



Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia.
Departamento de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica. España.



University of Basel. Faculty of Pharmacy.
Division of Pharmaceutical Technology.
Switzerland.



Institute for Pharma Technology.
University of Applied Sciences and Arts
Northwestern Switzerland.

**DISEÑO Y CARACTERIZACIÓN DE MEDICAMENTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA UTILIZANDO
NUEVOS POLÍMEROS BIODEGRADABLES**

MARÍA DOLORES CAMPIÑEZ ROBUSTILLO

Sevilla, 2017



FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

C/ Profesor García González, 2
41012 Sevilla (España)
Teléfono: 954 55 67 26
E-mail: galenica@us.es
<http://departamento.us.es/tecnofarma/>

ISIDORO CARABALLO RODRÍGUEZ, Doctor en Farmacia y Catedrático del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

ÁNGELA AGUILAR DE LEYVA, Doctora en Farmacia del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

INFORMAN:

Que la presente memoria para optar al grado de Doctor con Mención Internacional, realizada por la licenciada en Farmacia por la Universidad de Sevilla **MARÍA DOLORES CAMPIÑEZ ROBUSTILLO**, cuyo título es: **DISEÑO Y CARACTERIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA UTILIZANDO NUEVOS POLÍMEROS BIODEGRADABLES**, ha sido realizada bajo su dirección y reúne los requisitos necesarios para su defensa y calificación.

Y para que así conste, firman el presente informe en Sevilla a 10 de abril de dos mil diecisiete.

Fdo. Isidoro Caraballo Rodríguez

Fdo. Ángela Aguilar de Leyva

ÍNDICE

***Diseño y Caracterización de Medicamentos de
Liberación Prolongada utilizando Nuevos
Polímeros Biodegradables***

María Dolores Campiñez Robustillo.



INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVOS	24
RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES GENERALES	33

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

La instauración de una terapia racional consiste en adecuar la administración del medicamento a las necesidades de la situación del paciente, de tal forma que empleando unas cantidades óptimas y mínimas de principio activo se consiga la curación o el control de su estado patológico. Para conseguir este objetivo, a partir de los años sesenta se comenzaron a realizar modificaciones tecnológicas en las formas farmacéuticas con el fin de incrementar la duración del proceso de liberación del principio activo y conseguir que los niveles plasmáticos eficaces se mantuviesen durante más tiempo. Estas modificaciones tecnológicas dieron lugar a la aparición de las formas farmacéuticas de liberación prolongada (Collet y Moreton, 2004).

Las formas de dosificación orales de liberación prolongada proporcionan una respuesta terapéutica continua y uniforme debido a las concentraciones plasmáticas sostenidas y constantes que se obtienen. Además, presentan una serie de ventajas como son: reducción del número de tomas diarias con la consiguiente mejora del cumplimiento posológico por parte del paciente, reducción de los efectos secundarios que se producen como consecuencia de los picos en las concentraciones plasmáticas y aumento de la eficacia del tratamiento (Castellanos-Gil et al., 2008). No obstante, estos sistemas también presentan algunos inconvenientes como son la posible toxicidad de los materiales usados, aparición del fenómeno de “*dose dumping*” (liberación masiva de toda la dosis de fármaco contenida en el medicamento) y sobre todo el mayor coste de estos sistemas comparado con las formulaciones tradicionales (Collet y Moreton, 2004).



Las comprimidos matriciales (sistemas monolíticos) son los medicamentos de liberación prolongada más utilizados en el mundo, debido a que presentan la ventaja de un proceso de elaboración simple y un bajo coste (Ferrero y Jiménez-Castellanos, 2002). Estos sistemas están constituidos por dispersiones moleculares o de partículas de un principio activo en un soporte, generalmente de tipo polimérico, resistente a la degradación.

Existen tres tipos fundamentales de sistemas matriciales: matrices inertes, matrices hidrófilas o hinchables y matrices lipídicas.

En el caso de las matrices hidrófilas, el polímero formador de la matriz en contacto con el agua se hincha formando un gel o un coloide de alta viscosidad (Caraballo, 2009). La cinética de liberación del fármaco desde estas matrices depende de numerosos factores tales como la velocidad de hinchamiento del polímero, la velocidad de penetración del agua a través de la matriz, la velocidad de disolución del fármaco, la velocidad de difusión del fármaco a través del material hinchado y la erosión de la matriz. Por esta razón, se han publicado numerosos estudios acerca de la liberación de fármacos desde matrices hidrófilas (Colombo et al., 1995; Colombo et al., 2000; Ford et al., 1985; Lee y Peppas, 1987; Li et al., 2003).

