



FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

**“OPTIMIZACIÓN DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN
CONTROLADA DE ACETATO DE ZINC PARA EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON
(ENFERMEDAD RARA)”**

Memoria presentada por José Mario Doblado Ponce de León
para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Sevilla 2013.



FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Grupo de Investigación CTS-480

Investigador responsable: Mercedes Fernández Arévalo

Tfno.: 954 55 67 57 / 954 55 66 18

mfarevalo@us.es

<http://personal.us.es/mfarevalo>

**Memoria presentada por José Mario Doblado Ponce de León
para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.**

**“OPTIMIZACIÓN DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN
CONTROLADA DE ACETATO DE ZINC PARA EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON
(ENFERMEDAD RARA)”**

Fdo. José Mario Doblado Ponce de León

Vº Bº

Las Directoras de la Tesis Doctoral

Fdo. Dra. Mercedes Fernández Arévalo

Profesora Titular de Universidad

Departamento de Farmacia

y Tecnología Farmacéutica

Fdo. Dra. Mónica Millán Jiménez

Profesora Contratada Doctora de Universidad

Departamento de Farmacia

y Tecnología Farmacéutica

Sevilla, Diciembre de 2013.



FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

D^a MERCEDES FERNÁNDEZ ARÉVALO, Profesora Titular de Universidad del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla y D^a MÓNICA MILLÁN JIMÉNEZ, Profesora Contratada Doctora de Universidad del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICAN: que la memoria que se presenta para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla, realizada por la Licenciada en Farmacia D^a José Mario Doblado Ponce de León, cuyo título es “OPTIMIZACIÓN DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE ACETATO DE ZINC PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON (ENFERMEDAD RARA)” ha sido realizada bajo la dirección de las profesoras que suscriben y reúne todos los requisitos para su juicio y calificación.

Para que conste, y a petición del interesado, firmamos el presente. Sevilla, Diciembre 2013.

Fdo. Dra. Mercedes Fernández Arévalo Dra. Mónica Millán Jiménez



FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

D^a María Luisa González Rodríguez, Profesora Titular de Universidad y Directora del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA: que la Tesis Doctoral elaborada por el Licenciado en Farmacia D. José Mario Doblado Ponce de León, ha sido dirigida por la Dra. Mercedes Fernández Arévalo y la Dra. Mónica Millán Jiménez, habiéndose realizado en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, cumpliendo todas las normas vigentes.

Para que conste, y a petición del interesado, firmo el presente.

Sevilla, Diciembre 2013.

D^a María Luisa González Rodríguez



FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

El Consejo de Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
de la Universidad de Sevilla,

INFORMA: que la memoria presentada para optar al grado de Doctor, realizada por el José Mario Doblado Ponce de León, cuyo título es “OPTIMIZACIÓN DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE ACETATO DE ZINC PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON (ENFERMEDAD RARA)” bajo la dirección de la Dra. Mercedes Fernández Arévalo y la Dra. Mónica Millán Jiménez, reúne todos los requisitos necesarios para ello.

Para que conste, y a petición del interesado, se firma el presente.

Sevilla, Diciembre 2013.

***A mis padres Teresa y José,
mi hermano Santiago
y mi querida María del Mar***

AGRADECIMIENTOS

Para comenzar, quisiera aprovechar estas líneas sobre todo para dar las gracias a mi madre Teresa por ser ella la que me animó desde un comienzo en realizar la Tesis. Sin ella estoy seguro que no hubiera completado hasta este nivel mis estudios universitarios. GRACIAS! A mi padre José y hermano Santiago que han me han apoyado en todo los sentidos y me han sabido dar paciencia y mesura. GRACIAS! Y qué decir de mi novia y futura esposa María del Mar, que con su infinita paciencia ha estado en cada momento a mi lado, tanto en los buenos como en los menos buenos, sin abandonarme un solo instante. MUCHAS GRACIAS Y TE QUIERO MUCHÍSIMO.

También tengo que darles las gracias de forma muy especial a mis directoras las Doctoras Mercedes Fernández Arévalo y Mónica Millán Jiménez. A Mercedes porque le debo más de una cosa en todos estos años de estudiantes, ya que siempre hemos tenido muy buena relación y hemos trabajado satisfactoriamente en diversos proyectos. Así recuerdo como llevamos a buen término el dificultoso camino que se tuvo que pasar cuando se pasó de Licenciatura a Grado de Farmacia junto a los Decanos D. Agustín García Asuero y D. José Manuel Vega Pérez, y por la que estuve de becario durante 2 años, pero con la satisfacción del trabajo bien realizado. Posteriormente y junto a la Dra. Mónica Millán, también hicieron posible de que disfrutara de dos becas concedidas por el Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, al que tengo que agradecer la confianza puesta en mi persona al otorgarme en primer lugar un proyecto de investigación denominado *“Desarrollo de un Sistema de Liberación Controlada de Acetato de Zinc para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson (Enfermedad Rara)”* y posteriormente la beca que hiciera posible la consecución de dicha Tesis Doctoral denominada *“Optimización de un Sistema de Liberación Controlada de Acetato de Zinc para el*

AGRADECIMIENTOS

tratamiento de la Enfermedad de Wilson (Enfermedad Rara)". Además quisiera agradecer a Mónica su eterna paciencia y su constante labor que me ha dedicado durante estos años, enseñándome a realizar todo el conocimiento que posee actualmente en cuanto a investigación y el buen hacer día a día.

Durante todo este tiempo también tengo que agradecer por su ayuda, apoyo y compañía a todo el resto del grupo de investigación como son las Doctoras, María Ángeles Holgado, Josefa Álvarez, Lucía Martín, Inmaculada Muñoz, Matilde Durán, a los compañeros de Máster María Dolores Cayero y Mariangélica Moreno. En concreto a Lucía por "compartir despacho" durante tanto tiempo y hacer que el tiempo pase mucho más deprisa por su buena compañía. A Inma por ser la persona que más me ha escuchado sobre todo en los malos momentos y por ser una "socia" encantadora y muy trabajadora. A todas ellas MUCHAS GRACIAS.

También para terminar de agradecer a todas las personas que han estado presente durante todo este tiempo junto a mí en el laboratorio, quisiera darle las gracias a los grupos del Doctor Ángel Muñoz y la Doctora María del Carmen Monedero y sus integrantes Manuel Gibaja, Estefanía González y Carmen Diego, que con ellos me lo he pasado muy bien y que me han ayudado en más de un asunto. Al grupo del Catedrático Antonio María Rabasco y la Directora del Departamento María Luisa González junto a la Doctora María José Cózar, que tan buenos momentos hemos pasado juntos y por el apoyo que me han dado. Y por último al grupo del Doctor Isidoro Caraballo y sus integrantes, con mención especial a María Dolores Campiñez que siempre tiene un sonrisa que darte, al igual que la Doctora Marta Casas.

También quisiera agradecer a la Técnico de Laboratorio Milagrosa Saquete que siempre me ha ayudado a resolver los problemas técnicos

AGRADECIMIENTOS

como de obtención de materiales y utensilios, sobretodo sus tamices y cestillos. Así como al servicio técnico de Microscopía del CITIUS.

Fuera de estos muros quisiera dedicarle esta Tesis a todos mis familiares como son mis suegros Manoli y Enrique, mis cuñados Pili, Gustavo y Carmen y a mis dos queridísimos sobrinos Paula y Gustavito; y al resto de mis amigos que muchas veces me han preguntado que para que tanto esfuerzo, a ellos también se los dedico.

MUCHAS GRACIAS A TODOS y al fin después de muchas horas de duro trabajo y paciencia, me siento completamente satisfecho de todo lo realizado, no cambiando ni un solo día de todo este tiempo, en el que pude estar tranquilamente en una oficina de farmacia trabajando y no haciendo retrasar tanto y tantos proyectos que aún me quedan por hacer.

Espero poder seguir en esto que tanto me llena y en esta maravillosa Facultad de Farmacia a la que considero mi casa y de la cual nunca quisiera tener que despedirme.

UN ABRAZO y después de plantar un árbol, como lo planté y de escribir este libro, como lo he escrito, únicamente me falta ser padre para tener una vida plenamente realizada.

José Mario Doblado Ponce de León



RESUMEN

La presente Tesis Doctoral está focalizada tanto en Enfermedades Raras como en Sistemas de Liberación Modificada, aspectos ambos que poseen actualmente una importante trascendencia tanto científica como mediática.

Este trabajo se centra en el estudio de la Enfermedad de Wilson, patología que se caracteriza por una alteración en el metabolismo del cobre que origina su acumulación en el hígado y en el sistema nervioso central, cursando múltiples manifestaciones clínicas. El diagnóstico y el consiguiente tratamiento precoz y eficaz son aspectos claves para evitar las importantes secuelas que produce.

En la actualidad existen comercializados diversos fármacos para mejorar los síntomas, pero al ir indicado a pacientes con problemas neurológicos, en numerosas ocasiones caen en el olvido de la toma de sus dosis diarias recomendadas. Por ello, este trabajo de investigación se ha diseñado experimentalmente para minimizar esta posible causa de empeoramiento de la enfermedad, desarrollando sistemas de administración orales para uno de los fármacos más eficaces utilizados para el tratamiento de la enfermedad, que posibiliten una única administración al día permitiendo mejorar tanto el grado de cumplimiento del tratamiento como la calidad de vida del paciente.

El producto farmacéutico propuesto se centra en sistemas matriciales de acetato de zinc, empleado como fármaco, y una combinación de excipientes hidrófilos e inertes en distintas proporciones, seleccionados mediante diseños experimentales para lograr modular los perfiles de liberación del activo según parámetros establecidos.

El trabajo comienza con el estudio de las Enfermedades Raras, analizando igualmente los distintos modos de actuación que poseen

tanto el Estado Español como la Unión Europea y las distintas asociaciones que existen al respecto.

Posteriormente se centra en la Enfermedad de Wilson, focalizando en su etiología, patogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

La investigación de desarrolla para cumplimentar el objetivo marcado de una única dosificación al día de acetato de zinc mediante un sistema matricial de liberación controlada, que posibilite la obtención de un perfil de liberación del fármaco de forma gradual y controlada durante un período de tiempo marcado previamente. Dentro de los sistemas matriciales que existen, se han desarrollado sistemas gastrorresistentes hinchables. Estos productos, al entrar en contacto con los fluidos gástricos del estómago, se hinchan, prolongando la estancia del sistema matricial en el estómago durante un tiempo predeterminado durante el que va liberando el fármaco hacia los primeros tramos del intestino delgado, lugar donde se produce la absorción del activo. Cumplido con este objetivo, el siguiente es que el sistema continúe su degradación y posterior eliminación, evitando así la acumulación en posteriores administraciones.

Para estudiar qué porcentaje de cada tipo de excipiente se debe utilizar para desarrollar las matrices, se hace uso de diseños estadísticos por los que se realizan estimaciones de los umbrales de percolación para cada tipo de excipiente y del fármaco en cuestión, evitando de esta forma posibles cambios en la liberación de fármaco de forma inesperada.

Por último, se presenta un estudio bibliométrico tanto de Enfermedades Raras (Enfermedad de Wilson) como de matrices gastrorresistentes con el objeto de disponer de evidencias

documentales que demuestren el interés que poseen estos temas en la actualidad científica, poniendo de manifiesto su gran relevancia en el ámbito de la investigación farmacéutica.

Para el desarrollo de las matrices, se realiza una caracterización previa de los componentes que las forman, así como un estudio de las propiedades granulométricas, reológicas y microscópicas del fármaco y de los excipientes empleados (Acetato de Zinc -fármaco-, Carbopol y Methocel -excipientes hidrófilos-, Ethocel -excipiente inerte-). De este modo se observan las posibles incompatibilidades que puedan existir entre ellos en el momento de formularlos conjuntamente, determinando la notoria compatibilidad entre ellos.

Además se ha llevado a cabo la puesta a punto del método de cuantificación de Zinc por espectroscopia UV (Colorimetría), con lo que puede determinarse de manera simple, sensible y robusta la cantidad de fármaco que liberan las matrices en cada instante.

Los resultados obtenidos se basan principalmente en el estudio de los procesos de liberación de las matrices, tanto en medio acuoso como en medio gástrico (pH 1,2), determinándose el porcentaje de fármaco liberado en el tiempo, el modelo cinético que tienen dichos sistemas y la similitud en cuanto a liberación de fármaco que poseen las matrices cuando se encuentran en ambos medios.

Adicionalmente, se realiza un estudio de hinchamiento y erosión de las matrices elaboradas en medio gástrico (pH 1,2), ya que en dicho medio se van a producir tanto la retención del comprimido como la erosión de los mismos.

Posteriormente se evalúa el aspecto microscópico de las matrices, antes y después de ser liberadas en medio gástrico (pH 1,2).

Por último se establecen los puntos críticos y umbrales de percolación de los excipientes utilizados, a través de los modelos cinéticos estudiados.

Tras el análisis de los resultados obtenidos, se llega a la conclusión global de que es posible el desarrollo de un sistema de liberación controlada de acetato de zinc para el tratamiento para la Enfermedad de Wilson, consistente en una única dosis al día, facilitando el cumplimiento del tratamiento a los pacientes afectados y posibilitando una mayor tasa de éxito en el tratamiento terapéutico de esta enfermedad rara.

A través de todos estos estudios se establece la posibilidad de crear una plataforma de conocimiento para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos capaces de proveer de perfiles de liberación que se ajusten a parámetros que se establezcan previamente, en función de las necesidades que se requieran, de clara repercusión en este tipo de enfermedades.



ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.	17
1.1	ENFERMEDAD RARA (ER).	17
1.1.1	Definición de Enfermedad Rara.	17
1.1.2	Historia y actualidad de las Enfermedades Raras.	18
1.1.2.1	En España.	18
1.1.2.2	A nivel autonómico.	21
1.1.2.3	En la Unión Europea.	22
1.1.3	El movimiento asociativo de las Enfermedades Raras en España.	25
1.1.4	Orphanet.	25
1.2	MEDICAMENTOS HUÉRFANOS.	26
1.3	ENFERMEDAD DE WILSON.	27
1.3.1	¿Qué es la Enfermedad de Wilson?	27
1.3.2	Metabolismo del cobre. Patogenia de la enfermedad.	28
1.3.3	Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Wilson.	32
1.3.4	Diagnóstico de la Enfermedad de Wilson.	34
1.3.5	Tratamiento.	36
1.3.5.1	Tratamiento.	36
1.3.5.2	Breve resumen de la ficha técnica del Acetato de Zinc, comercializado como Wilzin (Catálogo de medicamentos, 2010).	39
1.3.6	Actualidad de la Enfermedad de Wilson.	42
1.4	SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.	45

1.4.1	Clasificación de los distintos Sistemas de Liberación Controlada vía oral.	48
1.4.1.1	Sistemas de liberación con tránsito gastrointestinal normal.	48
1.4.1.2	Sistemas de liberación con tránsito intestinal retardado.	50
1.4.1.3	Sistemas tiempo-dependientes.	50
1.4.1.4	Ventajas e inconvenientes de los Sistemas de Liberación Controlada.	51
1.4.2	Características físico-químicas, farmacocinéticas y terapéuticas del principio activo.	53
1.5	SISTEMAS MATRICIALES.	54
1.5.1	Matrices inertes.	55
1.5.2	Matrices hidrófilas.	57
1.5.2.1	Influencia del tamaño de partícula en matrices hidrófilas.	61
1.5.2.2	Influencia de la solubilidad del fármaco en matrices hidrófilas.	62
1.5.3	Matrices hidrófobas o lipófilas.	65
1.6	SISTEMAS MATRICIALES GASTRORRESISTENTES.	66
1.6.1	Aspectos biológicos de los comprimidos gastrorretentivos.	66
1.6.2	Comprimidos multicapa.	69
1.6.3	Comprimidos flotantes.	70
1.6.4	Comprimidos bioadhesivos.	71
1.6.5	Comprimidos hinchables.	72

1.6.6	Comprimidos de liberación colónica.	76
1.7	TEORÍA DE LA PERCOLACIÓN.	78
1.7.1	Antecedentes históricos.	78
1.7.2	Conceptos.	79
1.7.3	Aplicación de la Teoría de la Percolación al campo farmacéutico.	82
1.7.3.1	Influencia de la composición cuantitativa de la matriz.	83
1.7.3.2	Influencia del tamaño de partícula de fármaco y excipiente.	84
1.8	Estudio bibliométrico.	85
1.8.1	Estudio bibliométrico de “Wilson disease + Rare disease”.	87
1.8.2	Estudio bibliométrico de “Gastroretentive”.	92
1.8.3	Estudio bibliométrico de “Carbopol + polymer + HPMC”.	97
1.8.4	Estudio bibliométrico de “Carbopol + polymer + Gastric retention”.	102
2	OBJETIVOS.	111
3	MATERIALES.	117
3.1	ACETATO DE ZINC.	117
3.1.1	Definición.	117
3.1.2	Características.	117
3.1.3	Datos químicos.	117
3.1.4	Datos físicos.	117
3.1.5	Aplicaciones.	118

3.1.6 Seguridad.	119
3.2 CARBOPOL.	120
3.2.1 Definición.	120
3.2.2 Características.	120
3.2.3 Datos químicos.	120
3.2.4 Datos físicos.	121
3.2.5 Aplicaciones.	121
3.3 METHOCEL.	123
3.3.1 Definición.	123
3.3.2 Características.	123
3.3.3 Datos químicos.	123
3.3.4 Datos físicos.	124
3.3.5 Aplicaciones.	124
3.4 ETHOCEL.	126
3.4.1 Definición.	126
3.4.2 Características.	126
3.4.3 Datos químicos.	126
3.4.4 Datos físicos.	127
3.4.5 Aplicaciones.	128
3.5 ESTEREATO MAGNÉSICO.	129
3.5.1 Definición.	129
3.5.2 Características.	129
3.5.3 Datos químicos.	129

3.5.4	Datos físicos.	129
3.5.5	Aplicaciones.	130
3.6	ZINCON.	130
3.6.1	Definición.	130
3.6.2	Características.	130
3.6.3	Datos químicos.	131
3.6.4	Datos físicos.	131
3.6.5	Aplicaciones.	131
4	MÉTODOS.	135
4.1	ESTUDIO GRANULOMÉTRICO DEL FÁRMACO Y EXCIPIENTES.	135
4.1.1	Tamización.	135
4.2	ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS DEL FÁRMACO Y DE LOS EXCIPIENTES.	137
4.2.1	Ángulo de reposo.	137
4.2.2	Densidad aparente antes de sedimentar y densidad aparente después de sedimentar.	138
4.2.3	Cálculo del índice de compresibilidad e índice de Hausner.	139
4.2.3.1	Índice de compresibilidad.	140
4.2.3.2	Índice de Hausner.	140
4.2.4	Flujo a través de orificio.	141
4.3	CARACTERIZACIÓN DEL FÁRMACO Y EXCIPIENTES.	142
4.3.1	Espectrofotometría UV-Visible.	142

4.3.2	Calorimetría diferencial de barrido. _____	143
4.3.3	Estudio de solubilidad acuosa y gástrica. _____	144
4.3.4	Densidad real del fármaco y los excipientes. _____	146
4.4	MEZCLADO. _____	146
4.5	ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS. _____	147
4.6	VALIDACIÓN DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO COMO MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN. _____	147
4.7	ENSAYOS DE COMPRIMIDOS. _____	151
4.7.1	Características externas. _____	151
4.7.2	Peso. _____	151
4.7.3	Diámetro y altura. _____	151
4.8	ESTUDIO DE POROSIDAD. _____	151
4.9	ESTUDIO DEL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LAS MATRICES ELABORADAS CON ACETATO DE ZINC EN MEDIO ACUOSO Y MEDIO GÁSTRICO (pH 1,2). _____	152
4.9.1.1	Perfiles cinéticos. _____	155
4.9.1.2	Factor de similitud f_2 . _____	156
4.10	ESTUDIO DE HINCHAMIENTO Y EROSIÓN. _____	157
4.11	MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO. _____	159
4.12	TRATAMIENTO DE LOS DATOS. _____	160
5	RESULTADOS. _____	163
5.1	ESTUDIO GRANULOMÉTRICO DEL FÁRMACO Y DE LOS EXCIPIENTES. _____	163
5.1.1	Tamización. _____	163

5.1.1.1	Tamización del Acetato de Zinc. _____	163
5.1.1.2	Tamización del Carbopol. _____	164
5.1.1.3	Tamización del Methocel. _____	166
5.1.1.4	Tamización del Ethocel. _____	167
5.2	ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS DEL FÁRMACO Y DE LOS EXCIPIENTES. _____	168
5.2.1	Ángulo de reposo. _____	168
5.2.1.1	Ángulo de reposo del Acetato de Zinc. _____	168
5.2.1.2	Ángulo de reposo del Carbopol. _____	169
5.2.1.3	Ángulo de reposo del Methocel. _____	169
5.2.1.4	Ángulo de reposo del Ethocel. _____	170
5.2.2	Densidad aparente antes de sedimentar y densidad aparente después de sedimentar o apelmazada. _____	171
5.2.2.1	Densidad aparente antes y después de sedimentar del Acetato de Zinc. _____	171
5.2.2.2	Densidad aparente antes y después de sedimentar del Carbopol. _____	171
5.2.2.3	Densidad aparente antes y después de sedimentar del Methocel. _____	172
5.2.2.4	Densidad aparente antes y después de sedimentar del Ethocel. _____	173
5.2.3	Cálculo del índice de compresibilidad e índice de Hausner. _____	174
5.2.3.1	Cálculo del porcentaje de compresibilidad e índice de Hausner del Acetato de Zinc. _____	174

5.2.3.2	Cálculo del porcentaje de compresibilidad e índice de Hausner del Carbopol. _____	174
5.2.3.3	Cálculo del porcentaje de compresibilidad e índice de Hausner del Methocel. _____	175
5.2.3.4	Cálculo del porcentaje de compresibilidad e índice de Hausner del Ethocel. _____	175
5.2.4	Flujo a través de orificio. _____	176
5.2.4.1	Flujo a través de orificio del Acetato de Zinc. _____	176
5.2.4.2	Flujo a través de orificio del Carbopol. _____	176
5.2.4.3	Flujo a través de orificio del Methocel. _____	176
5.2.4.4	Flujo a través de orificio del Ethocel. _____	177
5.3	CARACTERIZACIÓN DEL FÁRMACO Y EXCIPIENTES. ____	177
5.3.1	Calorimetría diferencial de barrido (DSC). _____	177
5.3.1.1	Estudio por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Acetato de Zinc. _____	177
5.3.1.2	Estudio por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Carbopol. _____	178
5.3.1.3	Estudio por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Methocel. _____	179
5.3.1.4	Estudio por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Ethocel. _____	180
5.3.2	Estudio de solubilidad acuosa y a pH 1,2 del fármaco. ____	181
5.3.3	Densidad real del fármaco y los excipientes. _____	182
5.3.4	Caracterización morfológica mediante técnicas de microscopía. _____	182

5.3.4.1	Microfotografía de Acetato de Zinc. _____	182
5.3.4.2	Microfotografía de Carbopol. _____	183
5.3.4.3	Microfotografía de Methocel. _____	184
5.3.4.4	Microfotografía de Ethocel. _____	184
5.4	ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DEL FÁRMACO CON LOS EXCIPIENTES. _____	185
5.5	ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS. _____	188
5.6	VALIDACIÓN DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO COMO MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN. _____	190
5.7	ENSAYOS DE COMPRIMIDOS. _____	192
5.7.1	Características externas. _____	192
5.7.2	Peso. _____	192
5.7.3	Diámetro y altura. _____	192
5.8	ESTUDIO DE POROSIDAD. _____	193
5.9	ESTUDIO DEL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LAS MATRICES ELABORADAS CON ACETATO DE ZINC EN MEDIO ACUOSO Y MEDIO GÁSTRICO (ph 1,2). _____	195
5.9.1	Estudio del proceso de liberación de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Ethocel / Carbopol. _____	196
5.9.1.1	Perfiles cinéticos de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Ethocel / Carbopol. _____	202
5.9.1.2	Factor de similitud f_2 . _____	206
5.9.2	Estudio del proceso de liberación de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Ethocel / Methocel. _____	209

5.9.2.1	Perfiles cinéticos de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Ethocel / Methocel. _____	214
5.9.2.2	Factor de similitud f_2 . _____	217
5.9.3	Estudio del proceso de liberación de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Carbopol / Methocel. _____	219
5.9.3.1	Perfiles cinéticos de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Carbopol / Methocel. _____	225
5.9.3.2	Factor de similitud f_2 . _____	229
5.9.4	Discusión del estudio de los procesos de liberación de las matrices elaboradas con Acetato de Zinc en medio acuoso y medio gástrico (pH 1,2). _____	232
5.10	ESTUDIO DE HINCHAMIENTO Y EROSIÓN EN MEDIO GÁSTRICO (pH 1,2). _____	233
5.10.1	Estudio del proceso de hinchamiento y erosión de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Ethocel / Carbopol. _____	234
5.10.2	Estudio del proceso de hinchamiento y erosión de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Ethocel / Methocel. _____	243
5.10.3	Estudio del proceso de hinchamiento y erosión de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Carbopol / Methocel. _____	252
5.10.4	Discusión del estudio de hinchamiento y erosión en medio gástrico (pH 1,2). _____	260
5.11	MICROSCOPIA EN MEDIO GÁSTRICO (pH 1,2). _____	262
5.11.1	Microscopía de los lotes formados por un único excipiente.	263

5.11.1.1 Microscopía de las matrices antes de liberar el fármaco. _____	263
5.11.1.2 Microscopía después de liberar el fármaco en medio gástrico (pH 1,2). _____	264
5.11.2 Microscopía de los lotes formados por dos tipos de excipientes. _____	267
5.11.2.1 Microscopía de las matrices antes de liberar el fármaco. _____	267
5.11.2.2 Microscopía después de liberar el fármaco en medio gástrico (pH 1,2). _____	270
5.11.3 Discusión del estudio de microscopía en medio gástrico (pH 1,2). _____	274
5.12 ESTIMACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS APLICANDO LA TEORÍA DE PERCOLACIÓN. _____	276
6 CONCLUSIONES. _____	289
7 BIBLIOGRAFÍA. _____	295



INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN.

1.1 ENFERMEDAD RARA (ER).

1.1.1 Definición de Enfermedad Rara.

Según la definición de la Unión Europea (UE), enfermedades raras, minoritarias, huérfanas o enfermedades poco frecuentes son aquellas enfermedades que tienen peligro de muerte o de invalidez crónica y 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 es utilizada también por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la declaración de medicamentos huérfanos, así como por la gran mayoría de los Estados Miembros.

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

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.

Por tanto, las ER necesitan una definición amplia donde relacionen de forma operativa investigación, medicina, legislación, industria farmacéutica y el sistema de salud en el siglo XXI, que contemple los diversos aspectos en los que se ven afectados los pacientes de estas enfermedades.

Además se ha de tener que son enfermedades crónicas e incapacitantes y que presentan una elevada tasa de morbi-mortalidad,

donde los recursos terapéuticos son, en general, muy limitados (Vivancos, 2011).

1.1.2 Historia y actualidad de las Enfermedades Raras.

1.1.2.1 En España.

Las ER en España comenzó a partir de la creación del Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico (CISAT) en el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en 1996. A partir del año 2000, la administración comenzó a implicarse progresivamente en la atención e investigación de ER, pasando en Diciembre de 2001 a ser el Centro de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico y ER (CISATER). Dentro de sus funciones fueron las de mantener y apoyar el desarrollo de la investigación e implantar un Programa Nacional de Investigación en este ámbito. Como resultado se creó el primer Sistema de Información de ER en español (SIERE) y se logró incluir las ER entre las líneas prioritarias de investigación del ISCIII.

En 1999 se aprobó el Plan de Acción en ER de la UE y posteriormente en el año 2000 se creó el Reglamento sobre Medicamentos Huérfanos en España, quedando las ER como una línea prioritaria en las convocatorias del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del ISCIII. A partir de esto se establecieron conexiones entre las asociaciones de personas afectadas, las sociedades profesionales y los clínicos e investigadores, surgiendo un total de 12 Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria (RETICS) relacionadas con las ER aprobadas por el FIS.

En 2003, el CISATER pasó a ser el Instituto de Investigación de ER (IIER), que fijó sus objetivos en el fomento y ejecución de la

investigación clínica y en la formación y apoyo a la red sanitaria en las ER.

En 2006, se constituyó el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) promovido por ISCIII y cuyo fin fue coordinar y potenciar la investigación biomédica sobre las ER en España. Además, ese mismo año, tuvo lugar la Ponencia del Senado, formada de manera conjunta entre la Comisión de Sanidad y Consumo y la Comisión de Trabajo y Asuntos Sociales, en la cual se puso de manifiesto la necesidad de coordinar las iniciativas autonómicas mediante un plan nacional que garantizara la cohesión, la calidad y la equidad del sistema. Así se creó el Real Decreto 1302/2006, de 10 de Noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud.

En 2009, se crea el Centro de Referencia Estatal de atención a personas con ER y sus familias (CRE), ubicado en Burgos, por la Administración General del Estado, Instituto de Mayores y Servicios Sociales, actualmente adscrito al Ministerio de Sanidad y Política Social. Este Centro de Referencia Estatal tiene como funciones la promoción, desarrollo, difusión de conocimientos y atención y apoyo a familias con ER (Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009).

En la actualidad encontramos el plan estratégico denominado “La Estrategia en Enfermedades Raras del SNS”, aprobada por el Consejo Interterritorial del SNS en 2009 y enmarcada en el Plan de Calidad del SNS (Sistema Nacional de Salud). Constituye el instrumento que establece de forma articulada cual es la situación en nuestro país de las ER, identificando las necesidades de los pacientes con ER y proponiendo las acciones para darles respuesta mediante el trabajo conjunto de los diferentes organismos implicados.

También se han desarrollado diversos estudios como son el denominado “ENSERio” (Estudio sobre situación de Necesidades Socio sanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España), enmarcado dentro de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y donde se recoge por primera vez a nivel nacional datos de: diagnóstico y atención sociosanitaria, apoyo y asistencia por motivos de discapacidad, inclusión social y laboral, así como percepción por parte de las personas afectadas de su situación habitual (FEDER, 2013).

Otro estudio realizado es el denominado “ERES” cuyo objetivo fue analizar el impacto sociosanitario en España de las ER. Como conclusión obtuvieron que las ER se acompañan de un elevado porcentaje de discapacidad y dependencia, y que ambas son más graves en niños. Además vieron que las asociaciones de afectados constituyen la principal fuente de información. Por ello este trabajo serviría para tomar decisiones en la asistencia sociosanitaria en las ER (Avellaneda *et al.*, 2007).

Por último hay que destacar que el año 2013 ha sido declarado por la Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Ana Mato, como Año Español de las Enfermedades Raras, en el que se va a desarrollar una estrategia coordinada para la atención integral de las necesidades de las personas que las sufren con tres ejes de actuación:

1. *Perspectiva sanitaria:* se impulsará la puesta en funcionamiento de la Estrategia en Enfermedades Raras, que en la actualidad está en evaluación, en coordinación con las CC AA, para promover la prevención y la detección precoz, así como la mejora de la atención sanitaria y sociosanitaria, además de la aplicación de terapias avanzadas.

2. *Perspectiva científica:* se fomentarán las líneas de investigación sobre ER y la creación de grupos de trabajo constituidos por expertos.
3. *Perspectiva social:* se pretende mejorar el conocimiento acerca de las enfermedades raras a través de campañas de información y sensibilización dirigidas al público en general y también a la formación de los profesionales sanitarios (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013).

1.1.2.2 A nivel autonómico.

En Andalucía contamos con el “Plan de atención a personas afectadas por ER 2008- 2012” vigente y en desarrollo y cuyo objetivo general es asegurar una adecuada planificación y gestión de los recursos sanitarios destinados a la atención de las personas con ER y sus familias, de manera que pueda garantizarse su alta calidad y su accesibilidad en condiciones de equidad. Además se han marcado como objetivos específicos:

1. Aumentar el conocimiento epidemiológico sobre las enfermedades raras.
2. Mejorar el acceso de las personas afectadas a una atención y cuidados seguros y de calidad.
3. Mejorar la gestión del conocimiento en enfermedades raras, la formación de los profesionales y fomentar la investigación.
4. Desarrollar información actualizada sobre enfermedades raras de interés para las personas afectadas, profesionales de la Salud y sociedad en general.
5. Reconocer la especificidad de las enfermedades raras y abordarlas en su conjunto desde el sistema sanitario con una estrategia global, contando con la participación de las asociaciones de afectados (Junta de Andalucía, 2013).

En el resto de las comunidades autónomas la situación es diversa. Así pues, Extremadura ha generado el “Plan Integral de Enfermedades Raras en Extremadura 2009-2014 (PIER)”, la Generalitat de Catalunya ha aprobado recientemente una Orden para la creación de una Comisión asesora en enfermedades minoritarias y el País Vasco cuenta con un Plan de Genética cuya propuesta establece recomendaciones de actuación genética, creación de laboratorios de referencia y dotación de recursos. En las demás comunidades autónomas o no hacen referencia específica a las enfermedades raras en sus planes de salud o no se han tomado ninguna medida respecto a esta categoría de enfermedades.

1.1.2.3 En la Unión Europea.

Entre 1999 y 2003, se generó el “Programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes” cuyo objetivo era contribuir, en conjunción con otras medidas comunitarias, a asegurar un elevado nivel de protección de la salud frente a las enfermedades poco comunes. Como primer esfuerzo de la UE en este ámbito, se prestó atención específica a mejorar el conocimiento y facilitar el acceso a la información sobre estas enfermedades.

Actualmente, las enfermedades poco comunes son una de las prioridades del “2.º Programa de acción comunitaria en el ámbito de la salud (2008- 2013)”, cuyos dos ejes principales son el intercambio de información mediante las redes europeas existentes de información sobre enfermedades poco comunes, y la elaboración de estrategias y mecanismos para el intercambio de información y la coordinación a escala comunitaria para promover la continuidad del trabajo y la cooperación internacional.

La Comisión Europea adoptó el 11 de noviembre de 2008 la *Comunicación COM(2008) 679 final de la Comisión al Parlamento*

Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones sobre Las enfermedades raras: un reto para Europa y una proposición de Recomendación del Consejo relativa a una acción europea en el ámbito de las enfermedades raras en las que se define una estrategia comunitaria global destinada a ayudar a los Estados Miembros en materia de diagnóstico, de tratamiento y de atención para los 36 millones de ciudadanos de la UE que sufren de este tipo de enfermedades. Teniendo en cuenta el reducido número de pacientes afectados y de la fragmentación del conocimiento en toda la Unión Europea, las enfermedades raras constituyen un ejemplo especialmente significativo de un ámbito en el que una intervención a escala europea resulta necesaria y beneficiosa.

De este modo, la Comunicación del Parlamento Europeo propuso tres grandes ejes de acción comunitarios:

1. Mejorar el reconocimiento y la visibilidad de las ER.
2. Apoyar planes nacionales destinados a ER en los Estados Miembros.
3. Reforzar la cooperación y la coordinación relativa a las ER en la Unión Europea, que contribuirá a reagrupar los limitados recursos disponibles actualmente dispersos entre los diferentes países de la UE.

La acción europea facilitará los contactos entre pacientes y profesionales de los diferentes Estados Miembros así como el intercambio de información y conocimientos, además de la coordinación en dicho ámbito. Este objetivo se logrará mediante la puesta en red de centros especializados de diferentes países y mediante el recurso de tecnologías de la información y comunicación.

Así pues, el valor añadido que puede aportar la UE debe canalizarse en diversas actividades: compartir información, realizar una investigación pluridisciplinar en colaboración, puesta a punto de métodos preventivos, de diagnóstico y terapéuticos, con las siguientes consecuencias:

- Reducción de las desigualdades en materia de salud en la UE.
- Creación de un marco coherente para la identificación de enfermedades raras y distribución a escala europea de información.
- Mejora de la información, la identificación y el conocimiento sobre enfermedades raras a fin de sentar una base sólida para el diagnóstico y el cuidado de pacientes.
- Creación de un marco mejorado para la investigación sobre las enfermedades raras (Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009).

Además, en Junio de 2009, ha sido además aprobado “Recomendación del Consejo de Europa relativa a una acción en el ámbito de las Enfermedades Raras”, cuyo objetivo consiste en adoptar medidas a escala europea para mejorar el nivel de conocimiento sobre las enfermedades raras, así como sobre la calidad de vida y los cuidados de los pacientes.

Por último se ha de señalar la declaración del año 2016 como Año Internacional de la Investigación en Enfermedades Raras.

1.1.3 El movimiento asociativo de las Enfermedades Raras en España.

La mayoría de las ER poseen su propia asociación por iniciativa de los propios pacientes y sus familiares, los cuales muestran evidentes signos de expansión y consolidación.

Debido a estos movimientos asociativos se creó en 1999 la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), que aglutina a más de 170 entidades. FEDER se define como la organización española que integra a los pacientes con enfermedades de baja prevalencia y representa su voz y cuya misión es la de representar y defender los derechos de las personas afectadas por ER en España.

FEDER creó su propio Plan Estratégico con el fin de crear un sistema de identificación de ER, relacionar sus efectos sobre la actividad funcional y participación social y sobre las necesidades y recursos de referencia. Además gestiona el Servicio de Información y Orientación (SIO) sobre Enfermedades Raras que constituye un elemento de atención y de apoyo a personas afectadas y sus familias que ha permitido establecer canales de información estables con más de 13.000 personas (Vivancos, 2011).

1.1.4 Orphanet.

El portal de internet Orphanet (<http://www.orpha.net>) es un instrumento de referencia donde obtener información para el conocimiento de las enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Se dirige a todas las personas implicadas o no en el campo de las enfermedades raras y que su principal objetivo es contribuir a la mejora del diagnóstico, cuidado y tratamiento de los afectados por estas patologías.

Se creó en 1997 en Francia y pronto se extendió a otros países europeos, iniciando su actividad en 2002 en España. Actualmente está formado por un consorcio de alrededor de 40 países, coordinado por el equipo francés del INSERM.

La información está disponible en 6 idiomas, entre ellos el castellano, e incluye una colección de servicios de libre acceso a:

- Listado de enfermedades raras y clasificación.
- Listado de medicamentos huérfanos en todas las etapas de desarrollo.
- Directorio de recursos especializados que ofrece información sobre: centros expertos, laboratorios clínicos, proyectos de investigación en curso, ensayos clínicos, registros, redes, plataformas tecnológicas y asociaciones de pacientes; en el ámbito de las enfermedades raras y en cada uno de los países del consorcio Orphanet.
- Herramientas de ayuda al diagnóstico, que permite a los usuarios buscar una enfermedad por los signos y los síntomas asociados.
- Boletines de noticias bimensual, OrphaNews, que ofrece una visión general sobre la actualidad científica y política en el ámbito de las ER y medicamentos huérfanos (Orphanet, 2013).

1.2 MEDICAMENTOS HUÉRFANOS.

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, y que, sin embargo responden a necesidades de salud pública.

Según la Unión Europea un medicamento huérfano es aquél que cumple los requisitos:

1. Que se destine a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que afecte a menos de cinco personas por cada diez mil en la Unión Europea;
2. Que se destine al tratamiento de una enfermedad grave o que produzca incapacidades y cuya comercialización resulte poco probable (*no comercial*) sin medidas de estímulo.

Como indica la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), actualmente se está despertando el interés por este tipo de enfermedades en algunos sectores de la opinión pública y, como consecuencia, se están llevando a cabo algunas acciones por parte de las autoridades públicas. En este sentido, las enfermedades raras están siendo examinadas como parte de las políticas de Salud Pública y de esta manera los principales puntos que tiene en cuenta la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud son la solidaridad, la equidad y la participación para lograr la reducción de desigualdades, la promoción de la salud y de los estilos de vida saludables y la calidad de la atención (FEDER, 2013).

1.3 ENFERMEDAD DE WILSON.

1.3.1 ¿Qué es la Enfermedad de Wilson?

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 incidencia a nivel global de 1 de cada 30.000 habitantes, aunque esta tiene una gran variabilidad geográfica. Los pacientes sintomáticos

pueden presentar cuadros hepáticos, neurológicos o psiquiátricos. El diagnóstico depende de la detección de los signos clínicos y fenotípicos propios de la enfermedad y de la detección de las anomalías genéticas asociadas. La enfermedad es el resultado de mutaciones en el gen ATP7B del cromosoma 13. El descubrimiento del gen ha llevado a una mejor comprensión del transporte citosólico del cobre y su relación con la síntesis de ceruloplasmina.

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, éste se libera a la sangre y se absorbe en localizaciones extrahepática, como el cerebro, dando lugar a trastornos motores y manifestaciones psiquiátricas. Los pacientes pueden presentar síntomas clínicos predominantemente hepáticos, neurológicos o psiquiátricos (Catálogo de medicamentos, 2010).

La enfermedad puede tratarse de forma eficiente usando quelantes de Zinc, siendo el trasplante de hígado la terapia recomendada para los casos de pacientes con hepatitis fulminante y para aquellos con una progresión continua de la disfunción hepática sin respuesta a la terapia farmacológica (Lalioi *et al.*, 2010).

1.3.2 Metabolismo del cobre. Patogenia de la enfermedad.

El cobre es un oligoelemento esencial. Forma parte de numerosas proteínas, enzimas y catalizadores como son: ceruloplasmina, dopamina, 3-hidroxilasa, monoaminoxidasa, citocromo C oxidasa y superóxido dismutasa. Actúa en procesos como la oxidación

mitocondrial, formación de melanina, neutralización de radicales de oxígeno y unión de colágeno y elastina.

En condiciones normales la ingesta diaria es de 1 a 2 mg, de los que aproximadamente 0,6 mg se absorben en la parte alta del tracto intestinal. El cobre entra en el enterocito mediante la proteína CTR1 (transportador de cobre 1). Una vez dentro, se une a la proteína denominada metalotioneína, haciendo que se estimule su síntesis y bloquee la absorción del cobre.

La metalotioneína se encuentra en el hígado, riñón y células de la glía. Establece uniones fuertes con el cobre y desempeña un papel clave en su almacenamiento y detoxificación, evitando el daño tisular.

La ATPasa defectuosa en la enfermedad de Menkes, codificada por el gen ATP7A, también interviene en el almacenamiento del cobre en el aparato del Golgi del enterocito.

Del enterocito, el cobre se libera al plasma, lugar en que es captado por la albúmina e histidina, con las que forma uniones débiles. La mayor parte del cobre así transportado pasa al hepatocito, donde entra mediante la CTR1, proteína situada en la parte sinusoidal del hepatocito. Dentro de la célula, la proteína ATP7B se encuentra en la membrana del aparato de Golgi. El cobre se une a esta proteína con la ayuda de una chaperona específica denominada ATOX1. La ATP7B facilita la introducción del cobre en el aparato de Golgi, donde se une a la apoceruloplasmina, transformándola en holoceruloplasmina, que es la forma activa que pasa a la circulación, donde constituye el 95% del cobre circulante. Cada molécula de ceruloplasmina se une a seis átomos de cobre. La ceruloplasmina interviene en la movilización de los depósitos de hierro y en la protección celular contra la oxidación. El exceso de cobre se almacena en el citoplasma unido a la

metalotioneína, cuya capacidad es limitada. Si el cobre supera la capacidad de la metalotioneína, el metal sobrante se elimina por la bilis. Mediante vesículas formadas en el aparato de Golgi, unidas a ATP7B, el cobre alcanza el canalículo biliar y se incorpora a la bilis. Para este proceso es necesario el concurso de la proteína COMMD1.

Aproximadamente, el 40% del cobre absorbido se excreta por la vía biliar. El resto del cobre se pierde por la piel y el sudor. Una mínima fracción (1%) se filtra por el riñón. En la *Figura 1* se muestra un esquema del metabolismo del cobre.

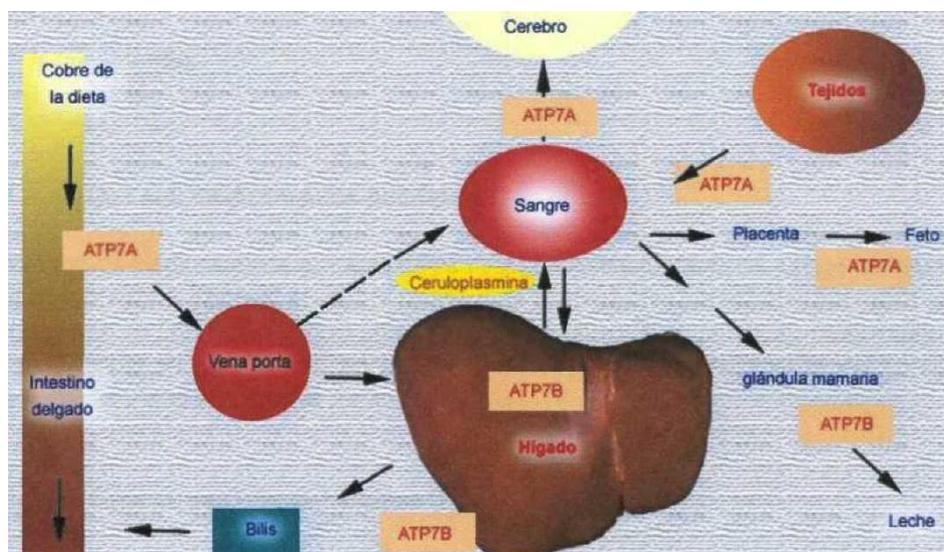


Figura 1. Esquema del metabolismo del cobre (Instituto Químico Bilógico, 2013).

A la ceruloplasmina se le atribuía el papel de proteína transportadora de cobre del hígado a los tejidos. Esta idea quedó invalidada cuando se demostró que los pacientes afectados de aceruloplasminemia, un trastorno en que se altera la síntesis de ceruloplasmina, mostraban en los tejidos una cantidad normal de cobre. No se ha identificado una proteína sérica cuyo papel primario sea el transporte del cobre. Es probable que el cobre unido a la albúmina o a la histidina sea el que llegue a todos los tejidos, además de al hígado.

En la Enfermedad de Wilson hay una alteración de la ATP7B, lo que da lugar a un déficit de la excreción biliar del cobre y de la formación de ceruloplasmina.

El déficit de ceruloplasmina y de excreción biliar provocan que el cobre se almacene en el hígado y pase al plasma, donde se une a la albúmina de forma débil. Parte del cobre circulante en exceso se elimina por el riñón. Esta cantidad no es, sin embargo, suficiente para compensar la deficiencia de excreción biliar. El resto permanece en el plasma, donde puede provocar crisis hemolíticas, o se incorpora a diversos tejidos (sistema nervioso, riñón, córnea, piel, huesos), en los que resulta tóxico.

El exceso de cobre en los tejidos hace que aumenten los radicales libres (hidroxilo y superóxido), lo que da lugar a muerte celular, hemólisis y hepatotoxicidad. Los grupos sulfhidrilo de las proteínas de membrana reducen el ion cobre a su forma cuprosa (Cu^+), muy inestable. Rápidamente reacciona con el oxígeno para dar ion cúprico (Cu^{++}) y radicales superóxido. Estos, mediante una reacción de peroxidación, se unen a los fosfolípidos de la membrana plasmática celular, mitocondria, peroxisomas y lisosomas, provocando destrucción celular.

Para explicar las alteraciones tisulares en el sistema nervioso central, Hoogenraad propone que el exceso de cobre da lugar a un aumento de la síntesis de metalotioneína por parte de los astrocitos protoplásmicos, tras lo que estas células degeneran. La acumulación de cobre en el sistema nervioso central (SNC) también provoca la autooxidación de la dopamina. Finalmente el aumento de cobre dentro de la célula hace que se inhiba la síntesis de proteínas (Hoogenraad, 2006).

En las enfermedades degenerativas del sistema nervioso se han descrito dos proteínas que se unen al cobre: la proteína precursora del amiloide (APP) y la proteína priónica (PrP). En el primer caso, la APP presenta un dominio que se une al cobre (CuBD), similar al de las chaperonas del cobre.

En resumen, el daño en el hepatocito causado por el cobre, en ocasiones disparado por otros motivos de lesión concomitantes, permite la salida de éste a la circulación. Aumenta en el suero la fracción de cobre libre y su llegada a otros tejidos, que sufren daños. El tejido cerebral, y dentro de él, los núcleos de la base lenticular y putamen, son los más sensibles a la toxicidad oxidativa del cobre. El depósito de cobre en la membrana de Descemet origina una imagen peculiar, el anillo de Kayser-Fleischer, normalmente sólo visible mediante exploración con lámpara de hendidura y en los pacientes que ya tienen lesiones en los núcleos de la base. Además del sistema nervioso, con cifras elevadas de cobre libre sérico, hay manifestaciones de lesión en las células tubulares renales, dolor articular, osteoporosis y hemólisis (Jara-Vega *et al.*, 2006).

Los trastornos celulares, consecuencia del exceso de cobre, son reversibles siempre que la enfermedad se diagnostique en estadios iniciales. La administración temprana de la terapia permite que se pongan en marcha los mecanismos de reparación para recuperar la función celular (Sesar *et al.*, 2007).

1.3.3 Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Wilson.

Los pacientes pueden presentar síntomas clínicos variables, predominando las alteraciones hepáticas, neurológicas o psiquiátricas.

Básicamente se considera que 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, en ocasiones disparado por otros motivos de lesión concomitantes, pudiendo dar lugar a cirrosis o fallo hepático fulminante.

Cuando el hígado excede su capacidad para almacenar el cobre, éste se libera a la sangre, llegando a otros tejidos, como el cerebro, dando lugar a trastornos motores y manifestaciones psiquiátricas.

Puede aparecer depósito de cobre en la córnea dando lugar al anillo de Kayser-Fleischer, normalmente sólo visible mediante exploración con lámpara de hendidura y sobre todo en los pacientes con afectación neuronal pura o combinada con hepática.

Otras manifestaciones más raras incluyen lesiones renales, dolor articular, osteoporosis y hemólisis (*Figura 2*) (Jara-Vega *et al.*, 2006).

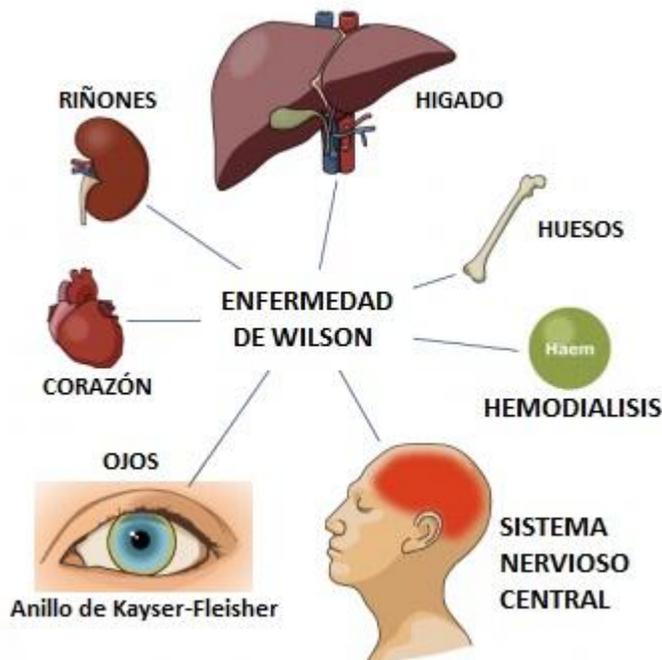


Figura 2. Esquema de afectación en la Enfermedad de Wilson.

1.3.4 Diagnóstico de la Enfermedad de Wilson.

El diagnóstico depende de la detección de los signos clínicos y fenotípicos propios de la enfermedad y de la detección de las anomalías genéticas asociadas.

Se basa en la combinación de rasgos clínicos, pruebas de laboratorio y análisis mutacional.

Las pruebas básicas para el cribado de la Enfermedad de Wilson son la determinación de ceruloplasmina, de cobre total en suero y cobre en orina de 24 h, aunque la prueba más fiable para la confirmación es la cuantificación de cobre en hígado. El tejido se obtiene mediante biopsia con aguja, pero es necesario un mínimo de 1 cm de longitud. La aguja y el contenedor deben estar libres de cobre. Mediante espectrofotometría, el cobre normal en el hígado es inferior a 50 µg por gramo de tejido seco. En la EW hay más de 250 µg/g, y en los pacientes heterocigotos pueden encontrarse cifras entre 50 y 250 µg/g. Por tanto, además de diagnosticar la enfermedad, la biopsia permite determinar el grado de afectación del hígado por el depósito de cobre (Jara-Vega *et al.*, 2006).

Otra prueba básica que se puede realizar es una exploración oftalmológica denominada visualización del anillo de Kayser-Fleischer.

El anillo de Kayser-Fleischer es el signo diagnóstico más importante de la Enfermedad de Wilson. Está presente en casi el 100% de los pacientes con manifestaciones clínicas extrahepáticas, aunque puede no aparecer si la enfermedad se limita al hígado. Este anillo es habitualmente de color dorado o marrón verdoso y está localizado alrededor del limbo de la córnea. Consiste en un depósito granular de cobre en la membrana de Descemet. Casi siempre es bilateral, pero ocasionalmente puede ser unilateral (*Figura 3*) (Sesar *et al.*, 2007).

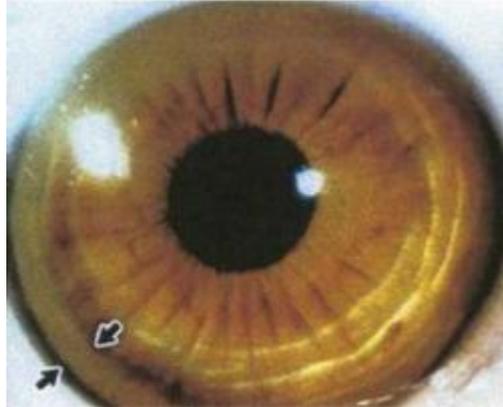


Figura 3. Anillo de Kayser-Fleischer.

La resonancia magnética nuclear permite identificar depósitos de cobre a nivel del tálamo y ganglios basales (Mao *et al.*, 2008).

Ninguna de estas pruebas permiten excluir o diagnosticar con seguridad la enfermedad, por ello se han intentado crear sistemas de diagnósticos basados en puntuaciones de síntomas. Uno de ellos es el sistema aceptado en el VIII congreso Internacional de la Enfermedad de Wilson y Enfermedad de Menkes, en Leipzig. Este sistema clasifica la enfermedad según su forma de presentación en:

Presentación hepática.

La definición de presentación hepática requiere la exclusión de síntomas neurológicos mediante un examen clínico detallado en el momento del diagnóstico.

H1: Enfermedad de Wilson hepática aguda → Ictericia que incide de forma aguda en un sujeto aparentemente sano, en un contexto de enfermedad semejante a hepatitis o anemia hemolítica Coombs negativa, o una combinación de ambas. Puede progresar a fallo hepático que precisa trasplante hepático urgente.

H2: Enfermedad de Wilson hepática crónica → Cualquier tipo de hepatopatía crónica, con o sin síntomas. Puede presentarse o conducir a cirrosis descompensada.

Presentación neurológica

Pacientes en los que hay síntomas neurológicos y/o psiquiátricos al diagnóstico.

N1: asociada con hepatopatía sintomática → Habitualmente los pacientes tienen cirrosis en el momento del diagnóstico de EW neurológica. La hepatopatía puede anteceder muchos años a los síntomas neurológicos o ser detectada en el proceso de estudio del paciente con síntomas neurológicos.

N2: no asociada a hepatopatía sintomática → Para documentar la ausencia de una enfermedad hepática avanzada (fibrosis o esteatosis) es necesaria la biopsia hepática.

Por último, como prueba de diagnóstico cabe destacar el test genético para detectar, en el ADN del paciente, la mutación del gen, usando técnicas de secuenciación genética. Está indicado en casos dudosos tras haber analizado los resultados de los estudios clínicos y bioquímicos clásicos y en zonas geográficas concretas con un predominio de determinadas mutaciones específicas.

1.3.5 Tratamiento.

1.3.5.1 Tratamiento.

El objetivo del tratamiento es intentar disminuir la sintomatología y evitar la progresión hepática y neurológica, especialmente disminuyendo la acumulación de cobre. Debe iniciarse lo antes posible y mantenerse de por vida, incluso durante los embarazos. La suspensión

del tratamiento puede dar lugar a un empeoramiento del paciente en forma de fallo hepático agudo grave con necesidad de trasplante. Con el tratamiento adecuado, los pacientes asintomáticos permanecen sin manifestaciones clínicas y la mayoría de los sintomáticos experimentarían mejoría o resolución de los mismos.

El tratamiento debe estar adaptado a la etapa clínica de la enfermedad: pre-sintomática, presentación hepática, presentación neurológica, terapia de mantenimiento y embarazo.

En la actualidad para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson se dispone de tres fármacos: Zinc, en forma de acetato o de sulfato; D-penicilamina y la trientina, que son agentes cuprúricos, es decir, quelantes del cobre. 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, estimuladas por el Zinc, fija al cobre de la dieta e impide su absorción. El cobre de las células intestinales se elimina en las heces con las células descamadas, en 6 días de promedio (Bruguera, 2010).

El Zinc fue utilizado por primera vez por Schouwink en los Países Bajos en la década de 1960, donde observó que interfería en la absorción de cobre en el tracto gastrointestinal y en la eliminación del propio cobre almacenado (Baki *et al.*, 2011).

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

Recientemente, se ha demostrado que el tratamiento de Zinc puede aumentar la disponibilidad del glutatión del hígado, el cual se encuentra cada vez más reducido en pacientes con Enfermedad de Wilson con tratamiento conjunto de penicilamina que produce una alta oxidación del glutatión (Faa *et al.*, 2008).

El Zinc, que es un producto inocuo, se ha recomendado como tratamiento de mantenimiento de los pacientes con Enfermedad de Wilson tratados inicialmente con quelantes y también en los pacientes con formas asintomáticas de la enfermedad, tanto niños como adultos y mujeres gestantes (Mao *et al.*, 2008). El comienzo de la acción es lenta 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 por lo 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 son la 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. Disponer de un nuevo medicamento que permitiera un comportamiento

biofarmacéutico tal que con una única dosis/día posibilitara una biodisponibilidad óptima del Zinc, en un régimen menos esclavizado de comidas, supondría una clara innovación fármaco terapéutica en el tratamiento de la Enfermedad de Wilson.

1.3.5.2 Breve resumen de la ficha técnica del Acetato de Zinc, comercializado como Wilzin (Catálogo de medicamentos, 2010).

- *Qué es Wilzin y para qué se utiliza:*

Wilzin pertenece a un grupo de medicamentos denominado productos para el tracto alimentario y metabolismo y está indicado para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson, un defecto raro hereditario en la excreción de cobre. El cobre de la dieta, que no se puede eliminar adecuadamente, se acumula primero en el hígado y después en otros órganos, como los ojos y el cerebro. Esto puede dar lugar a una lesión hepática y trastornos neurológicos.

Wilzin bloquea la absorción de cobre del intestino y por lo tanto evita su transferencia a la sangre y su acumulación en el organismo. El cobre no absorbido se elimina después en las heces.

La Enfermedad de Wilson persistirá durante toda la vida del paciente y, por lo tanto, el tratamiento es necesario de por vida.

- *Advertencia:*

El tratamiento debe iniciarse con la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la Enfermedad de Wilson y una monitorización terapéutica.

El objetivo del tratamiento es mantener el cobre plasmático libre (también conocido como cobre plasmático no fijado a la ceruloplasmina) por debajo de 250 microgramos/l (normal: 100-150 microgramos/l) y la

excreción urinaria de cobre por debajo de 125 microgramos/24 h (normal: < 50 microgramos/24 h).

No hay diferencias en la dosis entre los pacientes sintomáticos y presintomáticos.

- *Composición de WILZIN:*

Cada cápsula dura contiene 25 mg de Zinc o 50 mg de Zinc.

- *Posología:*

Adultos: La dosis habitual es 50 mg 3 veces al día con una dosis máxima de 50 mg 5 veces al día.

Niños y adolescentes: Los datos disponibles son muy limitados en niños menores de 6 años, pero al ser una enfermedad de penetrancia total, deberá considerarse el tratamiento profiláctico lo antes posible. La dosis recomendada es la siguiente:

- de 1 a 6 años: 25 mg dos veces al día.
- de 6 a 16 años que pesen menos de 57 kg: 25 mg tres veces al día.
- de 16 años en adelante o que pesen más de 57 kg: 50 mg tres veces al día.

Mujeres embarazadas: Normalmente es eficaz una dosis de 25 mg 3 tres veces al día, sin embargo, la dosis deberá ajustarse conforme a los niveles de cobre.

En todos los casos, la dosis deberá ajustarse conforme a la monitorización terapéutica.

Wilzin debe tomarse con el estómago vacío, al menos 1 hora antes de las comidas o de 2 a 3 horas después de las comidas. En caso de intolerancia gástrica, que a menudo ocurre con la dosis matinal, esta

dosis se podrá posponer a media mañana, entre el desayuno y el almuerzo.

Cuando se cambie a un paciente de un tratamiento quelante al tratamiento de mantenimiento con Wilzin, deberá mantenerse y coadministrarse el tratamiento quelante entre 2 y 3 semanas, ya que éste es el tiempo que tarda el Zinc en producir la inducción máxima de la metalotioneína y el bloqueo completo de la absorción de cobre. La administración del tratamiento quelante y Wilzin deberá realizarse con 1 hora de diferencia por lo menos.

- *Contraindicaciones:*

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- *Interacciones:*

* Fármacos anti-cobre (ác. ascórbico, penicilamina y trientina): por la formación de complejos Zinc-quelantes, reduciendo el efecto de ambos principios activos.

* Sales de hierro, sales de calcio, tetraciclina y sales de fósforo: posible reducción de la absorción de las sales de Zinc.

- *Propiedades farmacocinéticas:*

El mecanismo de acción del Zinc es un efecto en la captación de cobre por las células intestinales.

El Zinc se absorbe en el intestino delgado y su cinética de absorción indica una tendencia a la saturación al aumentar las dosis. La fracción de Zinc absorbida está inversamente relacionada con la ingesta de Zinc. Va desde el 30 al 60 % con la ingesta en la dieta habitual (7-15 mg/d) y disminuye al 7 % con las dosis farmacológicas de 100 mg/d.

En la sangre, alrededor del 80% del Zinc absorbido se distribuye a los eritrocitos, fijándose la mayor parte del resto a la albúmina y a otras

proteínas plasmáticas. El hígado es el principal órgano de almacenamiento de Zinc y los niveles hepáticos de Zinc aumentan durante el tratamiento de mantenimiento con Zinc.

