

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA



TESIS DOCTORAL

**Comparación y características farmacéuticas de comprimidos
de ibuprofeno genéricos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Tatiana del Rosario Alonso Cuenca

Directores

Juan José Torrado Durán
Santiago Torrado Durán

Madrid, 2015



DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TESIS DOCTORAL

COMPARACIÓN Y CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS DE COMPRIMIDOS DE IBUPROFENO GENÉRICOS



TATIANA DEL ROSARIO ALONSO CUENCA

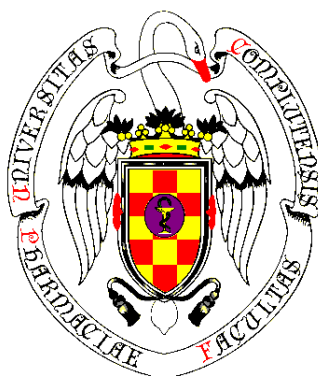
MADRID, 2015

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TESIS DOCTORAL



**COMPARACIÓN Y CARACTERÍSTICAS
FARMACÉUTICAS DE COMPRIMIDOS DE
IBUPROFENO GENÉRICOS**

TATIANA DEL ROSARIO ALONSO CUENCA

DIRECTORES:

JUAN JOSÉ TORRADO DURÁN

SANTIAGO TORRADO DURÁN

MADRID, 2015

A mi familia y a todos aquellos que me han ayudado.

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO	7
3. PARTE TEÓRICA	11
A. MATERIA PRIMA IBUPROFENO	11
I. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	11
II. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	12
B. GENÉRICOS DE IBUPROFENO	15
C. PERFILES DE DISOLUCIÓN	16
D. INFLUENCIA DE LOS EXCIPIENTES EN LOS ESTUDIOS DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN	17
E. COMPOSICIÓN DE LAS FORMULACIONES ESTUDIADAS DE IBUPROFENO	18
F. ESTUDIOS DE LOS EXCIPIENTES	31
I. TENSOACTIVOS	31
II. DISGREGANTES	39
III. AGLUTINANTES.....	52
IV. DILUYENTES	61
G. PROPIEDADES FARMACOTÉCNICAS DEL IBUPROFENO	76
4. PARTE EXPERIMENTAL	87
A. INTRODUCCIÓN	87
B. MATERIAL	87
I. MEDICAMENTOS UTILIZADOS	87
II. RESTO DE MATERIAL DE LABORATORIO	90
III. EQUIPOS Y APARATOS	91
B. MÉTODOS	92
I. PESO	92

II. DIÁMETRO Y RESISTENCIA A LA FRACTURA.....	93
III. DISGREGACIÓN	96
IV. VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.....	100
V. DIFRACCIÓN DE RAYOS X	105
VI. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM).....	106
C. RESULTADOS.....	107
I. FORMULACIONES DE IBUPROFENO MÁS VENDIDAS EN ESPAÑA (AÑO 2011)	107
II. ESTUDIO DE DIMENSIONES Y PESO MEDIO.....	108
III. RESISTENCIA A LA FRACTURA.....	116
IV. DISGREGACIÓN	136
V. VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.....	157
VI. VELOCIDAD DE DE DISOLUCIÓN VS DISGREGACIÓN	185
VII. RELACIÓN ENTRE LOS DISTINTOS PARÁMETROS ESTUDIADOS.....	189
VIII.DIFRACCIÓN DE RAYOS X Y MICROSCOPIA ELECTRÓNICA	198
D. DISCUSIÓN	226
5. CONCLUSIONES	241
6. RESUMEN.....	245
A. INTRODUCTION.....	245
B. OBJECTIVES	245
C. METHODOLOGY AND SOURCES	245
D. RESULTS	246
E. CONCLUSIONS	248
7. BIBLIOGRAFÍA	253

1. INTRODUCCIÓN.

1. INTRODUCCIÓN

El Ibuprofeno, un fármaco con 50 años, es actualmente el analgésico más consumido en el mundo.

Su origen se remonta hace medio siglo en un pequeño laboratorio de la multinacional Boots, situado a las afueras de Nottingham. Fue desarrollado por el Dr. Stewart Adams y sus ayudantes. En 1966 se iniciaron los primeros ensayos clínicos para ser lanzado comercialmente en el Reino Unido en 1969 como un remedio eficaz para el tratamiento de la artritis reumatoide. A partir de 1974 se comercializó en USA y el resto del mundo.

Desde entonces el ibuprofeno ha ido destacándose como un remedio eficaz para multitud de afecciones: dolor de cabeza, dolor dental, dolor menstrual, fiebre, reuma, artritis, dolor muscular, y una infinidad de cuadros inflamatorios. Lo cierto es que hoy en día es uno de los fármacos que se comercializa en más presentaciones farmacéuticas: gel, spray, pastillas, supositorios, crema y sobre granulado.

Aunque los expertos destacan la seguridad de este popular fármaco, diversos estudios han advertido en los últimos años de que no está exento de efectos secundarios y de que, además, se consume más de la cuenta: un estudio realizado por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid en 2006 señalaba que el 65% de las personas que toman ibuprofeno lo hacía en exceso.

Actualmente es el medicamento con más presentaciones en el mercado mundial. Sólo en España se encuentran autorizados 284 registros de comprimidos de ibuprofeno (AEMPS, 2015). El primer genérico de comprimidos de ibuprofeno 600 mg, se registró en el año 2000. A partir de esta fecha se fueron registrando y comercializando el resto tanto de empresas nacionales como internacionales.

Desde el momento de la comercialización del primer genérico, los precios y márgenes han experimentados un importante descenso. Este descenso en los

márgenes obliga a los laboratorios a disminuir costes en las materias primas y en el material de acondicionamiento.

El ibuprofeno es una molécula con un punto de fusión de 75°C esto hace que su secado en estufas convencionales sea problemático ya que la fusión del mismo da lugar a un producto diferente al de partida. Por esta razón no es de extrañar que las primeras formulaciones de comprimidos de ibuprofeno se realizaran por procesos de granulación con alcohol. En el caso de los genéricos no existe esta posibilidad ya que sería un proceso muy caro. Las opciones más habituales de fabricación han sido compresión directa y granulación por vía húmeda mediante lecho fluido. La compresión directa ha sido relegada debido al gran tamaño de los comprimidos (mayor de 1 g) y al precio de los excipientes.

Una duda importante que se plantea el consumidor a la vista de las numerosas formulaciones de comprimidos de ibuprofeno es si hay diferencias de calidad entre ellas. Pregunta que ha dado lugar a la presente tesis.

2. OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO.

2. OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO

Objetivo

Estudio farmacotécnico comparativo de las distintas formulaciones genéricas de comprimidos de ibuprofeno 600 mg más vendidas en España.

Planteamiento

1. A partir de las fichas técnicas de los medicamentos comercializados se evalúan las diferencias en los excipientes utilizados en la composición de las distintas formulaciones.
2. Las características farmacotécnicas evaluadas son: peso, diámetro, resistencia a la fractura, disgregación, velocidad de disolución, difracción de rayos X y microscopia electrónica de barrido.
3. Se busca la existencia de una posible relación de las ventas con distintas características farmacotécnicas.

3. PARTE TEÓRICA.

3. PARTE TEÓRICA

A. MATERIA PRIMA IBUPROFENO

I. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS

RFE, 2015

Definición y estructura

El ibuprofeno contiene no menos del 98,5 por ciento y no más del equivalente al 101,0 por ciento de ácido (RS)-2-(4- isobutilfenil)propiónico, calculado con respecto a la sustancia desecada.

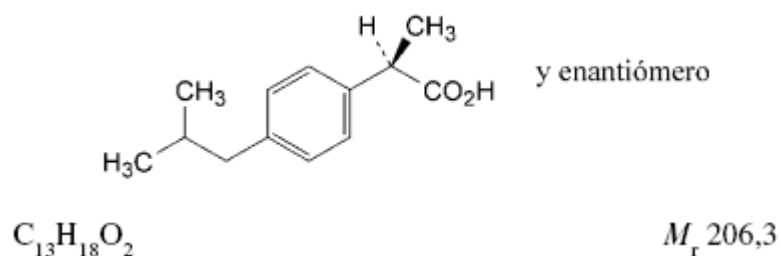


Figura 3.1. Estructura química del ibuprofeno.

Características

Polvo cristalino blanco o cristales incoloros, prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, en metanol, en éter y en cloruro de metileno. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos y carbonatos alcalinos.

II. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

AEMPS, 2015

Indicaciones

El ibuprofeno es un fármaco indicado:

- Tratamiento sintomático de la fiebre.
- Tratamiento del dolor de intensidad leve a moderado incluida la migraña.
- Tratamiento sintomático de: artritis (incluyendo la artritis reumatoide juvenil), artrosis, espondilitis anquilosante y de la inflamación no reumática.
- Alivio de la sintomatología en la dismenorrea primaria.

Mecanismo de acción

Como todos los antiinflamatorios no esteroídicos de la familia de los ácidos aril propiónicos, el ibuprofeno inhibe la acción de las enzimas COX-1 y COX-2. Los efectos anti-inflamatorios del ibuprofeno son el resultado de la inhibición periférica de la síntesis de prostaglandinas subsiguiente a la inhibición de la ciclooxigenasa. El ibuprofeno inhibe la migración leucocitaria a las áreas inflamadas, impidiendo la liberación por los leucocitos de citoquinas y otras moléculas que actúan sobre los receptores nociceptivos.

El ibuprofeno, como otros AINEs, no altera el umbral del dolor ni modifica los niveles de prostaglandinas cerebrales, concluyéndose que sus efectos son periféricos. La antipiresis es consecuencia de la vasodilatación periférica debido a una acción central sobre el centro regulador de la temperatura del hipotálamo.

Contraindicaciones

Es un fármaco que está contraindicado:

- Hipersensibilidad conocida al ibuprofeno, a otros AINEs o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico u otros AINEs).
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- El ibuprofeno está contraindicado en pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular inferior a 30 ml/min).
- El ibuprofeno está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave.
- Tercer trimestre de la gestación.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con ibuprofeno se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación:

-Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): erupción cutánea, fatiga o somnolencia, cefalea, mareo, vértigo.

-Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): estomatitis ulcerosa, urticaria, prurito, púrpura, angioedema, broncoespasmo, insomnio, ansiedad, intranquilidad, alteraciones visuales,

-Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$): esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforación gastrointestinal, reacción anafiláctica, reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación, trastornos auditivos,

-Muy raros ($< 1/10,000$): pancreatitis, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica, lupus eritematoso sistémico.

Cuando se toma ibuprofeno en gránulos o suspensión oral se puede producir una sensación transitoria de ardor en la boca o la garganta.

Propiedades Farmacodinámicas

El ibuprofeno es un medicamento que pertenece al grupo farmacoterapéutico: Antiinflamatorio no esteroideo (Código ATC: M01AE01)

Es un compuesto no esteroideo derivado del ácido propiónico con marcadas propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la fiebre, el dolor y la inflamación.

Propiedades Farmacocinéticas

El ibuprofeno es un fármaco que tiene una farmacocinética de tipo lineal hasta dosis de al menos 800 mg.

Absorción:

El ibuprofeno administrado por vía oral se absorbe en el tracto gastrointestinal al menos en un 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se alcanzan (T_{max}) 1-2 horas después de su administración. La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa el T_{max} de ± 2 h en ayunas a ± 3 h después de tomar alimentos, aunque esto no tiene efectos sobre la magnitud de la absorción.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos en voluntarios sanos tras la administración oral de 600 mg descritos en la ficha técnica del producto de referencia (Neobrufen®) del Centro de Información del Medicamento de la AEMPS son: C_{\max} de 54,6 $\mu\text{g/ml}$, T_{\max} de 1,5 h y su biodisponibilidad ($AUC_{0-\infty}$) es de 190,4 $\mu\text{g h/ml}$.

Distribución:

El volumen aparente de distribución de ibuprofeno tras su administración oral es de 0,1 a 0,2 L/kg, con una gran unión a proteínas plasmáticas en torno al 99%.

Metabolismo:

El ibuprofeno es ampliamente metabolizado en el hígado por hidroxilación y carboxilación del grupo isobutilo a través del CYP2C9 y CYP2C8. Sus metabolitos carecen de actividad farmacológica. El ibuprofeno y sus metabolitos son en parte conjugados con ácido glucurónico.

Eliminación:

La eliminación de ibuprofeno tiene lugar principalmente a nivel renal y se considera total al cabo de 24 horas. Un 10% aproximadamente se elimina de forma inalterada y un 90% se elimina en forma de metabolitos inactivos, principalmente como glucurónidos.

B. GENÉRICOS DE IBUPROFENO

El registro de los genéricos de comprimidos recubiertos de 600 mg de ibuprofeno comienza en el mercado español en marzo del año 2000 (Ibuprofeno Kern Pharma). Desde esa fecha se han registrado gran cantidad de formulaciones de ibuprofeno genéricas, concretamente en abril de 2015 aparecen descritas 40 formulaciones en la base de datos (CIMA) de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Todas las formulaciones han presentado una comparación en sus perfiles de disolución frente al fármaco de referencia (Neobrufen®). Al tratarse de registros realizados hace varios años, es lógico pensar

que a lo largo del tiempo los laboratorios han podido realizar cambios en los excipientes o cambios en el proceso de fabricación por compresión que modifican sus características farmacotécnicas y que pueden alterar sus perfiles de disolución frente al medicamento de referencia.

C. PERFILES DE DISOLUCIÓN

En los ensayos de bioexenciones para comparar los diferentes perfiles de disolución se utiliza la prueba f2 (factor dos de similitud). Esta prueba permite comparar los resultados de disolución de las diferentes formulaciones (FDA, Estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, 2000).

En fármacos con alta solubilidad y permeabilidad, un valor de $f2 \geq 50$ indica un perfil de disolución suficientemente similar como para no necesitar estudios *in vivo* adicionales. En el caso del ibuprofeno se trata de un fármaco tipo II luego el resultado de f2 no eximirá de realizar ensayos *in vivo*. En nuestras condiciones de análisis los tiempos de muestreo en el ensayo de velocidad de disolución han sido 5, 10,... En el cálculo de f2 se utilizan los datos correspondientes a disoluciones menores del 80%. Generalmente los resultados de nuestros ensayos de velocidad de disolución realizados en condiciones de pH 7,2 (USP 38/NF 32, 2014) sólo presentan un valor por debajo del 80% a los 5 min. Normalmente el siguiente punto (10 min), presenta, en la mayoría de las formulaciones porcentajes superiores al 80% por lo que hasta aquí llegarían los valores a comparar en el cálculo de f2. Lógicamente, al ser los comprimidos de ibuprofeno una forma farmacéutica de disolución muy rápida ($\geq 80\%$ disuelto en 15 minutos), la prueba f2 no es apropiado. En base a estas consideraciones pensamos que es preferible evaluar el porcentaje disuelto a los 5 minutos como parámetro para realizar los estudios de comparación entre las distintas formulaciones comerciales de ibuprofeno 600 mg genéricas.

D. INFLUENCIA DE LOS EXCIPIENTES EN LOS ESTUDIOS DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

A veces los excipientes pueden afectar la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco. Por lo general, el uso de excipientes que se encuentran actualmente en formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata no afectará la velocidad ni el alcance de una sustancia medicamentosa altamente soluble y altamente permeable formulada en un producto de liberación inmediata y disolución rápida. En el caso de los comprimidos de ibuprofeno 600 mg, la sustancia activa no reúne las condiciones de solubilidad (fármaco tipo II en la clasificación biofarmacéutica), aunque por su indicación como analgésico, busca perfiles de velocidad de disolución que se ajustan a comprimidos de liberación inmediata, presentando más del 80% disuelto en menos de 15 minutos. Esta rápida velocidad de disolución obliga a fijar un porcentaje de disolución a un tiempo inicial (5 min) que puede ser utilizado para comparar la velocidad de disolución entre las distintas formulaciones.

En las distintas formulaciones de liberación inmediata la cantidad de excipiente utilizada deberá corresponder a la función prevista (p.ej., lubricante). Es especialmente importante el identificar la inclusión de excipientes nuevos como la incorporación de tensoactivos, que pueden modificar no sólo las características farmacotécnicas y los perfiles de disolución sino que también pueden influir en la permeabilidad y biodisponibilidad (FDA, Biodisponibilidad y bioequivalencia, 2000).

Además, la cantidad elevada de excipientes de uso común en una forma posológica sólida de liberación inmediata, puede tener un importante impacto en la biodisponibilidad del ibuprofeno. Así la incorporación de agentes aglutinantes (como la povidona o la hidroxipropil celulosa), pueden afectar a la velocidad de disolución y por tanto a su biodisponibilidad (Uzunović A. y Vranić E., 2007). Mientras que excipientes diluyentes como algunos derivados de azúcares como el

manitol o sorbitol o superdisgregantes, como la carboximetil celulosa sódica, pueden aumentar la velocidad de disolución y alterar la biodisponibilidad aumentándola en el caso de la carboximetil celulosa (Yehia S. A. y col., 2014) o disminuyéndola con diluyentes como el sorbitol (Chen M. L. y col., 2007).

En base a estas indicaciones se realizar un estudio comparativo de:

-Tensoactivos.

-Disgregantes.

-Aglutinantes.

-Diluyentes.

Estos excipientes en el núcleo del comprimido son los que más pueden afectar a la biodisponibilidad del ibuprofeno.

E. COMPOSICIÓN DE LAS FORMULACIONES ESTUDIADAS DE IBUPROFENO

Para este estudio nos centramos en las formulaciones que según los datos del IMS fueron de mayor consumo en España en el año 2011.

Neobrufen®

P.A: Ibuprofeno 600 mg

Excipientes:

Croscarmelosa sódica

Hipromelosa

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Laurilsulfato de sodio

Estearato de magnesio

Dióxido de titanio

Talco

Kern Pharma

P.A: Ibuprofeno 600 mg

Excipientes:

Almidón de maíz

Almidón pregelatinado

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Polioxil 40 estearato

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Propilenglicol

Teva

P.A: Ibuprofeno 600 mg

Excipientes:

Croscarmelosa sódica

Hipromelosa

Lactosa

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz sin gluten

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Dióxido de titanio

Talco purificado

Propilenglicol

Cinfa

P.A: Ibuprofeno 600 mg

Excipientes:

Núcleo:

Croscarmelosa de sodio

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Ácido esteárico

Recubrimiento:

Lactosa monohidrato

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Macrogol 4000

Ratiopharm

P.A: Ibuprofeno 600 mg

Excipientes:

Núcleo:

Croscarmelosa sódica

Hipromelosa

Lactosa

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Dióxido de titanio

Talco purificado

Propilenglicol

Davur

P.A: Ibuprofeno 600 mg

Excipientes:

Núcleo:

Hipromelosa

Croscarmelosa sódica

Lactosa

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz pregelatinado

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Talco

Propilenglicol

Mylan

P.A: Ibuprofeno 600 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz

Almidón glicolato de sodio

Estearato de magnesio

Talco

Sílice coloidal anhidra

Povidona

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Triacetato de glicerol

Apotex

P.A: Ibuprofeno 600 mg

Excipientes:

Croscarmelosa sódica

Hipromelosa

Lactosa

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Dióxido de titanio

Talco purificado

Propilenglicol

Normon

P.A: Ibuprofeno 600 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina

Fosfato tricálcico

Croscarmelosa de sodio

Povidona

Hipromelosa

Ácido esteárico

Talco

Dióxido de titanio

Macrogol 6000

Alter

P.A: Ibuprofeno 600 mg

Excipientes:

Núcleo:

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz

Carboximetilalmidón de sodio (de patata)

Estearato de magnesio

Talco

Sílice coloidal anhidra

Povidona

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Triacetato de glicerol

Stada

P.A: Ibuprofeno 600 mg

Excipientes:

Núcleo:

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz

Almidón glicolato de sodio de patata

Estearato de magnesio

Talco

Sílice coloidal anhidra

Povidona

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Triacetato de glicerol

Pensa

P.A: Ibuprofeno 600 mg

Excipientes:

Núcleo:

Croscarmelosa sódica

Hipromelosa

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra

Agua purificada

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Talco

Agua purificada

Propilenglicol

Bexal

P.A: Ibuprofeno 600 mg

Excipientes:

Núcleo:

Croscarmelosa sódica

Hipromelosa

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz sin gluten

Estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Talco purificado

La *tabla 3.1* muestra un resumen de la composición de las diferentes formulaciones estudiadas.

Tabla 3.1. Relación de excipientes presentes en cada formulación

EXCIPIENTES	NEOBRUFEN	KERN PHARMA	TEVA	CINFA	RATIOPHARM	DAVUR	MYLAN	APOTEX	NORMON	ALTER	STADA
LAURIL SULFATO DE SODIO	✘										
POLIOXIL 40 ESTEARATO		✘									
CROSCARMELOSA SÓDICA	✘		✘	✘	✘	✘		✘	✘		
ALMIDÓN GLICOLATO DE SODIO							✘				✘
ALMIDÓN DE MAÍZ		✘	✘		✘		✘	✘		✘	✘
POVIDONA							✘		✘	✘	✘
HIPROMELOSA	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘
LACTOSA	✘		✘	✘	✘	✘		✘			
CELULOSA MICROCRISTALINA	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘
ALMIDÓN PREGELATINIZADO		✘				✘					
FOSFATO TRICÁLCICO									✘		
ESTEARATO DE MAGNESIO	✘	✘	✘		✘	✘	✘	✘		✘	✘
ÁCIDO ESTEÁRICO				✘					✘		
DIÓXIDO DE TITANIO	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘
PROPILENGLICOL		✘	✘		✘	✘		✘			
AGUA PURIFICADA											
TALCO			✘		✘	✘	✘	✘	✘	✘	✘

F. ESTUDIOS DE LOS EXCIPIENTES

Handbook of pharmaceutical excipients, 2012.

I. TENSOACTIVOS

Los tensoactivos o tensioactivos (también llamados surfactantes) son sustancias que influyen en la tensión superficial entre dos fases.

Los tensoactivos se emplean en la elaboración de comprimidos por sus propiedades humectantes, solubilizantes o lubricantes (Handbook of Pharmaceutical Excipients 2012).

Las propiedades de los tensoactivos se obtienen a través de su estructura molecular. Los tensoactivos se componen de una parte hidrófoba y un resto hidrófilo, o soluble en agua.

La baja solubilidad del ibuprofeno se ve favorecida mediante la incorporación de sustancias tensoactivas (Dewland P.M. y col., 2009).

La presencia de estos agentes tensoactivos favorecen la biodisponibilidad de los fármacos de baja solubilidad (Fan T. y col., 2014).

Lauril sulfato de sodio

Según la USP 38/NF 32, 2014; RFE, 2015 y E Ph. 8.0, 2014.

Características Técnicas:

- **Sinónimos:** Dodecilsulfato sódico. SDS.
- **INCI:** Sodium lauryl sulfate.
- **Formula Molecular:** $C_{12}H_{25}NaO_4S$
- **Peso Molecular:** 288,38

- **Aspecto:** Polvo o cristal blanco o amarillo pálido. Fácilmente soluble en agua dando una disolución opalescente, parcialmente soluble en etanol al 96%.

Fórmula molecular:

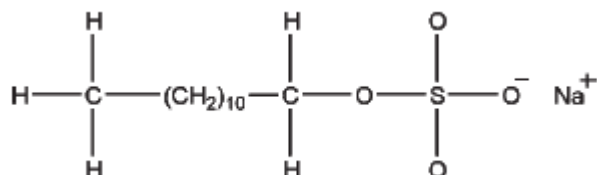


Figura 3.2. Representación de la estructura del lauril sulfato de sodio.

Propiedades y usos:

El lauril sulfato sódico es un agente detergente (surfactante aniónico) y humectante. Presenta un HLB de 40,0, es el más conocido y potente de los tensoactivos aniónicos. Tiene acción bacteriológica contra bacterias Gram+, siendo ineficaz contra la mayoría de Gram-. Sus propiedades tensoactivas le hacen adecuado para mejorar la solubilidad de principios activos poco solubles. También actúa de emulsificante aniónico, formando emulsiones O/A. Tiene aplicación además como lubricante para cápsulas y comprimidos.

Función:

Tensoactivo aniónico, detergente, agente emulsionante, agente humectante, agente lubricante en cápsulas y comprimidos.

Aplicaciones:

El lauril sulfato de sodio es un agente tensoactivo aniónico empleado en una amplia gama de formulaciones farmacéuticas y cosméticas no parenterales. En la siguiente tabla se muestran su uso y concentraciones más habituales.

Tabla 3.2. Usos y proporciones habituales del lauril sulfato de sodio.

USOS	CONCENTRACIÓN (%)
LUBRICANTE (cápsulas y comprimidos)	1,0-2,0

Especificaciones de farmacopea:

En la siguiente tabla se muestran sus especificaciones según farmacopeas:

Tabla 3.3. Especificaciones de farmacopea del lauril sulfato de sodio.

PRUEBAS	E Ph 8.0	USP 38/NF 32
IDENTIFICACIÓN	+	+
CARACTERÍSTICAS	+	-
ALCALINIDAD	+	+
METALES PESADOS	-	≤0,002%
CONTENIDOS COMBINADOS DE CLORURO SÓDICO Y SULFATO SÓDICO	≤8.0%	≤8,0%
ALCOHOLES NO SULFATADOS	-	≤4.0%
ALCOHOLES NO ESTERIFICADOS	≤4.0%	-
ALCOHOLES TOTALES	-	≥59.0%

AGUA	-	-
ENSAYO(C ₁₂ H ₂₅ NaO ₄ S)	≥85.0%	-

Seguridad:

El lauril sulfato de sodio es muy utilizado en formulaciones orales, tópicas y cosméticas. Es un excipiente con efectos tóxicos agudos incluyendo irritación del estómago, tópica y ocular, membranas mucosas y tracto respiratorio superior.

Estabilidad:

El lauril sulfato de sodio es estable en condiciones normales de almacenamiento. Se debe almacenar en un recipiente bien cerrado, alejado de agentes oxidantes fuertes, en un lugar fresco y seco.

Precauciones:

Se debe evitar tanto la inhalación como el contacto tópico y ocular con este excipiente. El lauril sulfato de sodio emite humos tóxicos en la combustión.

Características como excipiente:

Se emplea de forma habitual como tensoactivo y a veces también como lubricante en cápsulas y comprimidos. Puede aumentar la biodisponibilidad de principios activos poco solubles.

La incorporación de tensoactivos aniónicos como el lauril sulfato sódico en los procesos de recristalización de algunos principios activos permite obtener pequeños tamaños de cristal que aumentan su velocidad de disolución. Así se ha demostrado con fármacos de tipo II como el fenofibrato y el ibuprofeno (Bilgili E. y col., 2015). También se utiliza el lauril sulfato sódico asociado a la carboximetil celulosa sódica para obtener sistemas nanoparticulares de risperidona (Vaculikova E. y col., 2014).

Es posible utilizar tensoactivos aniónicos como el lauril sulfato sódico con el fin de obtener formas recristalizadas amorfas que mejoran la velocidad de disolución de distintos principios activos. Así celecosib es un fármaco poco soluble que cuando recristaliza con un 10% de lauril sulfato sódico presenta en una forma amorfa con una mayor velocidad de disolución y además mejora su estabilidad física (Mosquera-Giraldo L.I. y col., 2014). También es posible obtener dispersiones sólidas de praclitaxel con povidona y lauril sulfato sódico. Estos excipientes que son habitualmente utilizados en algunas formulaciones de ibuprofeno genéricas, han mostrado que al utilizarse asociados son capaces de mejorar la velocidad de disolución *in vitro* del paclitaxel (Moes J. y col., 2013).

El empleo de tensoactivos como el lauril sulfato sódico combinado con un excipiente permite obtener dispersiones sólidas que mejoran distintas características "*in vitro*" e "*in vivo*" del principio activo. La utilización de dispersiones sólidas de povidona con lauril sulfato sódico permite alcanzar una forma amorfa de praclitaxel que mejora su velocidad de disolución y distintas características biofarmacéuticas como el sabor neutro y su seguridad de dosis características importantes en este quimioterápico (Moes J. y col., 2013).

La disminución del tamaño de cristal mediante procesos de recristalización con tensoactivos aniónicos como el lauril sulfato sódico pueden incrementar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Así, suspensiones de nanocristales de fenofibrato con lauril sulfato sódico incluyendo manitol como excipiente permite obtener un fenofibrato parcialmente amorfo, que presenta una mayor velocidad de disolución pero que no presentan diferencias significativas en sus valores de AUC_{0-72h} y C_{max} (Zuo B. y col., 2013). Una mejora similar en la velocidad de disolución y T_{max} fue obtenida con formulaciones de ibuprofeno con un tensoactivo (polioxil 40 estearato) pero sin diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de AUC y C_{max} (Dewland P.M. y col., 2009).

Finalmente es de destacar como en fármacos de escasa solubilidad o baja permeabilidad la presencia de tensoactivos puede incrementar de forma notable su biodisponibilidad. Así, la utilización de polivinil pirrolidona con lauril sulfato sódico ha sido también empleada para obtener nanocristales de itraconazol empleando manitol como excipiente de carga. La baja solubilidad del itraconazol se ve muy aumentada en estos sistemas de nanocristales mejorando su velocidad de disolución y aumentando más de 20 veces su biodisponibilidad (Kumar S. y col., 2014). Un resultado similar ha sido obtenido con celecoxib, fármaco que en presencia de hidroxipropil metil celulosa y lauril sulfato sódico permite obtener sistemas nanoparticulares amorfos que presentan una velocidad de disolución más rápida y una mayor biodisponibilidad (Liu Y. y col., 2010).

Polioxil 40 estearato

Según la USP 38/NF 32, 2014.

Características Técnicas:

Tensoactivo no iónico. Es una mezcla de mono y diésteres de ácido esteárico o ácido esteárico purificado con mezclas de polioxietilenglicol, su peso molecular medio contiene 40 unidades de óxido de etileno con polioles libres.

- **Sinónimos:** estearato de polioxilo 40, monoestearato de polietileno 40.
- **Aspecto:** Sólido ceroso, de color blanco a tostado claro. Es inodoro o tiene un olor tenue, semejante al de la grasa. Soluble en agua, en alcohol, en éter y en acetona; insoluble en aceite mineral y en aceites vegetales.

Propiedades:

Presenta un alto valor de HLB con acción solubilizante.

Funciones:

Su carácter tensoactivo permite aportar elasticidad a los recubrimientos peliculares de cápsulas y comprimidos. Tiene una acción como agente solubilizante. Presentan una acción de permeación a través de distintas membranas biológicas.

Aplicaciones:

Lubrificante y antiadherente en comprimidos y cápsulas, agente solubilizante y suspensionante en formas líquidas.

Se introdujo como excipiente en la USP 29 NF 24 pg. 3402.

Ensayos:

- **Identificación:** espectro característico en Infrarrojo.
- Temperatura de congelación (551) entre 37 y 47 °C.
- Contenido ácido (401) no más del 2%.
- Valor Hidroxilos (401) entre 25 y 40.
- Índice de Saponificación (401) entre 25 y 35.
- Contenido en agua (921) no más del 3,0%.
- Metales pesados (Método II) (231) menor de 0,001%.
- Polietilenglicol libre. No menos del 17% y no más del 27%.
- Impurezas orgánicas Método I (457).
- **Solubilidad y estabilidad:** el polioxi 40 estearato es soluble en agua, alcohol, éter y acetona. Es una sustancia sólida que funde a temperaturas superiores a los 37 °C.

Seguridad:

Al ser un tensoactivo no iónico su uso continuado puede producir acciones irritantes gastrointestinales. No está recomendado en preparados parenterales.

Características como excipiente:

Categoría del NF: Agente emulsionante y/o solubilizante; lubricante de tabletas y/o cápsulas; agente humectante y/o solubilizante.

Su carácter tensoactivo no iónico mejora la solubilidad de principios activos poco solubles. Además presenta una elevada permeabilidad que puede mejorar la absorción de fármacos poco permeables.

La incorporación de esta sustancia mejora la solubilidad de distintos principios activos poco solubles. Así, la presencia de surfactantes como el polietilén 40 estearato mejora la velocidad de disolución de fármacos poco solubles como la ciclosporina, griseofulvina, tolbutamida (Liu C. y col., 2006, Kaur R. y col., 1980).

El polioxietilenglicol 40 estearato mejora la biodisponibilidad al favorecer la absorción intestinal de sustancias como la ciclosporina, rodamina (Liu C. y col., 2008, Liu C. y col., 2006) e inhibir algunas rutas de metabolización del citocromo P 450 (Zhu S. y col. 2009, Fan T. y col., 2014). Las mejoras en la absorción intestinal *in vitro* con distintos tensoactivos se han estudiado en líneas celulares Caco-2 (Zhu S. y col. 2009, Fan T. y col., 2014 y Lo Y.L., 2003), observando como la presencia de tensoactivos como el polioxil 40 estearato mejora la absorción basolateral aumentando la absorción mucosa y serosa de epirubicina en el ileon intestinal de rata (Lo Y. L., 2003).

En fármacos poco solubles como el ibuprofeno se observa como el carácter tensoactivo del polioxil 40 estearato incrementa la biodisponibilidad del dexibuprofeno *in vitro* e *in vivo* (Abdelbary G. y Makhlof A., 2014). Así la presencia de tensoactivos similares como el poloxamer 407 han mostrado ser capaces de disminuir el T_{max} del ibuprofeno de 90 a 75 min (Dewland P.M. y col.,

2009). Esta acción surfactante del polioxil 40 estearato es la responsable del incremento en la biodisponibilidad oral de varios principios activos como la calcitonina (Fan T. y col., 2014).

II. DISGREGANTES

Los agentes disgregantes son excipientes con la capacidad de permitir la rápida dispersión de los componentes de gránulos y comprimidos permitiendo que las sustancias activas se encuentren libres en el medio para poder disolverse. La mayoría de los disgregantes basan su acción en su capacidad de captación de agua desmoronando el comprimido (Vila Jato J.L., 2001, Fauli y Trillo C., 1993 y Aulton M. E., 2002). Los agentes disgregantes empleados en la elaboración de comprimidos de ibuprofeno son la croscarmelosa sódica, el almidón glicolato sódico y el almidón de maíz.

Croscarmelosa sódica

Según la USP 38/NF 32, 2014; RFE, 2015 y E Ph. 8.0, 2014.

Características Técnicas:

- **Sinónimos:** Carboximetil celulosa sódica reticulada. AC-Di-Sol®. Vivasol®. Primellose®. Solutab®.
- **INCI:** Croscarmellose Sodium
- **Aspecto:** Polvo fibroso, sin olor aparente, con buenas características de fluidez y que se dispersa con hinchamiento en medio acuoso.
- **Fórmula Molecular:** Derivado celulósico reticulado con distinto grado de sustitución

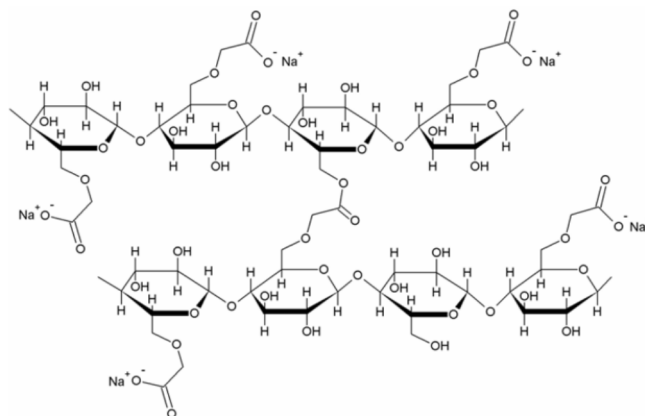


Figura 3.3. Representación de la estructura del almidón glicolato sódico

Propiedades y usos:

La croscarmelosa sódica es un agente disgregante que se dispersa rápidamente en medios acuosos con un elevado grado de hinchamiento, debido a los sustituyentes de carboximetil sodio entrecruzados en la cadena celulósica reticulada. Este rápido hinchamiento facilita la disgregación del comprimido. Se emplea como agente disgregante en cápsulas y comprimidos con dosis 2 - 5% (p/p). Destaca por poder emplearse de forma intra y extragranular sin observarse una disminución apreciable del efecto disgregante.

Función:

Disgregante en gránulos, cápsulas y comprimidos.

Aplicaciones:

Su empleo como agente disgregante en proporciones del 2 - 5% (p/p), aunque en fármacos con problemas de solubilidad puede encontrarse en proporciones hasta el 10% (p/p).

Tabla 3.4. Usos y proporciones habituales de la croscarmelosa sódica.

USO	PORCENTAJE (% p/p)
DISGREGANTE DE GRÁNULOS	2 -10%
DISGREGANTE DE CÁPSULAS	1 - 10%
DISGREGANTE DE COMPRIMIDOS	2 - 5%

Especificaciones de farmacopea:

En la siguiente tabla se muestran sus especificaciones según farmacopeas:

Tabla 3.5. Especificaciones de farmacopea de la croscarmelosa sódica.

PRUEBAS	E Ph 8.0	USP 38/NF 32
IDENTIFICACIÓN	+	+
CARACTERÍSTICAS	+	-
pH (1%p/v dispersión)	5,0-7,0	5,0-7,0
PÉRDIDA DE HUMEDAD	≤10,0%	≤10,0%
METALES PESADOS	≤20ppm	≤0,001%
CLORURO DE SODIO Y GLICOLATO DE SODIO	≤0,5%	≤0,5%
CENIZAS SULFATADAS	14,0-28,0%	-
RESIDUOS DE COMBUSTIÓN	-	14,0-28,0%

GRADO DE SUSTITUCIÓN	0,60-0,85	0,60-0,85
CONTENIDO DE MATERIAL SOLUBLE EN AGUA	≤10,0%	≤10,0%
VOLUMEN DE ASENTAMIENTO	10,0-30,0 ml	10,0-30,0 ml
CONTAMINACIÓN MICROBIOLÓGICA	+	+
AERÓBICAS	<10 ³ UFC/g	<10 ³ UFC/g
HONGOS	<10 ² UFC/g	<10 ² UFC/g

Seguridad:

La croscarmelosa sódica es muy utilizada como disgregante en formulaciones orales. Es un excipiente habitual en la industria farmacéutica de alimentación y cosmética.

Presenta un ligero efecto irritante para los ojos y la piel.

Estabilidad:

La croscarmelosa sódica es estable en condiciones normales de almacenamiento. Se debe almacenar en un lugar fresco y seco en recipiente bien cerrado.

Precauciones:

Se debe evitar tanto la inhalación como el contacto tópico y ocular con este excipiente. En caso de contacto con los ojos lavar con abundante agua.

Características como excipiente:

Es un disgregante que se hincha en medio acuoso siendo capaz de retener varias veces su peso en agua. Es adecuado como agente disgregante intragranular al mantener su capacidad de hinchamiento después de un proceso de granulación por vía húmeda.

Estas características le hacen ser un disgregante adecuado en procesos de granulación intra y extra-granular y en procesos de compresión directa.

Los disgregantes como la croscarmelosa sódica muestran un rápido hinchamientos y su tiempo de disgregación depende de la superficie del comprimido (Iwao Y. y col., 2013). Sin embargo la humectación durante el proceso de granulación no afecta al efecto disgregante de la croscarmelosa, mientras que aumenta ligeramente los tiempos de disgregación del almidón glicolato sódico (Zhao N. y Augsburg L.L., 2005). El empleo de disgregantes como croscarmelosa sódica mejora los tiempos de disgregación al aumentar la proporción en la formulación, mientras que con disgregantes como la crospovidona existe una proporción máxima a partir de la cual la disgregación y disolución empeoran al aumentar la proporción del disgregante (Setty C. M. y col., 2008 y Zhao N. y Augsburg L.L. 2005). La utilización de dispersiones sólidas de ibuprofeno con bajos valores de cristalinidad combinados con el empleo de agentes disgregantes como la croscarmelosa sódica permite obtener comprimidos que presentan una buena linealidad entre \lg (% disuelto) y \lg (tiempo) con ajustes a cinéticas de Peppas-Korsmeyer con valores de n no fickianos entre 0,44 y 0,67 (Jain S. K. y col., 2010). Sin embargo, en nuestros comprimidos de ibuprofeno genéricos, la rápida disolución hace que se ceda más del 60% en el primer punto no siendo posible realizar ajustes a estos modelos cinéticos.

La utilización de diluyentes como la celulosa microcristalina y disgregantes como la croscarmelosa sódica puede facilitar la obtención de comprimidos de rápida

disolución que disminuyen el T_{max} en comprimidos de ibuprofeno (Mohan A. y Gundamaraju R., 2015).

Almidón glicolato de sodio

Según la USP 38/NF 32, 2014; RFE, 2015 y E Ph. 8.0, 2014.

Características Técnicas:

- **Sinónimos:** sodio almidón glicolato. Explotab. Primojel.
- **INCI:** sodium starch glycolate.
- **Aspecto:** polvo blanco fino, sin olor aparente, con buenas características de fluidez y que se dispersa con hinchamiento en medio acuoso.
- **Formula Molecular:** derivado de polímeros de almidón de patata entrecruzado.

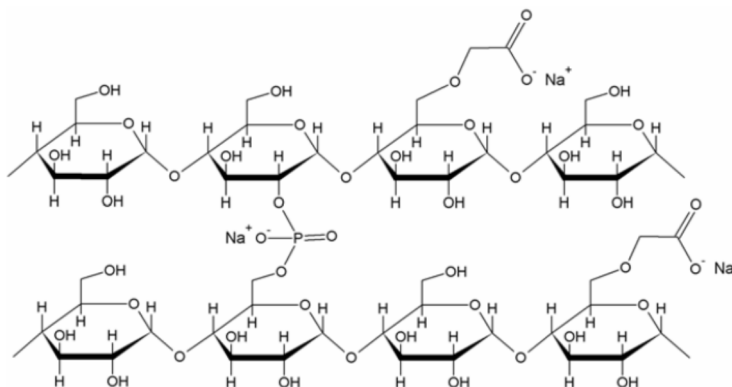


Figura 3.4. Representación de la estructura del almidón glicolato de sodio.

Propiedades y usos:

El almidón glicolato sódico es un agente disgregante capaz de retener varias veces su peso en agua, debido a los sustituyentes de carboximetil sodio entrecruzados en la cadena polimérica de almidón. Su elevada capacidad de hinchamiento facilita la

disgregación del comprimido. Se emplea como agente disgregante en cápsulas y comprimidos con dosis 2 - 8% (p/p). En presencia de soluciones aglutinantes acuosas produce una gelificación parcial disminuyendo su capacidad de hinchamiento.

Función:

Disgregante de cápsulas y comprimidos.

Aplicaciones:

Su empleo como agente disgregante en proporciones del 2 - 8% (p/p), aunque en fármacos con problemas de solubilidad puede encontrarse en proporciones hasta el 15% (p/p).

Tabla 3.6. Usos y proporciones del almidón glicolato de sodio.

USO	PORCENTAJE (% p/p)
DISGREGANTE DE CÁPSULAS	2 - 10%
DISGREGANTE DE COMPRIMIDOS	2 - 10%

Especificaciones de farmacopea:

En la siguiente tabla se muestran sus especificaciones según farmacopeas:

Tabla 3.7. Especificaciones de farmacopea del almidón glicolato de sodio.