Con respecto a las matrices inertes, se trata de sistemas que forman una red sólida porosa no digerible e insoluble en el tracto gastrointestinal que se elimina inalterada junto con las heces. La liberación del fármaco desde estos sistemas se produce por difusión a través de los poros de la matriz, incluyendo los poros iniciales y los poros que aparecen cuando se ha disuelto el fármaco (Caraballo et al., 1993). Esta liberación depende de una serie de factores como son la concentración y solubilidad del fármaco, el tipo de



polímero empleado (resistencia, porosidad, tortuosidad y humectabilidad), la granulometría del principio activo y del polímero inerte y el grado de hidrofilia de otros excipientes que se puedan emplear (diluyentes, lubricantes, o aglutinantes, entre otros)(Aguilar-De-Leyva et al., 2015).

Las matrices lipídicas están constituidas por un principio activo que se suspende en un excipiente lipídico en el que queda aprisionado o “incrustado”. Los fármacos incorporados son generalmente lipofílicos, puesto que el mecanismo principal de liberación implica generalmente la difusión del fármaco a través del excipiente. En algunas matrices lipídicas el fármaco se libera también por erosión (digestión o hidrólisis) de la matriz.

Recientemente se ha publicado el capítulo de libro titulado *Critical points and phase transitions in polymeric matrices for controlled drug release* en el *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*, donde se recogen los principales factores que afectan a la liberación de fármacos según el tipo de matriz y los polímeros utilizados para su elaboración. En dicha publicación, la doctoranda María Dolores Campiñez Robustillo, ha participado como co-autora (Aguilar-De-Leyva et al., 2015).

La aplicación de la Teoría de la Percolación al campo de la Farmacia ha supuesto un gran avance en el diseño de sistemas de liberación prolongada. Esta teoría, que deriva de la Física Estadística, fue introducida en el campo farmacéutico por Leuenberger y su equipo de investigación en la Universidad de Basilea, Suiza, en 1987 (Blattner et al., 1990; Bonny y Leuenberger, 1991; 1993; Holman y Leuenberger, 1988; Leuenberger y Leu, 1992; Leuenberger et al., 1987).



Uno de los conceptos más importantes de dicha teoría es el umbral de percolación, que se define como la concentración de un componente a la cual existe la máxima probabilidad de que se produzca una transición desde un sistema constituido por agrupaciones discretas de partículas (clusters finitos) de ese componente, a una agrupación que recorre toda la muestra (cluster infinito o percolante), como se puede observar en la Figura 1. Los umbrales de percolación están normalmente asociados a puntos críticos que constituyen discontinuidades en las que las principales propiedades del sistema sufren importantes variaciones (Domb, 1983; Stauffer y Aharony, 1992).

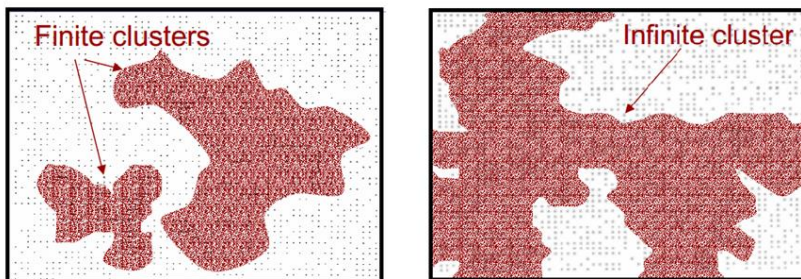


Figura 1. Transición de fases. Formación de un cluster infinito.

Al aplicar la teoría de la percolación al diseño de sistemas matriciales, en el caso de matrices hidrófilas nuestro grupo de investigación propuso la hipótesis de que es necesario que el excipiente se encuentre por encima de su umbral de percolación, para que forme un cluster percolante que actúa controlando el porcentaje de hidratación del gel y la velocidad de liberación del fármaco. En este caso el polímero se hincha al entrar en contacto con los líquidos gastrointestinales y forma una capa de gel que se extiende por todo

el sistema, controlando la velocidad de liberación del fármaco. Por debajo de este umbral, el excipiente no percuera el sistema, y en consecuencia la capa de gel que se forma no es continua, permitiendo la entrada rápida de agua a través de las zonas de la superficie de la matriz que no están protegidas por esta capa de gel. Esto da lugar a una rápida erosión de la matriz y rápida liberación del fármaco a través de la misma, comportándose el sistema como una forma de dosificación convencional (Caraballo, 2010).

Esta hipótesis se ha demostrado utilizando la técnica de microscopía confocal de fluorescencia en matrices de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), mediante un estudio realizado en colaboración con la Universidad de Nottingham, cuyos resultados ratifican la importancia del umbral de percolación del excipiente en el control del proceso de liberación en matrices hidrófilas. Se trata de un trabajo que ha sido publicado en la revista *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, en el que la doctoranda ha participado como co-autora y que ha sido presentado como parte de la tesis de la actual Doctora Laura Mason (Mason et al., 2015).