La semivida de eliminación plasmática de Zinc en sujetos sanos es aproximadamente de 1 hora después de una dosis de 45 mg. La eliminación del Zinc se produce principalmente por excreción fecal con una eliminación relativamente pequeña en la orina y en el sudor. La excreción fecal se debe principalmente al paso del Zinc no absorbido pero también se debe a la secreción intestinal endógena.

- *Reacciones adversas:*

La reacción adversa más frecuente es la irritación gástrica. Suele desaparecer a los pocos días de tratamiento.

- *Toxicidad:*

El peso de las pruebas, a partir de los estudios *in vitro* e *in vivo*, indica que el Zinc carece de una actividad genotóxica clínicamente relevante.

Los estudios de toxicología en la reproducción realizados con diferentes sales de Zinc no mostraron indicios clínicamente relevantes de embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenicidad.

No se ha realizado ningún estudio de carcinogenicidad convencional con el Acetato de Zinc dihidrato (EMEA, 2013).

1.3.6 Actualidad de la Enfermedad de Wilson.

En la actualidad existe la Asociación Española de Familiares y Enfermos de Wilson (A.E.F.E. de Wilson, 2013), realizada gracias al interés de los propios afectados y familiares. Fue creada en la ciudad de Valladolid en Mayo del 2000, donde tuvo lugar la firma de los estatutos.

Sus objetivos principales es transmitir información sobre la enfermedad y compartir las experiencias adquiridas tanto de los pacientes como de sus familiares. Además se encuentran integrados en la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y EURORDIS, que es la Asociación Europea de Enfermedades Raras (A.E.F.E. de Wilson, 2013).

Se han elaborado estudios estadísticos sobre en la Enfermedad de Wilson integrados en el Health Program 2008 - 2013 del **European Wilson´s Disease Network** realizado a un total de 269 participantes de 5 países pertenecientes a la Unión Europea (APHP, 2012).

En la *Figura 4* se observa que la mayoría de los pacientes que se prestaron a realizar la prueba pertenecen al grupo de edad de 31-50 años.

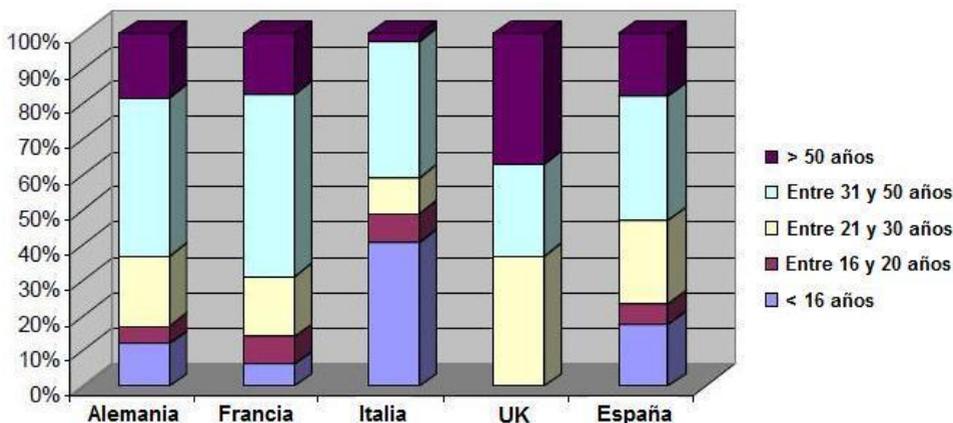


Figura 4. Edad actual de los pacientes con Enfermedad de Wilson.

En la *Figura 5*, se muestra la edad con la que fueron diagnosticados de la Enfermedad de Wilson, observándose que el mayor grupo corresponde a pacientes que tenían menos de 16 años. El resultado es esperanzador pues pertenecen al grupo de menor edad.

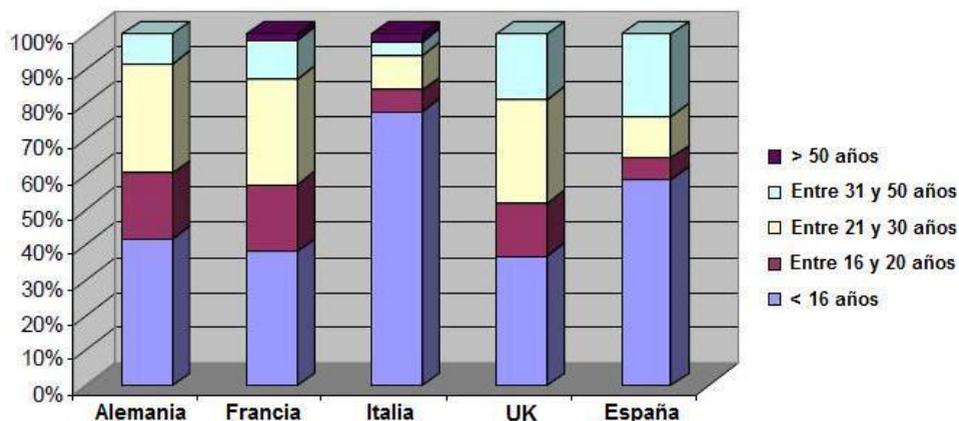


Figura 5. Edad con la que fueron diagnosticados los pacientes con Enfermedad de Wilson.

La Figura 6 indica el tiempo que transcurre desde que aparecen los primeros síntomas de la enfermedad hasta que se diagnostica. El grupo más numeroso pertenece a los que fueron diagnosticados entre 1 y 3 años después de aparecer los primeros síntomas. Lo deseable es el diagnosticarlo lo antes posible y mejorar la calidad de vida del paciente, retrasando a su vez la evolución de la enfermedad.

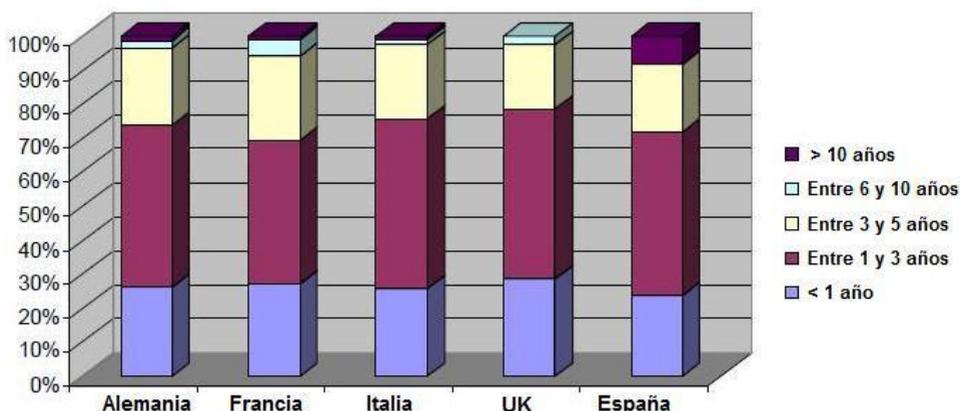


Figura 6. Tiempo transcurrido entre los síntomas y el diagnóstico de la Enfermedad de Wilson.

1.4 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.

Desde la antigüedad, la administración de medicamentos siempre ha necesitado de una elaboración más o menos compleja. A mediados de siglo XX comenzaron a desarrollarse nuevas formas farmacéuticas, en función de nuevos conocimientos de los principios activos. Un fármaco ya no se caracteriza únicamente por su acción sobre el organismo, sino también por el efecto que ejerce sobre él su liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción. De esta forma, la Biofarmacia deriva la investigación tecnológica hacia la obtención de formas farmacéuticas que logren que el fármaco se libere en el lugar adecuado del organismo y de tal forma asegure una buena absorción, con el fin de obtener una curva de concentración plasmática que resulte óptima. En el caso de fármacos de eliminación rápida, se plantea una forma farmacéutica que ralentice la liberación y absorción de dicho fármaco.

Los Sistemas de Liberación Controlada (S.L.C.) aparecen en el campo farmacéutico para mejorar la terapia medicamentosa, ya que con estos sistemas se pretenden 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 *et al.*, 1997).

En general, se considera ideal una cinética de liberación de orden cero, para cualquier sistema de liberación. Sin embargo, existen sistemas de dosificación de primer orden o dependientes de la raíz cuadrada del tiempo, que son muy efectivos, y existen vías de administración en las que no se desea una velocidad de liberación constante. También se debe tener en cuenta la correlación de las cinéticas *in vitro-in vivo*, que será idónea en el caso que el tracto gastrointestinal se comporte como un modelo de compartimento único,

es decir, que todos los segmentos sean homogéneos en cuanto a absorción, y que la liberación del fármaco sea la etapa limitante de la velocidad en el proceso de absorción.

A excepción de la infusión intravenosa, la cual libera el fármaco con una velocidad constante (cinética de orden cero), el resto de formas de dosificación convencionales de liberación inmediata, muestran un típico perfil de concentraciones. Inicialmente el fármaco se libera rápidamente de la forma de dosificación, por lo que se alcanzan altas concentraciones, pero éstas caen exponencialmente con el tiempo hasta que se administra la próxima dosis. Como resultado, se observan patrones ondulantes de concentraciones de fármaco, tanto en sangre como en tejidos, produciéndose alternativamente una sobredosificación y una infradosificación.

Investigaciones realizadas en distintos países, demuestran que un alto porcentaje de pacientes no cumplen el régimen terapéutico, debido fundamentalmente a los siguientes factores: (Vergnaud, 1993).

- Omisión o retraso en la toma.
- Dosis y frecuencia erróneas.
- Administración incorrecta.
- Duración y complejidad del régimen terapéutico.

Las formas de liberación controlada surgen, ante estas problemáticas, a partir de los años sesenta, realizando modificaciones tecnológicas en las formas farmacéuticas, con el objetivo de incrementar la duración del proceso de liberación del principio activo y conseguir que los niveles plasmáticos eficaces se mantengan durante más tiempo.

El concepto de liberación controlada es muy amplio, ya que hace referencia a la aplicación de un proceso tecnológico a un fármaco para

controlar el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción. En la *Figura 7* se pueden observar los diferentes perfiles de concentración plasmática obtenidos a partir de distintos tipos de formas farmacéuticas orales.

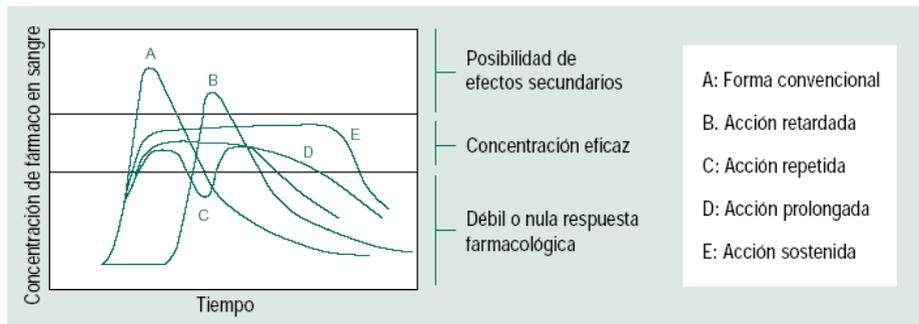


Figura 7. Perfiles de concentración plasmática de los distintos tipos de dosificación oral (Segot et al., 1985).

Muchos autores consideran los Sistemas de Liberación Controlada como aquellos con los que se consigue una mayor duración de los niveles plasmáticos eficaces y una liberación del fármaco perfectamente definida y reproducible (Vila Jato et al., 1997).

La puesta a punto de un sistema de liberación controlada precisa, más que en cualquier otra forma de dosificación, de 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 ellos, los factores fisiológicos juegan un papel fundamental, pudiendo actuar como factores limitantes de la biodisponibilidad. Entre ellos cabe citar: 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.

1.4.1 Clasificación de los distintos Sistemas de Liberación Controlada vía oral.

Es conveniente, establecer una clasificación atendiendo tanto a los mecanismos que afectan al proceso de liberación, como a determinados aspectos de la fisiología del aparato digestivo (Vila Jato *et al.*, 1997). A continuación se detallan brevemente los distintos sistemas utilizados para controlar la liberación del fármaco por vía oral.

1.4.1.1 Sistemas de liberación con tránsito gastrointestinal normal.

Este grupo incluye un gran número de sistemas, que tienen por finalidad proporcionar el principio activo en la zona de absorción a una velocidad conocida y predeterminada.

- *Sistemas osmóticos*: poseen un núcleo constituido por el principio activo y un agente osmótico, rodeado por una membrana semipermeable que permite el paso de agua desde el exterior con un orificio por el que, una vez que penetra el agua, el principio activo va saliendo al exterior.

- *Sistemas con membrana microporosa*: consiste en un comprimido rodeado por una cubierta gastrorresistente que contiene un agente soluble. Variando la naturaleza y proporción de este agente, se modifica la velocidad de liberación del principio activo.

- *Sistemas pH-independientes*: consiste en una mezcla de principio activo de carácter ácido o básico con un tampón y excipientes adecuados para obtener unos gránulos que se recubren con polímeros celulósicos de carácter semipermeable. Al entrar líquido en su interior por efecto del agente tamponante, el pH alcanza el valor para disolver al principio activo y permitir su difusión a través de la membrana polimérica.

- *Sistemas matriciales:* se caracterizan por un principio activo uniformemente distribuido en el seno de un polímero, ya sea como suspensión o como disolución. La liberación se produce mediante mecanismos de disolución, difusión y erosión, siendo frecuente que coincidan dos o tres a la vez (Aulton, 2004).

- *Formas orales obtenidas por impresión tridimensional:* depósito de gotículas que se van secando sobre un lecho de polvo compacto. Sobre esta superficie se realiza un nuevo tratamiento de impresión con una nueva capa de polvo compacto, consiguiendo un sistema multicapas (Katstra *et al.*, 2000).

- *Resinas de intercambio iónico:* son materiales insolubles que contienen grupos catiónicos o aniónicos situados en determinadas posiciones, que se repiten a lo largo de la cadena polimérica de la resina. La resina intercambia un catión o un anión, según su naturaleza, cuando se pone en contacto con una solución del principio activo, cargándose con el ion con actividad farmacológica que proviene de la disociación del principio activo. El proceso de liberación desde la resina depende de distintos factores, como son: grado de reticulación de la resina, tamaño de partícula de la resina y fuerza iónica del medio (Vila Jato *et al.*, 1997).

- *Sistemas de geometría modificada:* son dispositivos de tipo matricial que presentan modificaciones de tipo geométrico, para conseguir liberación del principio activo a una velocidad constante. Entre ellos citamos el comprimido plano-perforado, plano inclinado o un dispositivo con múltiples perforaciones (Cherng-Ju, 2000).

- *Formulaciones líquidas de gelificación in situ:* son formulaciones capaces de gelificar en el medio ácido del estómago, dando lugar a una masa rígida dentro de la cual se encuentra el

fármaco que va difundiendo de forma similar a como lo hace en las matrices hidrofílicas. La gelificación implica la formación de una red tridimensional por formación de complejos y enlaces de hidrogeno con el agua (Miyazaki *et al.*, 1999).

1.4.1.2 Sistemas de liberación con tránsito intestinal retardado.

Se trata de dispositivos que están influenciados en menor medida por la motilidad gastrointestinal.

La única forma viable de aumentar el tiempo de permanencia gástrica de las formas orales de dosificación es retrasar su vaciamiento gástrico, empleando distintos dispositivos como comprimidos con una densidad inferior a la del contenido gástrico (flotantes), sistemas bioadhesivos que interaccionan con la capa de mucus que posee el estómago y el intestino, o bien dispositivos que aumentan rápidamente de tamaño una vez que están en el estómago para retardar el paso a través del píloro. Estos sistemas son útiles para fármacos cuya zona de absorción más adecuada es el intestino delgado, por ejemplo, levodopa [L-dopa], furosemida y riboflavina (Streubel *et al.*, 2006).

1.4.1.3 Sistemas tiempo-dependientes.

Son dispositivos que liberan todo o parte del fármaco al cabo de un tiempo. En este apartado quedan incluidas, desde sistemas de liberación diferida, que liberan de golpe todo su contenido de principio activo a nivel colónico, hasta los sistemas pulsátiles que liberan el fármaco en varias veces, generalmente dos, una primera de forma inmediata y otra al cabo de un tiempo preestablecido. Un ejemplo de este último caso son los comprimidos de triple capa, con una primera capa de liberación inmediata, seguida de un mecanismo lento de hinchamiento y erosión en una segunda capa, que al concluir permite el acceso de líquido a la última capa, liberándose la segunda dosis de

principio activo. La naturaleza y cantidad de materiales poliméricos incorporados en la capa intermedia permiten controlar el tiempo entre las dos descargas de fármaco.

1.4.1.4 Ventajas e inconvenientes de los Sistemas de Liberación Controlada.

La aparición de nuevas formas de dosificación ha determinado que se reconozcan los beneficios que se derivan de una liberación más apropiada de los principios activos. Con las formas de dosificación clásicas no es posible un adecuado control del efecto terapéutico, ya que las concentraciones plasmáticas eficaces se obtienen a partir de administraciones intermitentes. Sin embargo, cuando se trata de formulaciones de liberación controlada, los niveles plasmáticos son más constantes y predecibles.

Además de esta ventaja, destacan las siguientes (Vila Jato *et al.*, 1997; Ferrero, 2011):

- Mayor aceptación y mejor cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.
- Mayor seguridad del fármaco.
- Posibilidad de conseguir una velocidad de liberación más en consonancia con el lugar y el mecanismo de acción del principio activo, es decir, control de la velocidad y sitio de liberación del principio activo.
- Posibilidad de reducir la formación de metabolitos tóxicos y posibles reacciones adversas.
- Disminución de trastornos asociados a intolerancia gástrica en administración oral.
- Paso de fármacos a través de barreras poco permeables como la piel.

- Mejora de las características de liberación para principios activos obtenidos por biotecnología.
- Mejor uso del principio activo.
- Niveles plasmáticos más uniformes.
- Reducción de los costes sanitarios.

Sin embargo, la utilización de sistemas de liberación también tiene inconvenientes entre los que destacan (Vila Jato *et al.*, 1997; Holgado *et al.*, 1990; Ferrero, 2011):

- Imposibilidad de alcanzar objetivos propuestos, como consecuencia de una liberación demasiado lenta.
- Reducción de la cantidad de principio activo absorbido por vía oral, particularmente aquellos que presentan una ventana de absorción.
- Aparición del *dose-dumping* (Verdejo, 1986), por alteración del sistema. Este término define un aporte masivo y rápido, en ocasiones en breves instantes, del fármaco al torrente sanguíneo, lo que produciría una sobredosificación.
- Posible desarrollo de tolerancia cuando un medicamento se administra de forma continua durante un largo período de tiempo.
- Liberación repentina de la dosis total de fármaco.
- Falta de flexibilidad de ajuste de la dosis y/o régimen de dosificación.

1.4.2 Características físico-químicas, farmacocinéticas y terapéuticas del principio activo.

El diseño de Sistemas de Liberación Controlada requiere un alto conocimiento de las características del fármaco, para que la formulación sea viable y efectiva.

Entre los requisitos más importantes que deben cumplir los principios activos incluidos en Sistemas de Liberación Controlada se encuentran:

- Velocidad de liberación del principio activo menor que la velocidad de absorción del mismo.
- No tener zonas específicas de absorción ni absorción errática.
- No poseer semividas biológicas ni demasiado cortas ni excesivamente largas.
- No ser inductor ni inhibidor de la biotransformación enzimática.
- No tener importante metabolismo de primer paso.
- En caso de utilizar la vía oral, los fármacos usados deben ser estables en el tracto gastrointestinal.

En general se establece que cualquier fármaco con una semivida biológica comprendida entre 2 y 8 horas, que se absorba eficazmente a lo largo de todo el tracto digestivo, incluido el colon y que no experimente pérdidas presistémicas importantes, podrá formularse en formas de liberación controlada para conseguir intervalos posológicos de 12 horas. Sin embargo, si el fármaco tiene una semivida biológica elevada, él mismo presenta acción prolongada y por lo tanto no sería un buen candidato. Por otro lado, si la semivida es baja, sería necesaria para su formulación una elevada cantidad de fármaco que tendría graves consecuencias en caso de *dose-dumping*.

Algunos autores (Fariña y Llabres, 1987) proponen como candidatos óptimos para el diseño de Sistemas de Liberación Controlada, los fármacos de bajo índice terapéutico y semivida biológica comprendida entre 3 y 8 horas, y por otro lado aquellos de mayor índice terapéutico y semivida biológica que oscila entre 20 minutos y 3 horas.

También son de suma importancia las propiedades físico-químicas del principio activo incluido en la forma de dosificación. La solubilidad, el peso molecular, pKa, punto isoeléctrico y coeficiente de reparto octanol/agua, son parámetros que deberán ser estudiados al diseñar un sistema de liberación controlada.

1.5 SISTEMAS MATRICIALES.

Los sistemas matriciales son sistemas destinados a prolongar y controlar la liberación, constituidos por dispersiones moleculares o de partículas uniformes de un principio activo en un soporte, generalmente de tipo polimérico y resistente a la degradación (Ferrero, 2011). La liberación se produce por mecanismos de disolución, difusión y erosión, siendo frecuente que coincidan.

El diseño y elaboración de sistemas matriciales constituye uno de los procesos tecnológicos de mayor interés para obtener formas farmacéuticas de liberación controlada, ya que tiene ventajas importantes tales como:

- Simple y rápida tecnología, lo que implica un coste relativamente bajo.
- Poca influencia de condiciones externas, tales como pH del medio de disolución, presencia de tensioactivos y enzimas del

tracto gastrointestinal, si la formulación está correctamente diseñada, especialmente las inertes.

- La liberación está controlada por un elemento estructural de la forma galénica.
- Aplicación a un extenso campo, siendo la vía oral la más empleada.

En función de la naturaleza del polímero que se emplee para su formulación, los sistemas matriciales se diferencian en matrices inertes, hidrófilas e hidrófobas o lipídicas (Vila Jato *et al.*, 1997).

1.5.1 Matrices inertes.

Están constituidas por polímeros que, tras la compresión, dan lugar a un esqueleto poroso no digerible e insoluble en los jugos gástricos. Con este tipo de sistemas se puede paliar uno de los inconvenientes citados previamente, ya que su composición y los procesos tecnofarmacéuticos utilizados para su elaboración son de bajo costo, por lo que pueden tener una amplia aplicación en todos los sectores de la población. De este modo, el principal reto que presenta la elaboración de estos sistemas es conseguir, mediante un adecuado diseño, que el dispositivo libere prácticamente la totalidad del fármaco y que por otro lado, no se produzca la disgregación de la matriz (Martínez-Pacheco *et al.*, 1988).

En estos sistemas, el fármaco se encuentra disperso dentro de un polímero inerte. Una de las principales ventajas de este tipo de matrices es que el sistema que controla la liberación es independiente de condiciones externas, como el pH, enzimas, tensioactivos, etc.

Dentro de las propiedades de los excipientes inertes tenemos que son (Ferrero, 2011):

- Atóxicos.
- Insolubles en los fluidos gastrointestinales.
- No interaccionan con el fármaco u otros componentes de la fórmula.
- Estructura inalterable.

Este tipo de matrices liberan el principio activo mediante un proceso de difusión, en el que la porosidad de la matriz, la tortuosidad de los pequeños canales que la conforman y el coeficiente de difusión del fármaco en el medio de disolución, juegan un papel primordial.

Los principales factores que afectan a la liberación del fármaco son:

- Cantidad de soporte inerte y tipo: resistencia, porosidad, tortuosidad y humectabilidad.
- Tamaño de partícula del polímero inerte y del principio activo. A mayor tamaño de partícula del polímero se produce una menor velocidad de liberación.
- Otros excipientes (diluyentes, aglutinantes, lubricantes, etc.). En general las sustancias solubles aumentan la velocidad de liberación y las sustancias insolubles la disminuyen.

En la mayoría de los sistemas matriciales la velocidad de liberación está controlada por la difusión del fármaco hacia el exterior de la matriz. Puesto que el camino de difusión es cada vez mayor, a medida que el fármaco situado en la periferia va siendo liberado, la velocidad de liberación disminuye con el tiempo. Este modelo concuerda con la cinética de Higuchi o difusional.

Sin embargo, existe la posibilidad, no contemplada en este modelo, de que se produzca una saturación de fármaco en el interior de los poros. Esto daría lugar a la aparición de una etapa en la cual, la liberación del fármaco no estaría controlada por un mecanismo de

difusión, sino por la velocidad de disolución del mismo en el líquido del interior de los poros (Gurny *et al.*, 1982). En esta situación la saturación en el interior de los poros va a enmascarar el efecto del aumento en el camino de difusión. De este modo, la velocidad de liberación se mantiene constante, dando lugar a períodos de orden cero. La existencia de estos períodos fue demostrada por Potter *et al.* (1992) en compactos y por Caraballo *et al.* (1993, 1996) en comprimidos matriciales de liberación controlada.

1.5.2 Matrices hidrófilas.

Las matrices hidrófilas se obtienen mezclando el principio activo con polímeros hidrofílicos, de forma que, en presencia de medios acuosos, presentan una elevada capacidad gelificante y son capaces de hincharse, aumentando sensiblemente de volumen.

Los polímeros gelificantes más utilizados como excipientes de matrices hidrofílicas, pueden ser de origen natural o semisintético, como por ejemplo agar-agar y alginatos, almidones modificados, derivados celulósicos como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa. También se utilizan copolímeros derivados del ácido acrílico y metacrílico.

Las principales variables que afectan a la liberación son:

- Tipo de polímero.
- Razón fármaco/polímero.
- Solubilidad del fármaco.
- Tamaño de partícula de fármaco y polímero.

Otros factores que también influyen en la liberación son los siguientes: viscosidad del polímero, mezcla de polímeros, fuerza de

compresión, espesor del comprimido, pH de la matriz, aire atrapado en el comprimido, tamaño molecular del fármaco, geometría molecular del fármaco y la presencia de otros excipientes o aditivos y la manera de incorporarlos (Maderuelo *et al.*, 2011).

Cuando una forma farmacéutica que contiene esta formulación entra en contacto con un medio acuoso, como puede ser el medio gástrico o intestinal, se produce una hidratación prácticamente instantánea de las moléculas más superficiales que forman la interfaz sólido-líquido, dando lugar a continuación a la formación de una capa muy viscosa, produciéndose un reordenamiento o relajación de las cadenas del polímero. Conforme va penetrando el agua en el sistema, la capa de gel va experimentando un progresivo aumento de volumen (*Figura 8*). Poco a poco, las capas más exteriores pueden ir sufriendo paulatinamente un proceso de erosión. El proceso concluye con una total gelificación del sistema y con la liberación del principio activo, bien por difusión, bien por erosión o por una mezcla de ambos fenómenos (Lastres, 2002).



Figura 8. Hinchamiento de una matriz hidrófila.

La liberación del fármaco está basada en la transición de estado cristalino a estado elástico, que experimenta el polímero debido a la penetración de agua en la matriz. Este proceso consiste en distintas fases: penetración de agua en la matriz, hinchamiento del polímero y formación de la capa de gel, disolución y difusión del fármaco y por último erosión de la matriz, es decir, son estos tres procesos (disolución, hinchamiento y erosión) los que determinan la liberación del fármaco

desde matrices hinchables, tanto a nivel macroscópico como molecular (Colombo, 1993; Colombo *et al.*, 1995, 1996; Bettini *et al.*, 2001).

La fracción de fármaco liberado tiene mucha relación con el fármaco disuelto en el espesor de la barrera del gel, pudiéndose afirmar que el frente de difusión es el que mejor describe el comportamiento global (Colombo *et al.*, 1995, 1996).

De todo esto, se deduce que las matrices hinchables tienen tres frentes diferenciados:

- *Frente de hinchamiento*: entre el estado seco y el estado elástico del polímero.
- *Frente de difusión*: entre el fármaco sólido y el fármaco disuelto.
- *Frente de erosión*: entre la superficie de la matriz y el medio de disolución.

Colombo *et al.* (1999) utilizaron cantidades crecientes de fármacos solubles y coloreados para estudiar los diferentes frentes en matrices hidrófilas utilizando para ello una técnica colorimétrica. En este estudio se concluyó que para fármacos solubles el frente de difusión es visible en sistemas con más de un 30 % de fármaco (*Figura 9*).

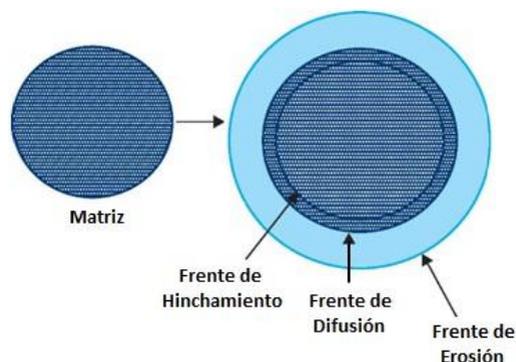


Figura 9. Frente de hinchamiento, difusión y erosión en matrices hinchables.

Por otro lado, se ha observado en matrices obtenidas con HPMC, NaCMC y mezclas de ambos, que existe una relación entre las constantes cinéticas de entrada de agua y los tiempos medios de relajación de las cadenas del polímero, lo que sugiere que la relajación molecular controla la velocidad de entrada de agua en el polímero (Michailova *et al.*, 2000).

Ford *et al.* (1987, 1991) introducen el término periodo *lag*, que es el término referido al tiempo requerido por la matriz para hidratarse y alcanzar el equilibrio antes de la erosión y avance del solvente a través de la matriz. También este autor afirma que el factor más importante en la liberación es la razón fármaco/HPMC, ya que al aumentar la concentración del excipiente, aumenta el trayecto difusional, lo que conlleva a una disminución del coeficiente de difusión y de la velocidad de difusión.

Uno de los objetivos más perseguidos al utilizar matrices hidrófilas para la liberación controlada de fármacos, es conseguir una liberación que se ajuste al modelo de orden cero (Baveja *et al.*, 1987). Para ello diversos investigadores han utilizado diferentes técnicas. Un ejemplo es utilizar mezclas de HPMC con NaCMC (Carboximetilcelulosa sódica) (Ranga Rao *et al.* 1988; Traconis *et al.*, 1997; Dabbagh *et al.*, 1999). Otra estrategia utilizada con este mismo fin ha sido utilizar diversos grados de viscosidad de HPMC (Bettini *et al.*, 1994).

Muchos trabajos experimentales y teóricos han estudiado los mecanismos de liberación de fármacos desde estos sistemas (Siepmann y Peppas, 2001; Rinaki *et al.*, 2003; Sinha Roy y Rohera, 2002), utilizando para ello la ecuación de Higuchi (1963) o el modelo no lineal de Korsmeyer (1983).

Para el estudio cinético de las matrices hidrófilas también se utiliza específicamente el modelo de Peppas y Sahlin (1989). En dicho modelo la liberación del fármaco desde matrices hidrófilas es descrito por dos mecanismos: transporte difusional a través de la capa de gel formada y transporte a través de las cadenas de polímero que se están relajando.

Por último, señalar algunos sistemas desarrollados en los últimos años utilizando matrices hidrófilas. Por un lado, existen formulaciones que se introducen en cilindros de paredes impermeables a base de polipropileno, pudiendo estar abiertos por ambas bases o cerrados por una de ellas. De esta forma se limita la liberación del principio activo, sin que el hinchamiento y la erosión cambien la superficie de la interfaz comprimido-medio acuoso (Krögel y Bodmeier, 1999). Otro sistema es el denominado “Geomatrix” que permite obtener liberación del fármaco a velocidad constante. Consiste en un núcleo hidrofílico que contiene el principio activo y una o dos cubiertas poliméricas impermeables o semipermeables, obtenidas utilizando tecnología de recubrimiento pelicular o por compresión, y que se aplican a una o a las dos bases del núcleo matricial. Estos recubrimientos modifican la velocidad de hinchamiento del núcleo y la superficie disponible para la liberación del fármaco. Esto conlleva a una disminución en la velocidad de liberación y que se produzca de forma constante (Cheng-ju, 2000).

1.5.2.1 Influencia del tamaño de partícula en matrices hidrófilas.

El tamaño y distribución de partícula de fármacos y excipientes constituye una propiedad de gran importancia para la Industria Farmacéutica, por sus repercusiones en los procesos tecnológicos y en las características biofarmacéuticas como las propiedades organolépticas, uniformidad de contenido, velocidad de absorción y velocidad de disolución (Faulí, 1993); y que se determina utilizando

técnicas de análisis granulométrico como es la tamización analítica (Vila Jato *et al.*, 1997).

En matrices hidrófilas, el tamaño de partícula del fármaco y excipientes, producen variaciones en la velocidad de liberación del principio activo causadas por la velocidad a la que se disuelve el fármaco o la eficiencia de la formación del gel por parte de los excipientes.

Según ha demostrado los estudios de Alderman (1984), Mitchell *et al.* (1993) y Velasco *et al.* (1999), en general, la velocidad de liberación del fármaco desde matrices hidrófilas es menor al disminuir el tamaño de partícula del excipiente.

En estudios realizados por Campos-Adrete y Villafuerte-Robles (1997) con matrices elaboradas con un 10% de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), observaron que al aumentar el tamaño de partícula del excipiente incrementaban la velocidad de liberación del fármaco, debido a la creación de grandes poros en el gel que forma el HPMC. En este sentido Sia Heng *et al.* (2001) añadieron que en una concentración superior al 20% de HPMC, la influencia del tamaño de partícula sobre la liberación del fármaco no era tan significativo.

1.5.2.2 Influencia de la solubilidad del fármaco en matrices hidrófilas.

La solubilidad del fármaco es un factor que influye en su liberación desde matrices hidrófilas, por lo que es fundamental conocer su valor para determinar su velocidad de disolución.

Los factores que afectan a la solubilidad son (Vila Jato *et al.*, 1997):

- Temperatura.
- Naturaleza y polaridad del medio.

- pH.
- Propiedades del soluto en estado sólido: polimorfismo, grado de cristalización, formación de hidratos o solvatos.
- Interacciones en disolución.
- Presencia de aditivos.

El estudio de la influencia de la solubilidad en la liberación de fármacos desde matrices hidrófilas es un tema ampliamente tratado. Así muchos autores han descrito que al reducir la solubilidad del fármaco dispersante en el polímero, se produce una disminución de la velocidad de liberación, además de producirse cambios en el mecanismo de liberación como es aumentando la contribución de erosión (Ford *et al.*, 1987; Kim, 1998; Zuleger y Lippod, 2001).

En general, se establece que los fármacos solubles se liberan principalmente por difusión de las moléculas disueltas a través del gel del excipiente hidrófilo y los poco solubles por erosión de la matriz (Velasco *et al.*, 1999).

Zulenger y Lippod (2001) estudiaron diversos factores que influyen en la liberación desde matrices hidrófilas, llegando a la conclusión de que los fármacos solubles tienen una velocidad de liberación mayor que aquellos que poseen menor solubilidad. También estudiaron el exponente difusional (n) del modelo no lineal de Korsmeyer, observando que la diferencia de solubilidad modifica el mecanismo de liberación. Así, los fármacos pocos solubles poseen un valor de n próximo a 1, indicando cinéticas de liberación de orden cero y erosión de la matriz; y en los fármacos más solubles n se aproxima a 0,5 o toma valores intermedios, indicando cinéticas generalmente difusionales con un transporte anómalo donde se producen simultáneamente difusión del fármaco a través de la barrera de gel y erosión de la matriz. Por último, en este trabajo, se observó que en fármacos poco solubles, al

incrementar su carga el exponente n aumenta. Esto puede deberse, por un lado, al aumento del área de liberación causada por la erosión y la desintegración de la matriz; y por otro lado, por producirse un retraso en la hidratación. Por tanto, la liberación del fármaco es más rápida cuanto mayor es su carga, aunque en las primeras horas, la mayor concentración de fármaco insoluble impide la hidratación.

Skinner *et al.* (2001) indicaron que cuando la solubilidad del fármaco es menor de 1 mg/mL, los estudios preliminares en matrices hidrófilas indican una liberación cercana a orden cero.

Tahara *et al.* (1996) realizaron ensayos con siete fármacos con diferentes solubilidades y HPMC, y calcularon para cada uno de ellos el tiempo medio de: disolución, entrada de agua, erosión, hinchamiento y difusión. Como resultados obtuvieron que en los fármacos menos solubles, la velocidad de disolución es menor a la velocidad de erosión de la matriz, por lo que el principal factor limitante en la liberación es la erosión. En el caso de fármacos cuyas solubilidades están entre 0,5-5 mg/mL, observaron que la velocidad de disolución se encuentra entre la velocidad de erosión y la de entrada de agua en la matriz. En este caso también se observó un aumento de la velocidad de disolución al aumentar la solubilidad del fármaco. En el caso de fármacos con solubilidad mayor de 5 mg/mL, la velocidad de disolución no está muy influenciada por la solubilidad del fármaco y poseen una velocidad de entrada de agua similar. En estos dos últimos casos el factor limitante es la entrada del medio de disolución en la matriz.

Bettini *et al.* (2001) estudiaron los frentes de difusión, hinchamiento y erosión en matrices de HPMC con tres fármacos con diferentes solubilidades. Los resultados mostraron que la velocidad y cantidad de fármaco liberado no sólo dependía de la difusión y disolución del fármaco, sino también del desplazamiento del fármaco sólido en el gel,

debido al hinchamiento del polímero. Los fármacos con baja solubilidad le permiten que sus partículas se transporten por el gel, cerca del frente de erosión de la matriz, reduciendo el hinchamiento y el entrecruzamiento de las cadenas del polímero y siendo más erosionable. Por tanto, concluyeron que la solubilidad del fármaco era un factor importante en la difusión y erosión de la matriz.

De todo esto, se concluye que en matrices hidrófilas al aumentar la solubilidad del fármaco, aumenta su velocidad de liberación, teniendo usualmente un mecanismo de liberación difusional. En cambio al ir disminuyendo la solubilidad del fármaco, la liberación disminuye, produciendo un aumento de la erosión de la matriz.

1.5.3 Matrices hidrófobas o lipófilas.

En las matrices lipófilas, el fármaco está suspendido en un excipiente lipófilo que, en contacto con los fluidos gastrointestinales, sufre un gradual proceso de erosión, liberando el principio activo al medio. Por otro lado, puede poseer un agente de canalización que va formando una matriz porosa de capilares tortuosos por los que también va liberándose el fármaco.

Estas matrices presentan más variabilidad interindividual, dependiendo de las condiciones del medio gastrointestinal, enzimas, pH y fuerza iónica.

La liberación del principio activo desde este tipo de matrices puede llevarse a cabo mediante dos mecanismos (Vila Jato *et al.*, 1997):

- Difusión del fármaco entre los canalículos del esqueleto lipídico formado como resultado de la penetración del medio en la

matriz, el cuál disuelve el principio activo y los componentes hidrosolubles.

- Erosión continuada de la superficie del comprimido por lipólisis enzimática, hidrólisis o solubilización por ionización.

1.6 SISTEMAS MATRICIALES GASTRORRESISTENTES.

1.6.1 Aspectos biológicos de los comprimidos gastrorretentivos.

Para comprender las consideraciones tomadas para el diseño de los comprimidos gastrorretentivos y su rendimiento, es necesario entender completamente la anatomía y fisiología del tracto gastrointestinal.

El estómago se encuentra en la parte izquierda superior de la cavidad abdominal, inmediatamente debajo del diafragma. Su tamaño varía en función del estado en el que se encuentre el estómago y de su distensión. Así pues el volumen que toma después de una comida abundante puede alcanzar hasta 1500 mL que irá disminuyendo en el tiempo mediante la digestión y el vaciamiento gástrico hasta alcanzar un estado de reposo de sólo 25-50 mL.

El estómago se compone de las siguientes partes: cardias, fundus (por encima de la apertura del esófago hacia el estómago), cuerpo, antro y píloro (*Figura 10*).

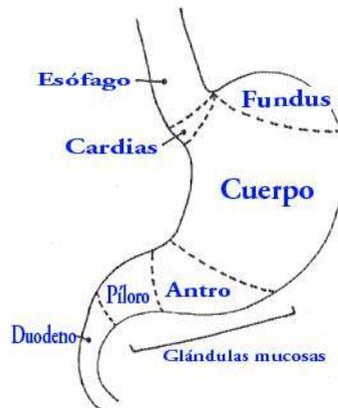


Figura 10. Partes del estómago.

El fundus y el cuerpo del estómago albergan temporalmente la comida que se ingesta y posteriormente junto los jugos gástricos, forman una mezcla lechosa con los alimentos que es propulsado hacia el antro. El antro además de moler y triturar en partículas la comida, regula la secreción de ácido clorhídrico y el vaciado gástrico.

En el ayuno, el pH gástrico es por lo general estable y se aproxima a 2, pero hay períodos cortos de 7 ± 6 min donde alcanza valores más altos. En la comida se encuentran tampones que neutralizan el ácido gástrico, aumentando así el pH hasta aproximadamente 6,5. Una vez que la digestión de la comida se ha completado, el pH cae rápidamente de nuevo por debajo de 5 y luego disminuye gradualmente hasta los valores de estado de ayuno en un periodo de unas pocas horas.

En la población de mayor edad, se observa que, aproximadamente, el 20% del ácido clorhídrico producido es ácido hipoclorhídrico, es decir, que la secreción gástrica se encuentra reducida pero no ausente; mientras que el resto de ácido producido es similar al de los jóvenes.

Una vez que se produce el vaciamiento gástrico, el contenido del estómago pasa al duodeno que posee un pH de 6,1 y en cuya superficie epitelial se encuentran transportadores de péptidos y metales. El tiempo

de tránsito en el duodeno es relativamente corto, menos de un minuto. Posteriormente pasa al intestino delgado donde el pH es de 6-7 y su tiempo de tránsito es de 3 ± 1 h, siendo este valor relativamente constante y no afectado por la alimentación, el cual posee una superficie tan extensa que es comparable con el área de una cancha de baloncesto (463 m^2) y es la razón principal por la que es el sitio de absorción primordial de agua, iones, vitaminas y nutrientes tales como aminoácidos, grasas y azúcares. Además, la digestión de las grasas, péptidos y azúcares, se produce en este segmento del tracto gastrointestinal (Klausner *et al.*, 2003).

Las nuevas alternativas de sistemas matriciales se han diseñado en las últimas 3 décadas. Originalmente, fueron creados para uso veterinario pero más tarde estos diseños fueron modificados para mejorar la terapia con medicamentos en seres humanos (Klausner *et al.*, 2003).

Los sistemas de retención gástrica son formas de dosificación que han sido el tema de interés en los últimos años por su enfoque práctico en las entregas de fármaco en la parte superior del tracto GI o para la prolongación de su liberación y absorción (Quan Liu y Fassih, 2008).

La necesidad de formas de dosificación gastrorretentivas ha dado lugar a grandes esfuerzos, tanto en el mundo académico como en la industria, en el desarrollo de tales sistemas de liberación de fármacos. Estos esfuerzos dieron como resultado el diseño de distintas formas de retención gástrica basados de los siguientes enfoques:

- Matrices con excipientes de alta densidad que es retenido en la parte inferior del estómago.
- Matrices que producen bioadhesión a la mucosa gástrica.
- Matrices que ralentiza la motilidad del tracto gastrointestinal.

- Matrices que sufren hinchamiento en el estómago con la consecuente expansión del comprimido alcanzando un mayor tamaño y haciendo que limite su vaciado gástrico a través del esfínter pilórico.
- Matrices elaboradas con excipientes de baja densidad que causan la flotabilidad del comprimido por encima de fluido gástrico, los cuales pueden incorporar o no sustancias generadoras de gas (Klausner *et al.*, 2003).

Estas estrategias han sido seguidas para lograr la retención gástrica y así conseguir los objetivos propuestos. Algunos han sido comercializado con éxito, por ejemplo Glucophage XR™ (Quan Liu y Fassihi, 2008).

1.6.2 Comprimidos multicapa.

Para modificar el perfil de liberación, se combinan materiales solubles e insolubles en agua y distintas distribuciones del fármaco para conseguir su modificación.

Generalmente, son comprimidos formados por capas de carboximetilcelulosa sódica en las que se haya disperso el principio activo. El conjunto de estas capas obtenidas por compresión (comprimido multilaminar) se recubren con un polímero gastrosoluble.

Existen estudios con formulaciones asimétricas de tres capas para aumentar el tiempo de permanencia gástrica, donde dos de ellas está compuesta por excipientes hinchables y flotantes. En ellos se estudia la capacidad de hinchamiento y erosión, la flotación y la cinética de liberación del fármaco a través de estas capas (Quan Liu y Fassihi, 2008).

1.6.3 Comprimidos flotantes.

Son comprimidos constituidos 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, logrando así un retraso en el vaciamiento gástrico. Entre los hidrocoloides propuestos, la hidroxipropilcelulosa es el más utilizado, pudiéndose incorporar sustancias como alcohol cetílico, monoestearato o diestearato de glicerilo como agentes retardantes del proceso de liberación o bien lactosa o manitol como aceleradores. También se ha ensayado el uso de etilcelulosa.

Los sistemas flotantes han sido criticados a la vista de los resultados obtenidos en estudios de escintigrafía. Estos estudios han puesto de manifiesto que el tiempo de vaciamiento gástrico está fuertemente influenciado por la posición del individuo, el tamaño del sistema y el régimen alimenticio.

Los sistemas flotantes de administración de fármacos tienen como misión el permanecer flotando en el estómago durante un periodo de tiempo prolongado, debido a que su densidad aparente es más baja en comparación con la del medio acuoso. Estos sistemas pueden implicar el uso, por ejemplo, de carbonatos y bicarbonatos, los cuales cuando entran en contacto con medios acuosos ácidos, se genera dióxido de carbono que queda atrapado dentro de la gelificación de un hidrocoloide, provocando que el sistema flote.

Estos sistemas pueden ser deseables para fármacos que posean su lugar de absorción en el estómago o en el intestino delgado superior, ayudando a que la liberación del agente activo sea continuo en ese lugar y garantizando así su óptima biodisponibilidad (Baki *et al.*, 2011).

Además Baki *et al.* (2011) estudiaron el Acetato de Zinc (AcZn) como fármaco y lo formularon con NaHCO_3 como agente de formación de gas y metilcelulosa formador de gel, para lograr un sistema flotante que posea un tiempo de desintegración prolongado, una flotabilidad apropiada y que la liberación del fármaco esté controlado (*Figura 11*), pero vieron que el bajo grado de viscosidad no era adecuado para dicha regulación. Además la interacción del AcZn con el NaHCO_3 causaba una modificación sustancial en la absorción de agua del comprimido afectando a su disgregación, con lo que la predicción de dosificación del fármaco era imposible.

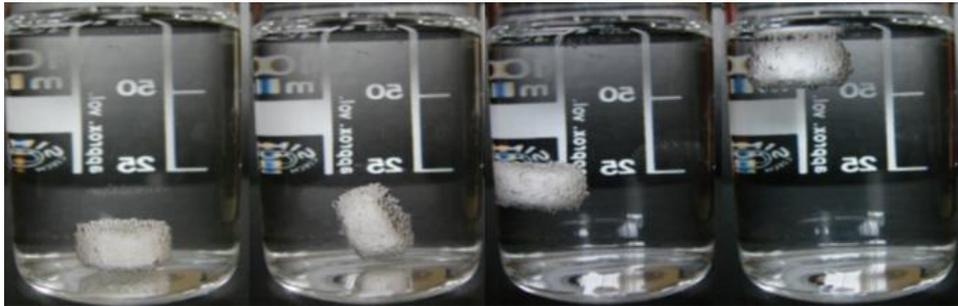


Figura 11. Comprimidos flotantes. (Baki *et al.*, 2011).

1.6.4 Comprimidos bioadhesivos.

Son comprimidos formulados con hidrogeles tales como el Carbopol, carboximetilcelulosa sódica o alginatos que se adhieren al mucus protector que recubre la mucosa del estómago y del intestino, incrementando así el tiempo de permanencia gastrointestinal. En una determinada zona del aparato digestivo se produce la interacción entre la capa de mucus y el polímero, comenzando a liberarse el principio activo durante un largo período de tiempo. Sin embargo, en la práctica existen problemas para conseguir este objetivo:

- La intensa motilidad gástrica y la renovación de la capa de mucina provoca el desprendimiento del sistema.
- El pH del estómago no es adecuado para que se produzca una bioadhesión intensa.
- El tracto digestivo no es directamente accesible para conseguir, mediante una fuerza mecánica, una primera adhesión a la mucina gástrica.

No obstante, todos estos problemas pueden superarse con el empleo de polímeros que, en lugar de adherirse a la capa de mucina, lo hagan a la membrana gastrointestinal. En esta línea se está estudiando el empleo de lectinas, que abren interesantes perspectivas en el campo de los sistemas bioadhesivos.

1.6.5 Comprimidos hinchables.

Las matrices hinchables se consideran como uno de los tipos más propios de los sistemas de liberación controlada. Básicamente consisten de una dispersión de un fármaco en un excipiente hidrofílico que, en contacto con agua, se hincha, formando un gel o un coloide de alta viscosidad. (Castellanos-Gil *et al.*, 2008 y Omidian y Park, 2008).

Estos comprimidos se forman principalmente por polímeros hidrofílicos como es el caso de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) debido al alto grado de hinchamiento que producen. Una vez la matriz entra en contacto con el agua o con los fluidos biológicos, el agua difunde hacia el interior del dispositivo, produciendo una relajación de la cadena del polímero y una expansión de su volumen (Sandoval *et al.*, 2008).

Por tanto los comprimidos hinchables son sistemas de liberación controlada que proporcionan una liberación lenta del fármaco,

reduciendo sus fluctuaciones de concentración en el plasma con el fin de mejorar la eficiencia de tratamiento y/o para reducir los efectos adversos (Caraballo, 2009).

Estos comprimidos están formulados para alcanzar, en el estómago, un tamaño mayor que el del píloro, que se considera aproximadamente de 12 ± 7 mm (Timmermans y Moes, 1993), aunque debido a significativas variaciones individuales, puede tomar diferentes valores; y lo suficientemente pequeño como para ser tragado. De esta manera se consigue aumentar el tiempo de permanencia en el estómago al evitar el vaciado gástrico.

Estas formas farmacéuticas una vez administradas deben alcanzar en el estómago un tamaño adecuado para prevenir su evacuación. Posteriormente, estos sistemas deben también garantizar su eliminación del estómago después de intervalos de tiempo predeterminados para evitar la acumulación en múltiples administraciones. Para evitar este riesgo, se deberían emplear materiales biodegradables en su elaboración o la posibilidad de "perder" su integridad después del período de tiempo deseado (Streubel *et al.*, 2006). En este sentido Klausner *et al.* (2003) establecieron que estos comprimidos además de tener que alcanzar unas dimensiones considerables para evitar ser eliminados con el vaciamiento gástrico, deben estar constituidos con sustancias de alta rigidez para soportar el peristaltismo y la contractilidad mecánica del estómago.

En el mismo sentido Siepman *et al.* (2013) indica que estos sistemas al entrar en contacto con el contenido acuoso del tracto gastrointestinal, el agua penetra en los sistemas, resultando: relajación de la cadena de polímero, disolución del fármaco, difusión del fármaco a través de la red polimérica hidratada y erosión de la matriz.

Inicialmente, el comprimido aumenta en tamaño debido al hinchazón del sistema y más tarde disminuye de tamaño debido a la disolución de polímero (Siepmann *et al.* 2013).

Además Caraballo (2009) indica que la cinética de liberación depende de varios factores tales como la velocidad de hinchamiento, la velocidad de penetración de agua a través de la matriz, velocidad de disolución del fármaco, la tasa de difusión del fármaco a través del material hinchado y la erosión de la matriz. Obviamente, algunos de los procesos anteriores se llevan a cabo simultáneamente. Además el conocimiento del umbral de percolación de los excipientes permite un diseño más racional de las matrices hinchables.

Streubel *et al.* (2002) para controlar la absorción, formulan comprimidos con fármacos que se absorben principalmente en el estómago y/o en la parte superior del intestino delgado; fármacos que son inestables en medio básico como el del intestino distal/colon o con fármacos que presentan baja solubilidad a pH elevado.

Así pues, el riesgo que puede presentar este tipo de sistemas es una liberación muy lenta a causa de un cambio en el pH y que el sistema salga del estómago debido a que disminuya el tamaño de la matriz.

Matharu *et al.* (2011) realizaron estudios con HPMC de distintos tipo de viscosidad y grado de sustitución, observando que los comprimidos tienen el riesgo de producir una liberación incompleta debido a la expansión continua del sistema, ya que la distancia que el fármaco debe recorrer desde el interior de la matriz hasta el exterior aumentará gradualmente a medida que se hincha. Este problema es mayor si el fármaco es bastante insoluble. Por lo tanto, para diseñar un sistema convencional hinchable de liberación controlada para dichos

fármacos, se utiliza típicamente un comprimido erosionable para superar los problemas de liberación.

Por tanto Klausner *et al.* (2003) prevé que los sistemas gastrorretentivos pueden ser utilizados con un gran potencial en principios activos con una ventana de absorción estrecha. Además, la combinación de la alta rigidez con el aumento de las dimensiones del comprimido, demuestran que el rendimiento de estos sistemas es mejor debido a la retención gástrica prolongada que en aquellas formas no gastrorresistentes.

Estas formas de dosificación son particularmente adecuadas para medicamentos que tienen efectos locales en la mucosa gástrica en el estómago (Cooreman *et al.*, 1993).

En comparación con otros sistemas de liberación controlada, las matrices hinchables tienen como ventaja:

- Bajo costo y la tecnología sencilla que facilita su aplicación a un sector importante de la población
- La seguridad contra vaciado de la dosis (accidental de liberación rápida de la dosis entera de drogas), en comparación con sistemas de depósito
- La cinética de liberación del fármaco versátil (una variedad de la cinética de liberación, incluyendo la liberación de orden cero)
- Baja toxicidad de los excipientes más comúnmente utilizados para la preparación de derivados de la matriz de celulosa-hinchables, así como otros productos naturales o semi-sintético.

Debido al gran número de procesos para la liberación del fármaco y su estructura compleja y desordenada, el estudio de matrices hidrófilas es una tarea difícil.

La liberación del fármaco a partir de una matriz hinchable se basa en la transición vítrea-gomosa del polímero que se produce como resultado de la penetración del agua en la matriz, aumentando así la movilidad de las cadenas poliméricas para favorecer el transporte de agua y el fármaco disuelto.

La liberación *in vitro* de fármacos solubles en agua está controlada principalmente por difusión fuera de la capa de gel, mientras que es probable que sea controlada por la liberación de fármacos poco solubles en polímero de relajación-erosión (Bettini *et al.*, 2001 y Sako *et al.*, 2002).

Por último, la carga de fármaco, la concentración de polímero, el tamaño de partícula del fármaco y excipiente, la viscosidad del polímero y la presión de compresión se han identificado como factores de formulación que influyen en la liberación del fármaco en este tipo de sistemas (Miranda *et al.*, 2007).

1.6.6 Comprimidos de liberación colónica.

Estos comprimidos son desarrollados para proteger al principio activo de su posible degradación a nivel gastrointestinal o conseguir una acción localizada en el colon en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, infecciones y diarrea, mediante la utilización de polímeros de solubilidad dependientes del pH.

Para este fin se han propuesto polímeros de distinta naturaleza, fundamentalmente derivados celulósicos y acrílicos. Entre ellos, los copolímeros de los ácidos metacrílico y metilmetacrílico (Eudragits) destacan como los más frecuentemente utilizados.

La mayor parte de los sistemas entéricos de liberación colónica descritos hasta el momento son comprimidos recubiertos

fundamentalmente con Eudragit S o L, acetoftalato de celulosa (Aquacoat cPD).

Otra de las maneras de conseguir un mecanismo de liberación realmente específico a nivel de colon consiste en utilizar los mecanismos de degradación típicos de la abundante flora bacteriana existente a este nivel, y en los que intervienen fundamentalmente polisacaridasas, azorreductasas y glucosidasas. Con este fin, además de investigar distintas macromoléculas naturales, se ha recurrido también a la síntesis de polímeros específicos. Los polisacáridos naturales constituyen, dentro de esta alternativa, uno de los grupos de elección, ya que muchos de ellos atraviesan intactos el tracto gastrointestinal y sólo los enzimas bacterianos existentes en el colon son capaces de degradarlos. Las pectinas constituyen un ejemplo de estos polímeros de origen vegetal cuya degradación tiene lugar por enzimas pectinolíticos presentes en las bacterias colónicas. Los comprimidos matriciales de pectinato cálcico (sal insoluble de la pectina) se han evaluado como posibles sistemas específicos de liberación colónica.

El sulfato de chondroitina es un mucopolisacárido soluble que puede ser utilizado también como sustrato de las bacterias existentes en el colon. La utilización de este polímero en comprimidos matriciales de liberación colónica sólo es posible si se procede a su reticulación, ya que la macromolécula original es muy hidrosoluble, por lo que no podría proteger al principio activo.

Además de los polímeros naturales, se ha desarrollado un elevado número de polímeros sintéticos degradables a nivel colónico. En muchos de ellos predominan los enlaces azo, de tal forma que las azorreductasas se encargan de su degradación. Como ejemplos se podrían citar los copolímeros sintetizados a partir del 2-

hidroxietilmetacrilato y del metilmetacrilato (HEMA-co-MMA) en presencia de diferentes azocompuestos.

Otro tipo de sistemas degradables únicamente a nivel colónico son los hidrogeles sintéticos que contienen co-monómeros ácidos y enlaces azoaromáticos degradables enzimáticamente. En el medio ácido del estómago, su grado de hinchamiento es muy bajo, lo que evita la posible degradación de moléculas activas, pero a medida que se incrementa el pH en el intestino delgado, el grado de hinchamiento aumenta como resultado de la ionización y repulsión de cargas. Al llegar al colon el grado de hinchamiento alcanza un valor que permite el acceso de las azorreductasas a las uniones azo, produciéndose una expansión del gel y la difusión de la macromolécula incorporada. Los más utilizados son termopolímeros del ácido acrílico N-t-butilacrilamida y N,N-dimetilacrilamida, reticulados con diferentes compuestos azoaromáticos como el 4-4'-di(metacriloilamino)azobenceno.

1.7 TEORÍA DE LA PERCOLACIÓN.

1.7.1 Antecedentes históricos.

Los antecedentes de la Teoría de la Percolación se localizan en la segunda guerra mundial, cuando científicos como Flory y Stockmayer utilizan estos conceptos para explicar los fenómenos de polimerización a partir de enlaces entre las moléculas. Aun así, se asocia su nacimiento a las publicaciones, en 1957, de Broadbent y Hammersley (Hammersley, 1983; Stauffer y Aharony, 1992).

A partir de 1970, se inicia el desarrollo de la Teoría de la Percolación para estudiar los fenómenos críticos siendo Stauffer, en

1985, quien realiza un estudio detallado de estos conceptos y su aplicación en diversas disciplinas científicas.

Sin embargo, no fue hasta finales de los ochenta cuando el equipo de investigación del profesor Leuenberger, del Instituto Farmacéutico de la Universidad de Basilea (Suiza), comenzó a aplicar esta teoría al campo farmacéutico (Leuenberger *et al.*, 1987, 1989).

1.7.2 Conceptos.

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, parámetros o predecir el comportamiento que van a tener en las cercanías del umbral de percolación (Stauffer y Aharony, 1992).

A continuación se exponen los conceptos más importantes de la Teoría de la Percolación.

La *Figura 12* representa una red cuadrada bidimensional, cuyos lugares pueden estar ocupados (X) o no. La ocupación de las celdas es aleatoria, por lo que cada celda estará ocupada o vacía, independientemente del estado ocupacional de sus vecinas. Se designa por p a la probabilidad, en tanto por uno, de que un determinado lugar esté ocupado. Si la red contiene N lugares, éstos serán ocupados con una probabilidad $p \cdot N$ y los vacíos presentan una probabilidad $(1-p) \cdot N$ (Stauffer y Aharony, 1992).

	x	x		x		x	x		
	x		x						x
x						x			x
				x				x	x
		x	x	x			x		
x		x							
x						x		x	
	x			x	x	x			
			x	x			x		x
	x			x					x

Figura 12. Representación de una red cuadrada (X posiciones ocupadas).

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 (Figura 13).

	x	x		x		x	x		
	x		x						x
x						x			x
				x				x	x
		x	x	x			x		
x		x							
x						x		x	
	x			x	x	x			
			x	x			x		x
	x			x					x

Figura 13. Clusters formados en una red cuadrada.

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* (Figura 14) y se dice que la sustancia en cuestión percuela el sistema, y 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) (Domb, 1983; Stauffer y Aharony, 1992).

	x	x		x		x	x		
	x		x			x			x
x		x				x			x
				x	x	x	x	x	x
		x	x	x		x	x		
x	x	x				x			x
x			x			x		x	
	x			x	x	x			
			x	x			x		x
	x			x					x

Figura 14. Formación de un cluster infinito.

La ecuación que describe el comportamiento del sistema en las inmediaciones del umbral de percolación, se conoce como ecuación fundamental de la Teoría de la Percolación.

$$X = S \cdot (p - p_c)^q$$

donde X es una propiedad cualquiera del sistema; S es un factor de proporcionalidad; p es la probabilidad de ocupación del sistema; p_c es la probabilidad crítica o umbral de percolación y q es el exponente crítico (Leuenberger y Leu, 1992).

Uno de los descubrimientos más interesantes de la Teoría de la Percolación es la universalidad de los exponentes críticos. A pesar de que existe un gran número de problemas diferentes y de redes de percolación, los exponentes críticos son los mismos para todos los sistemas con el mismo número de dimensiones (bi- o tridimensional) (Efros, 1994).

1.7.3 Aplicación de la Teoría de la Percolación al campo farmacéutico.

El equipo de investigación de Leuenberger, en la Universidad de Basilea (Suiza), fue el primero en introducir las ideas de la Teoría de la Percolación en el campo farmacéutico en 1987, proponiendo esta teoría como una nueva herramienta para mejorar el diseño de formas farmacéuticas sólidas.

Una de las principales líneas de investigación en la que se ha aplicado la Teoría de la Percolación en el campo farmacéutico, ha sido el diseño y optimización de sistemas matriciales inertes de liberación controlada.

Las investigaciones realizadas se han centrado en:

- El estudio de la influencia que ejerce el porcentaje de fármaco en la matriz.
- En la aparición de los umbrales de percolación.
- La influencia que ejerce el tamaño de partícula del fármaco y polímero sobre los umbrales y los umbrales de percolación (Caraballo *et al.*, 2000).

