenidos.

Lotes	Media Diámetro (mm)	Des. Est. Diámetro (mm)	Media Altura (mm)	Des. Est. Altura (mm)
Lote 1	14,02	0,030	5,1261	0,075
Lote 2	14,17	0,037	4,9909	0,032
Lote 3	14,06	0,011	4,9987	0,031
Lote 4	14,03	0,009	5,0031	0,053
Lote 5	14,09	0,012	4,9960	0,037
Lote 6	14,02	0,030	4,9980	0,030
Lote 7	14,01	0,008	4,9770	0,026
Lote 8	14,04	0,019	5,0111	0,041
Lote 9	14,05	0,021	5,0999	0,035
Lote 10	14,03	0,015	5,0021	0,033
Lote 11	14,17	0,010	4,9638	0,039
Lote 12	14,11	0,007	4,9885	0,034

Tabla 3. Valores medios y desviación estándar del diámetro y altura de los distintos lotes.

Aunque el diámetro viene determinado por las dimensiones de la cámara de comprimir, y la altura por las características propias de los componentes y sus proporciones, al ser expulsado de la matriz, el comprimido sufre ciertas modificaciones; dichas modificaciones pueden ser debidas al efecto plástico de los excipientes utilizados, por el que aumentan de tamaño al dejar de aplicarles fuerza.

4.4. ESTUDIO DE FLOTABILIDAD

El estudio de flotabilidad se llevó a cabo según el apartado de métodos descrito anteriormente, utilizando NaHCO_3 como agente generador de gas.

Al reaccionar el NaHCO_3 con el ácido clorhídrico del medio, el ion bicarbonato se convierte en dióxido de carbono, dando lugar a la formación de burbujas que, dispersas en la matriz gelificada, dan lugar a la flotación de los sistemas matriciales (Baki et. al., 2011).

Uno de los factores que determinan el comportamiento de los sistemas efervescentes es el tiempo de inicio de la flotación (*lag time de flotación*), es decir, el tiempo que transcurre desde que el comprimido entra en contacto con el medio hasta que comienza a flotar. Este tiempo debe ser el menor posible para evitar, desde el primer momento de la administración del sistema, el vaciado gástrico. Otro parámetro a tener en cuenta es el tiempo total de flotación ya que nos dará idea del que permanecerá en el estómago, que debe ser mayor de 24 horas.

Estos parámetros nos servirán para seleccionar los comprimidos para continuar el estudio.

Las características a tener en cuenta para estudiar el comportamiento en los dos excipientes hidrófilos utilizados para elaborar los comprimidos son las siguientes:

- El Methocel (HPMC), posee una alta capacidad de hinchamiento en contacto con el medio (pH gástrico), en el que su difusión por el interior de la matriz produce la relajación de las cadenas del polímero y su posterior expansión, haciendo que éste aumente de volumen. De este modo, el fármaco incorporado difunde constantemente fuera del sistema (Gong y cols., 2008).

- En el caso de polímeros de Carbopol, el hinchamiento del polímero es mayor a pH más altos (por encima del valor pKa del polímero), dando como resultado la rápida formación de la capa de gel y una liberación del fármaco más lenta. A valores de pH más bajos, como en el medio gástrico (pH 1,2), el grado de hinchamiento es menor. Así se obtiene inicialmente una rápida penetración del medio por los poros de la matriz, produciéndose la difusión del fármaco antes de formarse la capa de gel (Parojcic *et al.*, 2004).

De los lotes que contenían carbopol como excipiente principal (lotes 1, 3 y 5) y HPMC como excipiente principal (lotes 6, 8 y 10) y además 9,5% de NaHCO₃, sólo llegaron a elevarse, durante algunos segundos, los comprimidos del lote 1, los cuales contenían carbopol en un 39.5%. El lote 6, que contenía un 39.5% de HPMC apenas se movió y burbujeo muy poco (figura 5). En ambos lotes, a pesar de contener la misma cantidad de polímero hidrófilo y de bicarbonato, la mayor viscosidad del gel de carbopol dio lugar a que las burbujas de CO₂ generadas por la reacción del BS y el ácido clorhídrico del medio, quedaron atrapadas en los poros generados por la liberación del fármaco de la superficie del comprimido, elevándose unos segundos; pero no se mantuvo flotando debido a la poca cantidad de bicarbonato presente en la formulación y a la lenta hidratación del carbopol.