Por otro lado, la formulación ideal de una matriz inerte, siguiendo la teoría de la percolación es aquella en la que la concentración del excipiente y del fármaco, están por encima de sus respectivos umbrales de percolación. De esta forma se evita la disgregación de la matriz durante el proceso de liberación y la matriz actúa controlando la liberación del fármaco (Bonny y Leuenberger, 1991, 1993; Caraballo et al., 1999; Melgoza et al., 1998).

La aplicación de la teoría de la percolación al diseño de formas farmacéuticas trata de conocer de modo mucho más preciso la estructura interna de estos sistemas y predecir en qué intervalos de concentración se van a producir



cambios importantes (puntos críticos) De esta forma se puede reducir el tiempo y el costo de desarrollo de un medicamento y a la vez mejorar su calidad, evitando la proximidad a los puntos críticos, que son zonas de alta variabilidad. Actualmente las agencias reguladoras requieren a la industria farmacéutica cumplir con los conceptos de *Calidad por Diseño (QbD)* e identificar el *Espacio de Diseño* de cada nueva formulación, según la directiva ICH Q8 de la Conferencia Internacional de Armonización, relativa a desarrollo farmacéutico (EMA, 2004). El *Espacio de Diseño* se define como la combinación multidimensional y la interacción de las variables de entrada y los parámetros de proceso que han demostrado proporcionar el aseguramiento de la calidad. Los puntos críticos suponen discontinuidades que a menudo constituyen los límites del *Espacio de Diseño*, por tanto el conocimiento de los puntos críticos es fundamental para el desarrollo de formulaciones robustas (Aguilar-de-Leyva et al., 2017).

Por otra parte, los estudios de preformulación son esenciales para estimar la capacidad de los ingredientes activos o excipientes para ser procesados mediante compresión directa.

En este sentido, Suñé Negre y colaboradores, han desarrollado un nuevo sistema experto denominado SeDeM, que supone un enfoque interesante para predecir si una formulación será adecuada para ser procesada mediante compresión directa (Hernández et al., 2005; Pérez et al., 2006).

El método SeDeM se puede aplicar tanto a los principios activos como a los excipientes farmacéuticos, proporcionando información sobre su idoneidad para la compresión directa (Suñé-Negre et al., 2008; Pérez et al., 2006). La doctoranda María Dolores Campiñez, es autora de un artículo publicado



recientemente, donde se estudia la capacidad de un principio activo para su uso en compresión directa (Campiñez et al., 2016).

Este sistema permite además detectar las propiedades del polvo que hay que mejorar para facilitar el diseño de formulaciones farmacéuticas (Campiñez et al., 2015; Khan et al., 2013; Saurí et al., 2014).

La metodología SeDeM se basa en la medición experimental de ciertos parámetros reológicos, seguida de una normalización de sus valores para construir el Diagrama SeDeM. Este hecho hace posible la comparación de los resultados de las diferentes pruebas y proporciona la información necesaria para predecir si un polvo es adecuado para la compresión directa, así como para identificar los puntos débiles que deben corregirse (Suñé-Negré et al., 2011, 2008), permitiendo un diseño más rápido de las formulaciones, evitando estudios innecesarios y reduciendo el tiempo de desarrollo (Suñé Negré et al., 2013). Además, este método facilita el diseño robusto de la formulación desde una perspectiva científica, de acuerdo con los principios de *Calidad por Diseño* (QbD) descritos en la ICH Q8 (EMEA, 2004).

Por otro lado, el diseño racional de polímeros para el desarrollo de nuevas aplicaciones biomédicas está siendo un tema candente en la síntesis de nuevos materiales. En los últimos años se ha sintetizado una amplia gama de polímeros naturales y sintéticos con aplicaciones biomédicas particulares, capaces de experimentar degradación por mecanismo hidrolítico o enzimático (Nair y Laurencin, 2007).



Entre los materiales sintéticos utilizados en biomedicina, los poliuretanos están siendo ampliamente investigados debido a su baja toxicidad, potencial biodegradabilidad, biocompatibilidad y estructura versátil (Ferris et al., 2010, Weisenberg y Mooradian, 2002). Se han publicado numerosos estudios experimentales y revisiones sobre la degradabilidad de los poliuretanos. Se trata principalmente de procesos que involucran vías hidrolíticas, enzimáticas y oxidativas (Blackwell y Gardner, 1979; Loredó et al., 2012, Lyman, 1960, Santerre et al., 2005, Storey et al., 1994, Tang et al., 2009). Además, por su estructura versátil, estos polímeros permiten la introducción de enlaces hidrolizables, aparte de los enlaces de uretano, conduciendo a una mejora en las tasas de degradación (Agag, 2006; Vardareli et al., 2006). Por ejemplo, la introducción de enlaces disulfuro en esqueletos de poliuretano hace que estos enlaces sean propensos a una rápida ruptura en un entorno reductor por la acción del tripéptido natural glutatión (γ -glutamilcisteinilglicina, GSH) (Paz et al., 2010; Rechichi et al., 2008, Storey et al., 1994).

