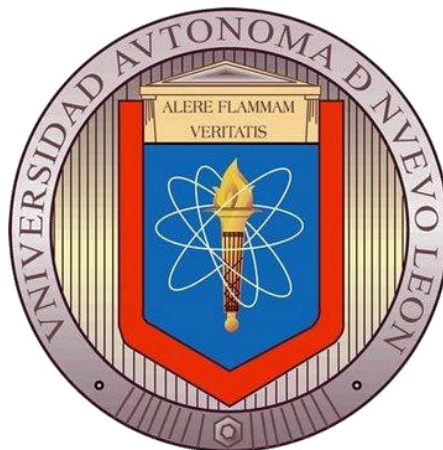


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**DISEÑO Y EVALUACIÓN IN VITRO DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN  
SOSTENIDA DE IBUPROFENO USANDO MATRICES HIDROFÍLICAS  
E HIDROFÓBICAS**

**Por**

**WENDY LETICIA GUERRA PONCE**

**Como requisito parcial para obtener el Grado de  
MAESTRÍA EN CIENCIAS con Orientación en  
Farmacia**

**Agosto, 2013**

**“DISEÑO Y EVALUACIÓN *IN VITRO* DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN  
SOSTENIDA DE IBUPROFENO USANDO MATRICES HIDROFÍLICAS E  
HIDROFÓBICAS”**

Aprobación de la tesis:



---

- Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez -

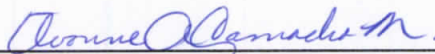
**Presidente**



---

- Dra. Patricia González Barranco -

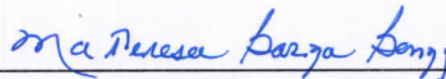
**Secretaria**



---

- Dra. Ivonne Antonieta Camacho Mora -

**Vocal**



---

Dra. Ma. Teresa Garza González  
**Sub-Directora de Estudios de Posgrado**

## RESUMEN

Wendy Leticia Guerra Ponce

Fecha de Graduación: Agosto, 2013

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Químicas

Título del estudio: **DISEÑO Y EVALUACIÓN *IN VITRO* DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE IBUPROFENO USANDO MATRICES HIDROFÍLICAS E HIDROFÓBICAS**

Número de páginas: 128

Candidata para el grado de Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia

Área de Estudio: Desarrollo de Tecnologías aplicadas a la Biomedicina

**Propósito y Método del Estudio:** Diseñar comprimidos matriciales de liberación sostenida con ibuprofeno a partir de mezclas homogéneas de polímeros hidrofílicos, hidrofóbicos y demás excipientes modulando las proporciones de cada componente dentro de la formulación y empleando dos diferentes métodos de manufactura para la elaboración de los comprimidos. Evaluar los lotes piloto a través de pruebas farmacotécnicas y farmacopeicas. Validar los métodos analíticos para la cuantificación de ibuprofeno dentro de cada formulación con base en la NOM-177-SSA1-1998. Realizar perfiles de disolución *in vitro* empleando el aparato II de la USP utilizando como medio de disolución buffer de fosfatos pH 7.2 a una temperatura de  $37 \pm 0.5$  °C, con muestreos a diferentes intervalos de tiempo y análisis por espectrofotometría UV-Vis. Realizar un estudio comparativo entre la o las formulaciones seleccionadas con tiempos de liberación de por lo menos 12 horas y la marca actualmente comercializada.

**Contribuciones y Conclusiones:** Se elaboraron comprimidos matriciales conteniendo ibuprofeno como principio activo, y polímeros de naturaleza hidrofílica e hidrofóbica, en diferentes proporciones lográndose modular la velocidad de liberación del ibuprofeno. Mediante el método de manufactura de compresión directa se elaboró un sistema matricial de liberación sostenida de ibuprofeno empleando como polímero matricial hidrofílico al Carbopol® 971P, presentando un perfil de disolución casi lineal y extendiendo la liberación del fármaco por alrededor de 18 h. Un sistema de liberación sostenida de ibuprofeno contribuye a disminuir la frecuencia de administración del fármaco, minimizando su acumulación con el uso crónico, así como las fluctuaciones en los niveles plasmáticos, reduciendo potencialmente la incidencia de efectos adversos gastrointestinales. Los sistemas matriciales a base de polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos, como carbopol y etilcelulosa, respectivamente, representan una adecuada opción para alcanzar una formulación de liberación sostenida, debido a ventajas tales como: flexibilidad para obtener perfiles de liberación deseables, estabilidad, relación costo-efectividad, entre otras.

**FIRMA DEL ASESOR DE TESIS:**

**Dra. Sandra L. Gracia Vásquez**

# AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida y la oportunidad de haber empezado y concluido este proyecto. A mi familia, por su apoyo incondicional.

A la Dra. Sandra L. Gracia Vásquez y a la Dra. Patricia González Barranco, por su compromiso y apoyo para con este proyecto, así como por auxiliarme durante las horas de laboratorio, y orientarme con sus valiosas aportaciones durante el desarrollo de esta investigación.

A mí comité tutorial integrado por: la Dra. Ivonne A. Camacho Mora, la Dra. Elizabeth Orozco Beltrán, y el Dr. Jesús A. Gómez Treviño, quienes me brindaron sus valiosas aportaciones y sugerencias dentro de los seminarios de investigación, las cuales contribuyeron a enriquecer este trabajo desde diferentes puntos de vista del Área de Farmacia. A todos mis maestros de posgrado que a lo largo de esta maestría me compartieron sus conocimientos sobre cada materia impartida, así como su instrucción en el área farmacéutica y de investigación.

A mis compañeros de la escuela de graduados: Adriana E. Hernández Pedraza, Fabián E. Olazarán Santibáñez, Antonio López Reyes, Aldo F. Clemente Soto y Jesús E. Cantú Bustos, por su apoyo anímico y compañerismo.

A los alumnos de servicio social del laboratorio de Biofarmacia y a los alumnos de licenciatura de la Facultad de Ciencias Químicas, UANL, por su valiosa ayuda durante el trabajo en el laboratorio y en la Farmacia Universitaria.

A la Escuela de Graduados en Ciencias y a la Facultad de Ciencias Químicas de la UANL, por haberme aceptado en el programa de Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia, siendo este un posgrado de calidad a lo largo de toda mi estancia en dicha institución, así como a sus administrativos, por las facilidades y apoyo otorgados durante los trámites y desarrollo de esta Tesis.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por los recursos económicos otorgados como beca de manutención durante mi estancia en el estado de Nuevo León.

A Química y Farmacia de Perrigo, Laboratorios Maver, Lubrizol Advanced Materials y grupo GYLSA, S.A. de C.V. por brindarnos materia prima de suma importancia para la elaboración de los comprimidos farmacéuticos desarrollados en este proyecto.

**Para Dios y la familia con la que me bendijo  
—W.L.G.P**

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 Enfermedades reumáticas: un problema económico y de salud mundial .....	1
1.2 Antiinflamatorios no esteroides (AINEs) en la terapia contra el dolor .....	4
1.2.1 Ibuprofeno: AINE eficiente en el tratamiento antiinflamatorio.....	8
1.2.1.1 Propiedades fisicoquímicas .....	9
1.2.1.2 Propiedades farmacocinéticas .....	9
1.2.1.3 Mecanismo de acción .....	9
1.2.1.4 Metabolismo .....	11
1.2.1.5 Dosis y usos.....	11
1.2.2 Efectos adversos que acompañan el uso de AINEs .....	12
1.3 Sistemas de liberación modificada: un paso en el avance de la tecnología farmacéutica .....	14
1.3.1 Factores a considerar en la elaboración de sistemas de liberación modificada.....	16
1.3.2 Sistemas de liberación sostenida.....	17
1.3.2.1 Sistemas matriciales o monolíticos .....	19
1.3.2.1.1 Sistemas matriciales hidrofílicos.....	19
1.3.2.1.2 Sistemas matriciales hidrofóbicos.....	20
1.4 Polímeros y excipientes en la elaboración de comprimidos matriciales de liberación sostenida .....	21
1.5 Métodos de manufactura para la elaboración de comprimidos matriciales de liberación sostenida .....	24
1.5.1 Compresión directa .....	24
1.5.2 Granulación.....	25
1.5.2.1 Granulación por vía húmeda .....	26
1.6 Evaluación farmacotécnica en el análisis farmacéutico de comprimidos de liberación sostenida .....	26
1.7 Validación del método analítico para la cuantificación de ibuprofeno en los perfiles de disolución con base en la Norma Oficial Mexicana NOM- 177-SSA1-1998.....	28
1.7.1 Parámetros de validación del sistema .....	28

<b>Capítulo</b>	<b>Página</b>
1.7.1.1 Linealidad.....	28
1.7.1.2 Precisión.....	28
1.7.2 Parámetros de validación del método.....	29
1.7.2.1 Linealidad.....	29
1.7.2.2 Exactitud.....	29
1.7.2.3 Precisión.....	29
1.7.2.4 Estabilidad.....	30
1.7.2.5 Selectividad.....	30
1.7.2.6 Influencia del filtro.....	30
1.8 Estudio de disolución in vitro como parámetro de calidad en el análisis farmacéutico de comprimidos de liberación sostenida.....	31
1.9 Antecedentes.....	32
1.10 Justificación.....	35
1.11 Hipótesis.....	37
1.12 Objetivos.....	37
1.12.1 Objetivo general.....	37
1.12.2 Objetivos específicos.....	37
MATERIALES Y MÉTODOS.....	38
2.1 Materia prima.....	38
2.2 Reactivos químicos.....	41
2.3 Equipos y materiales.....	42
2.4 Métodos.....	44
2.4.1 Selección de polímeros, excipientes y formulación.....	44
2.4.2 Manufactura.....	44
2.4.2.1 Compresión directa.....	44
2.4.2.2 Granulación vía húmeda (no acuosa).....	45
2.4.3 Evaluación farmacotécnica.....	46
2.4.4 Validación del método analítico para la cuantificación de ibuprofeno en los perfiles de disolución con base en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.....	47
2.4.4.1 Parámetros de validación del sistema.....	47
2.4.4.1.1 Linealidad.....	47

<b>Capítulo</b>	<b>Página</b>
2.4.4.1.2 Precisión.....	48
2.4.4.2 Parámetros de validación del método.....	48
2.4.4.2.1 Linealidad.....	48
2.4.4.2.2 Exactitud. ....	49
2.4.4.2.3 Precisión.....	49
2.4.4.2.4 Estabilidad.....	50
2.4.4.2.5 Selectividad.....	50
2.4.4.2.6 Influencia del filtro.....	50
2.4.5 Perfiles de disolución.....	51
2.4.5.1 Preparación del medio de disolución.....	51
2.4.5.2 Muestreo y análisis.....	51
2.4.6 Análisis farmacéutico del medicamento de referencia .....	52
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>53</b>
3.1 Análisis de materia prima .....	53
3.2 Formulación .....	59
3.3 Pruebas farmacotécnicas.....	61
3.4 Validación del método analítico .....	67
3.4.1 Validación del sistema .....	67
3.4.1.1 Linealidad.....	67
3.4.1.2 Precisión .....	70
3.4.2 Validación del método .....	71
3.4.2.1 Linealidad.....	71
3.4.2.2 Exactitud.....	74
3.4.2.3 Precisión .....	75
3.4.2.3.1 Repetibilidad .....	75
3.4.2.3.2 Reproducibilidad intralaboratorio. ....	76
3.4.2.4 Estabilidad .....	77
3.4.2.5 Selectividad .....	78
3.4.2.6 Influencia del filtro.....	79
3.4.3 Resumen de la validación del método analítico.....	79
3.5 Perfiles de disolución preliminares.....	81



<b>Capítulo</b>	<b>Página</b>
3.6 Factores que afectan la liberación del principio activo.....	86
3.6.1 Influencia del método de manufactura.....	91
3.7 Análisis farmacéutico del medicamento de referencia .....	93
<b>DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>95</b>
4.1 Análisis de materia prima .....	95
4.2 Formulación .....	97
4.3 Pruebas farmacotécnicas.....	100
4.4 Validación del método analítico .....	102
4.5 Perfiles de disolución preliminares.....	102
4.6 Factores que afectan la liberación del principio activo.....	109
4.7 Influencia del método de manufactura.....	111
4.8 Análisis farmacéutico del medicamento de referencia .....	113
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>114</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>117</b>
<b>APÉNDICE A .....</b>	<b>126</b>
<b>APÉNDICE B .....</b>	<b>127</b>
<b>RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....</b>	<b>129</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Precaución en el uso de ibuprofeno durante la falla renal y/o hepática.....	7
2. Efectos adversos frecuentes y compartidos de los AINEs.....	13
3. Sistemas de liberación modificada .....	15
4. Polímeros estudiados para la elaboración de sistemas de liberación sostenida.....	22
5. Utilidad y proporción de diferentes excipientes dentro de la formulación de comprimidos.....	23
6. Factores que modifican la velocidad de disolución de un fármaco .....	31
7. Composición de los comprimidos matriciales elaborados (% del peso total) ....	60
8. Inspección visual de los comprimidos desarrollados.....	61
9. Análisis de uniformidad de peso .....	62
10. Análisis de uniformidad de peso para las formulaciones C5 y C6 .....	63
11. Resultados de espesor y dureza .....	64
12. Resultados de la prueba de friabilidad.....	65
13. Resultados del ensayo de contenido .....	65
14. Uniformidad de dosis (por variación de masa).....	66
15. Análisis de linealidad del sistema.....	67
16. Resumen del análisis de linealidad del sistema .....	69
17. Análisis de precisión del sistema.....	70
18. Resumen del análisis de precisión del sistema .....	71
19. Análisis de linealidad del método.....	72
20. Resumen del análisis de linealidad del método .....	74

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
21. Análisis de exactitud del método.....	74
22. Resumen del análisis de exactitud y repetibilidad del método .....	75
23. Análisis de reproducibilidad .....	76
24. Análisis de estabilidad .....	77
25. Resumen del análisis de reproducibilidad y estabilidad .....	78
26. Análisis de la influencia del filtro.....	79
27. Resumen de los resultados de validación .....	80
28. Perfil de disolución con matrices de Carbopol® 971P.....	81
29. Perfil de disolución con matrices de hidroxipropilmetilcelulosa .....	83
30. Perfil de disolución con matrices de etilcelulosa.....	84
31. Perfil de disolución con matrices de etilcelulosa-hidroxipropilmetilcelulosa..	85
32. Pruebas farmacotécnicas para los comprimidos modificados a partir de la formulación C4.....	87
33. Efecto del diluyente insoluble .....	88
34. Influencia de la fuerza de compresión .....	89
35. Influencia del surfactante.....	90
36. Pruebas farmacotécnicas para los comprimidos elaborados por granulación y compresión directa a partir de la formulación C3 .....	91
37. Influencia del método de manufactura (Granulación) .....	92
38. Pruebas farmacotécnicas para el medicamento de referencia.....	93
39. Comparación de los perfiles de disolución del medicamento de referencia y de prueba .....	94

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Sitios afectados por la osteoartritis y artritis reumatoide.....	4
2. Pirámide tradicional para el tratamiento de artritis.....	5
3. Estructura química del ibuprofeno.....	8
4. Concentración plasmática de un fármaco vs tiempo mostrando las diferencias entre liberación de orden cero, liberación sostenida y liberación inmediata de una tableta ó cápsula.....	18
5. Mecanismo de liberación desde matrices hidrofílicas .....	20
6. Proceso de difusión de un fármaco desde una matriz inerte.....	21
7. Espectro infrarrojo de ibuprofeno y polímeros.....	54
8. Espectro infrarrojo de excipientes. ....	56
9. Espectro infrarrojo de ibuprofeno y polímeros (mezclas binarias). ....	57
10. Espectro infrarrojo de ibuprofeno y excipientes (mezclas binarias). ....	58
11. Defectos en la manufactura de los comprimidos.....	60
12. Curva de regresión ajustada para la linealidad del sistema. ....	69
13. Curva de regresión ajustada para la linealidad del método. ....	73
14. Espectros de absorción de la solución de referencia y la solución problema del medicamento de prueba.....	78
15. Porcentajes de ibuprofeno disuelto en los diferentes tiempos de muestreo (matrices con Carbopol® 971P).....	82
16. Porcentajes de ibuprofeno disuelto en los diferentes tiempos de muestreo (matrices con hidroxipropilmetilcelulosa). ....	83
17. Porcentajes de ibuprofeno disuelto en los diferentes tiempos de muestreo (matrices con etilcelulosa).....	84
18. Porcentajes de ibuprofeno disuelto en los diferentes tiempos de muestreo (matrices con etilcelulosa-hidroxipropilmetilcelulosa).....	85

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
19. Efecto del diluyente insoluble. ....	88
20. Influencia de la fuerza de compresión. ....	89
21. Influencia del surfactante.....	90
22. Influencia del método de manufactura .....	92
23. Perfiles de disolución del medicamento de referencia y del medicamento de prueba. ....	94
24. Grado de entrecruzamiento de los polímeros de Carbopol®.....	104

## NOMENCLATURA

AR	Artritis reumatoide
AINE	Antiinflamatorio no esteroide
CAS	Servicio de resúmenes químicos
CMC	Celulosa microcristalina
COPCORD	Control de las enfermedades reumáticas orientado a la comunidad
COX	Ciclooxigenasa (enzima)
Cp	Concentración plasmática
cP	Centipoints
CP	Carbopol
CV	Coefficiente de variación
Da	Dalton
DS	Dióxido de silicio
D.S.	Desviación estándar
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
EC	Etilcelulosa
e.g.	Por ejemplo
EM	Estearato de magnesio
ER	Enfermedades reumáticas
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FTIR-ATR	Espectroscopia infrarroja con transformadas de Fourier por reflexión total atenuada

g	Gramos
GH	Granulación húmeda
h	Horas
IB	Ibuprofeno
LSS	Lauril sulfato de sodio
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
mg/mL	Miligramos por mililitro
MGA	Método general de análisis
N	Normalidad
NF	Formulario nacional
nm	Nanómetro
No.	Número
OA	Osteoartritis
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Principio activo
pK <sub>a</sub>	Potencial de disociación de ácido
SLM	Sistema de liberación modificada
SLS	Sistema de liberación sostenida
TA	Análisis termal
TC	Talco
t <sub>1/2</sub>	Tiempo de vida media de un fármaco
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
UV-VIS	Ultravioleta-Visible
w/w	Relación masa-masa

# **CAPÍTULO 1**

## **INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Enfermedades reumáticas: un problema económico y de salud mundial**

Las enfermedades reumáticas (ER) o musculoesqueléticas incluyen más de 150 padecimientos y síndromes diferentes, con los denominadores comunes de dolor severo crónico, inflamación, y daño en articulaciones así como en tejido conectivo (World Health Organization, 2012; Chen, 2009; Brundtland, 2002). Son cuatro las ER más importantes e incidentes: osteoartritis (OA), artritis reumatoide (AR), osteoporosis y dolor lumbar. Dichos padecimientos son la causa más común de discapacidad física a largo plazo y afectan a cientos de millones de personas en todo el mundo (Pfleger y Woolf, 2003).

Las ER están entre las principales causas de morbilidad, tienen una influencia sustancial sobre la salud, la calidad de vida y ocasionan un costo enorme para los sistemas sanitarios. A continuación se muestran algunos ejemplos de incidencia de estos padecimientos a nivel mundial (Cardiel, 2011; World Health Organization, 2003; Brundtland, 2002):



- Aproximadamente el 10% de la población general padece alguna ER
- El 40% de las personas mayores de 70 años sufren OA de la rodilla
- El 80% de los pacientes con OA tienen algún grado de limitación de movimiento.
- El 25% de los pacientes con OA no puede realizar sus actividades normalmente
- Una década después de su inicio, la AR lleva a discapacidad laboral, es decir, al cese total de actividades entre el 51 y 59% de los pacientes.
- Se estima que para el año 2050, más de seis millones de personas sufrirán de fractura de cadera osteoporótica.

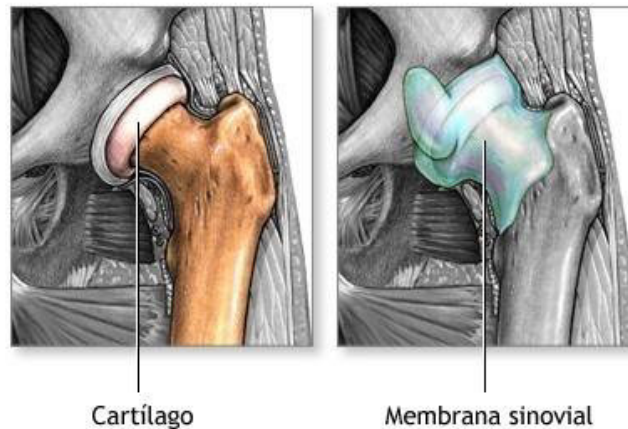
En México, estudios recientes llevados a cabo por el programa para el control de las enfermedades reumáticas orientado a la comunidad (COPCORD), en los estados de Chihuahua, Nuevo León, Sinaloa, Yucatán y la Ciudad de México, confirmaron una elevada incidencia de ER. La OA fue diagnosticada en el 10.5% de los encuestados, AR en el 1.6%, espondilitis anquilosante en el 0.1% y lupus eritematoso sistémico en el 0.06%, siendo particularmente importante la alta prevalencia de AR en el estado de Yucatán, así como su relación con las zonas urbanas en condiciones de privación social, como en el caso de los encuestados en comunidades de la Ciudad de México y Nuevo León (Suarez-Almazor, 2011; Peláez et al., 2011; Abud et al., 2011).

El informe mundial sobre la discapacidad reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2011, revela las 20 primeras causas de discapacidad en países de altos, medianos y bajos ingresos, ocupando la OA y AR los puestos número seis y 19 del listado correspondientemente (APÉNDICE A) (World Health Organization, 2011).

La AR es una enfermedad inflamatoria con afección generalizada en la membrana sinovial articular. Es la forma más común de poliartritis crónica, y aunque es una enfermedad sistémica, afecta principalmente las articulaciones periféricas. La OA o artrosis se caracteriza por pérdida de cartílago articular en áreas focales de las articulaciones sinoviales, lo cual está asociado con hipertrofia del hueso (osteofitos, esclerosis del hueso subcondral) y engrosamiento de la cápsula. Clínicamente, la condición se caracteriza por dolor en las articulaciones (puede ocurrir en cualquier articulación, pero es más común en la cadera, rodilla, manos y columna vertebral), limitación del movimiento, sensibilidad, crepitación, derrame ocasional, y grados variables de inflamación local (Pfleger y Woolf, 2003).

En general, la OA deteriora el cartílago y provoca sobrecrecimiento del hueso que generalmente se debe a un "desgaste por uso", mientras que la AR resulta de la inflamación del tejido conectivo de una articulación, tal como las membranas sinoviales, lo cual lleva a la destrucción del cartílago articular (Figura 1) (Institutos Nacionales de la Salud, 2012).

Los costos económicos y sociales de las enfermedades discapacitantes como la OA y AR incluyen la pérdida de productividad laboral de las personas enfermas, dichas pérdidas aumentan cuando los miembros de la familia abandonan el empleo o reducen el número de horas de trabajo para cuidar a los miembros de la familia con discapacidad (World Health Organization, 2003-2011).



**Figura 1. Sitios afectados por la osteoartritis y artritis reumatoide (Institutos Nacionales de la Salud, 2012)**

## **1.2 Antiinflamatorios no esteroides (AINEs) en la terapia contra el dolor**

La inflamación articular es la respuesta defensiva de la membrana sinovial ante diferentes tipos de agresiones. Como todo proceso inflamatorio presenta características como enrojecimiento, calor, tumefacción, impotencia funcional y dolor, este último es el síntoma más prominente en la mayoría de las personas con AR, y es el factor determinante más importante de la discapacidad en pacientes con OA, así como la causa más frecuente de consulta médica. El dolor puede ser de intensidad y duración variables, generalmente se sitúa sobre la articulación afectada o puede irradiar a zonas yuxtaarticulares a lo largo del miembro afectado (tendones, músculos, bolsas serosas, ligamentos y huesos), e inclusive, localizarse en otra articulación, como en el caso de la cadera, que regularmente refiere el dolor a la rodilla.

El dolor de tipo inflamatorio tiene como característica la persistencia durante el reposo, inclusive puede alcanzar su máxima intensidad durante la noche, o por la

mañana al despertar el enfermo y atenuarse relativamente cuando la articulación se pone en actividad (Sociedad Española de Reumatología, 2012; Martínez et al., 2007; World Health Organization 2003).

Actualmente, no existe un medicamento específico para la cura de las enfermedades reumáticas, por lo que muchos de los tratamientos tradicionales se centran en disminuir la inflamación y el dolor en las articulaciones, perdiéndose el efecto benéfico cuando se elimina su aplicación. Los medicamentos para la artritis se agrupan en varios niveles, en el primero están incluidos los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) (Figura 2). Este grupo incluye fármacos como el ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, piroxicam, ketoprofeno, indometacina y ketorolaco entre otros, los cuales actúan inhibiendo la inflamación y el dolor (APÉNDICE B) (Chen, 2009; Furst et al., 2009; Torres et al., 2008).



**Figura 2. Pirámide tradicional para el tratamiento de artritis (Adaptada de: Chen, 2009)**

El ácido acetilsalicílico es económico, eficaz, y continúa siendo el estándar para medir la efectividad de los AINEs, sin embargo, se asocia con una mayor incidencia de

hemorragia gastrointestinal, por lo que no se usa comúnmente para el tratamiento antiinflamatorio crónico, siendo algún otro AINE el medicamento de elección debido a su mejor tolerancia (Chen, 2009; Furst et al., 2009; Burke et al., 2007).

En dosis únicas, los AINEs tienen actividad analgésica comparable al paracetamol; en una dosis completa regular, tienen un efecto analgésico y antiinflamatorio duradero, haciéndolos útiles para el tratamiento del dolor continuo o regular debido a la inflamación. Las diferencias en la actividad antiinflamatoria entre los distintos AINEs son pequeñas, pero existe una variación considerable en la respuesta individual del paciente, tolerancia y tipo de efectos adversos producidos (Chen, 2009; Stuart et al., 2008).

Aproximadamente el 60% de los pacientes responde a cualquier AINE y el 40% restante, puede hacerlo a otro. La analgesia empieza poco después de tomar la primera dosis y el efecto analgésico pleno suele obtenerse antes de una semana, mientras que para alcanzar el efecto antiinflamatorio, se requieren hasta tres semanas de tratamiento. Si no se obtiene una respuesta apropiada en estos plazos, debe probarse otro AINE. Debido a que no es posible predecir la respuesta del paciente a un AINE dado, la selección se ha basado tradicionalmente en el precio, la duración de la acción, y la preferencia del paciente (Furst et al., 2009; Burke et al., 2007).

Por otra parte, la dosis del AINE seleccionado debe ajustarse a la situación clínica de los pacientes con afecciones adicionales, tales como insuficiencia renal o hepática, ya que la farmacoterapia puede verse afectada por las siguientes razones:

- Fallas en la excreción del fármaco o sus metabolitos y potencial toxicidad.
- Disminución de la eficacia o respuesta del fármaco.
- Aumento en la sensibilidad hacia el fármaco y tolerancia afectada a los efectos adversos.
- Alteración de la eliminación hepática intrínseca (metabolismo).

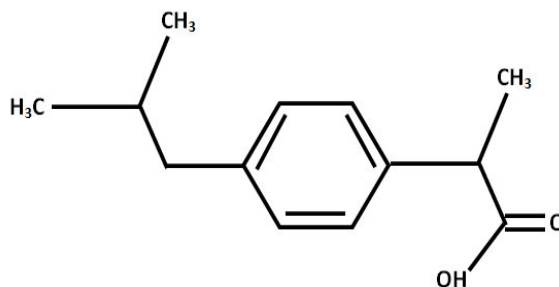
El ajuste de la dosis ayudará a disminuir la aparición de reacciones adversas y asegurará la eficacia terapéutica del fármaco, tal es el caso del ibuprofeno (Tabla 1) (Stuart et al., 2008).

**Tabla 1**  
**Precaución en el uso de ibuprofeno durante la falla renal y/o hepática**

Tipo de falla	Grado de falla	Comentario
Renal	Leve	-Utilizar la menor dosis efectiva y monitorizar la función renal. -Puede haber retención de agua y sodio. -El deterioro de la función renal puede dar lugar a una insuficiencia.
	Moderada a severa	-Evitar su uso
Hepática	Moderada	-Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal. -Puede causar retención de líquidos.
	Severa	-Evitar su uso

### 1.2.1 Ibuprofeno: AINE eficiente en el tratamiento antiinflamatorio

El ibuprofeno (IB),  $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil) ácido benzenoacético (Figura 3) es un AINE que ha tenido importante aplicación en el tratamiento de la AR, OA y artritis juvenil, donde ha sido exitosamente utilizado por más de dos décadas (Tita et al., 2011; Özkan et al., 2010; Solís, 2010; Furst et al., 2009; Stuart et al., 2008; Burke et al., 2007).



**Figura 3. Estructura química del ibuprofeno**

Sus dosis terapéuticas han demostrado ser más eficaces en cuanto a rapidez, completa absorción, alcance importante de concentraciones en las membranas sinoviales como sitio de acción propuesto, y potencia en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas promotoras del proceso inflamatorio, en comparación con otros AINEs de uso común (e.g. naproxeno, ácido acetilsalicílico), además, el IB tiene menor incidencia de efectos adversos en comparación con naproxeno y diclofenaco (Stuart et al., 2008; Davies, 1998).