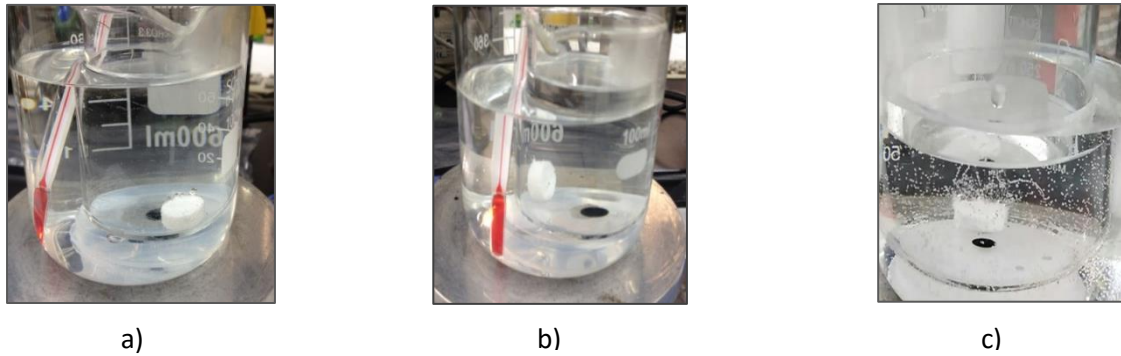


Figura 7. Fotos de comprimidos que no flotan: a) lote 6, no se mueve; b) lote 9, se pone de lado; c) lote 4, genera abundantes burbujas.

De los lotes de carbopol (lotes 2 y 4) y HPMC (lotes 7 y 9) que contenían un 19,5% de NaHCO_3 , solo los comprimidos de HPMC (lotes 7 y 9) llegaron a flotar más de 24 horas, pero con un inicio de la flotación desigual: el lote 7 comenzó a flotar a la hora y el lote 9 a las 3 horas. Los comprimidos de carbopol llegaron a elevarse durante unos segundos. El atrapamiento eficiente de las burbujas de gas generadas, debido a la formación del gel más laxo de HPMC, dio lugar dar lugar a un aumento de la porosidad del comprimido, acompañado del aumento en la cantidad de agente efervescente, así como al aumento del tiempo de flotación. El retardo en el inicio de la flotación se puede deber al tiempo necesario para producirse la hidratación del polímero dando lugar a la formación del gel.

De los 2 lotes (11 y 12) que contenían 25% de excipiente hidrófilo y 25% de NaHCO_3 , comenzó a flotar a los 4 segundos el lote 11 y a los 6 segundos el lote 12; ambos permanecieron flotando durante más de 24 horas pero los comprimidos del lote 12 se disgregaron antes formando una masa viscosa (tabla 4). La mayor cantidad de bicarbonato permitió la hidratación eficiente de ambos polímeros asegurando una capa de gel adecuada para producir un atrapamiento eficiente de las burbujas generados desde el momento de la puesta en contacto del comprimido con el medio ácido. En el caso de los comprimidos del lote 12, el porcentaje de HPMC (25 % p/p) no resultó suficiente para mantener la integridad del sistema (figura 8), no ocurriendo lo mismo con el carbopol (figura 9).



Figura 8. Formación de balsa de HPMC del lote 12 tras 15 minutos de empezar el ensayo de flotabilidad



Figura 9. Flotación del comprimido del lote 11 a los 15 minutos de empezar el ensayo de flotabilidad

<i>Lotes</i>	<i>Tiempo de inicio de flotación (s)</i>	<i>Tiempo total de flotación (h)</i>
Lote 11	4	>24
Lote 12	6	>24

Tabla 4. Valores de time lag y tiempo total de flotación

4.5. ESTUDIO DE LIBERACIÓN DE LOS LOTES SELECCIONADOS

4.5.1. DETERMINACIÓN DE LA RECTA DE CALIBRADO

Debido a la falta de linealidad del método espectrofotométrico para valores de zinc superiores a 2 ppm, se definió la recta de calibrado inicialmente en el intervalo de concentraciones comprendidos entre 0,25-2 ppm.

La absorbancia de zinc en las distintas disoluciones se determinó a una longitud de onda de 625 nm que, aunque no es el pico de máxima absorbancia del fármaco, es donde debe medirse debido a la adición del reactivo Zincon, como indica la literatura consultada (Fries y Mercl, 1971).