La presente tesis ha sido dividida en tres capítulos en los que se recogen las versiones editadas de cuatro publicaciones derivadas de los resultados obtenidos incluyendo la caracterización reológica de los materiales utilizados, la elaboración de comprimidos matriciales utilizando teofilina como fármaco modelo y la caracterización tecnológica y biofarmacéutica, incluyendo el cálculo de los umbrales de percolación de los polímeros así como la eficiencia del excipiente, siguiendo la ecuación recientemente desarrollada por nuestro grupo de investigación (Casas et al. 2015).



Por otro lado, también se ha llevado a cabo la modelización *in silico* de algunos de los sistemas obtenidos para avanzar en el conocimiento de la estructura interna y del comportamiento de este tipo de medicamentos.

El diseño de medicamentos de liberación controlada utilizando nuevos polímeros con propiedades “prediseñadas” a partir de su estructura molecular, unido a sus características distintivas de biodegradabilidad y a la aplicación de las tecnologías más innovadoras en el campo de los medicamentos sólidos, como la modelización *in silico* o el método SeDeM, proporciona nuevos preparados con características ventajosas frente a los actualmente existentes.

BIBLIOGRAFÍA

Agag, T., 2006. Preparation and properties of some thermosets derived from allyl-functional naphthoxazines. *J. Appl. Polym. Sci.* 100, 3769–3777. doi:10.1002/app.23502

Aguilar-De-Leyva, Á., Campiñez, M.D., Casas, M., Caraballo, I., 2015. Critical Points and Phase Transitions in Polymeric Matrices for Controlled Drug Release., en: *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies, Volume 1, Structure and Chemistry.* Wiley, pp. 101–142.

Aguilar-De-Leyva, Á., Campiñez, M.D., Casas, M., Caraballo, I., Design space and Critical Points in Solid Dosage Forms. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, en revisión (enviado 27.02.2017).

Blackwell, J., Gardner, K.H., 1979. Structure of the hard segments in polyurethane elastomers. *Polymer (Guildf).* 20, 13–17.

Blattner, D., Kolb, M., Leuenberger, H., 1990. Percolation theory and compactability of binary powder systems. *Pharm Res.* 7, 113–117.

Bonny, J.D., Leuenberger, H., 1991. Matrix type controlled release systems: I. Effect of percolation on drug dissolution kinetics. *Pharm Acta Helv.* 66, 160–164.

Bonny, J.D., Leuenberger, H., 1993. Matrix type controlled release systems II. Percolation effects in non-swellable matrices. *Pharm Acta Helv.* 68, 25–33.



Campiñez, M.D., Casas, M., Caraballo, I., 2016. Characterisation of the Ability of Carbamazepine for Processing It through Direct Compression Applying the New Expert System SeDeM. *Int. J. Clin. Pharmacol. Pharmacother.* 1, (105) 1–5.

Campiñez, M.D., Ferris, C., de Paz, M.V., Aguilar-de-Leyva, Á., Galbis, J.A., Caraballo, I., 2015. A new biodegradable polythiourethane as controlled release matrix polymer. *Int. J. Pharm.* 480, 63–72. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.01.011

Caraballo, I., 2009. Critical points in the formulation of pharmaceutical swellable controlled release dosage forms—Influence of particle size. *Particuology.* 7, 421–425.

Caraballo, I., 2010. Factors affecting drug release from hydroxypropyl methyl cellulose matrix systems in the light of classical and percolation theories. *Expert Opin Drug Deliv.* 7, 1291–1301. doi:10.1517/17425247.2010.528199.

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

Caraballo, I., Melgoza, L.M., Alvarez-Fuentes, J., Soriano, M.C., Rabasco, A.M., 1999. Design of controlled release inert matrices of naltrexone hydrochloride based on percolation concepts. *Int. J. Pharm.* 181, 23–30.



Casas, M., Aguilar-de-Leyva, Á., Caraballo, I., 2015. Towards a rational basis for selection of excipients Excipient Efficiency for controlled release. *Int. J. Pharm.* 494, 288-295.

Castellanos-Gil, E., Caraballo, I., Bataille, B., 2008. Tablet design, en: Gad, S.C. (Ed.), *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. Wiley-interscience, New Jersey, pp. 977–1052.

Collet, J., Moreton, C., 2004. Forma farmacéutica oral de liberación modificada, en: Aulton M (Ed), *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Elsevier, Madrid, 289-305.

Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., Peppas, N.A., 2000. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanism and optimal performance. *Pharm Sci Tech Today*. 3, 198-204.