Actualmente, existen 18 marcas comerciales de IB en Estados Unidos, seis en Canadá y 14 en México, dentro de las cuales se incluyen formulaciones orales e inyectables del fármaco solo o combinado (Lacy et al., 2011; Bonilla, 2011).

En cuanto a formulaciones de liberación modificada, el IB se encuentra en grageas resistentes al medio gástrico (MOTRIN-GRAGEAS. Pfizer/Pharmacia & Upjohn, S.A. de C.V) y tabletas de liberación prolongada (MOTRIN-RETARD. Pfizer/Pharmacia & Upjohn, S.A. de C.V) en México (Solís, 2010; García-Banda, 2003).

#### **1.2.1.1 Propiedades fisicoquímicas**

Químicamente es un derivado simple del ácido fenil propiónico de fórmula molecular  $C_{13}H_{18}O_2$  y peso molecular de 206.28 Da. Es un polvo blanquecino, cristalino y de olor y sabor característicos, funde cerca de los 75 °C, tiene un  $pK_a$  de 5.2, es ligeramente soluble en agua y completamente soluble en alcohol u otros solventes orgánicos (Furst et al., 2009; Sweetman, 2009; Raffa, 2005).

#### **1.2.1.2 Propiedades farmacocinéticas**

Es absorbido rápidamente y alcanza sus niveles máximos de concentración plasmática de una a dos horas después de su administración oral. Su unión a proteínas es de un 99%. Es metabolizado rápidamente y eliminado en la orina (excreción urinaria sin cambios <1%). Su excreción se completa prácticamente 24 horas después de la última dosis. Su corto tiempo de vida media plasmática,  $t_{1/2}$  (1.8 a 2.0 h), lo hace un candidato ideal para formularse en productos de liberación sostenida (Furst et al., 2009; Sweetman, 2009; Chandran et al., 2008; Burke et al., 2007; Raffa, 2005).

#### **1.2.1.3 Mecanismo de acción**

Los principales efectos terapéuticos de los AINEs provienen de su capacidad para inhibir la producción de prostaglandinas. La primera enzima en la vía de síntesis de dichos intermediarios es la ciclooxigenasa (COX), la cual transforma el ácido



araquidónico en intermediarios inestables que culminan en la producción de tromboxanos y prostaglandinas, los cuales tienen efectos sobre vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y células que participan en la inflamación (Furst, et al., 2009; Smyth, 2009; Burke et al., 2007).

Se conocen dos formas de ciclooxigenasas: COX-1 y COX-2. La COX-1 es una isoforma constitutiva predominante que aparece en casi todas las células y tejidos normales, y la COX-2 es inducida por las citocinas y mediadores de la inflamación. La COX-1 es dominante en las células del epitelio gástrico y constituye la principal fuente para la formación de prostaglandinas citoprotectoras (Smyth, 2009; Burke et al., 2007).

El mecanismo de acción exacto del IB es desconocido, pero se sabe que es un inhibidor no selectivo de la COX, es decir, inhibe de manera reversible a las enzimas COX-1 y COX-2. Sus efectos farmacológicos son debidos a la inhibición de COX-2 (disminución de la biosíntesis de prostaglandinas proinflamatorias), mientras que la inhibición de la COX-1 causa algunos de los efectos secundarios más comunes, tales como las gastropatías, razón que complica la administración de los AINEs (Limongelli, 2010).

Un mecanismo de acción propuesto señala que el IB actúa compitiendo reversiblemente con el ácido araquidónico por el sitio de unión al substrato en el túnel de la enzima en donde el grupo carboxilato del IB participa en una red de interacciones polares entre los residuos de Tyr 355 y Arg 120 de la enzima. Otros mecanismos propuestos, no completamente aclarados, que posiblemente contribuyen al efecto antiinflamatorio en diversos grados, incluyen la inhibición de la quimiotaxis, la

alteración de la actividad de los linfocitos y la inhibición de la agregación/activación de los neutrófilos (Drug Bank, 2012; Lacy, 2011; Furst, et al., 2009; Sweetman, 2009).

#### **1.2.1.4 Metabolismo**

El enantiómero-R sufre una extensa conversión in vivo (53 a 65%) a la forma más activa: el enantiómero-S, para posteriormente ser metabolizado por oxidación a dos metabolitos inactivos:

(+)-2-[4'-(2-hidroxi-2-metilpropil) fenil] ácido propiónico

(+)-2-[4'-(2 carboxipropil) fenil] ácido propiónico

El citocromo P450 2C9 es el mayor catalizador en la formación de metabolitos oxidativos, éstos pueden ser conjugados con ácido glucurónico antes de su excreción (Drug Bank 2012; Hao et al., 2005; Cutler et al., 2004).

#### **1.2.1.5 Dosis y usos**

Como analgésico se usa en dosis de 200 a 400 mg cada cuatro a seis horas. Como antiinflamatorio 300 mg cada seis a ocho horas o 400 a 800 mg tres a cuatro veces al día. En tratamientos especiales para AR, OA y artritis psoriásica se emplea en dosis que van desde 300, 400, 600 u 800 mg tres o cuatro veces al día. Lo anterior indica dosis relativamente altas a cortos intervalos de tiempo, potenciando sus efectos adversos y niveles tóxicos. Su uso en fibrosis cística, gota, espondilitis anquilosante y migraña aguda se encuentra en investigación (Lacy et al., 2011; Burke et al., 2007; García-Banda, 2003).

### **1.2.2 Efectos adversos que acompañan el uso de AINEs**

El IB junto con el resto de los AINEs son irritantes gástricos y dentro de los efectos adversos más frecuentes están los que se producen en el sistema gastrointestinal, siendo la hemorragia y perforación causas potenciales de muerte. También se ha observado nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y toxicidad cardiovascular (hipertensión, insuficiencia cardíaca) (Tabla 2) (Curtis et al., 2011; Nakajima et al., 2010; Koivuniemi et al., 2009).

En general, se observa una correlación de la edad con una mayor probabilidad de que surjan reacciones adversas graves con su uso, lo que justifica la aplicación de medidas precautorias para seleccionar una dosis inicial menor en adultos mayores (Chen, 2009; Furst et al., 2009; Burke et al., 2007).

Sin duda, la mayor preocupación de la terapia creciente con AINEs es el riesgo de gastropatías asociadas con su uso, donde la hemorragia y perforación gastrointestinal resultan ser las complicaciones más graves. En Estados Unidos se tiene un estimado de 100 mil hospitalizaciones y más de 16 mil 500 muertes al año, con un costo de entre 15 mil a 20 mil dólares por hospitalización. La incidencia de gastropatías por AINEs es de 1.2 a 1.6% al año en pacientes con AR y el riesgo relativo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves en pacientes expuestos a los AINEs es de cinco a seis veces mayor que en los pacientes no expuestos (Fries et al., 2004; Sweet et al., 2004).

**Tabla 2**  
**Efectos adversos frecuentes y compartidos de los AINEs**

Aparato o Sistema	Manifestaciones
*Gastrointestinal	Dolor abdominal, náusea, diarrea, anorexia, erosiones o úlceras gástricas, hemorragia en las vías gastrointestinales, perforación.
Riñones	Retención de sodio y agua, edema, deterioro de la función renal en sujetos con nefropatía, cardiopatía o cirrosis; disminución de la eficacia de los diuréticos; disminución de la excreción de ácido úrico (en particular con el ácido acetilsalicílico); hiperpotasemia.
Sistema nervioso central	Cefalalgia, vértigo, mareos, confusión, depresión, hiperventilación (salicilatos).
*Hematológico	Inhibición de la activación de plaquetas, mayor riesgo de hemorragias, propensión a la aparición de hematomas.
Útero	Prolongación de la gestación o inhibición del parto.
Hipersensibilidad	Rinitis vasomotora, edema angioneurótico, asma, urticaria, hiperemia, hipotensión, choque.
Vasos sanguíneos	Cierre del conducto arterioso

Nota: \*Los efectos disminuyen con fármacos selectivos de COX-2

### **1.3 Sistemas de liberación modificada: un paso en el avance de la tecnología farmacéutica**

Se denomina sistema de liberación modificada (SLM), a cualquier preparación farmacéutica cuya velocidad de liberación del principio activo (PA) sea diferente a aquella de una forma farmacéutica convencional o inmediata, en la cual la dosis está totalmente disponible para ser absorbida después de su administración (Bernard et al., 2004; Real Farmacopea Española, 2002).

El éxito de los SLM está basado en los evidentes beneficios económicos y terapéuticos que ofrecen, además han tenido un gran crecimiento en las últimas tres décadas. Existen diferentes SLM adecuándose cada uno a las necesidades terapéuticas de cada paciente (Tabla 3) (Paredero, 2008; Ding et al., 2005; Charman y Charman, 2002).

Se han desarrollado SLM para vía oral, oftálmica, parenteral, vaginal, y otras (Ansel et al., 2011). Sin embargo, la vía oral es la más utilizada en la elaboración de estos sistemas, siendo la mayoría, formas farmacéuticas sólidas como cápsulas y comprimidos (Bernard et al., 2004), estos últimos deben su popularidad a que ofrecen tanto ventajas para el fabricante (economía en la preparación, estabilidad, comodidad en el empaque, transporte y distribución) como para el paciente (precisión en la dosificación, portabilidad, insípidez, facilidad de administración, etc.) (Rudnic y Shwartz, 2005).

**Tabla 3**  
**Sistemas de liberación modificada**

<b>Tipo de liberación</b>	<b>Comentario</b>
Liberación acelerada	La velocidad de liberación del PA es mucho más rápida que la de una forma de liberación convencional (e.g. comprimidos bucales de rápida disolución).
Liberación diferida o retardada	La velocidad de liberación del PA es retardada en el organismo, es decir, la preparación libera al fármaco en un momento o lugar diferente a inmediatamente después de su administración (e.g. formulaciones con recubrimiento para prevenir la liberación en el estómago).
Liberación sostenida	Provee medicación sobre un extenso periodo de tiempo. Prolonga la concentración plasmática (Cp) del fármaco (e.g. comprimidos matriciales hidrofílicos y/o hidrofóbicos).
Liberación repetida o pulsátil	Varias dosis del PA son contenidas dentro de una misma forma de dosificación, la cual liberará cada dosis a un intervalo periódico de tiempo (e.g. sistemas multiparticulados).
Liberación controlada	El sistema es capaz de mantener una cinética de liberación de orden cero y no suelen existir cambios en la concentración del fármaco en el organismo (e.g. sistema oral de liberación osmótica). También se hace referencia a la liberación del PA en forma planeada y predecible en un tejido blanco.

Todos los SLM comparten el objetivo común de mejorar la farmacoterapia respecto a la alcanzada con sus contrapartes convencionales. Existen ventajas potenciales en los SLM sobre las formas de dosificación convencionales tales como (Qiu, 2009; Ding et al. 2005; Rabasco, 1999):

- Mejorar el cumplimiento del régimen de dosificación del paciente

- Reducir el consumo total del fármaco
- Minimizar efectos secundarios locales o sistémicos
- Disminuir la acumulación del fármaco con la administración crónica
- Incrementar el tiempo de liberación del PA (liberación sostenida o prolongada)
- Reducir las fluctuaciones plasmáticas del fármaco
- Mejorar la biodisponibilidad
- Ahorro económico

### **1.3.1 Factores a considerar en la elaboración de sistemas de liberación modificada**

Para el diseño de un SLM se deben considerar factores fisicoquímicos, biológicos y terapéuticos, además de si es o no justificable la elección del PA dentro del sistema. Una característica a tomarse en cuenta es el  $t_{1/2}$  del fármaco, siendo aquellos con tiempos cortos (dos a cuatro horas) potenciales candidatos, ya que fármacos con  $t_{1/2}$  extremos ( $>8$  h), no requieren de un efecto extendido; en contraste  $t_{1/2}$  muy cortos ( $<2$  h) requieren de grandes cantidades de PA para mantener sus niveles terapéuticos. Se debe considerar también el pH de la vía de administración y el  $pK_a$  del PA a fin de conocer el estado de ionización del fármaco.

Los fármacos altamente metabolizados antes de su absorción presentan deficiencia en su biodisponibilidad. Entre otras características, se deberá considerar el tamaño y estado físico del sistema (e.g. es recomendable elaborar sistemas menores a un gramo para facilitar su deglución), el tipo de paciente, enfermedad, y terapia requerida. La posibilidad económica y tecnológica de desarrollar un nuevo sistema es otro factor

importante a tomar en cuenta, ya que muchos SLM actualmente desarrollados no han podido ser comercializados debido a los altos costos de implementación tecnológica (Wen y Park, 2010; Ding et al., 2005; Bernard et al., 2004; Helman, 1980).

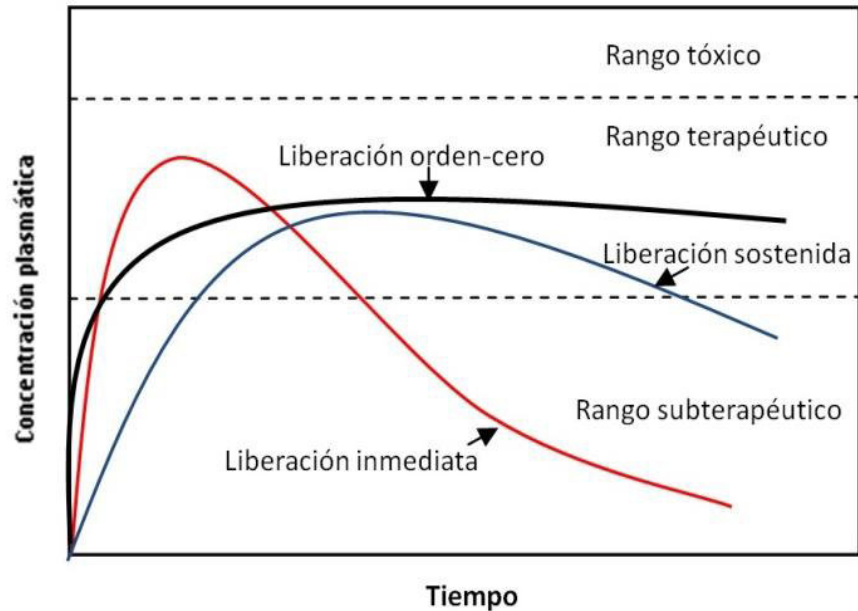
### **1.3.2 Sistemas de liberación sostenida**

Diferentes autores hacen referencia a la liberación prolongada o extendida de un PA como términos equivalentes a sistema de liberación sostenida (SLS), en todos los casos se pretende constituir una forma de administración en donde el fármaco esté disponible por un período extendido de tiempo luego de la ingestión para prolongar así el efecto terapéutico (Qiu, 2009; Ding et al., 2005; Bernard et al., 2004). Aunque estos sistemas se han utilizado por varias décadas siguen apareciendo novedades para facilitar la posología o aportar un mejor perfil farmacocinético (Paredero, 2008).

Los SLS usualmente intentan obtener una cinética de liberación tipo orden-cero, en la cual la velocidad de liberación del PA es independiente de su concentración, sin embargo, generalmente no llegan a este tipo de entrega y usualmente tratan de imitarla proporcionando el fármaco en un proceso lento de liberación de primer-orden (concentración-dependiente) (Figura 4) (Ding, 2005; Bernard et al., 2004; Charman y Charman, 2002).

Una dosificación múltiple diaria casi siempre es inconveniente para el paciente y puede resultar en omisión e incumplimiento del régimen terapéutico, además, si las dosis se administran con demasiada frecuencia, las concentraciones mínimas tóxicas del fármaco podrían ser alcanzadas y derivar en efectos tóxicos (Ansel et al., 2011).





**Figura 4. Concentración plasmática de un fármaco vs tiempo, mostrando las diferencias entre liberación de orden cero, liberación sostenida y liberación inmediata de una tableta ó cápsula.**

Los SLS permiten una reducción de al menos dos veces la frecuencia de administración en comparación con una forma convencional, esto se traduce en que si un paciente requiere tomar medicamento oral cada cuatro horas, con un SLS probablemente requerirá de sólo una dosis por la mañana y otra por la noche para tener niveles terapéuticos (Bernard et al., 2004). Las ventajas que acarrear los SLS fueron mencionadas en el punto 1.3 junto con los SLM.

La clasificación de los SLS orales es variada, sin embargo se pueden considerar tres categorías generales (Lee y Li 2010; Qiu, 2009; Ding et al., 2005):

- 1) Sistemas reservorio: fármaco recubierto con una membrana que controla su liberación.

2) Sistemas osmóticos: soluciones o suspensiones de fármacos forzadas a salir del sistema por presión osmótica inducida.

3) Sistemas matriciales.

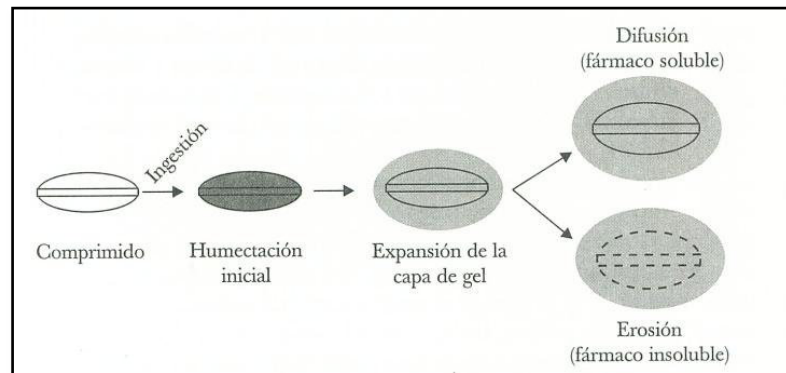
### **1.3.2.1 Sistemas matriciales o monolíticos**

Un sistema matricial o monolítico consiste en una dispersión homogénea del PA y demás excipientes en el seno de una red polimérica de naturaleza hidrofílica, hidrofóbica o inerte que controla la velocidad de liberación a través de la matriz (Hiremath y Saha, 2008; Tiwari y Rajabi., 2008; Ding et al., 2005; Bernard et al., 2004).

Actualmente, los sistemas matriciales son considerados como una de las formas más accesibles de controlar la liberación de un PA, y son ampliamente utilizados para la elaboración de SLM orales debido a su relativa simplicidad, rápida producción, bajo costo y baja influencia de variables fisiológicas en el comportamiento de liberación (pH, temperatura, ionización), además son seguros frente a la rotura, ya que no conducen a la liberación rápida y masiva del fármaco como en los sistemas reservorio (Derakhshandeh y Soleymani, 2010; Bernard et al., 2004; Reza et al., 2003; Charman y Charman, 2002).

**1.3.2.1.1 Sistemas matriciales hidrofílicos.** Los sistemas matriciales hidrofílicos son los SLS orales más utilizados debido a su capacidad para proporcionar una formulación robusta, perfiles de liberación deseados para una amplia gama de fármacos, fabricación rentable, entre otras características. En las matrices de tipo hidrofílico se emplean polímeros coloidales hidrofílicos que se mezclan con el fármaco, entre los cuales destacan: hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polímeros de ácido acrílico, metacrilatos, etc. (Rane et al., 2010; Qiu, 2009; Tiwari y Rajabi., 2008; Bernard et al.,

2004). Cuando dicha matriz entra en contacto con un medio acuoso, absorbe agua, se hidrata y se hincha formando un gel a través del cual el fármaco se libera (Figura 5) (Ding et al., 2005; Bernard et al., 2004; Rabasco, 1999).

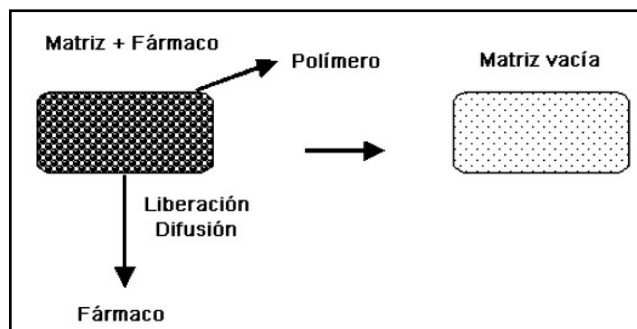


**Figura 5. Mecanismo de liberación desde matrices hidrofílicas (Melgoza et al., 2002)**

**1.3.2.1.2 Sistemas matriciales hidrofóbicos.** Los sistemas matriciales hidrofóbicos también denominados matrices inertes, son capaces de formar estructuras insolubles en los jugos gástricos, no se hinchan ni forman geles y se eliminan en forma casi intacta junto con las heces (Figura 6). Su naturaleza impermeable reduce la entrada de agua en la matriz y la liberación del fármaco se da a partir de la formación de una red porosa o canales tortuosos por donde se facilita la penetración simultánea del líquido circundante por capilaridad (Nep y Conway, 2011; Costa et al., 2004).

Los polímeros empleados para la elaboración de los sistemas matriciales hidrofóbicos tienen efecto inerte ya que no dependen de condiciones externas como pH, concentración iónica, actividad enzimática o motilidad gastrointestinal. Entre los polímeros hidrofóbicos más utilizados se encuentran la etilcelulosa (EC), el cloruro de

polivinilo, polietileno, copolímeros de acrilato y polímeros acrílicos (Derakhshandeh y Soleymani, 2010; Bernard et al., 2004).



**Figura 6. Proceso de difusión de un fármaco desde una matriz inerte (Costa et al., 2004)**

#### **1.4 Polímeros y excipientes en la elaboración de comprimidos matriciales de liberación sostenida**

El progreso alcanzado en la manufactura de los sistemas matriciales de liberación sostenida deriva directamente de los avances en la ciencia de los polímeros y del conocimiento de los factores que influyen en el comportamiento de estos sistemas. Los polímeros farmacéuticos juegan un papel importante en la mayoría de los SLM. Dentro de sus funciones principales en una formulación se encuentran:

- Control de la velocidad y extensión de la liberación del PA
- Mejora de la solubilidad del PA
- Reducción de la degradación del PA (e.g. en el ambiente estomacal)
- Disminución de la toxicidad del PA
- Control de la absorción del PA

En general, los polímeros contribuyen significativamente a la eficacia terapéutica, tienen amplias aplicaciones en la administración de fármacos y constituyen una porción importante de los materiales que se utilizan para la elaboración de SLS y sitio dirigidos, ya que presentan diversidad topológica y química (Tabla 4) (Qiu y Bae 2006; Malmsten, 2002).

Además del fármaco y los polímeros, una formulación matricial típica consta de uno o más excipientes que le otorgan características especiales, facilitan su proceso de manufactura, mejoran u optimizan la liberación del PA y/o el rendimiento y estabilidad del sistema (Tabla 5) (Rowe et al., 2009; Niazi, 2009; Tiwari y Rajabi, 2008; Armstrong, N.A. 2007; Rudnic y Shwarts, 2005).

**Tabla 4**  
**Polímeros estudiados para la elaboración de sistemas de liberación sostenida**

<b>Polímeros hidrofílicos</b>	<b>Polímeros hidrofóbicos o inertes</b>	<b>Ceras/alcoholes/ácidos grasos</b>
<p><b>Celulósicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Metilcelulosa</li> <li>-Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)</li> <li>-Hidroxipropilcelulosa (HPC)</li> <li>-Hidroxietilcelulosa (HEC)</li> <li>-Carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC)</li> </ul> <p><b>No celulósicos:</b></p> <p>Gomas/polisacáridos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Alginato de sodio</li> <li>-Goma de xantano</li> <li>-Carragenanos</li> <li>-Quitosan</li> <li>-Goma guar</li> <li>-Pectina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Etilcelulosa (EC)</li> <li>-Succinato acetato de hipromelosa</li> <li>-Propionato acetato de celulosa</li> <li>-Copolímeros de ácido metacrílico</li> <li>-Polivinilacetato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cera de abeja</li> <li>-Cera de carnauba</li> <li>-Candelilla</li> <li>-Parafina</li> <li>-Alcohol cetílico</li> <li>-Alcohol estearílico</li> <li>-Gliceril behenato</li> <li>-Monooleato de glicerilo</li> <li>-Monoestearato de glicerilo</li> <li>-Palmitoestearato de glicerilo</li> </ul> <p><b>Aceite vegetal hidrogenado:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Aceite de palma</li> <li>-Aceite de algodón</li> <li>-Aceite de ricino</li> <li>-Aceite de soja</li> </ul>

**Tabla 5**  
**Utilidad y proporción de diferentes excipientes dentro de la formulación de comprimidos.**

<b>Tipo de Excipiente</b>	<b>Función</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>% del peso total de la formulación</b>
Lubricantes	Reducen la fricción entre las partículas durante la compactación y facilitan la salida del comprimido.	-Estearato de magnesio -Talco -Lauril sulfato de sodio	0.25–1 0.1–10 1–2
Diluyentes	Ayudan a completar el volumen total del comprimido cuando hay pocas cantidades de PA.	-Lactosa -Sacarosa -Sulfato de calcio	2–90
Aglutinantes	Se emplean en la granulación para mantener o adherir al conjunto de partículas que presentan baja cohesión para que no se reseque o resquebraje el comprimido final y para reducir la fuerza de compresión.	-Almidón de maíz -Gelatina -Goma tragacanto -Celulosa	3–30
Deslizantes	Mejorar la fluidez de la mezcla de polvos.	-Talco -Dióxido de silicio -Estearato de magnesio	1–10 0.1–1 0.25–1
Antiadherentes	Reduce la adhesión entre los polvos y las caras de los punzones.	-Dióxido de silicio -Talco -Almidón	0.1–1 0.1–1 1–10
Surfactantes	Mejoran la humectabilidad y solubilidad del PA.	-Lauril sulfato de sodio -Tween 80	0.5–1

## **1.5 Métodos de manufactura para la elaboración de comprimidos matriciales de liberación sostenida**

La mayoría de las formulaciones matriciales disponibles comercialmente están en forma de comprimidos y su manufactura es similar a las formulaciones convencionales, compresión directa y/o granulación (Tiwari y Rajabi, 2008). Cualquier formulación de calidad satisfactoria debe tener atributos esenciales, tales como (Armstrong, 2007):

- Fluidez en los espacios de la tableteadora para evitar variación inaceptable en el peso del comprimido y contenido del PA.
- Fácil remoción o expulsión sin daños del comprimido luego del proceso de compresión.
- Adhesión entre las partículas durante la compactación y permanencia después de la expulsión del comprimido.

### **1.5.1 Compresión directa**

El proceso de compresión directa se lleva a cabo sin modificar la naturaleza física del material y en dos pasos: mezclado y compresión. Entre sus ventajas están la economía en su producción, menos pasos de manufactura, tiempos de procesos reducidos, además de no necesitar humedad o calor como en el caso de los métodos de granulación, siendo un proceso útil cuando el PA es sensible o inestable al exponerse a estos dos factores. La tecnología utilizada en la compresión directa depende en gran manera de la elección de los excipientes como paso crítico para el éxito o fracaso de la formulación. Dichos excipientes deberán otorgar fluidez y compresibilidad durante el proceso (Niazi, 2009; Rudnic y Shwartz, 2005; Shangraw, 1989).

## 1.5.2 Granulación

La granulación es el proceso en el que las partículas primarias de polvo se adhieren para formar agregados más grandes llamados gránulos; típicamente tienen un intervalo de tamaño entre 0.2 y 4.0 mm. Entre las razones por las cuales la granulación es necesaria se encuentran (Armstrong, 2007; Summers y Aulton, 2001; Bandelin, 1989):

1. Evitar la segregación de los constituyentes de la mezcla de polvos. Lo anterior debido a las diferencias en el tamaño o la densidad de los componentes de la mezcla: partículas más pequeñas y/o más densas se concentran en la base de la tolva y las más grandes y/o menos densas por encima de ellas. Si esto ocurre los comprimidos tendrán variaciones de peso.
2. Mejorar las propiedades de flujo de la mezcla. Muchos polvos, debido a su tamaño pequeño, forma irregular o características de su superficie son cohesivos y no fluyen bien. La poca fluidez da lugar a menudo a una amplia variación de peso dentro del producto final por irregularidades en el llenado de las matrices. Los gránulos más grandes e isodiamétricos contribuyen a la mejora de las propiedades de flujo.
3. Mejorar las características de compactación de los polvos. Algunos polvos son difíciles de compactar incluso si un aglutinante se incluye en la mezcla. Los gránulos formados son a menudo más fáciles de compactar y producen comprimidos fuertes. Esto se asocia con la distribución del aglutinante dentro del gránulo.



### **1.5.2.1 Granulación por vía húmeda**

La granulación húmeda consiste en la mezcla de las partículas primarias de polvo con un fluido granulador. Dicho líquido contiene un disolvente que debe ser no tóxico y volátil para que pueda ser eliminado por secado (e.g. agua y/o etanol e isopropanol, solos o en combinación). El fluido de granulación puede utilizarse solo o contener un aglutinante disuelto que se utiliza para asegurar la adhesión de las partículas una vez que el gránulo está seco. La masa húmeda formada es forzada a pasar a través de un tamiz para producir los gránulos húmedos que luego serán secados, posteriormente se rompen los aglomerados y se elimina el material fino (Armstrong, 2007; Summers y Aulton, 2001; Bandelin, 1989).