La Teoría de la Percolación en las Ciencias Farmacéuticas también se ha aplicado al estudio del proceso físico de:

- Compresión.
- Granulación húmeda.
- Disgregación.
- Formación de una emulsión o estudio de la constante dieléctrica de una mezcla de disolventes.

1.7.3.1 Influencia de la composición cuantitativa de la matriz.

En un dispositivo matricial inerte de liberación controlada pueden distinguirse, en base a la Teoría de la Percolación, cuatro situaciones fundamentales que dependen de la relación fármaco/excipiente (Bonny y Leuenberger, 1991; Leuenberger y Leu, 1992). A continuación, se numeran las distintas situaciones, siendo: p la probabilidad, en un supuesto proceso de percolación de posición, de encontrar una partícula de fármaco, en un punto cualquiera de la matriz; p_{c1} el umbral de percolación del fármaco y p_{c2} el umbral de percolación del excipiente.

1) $p < p_{c1}$: la concentración del fármaco es inferior a su fracción volumétrica crítica. En este caso, el fármaco forma *clusters* finitos, mientras que el excipiente forma un *cluster* infinito. En consecuencia, en el caso de matrices inertes, sólo se liberará la fracción de fármaco que se encuentre en los *clusters* que conecten con el exterior, quedando parte de fármaco sin liberar.

2) $p = p_{c1}$: la matriz se ha formado exactamente en el umbral de percolación del fármaco.

3) $p_{c1} < p < p_{c2}$: en este caso se obtiene un sistema bicoherente, ya que, tanto el fármaco como el excipiente forman *clusters* infinitos. En principio, en estos sistemas, la liberación del fármaco es difusional.

4) $p_{c2} < p$: en este último caso el excipiente no percuera el sistema, mientras que el fármaco si lo hace. En estos sistemas no existe, por tanto, la barrera que supone un *cluster* infinito de excipiente. Además, a

medida que avanza el proceso de liberación, se produce la disgregación del sistema, lo cual podría conducir a una rápida liberación de la carga de fármaco. En este caso se obtiene una cinética de liberación de orden cero, para ensayos a superficie constante.

Con esta clasificación, la Teoría de la Percolación hace una importante aportación a la mejora del diseño de sistemas matriciales de liberación controlada: una vez conocidos los umbrales de percolación del fármaco y del excipiente, aunque fuera de forma aproximada, se evitará la realización de lotes innecesarios (Bonny y Leuenberger, 1993).

1.7.3.2 Influencia del tamaño de partícula de fármaco y excipiente.

El estudio de influencia del tamaño de partícula de fármaco y excipiente sobre el umbral de percolación, es otro de los temas que más se ha beneficiado de la aplicación de esta Teoría de Percolación al campo farmacéutico.

Se han realizado estudios donde se han utilizado cinco tamaños de partícula de KCl y el tamaño del polímero se mantenía constante. Se llegó a la conclusión de que existía una relación lineal entre el tamaño de partícula del fármaco y el umbral de percolación (Caraballo *et al.*, 1996).

Más adelante realizaron nuevos estudios utilizando siete tamaños de partícula de KCl y cuatro del polímero. Se vio que el tamaño de partícula del excipiente presenta un efecto opuesto al tamaño de partícula del fármaco en su umbral de percolación. La influencia de los tamaños de partícula de fármaco y excipiente en el umbral de percolación, es de la misma magnitud (Millán *et al.*, 1998).

La conclusión fundamental de estos estudios es, que el umbral de percolación del fármaco depende linealmente del tamaño de partícula

relativo del fármaco respecto al excipiente. Si este comportamiento es general, este parámetro pudiera llegar a considerarse como un parámetro de preformulación.

A esta línea de investigación de estudio de la influencia del tamaño de partícula en matrices inertes, se le añade posteriormente la aplicación de la Teoría de la Percolación a sistemas matriciales hidrófilos. Estos estudios ponen de manifiesto la existencia de una relación lineal entre el umbral de percolación de un componente (fármaco o excipiente) y su tamaño de partícula relativo (fármaco/excipiente en el caso del umbral de percolación del fármaco o excipiente/fármaco en el caso del umbral de percolación del excipiente). También se observó que esta relación es válida para diferentes fármacos y excipientes, y para sistemas matriciales distintos como los inertes y los hidrófilos (Millán *et al.*, 1998; Miranda *et al.*, 2006; Fuertes *et al.*, 2010).

1.8 ESTUDIO BIBLIOMÉTRICO.

La Bibliometría es una rama de la Cienciometría que permite estudiar la actividad científica, es decir, su objetivo es estudiar, contar, clasificar y evaluar la producción y consumo de información científica mediante métodos cuantitativos y tratamiento estadístico. Para su análisis se requiere la utilización de distintos instrumentos, como son los Indicadores Bibliométricos, que en la mayoría de los casos, son datos estadísticos obtenidos a partir de la bibliografía que se pretende estudiar y que dan información sobre distintos aspectos del quehacer científico (Romaní *et al.* 2011).

En la presente Tesis Doctoral, el estudio bibliométrico se llevó a cabo mediante los datos obtenidos de la base de datos Scopus que cubre aproximadamente 18.000 títulos de más de 5.000 editores internacionales, incluyendo la cobertura de 16.500 revistas revisadas por pares de las áreas de ciencias, tecnología, medicina y ciencias sociales, incluyendo artes y humanidades. Está editada por Elsevier y es accesible en la Web para los subscriptores, como es el caso de la Universidad de Sevilla.

Para realizar el estudio se elige la palabra o palabras claves que se pretenden analizar, obteniéndose la cantidad de citas que representan. A través de ello, se analizó el número de publicaciones que poseen las palabras claves por año, autores que más publican, país, revistas más importantes y área de conocimiento, además de nombrar los artículos más citados y relevantes.

Las palabras claves utilizadas en dicho estudio son:

- “Wilson disease + Rare disease” (Enfermedad de Wilson y Enfermedad Rara).
- “Gastroretentive” (Gastroresistente).
- “Carbopol + polymer + HPMC” (Carbopol, polímeros y HPMC).
- “Carbopol + polymer + gastric retention” (Carbopol, polímero y retención gástrica).

Todos los datos obtenidos derivan de la consulta del portal web Scopus en el mes de Junio de 2013 y están centrados en las publicaciones existentes desde 1998 hasta la actualidad. A pesar de ello las publicaciones más citadas o relevantes puedan pertenecer a años anteriores a 1998.

1.8.1 Estudio bibliométrico de “Wilson disease + Rare disease”.

Al introducir dichas palabras claves en el portal web Scopus se obtuvo un total de 1100 documentos distribuidos desde 1936 hasta la actualidad.

Entre los años 1936 al 1997 se cita en 305 ocasiones, pero hay que tener en cuenta que hasta 1966 solo se nombró en 4 ocasiones (1936, 1938, 1959 y 1964). El grueso de las publicaciones se han realizado en los últimos 15 años distribuyéndose como muestra la *Figura 15*:



Figura 15. Publicaciones - Año (1998-2013) de “Wilson disease + Rare disease”.

Como se indicó anteriormente en el apartado correspondiente de las Enfermedades Raras, se ha observado un aumento muy significativo en los artículos de investigación que muestran un interés creciente por el tema. En concreto, en el caso en la Enfermedad de Wilson, se ha pasado de 30 publicaciones en 1998 a 79 en 2012. Este aumento del número de artículos publicados pone de manifiesto la creciente motivación que ha surgido por el estudio de dichas enfermedades, siendo de gran relevancia el número de artículos que se publican.

En relación a la procedencia de las publicaciones, se muestran en la *Figura 16*.

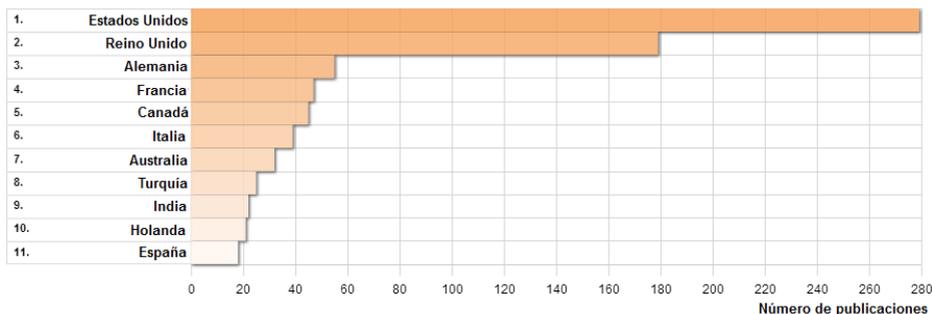


Figura 16. Publicaciones - País (1998-2013) de “Wilson disease + Rare disease”.

Como se muestra en la *Figura 16*, el país a la cabeza en publicaciones relacionadas con la Enfermedad de Wilson es Estados Unidos, que con 279 artículos publicados en el periodo de 1998-2013 implica 100 más que el siguiente país en publicar, Reino Unido.

España se encuentra en el puesto número 11 en producción científica con un total de 18 artículos publicados. Esta marcada diferencia con respecto a los países de cabeza puede ser debida a la propia estrategia nacional, en donde existe una menor inversión en materia de investigación que en los anteriores países. A pesar de ello se encuentra incluido Turquía, que a priori presenta una menor inversión en investigación, pero que posee grupos de investigación que están interesados en el área de las enfermedades raras.

En cuanto al área de conocimiento donde se publican los artículos que poseen las palabras claves seleccionadas, se muestran en las *Figura 17*.

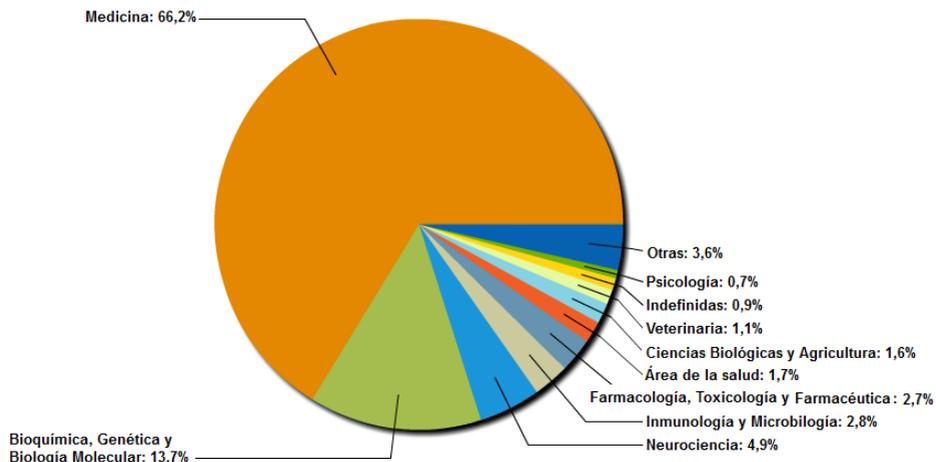


Figura 17. Áreas de conocimiento (1998-2013) de “Wilson disease + Rare disease”.

Como se observa en la *Figura 17* el campo que posee más de la mitad de las publicaciones en cuanto a Enfermedades Raras y Enfermedad de Wilson es el área de la Medicina con un 66,2%, seguido de un 13,7% del área de la Bioquímica, Genética y Biología Molecular. Estos datos revelan que las materias relacionadas con la salud y la genética de la enfermedad son las más interesadas en dicho campo, ya que se trata de una Enfermedad Rara que posee un origen genético. Por ellos son estas áreas las que presentan mayor cantidad de artículos publicados.

En la *Figura 18* se muestra el nombre de las revistas que más han publicado con dichas palabras claves. Se encuentran ordenadas por orden de mayor número de artículos publicados en columnas de izquierda a derecha.

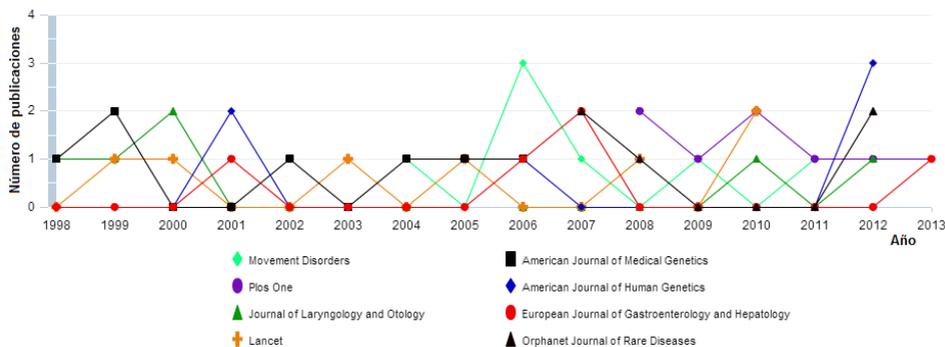


Figura 18. Publicaciones - Revistas (1998-2013) de “Wilson disease + Rare disease”.

Las revistas que más publicaciones han realizado son *Movement Disorder* y *PLOS One*, con un total de 8 artículos en los últimos 15 años. *Movement Disorder* es una revista médica que la forma una sociedad profesional internacional de especialistas clínicos, científicos y otros profesionales de la salud interesados en enfermedades relacionadas con trastornos del movimiento. Y en el caso de *PLOS One* es una revista científica de acceso libre relacionada con la ciencia y la medicina donde sus artículos no son valorados en función de su presunta importancia sino de su calidad técnica.

Los artículos más citados y relevantes con estas palabras claves son:

a) Artículos más citados:

1º Singhal S., Mehta J., Desikan R., Ayers D., Roberson P., Eddlemon P., Munshi N., Crowley J. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 341 (21) (1999) 1565-1571 (**1647 citaciones**).

2º Wilson A.G., Symons J.A., Mcdowell T.L., Mcdevitt H.O., Duff G.W. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 94 (7) (1997) 3195-3199 (**1525 citaciones**).

3º Catzavelos C., Bhattacharya N., Ung Y.C., Wilson J.A., Roncari L., Sandhu C., Shaw P., Slingerland J.M. Decreased levels of the cell-cycle inhibitor p27(Kip1) protein: Prognostic implications in primary breast cancer. *Nature Medicine*. 3 (2) (1997) 227-230 (**693 citaciones**).

1100 Publicaciones citadas	Total	Citaciones														Subtotal			
		<1998	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010		2011	2012	2013
1 1999 Antitumor activity of thalidomid...	627		1		78	154	173	151	151	153	166	133	114	88	84	90	81	30	1647
2 1997 Effects of a polymorphism in the...	6	33	64	102	121	123	132	110	120	93	100	120	82	107	92	82	38	1525	
3 1997 Decreased levels of the cell-cyc...	17	57	98	82	83	60	51	47	40	36	25	24	19	13	16	20	5	693	

Figura 19. Citaciones de publicaciones (1998-2013) de “Wilson disease + Rare disease”.

b) Artículos más relevantes:

A continuación se muestran los artículos que poseen mayor índice de impacto en distintas revistas científicas.

1º Woimant F., Trocello J.-M., Chaine P., Broussolle E. Les Centres Maladies Rares en Neurologie ont-ils changé les pratiques et la prise en charge de la maladie de Wilson?. *Revue Neurologique*. 169 (1) (2013) 18-22.

2º Savas N., Canan O., Ozcay F., Bilezikci B., Karakayali H., Yilmaz U., Haberal M. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease: A rare association in childhood. *Pediatric Transplantation*. 10 (5) (2006) 639-643.

3º Hardin M.F., Barker M., Neis P. Rare auditory-electrophysiology finding in Wilson's disease. *The Journal of the Arkansas Medical Society*. 101 (9) (2005) 281-283.

4º Purchase R. The treatment of Wilson's disease, a rare genetic disorder of copper metabolism. *Science Progress*. 96 (1) (2013) 19-32.

5º Brewer G.J. Neurologically presenting Wilson's disease: Epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 19 (3) (2005) 185-192.

Por último se muestra en la *Figura 20* los autores que más artículos han publicado en los últimos 15 años.

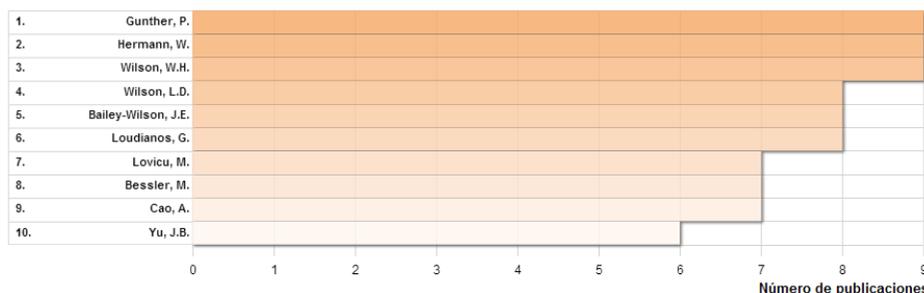


Figura 20. Autor - Publicaciones (1998-2013) de “Wilson disease + Rare disease”.

1.8.2 Estudio bibliométrico de “Gastroretentive”.

En este apartado se pretende analizar el panorama actual en la que se encuentra el estudio de sistemas gastrorresistentes. Así al introducir la palabra clave en el portal web Scopus se obtuvo un total de 386 documentos distribuidos desde 1993 hasta la actualidad (*Figura 21*).

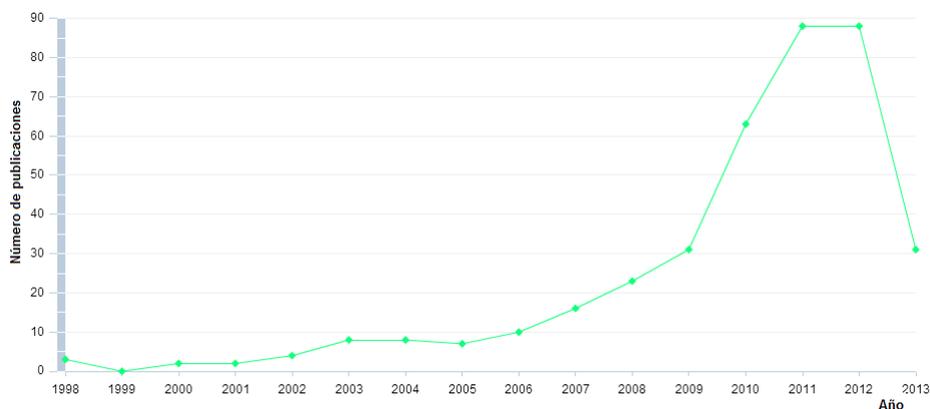


Figura 21. Publicaciones - Año (1998-2013) de “Gastroretentive”.

Hay que destacar que en 1993 sólo se produjo una publicación que incluyera dicha palabra clave y hasta 1998 no hubo ninguna otra nueva publicación, donde se produjeron tres. Posteriormente en el año 2000 se realizaron dos nuevos artículos relacionados con los sistemas

gastroresistentes, realizándose nuevas publicaciones hasta la actualidad. A partir de 2005 ha ido incrementándose gradualmente el número de publicaciones, hasta que en 2009 tuvo un enorme incremento, pasando de 31 en 2009 hasta las 88 publicaciones de 2011 y 2012. Por tanto se aprecia un gran auge en este tipo de sistemas de liberación controlada en el campo de la investigación actual.

En relación a los países que más publican sobre sistemas gastroresistentes, se muestra a continuación en la *Figura 22*.

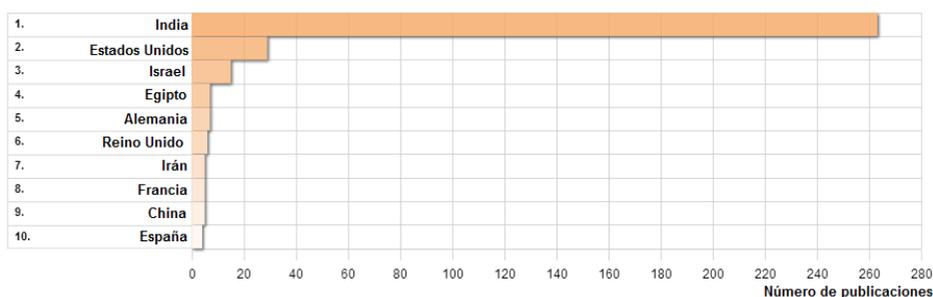


Figura 22. Publicaciones - País (1998-2013) de “Gastroretentive”.

Se puede observar en la *Figura 22* que el país que más publica en este sentido es India con 264 artículos publicados, seguido muy por detrás de Estados Unidos con 29. Este dato da idea de que India se ha convertido en un verdadero líder mundial en ciertos sectores científicos y tecnológicos, no debiendo ser considerada únicamente como un país en desarrollo.

En España únicamente se han publicado 4 artículos con la palabra clave “gastroretentive”, por ello resulta este tipo de sistema como un modelo innovador en el campo de la liberación controlada.

En cuanto al área de conocimiento al que pertenecen estas publicaciones, se muestra representado en la *Figura 23*.

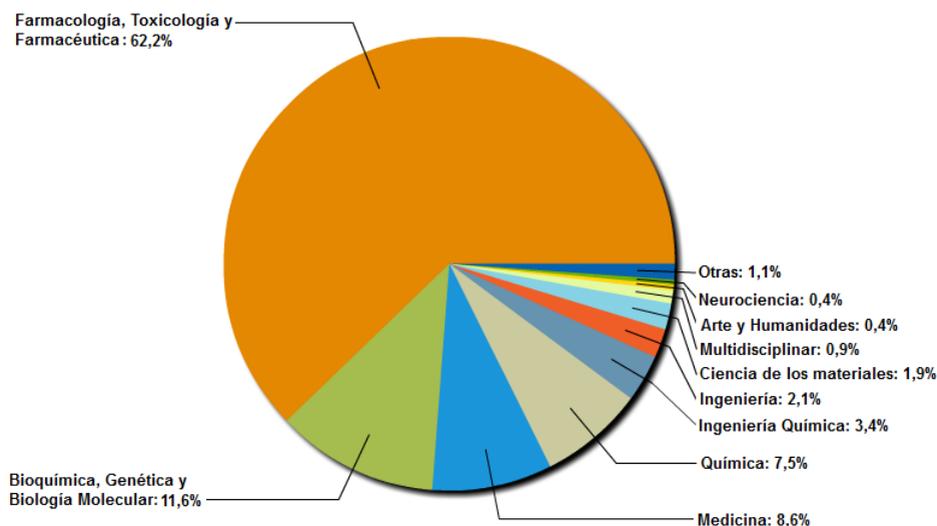


Figura 23. Áreas de conocimiento (1998-2013) de “Gastroretentive”.

Como se observa en la *Figura 23* el campo que posee más de la mitad de las publicaciones relacionadas con sistemas gastroresistentes es el área de Farmacología, Toxicología y Farmacéutica con un 62,2%, seguido muy por detrás por el área de Bioquímica, Genética y Biología Molecular con un 11,6% y por Medicina con un 8,6%. Por ello estos resultados ponen de manifiesto el gran interés de la industria farmacéutica en conocer estos sistemas de liberación controlada para poder aplicarlo en nuevos tratamientos.

A continuación se muestra el nombre de las revistas que más han publicado con la palabra clave “gastroretentive” ordenadas por el número de publicaciones que presentan.

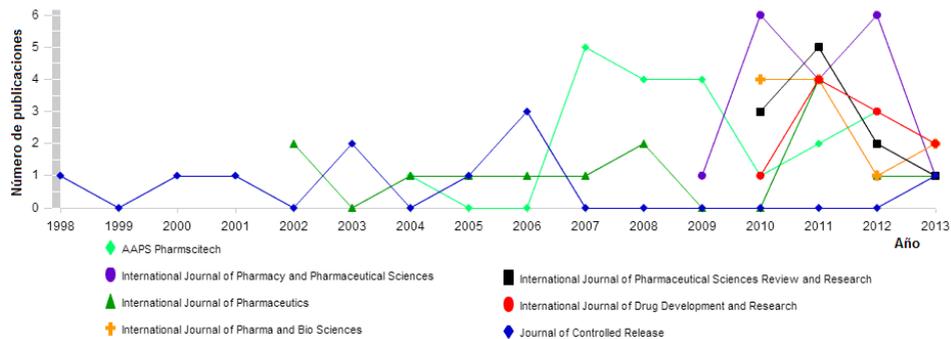


Figura 23. Publicaciones - Revistas (1998-2013) de “Wilson disease + Rare disease”.

Se observa en la *Figura 23* la revista que más publicaciones realizó en este tipo de sistema de liberación modificada hasta 2006 fue *Journal of Controlled Release* con 8 artículos publicados desde 1998 hasta 2006. Posteriormente *American Association of Pharmaceutical Scientists* en los años 2007, 2008 y 2009 fue la que más publicaciones realizó con un total de 3 y finalmente la revista *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* ha tomado el primer lugar con un total de 6 publicaciones en los últimos 3 años.

Por tanto, este tipo de sistemas de liberación modificada está tomando cada vez más importancia dentro de las publicaciones científicas en los últimos años, siendo las revistas de ámbito farmacéutico las más interesadas en el tema.

Los artículos más citados y relevantes con la palabra clave “Gastroretentive” son:

a) Artículos más citados:

1º Singh B.N., Kim K.H. Floating drug delivery systems: An approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *Journal of Controlled Release*. 63 (3) (2000) 235-259 (**415 citaciones**).

2º Moes A.J. Gastroretentive dosage forms. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. 10 (2) (1993) 143-195 (**168 citaciones**).

3º Whitehead L., Fell J.T., Collett J.H., Sharma H.L., Smith A.M. Floating dosage forms: An in vivo study demonstrating prolonged gastric retention. Journal of Controlled Release. 55 (1) (1998) 3-12 (**167 citaciones**).

386 Publicaciones citadas	Total	Citaciones													Subtotal				
		<1998	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009		2010	2011	2012	2013
1 <input type="checkbox"/> 2000 Floating drug delivery systems: ...	2		7	6	10	11	23	60	53	90	179	155	237	342	493	927	892	259	3744
2 <input type="checkbox"/> 1993 Gastroretentive dosage forms	2		7	5	5	4	5	7	5	8	15	9	13	17	20	22	18	6	168
3 <input type="checkbox"/> 1998 Floating dosage forms: An in viv...				1	4	2	3	6	8	9	7	15	9	18	17	36	30	2	167

Figura 24. Citaciones de artículos (1998-2013) de “Gastroretentive”.

b) Artículos más relevantes:

Al igual que el apartado anterior, se muestran los trabajos que presentan mayor índice de impacto en las diversas publicaciones científicas.

1º Kumar P., Singh S., Mishra B. Gastroretentive drug delivery system of ranitidine hydrochloride based on osmotic technology: Development and evaluation. Current Drug Delivery. 5 (4) (2008) 332-342.

2º Wang Y.-P., Gan Y., Zhang X.X. Novel gastroretentive sustained-release tablet of tacrolimus based on self-microemulsifying mixture: In vitro evaluation and in vivo bioavailability test. Acta Pharmacologica Sinica. 32 (10) (2011) 1294-1302.

3º Manmohan M., Shukla T.P., Mathur A., Upadhyay N., Sharma S. A review on gastroretentive drug delivery system: An emerging approach to improve the gastric residence time of solid dosage forms. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 8 (2) (2011) 176-182.

Por último se muestra en la *Figura 25* los autores que más artículos han publicado en los últimos 15 años.

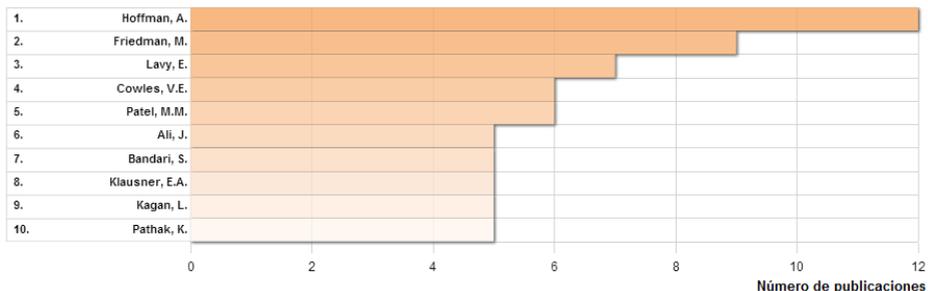


Figura 25. Autor - Publicaciones (1998-2013) de “Gastroretentive”.

1.8.3 Estudio bibliométrico de “Carbopol + polymer + HPMC”.

El estudio bibliométrico para estas palabras claves se realizó para ver el uso actual de estos excipientes en la formulación de sistemas de liberación modificada. Introduciendo dichos términos en el portal web Scopus resultaron un total de 278 documentos publicados desde 1991 hasta la actualidad, resultando su representación gráfica desde 1998 como se muestra en la *Figura 26*.

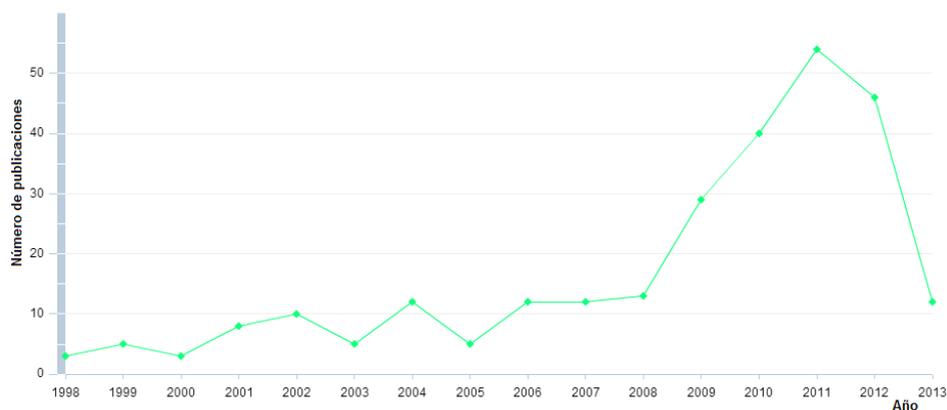


Figura 26. Publicaciones - Año (1998-2013) de “Carbopol + polymer + HPMC”.

Cuando comenzaron las publicaciones en este ámbito, únicamente se citó una vez en 1991 y 1992, pero posteriormente a partir de 1994,

se ha ido publicando de forma continua. A partir de 2008 se visto incrementado notablemente el número de publicaciones, pasando de 13 documentos en 2008 a 54 en 2011, donde se produjo un pequeño repunte con respecto a los datos recogido para 2012, donde se publicaron 46 artículos relacionados.

Estos datos hacen ver la importancia que tienen estos tipos de excipientes en los sistemas de liberación controlada que se estudia en la presente Tesis Doctoral, donde además se observa la relevancia que está tomando en el ámbito científico en los últimos años.

Los países que más documentos publican utilizando estas palabras claves, son los que se muestran en la *Figura 27*.

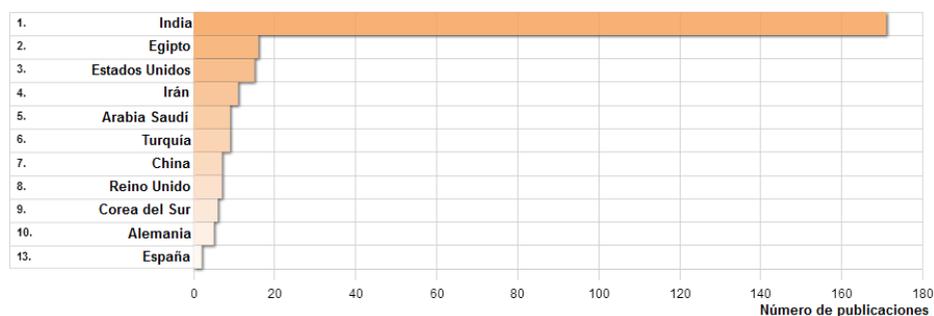


Figura 27. Publicaciones - País (1998-2013) de “Carbopol + polymer + HPMC”.

Como se observa en la *Figura 27*, al igual que ocurría en el anterior apartado, el país que más publica desde 1998 es India con un total de 171 artículos publicados, seguido muy por detrás por Egipto y Estados Unidos con 16 y 15 artículos respectivamente.

Las políticas adoptadas por el gobierno de India en el ámbito científico, ha ido creciendo año a año, por ello se está generando un gran volumen de publicaciones. Además el desarrollo de programas de investigación conjuntos entre instituciones de la India e instituciones situadas fuera del país es otro modo de avanzar en el ámbito científico y tecnológico. Estos programas generalmente los llevan a cabo mediante

el intercambio de científicos implicados en distintos proyectos a nivel internacional, obteniendo una formación de científicos y tecnólogos en instituciones de investigación punteras. Así llegan a generar un gran volumen de producción científica (Prasad L., 2007).

En cuanto a nuestro país, España únicamente ha publicado 2 artículos con estas palabras claves. Además dichas publicaciones se realizaron en los años 1994 y 1996, por lo que hace más de 15 años que no se publica nada en este sentido en España. Es por ello que estos estudios realizados puedan aportar nuevos conceptos a la aplicación de estos excipientes a los sistemas de liberación controlada en nuestro país.

Las áreas de conocimiento que implican estas publicaciones, se muestran en la siguiente *Figura 28*.

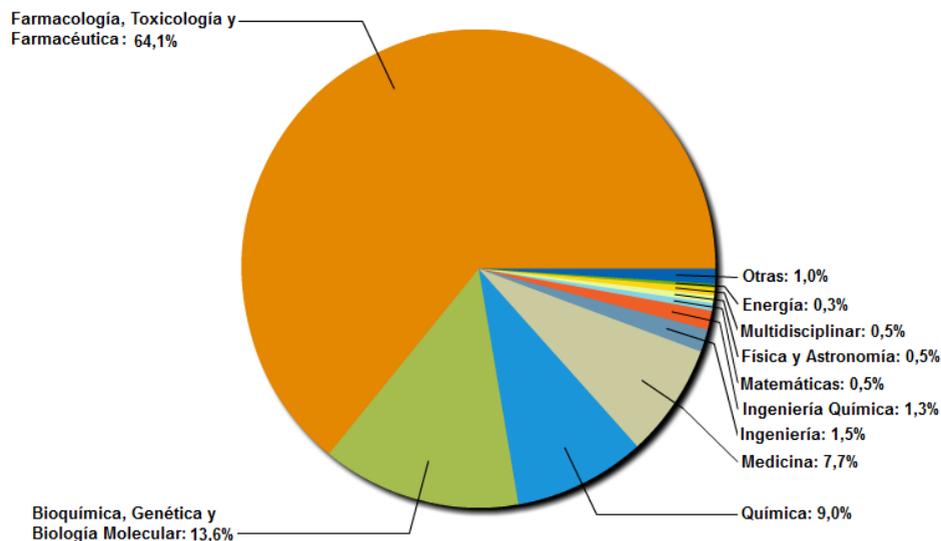


Figura 28. Áreas de conocimiento (1998-2013) de "Carbopol + polymer + HPMC".

Como se representa en la *Figura 28* el campo, el área de conocimiento que más aporta en la utilización de estos excipientes es la Farmacología, Toxicología y Farmacéutica con un 64,1%, seguido del área de Bioquímica, Genética y Biología Molecular con un 13,6%, el área

de Química con un 9,0% y la Medicina con un 7,7%. Estos datos muestran el gran interés de la industria farmacéutica en estos tipos de excipientes, para poder aplicarlos a nuevos sistemas de liberación modificada.

A continuación en la *Figura 29* se representan las revistas que más publicaciones han producido con las palabras claves “Carbopol + polymer + HPMC” desde 1998 hasta la actualidad.

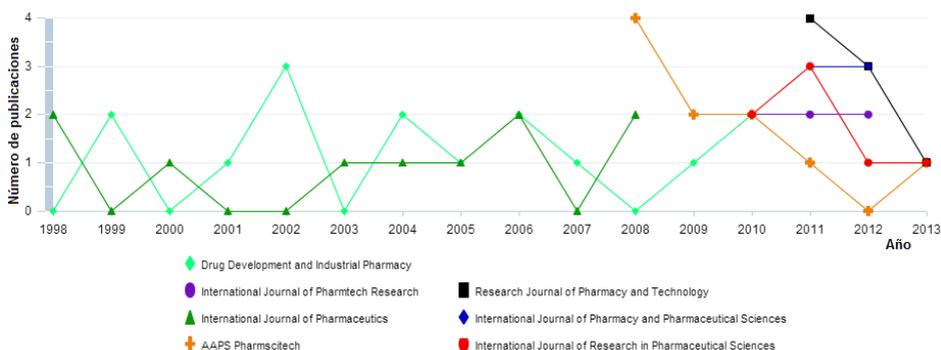


Figura 29. Publicaciones - Revistas (1998-2013) de “Carbopol + polymer + HPMC”.

Como se muestra en la *Figura 29*, la revista con el mayor número de publicaciones a lo largo de los últimos 15 años es *Drug Development and Industrial Pharmacy* con un total de 15 artículos publicados. Posteriormente está seguida por la revista *International Journal of Pharmaceutics* con 10 publicaciones hasta 2008, la cual es relevada por la revista *American Association of Pharmaceutical Scientists* que también llega a publicar 10 artículos pero una menor cantidad de años (2008-2013).

Como se observa, sólo son las revistas de ámbito farmacéutico las que están más interesadas por este tipo de excipientes y en su posible utilización en nuevas terapéuticas farmacológicas.

De todas las publicaciones que se incluyen en este estudio, los artículos más citados y relevantes con las palabras claves “Carbopol + polymer + HPMC” son:

a) Artículos más citados:

1º Peh K.K., Wong C.F. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences [electronic resource]: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne des Sciences Pharmaceutiques. 2 (2) (1999) 53-61 (**132 citaciones**).

2º Streubel A., Siepmann J., Bodmeier R. Floating matrix tablets based on low density foam powder: Effects of formulation and processing parameters on drug release. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 18 (1) (2003) 37-45 (**110 citaciones**).

3º Choi H.G., Jung J.H., Ryu J.M., Yoon S.J., Oh Y.K., Kim C.K. Development of in situ-gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository. International Journal of Pharmaceutics. 165 (1) (1998) 33-44 (**108 citaciones**).

278 Publicaciones citadas	Total	Citaciones													Subtotal				
		<1998	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009		2010	2011	2012	2013
1 <input type="checkbox"/> 1999 Polymeric films as vehicle for b...						1	3	1	6	6	8	17	16	17	22	14	10	11	132
2 <input type="checkbox"/> 2003 Floating matrix tablets based on...									1	6	9	5	13	12	16	31	15	2	110
3 <input type="checkbox"/> 1998 Development of in situ-gelling a...			2	5	2	2	6	3	2	5	6	5	10	11	15	8	18	8	108

Figura 30. Citaciones de artículos (1998-2013) de “Carbopol + polymer + HPMC”.

b) Artículos más relevantes:

Las publicaciones que poseen mayor índice de impacto son:

1º Cruz A.P., Rodrigues P.O., Cardoso T.M., Silva M.A.S. Mechanical and imaging studies of hydrophilic matrices formed by

polymeric blends of HPMC and Carbopol. Latin American Journal of Pharmacy. 26 (2) (2007) 171-178.

2º Albhar K.G., Wagh V.S., Chavan B.B. Effect of HPMC K4M, HPMC K15M, sodium alginate and carbopol 934 in the formulation of carbonyl iron capsule. Der Pharmacia Lettre. 4 (1) (2012) 367-394.

3º Enayati-fard R., Saeedi M., Akbari J., Amiri S. Effect of HPMC K100M and carbopol 974P on floating characteristics and release profile of indomethacin from floating drug delivery systems. Pharmaceutical Sciences. 15 (4) (2009) 339-352.

Por último, los autores que más artículos han publicado en los últimos 15 años se muestran en la *Figura 31*.

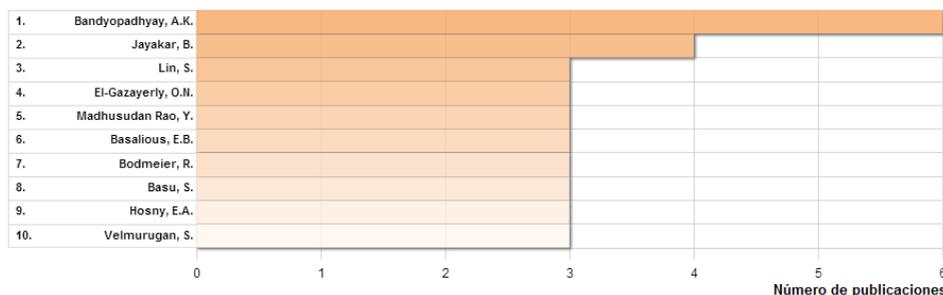


Figura 31. Autor - Publicaciones (1998-2013) de “Carbopol + polymer + HPMC”.

1.8.4 Estudio bibliométrico de “Carbopol + polymer + Gastric retention”.

En este apartado se combinan las palabras claves “Carbopol + polymer + Gastric retention”, donde se pretende estudiar la relevancia que tiene dicho excipiente con este sistema de liberación controlada. Así al introducir las palabras claves en el portal web Scopus se obtuvo un total de 42 documentos publicados desde 1987 hasta la actualidad. Este número de publicaciones tan reducido se debe al seleccionar un único tipo de excipiente con el sistema de liberación controlada que

queremos estudiar, lo que hace que se acote demasiado los artículos a buscar. Pero estos datos dan idea de cómo se encuentra el panorama actual de los sistemas formados con Carbopol en comprimidos de retención gástrica.

En la *Figura 32* se muestra el número de publicaciones que se realizaron en los últimos 15 años.



Figura 32. Publicaciones - Año (1998-2013) de “Carbopol + polymer + Gastric retention”.

Anterior a 1998 se han realizado 3 publicaciones en los años 1987, 1989 y 1997. Durante 1998 y 2007, se publicaron 8 artículos más que contenían las palabras claves seleccionadas, pero no fue hasta 2008 donde se obtuvo un mayor aumento, alcanzándose 5 artículos publicados. En 2009, se llegó a publicar 2 artículos más que el año anterior, lográndose publicar 7 artículos, cifra que no ha sido superada hasta este pasado 2012, donde se publicaron 8 documentos. Estos resultados demuestran que la relación Carbopol y sistema de retención gástrica no ha sido estudiada con profundidad, lo cual incentiva el deseo de poder conocer más sobre este aspecto y poder introducir nuevos conceptos en cuanto al excipiente seleccionado y su utilidad en estos modelos de liberación controlada.

Los países que más publicaciones producen con esta combinación de excipiente y forma de dosificación son los que se muestran a continuación en la *Figura 33*.

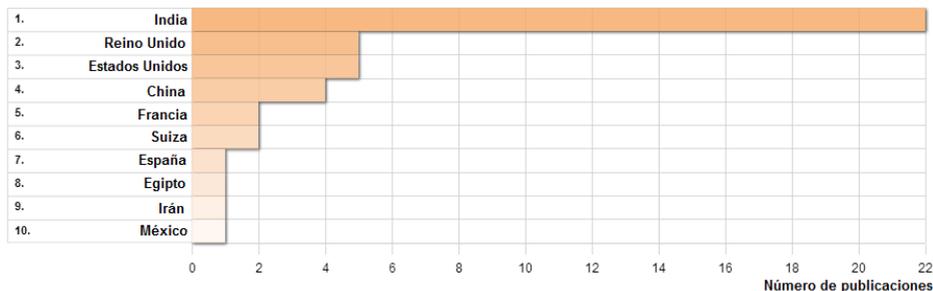


Figura 33. Publicaciones - País (1998-2013) de “Carbopol + polymer + Gastric retention”.

Se observa en la *Figura 33*, al igual que ocurría en los casos anteriores, el país que más publicaciones posee es India con 22 artículos publicados desde 1998, puesto como hemos visto anteriormente, es el país que muestra mayor interés en este tipo de estudios. Se encuentra seguido por Reino Unido y Estados Unidos con 5 publicaciones cada uno y China con 4.

España se encuentra en séptimo lugar con una única publicación con estas palabras claves en 2004. Este resultado indica que actualmente no existe apenas información sobre este excipiente en la utilización de sistemas gastrorretentivos, por lo que la investigación y publicación de nuevos artículos en esta línea resultaría un gran avance para nuestro país.

En la *Figura 34* se representa el área de conocimiento al que pertenecen las publicaciones realizadas en los últimos 15 años.

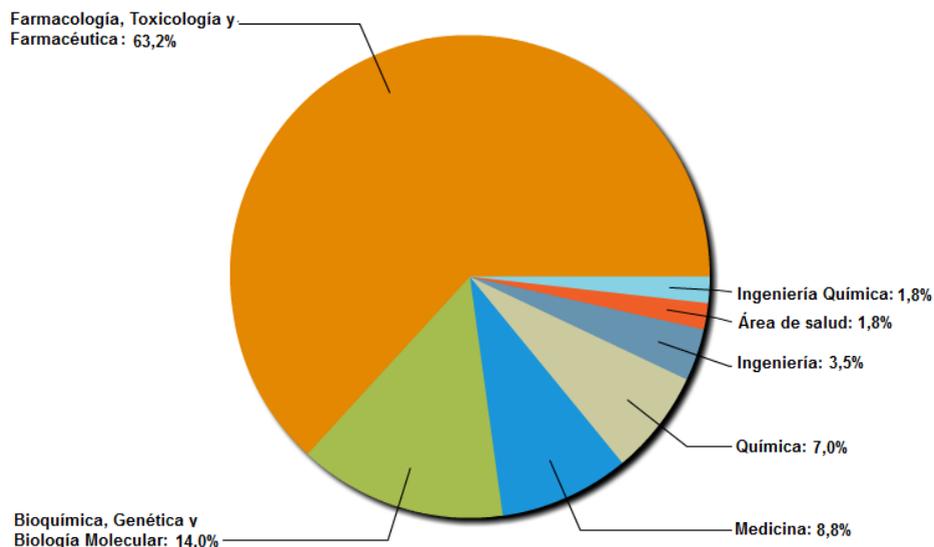


Figura 34. Áreas de conocimiento (1998-2013) de “Carbopol + polymer + Gastric retention”.

Como se observa en la *Figura 34* más del 75% de las publicaciones se realizan en el área de Farmacología, Toxicología y Farmacéutica (63,2%) y de Bioquímica, Genética y Biología Molecular (14,0%), seguido por el campo de la Medicina con un 8,8%. Estos resultados ponen de manifiesto que la disciplina de la Tecnología Farmacéutica es la que muestra mayor interés en conocer en profundidad la aplicabilidad de este excipiente en los sistemas gastrorretentivos.

A continuación en la *Figura 35* se representa el nombre de las revistas que más publicaciones han realizado con las palabras claves “Carbopol + polymer + Gastric retention” desde 1998 hasta la actualidad.

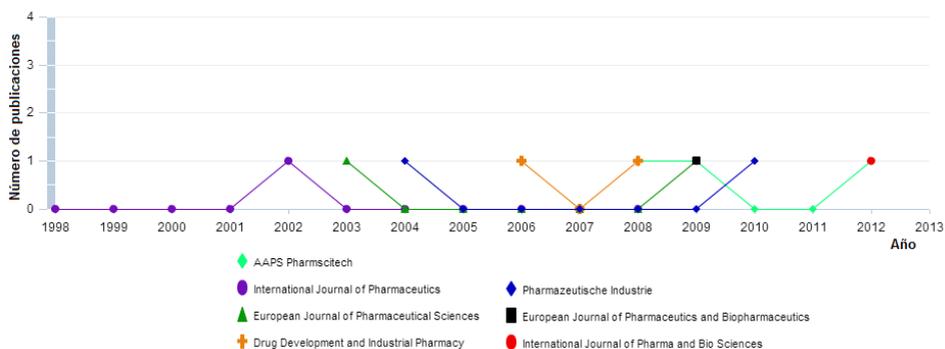


Figura 35. Publicaciones - Revistas (1998-2013) de “Carbopol + polymer + Gastric retention”.

Se observa en la *Figura 35*, que todas las revistas seleccionadas, que son las que mayor número de publicaciones poseen en este ámbito, sólo han llegado a publicar un artículo por año, siendo *American Association of Pharmaceutical Scientists* la que presenta mayor número con 3 publicaciones realizadas, la última este pasado año 2012. Posteriormente las revistas *International Journal of Pharmaceutics*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *Drug Development and Industrial Pharmacy* y *Pharmazeutische Industrie* poseen 2 publicaciones cada una. A pesar de ser un número reducido de artículos, cabe destacar que todas ellas pertenecen al campo de Farmacia y que podría llegar a tener repercusión en este ámbito científico, la producción de nuevos avances en sistemas gastrorretentivos a partir de Carbopol.

Los artículos más citados y relevantes con las palabras claves seleccionadas son:

a) Artículos más citados:

1º Deshpande A.A., Shah N.H., Rhodes C.T., Malick, W. Development of a novel controlled-release system for gastric retention. *Pharmaceutical Research*. 14 (6) (1997) 815-819 (**181 citaciones**).

2º Hwang S.-J., Park H., Park K. Gastric retentive drug-delivery systems. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 15 (3) (1998) 243-284 (**180 citaciones**).

3º Park H., Robinson J.R. Mechanisms of mucoadhesion of poly(acrylic acid) hydrogels. *Pharmaceutical research*. 4 (6) (1987) 457-464 (**171 citaciones**).

		Citaciones																Subtotal		
		<1998	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012		2013	
42 Publicaciones citadas		Total	12	12	11	19	16	17	25	35	31	32	44	56	75	142	173	162	41	891
1	1997 Development of a novel controlle...	1		1	3	2	3	3	2	3	6	12	9	21	36	40	34	5		180
2	1998 Gastric retentive drug-delivery ...			1	6	2	10	12	13	4	11	12	9	14	36	23	22	5		180
3	1987 Mechanisms of mucoadhesion of po...	11	12	8	10	9	4	6	13	9	7	10	8	11	17	16	15	5		171

Figura 36. Citaciones de artículos (1998-2013) de “Carbopol + polymer + Gastric retention”.

b) Artículos más relevantes:

Como en apartados anteriores, se muestran los artículos que poseen mayor índice de impacto.

1º Chattoraj S., Bandyopadhyay A.K. Development and evaluation of donut matrix tablets of baclofen using mucilaginous polymer from *Portulaca oleracea* Linn. *Pharmazeutische Industrie*. 72 (11) (2010) 1963-1972.

2º Cedillo-Ramírez E., Villafuerte-Robles L., Hernández-León A. Effect of added pharmatose DCL11 on the sustained-release of metronidazole from methocel K4M and carbopol 971P NF floating matrices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 32 (8) (2006) 955-965.

3º Chandrasekhar R., Hassan Z., AlHusban F., Smith A.M., Mohammed A.R. The role of formulation excipients in the development of lyophilised fast-disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 72 (1) (2009) 119-129.

Por último en la *Figura 36* se representan los autores que más publicaciones han realizado en los últimos 15 años.

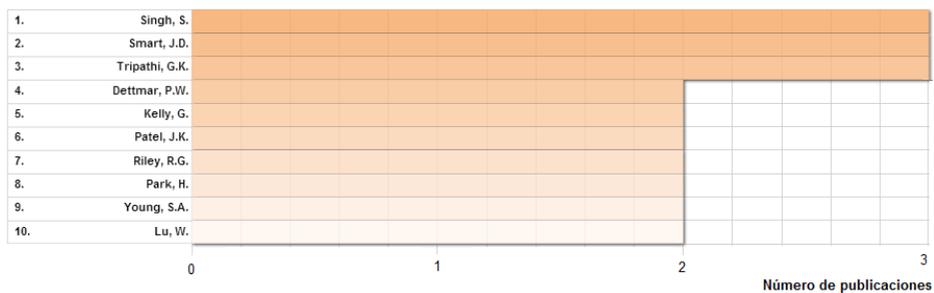


Figura 36. Autor - Publicaciones (1998-2013) de “Carbopol + polymer + Gastric retention”.



OBJETIVOS

2 OBJETIVOS.

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es optimizar un sistema de liberación controlada de Acetato de Zinc, fármaco utilizado en el tratamiento de la Enfermedad de Wilson. Se pretende un Sistema de Liberación Controlada basado en comprimidos matriciales orales gastrorretentivos hinchables, capaces de vehiculizar una dosis/día de Acetato de Zinc.

Para cumplimentarlo se plantearon los siguientes objetivos concretos:

1. Realizar un exhaustivo estudio de las propiedades físicas y fisicoquímicas de los materiales empleados como materia prima de los comprimidos matriciales gastrorretentivos, mediante:
 - 1.1. El estudio de las características tecnológicas del Acetato de Zinc y los excipientes seleccionados para elaborar los sistemas matriciales.
 - 1.2. Validación de un método simple y robusto, como es el espectrofotométrico, para la determinación del Acetato de Zinc.
 - 1.3. Determinación de compatibilidad fisicoquímica de los materiales empleados.
2. Producir sistemas matriciales empleando diferentes porcentajes de excipientes, tanto hidrófilos como inertes, que cumplan con los requerimientos técnicos oficiales.
3. Presenten un comportamiento biofarmacéutico capaz de generar cinéticas de liberación prefijadas, constantes y uniformes. Para ello:

- 3.1. Estudiar la influencia que ejerce la porosidad inicial y total de las matrices elaboradas en el proceso de liberación del fármaco.
- 3.2. Estudiar la influencia del pH en el proceso de liberación del Acetato de Zinc en los sistemas matriciales elaborados a través de la cinética de liberación y del factor de similitud f_2 .
- 3.3. Estudiar el proceso de hinchamiento de los sistemas matriciales en medio gástrico (pH 1,2) para determinar y controlar las condiciones idóneas que posibiliten la permanencia en el estómago durante la liberación del fármaco.
- 3.4. Estudiar y controlar el proceso de erosión de los sistemas matriciales en medio gástrico (pH 1,2) determinando las condiciones idóneas que posibiliten su posterior evacuación del estómago, una vez liberada la carga de fármaco.
- 3.5. Estudiar la estructura microscópica de las matrices antes y de después de ser liberadas en medio gástrico, para corroborar el proceso de liberación de las mismas.
- 3.6. Aplicar la Teoría de la Percolación para estimar los puntos críticos correspondientes a los excipientes y poder explicar los comportamientos de los sistemas, a través de sus cinéticas de liberación.

Cumpliendo con estos objetivos se persigue desarrollar sistemas capaces de controlar tiempos óptimos de hinchamiento y mantenimiento en medio gástrico (pH 1,2), a la vez que permiten

cumplir con perfiles de disolución ajustados a requerimientos terapéuticos predeterminados.

Se pretende prestar una atención especial a enfermedades que tienen una prevalencia muy baja entre la población, así como poder mejorar, dentro de lo posible, el tratamiento terapéutico de la Enfermedad de Wilson mediante un nuevo medicamento que posibilite una reducción del número de tomas diarias, facilitando el cumplimiento posológico y mejorando la calidad de vida del paciente. Se debe recordar que se trata de una enfermedad que requiere de un tratamiento de por vida.

Además realizar un estudio bibliométrico tanto de las Enfermedades Raras, centrado en la Enfermedad de Wilson, como de los sistemas de liberación controlada, para obtener información del tipo de interés que muestran estos temas en la comunidad de la investigación.



MATERIALES

3 MATERIALES.

3.1 ACETATO DE ZINC.

3.1.1 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 $C_4H_6O_4Zn \cdot 2 H_2O$ (Real Farmacopea Española 3ª Edición, 2005).

3.1.2 Características.

Se presenta como un polvo cristalino blanco, fácilmente soluble en agua y soluble en etanol al 96% (Real Farmacopea Española 3ª Edición, 2005).

3.1.3 Datos químicos.

- Fórmula: $C_4H_6O_4Zn \cdot 2 H_2O$
- Peso molecular: 219,51 g/mol (dihidrato).
- Estructura química (*Figura 37*): (USP 32, 2009).

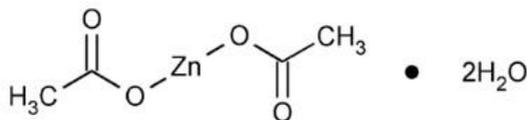


Figura 37. Estructura química de Acetato de Zinc.

3.1.4 Datos físicos.

- Densidad: 1,74 g/cm³ a 20°C (dihidrato)
- Punto de fusión: 237 °C (459 °F)
- Solubilidad en agua: 430,00 g/L (20 °C, dihidrato)

- Rotación espacial: tetrahedral (Real Farmacopea Española 3ª Edición, 2005).

3.1.5 Aplicaciones.

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

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

Algunas personas usan el Zinc para una enfermedad de los ojos llamada degeneración macular, para la ceguera nocturna y las cataratas, además de afecciones de la piel como psoriasis, eczema y acné.

Otros usos incluyen como tratamiento de:

- Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).
- Disminución del sentido del gusto (hipogeusia).
- Lesiones graves a la cabeza.
- Enfermedad de Crohn.
- Enfermedad de Alzheimer.
- Enfermedad de Hansen.

El Citrato de Zinc se utiliza en las pastas de dientes y los enjuagues bucales que se usan para prevenir la formación de sarro y la gingivitis (Medline Plus, 2013).

Por tanto, el Acetato de Zinc tiene una amplia gama de aplicaciones médicas y dietéticas.

Por último, y por el motivo que se utiliza en la presente Tesis Doctoral, este ión metálico se utiliza como tratamiento de la Enfermedad de Wilson (Baki *et al.*, 2011).

3.1.6 Seguridad.

El Zinc es seguro para la mayoría de los adultos cuando se aplica en piel o cuando se toma vía oral en cantidades no superiores a 40 mg/día, aunque no se recomienda tomar suplementos de Zinc de forma rutinaria sin supervisión de profesionales de la salud.

En algunas personas el Zinc vía oral podría causar náusea, vómitos, diarrea, sabor metálico y en menor medida daño renal. Si la dosis fuese más elevada a la cantidad recomendada podrían producir además fiebre, tos y dolor de estómago.

El Zinc aplicado en una piel dañada puede causar quemaduras, escozor, quemazón, y hormigueo.

Ha de tenerse en cuenta que una única dosis tan elevada como es 30 gramos de Zinc puede resultar fatal.

Algunas investigaciones sugieren que el uso de Zinc en forma de spray nasal (Zicam Cold®) posiblemente no es seguro, ya que podría producir pérdida de la capacidad olfativa. Por tanto, hasta que no se tenga más información, debe evitarse la utilización de dicho medicamento (Medline Plus, 2013).

3.2 CARBOPOL.

3.2.1 Definición.

El Carbopol utilizado es Carbopol® 71G NP (Noveon. Cleveland (OH). USA), el cual será nombrado a lo largo de toda la Tesis Doctoral como Carbopol. Es un polímero de alto peso molecular del ácido acrílico, químicamente reticulado con alcoholes polialquénilos (Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed., 2009).

3.2.2 Características.

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

3.2.3 Datos químicos.

- Excipiente hidrófilo.
- Fórmula: $(C_3H_4O_2)_n$
- Peso molecular: Sin determinar.
- Estructura química (Figura 38): (Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed., 2009).

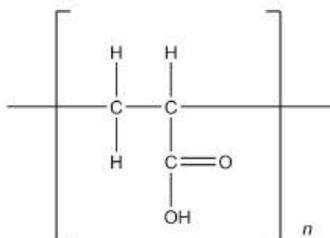


Figura 38. Estructura química de Carbopol.

3.2.4 Datos físicos.

- Densidad: 0,40 g/cm³
- Temperatura de transición vítrea: 100-105°C
- Temperatura de descomposición: 260° C
- Solubilidad: Estos polímeros no son solubles, pero en presencia de agua se hinchan hasta 1.000 veces su volumen original formando un gel.

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).

3.2.5 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 buenas características vinculantes.

El Carbopol se puede utilizar con una gran variedad de principios activos y excipientes, ya que puede ser procesado por compresión directa, granulación en seco o granulación húmeda.

Son polvos térmicamente estables en condiciones normales. Cuando se expone a temperaturas mayores a la temperatura de transición vítrea, los polímeros se caramelizan, pudiendo perder color en función de la temperatura y tiempo de exposición.

Estos polímeros han sido exitosamente formulados en una gran variedad de comprimidos orales como son comprimidos masticables, bucales y sublinguales (Lubrizol, 2011).

Las aplicaciones 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.
- Puede dar un enmascaramiento del sabor, además de bioadhesión.

3.3 METHOCEL.

3.3.1 Definición.

El Methocel (Hidroxipropilmetilcelulosa -HPMC-) utilizado es Methocel[®] K4M Premium (*Colorcon[®]. Datford (Kent). England*), el cual será nombrado a lo largo de toda la Tesis Doctoral como Methocel. Es un éter de la celulosa con grupos metilo e hidroxipropilo.

La Real Farmacopea Española 3ª Edición 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).

3.3.2 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).

3.3.3 Datos químicos.

- Excipiente hidrófilo.

- Fórmula: $(C_{12}H_{16}O_{11}R_6)_{n/2}$ donde $R=H, CH_3$ o $CH_3CH(OH)CH_2$
- Peso molecular: 10.000–1 500 000 K daltons.
- Estructura química (Figura 39): (Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed., 2009).

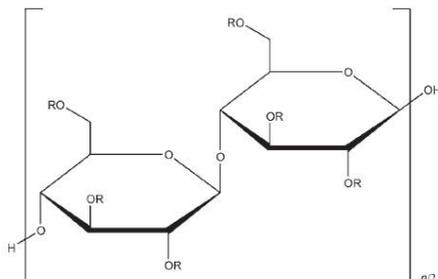


Figura 39. Estructura química de Methocel.

3.3.4 Datos físicos.

- Densidad: 1,326 g/cm³
- Temperatura de transición vítrea: 170-180°C
- Temperatura de caramelización: 190-200°C
- Temperatura de carbonización: 225-230°C
- Solubilidad:
 - Insoluble: cloroformo, etanol, éter, agua caliente, acetona y tolueno.
 - Soluble: agua fría, mezcla hidroalcohólicas y diclorometano.
- pH: en solución acuosa 1% = 5,5-8 (Sánchez *et al.*, 2010).

3.3.5 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, siendo usadas con frecuencia 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).

El Methocel se emplea:

- Como agente aglutinante de granulados: granulación húmeda y seca (2-5% m/m); como agente de recubrimiento (2-20% m/m) y como agente estabilizador (viscosizante) de suspensiones y emulsiones.
- Para evitar la coalescencia y la formación de sedimentos, ya que actúa como protector de coloides.
- En la fabricación de cápsulas, adhesivo en vendas de plástico, agente humectante en gotas oftálmicas y lágrimas artificiales.
- En cosmética y productos alimenticios.