PRUEBAS	E Ph 8.0	USP 38/NF 32
IDENTIFICACIÓN	+	+
CARACTERÍSTICAS	+	-
ASPECTO DE LA	+	-

COMPARACIÓN Y CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS DE COMPRIMIDOS DE IBUPROFENOS GENERICOS

SOLUCIÓN		
pH	+	+
TIPO A	5,5-7,5	5,5-7,5
TIPO B	3,0-5,0	3,0-5,0
TIPO C	5,5-7,5	-
METALES PESADOS	≤20 ppm	≤0,002%
HIERRO	≤20 ppm	≤0,002%
PÉRDIDA DE HUMEDAD	+	≤10%
TIPO A	≤10%	-
TIPO B	≤10%	-
TIPO C	≤7%	-
LÍMITES MICROBIOLÓGICOS	+	+
CLORURO DE SODIO	+	≤7%
TIPO A	≤7%	-
TIPO B	≤7%	-
TIPO C	≤1,0%	-
GLICOLATO DE SODIO	+	≤2,0%
TIPO A	≤2,0%	-

TIPO B	≤2,0%	-
TIPO C	≤2,0%	-
CENIZAS (de Na)	+	+
TIPO A	2,8-4,2%	2,8-4,2%
TIPO B	2,0-3,4%	2,0-3,4%
TIPO C	2,8-5,0%	-

Seguridad:

El almidón glicolato sódico es un excipiente muy utilizado como disgregante en formulaciones orales. Es un excipiente habitual en la industria farmacéutica de alimentación y cosmética.

Presenta un ligero efecto irritante para los ojos y la piel.

Estabilidad:

El almidón glicolato sódico es estable en condiciones normales de almacenamiento. Se debe almacenar en recipiente bien cerrado, en lugar fresco y seco.

Precauciones:

Se debe evitar tanto la inhalación como el contacto tópico y ocular con este excipiente. En caso de contacto con los ojos lavar con abundante agua.

Características como excipiente:

Es un disgregante que se hincha en medio acuoso siendo capaz de retener varias veces su peso en agua. Su gelificación parcial en agua disminuye su efecto disgregante en procesos de granulación por vía húmeda.

Es un buen disgregante extragranular en comprimidos y cápsulas.

El almidón glicolato sódico es un disgregante que presenta un rápido hinchamientos y su tiempo de disgregación depende de la superficie del comprimido (Iwao Y. y col., 2013). Sin embargo la humectación durante el proceso de granulación aumenta ligeramente los tiempos de disgregación del almidón glicolato sódico (Zhao N. y Augsburg L.L., 2005). El almidón glicolato sódico presenta una acción disgregante proporcional a la cantidad incorporada a la formulación. Así, éste disgregante mejora los tiempos de disgregación al aumentar la proporción en la formulación, mientras que con disgregantes como la crospovidona existe una proporción máxima a partir de la cual la disgregación y disolución empeoran al aumentar la proporción del disgregante (Setty C. M. y col., 2008 y Zhao N. y Augsburg L.L., 2005).

Se estudió la estabilidad y repetibilidad de un proceso continuo para obtener comprimidos mediante un proceso de granulación y secado. Los buenos resultados de este proceso son importantes para la producción industrial de ibuprofeno al emplear en el proceso una mezcla de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado como diluyentes y almidón glicolato sódico como disgregante. Estos excipientes son utilizados habitualmente en distintas formulaciones genéricas de ibuprofeno (Vercruysse J. y col., 2013).

La utilización de disgregantes como el almidón glicolato sódico junto con diluyentes como la celulosa microcristalina pueden facilitar la obtención de comprimidos de rápida disolución que disminuyen el T_{max} en comprimidos de ibuprofeno (Mohan A. y Gundamaraju R., 2015).

Almidón de maíz

Según la USP 38/NF 32, 2014; RFE, 2015 y E Ph. 8.0, 2014.

Características Técnicas:

- **Sinónimos:** Almidón; Melojel; Paygel, Fluftex W;
- **INCI:** Almidón de maíz: Zea mays starch.
- **Aspecto y Descripción:** Hidrato de carbono que se obtiene de las semillas de maíz. Es un polvo blanco o casi blanco muy fino, prácticamente insoluble en agua fría y **en etanol al 96%**.
- **Fórmula Molecular:** $(C_6H_{10}O_5)_n$.

Función:

Agente disgregante, deslizante y agente diluyente.

Aplicaciones:

Muy usados en la fabricación de cápsulas y comprimidos para mejorar la fluidez, la disgregación y la dureza.

Tabla 3.8. Usos y proporciones del almidón de maíz.

USO	PORCENTAJE FORMULACIÓN
DISGREGANTE	2 - 15%
DILUYENTE (Cápsulas)	20 - 98%
AGLUTINANTE (Soluciones acuosas)	5 - 10%

Especificaciones de farmacopea: véase *tabla 3.9*.

Tabla 3.9. Especificaciones de farmacopea del almidón de maíz.

PRUEBAS	E Ph 8.0	USP 38/NF 32
IDENTIFICACIÓN	+	+
CARACTERÍSTICAS	+	-
pH (10%p/v....)	4,5-7,0	4,5-7,0
HIERRO	≤20 ppm	≤0,002%
SUSTANCIAS OXIDANTES	+	+
DIÓXIDO DE AZUFRE	≤50 ppm	≤0,008%
LÍMITES MICROBIANOS	+	+
PÉRDIDA DE HUMEDAD	≤15,0%	≤14,0%
RESIDUO DE COMBUSTIÓN	-	≤0,5%
MATERIA EXTRAÑA	+	-
CENIZAS SULFATADAS	≤0,6%	-

Seguridad:

El almidón es ampliamente utilizado como un excipiente en formulaciones farmacéuticas para la elaboración de comprimidos y cápsulas es considerado como

no tóxico y no irritante. Sin embargo, por presentar gluten es un excipiente de declaración obligatoria.

Estabilidad:

Almacenar en recipientes bien cerrados, evitando alta humedad.

Precauciones:

Protección ocular, además si se genera gran cantidad de polvo, uso recomendado de mascarillas.

Características como excipiente:

Presenta una baja densidad aparente con valores cercanos a $0,46 \text{ g/cm}^3$. Tiene buenas características de fluidez ($10,8 - 11,5 \text{ g/s}$) y compresibilidad (Densidad compactada de $0,658 \text{ g/cm}^3$). Destaca por su elevada captación de humedad que le permite ser un buen agente disgregante. En formulaciones de liberación rápida con problemas de granulación se aprovecha su acción gelificante para emplearse como agente aglutinante de rápida disgregación.

El empleo de almidón de maíz como disgregante intragranular es un recurso habitual para la elaboración de comprimidos de rápida disolución en los que se emplea un proceso de granulación por vía húmeda (Rasool B. K. y col., 2012).

La utilización de almidón intragranular mejora las propiedades de resistencia a la fractura, disgregación y velocidad de disolución de comprimidos con principios activos con problemas de fluidez y compresibilidad (Odeniyi M. A. y Ayorinde J. O., 2014). Además, el empleo de almidón de maíz junto con celulosa microcristalina permite formar buenos granulados por vía húmeda en lecho fluido, seguido de tamización y un secado posterior rápido. Permite obtener un proceso continuo de elaboración de comprimidos de rápida disolución (Vercruyse J. y col., 2013).

El almidón es un excipiente que permite obtener alta compresibilidad y rápida disgregación en sistemas multiparticulares compactados a partir de pelets y con rápidas velocidades de disolución (Mehta S. y col., 2012).

Finalmente, el empleo de almidón junto con superdisgregantes intragranulares y la adición de un segundo disgregante extragranular permite obtener comprimidos de rápida disgregación y velocidad de disolución (Rajesh Y. V. y col., 2010).

III. AGLUTINANTES

Los agentes aglutinantes tienen como misión el establecer puentes de unión entre las partículas con el fin de obtener gránulos con mejores características farmacotécnicas. El uso de los disgregantes se puede realizar en procesos de compresión directa empleándose en pequeñas proporciones, mientras que su empleo en procesos de granulación por vía húmeda permite mayores incorporaciones y una mejor compresibilidad del material final. En la elaboración de comprimidos de ibuprofeno observamos la utilización de povidona un agente disgregante tradicional pero que puede presentar problemas durante su almacenamiento por procesos de endurecimiento durante dicho almacenamiento. La utilización de hipromelosa, un agente habitualmente empleado en el recubrimiento pero que como aglutinante se caracteriza por poseer un menor efecto aglomerante permite obtener gránulos que se disgregan más rápidamente (Aulton M. E., 2002, Vila Jato J. L., 2001).

Povidona

Según la USP 38/NF 32, 2014, RFE, 2015 y E Ph. 8.0, 2014.

Características Técnicas:

- **Sinónimos:** Povidona, Kollindon®, Plasdone®.
- **INCI:** Polyvinylpyrrolidone.

- **Aspecto:** polvo blanco, higroscópico fino, sin olor o casi sin olor. Comercializándose distintos tipos según su peso molecular (10K, 30K o 40K). Este polímero es fácilmente soluble en agua (>100mg/ml), etanol, metanol o cloroformo.

- **Fórmula Molecular:** $(C_6H_9NO)_n$

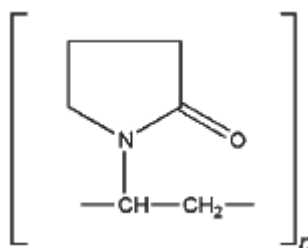


Figura 3.5. Estructura de la povidona.

Propiedades y usos:

La povidona se utiliza como agente aglutinante, acomplejante y como matriz para formar dispersiones sólidas de baja cristalinidad. Se obtiene por proceso de atomización que permite obtener partículas de pequeño tamaño que se dispersan con facilidad. Su carácter amorfo y su pequeño tamaño facilita su dispersión sobre la superficie de los cristales y su posterior fusión durante los proceso de granulación o compactación. Tiene aplicación además como lubricante para cápsulas y comprimidos.

Función:

Agente aglutinante por vía húmeda o aglutinante en seco para la obtención de gránulos o comprimidos, mejorando las características farmacotécnicas en comprimidos.

Aplicaciones:

Muy utilizado como agente aglutinante en la fabricación de comprimidos por procesos de granulación vía húmeda.

Especificaciones de farmacoepa:

En la siguiente tabla se muestran sus especificaciones según farmacoepas:

Tabla 3.10. Especificaciones farmacoepa de la povidona.

PRUEBAS	E Ph 8.0	USP 38/NF 32
IDENTIFICACIÓN	+	+
CARACTERÍSTICAS	+	-
Ph	+	3,0-7,0
K\leq30	3,0-5,0	-
K$>$30	4,0-7,0	-
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN	+	-
VISCOSIDAD	+	-
AGUA	\leq 5,0%	\leq 5,0%
RESIDUOS DE COMBUSTIÓN	\leq 0,1%	\leq 0,1%
PLOMO	-	\leq 10 ppm
ALDEHIDOS	\leq 500 ppm	\leq 0,05%

ÁCIDO FÓRMICO	+	-
HIDROZINA	≤1 ppm	≤1 ppm
VINILPIRROLIDINONA	≤10 ppm	≤0,001%
PIRROLIDONA	≤3,0%	-
PERÓXIDOS	≤400 ppm	-
VALOR K	-	-
≤15	85,0-115,0%	85,0-115,0%
>15	90,0-108,0%	90,0-108,0%
METALES PESADOS	≤10 ppm	-
CENIZAS (CONTENIDO DE NITRÓGENO)	11,5-12,8%	11,5-12,8%

Seguridad:

No tóxico y no irritante.

Estabilidad:

La povidona puede almacenar en condiciones ambientales sin que sufra procesos de descomposición o degradación. Sin embargo, debido a que es polvo higroscópico, se debe almacenar en un recipiente hermético en un lugar fresco y seco.

Precauciones:

Protección ocular, además se recomienda el uso de guantes y mascarilla.

Características como excipiente:

La povidona se emplea como agente aglutinante de comprimidos. Se incorpora en varias formulaciones genéricas de ibuprofeno en el proceso de granulación por vía húmeda. Durante los procesos de mezclado de alta velocidad, tamización o compresión la presencia de povidona puede favorecer un descenso en la cristalinidad del principio activo. Su elevada higroscopicidad puede modificar distintas características farmacotécnicas como la resistencia a la fractura o la velocidad de disolución durante el almacenamiento.

En este apartado nos centraremos en su empleo como agente aglutinante que se emplea en varias formulaciones de ibuprofeno genérico estudiadas.

La povidona al 10% es utilizado como agente aglutinante para la elaboración de comprimidos de ibuprofeno, mejorando sus características de compresión al disminuir su fuerza de eyección en las máquinas de comprimir sin modificar sus características de disolución (Qu L., y col., 2014). La povidona se emplea en proporciones menores (al 2,5%) en sistemas de granulación por vía húmeda de alta velocidad para obtener comprimidos donde se pueden evaluar distintos parámetros específicos de cada proceso de compresión con el fin de optimizar estos procesos en grandes lotes de fabricación (Vercruysse J. y col., 2012). Se emplea como aglutinante en seco en procesos de compresión de ibuprofeno (Bushra R. y col., 2008). En estos sistemas la povidona modifica sus características mejorando sus propiedades aglutinantes y su velocidad de disolución (Herting M. G. y col., 2007).

Cuando comparamos la acción aglutinante de la povidona con la hidroxipropilmetil celulosa observamos que al emplear un 30% de cualquiera de estos aglutinantes se obtienen valores similares en el valor f_2 de biosimilitud durante la disolución de albuterol sulfato, manteniendo la forma geométrica del comprimido durante el proceso de disolución (Sakr W. y col., 2011).

En los sistemas que emplean la povidona como agente aglutinante, se observan cambios en las características de los comprimidos durante el almacenamiento. La

humedades relativas elevadas producen una condensación de la humedad a través de los poros de la superficie reduciendo las fuerzas de tensión del comprimido (Vermeire A. y col., 2005).

Hipromelosa

Según la USP 38/NF 32, 2014; RFE, 2015 y E Ph. 8.0, 2014.

Características Técnicas:

- **Sinónimos:** Hidroxipropil metil celulosa.
- **INCI:** Hydroxypropyl methyl cellulose.
- **Aspecto:** Polvo o gránulos blancos o blancos amarillentos, higroscópicos. Prácticamente insolubles en agua caliente, etanol, acetona. Solubles en agua fría.
- **Fórmula Molecular:** $C_{12}H_{25}NaO_4S$.

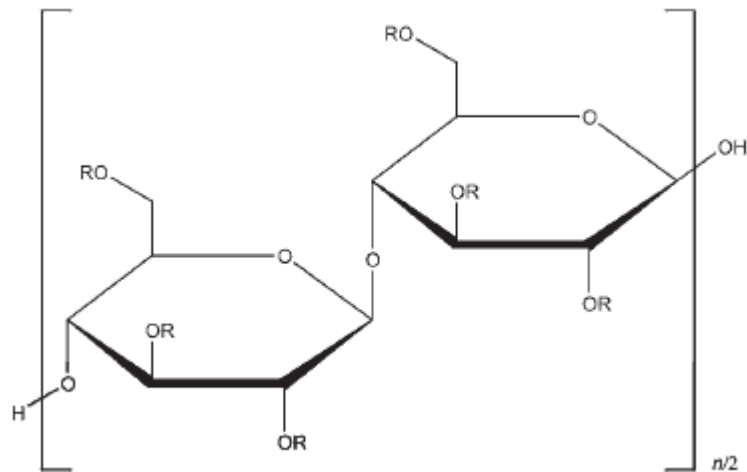


Figura 3.6. Estructura de la hipromelosa.

Propiedades y usos:

La hipromelosa es un agente aglutinante con elevadas propiedades bioadhesivas. Se emplea en soluciones entre el 2 y 5% (según su peso molecular) para la formación de granulados por vía húmeda. Sus propiedades de plasticidad y bioadhesión le hacen ser un adecuado agente filmógeno para el recubrimiento pelicular de comprimidos.

Función:

Agente aglutinante, agente de recubrimiento, agente de liberación controlada, agente de dispersión, agente emulsionante, agente filmógeno, agente de liberación modificada, agente de solubilización, agente de viscosidad creciente, etc.

Aplicaciones:

La hipromelosa es un excipiente muy utilizado por vía oral, oftálmica, nasal y tópica.

En la fabricación de formulaciones orales la hipromelosa se utiliza principalmente como aglutinante en la película de recubrimiento. La concentración en la que usamos este excipiente en el proceso de granulación bien sea por vía húmeda o seca es entre el 2% p/p y el 5% p/p.

Especificaciones de farmacopea: véase *tabla 3.11*.

Tabla 3.11. Especificaciones de farmacopea de la hipromelosa.

PRUEBAS	E Ph 8.0	USP 38/NF 32
IDENTIFICACIÓN	+	+
CARACTERÍSTICAS	+	-
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN	+	-

pH (2% p/p solución)	5,0-8,0	5,0-8,0
VISCOSIDAD APARENTE	+	+
< 600 mPa s	80-120%	80-120%
≥600 mPa s	75-140%	75-140%
PÉRDIDA DE HUMEDAD	≤5,0%	≤5,0%
RESIDUOS DE COMBUSTIÓN	-	≤1,5%
CENIZAS SULFATADAS	≤1,5%	-
METALES PESADOS	≤20 ppm	≤20 ppm
CONTENIDO EN METÓXIDO	+	+
TIPO 1828	16,5-20,0%	16,5-20,0%
TIPO 2208	19,0-24,0%	19,0-24,0%
TIPO 2906	27,0-30,0%	27,0-30,0%
TIPO 2910	28,0-30,0%	28,0-30,0%
CONTENIDO EN HIDROXIPROPÓXIDO	+	+
TIPO 1828	23,0-32,0%	23,0-32,0%
TIPO 2208	4,0-12,0%	4,0-12,0%

TIPO 2906	4,0-7,5%	4,0-7,5%
TIPO 2910	7,0-12,0%	7,0-12,0%

Seguridad:

Es considerado no tóxico y no irritante, utilizando en muchas formulaciones de medicamentos como recubrimiento pelicular.

Estabilidad:

Material estable, aunque higroscópico después de las etapas de secado.

Precauciones:

No requiere especiales condiciones para su manejo y utilización.

Características como excipiente:

La hipromelosa se emplea como agente aglutinante y formador de la película de recubrimiento. En las formulaciones de ibuprofeno que emplean un proceso de granulación por vía húmeda es muy utilizado el empleo de soluciones aglutinantes con hipromelosa. Además en la mayoría de las formulaciones estudiadas se emplean recubrimientos peliculares de este polímero.

En este apartado nos centraremos en su empleo como agente aglutinante que se emplea en muchas de las formulaciones de ibuprofeno estudiadas.

Se utiliza la hipromelosa como agente aglutinante para la granulación por lecho fluido que permite ajustar una adecuada distribución del tamaño granulométrico (Liu H. y Li M., 2014). Las buenas características de humectabilidad y de adhesión de este agente aglutinante se ha comparado con otras sustancias aglutinantes como la hipromelosa o la povidona, determinando sus aglutinantes para la formación de

granulados con durezas y tamaños adecuados (Fujiwara M. y col., 2013; Fujiwara M. y col., 2012; Li J. y col., 2011; He X. y col., 2008).

Tanto la granulación vía húmeda como la atomización por lecho fluido son técnicas adecuadas para granular con hipromelosa que producen granulados con características adecuadas pero que el proceso es diferente, el proceso de atomización involucra una entrada rápida del líquido, mientras que la granulación húmeda opera mediante un mecanismo de dispersión (Tan M. X. y col., 2013). La utilización de técnicas de granuladores de alta velocidad disminuyen la cristalinidad de los materiales favoreciendo la aparición de estructuras parcialmente amorfas (Bajdik J. y col., 2008). Otros procesos como la esferización permiten mejorar las características farmacotécnicas de fármacos como el ibuprofeno, empleando la hidroxipropilmetil celulosa como agente aglutinante (Chukwumezie B. N. y col., 2002; Garekani H. A. y col., 2013).

IV. DILUYENTES

Los diluyentes son sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos. Se seleccionan en función de las propiedades de compresibilidad, la solubilidad y la capacidad absorbente (Aulton M.E., 2002 y Vila Jato J. L., 2001). En la elaboración de comprimidos de ibuprofeno es habitual la presencia de celulosa microcristalina que a sus características de fluidez, compresibilidad y disgregación une la ventaja de poder absorber agua durante la granulación y que parecer ser importante en la compresibilidad del ibuprofeno. También se emplean en los comprimidos de ibuprofeno la lactosa, por su rapidez de disolución en agua, su buena compresibilidad y su agradable sabor. Otro excipiente corriente es el almidón pregelatinizado que es parcialmente soluble y que también posee buenas características de compresibilidad y disgregación. A continuación se describen las características de estos diluyentes.

Lactosa monohidrato

Según la USP 38/NF 32, 2014; RFE, 2015 y E Ph. 8.0, 2014.

Características Técnicas:

- **Sinónimos:** Lactosa atomizada, lactosa Fast-Flo®.
- **INCI:** Lactosa.
- **Aspecto:** Polvo esférico, fino, blanco o casi blanco. Soluble lentamente en agua, ácidos diluidos y en solventes orgánicos como etanol, acetona o tolueno; insoluble en etanol.
- **Fórmula Molecular:** C₁₂H₂₂O.

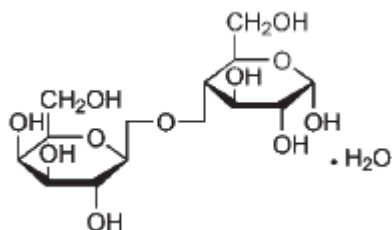


Figura 3.7. Estructura de la lactosa monohidrato.

Propiedades y usos:

La lactosa es un componente hidrocabonado de la leche menos dulce que la sacarosa. Se hidroliza por la lactasa en el intestino delgado en glucosa y galactosa que son absorbidas. El proceso de atomización produce un polvo fino, esférico con una mezcla de lactosa cristalina y anhidra soluble en agua y en medio gastrointestinal. Se emplea como diluyente con muy buenas características de fluidez y compresibilidad.

Función:

Diluyente de cápsulas y comprimidos. Presenta una buena absorción de humedad que le hace adecuado para su empleo con principios activos lábiles a la hidrólisis. Es un excipiente que por su rápida disolución es adecuado para combinar con principios activos de baja solubilidad dando mezclas más hidrofílicas.

Aplicaciones:

Diluyente con adecuadas propiedades de compresibilidad y acción disgregante de gránulos, cápsulas y comprimidos. Se utiliza como componente mayoritario en cápsulas y comprimidos.

Especificaciones de farmacopea:

En la siguiente tabla se muestran sus especificaciones según farmacopeas:

Tabla 3.12. Especificaciones de farmacopea de la lactosa monohidrato.

PRUEBAS	E Ph 8.0	USP 38/NF 32
IDENTIFICACIÓN	+	+
CARACTERÍSTICAS	+	-
ASPECTO/COLOR DE LA SOLUCIÓN	+	+
ACIDEZ O ALCALINIDAD	+	+
ESPECIFICACIONES ÓPTICAS DE ROTACIÓN	+54,4° a +55,9°	+54,4° a +55,9°
PROTEÍNAS E IMPUREZAS DE LUZ ABSORBIDA/SUSTANCIAS	-	+

COMPARACIÓN Y CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS DE COMPRIMIDOS DE IBUPROFENOS GENERICOS

ABSORBANCIAS		
210-220 nm	≤0,25	≤0,25
270-300 nm	≤0,07	≤0,07
400 nm	≤0,04	≤0,04
METALES PESADOS	≤5 ppm	≤5 µg/g
AGUA	4,5-5,5%	4,5-5,5%
CENIZAS SULFATADAS	≤0,1%	-
RESIDUOS DE COMBUSTIÓN	-	≤0,1%
PÉRDIDA DE HUMEDAD	-	≤0,5%
LÍMITES MICROBIANOS		
BACTERIAS AERÓBICAS	<10 ² UFC/g	≤100 UFC/g
HONGOS Y LEVADURAS	-	≤50 UFC/g
AUSENCIA DE E. COLI	+	+
AUSENCIA SALMONELA	-	-

Seguridad:

Considerado como un excipiente no tóxico, pero a altas dosis presenta acción laxante y diurética. Existen pacientes que presentan una intolerancia a la lactosa al presentar un déficit de la enzima lactasa. Es un excipiente de declaración obligatoria.

Estabilidad:

Material higroscópico pero estable capaz de absorber los olores del ambiente. Se debe almacenar en recipiente cerrado en lugar fresco seco y protegido de la luz.

Precauciones:

Por su pequeño tamaño se debe evitar el contacto ocular de este excipiente. Empleo de mascarillas durante su manipulación para evitar su inhalación.

Características como excipiente:

La utilización de celulosa microcristalina en procesos de granulación en continuo presenta problemas de compresibilidad. Es necesaria la mezcla con otros diluyentes para mejorar estas características de granulación. La utilización de mezclas de celulosa microcristalina con lactosa mejoran las características de compresibilidad en los procesos de granulación en continuo necesarios para altas producciones (Osei-Yeboah F. y col., 2014). Además, las mezclas de lactosa atomizada y celulosa microcristalina permite obtener gránulos con adecuadas características de compresibilidad que producen comprimidos con tiempos de disgregación menores a los que producen los granulados que presentan únicamente celulosa microcristalina (Mužíková J. y Sinágllová P., 2013). Un resultado similar es obtenido cuando se elaboran gránulos mediante un proceso de granulación por vía húmeda en alta producción, empleando lactosa como diluyente y almidón pregelatinizado como aglutinante. Los comprimidos obtenidos presentan buenas características farmacotécnicas (Di-Martino P. y col., 2007). Sin embargo se deben controlar los parámetros de humedad en gránulos de lactosa atomizada ya que durante el almacenamiento con porcentajes elevados de temperatura y humedad (40 °C 75% HR) una reducción de la disolución de las cápsulas ha sido observada (Chang C. K. y col., 2008).

Cuando se estudian distintos equipos de granulación empleando lactosa como diluyente y povidona como agente aglutinantes se observa que los equipos de

extrusión permiten obtener granulados que dan comprimidos con mejores características farmacotécnicas (Keleb E. I. y col., 2004). Finalmente con estos equipos se realiza un estudio de la acción de varios diluyentes sobre un proceso de granulación en lecho fluido y secado de grandes cantidades de producto. El manitol y las mezclas de lactosa / celulosa microcristalina son los diluyentes con mejores características farmacotécnicas y permiten una rápida disgregación y disolución de comprimidos de carbamacepina como fármaco modelo (Kraciuk R. y Sznitowska M., 2011).

Celulosa microcristalina

Según la USP 38/NF 32, 2014; RFE, 2015 y E Ph. 8.0, 2014.

Características Técnicas:

- **Sinónimos:** Microcrystalline cellulose. Avicel®. Vivapur®.
- **INCI:** Microcrystalline cellulose.
- **Aspecto:** Polvo fino, blanco o casi blanco. Prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos y en solventes orgánicos como etanol, acetona o tolueno.
- **Fórmula Molecular:** $(C_6H_{10}O_5)_n$, donde n= aprox. 220.

Propiedades y usos:

Celulosa parcialmente despolimerizada, preparada por tratamiento con ácidos minerales de la α -celulosa, obtenida a partir de materiales fibrosos. Existen distintos tamaños de partícula y con distinta capacidad de retención de agua.

Función:

Diluyente y disgregante de cápsulas, sobres y comprimidos por compresión directa o en procesos de granulación por vía húmeda. Se emplea como diluyente en granulados por sus propiedades de disgregación y por su fluidez. Su capacidad de

retención de agua puede proteger principios activos susceptibles a la hidrólisis pero en ambientes húmedos puede disminuir la resistencia a la fractura de comprimidos.

Aplicaciones:

Diluyente con adecuadas propiedades disgregantes de gránulos, cápsulas y comprimidos. Se utiliza como componente mayoritario en cápsulas y comprimidos.

Especificaciones de farmacopea:

En la siguiente tabla se muestran sus especificaciones según farmacopeas:

Tabla 3.13. Especificaciones farmacopea de la celulosa microcristalina.

PRUEBAS	E Ph 8.0	USP 38/NF 32
IDENTIFICACIÓN	+	+
CARACTERÍSTICAS	+	-
pH	5,0-7,5	5,0-7,5
DENSIDAD APARENTE	-	+
PÉRDIDA DE HUMEDAD	≤7,0%	≤7,0%
RESIDUOS DE COMBUSTIÓN	-	≤0,1%
CONDUCTIVIDAD	+	+
CENIZAS SULFATADAS	≤0,1%	-
SUSTANCIAS SOLUBLES EN ÉTER	≤0,05%	≤0,05%
SUSTANCIAS SOLUBLES	≤0,25%	≤0,25%

EN AGUA		
METALES PESADOS	≤10 ppm	≤0,001%
LÍMITES MICROBIANOS	+	+
AERÓBICAS	≤10 ³ UFC/g	≤10 ³ UFC/g
MOHOS Y LEVADURAS	≤10 ² UFC/g	≤10 ² UFC/g
SOLUBILIDAD	+	-
DISTRIBUCIÓN DE PARTICULAS POR TAMAÑO	-	+

Seguridad:

Considerado como un excipiente no tóxico y no irritante de materiales. En grandes cantidades por vía oral no ha mostrado efectos tóxicos.

Estabilidad:

Material higroscópico pero estable. Se debe almacenar en recipiente cerrado en lugar fresco y seco.

Precauciones:

Se debe evitar el contacto ocular de este excipiente por su ligera acción irritante por su efecto de cuerpo extraño.

Características como excipiente:

Los procesos de alta producción como es el caso del ibuprofeno, requieren el empleo de un sistema de granulación y secado. En este trabajo se observa como el control de las características del granulado influyen en la calidad final de los

comprimidos (Vercruyse J. y col., 2015 y Kumar A. y col., 2013). El control en continuo de calidad de los granulados en estos sistemas de alta producción garantiza la estabilidad final de los comprimidos (Vercruyse J. y col., 2013).

En los sistemas de producciones elevadas el empleo de celulosa microcristalina como único diluyente produce defectos en las características del granulado.

En algunos principios activos como el ibuprofeno la presencia de una humedad del granulado favorece el proceso de compresibilidad. En estos sistemas es importante la utilización de diluyentes capaces de retener agua como la celulosa microcristalina o absorbentes como el dióxido de silicio. El empleo de mezclas de diluyentes como la celulosa microcristalina con almidón pregelatinizado han mostrado ser adecuados para la obtención de comprimidos con una adecuada dureza pero de rápida disgregación (Vercruyse J. y col., 2015 y Takasaki H. y col., 2013). El empleo de asociaciones de celulosa microcristalina con lactosa o con fosfato dicálcico mejora la compresibilidad del granulado y evita los problemas en las fabricaciones en continuo (Gamlen M. J. y col., 2015; Osei-Yeboah F. y col., 2014; Sonnergaard J. M. 2013).

Durante los procesos de mezclado y granulación a alta velocidad es posible una amorfización parcial de los principios activos (Mallick S. y col., 2008). Además, debido a la baja temperatura de fusión del ibuprofeno durante la compresión se puede producir una fusión de los cristales de ibuprofeno en la superficie del comprimido (Mallick S. y col., 2013). Estos cambios en la cristalinidad producen variaciones en la disgregación y disolución de los comprimidos. El empleo de diluyentes como la celulosa microcristalina o mezclas de celulosa y lactosa se muestran eficaces para minimizar estos cambios y permitir la obtención de comprimidos reproducibles (Mallick S. y col., 2013, Zhang S. W. y col., 2014, Mallick S. y col., 2011).

Almidón pregelatinizado

Según la USP 38/NF 32, 2014; RFE, 2015 y E Ph. 8.0, 2014.

Características Técnicas:

- **Sinónimos:** Almidón pregelatinizado, Starch 1500®, SuperStarch 200®.
- **INCI:** Almidón parcialmente pregelatinizado.
- **Aspecto y Descripción:** Hidrato de carbono que se obtiene de las semillas de maíz parcialmente pregelatinizado. Es un polvo blanco o casi blanco muy fino, parcialmente soluble en agua, que incrementa su tamaño de partícula respecto al almidón de maíz.
- **Formula Molecular:** $(C_6H_{10}O_5)_n$. Con n de 300-1000.

Función:

Agente diluyente, disgregante, deslizante y aglutinante.

Aplicaciones:

Muy usados en la fabricación de cápsulas y comprimidos como diluyente, disgregante, aglutinante lubricante y deslizante.

Tabla 3.14. Usos y proporciones del almidón pregelatinizado.

USOS	PORCENTAJE FORMULACIÓN
DILUYENTE (Cápsulas) Posee propiedades disgregantes	20 - 98%
AGLUTINANTE (Soluciones acuosas) Presenta propiedades aglutinantes en seco	5 - 10%

Especificaciones de farmacopea: véase *tabla 3.15*.

Tabla 3.15. Especificaciones farmacopea del almidón pregelatinizado.

PRUEBAS	E Ph 8.0	USP 38/NF 32
IDENTIFICACIÓN	+	+
CARACTERÍSTICAS	+	-
pH (10% p/ v slurry)	4,5-7,0	4,5-7,0
HIERRO	≤20 ppm	≤0,002%
SUSTANCIAS OXIDANTES	+	+
DIÓXIDO DE AZUFRE	≤50 ppm	≤0,008%
LÍMITES MICROBIANOS	+	+
PÉRDIDA DE HUMEDAD	≤15,0%	≤14,0%
RESIDUOS DE COMBUSTIÓN	-	≤0,5%
MATERIA EXTRAÑA	+	-
CENIZAS SULFATADAS	≤0,6%	-

Seguridad:

El almidón pregelatinizado es ampliamente utilizado como un excipiente en formulaciones farmacéuticas para la elaboración de comprimidos y cápsulas. Es considerado como no tóxico y no irritante. Al no contener gluten es apto para pacientes celíacos.

Estabilidad:

Almacenar en recipientes bien cerrados, evitando alta humedad.

Precauciones:

Protección ocular, además si se genera gran cantidad de polvo, uso recomendado de mascarillas.

Características como excipiente:

Presenta una densidad aparente mayor que el almidón de maíz con valores próximos a 0,64 g/cm³. Posee buenas características de fluidez y compresibilidad (Densidad compactada de 0,80 g/cm³ y un índice de compresibilidad de Carr del 20%), permitiéndole ser un buen agente aglutinante en granulación acuosa o en compresión directa. Destaca por su elevada captación de humedad que le hace especialmente indicado para mejorar la estabilidad en comprimidos de principios activos lábiles a la humedad.

Modificaciones del almidón como la obtención de almidones de alta porosidad (Ali M. T. y col., 2013) o la presencia de almidones con tensoactivos (He X. y col., 2008) pueden mejorar distintas características farmacotécnicas de los comprimidos. Así, estos sistemas al aumentar la superficie específica y disminuir la tensión interfacial mejoran la velocidad de disolución de principios activos clase II como el ibuprofeno (Ali M. T. y col., 2013).

El proceso de pregelatinización mejora las características farmacotécnicas de fluidez, ángulo de reposo y los valores de compresibilidad medidos mediante el índice de Carr y de Hausner (Odeniyi M. A. y Ayorinde J. O., 2014). Estas características hacen que este excipiente sea idóneo para su utilización en procesos de granulación por vía húmeda para la obtención de comprimidos de rápida disolución (Rahman B. M. y col., 2008, Mimura K. y col., 2011).

Fosfato tricálcico

Según la USP 38/NF 32, 2014; RFE, 2015 y E Ph. 8.0, 2014.

Características Técnicas:

- **Sinónimos:** Tribasic Calcium Phosphate.
- **INCI:** Tribasic Calcium Phosphate.
- **Aspecto:** Polvo granulado blanco, sin olor ni sabor. Fácilmente soluble en agua dando una disolución opalescente, parcialmente soluble en etanol al 96%.
- **Fórmula Molecular:** $10 \text{ Ca}_3 \text{ P}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Propiedades y usos:

El fosfato tricálcico, es una sal inorgánica con elevada densidad aparente lo que le permite ser un diluyente de compresión directa con muy buenas características de fluidez, a la vez que facilita la disgregación y disolución de los comprimidos.

Función:

Diluyente de compresión directa, con muy buenas características de fluidez y disgregación pero que disminuye la friabilidad de los comprimidos al compararse con la celulosa microcristalina.

Aplicaciones:

Se emplea en mezclas de diluyentes con la celulosa microcristalina para mejorar los procesos de granulación en continuo necesarios en formulaciones con líneas de producción muy elevadas.

Especificaciones de farmacopea:

En la siguiente tabla se muestran sus especificaciones según farmacopeas:

Tabla 3.16. Especificaciones farmacopea del fosfato tricálcico.

PRUEBAS	E Ph 8.0	USP 38/NF 32
IDENTIFICACIÓN	+	+
CARACTERÍSTICAS	+	-
PÉRDIDA DE COMBUSTIÓN	≤8,0%	≤8,0%
SUSTANCIAS SOLUBLES EN AGUA	-	≤0,5%
SUSTANCIAS INSOLUBLES EN ÁCIDO	≤0,2%	≤0,2%
CARBONATO	-	+
CLORURO	≤,15%	≤0,14%
FLUORURO	≤75 ppm	≤0,0075%
NITRATO	-	+
SULFATO	≤0,5%	≤0,8%
ARSÉNICO	≤4 ppm	≤3 ppm
BARIO	-	+
HIERRO	≤400 ppm	-
SALES DIBÁSICAS Y ÓXIDO DE CALCIO	-	+
METALES PESADOS	≤30 ppm	≤0,003%

CENIZAS (de Calcio)	35,0-40,0%	34,0-40%
-----------------------------	------------	----------

Seguridad:

El fosfato tricálcico es una sal inorgánica que no se considera peligrosa según el sistema Norteamericano de Seguridad. Usar mascarilla para evitar la inhalación del polvo. En el caso de contacto con la piel o los ojos lavar con agua durante 15 min.

Estabilidad:

El fosfato tricálcico presenta una buena estabilidad y no requiere condiciones especiales de almacenamiento. Almacenar en recipientes bien cerrados a temperatura ambiente.

Precauciones:

Se debe evitar tanto la inhalación como el contacto tópico y ocular con este excipiente.

Características como excipiente:

El fosfato tricálcico es un diluyente que por su elevada densidad presentan mejores características de fluidez que la celulosa microcristalina (Thoorens G. y col., 2014) pero que produce una mayor friabilidad en los comprimidos (Costa F. O. y col., 2004). El fosfato tricálcico es un diluyente inorgánico que permite obtener pelets compactados con adecuada porosidad y que presenta una adecuada solubilidad inicial del ibuprofeno (Chevalier E. y col., 2009 y Costa F. O. y col., 2004).

La utilización en mezclas de diluyentes con celulosa microcristalina mejora las condiciones de fluidez, presentando fuerzas de compactación y tensión similares a las que presenta la celulosa microcristalina. Como inconveniente se observan pequeños defectos de friabilidad y disgregación en estas mezclas de diluyentes (Gamlen M. J. y col., 2015). La utilización de mezclas de celulosa microcristalina

con fosfatos cálcicos son especialmente adecuadas para mejorar las características de compresibilidad en los procesos de granulación en continuo necesarios para altas producciones (Osei-Yeboah F. y col., 2014). También es posible obtener estas granulaciones en continuo empleando únicamente el fosfato dicálcico como diluyente de elevada fluidez y la povidona como agente aglutinante (Djuric D. y Kleinebudde P., 2010). La fuerza de compresión de estos granulados de povidona con fosfato cálcico presenta una rápida disgregación y disolución (Herting M. G. y col., 2007 y Zhao N. y Augsburger L. L., 2005).

G. PROPIEDADES FARMACOTÉCNICAS DEL IBUPROFENO

Su baja solubilidad en medios acuosos (≤ 1 mg/ml) (Index Merck, 2006) hace que se incluya dentro del sistema de clasificación biofarmacéutico como fármaco de clase II, grupo que incluye los principios activos de baja solubilidad y baja permeabilidad.

El ibuprofeno es un polvo blanco que cristaliza en forma monoclínica (Khodov I.A. y col., 2014). Actualmente se ha sintetizado una segunda forma cristalina pero al tratarse de una forma metaestable no aparece en ningún medicamento comercializado de ibuprofeno (Khodov I. A. y col., 2014 y Hédoux A. y col., 2011).

Aunque a nivel industrial se trabaja con la forma cristalina monoclínica, los distintos proveedores de la materia prima presentan hábitos cristalinos diferentes que se observan fácilmente por la apariencia externa de sus cristales (tamaño y forma: acicular, escamas, tubular...). En la formación de los distintos hábitos intervienen las distintas condiciones de fabricación: como el grado y velocidad de enfriamiento, agitación, presencia de co-solutos o co-disolventes). Las diferencias en el hábito cristalino pueden afectar al porcentaje de cristalinidad influyendo sobre la velocidad de disolución, solubilidad o incluso sobre algunos parámetros de biodisponibilidad como el T_{max} . Así, la utilización de dispersiones sólidas de

ibuprofeno con bajos valores de cristalinidad combinados con el empleo de agentes disgregantes como la croscarmelosa sódica permite obtener comprimidos que presentan una buena linealidad entre \lg (% disuelto) y \lg (tiempo) con ajustes a cinéticas de Peppas-Korsmeyer con valores de n no fickianos entre 0,44 y 0,67 (Jain S. K. y col., 2010). En nuestro caso la rápida disolución hace que se ceda más del 60% en el primer punto de muestreo no siendo posible realizar ajustes a estos modelos cinéticos.

Al estudiar la farmacotecnia de la materia prima observamos una mala fluidez de los cristales de ibuprofeno, presentando índices de Carr y Hausner que mejoran con la incorporación de lubricantes como el estearato de magnesio (Garett M. y Lauren B., 2013). Es común el empleo de estearato de magnesio o ácido esteárico en las formulaciones de ibuprofeno con el fin de mejorar estas características (AEMPS, 2015).

Su compresibilidad es baja y requiere en muchos casos recurrir a una selección del tamaño de partículas o determinadas morfologías que mejoren las características de compresión (Le V. N. P. y col., 2006 y Martino P. y col., 2002). Se puede emplear procesos de atomización u otros procesos de secado que producen amortizaciones parciales con el fin de mejorar la compresibilidad del ibuprofeno (Gonnissen Y. y col., 2008 y Koradia V. y col., 2012). También se incorporan a la formulación diluyentes con buenas características de compresibilidad como la lactosa (Siepmann J. y col., 2013) o mezclas de lactosa y celulosa (Talukder R. y col., 2011). Además se recurre a proceso de granulación con aglutinantes como la povidona que mejoran sus características de compresibilidad (Vialpando M. y col., 2012 y More P. y col., 2013).

Durante la fabricación de comprimidos, procesos como el mezclado, la granulación o la compresión pueden disminuir la cristalinidad de la materia prima. Las formas parcialmente amorfas tienden a aumentar la velocidad de disolución (Gonnissen Y. y col., 2008), mientras que los procesos de fusión de la materia prima, producidos

durante el proceso de compresión pueden dar una nueva recristalización que retrase los tiempos iniciales de la velocidad de disolución (Koradia V. y col., 2012).

Los valores de fluidez y compresibilidad se ven ligeramente mejorados mediante la granulación con distintos agentes aglutinantes (Walker G. M. y col., 2007 y Parth K. y col., 2013). Así es común la utilización de hipromelosa o povidona en formulaciones de comprimidos de ibuprofeno (AEMPS, 2015). En la siguiente figura se muestran en las formulaciones estudiadas el porcentaje de formulaciones que emplean cada aglutinante.

En la *figura 3.8* se muestran las formulaciones que presentan distintos agentes aglutinantes.