La recta de calibrado obtenida por el procedimiento descrito en el intervalo de concentraciones 0,25-2 ppm fue la siguiente:

$$\text{Absorbancia} = 0,3698 \cdot \text{Concentración} + 0,0807$$

La linealidad de este método queda definida por un valor de coeficiente de correlación de 0,9993.

4.5.2. ESTUDIO DE LIBERACIÓN DE LOS LOTES SELECCIONADOS.

En el presente apartado se estudia el mecanismo de liberación, en medio gástrico, (pH 1,2) de las matrices que presentaron un adecuado comportamiento de flotabilidad, lotes 11 y 12. La composición de los lotes se recoge en la tabla 6.

De esta manera se puede obtener información de cómo los componentes del sistema y las propiedades físico-químicas de los mismos, pueden modular el desarrollo del proceso de liberación a lo largo del tiempo.

Para llevar a cabo este estudio, después de ser caracterizados los diferentes lotes de comprimidos desde el punto de vista tecnológico, se obtuvieron sus perfiles de liberación.

Nº Lote	Formulación	% P/P
11	Acetato de Zinc	50
	Carbopol	24.5
	Bicarbonato sódico	24.5
	Estearato Magnésico	1
12	Acetato de Zinc	50
	HPMC	24.5
	Bicarbonato sódico	24.5
	Estearato Magnésico	1

Tabla 6. Composición de los lotes seleccionados.

Los perfiles de liberación en medio gástrico (pH 1,2) obtenidos para las matrices de los lotes 11 y 12 elaboradas con Carbopol y Methocel respectivamente, se muestran en la figura 10.

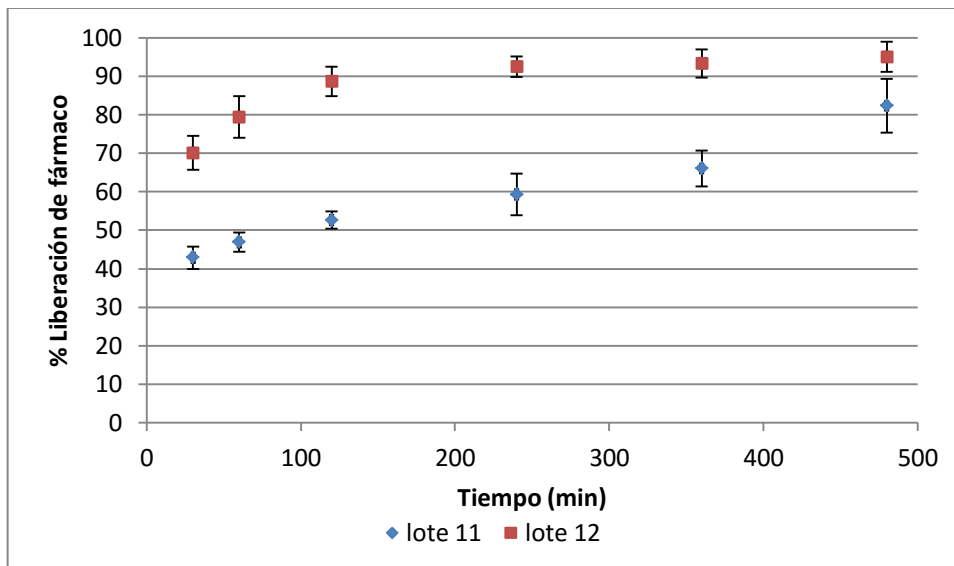


Figura 10. Perfiles de liberación en medio gástrico de los lotes seleccionados.

Así pues, el lote 11 formado por un 25% de Carbopol liberó más del 40% de fármaco a la media hora, mientras que en el mismo tiempo, los comprimidos del lote 12, formados por un 25 % de HPMC, liberaron alrededor del 70% del fármaco. Esto se puede deber a la liberación

de fármaco antes de la formación de la capa de gel, que controlaría el proceso de liberación (efecto burst). Estaríamos ante un periodo de acomodación del sistema, en el cual una fracción de fármaco es liberada sin control a través de los canales que se han generado por la disolución del fármaco y la liberación de CO₂.

A las 4 horas, en el lote 11 el porcentaje de fármaco liberado fue de 59% p/p mientras que en el lote 12 se liberó el 92% p/p de fármaco.

A las 8 horas, el lote 11 había liberado un 86% de fármaco y, en cambio, el lote 12 había liberado prácticamente el 100% del fármaco.

La diferencia existente entre el porcentaje de liberación desde la media hora hasta las cuatro horas entre ambos lotes fue algo diferente, dado que los comprimidos del lote 11 liberaron un 17 % y los del lote 12 un 23%.