## **1.6 Evaluación farmacotécnica en el análisis farmacéutico de comprimidos de liberación sostenida**

Los comprimidos farmacéuticos deben ser evaluados en cuanto a sus propiedades físicas, químicas y biológicas (biodisponibilidad y eficacia). Estas propiedades en conjunto, describen la calidad total de cualquier formulación según su método de manufactura. Por su parte, las pruebas farmacotécnicas, consisten en un conjunto de ensayos físicos de rutina que se llevan a cabo durante la etapa final de producción de los comprimidos y en el producto terminado, con el fin de decidir si se aprueba, rechaza o se reprocesa el lote, dichas pruebas se describen a continuación:

**Espesor.** Las dimensiones físicas del comprimido junto con la densidad de los materiales en la formulación determinarán su peso. Las medidas deben tener una variación máxima del 5% del valor estandarizado. Variaciones altas pueden producir

dificultades al empaçar las unidades y en el llenado de recipientes de dosis múltiples (Rudnic y Shwartzs, 2005; USP 33 NF 28).

**Dureza.** Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente al comprimido hasta fracturarlo. Una tableta requiere una cierta cantidad de dureza para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso (>4.0 kg). Por esta razón, se debe regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso. Algunos factores que pueden afectar la dureza son: alteraciones en la velocidad de la máquina, suciedad o desgaste y cambios en la distribución del tamaño de partícula del granulado (Rudnic y Shwartzs, 2005; USP 33 NF 28).

**Uniformidad de dosis por variación de masa.** Esta prueba se utiliza para determinar la uniformidad de dosis, si el contenido de fármaco dentro del comprimido comprende del 50 al 100% del peso total. El peso de los comprimidos es dado por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo de los polvos o el granulado (Niazi, 2009; USP 33 NF 28).

**Friabilidad.** Se relaciona con la capacidad de los comprimidos para resistir los golpes y abrasión sin que se desmoronen durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso. Los defectos en el comprimido crean suciedad en las áreas de recubrimiento y empaque, además de problemas de uniformidad de dosis, haciendo perder su aceptación por parte del paciente. Una máxima pérdida de peso de 1% después del ensayo se considera aceptable para la mayoría de los productos (FEUM, 2011; Niazi, 2009; Rudnic y Shwartzs, 2005; USP 33 NF 28).

Ensayo de contenido o valoración. La cantidad de PA señalada en el marbete del medicamento garantiza la concentración del fármaco dentro de la formulación y por lo tanto, la posibilidad de alcanzar las concentraciones plasmáticas requeridas dentro de los rangos terapéuticos para ejercer la actividad farmacológica correspondiente. El contenido de PA dentro de cada formulación varía según lo establecido en la monografía individual.

## **1.7 Validación del método analítico para la cuantificación de ibuprofeno en los perfiles de disolución con base en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998**

El método analítico utilizado para realizar el perfil de disolución debe cumplir con los siguientes parámetros para estar debidamente validado:

### **1.7.1 Parámetros de validación del sistema**

#### **1.7.1.1 Linealidad**

Se define como la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra.

Criterios de aceptación:

Linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) y por duplicado.

Coefficiente de regresión mayor o igual que 0.99.

Error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

#### **1.7.1.2 Precisión**

Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes proporciones de una muestra homogénea del producto.

Criterio de aceptación: Coeficiente de variación del factor de respuesta no mayor a 2%.

## **1.7.2 Parámetros de validación del método**

### **1.7.2.1 Linealidad**

Criterios de aceptación:

Linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por triplicado.

Coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99.

Error relativo debido a la regresión no mayor al 3%.

### **1.7.2.2 Exactitud**

Se define como la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.

Criterio de aceptación: El promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.

### **1.7.2.3 Precisión**

Se encuentra en función de la secuencia de las mediciones y las condiciones de operación como medida de la repetibilidad y reproducibilidad.

a) Repetibilidad. Expresa la precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo, o la variación obtenida dentro de un mismo laboratorio entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.

b) Reproducibilidad intralaboratorio. Se define como la precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio, pero en diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipo, columnas o analistas y se expresa con los mismos parámetros matemáticos empleados en repetibilidad.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación global no debe ser mayor que 3%.

#### **1.7.2.4 Estabilidad**

Un medicamento puede degradarse por reacciones químicas, enzimáticas o también fotoquímicas. Un estudio de las condiciones de conservación de las muestras representa una parte importante de la validación del método.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación entre el porcentaje de recuperación de las muestras en el tiempo inicial (tiempo cero) y final (después de 24 h), no debe ser mayor a 3%.

#### **1.7.2.5 Selectividad**

Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra.

Criterio de aceptación: Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

#### **1.7.2.6 Influencia del filtro**

La filtración es una operación que puede causar interferencias en la determinación de la disolución causada por el efecto del material filtrante sobre el principio activo.

Criterio de aceptación: La diferencia absoluta entre el promedio de los resultados de por lo menos seis datos de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor a 2%.

## 1.8 Estudio de disolución in vitro como parámetro de calidad en el análisis farmacéutico de comprimidos de liberación sostenida

La prueba de disolución es el ensayo más importante, bajo condiciones in vitro, para estudiar la liberación de un fármaco a partir de una forma de dosificación sólida y representa una importante herramienta para evaluar los factores que afectan la biodisponibilidad de un PA. Frecuentemente la velocidad de absorción de un fármaco es determinada por la velocidad de disolución de los comprimidos y esta velocidad depende a su vez de varios factores (Tabla 6).

El agua es el disolvente preferido para el ensayo de disolución, sin embargo, a medida que se disuelve el fármaco, cambia el pH del medio, por lo que se debe agregar un buffer con pH similar al del sitio de absorción. La temperatura en el equipo debe ser de  $37 \pm 0.5$  °C, simulando el ambiente interno del cuerpo. Los perfiles de disolución ayudan a discriminar factores de la formulación que pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco; cuando se utiliza el método de disolución adecuado, la velocidad de disolución del producto se puede correlacionar con la velocidad de absorción del fármaco o correlación in vivo (Niazi, 2009; Dyas y Shah, 2007; Rudnic y Shwartz, 2005; Alderborn, 2001; USP 33 NF 28).

**Tabla 6**  
**Factores que modifican la velocidad de disolución de un fármaco**

<b>Factor</b>	<b>Comentarios</b>
Medio de disolución	pH, temperatura, composición, intensidad de agitación
Características del fármaco	Químicas y físicas
Área de superficie	La disminución del tamaño de partícula del sólido incrementa el área de superficie en contacto con el disolvente y por lo tanto su velocidad de disolución.
Forma del fármaco	Cristalina, amorfa, polimorfismo
Formulación	Proporción entre los componentes

## 1.9 Antecedentes

En 2005, Thapa y colaboradores, formularon comprimidos matriciales de IB con Carbopol® 934P como polímero hidrofílico empleando tres técnicas de manufactura para su elaboración: compresión directa, granulación vía húmeda y granulación vía seca. A medida que la concentración de Carbopol® 934P aumentaba, la tasa de liberación del PA se hacía más lenta y lineal, esto debido posiblemente a la formación de una capa de gel más fuerte. Los comprimidos elaborados por compresión directa, fueron los que liberaron el PA más lentamente, mientras que aquellos elaborados por vía seca tuvieron una menor integridad y liberaron el PA más rápido en comparación con las otras dos técnicas de manufactura (Thapa et al., 2005).

En 2006, Shoaib y colaboradores formularon y evaluaron comprimidos de IB empleando HPMC como polímero matricial hidrofílico, mediante compresión directa. Obtuvieron una liberación gradual del PA a través del gel formado con una tasa de liberación de 32.03 mg/h. Concluyeron que si la liberación del fármaco se mantenía constante, ésta se podía extender hasta por 24 h (Shoaib, et al., 2006).

Ganesh y colaboradores, en 2008, formularon comprimidos de liberación sostenida de zidovudina (antiviral en la terapia contra el SIDA), con el fin de mantener el efecto antiviral y evitar efectos secundarios tóxicos. Seleccionaron HPMC K4M y Carbopol® 934P como polímeros hidrofílicos de matriz y evaluaron el efecto de cada uno en combinación con EC como polímero hidrofóbico, esto debido a la alta solubilidad del fármaco y a su rápida difusión a través de los sistemas matriciales hidrofílicos. El método de fabricación empleado fue compresión directa y usaron celulosa micro cristalina (CMC) como vehículo para la compresión. Los estudios de

liberación mostraron que la relación 1:1 entre HPMC K4M y/o Carbopol® 934P con la EC resultaban en la extensión de la liberación del fármaco hasta por 12 h, con liberación uniforme durante todo el período de disolución, esto debido posiblemente a la formación de un complejo más rígido entre los polímeros hidrofílicos en presencia de la EC (Ganesh, et al., 2008).

En 2010, Rane y colaboradores confirmaron a los sistemas matriciales hidrofílicos como los más populares tanto en la manufactura como en el mercadeo de las formas orales de liberación sostenida. Atribuyeron las buenas características en el control de la liberación a polímeros celulósicos como HPMC y no celulósicos como el óxido de polietileno. Señalaron también, como factores cruciales para el éxito de la formulación, a la dosis y solubilidad del fármaco empleado (altamente solubles en agua conducen a un vaciado de la dosis) y a la concentración y solubilidad de los diluyentes dentro de la formulación (Rane et al., 2010).

En 2010, Derakhshandeh y Soleymani evaluaron los efectos de HPMC y EC solos y en combinación, para la elaboración de un SLS con nifedipino (fármaco empleado en el tratamiento contra la angina de pecho e hipertensión). El sistema ayudaría a reducir los niveles plasmáticos máximos y a evitar los efectos adversos derivados como la taquicardia. La técnica de manufactura de elección fue la granulación vía húmeda. Se encontró que el polímero EC solo, reducía significativamente la liberación en comparación con el polímero HPMC, y que una combinación de ambos mostraba el mejor perfil de disolución para lograr una liberación sostenida por un período de tiempo más largo (>12 h), lo anterior se atribuyó a que la combinación de



ambos polímeros permitían poco grado de hidratación de la matriz con una lenta difusión del fármaco (Derakhshandeh y Soleymani, 2010).

En 2011, Akhlaq y colaboradores, diseñaron y evaluaron comprimidos de flurbiprofeno (analgésico y antiinflamatorio derivado del ácido propiónico) empleando ETHOCEL® (éteres derivado de etilcelulosa) como polímeros inertes de matriz. Se observó que dichos polímeros con grado de viscosidad de 7 cP pueden ser usados por compresión directa para obtener comprimidos matriciales de AINEs ligeramente hidrosolubles, esto posiblemente debido a un mecanismo en el cual la estructura reticulada de los polímeros forma canales uniformes en el sistema matricial para liberar el PA en forma controlada. Se concluyó que el tamaño de partícula del polímero es un factor determinante durante la liberación del fármaco (elevado tamaño de partícula aumenta la velocidad de liberación del fármaco) y que el uso de excipientes como CMC y almidón aumentan significativamente la velocidad de liberación (Akhlaq et al., 2011).

Sundaramoorthy y Kavimanise, en 2011, diseñaron y evaluaron in vitro e in vivo comprimidos de liberación sostenida, empleando 500 mg de clorhidrato de metformina (antidiabético) con HPMC y EC en diferentes proporciones, mediante la técnica de compresión directa. Se encontró que la mezcla de los tres ingredientes en proporciones de 5:2:2 lograba una liberación lenta del fármaco en las pruebas in vitro, y en el estudio in vivo la formulación elegida fue superior al estándar de referencia extendiendo la liberación del fármaco por arriba de 12 h (Sundaramoorthy y Kavimanise, 2011).

En 2011, Nep y Conway, diseñaron, evaluaron y compararon a la goma grewia (polímero natural hidrofílico en desarrollo) con HPMC, EC y goma guar,

individualmente y en mezclas binarias, para extender el tiempo de liberación del IB (500 mg) mediante la técnica de granulación húmeda. Se encontró que la goma grewia fue superior al extender la liberación del PA por arriba de 24 h, lo anterior debido posiblemente a su baja solubilidad, lo cual implicaba una reducción de la velocidad y grado de difusión a través de la matriz, en un proceso de liberación similar al de las matrices de EC (Nep y Conway, 2011).

En 2011, Maderuelo y colaboradores describieron algunos de los factores más importantes involucrados en la liberación sostenida desde comprimidos matriciales hidrofílicos. Señalaron al peso molecular, solubilidad, tamaño de partícula y concentración como factores críticos en cuanto al principio activo, y al tipo, peso molecular, sustituyentes en la cadena, grado de viscosidad, tamaño de partícula, y concentración como factores importantes en cuanto al polímero utilizado. Además, mencionaron aspectos de la formulación como la inclusión de otros excipientes, porosidad de la matriz, fuerza de compresión y método de manufactura (Maderuelo et al., 2011).

## **1.10 Justificación**

La tecnología farmacéutica ofrece la oportunidad de optimizar el uso del ibuprofeno, fármaco de primera línea, con  $t_{1/2}$  corto y eficacia terapéutica notable, mediante la elaboración de comprimidos matriciales de liberación sostenida a partir de polímeros de carácter hidrofílico e hidrofóbico, para apoyar en el tratamiento antiinflamatorio y contra el dolor durante el curso de enfermedades reumáticas crónicas

como artritis reumatoide y osteoartritis, ofreciendo ventajas para los pacientes tales como:

- Reducción en la frecuencia de administración del medicamento
- Disminución en la incidencia de efectos adversos propios de los AINEs
- Mejor cumplimiento del régimen de dosificación
- Disminución en la acumulación del fármaco en terapias crónicas
- Reducción en las fluctuaciones plasmáticas del fármaco
- Prolongación del efecto terapéutico

Además, los sistemas matriciales orales a partir de polímeros resultan ser una adecuada forma de conseguir un sistema de liberación sostenida y ofrecen ventajas tales como rápida elaboración y bajos costos de producción, entre otras. Por otra parte, los polímeros matriciales son estables, tienen baja influencia de variables fisiológicas (pH, temperatura, ionización) y ofrecen una adecuada flexibilidad para obtener perfiles de liberación deseables y relación costo–efectividad. Además los polímeros derivados del ácido acrílico como el Carbopol® y los derivados de celulosa (HPMC y EC) han reportado buenos resultados al extender la liberación de un fármaco desde un sistema matricial, demostrado mediante estudios de liberación in vitro según investigaciones anteriores.

## **1.11 Hipótesis**

El diseño de comprimidos matriciales de liberación sostenida de ibuprofeno empleando polímeros de tipo hidrofílico, hidrofóbico y/o una combinación de ambos en diferentes proporciones, extenderá el tiempo de liberación del ibuprofeno por al menos 12 horas.

## **1.12 Objetivos**

### **1.12.1 Objetivo general**

Formular y evaluar in vitro un sistema de liberación sostenida de ibuprofeno en comprimidos matriciales hidrofílicos, hidrofóbicos y/o en combinación.

### **1.12.2 Objetivos específicos**

- Preparar comprimidos matriciales empleando diferentes polímeros en distintas proporciones y estandarizar las condiciones empleadas para su elaboración.
- Evaluar farmacotécnicamente las diferentes propiedades de los lotes obtenidos (espesor, dureza, variación de peso, friabilidad y ensayo de contenido).
- Validar el método analítico para la cuantificación del ibuprofeno en los perfiles de disolución.
- Realizar perfiles de disolución preliminares (estudios de liberación in vitro) para las formulaciones desarrolladas.
- Realizar un estudio comparativo entre la o las formulaciones seleccionadas y la marca actualmente comercializada.

## CAPÍTULO 2

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### 2.1 Materia prima

Ácido poliacrílico, Carbopol®971P (CP)

Fórmula molecular:  $(C_3H_4O_2)_n$

Número CAS: 9003-01-4

Descripción general: Polímero de ácido acrílico sintético de alto peso molecular, contienen entre 52% y 68% de grupos carboxílicos (COOH) en base seca.

Aplicación farmacéutica: Polímero matricial

Proveedor: Lubrizol Advanced Materials

Celulosa microcristalina grado NF, (CMC)

Fórmula molecular:  $(C_6H_{10}O_5)_n$

Número CAS: 9004-34-6

Descripción general: Celulosa purificada parcialmente despolimerizada preparada por tratamiento de alfa celulosa, obtenida como una pasta a partir de material vegetal fibroso con ácidos minerales.

Aplicación farmacéutica: Aglutinante (20–90%)

Proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C.V.

Estearato de magnesio, grado USP (EM)

Fórmula molecular:  $C_{36}H_{70}MgO_4$

Número CAS: 557-04-0

Descripción general: Compuesto de magnesio con una mezcla de ácidos orgánicos sólidos, consiste principalmente en proporciones variables de EM y palmitato de magnesio, contiene no menos de 4% y no más de 5% de Mg, calculado sobre la base seca.

Aplicación farmacéutica: Lubricante (0.25–5%)

Proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C.V.

Etilcelulosa, ETHOCEL N-50 (EC)

Fórmula molecular:  $(C_{12}H_{22}O_5)_n$

Número CAS: 9004-57-3

Contenido de grupos etoxilo: 48–49.5%

Viscosidad: ~45 cP

Descripción general: Etil éter de celulosa

Aplicación farmacéutica: Polímero matricial

Proveedor: The Dow Chemical

Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Hipromelosa, METHOCEL E4M (HPMC)

Fórmula molecular:  $C_{32}H_{60}O_{19}$

Número CAS: 9004-65-3

Viscosidad: ~4000 cP

Grupos hidroxipropil: 7–12%

Grupos metoxi: 28–30%

Descripción general: Éter de celulosa mezclado con grupos metilo e hidroxipropilo.

Aplicación farmacéutica: Polímero matricial

Proveedor: Colorcon®

Ibuprofeno (IB)

Fórmula molecular:  $C_{13}H_{18}O_2$

Número CAS: 15687-27-1

Descripción general:  $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil) ácido benzenoacético, contiene no menos de 97% y no más de 103% de  $C_{13}H_{18}O_2$  calculado en la base anhidra.

Aplicación farmacéutica: Principio activo

Proveedor: Astroquim, S.A. de C.V.

Talco, grado USP (TC)

Fórmula molecular:  $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$

Número CAS: 14807-96-6

Descripción general: Silicato de magnesio hidratado y purificado

Aplicación farmacéutica: Lubricante (1–10 %), diluyente (5–30 %)

Proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C.V.

Dióxido de silicio, Sílica (DS)

Fórmula molecular:  $SiO_2$

Número CAS: 7631-86-9

Descripción general: Dióxido de silicón coloidal con tamaño de partícula de alrededor de 15 nm.

Aplicación farmacéutica: Deslizante (0.1–2%)

Proveedor: Cedrosa S.A. de C.V.

## 2.2 Reactivos químicos

Alcohol etílico 96% desnaturalizado

Fórmula molecular:  $C_2H_6O$

Número CAS: 64-17-5

Descripción general: Líquido incoloro

Aplicación farmacéutica: Líquido aglutinante para granulación

Proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C.V.

Fosfato monobásico de potasio, grado USP

Fórmula molecular:  $KH_2PO_4$

Número CAS: 7778-77-0

Descripción general: Sólido blanco inodoro

Aplicación farmacéutica: Reactivo para la elaboración de buffer de fosfatos pH 7.2

Proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V.

Hidróxido de sodio, grado USP

Fórmula molecular:  $NaOH$

Número CAS: 1310-73-2

Descripción general: Sólido blanco



Aplicación farmacéutica: Reactivo para la elaboración de buffer de fosfatos pH 7.2

Proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V.

Ibuprofeno (Estándar de referencia)

Fórmula molecular:  $C_{13}H_{18}O_2$

Número CAS: 15687-27-1

Descripción general: Polvo cristalino

Pureza:  $\geq 98\%$

Aplicación farmacéutica: Estándar de referencia

Proveedor: Sigma-Aldrich

Lauril sulfato de sodio, grado USP (LSS)

Fórmula molecular:  $NaC_{12}H_{25}SO_4$

Número CAS: 151-21-3

Descripción general: Polvo blanco

Aplicación farmacéutica: Surfactante

Proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V.

## 2.3 Equipos y materiales

Balanza analítica

Modelo: AND HR 200

Número de serie: 1230942

Bomba peristáltica

Modelo: Varian VK810

Número de serie: DL1103C196

Disolutor

Modelo: Vankel VK 7000

Número de serie: 1-49040399

Durómetro/espesómetro

Modelo: Vankel 402200

Número de serie: 8-987-0399

Espectrofotómetro UV-VIS

Modelo: Varian Inc. Cary 50

Número de serie: UV1012M051

Estufa aereada

Modelo: H563

Número de serie: NSIL

Filtros de membrana de nylon

Tamaño de poro: 0.45  $\mu\text{m}$

Diámetro: 47 mm

Friabilizador

Modelo: Vankel 45-1200

No. Serie: 4-175-0399

pH-Metro

Modelo: Corning 340

Número de serie: 012799

Tableteadora rotativa

Modelo: ADEPT Mini-Press D-10

Número de serie: 201106

Tamiz de latón (Criba) forma alta

Marca: TYLER

Número de malla: 10

Tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ ): 2000

Tamiz de latón (Criba) forma alta

Marca: TYLER

Número de malla: 20

Tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ ): 850

Tamiz de latón (Criba) forma alta

Marca: TYLER

Número de malla: 25

Tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ ): 710

Unidades de filtración, Millex-HV, de

polifluoruro de vinilideno, PVDF

Tamaño de poro: 0.45  $\mu\text{m}$

Diámetro: 33 mm

## **2.4 Métodos**

### **2.4.1 Selección de polímeros, excipientes y formulación**

Para la elaboración de las diferentes formulaciones se utilizaron 400 mg de IB como principio activo; hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Carbopol® 971P (CP) y etilcelulosa (EC) como polímeros matriciales; estearato de magnesio (EM) como lubricante; talco (TC) y dióxido de silicio (DS) como antiadherentes; celulosa microcristalina (CMC) como diluyente y lauril sulfato de sodio (LSS) como surfactante.

### **2.4.2 Manufactura**

Se seleccionaron dos técnicas de manufactura para la elaboración de los comprimidos matriciales: compresión directa y granulación vía húmeda, ya que ambos métodos han reportado ventajas en cuanto a ensayos físicos y perfiles de disolución para matrices hidrofílicas e hidrofóbicas.

#### **2.4.2.1 Compresión directa**

1. Se pesó cada ingrediente de la formulación en vasos de precipitado por separado y se sellaron inmediatamente con Parafilm®.
2. El IB se molió con un rodillo en una bolsa de plástico para facilitar su posterior tamizado.
3. El IB, los polímeros a utilizar y la CMC se agregaron a una bolsa de plástico para realizar un premezclado durante cinco minutos, lo anterior para facilitar el posterior tamizado de los materiales.

4. Los polvos premezclados y el resto de los excipientes (excepto el EM, TC y DS) se pasaron a través de una malla de tamizado No. 25.
5. Los ingredientes tamizados se transfirieron a otra bolsa de plástico y se mezclaron durante 15 minutos hasta obtener una mezcla homogénea.
6. Posteriormente se agregó el EM, TC y DS (previamente tamizados) al resto de los ingredientes y se mezcló nuevamente por tres minutos.
7. La mezcla de polvos se dispensó en la máquina tableteadora disponible y se procedió a realizar la compresión con punzones de 16 mm de longitud. Los comprimidos obtenidos se almacenaron a temperatura ambiente para su posterior evaluación.

#### **2.4.2.2 Granulación vía húmeda (no acuosa)**

1. Se repitieron los pasos 1, 2, 3, y 4 del método de manufactura anterior.
2. La mezcla de polvos se humectó con etanol (por atomización) a velocidad lenta hasta formar una masa húmeda.
3. La masa húmeda se pasó a través de una malla de tamizado No. 10 (granulación).
4. Los gránulos húmedos obtenidos se secaron entre 60 y 65 °C en una estufa aereada por 60 minutos.
5. Los gránulos secos se pasaron a través de una malla de tamizado No. 20, para romper aglomeraciones.

6. Los gránulos obtenidos se mezclaron con EM, TC y DS (previamente mezclados entre sí) por 3 minutos más.
7. La mezcla de polvos se dispensó en la máquina tableteadora disponible y se procedió a realizar la compresión con punzones de 16 mm de longitud. Los comprimidos obtenidos se almacenaron a temperatura ambiente para su posterior evaluación.

### **2.4.3 Evaluación farmacotécnica**

Espesor y dureza: Se determinó en 10 comprimidos de cada lote piloto utilizando el durómetro/espesómetro Vankel. Se calcularon los coeficientes de variación (CV) y desviaciones estándar (D.S.) correspondientes (USP 33 NF 28).

Uniformidad de peso: Se determinó en 20 comprimidos de cada lote piloto pesándolos individualmente en la balanza analítica. Se calcularon la variación respecto al peso promedio, CV y D.S. (USP 33 NF 28).

Friabilidad: Se determinó tomando 10 comprimidos al azar, se pesaron y posteriormente se colocaron en el friabilizador, éste se puso en marcha por cuatro minutos a 25 rpm, se retiró el polvo suelto de las tabletas y se volvieron a pesar para determinar el porcentaje de pérdida de peso (USP 33 NF 28).

Ensayo de contenido o valoración: Se pesaron 10 comprimidos, se determinó su peso promedio y se trituraron hasta polvo fino. Se pesó una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de IB y se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL, se agregaron

50 mL buffer de fosfatos pH 7.2, el matraz se sometió a ultrasonicación por 60 minutos y se llevó al aforo con el mismo buffer. La solución resultante se filtró a través de papel Whatman No. 41, se desecharon los primeros mililitros del filtrado. Posteriormente la solución filtrada se analizó por espectrofotometría UV-VIS a 265 nm.

Uniformidad de dosis: El análisis se llevó a cabo mediante la prueba de variación de masa según la USP 33 NF 28. Se llevó a cabo el ensayo de contenido de una muestra representativa del lote analizado con 10 comprimidos. El valor resultante se expresó como porcentaje del valor declarado y se asumió que la concentración (la cantidad de fármaco por peso de la unidad de dosificación) era uniforme. Se pesaron individualmente 10 comprimidos y se estimó el contenido de fármaco en cada comprimido como % del valor declarado a partir del resultado obtenido en el ensayo de contenido y el peso promedio de los 10 comprimidos. Se calculó la desviación estándar del contenido individual estimado y un valor de aceptación como se indica en el ensayo <905> de la USP.

#### **2.4.4 Validación del método analítico para la cuantificación de ibuprofeno en los perfiles de disolución con base en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998**

##### **2.4.4.1 Parámetros de validación del sistema**

###### **2.4.4.1.1 Linealidad**

Se determinó preparando por duplicado curvas de calibración de cinco niveles de concentración a partir del estándar de referencia de IB. El intervalo de concentración fue de 0.06 mg/mL hasta 0.6 mg/mL de principio activo.

Preparación de la solución de referencia: Se pesaron exactamente 100 mg del estándar de referencia y se pasaron a un matraz volumétrico de aforación de 100 mL, se transfirieron 50 mL de la solución de buffer de fosfatos pH 7.2 y se colocó en ultrasonificación por 60 minutos hasta disolver. Se aforó con el mismo buffer. Esta solución tenía una concentración de 1 mg/mL.

Preparación de las soluciones de trabajo: A partir de la solución de referencia se prepararon diluciones transfiriendo por separado a matraces de aforación de 50 mL alícuotas de 3, 5, 10, 20 y 30 mL, respectivamente, y se aforaron con buffer de fosfatos pH 7.2. Las diluciones anteriores contenían 0.06, 0.1, 0.2, 0.4, y 0.6 mg/mL de IB, respectivamente. Posteriormente se realizó el análisis espectrofotométrico de las soluciones a una longitud de onda de 265 nm.

**2.4.4.1.2 Precisión.** Se calculó el factor de respuesta en cada nivel de concentración a partir de los datos de linealidad.

#### **2.4.4.2 Parámetros de validación del método**

**2.4.4.2.1 Linealidad.** Se determinó mediante la preparación de curvas de calibración, por triplicado, con cinco niveles de concentración, a partir del medicamento de prueba, empleando la técnica de estándar adicionado.

Preparación de la solución de referencia: Se preparó igual que en el punto 2.4.4.1.1

Preparación de la solución problema: Se pesó una cantidad equivalente a 100 mg de IB a partir de un macerado de 10 comprimidos (seleccionados en base a las

formulaciones que presentaron las mejores propiedades farmacotécnicas). El polvo se transfirió a un matraz volumétrico de aforación de 100 mL, se agregaron 50 mL de buffer de fosfatos pH 7.2 y se sometió a ultrasonicación. Posteriormente se aforó con el mismo buffer y se filtró. Esta solución tenía una concentración presuntiva de 1 mg/mL de IB.

Se prepararon por triplicado diluciones seriadas con concentraciones conocidas de IB a partir de alícuotas de la solución de referencia y la solución problema, como se muestra a continuación:

Volumen (mL) adicionado de la solución de referencia de ibuprofeno 1 mg/mL	Volumen adicionado de la solución problema (mL)	Concentración final de IB en la mezcla (mg/mL)
1.5	1.5	0.06
2.5	2.5	0.10
5	5	0.20
10	10	0.40
15	15	0.60

Los volúmenes se transfirieron a matraces volumétricos de 50 mL, se aforaron con buffer de fosfatos pH 7.2 y se analizaron espectrofotométricamente a 265 nm.

**2.4.4.2.2 Exactitud.** Se calcularon los porcentajes de recuperación, el promedio y la variación respecto a la cantidad nominal para cada nivel de concentración empleando los datos obtenidos a partir del análisis de linealidad del método.