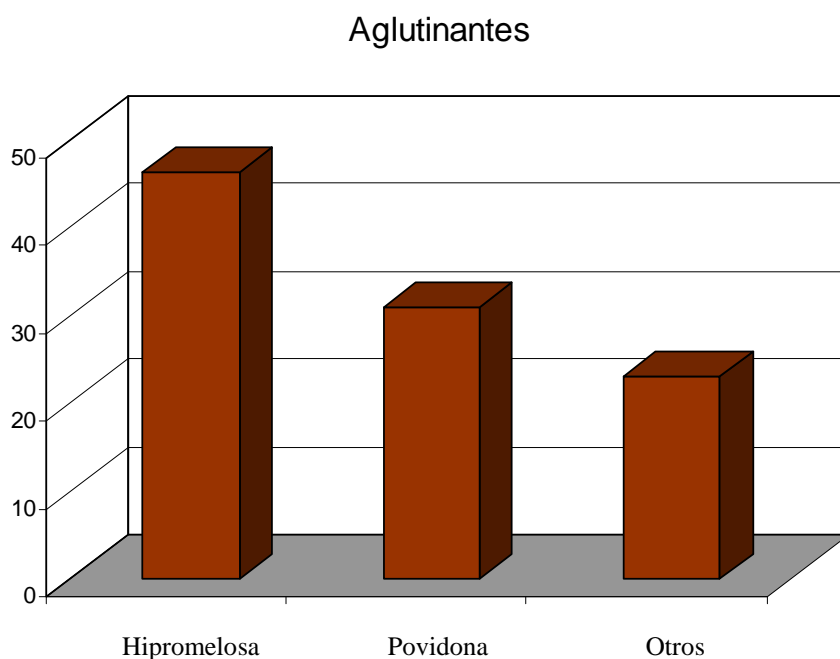


Figura 3.8: Porcentaje de formulaciones con distintos aglutinantes.

En esta *figura 3.8* se observa como la mayoría de las formulaciones de ibuprofeno necesitan un proceso de granulación por vía húmeda, empleando hipromelosa o

povidona para obtener un granulado con características farmacotécnicas adecuadas. Las formulaciones que carecen de aglutinante son formulaciones como Neobrufen® o Kern Pharma que posiblemente realicen una humectación con los diluyentes y tensoactivos para granular.

La utilización de diluyentes con buenos índices de Carr y Hausner como la lactosa monohidrato o la celulosa microcristalina son utilizados habitualmente para mejorar las características de fluidez y compresibilidad en comprimidos de ibuprofeno, las malas características de fluidez y compresibilidad hacen que se incorporen mezclas de diluyentes en las formulaciones de ibuprofeno. En la *figura 3.9* se muestra el porcentaje de formulaciones de ibuprofeno que emplea diferentes excipientes diluyentes en su composición.

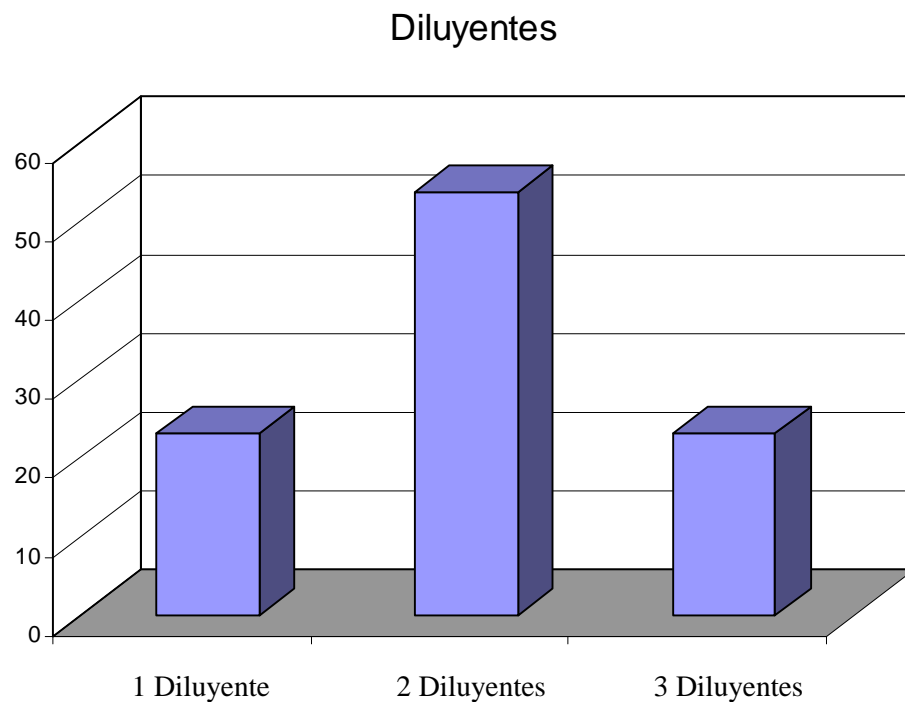


Figura 3.9. Porcentaje de formulaciones con uno o más diluyentes.

En la *figura 3.9* se observa como la mayoría de las formulaciones de ibuprofeno necesitan dos o más diluyentes para conseguir las mejoras farmacotécnicas de humedad, fluidez y compresibilidad que necesitan las formulaciones de ibuprofeno. Sólo las formulaciones de Davur, Pensa y Bexal presentan un único diluyente (celulosa microcristalina), y posiblemente necesitarán un mayor aporte de disgregantes.

La *figura 3.10* recopila qué excipientes son los más frecuentes en los núcleos de comprimidos de ibuprofeno estudiados.

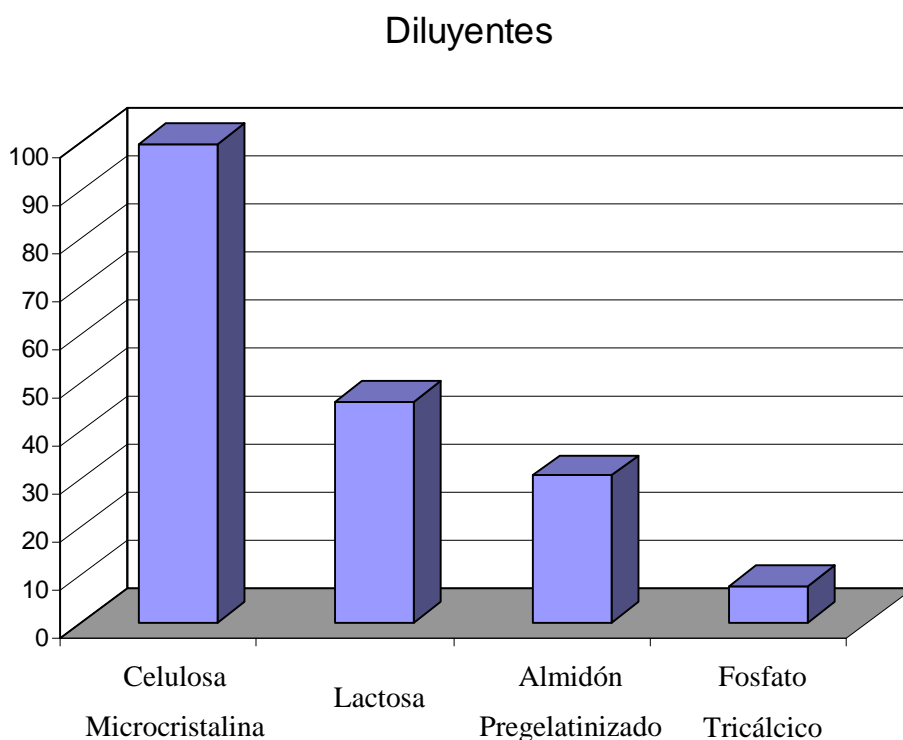


Figura 3.10. Porcentaje de formulaciones con distintos excipientes.

Todas las formulaciones presentan celulosa microcristalina posiblemente debido a la capacidad de absorber agua que presenta este excipiente y que es necesaria en la granulación y compresión del ibuprofeno. La mayoría de las formulaciones además

incluyen un segundo diluyente como el almidón pregelatinizado o el fosfato tricálcico que mejoran la compresibilidad y ayudan en la rápida disgregación del comprimido.

En el estudio de los disgregantes observamos que las formulaciones de ibuprofeno por el proceso de granulación previa requieren de un mayor aporte de estos excipientes. Así, en la *figura 3.11* se muestran los porcentajes de laa formulaciones con uno o dos disgregantes.

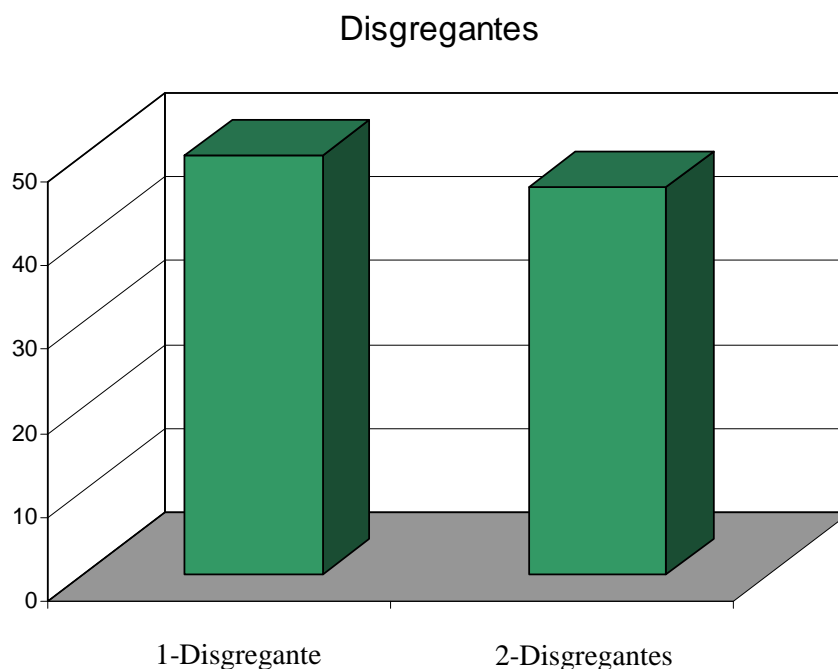


Figura 3.11. Porcentaje de formulaciones que emplean uno o dos disgregantes.

Generalmente, las formulaciones de ibuprofeno que presentan un único disgregante suelen emplear la croscarmelosa sódica, mientras que las formulaciones que utilizan dos disgregantes emplean una asociación de almidón de maíz y croscarmelosa sódica.

En la *figura 3.12* se muestra la distribución en porcentaje de los disgregantes utilizados en las formulaciones de ibuprofeno.

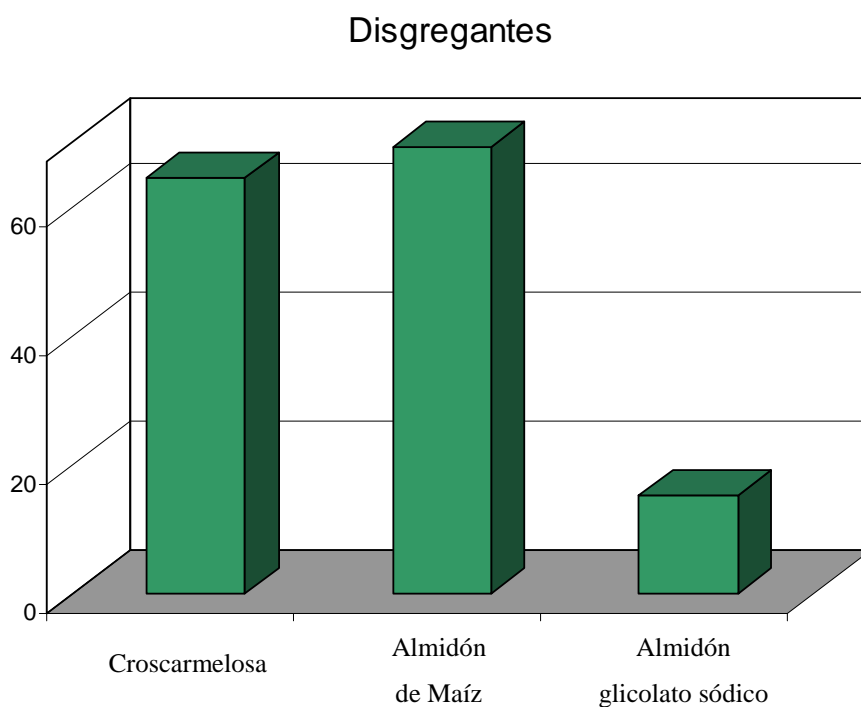


Figura 3.12. Porcentaje de disgregantes empleados en las distintas formulaciones de ibuprofeno.

En la *figura 3.12* se observa como el almidón de maíz, un disgregante típico de la granulación por vía húmeda, es el disgregante más empleado. Destaca también la alta utilización de croscarmelosa que puede estar relacionada con la característica de mantener su alta capacidad de hinchamiento después de ser sometida a un proceso de granulación por vía húmeda. También destaca que todas las formulaciones que emplean almidón glicolato sódico lo emplean asociado al almidón de maíz.

Finalmente, se observa que las formulaciones de comprimidos de ibuprofeno presentan una buena estabilidad, existiendo comercializadas formulaciones con caducidades de 3 o más años (Catalogo de Medicamentos, 2015).

4. PARTE EXPERIMENTAL.

4. PARTE EXPERIMENTAL

A. INTRODUCCIÓN

En este trabajo de investigación nuestro objetivo es la evaluación y posterior comparación de la calidad farmacotécnica de diferentes lotes de ibuprofeno genéricos de diversas marcas.

La marca de Ibuprofeno utilizada como referencia es el **Neobrufen®**.

B. MATERIAL

En este apartado se describen los medicamentos utilizados en los diferentes estudios, reactivos, material de laboratorio incluyendo equipos y aparatos utilizados.

I. MEDICAMENTOS UTILIZADOS

Las formulaciones y lotes estudiados son los siguientes:

Tabla 4.1. Lotes estudiados de Neobrufen®.

MARCA	LOTES	FECHA DE CADUCIDAD
NEOBRUFEN®	099996 PC	08/2014
	08818 PC	07/2014
	08861 PC	08/2014
	08818 PC	07/2014
	08859 PC	07/2014
	04341 PC	03/2014
	05501 PC	04/2014
	08871 PC	08/2014
	09891PC	08/2014
	09892 PC	08/2014
	10044 PC	09/2014

Tabla 4.2. Lotes estudiados de Kern Pharma.

MARCA	LOTES	FECHA DE CADUCIDAD
KERN PHARMA	3E 089	11/2014
	3E 101	12/2014
	3E 099	12/2014
	3E 091	11/2014
	Z 155	10/2009

Tabla 4.3. Lotes estudiados de Teva.

MARCA	LOTES	FECHA DE CADUCIDAD
TEVA	E 078	07/2016
	E071	06/2016

Tabla 4.4. Lotes estudiados de Cinfa.

MARCA	LOTES	FECHA DE CADUCIDAD
CINFA	JA 48211	12/2013

Tabla 4.5. Lotes estudiados de Ratiopharm.

MARCA	LOTES	FECHA DE CADUCIDAD
RATIOPHARM	E 075	07/3013
	Z 018	09/2008

Tabla 4.6. Lotes estudiados de Davur.

MARCA	LOTES	FECHA DE CADUCIDAD
DAVUR	E 010	05/2013

Tabla 4.7. Lotes estudiados de Mylan.

MARCA	LOTES	FECHA DE CADUCIDAD
MYLAN	E 160	10/2013
	E 334 ^a	08/2013

Tabla 4.8. Lotes estudiados de Apotex.

MARCA	LOTES	FECHA DE CADUCIDAD
APOTEX	11158	12/2012

Tabla 4.9. Lotes estudiados de Normon.

MARCA	LOTES	FECHA DE CADUCIDAD
NORMON	E 128	10/2013
	Z 52	06/2008

Tabla 4.10. Lotes estudiados de Alter.

MARCA	LOTES	FECHA DE CADUCIDAD
ALTER	G547A	11/2014

Tabla 4.11. Lotes estudiados de Stada.

MARCA	LOTES	FECHA DE CADUCIDAD
STADA	H303	06/2015

Tabla 4.12. Lotes estudiados de Pensa.

MARCA	LOTES	FECHA DE CADUCIDAD
PENSA	1006922	03/2015

Tabla 4.13. Lotes estudiados de Bexal.

MARCA	LOTES	FECHA DE CADUCIDAD
BEXAL	DK2891	04/2015

II. RESTO DE MATERIAL DE LABORATORIO

- Agua purificada, Millipore.
- Tampón pH= 7,2 (Reactivos de calidad farmacopea).

Cogemos 50 ml de Potasio di-Hidrógeno Fosfato (KH_2PO_4) 0,2 M y lo llevamos a un matraz aforado de 200 ml, adicionamos 34,7 ml de Hidróxido Sódico 0,2 M (NaOH), finalmente enrasar hasta 200 ml con agua purificada.

III. EQUIPOS Y APARATOS

- Equipos y aparatos:

- *Balanza, Mettler Toledo AG 104.
- *Analizador de resistencia a la fractura, Pharma Test PTB 311.
- *Calibre o pie de rey, Mitutoyo 505-646-50 (D15T).
- *Disgregador y discos, Pharma Test PTZ 1.
- *Agitador magnético-calefactor, Velp Científica.
- *Equipo de velocidad de disolución, Erweka DT 80.
- *Espectrofotómetro, Beckman DU®- 6.
- * Difractómetro de Rayos X modelo Philips® X'Pert SW (CAI, Facultad de Farmacia, UCM)
- * Microscopio electrónico de barrido, Jeol® JSM 6400 Scanning Microscope (Japón).
- *Cubeta de cuarzo de 1 cm × 1 cm Hellman. Referencia QS 1000.
- *Ph-metro Mettler Toledo MP 230.
- *Probeta de vidrio graduada de 100 mililitros.
- *Probeta de plástico graduada de 1000 mililitros.
- *Vasos de precipitados de vidrio de 100, 500 y 1000 mililitros.
- *Vasos de precipitados de plástico de 100 y 5000 mililitros.

*Pipetas de vidrio de 25 y 50 mililitros.

*Varilla de vidrio.

*Jeringuillas de 6 mililitros.

*Filtros de 0,45 μm , GHP acrodisc GF.

*Tubos de ensayo.

*Cronómetro electrónico, Timer Clock.

B. MÉTODOS

I. PESO

Ensayo de peso medio

En el laboratorio:

Este método se realiza siguiendo los trabajos realizados por distintos autores en estudios farmacotécnicos de comprimidos (Cronin K. y col., 2015 y Kalyana C. y col., 2014).

- Pesamos individualmente 6 comprimidos de cada lote de cada una de las marcas de ibuprofeno genérico en la balanza Mettler Toledo AG 104 (*Figura 4.1*)
- Pesamos los 6 comprimidos de cada lote de cada una de las marcas de ibuprofeno genérico juntos.
- Calculamos la media de los 6 comprimidos y el coeficiente de variación para cada lote.



Figura 4.1. Balanza Mettler Toledo AG 104.

II. DIÁMETRO Y RESISTENCIA A LA FRACTURA

Diámetro y Resistencia a la rotura de los comprimidos

Según la RFE, 2015:

Este ensayo tiene como finalidad la determinación, en condiciones definidas, del diámetro y la resistencia a la rotura de los comprimidos, medida como la fuerza necesaria para provocar su rotura por aplastamiento.

Aparato

El analizador de resistencia a la fractura consta de una mordaza con dos mandíbulas enfrentadas que se desplazan una hacia la otra. La superficie de aplastamiento de las mandíbulas es plana y más grande que la zona de contacto con el comprimido (*Figura 4.2*).

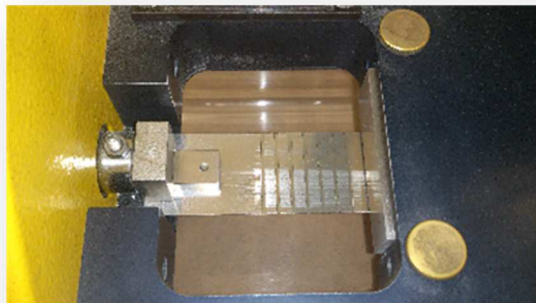


Figura 4.2. Mordaza con dos mandíbulas enfrentadas.

El aparato se calibra con ayuda de un sistema cuya precisión es de 1 Newton (Figura 4.3).

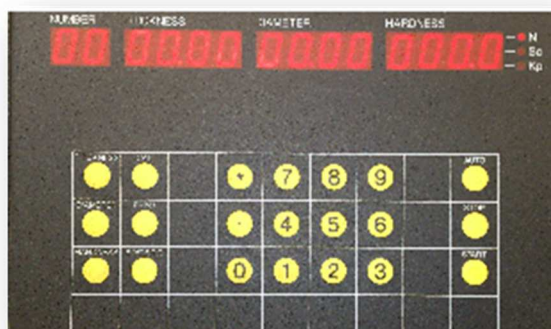


Figura 4.3. Teclado y monitor del analizador de resistencia a la fractura.

Procedimiento

Situar el comprimido entre las mandíbulas teniendo en cuenta, si es preciso, su forma, si es ranurado o si presenta marcas grabadas; para cada determinación, orientar el comprimido del mismo modo con respecto a la dirección de aplicación de la fuerza. Efectuar la medida sobre 10 comprimidos, cuidando de eliminar todos los fragmentos de comprimido antes de cada determinación.

En el laboratorio:

Este ensayo se ha realizado con 5 comprimidos de cada lote, en lugar de 10 comprimidos como especifica la RFE por las limitaciones en el número de comprimidos de cada una de las formulaciones comerciales.

- Medir los comprimidos con el pie de rey (*Figura 4.4*) para calibrar el equipo.



Figura 4.4. Calibre o Pie de rey.

En el analizador de resistencia a la fractura:

- Colocar el comprimido entre las mandíbulas, orientándolo de la forma correcta.
- Presionar el botón de “start”.
- El equipo determina el diámetro y además ejerce una fuerza creciente de forma uniforme hasta que fractura el comprimido. (*Figura 4.5*)
- Retirar los restos de comprimidos que pudieran quedar en la plataforma (caerán a un cajetín inferior).

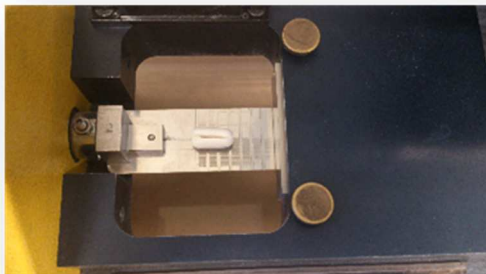


Figura 4.5. Comprimido fracturado entre las mandíbulas.

- Realizar una nueva medida (Figura 4.6).



Figura 4.6. Analizador de resistencia a la fractura Pharma Test PTB 311.

- Los resultados del diámetro se expresan como valor medio \pm desviación estándar y la resistencia a la rotura se expresan como valores medio, mínimo y máximo de las fuerzas medidas en Newtons (Kuno Y. y col., 2008 y Abbaspour M.R.y col., 2008).

III. DISGREGACIÓN

Según RFE, 2015:

Este ensayo está destinado a determinar la mayor o menor aptitud de los comprimidos y las cápsulas para disgregarse, en un medio líquido, en el tiempo

prescrito. Utilizando el aparato en las condiciones experimentales que se describen a continuación, la disgregación se considera terminada cuando:

- No queda residuo sobre la rejilla.
- Si queda residuo, éste está constituido solamente por una masa blanda que no constituye un núcleo palpable y no impregnado.
- No permanecen sobre la rejilla más que fragmentos de recubrimiento (comprimidos) o fragmentos de cubierta que pueden eventualmente adherirse a la cara inferior del disco en caso de utilización de éste.

Aparato.

La parte principal del aparato está constituida por un ensamblaje rígido que soporta 6 tubos cilíndricos de vidrio. Cada tubo tiene una longitud $77,5 \pm 2,5$ mm y un diámetro interno de 21,5 mm; la pared tiene un espesor de aproximadamente 2 mm (*Figura 4.7*).



Figura 4.7. Parte principal del disgregador.

Cada uno de estos tubos está provisto de un disco cilíndrico (diámetro $20,7 \pm 0,15$ mm, espesor $9,5 \pm 0,15$ mm) de materia plástica transparente de una densidad relativa de 1,18 a 1,20. Cada disco está atravesado de parte a parte por cinco

orificios de 2 mm de diámetro: un orificio central y otros cuatro equidistantes entre ellos y dispuesto sobre un círculo de 6 mm de radio; la cara lateral del disco está provista de cuatro muescas, equidistantes entre sí, de 9,5 mm de longitud por 2,55 mm de profundidad en la parte superior y de 1,6 mm por 1,6 mm en la parte inferior (*Figura 4.8*).



Figura 4.8. Disco cilíndrico.

Los tubos se mantienen verticales mediante dos placas, separadas y superpuestas, de materia plástica transparente, de 90 mm de diámetro y de 6 mm de espesor, atravesadas cada una por seis orificios. Los orificios son equidistantes del centro de la placa e igualmente espaciados entre sí. Bajo la placa inferior está fijada una tela metálica de hilos de acero inoxidable de 0,635 mm de diámetro y con una abertura de malla de 2,00 mm. Las placas se mantienen en esta posición a una distancia de 77,5 mm por medio de varillas metálicas verticales situadas en la periferia. La placa superior lleva igualmente, fijada en su centro, una varilla metálica que permite conectar este ensamblaje a un dispositivo mecánico destinado a asegurar un movimiento vertical, alternativo y regular, cuya amplitud es de 50 mm a 60 mm. El número de desplazamientos completos, de ascenso y descenso, es de 28 a 32 por minuto. El aparato se coloca preferentemente en un vaso cilíndrico de un litro o en cualquier otro recipiente adecuado. El volumen de líquido que se vierte en el recipiente debe ser tal que, cuando el conjunto está en la posición más elevada, la rejilla metálica se encuentra al menos a 15 mm por debajo de la superficie del líquido, y cuando el conjunto está en la posición más baja, la rejilla está al menos a

25 mm del fondo, manteniendo los extremos superiores de los tubos abiertos por debajo de la superficie del líquido. Un dispositivo adecuado mantiene la temperatura del conjunto entre 36 °C y 38 °C.

Procedimiento.

Los comprimidos con cubierta pelicular satisfacen el siguiente ensayo de disgregación:

Utilizar agua R como medio líquido. Colocar un disco en cada uno de los tubos. Hacer funcionar el aparato durante 30 min, salvo excepción justificada y autorizada, y examinar el estado de las muestras. Si alguno de los comprimidos no se ha disgregado, repetir el ensayo con otros seis comprimidos, sustituyendo el agua R del vaso por ácido clorhídrico 0,1 M. Los comprimidos satisfacen el ensayo si los seis se han disgregado en medio ácido.

En el laboratorio:

- Encendemos el disgregador e introducimos un vaso de precipitados de 1000 mililitros con la cantidad adecuada de agua desionizada.
- Esperar a que el agua desionizada alcance la temperatura de 37 °C.
- Introducir los 6 comprimidos, uno en cada orificio, y colocar los discos.
- Introducir la parte principal del aparato dentro del vaso con el agua a 37 °C.
- Poner el equipo en funcionamiento (*Figura 4.9*).
- Parar el equipo cuando el último de los 6 comprimidos se haya disgregado.



Figura 4.9. Disgregador Pharma Test PTZ 1.

- Los resultados del ensayo de disgregación se expresan según la RFE, 2015 representando un valor límite (tiempo que tarda en disgregarse el último comprimido en minutos) (RFE, 2015 y E Ph. 8.0, 2014).

IV. VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

Según la RFE, 2015:

Este ensayo se utiliza para determinar la velocidad de disolución de los principios activos de formas sólidas tales como los comprimidos, las cápsulas y los supositorios.

Salvo excepción justificada y autorizada, se puede utilizar tanto el dispositivo de paleta como el de cestillo o, en casos especiales, el aparato de flujo continuo.

Aparato de paleta.

El equipo está constituido por:

- Un envase cilíndrico de fondo semiesférico, con un volumen nominal de 1 000 ml, de vidrio borosilicatado o de otro material transparente apropiado. El

envase está dotado de una tapa, para evitar la evaporación, que tiene un orificio central por el que pasa el eje del agitador y otros orificios que permiten la introducción de un termómetro y de los dispositivos de toma de muestras (*Figura 4.10*).

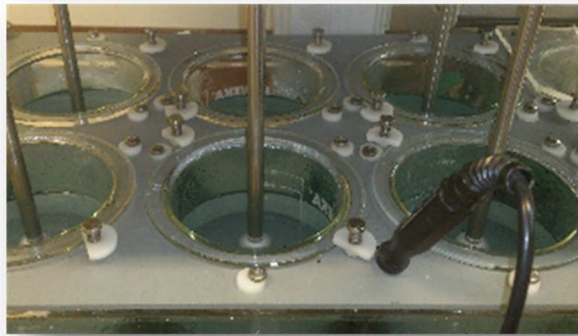


Figura 4.10. Vasos con fondo semiesférico.

- Un agitador constituido por un eje vertical en cuya parte inferior se fija una paleta cuya forma corresponde a una parte de un círculo delimitada por dos planos paralelos (*Figura 4.11*). La paleta está insertada en el centro del eje de tal forma que su base coincide exactamente con el nivel del extremo del eje. El eje se coloca de forma que no se desvíe más de 2 mm del eje del envase y que la parte inferior de la paleta se sitúe a una distancia de 25 ± 2 mm del fondo interior del vaso. La parte superior del eje del agitador está unida a un motor dotado de un regulador de velocidad. La rotación del agitador debe ser uniforme, sin oscilaciones importantes.



Figura 4.11. Paleta.

- Un baño de agua termostato (*Figura 4.13*) que permita mantener la temperatura del medio de disolución a $37 \pm 0,5$ °C durante el ensayo (*Figura 4.12*).



Figura 4.12. Equipo de velocidad de disolución Erweka DT 80.



Figura 4.13. Termostato.

En el laboratorio:

- Ponemos el equipo en funcionamiento con el medio específico del ibuprofeno a pH=7,2 (USP38, NF33, 2014).
- Esperar a que el medio alcance los 37 °C.
- Introducir en cada uno de los vasos un comprimido.
- Coger muestras de 5 mililitros de cada uno de los vasos a los 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos, mediante jeringuillas de 6 mililitros (*Figura 4.14*).



Figura 4.14. Toma de muestra de 5 mililitros.

- Introducir cada una de las muestras en un tubo de ensayo a través de un filtro de 0,45 μm (*Figura 4.15.*)



Figura 4.15. Filtrado de las muestras tomadas.

- Calibrar el espectrofotómetro con el blanco.
- Leer las muestras tomadas en el espectrofotómetro a $\lambda = 266 \text{ nm}$ (*Figura 4.16*).



Figura 4.16. Espectrofotómetro Beckman DU®- 6.

- Los resultados del porcentaje disuelto a los 5 minutos se expresan como valor medio \pm desviación estándar (Gomez-Burgaz M. y col., 2008).

V. DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Se ha empleado el método de polvo y barrido de superficie. La muestra se sitúa sobre un portamuestras y se introduce en un difractómetro Philips X'Pert. Cada muestra se irradia con la radiación Ka del cobre, siendo los ángulos de incidencia desde 0° hasta 35° . Las condiciones del ensayo son de 40 mV de voltaje y 55 mA de intensidad. Los difractogramas obtenidos de la materia prima (ibuprofeno) permiten conocer su grado de cristalinidad relativa.

También se ha utilizado el método de difracción de rayos X por incidencia rasante (GID). Esta técnica consiste en que el ángulo de incidencia (θ) permanece fija mientras que el detector se mueve alrededor del eje del goniómetro (Gomez-Burgaz y col., 2009 y Koivisto M. y col., 2006). Todas las mediciones se realizaron con un difractómetro Philips X'Pert, donde la radiación fue la misma que para las medidas por el método de polvo. En este estudio hemos utilizado un ángulo de incidencia (θ) de $0,5 - 7,5^\circ$. Se utilizó un portamuestras especial que se podía ajustar a la altura de la muestra. En estas condiciones se midieron nuestros comprimidos (*Figura 4.17*).



Figura 4.17. Difractómetro de Rayos X modelo Philips X'Pert SW.

VI. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)

Esta técnica permite evaluar la apariencia, morfología y tamaño de las estructuras originadas como consecuencia del proceso de compresión. El estudio de la morfología de las distintas muestras se realizó mediante un microscopio electrónico de barrido modelo Jeol JSM 6400. Las muestras se fijan al portamuestras, sometiéndose a continuación, a un proceso de recubrimiento con una capa de oro de aproximadamente 15 nm que permitirá su observación por SEM (Gómez-Burgaz y col., 2009).

Mediante esta técnica se han analizado muestras de la materia prima de cada una de las formulaciones genéricas estudiadas (*Figura 4.18*).



Figura 4.18. Microscopio electrónico de barrido, Jeol JSM 6400.

C. RESULTADOS

I. FORMULACIONES DE IBUPROFENO MÁS VENDIDAS EN ESPAÑA (AÑO 2011)

En la siguiente tabla se muestran las marcas de ibuprofeno genérico más vendidas en España a lo largo del año 2011 (*Tabla 4.14*). Datos suministrados por Intercontinental Marketing Services (IMS Health, 2011).

Tabla 4.14. Marcas de ibuprofeno 600 mg genéricos más vendidas en España año 2011.

MOLÉCULAS CON GENÉRICOS	AÑO 2011 (miles de unidades)
Ibuprofeno KERN PHARMA 600 mg Comprimidos	3.470
Ibuprofeno CINFA 600 mg Comprimidos	2.149
NEOBRUFEN 600 mg Comprimidos	1.761
Ibuprofeno PENSA 600 mg Comprimidos	1.307
Ibuprofeno NORMON 600 mg Comprimidos	1.047
Ibuprofeno TEVA 600 mg Comprimidos	1.389
Ibuprofeno RATIOPHARM 600 mg Comprimidos	835
Ibuprofeno MYLAN 600 mg Comprimidos	692
Ibuprofeno STADA 600 mg Comprimidos	396
Ibuprofeno BEXAL 600 mg Comprimidos	356
Ibuprofeno ALTER 600 mg Comprimidos	352
Ibuprofeno DAVUR 600 mg Comprimidos	168
Ibuprofeno APHAR 600 mg Comprimidos	123
Ibuprofeno ACOST 600 mg Comprimidos	71
Ibuprofeno WINTHROP 600 mg Comprimidos	44
Ibuprofeno CUVE 600 mg Comprimidos	43
Ibuprofeno UR 600 mg Comprimidos	34
Ibuprofeno LLORENS 600 mg Comprimidos	5
Ibuprofeno ONEDOSE 600 mg Comprimidos	62
Ibuprofeno KORHISP 600 mg Comprimidos	4
Ibuprofeno JUVENT 600 mg Comprimidos	0
Ibuprofeno SANDOZ 600 mg Comprimidos	0

En el año 2011 los comprimidos de ibuprofeno 600 mg 40 comprimidos son junto al omeprazol 20 mg y el paracetamol 1 g, las tres formulaciones con mayor número

de unidades vendidas. Existiendo un elevado interés de la administración en el control de su PVP_{IVA}. Así observamos una importante disminución del mismo pasando de un PVP_{IVA} de 3,48 € en el año 2011 a un PVP_{IVA} de 1,97 € en el año 2015. Este importante descenso de márgenes obliga a los laboratorios a buscar materias primas y material de acondicionamiento más baratos y a implantar procesos de fabricación de alta producción que permitan disminuir costes en la fabricación (mayor nº comprimidos/hora).

Se plantea este estudio con el fin de conocer si hay relación entre las ventas y la velocidad de disolución de un analgésico tipo II como es el ibuprofeno (baja solubilidad y alta permeabilidad). Es importante destacar la posición (tercero en ventas) que presenta la formulación de referencia Neobrufen®. En este estudio de unidades vendidas también es importante comentar que los cuatro primeros laboratorios genéricos son laboratorios nacionales (Kern Pharma, Cinfa, Pensa y Normon), mientras que del quinto al octavo puesto aparecen las grandes multinacionales de genéricos (Teva, Ratiopharm, Mylan y Stada).

La existencia de varias y diferentes formulaciones de ibuprofeno en el mercado nos puede permitir intentar estudiar los efectos de características de formulación (por ejemplo tipo y cantidad de excipientes) con propiedades farmacotécnicas. Especialmente importantes son las de disgregación y velocidad de disolución.

II. ESTUDIO DE DIMENSIONES Y PESO MEDIO

A continuación, en las siguientes tablas, se describen las dimensiones y el peso medio de las distintas formulaciones de ibuprofeno 600 mg estudiadas.

Tabla 4.15. Dimensiones (mm) de las marcas de ibuprofeno 600 mg estudiadas.

MARCA	LOTE	DIÁMETRO MAYOR	DIÁMETRO MENOR	ALTURA
NEOBRUFEN®	09996 PC	19,04	8,92	6,36
	08818 PC	19,02	8,88	6,22

	08861 PC	19,01	8,86	6,29
	08810 PC	19,03	8,87	6,22
	08859 PC	19,03	8,92	6,23
	04341 PC	19,01	8,9	6,16
	05501 PC	19,06	8,98	6,2
	08871 PC	19,03	8,97	6,23
	09891 PC	19,02	8,83	6,32
	09892 PC	19,02	8,9	6,2
	10044 PC	19,03	8,88	6,16
KERN PHARMA	3E 101	21,74	7,72	6,5
	3E 099	21,74	7,7	6,58
	3E 091	21,72	7,7	6,44
	Z 155	21,58	7,6	6,94
TEVA	E 078	17,64	8,7	7,38
	E 071	17,62	8,84	7,54
CINFA	JA 48211	19,08	8,12	6,96
RATIOPHARM	E 075	17,66	8,82	7,4
	Z 018	17,76	8,84	7,62
DAVUR	E 010	17,52	8,72	7,64
MYLAN	E 160	21,52	7,56	7,14
	E 334A	21,48	7,56	7,38
APOTEX	11158	18,06	9,28	6,96
NORMON	E 128	21,1	10,22	6,72
	Z 52	21,18	10,26	6,7
ALTER	G547A	21,5	7,58	7,24
STADA	H303	21,62	7,62	7,2
PENSA	1006922	17,08	8,6	6,88
BEXAL	DK2891	17,46	8,5	7,72

Tabla 4.16. Pesos (g) Neobrufen®.

MARCA	NEOBRUNFEN®										
LOTES	09996PC	08818PC	08861PC	08810PC	08859PC	04341PC	05501PC	08871PC	09891PC	09892PC	10044PC
PESO 1	0,782	0,792	0,786	0,786	0,790	0,790	0,798	0,797	0,791	0,802	0,790
PESO 2	0,787	0,991	0,776	0,790	0,788	0,788	0,803	0,794	0,797	0,793	0,784
PESO 3	0,792	0,778	0,790	0,795	0,796	0,798	0,793	0,788	0,787	0,796	0,811
PESO 4	0,789	0,785	0,790	0,797	0,795	0,801	0,788	0,813	0,805	0,785	0,788
PESO 5	0,786	0,792	0,793	0,796	0,789	0,789	0,790	0,785	0,787	0,788	0,801
PESO 6	0,795	0,795	0,793	0,784	0,787	0,788	0,794	0,789	0,796	0,798	0,788
MEDIA (g)	0,788	0,789	0,788	0,791	0,790	0,792	0,794	0,794	0,793	0,793	0,794
C.V. (%)	0,6	0,8	0,8	0,7	0,5	0,7	0,7	1,3	0,9	0,8	1,3

Tabla 4.17. Pesos (g) Kern Pharma.

MARCA	KERN PHARMA			
LOTES	3E 101	3E 099	3E 091	Z 155
PESO 1	0,960	0,963	0,976	0,960
PESO 2	0,965	0,973	0,965	0,974
PESO 3	0,975	0,949	0,966	0,969
PESO 4	0,972	0,980	0,959	0,968
PESO 5	0,975	0,978	0,980	0,950
PESO 6	0,970	0,964	0,972	0,971
MEDIA (g)	0,969	0,968	0,969	0,965
C.V. (%)	0,6	1,2	0,8	0,9

Tabla 4.18. Pesos (g) Teva.

MARCA	TEVA	
LOTES	E 078	E 071
PESO 1	0,777	0,799
PESO 2	0,778	0,798
PESO 3	0,775	0,804
PESO 4	0,785	0,803
PESO 5	0,786	0,806
PESO 6	0,767	0,796
MEDIA (g)	0,778	0,801
C.V. (%)	0,9	0,5

Tabla 4.19. Pesos (g) Cinfa.

MARCA	CINFA
LOTES	JA 48211
PESO 1	0,839
PESO 2	0,834
PESO 3	0,842
PESO 4	0,844
PESO 5	0,842
PESO 6	0,836
MEDIA (g)	0,839
C.V. (%)	0,5

Tabla 4.20. Pesos (g) Ratiopharm.

MARCA	RATIOPHARM	
LOTES	E 075	Z 018
PESO 1	0,801	0,806
PESO 2	0,799	0,799
PESO 3	0,794	0,791
PESO 4	0,803	0,803
PESO 5	0,794	0,786
PESO 6	0,806	0,792
MEDIA (g)	0,799	0,796
C.V. (%)	0,6	1,0

Tabla 4.21. Pesos (g) Davur.

MARCA	DAVUR
LOTES	E 010
PESO 1	0,790
PESO 2	0,792
PESO 3	0,795
PESO 4	0,793
PESO 5	0,799
PESO 6	0,802
MEDIA (g)	0,795
C.V.(%)	0,6

Tabla 4.22. Pesos (g) Mylan.

MARCA	MYLAN	
	E 160	E 334A
LOTES		
PESO 1	1,1027	1,138
PESO 2	1,112	1,132
PESO 3	1,118	1,146
PESO 4	1,079	1,116
PESO 5	1,094	1,123
PESO 6	1,104	1,120
MEDIA (g)	1,102	1,129
C.V. (%)	1,2	1,0

Tabla 4.23. Pesos (g) Apotex.

MARCA	APOTEX
LOTES	11158
PESO 1	0,790
PESO 2	0,787
PESO 3	0,791
PESO 4	0,798
PESO 5	0,793
PESO 6	0,789
MEDIA (g)	0,791
C.V. (%)	0,5

Tabla 4.24. Pesos (g) Normon.

MARCA	NORMON	
	E 128	Z 52
LOTES		
PESO 1	1,118	1,133
PESO 2	1,143	1,126
PESO 3	1,145	1,130
PESO 4	1,124	1,146
PESO 5	1,138	1,127
PESO 6	1,122	1,160
MEDIA (g)	1,132	1,137
C.V.(%)	1,0	1,2

Tabla 4.25. Pesos (g) Alter.

MARCA	ALTER
LOTES	G547A
PESO 1	1,107
PESO 2	1,118
PESO 3	1,131
PESO 4	1,111
PESO 5	1,118
PESO 6	1,110
MEDIA (g)	1,116
C.V. (%)	0,7

Tabla 4.26. Pesos (g) Stada.

MARCA	STADA
LOTES	H303
PESO 1	1,134
PESO 2	1,104
PESO 3	1,123
PESO 4	1,113
PESO 5	1,114
PESO 6	1,121
MEDIA (g)	1,118
C.V. (%)	0,9

Tabla 4.27. Pesos (g) Pensa.

MARCA	PENSA
LOTES	1006922
PESO 1	0,783
PESO 2	0,781
PESO 3	0,780
PESO 4	0,785
PESO 5	0,789
PESO 6	0,795
MEDIA (g)	0,786
C.V. (%)	0,7

Tabla 4.28. Pesos (g) Bexal.

MARCA	BEXAL
LOTES	DK2891
PESO 1	0,771
PESO 2	0,775
PESO 3	0,775
PESO 4	0,772
PESO 5	0,772
PESO 6	0,773
MEDIA (g)	0,773
C.V. (%)	0,2

A pesar de que los ensayos de dimensiones y peso medio no se encuentran descritos en las farmacopeas son ampliamente utilizados en los estudios farmacéuticos (Salazar R., 2003). La imposibilidad de realizar el estudio de uniformidad de masa se debe a que no se dispone de material suficiente de todos los lotes de cada una de las marcas de genéricos estudiadas. Sin embargo tras realizar estos estudios de dimensiones y peso medio en 11 lotes de la formulación de referencia Neobrufen®, observamos que el peso medio de 6 comprimidos presenta un coeficiente de variación C.V. (%) entre 0,6-1,3%. Mientras que en caso de las dimensiones los C.V. (%) son todavía menores. Estas desviaciones son adecuados para la fabricación industrial (Salazar R., 2003), estando muy por debajo de las especificaciones límites del ensayo de uniformidad de masa ($\pm 5\%$) dictado en las distintas farmacopeas para este tipo de comprimidos (RFE, 2015; E Ph.8.0, 2013 y USP 38/NF 32, 2014). Cuando se estudian los C.V. (%) de los comprimidos genéricos de ibuprofeno obtenemos un rango de CV entre 0,5 y 1,2%, valores similares al de la formulación de referencia, demostrando un proceso de llenado de matriz en la máquina de comprimir similar al del comprimido de referencia.