Por tanto, las matrices con un 25 % de HPMC liberaron el fármaco más rápidamente que las formadas por un 25% de Carbopol.

El lote 12 formado por HPMC libera de forma controlada durante los primeros 90 minutos, en cuyo transcurso se libera casi todo el fármaco. Sin embargo a partir de este momento, en el que se ha producido la disgregación y posterior formación de una balsa de HPMC, prácticamente todo el fármaco ya ha sido liberado.

Aunque el HPMC presenta un umbral de percolación cercano al 20%p/p en el lote 9 (Miranda y cols., 2006), la presencia de una determinada cantidad de bicarbonato sódico (25% p/p) hace que se eleve el umbral de percolación del HPMC por encima del 25% p/p (lote 12), al no conseguir mantener la integridad del sistema y controlar la liberación.

Así pues los lotes 7 y 9, con un 30 y un 20% de HPMC respectivamente, pero con un 20% de BS, consiguen mantener la integridad del sistema durante más de 24 horas, como lo demuestran los estudios de flotabilidad.

En cambio, el Carbopol forma un gel homogéneo e intacto alrededor de la matriz cuando entra en contacto con el medio ácido, permitiendo así, que la liberación sea más constante y prolongada (Perioli y Pagano, 2014)

Así pues, el lote 11 libera casi un 50% de fármaco durante la primera hora y el resto del fármaco se va liberando de forma controlada hasta las ocho horas con las que finalizó el

estudio. Aun así, podría seguir midiéndose la liberación dado que a las ocho horas no había finalizado.

Sería necesario completar estos estudios con un estudio cinético para conocer el comportamiento del lote 11, que parece seguir una cinética de orden cero muy prometedora.

5. CONCLUSIONES

1. Considerando los parámetros fisicoquímicos analizados, puede inferirse que el Acetato de Zinc satisface todos los requisitos necesarios para poder ser vehiculizado en un Sistema de Liberación Controlada.
2. En los estudios realizados, los lotes elaborados cumplen con las especificaciones recogidas en la Real Farmacopea Española 3ªEd.
3. En relación a la caracterización biofarmacéutica de los sistemas, las conclusiones obtenidas han sido las siguientes:
 - 3.1 Sobre la base de los estudios de flotabilidad, se puede afirmar que solo las muestras que contienen al menos un 25% de NaHCO_3 podrían ser apropiadas para la formulación de un sistema flotante de liberación controlada, ya que aseguran un tiempo de inicio de flotación bajo y un tiempo total de flotación adecuado.
 - 3.2 Teniendo en cuenta el estudio de liberación podemos concluir que los comprimidos elaborados con un 25% de HPMC y 25 % bicarbonato sódico (lote 12), liberan aproximadamente el 90% del fármaco a los 90 minutos, dando lugar a la disgregación del comprimido y posterior formación de una balsa. Por lo tanto, debido a la presencia de un alto contenido en agente efervescente el umbral de percolación para el HPMC se ve aumentado en este tipo de sistemas.
 - 3.3 La presencia de un alto contenido de bicarbonato en los comprimidos con un 25% de Carbopol (lote 11) no modifica la integridad del sistema, formando un gel homogéneo e intacto alrededor de la matriz, cuando entra en contacto con el medio ácido, permitiendo así que la liberación sea constante y prolongada. Sería necesario completar el estudio de liberación con un estudio cinético, para conocer el comportamiento del proceso de liberación del lote 11.