#### **2.4.4.2.3 Precisión.**

a) Repetibilidad. Se obtuvo el coeficiente de variación global a partir de los porcentajes de recuperación calculados en la determinación de la exactitud.



b) Reproducibilidad intralaboratorio. Se evaluó la precisión del método analítico con el efecto de variabilidad interdía en un análisis por triplicado. Se tomaron 20 mL de la solución de referencia y 20 mL de la solución problema y se transfirieron a un matraz de aforación de 50 mL, posteriormente se aforó con buffer de fosfatos pH 7.2, y se analizó espectrofotométricamente a 265 nm. Lo anterior se realizó por triplicado y a una concentración final de 0.4 mg/mL. El procedimiento anterior se realizó igualmente para el día dos de análisis. Se calcularon los promedios, desviaciones estándar y coeficientes de variación para cada día de prueba, así como el coeficiente de variación global.

**2.4.4.2.4 Estabilidad.** Se preparó por triplicado una solución como se indica en el punto 2.4.4.2.3b con una concentración final de 0.4 mg/mL y se analizó espectrofotométricamente a 265 nm. Se calcularon los promedios de concentración y los porcentajes de recuperación a tiempo cero. Las muestras se almacenaron a temperatura ambiente por 24 h. Luego del tiempo de almacenaje las muestras se analizaron espectrofotométricamente y se registraron los resultados. Se calcularon los coeficientes de variación de los porcentajes de recuperación obtenidos en la etapa final e inicial.

**2.4.4.2.5 Selectividad.** La solución de referencia y la solución problema fueron preparadas como se indica en el inciso 2.4.4.2 y fueron analizadas espectrofotométricamente a 265 nm por separado.

**2.4.4.2.6 Influencia del filtro.** Se determinó comparando los resultados de seis datos de una solución de referencia de concentración igual a 1 mg/mL, filtrada y sin filtrar.

## **2.4.5 Perfiles de disolución**

En cada análisis se evaluaron seis comprimidos seleccionados al azar empleando el aparato de disolución tipo II de la USP (paletas) a  $37 \pm 0.5$  °C a 50 rpm.

### **2.4.5.1 Preparación del medio de disolución**

Debido a que el IB es prácticamente insoluble en pH ácido, la composición del medio de disolución fue de 900 mL de buffer de fosfatos pH  $7.2 \pm 0.05$ . El buffer se preparó como se describe a continuación:

En un matraz volumétrico de 1000 mL se mezclaron 250 mL de una solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M con 175 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 N y se llevó a volumen con agua desionizada.

Con el fin de eliminar las interferencias producidas por gases disueltos en el buffer preparado, éste se sometió a un proceso de desgasificación según el MGA 320 de la FEUM 10ª edición, como se indica a continuación:

El medio de disolución se calentó aproximadamente a 45 °C con agitación suave, posteriormente se pasó a través de un sistema de filtración al vacío con una membrana de nylon de 0.45 µm aplicando agitación vigorosa.

### **2.4.5.2 Muestreo y análisis**

Una vez estabilizado el medio de disolución a  $37 \pm 0.5$  °C a 50 rpm se colocó un comprimido en cada vaso y de inmediato se inició la rotación de las paletas a la velocidad especificada. Los intervalos de tiempos establecidos para el muestreo fueron a

la primera y segunda hora de análisis y posteriormente cada dos horas, hasta que la cantidad de IB liberada entre el penúltimo y el último punto de muestreo fuera similar.

En cada punto de muestreo se retiró una alícuota de 3 mL de una zona a una distancia media entre la superficie del medio y la parte superior de la paleta rotatoria y a no menos de 10 mm de la pared del vaso. Las alícuotas tomadas se filtraron con acrodiscos hidrofílicos de PVDF, de 0.45  $\mu\text{m}$  y el análisis se llevó a cabo por espectrofotometría UV-VIS a 265 nm.

No se realizó reposición del medio de disolución ya que se demostró que la cantidad total de alícuotas tomadas no excedía el 10% de la cantidad total de medio de disolución (900 mL) en cada vaso, como es establecido en la NOM-177-SSA1-1998. Se realizaron los cálculos correspondientes para determinar el porcentaje disuelto de IB, descritos en el apartado para pruebas de intercambiabilidad en la FEUM 10<sup>a</sup> edición.

#### **2.4.6 Análisis farmacéutico del medicamento de referencia**

Se realizó el estudio de liberación in vitro descrito en el inciso 2.4.5 así como las pruebas farmacotécnicas descritas en el inciso 2.4.3 para la marca Motrin® Retard 800 mg de Pfizer®. Los resultados obtenidos se compararon con los resultados de las formulaciones desarrolladas.

## **CAPÍTULO 3**

### **RESULTADOS**

#### **3.1 Análisis de materia prima**

Con el objetivo de buscar posibles interacciones fármaco–excipiente dentro de las formulaciones, se llevó a cabo un análisis de espectroscopia infrarroja por reflexión total atenuada (FTIR–ATR) de la materia prima individual y mezclas binarias entre el IB, los polímeros y demás excipientes.

Los espectros infrarrojos de la materia prima individual presentaron picos o bandas característicos correspondientes a los grupos funcionales de la estructura química de cada compuesto en particular, dichos espectros se muestran en las figuras 7 y 8. El IB presentó una banda intensa característica a  $1708\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento del grupo C=O del ácido carboxílico. En la región de  $2921\text{--}2868\text{ cm}^{-1}$  hay bandas correspondientes a los grupos metilos y metilenos. Aproximadamente a  $2954\text{ cm}^{-1}$  aparece una banda grande atribuida al grupo O–H del ácido carboxílico (Figura 7a).

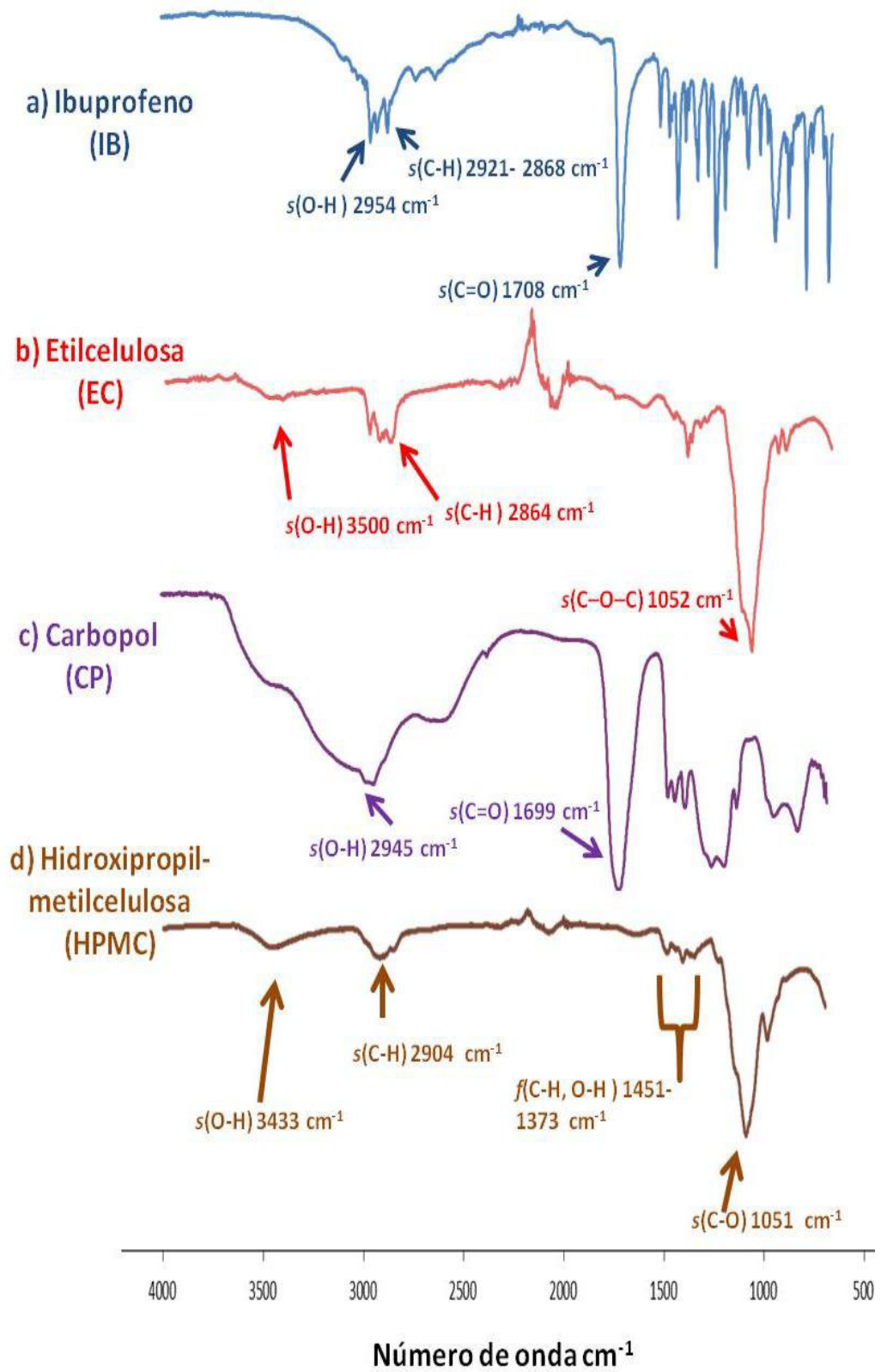


Figura 7. Espectro infrarrojo de ibuprofeno y polímeros

La EC presenta una banda de absorción característica a  $1052\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento  $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ . A  $2864\text{ cm}^{-1}$  aparecen bandas correspondientes al estiramiento C-H y aproximadamente a  $3500\text{ cm}^{-1}$  aparece una banda ancha propia del estiramiento O-H (Figura 7b). El espectro correspondiente al CP muestra una banda característica a  $1699\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a los numerosos grupos carbonilos presentes en la cadena. Un pico ancho correspondiente al estiramiento O-H del grupo hidroxilo se presenta a  $2945\text{ cm}^{-1}$  (Figura 7c). EL espectro de la HPMC presenta una banda de absorción aproximadamente a  $3433\text{ cm}^{-1}$  debida al estiramiento del grupo O-H, también aparece una banda a  $2904\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento C-H. Las bandas en torno a  $1451$  y  $1373\text{ cm}^{-1}$  se asignan a vibraciones de flexión de  $\text{CH}_2$  y O-H, respectivamente. La banda a  $1051\text{ cm}^{-1}$  es debida al estiramiento C-O (Figura 7d).

La figura 8 muestra el análisis infrarrojo de los excipientes utilizados dentro de las formulaciones. La CMC presenta un pico característico a  $3329\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento O-H. Los picos entre  $1426$  y  $1314\text{ cm}^{-1}$  están asociados con los enlaces C-H intermoleculares y la vibración de flexión del enlace O-H (Figura 8a). El espectro del EM muestra bandas a  $2915$  y  $2849\text{ cm}^{-1}$  asignadas a las vibraciones simétricas de los grupos metilenos de la cadena alifática. El pico a  $1574\text{ cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento C=O. La banda a  $1464\text{ cm}^{-1}$  es atribuida a la deformación de los grupos metilenos (Figura 8b). El TC presenta un pico intenso aproximadamente a  $1012\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la vibración del enlace Si-O. Se presenta también un pico a  $3675\text{ cm}^{-1}$  atribuido al estiramiento del enlace O-H (Figura 8c).

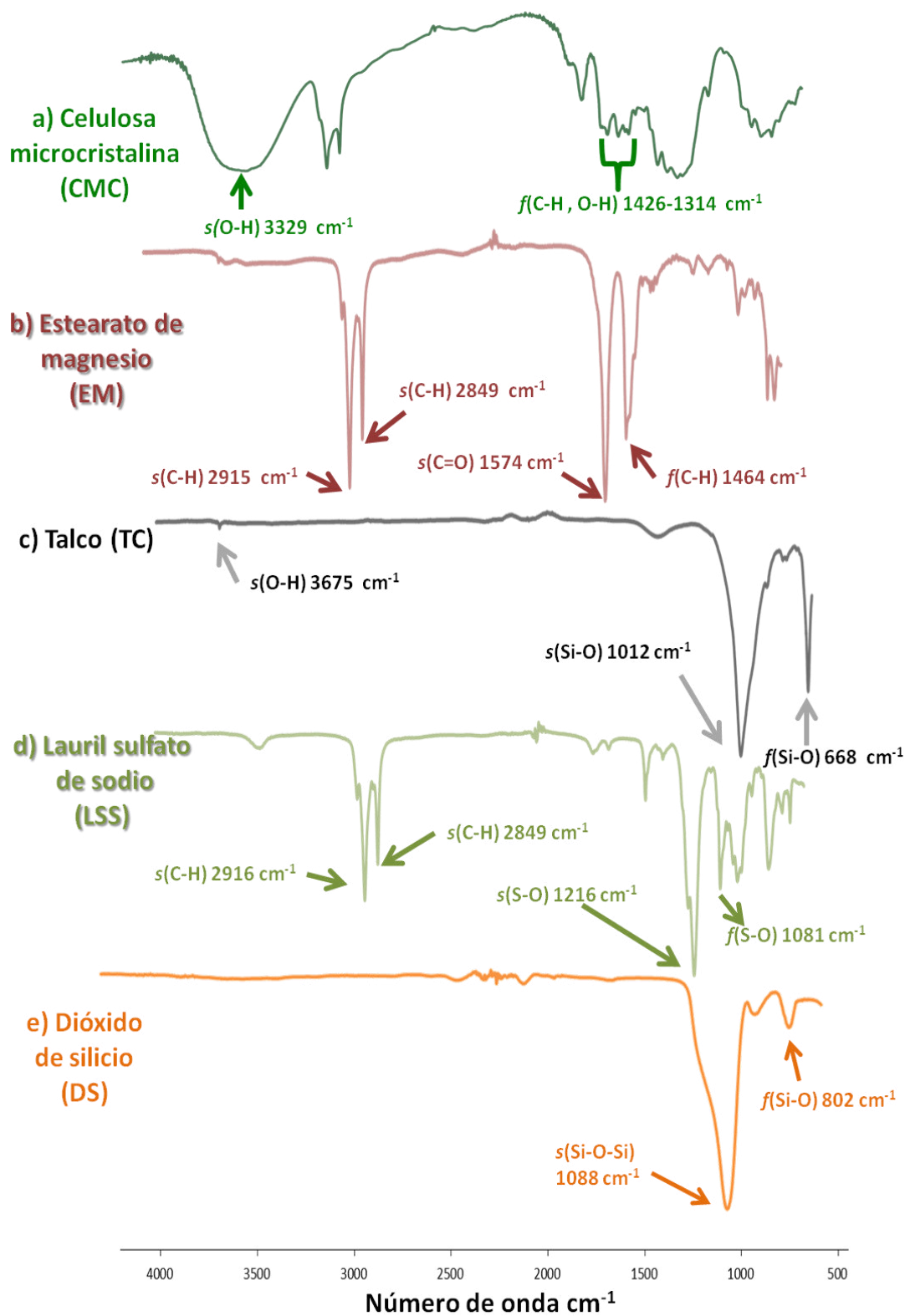
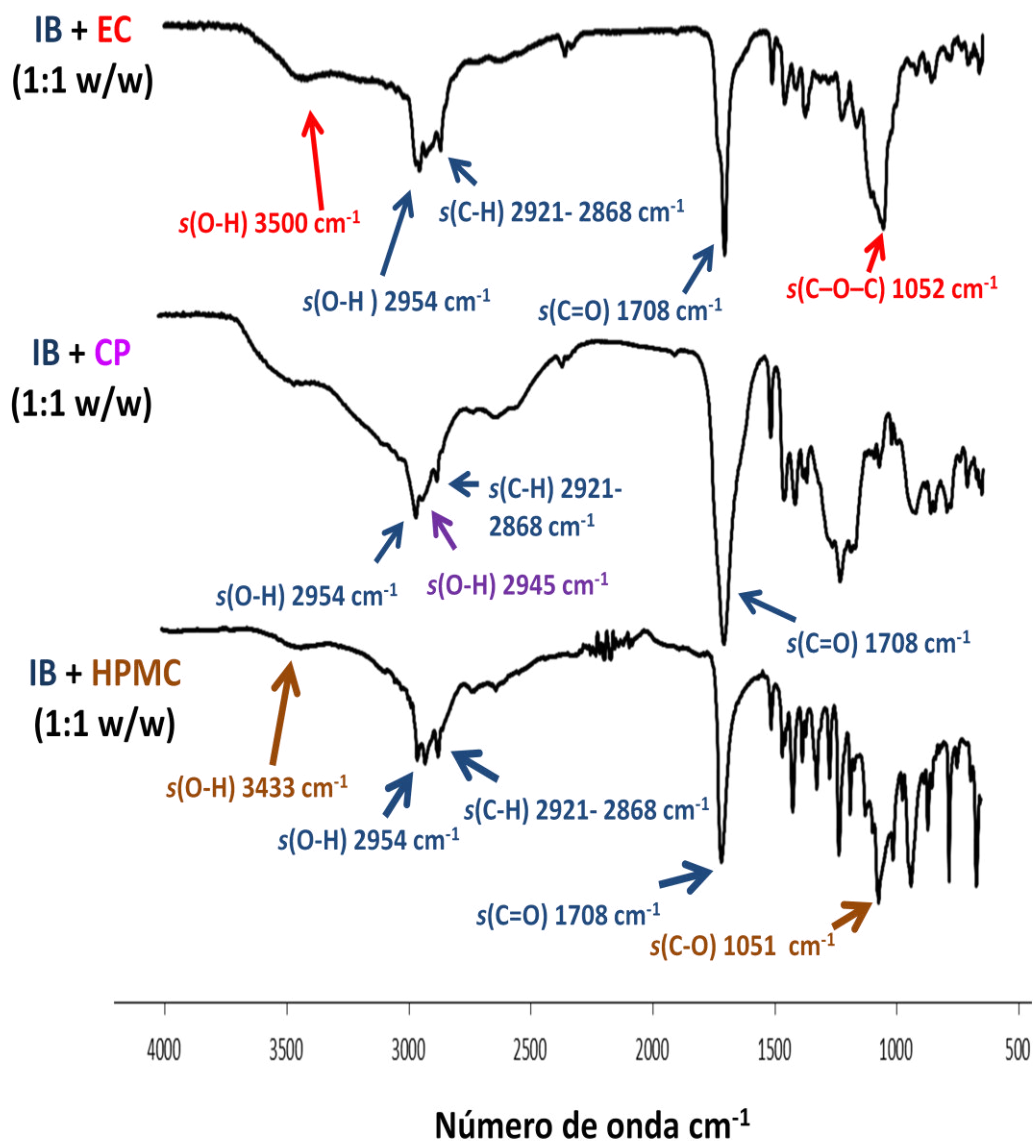


Figura 8. Espectro infrarrojo de excipientes

El espectro del LSS presenta bandas correspondientes a vibraciones de estiramiento y flexión, asimétricas a  $1216\text{ cm}^{-1}$  y simétricas a  $1081\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente (Figura 8d). El DS presenta una banda de absorción intensa a  $1088\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración del estiramiento simétrico del enlace Si–O–Si, la banda a  $802\text{ cm}^{-1}$  es asignada a la vibración del estiramiento asimétrico (Figura 8e).



**Figura 9. Espectro infrarrojo de ibuprofeno y polímeros (Mezclas binarias)**



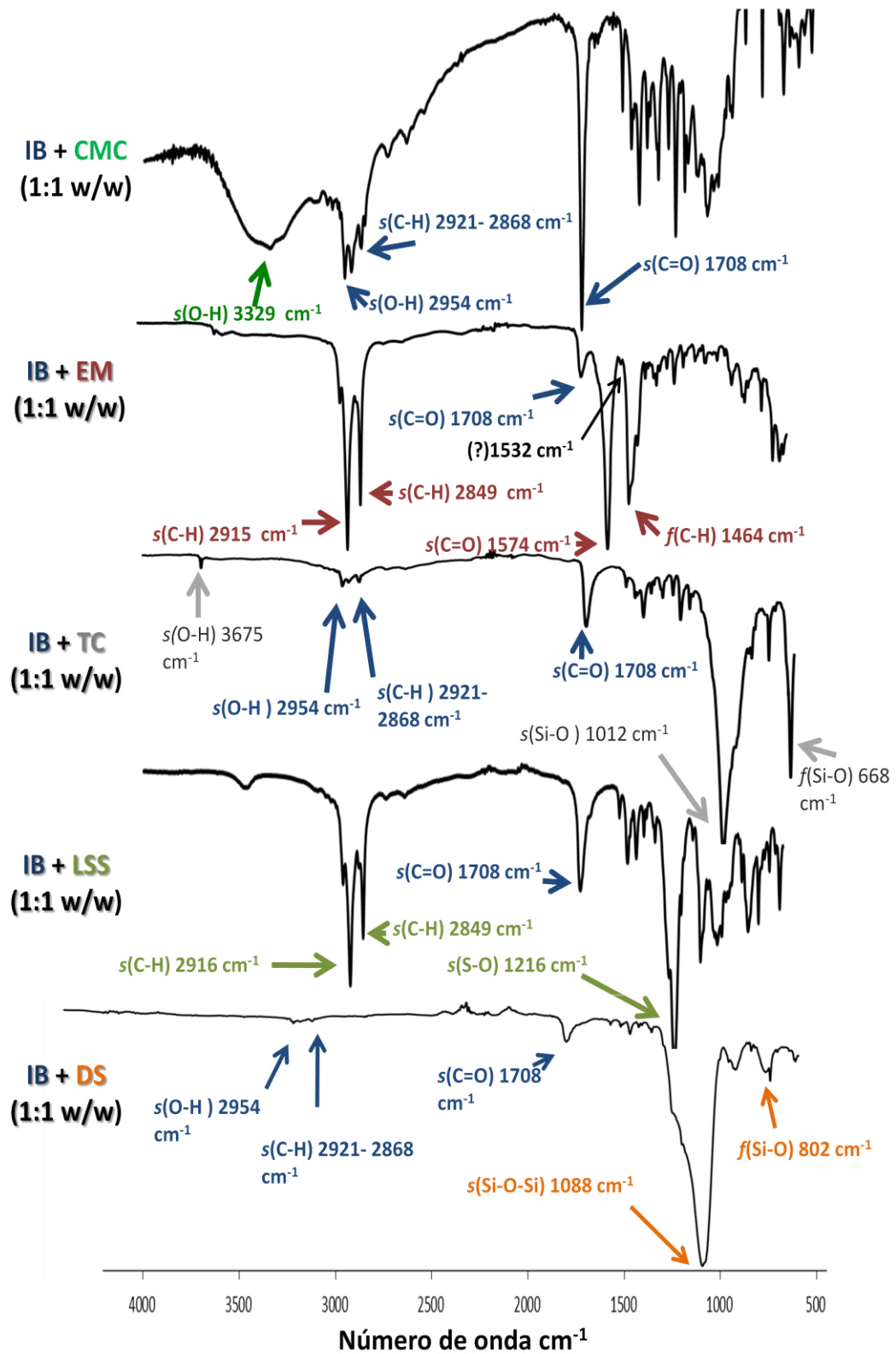


Figura 10. Espectro infrarrojo de ibuprofeno y excipientes (Mezclas binarias)

Los espectros infrarrojos correspondientes a las mezclas binarias entre el IB y los polímeros de uso farmacéutico se muestran en la figura 9. Dichos espectros presentan los picos característicos de los compuestos individuales.

En la figura 10 se muestran los espectros correspondientes a las mezclas binarias entre el IB y el resto de los excipientes. En todos los casos, los espectros presentaron los picos característicos de los compuestos individuales, a excepción de la mezcla entre IB y EM (Figura 10b), ya que el espectro correspondiente muestra cambios (reducción de la intensidad de la bandas de  $1708\text{ cm}^{-1}$  del IB, así como la aparición de una banda de baja intensidad a  $1532\text{ cm}^{-1}$ ) que sugieren una posible interacción.

### **3.2 Formulación**

La tabla 7 muestra la composición de los comprimidos matriciales que se elaboraron, las cantidades son expresadas como el porcentaje de cada excipiente en base al peso total del comprimido.

La tabla 8 muestra los resultados de la inspección visual de las formulaciones desarrolladas, cuyos criterios de aceptación fueron comprimidos lisos, brillantes y uniformes para cada lote elaborado.

Algunos de los defectos observados en la manufactura de los comprimidos se muestran en la figura 11, entre los cuales se encuentra el “sticking” un fenómeno que se define como el estampado de los polvos en las caras de los punzones, el “capping” que se presenta como el desprendimiento de alguna de las caras de los comprimidos y el

“laminado” el cual se refiere a la fragmentación del comprimido, dichos fenómenos son comunes e indeseables durante los procesos de producción en la industria farmacéutica.



**Figura 11. Defectos en la manufactura de los comprimidos.**  
A. sticking. B. capping. C. laminación.

**Tabla 7**  
**Composición de los comprimidos matriciales elaborados**  
**(% del peso total)**

Formulación	Materia Prima								
	IB	CP	HPMC	EC	CMC	LSS	EM	TC	DS
H1	63.25	-	20	-	15	0.25	0.5	1	-
H2	44.5	1	30	-	20	0.5	0.5	2.5	1
H3	49.5	1	15	-	30	0.5	0.5	2.5	1
H4	54.5	1	10	-	30	0.5	0.5	2.5	1
E1	57	-	-	20	15	0.5	1	5	-
E2	63.25	-	-	20	15	0.25	0.5	1	-
E3	44.5	1	-	30	20	0.5	0.5	2.5	1
E4	44.5	1	-	20	30	0.5	0.5	2.5	1
C1	60.5	5	-	-	30	0.5	0.5	2.5	1
C2	59	5	-	-	30	0.5	0.5	5	-
C3	59	6.5	-	-	30	0.5	0.5	2.5	1
C4	57.5	8	-	-	30	0.5	0.5	2.5	1
C5	72.25	10	-	-	15	0.25	0.5	2	-
C6	68.5	10	-	-	15	0.5	1	5	-
C7	55.5	10	-	-	30	0.5	0.5	2.5	1
CH2	57	5	10	-	23	1	0.5	2.5	1
EH3	57	-	5	10	23	1	0.5	2.5	1

IB= Ibuprofeno; CP=Carbopol® 971P; HPMC=Hidroxiopropilmetilcelulosa; EC=Etilcelulosa; CMC=Celulosa microcristalina; LSS= Lauril sulfato de sodio; EM= Estearato de Magnesio; TC=Talco; DS= Dióxido de silicio; H= formulaciones con HPMC como polímero principal; E= formulaciones con EC como polímero principal; C= formulaciones con CP; CH= formulación con CP y HPMC; EH= formulación con EC y HPMC

**Tabla 8**  
**Inspección visual de los comprimidos desarrollados**

Formulación	Aspecto			Criterio de aceptación (Comprimidos lisos y uniformes)
	Sticking	Capping	Laminación	
H1	X			No cumple
H2				Cumple
H3				Cumple
H4				Cumple
E1	X	X		No cumple
E2	X		X	No cumple
E3				Cumple
E4				Cumple
C1				Cumple
C2	X			No cumple
C3				Cumple
C4				Cumple
C5				Cumple
C6				Cumple
C7				Cumple
CH2				Cumple
EH3				Cumple

Los lotes de comprimidos matriciales que cumplieron con el criterio de inspección visual se evaluaron con las pruebas farmacotécnicas correspondientes.

### 3.3 Pruebas farmacotécnicas

La tabla 9 muestra los resultados del análisis de uniformidad de peso según la USP 33 NF 28, la cual establece dos criterios de aceptación para comprimidos con peso >342 mg. El primer criterio señala que los pesos de dos comprimidos no deben desviarse en  $\pm 5\%$  del peso promedio y el segundo criterio que ningún comprimido difiera en  $\pm 10\%$  del peso promedio. Lo anterior considerando el peso promedio de 20 comprimidos de cada lote seleccionados al azar.

**Tabla 9**  
**Análisis de uniformidad de peso**

Formulación	Peso (mg) n=20				<sup>a</sup> Criterio de aceptación uno n=20 Peso promedio±5%	<sup>b</sup> Criterio de aceptación dos n=20 Peso promedio±10%	Resultado
	Menor	Variación (%)	Mayor	Variación (%)			
H2	872.9	1.46	892.8	0.77	885.92±44.29	885.92±88.59	Cumple
H3	789.3	2.17	820.4	1.68	806.81±40.34	806.81±80.68	Cumple
H4	726.0	0.62	736.8	0.85	730.56±36.52	730.56±73.05	Cumple
E3	875.9	1.49	906.6	1.95	889.20±44.46	889.20±88.92	Cumple
E4	880.5	1.33	904.8	1.38	892.44±44.62	892.44±89.24	Cumple
C1	626.8	2.75	653.1	1.33	644.57±32.22	644.57±64.44	Cumple
C3	661.2	1.60	684.8	1.90	671.97±33.59	671.97±67.19	Cumple
C4	682.7	1.62	714.2	2.91	693.97±34.69	693.97±69.38	Cumple
C5	487.0	10.60	568.2	4.24	545.07±27.25	545.07±54.50	No cumple
C6	553.1	6.31	621.4	5.20	590.35±29.51	590.35±59.03	No cumple
C7	706.5	1.76	731.5	1.71	719.19±35.95	719.19±71.90	Cumple
CH2	686.2	1.90	708.4	1.27	699.49±34.97	699.49±69.84	Cumple
EH3	693.5	1.78	713.3	1.01	706.10±35.30	706.10±70.60	Cumple

n= Número de comprimidos; (a): Los pesos de 2 comprimidos no se desvían en ±5% del peso promedio; (b): Ningún comprimido difiere en ±10% del peso promedio.