En los estudios de dimensiones y peso medio observamos que las formulaciones comerciales de ibuprofeno se pueden agrupar en:

- Formulaciones con dimensiones y pesos medios relativamente pequeños (θ comprendidos entre 17,08–19,08 mm) y pesos medios entre 773–839

mg que incluyen las formulaciones Neobrufen®, Teva, Cinfa, Apotex, Ratiopharm, Davur, Pensa y Bexal. Si en estas formulaciones descontamos los 600 mg correspondientes al ibuprofeno dejan una cantidad pequeña para el resto de componentes (excipientes entre 173–239 mg),

- Formulaciones comerciales de mayor tamaño que presenta dimensiones (ϕ comprendidos 21,10–21,74 mm) y pesos medios mayores entre 994 y 1137 mg, que incluyen las formulaciones Kern Pharma, Mylan, Stada y Alter. Estas formulaciones permiten la incorporación de mayores cantidades de excipientes (entre 394–537 mg).

Cuando estudiamos los excipientes que se incorporan a las formulaciones observamos que la presencia de povidona o hipromelosa en el núcleo del comprimido indican la presencia de un proceso de granulación por vía húmeda, mientras que las formulaciones que carecen de aglutinantes presentan un comportamiento farmacotécnico (resistencia a la fractura, disgregación y disolución) diferente. En base a la presencia o ausencia de estos aglutinantes clasificamos las formulaciones en:

- Formulaciones con granulación vía húmeda con povidona. Los comprimidos comerciales de Stada, Alter, Normon y Mylan son formulaciones de mayor tamaño que suponen el 26,67% de las formulaciones estudiadas (4/15). El empleo de la povidona como agente aglutinante obliga a incorporar más excipientes que justifica el mayor tamaño y peso de estas formulaciones (Vialpando M. y col., 2012).

- Formulaciones con granulación vía húmeda con hipromelosa. Los comprimidos comerciales de Teva, Ratiopharm, Davur, Mylan, Apotex, Pensa y Bexal son formulaciones de menor tamaño que suponen el 46,67% de las formulaciones estudiadas (7/15). Estas formulaciones contienen entre sus excipientes hipromelosa como agente aglutinante. El empleo de una granulación húmeda facilita la formación de puentes de hidrógeno

interparticulares mejorando la velocidad y fuerza de compresión (Nokhodchi A. y col., 1995).

- Formulaciones sin aglutinantes en su composición. Las formulaciones de Neobrufen®, Kern Pharma y Cinfa (26,67% 4/15), no incorporan aglutinantes en su formulación empleando diluyentes como la celulosa microcristalina, lactosa y almidón de maíz pregelatinizado para mejorar las características de compresibilidad del ibuprofeno (Siepmann J. y col., 2013; Allahham A. y Stewart P., 2007 y Talukder R. y col., 2011).

III. RESISTENCIA A LA FRACTURA

t= 0

Tabla 4.29. Resultados Neobrufen® de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 0.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
NEOBRUFEN®	09996 PC	92,4	111,2	104,2
	08818 PC	119,2	139,7	132,1
	08861 PC	116,5	136,7	128,4
	08810 PC	95,7	160,2	134,2
	08859 PC	106,1	125,6	115,7
	04341 PC	120,2	145,4	130,4
	05501 PC	94,4	125,3	107,8
	08871 PC	124,3	140,0	131,0
	09891 PC	114,9	127,3	121,8
	09892 PC	127,3	141,7	135,9
	10044 PC	92,0	128,0	107,3

t= 1 año

Tabla 4.30. Resultados Neobrufen® de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
NEOBRUFEN®	09996 PC	95,7	115,5	104,3
	08818 PC	108,5	148,4	126,5
	08861 PC	113,2	138,4	129,3
	08810 PC	118,9	152,5	137,9
	08859 PC	100,1	122,2	110,6
	04341 PC	124,6	135,0	130,5
	05501 PC	102,8	122,6	113,0
	08871 PC	114,5	129,0	122,2
	09891 PC	106,5	138,0	120,0
	09892 PC	121,2	126,6	124,2
	10044 PC	82,6	127,3	105,4

t= 2 años

Tabla 4.31. Resultados Neobrufen® de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
NEOBRUFEN®	08861 PC	119,6	135	128,5
	09891 PC	118,6	128,6	124,2
	10044 PC	91,3	126,3	103,0

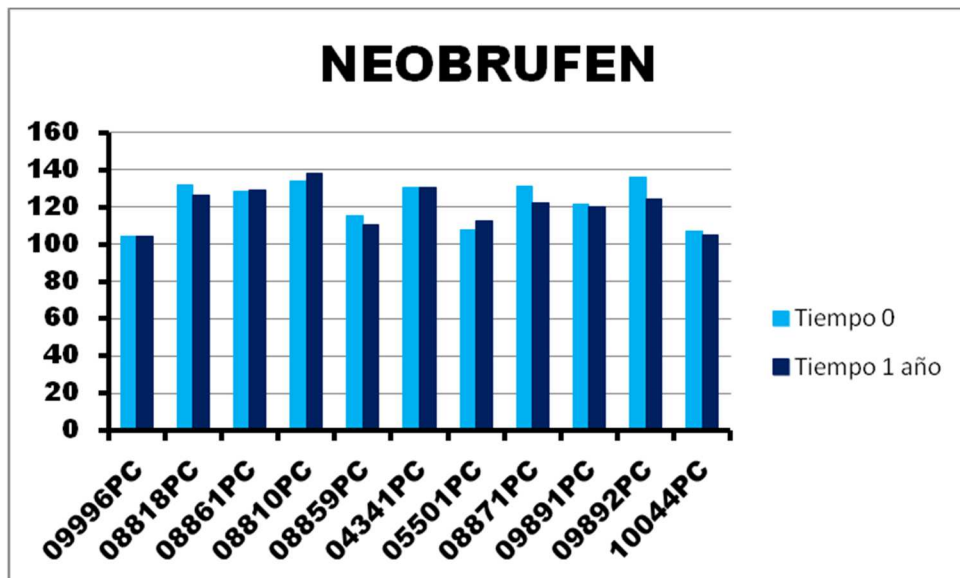


Figura 4.19. Comparaciones Neobrufen® a tiempos 0 y 1 año.

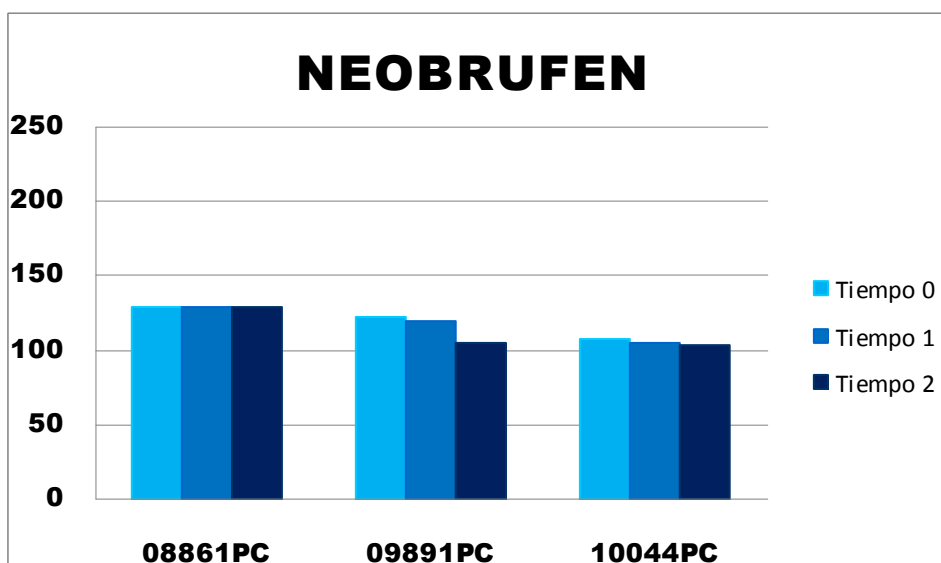


Figura 4.20. Comparaciones Neobrufen® a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.32. Resultados Kern Pharma de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 0.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
KERN PHARMA	3E 101	173,0	190,1	177,6
	3E 099	148,4	172,0	162,4
	3E 091	144,4	182,4	162,4
	Z 155	190,4	212,9	200,1

t= 1 año

Tabla 4.33. Resultados Kern Pharma de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
KERN PHARMA	3E 101	152,8	176,0	164,9
	3E 099	153,8	173,0	162,5
	3E 091	166,2	179,0	171,8
	Z 155	165,6	202,5	183,8

t= 2 años

Tabla 4.34. Resultados Kern Pharma de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
KERN PHARMA	3E 091	152,1	186,1	171,3

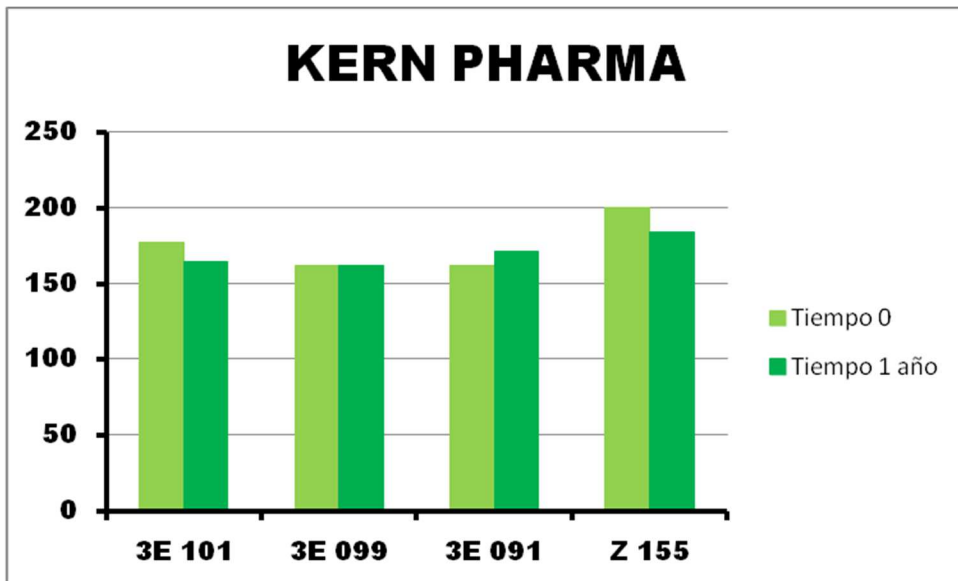


Figura 4.21. Comparaciones Kern Pharma a tiempos 0 y 1 año.

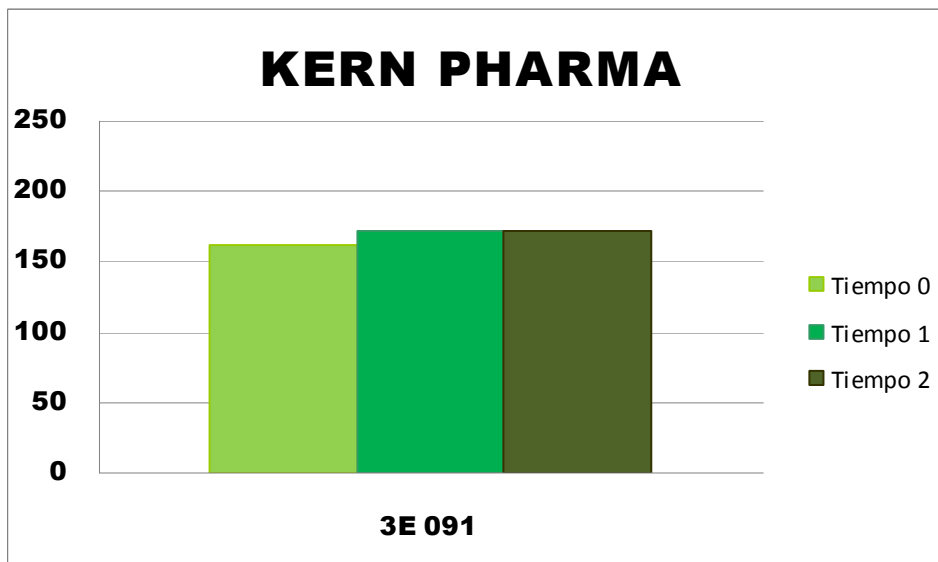


Figura 4.22. Comparaciones Kern Pharma a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.35. Resultados Teva de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 0.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
TEVA	E 078	134,3	143,1	138,9
	E 071	190,1	205,5	200,6

t= 1 año

Tabla 4.36. Resultados Teva de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
TEVA	E 078	122,2	143,4	134,3
	E 071	172,6	208,2	193,4

t= 2 años

Tabla 4.37. Resultados Teva de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
TEVA	E 078	130	144,4	136,4

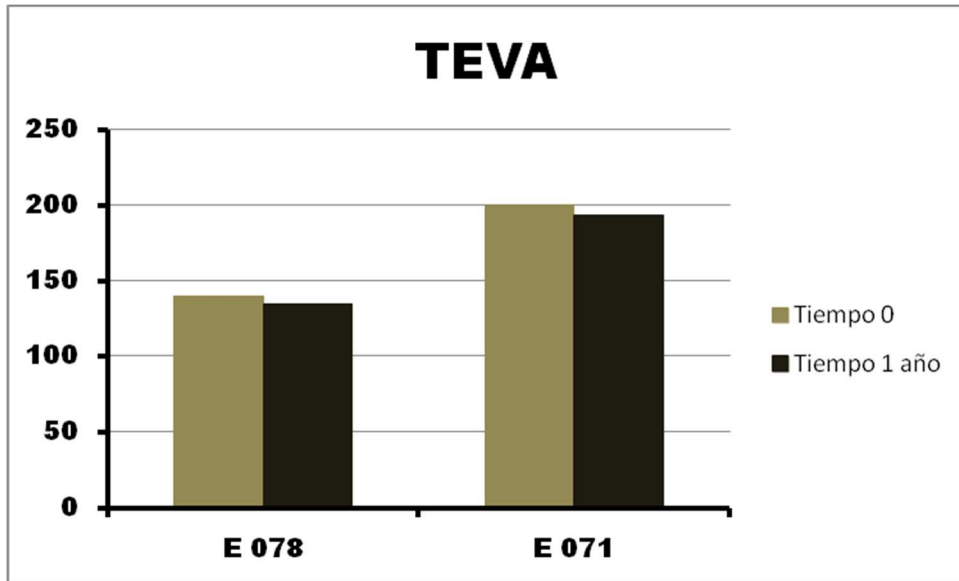


Figura 4.23. Comparaciones Teva a tiempos 0 y 1 año.

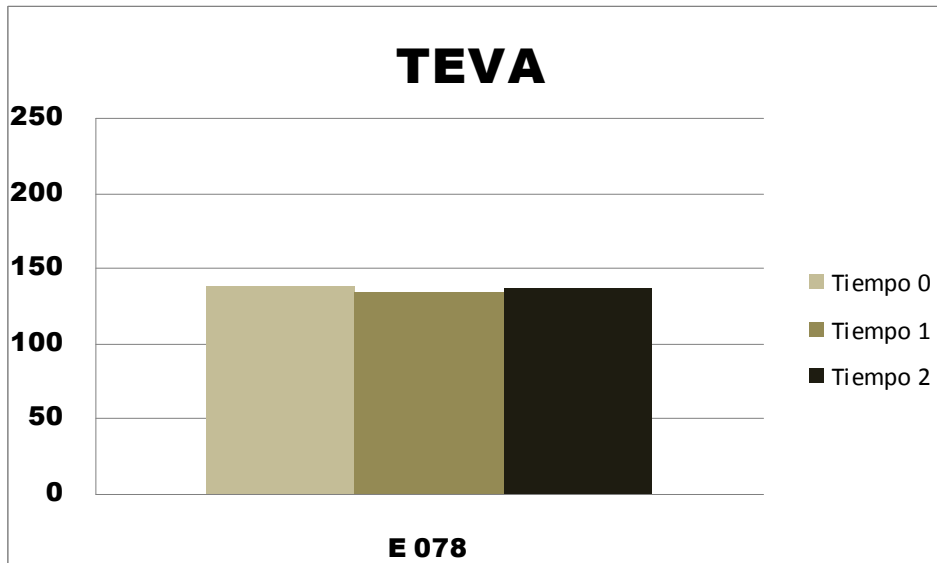


Figura 4.24. Comparaciones Teva a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.38. Resultados Cinfa de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 0.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
CINFA	JA 48211	178,0	192,4	185,3

t= 1 año

Tabla 4.39. Resultados Cinfa de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
CINFA	JA 48211	185,4	204,5	194,5

t= 2 años

Tabla 4.40. Resultados Cinfa de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
CINFA	JA 48211	179,7	202,2	196,7

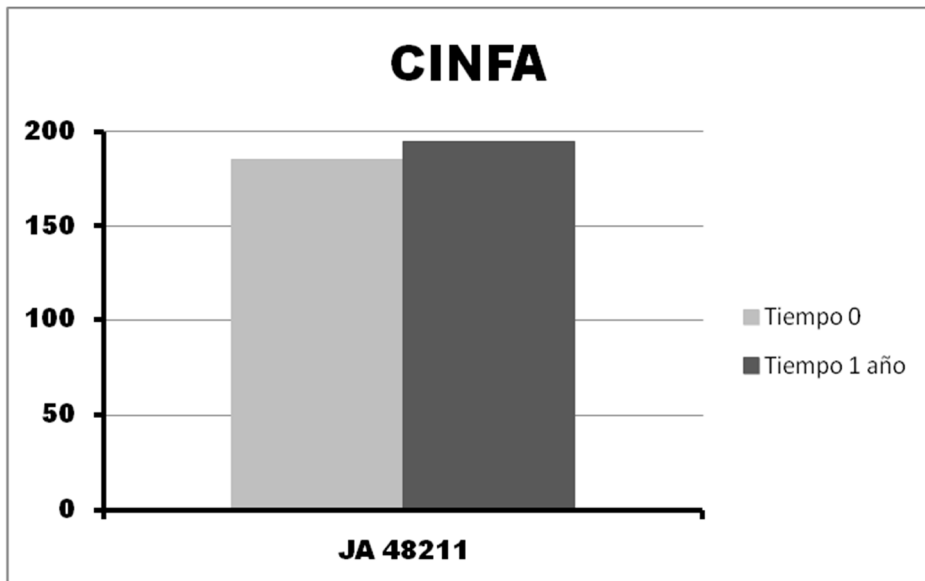


Figura 4.25. Comparaciones Cinfa a tiempos 0 y 1 año.

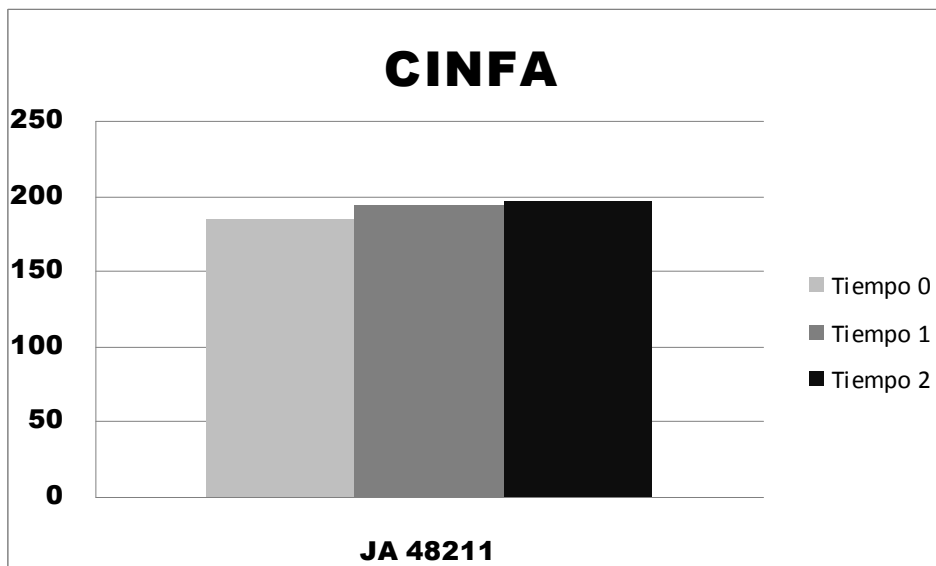


Figura 4.26. Comparaciones Cinfa a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.41. Resultados Ratiopharm de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 0.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
RATIOPHARM	E 075	190,1	205,5	197,9
	Z 018	222,3	249,5	236,4

t= 1 año

Tabla 4.42. Resultados Ratiopharm de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
RATIOPHARM	E 075	191,8	205,2	198,8
	Z 018	221,0	247,5	235,4

t= 2 años

Tabla 4.43. Resultados Ratiopharm de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
RATIOPHARM	E 075	182,7	204,9	197,4

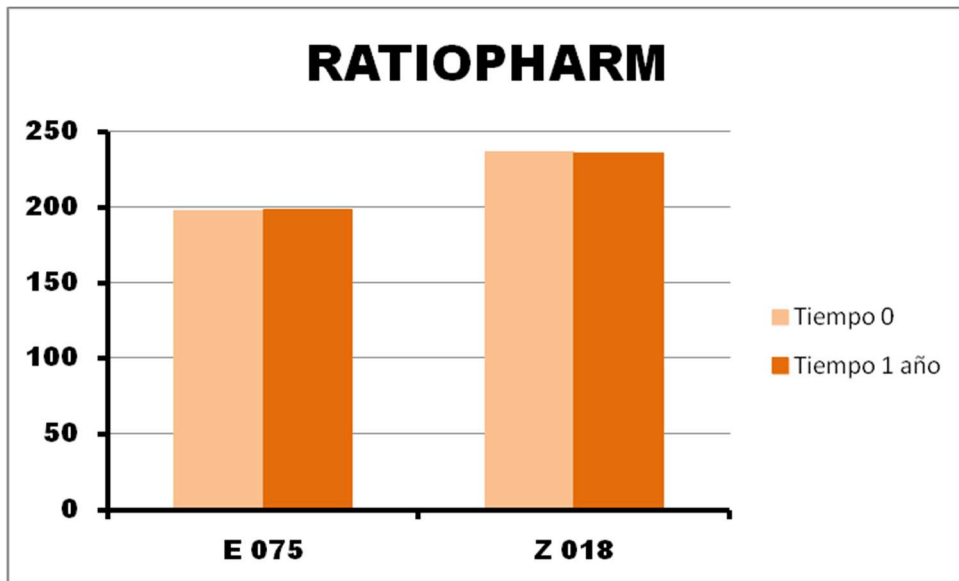


Figura 4.27. Comparaciones Ratiopharm a tiempos 0 y 1 año.

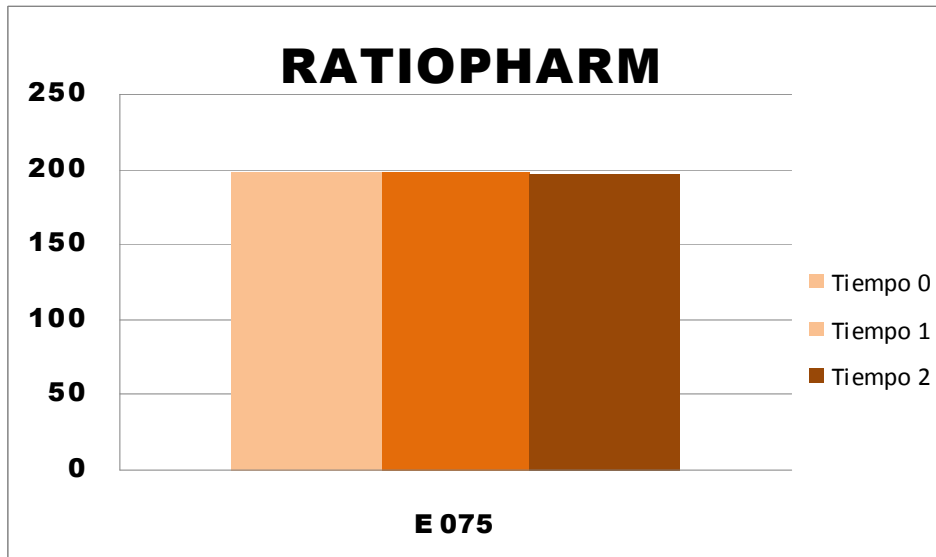


Figura 4.28. Comparaciones Ratiopharm a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.44. Resultados Davur de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 0.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
DAVUR	E 010	182,4	209,6	193,8

t= 1 año

Tabla 4.45. Resultados Davur de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
DAVUR	E 010	177,7	229,7	203,9

t= 2 años

Tabla 4.46. Resultados Davur de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
DAVUR	E 010	197,1	213,6	204,0

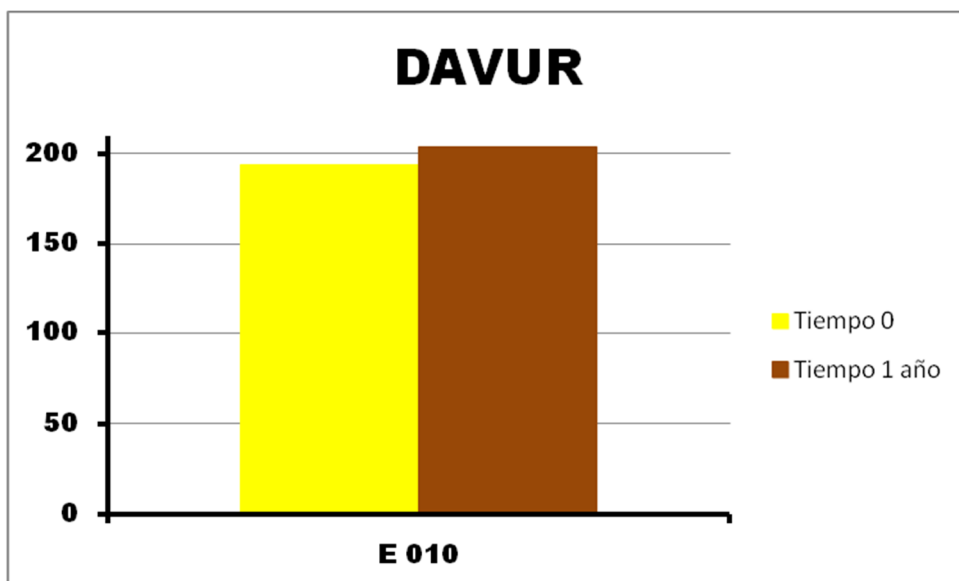


Figura 4.29. Comparaciones Davur a tiempos 0 y 1 año.

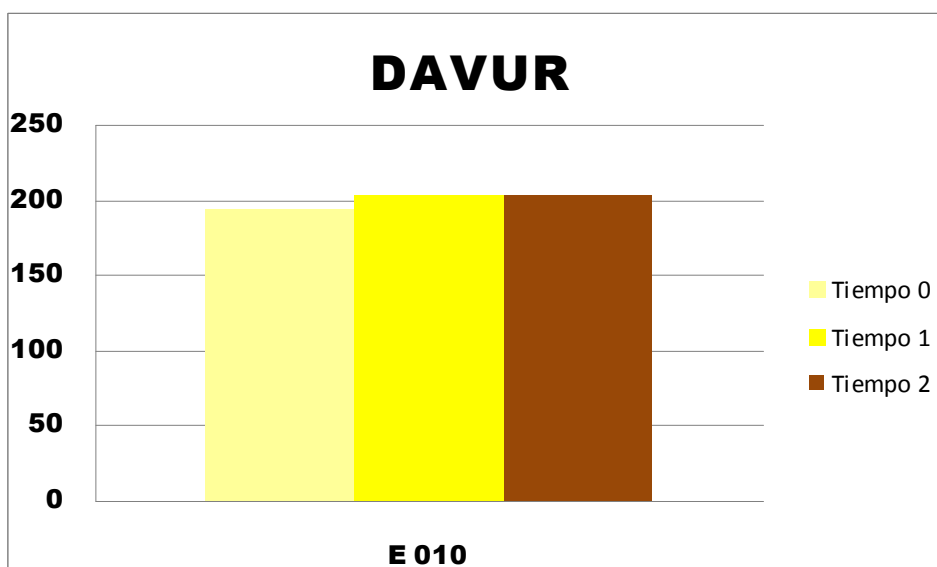


Figura 4.30. Comparaciones Davur a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.47. Resultados Mylan de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 0.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
MYLAN	E 160	177,0	202,8	186,9
	E 334A	210,6	232,7	220,0

t= 1 año

Tabla 4.48. Resultados Mylan de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
MYLAN	E 160	172,6	200,2	188,4
	E 334A	215,6	226,7	220,9

t= 2 años

Tabla 4.49. Resultados Mylan de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
MYLAN	E 160	176,0	196,5	189,2

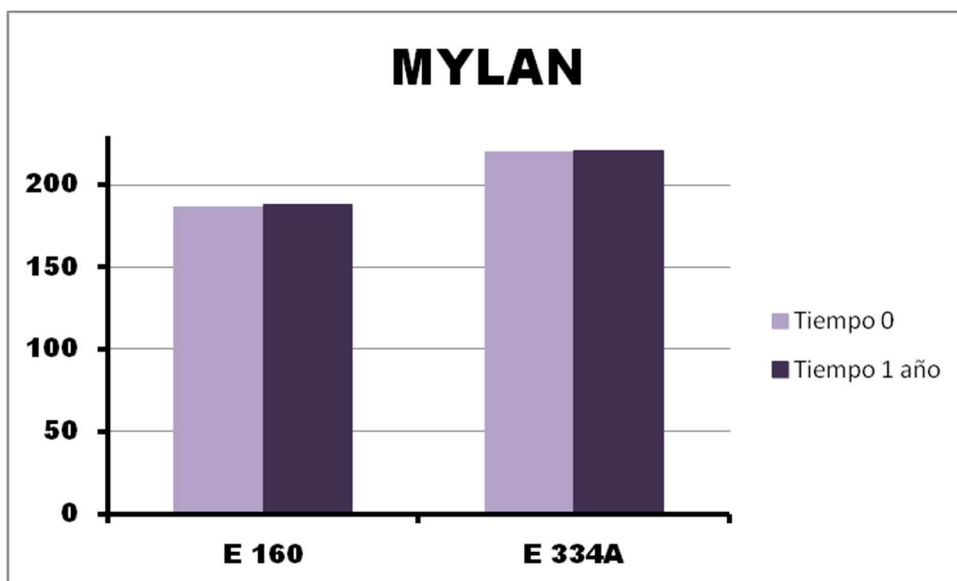


Figura 4.31. Comparaciones Mylan a tiempos 0 y 1 año.

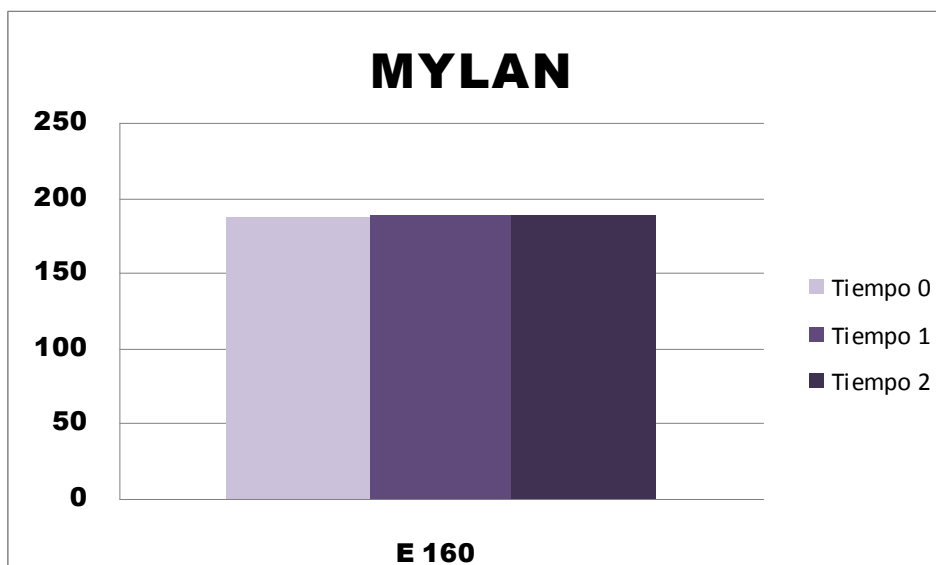


Figura 4.32. Comparaciones Mylan a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.50. Resultados Apotex de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 0.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
APOTEX	11158	132,7	146,8	140,1

t= 1 año

Tabla 4.51. Resultados Apotex de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
APOTEX	11158	125,9	145,4	135,5

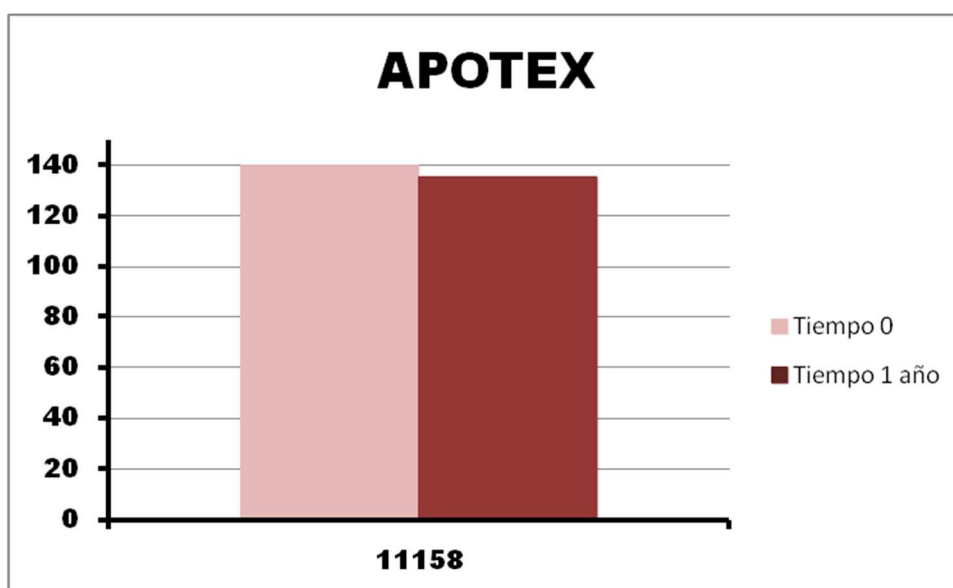


Figura 4.33. Comparaciones Apotex a tiempos 0 y 1 año.

t= 0

Tabla 4.52. Resultados Normon de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 0.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
NORMON	E 128	116,2	161,5	138,3
	Z 52	102,1	139,4	119,7

t= 1 año

Tabla 4.53. Resultados Normon de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
NORMON	E 128	143,4	172,6	159,1
	Z 52	106,5	132,0	118,8

t= 2 años

Tabla 4.54. Resultados Normon de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
NORMON	E 128	168,6	177,7	173,8

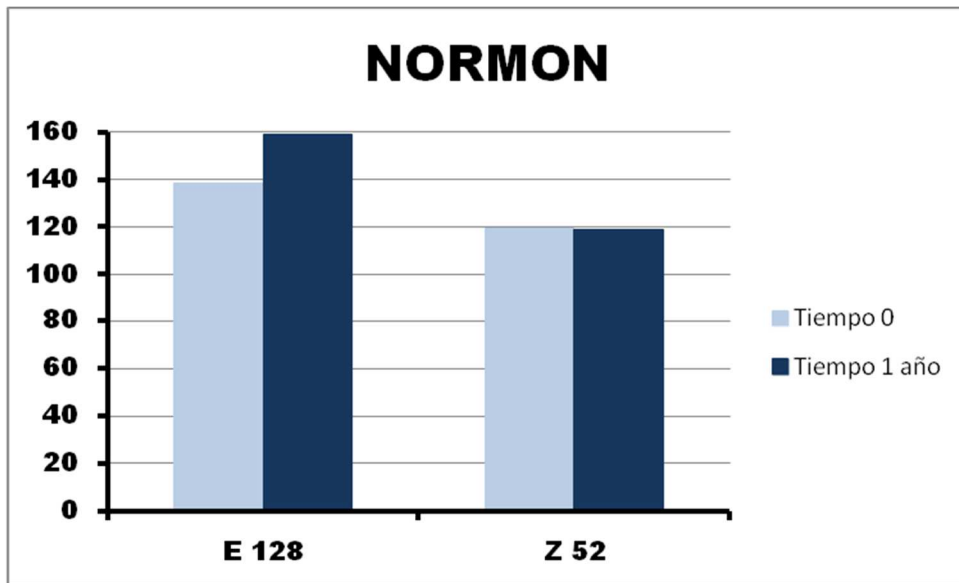


Figura 4.34. Comparaciones Normon a tiempos 0 y 1 año.

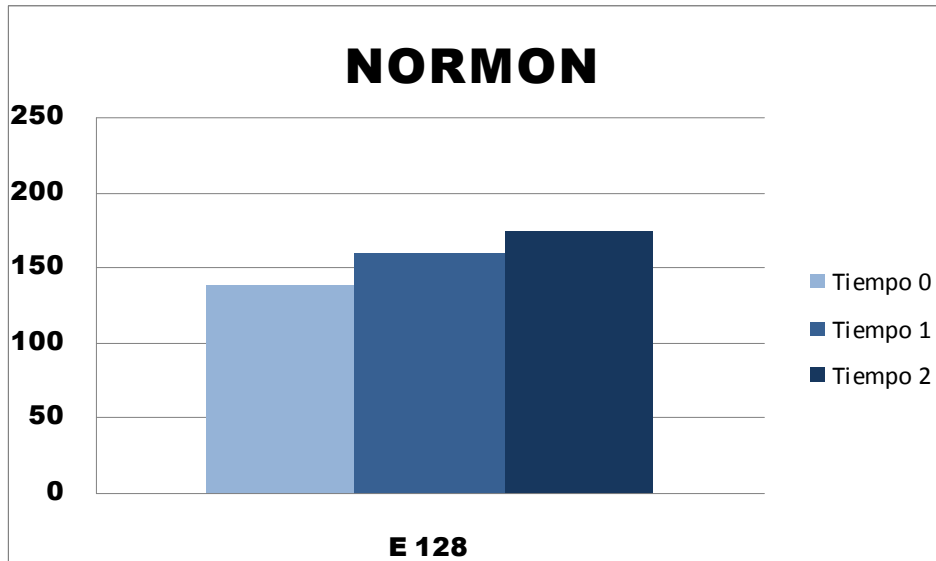


Figura 4.35. Comparaciones Normon a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.55. Resultados Alter de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 0.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
ALTER	G547A	190,4	204,5	201,4

t= 0

Tabla 4.56. Resultados Stada de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 0.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
STADA	H303	140,7	163,9	156,1

t= 0

Tabla 4.57. Resultados Pensa de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 0.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
PENSA	1006922	167,3	191,4	178,3

t= 0

Tabla 4.58. Resultados Bexal de Resistencia a la fractura (Newtons) a tiempo 0.

MARCA	LOTES	MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIA
BEXAL	DK2891	136,7	147,4	143,3

En el caso de los resultados de resistencia a la fractura, las distintas farmacopeas (RFE, 2015; E. Ph. 8.0, 2013; USP 38/NF 32, 2014), no dicta ningún límite para los comprimidos recubiertos con película, a pesar de ello, podemos destacar que la dureza obtenida en Newtons es mayor en todas las marcas de genéricos respecto al Neobrufen®, ibuprofeno 600 mg de referencia.

Con respecto a la resistencia a la fractura todos los comprimidos de ibuprofeno 600 mg genéricos estudiados mostraron una mayor resistencia que el de referencia. En todos los casos los resultados medios para las distintas formulaciones genéricas oscilan entre 100 y 200 Newtons. Estos resultados son considerados como comprimidos de alta resistencia a la fractura (Pabari R. y Ramtoola Z., 2012).

El producto de referencia (Neobrufen®) se caracteriza por presentar unos valores bajos de resistencia a la fractura 118.6 N (91.3–135.0 N), resultado importante por su posible efecto en la disolución y los estudios de biodisponibilidad de fármacos poco solubles como el ibuprofeno. Así, Fini A. y col., 2008, emplean resistencias a la fractura bajas (68-75N) en comprimidos de ibuprofeno de rápida velocidad de disolución. Las diferencias entre el límite inferior y superior de este parámetro se mueven en un margen entre 12 -20 N, valor similar al que presentan distintas formulaciones de comprimidos para este parámetro (Aoshima H. y col., 2005 y Mehta S. y col., 2012).

De las formulaciones genéricas estudiadas observamos que solo los genéricos de Normon 138,3 N (116,2–161,5), Kern Pharma 162,4 N (144,4–162,4), Stada 156,1 N (140,7–163,9) y Bexal 143,3 N (136,7–147,4) presentan valores bajos sin llegar a los valores de la formulación de referencia. Sin embargo el resto de las

formulaciones genéricas se caracterizan por presentar valores de resistencia a la fractura superiores a 170 N (178,3–201,4 N). La elevada resistencia a la fractura de estas formulaciones puede influir sobre los primeros tiempos de disolución en fármacos poco solubles como el ibuprofeno (Pabari R. y Ramtoola Z., 2012).

Las variaciones entre el límite inferior y el límite superior para estas formulaciones de ibuprofeno genérico son similares a los que presenta la formulación de referencia de ibuprofeno. Estos límites son similares a los obtenidos en distintas formulaciones de comprimidos (Pabari R. y Ramtoola Z., 2012). Solo la formulación Normon se caracteriza por presentar un mayor margen de 45,3N que puede afectar a una mayor variabilidad en los primeros resultados de velocidad de disolución (Aoshima H. y col., 2005 y Mehta S. y col., 2012).

En general la resistencia a la fractura no se ve afectada por el tiempo de almacenamiento, no apreciándose, en la resistencia a la rotura durante los dos años de almacenamiento estudiados. Encontrándose en la mayoría de las formulaciones los valores de estabilidad a los 2 años dentro de los límites mínimo y máximo que presentaba la formulación inicial. Este resultado nos lleva a pensar que no influye el tiempo de almacenamiento sobre la resistencia a la rotura en estas formulaciones de ibuprofeno. Solo el lote de Normon E-128 muestra un aumento importante en la resistencia a la fractura durante los 2 años de almacenamiento. Este aumento en la resistencia a la rotura puede atribuirse a la presencia de fosfato tricálcico, junto con povidona como aglutinante. Este último excipiente puede aumentar la resistencia a la fractura de los comprimidos durante el almacenamiento. (Vialpando M. y col., 2012).

Si el tiempo de almacenamiento no influye en la resistencia a la rotura en la mayoría de las formulaciones, es posible comparar distintos lotes de un mismo fabricante. La mayoría de las formulaciones genéricas no presentan diferencias inter-lotes en sus valores de resistencia a la fractura. Encontrándose los valores medios de los distintos lotes dentro de los límites inferior y superior de este

parámetro. Sin embargo, la formulación de Teva presenta una elevada diferencia (>60N) entre los dos lotes estudiados y en menor medida la formulación de Mylan también presenta una diferencia entre los lotes estudiados (>30N). En ambos casos, estas diferencias superan las diferencias entre los valores mínimo y máximo para este parámetro. Este resultado sólo puede ser atribuido a un cambio en el proceso de compresión y puede influir sobre los primeros tiempos de su velocidad de disolución (Gryczke A. y col., 2011 y Nokhodchi A. y col., 1995).