3.4. En los lotes liberados (lotes 11 y 12) se aprecia efecto burst debido a la liberación de fármaco antes de la formación de la capa de gel, que controlaría el proceso de liberación.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Al-Zoubi N, Alkhatib H, Obeidat W. Evaluation of hydrophilic matrix tablets based on Carbopol 971P and low-viscosity sodium alginate for pH-independent controlled drug release. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2011; 37 (7): 798-808.
- Baki G, Bajdik J, Pintye-Hódi K. Evaluation of powder mixtures and hydrophilic gastroretentive drug delivery systems containing zinc acetate and sodium bicarbonate. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2011; 54: 711-716.
- Bruguera M. Tratamiento con cinc en los pacientes con Enfermedad de Wilson sintomática. *GH Continuada*. 2010; 9 (6): 299-301.
- Castellanos E, Iraizoz A, Bataille B, Brouillet F, Caraballo I. Estimation of the percolation thresholds in ternary lobenzarit disodium-dextran-HPMC hydrophilic matrices tablets: Effects of initial porosity. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009; 38: 312-319
- Catálogo de medicamentos. Colección 2010 del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. ATC: A16AX 05: 577-578.
- Doblado Ponce de León JM. Optimización de un sistema de liberación controlada de acetato de zinc para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson (enfermedad rara). Universidad de Sevilla. 2013.
- Elsamaligy S, Bodmeier R. Development of extended release multiple unit effervescent floating drug delivery systems for drugs with different solubilities. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2015; 30: 467-477.
- Faa G, Nurchi V, Ravarino A, Fanni D, Nemolato S, Gerosa C, Van Eyken P, Geboes K. Zinc in gastrointestinal and liver disease. *Coordination Chemistry Reviews*. 2008; 252: 1257-1269.
- Garg R, Gupta GD. Progress in controlled gastroretentive delivery systems, *Trop. J. Pharm. Res.* 2008; 7: 1055-1066.
- Gong K, Rehman IU, Darr JA. Characterization and drug release investigation of amorphous drug-hydroxypropylmethyl cellulose composites made via supercritical carbon dioxide assisted impregnation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2008; 48: 1112-1119.
- Ishak RAH. Buoyancy-generating agents for stomach-specific drug delivery: An overview with special emphasis on floating behavior. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015; 18 (1): 77-100.

- Kadivar A, Kamalidehghan B, Javar HA, Davoudi ET, Zaharuddin ND, Sabeti B, Noordin MI. Formulation and in vitro, in vivo evaluation of effervescent floating sustained-release imatinib mesylate tablet. *Plos One*. 2015; 10 (6): 1–23.
- Kairuz A J, Palma S D, & Allemandi, D. (2006). *Sistemas fármacos*.
- Lubrizol. *Formulating Controlled Release Tablets and Capsules with Carbopol® Polymers*. *Pharmaceutical Bulletin*. 31 (2011) 1-22.
- Lubrizol. *Pharmaceutical Polymers for Oral Solid Dosage Forms*. Lubrizol Corporation®. 2011.
- Parojcic J, Ethuric Z, Jovanovic M, Ibric S, Jovanovic D. Influence of dissolution media composition on drug release and in-vitro/in-vivo correlation for paracetamol matrix tablets prepared with novel carbomer polymers. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2004;56: 735-741.
- Pawar VK, Kansal S, Asthana S, Chourasia MK. Industrial perspective of gastroretentive drug delivery systems: physicochemical, biopharmaceutical, technological and regulatory consideration. *Expert Opin. Drug Deliv*. 2012; 9: 551–565.
- Perioli L, Pagano C. Gastroretentive inorganic-organic hybrids to improve class IV drug absorption. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014; 477(1): 21–31.
- Prinderre P, Sauzet C, Fuxen C. Advances in gastro retentive drug delivery systems. *Expert Opinion*. 2011; 15: 1189-1203.
- *Real Farmacopea Española*. 3ª Edición. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 2005.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME (eds.). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press, London & Chicago. 2009.
- Sánchez R, Damas R, Domínguez P, Cerezo P, Salcedo I, Aguzzi C, Viseras C. Uso de la Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en la liberación modificada de fármacos. *I+D Farmaespaña Industrial*. Enero/Febrero 2010.
- Sia Heng PW, Chan LW, Easterbrook MG, Li X. Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets. *Journal of Controlled Release*. 2001;76: 39-49.
- Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *Journal of Controlled Release*. 2000; 63 (3): 235-259.

- Stauffer D, Aharony A. Introduction to percolation theory, 2^a Edition, Francis, London, Washington DC. 1992
- Tadros M. Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: Development, optimization and in vitro-in vivo evaluation in healthy human volunteers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010; 74(2): 332–339.
- Uttam KM, Bappaditya C, Faria GS. Gastro-retentive drug delivery systems and their in vivo success: A recent update. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. (2016)
- Vila Jato JL. *Tecnología Farmacéutica (Vol. II)*. Ed. Síntesis, Madrid. 1997
- Zhao S, Lv Y, Zhang JB, Wang B., Lv GJ, Ma XJ. (2014). Gastroretentive drug delivery systems for the treatment of *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014; 20(28), 9321–9329.
- Zhu X, Qi X, Wu Z. Preparation of multiple-unit floating-bioadhesive cooperative minitabets for improving the oral bioavailability of famotidine in rats. *Drug Deliv*. 2014; 21: 459–466.