Los resultados del análisis de uniformidad de peso muestran que las formulaciones C5 y C6 no cumplen con la prueba al tener una variación de peso fuera de los rangos especificados. Cuatro comprimidos de la formulación C6 tuvieron una variación de peso por debajo del mínimo permitido (peso promedio -5%) y un comprimido con un peso por arriba del máximo permitido (peso promedio +5%). Con cinco comprimidos fuera del rango establecido en el primer criterio farmacopeico para uniformidad de peso, la formulación C6 no cumple con el requisito para este análisis. En

el caso de la formulación C5, un comprimido tiene un peso por debajo del mínimo permitido establecido en el segundo criterio farmacopeico (peso promedio -10%) con lo cual esta formulación no cumple con el requisito farmacopeico. Dichos resultados se desglosan en la tabla 10.

**Tabla 10**  
**Análisis de uniformidad de peso para las formulaciones C5 y C6**

<b>Formulación C5</b>		<b>Formulación C6</b>	
<b>Comprimido</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Comprimido</b>	<b>Peso (mg)</b>
1	555	1	594.6
2	567	2	553.1*
3	558	3	589.7
4	566	4	557.4*
5	554	5	561.3
6	520	6	586.2
7	561	7	560.5*
8	487*	8	580.2
9	560	9	621.4**
10	519	10	614.3
11	568.2	11	612.4
12	534.5	12	582.8
13	545.5	13	608.5
14	548.3	14	584.4
15	549.3	15	611.2
16	540.5	16	619.4*
17	559.8	17	594.5
18	532.6	18	600.3
19	521.6	19	594.9
20	554.2	20	579.9
<b>Peso promedio</b>	545.07	<b>Peso promedio</b>	590.35
<b>10% del peso promedio</b>	54.50	<b>5% del peso promedio</b>	29.51
<b>Peso promedio +10% (Peso máximo permitido)</b>	599.57	<b>Peso promedio +5% (Peso máximo permitido)</b>	619.86
<b>Peso promedio -10% (Peso mínimo permitido)</b>	490.56	<b>Peso promedio -5% (Peso mínimo permitido)</b>	560.83
<p>*El peso del comprimido se encuentra por debajo del peso mínimo permitido. ** El peso del comprimido se encuentra por arriba del peso máximo permitido.</p>			

La tabla 11 muestra los resultados del análisis de espesor y dureza de las formulaciones que cumplieron con el análisis de uniformidad de peso. Un bajo CV muestra uniformidad en el espesor y dureza durante la producción de los lotes obtenidos.

**Tabla 11**  
**Resultados de espesor y dureza**

Formulación	Espesor (mm) n=20		Dureza (kp) n=20	
	(Prom±D.S.)	%CV	(Prom±D.S.)	%CV
H2	7.42±0.03	0.45	16.22±0.45	2.79
H3	6.64±0.05	0.77	18.95±0.57	3.05
H4	6.07±0.02	0.38	16.58±0.47	2.89
E3	7.52±0.07	0.97	23.17±0.79	3.42
E4	7.33±0.05	0.69	26.77±1.23	4.61
C1	5.44±0.03	0.69	17.68±0.55	3.13
C3	5.62±0.04	0.73	19.06±0.55	2.90
C4	5.73±0.05	0.92	21.66±1.08	4.99
C7	5.87±0.05	0.86	24.58±0.78	3.21
CH2	6.11±0.03	0.64	13.90±0.69	4.98
EH3	6.01±0.04	0.72	14.68±0.36	2.46

n= Número de comprimidos; Prom±D.S.= Promedio ± Desviación estándar; CV= Coeficiente de variación; kp= Kilopondio, kilogramo-fuerza

La tabla 12 muestra los resultados de la prueba de friabilidad en donde el criterio farmacopeico preestablecido para la aceptación del lote es que los comprimidos no pierdan más del 1% del peso promedio al final de la prueba.

Los resultados del ensayo de contenido de ibuprofeno expresados en % y miligramos por comprimido se muestran en la tabla 13. El criterio de aceptación farmacopeico establece que los comprimidos deben contener no menos de 90% y no más de 110% de IB.

**Tabla 12**  
**Resultados de la prueba de friabilidad**

<b>Formulación</b>	<b>Pérdida de peso (%) n=10</b>	<b>Criterio de aceptación (Los comprimidos no deben perder más del 1% del peso promedio)</b>
H2	0.48	Cumple
H3	0.26	Cumple
H4	0.24	Cumple
E3	0.35	Cumple
E4	0.23	Cumple
C1	0.24	Cumple
C3	0.15	Cumple
C4	0.17	Cumple
C7	0.12	Cumple
CH2	0.30	Cumple
EH3	0.40	Cumple

n= Número de comprimidos

**Tabla 13**  
**Resultados del ensayo de contenido**

<b>Formulación</b>	<b>% de IB</b>	<b>mg/comprimido</b>	<b>Criterio de aceptación (entre 90 y 110% de IB)</b>
H2	101.62	406.48	Cumple
H3	101.23	404.92	Cumple
H4	107.48	429.92	Cumple
E3	101.07	404.28	Cumple
E4	101.45	405.80	Cumple
C1	102.56	410.24	Cumple
C3	98.90	395.60	Cumple
C4	104.71	418.84	Cumple
C7	104.34	417.36	Cumple
CH2	104.36	417.44	Cumple
EH3	102.56	410.24	Cumple



La tabla 14 muestra los resultados del análisis de uniformidad de dosis demostrada por la variación de masa de los comprimidos. A partir de la valoración del contenido de 10 comprimidos seleccionados al azar, su peso promedio, y la desviación estándar del contenido individual estimado de IB en los mismos, se calculó un valor de aceptación al multiplicar la desviación estándar por una constante preestablecida según la USP 33 NF 28. El criterio establece que el valor de aceptación calculado debe ser  $\leq 15$  para cumplir con la prueba, en este caso todos los comprimidos cumplieron con el requisito.

**Tabla 14**  
**Uniformidad de dosis (por variación de masa)**

<b>Formulación</b>	<b>Peso promedio (mg) n=10</b>	<b>Ensayo de contenido<sup>a</sup> (%) n=10</b>	<b>D.S.<sup>b</sup> n=10</b>	<b>Valor de aceptación (K<sup>c</sup> x D.S.)</b>	<b>Criterio de aceptación (Valor de aceptación <math>\leq 15.0</math>)</b>
H2	888.61	101.62	0.68	1.63	Cumple
H3	805.82	101.23	0.55	1.32	Cumple
H4	729.77	107.48	0.51	1.22	Cumple
E3	893.30	101.07	0.79	1.89	Cumple
E4	893.52	101.45	0.61	1.46	Cumple
C1	646.84	102.56	1.36	3.26	Cumple
C3	671.64	98.90	0.81	1.94	Cumple
C4	696.80	104.71	1.10	2.64	Cumple
C7	721.26	104.34	0.91	2.18	Cumple
CH2	700.27	104.36	0.69	1.66	Cumple
EH3	705.12	102.56	0.73	1.75	Cumple

a) Los comprimidos deben contener no menos de 90% y no más de 110% de ibuprofeno

b) Desviación estándar del contenido individual estimado de ibuprofeno en 10 comprimidos.

c) K= Constante de aceptabilidad para 10 comprimidos=2.4

### 3.4 Validación del método analítico

La validación del método analítico tanto para el sistema como para el método se llevó a cabo en un rango de concentración de 0.06 a 0.6 mg/mL de principio activo.

#### 3.4.1 Validación del sistema

##### 3.4.1.1 Linealidad

La tabla 15 muestra las concentraciones utilizadas para la curva de calibración realizada por duplicado y las absorbancias obtenidas como respuesta en el análisis por espectrofotometría UV-VIS a 265 nm. También se muestra el valor de absorbancia calculado a partir de la ecuación de la recta de la curva de calibración.

**Tabla 15**  
**Análisis de linealidad del sistema**

<b>Concentración mg/mL (x)</b>	<b>Absorbancia (y)</b>	<b>Producto de la concentración por la absorbancia (xy)</b>	<b>Absorbancia calculada (yc)</b>	<b>Residuos de la absorbancia (y-yc)</b>
0.06	0.1052	0.0063	0.1095	-0.0043
0.06	0.1048	0.0062	0.1095	-0.0047
0.1	0.1825	0.0182	0.1799	0.0025
0.1	0.1786	0.0178	0.1799	-0.0013
0.2	0.3582	0.0716	0.3560	0.0021
0.2	0.3630	0.0726	0.3560	0.0069
0.4	0.7088	0.2835	0.7082	0.0005
0.4	0.7118	0.2847	0.7082	0.0035
0.6	1.0600	0.6360	1.0603	-0.0003
0.6	1.0558	0.6334	1.0603	-0.0045

Se calcularon los siguientes datos estadísticos a partir de los valores anteriores:

$$n=10$$

$$\sum y = 0.1052 + \dots + 1.0558 = 4.8287$$

$$\sum x = 0.06 + \dots + 0.6 = 2.72$$

$$\sum x^2 = (0.06)^2 + \dots + (0.6)^2 = 1.1472$$

$$\sum y^2 = (0.1052)^2 + \dots + (1.0558)^2 = 3.5947$$

$$\sum (xy) = (0.06 \times 0.1052) + \dots + (0.6 \times 1.0558) = 2.0306$$

$$r^2 = \frac{[(n \sum xy) - (\sum x \sum y)]^2}{[(n \sum x^2) - (\sum x)^2] [(n \sum y^2) - (\sum y)^2]} = \frac{[(10(2.0306)) - (2.72(4.8287))]^2}{[(10(1.1472)) - 2.72^2] [(10(3.5947)) - 4.8287^2]} = 0.9998$$

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n} = \frac{4.8287}{10} = 0.4828$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum (y - y_c)^2}{n - 2}} = \sqrt{\frac{\sum (0.1052 - 0.1095)^2 + \dots + (1.0558 - 1.0603)^2}{10 - 2}} = 0.0041$$

$$CV = \frac{S_{y/x}}{\bar{y}} \times 100 = \frac{0.0041}{0.4828} \times 100 = 0.85$$

Donde:

n = Número de diluciones

$r^2$  = Coeficiente de regresión

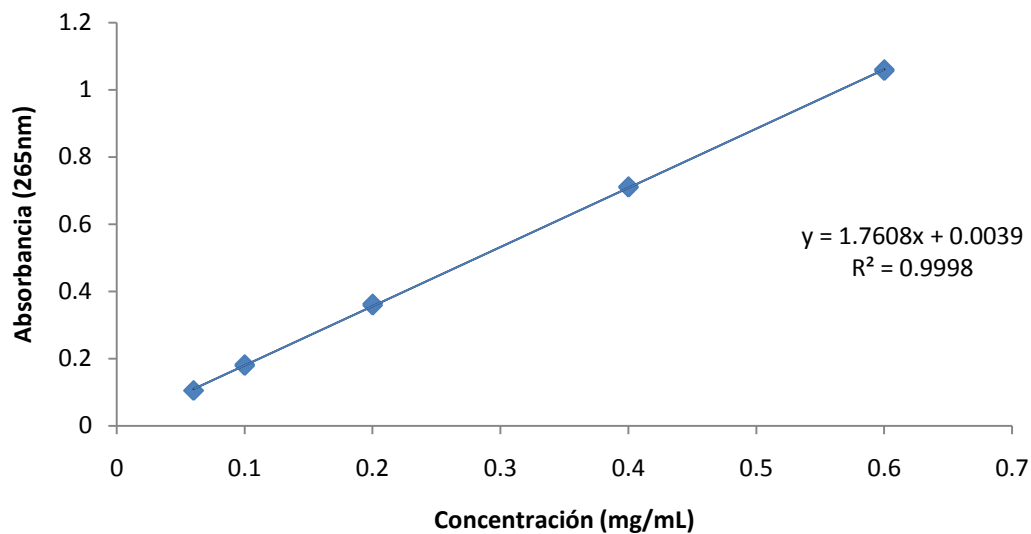
$\bar{y}$  = Media de los datos en y (absorbancia)

$S_{y/x}$  = Error relativo debido a la regresión

CV = Coeficiente de variación (%)

La figura 12 muestra el gráfico correspondiente a la curva de regresión ajustada para la linealidad del sistema así como la ecuación de la recta y el coeficiente de regresión arrojado por el software. La tabla 16 muestra el resumen de los datos

obtenidos para la linealidad del sistema y los correspondientes criterios de aceptación para cada punto.



**Figura 12. Curva de regresión ajustada para la linealidad del sistema**

**Tabla 16  
Resumen del análisis de linealidad del sistema**

<b>Dato estadístico</b>	<b>Resultado</b>	<b>Criterios de aceptación</b>	<b>Resultado</b>
Coeficiente de regresión ( $r^2$ )	0.9998	$\geq 0.99$	Cumple
Error relativo debido a la regresión ( $S_{v/x}$ )	0.41%	$\leq 2\%$	Cumple
Coeficiente de variación (%)	0.85%	$\leq 2\%$	Cumple

### 3.4.1.2 Precisión

La tabla 17 muestra los datos de concentración utilizados junto con las absorbancias obtenidas y el factor de respuesta calculado en cada nivel de concentración a partir de los datos de linealidad del sistema.

**Tabla 17**  
**Análisis de precisión del sistema**

Concentración mg/mL (x)	Absorbancia (y)	Factor de respuesta (f)
0.06	0.1052	1.7533
0.06	0.1048	1.7466
0.1	0.1825	1.8250
0.1	0.1786	1.7860
0.2	0.3582	1.7910
0.2	0.363	1.8150
0.4	0.7088	1.7720
0.4	0.7118	1.7795
0.6	1.0600	1.7666
0.6	1.0558	1.7596

$$n=10$$

$$f = \frac{\text{Absorbancia}(y_1)}{\text{Concentracion}(x_1)}$$

$$\sum f = 1.7533 + \dots + 1.7596 = 17.7948$$

$$\sum f^2 = 1.7533^2 + \dots + 1.7596^2 = 31.6714$$

$$\bar{f} = \frac{\sum f}{n} = \frac{(1.7533 + \dots + 1.7596)}{10} = 1.7794$$

$$D.S. = \sqrt{\frac{(\sum f^2) - n(\bar{f})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{(1.7533^2 + \dots + 1.7596^2) - 10(1.7794^2)}{10-1}} = 0.0255$$

$$CV = \frac{S}{\bar{f}} \times 100 = \frac{0.0255}{1.7794} \times 100 = 1.43$$

Donde:

n = Número de diluciones

f = Factor de respuesta

$\bar{f}$  = Media de los datos de factor de respuesta

D.S. = Desviación estándar

CV= Coeficiente de variación (%)

La tabla 18 muestra el resumen de los datos obtenidos para la linealidad del sistema y los correspondientes criterios de aceptación para cada punto.

**Tabla 18**  
**Resumen del análisis de precisión del sistema**

<b>Dato estadístico</b>	<b>Resultado</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Resultado</b>
Coeficiente de variación del factor de respuesta (%)	1.43%	$\leq 2\%$	Cumple

### **3.4.2 Validación del método**

#### **3.4.2.1 Linealidad**

La tabla 19 muestra las concentraciones utilizadas para la curva de calibración realizada por triplicado así como las absorbancias obtenidas de las concentraciones recuperadas como respuesta en el análisis por espectrofotometría UV-VIS a 265 nm. También se muestra el valor de absorbancia calculado a partir de la ecuación de la recta de la curva de calibración.

**Tabla 19**  
**Análisis de linealidad del método**

Concentración mg/mL (x)	Absorbancia (y)	Producto de la concentración por la absorbancia (xy)	Absorbancia calculada (yc)	Residuos de la absorbancia (y-yc)
0.06	0.1204	0.0072	0.1191	0.0012
0.06	0.1220	0.0073	0.1191	0.0028
0.06	0.1218	0.0073	0.1191	0.0026
0.1	0.1925	0.0192	0.1906	0.0019
0.1	0.1922	0.0192	0.1906	0.0016
0.1	0.1919	0.0191	0.1906	0.0013
0.2	0.3694	0.0738	0.3692	0.0002
0.2	0.3705	0.0741	0.3692	0.0013
0.2	0.3709	0.0741	0.3692	0.0017
0.4	0.7146	0.2858	0.7264	-0.0118
0.4	0.7154	0.2861	0.7264	-0.0110
0.4	0.7168	0.2867	0.7264	-0.0096
0.6	1.0892	0.6535	1.0836	0.0056
0.6	1.0912	0.6547	1.0836	0.0076
0.6	1.0910	0.6546	1.0836	0.0074

$$n=15$$

$$\sum y = 0.1204 + \dots + 1.0910 = 7.4698$$

$$\sum x = 0.06 + \dots + 0.6 = 4.0800$$

$$\sum x^2 = (0.06)^2 + \dots + (0.6)^2 = 1.7208$$

$$r^2 = \frac{[(n\sum xy) - (\sum x\sum y)]^2}{[(n\sum x^2) - (\sum x)^2][n\sum y^2 - (\sum y)^2]} = \frac{[(15(3.1232)) - (4.0800(7.4698))]^2}{[(15(1.7208)) - 4.0800^2][15(5.6699) - 7.4698^2]} = 0.9997$$

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n} = \frac{7.4698}{15} = 0.4979$$

$$\sum y^2 = (0.1204)^2 + \dots + (1.0910)^2 = 5.6699$$

$$\sum (xy) = (0.06 \times 0.1204) + \dots + (0.6 \times 1.0910) = 3.1232$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum (y - yc)^2}{n - 2}} = \sqrt{\frac{\sum (0.1204 - 0.1191)^2 + \dots + (1.0910 - 1.0836)^2}{15 - 2}} = 0.0063$$

Donde:

$n$  = Número de diluciones

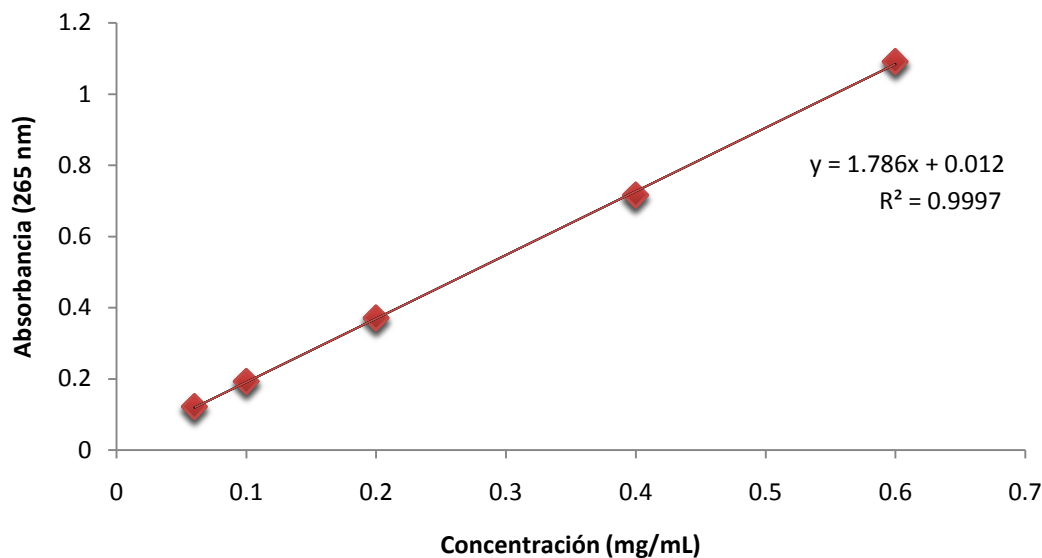
$r^2$  = Coeficiente de regresión

$\bar{y}$  = Media de los datos en  $y$  (absorbancia)

$S_{y/x}$  = Error relativo debido a la regresión

La figura 13 muestra el gráfico correspondiente a la curva de regresión ajustada para la linealidad del método así como la ecuación de la recta y el coeficiente de regresión arrojado por el software.

La tabla 20 muestra el resumen de los datos obtenidos para la linealidad del método y los correspondientes criterios de aceptación para cada punto.



**Figura 13. Curva de regresión ajustada para la linealidad del método**



**Tabla 20**  
**Resumen del análisis de linealidad del método**

Dato estadístico	Resultado	Criterios de aceptación	Resultado
<b>Coefficiente de regresión (<math>r^2</math>)</b>	0.9997	$\geq 0.99$	Cumple
<b>Error relativo debido a la regresión (<math>S_{y/x}</math>)</b>	0.63%	$\leq 3\%$	Cumple

### 3.4.2.2 Exactitud

La tabla 21 muestra las concentraciones y porcentajes de recuperación así como el promedio y la variación respecto a la cantidad nominal para cada nivel de concentración empleando los datos obtenidos a partir del análisis de linealidad del método.

**Tabla 21**  
**Análisis de exactitud del método**

Concentración mg/mL (x)	Concentración recuperada mg/mL	% de recuperación (r)	Promedio de % de recuperación	% de variación	Promedio de % de variación
<b>0.06</b>	0.0606	101.1571	102.0903	1.1571	2.0903
<b>0.06</b>	0.0615	102.6502		2.6502	
<b>0.06</b>	0.0614	102.4636		2.4636	
<b>0.1</b>	0.1010	101.0638	100.8958	1.0638	0.8958
<b>0.1</b>	0.1008	100.8958		0.8958	
<b>0.1</b>	0.1007	100.7278		0.7278	
<b>0.2</b>	0.2001	100.0559	100.2986	0.0559	0.2986
<b>0.2</b>	0.2007	100.3639		0.3639	
<b>0.2</b>	0.2009	100.4759		0.4759	
<b>0.4</b>	0.3933	98.3482	98.4882	1.6517	1.5117
<b>0.4</b>	0.3938	98.4602		1.5397	
<b>0.4</b>	0.3946	98.6562		1.3437	
<b>0.6</b>	0.6031	100.5225	100.6407	0.5225	0.6407
<b>0.6</b>	0.6042	100.7092		0.7092	
<b>0.6</b>	0.6041	100.6905		0.6905	

### 3.4.2.3 Precisión

**3.4.2.3.1 Repetibilidad.** Se calculó el coeficiente de variación global a partir del promedio y desviación estándar de los porcentajes de recuperación de los datos de linealidad:

$$\sum r = 101.1571 + \dots + 100.6905 = 1507.2415$$

$$\sum r^2 = (101.1571)^2 + \dots + (100.6905)^2 = 151473.718$$

$$\bar{r} = \frac{\sum r}{n} = \frac{1507.2415}{15} = 100.4827$$

$$D.S. = \sqrt{\frac{(n \sum r^2) - (\sum r)^2}{n(n-1)}} = \sqrt{\frac{(15(151473.718)) - (1507.2415)^2}{15(15-1)}} = 1.2512$$

$$CV = \frac{D.S.}{\bar{r}} \times 100 = \frac{1.2512}{100.4827} \times 100 = 1.2452$$

Donde:

n = Número de diluciones

r = % de recuperación

$\bar{r}$  = Media de los datos en r (% de recuperación)

D.S.= Desviación estándar

CV= Coeficiente de variación

La tabla 22 muestra el resumen de los resultados obtenidos para la exactitud y repetibilidad del método y los correspondientes criterios de aceptación para cada punto.

**Tabla 22**  
**Resumen del análisis de exactitud y repetibilidad del método**

Dato estadístico	Resultado	Criterios de aceptación	Resultado
Promedio del % de variación en cada punto	<3%	≤3%	Cumple
CV global del % de recobro	1.24%	≤3%	Cumple

**3.4.2.3.2 Reproducibilidad intralaboratorio.** La tabla 23 muestra los resultados de las concentraciones recuperadas y los porcentajes de recuperación para los días uno y dos de análisis.

**Tabla 23**  
**Análisis de reproducibilidad**

Día uno		
Concentración (mg/mL)	Concentración recuperada (mg/mL)	% de recuperación (r)
0.4	0.3944	98.6002
0.4	0.3966	99.1601
0.4	0.4002	100.0559
Día dos		
0.4	0.3987	99.6780
0.4	0.3964	99.1181
0.4	0.4071	101.7917

$$n=6$$

$$\sum r = 98.6002 + \dots + 101.7917 = 598.4042$$

$$\sum r^2 = (98.6002)^2 + \dots + (101.7917)^2 = 59687.6105$$

$$\bar{r} = \frac{\sum r}{n} = \frac{598.4042}{6} = 99.7340$$

$$D.S. = \sqrt{\frac{(n \sum r^2) - (\sum r)^2}{n(n-1)}} = \sqrt{\frac{(6(59687.6105)) - (598.4042)^2}{6(6-1)}} = 1.1256$$

$$CV = \frac{D.S.}{\bar{r}} \times 100 = \frac{1.1256}{99.7340} \times 100 = 1.1286$$

Donde:

n = Número de diluciones

r = % de recuperación

$\bar{r}$  = Media de los datos en r (% de recuperación)

D.S. = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación global

### 3.4.2.4 Estabilidad

La tabla 24 muestra los resultados de las concentraciones recuperadas y los % de recuperación a las cero y 24 horas.

**Tabla 24**  
**Análisis de estabilidad**

Cero horas		
Concentración (mg/mL)	Concentración recuperada (mg/mL)	% de recuperación (r)
0.4	0.3987	99.6780
0.4	0.3964	99.1181
0.4	0.4071	101.7917
24 horas		
0.4	0.4077	101.9316
0.4	0.4057	101.4417
0.4	0.4078	101.9596

$$n=6$$

$$\sum r = 99.6780 + \dots + 101.9596 = 605.9210$$

$$\sum r^2 = (99.6780)^2 + \dots + (101.9596)^2 = 61197.9526$$

$$\bar{r} = \frac{\sum r}{n} = \frac{605.9210}{6} = 100.9868$$

$$D.S. = \sqrt{\frac{(n \sum r^2) - (\sum r)^2}{n(n-1)}} = \sqrt{\frac{(61197.9526) - (605.9210)^2}{6(6-1)}} = 1.2568$$

$$CV = \frac{DS}{\bar{r}} \times 100 = \frac{1.2568}{100.9868} \times 100 = 1.2445$$

Donde:

n = Número de diluciones

r = % de recobro

$\bar{r}$  = Media de los datos en r (% de recobro)

D.S.= Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación global

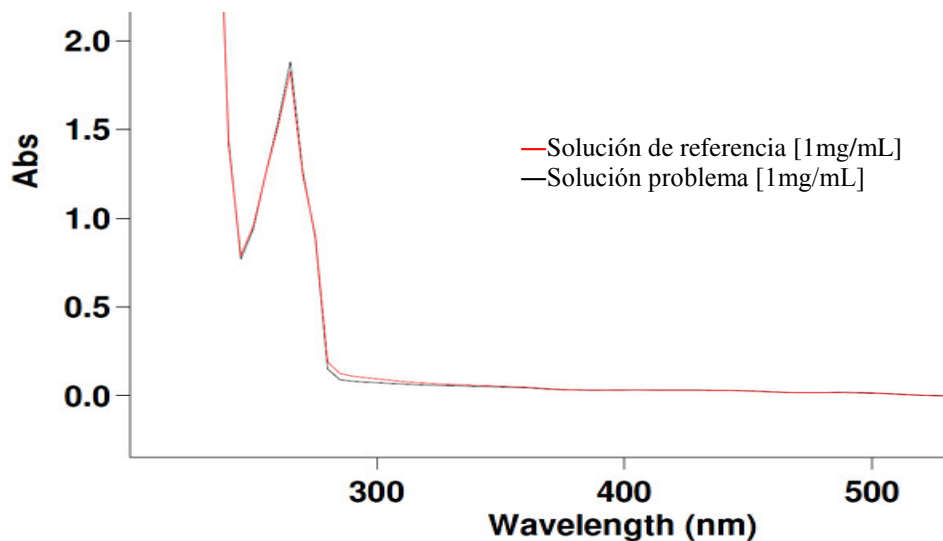
La tabla 25 muestra el resumen de los resultados obtenidos para la reproducibilidad y estabilidad del método y los correspondientes criterios de aceptación para cada punto.

**Tabla 25**  
**Resumen del análisis de reproducibilidad y estabilidad**

Dato estadístico	Resultado	Criterios de aceptación	Resultado
CV global del % de recuperación (reproducibilidad)	1.12%	$\leq 3\%$	Cumple
CV global del % de recuperación (estabilidad)	1.24%	$\leq 3\%$	Cumple

#### 3.4.2.5 Selectividad

La figura 15 muestra los espectros de absorción UV–VIS a 265 nm de la solución de referencia y la solución a partir de la muestra problema.



**Figura 14. Espectros de absorción de la solución de referencia y la solución problema del medicamento de prueba.**

### 3.4.2.6 Influencia del filtro

La tabla 26 muestra los resultados de la influencia del filtro en seis soluciones de concentración conocida, filtrada y sin filtrar, así como los % de recuperación en cada punto y la diferencia entre el % de recuperación de las soluciones sin filtrar (100% de recuperación) y las soluciones filtradas.

**Tabla 26**  
**Análisis de la influencia del filtro**

Concentración (mg/mL)	Absorbancia (265 nm)		% Recuperado	Promedio del % recuperado	Diferencia con el 100%	Promedio las diferencias
	Solución sin filtrar	Solución filtrada				
1	1.7862	1.7594	98.4996	98.6382	1.5003	1.3617
	1.7775	1.7534	98.6441			
	1.7714	1.7503	98.8088			
	1.7802	1.7547	98.5675			
	1.7615	1.7362	98.5637			
	1.7615	1.7394	98.7453			

### 3.4.3 Resumen de la validación del método analítico

La tabla 27 muestra el resumen de los resultados obtenidos en todos los parámetros de validación del sistema y método analítico así como los correspondientes criterios de aceptación para cada punto.