3.4 ETHOCEL.

3.4.1 Definición.

El Ethocel (Etilcelulosa) utilizado es Ethocel[®] Standard 100 Premium (*Colorcon[®]. Datford (Kent). England*), el cual será nombrado a lo largo de toda la Tesis Doctoral como Ethocel. Es un polímero de cadena larga de unidades de β -anhidroglucosa unidas por vínculos de acetal (*Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed., 2009*).

3.4.2 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.
- Estable a la luz solar, no decolorándose y no promueve la decoloración de plastificantes o polímeros.
- Material estable, ligeramente higroscópico.
- Inerte al ataque de álcalis acuosos, incluso cuando está caliente y muy concentrado. Es resistente a las soluciones de sal y se resiste a la oxidación por debajo de su temperatura de reblandecimiento.

3.4.3 Datos químicos.

- Excipiente inerte.
- Fórmula: El Ethocel en una completa sustitución de etoxilos se

- puede establecer como: $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$, donde n puede variar proporcionando diversidad de pesos moleculares.
- Peso molecular: Depende del número de sustituciones.
- Estructura química (Figura 40): (Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed., 2009).

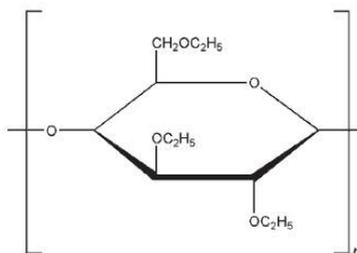


Figura 40. Estructura química de Ethocel.

3.4.4 Datos físicos.

- Densidad: $0,4 \text{ g/cm}^3$
- Temperatura de transición: $129\text{-}133^\circ\text{C}$
- Solubilidad: La etilcelulosa es prácticamente insoluble en glicerina, propilenglicol y agua.

Se puede distinguir en cuanto a solubilidad:

- Etilcelulosa que contiene menos de 46,5% de grupos etoxilos: es fácilmente soluble en cloroformo, acetato de metilo, tetrahidrofurano y en mezclas de hidrocarburos aromáticos con etanol (95%).
- Etilcelulosa que contiene más de 46,5% de grupos de etoxilos: es fácilmente soluble en cloroformo, etanol (95%), acetato de etilo, metanol y tolueno. (Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed., 2009).

3.4.5 Aplicaciones.

La etilcelulosa es reconocida y utilizada a nivel mundial para diferentes propósitos funcionales de los productos farmacéuticos.

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

El Ethocel también se emplea como:

- Agentes aglutinantes de granulación.
- Formadores de película.
- Mejoradores 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 es el Methocel (HPMC) y metilcelulosa. Al variar el tipo y cantidad de la relación de excipiente insoluble y el tamaño de las partículas, podemos 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.

3.5 ESTEREO MAGNÉSICO.

3.5.1 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 [(C₁₇H₃₅COO)₂Mg; Mr 591,3] y ácido palmítico [(C₁₅H₃₁COO)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 y la suma de ácido esteárico y ácido palmítico no es menor del 90,0 % (Real Farmacopea Española 3^a Edición, 2005).

3.5.2 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 (Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed., 2009).

3.5.3 Datos químicos.

- Fórmula: [CH₃(CH₂)₁₆COO]₂Mg
- Peso molecular: 591,24 g/mol (Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed., 2009).

3.5.4 Datos físicos.

- Densidad: 1,092 g/cm³

- Solubilidad: Prácticamente insoluble en etanol, etanol (95%), el éter y el agua, ligeramente soluble en benceno caliente y etanol caliente (95%) (Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed., 2009).

3.5.5 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 *et al.*, 1997).

3.6 ZINCON.

3.6.1 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 (Dojindo Molecular Technologies Inc. 2011).

3.6.2 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 (Dojindo Molecular Technologies Inc. 2011).

3.6.3 Datos químicos.

- Fórmula: $C_{20}H_{15}N_4NaO_6S \cdot H_2O$
- Peso molecular: 480,43 g/mol
- Estructura química (Figura 41): (Dojindo Molecular Technologies Inc. 2011).

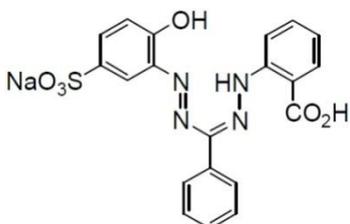


Figura 41. Estructura química de Zincon.

3.6.4 Datos físicos.

- Solubilidad: insoluble en solventes orgánicos, pero poco soluble en agua y alcohol.
- pH: Sus constantes de disociación de protones se informa que $pK_{a1} = pK_{a2} = 7,9-8,3$ y $pK_{a3} = 13-14$. Para que el reactivo sea óptimo en la medida debe tener un pH de 8,5-9 (Dojindo Molecular Technologies Inc. 2011).

3.6.5 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. 2011).



MÉTODOS

4 MÉTODOS.

4.1 ESTUDIO GRANULOMÉTRICO DEL FÁRMACO Y EXCIPIENTES.

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. Este paso causó problemas, ya que al pulverizar el polvo, éste adquirió humedad dificultando su posterior tamización. Por ello, se desecó en estufa (*Memmert Modell 500*) de aire a 50° C durante varios días.

4.1.1 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).

Una vez que se obtuvo el polvo del fármaco libre de humedad, se tamizó en una tamizadora (*Restch AS 200 digit*) con tamices (*Retsch 42781 Haan, Alemania*) en cascada durante 10 minutos en amplitud 75, según la Real Farmacopea Española 3ª Edición, con una luz de malla: 0, 38, 45, 63, 90, 125, 180, 250, 355, 500, 710 µm; obteniéndose su distribución de tamaño de partícula.

Los excipientes, Ethocel, Methocel y Carbopol, y una fracción del lote del fármaco Acetato de Zinc; se tamizaron también en la misma tamizadora con tamices (*CISA*) con una luz de malla: 0, 50, 175, 250 µm; durante 10 minutos en amplitud 75 para separar las distintas fracciones de tamaño de dichos excipientes.

Para poder separar las distintas fracciones de tamaño, se disponen:

- 100 g de polvo de Acetato de Zinc en la tamizadora vibratoria y se tamiza durante 10 minutos para obtener las fracciones granulométricas de: <50, 50-175, 175-250, >250 μm .
- 300 g de polvo de los excipientes Methocel y Ethocel, por separado, en la misma tamizadora, con la misma luz de tamiz y durante el mismo tiempo, que anteriormente indicado.
- 200 g de polvo de Carbopol en la misma tamizadora, con la misma luz de tamiz y durante el mismo tiempo.

Para realizar el estudio granulométrico del fármaco se dispuso de 50g de polvo de Acetato de Zinc en la tamizadora vibratoria y se tamiza durante 10 minutos para obtener las fracciones granulométricas de: <38, 38-45, 45-63, 63-90, 90-125, 125-180, 180-250, 250-355, 355-500, 500-710, >710 μm .

Tras recoger y pesar separadamente cada una de las fracciones de polvo (rechazo de cada tamiz), se ha representado el histograma de frecuencias y la curva acumulativa de distribución. Posteriormente, se calculó para cada excipiente y el fármaco el tamaño medio de partícula:

- Tamaño medio de partícula: $\bar{X} = \frac{\sum_i m_i \cdot X_i}{\sum_i m_i}$
- Varianza: $\sigma^2 = \frac{\sum_i m_i \cdot (X_i - \bar{X})^2}{\sum_i m_i - 1}$
- Desviación estándar: σ
- Coeficiente de variación (%): $CV = \frac{\sigma}{|\bar{X}|} \cdot 100$

4.2 ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS DEL FÁRMACO Y DE LOS EXCIPIENTES.

La reología se encarga del estudio de las propiedades de flujo y de deformación de los materiales. Estas propiedades poseen una gran importancia en Tecnología Farmacéutica, ya que van a condicionar la aplicación de un considerable número de operaciones básicas implicadas en la elaboración de numerosas formas farmacéuticas.

Existen distintos procedimientos que se caracterizan por suministrar, cada uno de ellos, información parcial acerca de las propiedades de flujo. Con la aplicación de un único método no es posible definir globalmente el comportamiento reológico de un determinado producto.

Entre los distintos procedimientos destacan los cálculos de:

1. Ángulo de reposo.
2. Volumen aparente y apelmazado.
3. Índice de compresibilidad e índice de Hausner.
4. Flujo a través de orificio.

4.2.1 Ángulo de reposo.

El ángulo de reposo es el ángulo que forma el polvo en caída libre con el plano horizontal sobre el cual se apoya. Es una manera sencilla y rápida de estimar la capacidad de flujo del polvo y está relacionado con la fricción interna o cohesión entre las partículas.

Para realizar la medida se coloca sobre papel milimetrado, a 2 cm de altura, un embudo de 5 mm de diámetro interno descrito en la Real Farmacopea Española 3ª Edición, por el cual fluye libremente una cantidad de polvo tal, que el polvo llegue a tocar el extremo del embudo.

A continuación, se determina la altura y el diámetro del círculo que forma la base del cono, mediante recuento de cuadros del papel milimetrado.

El ángulo de reposo se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\alpha = \arctg\left(\frac{h}{r}\right)$$

donde, h es la altura del cono formado y r el radio de la base del cono formado.

En general, se establece, según la USP 32 (2009) (*Tabla 1*):

α	Propiedades del Flujo
25-30°	Excelente
31-35°	Bueno
36-40°	Adecuado (no necesita ayuda)
41-45°	Aceptable (puede demorarse)
46-55°	Pobre (necesario agitar o someter a vibración)
56-65°	Muy pobre
>66°	Extremadamente pobre

Tabla 1. Clasificación de las propiedades de flujo según el ángulo de reposo.

El ensayo se realiza por triplicado.

4.2.2 Densidad aparente antes de sedimentar y densidad aparente después de sedimentar.

Estas medidas se han llevado a cabo utilizando un voluminómetro (*SBS, mod. VOL-1*).

El volumen aparente antes de sedimentar y el volumen aparente después de sedimentar son dos propiedades estáticas de los sistemas pulverulentos, que permiten conocer la evolución de su empaquetamiento. Además, proporcionan los datos necesarios para

calcular los parámetros reológicos que nos ofrecen información sobre el flujo de la muestra.

La medida consiste en introducir en una probeta seca de 250 mL, como indica la Real Farmacopea Española 3ª Edición, una cantidad determinada de polvo, sin compactar, midiendo el volumen que ocupa (V_0 volumen aparente). Posteriormente se coloca la probeta en la plataforma del voluminómetro bajo la cual se hace girar una rueda excéntrica dentada, de manera que en cada giro de la rueda, el producto sufre un golpe que favorece la reordenación de sus partículas.

A continuación, esta misma probeta es sometida a 500 y 1250 percusiones y se anota el volumen alcanzado. Si la diferencia entre V_{500} y V_{1250} es mayor de 2 mL, se vuelven a efectuar 1250 golpes. El volumen así obtenido se conoce como volumen aparente después de sedimentar o volumen apelmazado (V_f). El ensayo se realizó por triplicado.

4.2.3 Cálculo del índice de compresibilidad e índice de Hausner.

En los últimos años, el índice de compresibilidad y el índice de Hausner, que están estrechamente relacionados, se han convertido en métodos rápidos, simples y muy usados para predecir las características de fluidez de los polvos. El índice de compresibilidad se ha propuesto como una medida indirecta de la densidad aparente, el tamaño y forma, la superficie, el contenido de humedad y la cohesión de los materiales, dado que todos ellos pueden afectar el índice de compresibilidad observado. Los índices de compresibilidad y de Hausner se determinan midiendo el volumen aparente y el volumen por asentamiento de un polvo (USP 32, 2009).

4.2.3.1 Índice de compresibilidad.

El porcentaje de compresibilidad es un parámetro reológico, adimensional, que deriva de los anteriores y se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$\%C = \left(\frac{V_0 - V_f}{V_0} \right) \cdot 100$$

donde, V_0 es el volumen aparente antes de sedimentar (mL) y V_f es el volumen aparente después de sedimentar (mL).

En función de los valores del índice de compresibilidad, se pueden clasificar las propiedades de flujo de los sólidos pulverulentos, según la USP 32 (2009) en (*Tabla 2*):

%C	Fluidez
≤10%	Excelente
11-15%	Buena
16-20%	Adecuada
21-25%	Aceptable
26-31%	Pobre
32-37%	Muy pobre
≥38%	Extremadamente pobre

Tabla 2. Clasificación de las propiedades de flujo según el índice de compresibilidad.

4.2.3.2 Índice de Hausner.

El índice de Hausner (IH) es otro parámetro relacionado con la reología del polvo, que se calcula de la siguiente manera:

$$I.H. = \frac{V_0}{V_f}$$

En función de los valores del Índice de Hausner, también se pueden clasificar las propiedades de flujo de los sólidos pulverulentos, según la USP 32 (2009) en (*Tabla 3*):

<i>IH</i>	<i>Fluidez</i>
1,00-1,11	Excelente
1,12-1,18	Buena
1,19-1,25	Adecuada
1,26-1,34	Aceptable
1,35-1,45	Pobre
1,46-1,59	Muy pobre
≥1,60	Extremadamente pobre

Tabla 3. Clasificación de las propiedades de flujo según el índice de Hausner.

Lo ideal es que el índice de Hausner tienda a 1 y la compresibilidad a 0.

4.2.4 Flujo a través de orificio.

El flujo a través de orificio es un método sencillo para la observación y estimación del flujo de un polvo. Se pretende medir la facilidad con la que el sólido se pone en movimiento y la velocidad con la que fluye.

Este ensayo se realiza utilizando un embudo con las dimensiones establecidas en la Real Farmacopea Española 3ª Edición, al cual se le bloquea su orificio inferior y en el que se introducen 100 g de la sustancia a examinar, sin compactar. A continuación, se destapa el orificio inferior y se mide el tiempo necesario para que fluya un cierto volumen (flujo volumétrico) o masa (flujo gravimétrico) del mismo. El ensayo se realiza por triplicado.

Se establece los siguientes valores para la velocidad de flujo (*Tabla 4*):

<i>Velocidad de Flujo</i>	<i>Fluidez</i>
>10 g/s	Adecuada
<10 g/s	No adecuada

Tabla 4. Clasificación de las propiedades de flujo según la velocidad de flujo.

4.3 CARACTERIZACIÓN DEL FÁRMACO Y EXCIPIENTES.

4.3.1 Espectrofotometría UV-Visible.

Para la determinación de Zinc se ha puesto a punto un método de cuantificación 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, 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.

Además se estudió la precisión de esta técnica analítica tanto intradía como interdía, realizando medidas de la disolución madre de concentración 50 ppm.

Respecto al estudio de exactitud del método, se llevó a cabo cuantificando por triplicado distintas disoluciones del fármaco de concentraciones comprendidas en el intervalo en que se evaluó la linealidad del método.

4.3.2 Calorimetría diferencial de barrido.

Mediante esta técnica se obtienen termogramas que ponen de manifiesto la existencia de procesos físicos endotérmicos, tales como la fusión o la desolvatación, y procesos exotérmicos, principalmente debidos a fenómenos de degradación.

El equipo utilizado para este estudio, *DSC 131 Setaram*, está compuesto por un horno, una unidad control de temperatura y el software correspondiente. Las muestras en estudio, con un peso aproximado de 10 mg, se pesan en una balanza de precisión (*Sartorius LE225-D, Alemania*) encapsuladas en pocillos de aluminio perforados de 40 μ L de capacidad. Se someten a un barrido con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, en un intervalo de temperaturas

comprendido entre 30° y 350°C. Una vez concluido el calentamiento y posterior bajada de temperatura, hasta alcanzar de nuevo la temperatura ambiente, se procesa los datos obtenidos con el software.

El empleo de esta técnica permite caracterizar los diferentes componentes desde el punto de vista térmico, así como estudiar el comportamiento de las mezclas físicas del fármaco con los distintos excipientes, con el fin de comprobar la inexistencia de problemas de incompatibilidades fisicoquímicas. Las mezclas físicas se prepararon en proporción 1:1, al ser ésta la más adecuada por aumentar la posibilidad de que se detecte una posible interacción física o química (Holgado *et al*, 1990).

4.3.3 Estudio de solubilidad acuosa y gástrica.

La ecuación de Noyes-Whitney (Wadke y Jacobson, 1981) indica que la velocidad de disolución de un sólido en el medio de disolución depende, entre otros factores, de la solubilidad del mismo en ese medio.

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot A \cdot (C_s - C_t)}{h}$$

siendo,

dC / dt : velocidad de disolución

D : coeficiente de difusión

A : superficie de soluto en contacto con el medio de disolución

C_s : concentración de saturación

C_t : concentración de soluto en el medio de disolución en un tiempo t

h : espesor de la capa de difusión

Dada la importancia de este parámetro, se procedió a determinar la solubilidad experimental del fármaco Acetato de Zinc.

Para el cálculo de solubilidad en medio acuoso se adiciona fármaco en exceso a un volumen fijo de agua purificada (50 mL) bajo agitación (*Agitador VWR, VMS-C4*) y se mantiene así durante 7 días a una temperatura de 35°-37° C. Transcurrido este tiempo, se filtra adecuadamente (*Chromafil Xtra PET-45/25 0,45 μm*), se diluye la solución hasta valores capaces de ser medidos por espectrofotometría UV-Visible y finalmente poder determinar la concentración en fármaco de esa disolución.

En el cálculo de la solubilidad en medio gástrico (pH 1,2) se realiza con el mismo proceder que en medio acuoso, exceptuando que el medio en el que se añade el fármaco debe ser preparado previamente a través de unas tablas (Tampón 23: Clacrk / LUBS´S potasium chloride-hydrochloric acid) donde nos indica la manera de obtener el medio al pH seleccionado.

Según las tablas, para obtener un medio de pH 1,2 necesitamos:

$$25 \text{ mL A} + 32,25 \text{ mL B} \rightarrow 100 \text{ mL}$$

siendo,

$$\text{A} = 0,2 \text{ N KCl (14,9 g/L)}$$

$$\text{B} = 0,2 \text{ N HCl}$$

Por tanto para obtener 50 mL de pH 1,2 necesitamos: 0,18625 g de KCl y 0,267 mL de HCl 37% y llevarlos a 50 mL de agua destilada.

Se establece los siguientes valores para la solubilidad de forma cualitativa de un fármaco respecto a la cantidad de disolvente necesario (Real Farmacopea Española 3ª Edición, 2005) (*Tabla 5*):

Término	Cantidad aproximada de disolvente
Muy soluble	<1 parte
Libremente soluble	1-10 partes
Soluble	10-30 partes
Poco soluble	30-100 partes
Ligeramente soluble	100-1.000 partes
Muy ligeramente soluble	1.000-10.000 partes
Prácticamente insoluble o insoluble	>10.000 partes

Tabla 5. Clasificación de las solubilidades de forma cualitativa.

Una vez obtenidos los resultados en ambos medios, se estudia la influencia del pH en el fármaco.

4.3.4 Densidad real del fármaco y los excipientes.

El cálculo de la densidad real del fármaco y de los excipientes se llevó a cabo por picnometría, utilizando un picnómetro de Helio (*Quantachrome Instruments. Pentapyc 5200e. Automatic Density Analyzer*) que basa su determinación por la inyección de helio a una cantidad de polvo a analizar, en nuestro caso el fármaco Acetato de Zinc y los excipientes Carbopol, Methocel y Ethocel; obteniendo sus distintas densidades. La cantidad de polvo que se utiliza debe encontrarse libre de humedad y en una cantidad de unos 10 g para poder tener una determinación fiable.

El equipo realiza la determinación por triplicado para cada compuesto.

4.4 MEZCLADO.

Los distintos componentes se pesaron en una balanza de precisión (*Sartorius AG Germany LE225D*) y se elaboraron 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.

4.5 ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.

Las distintas mezclas obtenidas fueron sometidas 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.

4.6 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO COMO MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN.

Para efectuar la validación del método espectrofotométrico ha sido estudiada su linealidad, precisión y exactitud.

La linealidad y precisión de esta técnica analítica se realizó tanto con medidas intradía como interdía de la disolución madre de concentración 50 ppm.

Respecto al estudio de exactitud del método, se llevó a cabo cuantificando por triplicado distintas disoluciones del fármaco de concentraciones comprendidas en el intervalo en que se evaluó la linealidad del método.

Linealidad intradía.

Se procedió a establecer la linealidad del método mediante una recta de calibrado.

Se realizaron 4 repeticiones de 5 disoluciones de Zinc: 2 ppm; 1,5 ppm; 1 ppm; 0,5 ppm y 0,25 ppm; durante un día y se prepararon 5 matraces de 25 mL a los que se le añadió, a cada uno, 1,5 mL de disolución reactiva de Zincon y 5 mL de disolución tampón pH 9. Después se le añadió distintas cantidad de la disolución patrón de Zinc 50 ppm, de la siguiente forma:

- 1 mL de disolución patrón de Zinc 50 ppm para obtener una dilución 2 ppm.
- 0,75 mL de disolución patrón de Zinc 50 ppm para obtener una dilución 1,5 ppm.
- 0,5 mL de disolución patrón de Zinc 50 ppm para obtener una dilución 1 ppm.
- 0,25 mL de disolución patrón de Zinc 50 ppm para obtener una dilución 0,5 ppm.
- 0,125 mL de disolución patrón de Zinc 50 ppm para obtener una dilución 0,25 ppm.

Todos ellos se mezclaron en ultrasonido (*Ultrasons J.P. Select*) para tener una disolución homogénea.

Estos 5 matraces fueron medidos en cubeta de cuarzo de 2 mL a las 10h, 13h, 16h y 19h en el espectrofotómetro UV-Visible (*Agilent 8453*) a 625 nm, realizándose por triplicado y sin apagar el equipo.

Se midió el pH en cada una de esas horas para comprobar que la disolución tampón mantenía las disoluciones a pH 9, mediante un pH-metro (*CRISON pH-meter BASIC 20+*).

De este modo se obtuvo la ecuación de una recta en la que podía extrapolar las distintas absorbancias obtenidas de muestras de concentración de Zinc desconocida, para saber la cantidad de fármaco presente en el medio.

Linealidad interdía.

En este caso se procedió a hacer 5 disoluciones de Zinc: 2 ppm; 1,5 ppm; 1 ppm; 0,5 ppm y 0,25 ppm durante 5 días.

Este ensayo se realizó de la misma forma que la linealidad intradía, pero se medían los 5 matraces preparados durante 5 días a la misma hora y con el apagado del espectrofotómetro UV-Visible (*Agilent 8453*).

Se estuvo midiendo el pH de las distintas disolución todos los días para comprobar que el pH se mantenía en 9, mediante pH-metro.

Se realizaron todas las mediciones por triplicado.

Precisión intradía.

Para la realización de este ensayo se realizaron 20 repeticiones de una disolución de 1,5 ppm de Zinc durante un día. Posteriormente con todos los datos obtenidos se calculó su recuperación media, desviación estándar y su coeficiente de variación.

Para la preparación de dicha disolución, se introdujo en un matraz de 100 mL: 3 mL de la disolución de Zinc anteriormente preparada de 50 ppm, 6 mL de disolución reactiva de Zincon y 20 mL de disolución tampón pH 9; enrasando hasta los 100 mL con agua destilada y agitando con ultrasonido (*Ultrasons J.P. Select*).

Esta concentración de 1,5 ppm es adecuada para ser medida en el espectrofotómetro UV-Visible (*Agilent 8453*).

Se tomaron 5 muestras y se midieron en el espectrofotómetro UV-Visible (*Agilent 8453*) por triplicado a una amplitud de ondas de 625 nm a las 10h, 13h, 16h y 19h; todo ello sin apagar el equipo.

Se midió el pH con el pH-metro en cada una de esas horas para comprobar que la disolución tampón era capaz de controlar la reacción a pH 9.

Precisión interdía.

Esta prueba consistió en realizar 5 repeticiones de una disolución de 1,5 ppm de Zinc durante 4 días. Posteriormente con los datos obtenidos se calculó su recuperación media, desviación estándar y su coeficiente de variación.

Se realizó de la misma forma que el anterior ensayo, pero se midieron las muestras a la misma hora del día y apagando el equipo entre un día y otro.

Se estuvo midiendo el pH de la disolución de 1,5 ppm todos los días para comprobar que el pH se mantiene en 9.

Se realizaron todas las mediciones por triplicado.

Exactitud.

Para obtener la exactitud del método se utilizaron 5 matraces de 25 mL con las mismas concentraciones de Zinc que en los anteriores casos, los cuales se midieron 4 veces en el espectrofotómetro UV-Visible (*Agilent 8453*) a 625 nm por triplicado. Antes de la medición se comprobó con el pH-metro que las disoluciones tenían un pH cercano a 9.

Al igual que en los casos anteriores, se calculó la recuperación media, desviación estándar y el coeficiente de variación con todos los datos obtenidos.

4.7 ENSAYOS DE COMPRIMIDOS.

4.7.1 Características externas.

Se ha determinado el aspecto externo de los comprimidos observando visualmente su brillo, color, homogeneidad y existencia de roturas o erosión.

4.7.2 Peso.

El control de la homogeneidad de peso se ha llevado a cabo a todos los comprimidos por lote, pesando individualmente cada uno en una balanza de precisión (*Sartorius AG Germany LE225D*).

4.7.3 Diámetro y altura.

La medida de este parámetro se ha determinado con un calibre electrónico digital (*Electronic digital Caliper*) con un rango de error de 0,001 mm.

El ensayo se realizó sobre 18 comprimidos por lote.

4.8 ESTUDIO DE POROSIDAD.

El estudio de la porosidad se llevó a cabo a partir de los datos recogidos de los pesos y dimensiones de altura y diámetro de los

comprimidos estudiados, además de las densidades reales del fármaco y excipientes, utilizando las siguientes ecuaciones (Castellanos *et al.*, 2009):

% Porosidad Inicial:

$$\%P_i = \frac{V_t - (W \cdot \%Fco / \rho_{Fco}) - (W \cdot \%Exc1 / \rho_{Exc1}) - (W \cdot \%Exc2 / \rho_{Exc2})}{V_t}$$

% Porosidad total:

$$\%P_t = \frac{V_t - (W \cdot \%Exc1 / \rho_{Exc1}) - (W \cdot \%Exc2 / \rho_{Exc2})}{V_t}$$

siendo,

V_t : Volumen total del comprimido en cm^3 .

W : Peso total del comprimido en g.

$\%Fco$: Porcentaje en tanto por uno del fármaco.

$\%Exc1$ y $\%Exc2$: Porcentaje en tanto por uno del excipiente 1 y 2.

ρ_{Fco} : Densidad del fármaco en g/mL.

ρ_{Exc1} y ρ_{Exc2} : Densidad del excipiente 1 y 2 en g/mL.

La porosidad inicial de matrices hidrófilas por encima de los valores de 20% tiene una importante influencia en el umbral de percolación, así como en el establecimiento de la barrera de gel responsable de la liberación controlada (Castellanos *et al.* 2009).

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

Los ensayos de liberación de los comprimidos se han llevado tanto en medio acuoso como en 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 llevaba a cabo mediante las tablas de Clark / LUBS'S potassium chloride-hydrochloric acid, donde nos indica la manera de obtener el medio al pH seleccionado. En este caso como necesitamos una gran cantidad de medio, se formula para preparar 10 L de medio, necesitando 37,25 g de KCl y 53,41 mL de HCl 37% y llevarlos a 10 L de agua destilada.

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

Para realizar el ensayo los vasos de liberación eran llenados con el medio correspondiente, agua destilada o medio gástrico, gracias a una probeta calibrada de 1 L, hasta enrasar 900 mL.

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 $0,45\ \mu\text{m}$ (*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; 8h y 24h.

En total se obtenían 21 tubos de ensayos con las distintas muestras tomadas en los tiempos marcados y se procedió a la determinación de Zinc presente en el medio.

En el tiempo que transcurre entre las extracciones, se van preparando 21 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 enrasa con agua destilada. Cada matraz se marca, al igual que los tubos de ensayos, para poder identificar en cada momento a que muestra correspondía cada tiempo de liberación.

Una vez dispuesto 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 y se obtienen las concentraciones de Zinc presentes en el matraz. Lo único que queda para poder determinar la cantidad de Zinc liberado por el sistema dentro del vaso de liberación, es hacer una regresión de la dilución del sistema.

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 en 24 horas con una única dosis.

4.9.1.1 Perfiles cinéticos.

Se realizó el estudio de la cinética de las curvas obtenidas, mediante la aplicación de diversos modelos matemático-cinéticos.

Los modelos cinéticos estudiados se indican a continuación:

Modelo de orden cero. Establece la existencia de relación lineal entre la fracción liberada y el tiempo (Nernst y Brunner, 1904).

$$Q = K_0 \cdot t$$

donde, Q es la cantidad de fármaco liberado; K_0 es la constante de velocidad de orden cero y t el tiempo de liberación.

Modelo de Higuchi (1963). La cantidad de sustancia activa liberada es una función lineal de la raíz cuadrada del tiempo.

$$Q = K \cdot t^{1/2}$$

donde, Q es la cantidad de fármaco liberado; K es la constante de velocidad de Higuchi y t el tiempo de liberación.

Ecuación de Korsmeyer (1983). Mediante el estudio del exponente de difusión (n) es posible conocer el tipo de mecanismo por el cual transcurre la liberación del fármaco para describir la cinética y el mecanismo de liberación.

$$Q = K \cdot t^n$$

donde, Q es la cantidad de fármaco liberado; K es la constante cinética; t el tiempo de liberación y n el exponente difusional.

Se diferencian tres tipos de mecanismos de acuerdo con el valor de n para comprimidos cilíndricos:

- *Liberación Fickiana (difusional):* $n = 0,45$.
- *Liberación no-Fickiana o anómala (hinchamiento, difusión y erosión):* $n = 0,45-0,89$.

- *Transporte Caso II (orden cero):* $n = 0,89$.

Por otro lado, cabe destacar que existen diferentes valores de exponente según la geometría del sistema (cilindro, película o esfera) (Ritger y Peppas, 1987).

Ecuación de Peppas y Sahlin (1989). En este modelo, la liberación del fármaco desde matrices hidrófilas es descrito por dos mecanismos: la difusión a través de la capa de gel y la relajación de las cadenas del polímero. El primer término de la ecuación hace referencia al mecanismo de transporte difusional a través de la capa de gel formada y el segundo término hace referencia al mecanismo de transporte a través de las cadenas de polímero que se están relajando (gel incipiente). El hecho de que contribuya un término más que otro depende de la solubilidad del fármaco y de la velocidad con la que se establezca la capa de gel.

$$Q = K_d \cdot t^m + K_r \cdot t^{2m}$$

donde, Q es la cantidad de fármaco liberado; K_d es la constante difusional; K_r es la constante de relajación; t el tiempo de liberación y m el exponente difusional que depende de la razón de aspecto del sistema en estudio.

4.9.1.2 Factor de similitud f_2 .

Para determinar la similitud entre los perfiles de liberación obtenidos en medio acuoso y gástrico (pH 1,2), se compararon mediante el factor de similitud f_2 calculado por la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left(\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (R-T)^2}{n}}} \right)$$

El cálculo de f_2 se realiza con el porcentaje de fármaco disuelto a cada tiempo (R = referencia y T = problema).

El intervalo de valores que puede tomar f_2 va desde 0 a 100. A mayor similitud entre los perfiles, mayor será el valor que tomará f_2 . Así pues dos perfiles idénticos tendrá un valor de f_2 igual a 100, aunque en una situación real, debido a las posibles variaciones existentes en el mismo lote, en los perfiles de disolución no se espera obtener un valor de f_2 de 100, sino un valor cercano a 100 (Vinod *et al.*, 1998).

Cuando f_2 toma valores entre 50 y 100 se considera que los perfiles son similares (Biofarmacia y Farmacocinética, 2008).

4.10 ESTUDIO DE HINCHAMIENTO Y EROSIÓN.

El estudio de hinchamiento y erosión se ha llevado a cabo con el mismo aparato de disolución (*Sotax CH-4123 Allschwil/Basel*) que se utilizó para los ensayos de liberación, ajustado a $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ y empleando el método de paleta y cestillo, descrito por la USP 32 como método de paleta con dispositivo de sumersión alternativo donde introducir los comprimidos a ensayar, a 100 r.p.m. y 900 mL de medio gástrico (pH 1,2). Los cestillos son de acero inoxidable y un tamiz de malla número 40, suficiente para liberar los comprimidos y mantenerlos en el lugar deseado. Estos cestillos se mantuvieron a 2 cm por encima de la paleta mediante un soporte metálico a través de una abertura que posee el propio aparato.

Antes de comenzar el ensayo se realizó la medición de la altura y el diámetro de los comprimidos a ensayar con un calibre electrónico digital (*Electronic digital Caliper*) y se pesó en una balanza de precisión (*Sartorius LE225-D, Alemania*) los cestillos utilizados y los comprimidos.

Posteriormente se realizó el ensayo de los comprimidos para los tiempos seleccionados. Una vez transcurrido el tiempo, se sacaron del aparato de disolución en sus respectivos cestillos, quitando el exceso de medio usando papel de filtro y se pesaron en la balanza de precisión, el comprimido junto al cestillo, evitando de esta forma, manipular los comprimidos.

Los cestillos con los comprimidos hidratados fueron fotografiados para estudiar las variaciones de tamaño, a través del programa fotográfico ImageJ®, tomando como referencia el diámetro del cestillo. De este modo se determinaría el grosor de la capa de gel que forman los comprimidos.

A continuación, los cestillos junto a los comprimidos hidratados se desecan mediante liofilización (liofilizador *Telstar Cryodos*). Una vez transcurrido 24 horas de liofilización, se vuelven a pesar los cestillos con los comprimidos desecados.

Para el cálculo del porcentaje de hinchamiento y erosión de los comprimidos por gravimetría, se utilizaron las siguientes ecuaciones (Matharu *et al.*, 2011):

$$\% \text{ Hinchamiento} = \frac{(P_1 - P_0)}{P_0} \cdot 100$$

$$\% \text{ Erosión} = \frac{(P_0 - P_2)}{P_0} \cdot 100$$

siendo,

P_0 : Peso en gramos del comprimido inicialmente.

P_1 : Peso en gramos del comprimido hidratado.

P_2 : Peso en gramos del comprimido liofilizado o desecado.

4.11 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO.

Para realizar esta técnica, las muestras seleccionadas son fijadas a unos portamuestras metálicos mediante una cinta de doble cara de carbono conductora de electrones y se le somete al recubrimiento de una fina capa de material conductor de electricidad como es el oro, mediante una cámara Edwards (*Sputtering. Edwards. Scancoat Six*). Este recubrimiento es una etapa clave para el estudio por microscopía electrónica, ya que las imágenes que se perciben por parte del microscopio electrónico de barrido (*Philips, mod. XL 30 (2)*) son consecuencia de la emisión de electrones que interactúan con los átomos de la muestra. Estas señales son detectadas y procesadas por el equipo del microscopio dando información acerca de la topografía y la composición de la muestra.

Estas señales serán captadas por dos tipos de detectores: SE (detector de electrones secundarios) que proporciona una imagen tridimensional de la superficie del comprimido y por BSE (detector de electrones retrodispersos) que ofrece una imagen bidimensional del comprimido pero con la ventaja de incluir mayor información sobre la naturaleza de las sustancias analizadas, debido a que los electrones poseen una mayor capacidad de penetración. Además el equipo da la posibilidad de combinar ambos detectores en el porcentaje que se desee, para obtener una imagen con ambas características.

Mediante esta técnica se ha caracterizado morfológicamente los polvos del fármaco y de los excipientes, además del aspecto físico que presentan los comprimidos seleccionados, antes y después de ser liberado en medio gástrico (pH 1,2) y liofilizados.

4.12 TRATAMIENTO DE LOS DATOS.

El procesamiento matemático de los datos obtenidos de los diferentes ensayos estudiados, se realizó con el programa estadístico Microsoft Office Excel 2010[®].

Para el proceso de liberación se realizó el ajuste cinético de los perfiles a diferentes modelos cinético-matemáticos: orden cero, ecuación de Higuchi, ecuación de Korsmeyer y ecuación de Peppas y Sahlin, mediante el programa estadístico SYSTAT[®].

En el caso de la determinación del hinchamiento y erosión de los comprimidos mediante las variaciones de tamaño, se utilizó el programa fotográfico ImageJ[®] 1.46 (Wayne Rasband – National Institutes of Health, USA).



RESULTADOS

5 RESULTADOS.

5.1 ESTUDIO GRANULOMÉTRICO DEL FÁRMACO Y DE LOS EXCIPIENTES.

5.1.1 Tamización.

5.1.1.1 Tamización del Acetato de Zinc.

Para determinar su distribución de tamaño y el tamaño medio de partícula, se tamizaron 50 g de Acetato de Zinc y se representó mediante un histograma de frecuencia de distribución de tamaño (*Figura 42*) y un histograma de frecuencia acumulada de tamaño (*Figura 43*).

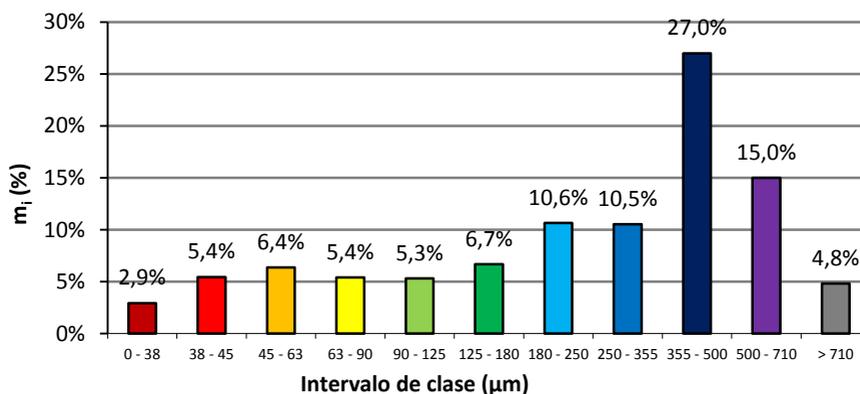


Figura 42. Histograma de frecuencia de distribución de tamaño para 50 g Acetato de Zinc.

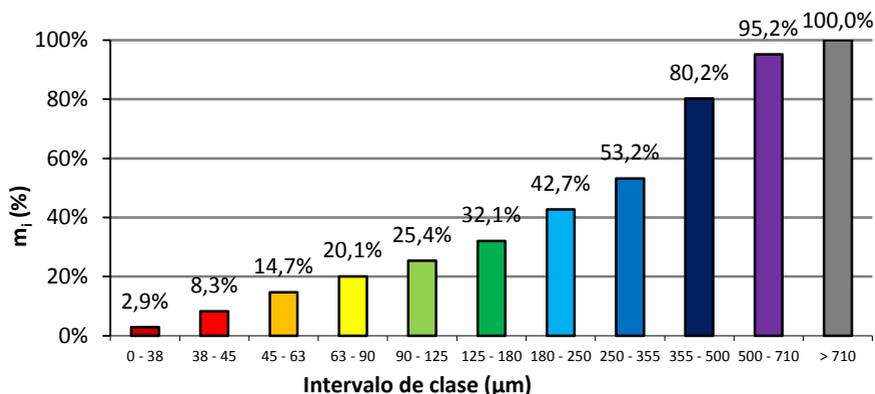


Figura 43. Histograma de frecuencia acumulada para la distribución de tamaño para 50 g Acetato de Zinc.

Se obtuvo una distribución bimodal debido a que el polvo fue sometido a una trituración. Algunas de las partículas más gruesas de la población no triturada permanecen intactas y producen una moda hacia las partículas de mayor tamaño, mientras que las partículas fracturadas tienen una nueva moda que aparece en una posición inferior en el intervalo de tamaños (Aulton, 2004).

Posteriormente se calculó para cada marca de clase o valor medio del intervalo de clase, mediante las fórmulas descritas en el apartado de Métodos, el tamaño medio de partícula, la varianza, la desviación estándar y el coeficiente de variación, todo ellos recogidos en la *Tabla 6*.

Parámetro	Valor
Tamaño medio de partícula	321,18 µm
Varianza	51553,56
Desviación estándar	227,05
Coficiente de variación (%)	70,69

Tabla 6. Valor medio del intervalo de clase en 50g de Acetato de Zinc.

5.1.1.2 Tamización del Carbopol.

Se ha llevado a cabo la tamización de 200 g de Carbopol con el fin de separar las partículas según su tamaño. Dicha tamización se

representa mediante un histograma de frecuencia de distribución de tamaño (*Figura 44*) y frecuencia acumulada de tamaño (*Figura 45*).

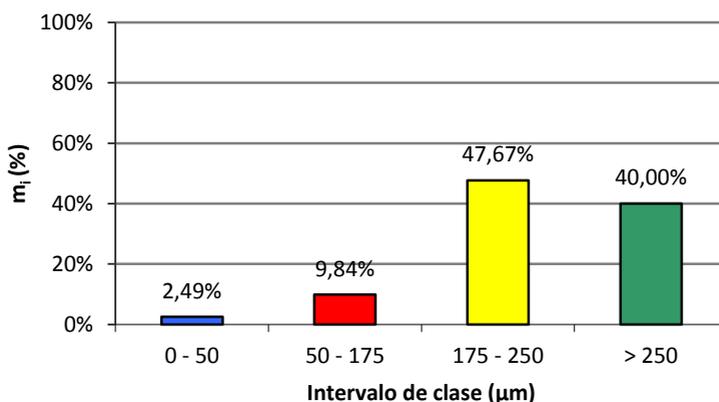


Figura 44. Histograma de frecuencia de distribución de tamaño para Carbopol.

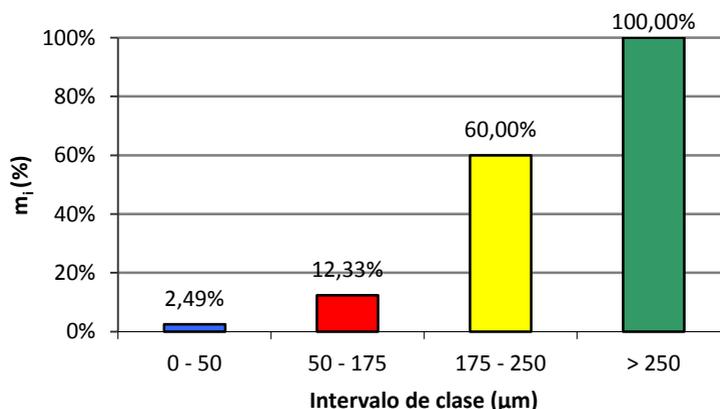


Figura 45. Histograma de frecuencia acumulada para la distribución de tamaño para Carbopol.

Posteriormente se calculó el tamaño medio de partícula, la varianza, la desviación estándar y el coeficiente de variación (*Tabla 7*).

Parámetro	Valor
Tamaño medio de partícula	213,00 µm
Varianza	2432,85
Desviación estándar	49,32
Coficiente de variación (%)	23,16

Tabla 7. Valor medio del intervalo de clase de Carbopol.

5.1.1.3 Tamización del Methocel.

Se ha llevado a cabo la tamización de 300 g de Methocel, con el fin de separar las partículas según su tamaño. Dicha tamización se representa mediante un histograma de frecuencia de distribución de tamaño (Figura 46) y un histograma de frecuencia acumulada de tamaño (Figura 47).

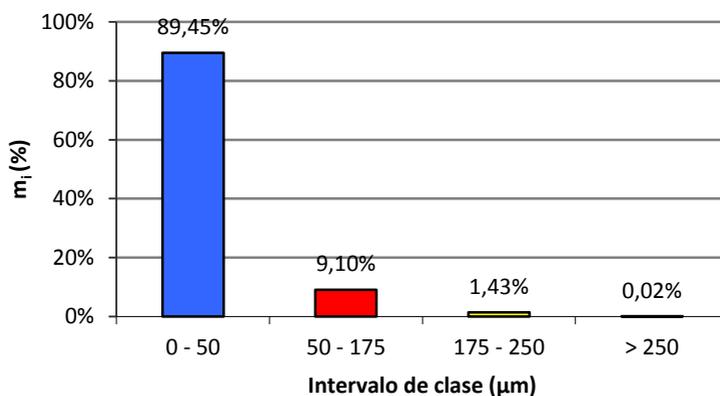


Figura 46. Histograma de frecuencia de distribución de tamaño para Methocel.

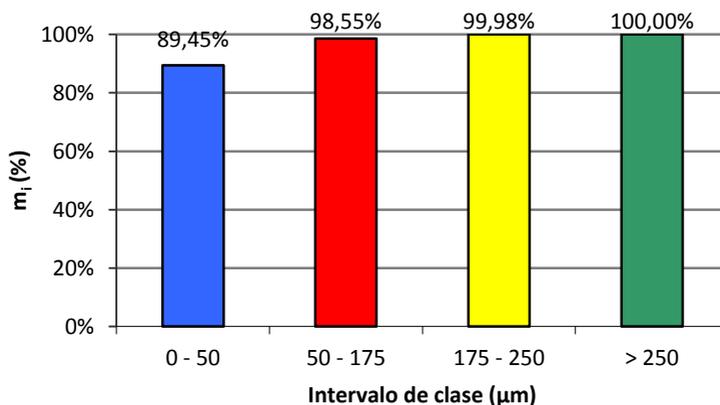


Figura 47. Histograma de frecuencia acumulada para la distribución de tamaño para Methocel.

Posteriormente se calculó el tamaño medio de partícula, la varianza, la desviación estándar y el coeficiente de variación (Tabla 8).

Parámetro	Valor
Tamaño medio de partícula	35,68 μm
Varianza	1098,53
Desviación estándar	33,14
Coefficiente de variación (%)	92,88

Tabla 8. Valor medio del intervalo de clase de Methocel.

5.1.1.4 Tamización del Ethocel.

Se ha llevado a cabo la tamización de 300 g de Ethocel, al igual que en el caso anterior, con el fin de separar las partículas según su tamaño. Dicha tamización se representa mediante un histograma de frecuencia de distribución de tamaño (*Figura 48*) y un histograma de frecuencia acumulada de tamaño (*Figura 49*).

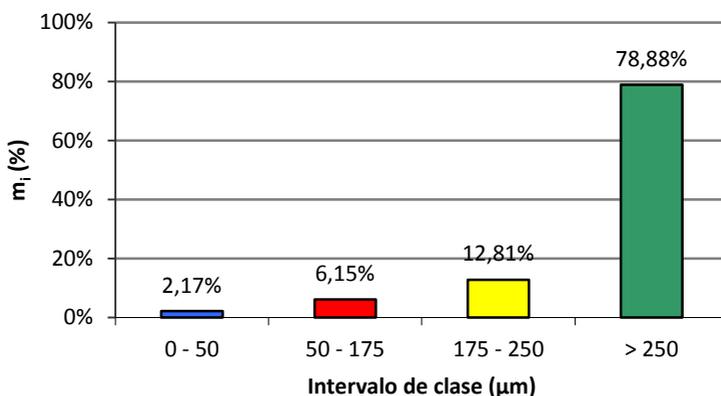


Figura 48. Histograma de frecuencia de distribución de tamaño para Ethocel.

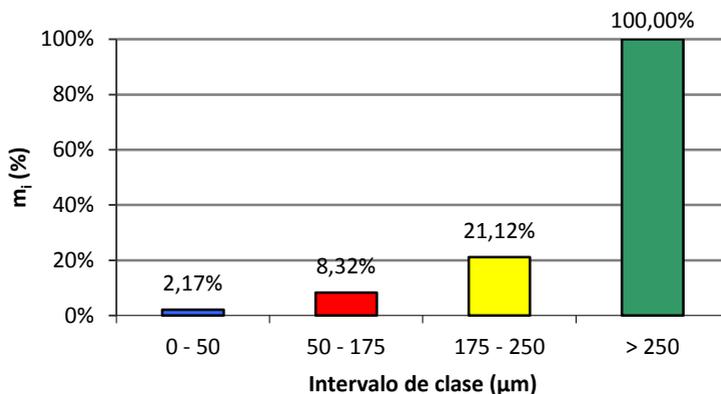


Figura 49. Histograma de frecuencia acumulada para la distribución de tamaño para Ethocel.

Posteriormente se calculó el tamaño medio de partícula, la varianza, la desviación estándar y el coeficiente de variación (*Tabla 9*).

Parámetro	Valor
Tamaño medio de partícula	231,87
Varianza	2118,42
Desviación estándar	46,03
Coeficiente de variación (%)	19,85

Tabla 9. Valor medio del intervalo de clase de Ethocel.

5.2 ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS DEL FÁRMACO Y DE LOS EXCIPIENTES.

5.2.1 Ángulo de reposo.

5.2.1.1 Ángulo de reposo del Acetato de Zinc.

El ensayo se ha llevado a cabo de la forma indicada en el apartado de Métodos y los datos obtenidos están recogidos en la *Tabla 10*.

Ensayo	Peso (g)	D₁ (cm)	D₂ (cm)	D (cm)	r (cm)	h (cm)	α (°)
1	6,42	4,6	4,7	4,65	2,325	2,0	40,70
2	7,11	4,7	4,8	4,75	2,375	2,0	40,10
3	7,58	4,8	4,9	4,85	2,425	2,0	39,51
4	8,20	4,8	5,0	4,90	2,450	2,0	39,23
5	8,09	5,0	5,2	5,10	2,550	2,0	38,11
Media	7,48	4,78	4,92	4,85	2,425	2,0	39,53

Tabla 10. Ángulo de reposo para Acetato de Zinc.

Como se puede observar, el valor medio del ángulo de reposo es 39,53° por lo que se puede establecer que las propiedades de flujo del fármaco son adecuadas, no necesitando ayuda para que fluya.

5.2.1.2 Ángulo de reposo del Carbopol.

El ensayo se ha llevado a cabo de la forma indicada en el apartado de Métodos y los datos obtenidos están recogidos en la *Tabla 11*.

Ensayo	Peso (g)	D₁ (cm)	D₂ (cm)	D (cm)	r (cm)	h (cm)	α (°)
1	5,88	5,3	5,5	5,40	2,700	2,0	36,53
2	6,53	5,3	5,4	5,35	2,675	2,0	36,78
3	5,28	5,2	5,2	5,20	2,600	2,0	37,57
4	6,62	5,2	5,4	5,30	2,650	2,0	37,04
5	5,06	5,1	5,3	5,20	2,600	2,0	37,57
Media	5,87	5,22	5,36	5,29	2,645	2,0	37,10

Tabla 11. Ángulo de reposo para Carbopol.

Como se puede observar, el valor medio del ángulo de reposo es 37,10° por lo que se puede establecer que las propiedades de flujo del excipiente son adecuadas, no necesitando ayuda para que fluya.

5.2.1.3 Ángulo de reposo del Methocel.

El ensayo se ha llevado a cabo de la forma indicada en el apartado de Métodos. Los datos obtenidos están recogidos en la *Tabla 12*.

Ensayo	Peso (g)	D₁ (cm)	D₂ (cm)	D (cm)	r (cm)	h (cm)	α (°)
1	2,53	4,2	4,4	4,30	2,150	2,0	42,93
2	2,02	3,9	4,1	4,00	2,000	2,0	45,00
3	2,84	4,4	4,7	4,55	2,275	2,0	41,32
4	2,65	4,5	4,2	4,35	2,175	2,0	42,60
5	2,00	4,0	4,3	4,15	2,075	2,0	43,95
Media	2,41	4,20	4,34	4,27	2,135	2,0	43,16

Tabla 12. Ángulo de reposo para Methocel.

Como se puede observar, el valor medio del ángulo de reposo es 43,16° por lo que se puede establecer que las propiedades de flujo del excipiente son aceptables, pudiendo demorarse.

5.2.1.4 Ángulo de reposo del Ethocel.

El ensayo se ha llevado a cabo de la forma indicada en el apartado de Métodos. Los datos obtenidos están recogidos en la *Tabla 13*.

Ensayo	Peso (g)	D₁ (cm)	D₂ (cm)	D (cm)	r (cm)	h (cm)	α (°)
1	5,59	5,9	6,1	6,00	3,000	2,0	33,69
2	5,46	5,9	5,8	5,85	2,925	2,0	34,36
3	6,45	6,1	6,1	6,10	3,050	2,0	33,25
4	5,66	5,8	6,1	5,95	2,975	2,0	33,91
5	5,61	5,7	5,9	5,80	2,900	2,0	34,59
Media	5,75	5,88	6,00	5,94	2,970	2,0	33,96

Tabla 13. Ángulo de reposo para Ethocel.

Como se puede observar, el valor medio del ángulo de reposo es 33,96° por lo que se puede establecer que las propiedades de flujo del excipiente son buenas.

5.2.2 Densidad aparente antes de sedimentar y densidad aparente después de sedimentar o apelmazada.

5.2.2.1 Densidad aparente antes y después de sedimentar del Acetato de Zinc.

Para el cálculo de estas dos propiedades se ha utilizado una probeta de 250 mL. La densidad aparente se calcula como se indicó anteriormente, dividiendo la masa de polvo entre el volumen ocupado por éste, sin compactar.

Posteriormente se somete al polvo a 500 y 1250 percusiones y al ser la diferencia entre ambos menor de 2 mL, el volumen así obtenido es el volumen apelmazado.

Los valores de V_{500} , V_{1250} y densidad aparente se calculan por el procedimiento expuesto en el correspondiente apartado de Material y Métodos y los resultados obtenidos se muestran en la *Tabla 14*.

Medida	Masa empleada (g)	$V_{inicial}$ (mL) V_0	$V_{500\ golpes}$ (mL)	$V_{1250\ golpes}$ (mL) V_f	ρ_0 (g/mL)	ρ_a (g/mL)
1	100,3000	127,0	95,0	94,0	0,79	1,07
2	100,0049	125,0	94,5	93,5	0,80	1,07
3	100,0020	124,5	95,5	94,0	0,80	1,06
Media	100,1023	125,5	95,00	93,83	0,80	1,07

Tabla 14. Densidad apelmazada para Acetato de Zinc.

5.2.2.2 Densidad aparente antes y después de sedimentar del Carbopol.

Para el cálculo de estas dos propiedades se ha utilizado una probeta de 250 mL. La densidad aparente se calcula como se indicó anteriormente, dividiendo la masa de polvo entre el volumen ocupado por éste, sin compactar.

Posteriormente se somete al polvo a 500 y 1250 percusiones y al ser la diferencia entre ambos mayor de 2 mL, se realizaron otras 1250 percusiones, obteniéndose así el volumen apelmazado.

Los valores de V_{500} , V_{1250} , V_{2500} y densidad aparente se calculan por el procedimiento expuesto en el correspondiente apartado de Material y Métodos y los resultados obtenidos se muestran en la *Tabla 15*.

Medida	Masa empleada (g)	$V_{inicial}$ (mL) V_0	V_{500} (mL)	V_{1250} (mL)	V_{2500} (mL) V_f	ρ_0 (g/mL)	ρ_a (g/mL)
1	50,0260	128,0	107,0	102,0	100,5	0,39	0,50
2	50,0150	131,0	106,5	102,0	100,5	0,38	0,50
3	50,0250	127,5	105,0	101,0	100,0	0,39	0,50
Media	50,0220	128,83	106,17	101,67	100,33	0,39	0,50

Tabla 15. Densidad apelmazada para Carbopol.

5.2.2.3 Densidad aparente antes y después de sedimentar del Methocel.

El cálculo de estas dos propiedades se ha realizado de la misma forma que en el caso anterior. Se ha sometido al polvo a 500 y 1250 percusiones y al igual que con el Carbopol, la diferencia entre ambos fue mayor de 2 mL, con lo que se realizaron otras 1250 percusiones, obteniéndose así el volumen apelmazado.

Los valores de V_{500} , V_{1250} , V_{2500} y densidad aparente se calculan por el procedimiento expuesto en el correspondiente apartado de Material y Métodos y los resultados obtenidos se muestran en la *Tabla 16*.

Medida	Masa empleada (g)	V_{inicial} (mL) V₀	V₅₀₀ (mL)	V₁₂₅₀ (mL)	V₂₅₀₀ (mL) V_f	ρ₀ (g/mL)	ρ_a (g/mL)
1	50,0070	163,5	108,0	104,5	103,0	0,31	0,49
2	50,0110	164,5	109,0	105,0	102,5	0,30	0,49
3	50,0090	165,0	108,5	104,5	102,5	0,30	0,49
Media	50,0090	164,33	108,5	104,67	102,67	0,30	0,49

Tabla 16. Densidad apelmazada para Methocel.

5.2.2.4 Densidad aparente antes y después de sedimentar del Ethocel.

Para el cálculo de estas dos propiedades se ha utilizado una probeta de 250 mL. La densidad aparente se calcula como se indicó anteriormente, dividiendo la masa de polvo entre el volumen ocupado por éste, sin compactar.

Posteriormente se somete al polvo a 500 y 1250 percusiones y al ser la diferencia entre ambos menor de 2 mL, el volumen así obtenido es el volumen apelmazado.

Los valores de V₅₀₀, V₁₂₅₀ y densidad aparente se calculan por el procedimiento expuesto en el correspondiente apartado de Material y Métodos y los resultados obtenidos se muestran en la *Tabla 17*.

Medida	Masa empleada (g)	V_{inicial} (mL) V₀	V_{500 golpes} (mL)	V_{1250 golpes} (mL) V_f	ρ₀ (g/mL)	ρ_a (g/mL)
1	50,0060	148,0	120,5	119,5	0,34	0,42
2	50,0010	149,0	121,0	120,0	0,34	0,42
3	50,0000	147,5	121,5	119,5	0,34	0,42
Media	50,0023	148,17	121,00	119,67	0,34	0,42

Tabla 17. Densidad apelmazada para Ethocel.

5.2.3 Cálculo del índice de compresibilidad e índice de Hausner.

5.2.3.1 Cálculo del porcentaje de compresibilidad e índice de Hausner del Acetato de Zinc.

Los valores obtenidos para estos parámetros se muestran en la *Tabla 18*, donde podemos observar que el porcentaje medio de compresibilidad es 25,23%, y su índice de Hausner es 1,34, lo que indican que las propiedades de flujo del polvo son aceptables.

Medida	% C	I.H.
1	25,98%	1,35
2	25,20%	1,34
3	24,50%	1,32
Media	25,23%	1,34

Tabla 18. Porcentaje de compresibilidad (%C) e índice de Hausner para Acetato de Zinc.

5.2.3.2 Cálculo del porcentaje de compresibilidad e índice de Hausner del Carbopol.

Los valores obtenidos para estos parámetros se muestran en la *Tabla 19*, donde podemos observar que el porcentaje medio de compresibilidad es 22,11%, y su índice de Hausner es 1,28, lo que indican que las propiedades de flujo del polvo son aceptables.

Medida	% C	I.H.
1	21,48%	1,27
2	23,28%	1,30
3	21,57%	1,28
Media	22,11%	1,28

Tabla 19. Porcentaje de compresibilidad (%C) e índice de Hausner para Carbopol.

5.2.3.3 Cálculo del porcentaje de compresibilidad e índice de Hausner del Methocel.

Los valores obtenidos para estos parámetros se muestran en la *Tabla 20*, donde podemos observar que el porcentaje medio de compresibilidad es 37,52%, y su índice de Hausner es 1,60, lo que indican que las propiedades de flujo del polvo son de muy pobres a extremadamente pobres.

Medida	% C	I.H.
1	37,00%	1,59
2	37,69%	1,60
3	37,88%	1,61
Media	37,52%	1,60

Tabla 20. Porcentaje de compresibilidad (%C) e índice de Hausner para Methocel.

5.2.3.4 Cálculo del porcentaje de compresibilidad e índice de Hausner del Ethocel.

Los valores obtenidos para estos parámetros se muestran en la *Tabla 21*, donde podemos observar que el porcentaje medio de compresibilidad es 19,23%, y su índice de Hausner es 1,24, lo que indican que las propiedades de flujo del polvo son adecuadas.

Medida	% C	I.H.
1	19,26%	1,24
2	19,46%	1,24
3	18,98%	1,23
Media	19,23%	1,24

Tabla 21. Porcentaje de compresibilidad (%C) e índice de Hausner para Ethocel.

5.2.4 Flujo a través de orificio.

5.2.4.1 Flujo a través de orificio del Acetato de Zinc.

Los datos obtenidos en este ensayo se muestran en la *Tabla 22*. Como puede observarse, la velocidad de flujo media es 0 g/s ya que el polvo no cae completamente, lo que corresponde a propiedades de flujo no adecuadas.

Ensayo	Peso (g)	Tiempo (s)	Vel. Flujo (g/s)
1	100,00	∞	0
2	100,00	∞	0
3	100,00	∞	0
Media	100,00	∞	0

Tabla 22. Flujo a través de orificio para Acetato de Zinc.

5.2.4.2 Flujo a través de orificio del Carbopol.

Los datos obtenidos en este ensayo se muestran en la *Tabla 23*. Como puede observarse, la velocidad de flujo media es 15,36 g/s, lo que corresponde a propiedades de flujo adecuadas.

Ensayo	Peso (g)	Tiempo (s)	Vel. Flujo (g/s)
1	100,01	6,88	14,54
2	100,00	6,76	14,79
3	100,00	5,97	16,75
Media	100,00	6,54	15,36

Tabla 23. Flujo a través de orificio para Carbopol.

5.2.4.3 Flujo a través de orificio del Methocel.

Los datos obtenidos en este ensayo se muestran en la *Tabla 24*. Como puede observarse, al igual que en el caso del fármaco, la velocidad de flujo media es 0 g/s ya que el polvo no cae completamente, lo que corresponde a propiedades de flujo no adecuadas.

Ensayo	Peso (g)	Tiempo (s)	Vel. Flujo (g/s)
1	100,00	∞	0
2	100,00	∞	0
3	100,00	∞	0
Media	100,00	∞	0

Tabla 24. Flujo a través de orificio para Methocel.

5.2.4.4 Flujo a través de orificio del Ethocel.

Los datos obtenidos en este ensayo se muestran en la *Tabla 25*. Como puede observarse, la velocidad de flujo media es 9,37 g/s, lo que corresponde a propiedades de flujo no adecuadas.

Ensayo	Peso (g)	Tiempo (s)	Vel. Flujo (g/s)
1	100,01	10,50	9,52
2	100,00	10,71	9,34
3	100,00	10,81	9,25
Media	100,00	10,67	9,37

Tabla 25. Flujo a través de orificio para Ethocel.

5.3 CARACTERIZACIÓN DEL FÁRMACO Y EXCIPIENTES.

5.3.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC).

5.3.1.1 Estudio por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Acetato de Zinc.

En la *Figura 50* se muestra el termograma correspondiente al fármaco Acetato de Zinc.