Colombo, P., Bettini, R., Massimo, G., Catellani, P.L., Santi, P., Peppas, N.A., 1995. Difussion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. *J Pharm Sci*. 84, 991-997.

Domb, C., 1983. The percolation phase transition. *Percolation structures and processes*. The American Institute of Physics, New York.

EMA, 2004. Guideline on ICH Topic Q8. Note for Guidance on Pharmaceutical Development.



Ferrero, C., Jiménez-Castellanos, M.R., 2002. The influence of carbohydrate nature and drying methods on the compaction properties and pore structure of new methyl methacrylate copolymers. *Int. J. Pharm.* 248, 157–171.

Ferris, C., Violante de Paz, M., Zamora, F., Galbis, J.A., 2010. Dithiothreitol-based polyurethanes. Synthesis and degradation studies. *Polym. Degrad. Stab.* 95, 1480–1487. doi:10.1016/j.polymdegradstab.2010.06.021

Ford J.L., Rubistein M.H., Hogan J.E., 1985. Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose. *Int. J. Pharm.* 24, 339–350.

Hernández, C., Miñarro, M., Ticó, J.R., Roig, M., García-Montoya, E., Ruhí, R., Pérez, P., Suñé-Negré, J.M., Fuster, R., 2005. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Cienc y Tecnol farmacéutica.* 15, 125-136.

Holman, L.E., Leuenberger, H., 1988. The relationship between solid fraction and mechanical properties of compacts - the percolation theory model approach. *Int. J. Pharm.* 46, 35–44.

Khan, A., Iqbal, Z., Rehman, Z., Nasir, F., Khan, A., Ismail, M., Roohullah, Mohammad, A., 2013. Application of SeDeM Expert system in formulation development of effervescent tablets by direct compression. *Saudi Pharm. J.* doi:10.1016/j.jsps.2013.07.002



Lee P.I., Peppas N.A., 1987; Prediction of polymer dissolution in swellable controlled-release systems. *J Control Release* 6, 207-215.

Leuenberger, H., Leu, R., 1992. Formation of a tablet: a site and bond percolation phenomenon. *J Pharm Sci.* 81, 976–982.

Leuenberger, H., Rohera, B.D., Haas, C., 1987. Percolation theory -- a novel approach to solid dosage form design. *Int J Pharm.* 38, 109–115.

Li, S., Lin, S., Daggy, B.P., Mirchandani, H.L., Chien, Y.W., 2003. Effect of HPMC and Carbopol on the release and floating properties of Gastric Floating Drug Delivery System using factorial design. *Int. J. Pharm.* 253, 13–22.

Loredó-Treviño, A., Gutiérrez-Sánchez, G., Rodríguez-Herrera, R., Aguilar, C.N., 2012. Microbial Enzymes Involved in Polyurethane Biodegradation: A Review. *J. Polym. Environ.* 20, 258–265. doi:10.1007/s10924-011-0390-5

Lyman, D.J., 1960. Polyurethanes. I. The solution polymerization of diisocyanates with ethylene glycol. *J. Polym. Sci.* 45, 49–59. doi:10.1002/pol.1960.1204514505

Mason, L., Campiñez, M.D., Pygall, S.R., Burley, J., Gupta, P., Storey, D., Caraballo, I., Melia, C.D., 2015. The influence of polymer content on early gel-layer formation in HPMC matrices: the use of CLSM visualisation to identify the percolation threshold. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 94, 485-492. doi:10.1016/j.ejpb.2015.06.019



Melgoza, L.M., Caraballo, I., Alvarez-Fuentes, J., Millán, M., Rabasco, A.M., 1998. Study of morphine hydrochloride percolation threshold in Eudragit® RS-PM matrices. *Int. J. Pharm.* 170, 169–177.

Nair, L.S., Laurencin, C.T., 2007. Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog. Polym. Sci.* 32, 762–798. doi:10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017

Paz, M.V. de, Zamora, F., Begines, B., Ferris, C., Galbis, J.A., 2010. Glutathione-Mediated Biodegradable Polyurethanes Derived from l-Arabinitol. *Biomacromolecules* 11, 269–276.