**Tabla 27**  
**Resumen de los resultados de validación**

Parámetro	Dato estadístico	Resultado	Criterios de aceptación	Resultado
<b>Validación del sistema</b>				
<b>Linealidad</b>	Coefficiente de regresión ( $r^2$ )	0.9998	$\geq 0.99$	Cumple
	Error relativo debido a la regresión ( $S_{y/x}$ )	0.41%	$\leq 2\%$	Cumple
	CV (%)	0.85%	$\leq 2\%$	Cumple
<b>Precisión</b>	CV del factor de respuesta (%)	1.43%	$\leq 2\%$	Cumple
<b>Validación del método</b>				
<b>Linealidad</b>	Coefficiente de regresión ( $r^2$ )	0.9997	$\geq 0.99$	Cumple
	Error relativo debido a la regresión ( $S_{y/x}$ )	0.63%	$\leq 3\%$	Cumple
<b>Exactitud</b>	Promedio del % de variación en cada punto	$< 3\%$	$\leq 3\%$	Cumple
<b>Repetibilidad</b>	CV global del % de recuperación	1.24%	$\leq 3\%$	Cumple
<b>Reproducibilidad</b>	CV global del % de recuperación	1.12%	$\leq 3\%$	Cumple
<b>Estabilidad</b>	CV global del % de recuperación	1.25%	$\leq 3\%$	Cumple
<b>Selectividad</b>	No se presentan interferencias		Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.	Cumple
<b>Influencia del filtro</b>	Diferencia entre el promedio del % de recuperación de las soluciones filtradas y sin filtrar.	1.36%	$\leq 2\%$	Cumple

### 3.5 Perfiles de disolución preliminares

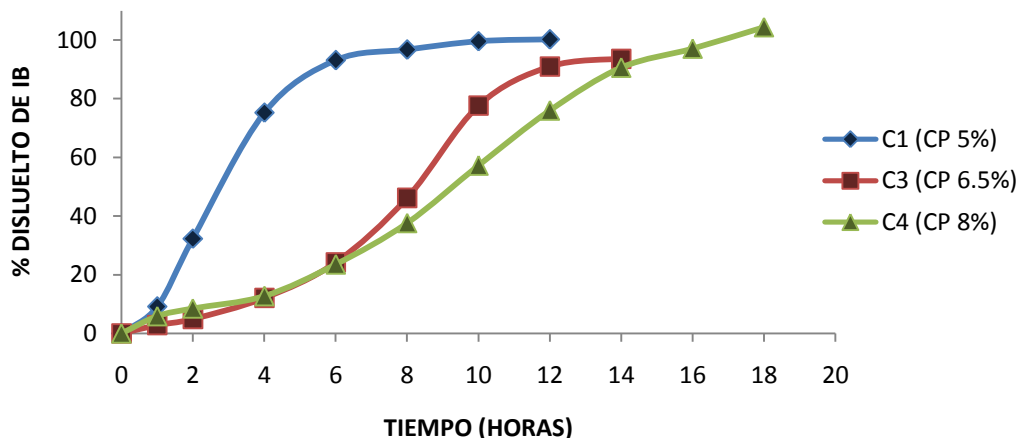
En esta sección se presentan los resultados de los estudios preliminares de liberación in vitro del IB desde los diferentes comprimidos matriciales, seleccionados en base a los requisitos de calidad y bajo las condiciones mencionadas anteriormente en los puntos 2.4.3 y 2.4.5 según la FEUM 10ª edición y la NOM-177-SSA1-1998. Los resultados se presentan como el promedio del % disuelto de IB en cada uno de los seis vasos del equipo disolutor en los tiempos de muestreo señalados.

La tabla 28 muestra los resultados del perfil de liberación de los comprimidos conteniendo 5, 6.5 y 8% de CP como polímero matricial, la figura 15 muestra el perfil de liberación correspondiente.

**Tabla 28**  
**Perfil de disolución con matrices de Carbopol® 971P**

Tiempo (horas)	Formulación		
	C1	C3	C4
	% de IB liberado		
1	9.1	2.8	5.9
2	32.3	4.9	8.5
4	75.3	12.1	12.7
6	93.1	24.2	23.5
8	96.7	46.2	37.6
10	99.6	77.7	57.2
12	100.2	91	76.0
14	-	93.6	90.6
16	-		97.1
18	-		104.4





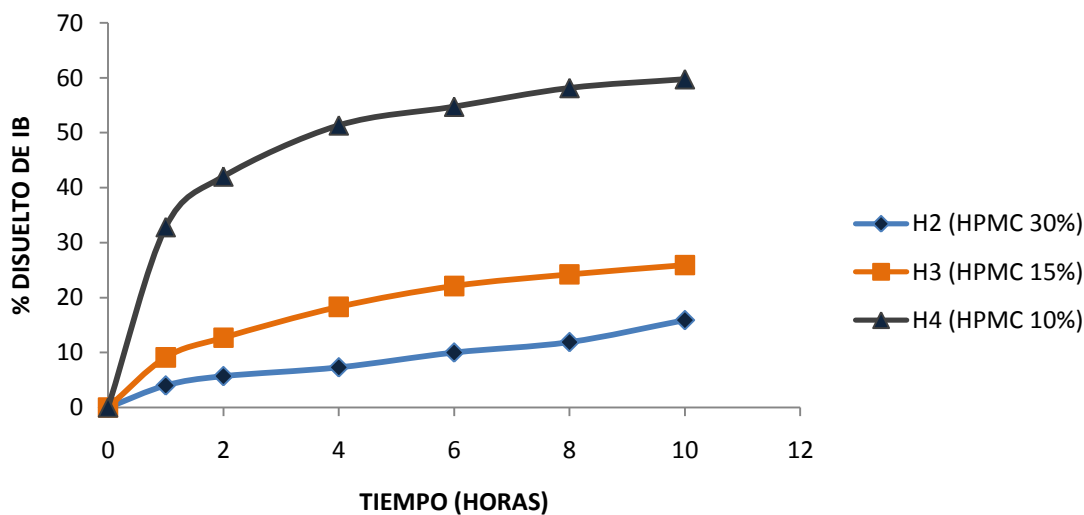
**Figura 15. Porcentajes de ibuprofeno disuelto en los diferentes tiempos de muestreo (matrices con Carbopol® 971P).**

Los perfiles de disolución anteriores muestran que las formulaciones C3 y C4 con 6.5 y 8% de CP lograron extender la liberación del fármaco por arriba de 12 h, con menos del 6% de fármaco liberado durante la primera hora y hasta un 104% de IB liberado después de 18 h de análisis, en el caso de la formulación C4. Por otra parte, la formulación C1 liberó alrededor del 90% de IB desde la sexta hora de estudio.

La tabla 29 y la figura 16 muestran los resultados del perfil de liberación de los comprimidos conteniendo 30, 15 y 10% de HPMC como polímero principal. A diferencia de las formulaciones C3 y C4, los comprimidos matriciales elaborados con HPMC no presentaron una liberación gradual del fármaco. Los comprimidos de la formulación H4 con un 10% de HPMC liberaron la mayor cantidad de la dosis durante el tiempo de estudio. Ninguna de las tres formulaciones analizadas logró extender la liberación del fármaco con el perfil de disolución deseado.

**Tabla 29**  
**Perfil de disolución con matrices de hidroxipropilmetilcelulosa**

Tiempo (horas)	Formulación		
	H2	H3	H4
	% de IB liberado		
<b>1</b>	4	9.2	33.2
<b>2</b>	5.7	12.8	42.5
<b>4</b>	7.4	18.5	52.0
<b>6</b>	10.1	22.4	55.4
<b>8</b>	12	24.5	58.9
<b>10</b>	16.1	26.2	60.5

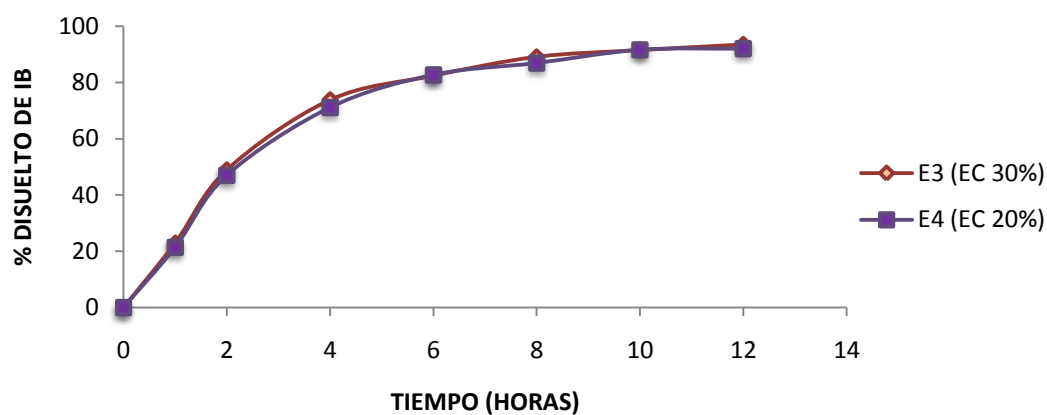


**Figura 16. Porcentajes de ibuprofeno disuelto en los diferentes tiempos de muestreo (matrices con hidroxipropilmetilcelulosa).**

La tabla 30 y la figura 17 muestran los resultados del perfil de liberación de los comprimidos conteniendo EC como polímero principal.

**Tabla 30**  
**Perfil de disolución con matrices de etilcelulosa**

Tiempo (horas)	Formulación	
	E3	E4
	% de IB liberado	
1	23.2	21.6
2	49.5	47.6
4	74.8	72.0
6	83.5	83.8
8	90.3	88.1
10	92.7	92.8
12	94.7	93.2



**Figura 17. Porcentajes de ibuprofeno disuelto en los diferentes tiempos de muestreo (matrices con etilcelulosa).**

Los comprimidos matriciales de las dos formulaciones conteniendo EC muestran perfiles de disolución muy similares a pesar de tener concentraciones diferentes del polímero, sin embargo, la formulación E4 contenía una mayor cantidad de CMC (30%), con lo cual se pudieron obtener tabletas más duras (26.77 kp) en comparación con los comprimidos de la formulación E3, con un 20% de CMC, y una dureza promedio de

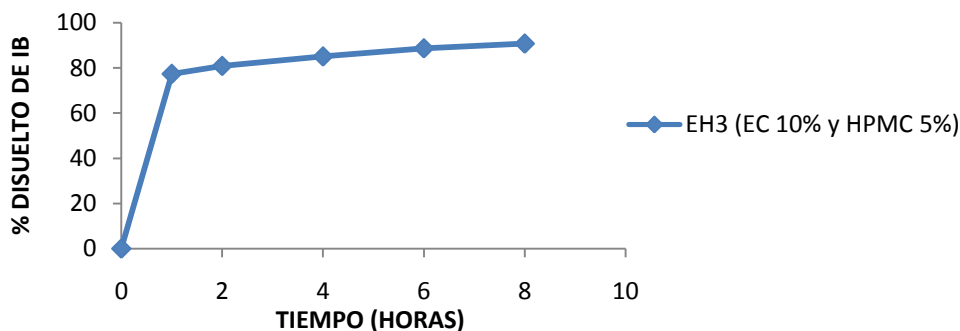
23.17 kp. Ambas formulaciones lograron extender la liberación del IB entre las 10 y 12 h de estudio.

La tabla 31 y la figura 18 muestran los resultados del perfil de liberación de los comprimidos conteniendo 10% de EC y 5 % de HPMC.

**Tabla 31**  
**Perfil de disolución con matrices de etilcelulosa–hidroxipropilmetilcelulosa**

Tiempo (horas)	Formulación
	EH3
	% de IB liberado
1	78.3
2	81.9
4	86.1
6	89.8
8	91.9

La formulación EH3 liberó una elevada cantidad del fármaco durante la primera hora de análisis (78.3%) y el 91.9% de la dosis alrededor de las 8 h, por lo que no logró extender la liberación del IB por arriba de 12 h.



**Figura 18. Porcentajes de ibuprofeno disuelto en los diferentes tiempos de muestreo (matrices con etilcelulosa-hidroxipropilmetilcelulosa).**

### **3.6 Factores que afectan la liberación del principio activo**

Con el fin de evaluar algunos factores que pudiesen afectar la liberación del IB desde el sistema matricial, se tomó la formulación C4, la cual presentó la mayor extensión de la liberación (alrededor de 18 h) y se modificaron algunas características correspondientes a la forma farmacéutica las cuales incluyeron:

- a) Ausencia del polímero matricial para evaluar el efecto del diluyente insoluble.
- b) Fuerza de compresión durante el tableteo (dureza del comprimido).
- c) Concentración del surfactante.

Los resultados de las pruebas farmacotécnicas como requisitos de calidad para las formulaciones anteriores se resumen en la tabla 32.

En la formulación C4-1 se omitió la adición de CP con el fin de evaluar el efecto de la CMC como diluyente insoluble, la cual también se encuentra en un porcentaje elevado respecto al peso total de la formulación (30%).

En la formulación C4-2 se disminuyó la fuerza de compresión durante el proceso de manufactura para obtener comprimidos con una dureza promedio de 10.91 kp, la cual corresponde a aproximadamente la mitad de la dureza de los comprimidos obtenidos con la formulación C4 (21.66 kp), las concentraciones del resto de los excipientes y el método de manufactura se mantuvieron constantes.

En la formulación C4-3, se aumentó la concentración de LSS de 0.5 a 1%, con el fin de evaluar el efecto de este excipiente dentro de la formulación.

**Tabla 32**  
**Pruebas farmacotécnicas para los comprimidos modificados a partir de la**  
**formulación C4**

Prueba farmacotécnica	Nombre de la formulación		
	<sup>a</sup> C4-1	<sup>b</sup> C4-2	<sup>c</sup> C4-3
<b>Peso promedio (mg)</b> <b>(Prom±D.S.)</b>	600.33±6.56	687.49±3.65	695.95±3.74
<b>Dureza (kp)</b> <b>(Prom±D.S.)</b>	12.92±0.42	10.91±0.72	22.49±0.55
<b>Espesor (mm)</b> <b>(Prom±D.S.)</b>	5.13±0.05	6.19±0.01	5.70±0.03
<b>Friabilidad</b> <b>(% de pérdida de peso)</b>	0.31	0.29	0.09
<b>Ensayo de contenido</b> <b>(% de ibuprofeno)</b>	103.04	103.81	102.81
<b>Uniformidad de peso</b> <b>(Cumple criterios de</b> <b>aceptación)*</b>	Cumple	Cumple	Cumple
<b>Uniformidad de dosis</b> <b>(Valor de aceptación</b> <b>≤15.0)*</b>	1.79	1.25	1.35

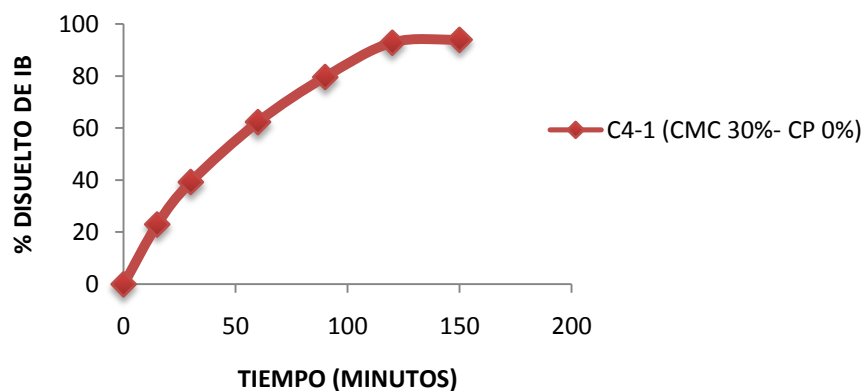
\*Ver punto 3.3 para uniformidad de peso y de dosis; a) Se omitió la adición del polímero matricial; b) Se modificó la fuerza de compresión; c) Se modificó la concentración de LSS

El efecto de la liberación del IB desde los comprimidos elaborados con las formulaciones anteriores fue evaluado mediante los correspondientes perfiles de disolución. La tabla 33 y la figura 19 muestran los resultados del perfil de disolución para los comprimidos de la formulación C4-1.

En la formulación C4-1, con ausencia del polímero matricial, se observó que los comprimidos empezaron a desintegrarse luego de 30 minutos de estudio, a diferencia de los comprimidos que contenían los tres diferentes tipos de polímeros matriciales (CP, HPMC y EC), los cuales mantuvieron su integridad por lo menos la primera hora de estudio.

**Tabla 33**  
**Efecto del diluyente insoluble**

Tiempo (minutos)	Formulación
	C4-1
	% de IB liberado
15	23.3
30	39.8
60	63.1
90	80.7
120	94.0
150	95.1

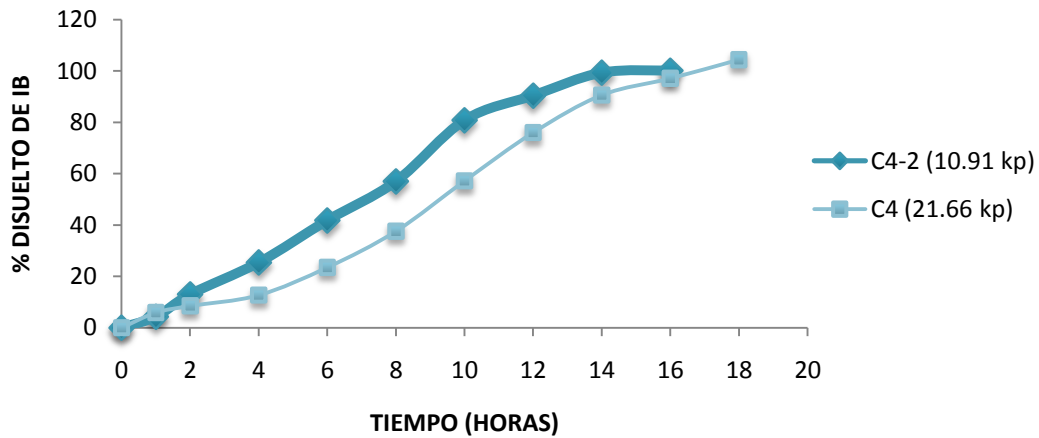


**Figura 19. Efecto del diluyente insoluble**

La tabla 34 muestra los % de IB disueltos en los diferentes tiempos de muestreo para la formulación C4-2 (dureza promedio igual a 10.91 kp) y la figura 20 muestra la cinética de liberación de esta formulación en comparación con la formulación C4 (dureza promedio igual a 21.66 kp).

**Tabla 34**  
**Influencia de la fuerza de compresión**

Tiempo (horas)	Formulación	
	C4	C4-2
	% de IB liberado	
1	5.9	4.3
2	8.5	13
4	12.7	25.4
6	23.5	41.8
8	37.6	57
10	57.2	80.8
12	76.0	90.4
14	90.6	99.3
16	97.1	-
18	104.4	-



**Figura 20. Influencia de la fuerza de compresión**

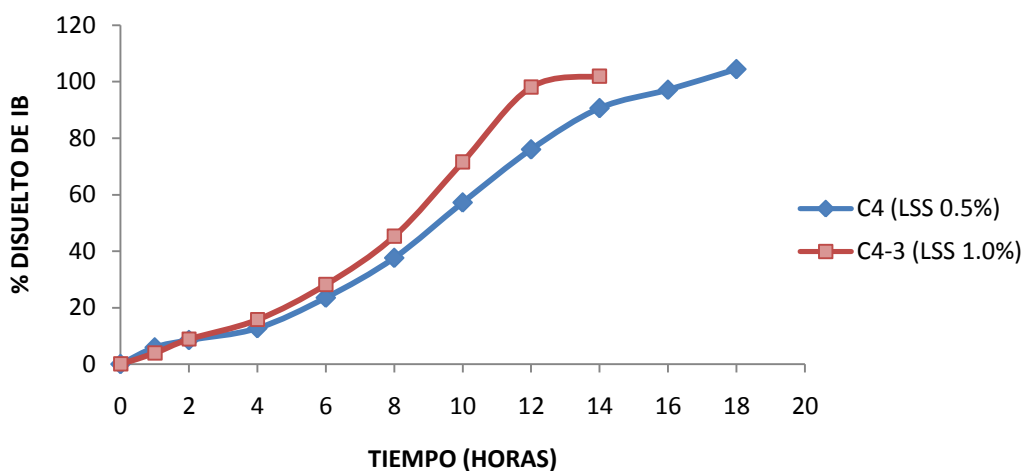
En la formulación C4-2, en la cual se aplicó una menor fuerza de compresión durante el proceso de tableteo, se obtuvieron comprimidos con una menor dureza que la formulación original (C4), además se observó una mayor velocidad de disolución a partir de la segunda hora de estudio.



La tabla 35 y la figura 21 muestran los resultados del perfil de disolución de los comprimidos con una concentración de 0.5 y 1% de LSS, correspondientes a las formulaciones C4 y C4-3 respectivamente.

**Tabla 35**  
**Influencia del surfactante**

Tiempo (horas)	Formulación	
	C4	C4-3
	% de IB liberado	
1	5.9	3.9
2	8.5	8.8
4	12.7	15.7
6	23.5	28.1
8	37.6	45.2
10	57.2	71.5
12	76.0	98
14	90.6	101.9
16	97.1	-
18	104.4	-



**Figura 21. Influencia del surfactante**

### 3.6.1 Influencia del método de manufactura

Para evaluar la influencia del método de manufactura sobre la liberación del IB desde el sistema matricial, se tomó la formulación C3 (6.5% CP) y se elaboraron comprimidos mediante el método de granulación húmeda (GH) con etanol, dicho método se describió en el punto 2.4.2.2.

Los resultados de las pruebas farmacotécnicas como requisitos de calidad para las formulaciones elaboradas por GH se resumen en la tabla 36, junto con los resultados de la formulación C3 elaborada por compresión directa.

**Tabla 36**  
**Pruebas farmacotécnicas para los comprimidos elaborados por granulación y compresión directa a partir de la formulación C3**

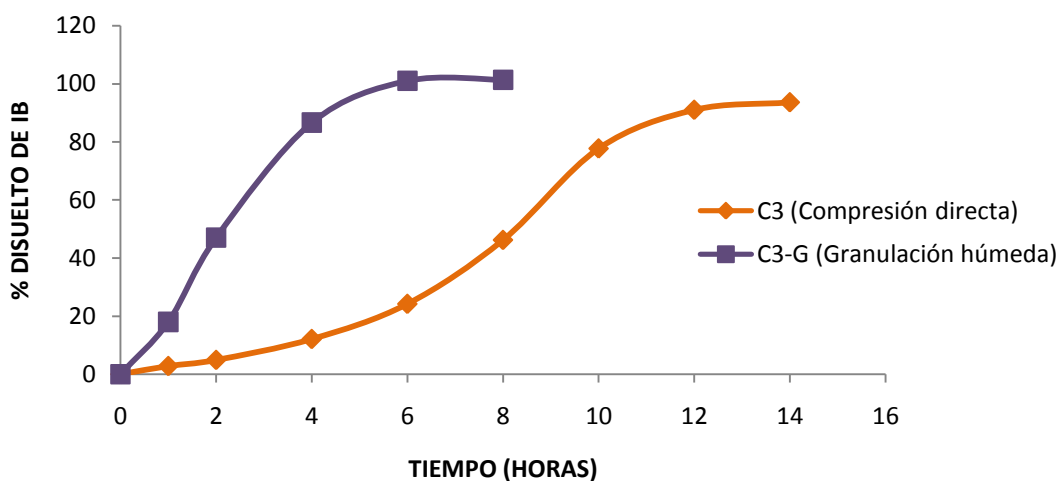
Prueba farmacotécnica	Nombre de la formulación	
	<sup>a</sup> C3	<sup>b</sup> C3-G
<b>Peso promedio (mg)</b> (Prom±D.S.) (% C.V.)	671.97±6.31 0.94%	680.21±1.56 0.23%
<b>Dureza (kp)</b> (Prom±D.S.) (% C.V.)	19.06±0.55 2.90%	22.47±0.23 1.06%
<b>Espesor (mm)</b> (Prom±D.S.) (% C.V.)	5.62±0.04 0.73%	5.57±0.01 0.23%
<b>Friabilidad</b> (% de pérdida de peso)	0.15	0.04
<b>Ensayo de contenido</b> (% de ibuprofeno)	98.90	102.90
<b>Uniformidad de peso</b> (Cumple criterios de aceptación)*	Cumple	Cumple
<b>Uniformidad de dosis</b> (Valor de aceptación ≤15.0)*	1.96	1.30

\*Ver punto 3.3 para uniformidad de peso y de dosis; a) Formulación C3 elaborada mediante compresión directa; b) Formulación C3-G elaborada mediante GH

La liberación de IB desde los comprimidos elaborados por GH fue evaluada mediante el perfil de disolución correspondiente. La tabla 37 y la figura 22 muestran los resultados tanto del perfil de disolución de la formulación C3–G, como de la formulación C3 elaborada por compresión directa.

**Tabla 37**  
**Influencia del método de manufactura (Granulación)**

Tiempo (horas)	Formulación	
	C3	C3-G
	% de IB liberado	
1	2.8	18
2	4.9	47
4	12.1	86.6
6	24.2	101
8	46.2	101.3
10	77.7	-
12	91	-
14	93.6	-



**Figura 22. Influencia del método de manufactura**

### 3.7 Análisis farmacéutico del medicamento de referencia

Se realizó la evaluación farmacotécnica correspondiente al medicamento de referencia Motrin® Retard comprimidos de 800 mg. Dichos resultados se muestran en la tabla 38.

**Tabla 38**  
**Pruebas farmacotécnicas para el medicamento de referencia**

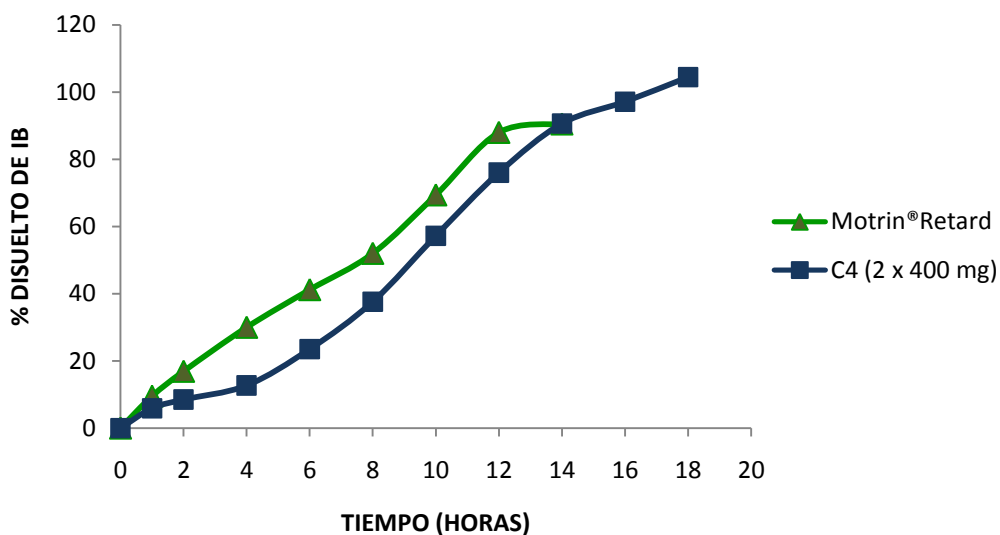
Prueba farmacotécnica	Nombre de la formulación
	Motrin® Retard
Peso promedio (mg) (Prom±D.S.)	1132.76±6.64
Dureza (kp) (Prom±D.S.)	29.33±1.18
Espesor (mm) (Prom±D.S.)	8.37±0.5
Friabilidad (% de pérdida de peso)	0.007
Ensayo de contenido (% de ibuprofeno)	106.22
Uniformidad de peso (Cumple criterios de aceptación)*	Cumple
Uniformidad de dosis (Valor de aceptación ≤15.0)*	Cumple

\*Ver punto 3.3 para uniformidad de peso y de dosis

Se realizó el perfil de disolución correspondiente al medicamento de referencia antes mencionado, y posteriormente, con fines informativos, los resultados obtenidos se compararon con el perfil de disolución de la formulación C4 (2 x 400 mg), en las mismas condiciones experimentales. Dichos resultados se muestran en la tabla 39 y en la figura 23.

**Tabla 39**  
**Comparación de los perfiles de disolución del medicamento de referencia y de prueba**

Tiempo (horas)	Formulación	
	Motrin® Retard (800 mg)	C4 (2 x 400 mg)
	% de IB liberado	
1	9.6	5.9
2	17.1	8.5
4	30.4	12.7
6	41.7	23.5
8	52.7	37.6
10	70.3	57.2
12	89.2	76
14	91.75	90.6
16	-	97.1
18	-	104.4



**Figura 23. Perfiles de disolución del medicamento de referencia y del medicamento de prueba.**

## **CAPÍTULO 4**

### **DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

#### **4.1 Análisis de materia prima**

El análisis de compatibilidad entre un fármaco y los excipientes utilizados dentro de una formulación son un paso importante en los estudios de preformulación durante el desarrollo de todas las formas de dosificación. Las interacciones potenciales entre los fármacos y excipientes pueden afectar tanto la naturaleza química, como la estabilidad, biodisponibilidad del fármaco, y por lo tanto su eficacia terapéutica.

El análisis de compatibilidad en mezclas binarias (1:1 w/w) es un método comúnmente usado para el análisis entre fármaco y excipiente; estas mezclas pueden ser analizadas alternativamente por calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termal (TA) y FTIR-ATR para interpretación de resultados (Tita et al., 2011; Bharate et al., 2010).