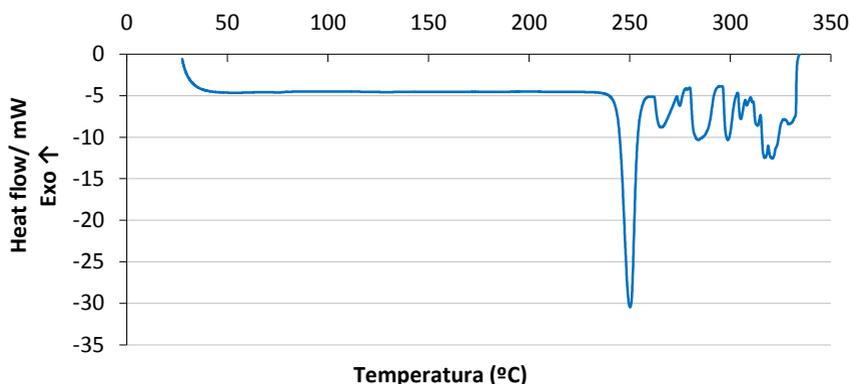


Figura 50. Termograma de Acetato de Zinc.

Se observa como el fármaco se va calentando hasta alcanzar una temperatura de 244°C que comienza a fundir, dato que concuerda con la bibliografía consultada (The Merck Index, 2001), donde indica que la temperatura de fusión se encuentra a 237°C.

Llegados a los 250°C el compuesto funde completamente, y posteriormente, llegados los 260°C, y al seguir aumentando la temperatura, el fármaco comienza a descomponerse.

Se podría concluir, por el tipo de gráfica que nos resulta, que el fármaco analizado es una sustancia con una alta pureza, ya que se obtiene un pico endotérmico de fusión muy estrecho y profundo a 250°C.

5.3.1.2 Estudio por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Carbopol.

En la *Figura 51* se muestra el termograma correspondiente al Carbopol.

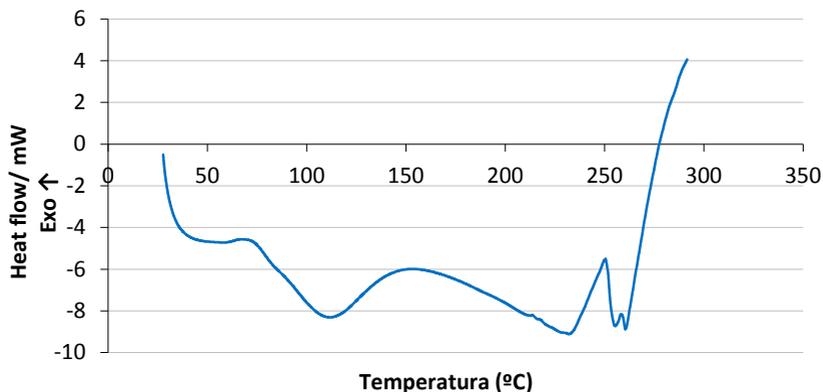


Figura 51. Termograma de Carbopol.

De dicho termograma se desprende que el polímero no funde, ya que no existe un punto de fusión, sino que posee una transición vítrea alrededor de los 110°C. Posteriormente según va aumentando la temperatura se va caramelizando hasta que alcanza unos 255°C donde comienza a descomponerse. De acuerdo con la literatura consultada, el intervalo de temperaturas de transición vítrea ocurre entre 100-105°C y la descomposición del polímero está sobre los 260°C (Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition, 2009), que concuerda con el observado en la *Figura 51*.

5.3.1.3 Estudio por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Methocel.

En la *Figura 52* se muestra el termograma correspondiente al Methocel.

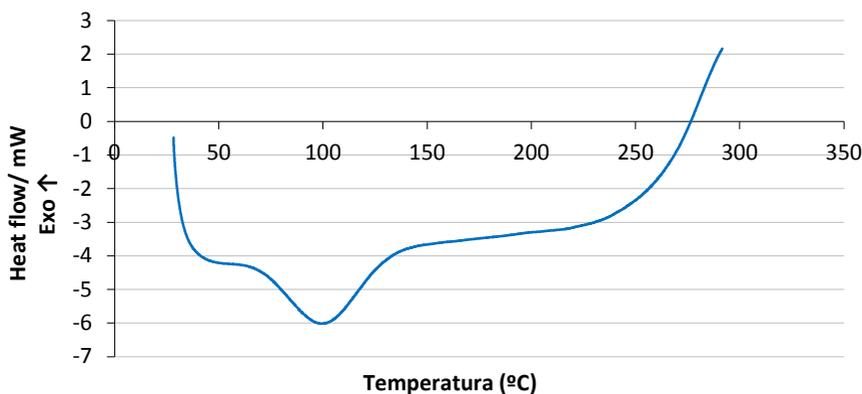


Figura 52. Termograma de Methocel.

De dicho termograma se desprende que el polímero no funde, ya que no existe un punto de fusión, sino que se toma energía hasta que se descompone completamente. Este hecho se debe a que se trata de un derivado celulósico.

5.3.1.4 Estudio por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Ethocel.

Por último en la *Figura 53* se muestra el termograma correspondiente al Ethocel.

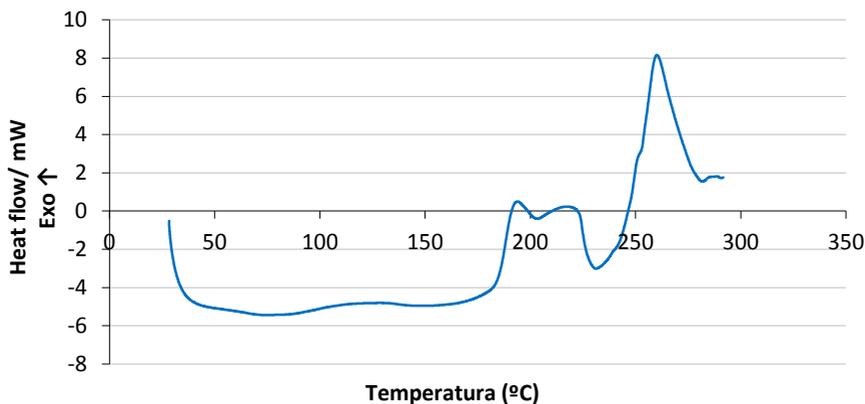


Figura 53. Termograma de Ethocel.

De dicho termograma se desprende que el polímero no funde, ya que no existe un punto de fusión, sino que progresivamente se va

quemando cuando aumenta la temperatura, hasta llegar a su descomposición. Este hecho se debe a que se trata de un derivado celulósico.

5.3.2 Estudio de solubilidad acuosa y a pH 1,2 del fármaco.

En este apartado se lleva a cabo el cálculo experimental de la solubilidad del fármaco utilizado, siguiendo la metodología indicada en el apartado correspondiente de Métodos.

El valor de la solubilidad acuosa calculado para el Acetato de Zinc a 37°C fue de 385,897 g/L, siendo éste un 10,26% más bajo que al referido en la Real Farmacopea Española 3ª Edición de 430,00 g/L, en las mismas condiciones descritas.

Otra forma de expresar la solubilidad es la cantidad de partes de disolvente necesarias para solubilizar una parte de fármaco. En éste caso el resultado en medio acuoso fue de 2,591, por lo que el fármaco se puede clasificar como libremente soluble, siendo el mismo que en la bibliografía consultada.

En el caso de la solubilidad del fármaco a pH 1,2 en las mismas condiciones, el valor obtenido fue de 380,123 g/L siendo un 11,60% más bajo que al referido en la Real Farmacopea Española 3ª Edición de 430,00 g/L en agua. Este valor es equivalente a 2,552 partes de disolvente a pH 1,2 para solubilizar una parte de fármaco, pudiéndose clasificar también como libremente soluble.

Por tanto, a partir de los resultados obtenidos, podemos concluir que la solubilidad del fármaco Acetato de Zinc no se ve afectado por el medio ácido pH 1,2 en relación a su solubilidad en medio acuoso.

5.3.3 Densidad real del fármaco y los excipientes.

Para el cálculo experimental de la densidad real del fármaco y excipiente se llevó a cabo como se ha descrito en el apartado correspondiente de Métodos, siendo el resultado los mostrados en la *Tabla 26*.

Componente	Densidad promedia (g/mL)	Volumen promedio (mL)	Vol. Dev. Estandar	Peso de la muestra (g)
Acetato de Zinc	1,9130	3,3283	0,0011%	6,3669
Carbopol	1,4355	2,0856	0,0019%	2,9939
Methocel	1,2996	1,7478	0,0013%	2,2715
Ethocel	1,1412	2,2482	0,0011%	2,5657

Tabla 26. Densidad real del fármaco y excipientes.

5.3.4 Caracterización morfológica mediante técnicas de microscopía.

5.3.4.1 Microfotografía de Acetato de Zinc.

En la *Figura 54* se muestra una microfotografía del fármaco Acetato de Zinc obtenida con el detector SE y un voltaje de 25 kV.

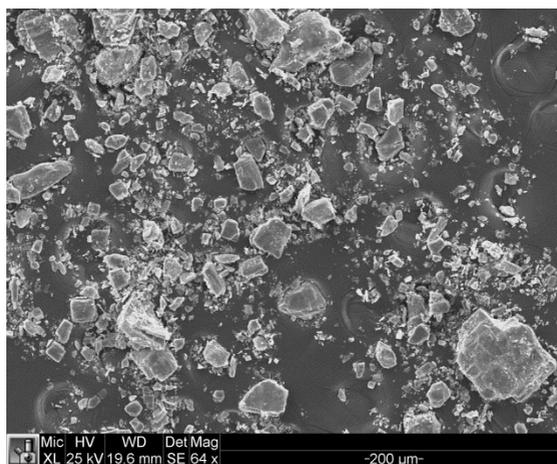


Figura 54. Microfotografía de Acetato de Zinc.

Las partículas que se observan son lisas con presencia de aristas rectas, con aspecto cúbico, debido a la naturaleza cristalina del fármaco. Se aprecia que poseen una distribución de tamaño muy amplia, como se recoge en el apartado de Tamización del Acetato de Zinc, donde se indicó que el tamaño medio de partícula se encuentra en 221,39 μm y una desviación estándar de 58,05 μm .

5.3.4.2 Microfotografía de Carbopol.

En la siguiente *Figura 55* se presenta una microfotografía del excipiente hidrófilo Carbopol obtenida a partir de una mezcla de los detectores SE y BSE en un 65-35% respectivamente y un voltaje de 25 kV.

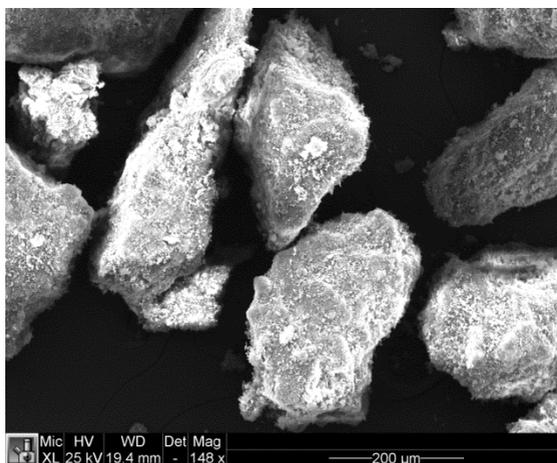


Figura 55. Microfotografía de Carbopol.

Las partículas presentan un contorno irregular con una distribución de tamaño homogéneo, teniendo un valor de 213,00 μm y una desviación estándar de 49,32 μm , los cuales pueden consultarse en su correspondiente apartado de Tamización de Carbopol.

5.3.4.3 Microfotografía de Methocel.

A continuación, en la *Figura 56* se observa una microfotografía del excipiente hidrófilo Methocel obtenida con el detector SE y un voltaje también de 25 kV.

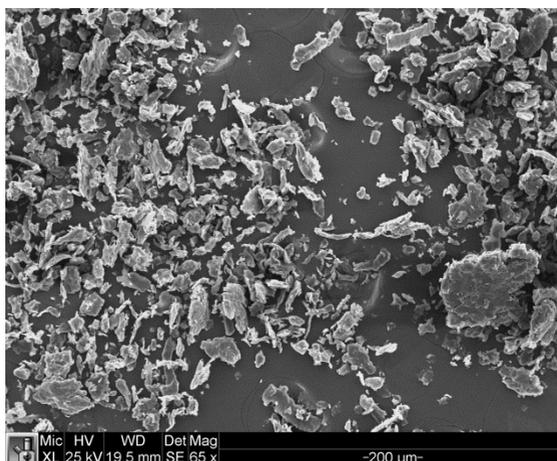


Figura 56. Microfotografía de Methocel.

En este caso las partículas que se muestran son las de menor tamaño de todos los estudiados, alcanzando un tamaño medio de partícula de 35,68 µm y una desviación estándar de 33,14 µm. Como se aprecian las partículas tienen el contorno liso, redondeado y en algunos casos aciculares. Además como se aprecia en la microfotografía, las partículas de Methocel llegan a formar agregados, produciéndose acumulaciones de partículas de mayor tamaño.

5.3.4.4 Microfotografía de Ethocel.

Por último la *Figura 57* representa una microfotografía del único excipiente inerte (Ethocel), tomada con una mezcla de detectores de SE y BSE en un porcentaje 65-35% respectivamente y un voltaje de 25 kV.

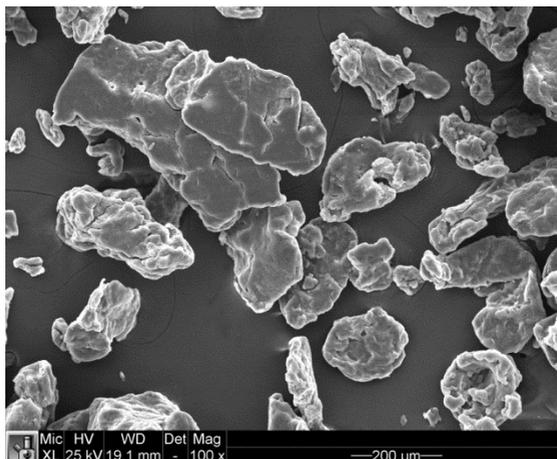


Figura 57. Microfotografía de Ethocel.

Las partículas que se observan son más regulares que en los anteriores casos, con forma más redondeada y perfiles lisos. El tamaño medio de partícula que se obtuvo en el apartado de Tamización de Ethocel en este caso fue de 231,87 µm y una desviación estándar de 46,03 µm.

5.4 ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DEL FÁRMACO CON LOS EXCIPIENTES.

El estudio de compatibilidad entre los componentes de las matrices elaboradas con Acetato de Zinc y los distintos excipientes (Carbopol, Methocel, Ethocel), se llevó a cabo por calorimetría diferencial de barrido. Con esta técnica podemos diferenciar entre una mezcla física de dos sustancias y el producto formado por una posible interacción entre ellas, pudiendo detectarse si existe algún tipo de incompatibilidad en estado sólido entre el fármaco y los excipientes.

Se admite que el termograma de una mezcla física, si no ha existido ningún tipo de interacción, debe corresponder,

aproximadamente a la suma de los termogramas de los componentes aislados.

Se sospecha una interacción entre las sustancias de partida si existe una diferencia significativa entre el termograma de la mezcla y las de los componentes por separado, o si se observan:

- Pérdida de algún pico característico.
- Desplazamiento notable de algún pico característico.
- Presencia de algún nuevo pico.
- Cambios en la forma de los picos.
- Cambios en la altura relativa de picos característicos.
- Variación en la temperatura *onset* o en la máxima del pico.

Los termogramas obtenidos para las mezclas físicas de los diferentes excipientes y el fármaco Acetato de Zinc, se muestran en las Figuras 58, 59 y 60.

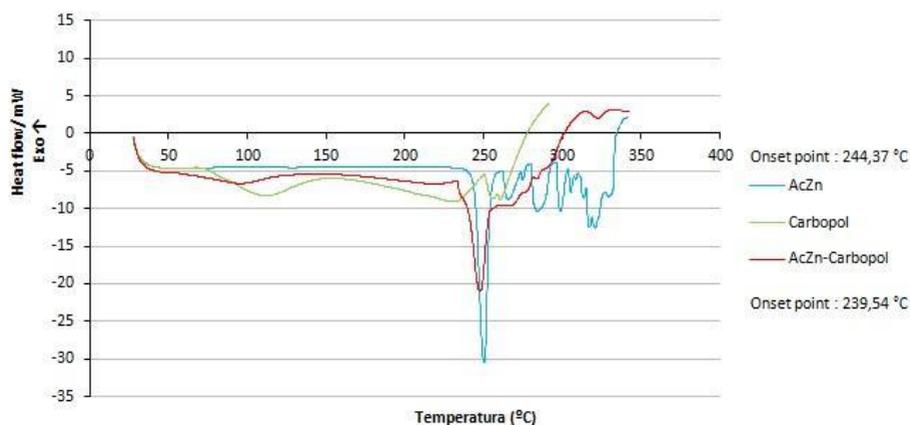


Figura 58. Termograma de Acetato de Zinc, Carbopol y mezcla física Acetato de Zinc - Carbopol (1:1).

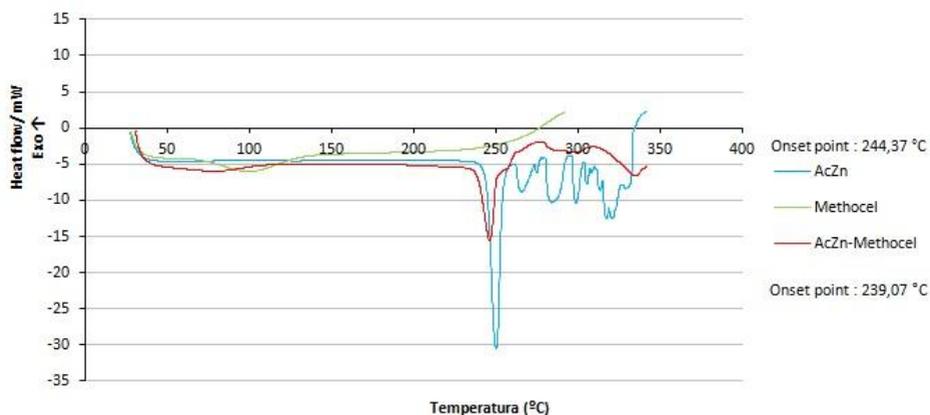


Figura 59. Termograma de Acetato de Zinc, Methocel y mezcla física Acetato de Zinc - Methocel (1:1).

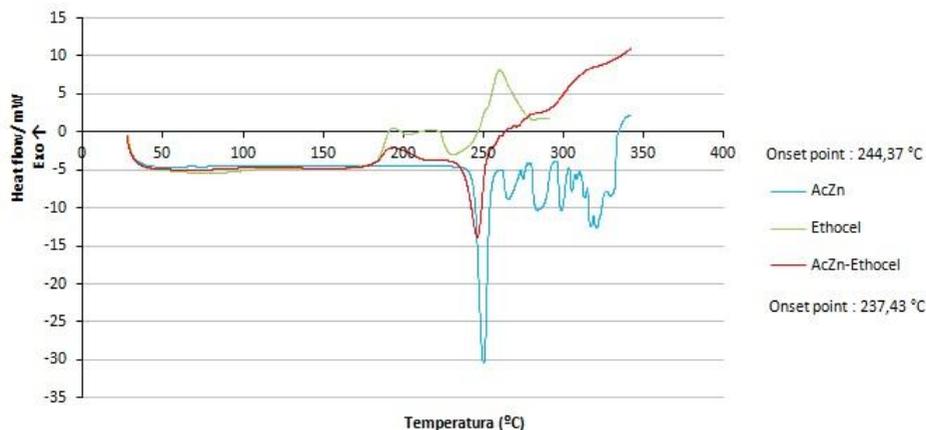


Figura 60. Termograma de Acetato de Zinc, Ethocel y mezcla física Acetato de Zinc - Ethocel (1:1).

En ellas se observa que no existe interacción entre ambos componentes ya que en todos los casos no se ha observado ni pérdida ni aparición de ningún pico, no ha habido gran variación de la temperatura *onset* ni ha habido cambios significativos en la forma del pico.

Si se observa un cambio en la altura relativa del pico de fusión del fármaco y es debido a que la cantidad de fármaco presente en la

mezcla física de excipiente-fármaco es justamente la mitad y es por ello que el pico de fusión disminuya.

Considerando todo lo expuesto, nos lleva a pensar que posiblemente no existan problemas de compatibilidad entre los diferentes compuestos, aunque no se podría descartar interacciones no detectables mediante esta técnica.

5.5 ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.

Los comprimidos fueron elaborados 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 27* se muestran el número de los lotes realizados, los compuestos utilizados, la cantidad en gramos de los mismos para cada lote, proporción en la que se encuentran los compuestos y el número de comprimidos elaborados para la presente Tesis Doctoral.

RESULTADOS

SLC de Acetato de Zinc – Enfermedad de Wilson.

Lote	Compuestos	Peso (g)	(%) P/P	Nº Comp
1	Acetato de Zinc	25	50	40
	Ethocel	24,5	49	
	Est. Magnésico	0,5	1	
2	Acetato de Zinc	25	50	40
	Carbopol	24,5	49	
	Est. Magnésico	0,5	1	
3	Acetato de Zinc	25	50	40
	Methocel	24,5	49	
	Est. Magnésico	0,5	1	
4	Acetato de Zinc	25	50	40
	Ethocel	19,75	39,5	
	Carbopol	4,75	9,5	
	Est. Magnésico	0,5	1	
5	Acetato de Zinc	25	50	40
	Ethocel	19,75	39,5	
	Methocel	4,75	9,5	
	Est. Magnésico	0,5	1	
6	Acetato de Zinc	25	50	40
	Ethocel	14,75	29,5	
	Carbopol	9,75	19,5	
	Est. Magnésico	0,5	1	
7	Acetato de Zinc	25	50	40
	Ethocel	14,75	29,5	
	Methocel	9,75	19,5	
	Est. Magnésico	0,5	1	
11	Acetato de Zinc	25	50	40
	Ethocel	9,75	19,5	
	Carbopol	14,75	29,5	
	Est. Magnésico	0,5	1	
12	Acetato de Zinc	25	50	40
	Methocel	14,75	29,5	
	Ethocel	9,75	19,5	
	Est. Magnésico	0,5	1	
13	Acetato de Zinc	25	50	40
	Ethocel	4,75	9,5	
	Carbopol	19,75	39,5	
	Est. Magnésico	0,5	1	
14	Acetato de Zinc	25	50	40
	Methocel	19,75	39,5	
	Ethocel	4,75	9,5	
	Est. Magnésico	0,5	1	
18	Acetato de Zinc	25	50	40
	Carbopol	19,75	39,5	
	Methocel	4,75	9,5	
	Est. Magnésico	0,5	1	
19	Acetato de Zinc	25	50	40
	Carbopol	4,75	9,5	
	Methocel	19,75	39,5	
	Est. Magnésico	0,5	1	
20	Acetato de Zinc	25	50	40
	Carbopol	14,75	29,5	
	Methocel	9,75	19,5	
	Est. Magnésico	0,5	1	
21	Acetato de Zinc	25	50	40
	Carbopol	9,75	19,5	
	Methocel	14,75	29,5	
	Est. Magnésico	0,5	1	

Tabla 27. Resumen de composición de los comprimidos elaborados.

5.6 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO COMO MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN.

La validación del método espectrofotométrico se realiza siguiendo la metodología indicada en el correspondiente apartado de Métodos.

En primer lugar, al estudiar la linealidad del método espectrofotométrico desarrollado para la cuantificación de Zinc, se consideró la falta de precisión de este tipo de detectores cuando los valores de Zinc eran superiores a 2 ppm. Así, 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 ondas 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:

$$\text{Absorbancia} = 0,3627 \cdot \text{Concentración} + 0,076$$

La linealidad de este método queda definida por un valor de coeficiente de correlación r^2 de 0,9993 (n=60).

La precisión de la técnica espectrofotométrica propuesta se estudió empleando una disolución de Acetato de Zinc con una concentración de Zinc de 1,5 ppm. Del análisis estadístico realizado destacan los datos mostrados en la *Tabla 28*.

	Valor medio	Desv. Est.	C.V. (%)
<i>Intradía</i>	0,618	0,011	1,809
<i>Interdía</i>	0,619	0,003	0,536

Tabla 28. Precisión intradía e interdía (n=60) del método espectrofotométrico.

Como se aprecia, se obtuvieron valores de coeficiente de variación (C.V.) inferiores al 2%, tanto para la precisión intradía como para la precisión interdía.

En lo referente a la exactitud, se evaluaron los porcentajes de recuperación obtenidos entre los valores de concentración 0,25-2 ppm (Tabla 29).

C (ppm)	Recuperación media (%)	Desv. Est.	Recuperación mínimo	Recuperación máximo	C. V. (%)
0,25	103,6641	2,0311	100,2377	106,0154	1,9593
0,5	100,2009	0,3425	99,7635	100,7948	0,3419
1	97,2402	0,2419	96,8155	97,5341	0,2487
1,5	101,5648	0,1476	101,3581	101,8324	0,1453
2	99,8027	0,1778	99,5048	100,0028	0,1782

Tabla 29. Valores de recuperación (n=12) para el cálculo experimental por espectrofotometría UV-Visible de Zinc.

El valor medio de recuperación en el intervalo de concentraciones estudiado fue de 100,49%, pudiéndose considerar el método adecuado en dicho intervalo (Tabla 30).

C (ppm)	Recuperación media (%)	Desv. Est.	Recuperación mínimo	Recuperación máximo	C. V. (%)
0,25 – 2	100,4926	2,3145	96,8155	106,0154	2,3031

Tabla 30. Valor medio de recuperación en el intervalo de concentración estudiado (n=60) para el cálculo experimental por espectrofotometría UV-Visible de Zinc.

Según todo estos resultados, el método espectrofotométrico empleado es, además de lineal, preciso y exacto en el intervalo de concentraciones de 0,25 a 2 ppm de Zinc, quedando definido por la recta de calibrado comentada anteriormente.

5.7 ENSAYOS DE COMPRIMIDOS.

5.7.1 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.

5.7.2 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).

5.7.3 Diámetro y altura.

La medida del diámetro se ha realizado con el calibre electrónico digital (*Electronic digital Caliper*) sobre un total de 18 comprimidos por lote.

En la siguiente *Tabla 31* se recogen los resultados medios obtenidos.

Lotes	Media Diámetro (mm)	Des. Est. Diámetro (mm)	Media Altura (mm)	Des. Est. Altura (mm)
Lote 1	14,04	0,030	5,58	0,075
Lote 2	14,11	0,037	5,06	0,032
Lote 3	14,15	0,011	5,15	0,023
Lote 4	14,03	0,011	5,34	0,042
Lote 5	14,07	0,012	5,40	0,049
Lote 6	14,04	0,010	5,25	0,046
Lote 7	14,05	0,008	5,23	0,026
Lote 11	14,05	0,010	5,21	0,039
Lote 12	14,11	0,007	5,12	0,034
Lote 13	14,02	0,011	4,93	0,029
Lote 14	14,07	0,011	5,09	0,034
Lote 18	14,04	0,022	5,06	0,055
Lote 19	14,13	0,010	5,02	0,028
Lote 20	14,15	0,010	5,31	0,030
Lote 21	14,15	0,023	5,07	0,043

Tabla 31. 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. Además también dichas modificaciones pueden ser debidas al efecto plástico de los excipientes utilizados, por el que aumentan de tamaño al dejar de aplicarles fuerza.

5.8 ESTUDIO DE POROSIDAD.

El cálculo de la porosidad inicial y total (*Tabla 32*) se ha obtenido a través de la aplicación de las fórmulas descritas en el correspondiente apartado de Métodos.

Hay que indicar que el peso de los comprimidos han sido obtenidos tras aplicar la media aritmética del peso de 18 comprimidos del mismo lote; y la densidad del fármaco y de los excipientes a partir de los resultados obtenidos del cálculo de la densidad real de cada uno de

ellos ($\rho_{\text{Fco}}=1,913$ g/mL, $\rho_{\text{Carbopol}}=1,4355$ g/mL, $\rho_{\text{Methocel}}=1,2996$ g/mL y $\rho_{\text{Ethocel}}=1,1412$ g/mL).

Lotes	Peso (g)	V_t (cm ³)	Porosidad Inicial	Porosidad Total
Lote 1	0,9942	0,8635	19,47%	49,56%
Lote 2	1,0002	0,7913	22,94%	55,97%
Lote 3	1,0144	0,8099	19,08%	51,81%
Lote 4	0,9981	0,8261	17,66%	39,21%
Lote 5	1,0034	0,8389	17,61%	39,52%
Lote 6	1,0015	0,8126	18,22%	37,77%
Lote 7	1,0093	0,8104	15,54%	35,34%
Lote 11	0,9965	0,8079	20,36%	38,35%
Lote 12	1,0099	0,8006	15,80%	34,63%
Lote 13	0,9967	0,7611	17,81%	36,87%
Lote 14	0,9904	0,7915	17,82%	37,70%
Lote 18	0,9880	0,7843	22,28%	41,21%
Lote 19	1,0041	0,7871	18,51%	38,92%
Lote 20	1,0326	0,8343	22,73%	42,80%
Lote 21	1,0158	0,7968	19,49%	38,47%

Tabla 32. Porosidad inicial y porosidad total para todos los comprimidos elaborados.

En la práctica, el umbral de percolación de los excipientes es el valor más importante para el estudio de los sistemas matriciales. Sin embargo, el umbral de percolación de los poros también es interesante tener en cuenta en el proceso de compactación debido a la importancia que poseen los poros en los procesos de hinchamiento y erosión de las matrices (Castellanos *et al.*, 2009).

A pesar de eso, la influencia que ejerce la porosidad de las matrices en el proceso de liberación y de hinchamiento, se ve más marcada en aquellas matrices que poseen excipientes inertes como el Ethocel. El estudio de la porosidad inicial en matrices inertes ha sido ampliamente estudiado para poder determinar sus umbrales de percolación (Caraballo *et al.* 1993, Bonny y Leuenberger 1991 y 1993). En este tipo de matrices, los poros facilitan la difusión de agua y la liberación del fármaco.

Como se observa en la *Tabla 32*, los valores de la porosidad inicial para matrices con componente inerte se encuentran entre un 20,36% y 15,54%, no existiendo grandes diferencia entre ellos. Por lo que la porosidad de estas matrices no va influir significativamente en los procesos estudiados.

Por otro lado, aunque en las matrices hidrófilas la porosidad inicial puede tener una importante influencia en el umbral de percolación, así como en el establecimiento de la barrera de gel responsable de la liberación controlada (Castellanos *et al.*, 2009), en las matrices hidrófilas estudiadas y elaboradas únicamente con excipientes hidrófilos, al estar su porosidad comprendida entre 19,08% y 22,95%, no se consideraría un factor a tener en cuenta y que pueda influir en su comportamiento (Aguilar-de-Leyva *et al.*, 2012).

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

Uno de los principales objetivos de este trabajo es la elaboración de comprimidos con diferentes porcentajes de excipientes, tanto hidrófilos como inertes, para modular la velocidad de liberación de los sistemas matriciales y obtener cinéticas de liberación constantes y uniformes. Se pretende modificar el comportamiento de liberación de las matrices hidrófilas por la introducción de un excipiente inerte, cuyo mecanismo de control de la liberación es diferente. De esta manera se combinan el hinchamiento de las matrices hidrófilas con la porosidad, la tortuosidad y la capacidad de absorción de medio de las matrices inerte.

En el presente apartado se estudiará el mecanismo de liberación de las matrices elaboradas tanto en medio acuoso como gástrico (pH 1,2). De esta manera se obtiene 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. Además se estudiará cómo influye el cambio de pH del medio en la liberación del fármaco, en los comprimidos, mediante la comparación de los perfiles de liberación y parámetros cinéticos de los distintos lotes preparados.

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.

Los estudios sobre el mecanismo de liberación se han centrado en observar el proceso global y determinar su ajuste a un modelo cinético determinado y su posterior explicación utilizando la Teoría de la Percolación.

5.9.1 Estudio del proceso de liberación de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Ethocel / Carbopol.

En la *Tabla 33* se muestra la composición de las matrices formadas por Ethocel y/o Carbopol estudiadas en este apartado.

Nº Lote	Formulación	Peso (g)	% P/P
1	Acetato de Zinc	25	50
	Ethocel	24,5	49
	Estearato Magnésico	0,5	1
2	Acetato de Zinc	25	50
	Carbopol	24,5	49
	Estearato Magnésico	0,5	1
4	Acetato de Zinc	25	50
	Ethocel	19,75	39,5
	Carbopol	4,75	9,5
	Estearato Magnésico	0,5	1
6	Acetato de Zinc	25	50
	Ethocel	14,75	29,5
	Carbopol	9,75	19,5
	Estearato Magnésico	0,5	1
11	Acetato de Zinc	25	50
	Ethocel	9,75	19,5
	Carbopol	14,75	29,5
	Estearato Magnésico	0,5	1
13	Acetato de Zinc	25	50
	Ethocel	4,75	9,5
	Carbopol	19,75	39,5
	Estearato Magnésico	0,5	1

Tabla 33. Composición de los comprimidos elaborados con Ethocel y Carbopol.

Los perfiles de liberación en medio acuoso obtenidos para las matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol se muestran en la *Figura 61*.

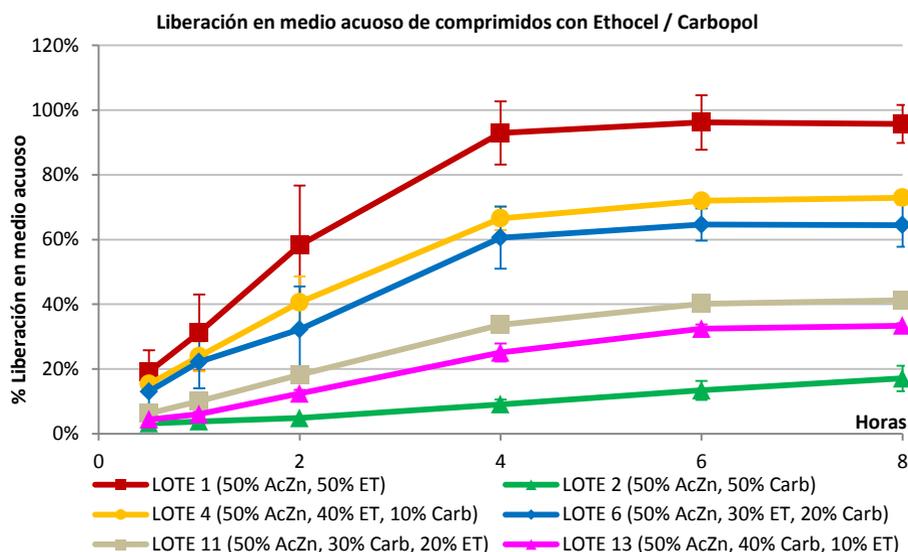


Figura 61. Perfiles de liberación en medio acuoso para las matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol.

Como se puede observar en la *Figura 61*, al aumentar el porcentaje de Carbopol se produce una liberación del fármaco más lenta. Esto es debido a que la capa de gel formada alrededor de la matriz en medio acuoso se vuelve más fuerte y con menos regiones de baja viscosidad, produciendo menos espacios intersticiales en el gel y liberando menor cantidad de fármaco. Además la ionización de los grupos ácido carboxílico del Carbopol hace que el hinchamiento sea más rápido. La rápida formación de gel actúa como una barrera para la liberación del fármaco, prolongando de este modo la liberación (Lubrizol, 2011).

El Ethocel al ser un excipiente inerte es utilizado, en comprimidos de liberación modificada, junto a un excipiente hidrófilo para lograr un mejor control de la liberación del fármaco.

Así podemos observar en el gráfico cuatro zonas diferenciadas:

En las dos primeras zonas, se encuentran los lotes con mayor proporción de Ethocel.

- En la primera zona, el Lote 1 formado por el 50% de Ethocel (relación fármaco-Ethocel 1:1), libera cerca del 100% de la carga del fármaco a las 4h de ensayo, siendo el control de la liberación del fármaco escaso para el propósito de la presente Tesis Doctoral. Este mismo resultado es probado por los estudios realizados por Desai *et al.* 2006.

Esto se podría explicar teniendo en cuenta que la proporción de Ethocel utilizada para elaborar el lote se encuentra en los límites del umbral de percolación del excipiente 50-60% p/p (Soriano *et al.*, 1998). En el caso de matrices inertes, la formación del cluster infinito de fármaco, juega un papel fundamental sobre la liberación del mismo (Bonny y Leuenberger, 1991), de tal forma, que el hecho de que el fármaco percuele o no el sistema, determina si la carga de fármaco será liberada en su totalidad o no, como ocurre en este lote.

- En la segunda zona, el Lote 4 formado por un 40% de Ethocel y 10% de Carbopol y el Lote 6 por un 30% de Ethocel y 20% de Carbopol, poseen porcentajes de liberación intermedios (73% y 65% respectivamente a las 8h). Este hecho se debe a la interposición de las partículas de Ethocel insolubles en el medio de la capa de gel formada por el Carbopol, posibilitando de esta manera una mayor liberación de fármaco a través de la matriz.

Posteriormente encontramos las matrices que poseen mayor cantidad de Carbopol:

- En la tercera zona se encuentran los lotes 11 y 13 formados con un 30% y 40% de Carbopol respectivamente, produciendo una liberación por debajo del 50% a las 8h.

- La cuarta zona corresponde al Lote 2 formado por un 50% de Carbopol, siendo el que produce la liberación de fármaco más lenta de todas (a las 8 horas se ha liberado menos del 20%).

La liberación del fármaco en estos dos casos se produce por la relajación del polímero, siendo incompleta a las 8h y 24h.

Una explicación de estos hechos estaría en la existencia de un punto crítico que puede ser atribuida al umbral de percolación del excipiente. Los valores en los que suele utilizarse el Carbopol en sistemas de liberación modificada es de 3 - 30% p/p, dependiendo de las propiedades que posea el fármaco y demás excipientes, y del tipo de procesamiento que hayan tenido las matrices en su elaboración (Lubrizol, 2011). La localización del umbral de percolación del excipiente, entre 3-30% p/p de Carbopol, implicaría que por encima de un 30% p/p de excipiente se formaría un cluster percolante de excipiente que recorría toda la matriz. Este hecho hace que una vez que el comprimido está en contacto con agua, se establezca más rápidamente una barrera de gel por toda la superficie de la matriz, por la que tiene que difundir el fármaco, pero al tratarse de un excipiente no soluble e hidrófilo, crea un efecto atrapamiento del fármaco que impide su liberación.

En el caso de la liberación en medio gástrico (pH 1,2), los perfiles de liberación que se obtuvieron para las matrices estudiadas fueron los recogidos en la *Figura 62*.

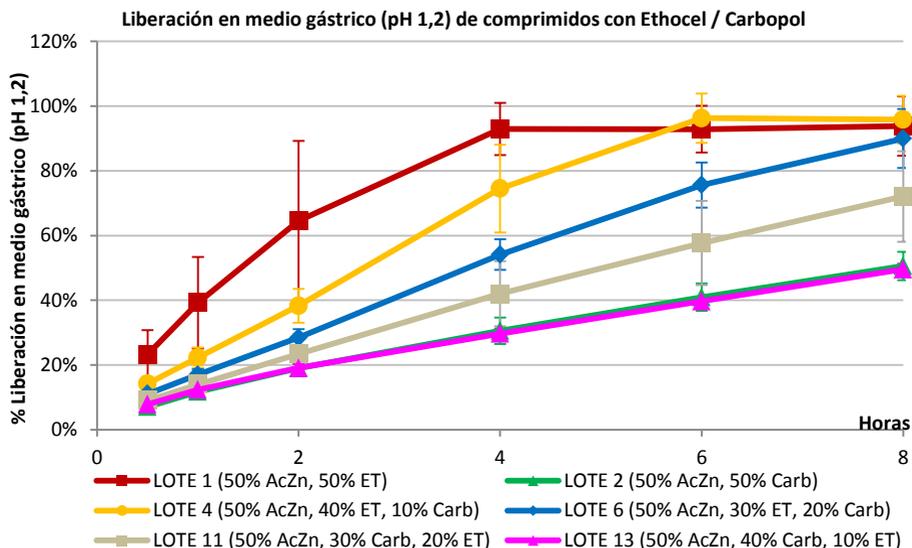


Figura 62. Perfiles de liberación en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol.

Como se puede observar en la *Figura 62*, los lotes con mayor presencia de Carbopol sufren un aumento en su velocidad de liberación del fármaco con respecto a la *Figura 61*. A valores de pH más bajos, el polímero no está totalmente hinchado y haciendo que existan regiones más grandes de baja viscosidad del gel. De esta forma el disolvente puede penetrar más rápido y profundamente en el núcleo de la matriz y el fármaco es liberado más rápidamente (Moustafa, 2011).

Al-Zoubi *et al.* 2011 indican que este aumento de liberación en los lotes con Carbopol en medio gástrico (pH 1,2) se debe a que dicho excipiente no se encuentra reticulado, haciendo que la capa de gel que se forma sea menos homogénea, gruesa y viscosa. Estos hechos conducen a que exista un aumento en la liberación del fármaco.

Así pues se observa en la *Figura 62* que los Lotes 2 y 13 con un 50% y 40% de Carbopol respectivamente, llegan a liberar el 50% de fármaco a las 8h, cuando en medio acuoso el Lote 13 no llega a liberar el 40% y el Lote 2 el 20%. El resto de lotes con Carbopol (Lote 4, 6 y

11) llegan a liberar 96%, 90% y 72% de fármaco a las 8h respectivamente, siendo estos resultados cercanos a un incremento en la liberación del fármaco de un 30% con respecto al agua (Paker-Leggs y Neau, 2009).

La liberación más rápida de fármaco para las matrices con baja proporción de Carbopol y la liberación más lenta para una mayor cantidad en Carbopol, se explica por la capacidad del polímero de retardar la liberación del fármaco. Mediante el aumento de pH, la liberación a partir de matrices con Carbopol disminuye debido al aumento del hinchamiento del polímero y la baja erosión que presenta (Al-Zoubi *et al.*, 2011; Paroicic *et al.*, 2004; Ravi *et al.*, 2008; Xiaogiang *et al.*, 2006; Efentakis y Buckton, 2002; Liew *et al.*, 2006).

En el caso del lote formado únicamente por Ethocel (Lote 1), al ser un excipiente independiente del pH del medio, no se observa modificación alguna en la liberación del fármaco respecto al medio acuoso, siendo este también cercano al 100% a las 4h.

5.9.1.1 Perfiles cinéticos de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Ethocel / Carbopol.

Como se indicó en el correspondiente apartado de Métodos, se estudia la cinética de liberación a partir de los modelos de orden cero, ecuación de Higuchi, análisis de regresión no lineal de Korsmeyer y el modelo de Peppas y Sahlin.

Los resultados obtenidos de la cinética de liberación de las matrices estudiadas en este apartado en medio acuoso se muestran en la *Tabla 34*.

LOTES	Mod. Orden Cero		Mod. de Higuchi		Mod. Korsmeyer			Mod. de Peppas y Sahlin		
	Q = K ₀ . t		Q = K . t ^{1/2}		Q = K . t ⁿ			Q = K _d . t ^m + K _r . t ^{2m}		
	K ₀ (% t ¹)	r ²	K (% t ^{1/2})	r ²	K (% t ⁿ)	n	r ²	K _d (% t ^m)	K _r (% t ^{2m})	r ²
Lote 1	0,0044	0,999	0,0724	0,986	1,042	0,840	0,986	1,681	0,066	>0,999
Lote 4	0,0028	>0,999	0,0465	0,993	1,278	0,722	>0,999	1,809	0,101	>0,999
Lote 6	0,0022	0,995	0,0469	0,976	0,557	0,855	0,995	-9,168	4,885	0,996
Lote 11	0,0013	1,000	0,0277	0,983	0,314	0,852	>0,999	0,590	0,020	>0,999
Lote 13	0,0009	0,989	0,0219	0,983	0,210	0,860	0,997	-0,912	0,557	0,998
Lote 2	0,0004	0,994	0,0076	0,936	0,172	0,733	0,991	0,282	0,010	0,993

Tabla 34. Cinética de liberación en medio acuoso para las matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol (t= minutos; r²= coef. de correlación).

A partir de los datos cinéticos obtenidos y los perfiles de liberación (Figura 61) donde se diferenciaban cuatro zonas, se tiene que:

- La primera zona que incluye el lote correspondiente al Ethocel como único excipiente (Lote 1), los datos cinéticos obtenidos muestran un mejor ajuste a una cinética de orden cero y un valor de n, en la ecuación de Korsmeyer, cercano a 0,89; por lo que el mecanismo de liberación del fármaco es de transporte Caso II (orden cero). Esto se puede explicar ya que al penetrar el medio de disolución en los poros de la matriz se produce la saturación de fármaco, la velocidad de liberación se convierte en el paso limitante y la cantidad de fármaco liberada se hace proporcional al tiempo, con lo que la velocidad de liberación del fármaco se mantiene constante (Gurny *et al.*, 1982; Potter *et al.*, 1992; Caraballo *et al.*, 1993; Caraballo *et al.*, 1996).

- La segunda zona en la que se incluyen las matrices elaborados con alto porcentaje de Ethocel y bajo de Carbopol (Lotes 4 y 6), se aprecia que los valores que toman n en la ecuación de Korsmeyer se encuentran entre 0,45 y 0,89, indicándonos que se produce una liberación no-Fickiana o anómala donde se producen simultáneamente

procesos de hinchamiento, difusión y erosión, aunque en estos dos casos predomina el proceso de erosión debido a la alta cantidad de Ethocel presente.

- La tercera zona donde se encuentran los lotes con un mayor porcentaje de Carbopol que de Ethocel (Lotes 11 y 13), se aprecia que los valores de n en la ecuación de Korsmeyer son de 0,852 y 0,860, lo que hace indicar una liberación de Transporte Caso II (orden cero).

Los resultados obtenidos en esta segunda y tercera zona, se encuentra respaldado por estudios realizados por Khan y Jiabi (1998) donde indican que el aumento de la cantidad de Carbopol en las matrices producen una reducción en la tasa de liberación del fármaco y una linealización de la curva de liberación del fármaco, lo que lleva a un cambio en el perfil cinético de tipo anómalo hacia un perfil cinético tipo Caso II.

- La cuarta zona, se encuentra el lote cuyo único excipiente es el Carbopol (Lote 2). El perfil cinético presenta un valor de n en la ecuación de Korsmeyer de 0,733, ajustándose a un modelo de liberación no-Fickiana. En este caso, de los tres procesos que se dan simultáneamente, hinchamiento, difusión y erosión; predomina el proceso de hinchamiento sobre los otros dos que tienen una influencia mucho menor en este caso.

A continuación en la *Tabla 35*, se muestran los valores cinéticos de liberación obtenidos para los lotes estudiados en medio gástrico (pH 1,2):

LOTES	Mod. Orden Cero		Mod. de Higuchi		Mod. Korsmeyer			Mod. de Peppas y Sahlin		
	Q = K ₀ . t		Q = K . t ^{1/2}		Q = K . t ⁿ			Q = K _d . t ^m + K _r . t ^{2m}		
	K ₀ (% t ¹)	r ²	K (% t ^{1/2})	r ²	K (% t ⁿ)	n	r ²	K _d (% t ^m)	K _r (% t ^{2m})	r ²
Lote 1	0,0058	0,999	0,0961	0,986	1,954	0,731	>0,999	-3,751	4,053	>0,999
Lote 4	0,0029	0,999	0,0607	0,9731	0,629	0,869	0,999	1,188	0,032	>0,999
Lote 6	0,0021	0,999	0,0434	0,9749	0,561	0,832	0,999	1,005	0,031	>0,999
Lote 11	0,0015	0,999	0,0361	0,9848	0,553	0,788	>0,999	1,028	0,048	>0,999
Lote 13	0,0009	0,995	0,0250	0,9919	0,742	0,678	>0,999	1,173	0,035	>0,999
Lote 2	0,0004	0,994	0,0264	0,9945	0,642	0,707	>0,999	0,472	0,438	>0,999

Tabla 35. Cinética de liberación en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol (t= minutos; r²= coef. de correlación).

En este caso los datos obtenidos nos indican que:

- El Lote 1 que posee un 50% de Ethocel, se comporta de manera similar al anterior caso en medio acuoso, presentando un mejor ajuste a una cinética de orden cero. Asimismo, el valor de n en la ecuación de Korsmeyer, aunque posee un valor menor que en el medio acuoso (0,731), posee el mismo comportamiento, predominando el proceso de erosión frente al proceso de difusión e hinchamiento que es prácticamente nulo.

- El Lote 4 presenta una cinética de liberación de orden cero y un ajuste en la ecuación de Korsmeyer de Caso II (orden cero) ya que el valor de n se encuentra cercano a 0,89. Esta cinética de liberación se ve modificada con respecto a la obtenida en medio acuoso debido a la presencia de un 10% de Carbopol en la matriz, que como se pudo ver anteriormente en el perfil de liberación, ve afectado por el pH del medio (Paker-Leggs y Neau, 2009).

- Los Lotes 6 y 11, a pesar de tener una mayor velocidad de liberación con respecto al medio acuoso por la influencia del pH ácido,

su cinética de liberación se comportan de manera similar al que presentan en medio acuoso, ajustándose a un modelo de orden cero.

- Los Lotes 2 y 13 muestran un perfil cinético prácticamente iguales tomando como valor de n en la ecuación de Korsmeyer de 0,707 y 0,678 respectivamente, así pues presentan una cinética no-Fickiana o anómala coexistiendo los mecanismos de hinchamiento, difusión y erosión, aunque este último en menor medida, debido a la presencia en un 50% y 40% de Carbopol. A partir de los datos obtenidos en medio gástrico, se observa que el Lote 13 ha pasado de una cinética de Korsmeyer de Caso II (orden cero) en medio acuoso a una cinética no-Fickiana o anómala.

5.9.1.2 Factor de similitud f_2 .

Para determinar la similitud que existe en la liberación de las matrices estudiadas en dicho apartado en medio acuoso y gástrico, se representa en la *Figura 63* los perfiles de liberación de cada lote en los distintos medios.

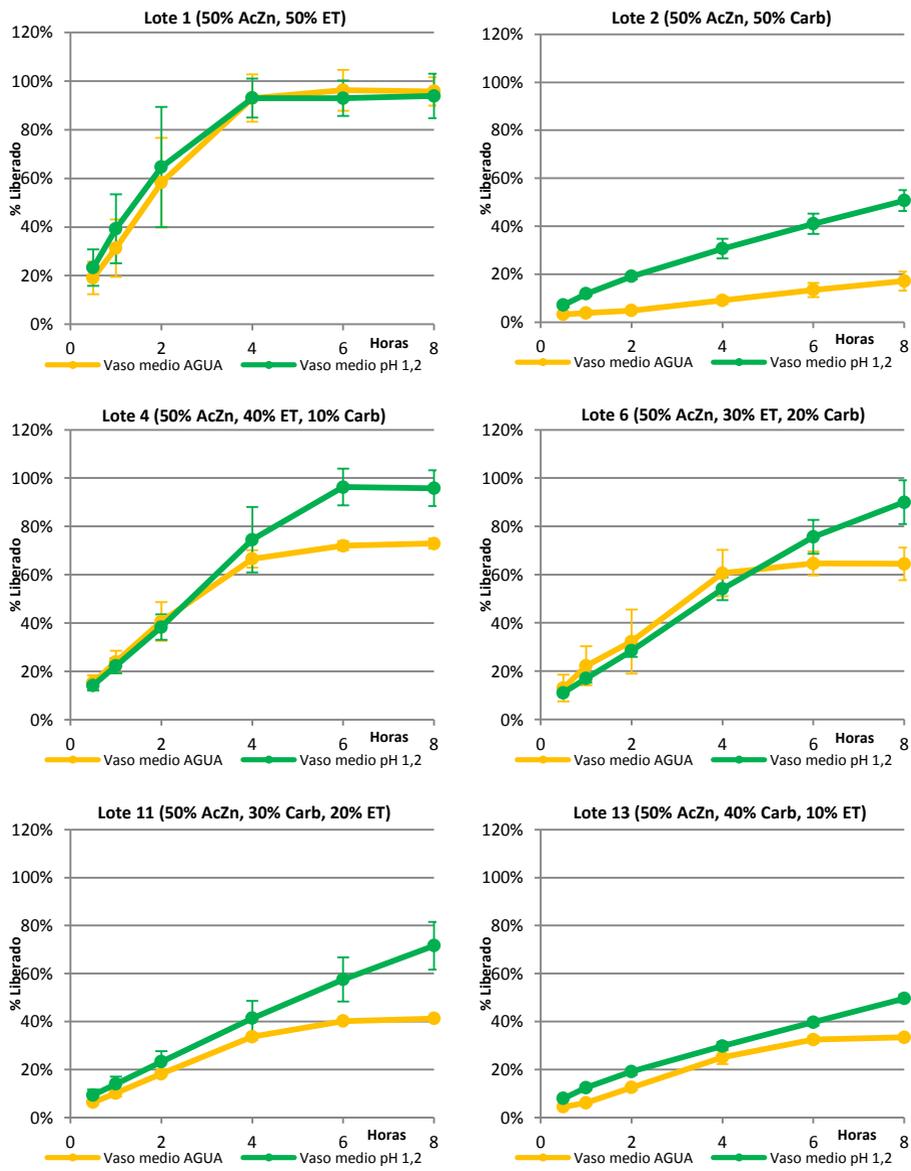


Figura 63. Comparación de liberación en medio acuoso y gástrico (pH 1,2) para los lotes elaborados con Ethocel y Carbopol.

Como se puede observar existe un paralelismo en la liberación del fármaco hasta las 4h en todos los casos exceptuando el Lote 2 que al poseer únicamente Carbopol se ve afectado por el cambio del pH desde el comienzo del ensayo. Según va disminuyendo la cantidad de este excipiente, la similitud en sus perfiles de liberación son más parecidos,

hasta llegar al caso del Lote 1 que solo posee Ethocel que al no verse influenciado por el cambio del pH, su perfil de liberación se mantiene igual en ambos medios.

Esta demostración queda recogida matemáticamente a través del cálculo del factor de similitud f_2 a partir de la fórmula descrita en el apartado de Métodos, en la *Tabla 36*.

Lotes	(f_2) 4h	(f_2) 8h	(f_2) 24h
Lote 1: AcZn (50%), ET (50%)	62,61	65,67	67,00
Lote 4: AcZn (50%), ET (40%), Carb (10%)	67,91	42,54	40,57
Lote 6: AcZn (50%), ET (30%), Carb (20%)	66,15	46,02	40,16
Lote 11: AcZn (50%), Carb (30%), ET (20%)	63,82	41,30	30,56
Lote 13: AcZn (50%), Carb (40%), ET (10%)	62,83	53,39	29,90
Lote 2: AcZn (50%), Carb (50%)	43,19	33,93	24,39

Tabla 36. Factor de similitud f_2 para matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol.

A partir de los datos recogidos en la *Tabla 36*, se observa que los valores obtenidos en f_2 hasta las 4h, exceptuando el Lote 2, son superiores a 50, con lo que se puede afirmar que existe similitud en la liberación de dichos lotes en medio acuoso y medio gástrico.

El Lote 2, el cual posee mayor cantidad de Carbopol es el que presenta un menor valor de f_2 , ya que en medio gástrico (pH 1,2) presenta una velocidad de liberación superior a la que tiene en medio acuoso.

En el siguiente lote con mayor proporción de Carbopol, Lote 13, se observa que a las 8h posee un valor de f_2 cercano 50. En este caso se debe tenerse en cuenta el proceso de liberación hasta las 24h, ya que el comienzo de la liberación del fármaco se ve influenciado por el Ethocel. Posteriormente pasada las 8h, se observa que existe un mayor distanciamiento en la liberación del fármaco, presentando f_2 un valor cercano a 30.

Los lotes 4, 6 y 11 poseen valores de f_2 inferiores a 50, pero aproximándose a la similitud a medida que disminuye el porcentaje de Carbopol presente en los lotes.

Por último, el Lote 1 compuesto únicamente por Ethocel, en un 50%, presenta un valor de f_2 superior a 50 por lo que se puede decir que la liberación del fármaco es similar en medio acuoso y medio gástrico (pH 1,2) (Ravi *et al.*, 2008).

5.9.2 Estudio del proceso de liberación de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Ethocel / Methocel.

De manera análoga al apartado anterior, se procedió a un estudio completo de la liberación del fármaco desde las matrices elaboradas con Ethocel y/o Methocel (*Tabla 37*).

Nº Lote	Formulación	Peso (g)	% P/P
1	Acetato de Zinc	25	50
	Ethocel	24,5	49
	Estearato Magnésico	0,5	1
3	Acetato de Zinc	25	50
	Methocel	24,5	49
	Estearato Magnésico	0,5	1
5	Acetato de Zinc	25	50
	Ethocel	19,75	39,5
	Methocel	4,75	9,5
	Estearato Magnésico	0,5	1
7	Acetato de Zinc	25	50
	Ethocel	14,75	29,5
	Methocel	9,75	19,5
	Estearato Magnésico	0,5	1
12	Acetato de Zinc	25	50
	Methocel	14,75	29,5
	Ethocel	9,75	19,5
	Estearato Magnésico	0,5	1
14	Acetato de Zinc	25	50
	Methocel	19,75	39,5
	Ethocel	4,75	9,5
	Estearato Magnésico	0,5	1

Tabla 37. Composición de los comprimidos elaborados con Ethocel y Methocel.

Los perfiles de liberación en medio acuoso obtenidos para las matrices elaboradas con Ethocel y Methocel se muestran en la *Figura 64*.

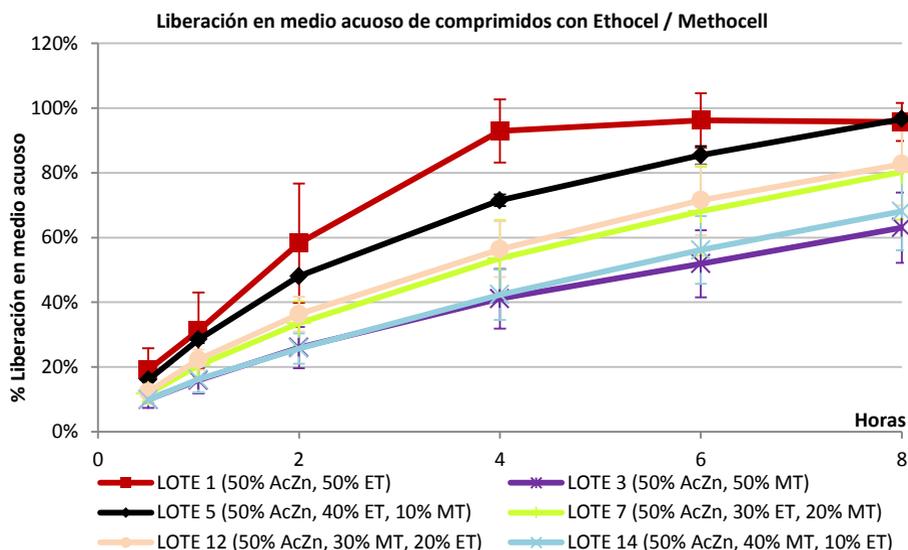


Figura 64. Perfiles de liberación en medio acuoso para las matrices elaboradas con Ethocel y Methocel.

En este caso se estudia la mezcla de Ethocel con Methocel. El Ethocel al ser un excipiente inerte, insoluble en agua y que no sufre hinchamiento, el fármaco se libera de la matriz a través de los poros de la matriz (incluyendo los poros iniciales y los poros que se forman cuando el fármaco se ha disuelto). En cambio el Methocel al ser un excipiente hidrófilo, soluble y que sufre hinchamiento, el fármaco se libera por dos mecanismos simultáneos: erosión de las capas más externas y de menor consistencia del gel que contienen al principio activo y por difusión desde el interior de la matriz hacia el exterior (Caraballo, 2009, Ghimire *et al.*, 2010).

El aumento de la concentración de Methocel en la matriz incrementa la resistencia de la capa de gel y retarda la penetración de agua en el núcleo del sistema, produciendo una disminución de la liberación del fármaco. La modificación en la liberación del fármaco a partir de matrices con Methocel, se ha logrado mediante el ajuste de la concentración de polímero (Ghimire *et al.*, 2010).

Así se observa en la *Figura 64* que según aumenta el porcentaje de Methocel presente en la matriz, se hace más lenta la liberación del fármaco al medio.

Por ello, se distinguen cuatro regiones en el perfil de liberación del fármaco en medio acuoso:

- En la primera zona se encuentra el Lote 1 elaborado con un 50% de Ethocel, apreciándose una liberación rápida y completa a las 4 horas, ya comentada en el apartado anterior.

- En la segunda región, el Lote 5, presenta un perfil de liberación en la zona intermedia de la gráfica correspondiente al de menor porcentaje de Methocel (10%) y que libera el fármaco en su totalidad a las 8 horas de iniciada la liberación.

- La tercera región se corresponde con los Lotes 7 y 12 que poseen valores intermedios tanto de Ethocel como de Methocel. Se observa que presentan un perfil idéntico, liberando a las 8 h del comienzo del ensayo el 80% del fármaco, el cual llega a liberarse completamente a las 24h.

- En la última región se encuentran los Lotes 3 y 14 que poseen mayor cantidad de Methocel, 50 y 40% en cada caso. En este caso también se observa una alta similitud en los perfiles de liberación que presentan dichos lotes, alcanzando un 55% y 58% de fármaco liberado respectivamente a las 8h. Estos resultados son obtenidos de forma análoga por estudios realizados por Tajarobi *et al.* 2009, donde miden la cantidad de fármaco liberado a partir de matrices formadas por HPMCA.

A diferencia de lo que ocurría con los lotes formados con mayor proporción de Carbopol del apartado anterior, estos lotes formados con alta cantidad de Methocel si llegan a liberar el 100% del fármaco a las 24h.

De forma análoga, estudios realizados por Matharu *et al.* 2011 donde utilizan el mismo tipo de excipiente (Methocel K4M) con distintos diluyentes (lactosa, manitol y celulosa microcristalina), obtuvieron que a medida que aumentaban la cantidad del uso de un componente inerte junto al Methocel, la liberación del fármaco se producía de manera más rápida, siendo de un 75-90% a las 10h. En cambio al aumentar la proporción del excipiente hidrófilo, eran capaces de controlar mejor su liberación.

Por tanto, los resultados obtenidos en el estudio de los perfiles de liberación muestran la existencia de un punto crítico que se atribuye al umbral de percolación del excipiente.