Pérez, P., Suñé-Negre, J.M., Miñarro, M., Roig, M., Fuster, R., García-Montoya, E., Hernández, C., Ruhí, R., Tico, J.R., 2006. A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 64, 351–359. doi:10.1016/j.ejpb.2006.06.008

Rechichi, A., Ciardelli, G., D'Acunto, M., Vozzi, G., Giusti, P., 2008. Degradable block polyurethanes from nontoxic building blocks as scaffold materials to support cell growth and proliferation. *J. Biomed. Mater. Res. - Part A* 84, 847–855. doi:10.1002/jbm.a.31349

Santerre, J.P., Woodhouse, K., Labow, R.S., 2005. Understanding the biodegradation of polyurethanes: From classical implants to tissue engineering materials. *Biomaterials* 26, 7457–7470. doi:10.1016/j.biomaterials.2005.05.079



Saurí, J., Millán, D., Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Sarrate, R., Fàbregas, a., Carrillo, C., Miñarro, M., Ticó, J.R., García-Montoya, E., 2014. The use of the SeDeM diagram expert system for the formulation of Captopril SR matrix tablets by direct compression. *Int. J. Pharm.* 461, 38–45. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.11.029

Stauffer D, Aharony A. *Introduction to Percolation Theory*, Taylor & Francis, London, 1992

Storey, R.F., Wiggins, J.S., Puckett, A.D., 1994. Hydrolyzable poly(ester-urethane) networks from L-lysine diisocyanate and D,L-lactide/ ϵ -caprolactone homo- and copolyester triols. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 32, 2345–2363. doi:10.1002/pola.1994.080321216

Suñé Negré, J.M., Roig Carreras, M., García, R.F., Montoya, E.G., Lozano, P.P., Aguilar, J.E., Carmona, M.M., Ticó Grau, J.R., 2013. SeDeM Diagram: an expert system for preformation, characterization and optimization of tablets obtained by direct compression, en: *Formulation Tools for Pharmaceutical Development*. pp. 109–135. doi:10.1533/9781908818508.109

Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Miñarro, M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Ticó, J.R., 2008. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69, 1029–1039. doi:10.1016/j.ejpb.2008.01.020



Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Miñarro, M., Ticó, J.R., 2011. Optimization of parameters of the SeDeM Diagram Expert System: Hausner index (IH) and relative humidity (%RH). *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 79, 464–472. doi:10.1016/j.ejpb.2011.04.002

Tang, H., Li, W., Fan, X., Chen, X., Shen, Z., Zhou, Q., 2009. Synthesis, preparation and properties of novel high-performance allyl–maleimide resins. *Polymer (Guildf).* 50, 1414–1422. doi:10.1016/j.polymer.2009.01.037

Vardareli, T.K., Keskin, S., Usanmaz, A., 2006. Thermal Degradation of Poly(Allyl Methacrylate) by Mass Spectroscopy and TGA. *J. Macromol. Sci. Part A* 43, 1569–1581. doi:10.1080/10601320600896900

Weisenberg, B.A., Mooradian, D.L., 2002. Hemocompatibility of materials used in microelectromechanical systems: platelet adhesion and morphology in vitro. *J. Biomed. Mater. Res.* 60, 283–91. doi:10.1002/jbm.10076



OBJETIVOS



OBJETIVOS

1. Evaluar las características reológicas y granulométricas de nuevos polímeros biodegradables, utilizando una nueva herramienta denominada sistema experto SeDeM, para determinar su capacidad para poder ser empleados como excipientes de compresión directa.
2. Elaborar sistemas matriciales de liberación prolongada con los polímeros biodegradables evaluados, empleando fármacos modelo.
3. Estudiar estos sistemas de liberación prolongada desde el punto de vista tecnológico y biofarmacéutico y estimar sus puntos críticos.
4. Avanzar en el conocimiento de la estructura interna y el comportamiento de los sistemas elaborados mediante el uso de diferentes herramientas tales como estudios cinéticos, modelización *in silico* y cálculo del parámetro Eficiencia del Excipiente.



Objetivos

La presente tesis doctoral se ha desarrollado dentro de los proyectos de investigación titulados “Biolásticos Derivados de Carbohidratos y Biopolímeros Microbianos para Aplicación en Envasado y Farmacia” (MAT2012-38044-C03-02), financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad y “Polímeros Biodegradables a partir de Fuentes Renovables como Sistemas para el Transporte y Liberación de Fármacos y Material Genético”, Proyecto de Excelencia financiado por la Junta de Andalucía. En ambos proyectos la doctoranda está vinculada como personal investigador y personal investigador en formación, respectivamente, y en ellos se ha trabajado en colaboración con el Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Universidad de Sevilla, encargado de la síntesis y caracterización química de los polímeros.

Las publicaciones derivadas de los resultados obtenidos tienen como co-autores a investigadores de ambos Departamentos. En la presente tesis los resultados expuestos serán los correspondientes a Farmacia y Tecnología Farmacéutica, área de investigación en la que ha trabajado y trabaja la investigadora María Dolores Campiñez Robustillo, con objeto de obtener el título de Doctora en Farmacia con Mención Internacional.



RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN



RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la presente sección se muestra un resumen global de los resultados obtenidos tras el estudio y la caracterización de los polímeros para el diseño de medicamentos orales de liberación controlada.