IV. DISGREGACIÓN

t= 0

Tabla 4.59. Resultados Disgregación Neobrufen® a tiempo 0.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
NEOBRUFEN®	09996 PC	37 °C	5,02
	08818 PC	37 °C	5,30
	08861 PC	37 °C	5,45
	08810 PC	37 °C	5,20
	08859 PC	37 °C	4,40
	04341 PC	37 °C	5,02
	05501 PC	37 °C	4,25
	08871 PC	37 °C	6,00
	09891 PC	37 °C	5,00
	09892 PC	37 °C	5,00
	10044 PC	37 °C	6,00

t= 1 año

Tabla 4.60. Resultados Disgregación Neobrufen® a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
NEOBRUFEN®	09996 PC	37 °C	4,50
	08818 PC	37 °C	6,50
	08861 PC	37 °C	5,27
	08810 PC	37 °C	5,20
	08859 PC	37 °C	5,20
	04341 PC	37 °C	4,55
	05501 PC	37 °C	4,14
	08871 PC	37 °C	6,10
	09891 PC	37 °C	6,00
	09892 PC	37 °C	5,14
10044 PC	37 °C	5,01	

t= 2 años

Tabla 4.61. Resultados Disgregación Neobrufen® a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
NEOBRUFEN®	08861 PC	37 °C	6
	09891 PC	37 °C	4,5
	10044 PC	37 °C	4

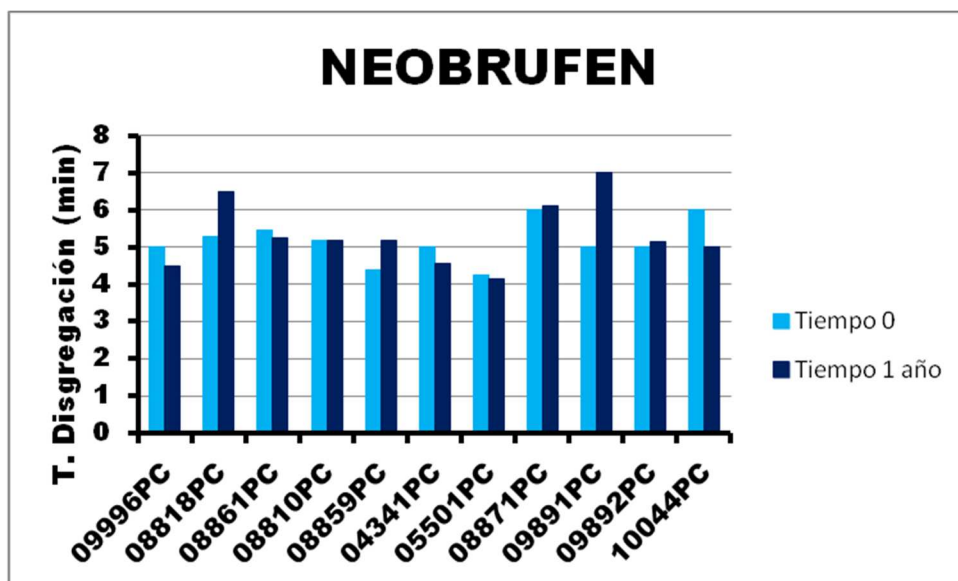


Figura 4.36. Comparaciones Neobrufen® a tiempos 0 y 1 año.

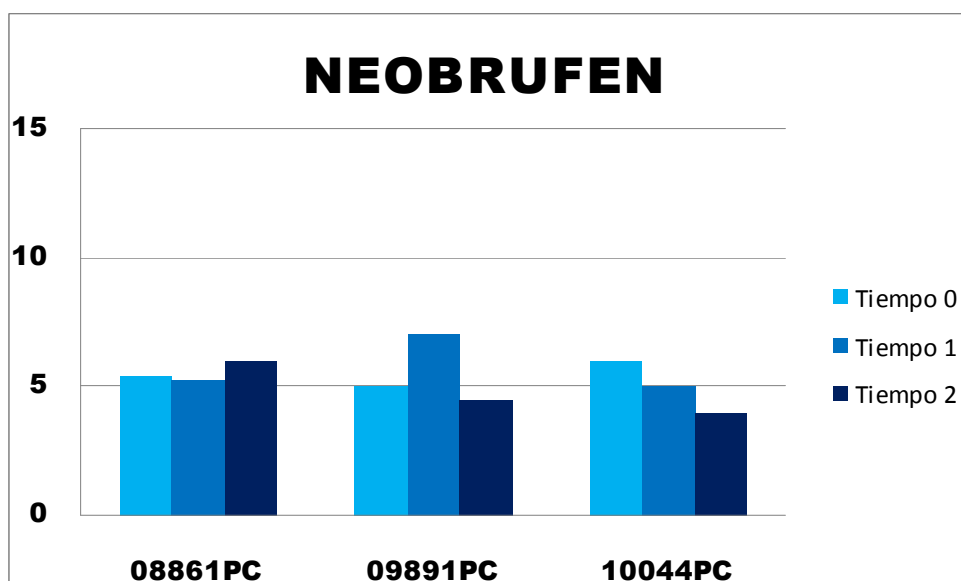


Figura 4.37. Comparaciones Neobrufen® a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.62. Resultados Disgregación Kern Pharma a tiempo 0.

MARCA	LOTES	T ^a COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
KERN PHARMA	3E 101	37 °C	2,45
	3E 099	37 °C	3,12
	3E 091	37 °C	3,15
	Z 155	37 °C	7,01

t= 1 año

Tabla 4.63. Resultados Disgregación Kern Pharma a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	T ^a COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
KERN PHARMA	3E 101	37 °C	3,00
	3E 099	37 °C	2,30
	3E 091	37 °C	2,25
	Z 155	37 °C	7,00

t= 2 años

Tabla 4.64. Resultados Disgregación Kern Pharma a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	T ^a COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
KERN PHARMA	3E 091	37 °C	2,3

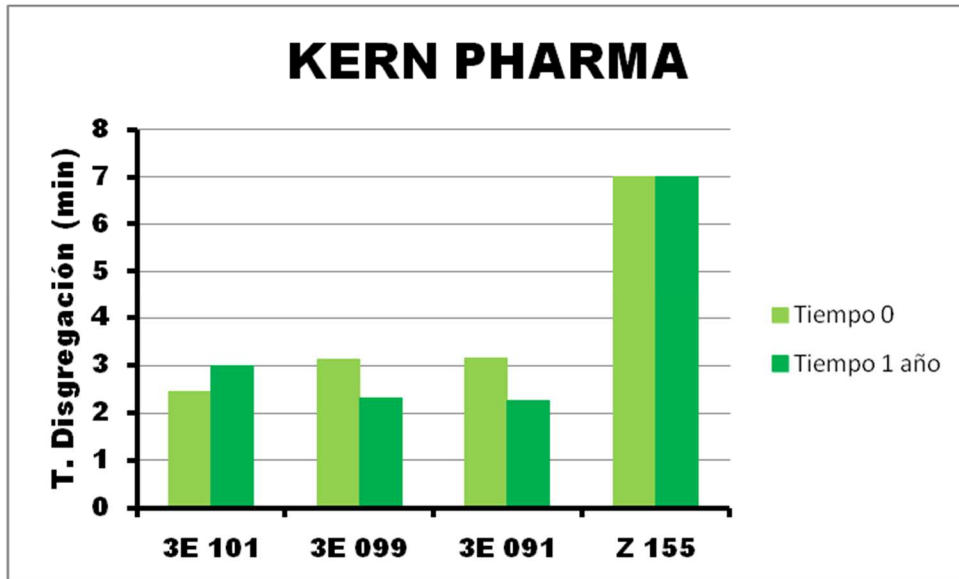


Figura 4.38. Comparaciones Kern Pharma a tiempos 0 y 1 año.

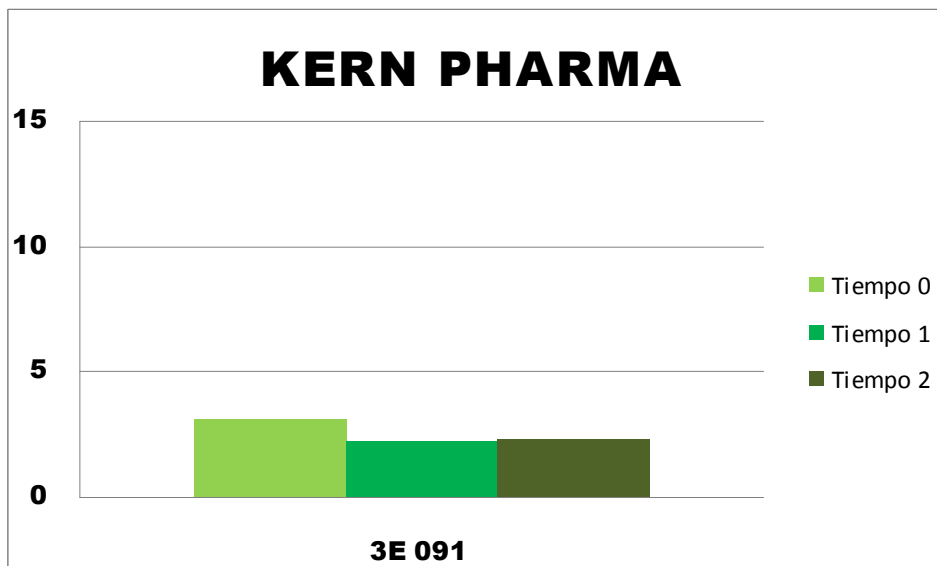


Figura 4.39. Comparaciones Kern Pharma a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.65. Resultados Disgregación Teva a tiempo 0.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
TEVA	E 078	37 °C	6,46
	E 071	37 °C	7,22

t= 1 año

Tabla 4.66. Resultados Disgregación Teva a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
TEVA	E 078	37 °C	6,20
	E 071	37 °C	8,20

t= 2 años

Tabla 4.67. Resultados Disgregación Teva a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
TEVA	E 078	37 °C	6

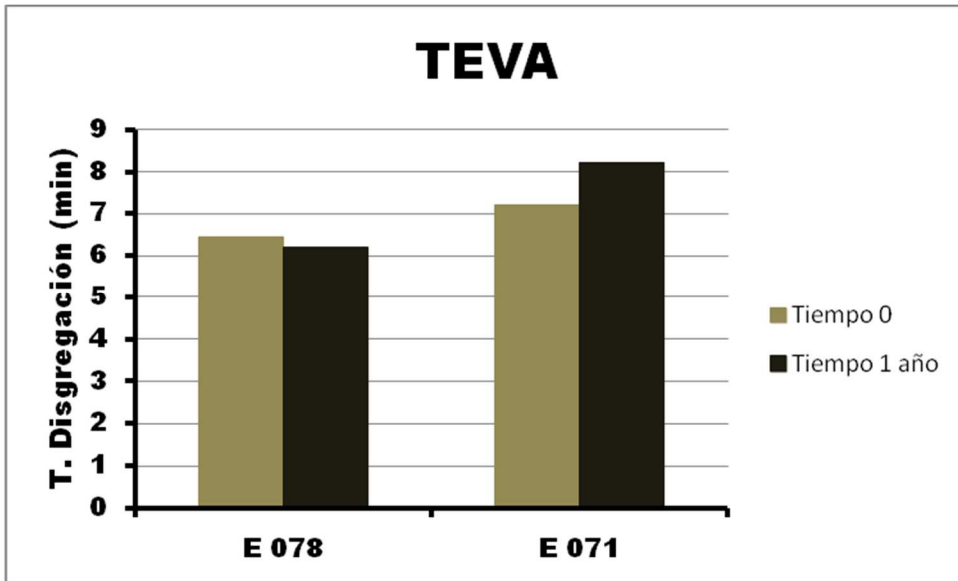


Figura 4.40. Comparaciones Teva a tiempos 0 y 1 año.

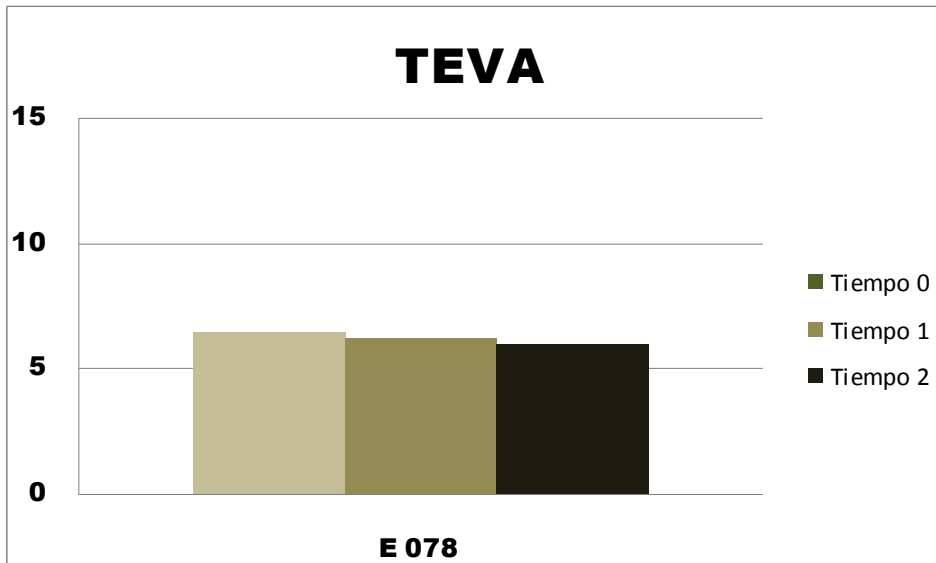


Figura 4.41. Comparaciones Teva a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.68. Resultados Disgregación Cinfa a tiempo 0.

MARCA	LOTES	T ^a COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
CINFA	JA 48211	37 °C	3,42

t= 1 año

Tabla 4.69. Resultados Disgregación Cinfa a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	T ^a COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
CINFA	JA 48211	37 °C	5,40

t= 2 años

Tabla 4.70. Resultados Disgregación Cinfa a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	T ^a COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
CINFA	JA 48211	37 °C	4,50

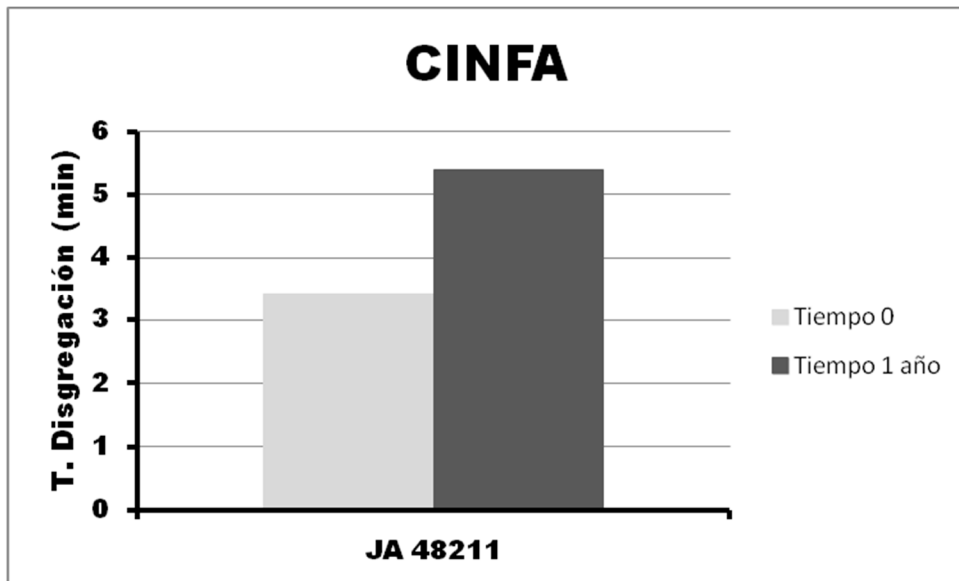


Figura 4.42. Comparaciones Cinfa a tiempos 0 y 1 año.

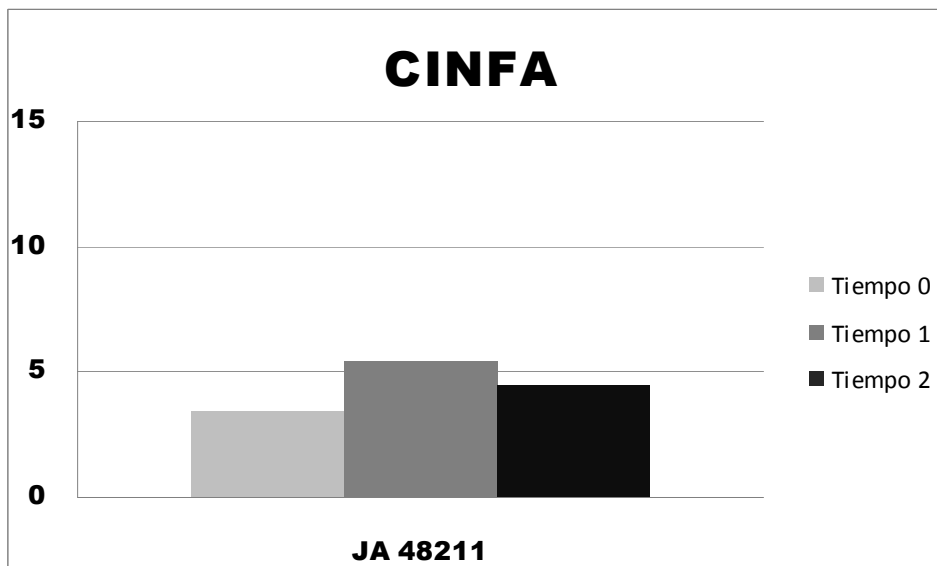


Figura 4.43. Comparaciones Cinfa a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.71. Resultados Disgregación Ratiopharm a tiempo 0.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
RATIOPHARM	E 075	37 °C	10,30
	Z 018	37 °C	11,22

t= 1 año

Tabla 4.72. Resultados Disgregación Ratiopharm a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
RATIOPHARM	E 075	37 °C	9,30
	Z 018	37 °C	10,40

t= 2 años

Tabla 4.73. Resultados Disgregación Ratiopharm a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
RATIOPHARM	E 075	37 °C	8,50

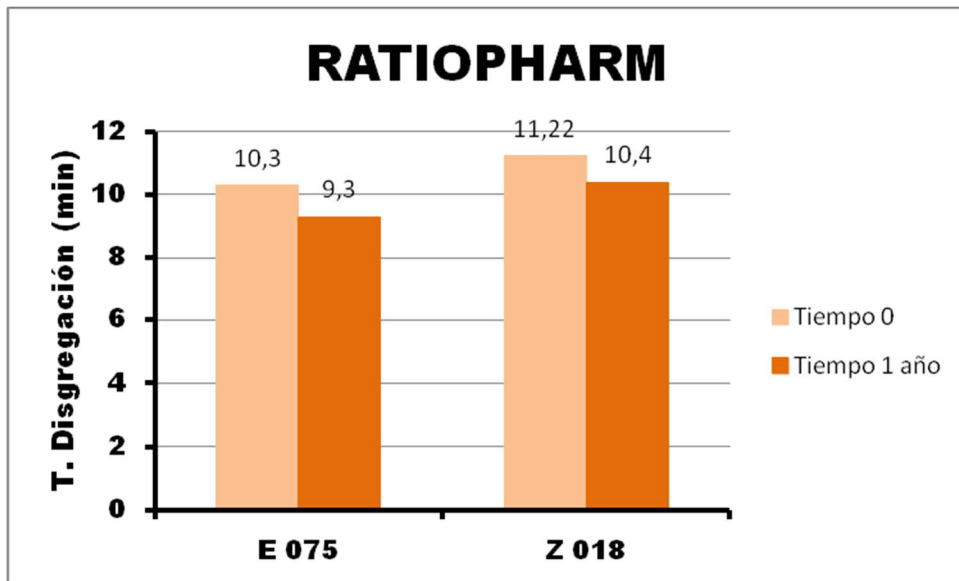


Figura 4.44. Comparaciones Ratiopharm tiempos 0 y 1 año.

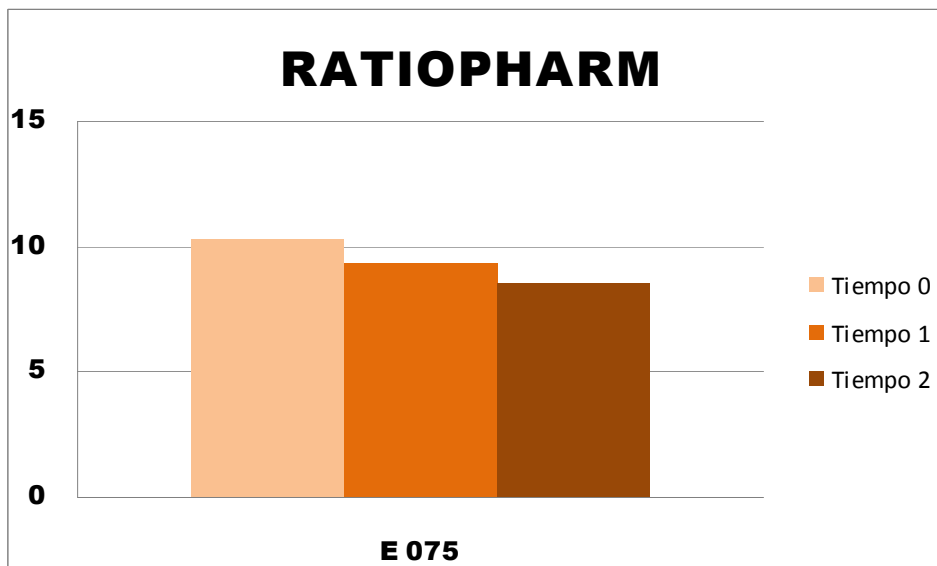


Figura 4.45. Comparaciones Ratiopharm tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.74. Resultados Disgregación Davur a tiempo 0.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
DAVUR	E 010	37 °C	9.30

t= 1 año

Tabla 4.75. Resultados Disgregación Davur a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
DAVUR	E 010	37 °C	10,10

t= 2 años

Tabla 4.76. Resultados Disgregación Davur a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
DAVUR	E 010	37 °C	8,50

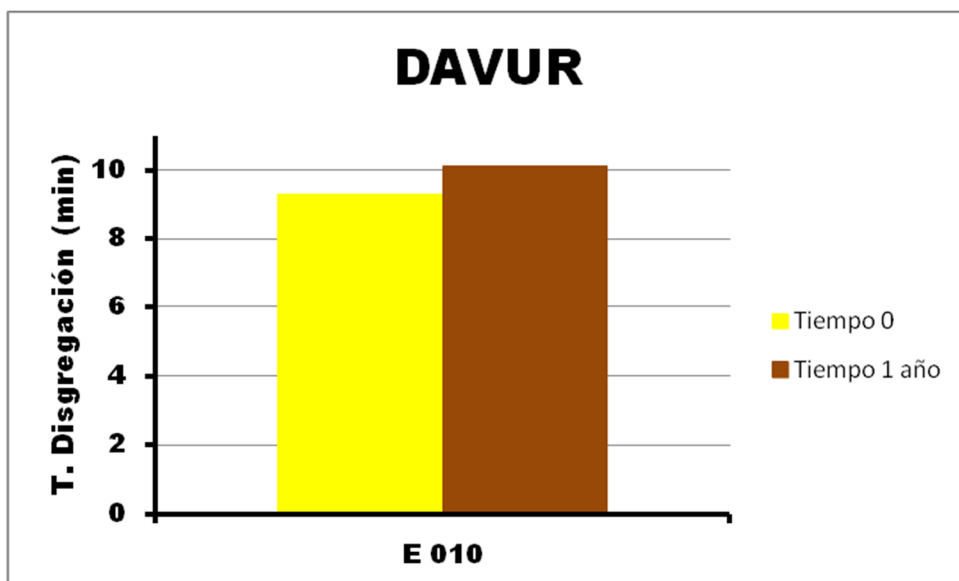


Figura 4.46. Comparaciones Davur a tiempos 0 y 1 año.

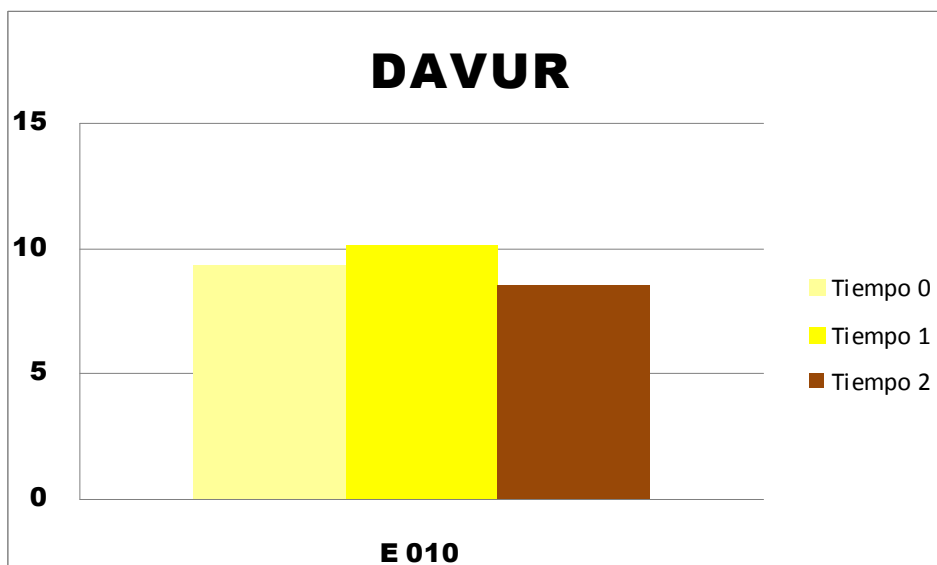


Figura 4.47. Comparaciones Davur a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.77. Resultados Disgregación Mylan a tiempo 0.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
MYLAN	E 160	37 °C	11,10
	E 334A	37 °C	14,42

t= 1 año

Tabla 4.78. Resultados Disgregación Mylan a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
MYLAN	E 160	37 °C	11,30
	E 334A	37 °C	14,40

t= 2 años

Tabla 4.79. Resultados Disgregación Mylan a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
MYLAN	E 160	37 °C	9,40

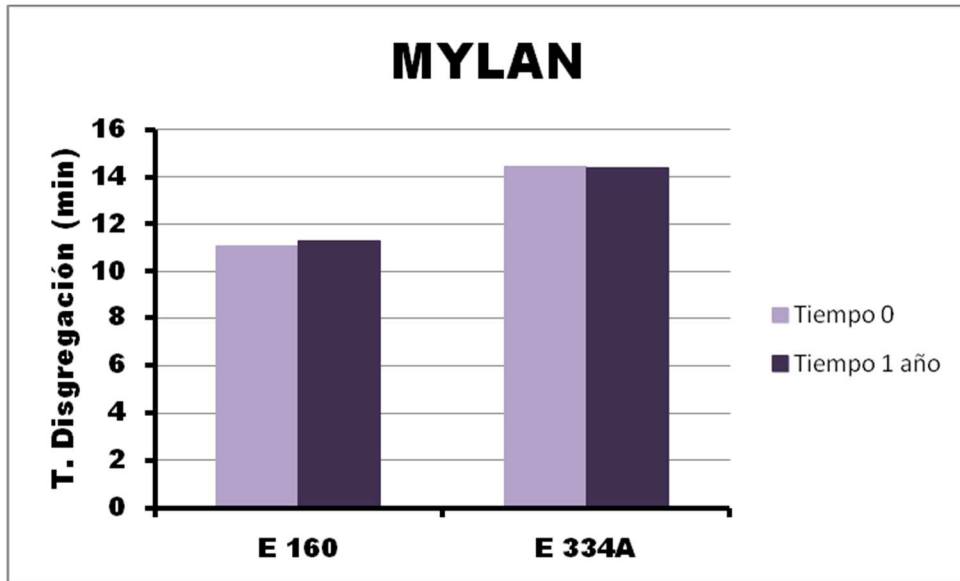


Figura 4.48. Comparaciones Mylan a tiempos 0 y 1 año.

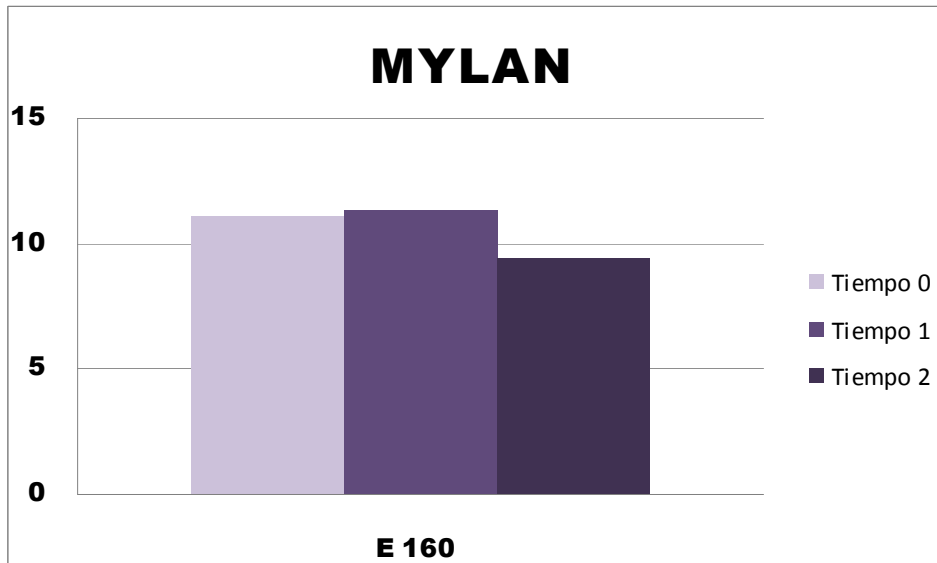


Figura 4.49. Comparaciones Mylan a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.80. Resultados Disgregación Apotex a tiempo 0.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
APOTEX	11158	37 °C	6,20

t= 1 año

Tabla 4.81. Resultados Disgregación Apotex a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
APOTEX	11158	37 °C	8,14

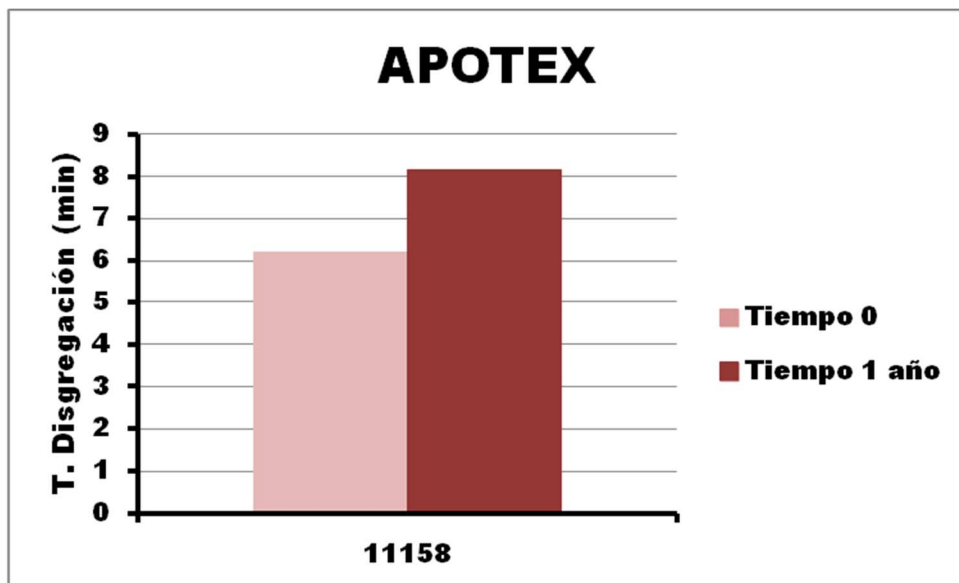


Figura 4.50. Comparaciones Apotex a tiempos 0 y 1 año.

t= 0

Tabla 4.82. Resultados Disgregación Normon a tiempo 0.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
NORMON	E 128	37 °C	3,10
	Z 52	37 °C	2,58

t= 1 año

Tabla 4.83. Resultados Disgregación Normon a tiempo 1 año.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
NORMON	E 128	37 °C	4,02
	Z 52	37 °C	2,40

t= 2 años

Tabla 4.84. Resultados Disgregación Normon a tiempo 2 años.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
NORMON	E 128	37 °C	4,30

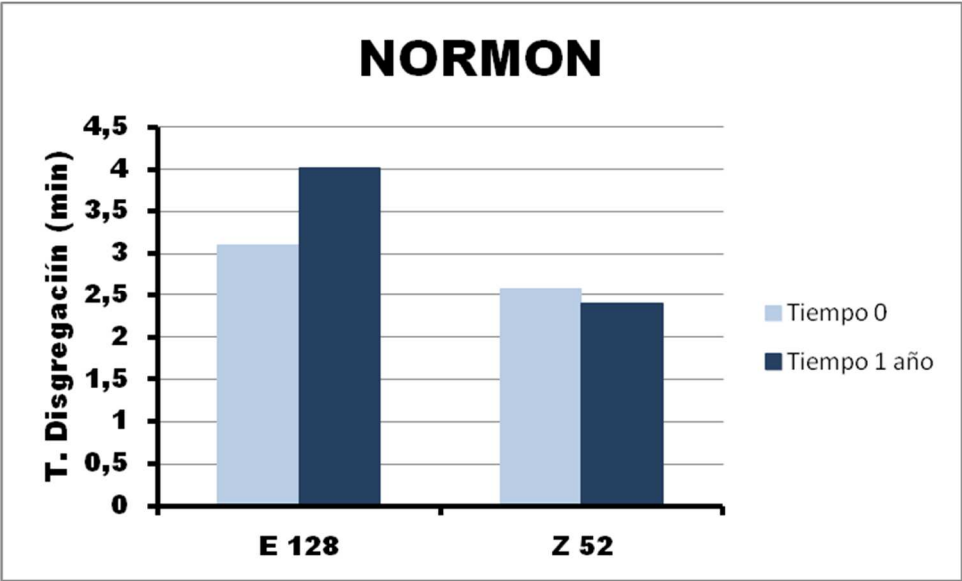


Figura 4.51. Comparaciones Normon a tiempos 0 y 1 año.

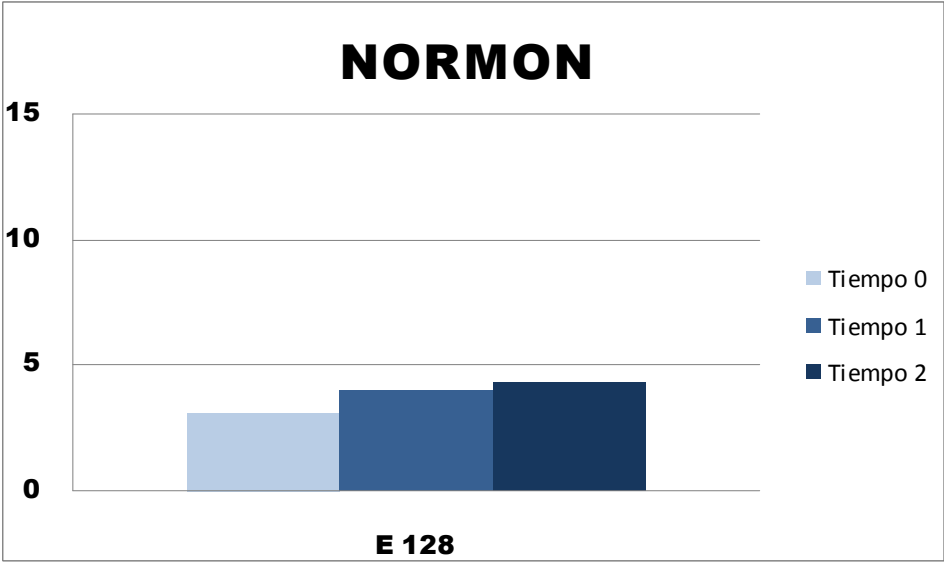


Figura 4.52. Comparaciones Normon a tiempos 0, 1 y 2 años.

t= 0

Tabla 4.85. Resultados Disgregación Alter a tiempo 0.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
ALTER	G547A	37 °C	12,50

t= 0

Tabla 4.86. Resultados Disgregación Stada a tiempo 0.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
STADA	H303	37 °C	7,25

t= 0

Tabla 4.87. Resultados Disgregación Pensa a tiempo 0.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
PENSA	1006922	37 °C	5,30

t= 0

Tabla 4.88. Resultados Disgregación Bexal a tiempo 0.

MARCA	LOTES	Tª COMIENZO	TIEMPO DISGREGACIÓN (min.)
BEXAL	DK2891	37 °C	4

La disgregación de todas las formulaciones estudiadas cumplen el límite de 30 minutos establecido en la RFE, 2015. No obstante, la variabilidad es grande y oscila según la formulación seleccionada, entre 2,5 minutos y 14 minutos. Al ser un

ensayo límite, no se pueden comparar estadísticamente las diferencias entre los diferentes laboratorios de genéricos. Aun así, si tomamos como valor de referencia relativa la disgregación del producto de referencia (alrededor de 5 minutos) podemos clasificar las formulaciones en tres grandes grupos:

- Comprimidos con rápidas velocidades de disgregación (2,45-3,42 min). Este grupo incluye los laboratorios Kern Pharma, Cinfa y Normon. Estas formulaciones presentan comprimidos con valores de resistencia a la fractura no muy elevada (138-180 N). Todas las formulaciones incluyen súper disgregantes como la croscarmelosa sódica y diluyentes con acción disgregante (Gryczke A. y col., 2011 y Shah N. y col., 2011). Curiosamente todas estas formulaciones presentan excipientes que las diferencian del resto de las formulaciones genéricas. Así la formulación de Kern Pharma que incluye dos diluyentes con acción disgregante (celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado) y un tensoactivo polioxil 40 estearato que mejoran la disgregación y disolución del ibuprofeno (Abdelbary G. y Makhoulouf A., 2014), tensoactivos que mejoran la solubilidad de fármacos poco solubles (Liu C. y col., 2006). La formulación de Cinfa incluye lactosa monohidrato que permite la formación de una estructura matricial con poros que separa los cristales de ibuprofeno facilitando su rápida disgregación. Finalmente, la formulación de Normon aunque incluye un aglutinante como la povidona, se caracteriza por ser la única formulación que contiene como diluyente fosfato tricálcico que junto con el disgregante serán responsables de su rápida disolución (Sarkar S. y col., 2014 y Costa F. O. y col., 2004).

- Comprimidos con velocidades de disgregación intermedias (5,0 - 7,25 min). Este grupo incluye los laboratorios Neobrufen®, Pensa, Apotex Teva y Stada. La mayoría de los genéricos de este grupo presentan un tamaño y una uniformidad de peso similar al del comprimido de referencia, presentando valores de resistencia a la fractura bajos (138,0-156,1 N). Solo la formulación de Stada es diferente presentando un peso medio elevado (1118 mg) aunque,

también presentan una baja resistencia a la fractura (156,1 N) siendo esta formulación la que presenta mayores tiempos de disgregación entre las formulaciones de este grupo (7,25 min). Posiblemente, la incorporación de una combinación de distintos disgregantes como: almidón de maíz (Apotex, Teva y Stada), el almidón de maíz pregelatinizado (Pensa) pueden ser utilizados como agentes aglutinantes en una granulación por vía húmeda, produciendo un efecto aglutinante menor que el de la povidona. La utilización de este almidón con funciones aglutinantes/disgregante junto con la incorporación de superdisgregantes como la croscarmelosa sódica (Pensa, Apotex Teva) o el almidón glicolato sódico de patata (Stada) posiblemente influyan en estas buenas características de disgregación (Gryczke A. y col., 2011 y Sarkar S. y col., 2014).

- Comprimidos con velocidades de disgregación relativas elevadas (9,30-12,50 min). Este grupo incluye los laboratorios Davur, Ratiopharm, Mylan y Alter. Todos ellos se caracterizan por ser las formulaciones genéricas con mayores valores de resistencia a la rotura (186,9-201,0 N). La presencia de povidona como agente aglutinante (Mylan y Alter) o la presencia de estearato de magnesio en todas estas formulaciones retrasan la disgregación y disolución del ibuprofeno (Wang J. y col., 2010). La utilización de disgregantes como el almidón glicolato sódico que aparece en algunas de estas formulaciones (Mylan) podría confirmar que este excipiente presenta peores condiciones disgregantes que la carboximetilcelulosa sódica para comprimidos de rápida disolución (Shah N. y col., 2012).

En general el tiempo disgregación de los comprimidos no se ve afectado por el tiempo de almacenamiento, siendo en todos los casos inferior a la variabilidad inter-lotes que presenta este ensayo. No hay diferencias significativas ($P < 0,1$) en disgregación y resistencia a la fractura entre los resultados a tiempo 0, uno y dos de almacenamiento. Datos que nos indican que los excipientes seleccionados en las formulaciones genéricas de ibuprofeno son adecuados desde el punto de vista de

estabilidad y no se modifican estos parámetros farmacotécnicos durante su almacenamiento (Passerini N., y col., 2002). Así, la mayoría de las formulaciones genéricas no presentan diferencias inter-lotes en sus valores de tiempos de disgregación. Sin embargo, los lotes de los genéricos Teva y Mylan presentan diferencias inter-lotes en los tiempos de disgregación, pasando en la formulación de Teva de 6,46 a 7,22 min, diferencia superior a la que presenta en este ensayo los distintos lotes de la formulación de referencia Neobrufen® durante los dos años de almacenamiento (4–6 min). En la formulación de Mylan la diferencia es mucho más elevada pasando de 11,10 a 14,40 min. Estos resultados confirman los cambios observados en la resistencia a la fractura y la posible existencia de un cambio en el proceso de compresión con el fin de incrementar la producción en comprimidos/hora. Un resultado similar ha sido observado por Järvinen M.A. y col., 2013, que observan que al aumentar la fuerza de compresión aumenta la resistencia a la fractura y disminuye los tiempos de disgregación y disolución.

V. VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

En las siguientes tablas y figuras se muestran los resultados de velocidad de disolución obtenidos con las formulaciones estudiadas.

Tabla 4.89. Velocidad de disolución Neobrufen® 09996 PC.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
NEOBRUFEN® 09996 PC	0	0	0	0	0
	5	64,529649	7,7840998	3,8920499	12,062827
	10	93,139835	3,2976882	1,6488441	3,5405777
	15	96,378123	3,0980753	1,5490376	3,2145006
	20	95,331867	2,366976	1,183488	2,4828802
	30	94,714618	1,9967512	0,9983756	2,1081764
	45	94,383835	1,585652	0,792826	1,6800038
	60	93,90118	1,355694	0,677847	1,4437455

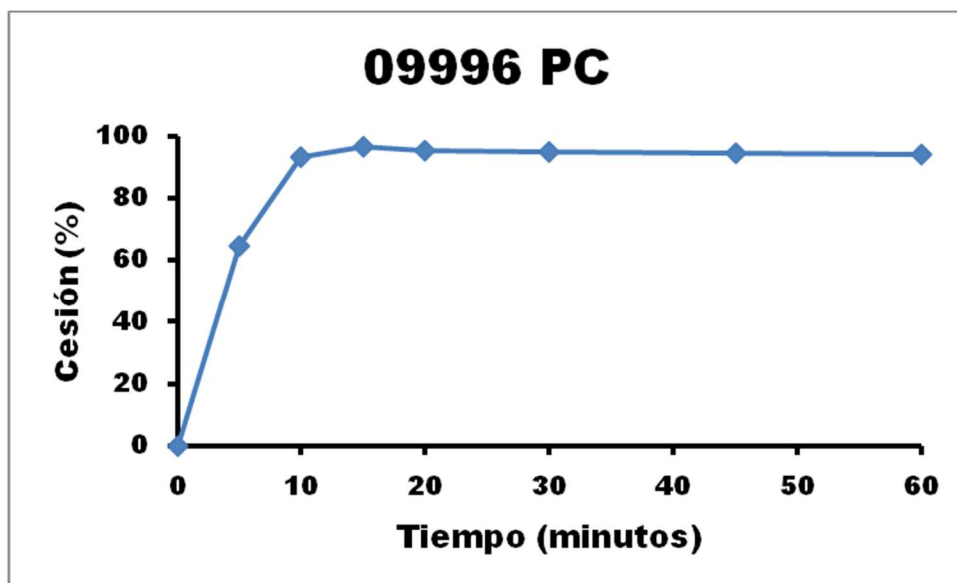


Figura 4.53. Gráfica velocidad de disolución Neobrufen® 09996 PC.