En el caso de la liberación en medio gástrico (pH 1,2), los perfiles de liberación que se obtuvieron para las mismas matrices fueron los recogidos en la *Figura 65*.

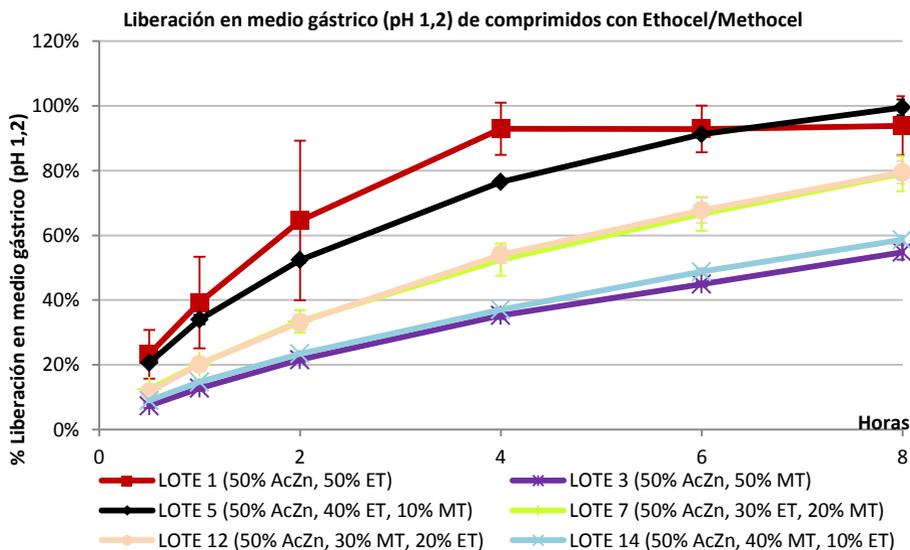


Figura 65. Perfiles de liberación en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Ethocel y Methocel.

Como se observa en la *Figura 65*, los perfiles de liberación de fármaco en medio gástrico se mantienen constantes con respecto a los mostrados en medio acuoso de la *Figura 64*, mostrando las mismas cuatro regiones anteriormente descritas.

Estos resultados también son evidenciados en los estudios elaborados por Ravi *et al.* 2008, donde observaron que no existía ninguna diferencia significativa en la liberación del fármaco de formulaciones que contienen Methocel (HPMC) y Ethocel (EC) en diferentes medios de disolución.

5.9.2.1 Perfiles cinéticos de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Ethocel / Methocel.

Como se indicó en el correspondiente apartado de Métodos, se estudia la cinética de liberación a partir de los modelos de orden cero, ecuación de Higuchi, análisis de regresión no lineal de Korsmeyer y el modelo de Peppas y Sahlin.

Los resultados obtenidos de los perfiles cinéticos en medio acuoso para los lotes estudiados en este apartado se muestran en la *Tabla 38*.

LOTES	Mod. Orden Cero		Mod. de Higuchi		Mod. Korsmeyer			Mod. de Peppas y Sahlin		
	$Q = K_0 \cdot t$		$Q = K \cdot t^{1/2}$		$Q = K \cdot t^n$			$Q = K_d \cdot t^m + K_r \cdot t^{2m}$		
	K_0 (% t ⁻¹)	r ²	K (% t ^{1/2})	r ²	K (% t ⁿ)	n	r ²	K _d (% t ^m)	K _r (% t ^{2m})	r ²
Lote 1	0,0044	0,999	0,0724	0,999	1,042	0,840	0,986	1,681	0,066	>0,999
Lote 5	0,0026	0,973	0,0557	0,999	1,846	0,670	0,999	-39,403	27,502	>0,999
Lote 7	0,0017	0,983	0,0421	>0,999	1,317	0,673	>0,999	-8,627	6,049	>0,999
Lote 12	0,0018	0,978	0,0439	>0,999	1,514	0,657	0,999	-15,445	10,516	>0,999
Lote 14	0,0013	0,991	0,0356	0,996	0,934	0,695	>0,999	-0,231	1,043	>0,999
Lote 3	0,0013	0,983	0,0316	0,999	1,128	0,653	>0,999	-4,691	3,716	>0,999

Tabla 38. Cinética de liberación en medio acuoso para las matrices elaboradas con Ethocel y Methocel (t= minutos; r²= coef. de correlación).

En medio acuoso al analizar los perfiles de cinéticos, se observa la existencia de cuatro zonas:

- En primera zona que incluye el lote correspondiente al Ethocel como único excipiente (Lote 1), los datos cinéticos ya fueron comentados en el apartado anterior correspondiente, donde muestran un mejor ajuste a una cinética de orden cero y un valor de n , en la ecuación de Korsmeyer, cercano a 0,89; por lo que el mecanismo de liberación del fármaco es de transporte Caso II (orden cero).

- En el Lote 5, con un alto porcentaje en Ethocel 40% y un 10% p/p de Methocel, se aprecia un buen ajuste a una cinética difusional de Higuchi y un valor de n de 0,670 que indica una liberación no-Fickiana o anómala, donde la liberación del fármaco ocurre por dos mecanismos simultáneos, difusión del fármaco y relajación de las cadenas del polímero o erosión de la matriz.

- Los Lotes 7 y 12 son los siguientes en porcentaje de Methocel, 20 y 30%p/p respectivamente, comportándose ambos de forma casi idéntica. Poseen una cinética de liberación que se ajusta al modelo de Higuchi y un valor de n de 0,673 y 0,657, haciendo que posean una liberación anómala y coexistiendo los procesos de hinchamiento, difusión y erosión simultáneamente.

- Los Lotes 3 y 14 son los que poseen mayor cantidad de Methocel, 50 y 40% en cada caso, y se asemejan mucho a los lotes anteriores ya que se ajustan también a un modelo cinético de Higuchi. En este caso el proceso de hinchamiento se ve aumentado y el de erosión disminuido debido a la mayor participación del componente hidrófilo.

Las matrices hinchables como HPMC muestran una cinética mixta de liberación de difusión y erosión, predominado modelos de Higuchi y no-Fickiana (Matharu *et al.*, 2011).

Así mismo Asaduzzaman *et at.* (2009) obtuvo que los valores de n en el modelo no lineal de Korsmeyer para HPMC se encontraban entre 0,61 y 0,72; indicando una liberación no-Fickiana o anómala ($0,45 < n < 0,89$), siendo dependiente de la difusión del fármaco y la relajación del polímero. Además indicaron que la pobre correlación para un ajuste del modelo de orden cero se debía principalmente al mecanismo de liberación del fármaco. En cambio sí observaron, al igual que los datos que se representan en la *Tabla 39*, un buen ajuste al modelo de Higuchi. Así pues y por los valores de correlación de r que se obtienen en el modelo no lineal de Korsmeyer ($r \geq 0,999$) concluyen que la liberación del fármaco se produce tanto por difusión del fármaco como por la relajación del polímero y su erosión.

A continuación en la *Tabla 39*, se muestran los valores cinéticos de liberación obtenidos para los lotes estudiados en medio gástrico (pH 1,2):

LOTES	Mod. Orden Cero		Mod. de Higuchi		Mod. Korsmeyer			Mod. de Peppas y Sahlin		
	$Q = K_0 \cdot t$		$Q = K \cdot t^{1/2}$		$Q = K \cdot t^n$			$Q = K_d \cdot t^m + K_r \cdot t^{2m}$		
	K_0 (% t^{-1})	r^2	K (% $t^{1/2}$)	r^2	K (% t^n)	n	r^2	K_d (% t^m)	K_r (% t^{2m})	r^2
Lote 1	0,0058	0,999	0,0961	0,986	1,954	0,731	>0,999	-3,751	4,053	>0,999
Lote 5	0,0026	0,983	0,0550	>0,999	2,489	0,622	>0,999	-12,218	9,994	>0,999
Lote 7	0,0016	0,983	0,0406	0,999	1,413	0,656	>0,999	-6,728	5,129	>0,999
Lote 12	0,0017	0,981	0,0422	0,999	1,284	0,677	0,999	-9,859	6,715	>0,999
Lote 14	0,0011	0,988	0,0303	0,998	0,961	0,666	>0,999	-0,798	1,358	>0,999
Lote 3	0,0010	0,984	0,0289	0,999	0,791	0,687	>0,999	-4,001	2,799	>0,999

Tabla 39. Cinética de liberación en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Ethocel y Methocel (t = minutos; r^2 = coef. de correlación).

En medio gástrico (pH 1,2) observamos que los perfiles de liberación y cinéticos se comportan en todos los casos de manera similar a los que se han comentado en medio acuoso. Esto es debido a que los excipientes que forman todos estos lotes no se ven afectados por el cambio del pH del medio (Ravi *et al.* 2008).

5.9.2.2 Factor de similitud f_2

A continuación se compararon los distintos lotes en medio acuoso y gástrico, siendo representado en la *Figura 66a* y *66b*.

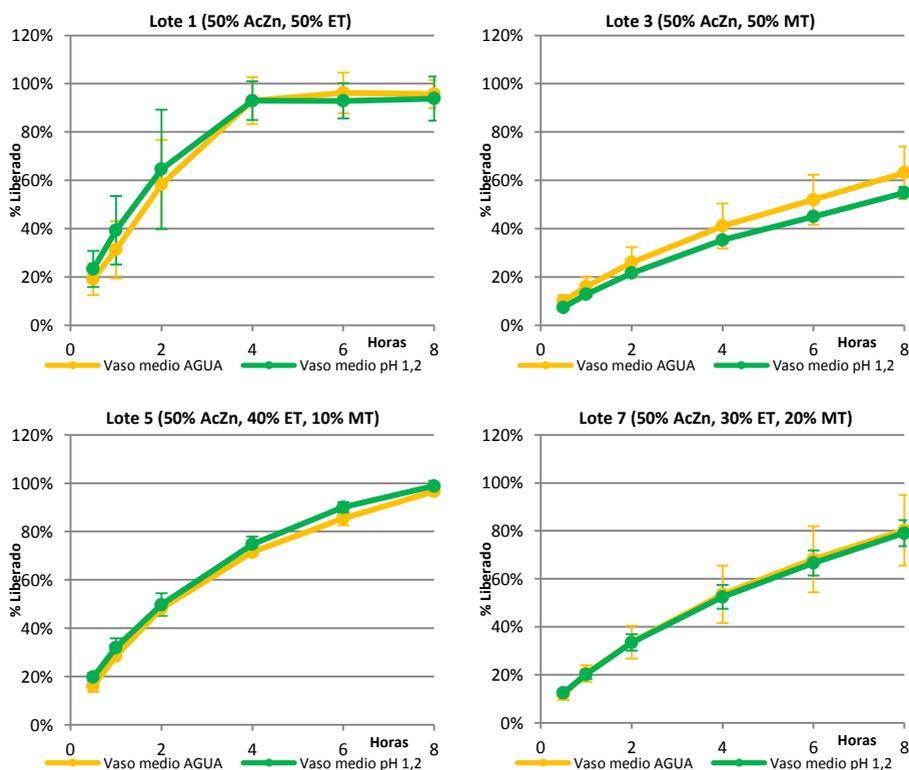


Figura 66a. Comparación de liberación en medio acuoso y gástrico (pH 1,2) para los lotes elaborados con Ethocel y Methocel.

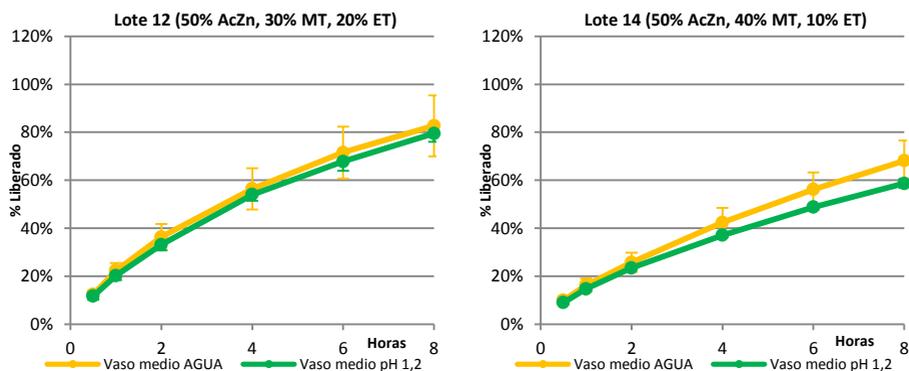


Figura 66b. Comparación de liberación en medio acuoso y gástrico (pH 1,2) para los lotes elaborados con Ethocel y Methocel.

Como se evidencia en las Figuras 66, los perfiles de liberación de todos los lotes estudiados son similares en ambos medios.

Esta demostración queda recogida matemáticamente a través del cálculo del factor de similitud f_2 a partir de la fórmula descrita en el apartado de Métodos, en la Tabla 40.

Lotes	(f_2) 8h	(f_2) 24h
Lote 1: AcZn (50%), ET (50%)	65,67	67,00
Lote 3: AcZn (50%), MT (50%)	62,29	63,79
Lote 5: AcZn (50%), ET (40%), MT (10%)	73,31	74,09
Lote 7: AcZn (50%), ET (30%), MT (20%)	92,87	86,77
Lote 12: AcZn (50%), MT (30%), ET (20%)	76,63	74,05
Lote 14: AcZn (50%), MT (40%), ET (10%)	62,69	58,24

Tabla 40. Factor de similitud f_2 para matrices elaboradas con Ethocel y Methocel.

Se pueden observar en estos lotes que al estar formados por excipientes que son independientes del pH del medio, sus valores de f_2 son muy superiores a 50, lo cual indica que la liberación del fármaco se produce de manera similar en medio acuoso y en medio gástrico (pH 1,2), corroborando todo lo anteriormente descrito.

5.9.3 Estudio del proceso de liberación de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Carbopol / Methocel.

En la *Tabla 41* se muestra la composición de las matrices estudiadas en este apartado.

Lote	Formulación	Peso (g)	% P/P
2	Acetato de Zinc	25	50
	Carbopol	24,5	49
	Estearato Magnésico	0,5	1
3	Acetato de Zinc	25	50
	Methocel	24,5	49
	Estearato Magnésico	0,5	1
18	Acetato de Zinc	25	50
	Carbopol	19,75	39,5
	Methocel	4,75	9,5
	Estearato Magnésico	0,5	1
19	Acetato de Zinc	25	50
	Carbopol	4,75	9,5
	Methocel	19,75	39,5
	Estearato Magnésico	0,5	1
20	Acetato de Zinc	25	50
	Carbopol	14,75	29,5
	Methocel	9,75	19,5
	Estearato Magnésico	0,5	1
21	Acetato de Zinc	25	50
	Carbopol	9,75	19,5
	Methocel	14,75	29,5
	Estearato Magnésico	0,5	1

Tabla 41. Composición de lotes y comprimidos con Carbopol y Methocel.

Los perfiles de liberación en medio acuoso obtenidos para las matrices elaboradas con Carbopol y Methocel se muestran en la *Figura 67*.

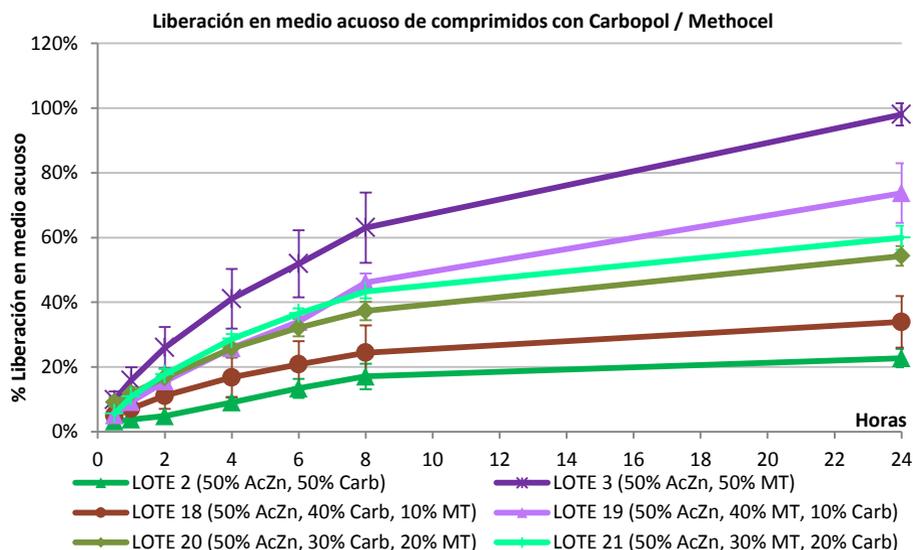


Figura 67. Perfiles de liberación en medio acuoso para las matrices elaboradas con Carbopol y Methocel.

En este apartado se estudia el comportamiento que sufren las matrices formadas por excipientes hidrófilos.

El Methocel, posee una alta capacidad de hinchamiento en contacto con el medio (agua o pH gástrico) donde 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 y por ello es ampliamente utilizado para la preparación de sistemas controlados de administración oral de fármacos (Gong *et al.*, 2008).

Del mismo modo que ocurre con el Methocel, el Carbopol forma una capa de gel alrededor de la matriz en medio acuoso, la cual es más fuerte y con menos regiones de baja viscosidad que el anterior, produciendo menos espacios intersticiales en el gel. Además el aumento del volumen que genera este tipo de polímero es más rápido. Todo esto hace que la cantidad de fármaco liberado por estas matrices

sea menor y que se produzca más lentamente con respecto a las matrices elaboradas con Methocel (Lubrizol, 2011).

Los estudios realizados por Cedillo-Ramírez *et al.* (2007) sobre el efecto que tienen dichos excipientes en la liberación controlada de metronidazol, comprobaron que en términos generales, las matrices de Methocel muestran mayores cantidades liberadas de metronidazol, comparadas con las matrices de Carbopol, debido al distinto grado de hinchamiento y formación de gel de ambos excipientes.

Así se puede observar en la *Figura 67* que según aumenta el porcentaje de Carbopol presente en las matrices, menor es el porcentaje de fármaco liberado, obteniéndose los siguientes perfiles de liberación:

- El Lote 3, formado únicamente por Methocel como excipiente, se puede apreciar que es el lote que posee la velocidad de liberación del fármaco mayor de esta serie, siendo superior al 60% a las 8h y cerca del 100% a las 24h.
- Los lotes 19, 21 y 20 con un 10%, 20% y 30% de Carbopol respectivamente, poseen unos perfiles de liberación muy similares hasta las 6 h siendo su liberación del 32-36% de fármaco liberado. A las 8h, a pesar que el Lote 19 sufre un aumento en el porcentaje de liberación que será más evidente con el transcurso del tiempo, los tres lotes presentan una liberación menor del 50%. A partir de ese momento, se pone de manifiesto el menor porcentaje de Carbopol que posee el Lote 19, obteniéndose una liberación cercana del 75% del fármaco liberado a las 24h, siendo aproximadamente un 15% superior del resto.
- En el último caso se encuentra los lotes 18 y 2 formados con mayor cantidad de Carbopol, 40% y 50% respectivamente. Estos dos lotes poseen una velocidad de liberación de fármaco muy reducida,

alcanzando únicamente un 24% de liberación de fármaco a las 8h en el Lote 18 y un 17% en el caso del Lote 2. Incluso una vez transcurrido 24h del comienzo del ensayo, el Lote 18 sólo libera el 34% del fármaco y el Lote 2 un 23%.

En este caso el Carbopol al formar rápidamente una capa de gel de alta viscosidad, actúa como barrera e impide la liberación del fármaco.

En los lotes en los que se han mezclado Carbopol y Methocel, se aprecia un aumento en la tasa de liberación a medida que aumenta la proporción de Methocel.

Sin embargo, si se compara con el Lote 3 (50% Methocel) se aprecia una disminución tanto de la velocidad como de la cantidad total liberada, aún cuando en uno de los lotes (Lote 19) se encuentre en una proporción por encima del umbral de percolación, que aseguraría el control de la liberación del fármaco. Este hecho puede ser debido a la existencia de interacciones establecidas entre los dos polímeros dando lugar a la formación de un complejo que retrasa la liberación del fármaco (Maderuelo *et al.*, 2011).

En el caso de la liberación en medio gástrico (pH 1,2), los perfiles de liberación que se obtuvieron para las mismas matrices fueron los recogidos en la *Figura 68*.

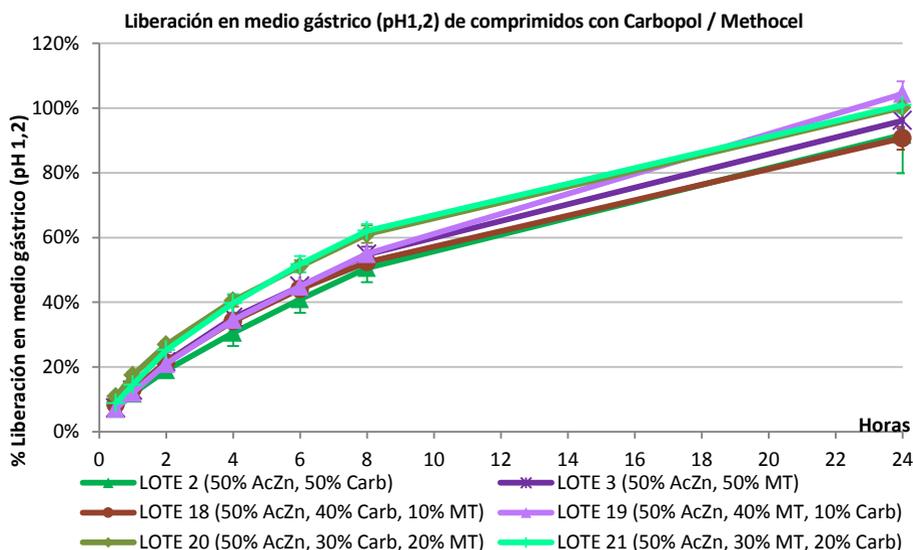


Figura 68. Perfiles de liberación en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Carbopol y Methocel.

Se puede observar en la *Figura 68* que los lotes formados con Carbopol sufren un aumento en la liberación del fármaco en medio gástrico con respecto al medio acuoso, siendo más marcado en aquellos que poseen mayor proporción. En cambio el Methocel, no se ve afectado por el cambio del medio de liberación.

Estos cambios en los perfiles de liberación del Carbopol, también fueron estudiados por Parojcic *et al.* (2004), indicando en el caso de matrices formadas por Carbopol 71G, los datos registrados de fármaco obtenidos en diversos medios de liberación, revelaron la influencia significativa de la composición del medio en la liberación del fármaco. Este efecto puede atribuirse a la tasa de formación de la capa de gel en la superficie del comprimido, que actúa como barrera para la difusión del fármaco. Este proceso dirige la liberación de fármacos altamente solubles a partir de matrices hinchables (Colombo *et al.*, 2000). 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).

Así pues los Lotes 2 y 18 con un 50% y 40% de Carbopol respectivamente, llegan a liberar algo más del 50% de fármaco a las 8h, cuando en medio acuoso el Lote 2 libera el 17% y el Lote 18 el 24%. Aun así son los lotes que presentan un menor porcentaje de liberación.

A continuación los Lotes 3 y 19, con un 50% y 40% de Methocel, mantienen prácticamente el porcentaje de liberación de fármaco en medio gástrico respecto al medio acuoso a las 8h, solo apreciándose un leve aumento en el Lote 19. Además la diferencia existente en el porcentaje de liberación de estos dos lotes con respecto a los dos lotes anteriores a dicho tiempo, es únicamente del 5% de fármaco liberado.

Por último el Lote 20 formado con un 30% de Carbopol y 20% de Methocel y el Lote 21 con un 20% de Carbopol y 30% de Methocel, son los lotes que presentan mayor liberación de fármaco a las 8h, llegando a alcanzar un 60% de liberación de fármaco.

En conjunto se observa que los perfiles de liberación de todos los lotes son similares, existiendo tan sólo una diferencia de un 11% de fármaco liberado a las 8h entre el lote que más libera (Lote 21, 62% de fármaco liberado) y el que menos (Lote 2, 51% de fármaco liberado).

Una diferencia notable en el perfil de liberación en medio gástrico con respecto al medio acuoso, es que a las 24h, todos los lotes son capaces de liberar cerca del 100% de la carga del fármaco. Dicha

situación únicamente se producía con el Lote 3 (50% Methocel) en medio acuoso.

Xiaogiang *et al.* (2006) realizó estudios análogos a los tratados en este caso, donde formulaciones compuestas con un 15% de Carbopol y 7,3% de HPMC 4K (Methocel) se ensayaron en diferentes medios de disolución (pH 1,2 fluido gástrico artificial, pH 6,8 tampón de fosfato y agua destilada). Obtuvieron que la liberación de su fármaco antihipertensivo fue significativamente más rápido en condiciones ácidas que a pH neutro. Esta diferencia se le atribuyó a la naturaleza dependiente del pH del Carbopol, ya los grupos carboxilo que posee no son capaces de disociarse completamente en un entorno ácido. Las repulsiones electrostáticas entre los grupos carboxilos cargados negativamente son menores en medio acuoso o alcalino, causando que el despliegue de las cadenas y la expansión de la molécula sea menor. Como consecuencia, el hinchamiento del polímero se ve afectado y produce la formación de un gel de menor densidad. Este hecho hace que el fármaco pueda liberarse con mayor facilidad (Xiaogiang *et al.*, 2006; Rodríguez-Tenreiro y Sánchez 2006).

5.9.3.1 Perfiles cinéticos de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Carbopol / Methocel.

Como se indicó en el correspondiente apartado de Métodos, se estudia la cinética de liberación a partir de los modelos de orden cero, ecuación de Higuchi, análisis de regresión no lineal de Korsmeyer y el modelo de Pepas y Sahlin.

Los resultados obtenidos de los perfiles cinéticos en medio acuoso para los lotes estudiados en este apartado se muestran en la *Tabla 42*.

LOTES	Mod. Orden Cero		Mod. de Higuchi		Mod. Korsmeyer			Mod. de Peppas y Sahlin		
	$Q = K_0 \cdot t$		$Q = K \cdot t^{1/2}$		$Q = K \cdot t^n$			$Q = K_d \cdot t^m + K_r \cdot t^{2m}$		
	K_0 (% t^1)	r^2	K (% $t^{1/2}$)	r^2	K (% t^n)	n	r^2	K_d (% t^m)	K_r (% t^{2m})	r^2
Lote 3	0,0013	0,983	0,0316	0,999	1,128	0,653	>0,999	-4,691	3,716	>0,999
Lote 19	0,0009	0,995	0,0241	0,984	0,347	0,788	0,999	0,527	0,135	>0,999
Lote 21	0,0009	0,980	0,0230	>0,999	0,633	0,692	0,999	-7,256	4,670	>0,999
Lote 20	0,0006	0,985	0,0176	0,997	1,301	0,544	>0,999	1,615	0,270	>0,999
Lote 18	0,0005	0,982	0,0119	0,999	0,677	0,584	>0,999	-0,618	1,043	>0,999
Lote 2	0,0004	0,994	0,0076	0,936	0,172	0,733	0,991	0,282	0,010	0,993

Tabla 42. Cinética de liberación en medio acuoso para las matrices elaboradas con Carbopol y Methocel (t = minutos; r^2 = coef. de correlación).

En medio acuoso el análisis de los datos cinéticos permite apreciar la existencia de cuatro comportamientos en las matrices:

- Un primer comportamiento corresponde al Lote 3 formado exclusivamente con Methocel (50%), cuya liberación se ajustan a una cinética difusional de Higuchi y el valor de n es de 0,653 que indica una liberación no-Fickiana o anómala.

- Un segundo comportamiento es el mostrado por el Lote 19, que presentan un predominio del Methocel con respecto al Carbopol y en el que observar un ajuste de su cinética a un modelo de orden cero

- Un tercer comportamiento corresponde a los lotes 20 y 21 cuyos perfiles se ajustan a una cinética de Higuchi y un valor de n de Korsmeyer que indican una liberación no-Fickiana o anómala.

- El cuarto comportamiento es el que proporciona los Lotes 2 y 18 formados por un elevado porcentaje de Carbopol (50 y 40% respectivamente). El Lote 18 presenta una liberación ajustada a una cinética difusional de Higuchi y un valor de $n=0,584$, indicando una

liberación no-Fickiana o anómala con un predominio de hinchamiento y difusión respecto a la erosión.

En el caso del Lote 2 cuyo único excipiente es el Carbopol. Al igual que se indicó anteriormente en el apartado correspondiente al estudio del proceso de liberación de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Ethocel / Carbopol, es el presenta menor velocidad de liberación y se ajusta, al igual que el Lote 18, a un modelo de liberación no-Fickiana.

Sin embargo, la solubilidad del fármaco, el pH de los medios de disolución, las características iónicas del fármaco y otros excipientes en las formulaciones puede influir significativamente en la cinética de liberación del fármaco de la matriz de Carbopol (Jiménez-Kairuz *et al.*, 2002).

De forma general y como se indicó en el apartado anterior, las matrices hinchables muestran una cinética mixta de liberación de difusión y erosión, predominado modelos de Higuchi y no-Fickiana (Matharu *et al.*, 2011).

A continuación en la *Tabla 43*, se muestran los valores cinéticos de liberación obtenidos para los lotes estudiados en medio gástrico (pH 1,2):

LOTES	Mod. Orden Cero		Mod. de Higuchi		Mod. Korsmeier			Mod. de Peppas y Sahlin		
	$Q = K_0 \cdot t$		$Q = K \cdot t^{1/2}$		$Q = K \cdot t^n$			$Q = K_d \cdot t^m + K_r \cdot t^{2m}$		
	K_0 (% t^1)	r^2	K (% $t^{1/2}$)	r^2	K (% t^n)	n	r^2	K_d (% t^m)	K_r (% t^{2m})	r^2
Lote 3	0,0010	0,984	0,0289	0,999	0,791	0,687	>0,999	-4,001	2,799	>0,999
Lote 19	0,0011	0,987	0,0292	0,998	0,691	0,710	>0,999	-2,729	1,988	>0,999
Lote 21	0,0012	0,984	0,0327	0,999	0,952	0,678	>0,999	-4,295	3,130	>0,999
Lote 20	0,0011	0,981	0,0304	>0,999	1,482	0,602	>0,999	-2,643	2,963	>0,999
Lote 18	0,0010	0,984	0,0272	0,999	0,928	0,655	>0,999	0,757	0,536	>0,999
Lote 2	0,0004	0,994	0,0264	0,995	0,642	0,707	>0,999	0,442	0,438	>0,999

Tabla 43. Cinética de liberación en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Carbopol y Methocel (t = minutos; r^2 = Coef. de correlación).

Al observar los datos obtenidos en la cinética de liberación en medio gástrico (pH 1,2) se aprecian que se comportan los 6 lotes de manera similar, ajustándose todos ellos a un modelo de Higuchi y a una liberación no-Fickiana o anómala ya que los valores que se obtienen de n en la ecuación de Korsmeier se encuentran comprendidos entre 0,602 y 0,710 y una $r^2 = >0,999$, haciendo que haya un predominio del hinchamiento y de la difusión con respecto a la erosión.

A esta misma conclusión llegaron Xiaogiang *et al.* (2006) en su estudio de un fármaco hipertensivo junto a Methocel K4M y Carbopol 971NF en medio gástrico, donde obtuvo que todos sus lotes se ajustan al modelo de Korsmeier con una liberación no-Fickiana con valores de n comprendidos entre 0,45 y 0,89.

Si se observa una modificación en la cinética de liberación de los lotes 2 y 19 con respecto a la obtenida en medio acuso, ya que anteriormente estos lotes no se ajustaban al modelo de Higuchi. El cambio se ve más acusado en el Lote 2 formado únicamente por Carbopol, debido a la influencia del pH sobre el excipiente.

5.9.3.2 Factor de similitud f_2 .

A continuación se compararon los distintos lotes en medio acuoso y gástrico, siendo representado en la *Figura 69*.

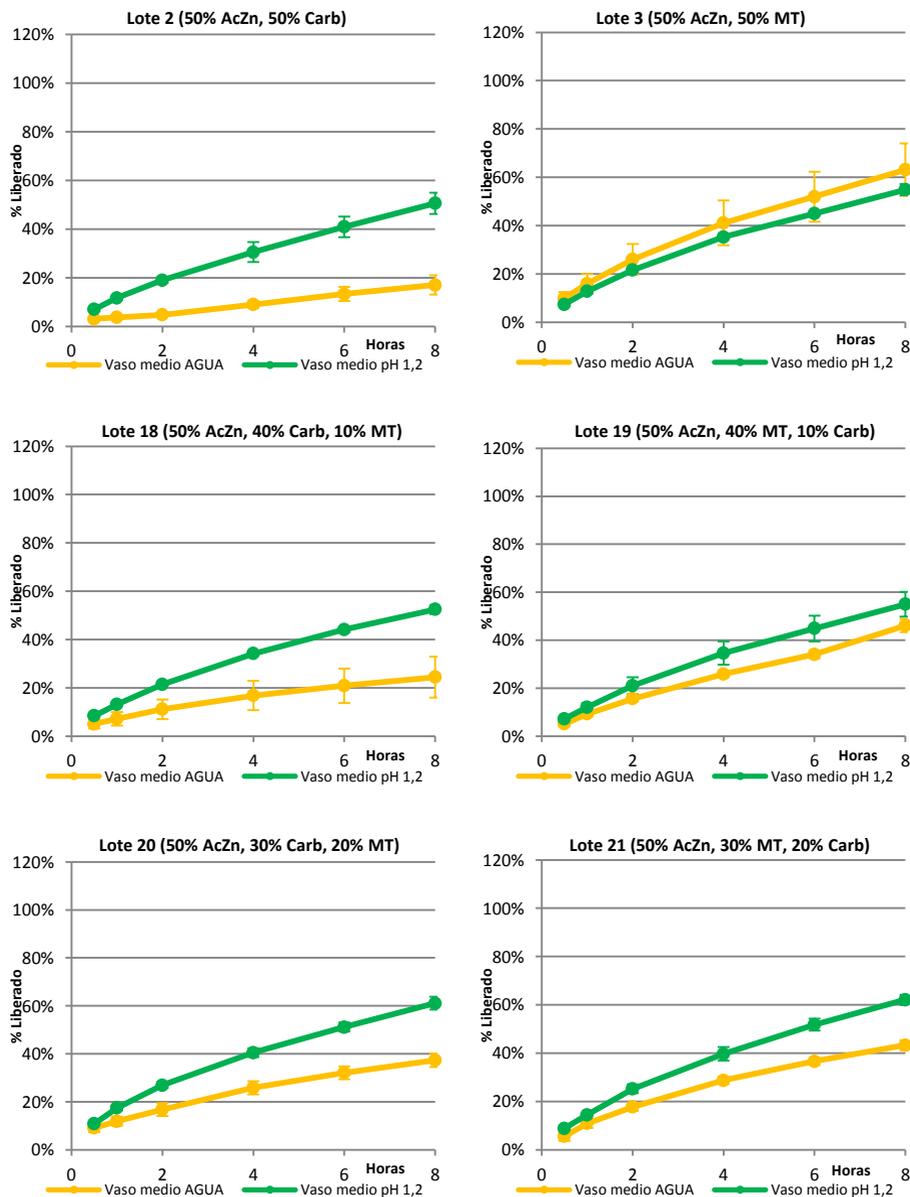


Figura 69. Comparación de liberación en medio acuoso y gástrico (pH 1,2) para los lotes elaborados con Carbopol y Methocel.

Como se puede observar en la *Figura 69* los perfiles de liberación en medio acuoso y gástrico presentan una mayor diferencia cuanto mayor es la proporción de Carbopol.

Así se obtiene que los lotes 2 y 18 formados con un 50% y 40% de Carbopol respectivamente, son los que presentan unos perfiles de liberación con mayores diferencias de todos los lotes estudiados en este apartado, con un mayor porcentaje de liberación en medio gástrico que en medio acuoso.

En cambio los lotes con mayor proporción de Methocel como son los lotes 3 y 19, con un 50% y 40% respectivamente, los que menor diferencia presentan en su perfil de liberación en ambos medios.

La similitud entre los perfiles de liberación en medio acuoso y gástrico, queda recogida matemáticamente a través del cálculo del factor de similitud f_2 a partir de la fórmula descrita en el apartado de Métodos, en la *Tabla 44*.

Lotes	(f_2) 8h	(f_2) 24h
Lote 2: AcZn (50%), Carb (50%)	33,93	24,39
Lote 3: AcZn (50%), MT (50%)	62,29	63,79
Lote 18: AcZn (50%), Carb (40%), MT (10%)	38,16	28,63
Lote 19: AcZn (50%), MT (40%), Carb (10%)	56,82	43,60
Lote 20: AcZn (50%), Carb (30%), MT (20%)	41,75	32,88
Lote 21: AcZn (50%), MT (30%), Carb (20%)	47,01	36,31

Tabla 44. Factor de similitud f_2 para matrices elaboradas con Carbopol y Methocel.

Al igual que en el apartado anterior que se estudia el proceso de liberación de matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol, se puede observar que los lotes que poseen mayor proporción de Carbopol poseen un menor valor f_2 , debido a que este excipiente se ve afectado por el pH ácido del medio.

Por este motivo, el Lote 2 que es el que posee mayor cantidad de Carbopol, alcanzando un 50% del total del comprimido, es el que

presenta el valor de similitud f_2 más bajo de todos (33,93 a las 8h y 24,39 a las 24h).

Se observa en la *Tabla 44* que según va aumentando el porcentaje de Carbopol los valores de f_2 son cada vez más bajos. Esto es debido, como se ha indicado anteriormente, a que el Carbopol en medio gástrico da lugar a la formación de un gel de menor densidad haciendo que el fármaco pueda liberarse con mayor facilidad (Parojcic *et al.*, 2004; Xiaogiang *et al.*, 2006; Rodríguez-Tenreiro y Sánchez, 2006) que en medio acuoso. Esto hace que los valores de similitud f_2 sean inferiores a 50.

En estos lotes con mezcla de Methocel y Carbopol, debemos considerar los valores de f_2 de 24h, porque a las 8h y debido a la liberación tan lenta de los sistemas, no se produce la diferenciación esperada en estos lotes. Así pues vemos que los valores de similitud f_2 de 24h son mucho más bajos que los de f_2 de 8h, siendo estos valores más representativos de esta prueba de similitud. De este modo, el Lote 19 que es el que posee el menor porcentaje de Carbopol (10%), posee un valor de similitud f_2 superior a 50 a las 8h, pero cuando se toma como referencia el valor f_2 de 24h, ya no se alcanza un valor de 50. Al igual que le ocurre al Lote 21, que es el siguiente lote con menor proporción de Carbopol (20%), el valor de f_2 de 8h es muy próximo a 50, y que posteriormente si observamos el valor de f_2 de 24h, vemos como se aleja de dicha similitud.

Por último, el Lote 3, formado únicamente por Methocel (50%), posee un valor de similitud superior a 50 tanto a las 8h como a las 24h, debido a que el comportamiento del excipiente es independiente del pH del medio en el que se ensaya el comprimido (Ravi *et al.*, 2008).

5.9.4 Discusión del estudio de los procesos de liberación de las matrices elaboradas con Acetato de Zinc en medio acuoso y medio gástrico (pH 1,2).

A partir de los estudios elaborados se establece:

- El Ethocel se encuentra en los límites de su umbral de percolación cuando se utiliza como único excipiente (50% p/p), siendo semejantes al establecido por Soriano *et al.* (2008). Por tanto en las cantidades estudiadas siempre se encuentra por debajo de su umbral de percolación, comportándose del mismo modo tanto en medio acuoso como en medio gástrico (pH 1,2). Cabe destacar que al utilizar mayor cantidad de este excipiente inerte, se ve favorecida la liberación del fármaco en ambos medios.

- El Carbopol cuando está combinado con el excipiente inerte Ethocel en medio acuoso, se observa un cambio de tendencia tanto en la liberación como en su cinética para los lotes elaborados con un 20-30% p/p, estableciéndose en ese rango su umbral de percolación. Estos resultados se asemejan a los valores recomendados por Lubrizol (2011) que lo establece en un 3-30% p/p.

En medio gástrico (pH 1,2) combinado con el mismo excipiente inerte, el cambio de comportamiento tanto de la liberación como de su cinética se encuentra dentro del anterior intervalo, aunque se amplía a un 30-40% debido a la influencia que ejerce el medio ácido sobre el excipiente, que hace que libere más cantidad de fármaco con la misma proporción de excipiente que en medio acuoso.

- El Methocel cuando está formulado con el excipiente inerte Ethocel tanto en medio acuoso como en medio gástrico (pH1,2), no existen grandes diferencias en la liberación del fármaco, ya que es un excipiente hidrófilo independiente del pH del medio de disolución. Su

umbral de percolación se puede establecer en el 30-40% p/p, ya que en ese intervalo es donde se producen los cambios de comportamientos del excipiente. Por debajo de un 30% p/p el sistema no es capaz de controlar de manera deseada la liberación del fármaco.

Estos resultados obtenidos se asemejan a los resultados obtenidos por Miranda *et al.* (2006) que lo establece en un 18-33% v/v y de Fuertes *et al.* (2010) en un 14-31% v/v.

- Cuando se combinan los dos excipientes hidrófilos Carbopol y Methocel sus umbrales de percolación se mantienen. Si se observa que la liberación se ve claramente disminuida en medio acuoso debido a las propiedades de los excipientes y que en medio gástrico, al influir sobre el Carbopol, la tasa de liberación es mayor respecto al anterior medio, llegando a liberar un 100% del fármaco a las 24h.

Cabe destacar el comportamiento de los lotes con contenido intermedios de los dos polímeros hidrófilos (Lotes 20 y 21). En ellos se aprecia un incremento de la tasa de liberación del fármaco que corresponde a una colaboración efectiva de los dos excipientes en cuanto a hinchamiento y erosión.

5.10 ESTUDIO DE HINCHAMIENTO Y EROSIÓN EN MEDIO GÁSTRICO (pH 1,2).

Dentro de los principales objetivos de este trabajo es la elaboración de comprimidos que permanezcan en el estómago durante un tiempo determinado, en el cual se pueda liberar toda la carga de fármaco. Para ello con diferentes porcentajes de excipientes, tanto hidrófilos como inertes, podemos ir regulando el tamaño mediante el hinchamiento y la erosión de los comprimidos elaborados. Además con ello se puede

llegar a controlar la velocidad de liberación del fármaco al medio, ya que con la incorporación del excipiente inerte en matrices hidrófilas, que forman rápidamente una capa de gel en su superficie, se influye en la porosidad, la tortuosidad y la capacidad de absorción de medio.

En este sentido, en la presente Tesis Doctoral, se estudiará el perfil de hinchamiento y erosión obtenido mediante la medición del porcentaje de aumento o pérdida de peso a través de la aplicación de las fórmulas mostradas en el correspondiente apartado de la sección de Métodos y a través de la medición del diámetro de los comprimidos a los tiempos estudiados (Matharu *et al.*, 2011).

5.10.1 Estudio del proceso de hinchamiento y erosión de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Ethocel / Carbopol.

Las imágenes tomadas de los comprimidos a distintos tiempos de liberación, se muestran en la *Figura 70a* y *70b*. A partir de los comprimidos liberados, mediante técnicas de pesada y de procesamiento de imágenes, para medir el tamaño de cada comprimido, se determina el porcentaje de hinchamiento y erosión, así como la variación del tamaño de las matrices.

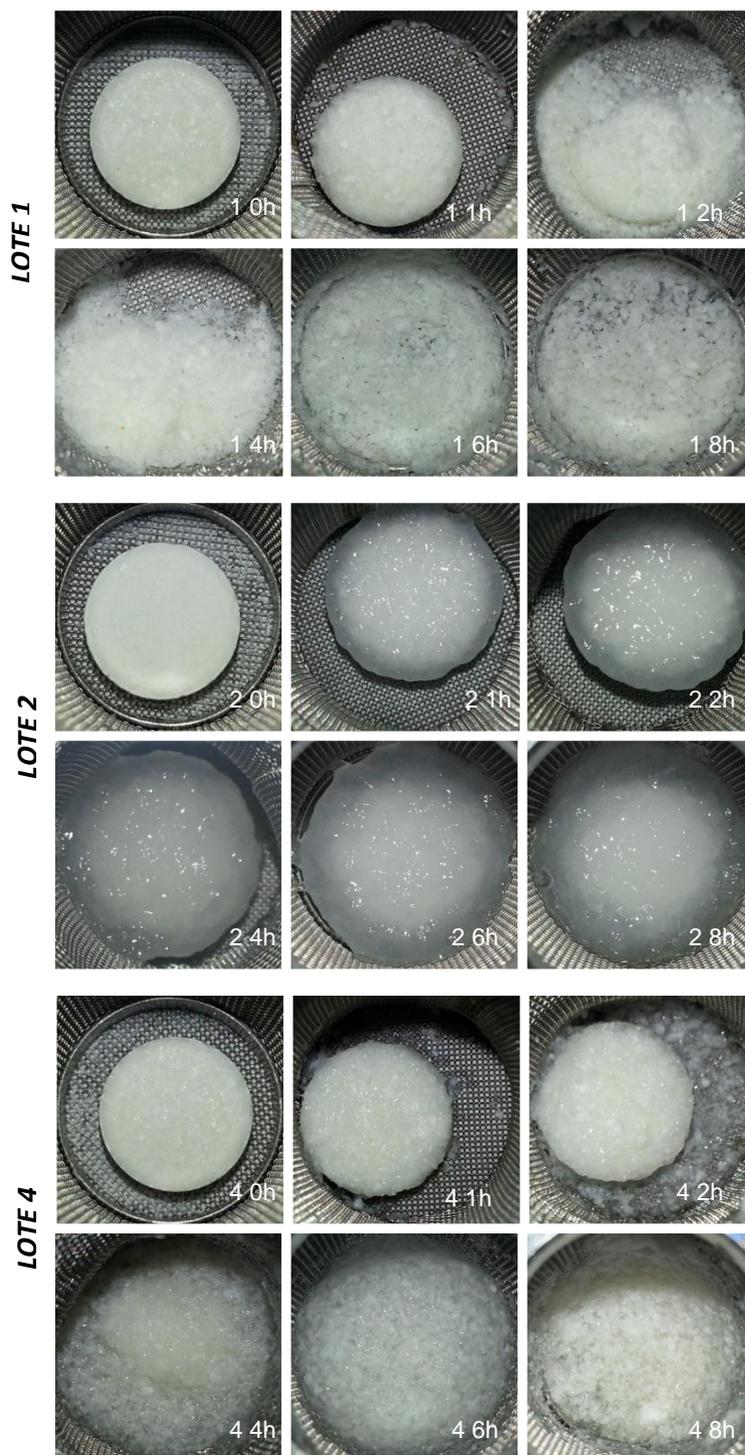


Figura 70a. Evolución, en medio gástrico (pH 1,2), de las matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol.

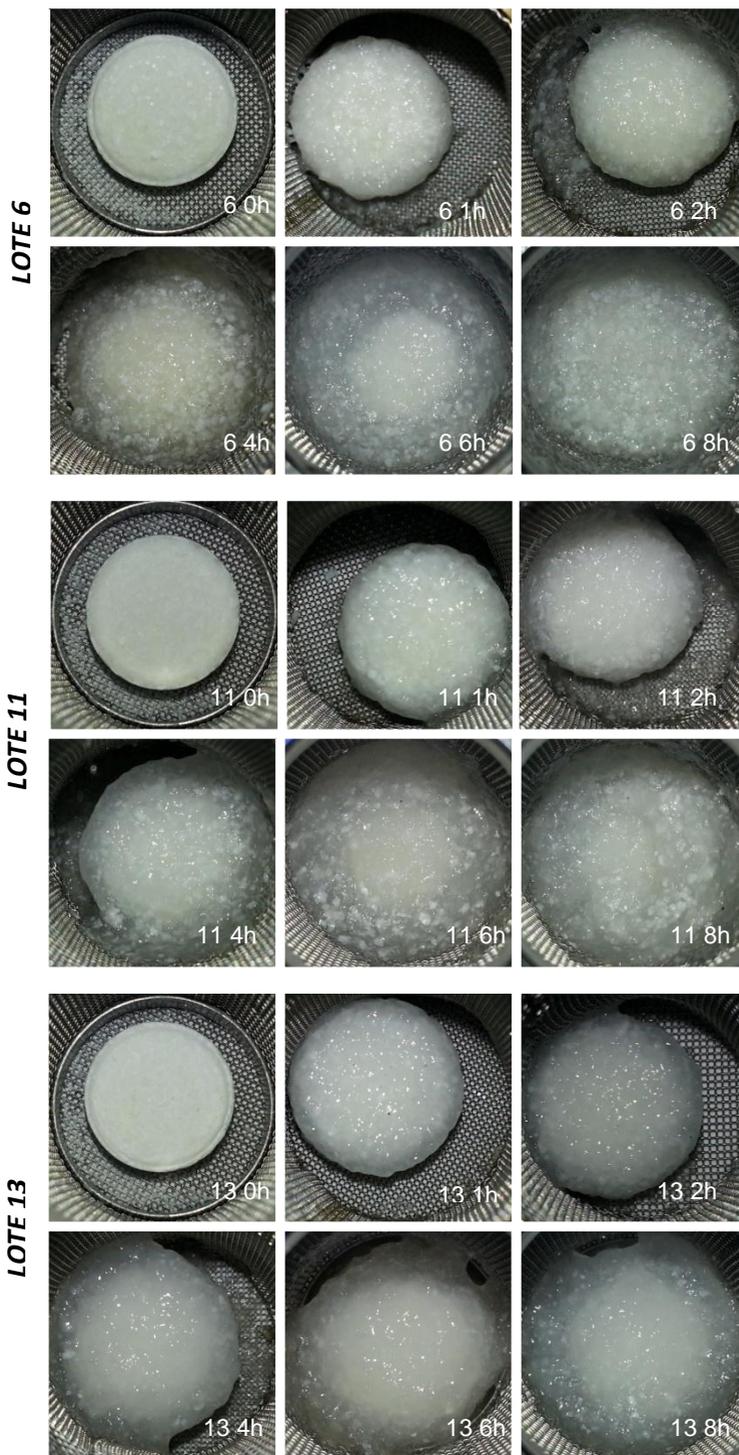


Figura 70b. Evolución, en medio gástrico (pH 1,2), de las matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol.

Los porcentajes de hinchamiento en medio gástrico (pH 1,2) obtenidos para las matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol se muestran en la *Figura 71*.

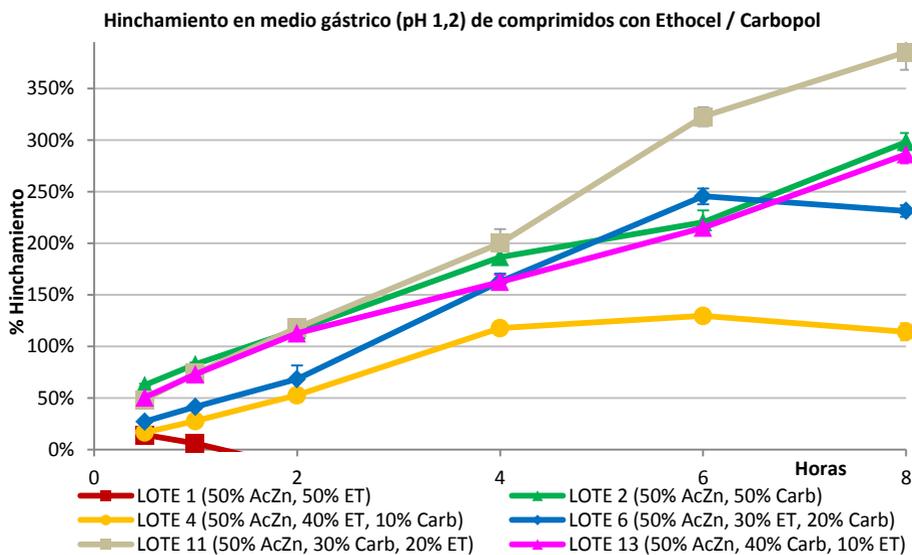


Figura 71. Porcentaje de hinchamiento en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol.

En esta *Figura 71* se observa el impacto que ejerce el Carbopol sobre el hinchamiento en las matrices elaboradas con un alto porcentaje de dicho excipiente. El Carbopol al ser un polímero hidrófilo sintético, reticulado y de alto peso molecular del ácido acrílico; se hidrata y se hincha rápidamente. Este hinchamiento está influenciado significativamente por el pH del medio, donde por debajo de un pH de 4,5 se hincha completamente. Además posee una baja solubilidad en agua y su red de enlace cruzado hace posible el atrapamiento físico de fármacos en los dominios de hidrogel que se forman cuando el polímero absorbe agua y se hincha (Efentakis *et al.*, 2007). Por ello las matrices formadas en su mayoría por Carbopol tendrán un mayor porcentaje de hinchamiento y menor de erosión.

Este hinchamiento va a definir el espesor de la capa de gel que se forma alrededor, convirtiéndose en el factor de control de liberación del fármaco a partir de matrices hidrófilas, donde la solubilidad del fármaco afectará tanto a la velocidad como al mecanismo de liberación del fármaco (Efentakis *et al.*, 2007).

Así pues los lotes 2 y 13, formados por un 50% y 40% de Carbopol respectivamente, presentan un alto porcentaje de hinchamiento, alcanzando cerca de un 300% a las 8h en ambos casos. Estos resultados fueron análogos a los obtenidos por Al-zoibi *et al.* (2011) para matrices formadas únicamente por un 50% de Carbopol y un 50% de paracetamol donde alcanzaron un hinchamiento de 242,5% a las 6h y en nuestro caso 220,5%.

Sería de esperar que estos lotes, al poseer la mayor cantidad de Carbopol, tuvieran los valores más altos de hinchamiento, pero como se observa, es la matriz del Lote 11 formada con un 30% Carbopol y 20% de Ethocel, la que alcanza mayor grado de hinchamiento (385% a las 8h). Esto se debe a que el excipiente inerte que se interpone entre el gel que forma el Carbopol y favorece su hidratación.

Posteriormente, el Lote 6 formado por un 20% de Carbopol y 30% de Ethocel, presenta un hinchamiento levemente mayor a los lotes anteriormente descritos (Lote 2 y 13) a las 6h, alcanzando un valor de 245%. En cambio, el hinchamiento que posee a las 8h es menor, tomando un valor de 230%, ya que al tener menos Carbopol, posee menor capacidad de retención de medio, por lo que el hinchamiento neto que presenta es menor. Esto se debe a que va sufriendo una mayor erosión de la matriz como consecuencia del aumento de la proporción del excipiente inerte.

Por último los lotes 1 y 4 elaborados con mayor cantidad de Ethocel, 50 y 40% respectivamente, poseen un hinchamiento muy pobre o prácticamente nulo. En el Lote 1, se observa que a partir de 1h del comienzo del ensayo, el hinchamiento resulta negativo. Este fenómeno se debe a las características propias del excipiente inerte empleado que no sufren hinchamiento.

A continuación en la *Figura 72*, se muestran los porcentajes obtenidos de la erosión en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol.

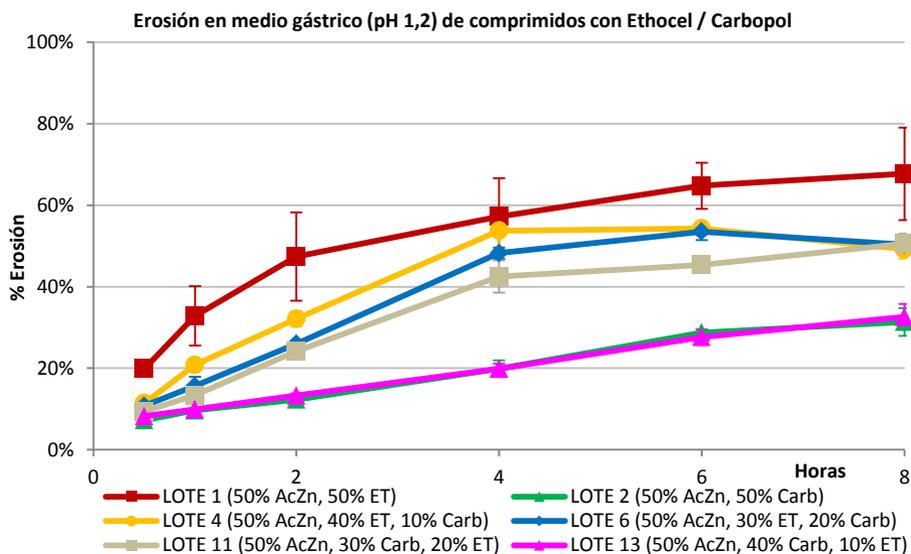


Figura 72. Porcentaje de erosión en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol.

En la *Figura 72* se observa que los lotes con mayor presencia del excipiente inerte (Ethocel) son los que presentan mayor porcentaje de erosión, correspondiendo a los lotes que presentan menor capa de gel formada a su alrededor.

Así tenemos que el Lote 1 con un 50% de Ethocel presenta una alta desintegración de la matriz desde las primeras horas del ensayo, alcanzando cerca del 60% de erosión a las 4h.

Posteriormente los lotes 4, 6 y 11 (40%, 30% y 20% de Ethocel respectivamente), son los siguientes que presentan una tasa proporcional al porcentaje en excipiente inerte que posee cada lote. Así tenemos que el Lote 4 posee un 53,75%, el Lote 6 un 48,25% y el Lote 11 un 42,50%, todos a las 4h. Posteriormente se observa como el aumento en la erosión no es tan acusado, igualándose los tres lotes a las 8 h y produciendo una erosión del 50%.

En estos casos, las partículas del excipiente inerte en la capa de gel, reducen el entrecruzamiento de las cadenas de polímero y dan a lugar a una disminución de su integridad. Como consecuencia las matrices son más sean fácilmente erosionables no llegando a mantener su integridad a las 24h. Además hace que estas matrices posean una mayor liberación de fármaco en menor tiempo.

En el caso opuesto se encuentran los lotes 2 y 13 formados por un 50% y 40% de Carbopol respectivamente, que poseen un bajo porcentaje de erosión, conservando durante las 24h la estructura de la matriz, es decir, que la presencia de un 10% de excipiente inerte no da lugar a diferencias en la erosión. Este fenómeno se explica mediante el tipo de gel que forma el Carbopol (Bonferoni *et al.*, 1992). El aumento de la viscosidad del polímero da lugar a una mayor capacidad de las cadenas poliméricas para producir entrecruzamientos y, por consiguiente, producir unas matrices con una erosión más lenta y una menor velocidad de liberación del fármaco (Bonferoni *et al.*, 1992; Bettini *et al.*, 2001).

Por último, en la *Figura 73* se muestra la evolución del diámetro del comprimido de las matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol en medio gástrico (pH 1,2).

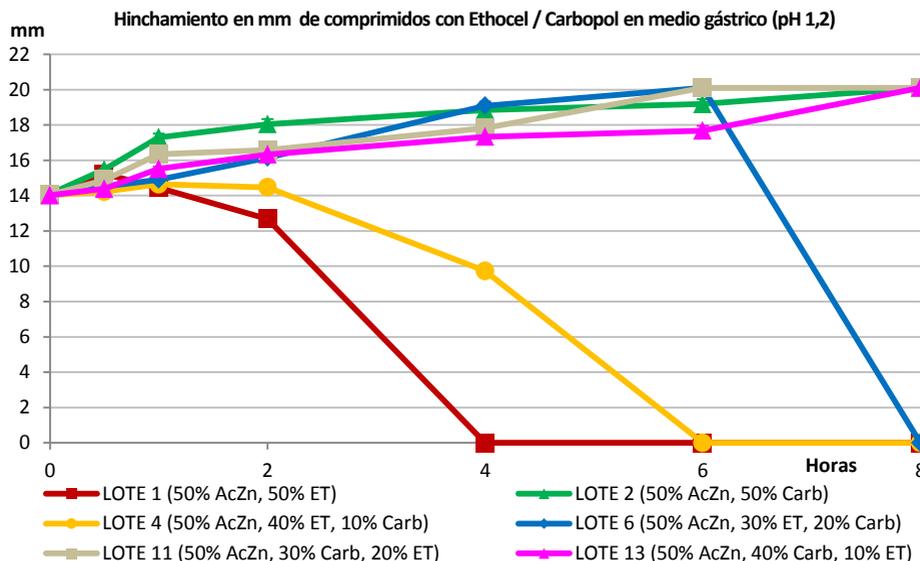


Figura 73. Hinchamiento en mm en medio gástrico (pH 1,2) para los lotes elaborados con Ethocel y Carbopol.

La evolución en el tamaño de la matriz, vendrá determinada por el espesor del gel que determina la posición relativa de los frentes móviles (hinchamiento y la erosión). Además las características del fármaco y de los excipientes van a influir en los cambios de las dimensiones de las matrices y en el desarrollo de la capa de gel formada alrededor del núcleo de la matriz, que repercutirá sobre la liberación del fármaco.

Las matrices elaboradas con un alto porcentaje de Carbopol, muestran la mayor expansión posible y el menor grado de erosión.

Además, al igual que estudios realizados por Al-zoubi *et al.* (2011), estas matrices presentan una buena integridad. De este modo se observa que el diámetro del comprimido y el espesor de la capa de gel aumenta al incrementar la cantidad de Carbopol, debido a la disminución de la erosión y al aumento del hinchamiento por la formación de la red de cadenas del polímero hidrófilo.

Así pues en la *Figura 73* se observa que los lotes 2, 6, 11 y 13 con una cantidad de Carbopol comprendida entre el 20-50% de Carbopol,

son los presentan mayor aumento de tamaño. En las 2 primeras horas, como es de esperar, se observa que el Lote 2, formado únicamente por Carbopol, es el que presenta el mayor aumento de tamaño de matriz, pero posteriormente a las 6h, los lotes 6 y 11 con un 20% y 30% de Carbopol respectivamente, poseen un mayor aumento de tamaño. Este fenómeno es debido, como se explicó anteriormente, a la interposición de las partículas inertes del Ethocel en la red de gel formada por el Carbopol, haciendo que el gel sea menos denso y provocando el aumento de tamaño. A partir de ese momento se observa un cambio drástico en el comportamiento del Lote 6 formado con un 30% de Ethocel, donde la matriz pasa a disolverse completamente a las 8h. Este cambio es de esperar debido al predominio del excipiente inerte en la matriz, que hace que el comprimido no sea capaz de mantener su estructura.