El estudio de las características reológicas, granulométricas y morfológicas se ha llevado a cabo para todos los polímeros y se ha aplicado una innovadora técnica llamada sistema experto SeDeM.

El sistema experto SeDeM es una herramienta basada en el estudio experimental y la determinación cuantitativa de parámetros de caracterización reológica de sólidos pulverulentos que tiene por objetivo determinar si una sustancia es adecuada para la producción de comprimidos por compresión directa, proporcionando información de las principales propiedades del polvo.

Los resultados obtenidos han sido expresados gráficamente mediante el diagrama SeDeM, proporcionando resultados unificados y constituyendo una útil base de datos para preformulación y formulación de formas farmacéuticas sólidas, donde es posible observar fácilmente las propiedades del producto que necesitarían ser modificadas para mejorar la formulación.

Por otro lado, mediante el uso de este método, es posible calcular a través del perfil paramétrico (radio medio) y el índice de buena compresibilidad (IGC) la habilidad de los polímeros para ser procesados mediante compresión directa. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1 y se puede observar que son muy próximos a 5, que es el valor considerado adecuado para compresión directa sin la adición de agentes lubricantes.



Estos resultados son novedosos y sorprendentes, siendo superiores a los resultados publicados para excipientes comerciales como el Methocel K15M Premium® (4.52).

Tabla 1. Resultados obtenidos para la caracterización reológica de los polímeros.

	PTU(DTT-HMDI)	PU(ditiodiethanol-DTDI) (PU4)	PU[(iPr)Man-DTDI] (PU5)
Índice Paramétrico (redio medio)	4.87	5.31	5.78
Índice de Buena compresibilidad	4.59	5.00	5.45

Tras la caracterización reológica de los excipientes, se han elaborado lotes de sistemas matriciales conteniendo diferentes porcentajes de los polímeros y usando teofilina anhidra como fármaco modelo. La Tabla 2 muestra la composición de las formulaciones elaboradas.

Tabla 2. Composición de los lotes preparados.

PU (TEG-HMDI)	PTU(DTT-HMDI)	PU(ditioetanol-DTDI)	PU[(iPr)Man-DTDI]
10% p/p polímero 90% p/p fármaco	10% p/p polímero 90% p/p fármaco	10% p/p polímero 90% p/p fármaco	10% p/p polímero 90% p/p fármaco
20% p/p polímero 80% p/p fármaco	20% p/p polímero 80% p/p fármaco	20% p/p polímero 80% p/p fármaco	20% p/p polímero 80% p/p fármaco
30% p/p polímero 70% p/p fármaco	30% p/p polímero 70% p/p fármaco	30% p/p polímero 70% p/p fármaco	30% p/p polímero 70% p/p fármaco
	40% p/p polímero 60% p/p fármaco		

Se ha llevado a cabo la caracterización tecnológica (aspecto externo, medida de las dimensiones externas, peso y resistencia a la rotura) de las matrices elaboradas con los polímeros seleccionados. Todos los lotes de comprimidos elaborados presentaron un color y aspecto uniforme, no apreciándose fisuras ni imperfecciones que pudieran ser indicativas de problemas de compresión. Los resultados obtenidos muestran una alta uniformidad de peso, diámetro y



altura, indicativa de unas buenas propiedades de flujo. Los valores de resistencia a la rotura ($> 100\text{N}$) muestran la alta compactabilidad que presentan los polímeros utilizados.

Por otro lado, se ha llevado a cabo la caracterización biofarmacéutica mediante el estudio de la liberación de teofilina en agua desionizada (900 ml) a $37\pm 0.5^\circ\text{C}$ para los lotes de matrices elaborados con PU(TEG-HMDI) y PTU(DTT-HMDI), utilizando el aparato de disolución tipo 2 (Sotax AT7, Basilea, Suiza) a 50 rpm. La teofilina liberada se ha cuantificado por espectrofotometría UV-Vis. Estos polímeros mostraron una alta capacidad para controlar la liberación del fármaco. En el caso de las matrices elaboradas con el polímero PU(TEG-HMDI), cabe destacar que tan solo era necesario un 10% p/p de excipiente para controlar la liberación del fármaco durante ocho horas.

Con respecto al estudio de los puntos críticos del polímero PU(TEG-HMDI), el umbral de percolación ha sido estimado entre un 10 y un 20% p/p (9.9% y 19.1% v/v). Para el polímero PTU(DTT-HMDI), se estimó su umbral de percolación entre el 20 y 30% p/p (21.3% y 32.3% v/v). Este hecho que es muy importante a la hora de diseñar sistemas de liberación controlada, ya que tan solo empleando un 30% o incluso un 20% p/p de polímero en el caso del PU(TEG-HMDI), es posible lograr el control de la liberación del fármaco.