Tabla 4.90. Velocidad de disolución Neobrufen® 08818 PC.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
NEOBRUFEN® 08818 PC	0	0	0	0	0
	5	75,431495	2,2597622	1,1298811	2,9957807
	10	92,617009	1,7195833	0,8597916	1,8566603
	15	93,442283	1,8592798	0,9296399	1,9897629
	20	92,214956	1,7861955	0,8930977	1,9369911
	30	91,570063	1,904227	0,9521135	2,0795301
	45	91,18209	2,0255638	1,0127819	2,2214492
	60	90,747727	1,7267327	0,8633663	1,9027834

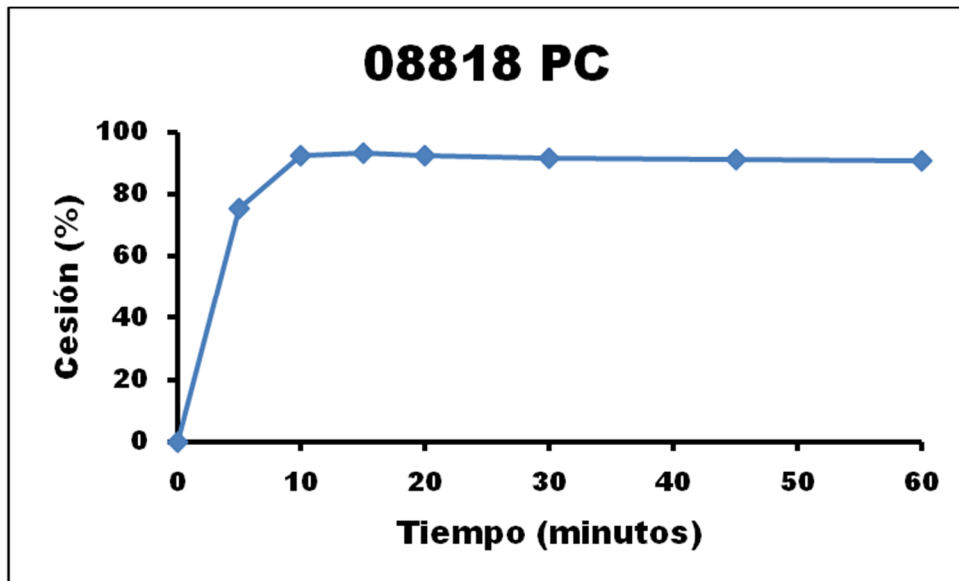


Figura 4.54. Gráfica velocidad de disolución Neobrufen® 08818 PC.

Tabla 4.91. Velocidad de disolución Neobrufen® 08861 PC.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
NEOBRUFEN® 08861 PC	0	0	0	0	0
	5	72,1996	17,572408	8,7862042	24,338651
	10	94,831329	2,5941697	1,2970849	2,7355619
	15	95,154856	1,6751106	0,8375553	1,7604048
	20	93,720196	1,8468988	0,9234494	1,9706519
	30	92,994183	2,0398285	1,0199143	2,1935012
	45	93,34665	2,6046023	1,3023011	2,7902472
	60	92,810175	1,6417508	0,8208754	1,7689341

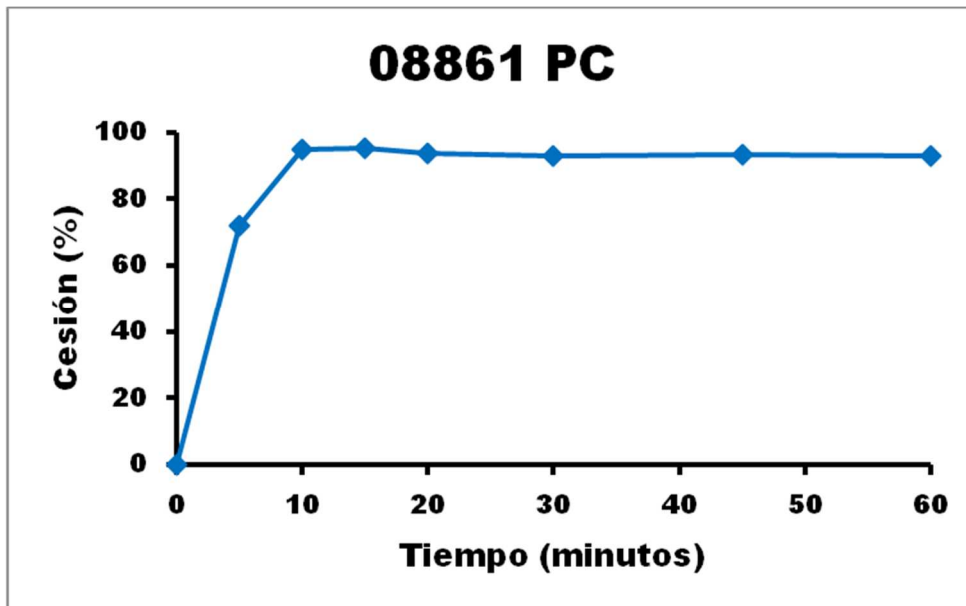


Figura 4.55. Gráfica velocidad de disolución Neobrufen® 08861 PC.

Tabla 4.92. Velocidad de disolución Neobrufen® 08810 PC.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
NEOBRUFEN® 08810 PC	0	0	0	0	0
	5	62,488453	3,871898	1,935949	6,1961816
	10	94,246995	0,6672368	0,3336184	0,7079661
	15	98,213023	1,2656155	0,6328078	1,2886433
	20	96,973947	1,0670011	0,5335005	1,1002966
	30	96,211306	0,9542356	0,4771178	0,9918123
	45	95,481147	1,2001259	0,6000629	1,2569244
	60	94,917459	1,3584592	0,6792296	1,4312005

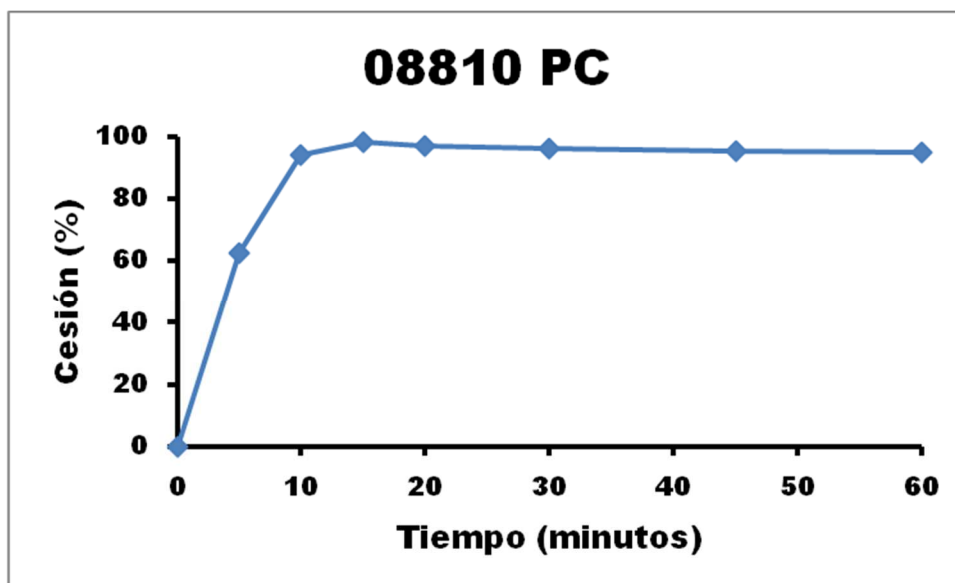


Figura 4.56. Gráfica velocidad de disolución Neobrufen® 08810 PC.

Tabla 4.93. Velocidad de disolución Neobrufen® 08859 PC

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
NEOBRUFEN® 08859 PC	0	0	0	0	0
	5	71,936719	10,029293	5,0146467	13,941828
	10	95,507927	6,6227895	3,3113947	6,9342825
	15	95,506545	4,7346109	2,3673055	4,957368
	20	92,883951	4,5549125	2,2774563	4,9038747
	30	92,341083	3,344174	1,672087	3,6215452
	45	91,602977	2,8892725	1,4446362	3,1541251
	60	91,240921	2,9000155	1,4500078	3,1784155

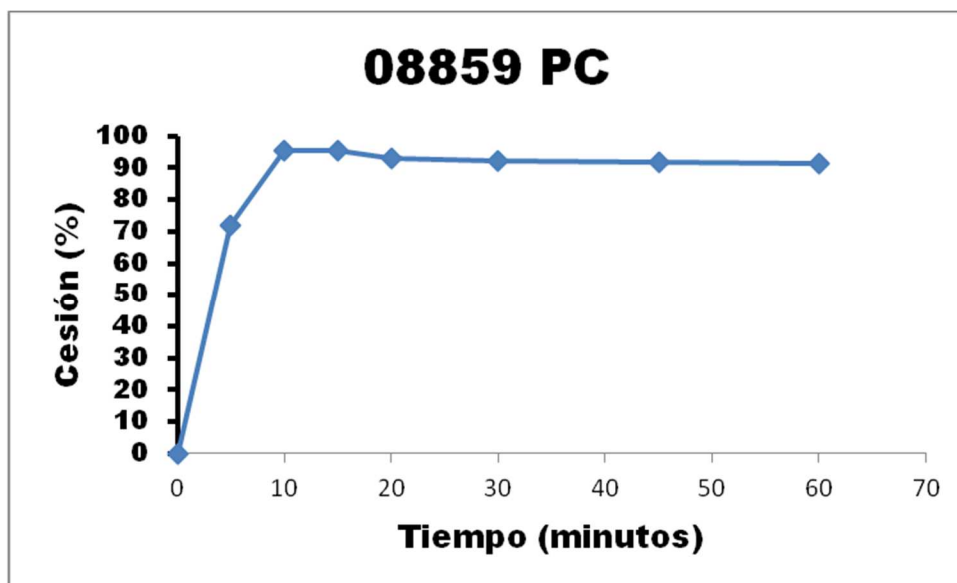


Figura 4.57. Gráfica velocidad de disolución Neobrufen® 08859 PC.

Tabla 4.94. Velocidad de disolución Neobrufen® 04341 PC.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
NEOBRUFEN® 04341 PC	0	0	0	0	0
	5	61,808054	5,3821098	2,6910549	8,7077807
	10	94,93897	4,6245932	2,3122966	4,8711221
	15	97,050919	4,2132503	2,1066252	4,3412781
	20	96,700267	3,597617	1,7988085	3,7203796
	30	93,68659	3,1177375	1,5588687	3,3278375
	45	93,000922	3,1051654	1,5525827	3,3388545
	60	92,272145	2,944728	1,472364	3,1913509

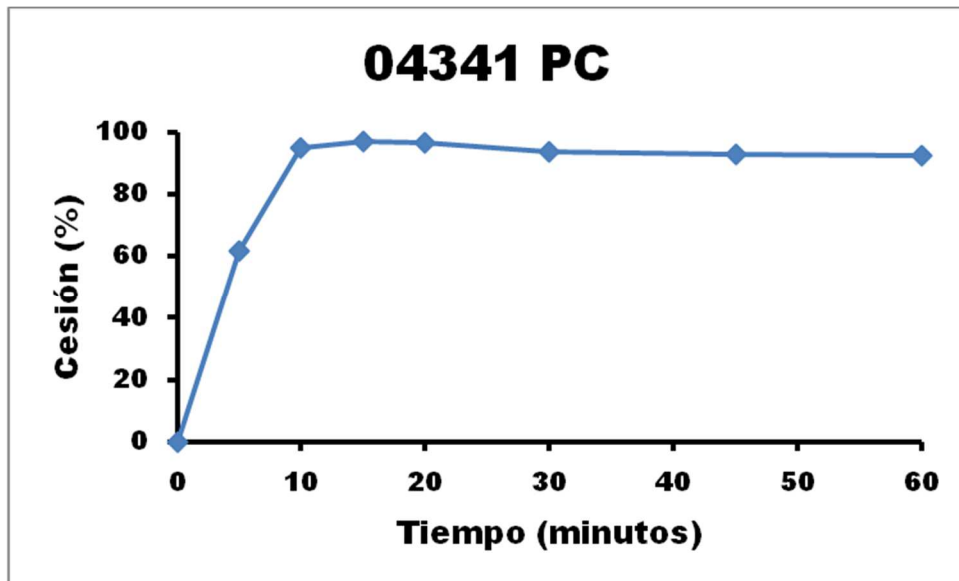


Figura 4.58. Gráfica velocidad de disolución Neobrufen® 04341 PC.

Tabla 4.95. Velocidad de disolución Neobrufen® 05501 PC.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
NEOBRUFEN® 05501 PC	0	0	0	0	0
	5	72,92639	6,7474666	3,3737333	9,2524346
	10	97,353194	3,3670007	1,6835004	3,4585416
	15	98,151859	2,8740747	1,4370374	2,9281918
	20	96,183316	2,7794456	1,3897228	2,8897378
	30	96,619493	2,2244204	1,1122102	2,302248
	45	95,496178	1,6506659	0,825333	1,7285152
	60	94,782952	1,3154561	0,6577281	1,3878616

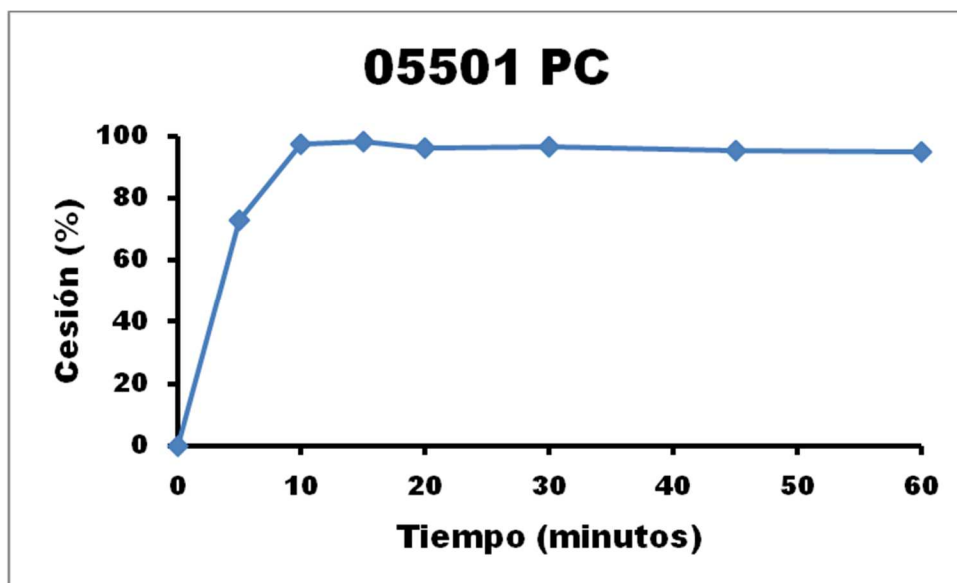


Figura 4.59. Gráfica velocidad de disolución Neobrufen® 05501 PC.

Tabla 4.96. Velocidad de disolución Neobrufen® 08871 PC.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
NEOBRUFEN® 08871 PC	0	0	0	0	0
	5	73,204735	10,309208	5,154604	14,082707
	10	96,338297	2,7272621	1,3636311	2,8309221
	15	97,06621	2,3931204	1,1965602	2,4654516
	20	95,757591	2,0784203	1,0392102	2,1705019
	30	94,533201	2,3214364	1,1607182	2,4556837
	45	94,669437	1,8786096	0,9393048	1,9843887
	60	95,037021	2,1170238	1,0585119	2,227578

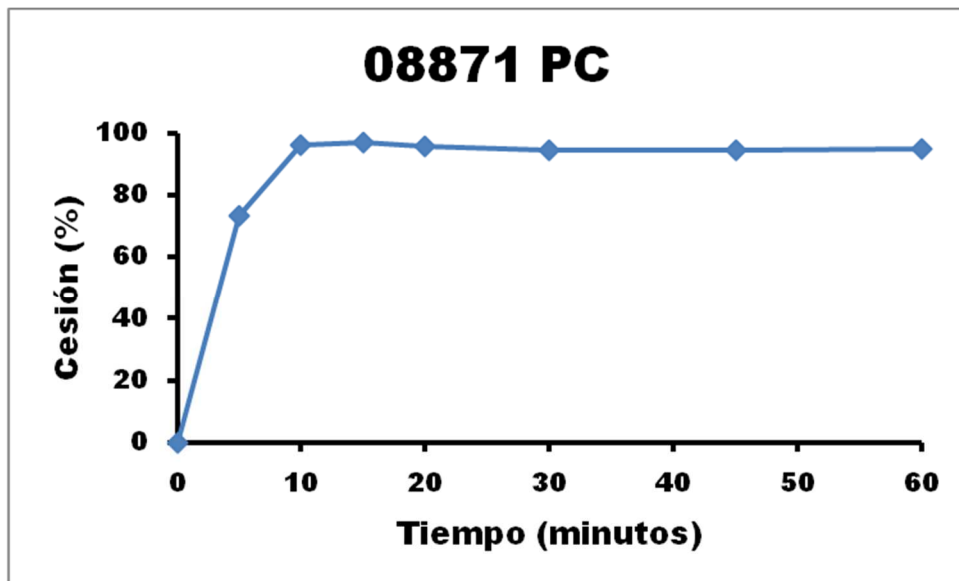


Figura 4.60. Gráfica velocidad de disolución Neobrufen® 08871 PC.

Tabla 4.97. Velocidad de disolución Neobrufen® 09891 PC.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
NEOBRUFEN® 09891 PC	0	0	0	0	0
	5	84,879761	6,3668553	3,1834276	7,5010287
	10	95,49255	2,970822	1,485411	3,1110511
	15	94,252697	2,3652898	1,1826449	2,5095195
	20	93,127222	2,3389754	1,1694877	2,5115915
	30	92,59809	2,0033335	1,0016667	2,1634717
	45	92,159148	2,079005	1,0395025	2,2558857
	60	91,554772	2,0976271	1,0488136	2,2911172

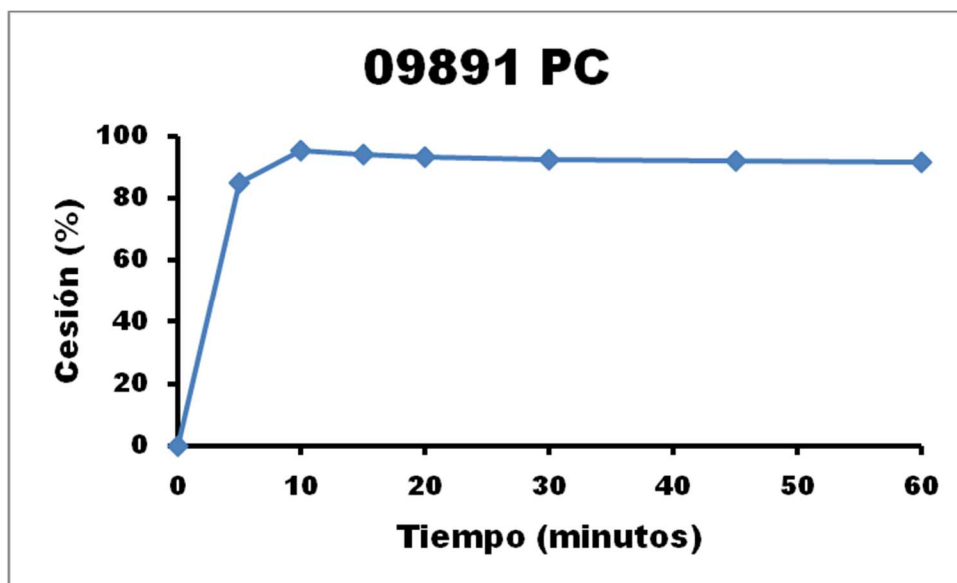


Figura 4.61. Gráfica velocidad de disolución Neobrufen® 09891 PC.

Tabla 4.98. Velocidad de disolución Neobrufen® 09892 PC.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
NEOBRUFEN® 09892 PC	0	0	0	0	0
	5	63,060606	12,446676	6,2233379	19,737641
	10	95,738586	2,4802654	1,2401327	2,5906643
	15	99,359835	1,7281213	0,8640606	1,7392554
	20	97,962236	2,0894027	1,0447013	2,1328655
	30	96,649729	1,8772462	0,9386231	1,9423191
	45	95,436052	2,4183144	1,2091572	2,5339632
	60	94,498991	1,582309	0,7911545	1,6744189

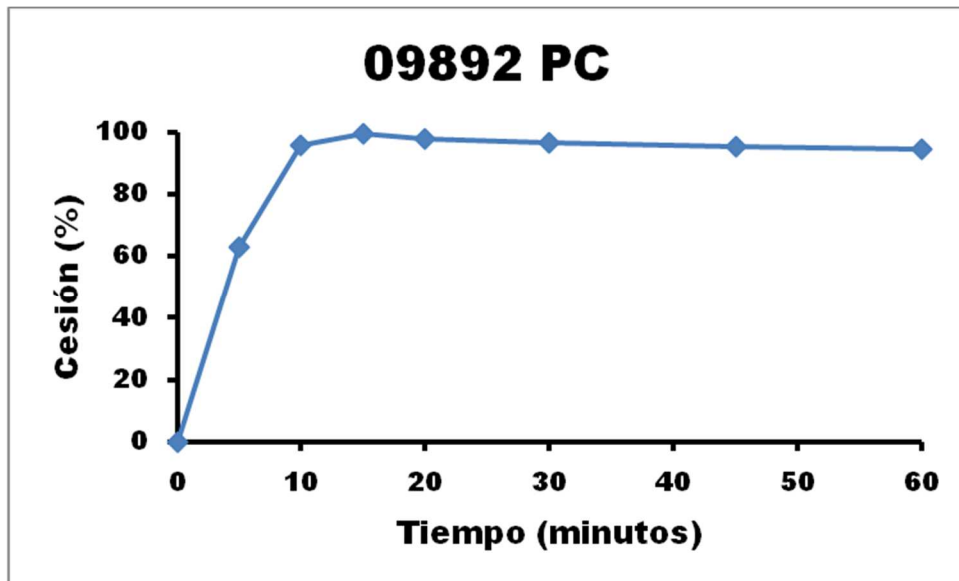


Figura 4.62. Gráfica velocidad de disolución Neobrufen® 09892 PC.

Tabla 4.99. Velocidad de disolución Neobrufen® 10044 PC.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
NEOBRUFEN® 10044 PC	0	0	0	0	0
	5	79,699452	5,5863502	2,7931751	7,0092705
	10	88,788081	3,1718554	1,5859277	3,5723887
	15	89,9101	2,5497849	1,2748924	2,8359271
	20	89,858267	2,3057078	1,1528539	2,5659384
	30	90,3455	2,1807762	1,0903881	2,4138183
	45	90,881457	1,9524972	0,9762486	2,1484
	60	90,568383	2,0589365	1,0294682	2,2733501

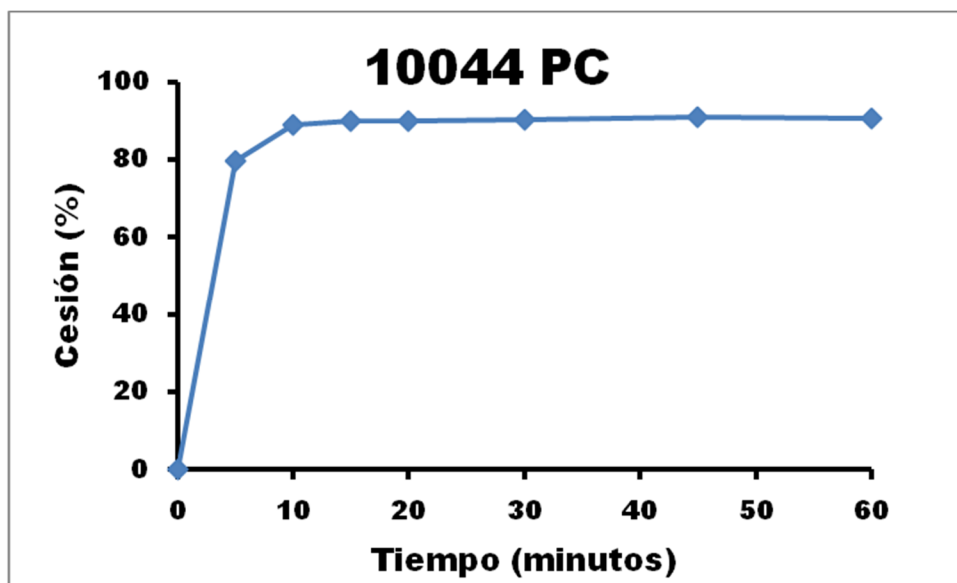


Figura 4.63. Gráfica velocidad de disolución Neobrufen® 10044 PC.

La figura 4.64 muestra los resultados medios obtenidos con los diferentes lotes de Neobrufen® estudiados.

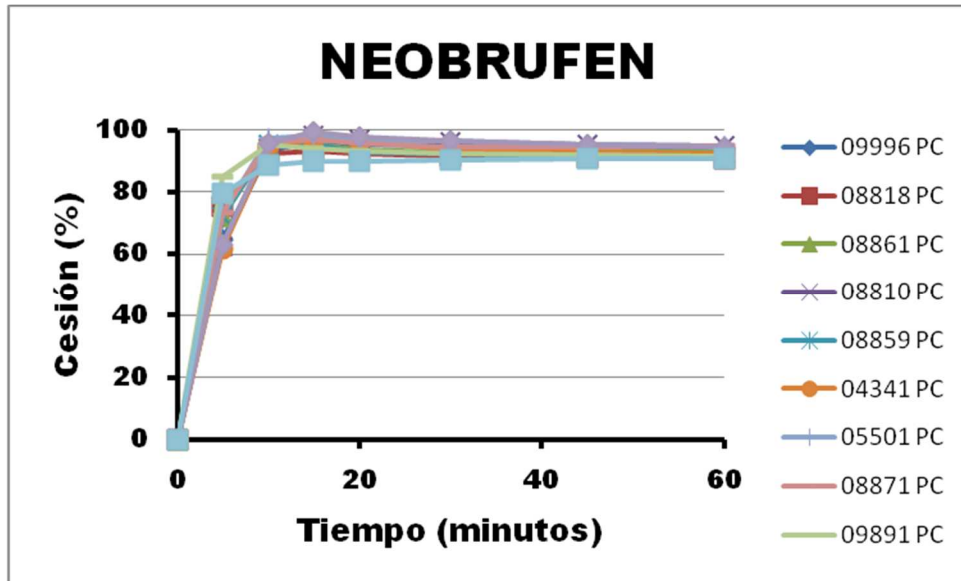


Figura 4.64. Gráfica velocidad de disolución todos los lotes de Neobrufen®.

Tabla 4.100. Velocidad de disolución Kern Pharma 3E 099.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
KERN PHARMA 3E 099	0	0	0	0	0
	5	59,983348	1,7969488	0,8984744	2,9957461
	10	93,071933	1,3688264	0,6844132	1,4707188
	15	97,225338	1,7132704	0,8566352	1,7621645
	20	96,997617	1,2970394	0,6485197	1,3371868
	30	97,189833	1,826949	0,9134745	1,8797738
	45	96,429092	1,7612985	0,8806493	1,8265219
	60	95,686061	2,0332588	1,0166294	2,1249268

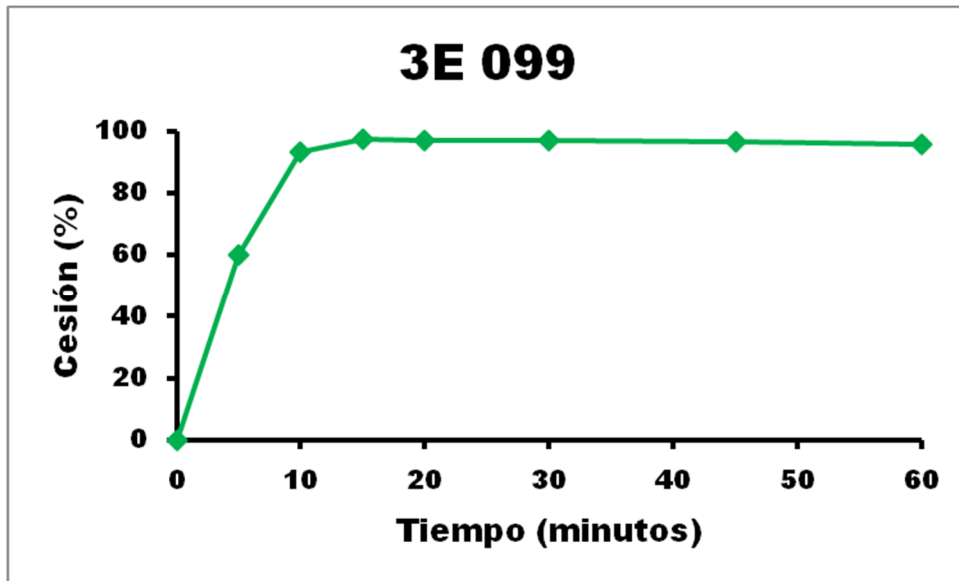


Figura 4.65. Gráfica velocidad de disolución Kern Pharma 3E 099.

Tabla 4.101. Velocidad de disolución Kern Pharma 3E 091.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
KERN PHARMA 3E 091	0	0	0	0	0
	5	68,47287	4,9144514	2,4572257	7,1772242
	10	93,355116	1,7519509	0,8759754	1,8766523
	15	95,827653	0,6883932	0,3441966	0,718366
	20	95,864022	1,3695145	0,6847573	1,4286012
	30	97,602167	0,4935067	0,2467533	0,5056309
	45	96,758838	0,475248	0,237624	0,4911675
	60	96,0533	0,5568796	0,2784398	0,579761

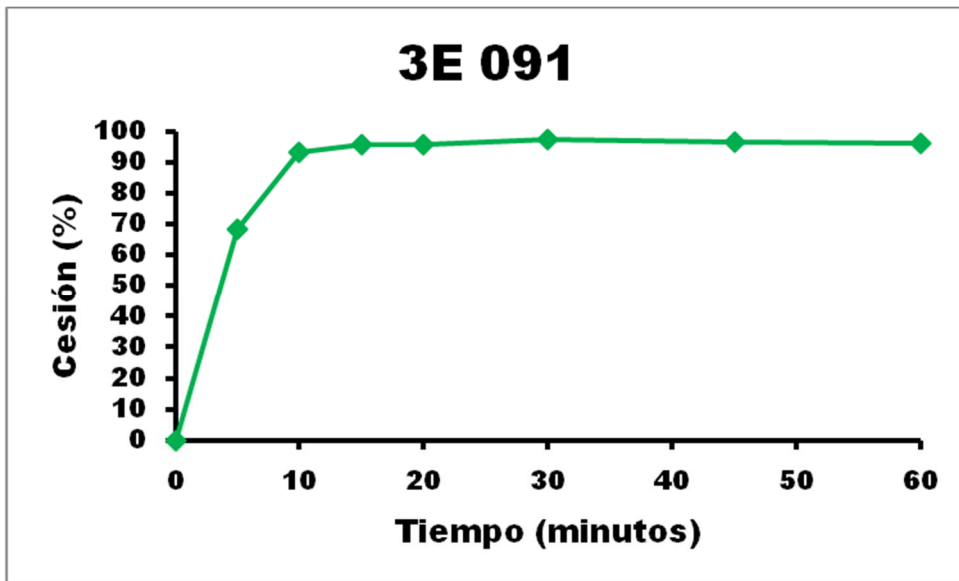


Figura 4.66. Gráfica velocidad de disolución Kern Pharma 3E 091.

Tabla 4.102. Velocidad de disolución Teva E078.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
TEVA E078	0	0	0	0	0
	5	76,2201392	10,6363164	5,31815821	13,9547324
	10	106,01057	1,26100723	0,63050362	1,18951085
	15	106,286583	1,20706578	0,60353289	1,13567089
	20	105,397209	1,55317698	0,77658849	1,47364147
	30	104,677417	2,01364328	1,00682164	1,92366543
	45	103,793658	1,34793071	0,67396536	1,29866384
	60	104,900905	2,02063251	1,01031625	1,92622982

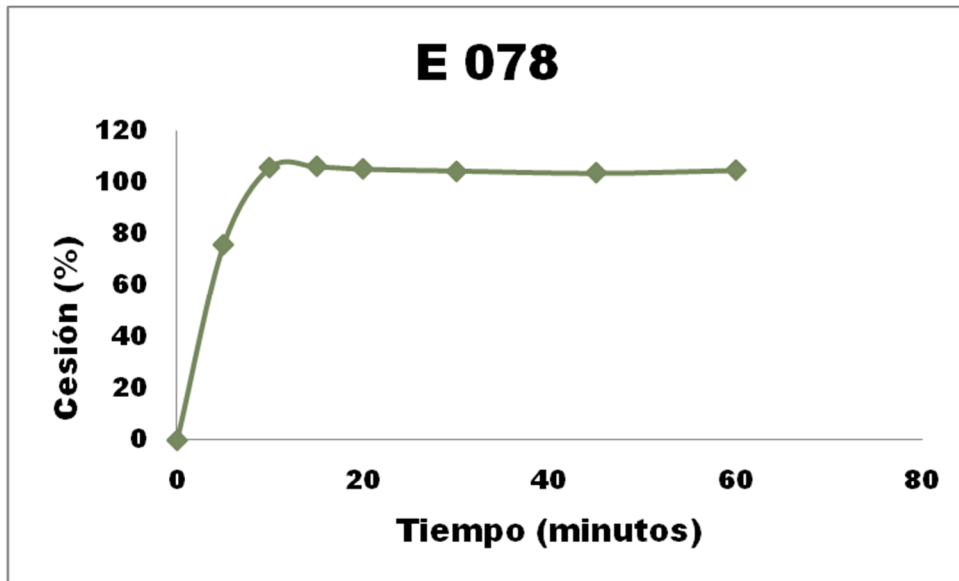


Figura 4.67. Gráfica velocidad de disolución Teva E078.

Tabla 4.103. Velocidad de disolución Cinfa JA 48211.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
CINFA JA 48211	0	0	0	0	0
	5	43,26718389	4,644523335	2,322261667	10,73451729
	10	73,64151722	1,908238311	0,954119155	2,591253389
	15	87,96816417	1,910779145	0,955389572	2,172125749
	20	94,58684889	2,56112537	1,280562685	2,707697106
	30	97,04279861	3,491230085	1,745615042	3,597618922
	45	97,720865	3,307772812	1,653886406	3,384919702
	60	98,23531083	2,593201655	1,296600828	2,639785667

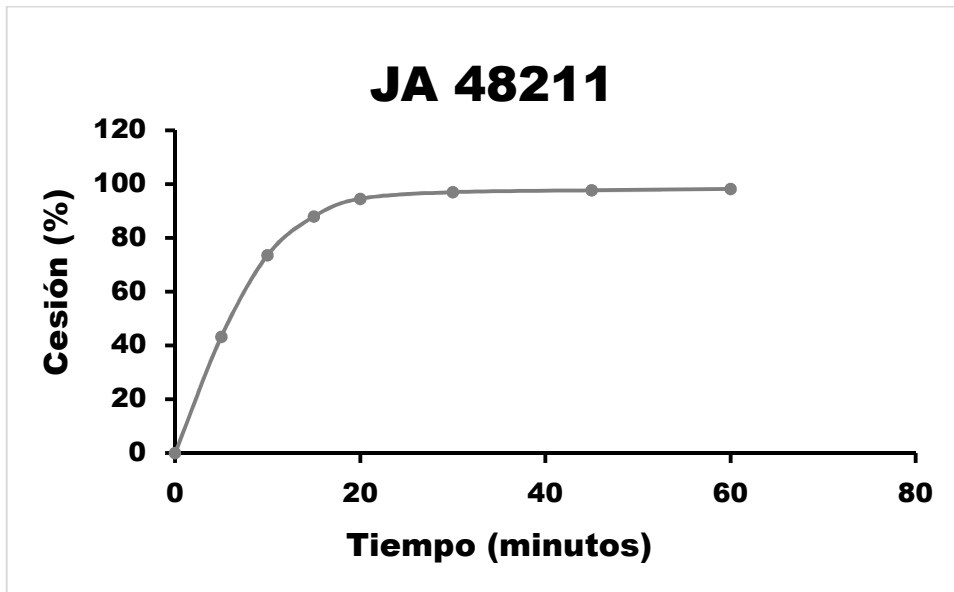


Figura 4.68. Gráfica velocidad de disolución Cinfa JA 48211.

Tabla 4.104. Velocidad de disolución Ratiopharm E 075.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
RATIOPHARM E 075	0	0	0	0	0
	5	12,108008	7,2949641	3,647482	60,249088
	10	73,057183	8,7717962	4,3858981	12,006754
	15	95,032529	1,3563581	0,6781791	1,4272567
	20	94,83012	1,0712823	0,5356412	1,1296857
	30	94,140132	0,8913757	0,4456879	0,9468605
	45	93,902822	0,946637	0,4733185	1,0081029
	60	94,080524	0,6401745	0,3200872	0,6804538

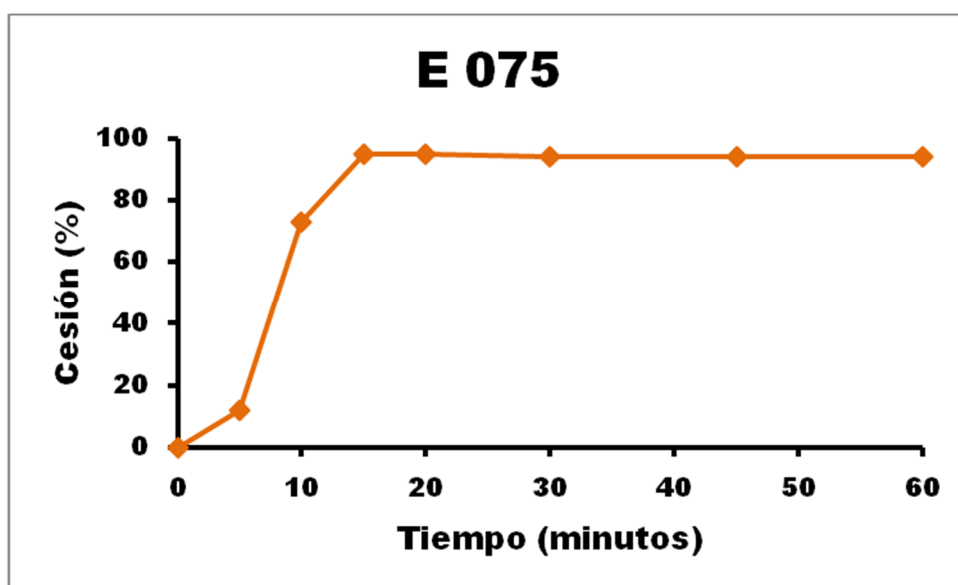


Figura 4.69. Gráfica velocidad de disolución Ratiopharm E 075.

Tabla 4.105. Velocidad de disolución Davur E 010.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
DAVUR E 010	0	0	0	0	0
	5	26,16443	3,8497125	1,9248563	14,713535
	10	94,170109	4,3902872	2,1951436	4,6620814
	15	101,54642	5,6714194	2,8357097	5,5850508
	20	100,79026	5,6594121	2,8297061	5,6150385
	30	100,56531	5,8233526	2,9116763	5,7906179
	45	100,52288	5,8634627	2,9317314	5,8329628
	60	100,44902	5,9727597	2,9863798	5,9460601

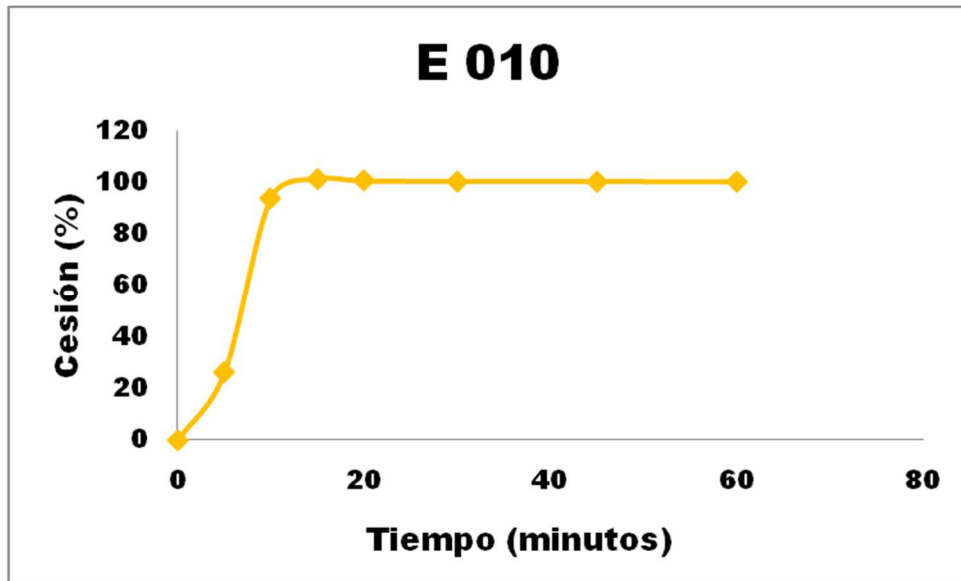


Figura 4.70. Gráfica velocidad de disolución Davur E 010.

Tabla 4.106. Velocidad de disolución Mylan E 160.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
MYLAN E 160	0	0	0	0	0
	5	30,045796	3,6003192	1,8001596	11,982772
	10	61,124458	4,1903199	2,0951599	6,8553898
	15	82,448173	2,7552028	1,3776014	3,3417391
	20	89,964698	2,2747597	1,1373798	2,5285026
	30	91,101403	1,3644495	0,6822248	1,4977261
	45	91,407565	1,2519853	0,6259927	1,3696737
	60	91,121359	1,3086125	0,6543062	1,4361205

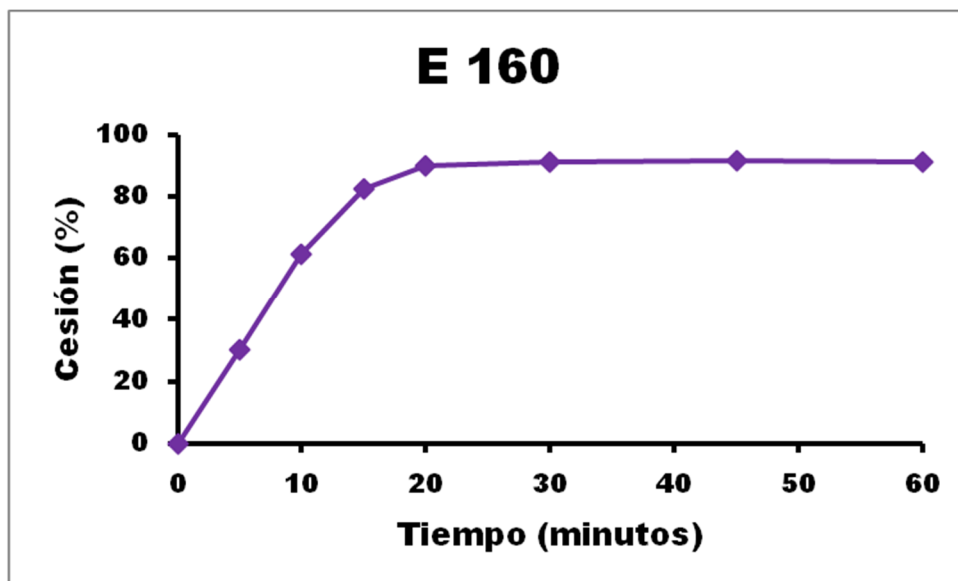


Figura 4.71. Gráfica velocidad de disolución Mylan E 160.