A continuación, a las 8h, en los lotes 2, 11 y 13, se observa que alcanzan el tamaño máximo posible (20,11mm), correspondiente al diámetro de los cestillos donde se realiza el estudio, siendo capaces de mantener su integridad, a pesar de ir sufriendo gradualmente erosión.

Por otro lado, se encuentra el Lote 4 con un 40% de Ethocel que prácticamente no posee aumento de tamaño, solamente alcanza 14,64mm a la 1h y 14,47mm a las 2h. Posteriormente va disminuyendo su tamaño por la alta erosión que sufre, hasta disolverse por completo a las 6h.

Por último en el Lote 1 formado únicamente por Ethocel, se produce una disminución de tamaño desde el comienzo del ensayo, perdiendo su integridad por completo a las 4h.

Este fenómeno, en el caso de estos dos últimos lotes, de poseer menor crecimiento en el tamaño y una alta erosión, explica el mayor aumento en la liberación del fármaco a partir de estas matrices.

Por tanto, los resultados indican claramente que para estas matrices el espesor de la capa de gel afecta a la velocidad de liberación del fármaco de forma proporcional. Así en estos comprimidos, el aumento de la capa de gel de la matriz hace que el medio tenga que recorrer mayor distancia para llegar al interior del comprimido y las moléculas de fármaco tienen que recorrer una distancia mayor para poder ser liberado (Efentakis *et al.*, 2007).

5.10.2 Estudio del proceso de hinchamiento y erosión de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Ethocel / Methocel.

En este apartado, en primer lugar, se muestra en la *Figura 74a* y *74b* la evolución de los comprimidos elaborados con Ethocel y Methocel en el ensayo de liberación, en medio gástrico (pH 1,2), para posteriormente realizar los estudios de hinchamiento y erosión.

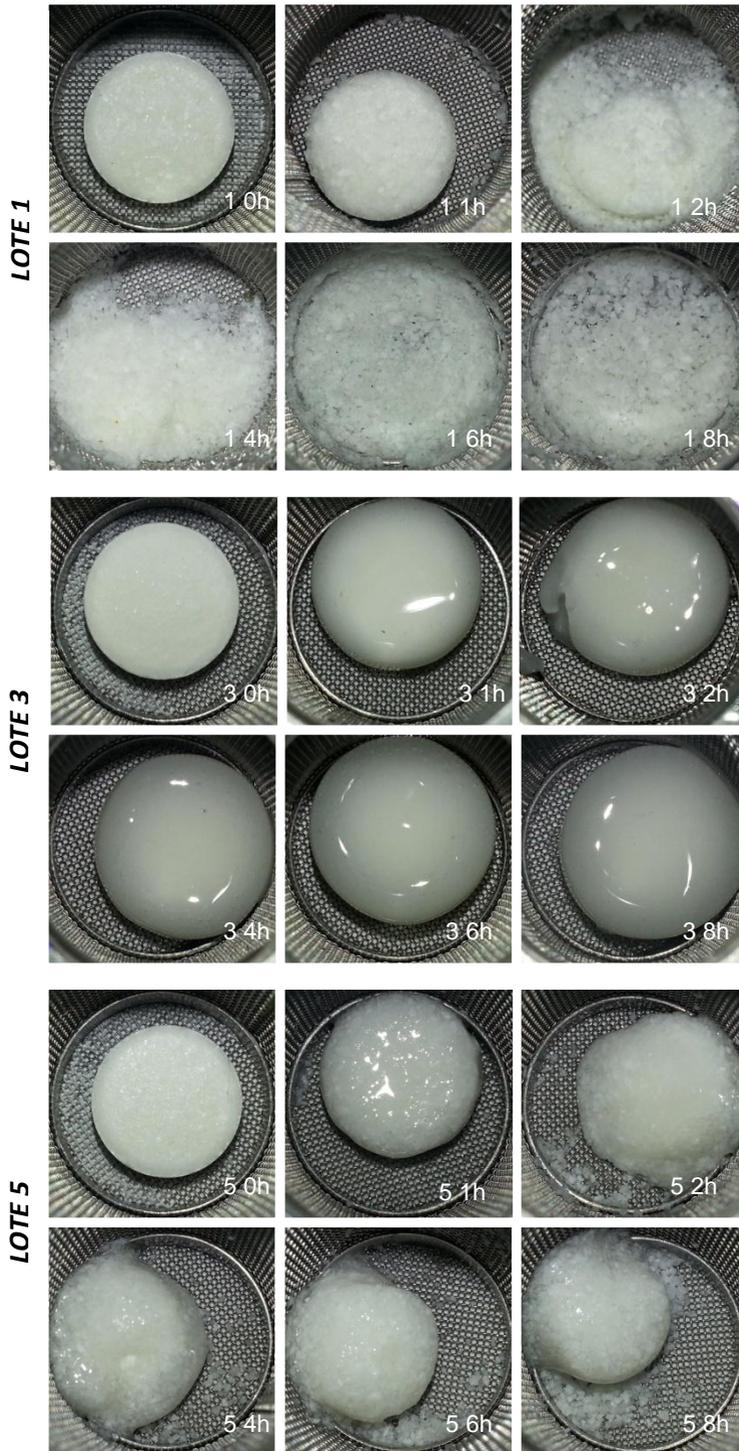


Figura 74a. Evolución, en medio gástrico (pH 1,2), de las matrices elaboradas con Ethocel y Methocel.

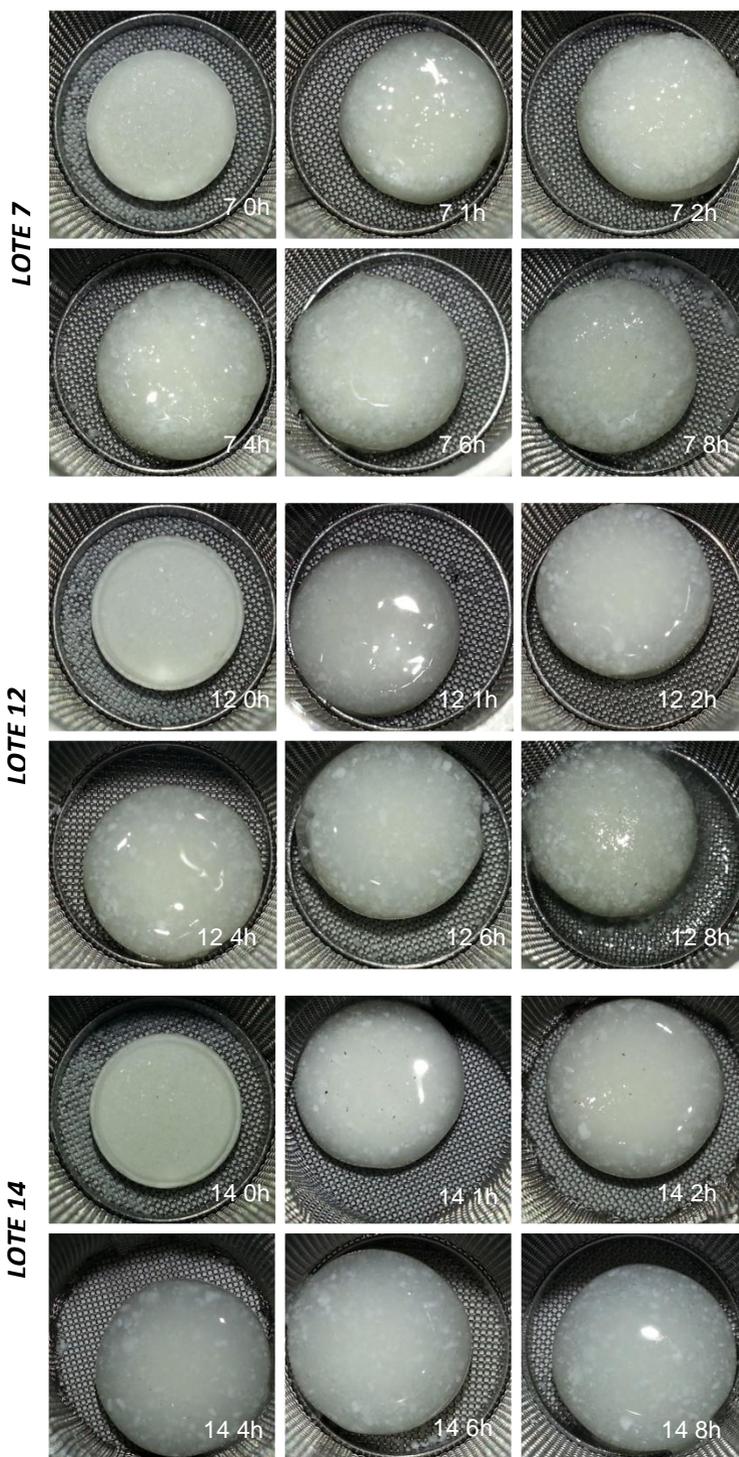


Figura 74b. Evolución, en medio gástrico (pH 1,2), de las matrices elaboradas con Ethocel y Methocel.

En este apartado al usar excipientes que no se ven afectados por el pH del medio, se obtienen unos valores que serían semejantes a los que se obtendrían en medio acuoso.

Los porcentajes de hinchamiento en medio gástrico (pH 1,2) obtenidos para las matrices elaboradas con Ethocel y Methocel se muestran en la *Figura 75*.

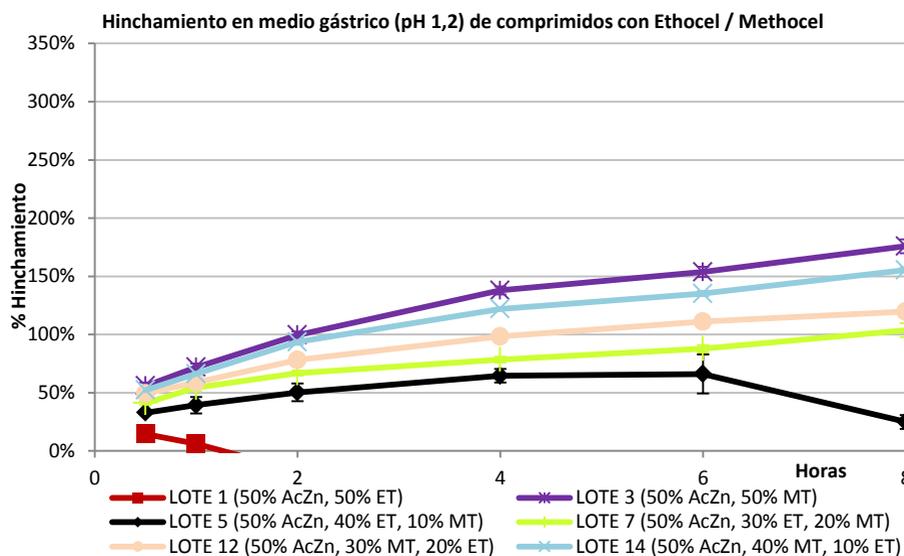


Figura 75. Porcentaje de hinchamiento en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Ethocel y Methocel.

En este estudio se observa que a medida que aumentan la cantidad de Methocel se obtiene un mayor porcentaje de hinchamiento, este excipiente hidrófilo basa la regulación de la velocidad y mecanismo de liberación del fármaco en la rápida formación de una capa de gel en la superficie de la matriz. Sin embargo, la velocidad y proporción de hinchamiento, así como de la erosión de los comprimidos con Methocel, podría ser modulada por incorporación de distintos diluyentes y/o mediante la incorporación de otros excipientes que ayuden a regular estos procesos, como ocurre en nuestro caso con el Ethocel (Matharu *et al.*, 2011).

El Lote 3 formado exclusivamente con Methocel y el Lote 14 con un 40%, presentan un hinchamiento del 175% y 155% respectivamente a las 8h. Además se comportan de manera similar puesto que transcurrida las 24h aún mantienen la integridad de la matriz.

En ensayos realizados por Honglei Jian *et al.* 2012 en el que estudiaban el hinchamiento que sufren matrices formadas por excipientes hidrófilos, observaron que todas las formulaciones poseían un incremento progresivo en el hinchamiento de los comprimidos, donde el hidrogel tenía la capacidad para mantener la forma original del comprimido. Además al igual que en nuestro caso, el porcentaje de hinchamiento aumenta casi linealmente hasta las 4h y posteriormente se reduce debido al aumento de la erosión.

A continuación los lotes 12 y 7 formados por un 30% y 20% de Methocel presentan un menor porcentaje de hinchamiento con respecto a los anteriores, debido al aumento de la participación del excipiente inerte Ethocel en las matrices. En estos casos alcanzan un valor del 119,69% en caso del Lote 12 y de un 103,69% en el Lote 7 a las 8h.

Posteriormente el Lote 5 formado por un 40% de Ethocel y un 10% de Methocel, se observa un pequeño hinchamiento que va en aumento hasta las 6h donde alcanza su valor máximo del 66,06%. El proceso continúa con una disminución de este porcentaje de hinchamiento tomando un valor del 24,89% a las 8h, debido al predominio del proceso de erosión sobre el de hinchamiento. Estas matrices mantienen su estructura pasadas las 8h gracias a la pequeña participación del excipiente hidrófilo.

En último lugar se encuentra el Lote 1 constituido únicamente por Ethocel, el cual sufre un pequeño aumento en el porcentaje de hinchamiento de un 14,44% a los 30 min, pero posteriormente

disminuye al 6,17% transcurrida una hora de ensayo. Pasado ese tiempo continúa disminuyendo el porcentaje de hinchamiento hasta alcanzar un valor negativo antes de las 2h debido al predominio de la erosión, llegando a disolverse por completo la matriz a las 4h.

A continuación en la *Figura 76*, se muestran los porcentajes obtenidos de la erosión en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Ethocel y Methocel.

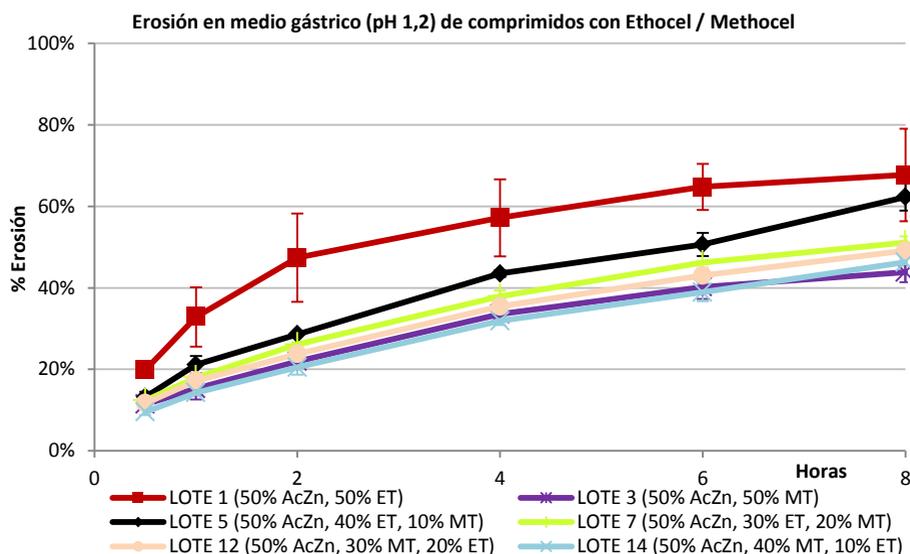


Figura 76. Porcentaje de erosión en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Ethocel y Methocel.

Al igual que ocurría en el apartado correspondiente en las matrices formadas por Ethocel y Carbopol, se observa que al ir aumentando el porcentaje del excipiente inerte (Ethocel) se obtiene un mayor porcentaje de erosión. Dichos resultados van aumentando de forma opuesta a los obtenidos anteriormente en el cálculo del porcentaje de hinchamiento.

Así el Lote 1 formado únicamente con Ethocel como excipiente, es el que presenta mayor porcentaje de erosión desde el comienzo del ensayo, con una alta disgregación de la matriz desde las primeras horas

del ensayo. Alcanza un 57,20% de erosión a las 4h, valor que aumenta hasta 64,81% a las 6h. En este momento el comprimido ya se ha disgregado completamente, con lo que se debería obtener un valor del 100% de erosión, pero este valor no se alcanza debido a que las partículas de Ethocel que no se disuelven, quedan atrapadas dentro del cestillo. Este hecho se produce porque la luz de malla que tiene el cestillo es de menor tamaño que de las partículas de Ethocel. Por eso se obtienen este resultado menor del 100% de erosión.

A continuación el Lote 5 formado con un 40% de Ethocel, presenta un alto porcentaje de erosión, siendo muy acusada desde el primer momento, aunque bastante menor que el Lote 1 debido a la participación que ejerce el 10% de Methocel. Así presenta cerca de un 15% menos de erosión a las 6h (50,63%), aunque llegadas las 8h supera al Lote 1, alcanzando un valor de 62,32%. Esto hecho se debe a que la delgada capa de gel de Methocel es capaz de erosionarse y disolverse saliendo del cestillo donde se realiza el ensayo y hace posible que el peso total del material que queda en el interior disminuya. En este caso además el comprimido mantiene su estructura a las 8h.

Posteriormente se encuentran los lotes 7 y 12 formados por un 20% y 30% de Methocel que presentan una evolución muy similar en todo el ensayo, obteniendo unos valores de erosión entre 51,13% y 49,16% a las 8h.

Por último se encuentran los lotes 3 y 14 con un 50% y 40% Methocel, que son los que presentan menor porcentaje de erosión, debido a la gran capa de gel que producen dichas matrices a su alrededor. A pesar de ello, los resultados que se obtienen son similares a los anteriores lotes 7 y 12, teniendo un 43,84% el Lote 3 y un 46,27% el Lote 14 a las 8h.

En estos últimos cuatro lotes, la estructura de la matriz es capaz de mantenerse hasta las 24h, aunque en el caso de los lotes 7 y 12 prácticamente no queda comprimido (95% de erosión), debido a que la mayor parte del gel formado se disuelve y erosiona abandonando el cestillo. En el caso de los lotes 3 y 14, al poseer mayor cantidad de Methocel, mantienen mejor su estructura con respecto a los anteriores, aunque a pesar de ello alcanzan un 70% y 74% de erosión respectivamente a las 24h.

En la *Figura 77* se muestra la evolución del diámetro del comprimido de las matrices elaboradas con Ethocel y Carbopol en medio gástrico (pH 1,2).

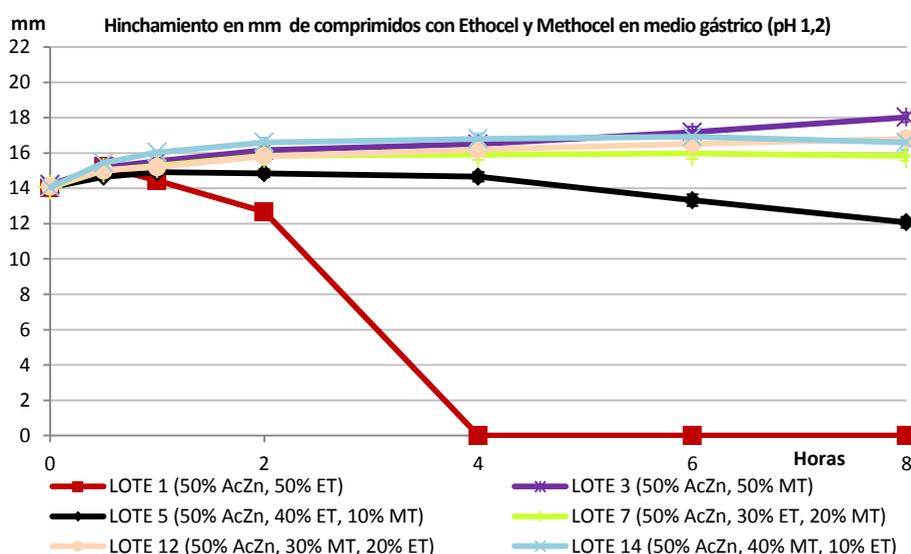


Figura 77. Hinchamiento en mm en medio gástrico (pH 1,2) para los lotes elaborados con Ethocel y Methocel.

Como indica Honglei Jian *et al.* 2012, las dimensiones de las matrices estarán condicionadas por lo rápido y en la medida que se produzcan los procesos de hinchamiento y erosión. Así en aquellas matrices en los que se produzcan ambos procesos al mismo tiempo y en la misma proporción, es decir, que la misma cantidad de gel que se

va formando es proporcional a la que se va desprendiendo de la matriz; hace que el tamaño de los comprimidos se mantenga prácticamente constante. En cambio, en aquellas que matrices que tengan mayor hinchamiento que erosión, el aumento de tamaño se verá favorecido y retardada la liberación de fármaco. Del mismo modo pero de forma contraria, aquellas matrices que posean mayor erosión que hinchamiento, estará favorecido su disminución de tamaño y acelerada la velocidad de liberación del fármaco.

En el estudio realizado, se observa que el aumento de tamaño esta favorecido en aquellas matrices formadas por mayor cantidad del excipiente hidrófilo Methocel formador de una capa consistente de gel y la reducción de tamaño será mayor en aquellas matrices que posean mayor proporción del excipiente inerte Ethocel.

A esta misma conclusión llegó Matharu *et al.* 2011, en su estudio con formulaciones formadas por HPMC K4M (Methocel), donde las matrices formadas con mayor cantidad de este excipiente, eran las que mostraban mayor incremento de tamaño. Además indican, que no sólo podrían modularse las dimensiones de las matrices con la incorporación de un excipiente inerte, sino que también el perfil de liberación y la consistencia de la estructura de los comprimidos.

En la *Figura 77* se observa que el Lote 14 con un 40% de Methocel y 10% de Ethocel es el que presenta un mayor aumento de tamaño a en las primeras horas de ensayo (16,81 mm a las 4h), debido a la formación de gel que produce y la inclusión de excipiente inerte en él, favoreciendo este mayor tamaño. Posteriormente llegada las 8h disminuye su tamaño a 16,61 mm a causa del predominio del proceso de erosión. Llegado este momento el Lote 3 formado únicamente por el excipiente hidrófilo es el que alcanza mayor tamaño de matriz alcanzando 18,03 mm, ya que se ve menos influenciado por la erosión

que el anterior lote. Estos lotes no alcanza el tamaño máximo del cestillo de 20,11 mm, como ocurría en el caso de las matrices formadas por Ethocel y Carbopol, debido a que el gel que forma el Methocel posee una consistencia y densidad mayor.

A continuación se encuentran los lotes 7 y 12 con un 20% y 30% de Methocel que presentan un aumento de tamaño de 15,8 mm a las 2h, pero posteriormente el Lote 12 alcanza un mayor aumento de tamaño de 16,81 mm a las 8h con respecto al Lote 7 de 15,84 mm.

Por último se encuentran los lotes con mayor proporción del excipiente inerte que son los que presentan menor tamaño de la matriz durante el ensayo. Así el Lote 5 con un 40% de Ethocel, posee un aumento del tamaño del comprimido de 14,92 mm debido a la influencia del componente hidrófilo en la primera hora, disminuyendo hasta 12,68 mm a las 8h. En cambio el Lote 1 formado con el 50% de Ethocel, sufre un pequeño aumento de tamaño debido a la hidratación de la matriz en los primeros 30 minutos alcanzando un valor de 15,23 mm, para posteriormente erosionarse rápidamente y quedar disuelto antes de las 4h.

5.10.3 Estudio del proceso de hinchamiento y erosión de las matrices elaboradas con la mezcla de excipientes Carbopol / Methocel.

Al igual que en los casos anteriores, se estudia la evolución de los comprimidos elaborados con Carbopol y Methocel en el ensayo de liberación de fármaco en medio gástrico (pH 1,2) (*Figura 78a y 78b*), para posteriormente realizar los estudios de hinchamiento y erosión.

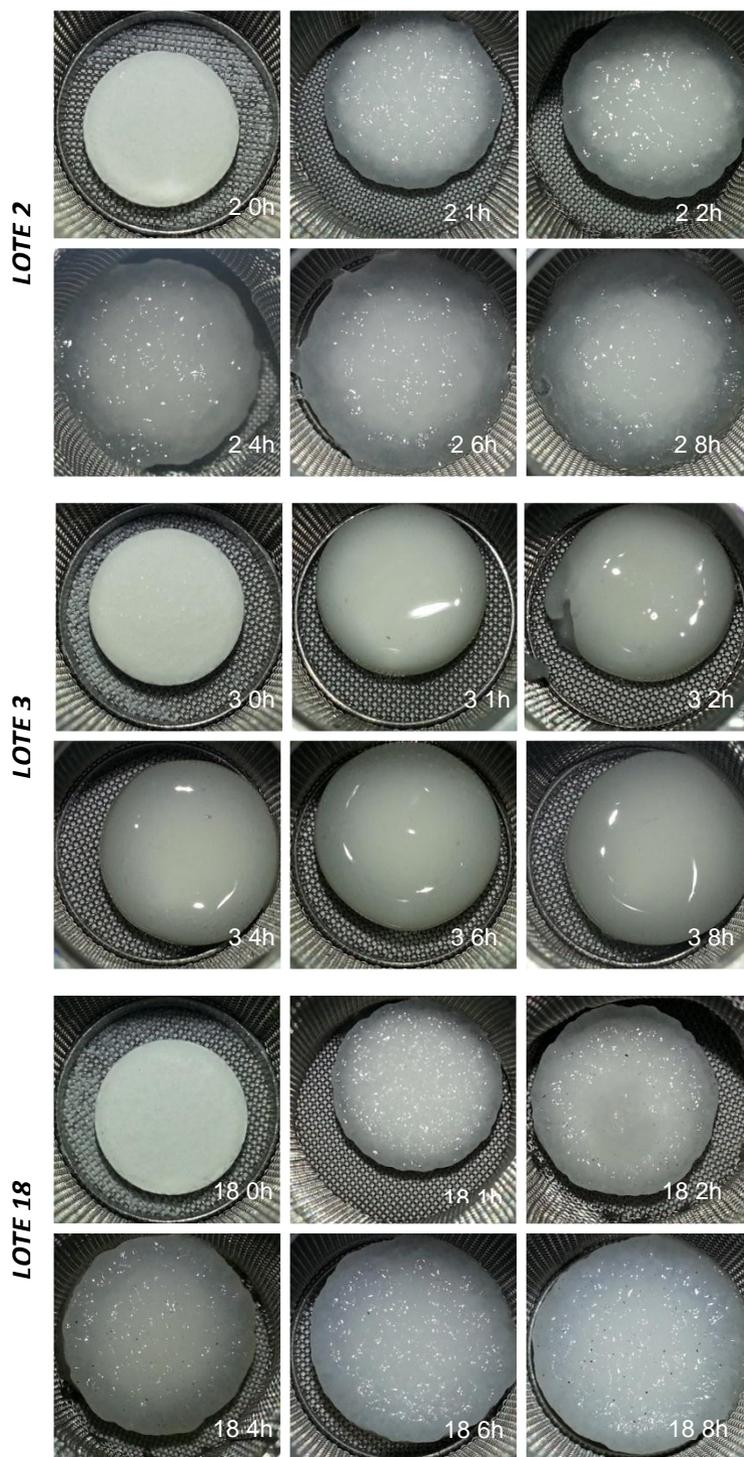


Figura 78a. Evolución, en medio gástrico (pH 1,2), de las matrices elaboradas con Carbopol y Methocel.

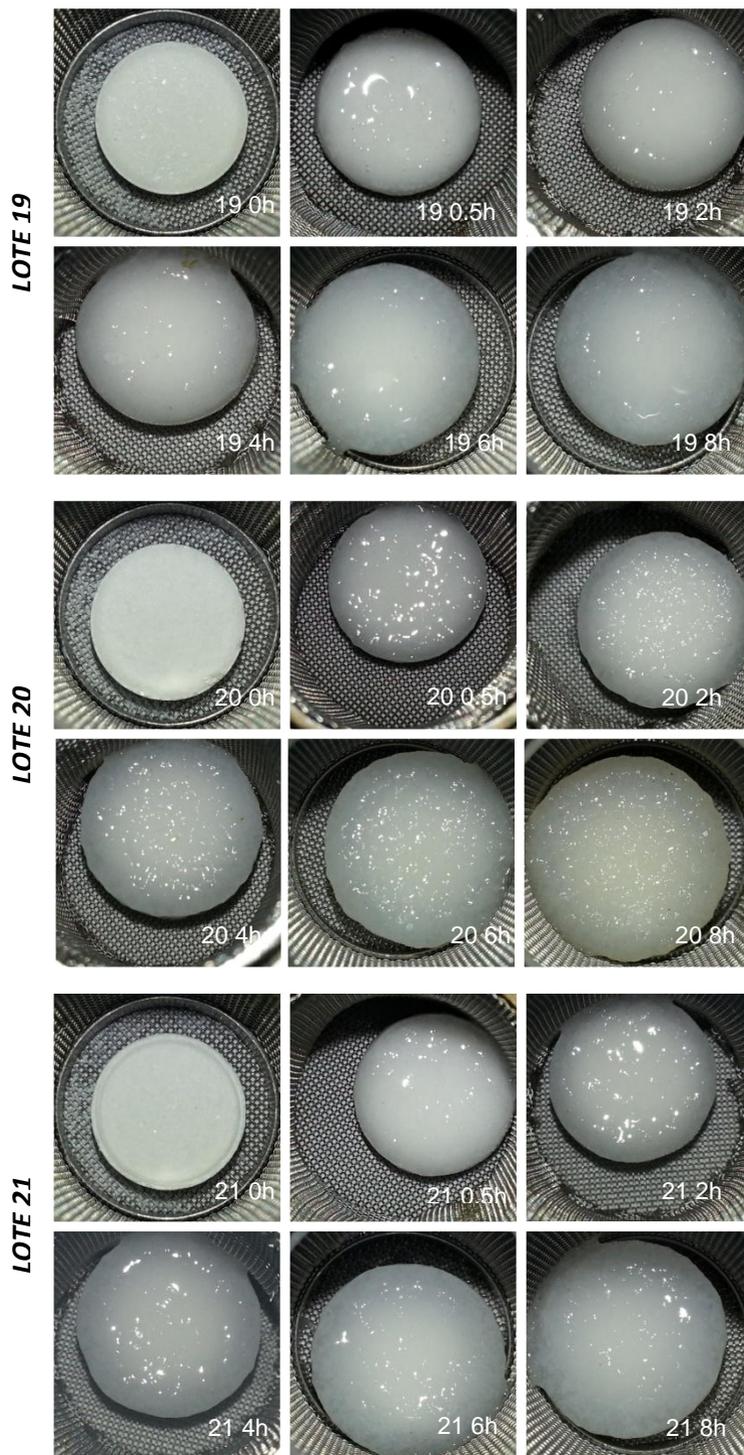


Figura 78b. Evolución, en medio gástrico (pH 1,2), de las matrices elaboradas con Carbopol y Methocel.

Los porcentajes de hinchamiento en medio gástrico (pH 1,2) obtenidos para las matrices elaboradas con Carbopol y Methocel se muestran en la *Figura 79*.

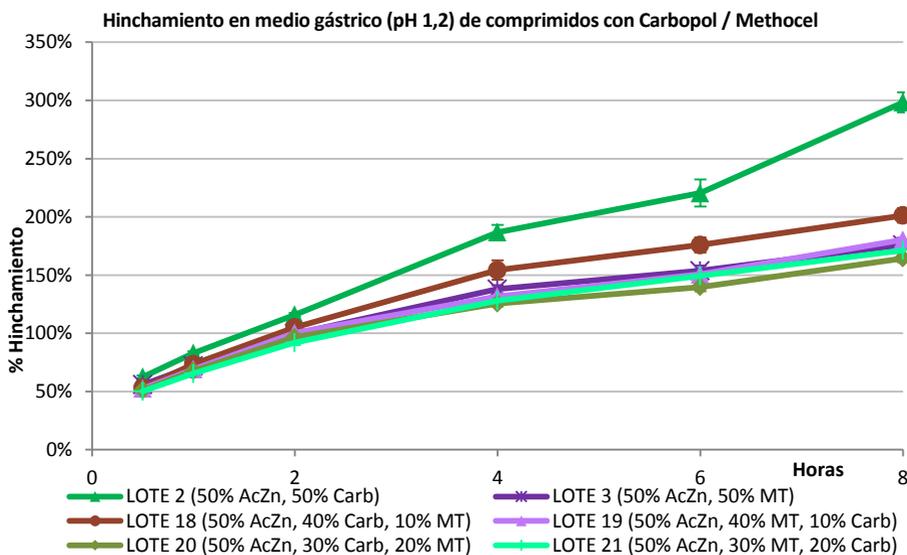


Figura 79. Porcentaje de hinchamiento en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Carbopol y Methocel.

Estas matrices hidrófilas, tanto en medio acuoso como en medio gástrico (pH 1,2), se hinchan y progresivamente se erosionan. Este efecto se ve más acusado en el caso de las matrices formadas con mayor porcentaje de Carbopol, debido a la influencia que ejerce el medio ácido sobre este excipiente, descrito con anterioridad.

El porcentaje de hinchamiento de las matrices aumenta al principio rápidamente, alcanza un máximo y entonces disminuye, es decir, mientras progresa el hinchamiento del polímero produciendo aumento del tamaño, la erosión de la capa de gel de la matriz produce lo contrario. Por ello en estos comprimidos se produce de manera simultáneamente el hinchamiento de la matriz, la disolución y difusión del fármaco hacia el medio y finalmente su erosión.

En la *Figura 79* se muestra como todas las matrices sufren un gran aumento en el porcentaje de hinchamiento, duplicando su peso a las 2h. Cabe distinguir que las matrices con mayor porcentaje de Carbopol son los que poseen mayor hinchamiento, debido al propio gel que forma y al efecto que ejerce el pH 1,2 sobre dichas matrices, haciendo que las cadenas poliméricas del excipiente tengan menor entrecruzamiento que en un medio acuoso. Así pues el Lote 2 formado con un 50% de Carbopol posee el mayor aumento de porcentaje de hinchamiento de toda la serie, alcanzando un 298,35% a las 8h y el Lote 18 con un 40% de Carbopol, un 201,14%.

Los lotes 3, 19 y 21 presentan un comportamiento similar, donde la presencia de Carbopol no favorece un incremento del hinchamiento (180,31% a las 8h, el Lote 19). Por último se observa el comportamiento anómalo del Lote 20 (30% Carbopol y 20% Methocel) al presentar la menor tasa de hinchamiento (164,43% a las 8h) aún teniendo una alta proporción de Carbopol.

En todos los casos, se observa que la tendencia en el hinchamiento es de continuar aumentando pasadas las 8h, al igual que ocurre en estudios realizados por Cedillo-Ramírez *et al.* 2007, donde el máximo de hinchamiento se presenta fuera de las 8 horas del ensayo. Estas matrices al poseer un predominio del proceso de hinchamiento sobre el de erosión, dan lugar a un incremento lento pero continuo del volumen.

A continuación en la *Figura 80*, se muestran los porcentajes obtenidos de la erosión en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Carbopol y Methocel.

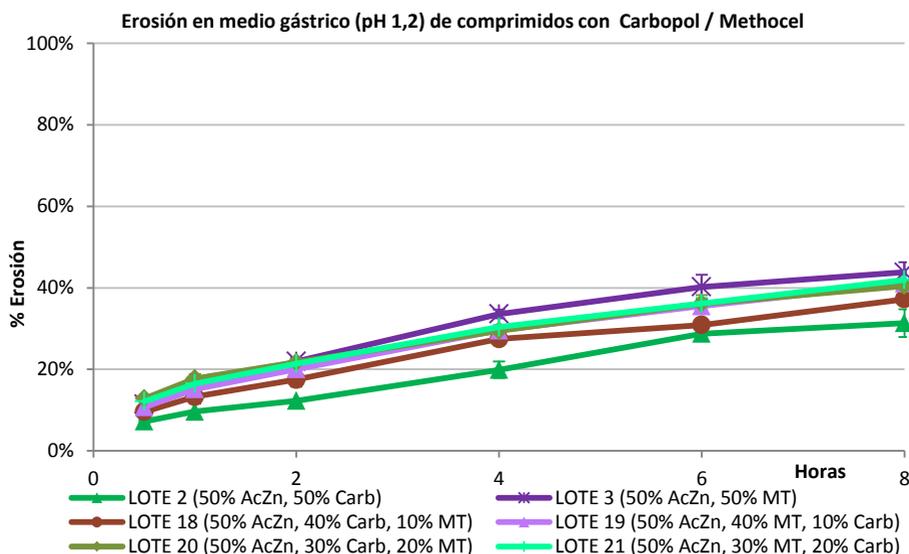


Figura 80. Porcentaje de erosión en medio gástrico (pH 1,2) para las matrices elaboradas con Carbopol y Methocel.

Por lo general, la expansión de la matriz hace que pierda consistencia su estructura, lo que lleva a que se favorezca su erosión. En otras ocasiones, un aumento en la erosión de la capa de gel de las matrices hidrofílicas ha sido atribuido a la presencia de partículas sólidas en el gel, las cuales facilitan la erosión, volviéndolas más erosionables (Bettini *et al.* 2001). Este supuesto se ha producido en las matrices donde el Ethocel se interponía en el entrecruzamiento de las cadenas de los polímeros Carbopol y Methocel. Pero en las matrices estudiadas en este apartado las únicas partículas distintas a las que forman la capa de gel son las de fármaco, las cuales son libremente solubles y su influencia no es valorable al permanecer su proporción constante en todas las formulaciones.

Así se observa en la *Figura 80* el bajo porcentaje de erosión que sufren todas las matrices estudiadas.

Los lotes que poseen menor erosión son los que poseen mayor porcentaje de Carbopol, siendo el Lote 2 formado con un 50% de

Carbopol el que presenta menor erosión a las 8h con un 31,36%, seguido del Lote 18, con un 40% de Carbopol, que posee un 37,24%.

A continuación los lotes 19, 20 y 21 con una cantidad de Methocel comprendida entre el 20% y 40%, poseen idénticos porcentajes de erosión con un valor entre 40,48% y 41,98% a las 8h.

Por último se encuentra el Lote 3 con un 50% de Methocel, que es el que presenta mayor porcentaje de erosión, siendo su valor de 43,84% a las 8h.

Por tanto como se observa en toda la serie, la diferencia entre el lote que tienen mayor erosión (Lote 3) y el de menor (Lote 2) es muy pequeña, siendo de tan solo un 12%. Esta diferencia se debe a las propiedades de cada excipiente y de la viscosidad del gel que forman.

Se puede concluir que las matrices formadas con Carbopol y Methocel, debido a la alta consistencia de la capa gel que forman y de no tener ningún elemento que se interponga en su formación, la erosión que sufren está muy disminuida.

Para finalizar este apartado, en la *Figura 81* se muestra la evolución del diámetro del comprimido de las matrices elaboradas con Carbopol y Methocel en medio gástrico (pH 1,2).

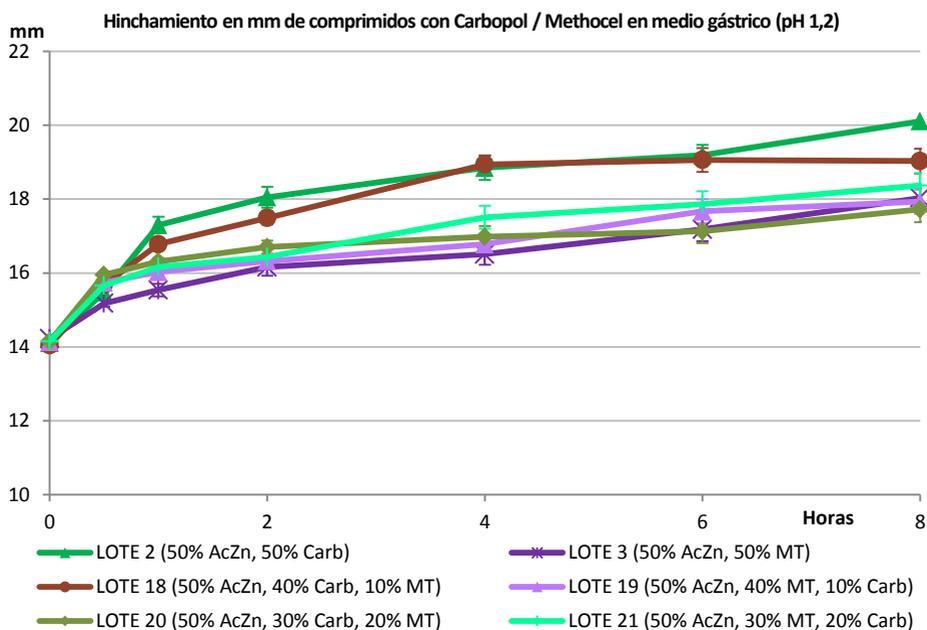


Figura 81. Hinchamiento en mm en medio gástrico (pH 1,2) para los lotes elaborados con Carbopol y Methocel.

Como se observa en la *Figura 81* las matrices formadas con mayor cantidad de Carbopol (Lote 2 y 18) son los que presentan un mayor aumento de tamaño, al igual que ocurrió con el porcentaje de hinchamiento.

Así el Lote 2 formado por un 50% de Carbopol presenta el mayor aumento de tamaño de toda la serie, alcanzando el máximo posible del cestillo de 20,11 mm a las 8h.

El siguiente lote con mayor hinchamiento es el Lote 18 formado con un 40% de Carbopol, el cual posee un aumento de tamaño prácticamente idéntico al anterior lote hasta las 6h, pero llegadas las 8h no continua aumentando de tamaño, sino que se mantiene constante (19,03 mm), no llegando a alcanzar el tamaño máximo posible. Esto se debe a que se equilibran los procesos de hinchamiento y erosión de la matriz.

Por último los lotes 3, 19, 20 y 21 que poseen mayor cantidad de Methocel, presentan un hinchamiento muy parecidos entre ellos ya que llegan a tener una diferencia de sólo 0,65 mm a las 8h (Lote 20 17,72 mm y Lote 21 18,37 mm). El menor aumento tamaño de estos lotes es debido a las propias características del gel que forma el excipiente, que es más denso y sobretodo porque la participación del proceso de erosión es mucho mayor que en el caso de las matrices formadas con mayor porcentaje de Carbopol.

A pesar de estas pequeñas diferencias en el aumento de tamaño entre los distintos lotes de la serie, todos conservan la estructura transcurridas las 24h aunque van disminuyendo su tamaño según avanza el ensayo.

Efentakis *et al.* 2007 obtuvo de forma análoga para su estudio con cafeína, que el tamaño de la capa de gel formada por las matrices compuestas con Carbopol era mayor en comparación con las matrices formadas por otro excipiente hidrófilo no iónico, como es el Polyox, debido a la menor erosión del Carbopol. De este modo indicaron que el efecto que ejerce la estructura del polímero sobre el tamaño de la matriz y espesor de la capa de gel, influye considerablemente en el mecanismo y velocidad de liberación del fármaco.

Por tanto las matrices formadas con un alto porcentaje de Carbopol son las que presentan mayor aumento de tamaño de matriz y la liberación de fármaco más baja, con respecto al otro excipiente, Methocel.

5.10.4 Discusión del estudio de hinchamiento y erosión en medio gástrico (pH 1,2).

A partir de los resultados obtenidos se establece:

- El Ethocel, al ser un excipiente inerte sin capacidad de hinchamiento, proporciona una tasa de erosión proporcional al porcentaje de dicho excipiente en las matrices estudiadas. De este modo se puede observar como las matrices formadas únicamente con dicho excipiente (50%p/p) no sufren ningún tipo de hinchamiento, produciendo una erosión completa del sistema a las 4h. A pesar de ello, se observa como al añadir una pequeña cantidad de excipiente hidrófilo (10% de Carbopol o Methocel) las matrices muestran un hinchamiento moderado, pero que no resultan suficiente para mantener la estructura de las matrices más allá de las 8h.

Cuando se encuentra en proporciones muy pequeñas, este compuesto proporciona un aumento adecuado de la erosión de las matrices hidrófilas para de esta manera modular la liberación del fármaco y que pasadas las horas de permanencia deseadas dentro del estómago, puedan ser eliminadas por el organismo.

- El Carbopol es el excipiente hidrófilo, de los estudiados, que presenta mayor porcentaje de hinchamiento en medio gástrico (pH 1,2). Se observa cómo a medida que aumenta el porcentaje de Carbopol aumenta la tasa de hinchamiento, a excepción del Lote 11 que muestra un mayor hinchamiento aún conteniendo sólo 30% de Carbopol. Esto se puede deber a que el excipiente inerte y el hidrófilo se encuentra en unas proporciones muy parecidas lo que favorece la interposición eficaz del excipiente inerte en el gel que forma el CarboPON y su hidratación. Además se observa que dichas matrices poseen una erosión mayor con respecto al otro excipiente hidrófilo Methocel, pero a pesar de ello, no resulta decisivo en el tamaño del sistema, ya que se consiguen diámetros de matrices superiores a los obtenidos con el Methocel combinado con el excipiente inerte.

- El Methocel, posee menor tasa de hinchamiento y de erosión que el Carbopol.

En las matrices elaboradas con Methocel y Ethocel se observa que a medida que aumenta la cantidad de Methocel se obtiene mayor porcentaje de hinchamiento, presentando una erosión muy similar a partir de 20% de Methocel.

A pesar de poseer un hinchamiento menor que el Carbopol, este es suficiente para que las matrices alcancen un tamaño aproximado de 16mm, suficiente para asegurarnos de que permanezcan en el estómago el tiempo necesario para conseguir los objetivos planteados, ya que además su erosión es menor.

Cuando se combinan los dos excipientes hidrófilos se observa que:

- Los lotes que presentan mayor hinchamiento son los elaborados con mayor proporción de Carbopol (40% y 50%).

- Un contenido de menor del 30% de Carbopol no afecta al hinchamiento de la matriz.

- Las matrices elaboradas con proporciones similares de los dos excipientes (Lote 20, 30% Carbopol y 20% Methocel) presentan una disminución del hinchamiento. En estas proporciones los dos componentes perculan en el sistema dando lugar a un comportamiento anómalo debido a la contribución de los dos excipientes.

5.11 MICROSCOPIA EN MEDIO GÁSTRICO (pH 1,2).

Los lotes estudiados en este apartado son aquellos que se encuentran formados únicamente con un tipo de excipiente (Lote 1, 2 y

3) y un lote representativo de cada pareja de excipientes (Lote 6, 7 y 21), donde se muestra la morfología que presentan antes de ser liberados y después de liberar aproximadamente el 50% de la cantidad de fármaco total.

5.11.1 Microscopía de los lotes formados por un único excipiente.

En este apartado se estudia el Lote 1 formado por 50% de Ethocel, el Lote 2 formado por un 50% de Carbopol y el Lote 3 formado por un 50% de Methocel.

5.11.1.1 Microscopía de las matrices antes de liberar el fármaco.

El aspecto que presentan antes de ser liberados es el que se recoge en la *Figura 82*.

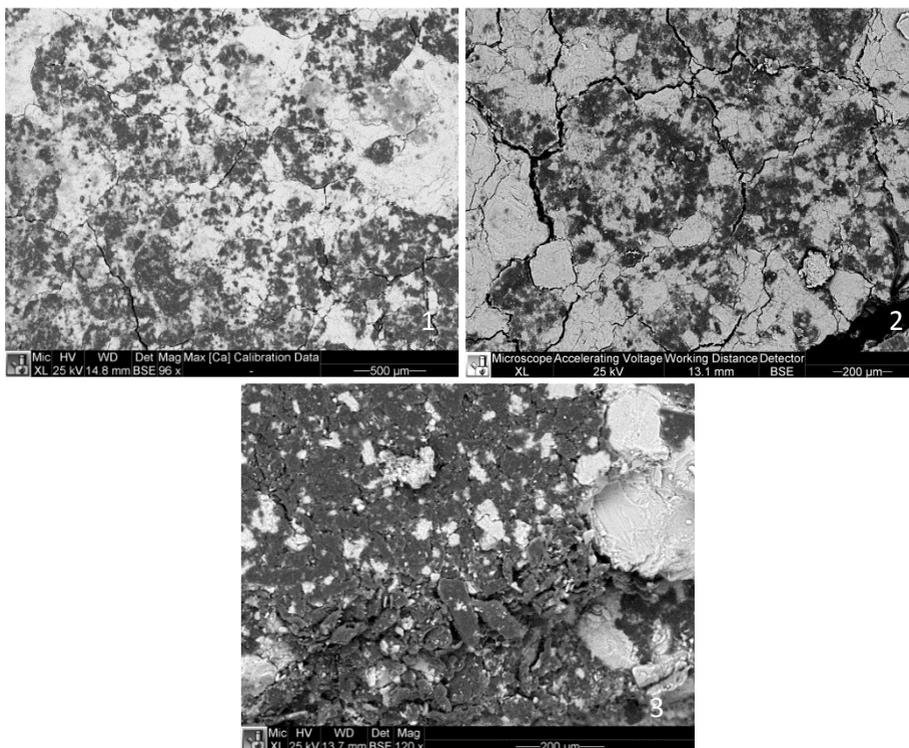


Figura 82. Microfotografía de los lotes sin liberar con un único excipiente. 1. Lote 1 (50% Ethocel), 2. Lote 2 (50% Carbopol), 3. Lote 3 (50% Methocel).

Se observa en los tres casos que los componentes se encuentran homogéneamente distribuidos, en función de su porcentaje y tamaño de partícula. Se aprecia una distribución más efectiva del Methocel, al ser el excipiente con menor tamaño de partícula.

Las partículas de color blanco que se muestran corresponden al fármaco Acetato de Zinc y las de color oscuro al del excipiente, Ethocel en el caso de la *Figura 82.1*, Carbopol en el caso de la *Figura 82.2* y Methocel en la *Figura 82.3*.

5.11.1.2 Microscopía después de liberar el fármaco en medio gástrico (pH 1,2).

Después del estudio de liberación en medio gástrico pH 1,2 y seleccionar el tiempo en el que producen aproximadamente una liberación del 50% de fármaco, se observa las siguientes microfotografías (*Figura 83*).

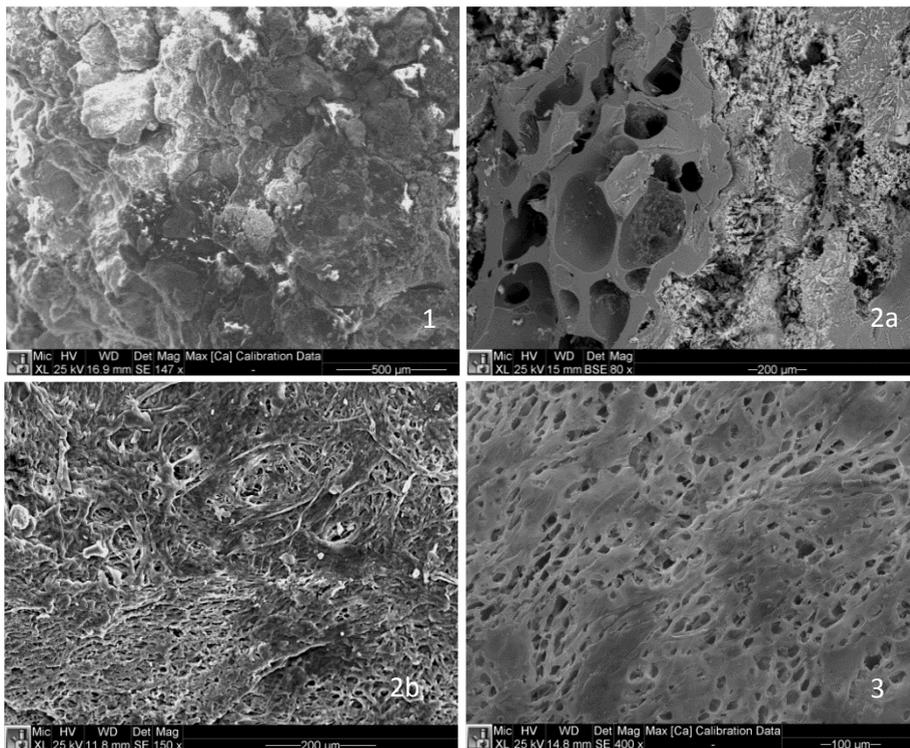


Figura 83. Microfotografía de los lotes liberados en medio gástrico (pH 1,2) con un único excipiente y el 50% de fármaco liberado aproximadamente.
1. Lote 1 (50% Ethocel) 1h de liberación (39,26%), 2a y 2b. Lote 2 (50% Carbopol) 8h de liberación (50,64%), 3. Lote 3 (50% Methocel) 8h de liberación (54,83%).

En la *Figura 83.1* se muestra el corte transversal del comprimido perteneciente al Lote 1 formado por Ethocel como único excipiente, transcurrido una hora después del comienzo del ensayo de liberación, el cual libera un 39,26% de fármaco. Como se observa no se produce formación de gel alrededor del comprimido, debido a las propiedades del excipiente inerte. El fármaco es rápidamente liberado al medio al ser el lote que sufre la erosión más rápida de todos los estudiados.

En la *Figura 83.2a* se observa el corte transversal del Lote 2 formado con un 50% de Carbopol. Tras 8 horas de liberación del comprimido a pH 1,2 y una liberación del 50,64% de fármaco, se puede distinguir un núcleo central donde se encuentra aún fármaco sin liberar y en la parte exterior un capa continua de gel formada por el excipiente

hidrófilo que se hincha. En ella se van hidratando las partículas de Carbopol y va favoreciendo la disolución del fármaco, el cual difunde a través del gel formado entre los intersticios que posee la red del polímero en las partes más laxas, siendo liberado al medio. En la parte intermedia, entre el núcleo y la capa de gel, se aprecia la hidratación de las partículas de Carbopol.

En la *Figura 83.2b* se muestra la parte superficial del anterior comprimido, donde se observa la estructura que forma el Carbopol en forma de red de fibrillas entrecruzadas, las cuales proporcionan consistencia al sistema. Entre las cadenas se generan una serie de intersticios dinámicos por los cuales difundirá desde el interior la carga de fármaco que tiene la matriz, es decir, la tortuosidad de la vía de difusión y la microviscosidad e interacciones en el espacio intersticial controlan la difusión del fármaco a través de la capa de gel hidratado y, por tanto, la liberación del fármaco. Además la estructura que forma hace que el hinchamiento de la matriz se vea favorecido frente a la erosión de la misma.

En la *Figura 83.3* se presenta la superficie del Lote 3 formado por un 50% de Methocel. Transcurridas 8 horas después del inicio del ensayo, produce un 54,83% de liberación de fármaco y se observa como el Methocel forma una capa continua de gel en su superficie. Se puede apreciar que la estructura que forma con respecto al caso anterior es de mayor consistencia, produciendo un menor aumento del hinchamiento.

Los intersticios que se generan en la capa de gel son diferentes en ambos casos, en parte debido al tamaño de partícula del Methocel, el cual es de menor tamaño que el de Carbopol y debido a las propiedades propias de cada excipiente hidrófilo. Sin embargo, la liberación de fármaco en ambos casos es muy similar, como se observó

en el apartado de liberación correspondiente. Este tipo de gel de mayor consistencia posibilita a los comprimidos tener una estructura más definida.

A pesar de estas diferencias entre el Methocel y el Carbopol, el medio va entrando lentamente al interior de las matrices y hace que el fármaco sea liberado en ambos casos por un mecanismo de difusión.

5.11.2 Microscopía de los lotes formados por dos tipos de excipientes.

El uso de diferentes combinaciones de polímero da como resultado cambios en la superficie, tortuosidad y la porosidad de las matrices, produciendo modificaciones tanto en la velocidad de liberación del fármaco como en su mecanismo de liberación. El estudio de estos cambios mediante SEM, da idea de la microestructura y microcavidades que las matrices hidrófilas van a poseer durante el ensayo de liberación. Además, mediante la información obtenida a través de los estudios de hinchamiento y erosión en conjunción con SEM, proporciona una estrategia útil para entender el comportamiento de la formulación y de la optimización del sistema de liberación (Chaibva *et al.*, 2010).

En este apartado se estudia el Lote 6 formado por 30% Ethocel y 20% Carbopol, el Lote 7 formado por un 30% Ethocel y 20% Methocel y el Lote 21 formado por un 30% Methocel y 20% Carbopol.

5.11.2.1 Microscopía de las matrices antes de liberar el fármaco.

A continuación se muestran las microfotografías de los lotes seleccionados, antes de ser liberados, tanto de la superficie como del corte transversal (*Figura 84*).

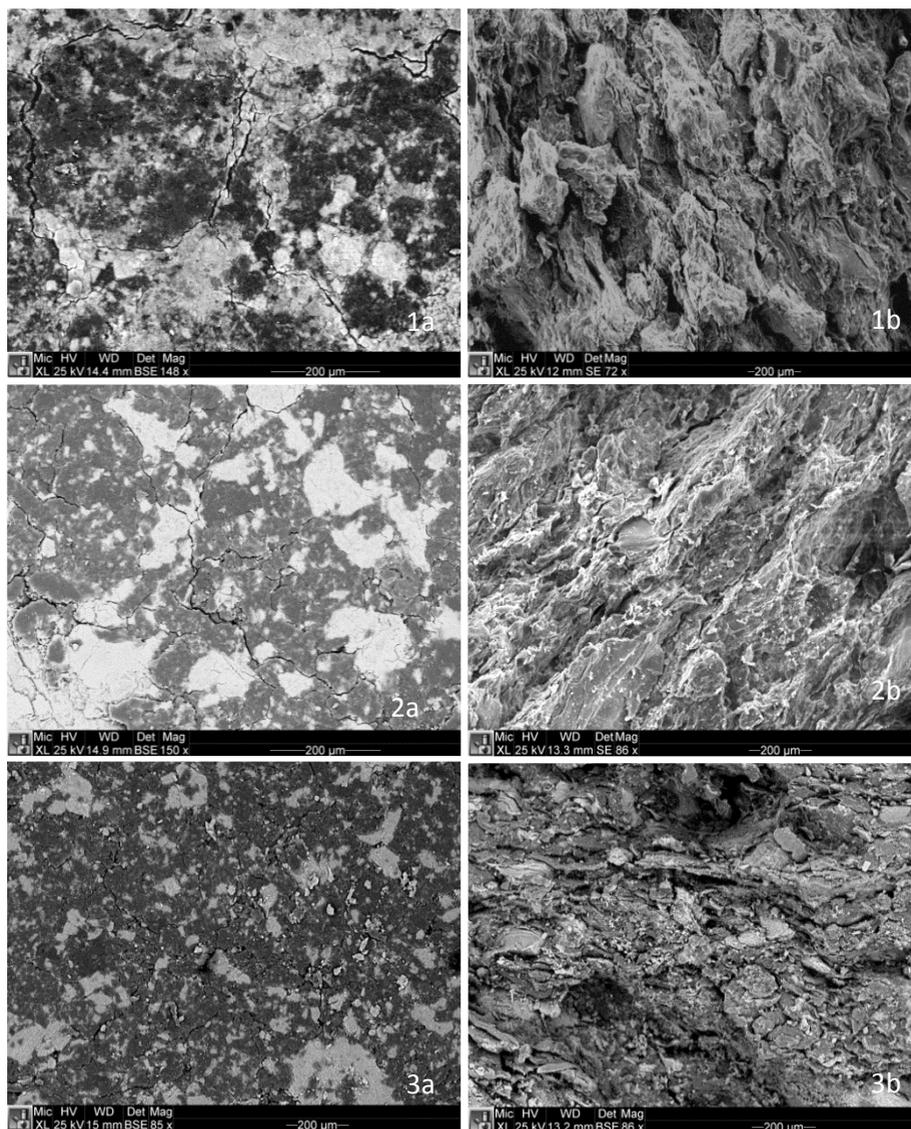


Figura 84. Microfotografía sin liberar de la superficie (a) y de un corte transversal (b) de los lotes 6, 7 y 21.

1a y 1b. Lote 6 (30% Ethocel, 20% Carbopol), 2a y 2b. Lote 7 (30% Ethocel, 20% Methocel), 3a y 3b. Lote 21 (30% Methocel, 20% Carbopol).

En la *Figura 84* en la serie a, se muestran las microfotografías de la superficie del comprimido sin liberar de los lotes 6, 7 y 21. Como se observa en los tres casos, la superficie se muestra lisa, sin irregularidades pero con la evidencia de pequeñas ranuras. Estas micro

ranuras ocasionaran una mayor hidratación inicial y permitirán que el medio difunda entre ellas.

En la *Figura 84* en la serie *b* se observa la sección transversal de los lotes estudiados. A pesar de la gran similitud que existe entre las microfotografías, se puede observar que el empaquetamiento de las partículas se relaciona con el tamaño de las partículas que conforma cada lote estudiado. Así pues el grado de empaquetamiento es menor en el Lote 6, ya que es el lote que está formado con las partículas de mayor tamaño (Ethocel y Carbopol).

Al igual que Nerurkar *et al.* (2005) que utilizó derivados celulósicos para la modificación en la liberación de ibuprofeno como fármaco, al realizar un estudio de imágenes SEM de los comprimidos en seco, se obtiene que el sistema se encuentra formado por la colocación mecánica de las partículas sin presentar fracturas. Además el nivel de compactación que se obtiene, indican que no existe deformación elástica de ni de las partículas del fármaco ni de los excipientes.