Para los lotes de matrices elaborados con PU(ditioetanol-DTDI) (PU4) y PU[(iPr)Man-DTDI] (PU5) se llevaron a cabo ensayos de liberación colónica adaptando el método propuesto por Schellekens y colaboradores en 2007 al aparato de disolución utilizado en los ensayos anteriores (aparato 2 de USP, a 50 rpm y $37\pm 0.5^\circ\text{C}$). Este método trata de representar el tránsito del



fármaco a lo largo del tracto gastrointestinal, para lo cual la formulación se somete a cuatro fases que simulan el paso del fármaco por el estómago, yeyuno, íleon distal y colon proximal (PHs 1.2, 6.8, 7.5 y 6.0, respectivamente). Además, en la última fase se crea un ambiente reductor con argón y glutatión, que trata de simular las condiciones del colon. Los polímeros muestran una alta capacidad para controlar la liberación del fármaco a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, incluyendo el colon. Por otra parte, existe un aumento en la velocidad de liberación de la teofilina cuando el sistema se encuentra en la fase colónica, efecto que se observa con mayor evidencia en el polímero PU4. Este hecho puede ser atribuido al aumento de biodegradabilidad de los enlaces disulfuro de los polímeros en un ambiente reductor, por lo que estos polímeros podrían ser buenos candidatos para desarrollar formulaciones de liberación selectiva en el colon.

La influencia del peso molecular en la síntesis de los polímeros ha sido estudiada para el polímero PU5, sintetizándose con dos pesos moleculares diferentes, ca. 40000 Da, correspondiente al PU5 y ca. 90000 Da, correspondiente al PU5'. Se prepararon lotes de matrices con las mismas concentraciones de fármaco y excipiente y se llevaron a cabo ensayos de liberación siguiendo las mismas condiciones. No se observó una disminución significativa de la liberación del fármaco en función del grado de polimerización.

Respecto a los puntos críticos, el umbral de percolación para estos polímeros ha sido estimado entre un 20 y un 30% p/p.

Se ha calculado el parámetro *Eficiencia del Excipiente*, desarrollado por nuestro grupo de investigación, con objeto de obtener una estimación de la



capacidad de los polímeros PU4, PU5 y PU5' para controlar la liberación del fármaco. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3. Estos valores son más altos que los valores obtenidos para uno de los excipientes más empleado como formador de matrices inertes, como es el Eudragit RS PM, con un valor de eficiencia de excipiente de $5.59 \text{ min}^{1/2}\text{mg}^{-1}\text{mL}$.

Table 3. Resultados obtenidos tras el cálculo de la Eficiencia del Excipiente.

Lote	Eficiencia Excipiente ($\text{min}^{1/2}\text{mg}^{-1}\text{mL}$)
PU4 30%/ Teofilina 70%	8.66
PU5 30%/ Teofilina 70%	7.66
PU5' 30%/ Teofilina 70%	7.43

En la estancia llevada a cabo en Basilea, Suiza, se trabajó conjuntamente con la Universidad de Basilea y la Universidad de Ciencias Aplicadas del noroeste de Suiza con objeto de profundizar en la estructura interna de las matrices preparadas con los polímeros PU(TEG-HMDI) y PTU(DTT-HMDI). Para ello, las matrices fueron modelizadas usando una innovadora herramienta de formulación *in silico*, llamada F-CAD, basada en *cellular automata*. Los cambios producidos por la tortuosidad fueron cuantificados y se ha podido observar que la distribución de las partículas de estos polímeros alrededor del fármaco es responsable de su sorprendente habilidad para controlar la liberación, comportándose como un excipiente lipídico y con la ventaja de no presentar polimorfismo y poder ser procesados mediante compresión directa. Todo ello, combinado con la biocompatibilidad, biodegradabilidad y la no toxicidad de estos excipientes, hace que sean unos excelentes candidatos para el diseño de sistemas de liberación controlada.



CONCLUSIONES GENERALES



Conclusiones generales

- Según el Sistema Experto SeDeM para la evaluación de las características reológicas y granulométricas. Los nuevos polímeros poseen una propiedades adecuadas para ser procesados mediante compresión directa, incluso sin añadir agentes lubricantes.
- Todos los sistemas matriciales elaborados con los diferentes polímeros han presentado resultados adecuados tras la caracterización tecnológica, lo que confirma la buena compactabilidad de los polímeros empleados.
- Se ha aplicado por primera vez un método para estimar el umbral de percolación del excipiente, basado en la variabilidad intra-lote.
- Los polímeros estudiados han mostrado una alta capacidad para controlar la liberación del fármaco durante más de ocho horas, presentando un umbral de percolación inferior al 30% w/w en todos los casos.
- Se ha podido comprobar mediante modelización *in silico* que la especial distribución de las partículas de estos polímeros alrededor del fármaco es la causa de su sorprendente capacidad para controlar la liberación.