Tabla 4.107. Velocidad de disolución Apotex 11158.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
APOTEX 11158	0	0	0	0	0
	5	68,163598	3,2553895	1,6276947	4,7758475
	10	96,04613	2,4368701	1,218435	2,5371872
	15	94,160952	2,1754724	1,0877362	2,3103764
	20	93,005587	2,8086852	1,4043426	3,0199102
	30	91,524708	1,5836335	0,7918167	1,7302797
	45	91,332407	0,8568841	0,4284421	0,9382038
	60	91,255866	0,6357631	0,3178815	0,6966818

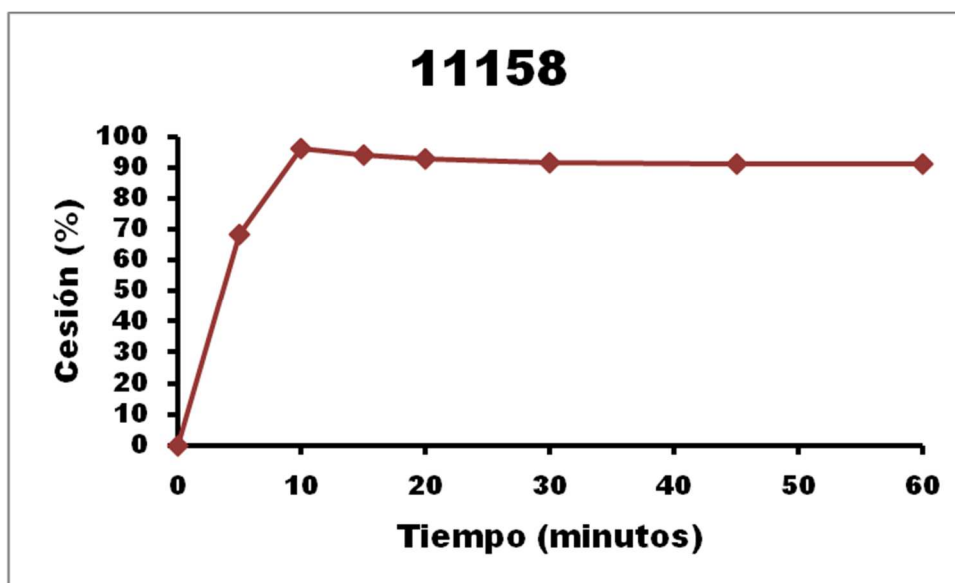


Figura 4.72. Gráfica velocidad de disolución Apotex 11158.

Tabla 4.108. Velocidad de disolución Normon E 128.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
NORMON E 128	0	0	0	0	0
	5	62,921434	6,3684775	3,1842388	10,121317
	10	87,74243	7,2279357	3,6139678	8,2376744
	15	90,934586	6,410978	3,205489	7,0500986
	20	90,800942	5,8167046	2,9083523	6,4059959
	30	91,131639	5,3724048	2,6862024	5,8952136
	45	91,227185	4,9579076	2,4789538	5,4346822
	60	90,613219	4,851809	2,4259045	5,3544163

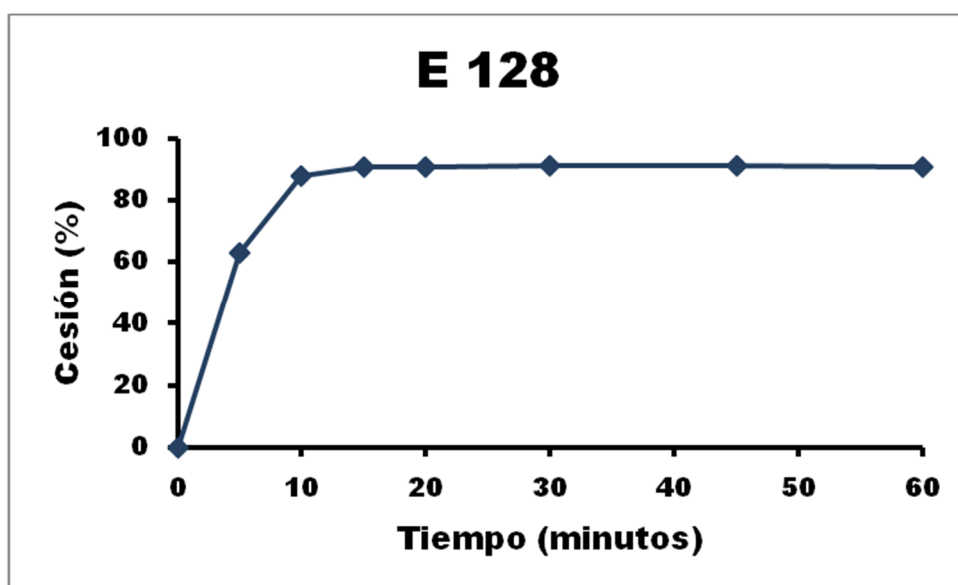


Figura 4.73. Gráfica velocidad de disolución Normon E 128.

Tabla 4.109. Velocidad de disolución Alter G547A.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
ALTER G547A	0	0	0	0	0
	5	25,6541308	4,3477889	2,17389445	16,9477147
	10	54,4661211	5,3543479	2,67717395	9,83060256
	15	77,4021983	6,2955167	3,14775834	8,13351146
	20	92,9903822	5,7293446	2,86467228	6,16122272
	30	99,6431042	2,9769751	1,48848754	2,98763784
	45	99,0436517	3,2863913	1,64319563	3,31812409
	60	100,462157	2,2246286	1,11231428	2,21439458

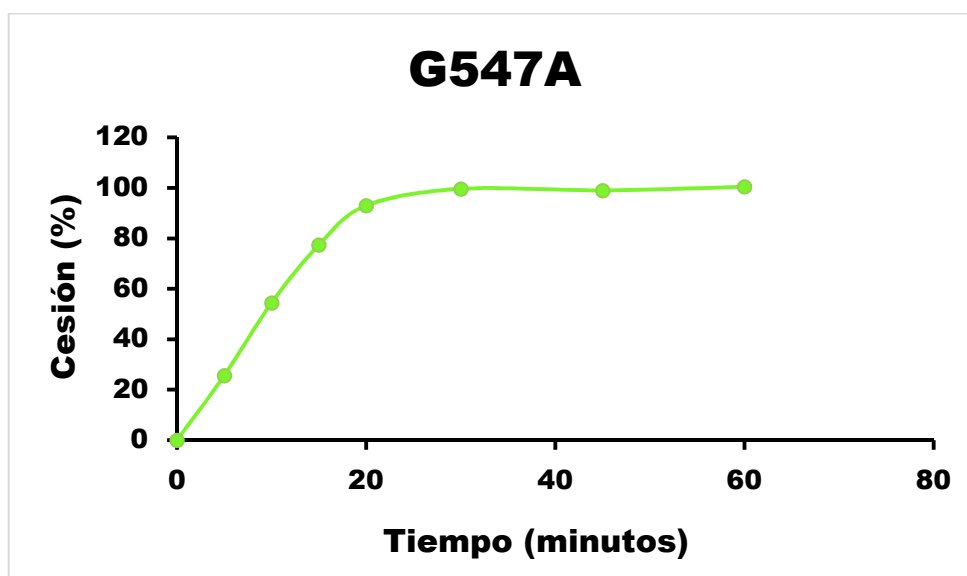


Figura 4.74. Gráfica velocidad de disolución Alter G547A.

Tabla 4.110. Velocidad de disolución Stada H303.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
STADA H303	0	0	0	0	0
	5	34,0663353	1,38044238	0,69022119	4,0522186
	10	70,6737133	2,08196459	1,04098229	2,94588255
	15	86,79007	2,87090028	1,43545014	3,30784054
	20	90,1623556	2,77104911	1,38552455	3,07339919
	30	91,706125	1,69116924	0,84558462	1,84411809
	45	91,8885783	1,06166566	0,53083283	1,15538371
	60	91,4949906	1,15904459	0,5795223	1,26678476

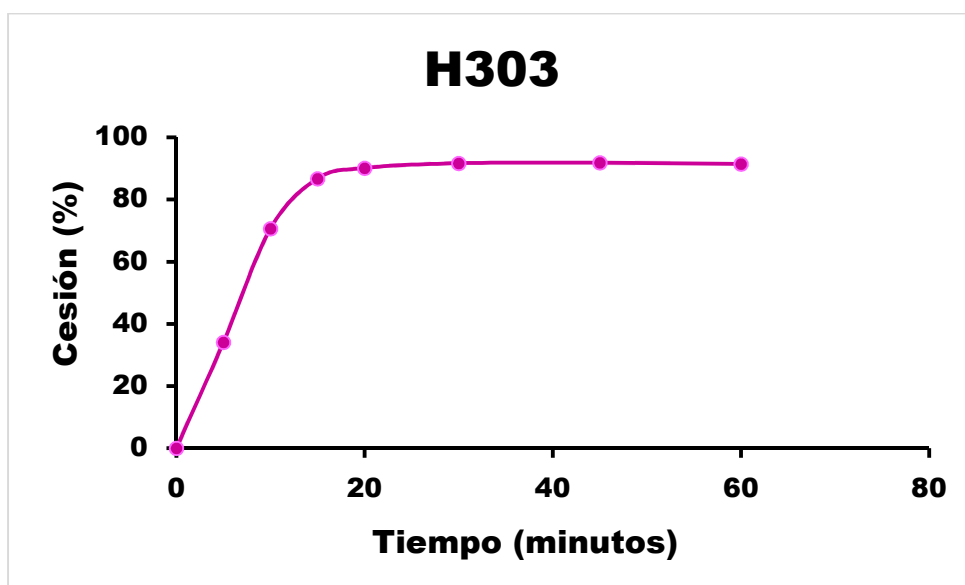


Figura 4.75. Gráfica velocidad de disolución Stada H303.

Tabla 4.111. Velocidad de disolución Pensa 1006922.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
PENSA 1006922	0	0	0	0	0
	5	40,0971436	6,78751426	3,39375713	16,9276753
	10	87,7578072	3,53377801	1,766889	4,02673918
	15	95,6135808	2,0608277	1,03041385	2,15537132
	20	94,2219422	1,65562368	0,82781184	1,75715299
	30	95,1681597	2,161385	1,0806925	2,27112199
	45	93,301555	1,47288858	0,73644429	1,5786324
	60	93,1389711	1,53615356	0,76807678	1,64931343

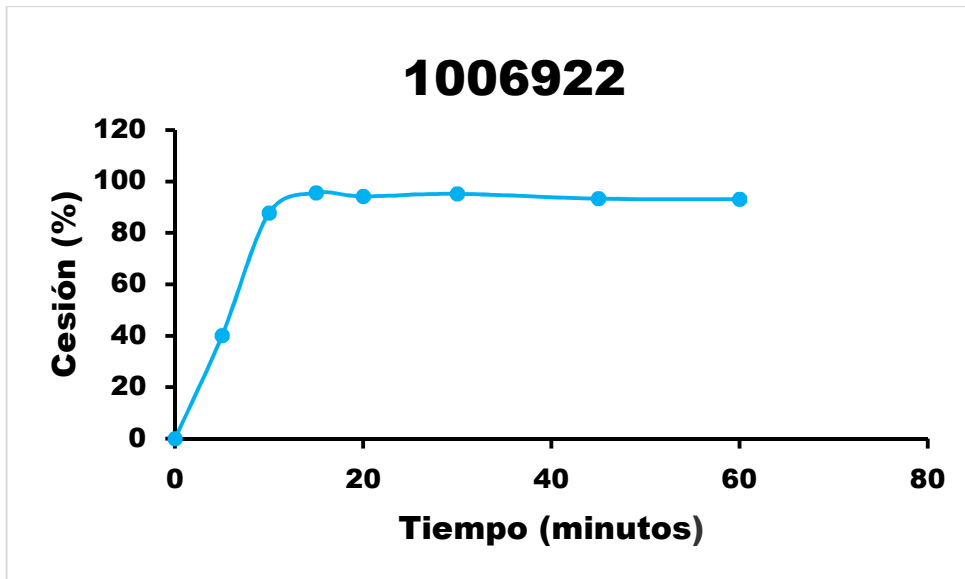


Figura 4.76. Gráfica velocidad de disolución Pensa 1006922.

Tabla 4.112. Velocidad de disolución Bexal DK2891.

MARCA Y LOTE	TIEMPO (min)	MEDIA	D.S	D.S/2	C.V. (%)
BEXAL DK2891	0	0	0	0	0
	5	70,4676758	9,50452966	4,75226483	13,4877865
	10	95,3849094	2,55182211	1,27591106	2,67528913
	15	95,04782	2,35339785	1,17669892	2,47601454
	20	93,7506044	1,14476442	0,57238221	1,22107418
	30	94,1703681	0,90420634	0,45210317	0,96018138
	45	94,5341517	1,27090053	0,63545026	1,34438243
	60	92,5262147	1,38735332	0,69367666	1,49941649

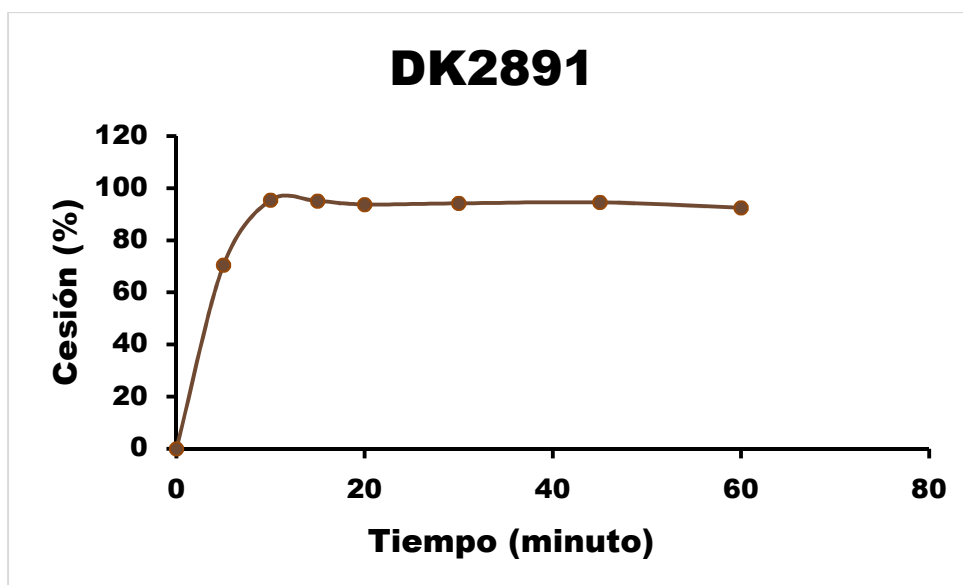


Figura 4.77. Gráfica velocidad de disolución Bexal DK2891.

En estas figuras se aprecia que todos los lotes estudiados del medicamento de referencia (Neobrufen®), disuelven entre el 90,57-95,04% a los 60 min. Este resultado cumple con las especificaciones marcadas para la velocidad de disolución

disolviendo más del 80% en menos de 60 min (USP 38/ NF 32, 2014 y E. Ph. 8.0, 2014). Los lotes estudiados de esta formulación presentan valores de disolución superiores al 80% a los 10 min (entre el 88,79% y el 97,35% según el lote estudiado). Por otra parte, la escasa solubilidad del ibuprofeno hace que el coeficiente de variación de las muestras recogidas a los 5 min este entre el 3,00 y el 19,74%, según los lotes estudiados. Este coeficiente de variación esta dentro del 20% de variación permitido para el primer punto en los estudios de bioequivalencia (Estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, 2000).

La existencia de un único punto (% disuelto a los 5 min) antes de alcanzar valores de disolución superiores al 80% y la existencia de coeficientes de variación superiores al 10% para muchos de los lotes estudiados (5/11), hace que no se puedan utilizar perfiles de disolución aunque se tomasen más puntos de muestreo antes de los 10 minutos (Estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, 2000).

El porcentaje disuelto a los 5 min y su coeficiente de variación en las distintas formulaciones genéricas podría relacionarse con el T_{max} valor importante en formulaciones analgésicas. Así la formulación de Neobrufen® es la que presenta los porcentajes disueltos más elevados a los 5 min (entre 62,49–84,88%) posiblemente, pese al pequeño tamaño de esta formulación, la presencia del tensoactivo laurilsulfato de sódico facilita la velocidad de disolución del ibuprofeno en esta formulación. La presencia de distintos tensoactivos ha sido utilizada para mejorar la velocidad de disolución del ibuprofeno (Williams A. y col., 2005 y Xun Li D. y col., 2008).

Varias formulaciones genéricas presentan porcentajes de disolución superiores al 60% a los 5 min. Así, la formulación Kern Pharma presenta comprimidos de elevado tamaño con porcentajes disueltos a los 5 min del 59,98% (Lote 099 C.V. 2,99%) y el 68,47% (Lote 091 C.V. 7,18%) esta elevada velocidad de disolución también puede estar relacionada con la presencia del polioxil 40 estearato como agente tensoactivo (Liu C. y col., 2006 y Dewland P.M. y col., 2009). Las

formulaciones de Apotex, Pensa, Bexal y Teva presenta comprimidos de pequeño tamaño con un proceso de granulación por vía húmeda con hipromelosa lo que produce valores disueltos a los 5 min entre el 40,10% (Pensa, Lote 1006922 C.V. 16,93%) y el 76,22% (Teva, Lote E078 C.V. 13,95), posiblemente, la rápida velocidad de disolución inicial de algunas de estas formulaciones está relacionada con el empleo de aglutinantes hidrofílicos. La inclusión de más de un disgregante en distintas formulaciones (Apotex, Teva y Bexal) y el empleo de dos diluyentes (lactosa y celulosa microcristalina). La formulación de Normon presenta comprimidos de elevado tamaño con porcentajes disueltos a los 5 min del 62,92% (Lote 128 C.V. 10,12%). Esta formulación aunque incluye povidona como aglutinante para favorecer la compresibilidad, la incorporación de superdisgregantes (croscarmelosa sódica) y nuevos diluyentes como el fosfato tricálcico favorecen la velocidad de disolución al mejorar la dispersión del principio activo en el medio (Vialpando M. y col., 2012). Las formulaciones de Alter y Stada se caracterizan por presentar comprimidos de elevado tamaño que incluyen povidona como aglutinante. Estas formulaciones presentan valores bajos de disolución a los 5 min del 25,65% para la formulación de Alter (Lote G547A C.V. 16,95%) y un 34,07% para la formulación de Stada (Lote H303 C.V. 4,05), siendo la formulación de Alter la única que necesita 20 min para alcanzar porcentajes de disolución > 80%. Finalmente, un caso especial es la formulación de Davur, esta formulación se caracteriza por presentar únicamente un valor bajo a los 5 min (26,16%) que posiblemente, esté relacionado con su elevado coeficiente de variación (14,71%), alcanzando ya a los 10 min más del 80% disuelto (94,17%), con C.V. adecuados (4,66%). Esta formulación incorpora entre sus excipientes superdisgregantes como la croscarmelosa sódica y diluyentes como lactosa, la celulosa microcristalina y el almidón de maíz pregelatinizado. La presencia de varios agentes disgregantes y diluyentes hidrofílicos produce mejoras en la velocidad de disolución una vez disgregado el comprimido (Mehta S. y col., 2012).

Varias formulaciones genéricas presentan porcentajes de disolución inferiores al 60% a los 5 min Ratiopharm, Davur, Alter, Mylan, Stada, Pensa y Cinfa. En este estudio, se observa cómo pasado el primer punto (5 min) el C.V. disminuye, presentando valores muy inferiores al 10% límite de los estudios (Estudio de Biodisponibilidad y bioequivalencia, 2000).

La formulación de Cinfa se caracteriza por no incluir aglutinantes en el núcleo, presentando como superdisgregantes croscarmelosa sódica y como diluyente celulosa microcristalina, sin aportar otros diluyentes que pueden aumentar la velocidad de disolución inicial ya que la lactosa la incluye en la cubierta del comprimido. Las formulaciones de Alter, Mylan y Stada incluyen povidona como aglutinantes, mientras que las formulaciones de Pensa, Davur y Ratiopharm incluyen hipromelosa como agente aglutinante. La presencia de estos agentes aglutinantes con bajos porcentajes de disgregantes posiblemente son responsables del retraso en los primeros tiempos de disolución (Setty C. M. y col., 2008 y Zhao N. y Ausgsburger L.L., 2005).

VI. VELOCIDAD DE DE DISOLUCIÓN VS DISGREGACIÓN

Tabla 4.113. Velocidad de disolución vs Disgregación Neobrufen®.

MARCA	LOTES	%Qd (5 min)	%Qd (60 min)	T.DISGREGACIÓN (min)
NEOBRUFEN®	09996 PC	64,529649	93,90118	4,50
	08818 PC	75,431495	90,747727	6,50
	08861 PC	72,1996	92,810175	5,45
	08810 PC	62,488453	94,917459	5,20
	08859 PC	71,936719	91,240921	5,20
	04341 PC	61,808054	92,272145	4,55
	05501 PC	72,92639	94,782952	4,14
	08871 PC	73,204735	95,037021	6,10
	09891 PC	84,879761	91,554772	5,00
	09892 PC	63,060606	94,498991	5,14
	10044 PC	79,699452	90,568383	6,00

Tabla 4.114.: Velocidad de disolución vs Disgregación Kern Pharma.

MARCA	LOTES	%Qd (5 min)	%Qd (60 min)	T.DISGREGACIÓN (min)
KERN PHARMA	3E 099	59,983348	95,686061	3,12
	3E 091	68,472871	96,05331	3.15

Tabla 4.115. Velocidad de disolución vs Disgregación Teva.

MARCA	LOTES	%Qd (5 min)	%Qd (60 min)	T.DISGREGACIÓN (min)
TEVA	E 078	76,2201392	104,900905	6,46

Tabla 4.116. Velocidad de disolución vs Disgregación Cinfa.

MARCA	LOTES	%Qd (5 min)	%Qd (60 min)	T.DISGREGACIÓN (min)
CINFA	JA 48211	43,26718389	98,23531083	3,42

Tabla 4.117. Velocidad de disolución vs Disgregación Ratiopharm.

MARCA	LOTES	%Qd (5 min)	%Qd (60 min)	T.DISGREGACIÓN (min)
RATIOPHARM	E 075	12,108008	94,080524	10,30

Tabla 4.118. Velocidad de disolución vs Disgregación Davur.

MARCA	LOTES	%Qd (5 min)	%Qd (60 min)	T.DISGREGACIÓN (min)
DAVUR	E 010	26,16443	100,44902	9,30

Tabla 4.119. Velocidad de disolución vs Disgregación Mylan.

MARCA	LOTES	%Qd (5 min)	%Qd (60 min)	T.DISGREGACIÓN (min)
MYLAN	E 160	30,045796	91,121359	11,10

Tabla 4.120. Velocidad de disolución vs Disgregación Apotex.

MARCA	LOTES	%Qd (5 min)	%Qd (60 min)	T.DISGREGACIÓN (min)
APOTEX	11158	68,163598	91,255866	6,20

Tabla 4.121. Velocidad de disolución vs Disgregación Normon.

MARCA	LOTES	%Qd (5 min)	%Qd (60 min)	T.DISGREGACIÓN (min)
NORMON	E 128	62,921434	90,613219	3,10

Tabla 4.122. Velocidad de disolución vs Disgregación Alter.

MARCA	LOTES	%Qd (5 min)	%Qd (60 min)	T.DISGREGACIÓN (min)
ALTER	G547A	25,6541308	100,462157	12,5

Tabla 4.123. Velocidad de disolución vs Disgregación Stada.

MARCA	LOTES	%Qd (5 min)	%Qd (60 min)	T.DISGREGACIÓN (min)
STADA	H303	34,0663353	91,4949906	7,25

Tabla 4.124. Velocidad de disolución vs Disgregación Pensa.

MARCA	LOTES	%Qd (5 min)	%Qd (60 min)	T.DISGREGACIÓN (min)
PENSA	1006922	40,0971436	93,1389711	5,3

Tabla 4.125. Velocidad de disolución vs Disgregación Bexal.

MARCA	LOTES	%Qd (5 min)	%Qd (60 min)	T.DISGREGACIÓN (min)
BEXAL	DK2891	70,4676758	92,5262147	4,00

Cuando se comparan la velocidad de disolución a los 5 min con el tiempo de disgregación, se observa que existe una relación directa (Desai D. y col., 2008 y

Zhao N. y Ausgsburger L.L., 2005). Así las formulaciones Kern Pharma, Normon, Teva, Bexal y Cinfa destacan por presentar tiempos de disgregación inferiores a la formulación de referencia Neobrufen®. Sin embargo, aunque todas estas formulaciones presentan tiempos de disgregación inferiores a los 6 min, solo las formulaciones que incorporan excipiente que mejoran la velocidad de disolución como el lauril sulfato sódico (Neobrufen®), polioxil 40 estearato (Kern Pharma), o nuevos diluyentes como el fosfato tricálcico (Normon) son capaces de presentar porcentajes de disolución superiores al 60% a los 5 min (Zuo B. y col., 2013; Dewland P.M. y col., 2009 y Zhao N. y Ausgsburger L.L., 2005). La presencia de dos disgregantes croscarmelosa sódica y almidón de maíz hacen que las formulaciones Bexal y Teva mejoren su disgregación y sus porcentajes iniciales de disolución. La ausencia de excipientes especiales hace que la formulación de Cinfa y Pensa no alcancen porcentajes de disolución del 60% a los 5 min, aunque tiene tiempos de disgregación bajos.

Las formulaciones de Ratiopharm, Mylan, Alter, Stada y Apotex presentan deficientes tiempos de disgregación (> 7 min). En el caso de la formulación de Apotex, su tiempo de disgregación (8,14 min) puede estar relacionado con el empleo de la hipromelosa como aglutinante que retasa su tiempo de disgregación (Shiyani B. y col., 2008). Sin embargo, la presencia en esta fórmula de una adecuada composición de disgregantes y diluyentes puede explicar sus buenos porcentajes de disolución a los 5 min, la presencia de diluyentes como la celulosa microcristalina junto con superdisgregantes como el almidón y la croscarmelosa pueden facilitar la velocidad de disolución inicial. En otros estudios Mohan A. y Gundamaraju R., 2015, muestran como la utilización de diluyentes como la celulosa microcristalina y disgregantes como la croscarmelosa sódica o el almidón glicolato sódico pueden facilitar la obtención de comprimidos de rápida disolución que disminuyen el T_{max} en comprimidos de ibuprofeno.

Finalmente, los malos resultados de disgregación de las formulaciones de Ratiopharm (9,30 min), Mylan (11,30 min), y Alter (12,5 min) podrían ser

atribuidos a un bajo porcentaje de superdisgregante que explicaría su bajos porcentajes de disolución iniciales y aunque la formulación de Stada es la que tiene disgregaciones más rápidas dentro de este grupo, sus defectos en la composición de diluyentes y disgregantes posiblemente influyen en su baja disolución a tiempos cortos (Mohan A. y Gundamaraju R., 2015).

Las formulaciones de Davur y Pensa presenta solo como disgregante la croscarmelosa sódica, responsable de sus valores intermedios de disgregación. La presencia en esta formulación de 3 diluyentes (celulosa microcristalina, lactosa y almidón pregelatinizado) facilitan porcentajes de disolución > 80% a los 10 min.

VII. RELACIÓN ENTRE LOS DISTINTOS PARÁMETROS ESTUDIADOS.

En el siguiente apartado se estudió la posible existencia de relaciones estadísticas entre las variables estudiadas. Concretamente el efecto de las siguientes variables:

- 1.-Peso en el tiempo de disgregación.
- 2.- Resistencia a la fractura en la disgregación.
- 3.- Disgregación en la velocidad de disolución (medida como cantidad disuelta a los 5 minutos).
- 4.- Disgregación en las ventas.
- 5.-Velocidad de disolución (medida como cantidad disuelta a los 5 minutos) en las ventas.

De esta forma podríamos estudiar si por ejemplo al aumentar la proporción de excipiente (el peso del comprimido) la disgregación es más rápida, si la resistencia a la fractura influye en la disgregación, si la disgregación influye en la velocidad de disolución y por último si las ventas de estos analgésicos tienen relación con la disgregación y velocidad de disolución.

El estudio estadístico se basa en la herramienta de análisis de datos presente en el programa Excel (Microsoft Office 2007). Concretamente en la determinación de probabilidad (P) mediante el estudio estadístico de relación de variables para un nivel de confianza del 95% por ajuste de mínimos cuadrados.

Efecto del peso del comprimido en su disgregación

En la *figura 4.78* se relaciona la disgregación con respecto al peso de las distintas formulaciones estudiadas.

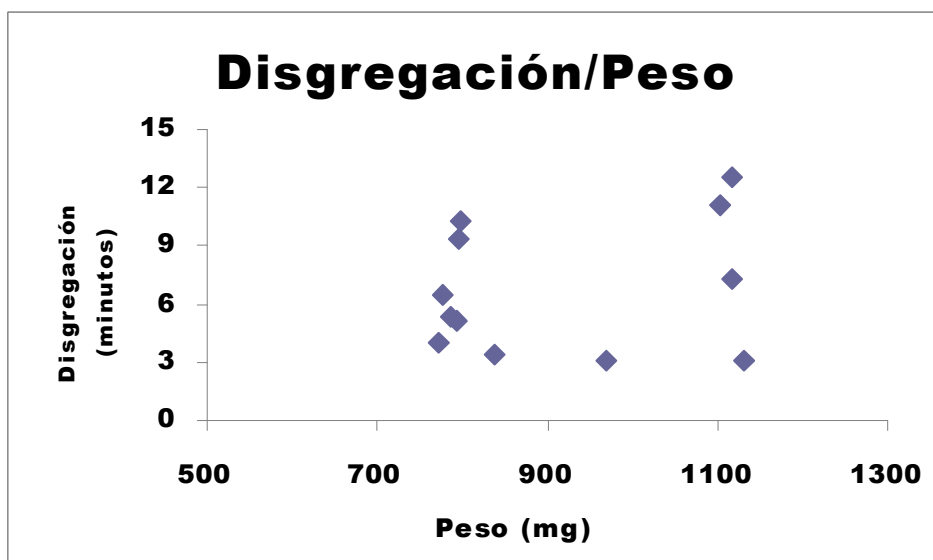


Figura 4.78. Efecto del peso del comprimido en su disgregación.

En esta figura se observa que existen dos series de datos: un primer grupo formado por comprimidos entre 700 y 900 mg donde la mayoría de las formulaciones presentan tiempos de disgregación bajos. El segundo grupo corresponde a los comprimidos de elevado peso > 1000 mg que se caracterizan por presentar algunas de estas formulaciones los tiempos de disgregación más elevados. El valor de P obtenido es de 0,43 luego no hay una relación significativa entre estas variables.

Efecto de la resistencia a la fractura en la disgregación de comprimidos

En la *figura 4.79* se relaciona la disgregación con la resistencia a la fractura observando que existe un grupo de formulaciones que presenta una elevada resistencia a la fractura (> 180 N) que se relaciona con los mayores tiempos de disgregación. Existiendo un segundo grupo de formulaciones que se caracterizan por presentar una baja resistencia a la fractura (< 170N) que se caracterizan por presentar bajos tiempos de disgregación. Sin embargo, los comprimidos de menores tiempos de disgregación no coinciden en todos los casos con los comprimidos que presentan menor resistencia la fractura. El estudio estadístico muestra que hay una relación muy significativa entre ambas variables ($P=0,02$) y a mayor resistencia a la fractura mayor tiempo de disgregación.

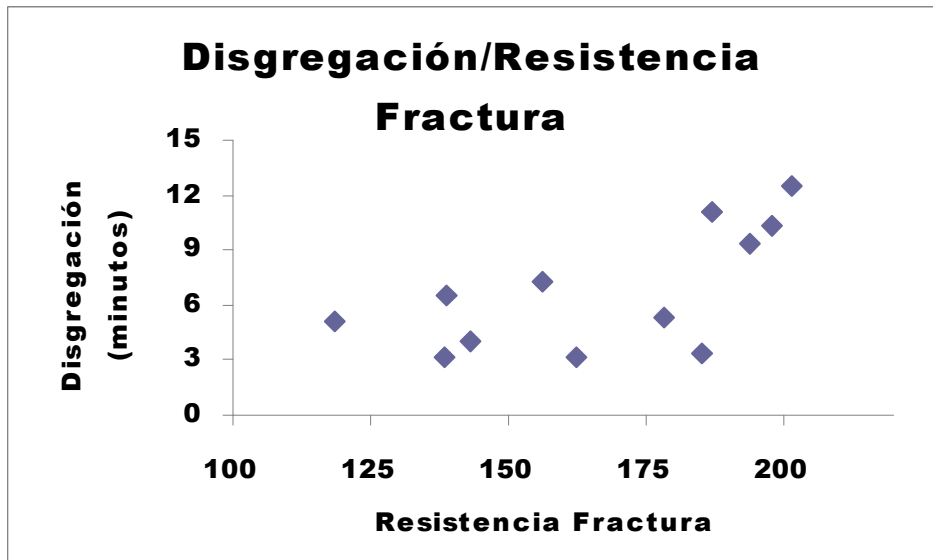


Figura 4.79. Efecto de la resistencia a la fractura en la disgregación de comprimidos.

Efecto de la disgregación en la velocidad de disolución (cantidad disuelta a los 5 minutos)

En la *figura 4.80* se relaciona el porcentaje disuelto a los 5 min. (tiempo de disolución) con respecto al tiempo de disgregación.

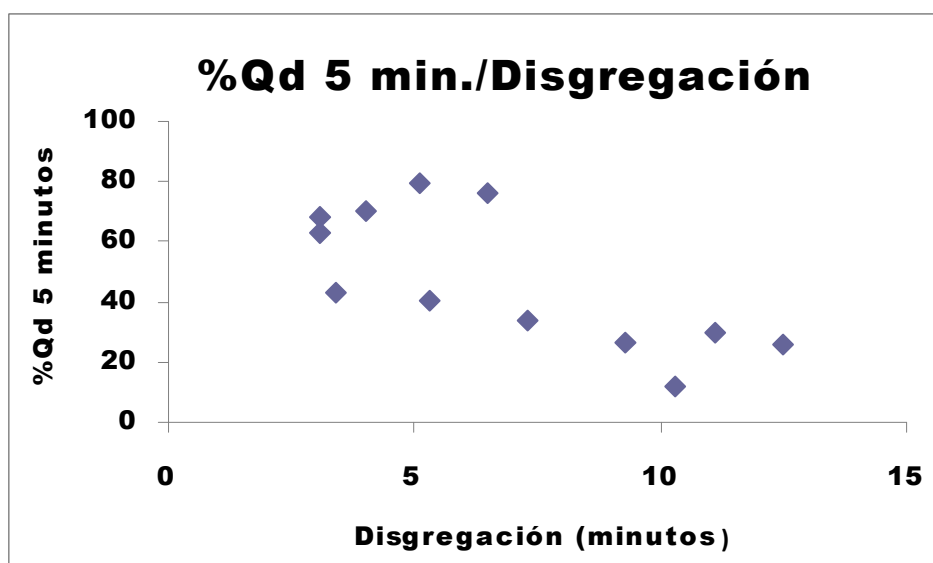


Figura 4.80. Efecto de la disgregación en la velocidad de disolución (cantidad disuelta a los 5 minutos).

En el estudio estadístico se obtuvo un valor de $P=0,006$ que muestra una relación muy significativa. A menor tiempo de disgregación hay una mayor velocidad de disolución.

En esta figura se aprecia como todas las formulaciones que presentan porcentajes de disolución a los 5 min $> 60\%$ tienen tiempos de disgregación < 7 min, mientras que los menores porcentajes disueltos aparecen en las formulaciones genéricas con mayores tiempos de disgregación. La formulación Neobrufen®, con tiempos de disgregación cercanos a los 5 min, pero con elevados porcentajes disueltos, hace que su valor se encuentre separado de esta linealidad y es fácilmente atribuido a la presencia de lauril sulfato sódico como tensoactivo en esta formulación.

Efecto de la disgregación en las ventas

En la *figura 4.81* se representa la relación entre las ventas y el tiempo de disgregación en distintas formulaciones comerciales de ibuprofeno.

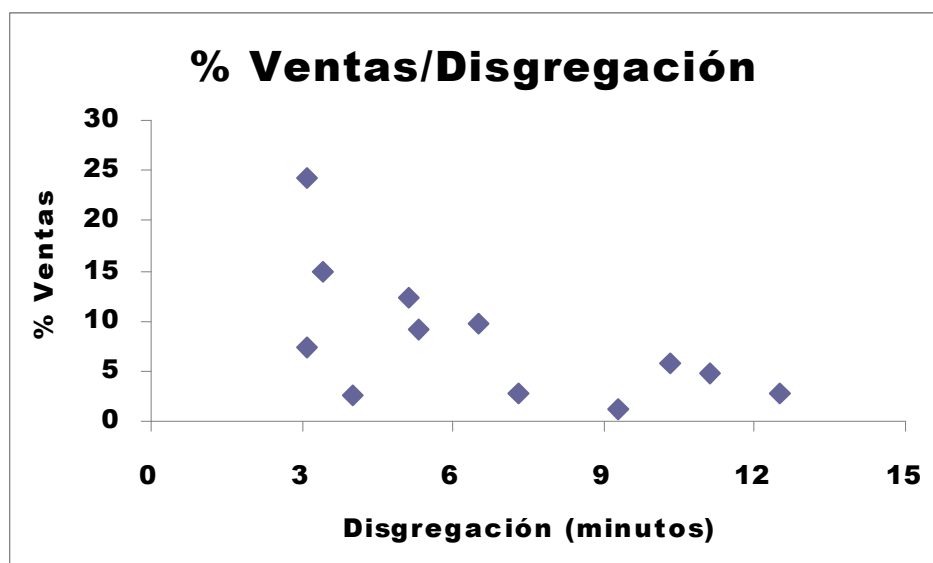


Figura 4.81. Efecto del tiempo de disgregación en las ventas.

En esta figura se muestra como existe una linealidad entre las ventas (en porcentaje de ventas del año 2011) y el tiempo de disgregación. Observándose como para tener un buen porcentaje de ventas se necesitan tiempos de disgregación bajos y como las formulaciones que tienen menor porcentaje de ventas presentan tiempos de disgregación mayores. La formulación de Kern Pharma se separa de esta linealidad por encima, posiblemente, por ser el primer genérico que se introduce en el mercado español (AEMPS, 2015).

En el estudio estadístico se obtuvo un valor de $P=0,038$ que es una relación muy significativa entre ambas variables. A menor tiempo de disgregación mayor porcentaje de ventas.

Efecto de la velocidad de disolución (cantidad disuelta a los 5 minutos)
en el porcentaje de ventas

Finalmente en la *figura 4.82* se muestra la relación entre el porcentaje de ventas con el porcentaje disuelto a los 5 min.

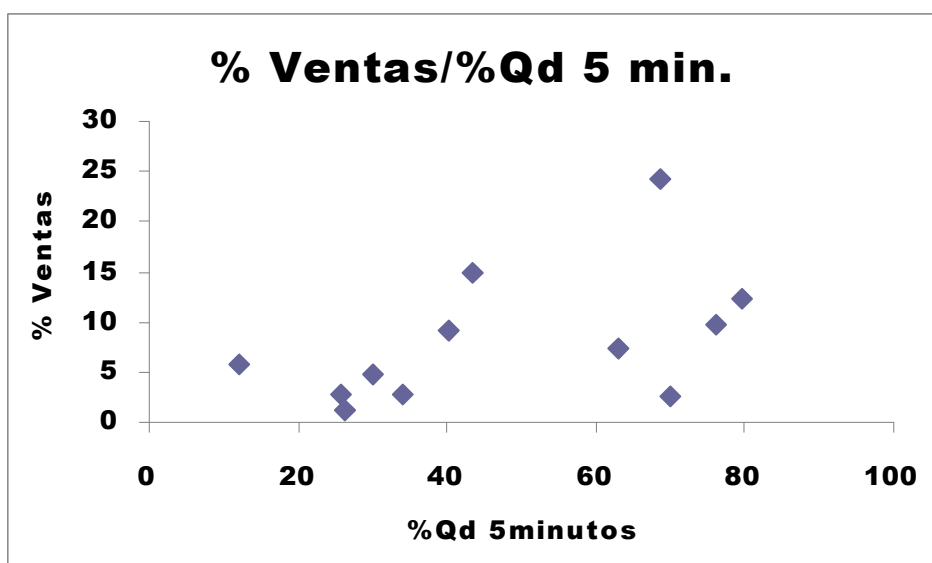


Figura 4.82. Efecto de la velocidad de disolución (cantidad disuelta a los 5 minutos) en el porcentaje de ventas.

En el estudio estadístico se obtuvo un valor de $P=0,10$ indicativo de una discreta relación directa entre ambas variables y que al aumentar la cantidad disuelta aumentan proporcionalmente las ventas. Esta figura muestra que es posible observar una marcada tendencia donde las formulaciones genéricas con bajos porcentajes disueltos presentan menores porcentajes de ventas. Además, es importante destacar que en el caso de la formulación de referencia Neobrufen® aunque presenta muy buenos porcentajes disueltos 72,60% no alcanza su posible nivel de ventas al no competir con los laboratorios genéricos.

Comentarios finales sobre las relaciones observadas entre las variables estudiadas

De las doce formulaciones comercializadas de ibuprofeno y sus características podemos extraer las siguientes conclusiones parciales:

1.- La disgregación y velocidad de disolución son parámetros claves en las características de estos comprimidos y que aparentemente pueden ser percibidos por los consumidores. Esto explicaría porque las formulaciones de disgregación y liberación más rápida son las que tienen generalmente mayores porcentajes de ventas. Puede ser razonable suponer que en un analgésico esas disgregaciones y velocidades de disolución rápidas produzcan un efecto analgésico antes que las de liberación lenta y el consumidor puede detectarlo. Si además, entendemos que el ibuprofeno es un analgésico de uso bastante frecuente y repetido (probablemente es el segundo fármaco en frecuencia de uso después del omeprazol) los consumidores llegarían a distinguir entre marcas y pueden llegar a mostrar sus preferencias por una determinada formulación de liberación rápida en comparación con los de liberación más lenta. Relacionado con la velocidad de disolución recordar que el método oficial de la farmacopea para comprimidos de ibuprofeno es un pH 7,2 que no es el fisiológico, por lo que la validez del resultado de liberación a este pH es otro aspecto cuestionable. El ibuprofeno en nuestro organismo se absorbe a pHs menores que el de 7,2. La elección de este pH 7,2 parece que en lugar de predecir lo que va a suceder en el organismo se ha realizado para tener formulaciones que siempre cumplan la especificación de disolución. Desde luego nosotros no hemos detectado ninguna formulación de comprimidos de ibuprofeno que no cumpla la especificación de velocidad de liberación.