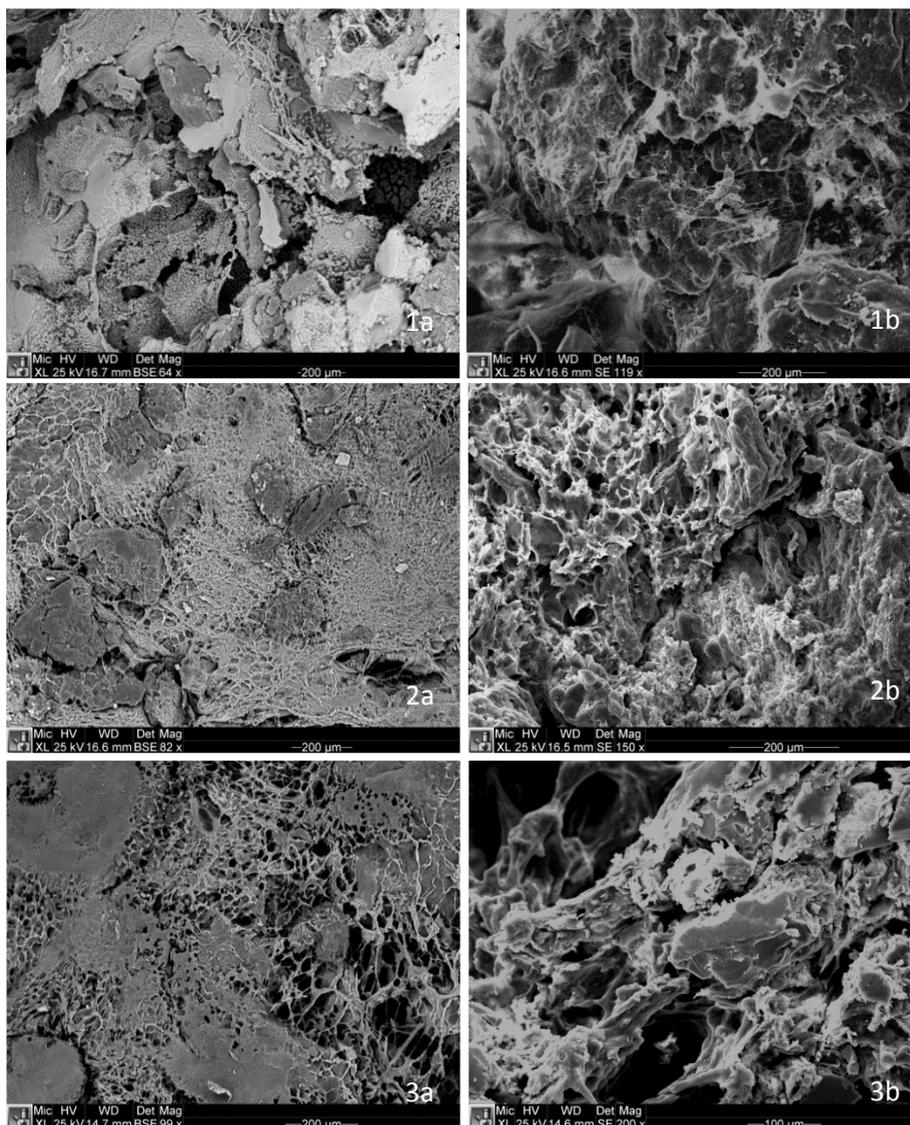
En cuanto a la porosidad mostrada por estos tres lotes, se observa poca diferencia en los tres casos, siendo confirmado por los datos obtenidos en el apartado de porosidad que presentan los lotes (Lote 6 Porosidad Inicial = 18,22% y Porosidad Total = 37,77%, Lote 7 Porosidad Inicial = 15,54% y Porosidad Total = 35,34% y Lote 21 Porosidad Inicial = 19,49% y Porosidad Total = 38,47%). La poca diferencia que se visualiza en los lotes mediante corte trasversal, se debe al tamaño de partícula que posee cada formulación, siendo el lote con las partículas de mayor tamaño (Ethocel y Carbopol) el que presenta el corte más grosero (*Figura 1b*).

Los lotes 6 y 7 formados por un excipiente inerte (Ethocel) y otro hidrófilo (Carbopol o Methocel) presentan una velocidad de liberación

similar y mucho más rápida que la presentada por el Lote 21 formado únicamente por excipientes hidrófilos.

5.11.2.2 Microscopía después de liberar el fármaco en medio gástrico (pH 1,2).

A continuación se muestran las microfotografías obtenidas del estudio de liberación, en medio gástrico pH 1,2, de los lotes seleccionados, a los tiempos en los que se producen aproximadamente la liberación del 50% de fármaco (*Figura 85*).



**Figura 85. Microfotografía de la superficie (a) y de un corte transversal (b) de los lotes 6, 7 y 21, liberados en medio gástrico (pH 1,2).
1a y 1b. Lote 6 (30% Ethocel, 20% Carbopol) 4h de liberación (54,14%), 2a y 2b. Lote 7 (30% Ethocel, 20% Methocel) 4h de liberación (52,49%), 3a y 3b. Lote 21 (30% Methocel, 20% Carbopol) 6h de liberación (51,79%).**

En la *Figura 85.1a* se muestra la superficie del Lote 6 tras 4h de liberación. Se observa como el Carbopol está formando una capa de gel alrededor del comprimido. Además se observan partículas que se encuentran alojadas en la estructura formada y que pertenecen a las

partículas inertes de Ethocel, las cuales van a ir erosionándose con el transcurso de la liberación.

En la superficie no se encuentra ninguna partícula de fármaco debido a su alta solubilidad que hace que al ponerse en contacto con el medio se disuelva. También se aprecia los grandes espacios que existen en la estructura que forma, lo que se traduce en un aumento de la liberación fármaco liberado. Es por ello que este Lote 6 es el que posee, a partir de las 4 h, el mayor porcentaje de liberación de fármaco, de los estudiados, junto con el Lote 7. Por otro lado, se encuentra el Lote 21 que presenta una menor liberación desde los comienzos del ensayo de liberación.

Hay que tener en cuenta que el Carbopol se ve afectado por el medio ácido en el que se realiza el ensayo influyendo sobre el proceso de liberación a través de un efecto directo en la matriz. Esto se traduce en la debilitación en la formación de puentes, haciendo que los enlaces entrecruzados que se producen sean más laxos y relajados que en agua. Es por ello que también es el lote que posee mayor porcentaje de erosión de los tres casos.

En la *Figura 85.1b* se muestra el corte transversal del comprimido del Lote 6 a la parte correspondiente al núcleo del sistema tras 4h de liberación. Se observan partículas inertes de Ethocel que aún no han estado expuestas a la erosión y partículas de Carbopol que van formando desde el interior nuevas redes de gel, produciendo nuevos intersticios por la que penetra el medio, debido a la entrada de medio por los canales que se forman desde la superficie. Por último se pueden observar pequeñas partículas pertenecientes al fármaco, las cuales se están disolviendo y que saldrán al exterior por difusión.

La *Figura 85.2a* corresponde a la superficie del Lote 7 tras 4h de liberación, en la que se observa como las partículas del excipiente hidrófilo Methocel forma una red de fibrillas mucho más definida y densa que el anterior excipiente, haciendo que el fármaco sea retenido en mayor cantidad en su interior. Estas circunstancias favorecen que a partir de este momento la liberación del fármaco sea menor con respecto al anterior caso. También se observan incrustadas partículas de Ethocel que poco a poco se van erosionando.

En la *Figura 85.2b* se observa la parte central de un corte transversal del Lote 7 tras 4h de liberación. Como ocurre en el anterior caso, según va entrando medio de disolución por la estructura de gel que se forma, se va disolviendo el fármaco que sale mediante difusión desde el interior.

Los resultados en la microfotografías de estos dos casos (Lote 6 y 7) también es observada por Bose *et al.* (2013), donde indican que el HPMC K100M, produce una superficie lisa y uniforme, traduciéndose en una liberación de fármaco más lenta y controlada. Además indican que la formación de poros y de la capa de gel en la superficie de los comprimidos, hacen que participen conjuntamente los mecanismos de difusión y erosión, siendo los responsable de mantener la liberación del fármaco (Bose *et al.*, 2013).

Además el Methocel debido a la naturaleza iónica del polímero, que no está ionizado a pH bajo, se mantiene compacto y reduce la tasa de penetración de medio en la matriz, con la correspondiente disminución en la tasa de liberación del fármaco. En cambio, las fibrillas del polímero de Carbopol se ionizan y la microestructura se vuelve menos compacta, dando como resultado un aumento del hinchamiento.

Por último en la *Figura 85.3a* se muestra la microfotografía de la superficie del Lote 21 tras 6h de liberación. Este lote para producir una liberación equivalente a los dos casos anteriores necesita dos horas más, ya que como se observa al estar formado por dos excipientes hidrófilos (Carbopol y Methocel) que generan ambos gel, se produce una película alrededor del comprimido mucho más compacta y con menos espacios que anteriormente. Esto hace que el fármaco se vea dificultado para difundir hacia el exterior, haciendo que la liberación del fármaco se vea retrasada.

Además por la composición que posee, es el que presenta menor erosión de los tres casos.

En la *Figura 85.3b* se muestra el interior del Lote 21, observándose como las partículas que lo forman van generando continuamente mayor cantidad de gel. Esto va a producir que el fármaco se libere más lentamente y que el comprimido mantenga su estructura durante más tiempo.

5.11.3 Discusión del estudio de microscopia en medio gástrico (pH 1,2).

A partir de las microfotografías realizadas se establece que:

- Tanto las matrices elaboradas con un único excipiente como las realizadas con mezcla de ellos (excipiente inerte / excipiente hidrófilo), se presentan como mezclas homogéneas de los componentes que las forman, poniéndose de manifiesto en las microfotografías de las superficies de los lotes antes de ser liberados, las cuales se muestran sin grandes fisuras y lisas. Además cada tipo de lote revelan la compactación que sufren sus partículas a la hora de comprimirse, observándose como las partículas de Ethocel y Carbopol producen un

tipo de compactación parecida, debido a la similitud de tamaño de sus partículas. En cambio las matrices formadas con Methocel, al comprimirlo con las partículas de fármaco, producen una compactación diferente a las anteriores, ya que las partículas de Metocel al ser de menor tamaño se sitúan en los espacios libres que deja el fármaco.

- Las microfotografías de las matrices elaboradas con los distintos excipientes después de ser liberados, ponen de manifiesto el proceso de liberación que sufren los sistemas y la evolución de las matrices durante dicho proceso.

De este modo se observa que las matrices que forman el Ethocel no producen ningún tipo de gel alrededor del sistema, liberando rápidamente el fármaco con el cual está formulado.

A continuación, las matrices formadas con Carbopol, al ser liberados en medio gástrico (pH 1,2), producen un gel formado como consecuencia de la hidratación de la cadena de polímeros que se gelifican, formando una estructura en forma de red por la cual va introduciéndose el medio en el cual se disuelve el fármaco. Esta capa de gel es la responsable de la liberación se vea disminuida tanto en cantidad de fármaco como en su velocidad.

Por último las matrices formadas por Methocel también forman una capa de gel muy evidente pero con la particularidad de que al formarlas partículas de menor tamaño forman una red de canales de menor tamaño que en el anterior caso y de mayor consistencia, consecuencia de la propia naturaleza del excipiente, que es el responsable de la liberación controlada del sistema.

La combinación de los excipientes hidrófilos produce una capa de gel mucho más compacta y con menos espacios entre la red de polímeros que forma el gel por el que difunde el medio de disolución.

Esto hace que estas matrices sean las que den lugar a la liberación más lenta de las estudiadas.

- A través únicamente de estudios microscópicos no es posible decidir qué porcentaje de excipiente es el idóneo para la llegar a obtener los objetivos marcados, sino que nos proporcionan información de cómo se van a comportar estructuralmente las matrices durante el proceso de liberación. Además no podrá determinarse visualmente con exactitud el lugar en el que se produce un cambio de comportamiento de las matrices estudiadas, así como poder determinar con exactitud el umbral de percolación de cada excipiente estudiado.

5.12 ESTIMACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS APLICANDO LA TEORÍA DE PERCOLACIÓN.

Para la estimación de los puntos críticos y umbral de percolación de cada uno de los excipientes utilizados, se han representado los parámetros cinéticos de liberación obtenidos en el apartado 5.9, K de Higuchi y n de Korsmeyer en medio gástrico (pH 1,2), representados frente a su porcentaje en volumen de excipiente. De este modo se puede observar el intervalo en el que ciertas propiedades del sistema presentan cambios, pudiéndose establecer su umbral de percolación.

Los datos obtenidos de la cinética de liberación para los lotes formados con Carbopol y Ethocel se muestran en la *Tabla 45*.

LOTES	Mod. de Higuchi		Mod. Korsmeyer			Mod. de Peppas y Sahlin			% V/V ET	% V/V Carb
	Q = K . t ^{1/2}		Q = K . t ⁿ			Q = K _d . t ^m + K _r . t ^{2m}				
	K (%t ^{1/2})	r ²	K (%t ⁿ)	n	r ²	K _d (%t ^m)	K _r (%t ^{2m})	r ²		
Lote 1	0,0961	0,9855	1,954	0,731	>0,999	-3,751	4,053	>0,999	50,44%	0,00%
Lote 4	0,0607	0,9731	0,629	0,869	0,999	1,188	0,032	>0,999	42,35%	8,42%
Lote 6	0,0434	0,9749	0,561	0,832	0,999	1,005	0,031	>0,999	32,40%	17,17%
Lote 11	0,0361	0,9848	0,553	0,788	>0,999	1,028	0,048	>0,999	21,62%	25,78%
Lote 13	0,025	0,9919	0,742	0,678	>0,999	1,173	0,035	>0,999	11,48%	36,49%
Lote 2	0,0264	0,9945	0,642	0,707	>0,999	0,442	0,438	>0,999	0,00%	44,03%

Tabla 45. Cinética de liberación y porcentaje en volumen para las matrices elaboradas con Carbopol y Ethocel en medio gástrico (pH 1,2).
(t= minutos; r²= coef. de correlación)

Al representar los valores de K de Higuchi con respecto a los volúmenes que ocupan cada excipiente en la formulación, se obtiene la *Figura 86*.

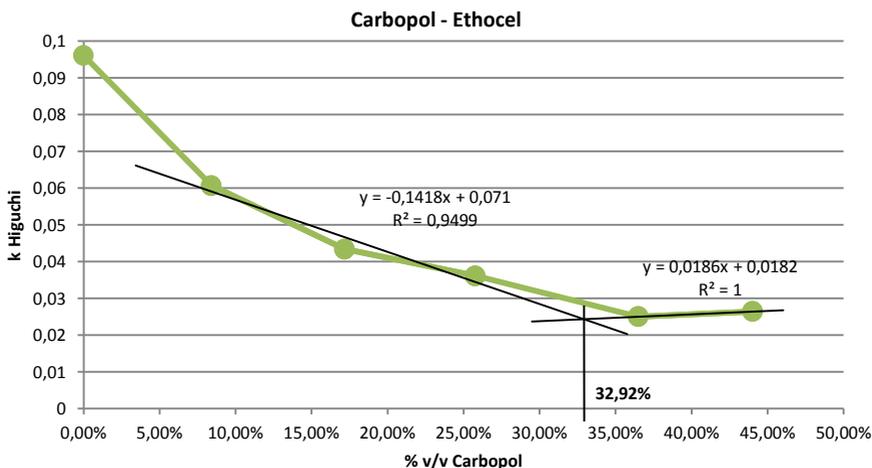


Figura 86. Representación de K de Higuchi frente al porcentaje de volumen de Carbopol en las matrices elaboradas con Ethocel y liberadas en medio gástrico (pH 1,2).

En la *Figura 86* se aprecia la existencia de un cambio en la cinética de liberación, representada por K de Higuchi, para el Lote 1 con respecto a los lotes 4, 6 y 11, que poseen unos valores semejantes entre ellos, pasando de un proceso en el que predominan únicamente la erosión del comprimido, a un proceso donde comienza a destacar un

proceso de difusión del fármaco. Este hecho nos indica que al utilizar cantidades bajas de Carbopol, se aprecia la influencia que ejerce el excipiente hidrófilo para controlar la liberación del fármaco. También se pone de manifiesto esta afirmación al observar los valores que toma K_r , constante de relajación, en el Modelo de Peppas y Sahlin, donde se presenta el valor máximo para el Lote 1, disminuyendo en los siguientes lotes (lotes 4, 6 y 11) y donde comienza a tomar importancia la características propias del excipiente hidrófilo.

De todo ello se puede deducir la existencia de un punto crítico para el Ethocel situado por encima de 42,35 %v/v del excipiente inerte.

Posteriormente se observa que a partir del 40% de Carbopol (Lote 13), la influencia que ejerce el Ethocel en la liberación del fármaco es prácticamente nula, ya que posee un comportamiento semejante al del Carbopol cuando se encuentra como único excipiente (Lote 2). Por ello entre el 30% y 40% p/p de Carbopol se puede estimar un punto crítico para dicho excipiente, el cual es hallado mediante el corte de la línea de tendencia de los lotes con igual comportamiento y que se sitúa en el 32,92% v/v de Carbopol.

Por tanto se estima que el umbral de percolación del Carbopol, cuando esta formulado junto al Ethocel, se sitúa en el 32,92% v/v. En porcentajes inferiores se debería evitar trabajar ya que se podrían obtener resultados inesperados en la liberación del fármaco.

Cabe destacar el comportamiento anómalo que presenta el Lote 11 (30% p/p Carbopol y 20% p/p Ethocel), al alcanzar el mayor valor de hinchamiento de los lotes estudiados. Este hecho se podría explicar al considerar la fracción volumétrica de ambos componentes (25,78% v/v Carbopol y 21,6% v/v Ethocel), las cuales presentan valores muy semejantes, y si a su vez consideramos que ambos excipientes

presenta tamaños de partículas parecidos, nos haría pensar que estamos ante una situación en la que los dos excipientes percuelan en el sistema, afectando al comportamiento esperado de cada uno y predominado en este caso la propiedad que tiene mayor influencia en la mezcla, el hinchamiento.

Al representar los valores de *n* de Korsmeyer frente los porcentajes en volumen de los excipientes estudiados (*Figura 87*), se pueden observar los cambios en la tendencia de la cinética de Korsmeyer, ajustándose a lo anteriormente establecidos.

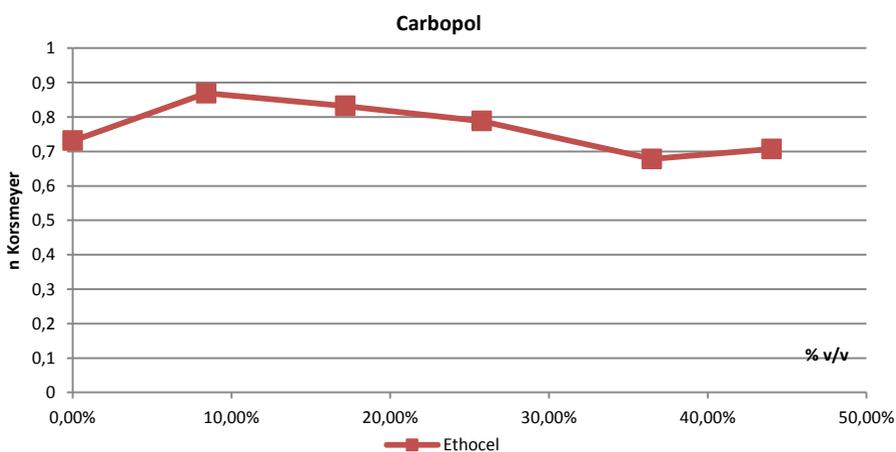


Figura 87. Representación de *n* de Korsmeyer frente al porcentaje de volumen de Carbopol con Ethocel en medio gástrico (pH 1,2).

A continuación se muestra en la *Tabla 46* los valores cinéticos obtenidos para los lotes elaborados con Methocel y Ethocel.

LOTES	Mod. de Higuchi		Mod. Korsmeyer			Mod. de Peppas y Sahlin			% V/V ET	% V/V MT
	$Q = K \cdot t^{1/2}$		$Q = K \cdot t^n$			$Q = K_d \cdot t^m + K_r \cdot t^{2m}$				
	K (% $t^{1/2}$)	r^2	K (% t^n)	n	r^2	K_d (% t^m)	K_r (% t^{2m})	r^2		
Lote 1	0,0961	0,9855	1,954	0,731	>0,999	-3,751	4,053	>0,999	50,44%	0,00%
Lote 5	0,055	>0,9999	2,489	0,622	>0,999	-12,218	9,994	>0,999	41,92%	9,20%
Lote 7	0,0406	0,9993	1,413	0,656	>0,999	-6,728	5,129	>0,999	32,74%	19,17%
Lote 12	0,0422	0,999	1,284	0,677	0,999	-9,859	6,715	>0,999	22,11%	29,12%
Lote 14	0,0303	0,9976	0,961	0,666	>0,999	-0,798	1,358	>0,999	10,96%	38,51%
Lote 3	0,0289	0,9986	0,791	0,687	>0,999	-4,001	2,799	>0,999	0,00%	48,19%

Tabla 46. Cinética de liberación y porcentaje en volumen para las matrices elaboradas con Methocel y Ethocel en medio gástrico (pH 1,2).
(t = minutos; r^2 = coef. de correlación)

Al representar los valores de K de Higuchi con respecto a los volúmenes que ocupan cada excipiente en la formulación, se obtiene la **Figura 88**.

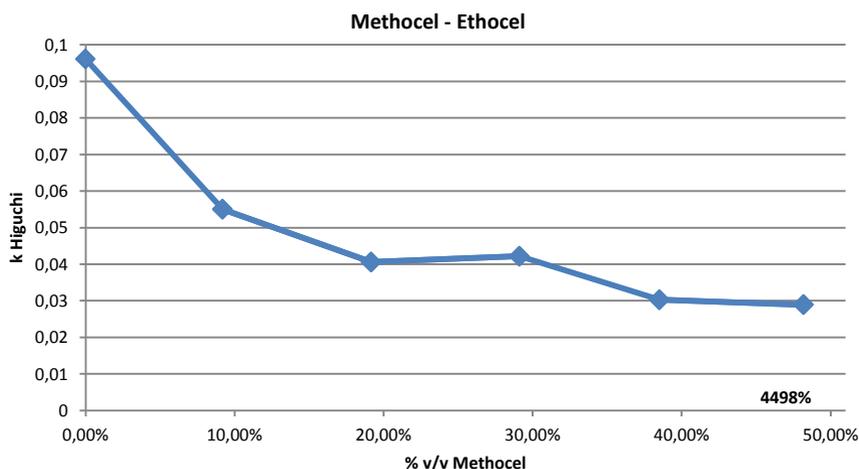


Figura 88. Representación de K de Higuchi frente al porcentaje de volumen de Methocel con Ethocel en medio gástrico (pH 1,2).

Al igual que ocurre en el caso anterior, se observa un primer punto que corresponde al Lote 1 formado únicamente con Ethocel, que posee un comportamiento diferente al del Lote 5, con un 10% de Methocel. Se deduce la existencia de un punto crítico de Ethocel por encima del 41,92% v/v, ya que se pasa de una cinética en la que únicamente se

produce erosión de la matriz, debido al Ethocel, a una cinética en la que comienza a tomar presencia el efecto de hinchamiento de la matriz debido al Methocel, aún encontrándose en cantidades muy bajas.

A continuación se observan que los Lotes 5, 7 y 12 poseen una cinética de Higuchi similar y donde coexisten los procesos de erosión y difusión de fármaco. En los lotes que están a continuación (Lotes 14 y 3), predominan los procesos de hinchamientos con respecto a los de erosión, por ello el Lote 14 posee un valor de K de Higuchi diferente a los anteriores y es prácticamente idéntico al que posee el Lote 3. Por tanto en el intervalo 29,12-38,52% v/v se observa un punto crítico para el Methocel cuando está combinado con el Ethocel.

Estableciéndose para los lotes formulados con Methocel y Ethocel, el umbral de percolación del Methocel entre el 29,12-38,52% v/v y el del Ethocel por encima del 41,92% v/v.

Al representar los valores de n de Korsmeyer frente los porcentajes en volumen de los excipientes estudiados, se obtiene la *Figura 89*.

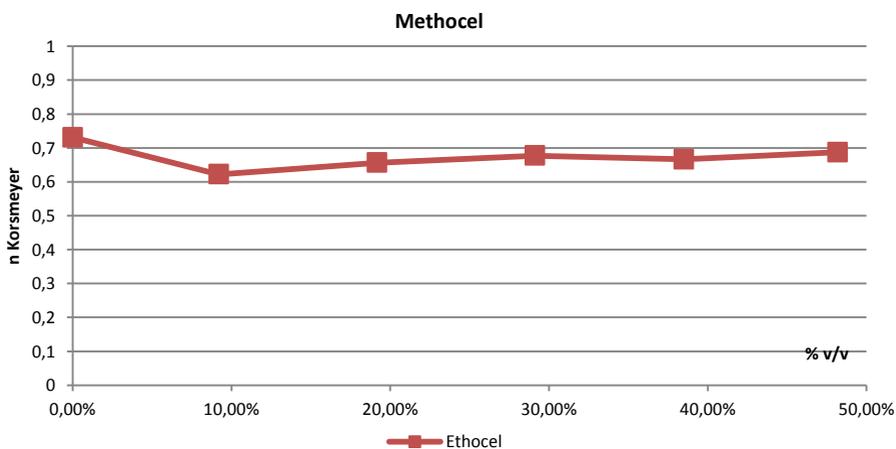


Figura 89. Representación de n de Korsmeyer frente al porcentaje de volumen de Methocel con Ethocel en medio gástrico (pH 1,2).

En este caso, la representación que nos proporciona no es tan evidente como en el caso anterior donde existían mayores diferencias en n de Korsmeyer, de todas maneras se ajustan los puntos críticos a los obtenidos con la K de Higuchi. Así pues se observa como el Lote 1 es el que posee el valor de n de Korsmeyer mayor y diferenciado del resto. A continuación existen tres puntos correspondiente a los Lotes 5, 7 y 12, que posee un valor semejante, por tanto entre el Lote 1 y el Lote 5 existe un punto crítico situado entre por encima del 41.92%v/v de Ethocel. Posteriormente encontramos dos puntos, Lote 14 y 3, que a pesar de que la diferencia con los tres anteriores no es tan evidente, poseen una tendencia diferente puesta de manifiesto en los valores de K_d y K_r del Modelo de Peppas y Sahlin. En dicho modelo existe una menor diferencia en los valores entre K_d y K_r con respecto a los otros tres puntos, ya que en los Lotes 14 y 3 tienen mayor influencia el proceso de hinchamiento que el de erosión. Por tanto entre el 29,12-38,51% v/v de Methocel, se encuentra el punto crítico del Methocel.

Analizando la evolución del Lote 7 (20% p/p Methocel y 30% p/p Ethocel), en cuanto a liberación y cinética, se aprecia un comportamiento anómalo al presentar valores similares a los del lote 12 (30% p/p Methocel y 20% p/p Ethocel). Si consideramos el porcentaje volumétrico de ambos excipientes en el lote 7 (19.17%v/v Methocel y 32.74%v/v Ethocel) vemos que difieren en un 13%, pero al tener el Methocel un tamaño de partícula menor que el Ethocel su distribución en el sistema es más efectiva, por lo que va a ejercer una influencia más fuerte en las propiedades del sistema de las esperadas.

Por último, en la *Tabla 47*, se representan los valores cinéticos obtenidos para las matrices formadas por Carbopol y Methocel.

LOTES	Mod. de Higuchi		Mod. Korsmeyer			Mod. de Peppas y Sahlin			% V/V Carb	% V/V MT
	Q = K . t ^{1/2}		Q = K . t ⁿ			Q = K _d . t ^m + K _r . t ^{2m}				
	K (%t ^{1/2})	r ²	K (%t ⁿ)	n	r ²	K _d (%t ^m)	K _r (%t ^{2m})	r ²		
Lote 3	0,0289	0,9986	0,791	0,687	>0,999	-4,001	2,799	>0,999	0,00%	48,19%
Lote 19	0,0292	0,9977	0,691	0,71	>0,999	-2,729	1,988	>0,999	8,89%	39,26%
Lote 21	0,0327	0,9987	0,952	0,678	>0,999	-4,295	3,13	>0,999	17,76%	29,43%
Lote 20	0,0304	0,9995	1,482	0,602	>0,999	-2,643	2,963	>0,999	25,87%	19,05%
Lote 18	0,0272	0,9985	0,928	0,655	>0,999	0,757	0,536	>0,999	35,10%	9,69%
Lote 2	0,0264	0,9945	0,642	0,707	>0,999	0,442	0,438	>0,999	44,03%	0,00%

Tabla 47. Cinética de liberación y porcentaje en volumen para las matrices elaboradas con Carbopol y Methocel en medio gástrico (pH 1,2).
(t= minutos; r²= coef. de correlación)

Al representar los valores de K de Higuchi con respecto a los volúmenes de los excipientes que ocupan dentro de la matriz, se obtiene la *Figura 90*.

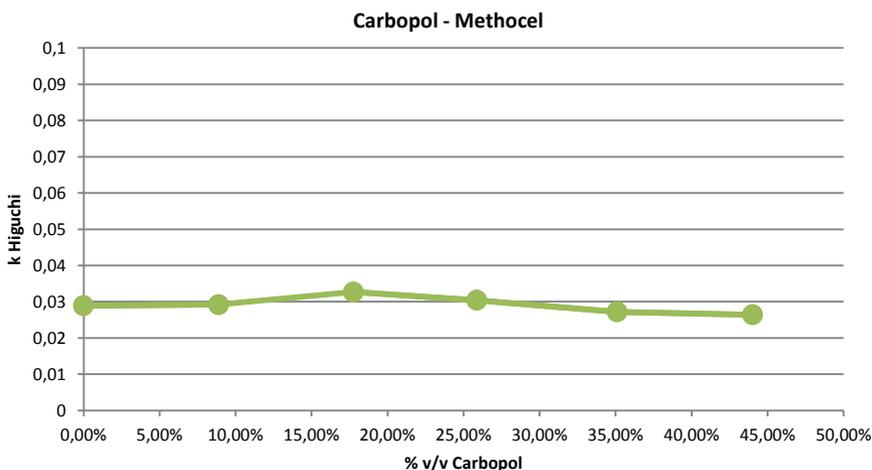


Figura 90. Representación de K de Higuchi frente al porcentaje de volumen de Carbopol con Methocel en medio gástrico (pH 1,2).

En este caso al tratarse de matrices formadas únicamente por excipientes hidrófilos, presentan valores similares en K de Higuchi, ya que en todos ellos se van a producir procesos de hinchamiento y erosión, en menor o mayor medida dependiendo del excipiente que sea mayoritario en la formulación. Como se presentó en el apartado 5.10.3

el Carbopol es el que presentaba mayor hinchamiento y menor erosión. En el caso del Methocel al formar un gel más denso, posee menor hinchamiento pero mayor erosión.

Como se observa en la *Figura 90*, comienza la serie con los dos lotes con mayor proporción de Methocel, el Lote 3 y 19, lo cuales presentan valores en K de Higuchi muy próximos. A continuación en los 20 y 21 se aprecian cambios significativos en la constante de velocidad y en el mecanismo cinético debido a la influencia del Carbopol.

Posteriormente, en los lotes 2 y 1, al aplicar el modelo de Higuchi, se observa una disminución de las pendientes y atendiendo a los valores de K_d y K_r se aprecia un cambio de tendencia, por el cual se deduce la mayor influencia que presenta el hinchamiento frente a la erosión en estas matrices, en comparación con los lotes anteriores.

Por ello entre el 25,87% y 35,10% de Carbopol y entre el 29,43-39,26% v/v de Methocel se encuentran los puntos críticos de estos excipientes en las matrices estudiadas.

Al representar los valores de n de Korsmeyer frente los porcentajes en volumen de los excipientes estudiados, se obtiene la *Figura 91*.

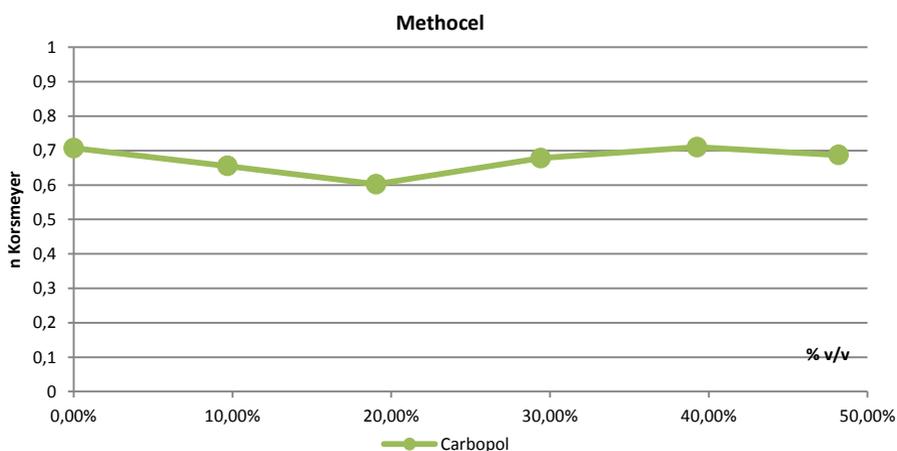


Figura 91. Representación de n de Korsmeyer frente al porcentaje de volumen de Methocel con Carbopol en medio gástrico (pH 1,2).

Si se observa la *Figura 91* los valores del exponente difusional de la ecuación de Korsmeyer, podemos apreciar como los puntos anteriormente comentados se mantienen en dicha representación, exceptuando el Lote 20.

El Lote 20, como ya se comentó, presentaba un comportamiento anómalo en el hinchamiento. Si tenemos en cuenta la proporción volumétrica parecida de ambos excipientes (25,87% v/v Carbopol y 19,05% v/v Methocel) y el menor tamaño de partícula del Methocel, podemos suponer que nos encontramos en una situación en la que los dos excipientes percuelan el sistema, dando lugar a un comportamiento diferente al esperado.



CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES.

Presentamos las conclusiones agrupadas por:

- (I) Interés de la comunidad científica. Estudio bibliométrico.
- (II) Aspectos más relevantes de las propiedades físicas, fisicoquímicas y microscópicas de los materiales empleados como materia prima para la producción de las matrices elaboradas.
- (III) Requerimientos técnicos de los comprimidos matriciales elaborados.
- (IV) Consideraciones biofarmacéuticas de los sistemas matriciales desarrollados.
- (V) Aspectos microscópicos de las matrices elaboradas.
- (VI) Establecimiento de los puntos críticos del Carbopol, Methocel y Ethocel en los sistemas de liberación controlada estudiados aplicando la Teoría de Percolación.

(I) Respecto al estudio bibliométrico se estable que tanto las Enfermedades Raras en general, como la Enfermedad de Wilson en particular, junto a los sistemas de liberación controlada hinchables gastroresistentes, poseen una enorme relevancia actualmente en el campo de la investigación científica.

(II) Respecto a consideraciones físicas, fisicoquímicas y microscópicas se concluye lo siguiente:

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. El análisis de los resultados de la caracterización tecnológica de las materias primas empleadas, derivados tanto de los estudios granulométricos, reológicos y microscópicos, han permitido poner a punto la metodología de compresión de los sistemas matriciales a evaluar.
3. Se ha desarrollado y validado un método espectrofotométrico simple y robusto para cuantificar el Zinc liberado de los sistemas matriciales portadores de Acetato de Zinc, siendo el método empleado lineal, preciso y exacto en el intervalo de concentraciones estudiadas.
4. Los estudios térmicos efectuados ponen de manifiesto la inexistencia de incompatibilidad alguna entre el fármaco y los diferentes excipientes empleados para elaborar los sistemas matriciales.

(III) En relación con los parámetros técnicos de los sistemas diseñados:

5. Se concluye que todos los lotes elaborados cumplen las especificaciones recogidas en la Real Farmacopea Española 3ªEd.

(IV) Con relación a la caracterización biofarmacéutica de los sistemas, las conclusiones obtenidas han sido las siguientes:

6. En mezclas con Carbopol, incrementos en la proporción de este excipiente se traducen en una ralentización del proceso de liberación en medio acuoso con un predominio de una cinética de orden cero y una disminución evidente en la eficacia de la liberación. En medio gástrico (pH 1,2) se observa un aumento en el proceso de liberación del fármaco. Presentan el mayor grado de hinchamiento y aumento del

tamaño, permitiendo que las matrices elaboradas con alto porcentaje de Carbopol no se eliminen con el vaciamiento gástrico.

7. Respecto al Ethocel, éste requiere de un porcentaje demasiado elevado para ejercer un control eficaz de la liberación, dificultando el proceso tecnológico de producción. La incorporación de una pequeña proporción de Methocel o Carbopol ayudan tener un mayor control de la liberación para los parámetros establecidos. Presenta el mayor grado de erosión en las matrices de las que forma parte, permitiendo que puedan ser eliminadas del estómago tras la liberación del fármaco.
8. El Methocel ejerce un control intermedio sobre la velocidad de liberación, permitiendo desarrollar formulaciones más flexibles sobre el control de la disolución del fármaco con las combinaciones adecuadas de Ethocel y/o Carbopol y favoreciendo además el proceso de hinchamiento de las matrices.
9. El estudio de la porosidad posee más importancia en aquellas matrices elaboradas con mayor cantidad de excipiente inerte, las cuales muestran valores similares, por lo que dicho factor no resultó concluyente para obtener diferencias en los procesos de liberación e hinchamiento.

(V) Referente a la microscopía de las matrices que liberan aproximadamente un 50% del fármaco en medio gástrico (pH 1,2) se pone de manifiesto que:

10. Las matrices que poseen excipientes hidrófilos forman alrededor del comprimido una cubierta de gel que se

muestra como una red de canales por los que difunde el fármaco desde el interior.

11. Haciendo uso únicamente de la microscopía resulta difícil establecer los puntos críticos de los excipientes utilizados, pero aportan validez a los estudios previamente realizados.

(VI) Mediante la Teoría de Percolación y el estudio de la cinética de liberación de las matrices y el volumen que ocupa cada excipiente, los puntos críticos de los excipientes se establecen en:

12. El Ethocel posee un punto crítico establecido por encima del 42,35% v/v cuando es formulado junto a Carbopol y del 41,92% v/v cuando esta formulado con Methocel.
13. El Carbopol posee un umbral de percolación que se comprende entre el 0-8,41% y el 32,92% v/v cuando se formula con Ethocel y un punto crítico del 8,89-17,76% v/v cuando se encuentra con Methocel.
14. El Methocel sitúa su umbral de percolación entre el 0-9,20% y el 29,12-38,52% v/v junto al Ethocel y un punto crítico establecido entre el 29,43-39,26% v/v cuando se formula con Carbopol.
15. Se desaconseja trabajar tanto en los volúmenes de los puntos críticos como en el de los límites de los umbrales de percolación, debido a que el sistema puede responder de forma no predecible.

En definitiva, podemos concluir que la combinación binaria de excipientes inertes e hidrófilos permite la obtención de perfiles de hinchamiento y liberación con mecanismos combinados ajustados a cinéticas y velocidades prefijadas, con lo que es factible el desarrollo de comprimidos matriciales orales gastroresistentes hinchables de Acetato de Zinc adecuados para los objetivos indicados en esta Tesis Doctoral.



BIBLIOGRAFÍA

7 BIBLIOGRAFÍA.

A.E.F.E. de Wilson. Asociación Española de Familiares y Enfermos de Wilson. Fecha de acceso Octubre 2013. Disponible en: <http://www.enfermedaddewilson.org/>

AGUILAR-DE-LEYVA A., CIFUENTES C., RAJABI-SIAHBOOMI A.R., CARABALLO I. Study of the critical points and the role of the pores and viscosity in carbamazepine hydrophilic matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 80 (2012) 136-142.

ALDERMAN D.A. A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics Technology Production Manufacturing*. 5 (3) (1984) 1-9.

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*. 37 (7) (2011) 798-808.

APHP Assistance Public Hospitaus de Paris. Health Program 2008-2013 Operating Grant 2010. European Wilson´s Disease Network. Improving information, knowledge and access to expertise and care. Questionnaire for WD patients on healthcare needs. 2012.

ASADUZZAMAN, AL-MAMUN E., ISLAM S., JALIL R.U. Effect of HPMC 4 Cps and Carbopol 974p NF on release kinetics of ciprofloxacin from Kollidon® SR embedded matrix tablests. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 1 (4) (2009) 137-145.

AVELLANEDA A., LAYOLA M., IZQUIERDO M., MARTÍNEZA, GUILERA M., BADIA X., RAMÓN J. Impacto sociosanitario en pacientes con enfermedades raras (estudio ERES). *Medicina Clínica (Barcelona)*. 129 (17) (2007) 646-51.

AULTON M.E. *Farmacía. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*, 2ª Edición. Elsevier, Churchill Livingstone. 2004.

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*. 54 (2011) 711-716.

BAVEJA S.K., RANGA RAO K.V., PADMALATHA DEVI K. Zero-order release hydrophilic matrix tablets of β -adrenergic blockers. *International Journal of Pharmaceutics*. 39 (1987) 39-45.

BETTINI R., COLOMBO P., MASSIMO G., CATELLANI P. L., VITALI T. Swelling and drug release hydrogel matrices: polymer viscosity and matrix porosity effect. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2 (1994) 213-219.

BETTINI R., CATELLANI P.L., SANTI P., MASSIMO G., PEPPAS N.A., COLOMBO P. Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: effect of drug solubility and influence on release rate. *Journal of Controlled Release*. 70 (2001) 383-391.

BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA. Ejercicios y problemas resueltos. AGUILAR A., CAAMAÑO M., MARTÍN F.R., MONTEJO M.C. Elsevier (Barcelona) España, S.L. (2008) 17-21.

BONFERONI M.C., CARAMELLA C., SANGALLI M.E., CONTE U., HERNÁNDEZ R.M., PEDRAZ J.L. Rheological behaviour of hydrophilic polymers and drug release from erodible matrices. *Journal of Controlled Release*. 18 (1992) 205-212.

BONNY J.D., LEUENBERGER H. Matrix typed controlled release system. I. Effect on drug disolution Kinetics. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. 66 (1991) 160-164.

BONNY J.D., LEUENBERGUER H. Matrix type controlled release system. II. Percolation effects in non-swellable matrices. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. 68 (1993) 25-33.

BOSE A., WONG T.W., SINGH N. Formulation development and optimization of sustained release matrix tablet of Itopride HCl by response surface methodology and its evaluation of release kinetics. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 21 (2013) 201-213.

BRUGUERA M. Tratamiento con cinc en los pacientes con Enfermedad de Wilson sintomática. *GH Continuada*. 9 (6) (2010) 299-301.

CAMPOS-ALDRETE M.E., VILLAFUERTE-ROBLES L. Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matriz tablet. *European Journal of Pharrmaceutics and Biopharmaceutics*. 43 (1997) 173-178.

CARABALLO I., FERNÁNDEZ-ARÉVALO M., HOLGADO M.A., RABASCO A.M. Application of percolation theory over the study of biopharmaceutical characteristics in inert matrices. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 18 (1993) 130-130.

CARABALLO I., FÉRNANDEZ-ARÉVALO M., HOLGADO M.A., RABASCO A.M. Percolation theory: application to the study of the release behaviour from inert matrix system. *International Journal of Pharmaceutics*. 96 (1993) 175-181.

CARABALLO I., MILLÁN M., RABASCO A.M. Relationship between drug percolation threshold and particle size in matrix tablets. *Pharmaceutical Research*. 13 (3) (1996) 387-390.

CARABALLO I., MILLÁN M., FINI A., RODRIGUEZ L., CAVALLARI C. Percolation thresholds in ultrasound compacted tablets. *Journal of Controlled Release*. 69 (2000) 345-355.

CARABALLO I. Critical points in the formulation of pharmaceutical swellable controlled release dosage forms—Influence of particle size. *Particuology*. 7 (2009) 421-425.

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*. 38 (2009) 312-319.

CASTELLANOS-GIL, E., CARABALLO, I., & BATAILLE, B. Tablet design. *Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and processes*. New York: John Wiley & Sons, Inc. (2008) 977-1051.

Catálogo de medicamentos. Colección 2010 del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. ATC: A16AX 05: 577-578.E

CEDILLO-RAMÍREZ E., HERNÁNDEZ-LEÓN A., VILLAFUERTE-ROBLES L. Efecto del bicarbonato de sodio sobre la flotación y la liberación controlada de metronidazol desde matrices de Methocel K4M y Carbopol 971P NF. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 38 (2) (2007) 33-41.

CHAIBVA F.A., KHAMANGA S.M.M., WALKER R.B. Swelling, erosion and drug release characteristics of salbutamol sulfate from hydroxypropyl methylcellulose-based matrix tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 36 (12) (2010) 1497-1510.

CHERNG-JU KIM. *Controlled release dosage form design*. Technomic, Lancaster, Pennsylvania. 2000.

COLOMBO P. Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 11 (1993) 37-57.

COLOMBO P., BETTINI R., MASSIMO G., CATELLANI P.L., SANTI P., PEPPAS N.A. Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 84 (1995) 991-997.

COLOMBO P., BETTINI R., SANTI P., DE ASCENTIIS A., PEPPAS N.A. Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. *Journal of Controlled Release*. 39 (1996) 231-237.

COLOMBO P., BETTINI R., PEPPAS N.A. Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. *Journal of Controlled Release*. 61 (1999) 83-91.

COLOMBO P., BETTINI R., SANTI P., PEPPAS N.A. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science & Technology Today*. 3 (6) (2000) 198-204.

COOREMAN M.P., KRAUSGRILL P., HENGELS K.J. Local gastric and serum amoxicillin concentrations after different oral application forms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37 (1993) 1506-1509.

DABBAGH M.A., FORD J.L., RUBINSTEIN M. H., HOGAN J.E., RAJABI-SIAHBOOMI A.R. Release of propranolol hydrochloride from matrix tablets containing sodium carboxymethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *Pharmaceutical Development and Technology*. 4 (3) (1999) 313-324.

DESAI J., ALEXANDER K., RIGA A. Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. *International Journal of Pharmaceutics*. 308 (2006) 115-123.

Dojindo Molecular Technologies Inc. Fecha de acceso Octubre 2013. Disponible en: <http://www.dojindo.com/store/p/706-incon.aspx>

DOMB C. The percolation phase transition. Percolation structures and processes. (Eds: G. Deutscher, R. Zallen, J. Adler) Adam Hilger, Bristol. The Israel Physical Society, Jerusalem. The American Institute of Physics, New York. 1983.

EFENTAKIS M., BUCKTON G. The effect of erosion and swelling on the dissolution of theophylline from low and high viscosity sodium alginate matrices. *Pharmaceutical Development and Technology*. 7 (2002) 69-77.

EFENTAKIS M., PAGONI I., VLACHOU M., AVGOUSTAKIS K. Dimensional changes, gel layer evolution and drug release studies in hydrophilic matrices loaded with drugs of different solubility. *International Journal of Pharmaceutics*. 339 (2007) 66-75.

EFROS A. L. Física y geometría del desorden. Ed. Hayka, Moscow, 1994.

EMA. Agencia Europea del Medicamento. Fecha de acceso Octubre 2013. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

ETHOCEL. Ethylcellulose Polymers. Technical Handbook. The Dow Chemical Company. September 2005.

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*. 252 (2008) 1257-1269.

FARIÑA J.B., LLABRES M. Sustained release pharmaceutical oral dosage forms. Review of patented manufacturing processes registered in the USP patent office (1970-85). *STP Pharma*. 3 (6) (1987) 505-509.

FEDER. Federación Española de Enfermedades Raras. Fecha de acceso Octubre de 2013. Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org>

FERRERO C. Máster Ciencia, Tecnología y Uso racional del Medicamento. Medicamentos de Liberación Modificada. 2011.

FAULÍ C. Tratado de Farmacia Galénica. Ed. Luzan 5, S.A., Madrid, 1993.

FORD J.L., RUBINSTEIN M.H., CAUL MC., HOGAN J.E., EDGAR P.E. Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hidroxypropylmethylcellulose tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 40 (1987) 223-224.

FORD J.L., MITCHELL K., ROWE P., ARMSTRONG D.J., ELLIOT P.N.C., ROSTRON C., HOGAN J.E. Mathematical modelling of drug release from hidroxypropylmethylcellulose matrices: Effect of temperature. *International Journal of Pharmaceutics*. 71 (1991) 95-104.

FRIES J., MERCL E. Métodos fotométricos comprobados. Darmstadt, 1971.

FUERTES I., CARABALLO I., MIRANDA A., MILLÁN M. Study of critical points of drugs with different solubilities in hydrophilic matrices. *International Journal of Pharmaceutics*. 383 (2010) 138-146.

GHIMIRE M., HODGE L.A., BAND J., O'MAHONY B., McINNES F.J., MULLEN A.B., STEVENS H.N.E. In-vitro and in-vivo erosion profiles of hidroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrix tablets. *Journal of Controlled Release*. 147 (2010) 70-75.

GONG K., REHMAN I.U., DARR J.A. Characterization and drug release investigation of amorphous drug-hidroxypropylmethyl cellulose composites made via supercritical carbon dioxide assisted impregnation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 48 (2008) 1112-1119.

GURNY R., DOELKER E., PEPPAS N.A. Modelling of sustained release of water-soluble drugs from porous, hydrophobic polymers. *Biomaterials*. 3 (1982) 27-32.

HAMMERSLEY J.M. Origins of percolation theory. Percolation structures and processes. (Eds: G. Deutscher, R. Zallen, J. Adler) Adam Hilger, Bristol. The Israel Physical Society, Jerusalem. The American Institute of Physics, New York. 1983.

Handbook of Pharmaceutical Excipients 6^o Edition. Raymond C. Rowe. 2009.

HIGUCHI T. Mechanism of sustained-action medication-theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 52 (1963) 1145-1149.

HOLGADO M.A., FERNÁNDEZ-ARÉVALO M., RABASCO A.M. Sistemas de Liberación Controlada I. Conceptos, criterios de elección de fármacos y métodos de obtención biológicos y químicos. *Industria Farmacéutica*. 5 (1) (1990) 109-115.

HOLGADO M.A., FERNÁNDEZ-ARÉVALO M., RABASCO A.M. Sistemas de Liberación Controlada. II. Métodos de obtención farmacotécnicos. *Industria Farmacéutica*. 5 (2) (1990) 67-78.

HONGLEI JIAN, LIWEI ZHUA, WEIMING ZHANG, DAFENG SUN, JIANXIN JIANG. Galactomannan (from *Gleditsia sinensis* Lam.) and xanthan gum matrix tablets for controlled delivery of theophylline: In vitro drug release and swelling behavior. *Carbohydrate Polymers*. 87 (2012) 2176-2182.

HOOGENRAAD T.U. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: Zinc therapy now treatment of choice. *Brain and Development*, 28 (3) (2006) 141-146.

Instituto Químico Bilógico. Fecha de acceso Octubre 2013. Disponible en: <http://www.iqb.es>

JARA-VEGA P., HIERRO LLANILLO L. La Enfermedad de Wilson: formas de presentación en la infancia. *Gastroenterol Hepatol*. 29 (9) (2006) 560-567.

JIMÉNEZ-KAIRUZ, A., ALLEMANDI, D., MANZO, R.H. Mechanism of lidocaine release from carbomer-lidocaine hydrogels. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 91 (1) (2002) 267-272.

Junta de Andalucía. Portal de la Junta Andalucía. Fecha de acceso: Octubre 2013. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_enfermedades_raras.pdf

KHAN G., 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 Controlled Release*. 54 (1998) 185-190.

KATSTRA, W.E., PALAZZOLO R.D., ROWE C.W., GIRITLIOGLU B., TEUNG P., CIMA M.J. Oral dosage forms fabricated by three dimensional printing. *Journal of Controlled Release*. 66 (2000) 1-9.

KIM C.J. Effects of drug solubility, drug loading and polymer molecular weight on drug release from Polyox[®] tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 24 (1998) 645-651.

KLAUSNER E.A., LAVY E., FRIEDMAN M., HOFFMAN A. Expandable gastroretentive dosage forms. *Journal of Controlled Release*. 90 (2003) 143-162.

KORSMEYER R.W., GURNY R., DOELKER E., BURI P., PEPPAS N.A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*. 15 (1983) 25-35.

KRÖGEL I., BODMEIER R. Development of a multifunctional matrix drug delivery system surrounded by an impermeable cylinder. *Journal of Controlled Release*. 61 (1999) 43-50.

LALIOTI V., SANDOVAL I., CASSIO D., DUCLOS-VALLÉE J.C. Molecular pathology of Wilson's disease: A brief. *Journal of Hepatology*. 53 (2010) 1151-1153.

LASTRES J.L. Nuevos sistemas orales de liberación controlada. *Schironia*. 1 (2002) 63-71.

LEUENBERGER H., ROHERA B.H., HAAS C. Percolation theory - A novel approach to solid dosage form design. *International Journal of Pharmaceutics*. 38 (1987) 109-115.

LEUENBERGER H., USTERI M., IMANIDIS G., WINZAP S. Percolation Theory, Fractal Geometry, and dosage form design. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. 64 (1989) 34-39.

LEUENBERGER H., LEU R. Formation of tablets: a site and bond percolation phenomenon. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 81 (1992) 976-982.

LIEW C.V., CHAN L.W., CHING A.L., HENG P.W. Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 309 (2006) 25-37.

LUBRIZOL. *Pharmaceutical Polymers for Oral Solid Dosage Forms*. Lubrizol Corporation©. 2011.

LUBRIZOL. Formulating Controlled Release Tablets and Capsules with Carbopol® Polymers. *Pharmaceutical Bulletin*. 31 (2011) 1-22.

MADERUELO C., ZARZUELO A., LANA O J.M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release*. 154 (2011) 2-19.

MAO MARTÍN L., DEL RIO IBÁÑEZ R., MUÑOZ LÓPEZ DE RODAS M.C., CALVO M. Otras enfermedades metabólicas. Enfermedad de Wilson. *Enfermedades de los lisosomas. Medicine*. 10 (19) (2008) 1263-1271.

MARTÍNEZ-PACHECO R., VILA-JATO J.L., CONCHEIRO A., SOUTO C., LOSA C.M., RAMOS T. Effect of compression force on biopharmaceutical characteristics of Eudragit RS-based cephalaxim tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 47 (1988) 37-42.

MATHARU A.S., MOTTO M.G., PATEL M.R., SIMONELLI A.P., DAVE R.H. Evaluation of hydroxypropylmethylcellulose matrix systems as swellable gastro-retentive drug delivery systems (GRDDS). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 100 (1) (2011) 150-163.

MEDLINE PLUS. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Información de salud para usted. Fecha de acceso Octubre 2013. Disponible en: www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/982.html

MICHAILOVA V., TITETA ST., KOTSILKOVA R., KRUSTEVA E., MINKOV E. Water uptake and relaxation processes in mixed unlimited swelling hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics*. 209 (2000) 45-56.

Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal de Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSC). Fecha de acceso Marzo 2013. Disponible en: <http://www.msc.es/gabinete/notasPrensa.do?id=2611>

MILLÁN M., CARABALLO I., RABASCO A. The role of the drug/excipient particle size ratio in the percolation model for tablets. *Pharmaceutical Research*. 15 (2) (1998) 220-224.

MIRANDA A., MILLÁN M., CARABALLO I. Study of the critical points of HPMC hydrophilic matrices for controlled drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 311 (2006) 75-81.

MIRANDA, A., MILLÁN M., CARABALLO I. Investigation of the influence of particle size on the excipient percolation thresholds of HPMC hydrophilic matrix tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 96 (10) (2007) 2746-2756.

MITCHELL K., FORD J.L., ARMSTRONG D.J., ELLIOT P.N.C., HOGAN J.E., ROSTRON C. The influence of the particle size of hydroxypropylmethylcellulose K15M on its hydration and performance in matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 100 (1993) 175-179.

MIYAZAKI S., AOYAMA H., KAWASAKI N., KUBO W., ATTWOOD D. In situ-gelling gellan formulations as vehicles for oral drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 60 (1999) 287-295.

MOUSTAFA M.H. Evaluation of Carbopol 71G for development of extended release dextromethorphan tablets. *Pharmaceutics Department College of Pharmacy King Saud University*. 2011.

NERNST W., BRUNNER E.J. Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*. 47 (1904) 52-110.

NERURKAR J., JUN H.W., PRICE J.C., PARK M.O. Controlled-release matrix tablets of ibuprofen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 61 (2005) 56-68.

OMIDIAN, H., PARK, K. Swelling agents and devices in oral drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 18 (2) (2008) 83-93.

Orphanet Portal de información de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos. Fecha de acceso Octubre 2013. Disponible en: <http://www.orpha.net>

PAKER-LEGG S., NEAU S. Pellet characteristics and drugs release when the form of propranolol is fixed as moles or mass in formulations for extruded and spheronized Carbopol-containing pellets. *International Journal of Pharmaceutics*. 369 (2009) 96-104.

PAROJCIC J., ETHURIC Z., JOVANOVIĆ M., IBRIĆ S., JOVANOVIĆ 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*. 56 (2004) 735-741.

PEPPAS N.A., SAHLIN J.J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*. 57 (1989) 169-172.

POTTER A., PROUDFOOT S.G., BANKS M., AULTON M.E. Factors affecting dissolution-controlled drug release from a compacted dry powder mix. *Proceedings of the 6th International Congress on Pharmaceutical Technology, Paris*. 4 (1992) 90-99.

QUAN LIU, FASSIHI R. Zero-order delivery of a highly soluble, low dose drug alfuzosin hydrochloride via gastro-retentive system. *International Journal of Pharmaceutics*. 348 (2008) 27-34.

RANGA RAO K.V., PADMALATHA DEVI K., BURI P. Cellulose matrices for zero-order release of soluble drugs. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 14 (15-17) (1988) 2299-2320.

RAVI P.R., KOTREKA U.K., SAHA R.N. Controlled release matrix tablets of zidovudine: effect of formulation variables on the in vitro drug release kinetics. *AAPS PharmSciTech*, 9 (2008) 302-313.

Real Farmacopea Española. 3ª Edición. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. España, Madrid. 2005.

RINAKI E., VALSAMI G., MACHERAS P. The powder law can describe the `entire` drug release curve from HPMC-based matrix tablets: a hypothesis. *International Journal of Pharmaceutics*. 255 (2003) 199-207.

RITGER P.L., PEPPAS N.A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swelling device in the form of slabs, spheres, cylinders or disc. *Journal of Controlled Release*. 5 (1987) 23-36.

RODRÍGUEZ-TENREIRO Y SÁNCHEZ M.C. Hidrogeles de ciclodextrinas co-reticulados e interpenetrados para liberación controladas de fármacos. Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. 2006.

ROMANÍ F., HUAMANÍ C., GONZÁLEZ-ALCAIDE G. Estudios bibliométricos como línea de investigación en las ciencias biomédicas: una aproximación para el pregrado. *CIMEL*. 16 (1) (2011) 52-62.

SAKO, K., SAWADA, T., NAKASHIMA, H., YOKOHAMA, S., & SONOBE, T. Influence of water-soluble fillers in hydroxypropyl methylcellulose matrices on in vitro and in vivo drug release. *Journal of Controlled Release*. 81 (2002) 165-172.

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.

SANDOVAL H.P., BAENA Y., ARAGÓN M., ROSAS J.E. Y PONCE D'LEÓN L.F. Mecanismos generales de cesión de principios activos a partir de matrices monolíticas hidrofílicas preparadas con éteres de celulosa. Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas. 37 (2) (2008) 105-121.

SEGOT-CHICQ S., TEILLAUD E., PEPPAS N.A. Les dispositifs a liberation controlee pour la delivrance des principes actifs medicamenteux.I. Interet et applications. STP Pharma. 1 (1985) 25-36.

SESA A., ARES B., CASTRO A. Enfermedad de Wilson: actualización en genética, fisiopatología y tratamiento. Revista española de trastornos del movimiento. 1 (7) (2007) 6-13.

SIA HENG P.W., CHAN L.W., EASTERBROOK M.G., 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. 76 (2001) 39-49.

SIEPMANN J., PEPPAS N.A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Advanced Drug Delivery Review. 48 (2001) 139-157.

SIEPMANN J., KARROUT Y., GEHRKE M., PENZ F.K., SIEPMANN F. Predicting drug release from HPMC/lactose tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 441 (2013) 826-834.

SINHA ROY D., ROHERA B.D. Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 16 (2002) 193-199.

SKINNER G.W., HARCUM W.W., DÜRING T. Versatility of Natrosol® hydroxyethylcellulose in controlled release matrix systems. American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, Denver, Colorado. October 21-25, 2001.

SORIANO M.C., CARABALLO I., MILLÁN M., PIÑERO R., MELGOZA L.M., RABASCO A.M. Influence of two different types of excipient on drug percolation threshold. *International Journal of Pharmaceutics*. 174 (1998) 63-69.

STAUFFER D., AHARONY A. Introduction to percolation theory, 2^a Edition, Francis, London, Washington DC. 1992.

STREUBEL A., SIEPMANN J., BODMEIER R. Floating micro-particles based on low density foam powder. *International Journal of Pharmaceutics*. 241 (2002) 279-292.

STREUBEL A., SIEPMANN J., BODMEIER R. Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies. *Pharmacology*. 6 (5) (2006) 501-508.

STREUBEL A., SIEPMANN J., BODMEIER R. Gastroretentive drug delivery system. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 3 (2) (2006) 217-233.

TAHARA K., YAMAMOTO K., NISHIHATA T. Application of a model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropyl methylcellulose sustained release tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 133 (1996) 17-27.

TAJAROBI F., ABRAHMSÉN-ALAMI S., HASEN M., LARSSON A. The impact of dose and solubility of additives on the release from HPMC matrix tablets-Identifying critical conditions. *Pharmaceutical Research*. 26 (6) (2009) 1496-1503.

The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biological. 13th Edition. Rahway, N. J. 2001.

TIMMERMANS J., MOES A.J. The cutoff size for gastric emptying of dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 82 (8) (1993) 854-854.

TRACONIS N., RODRÍGUEZ R., CAMPOS M.E., VILLAFUERTE L. Influence of admixed polymers on the metronidazole release from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. 72 (1997) 131-138.

USP 32. Unites States Pharmacopoeial Convention 32 and National Formulary 27. Pharmacopoeial Convention, Rockville. 2009.

VELASCO M.V., FORD J.L., ROWE P. RAJABI-SIAHBOOMI A.R. Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and

polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *Journal of Controlled Release*. 57 (1999) 75-85.

VERDEJO G. Liberación controlada de medicamentos. *El Farmacéutico*. 25 (1986) 57-61.

VERGNAUD J.M. Controlled drug release of oral dosage. Taylor & Francis Hants. 1993.

VILA JATO J.L. *Tecnología Farmacéutica (Vol. II)*. Ed. Síntesis, Madrid. 1997.

VINOD P. SHAH, YI TSONG, PRADEEP SATHE, JEN-PEI LIU. In vitro dissolution profile comparison-Statistics and analysis of the similarity factor f_2 . *Pharmaceutical Research*. 15 (6) (1998) 889-896.

VIVANCOS M.J. Situación de los pacientes con Enfermedades Raras ante la investigación biomédica en España. 2011.

WADKE D.A., JACOBSON H. Preformulation testing. Eds: LIEBERMAN H.A. and LACHMAN L. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. Dekker, New York. 1 (1981) 1-59.

XIAOQIANG X., MINJIE S., FENG Z., YIQIAO H. Floating matrix dosage form for phenoprolamine hydrochloride based on gas forming agent: In vitro and in vivo evaluation in healthy volunteers. *International Journal of Pharmaceutics*. 310 (2006) 139-145.

BIBLIOGRAFÍA*SLC de Acetato de Zinc – Enfermedad de Wilson.*

ZULEGER S., LIPPOLD B.C. Polymer particle erosion controlling drug release. I. Factors influencing drug release and characterization of the release mechanism. International Journal of Pharmaceutics. 217 (2001) 139-152.