El análisis de las diferentes mezclas binarias entre el IB, los polímeros matriciales y el resto de los excipientes por FTIR demostró buena compatibilidad, ya que se asume que no hay interacción fármaco–excipiente al observar los picos

característicos de los compuestos individuales en cada espectro. Sin embargo, la excepción se presentó entre la mezcla de IB y EM la cual sugiere una posible interacción de este excipiente con el fármaco en uso.

Las sales de estearato (e.g. estearato de sodio, y de magnesio) son ampliamente utilizadas como lubricantes en la manufactura de comprimidos, sin embargo, la literatura reporta incompatibilidades químicas con varios principios activos, entre ellos el ácido acetilsalicílico. Varias teorías sugieren el mecanismo de esta incompatibilidad química, por ejemplo, el hecho de que el excipiente generalmente posee un mayor contenido de humedad libre que el fármaco, y que en el intento de obtener el estado termodinámicamente más estable, el agua es capaz de equilibrarse entre los componentes de la formulación y por lo tanto exponer potencialmente al fármaco a altos niveles de humedad incrementando la posibilidad de degradación (Callahan et al., 1982). Por otra parte, se ha reportado que la presencia de impurezas de óxido de magnesio (MgO) en el EM, promueve una reacción sólido-sólido con el IB, mostrando la desaparición del punto de fusión en la curva DSC y cambios en el espectro infrarrojo después de la reacción, obteniéndose como producto de la reacción diibuprofeno de magnesio. La reacción anterior es influenciada por la humedad y la movilidad molecular de los reactantes (Bharate et al., 2010; Kararli et al., 1989;).

Estudios de DSC en otras investigaciones han demostrado que tanto el EM y el ácido esteárico a altas concentraciones (>5%) disminuyen considerablemente el punto de fusión del IB promoviendo el “sticking” durante el proceso de compresión y la aparición de manchas en los comprimidos, sin embargo, también está reportado que lo anterior no ocurre cuando la concentración de EM es  $\leq 0.5\%$  y la concentración del resto de los

excipientes se mantiene entre un 30–35%, dentro de la formulación (Tita et al., 2011; Bharate et al., 2010; BASF, 2010). Varias formulaciones incluyendo EM como lubricante e IB como principio activo se han realizado en diferentes estudios de investigación tomando en cuenta lo anterior (Prashant y Sukirti, 2011; Tayebi y Mortazavi, 2011; Remya et al., 2010; Bushra et al., 2008; Anjali et al., 2003). Los comprimidos elaborados con 0.5% de EM dentro de las formulaciones no presentaron el efecto negativo de dicho excipiente, coincidiendo así con los estudios previos.

## **4.2 Formulación**

Para la elaboración de los sistemas matriciales se empleó una cantidad fija de IB (400 mg) por comprimido, lo anterior con el fin de poder incluir diferentes cantidades de los polímeros y excipientes dentro de la formulación, y no exceder el peso máximo de los comprimidos obtenidos por la tableteadora rotativa disponible (alrededor de 1 g de peso).

Las concentraciones de los polímeros y demás excipientes fueron seleccionadas en base a estudios anteriores y al “Handbook of Pharmaceutical Excipients” (Rowe et al., 2009), los cuales recomiendan determinados porcentajes de cada excipiente en base al peso total del comprimido para obtener el efecto deseado dentro de la formulación, sin embargo, estas cantidades fueron modificadas en base a las necesidades de la mezcla de polvos durante el proceso de manufactura como se describe a continuación.

Durante el proceso de manufactura por compresión directa se observó que las formulaciones que contenían una elevada cantidad de IB, es decir, alrededor de un 60%



o más, tendían a disminuir considerablemente la fluidez de la mezcla de polvos (povos cohesivos), representando un problema, ya que se aumentaba el tiempo de producción y se veía alterada la uniformidad de peso en los comprimidos (formulaciones H1, E2, C5 y C6).

La elevada concentración de IB en las mezclas representó un problema durante los procesos de compresión directa, ya que como reporta la División de Ingredientes Farmacéuticos y Servicios de la compañía química BASF (BASF, 2010), debido al bajo punto de fusión del IB (75–78 °C), este tiende a adherirse a las herramientas de tableteado. Esta tendencia pudo ser prácticamente resuelta evitando formulaciones con un alto contenido de IB, es decir procurando un contenido máximo de alrededor del 60%.

Las formulaciones H1 y E2 con poca cantidad de TC (1%) como excipiente antiadherente y deslizante, también tendían a sufrir “sticking”. Por otra parte, se observó que el TC tendía a segregar de la mezcla de polvos en aquellas formulaciones con una mayor concentración de este excipiente (5%) presentándose nuevamente el “sticking” (formulaciones E1 y C2). Por lo anterior, la cantidad seleccionada de TC se mantuvo en un 2.5% y además se comenzó a utilizar DS también con propiedades antiadherentes y deslizantes con el fin de mejorar la fluidez de la mezcla de polvos.

La adición de excipientes como TC y DS, denominados también “activadores de flujo”, ayudaron a mejorar la fluidez de la mezcla de polvos reduciendo los fenómenos de adhesión y cohesión entre las partículas, los cuales se presentan regularmente como una tendencia de las partículas a unirse entre sí y a otras superficies debido a la

presencia de fuerzas intermoleculares. El efecto deslizante del DS es debido a que sus partículas son muy pequeñas y se adhieren a la superficie de las partículas de los otros ingredientes mejorando el flujo por la reducción de la fricción interparticular, por su parte, el TC ejerce su efecto deslizante reduciendo las interacciones electrostáticas (Liu et al., 2008; Staniforth, 2001).

Además, las propiedades antiadherentes de estos excipientes se aprovecharon para reducir la tendencia de los polvos a pegarse en las caras de los punzones, lo cual también es afectado por el contenido de humedad de los polvos. Por otra parte, el contenido de humedad de las partículas también afecta la fluidez de la mezcla, ya que tiende a aumentar la densidad de los polvos y reducir la porosidad (Alderborn, 2001; Staniforth, 2001).

El EM fue de importancia dentro de la formulación pues aseguró que la formación y eyección del comprimido pudiera ocurrir con una baja fricción entre el sólido y las paredes de la matriz de la tableteadora, de otra manera los comprimidos presentarían grietas. Un mecanismo propuesto para esto, es un fenómeno en el cual, las superficies de la pared de la matriz y el sólido están separadas por solo una película muy delgada de lubricante, esto debido a que los lubricantes tienden a adherirse a la superficie del fármaco y demás excipientes durante el mezclado (Alderborn, 2001).

Por otra parte, debido a que las partículas de IB no tienen forma esférica sino de aguja, tienen un nivel de fricción más grande durante el flujo. Los lubricantes como el EM actúan reduciendo el ángulo de fricción interna del polvo reduciendo la adhesión

entre partículas, lo cual también mejora el flujo a comparación de las mezclas no lubricadas (Liu et al., 2008).

Por otra parte, ya que el EM es un componente hidrofóbico, se optó por utilizarlo en una concentración mínima (0.5%), para evitar afectar la disolución y desintegración de los comprimidos (Rudnic y Shwartz, 2005; Alderborn, 2001).

Se prefirió emplear concentraciones de CMC por arriba de un 20% para ejercer un efecto aglutinante, esto es de suma importancia para mejorar la compactabilidad de la mezcla de polvos durante el proceso de compresión directa, ya que este excipiente promueve la adhesión de las partículas de la formulación, lo que permitió mantener la integridad del comprimido final (Rowe et al., 2009).

### **4.3 Pruebas farmacotécnicas**

Los comprimidos de las formulaciones que cumplieron con la inspección visual se evaluaron mediante las diferentes pruebas farmacotécnicas para asegurar la calidad de los lotes producidos. La uniformidad de peso de los comprimidos dependió en gran medida de la fluidez de las mezclas de polvos durante el proceso de producción, siendo las formulaciones con el menor % de variación, aquellas con las mejores propiedades de flujo.

Se pudo lograr una mayor dureza en aquellos comprimidos con mayores cantidades de CMC. La dureza de los comprimidos no tiene un criterio de aceptación preestablecido, sin embargo, se considera que una dureza mínima de 4 kg es suficiente

para obtener comprimidos satisfactorios, es decir, que puedan resistir a la ruptura durante la manipulación normal como es establecido en la USP 33 NF 28.

Todos los comprimidos analizados presentaron una pérdida de peso por debajo del 1% en el análisis de friabilidad, lo cual indica que son capaces de resistir a golpes y abrasión durante el empaque, transportación y manipulación.

Todas las formulaciones están dentro del rango de contenido de PA para tabletas de IB según la USP 33 NF 28 (entre un 90 a 110%), esto es de suma importancia para garantizar que la concentración indicada del fármaco está presente en la formulación y que por lo tanto las concentraciones plasmáticas requeridas puedan alcanzarse. Algunos factores que afectaron el ensayo de contenido fueron: la homogeneidad en la mezcla de polvos, la segregación de polvo y por lo tanto la variación de peso en los comprimidos (Ansel et al., 2011).

El último análisis farmacopeico al que se sometieron los lotes de comprimidos matriciales fue la uniformidad de dosis. Este ensayo permitió evaluar la consistencia de las formas de dosificación, es decir, que cada unidad en el lote contuviera IB dentro de un estrecho rango alrededor del contenido declarado (400 mg). Todos los comprimidos analizados según este criterio tuvieron un valor de aceptación dentro de lo establecido en la USP 33 NF 28. Dentro de las formulaciones elaboradas la concentración de IB fue alta en relación al peso total del comprimido, por lo que éste quedó distribuido con mayor uniformidad durante el mezclado, lo cual es difícil de conseguir en formulaciones con un contenido de PA menor al 25% (Ansel et al., 2011).

#### **4.4 Validación del método analítico**

La validación del método analítico para cuantificar IB durante los perfiles de disolución se llevó a cabo en un rango de concentración de 0.06 a 0.6 mg/mL de PA. Dicha validación incluyó también la influencia de los filtros y se realizó con una muestra pulverizada homogénea y representativa del producto la cual se utilizó durante toda la validación del método. Los resultados obtenidos durante la validación demostraron linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y repetibilidad dentro del rango establecido, así como selectividad y estabilidad para el PA, cumpliendo así con los requisitos establecidos en la NOM-177-SSA1-1998.

#### **4.5 Perfiles de disolución preliminares**

Las formulación C4 conteniendo Carbopol® (CP) como polímero matricial hidrofílico presentó la mayor extensión de la liberación del IB desde el sistema matricial. La cinética de liberación fue gradual y casi lineal durante todo el análisis.

Una de las grandes ventajas de estas formulaciones fue que la concentración de polímero requerida para extender la liberación del PA fue baja. El CP es un polímero de ácido acrílico que a diferencia de los polímeros lineales como HPMC está químicamente entrecruzado, por lo tanto, es capaz de formar geles a bajas concentraciones en comparación con el polímero lineal. Los polímeros lineales forman geles a través de un entrecruzamiento virtual (plegamiento de la cadena), por lo tanto se requiere de una mayor concentración del polímero para obtener la extensión de la liberación deseada (Lubrizon, 2008).

Al aumentar la cantidad de CP dentro de la formulación se retardó la velocidad de liberación del IB, logrando extender la liberación por alrededor de 18 h con una concentración de 8% del polímero, sin embargo, a medida que se aumentaba la cantidad de CP en la formulación también se reducía la fluidez de la mezcla de polvos, requiriéndose de la implementación de un alimentador de marcha forzada.

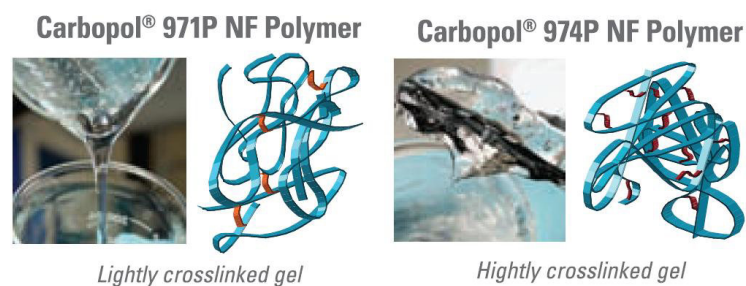
Está reportado que un incremento en el nivel de CP en una formulación permite una liberación del fármaco más lenta y lineal, esto debido posiblemente a que la capa de gel formada alrededor del comprimido llega a ser más fuerte, esto es, con menos espacios intersticiales entre los microgeles formados durante el hinchamiento (Lubrizol, 2011; Thapa et al., 2005).

Se observó que las formulaciones con CP mostraban una rápida formación del gel, esto debido a que la naturaleza aniónica del CP lo hace un polímero pH-dependiente, es decir, a un alto valor de pH, la ionización de los grupos de ácido carboxílico provocan un máximo hinchamiento del polímero resultando en una rápida formación del gel con una viscosidad más homogénea, el cual actuó como una barrera para prolongar la liberación del IB (Nizar et al., 2011).

Debido a que el IB es un fármaco de baja solubilidad acuosa es de esperarse que el mecanismo de liberación predominante a través de la capa de gel formada con el polímero CP sea debido a la relajación del polímero y/o erosión, siendo bajas concentraciones del polímero suficientes para lograr la liberación deseada (Lubrizol, 2013; Tiwari et al., 2008; Thapa et al., 2005).

Se reporta que la liberación desde comprimidos conteniendo CP es generalmente más lenta con fármacos de baja hidrosolubilidad, siendo su liberación desde el esqueleto acrílico del polímero de CP una tendencia lineal o casi lineal, como en el caso del IB con la formulación C4 (Lubrizol, 2011).

Es sabido que la viscosidad del polímero matricial tiene efecto en la liberación del PA, sin embargo, reportes demuestran que en el caso del CP la liberación del fármaco desde el comprimido matricial es controlada mayormente por la estructura del polímero (densidad de entrecruzamiento) que por el grado de viscosidad. El grado de Carbopol® utilizado en las formulaciones elaboradas (971P NF) es de baja viscosidad y ligeramente entrecruzado, por lo tanto, estructuralmente tiene menos sitios de entrecruzamiento que constriñen al polímero, formando un gel más homogéneo a más bajas concentraciones en comparación con los polímeros de CP altamente entrecruzados, como resultado, el fármaco es menos propenso a difundir a través de la capa de gel. Por lo tanto, los polímeros de CP con baja viscosidad son generalmente más eficientes en controlar la liberación del fármaco que los de alta viscosidad (Figura 24) (Lubrizol, 2011; Rowe et al., 2009).



**Figura 24. Grado de entrecruzamiento de los polímeros de Carbopol®**

En general, bajas concentraciones del polímero CP fueron efectivas para lograr la liberación deseada del IB, además, se obtuvieron comprimidos de tamaños más pequeños y por lo tanto formulaciones costo–efectivas.

Por otra parte, el CP también exhibe buenas características de aglutinante durante la compresión directa, por lo que dentro de las formulaciones conteniendo HPMC y EC se agregó 1% de este polímero. El CP en esta concentración mejora las características físicas de los comprimidos, permite incrementar la dureza y obtener una baja friabilidad con bajas fuerzas de compresión, además se observó una menor tendencia al estampado en las caras de los punzones al incluirlo en estas formulaciones. Los niveles de CP utilizados fueron bajos (<3%) para evitar efectos sobre la disolución, y que así el efecto predominante en la liberación del IB fuera por parte de los polímeros en mayor concentración (Lubrizol, 2011).

Los comprimidos elaborados con HPMC como polímero matricial hidrofílico presentaron buenas propiedades de flujo durante el proceso de producción. Por otra parte, se observó que hubo un aumento en la cantidad de fármaco liberado a medida que se reducía la concentración de HPMC resultando esto en el vaciado de la dosis de la formulación que contenía un 10% del polímero. Por otra parte, las formulaciones no poseían una liberación gradual, y en los puntos finales de muestreo presentaron una lenta liberación, no alcanzándose los perfiles de disolución deseados. En la mayoría de los estudios se reporta que un incremento en el nivel del polímero reduce la velocidad de liberación del fármaco (Tiwari et al., 2011; Tiwari et al., 2008; Shoaib et al., 2006).



Una mayor concentración de polímero también significa mayor cantidad de éste en la superficie del comprimido, por lo que la humectación es más fácilmente alcanzada y por lo tanto la formación de gel es acelerada (Prashant y Sukirti, 2011; Dow, 2000).

Una rápida velocidad de hidratación seguida de la gelificación del polímero fue necesaria para controlar la velocidad de liberación del fármaco y prevenir que el comprimido se desintegrara rápidamente resultando en una liberación prematura del fármaco, la barrera de gel protegió al fármaco de la inmediata liberación en el medio de disolución (Omidian et al., 2011; Wan et al., 1993).

La lenta liberación del IB desde las matrices con HPMC, pudo ser debido posiblemente a que el IB (con solubilidad  $<0.1$  mg/ml) se disuelve lentamente y difunde lentamente a través de la capa de gel. Por lo tanto, la liberación se pudo haber producido principalmente a través de la erosión de la superficie hidratada. Los grados de viscosidad bajos del polímero (e.g. METHOCEL K100LV CR y E50LV con viscosidades de 100 y 50 cP, respectivamente) serían recomendados para proporcionar una tasa de erosión y una velocidad de liberación más adecuadas. El grado de polímero de HPMC utilizado para las formulaciones desarrolladas fue METHOCEL E4M, con una viscosidad relativamente elevada, aproximadamente de 4000 cP (Tiwari et al., 2011; Rowe et al., 2009).

Por otra parte, pudo haber un efecto sinérgico entre la CMC y la HPMC ya que ambos son derivados de celulosa, lo cual causaría también una reducción en la liberación del IB (Vaidya y Avachat, 2011).

Los comprimidos conteniendo EC necesitaron una elevada cantidad del polímero (20–30%) para extender la liberación del fármaco, liberando alrededor del 90% de la dosis después de 8 h de estudio. Ambos perfiles de disolución fueron muy similares a pesar de que las dos formulaciones contenían diferentes concentraciones de EC, esto debido posiblemente a las cantidades de CMC que contenía cada formulación, la cual permite obtener comprimidos con mayor dureza, como en el caso de la formulación E4, con 20% del polímero y 30% de CMC cuya dureza promedio fue de 26.77 kp, y la formulación E3 con 30% del polímero y 20% de CMC con una dureza promedio de 23.17 kp, pudiendo ser este el factor determinante en la similitud de ambos perfiles de disolución.

Se ha reportado que un incremento en la cantidad de EC reduce la tasa de liberación del fármaco, esto posiblemente debido a sus propiedades hidrofóbicas y a que las matrices formadas son más fuertes a altas concentraciones del polímero, por lo tanto este tipo de matriz tendrá una porosidad reducida y un incremento en la longitud del camino difusional, lo cual reduce la penetración de agua a través de los microporos, y la difusión del fármaco, resultando en una liberación más lenta (Khan y Zhu 2001).

El mecanismo de liberación desde las matrices hidrofóbicas involucró posiblemente la permeación de fluidos a través de los canalículos formados seguida de la disolución y difusión del fármaco a través de la matriz, o erosión de la misma y consecuente liberación del fármaco (Tiwari et al., 2011; Chandran et al., 2008).

La cantidad de CMC dentro de estas formulaciones produce un efecto en el cual se modifica y extiende la deformación de sus partículas durante la compresión afectando

la porosidad del comprimido, una mayor cantidad de CMC resultó posiblemente en una matriz con menor porosidad y tortuosidad y por lo tanto una velocidad de liberación más lenta (Tiwari et al., 2011).

El grado de viscosidad del polímero hidrofóbico es un factor que también influencia la velocidad de liberación del fármaco desde el sistema matricial. Estudios reportan que polímeros con un grado de viscosidad bajo tienen mejor compresibilidad (e.g. ETHOCEL 7FP Premium, viscosidad de seis a ocho cP, tamaño de partícula promedio igual a siete  $\mu\text{m}$ ), pudiendo proporcionar comprimidos más duros y con menor porosidad. Los polímeros con más alta viscosidad y con un tamaño de partícula mayor, resultan en matrices con poros o aperturas que no son lo suficientemente pequeñas para atrapar al fármaco y retardar su liberación (Wahab et al., 2011; Khan y Zhu 2001). El polímero de EC utilizado en estas formulaciones es grado ETHOCEL N-50, con una viscosidad de entre 40–50 cP y un tamaño de partícula promedio igual a 305  $\mu\text{m}$ , posible motivo por el cual la velocidad de liberación del fármaco desde estas matrices fue rápida (Rowe, 2009).

Con el fin de observar el comportamiento de la combinación entre polímero hidrofílico e hidrofóbico se probó una formulación con 10% de EC y 5% de HPMC (formulación EH3). Los resultados muestran una rápida liberación de la dosis liberándose un 78% de IB durante la primera hora de estudio y alrededor de un 90% alrededor de las 6 h. En esta formulación se observó poco grado de hinchamiento por lo que se asume predominó el efecto de la EC durante la liberación.

La literatura ha reportado que existe una sinergia cuando los polímeros de CP se usan en combinación con HPMC. Sin embargo, en éste estudio, el CP utilizado individualmente fue capaz de extender la liberación del IB por arriba de 12 h, ofreciendo comprimidos de buena calidad, y empleando pocas cantidades del mismo.

#### **4.6 Factores que afectan la liberación del principio activo**

La CMC dentro de la formulación C4-1 con ausencia del polímero retardante de la liberación, empezó a desintegrarse después de 30 minutos de análisis, lo anterior es posiblemente atribuido al efecto capilar de la celulosa, el cual facilita la migración del medio de disolución dentro de la matriz resultando en la rotura, agrietamiento y rápida liberación del IB (alrededor de 2 h). La CMC también afecta otras propiedades dentro de la formulación tales como la fuerza mecánica, porosidad y tortuosidad de las matrices como se observó en las formulaciones con EC (Tiwari et al., 2011; Vaidya y Avachat, 2011).

La CMC siendo un diluyente insoluble pero débilmente hinchable, permanece dentro de la capa de gel del comprimido matricial, así mismo, la elevada cantidad de CMC (>20%) dentro de las formulaciones ejerce un efecto aglutinante fuerte, reduciendo la porosidad del comprimido y por lo tanto contribuyendo posiblemente a una lenta liberación del fármaco en combinación con los polímeros utilizados (Vaidya y Avachat, 2011; Rowe, 2009; Tiwari et al., 2008; Dow, 2000).

En general, el incremento en la fuerza de compresión es conseguido mediante agentes compactantes como la CMC dentro de la formulación, obteniéndose

comprimidos con una porosidad reducida, siendo menor la captación de medio por la matriz y por lo tanto reduciendo la velocidad de liberación del fármaco (Vaidya y Avachat, 2011; Maderuelo et al., 2011.)

El resultado del perfil de disolución de la formulación C4-2 muestra que hubo un aumento en la liberación del IB desde los comprimidos cuando la fuerza de compresión fue reducida. Esto debido posiblemente a una aumento en la porosidad de las matrices. También es conocido que la variación en la velocidad de liberación de un fármaco debido a la fuerza de compresión, es mayor en los polímeros con viscosidades más bajas, como en el caso del CP empleado para las formulaciones desarrolladas en este estudio (viscosidad ~4000 cP), no observándose un efecto marcado en polímeros de elevada viscosidad (e.g. Carbopol® 974P, viscosidad ~29400 cP), esto puede ser atribuido a la fácil deformación plástica de los polímeros de baja viscosidad durante la compresión (Vaidya y Avachat, 2011; Maderuelo et al., 2011; Tiwari, 2008).

Los fármacos con baja solubilidad y alta permeabilidad, cuya clasificación biofarmaceutica corresponde a la clase II, dentro de la cual se encuentra el IB, a menudo requieren de agentes tales como surfactantes, o humectantes y/o dispersantes para lograr el perfil de liberación deseado o la liberación completa del fármaco, cuando éste se incorpora en formas de dosificación orales sólidas (Hite et al., 2003; Amidon et al., 1995).

El LSS incorporado dentro de la formulación, se utilizó como un agente humectante (surfactante), cuyas moléculas miscibles en agua contienen una porción hidrófoba e hidrófila. Cuando las moléculas de surfactante interactúan con el agua o los

fluidos gástricos, pueden formar micelas que atrapan materiales hidrófobos y, debido a que el exterior de este complejo es esencialmente hidrófilo, estos pueden ser usados para mejorar la disolución de fármacos de baja solubilidad, como es el caso del IB (Hite et al., 2003; Malmsten, 2002; Gupta, 2005).

La formulación C4-3, con un aumento en la concentración de LSS (1%), mostró una mayor velocidad de liberación de IB desde el sistema matricial. Lo anterior posiblemente debido a las propiedades surfactantes del LSS antes mencionadas (Rowe, 2009), y a que la solubilidad del fármaco aumenta con la concentración de surfactante como resultado de la solubilización de sus moléculas en las micelas (Strickley, 2007; Malmsten, 2002).

#### **4.7 Influencia del método de manufactura**

Ya que el proceso de manufactura de granulación húmeda (GH) aumentó la densidad de los polvos en el granulado final, el método no se pudo llevar a cabo para la formulación C4, ya que el peso requerido para esta formulación sobrepasó la capacidad de espesor de la tableteadora rotativa disponible, por ende se optó por desarrollar la formulación C3 (6.5% CP), mediante dicho método.

Durante el proceso de manufactura se observó un aumento considerable en la fluidez de la mezcla de polvos (granulado), reflejándose esto en un bajo coeficiente de variación, y desviación estándar en el peso promedio de los comprimidos, con respecto a la formulación llevada a cabo por compresión directa (véase tabla 36). Es bien conocido, que la formación de gránulos mejora las propiedades de flujo de la mezcla, ya que estos

son más grandes, esféricos e isodiamétricos que los componentes iniciales. Además estas propiedades reducen las fuerzas de fricción, son menores los efectos de carga eléctrica, y se aumenta la velocidad de producción (Ansel et al., 2011; Rudnic y Shwartz, 2005; Alderborn, 2001; García y Santos, 2001).

La mejoría en la fluidez de la mezcla de polvos es uno de los factores más importantes que se busca durante el proceso. La mezcla de polvo con flujo libre (elaborada por GH) garantizó una alimentación uniforme de la tolva y matrices y por ende la formación de comprimidos con peso uniforme y contenido de fármaco constante (Maja et al., 2011; Liu et al., 2008).

La elaboración del granulado con mejores características de fluidez y compresibilidad, aumentó la calidad de los comprimidos producidos en cuanto a las pruebas farmacotécnicas realizadas mostradas en la tabla 36 (menor variación en dureza y espesor, menor pérdida de peso durante el ensayo de friabilidad, mayor uniformidad en la dosis).

Otras ventajas observadas durante el proceso de manufactura por GH fueron la ausencia de segregación en la mezcla de polvos, la reducción significativa de la cantidad de polvo generado en el proceso de fabricación, y menor tendencia al “sticking” o estampado del polvo en las caras de los punzones.

Pese a las ventajas del proceso y a la calidad de los comprimidos elaborados por granulación, el perfil de disolución mostró una baja extensión de la liberación del IB (alrededor de 6 h), en comparación con los comprimidos elaborados por compresión directa (entre 12 y 14 h). Estudios han reportado que los comprimidos formulados con el

método de GH tienen una liberación más rápida en comparación con el método de compresión directa (Thapa, 2005).

Lo anterior posiblemente debido a un aumento en la porosidad de los gránulos y a que los comprimidos se desintegraron dentro de la primera hora de estudio produciéndose así una mayor área de superficie para la liberación del fármaco. A diferencia de éstos, los comprimidos elaborados por compresión directa mantuvieron su integridad y la liberación del fármaco fue mucho más lenta. Los polvos finos empleados durante la compresión directa dejan muy pocos espacios vacíos para la entrada inicial del medio de disolución (Maja et al., 2011; Thapa, 2005).

#### **4.8 Análisis farmacéutico del medicamento de referencia**

El análisis farmacotécnico del medicamento de referencia mostró comprimidos con una elevada dureza, y poca pérdida de peso durante el ensayo de friabilidad. Durante el perfil de disolución, dichos comprimidos conservaron su integridad durante todo el análisis, sin mostrar hinchamiento de los mismos, por lo que dicha formulación pudo haber empleado algún polímero retardante de la liberación de naturaleza hidrofóbica. Los comprimidos liberaron alrededor del 90% de su contenido de IB entre las 12 y 14 h de estudio, en comparación con los comprimidos de la formulación C4, en una prueba de disolución de 2 x 400 mg, los cuales sostuvieron la liberación del fármaco por alrededor de 18 h de estudio.



## **CAPÍTULO 5**

### **CONCLUSIONES**

En la presente investigación se llevó a cabo un estudio de preformulación mediante un análisis por FTIR–ATR del principio activo y los excipientes seleccionados, que demostró buena compatibilidad entre el ibuprofeno y los excipientes evitando poner en riesgo la seguridad terapéutica, efectividad y estabilidad de las formulaciones.

Se elaboraron comprimidos matriciales conteniendo ibuprofeno como principio activo, y polímeros de naturaleza hidrofílica e hidrofóbica, en diferentes proporciones lográndose modular la velocidad de liberación del ibuprofeno.

La modificación de las proporciones de los excipientes dentro de las formulaciones durante el desarrollo galénico, favoreció la elaboración de los comprimidos matriciales por compresión directa, método de preferencia por parte de la industria farmacéutica, por su relación costo–efectividad y ahorro en el consumo de tiempo de producción.

Se estandarizó la técnica de compresión directa y granulación húmeda para la elaboración de comprimidos matriciales de ibuprofeno.

Los comprimidos matriciales producidos se evaluaron con las pruebas farmacotécnicas y farmacopeicas correspondientes, como parámetros de calidad para la aceptación o rechazo de los lotes elaborados.

Se validó el método analítico para la cuantificación del ibuprofeno dentro de los perfiles de disolución, obteniéndose resultados acordes con lo establecido en la norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-1998.

Mediante el método de manufactura de compresión directa se elaboró un sistema matricial de liberación sostenida de ibuprofeno empleando como polímero matricial hidrofílico al Carbopol® 971P, presentando un perfil de disolución casi lineal y extendiendo la liberación del fármaco por alrededor de 18 h.

Se encontró que factores como la presencia de celulosa microcristalina dentro de la formulación, la reducción en la fuerza de compresión durante la elaboración de los comprimidos y la cantidad de excipiente surfactante, así como el método de manufactura modificaron la velocidad de liberación del ibuprofeno, desde los sistemas matriciales.

El medicamento de referencia extendió la liberación del ibuprofeno por alrededor de 14 h mientras que la formulación seleccionada, en un análisis de 2 x 400 mg, extendió la liberación del fármaco entre 16 y 18 h.

La elaboración de comprimidos matriciales de liberación sostenida con Carbopol® 971P, como polímero hidrofílico, en concentraciones por arriba del 6.5%

dentro de la formulación, elaborados por el método de compresión directa, podrían ser potencialmente capaces de mantener constante la concentración plasmática de ibuprofeno por arriba de 12 h, reduciéndose así la frecuencia de administración del medicamento y la aparición de efectos adversos asociados con la repetida administración de los comprimidos convencionales.

## CAPÍTULO 6

### REFERENCIAS

- Abud, C.M., Sánchez, A.A. y Martínez, M.M. Prevalence of chronic rheumatic diseases in México. *J Rheumatol.* 38(9): 2076. (2011).
- Akhlaq, M., Khan, G.M., Wahab, A., Abdelkader, H. y Alany, R. Physicochemical characterization and in vitro evaluation of flurbiprofen oral controlled release matrix tablets: role of ether derivative polymer ethocel. *AJPP.* 5(7): 862-873. (2011).
- Alderborn, G. Tablets and compaction. In: Aulton, M.E., editor. *Pharmaceutics the science of dosage form design.* 2<sup>nd</sup> edition. Ed. Churchill Livingstone. (2001).
- Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P. y Crison, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the Correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 12: 413-420. (1995).
- Anjali, M., Agrawal, S.H. y Bonate, P.L. Wet granulation fine particle ethylcellulose tablets: effect of production variables and mathematical modeling of drug release. *AAPS Pharm Sci.* 5(2): 1-13. (2003).
- Ansel, H.C., Popovich, N. y Allen, L.V. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems.* 7<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins. USA. (2011).
- Armstrong, N.A. Tablet manufacture by direct compression. In: Swarbrick, J., editor. *Encyclopedia of pharmaceutical technology.* 3<sup>rd</sup> edition. Ed. Informa Healthcare USA, Inc. (2007).
- Bandelin, F.J. Compressed tablets by wet granulation. In: Lieberman, H.A., Lachman, L. y Schwartz, J.B., editors. *Pharmaceutical dosage forms: tablets.* Ed. Marcel Dekker, Inc. Nueva York. (1989).

- BASF The chemical company. Pharma ingredients and services. Technical information, ibuprofen. <http://www.pharma-ingredients.basf.com/Home.aspx>. (Último acceso: 3 de marzo del 2013).
- Bernard, M.J., Ganem, M., Melgoza, L.M. y Quintanar, D. Sistemas de liberación controlada de activos farmacéuticos. Asociación Farmacéutica Mexicana. México. (2004).
- Bharate, S.S., Bharate, S.B. y Bajaj, A.M. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *J Excipients and Food Chem.* 1(3): 3-26. (2010).
- Bonilla, A.R., editor. PLM 2011 Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 57ª edición. Ed. Elite Medical. México. (2011).
- Brundtland, H. Scientific group meeting on the burden of musculoskeletal diseases. World Health Organization. [http://www.who.int/director-general/speeches/2000/english/20000113\\_bone\\_joint.html](http://www.who.int/director-general/speeches/2000/english/20000113_bone_joint.html) (Último acceso: 27 de Junio de 2012).
- Burke, A., Smyth, E., y FitzGerald, G.A. Agentes analgésicos-antipiréticos; farmacoterapia de la gota. En: Brunton, L.L., editor. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª edición. Ed. McGraw Hill Interamericana. Colombia. (2007).
- Bushra, R., Shoaib, M.H., Aslam, M., Hashmat, D. y Rehman, M.U. Formulation development and optimization of ibuprofen tablets by direct compression method. *Pak J Pharm Sci.* 21(2): 113-120. (2008).
- Callahan, J.C., Cleary, G.W., Elefant, M., Kaplan, G., Kensler, T. y Nash, R.A. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Dev Ind Pharm.* 8: 355. (1982).
- Cardiel, M.H. Presente y futuro de las enfermedades reumáticas en Iberoamérica ¿Estamos preparados para hacerles frente? *Reumatol Clin.* 7(5): 279-280. (2011).
- Chandran, S., Asghar, L.F. y Mantha, N. Design and evaluation of ethyl cellulose based matrix tablets of ibuprofen with pH modulated release kinetics. *Indian J Pharm Sci.* 70(5): 596-602. (2008).
- Charman, S.A. y Charman, W.N. Oral modified-release delivery systems. In: Rathbone, M.J., Hadgraft, J. y Roberts, M.S., editors. Modified-release drug delivery technology. Ed. Marcel Dekker Inc. New York. (2002).
- Chen, S.W. Rheumatic disorders. In: Koda-Kimble, M.A., Young, L.Y., Alldredge, B.K., Corelli, R.L., Guglielmo, B.J., Kradjan, W.A. y Williams, B.R., editors.

- Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 9<sup>th</sup> edition. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. (2009).
- Costa, E., Arancibia, A. y Aiache, J.M. Sistemas matriciales. Acta Farm Bonaerense. 23(2): 259-65. (2004).
- Cutler, S.J. y Block, J. H. Metabolic changes of drugs and related organic compounds. In: Block, H.J. y Beale, J.M., editors. Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. 11<sup>st</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2004.
- Curtis, J.R., Xie, F., Chen, L., Spettell, C., McMahan, R.M., Fernandez, J. y Delzell, E. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. Arthritis and Rheum. 62(3): 346-351. (2011).
- Davies, N.M. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen: the first 30 years. Clinical Pharmacokinet. 34: 101-154. (1998).
- Derakhshandeh, K. y Soleymani, M. Formulation and in vitro evaluation of nifedipine-controlled release tablet: influence of combination of hydrophilic and hydrophobic matrix forms. Asian J. Pharm. 4(4): 185-93. (2010).
- Ding, X, Alani, A.W. y Robinson, J.R. Extended-release and targeted drug delivery systems. In: Troy, D., editor. Remington: The science and practice of pharmacy. 21<sup>st</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins. USA. (2005).
- Dow Chemical Company Report. Using METHOCEL cellulose ethers for controlled release of drugs in hydrophilic matrix systems. (2000).
- Drug Bank. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01050> (Último acceso: 9 de Julio de 2012).
- Dyas, A.M. y Shah, U.U. Dissolution and dissolution testing. In: Swarbrick, J., editor. Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3<sup>rd</sup> edition. Ed. Informa Healthcare USA, Inc. (2007).
- Enayatifard, R., Saeedi, M., Akbari, J. y Tabatabaee, H. Effect of hydroxypropyl methylcellulose and ethyl cellulose content on release profile and kinetics of diltiazem HCl from Matrices. Trop J Pharm Res. 8(5): 4-25. (2009).
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10<sup>a</sup> edición. Secretaria de Salud. México, D.F. (2011).
- Fries, J.F., Murtagh, K.N., Bennett, M., Zatarain, E., Lingala, B. y Bruce, B. The rise and decline of non steroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheum. 50(8): 2433-2440. (2004).

- Furst, D.E., Ulrich, R.W. y Varkey, C. Non steroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying anti-rheumatic drugs, non opioid analgesics, and drugs used in gout: introduction the immune response. In: Katsung, B.G., editor. Basic and clinical pharmacology. 11<sup>st</sup> edition. Ed. McGraw Hill Medical. (2009).
- Ganesh, S., Radhakrishnan, M. y Ravi, M. In vitro evaluation of the effect of combination of hydrophilic and hydrophobic polymers on controlled release zidovudine matrix tablets. *Indian J Pharm Sci.* 70(4): 461-5. (2008).
- García-Banda, G., editor. Vademécum farmacéutico IPE. 12<sup>a</sup> edición. Ed. Rezza, S.A. México. (2003).
- García, M.J. y Santos, D. Tecnología farmacéutica Vol II. Formas farmacéuticas. Vila Jato, J.L., editor. Editorial Síntesis, S.A. Madrid. (2001).
- Gupta, P.K. Solutions and phase equilibria. In: Troy, D., editor. Remington: The science and practice of pharmacy. 21<sup>st</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins. USA. (2005).
- Hao, H., Wang, G. y Sun, W. Enantioselective pharmacokinetics of ibuprofen and involved mechanisms. *Drug Metab Rev.* 1: 215-234. (2005).
- Helman, J. Farmacotécnica teórica y práctica, tomo VII. Ed. Continental, S. A. México. (1980).
- Hiremath, P.S. y Saha, R.N. Controlled release hydrophilic matrix tablet formulations of isoniazid: design and in vitro studies. *AAPS Pharm Sci Tech.* 9: 1171-1178. (2008).
- Hite, M., Turner, S. y Federici, C. Oral delivery of poorly soluble drugs. *PMPS.* 38-40. (2003).
- Institutos Nacionales de la Salud. Osteoarthritis contra artritis reumatoide. [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/18027.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/18027.htm) (Último acceso: 5 de Julio de 2012).
- Kararli, T.T., Needham, T.E., Seul, C.J. y Finnegan, P.M. Solid state interaction of magnesium oxide and ibuprofen to form a salt. *Pharm Res.* 6: 804-808. (1989).
- Khan, G.M. y Zhu, J.B. Evaluation of Ethocel® Premium ethylcellulose ether derivatives with different molecular weights as controlled-release matrix forming functional polymers for ibuprofen. *The Sciences.* 1(6): 361-367. (2001)
- Koivuniemi, R., Paimela, L. y Leirisalo-Repo, M. Causes of death in patients with rheumatoid arthritis from 1971 to 1991 with special reference to autopsy. *Clin Rheumatol.* 28: 1443-1447. (2009).

- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P. y Lance, L.L., editors. Drug information handbook. 19<sup>th</sup> edition. Ed. Lexi-comp. USA. (2011).
- Lee, P.I. y Li, J.X. Evolution of oral controlled release dosage forms. In: Wen, H. y Park, K., editors. Oral controlled release formulation design and drug delivery. Theory to practice. Ed. Wiley. (2010).
- Limongelli, V., Bonomi, M., Marinellia, L. Gervasio, F.L, Cavalli, A., Novellino, E. y Parrinello, M. Molecular basis of cyclooxygenase enzymes (COXs) selective inhibition. PNAS. 107(12): 5411-5416. (2010).
- Liu, X.L. Marzianob, I., Benthamb, A.C., Litsterc, J.D., Whitea, E.T. y Howesa, Y. Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. Int J Pharm. 362: 109-117. (2008).
- Lubrizol Advanced Materials Report. Carbopol® polymers for controlled release matrix tablets. (2008).
- Lubrizol Advanced Materials. Pharmaceutical bulletin 31. Formulating controlled release tablets and capsules with Carbopol® Polymers. (2011).
- Lubrizol Advanced Materials Report. Pharmaceutical Polymers for Oral Solid Dosage Forms. www.pharma.lubrizol.com. (Último acceso: 28 de marzo de 2013).
- Maderuelo, C., Zarzuelo, A. y Lanao, J.M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. J Control Release. 154. 2-19. (2011).
- Maja, S., Ilija, I., Franc, V. y Baumgartner, S. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: the impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture. Int J Pharm. 414: 131-139. (2011).
- Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery. Marcel Dekker, Inc. Stockholm. (2002).
- Martínez, J.L., Reyes, Y. y Prada, D.M. Aspectos teórico-prácticos de la inflamación en las enfermedades reumáticas. Rev Cubana Med Gen Integr. 23(2): 1-11. (2007).
- Melgoza, L.M., Contreras, L., Rodríguez, S. y González, M., N. Sistemas matriciales de liberación controlada. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 33(4): 58-67. (2002).
- Nakajima, A., Inoue, E., Singh, E. Sato, E., Hoshi, D., Shidara, K., Hara, M., Momohara, S., Taniguchi, A., Kamatani, N. y Yamanaka, H. Mortality and cause of death in japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. Scand J Rheumatol. 39: 360-367. (2010).



- Niazi, S.K. Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: compressed solid products. Ed. Informa Healthcare USA, Inc. (2009).
- Nizar, M., Hatim, S.A. y Wasfy, M.O. Evaluation of hydrophilic matrix tablets based on Carbopol@971P and low-viscosity sodium alginate for pH-independent controlled drug release. *Drug Dev Ind Pharm.* 37(7): 798-808. (2011).
- Nep, E.I. y Conway, B.R. Grewia polysaccharide as a pharmaceutical excipient in matrix tablets. *JEFC.* 2(1): 3-15. (2011).
- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Secretaria de Salud. México. (1998).
- Özkan, B.T., Durmuş, E., Kalaycı, A., Kurban, S. y Akça, C.N. The evaluation of safety and analgesic efficacy of paracetamol and ibuprofen followed by impacted third molar surgery. *Eur J Gen Med.* 7(3): 310-316. (2010).
- Omidian, H., Fesharaki, S. y Park, K. Oral controlled delivery mechanisms and technologies. In: Wilson, C.G. y Crowley, P.J., editors. *Advances in delivery science and technology.* Springer. 109-130. (2011).
- Prashant, U. y Sukirti, U. Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC. *JAPS.* 1(6): 186-190. (2011).
- Paredero, J.M. Nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada: revisión y relevancia. Área de Farmacia del SESCAM. [http://sescam.jccm.es/web/farmacia/guiaspublicaciones/IX\\_01\\_NuevasFFdeLiberacionModificada.pdf](http://sescam.jccm.es/web/farmacia/guiaspublicaciones/IX_01_NuevasFFdeLiberacionModificada.pdf) (Último acceso: 9 de Julio de 2012).
- Peláez, I.B., Montoya, J.M., Álvarez, J.N., Burgos, R.V., Garza, M.E., Rodríguez, J.A., Goycochea, M.V., Madariaga, M., Zamudio, J., Santana, N. y Cardiel, M.H. Epidemiology of the rheumatic diseases in México. A study of 5 regions based on the COPCORD. *J Rheumatol.* 38(86): 3-8. (2011).
- Pfleger, B. y Woolf, A.D. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization.* 81: 646-656. (2003).
- Qiu, L.Y. y Bae, Y.H. Polymer architecture and drug delivery. *Pharmaceut Res.* 23(1): 1-30. (2006).
- Qiu, Y. Rational design of oral modified-release drug delivery system. In: Qiu, Y., Chen, Y. y Zhang, G.G., editors. *Developing solid oral dosage forms. Pharmaceutical theory and practice.* Academic press. USA. (2009).

- Rabasco, A.M. Nuevas formas de administración de medicamentos. En: Vila-Jato, J.L., editor. Tecnología farmacéutica vol. II. Formas farmacéuticas. Ed. Síntesis, S.A. México. (1999).
- Raffa, R.B. Analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory drugs. In: Troy, D., editor. Remington: the science and practice of pharmacy. 21<sup>st</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins. USA. (2005).
- Rane, M., Parmar, J. y Rajabi-Siahboomi, A. Hydrophilic matrices for oral extended release: influence of fillers on drug release from HPMC matrices. Pharm times. 42(4): 41-45. (2010).
- Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2<sup>a</sup> edición. Ed. Boletín Oficial del Estado. Madrid. (2002).
- Remya, P.N., Damodharan, N. y Sulakshan, K.C. Formulation and evaluation of bilayered tablets of ibuprofen and methocarbamol. Int J Pharm Tech Res. 2(2): 1250-1255. (2010).
- Reza, S., Quadir, M.A. y Haider, S.S. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery. J Pharm Pharmaceut Sci. 6(2): 282-291. (2003).
- Rowe, R.C., Sheskey, P. J. y Quin, M.E., editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 6<sup>th</sup> edition. Pharmaceutical press. (2009).
- Rudnic, E.M. y Shwartz, J.D. Oral solid dosage forms. In: Troy, D., editor. Remington: the science and practice of pharmacy. 21<sup>st</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins. USA. (2005).
- Shangraw, R.F. Compressed tablets by direct compression. In: Lieberman, H.A., Lachman, L. y Shwartz J.B., editors. Pharmaceutical dosage forms: tablets. Ed. Marcel Dekker, Inc. New York. (1989).
- Shoaib, M.H., Tazeen, J., Merchant, H.A. y Yousuf, R.M. Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC. Pak J Pharm Sci. 19(2): 119-124. (2006).
- Smyth, E.M., y FitzGerald, G.A. The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, y related compounds. In: Katzung, B.G., editor. Basic and clinical pharmacology. 11<sup>st</sup> edition. Ed. McGraw Hill. (2009).
- Sociedad Española de Reumatología. ¿Qué es? el dolor y otros síntomas reumáticos. Folleto No. 39. <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Folletos/39.pdf> (Último acceso: 5 de Julio de 2012).

- Solís, J.A., editor. PLM 2010 Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 56ª edición. Ed. Inter Sistemas Editores. México. (2010).
- Staniforth, J. Powder flow. In: Aulton, M.E., editor. Pharmaceutics the science of dosage form design. 2<sup>nd</sup> edition. Ed. Churchill Livingstone. (2001).
- Strickley, R.G. Solubilizing excipients in pharmaceutical formulations. In: Swarbrick, J., editor. Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3<sup>rd</sup> edition. Ed. Informa Healthcare USA, Inc. (2007).
- Stuart, M.C., Kouimtzi, M. y Hill, S.R. WHO model formulary. World Health Organization. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf> (Último acceso: 6 de Julio de 2012).
- Suarez-Almazor, M.E. High burden of rheumatic disease in México: a comprehensive community-based epidemiological study. *J Rheumatol.* 38(1): 8-9. (2011).
- Summers, M., y Aulton, M. Granulation. In: Aulton, M.E., editor. Pharmaceutics the science of dosage form design. 2<sup>nd</sup> edition. Ed. Churchill Livingstone. (2001).
- Sundaramoorthy, K. y Kavimanise, S. Formulation and evaluation of extended release dosage form of metformin hydrochloride using a combined hydrophobic and hydrophilic matrix: rate of in-vitro and in-vivo release studies. *IJPSDR.* 9(1):65-73. (2011).
- Sutapa, B.M., Gopa, R.B. y Supriya, M. Insight into a natural gums as release moduladors. Design of modified release drug delivery systems. Lap Lambert. (2012).
- Sweet, B.V., Townsendt, K.A. y Tsai, C.Y. Risk assessment of NSAID-induced gastrointestinal toxicity in ambulatory care patients. *Am J Health Syst Pharm.* 61: 1917-1921. (2004).
- Sweetman, S.C. Martindale the complete drug reference. 36<sup>th</sup> edition. Ed. Pharmaceutical Press. Londres. (2009).
- Tayebi, H. y Mortazavi, S.A. Formulation and evaluation of a novel matrix-type orally disintegrating ibuprofen tablet. *IJPR.* 10(3): 469-479. (2011).
- Thapa, P., Ghimire, M., Mullen, A.B. y Stevens, H. Controlled release oral delivery system containing water insoluble drug. *KUSET.* 1(1): 1-10. (2005)
- Tita, B., Fulias, A., Szabadai, Z., Rus, G., Badur, G. y Tita, D. Compatibility study between ibuprofen and excipients in their physical mixtures. *J Therm Anal Calorim.* 105: 517-527. (2011).
- Tiwari, S.B. y Rajabi-Siahboomi, A.R. Extended-release oral drug delivery

- technologies: monolithic matrix systems. In: Jain, K.K., editor. Drug delivery systems methods in molecular biology. Vol. 437. Springer. (2008).
- Tiwari, S.B., DiNunzio, J. y Rajabi-Siahboomi, A.R. Drug-polymer matrices for extended release. In: Wilson, C.G. y Crowley, P.J., editors. Advances in delivery science and technology. Springer. 131-160. (2011).
- Torres, L.E., Barbera, A. y Domínguez, M.C. Principales estrategias terapéuticas en el tratamiento de la artritis reumatoide. CENIC Ciencias Biológicas. 39(3): 183-190. (2008).
- USP 33 NF 28. The United States Pharmacopeia convention. (2011).
- Vaidya, M.P. y Avachat, A.M. Investigation of the impact of insoluble diluents on the compression and release properties of matrix based sustained release tablets. Powder Technology. 214. 375-381. (2011).
- Wahab, A., Khan, G.M., Akhlaq, M., Khan, N.R., Hussain, A., Zeb, A., Rehman, A. y Shah, K.U. Pre-formulation investigation and in vitro evaluation of directly compressed ibuprofen-ethocel oral controlled release matrix tablets: A kinetic approach. Afr J Pharm Pharmacol. 5(19). 2118-2127. (2011).
- Wan, L.S., Heng, P.W. y Wong, L.F. Relationship between swelling and drug release in a hydrophilic matrix. Drug Dev Ind Pharm. 19. 1201-1210. (1993).
- Wen, H. y Park, K. Introduction and overview of oral controlled release formulation design. In: Wen, H. y Park, K., editors. Oral controlled release formulation design and drug delivery. Theory to practice. Ed.Wiley. (2010).
- World Health Organization. Chronic rheumatic conditions. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> (Último acceso: 27 de junio de 2012).
- World Health Organization. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millenium. [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_919.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_919.pdf) (Ultimo acceso: 28 de junio de 2012).
- World Healt Organization. World report on disability 2011. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240685215\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240685215_eng.pdf) (Ultimo acceso: 28 de febrero de 2012).

## APÉNDICE A

### PREVALENCIA DE LA DISCAPACIDAD MODERADA Y SEVERA (EN MILLONES), POR ESTADO DE SALUD ASOCIADO CON LA DISCAPACIDAD, EDAD Y NIVEL DE INGRESOS DE LOS PAÍSES

Condición de Salud <sup>(b,c)</sup>	Países de ingresos altos <sup>(a)</sup> (con una población total de 977 millones)		Países de medianos y bajos ingresos (con una población total de 5 460 millones)		Población mundial (6 437 millones)
	0-59 años	60 años y más	0-59 años	60 años y más	Todas las edades
1. Pérdida de audición <sup>(d)</sup>	7.4	18.5	54.3	43.9	124.2
2. Errores de refracción del ojo <sup>(e)</sup>	7.7	6.4	68.1	39.8	121.9
3. Depresión	15.8	0.5	77.6	4.8	98.7
4. Cataratas	0.5	1.1	20.8	31.4	53.8
5. Lesiones no intencionales	2.8	1.1	35.4	5.7	45.0
6. Osteoartritis	1.9	8.1	14.1	19.4	43.4
7. Alcoholismo	7.3	0.4	31.0	1.8	40.5
8. Infertilidad debida al aborto y sepsis materna	0.8	0.0	32.5	0.0	33.4
9. Degeneración macular <sup>(f)</sup>	1.8	6.0	9.0	15.1	31.9
10. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3.2	4.5	10.9	8.0	26.6
11. Cardiopatía isquémica	1.0	2.2	8.1	11.9	23.2
12. Trastorno bipolar	3.3	0.4	17.6	0.8	22.2
13. Asma	2.9	0.5	15.1	0.9	19.4
14. Esquizofrenia	2.2	0.4	13.1	1.0	16.7
15. Glaucoma	0.4	1.5	5.7	7.9	15.5
16. Alzheimer y otras demencias	0.4	6.2	1.3	7.0	14.9
17. Trastorno de pánico	1.9	0.1	11.4	0.3	13.8
18. La enfermedad cerebro vascular	1.4	2.2	4.0	4.9	12.6
19. Artritis reumatoide	1.3	1.7	5.9	3.0	11.9
20. Drogadicción	3.7	0.1	8.0	0.1	11.8

**Notas:**

a. Países de altos ingresos son los que tienen un Ingreso Nacional Bruto per cápita de US\$ 10,066 o más en 2004, según las estimaciones del Banco Mundial.

b. Discapacidad clase III o superior según el Índice Global de Enfermedades

c. Enfermedades y lesiones asociadas con discapacidad. Las condiciones se enumeran en orden decreciente según la prevalencia en todas las edades a nivel mundial.

d. Incluye la aparición de la pérdida de audición en adultos, excepto debido a causas infecciosas, ajustada por la disponibilidad de aparatos auditivos.

e. Incluye la aparición de miopía, hipermetropía, astigmatismo y presbicia, ajustados por la disponibilidad de lentes y otros dispositivos para su corrección.

f. Incluye otras causas de pérdida de la visión a parte del glaucoma, cataratas y errores refractivos relacionados con la edad.

## APÉNDICE B

### ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES)

Fármaco	Tiempo de vida media (h)	Excreción urinaria sin cambios	Dosis antiinflamatoria recomendada(mg)	Dosis máxima diaria (mg)	Presentación (mg)
<b>Salicilatos</b>					
<b>Aspirina</b>	0.25	< 2%	1200–1500 TID	6,000	Tabletas: 325, 325, 500, 800, 975
<b>Salicilato<sup>1</sup></b>	2–19	2–30%	Ver nota 2	4,800	Tabletas: 500, 750
<b>Diflunisal</b>	13	3–9%	500 BID	1,500	Tabletas: 250, 500
<b>Derivados del ácido propiónico</b>					
<b>Fenoprofeno</b>	2.5	30%	600 QID	3,200	Cápsulas: 200, 300 Tabletas: 600
<b>Flurbiprofeno</b>	3.8	< 1%	300 TID	300	Tabletas: 50, 100
<b>Ibuprofeno</b>	2	< 1%	600 QID	3,200	Tabletas: 200, 400, 600, 800 Suspensión: 100 mg/5 mL
<b>Ketoprofeno</b>	1.8	< 1%	70 TID	300 ER: 200	Cápsulas: 25, 50, 75
<b>Naproxeno</b>	14	< 1%	375 BID	1,500	Tabletas: 250, 375, 500 Suspensión: 125 mg/5 mL
<b>Oxaprozin</b>	58	1–4%	1200–1800 QD <sup>6</sup>	1,800	Tableta o cápsula: 600
<b>Derivados del ácido acético</b>					
<b>Diclofenaco</b>	1.1	< 1%	50–75 QID	200	Tabletas: 25, 50, 75
<b>Etodolaco</b>	6.5	< 1%	200–300 QID	1,200	Cápsulas: 200, 300 Tabletas: 400, 500
<b>Indometacina</b>	4–5	16%	50–70 TID	200 SR 150	Cápsulas: 25, 50; 75 SR Supositorios: 50 Suspensión: 25 mg/5 mL
<b>Ketorolaco</b>	4–10	58%	10 QID <sup>4</sup>	40	Tableta: 10

APÉNDICE B (Continúa en la siguiente hoja)

<b>Nabumetona</b> <sup>5</sup>	26	1%	1000–2000 QD <sup>6</sup>	2,000	Tableta: 500, 750
<b>Sulindaco</b>	8	7%	200 BID	400	Tabletas: 150, 200
<b>Tolmetin</b>	1	7%	400 QID	1,800	Tabletas: 200, 600 Cápsulas: 400
<b>Derivados Oxicam</b>					
<b>Meloxicam</b>	20	–	7.5–15 QD	15	Tabletas: 7.5, 15
<b>Piroxicam</b>	57	4–10%	20 QD <sup>6</sup>	20	Cápsula: 10, 20
<b>Inhibidor selectivo de la enzima COX-2</b>					
<b>Celecoxib</b>	11	27% <sup>3</sup>	100–200 BID	400	Cápsula: 50, 100, 200, 400

Notas:

<sup>1</sup>Metabolito antiinflamatorio mayor de la aspirina.

<sup>2</sup>Generalmente administrado en forma de aspirina.

<sup>3</sup>Excreción urinaria total, incluyendo los metabolitos.

<sup>4</sup>Recomendado para el tratamiento agudo (e.g. cirugía) sólo dolor.

<sup>5</sup>Profármaco, la vida media y la excreción urinaria son para su metabolito activo.

<sup>6</sup>Una dosis única diaria es suficiente debido a su tiempo de vida media largo

BID, dos veces al día; ER, liberación extendida; QD, diariamente; QID, cuatro veces al día; SR, liberación sostenida; TID, tres veces al día.

# RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Wendy Leticia Guerra Ponce

Candidata para el Grado de

Maestra en Ciencias con Orientación en Farmacia

Tesis: DISEÑO Y EVALUACIÓN IN VITRO DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE IBUPROFENO USANDO MATRICES HIDROFÍLICAS E HIDROFÓBICAS.

Campo de Estudio: Desarrollo de Tecnologías aplicadas a la Biomedicina

Biografía: Nacida en Monclova, Coahuila el 4 de Diciembre de 1988, hija de Juan Guerra Contreras y Leticia Ponce Galindo.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Coahuila, grado obtenido Química Farmacobióloga en 2010.

Experiencia Profesional: Investigación en el Departamento de Biofarmacia de la Facultad de Ciencias Químicas, UANL del 2011 al 2013. Practicante en el laboratorio de Control de Calidad de Química y Farmacia, S.A. de C.V. en 2010. Practicante Laboratorista en la Clínica No. 9 del IMSS.