2.- Los factores que influyen en esa rapidez de liberación pueden ser bastante variados y uno de ellos parece que es la resistencia a la fractura. Parece que es preferible si se busca una liberación rápida trabajar con comprimidos de resistencia a la fractura pequeña. Hay que recordar que todas estas formulaciones son

recubiertas por lo que no es de extrañar que muchas empresas sean partidarias de utilizar fuerzas de compresión elevadas y trabajar con comprimidos de gran resistencia a la fractura. Por otro lado, al ser pesos relativamente grandes al comprimirse con gran fuerza se disminuye su volumen aparente y se facilitaría su deglución. Sin embargo, por los resultados obtenidos en este estudio parece claro que muchas formulaciones se están comprimiendo utilizando fuerzas de compresión excesivas. Esto daría lugar a un retraso de la liberación del ibuprofeno.

3.- Otros factores que influyen en la liberación del ibuprofeno son la presencia de agentes tensoactivos como componentes de formulación. Es evidente que tras el estudio de composición de estas doce formulaciones las que tienen una mayor velocidad de disolución (Kern Pharma y Neobrufen®) son las únicas que tienen tensoactivos como excipientes. La presencia de tensoactivos junto con un fármaco irritante de mucosas (ibuprofeno) nos puede plantear la duda razonable de si esa mayor rapidez de efecto asociada a la mayor velocidad de disolución justifica la incorporación del tensoactivo. En nuestra opinión probablemente no.

4.- Siguiendo con el estudio de tipo y cantidad de excipientes y peso final del comprimido podemos comentar que conforme han ido pasando estos últimos 15 años las formulaciones de ibuprofeno de 600 mg han ido disminuyendo la cantidad de excipientes posiblemente por razones económicas junto con las de facilitación de deglución. Es también probable, que en un primer momento hubiera formulaciones de compresión directa que han ido cambiando a granulación por vía húmeda. El estudio y comparación de variables han mostrado que un peso elevado del comprimido no facilita la disgregación ni aumenta la velocidad de disolución.

5.- También es importante comentar que se pueden estudiar más relaciones entre variables. Por ejemplo, si el peso del comprimido es mayor implica que se deban utilizar mayores fuerzas de compresión para facilitar la deglución lo que daría una mayor resistencia a la fractura, pues el estudio estadístico entre cómo afecta el peso a la resistencia a la fractura da una $P=0,73$ luego no hay relación. Otra cuestión a

plantearnos fue si a menor peso del comprimido tendríamos una mayor facilidad de deglución lo que podría dar lugar a mayores ventas, en este caso al estudiar efecto del peso en las ventas la $P=0,67$, por lo que parece que tampoco hay relación. Siguiendo con los estudios de relaciones entre variables, aunque ya hemos mostrado el efecto de la resistencia a la fractura en la disgregación, ¿cuál es el efecto de la resistencia a la fractura en la velocidad de disolución? Una mayor resistencia a la fractura podría dar lugar a fusión de parte del ibuprofeno (tiene un punto de fusión bajo de 75°C y por eso se suele comprimir refrigerado). El efecto de la resistencia a la fractura en velocidad de disolución tiene una $P<0,001$. Este es el efecto más significativo de los estudiados y se muestra gráficamente en la *figura 4.83*.

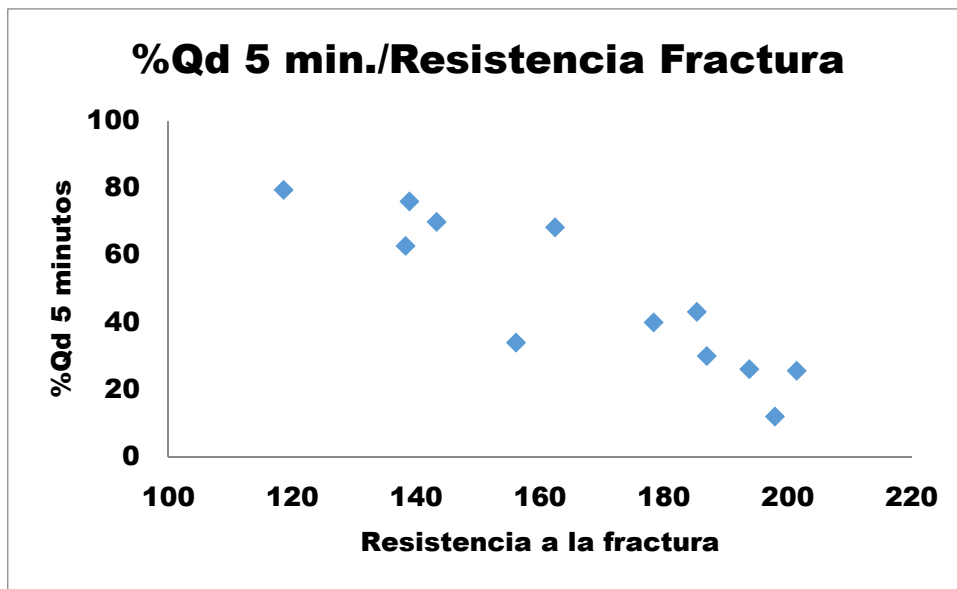


Figura 4.83. Efecto de la resistencia a la fractura en la velocidad de disolución (% disuelto a los 5 minutos).

Precisamente, este posible exceso de fuerzas de compresión (que daría lugar a elevados valores de resistencia a la fractura) y su incidencia en la estructura del ibuprofeno es el aspecto que se estudia en el siguiente capítulo de la memoria.

VIII. DIFRACCIÓN DE RAYOS X Y MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Estudios de Rayos X (θ -2 θ)

Los estudios de difracción de rayos X (θ -2 θ), nos permiten clasificar en distintos grupos según los cambios cristalográficos que presenta el ibuprofeno y los excipientes que intervienen en los distintos comprimidos genéricos.

Según estos estudios, la materia prima del ibuprofeno puede presentar su máximo de cristalinidad a 22, 25 ó 28°.

A 22° se encuentran los genéricos de ibuprofeno de Mylan, Stada, Cinfa, Kern y Teva, sus valores de intensidad relativa se muestran en la *tabla 4.126*.

Tabla 4.126. Valores de intensidad relativa I/I_0 para ángulos de 22°, 25° y 28°.

I/I_0	CINFA	KERN PHARMA	TEVA	MYLAN	STADA
22°	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
25°	0,78	0,23	0,16	0,43	0,39
28°	---	---	0,33	0,39	0,38

En esta tabla se observa que las formulaciones de Stada y Mylan presentan relaciones muy similares a 25° (0,39-0,43) y 28° (0,38-0,39) y podrían formar un grupo independiente. Mientras, que la formulación de Teva muestra valores claramente diferentes para estos ángulos de 25° y 28°. La formulación de Cinfa presenta una clara diferencia en sus valores relativos a 25° ($I/I_0=0,78$ a 25°), mientras que Kern Pharma se caracteriza por tener un pico con una intensidad relativa baja a 25° y no tener pico a 28°.

A 25° se encuentran los genéricos de ibuprofeno de Normon, Alter y Neobrufen®, sus valores de intensidad relativa se muestran en la *tabla 4.127*.

Tabla 4.127. Valores de intensidad relativa I/I_0 para ángulos de 22°, 25° y 28°.

I/I_0	NEOBRUFEN	ALTER	NORMON
22°	0,46	0,15	0,29
25°	1,0	1,0	1,0
28°	0,57	0,24	0,71

Los resultados obtenidos en la tabla muestran que el ibuprofeno presenta señales de intensidad a todos los ángulos, siendo la misma forma cristalina. En esta tabla se observa que la formulaciones de Alter y Normon presentan intensidades relativas bajas a 22° y que las formulaciones de Neobrufen® y Normon presentan intensidades relativas elevadas a 28° (0,71).

A 28° se encuentran los genéricos de Davur y Ratiopharm, sus valores de intensidad relativa se muestran en la *tabla 4.128*.

Tabla 4.128. Valores de intensidad relativa I/I_0 para ángulos de 22°, 25° y 28°.

I/I_0	DAVUR	RATIOPHARM
22°	0,27	0,4
25°	0,25	0,37
28°	1,0	1,0

Los valores de intensidad relativa a 22 y 25° son muy similares (0,26 y 0,25 para Davur y 0,40 y 0,37 para Ratiopharm respectivamente).

Cuando se comparan estos resultados con los valores de intensidad de la ficha técnica del ibuprofeno como cristal monoclínico todas las formulaciones coinciden con esta estructura cristalina destacando la orientación preferencial que muestra la formulación de Cinfa y la presencia de un máximo de intensidad a 28°, presente en

las formulaciones de Davur y Ratiopharm. Este máximo de intensidad puede ser atribuida a un desplazamiento de la señal característica de ángulos más bajos.

Estudios de penetración de Rayos X.

Los estudios de rayos X con incidencia rasante; nos permitirán evaluar la influencia del proceso de compresión sobre los cristales de ibuprofeno, evaluando como influye los distintos excipientes sobre la morfología de los cristales de ibuprofeno. Además, los estudios de incidencia rasante con distintos ángulos de penetración nos permiten conocer la disposición del ibuprofeno desde la superficie hasta el interior del comprimido.

Así, el **Grupo 1** incluye aquellos genéricos donde se observan señales de cristalinidad elevadas desde los primeros ángulos de penetración, datos indicativos de valores de cristalinidad de ibuprofeno desde las primeras capas una vez pasada la cubierta. En este grupo, se incluirán las formulaciones de Neobrufen®, Teva, Cinfa y Kern Pharma.

En el **Grupo 2** se incluyen las formulaciones donde es difícil observar la señal del ibuprofeno a ángulos bajos 0.5° , presentando a ángulos de incidencia elevados 5° - 7.5° señales más claras de la cristalinidad del ibuprofeno. En este grupo se incluyen las formulaciones de Alter, Davur y Ratiopharm.

En el **Grupo 3** se incluyen las formulaciones que presentan una señal de difracción a ángulos bajos 0.5° , aumentando la intensidad de la señal claramente a medida que penetramos hacia el núcleo del comprimido. Este grupo incluyen las formulaciones de Mylan y Stada.

Finalmente, en el **Grupo 4** incluye la formulación del ibuprofeno que presenta una señal baja con ángulos de incidencia de $0,5^\circ$, aumentando la señal con ángulos de incidencia elevados 5° - $7,5^\circ$. Este grupo, únicamente incluye la formulación del ibuprofeno Normon.

Grupo 1

Este grupo lo integran las formulaciones de ibuprofeno Neobrufen®, Teva, Cinfa y Kern Pharma.

Neobrufen®

Los cristales de ibuprofeno que presenta la formulación de referencia Neobrufen® se caracterizan por presentar los picos de intensidad más característicos a ángulos 2θ de 16°, 18°, 20°, 22°, 25° y 28°, presentando un pico de intensidad máximo a ángulos 2θ de 25° (807 cuentas). Estos resultados indican que el ibuprofeno materia prima presenta una cristalinidad relativamente baja (pico máximo con < 1000 cuentas). Esta relación en los valores de intensidad entre los distintos ángulos y el pico mayoritario nos permite caracterizar el hábito cristalino del ibuprofeno en esta formulación (Di Martino P. y col., 2002).

En la *figura 4.84* y *tabla 4.129*, se comparan los valores de intensidad en función del ángulo de penetración, observando que a ángulos de penetración bajos 0.5°, el ibuprofeno tiene ya señales de cristalinidad, aunque estas señales son mucho más pequeñas si se comparan con las intensidades observadas a ángulos de penetración mayores de 5.0 y 7.5°. Este resultado confirma que durante el proceso de compresión y recubrimiento se puede producir una pérdida de cristalinidad del ibuprofeno que se encuentra más cerca de la superficie del comprimido. Resultado similar al obtenido por Koradia V. y col., 2012, que indica como mediante estudios de incidencia rasante es posible observar la aparición de descensos en la cristalinidad en la superficie debido al proceso de compresión. La conversión desde ibuprofeno cristalino a forma amorfa durante el proceso de mezcla con distintos excipientes como el caolín (Mallick S. y col., 2008).

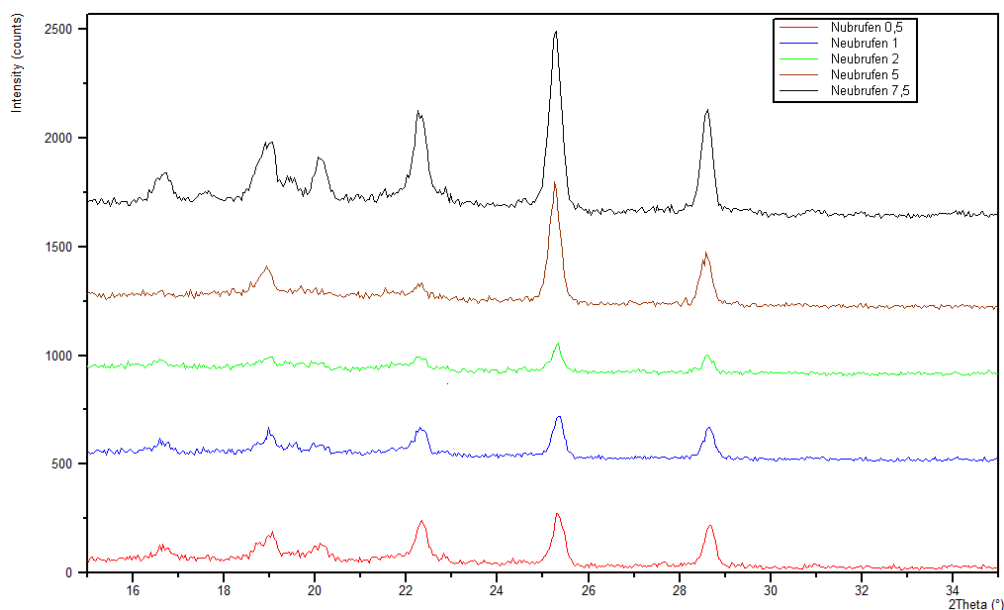


Figura 4.84. Valores de intensidad de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Neobrufen® con ángulos de penetración de 0,5, 5 y 7,5° 2θ.

Tabla 4.129. Valores de intensidad relativos de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Neobrufen® con ángulos de penetración de 0,5 y 7,5° 2θ.

NEOBRUFEN®	0,5°	5.0°	7,5°
22°	164,8	50,9	369,5
25°	228,3	520,8	807,5
28°	187,5	210,5	459,6

En un corte trasversal de los comprimidos de Neobrufen® (Figura 4.85), se observa una estructura matricial sin poros, donde se diferencian los cristales de ibuprofeno. El peso del comprimido es pequeño lo que disminuye la cantidad de excipientes que se pueden incorporar en esta formulación (peso medio de $793,8 \pm 6,9$ mg). Este peso, indica que esta formulación presenta un 24% de excipientes, valor menor del 35% necesario según Gonnissen Y. y col., 2008, para obtener comprimidos de ibuprofeno sin estas estructuras matriciales en los cristales de

ibuprofeno. Entre los excipientes de este comprimido podemos destacar la presencia de lactosa monohidrato como diluyente, la croscarmelosa sódica como superdisgregante, el estearato de magnesio como antiadherente y el lauril sulfato sódico como agente tensoactivo. Posiblemente, la limitación en la cantidad de diluyente junto con la presencia de una cubierta de hipromelosa o hidroxipropilmetilcelulosa con un espesor de 45 μm (Figura 4.85) puede ser responsable de estos cambios en la cristalinidad del ibuprofeno superficie-núcleo.

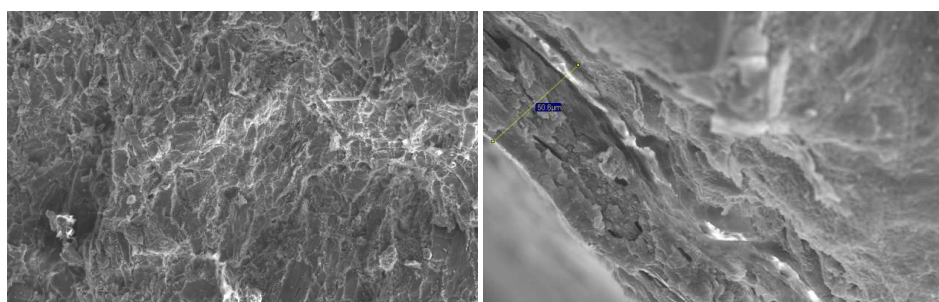


Figura 4.85. Corte trasversal de comprimidos de Neobrufen® x 100 y x 500 aumentos.

Esta formulación de ibuprofeno Neobrufen® presenta los mejores valores de velocidad de disolución a los 5 minutos ($79,6 \pm 7,0\%$). Este resultado posiblemente puede ser atribuido a la presencia en la formulación del lauril sulfato sódico como tensoactivo y al tener los menores valores de resistencia a la fractura de las formulaciones estudiadas.

Teva

Los picos característicos del ibuprofeno Teva los presentamos en la figura 4.86 y en la tabla 4.130, teniendo sus picos de intensidad a ángulos 2θ de 16° , 20° , 22° , 25° y 28° , presentando su máximo de difracción a un ángulo 2θ de 22° (932 cuentas). Estos resultados indican que el ibuprofeno materia prima presenta una cristalinidad relativamente baja (pico máximo con < 1000 cuentas), siendo muy similar al de la materia prima de referencia ibuprofeno Neobrufen®. La diferencia en el máximo de cristalinidad (22° Teva frente a 25° Neobrufen®) indica la

existencia de una orientación preferencial de estos cristales, resultado similar al observado por Di Martino P. y col., 2002.

En cuanto a las comparaciones de los valores de intensidad en función del ángulo de incidencia (*Tabla 4.130*), podemos decir que con ángulos de incidencia más bajos, 0.5° existe una menor cristalinidad, que aumenta al aumentar el ángulo de incidencia hasta 7.5° . Este resultado indica que durante la compresión, se produce en la superficie del comprimido un cambio en la cristalinidad del ibuprofeno, cambio similar al que presenta la formulación de referencia Neobrufen®. Un descenso en la cristalinidad atribuido al proceso de compresión del ibuprofeno fue comentado previamente por Koradia V. y col., 2012, mediante estudios de incidencia rasante.

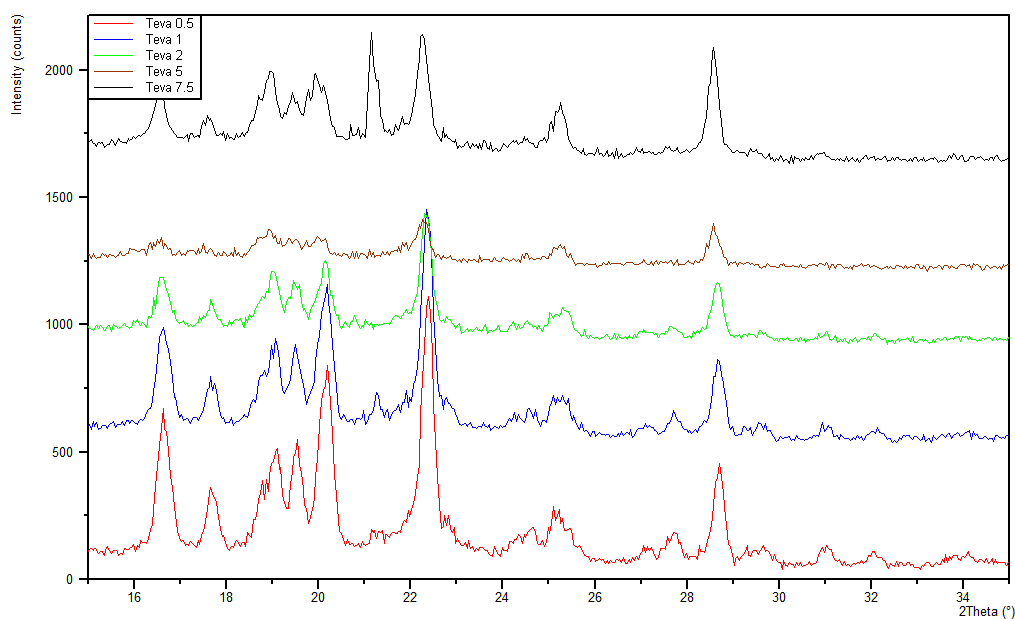


Figura 4.86. Valores de intensidad de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Teva con ángulos de penetración de 0,5, 5 y 7,5° 2θ.

Tabla 4.130. Valores de intensidad relativos de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Teva con ángulos de penetración de 0,5 y 7,5° 2θ.

TEVA	0,5°	5°	7,5°
22°	218,3	249,2	931,9
25°	40,0	80,1	150,8
28°	70,7	143,5	303,8

En el corte transversal del ibuprofeno Teva (*Figura 4.87*) observamos una estructura matricial con poros. La presencia de lactosa atomizada como diluyente posiblemente aumenta la protección de los cristales de ibuprofeno durante el proceso de compresión a la vez que produce poros dentro del comprimido (Gonnissen Y. y col., 2008).

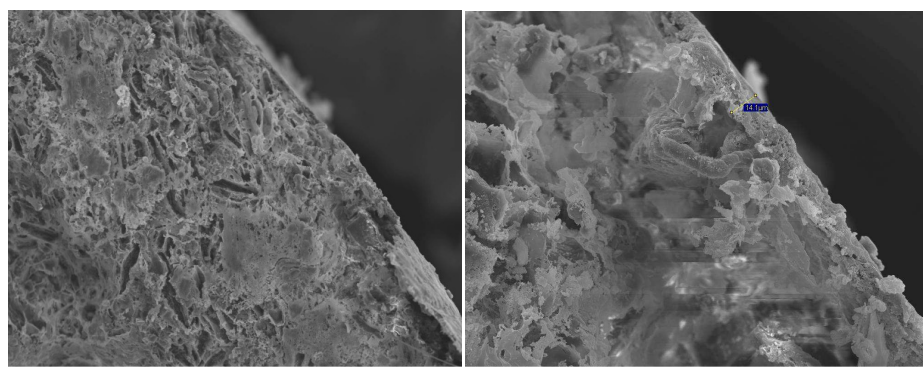


Figura 4.87. Corte trasversal de comprimidos de Teva x 100 y x 500 aumentos.

En la *figura 4.87* podemos ver que a diferencia del resto de los genéricos de este grupo estos comprimidos presentan una cubierta externa de poco espesor, alrededor de 14 μm, curiosamente los estudios realizados de disgregación de las distintas formulaciones nos han mostrado que el espesor de la cubierta de hipromelosa no influye sobre este parámetro de disgregación.

El ibuprofeno Teva presenta las siguientes características farmacotécnicas: una masa media de 801 ± 3.9 mg, una resistencia a la rotura de 138,9 N y una

disgregación media de 6,5 min. Esta formulación emplea como disgregantes croscarmelosa sódica y almidón de maíz. La presencia de un segundo disgregante (almidón de maíz) podría ser el responsable de su buena velocidad de disolución a los 5 minutos ($76,2 \pm 14,0\%$). Resultado ligeramente inferior al que presenta la formulación de referencia ($79,6 \pm 7,0\%$).

Cinfa

Los cristales de ibuprofeno que presenta esta formulación se caracterizan por presentar sus picos de intensidad más característicos a ángulos 2θ de 16.7° , 17.7° , 19.5° , 20.2° , 22.3° , 25.3° y 27.7° , presentando un pico de intensidad máximo a ángulos 2θ de 22.3° (803 cuentas). Sus resultados de difracción indican que el ibuprofeno materia prima presenta una cristalinidad relativamente baja (pico máximo con < 1000 cuentas).

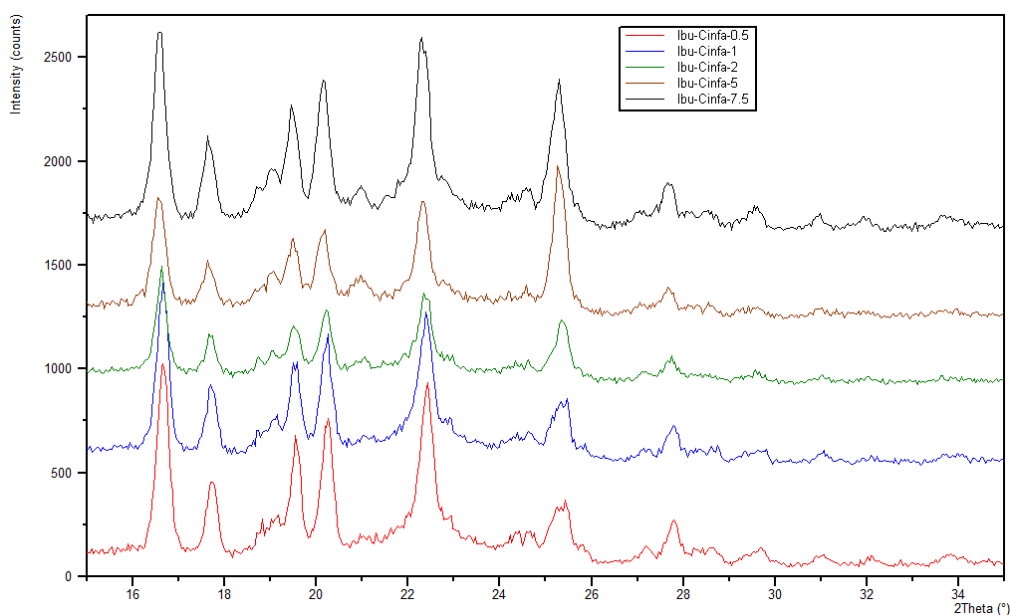


Figura 4.88. Valores de intensidad de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Cinfa con ángulos de penetración de 0,5, 5 y $7,5^\circ 2\theta$.

Tabla 4.131. Valores de intensidad relativos de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Cinfa con ángulos de penetración de 0,5 y 7,5° 2 θ .

CINFA	0,5°	5°	7,5°
22°	682,0	467,9	802,6
25°	227,8	650,5	625,1
28°	---	---	---

Es de destacar que en esta formulación el proceso de compresión no altera la cristalinidad del ibuprofeno, observando una matriz porosa en la *figura 4.89*, y un espesor de la cubierta de 22 micras. Presentando valores de intensidad en la cristalinidad similares a ángulos de penetración entre 0.5 y 7.5 °. Esta formulación destaca por ser la que tiene una menor influencia del proceso de compresión sobre la cristalinidad del ibuprofeno. Sin embargo, las diferencias en los ángulos de difracción muestran las mayores diferencias en la cristalinidad frente al ibuprofeno de referencia (Neobrufen®), que podemos atribuir a una fuerte orientación preferencial de esta formulación. La distinta orientación preferencial está relacionada con la disposición que toman los sustituyentes en las posiciones para respecto al anillo aromático (Khodov I.A. y col., 2014).

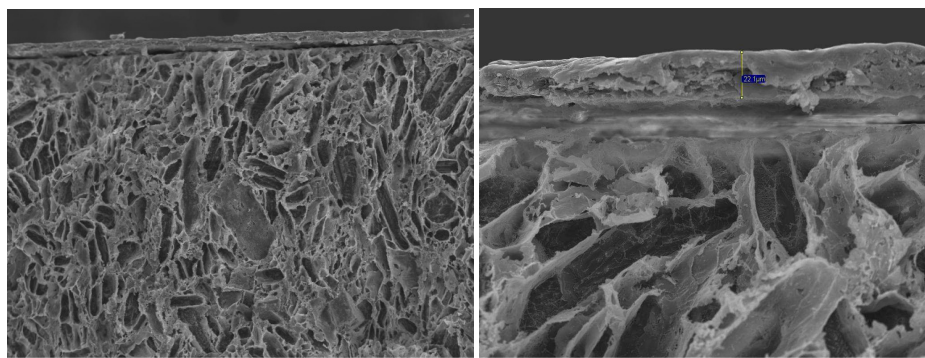


Figura 4.89. Corte trasversal de comprimidos de Cinfa x 100 y x 500 aumentos.

Este comprimido presenta lactosa monohidrato como diluyente y croscarmelosa sódica como superdisgregante como el medicamento de referencia (Neobrufen®), diferenciándose en la presencia de ácido esteárico como lubricante en lugar del estearato de magnesio que emplean la mayoría de las formulaciones. La presencia de la lactosa monohidrato junto con el ácido esteárico puede ser responsable de esta estructura porosa donde no se ve afectada la cristalinidad del ibuprofeno en la relación superficie-núcleo. Las mezclas de diluyentes como lactosa monohidrato atomizada, junto con celulosa microcristalina han demostrado poseer una elevada porosidad en el proceso de compresión y mejorar la velocidad de disolución en principios activos poco solubles (Siepmann J. y col., 2013 y Allahham A. y Stewart P., 2007).

Las características farmacotécnicas muestran comprimidos de bajo peso ($839,5 \pm 3,9$ mg) muy similares al ibuprofeno Neobrufen® ($793,8 \pm 6,9$ mg), presentando una resistencia a la fractura relativamente elevada (185,3 N) aunque presenta una rápida disgregación (3,4 min) que podemos atribuir a la presencia de croscarmelosa sódica junto con el ácido esteárico y la lactosa monohidrato. Sin embargo, los valores de velocidad de disolución a los 5 min son de solo un $43,3 \pm 10,7\%$, el valor más bajo de este grupo. Este resultado es debido a que el resto de las formulaciones de este grupo incluyen un segundo disgregante o un tensoactivo que mejora esta velocidad de disolución (Gryczke A. y col., 2011).

Kern Pharma

Esta formulación se caracterizan por presentar los picos de intensidad más característicos a ángulos 2θ de 16.6° , 20.1° , 22.3° y 25.3° , presentando un pico de intensidad máximo a ángulos 2θ de 22.3° (1506 cuentas). Sus resultados de difracción muestran claramente como esta materia prima presenta una cristalinidad elevada (pico máximo con > 1000 cuentas). Además, la presencia de un máximo a 22° indica la existencia de una orientación preferencial frente al medicamento de

referencia (Neobrufen®), máximo intensidad a 25°), como se observa en la *tabla 4.132*.

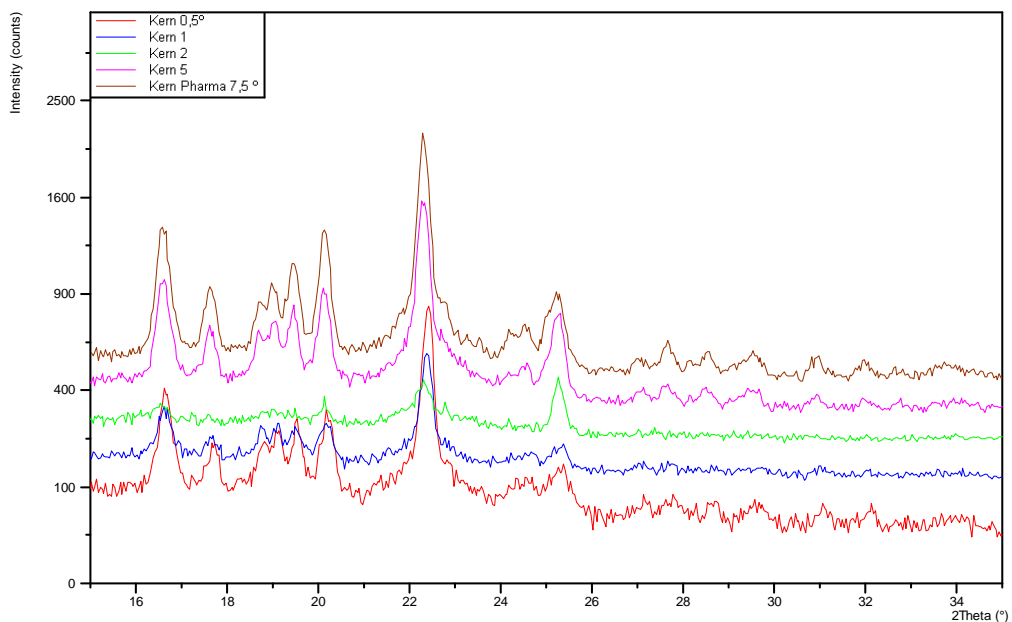


Figura 4.90. Valores de intensidad de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Kern Pharma con ángulos de penetración de 0,5, 5 y 7,5° 2θ.

Tabla 4.132. Valores de intensidad relativos de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Kern Pharma con ángulos de penetración de 0,5 y 7,5° 2θ.

KERN PHARMA	0,5	5°	7,5
22°	731,8	1122,4	1505,7
25°	66,1	364,8	343,2
28°	---	---	---

En la *tabla 4.132*, se comparan los valores de intensidad en función del ángulo de penetración, observando que a ángulos de penetración bajos 0.5°, el ibuprofeno presenta una intensidad de cristalización mucho más pequeña frente a la intensidad observada a un ángulo de penetración mayor de 7.5°. Este resultado confirma que

durante el proceso de compresión se puede producir un cambio en los cristales del ibuprofeno que se encuentran más cerca de la cubierta.

En la *figura 4.91* se observa que aunque el comprimido de Kern Pharma es un comprimido grande (peso medio de 969.7 ± 7.8 mg), presenta una estructura mucho más compacta que el comprimido de Neobrufen® (peso medio de $793,8 \pm 6,9$ mg). Además, podemos observar como la cubierta de esta formulación es elevada (54 micras), sin que influya sobre el parámetro de disgregación.

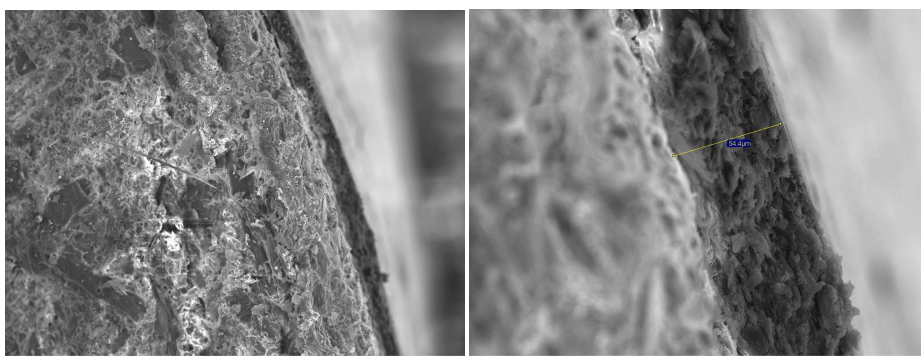


Figura 4.91. Corte transversal de comprimidos de Kern Pharma x 100 y x 500 aumentos.

Los excipientes principales en el comprimido de Kern Pharma difieren del comprimido de referencia en que se sustituye el diluyente lactosa monohidrato (Neobrufen®) por celulosa microcristalina (Kern Pharma) y cambian la croscarmelosa sódica (Neobrufen®) por un almidón pregelatinado (Kern Pharma) y además presenta un tensoactivo no iónico diferente, sustituyendo el lauril sulfato sódico (Neobrufen®) por un derivado celulósico de polioxil 40 stearato (Kern Pharma). La utilización de agentes que aumenta la humectabilidad del comprimido son importantes para mejorar la velocidad de disolución en principios activos como el ibuprofeno (El-Houssieny B. col., 2014). Además, la utilización de excipientes hidrofílicos como la celulosa microcristalina o la lactosa monohidrato pueden mejorar la humectabilidad del ibuprofeno (Talukder R. y col., 2011). Posiblemente, el cambio en el diluyente es el responsable de la mayor compactibilidad que se

observa en el corte trasversal de los comprimidos de ibuprofeno Kern Pharma (*Figuras 4.85 y 4.91* x100 aumentos).

Las características farmacotécnicas muestran que esta formulación presenta una resistencia a la fractura no muy elevada (162.4 N) y una muy rápida disgregación (3.1 min) que podemos atribuir a la presencia del tensoactivo y la croscarmelosa sódica (Gryczke A. y col., 2011 y Mehta S. y col., 2012).

En este grupo los mejores resultados de velocidad de disolución a los 5 minutos se obtienen en las formulaciones que incorporan dos disgregantes o un disgregante más un tensoactivo (formulaciones Neobrufen®, Teva y Kern Pharma).

La distinta orientación preferencial observada en el ibuprofeno en este grupo se muestra en la *figura 4.92* y está relacionada con la disposición que toman los sustituyentes en las posiciones para respecto al anillo aromático (Khodov I.A. y col., 2014).

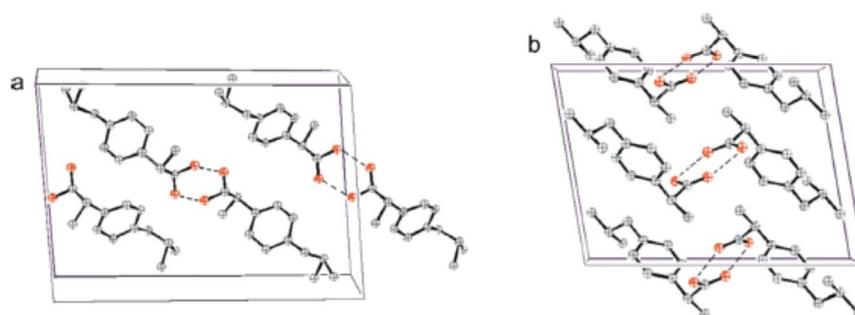


Figura 4.92. Orientaciones preferenciales según la forma cristalina I (a) o II (b) del ibuprofeno.

A pesar de la evidencia de diferentes morfologías del cristal (Rasenack N. y Muller B.B.W., 2002), solo una fase cristalina (Fase I) fue identificada hasta la reciente detección de una fase metaestable (Fase II) considerada de transición hacia el estado de equilibrio considerado como fase I (Hédoux A. y col., 2011). Estos resultados coinciden con los estudios de difracción de rayos X en los que en todas

las formulaciones comerciales estudiadas aparece únicamente el cristal monoclinico correspondiente a la fase I que es el más estable.

Grupo 2.

Este grupo lo integran las formulaciones de ibuprofeno Alter, Davur y Ratiopharm.

Alter

Como se aprecia en la *figura 4.93* y en la *tabla 4.133*, los cristales de ibuprofeno de esta formulación son muy similares a los que presenta la formulación Neobrufen®, presentando un máximo de intensidad más elevado a 25°, mientras que presenta menores intensidades relativas a ángulos 2θ de 19°, 20°, 22° y 28°. La anchura a media altura y los valores de intensidad relativa parecen indicar una cristalinidad del ibuprofeno de Alter elevada (> 1000 cuentas) cuando se compara con el Neobrufen®.

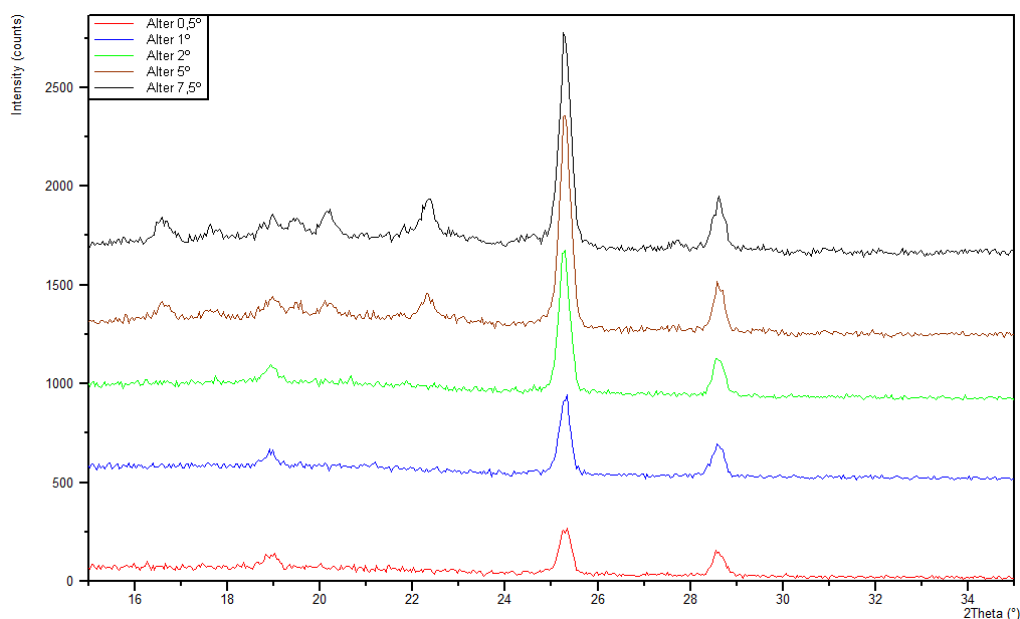


Figura 4.93. Valores de intensidad de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Alter con ángulos de penetración de 0,5, 5 y 7,5° 2θ.

Tabla 4.133. Valores de intensidad relativos de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Alter con ángulos de penetración de 0,5 y 7,5° 2θ.

ALTER	0,5°	5°	7,5°
22°	-	111,2	161,2
25°	225,2	1061,1	1057,1
28°	121,3	223,4	251,8

En la *tabla 4.133*, se comparan los valores de intensidad en función del ángulo de incidencia, observando que la intensidad de cristalización aumenta progresivamente a medida que aumenta el ángulo de incidencia (entre 0,5°-5°). Con ángulos de incidencia de 5° y 7,5° se observan valores de intensidad similares. Estos resultados indican la presencia de una compresión de los cristales de ibuprofeno que se encuentran más cerca de la superficie del comprimido.

En un corte trasversal de los comprimidos de Alter (*Figura 4.94*), se observa la presencia de la cubierta externa de 36 μm, seguida una estructura matricial sin poros, donde se aprecian fácilmente las capas producidas durante el proceso de compresión.

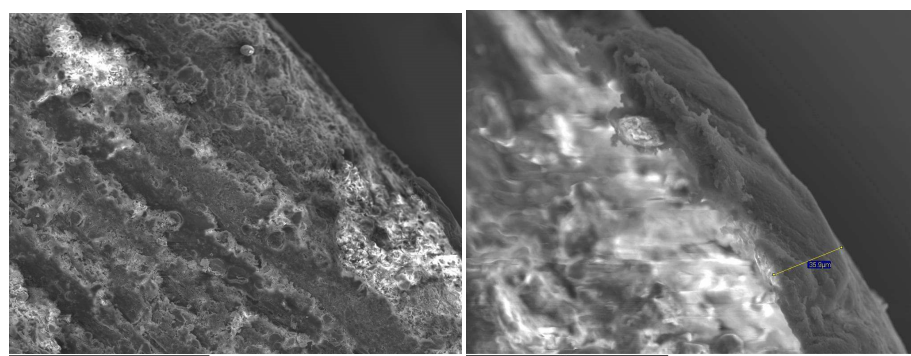


Figura 4.94. Corte trasversal de comprimidos de Alter x 100 y x 500 aumentos.

Entre las características farmacotécnicas de este comprimido destaca su elevada masa (masa media de $1012,0 \pm 6,69$ mg), presentando la mayor resistencia a la

rotura (201,4 N) y el mayor tiempo de disgregación (12,5 min) de las formulaciones estudiadas. Estas características técnicas pueden ser atribuidas a la presencia de povidona como agente aglutinante responsable del aumento en la resistencia a la rotura y del retraso en sus tiempos de disgregación. La mejora de las características de compresibilidad mediante la utilización de la povidona ha sido estudiada por distintos autores (More P. y col., 2013 y Walker G.M. y col., 2007). En la composición podemos destacar, también, la ausencia de tensoactivos y posiblemente una pequeña cantidad de carboximetil almidón de sodio como superdisgregante, obteniendo así resultados bajos de velocidad de disolución a los 5 minutos ($25,7 \pm 16,9\%$). Valor muy inferior al que presenta la formulación de referencia ($79,6 \pm 7,0\%$).

Davur

En la *figura 4.95* y en la *tabla 4.134*, se muestran los picos característicos del ibuprofeno Davur frente al ibuprofeno Neobrufen®, presentando máximos de intensidad a ángulos 2θ similares. Sin embargo, el ibuprofeno Davur presenta un máximo de difracción a ángulos 2θ 28° con valores muy superiores respecto al máximo de difracción (2θ 25°) que muestra Neobrufen®. Esto posiblemente sea debido a orientaciones preferenciales durante la recristalización del ibuprofeno Davur.

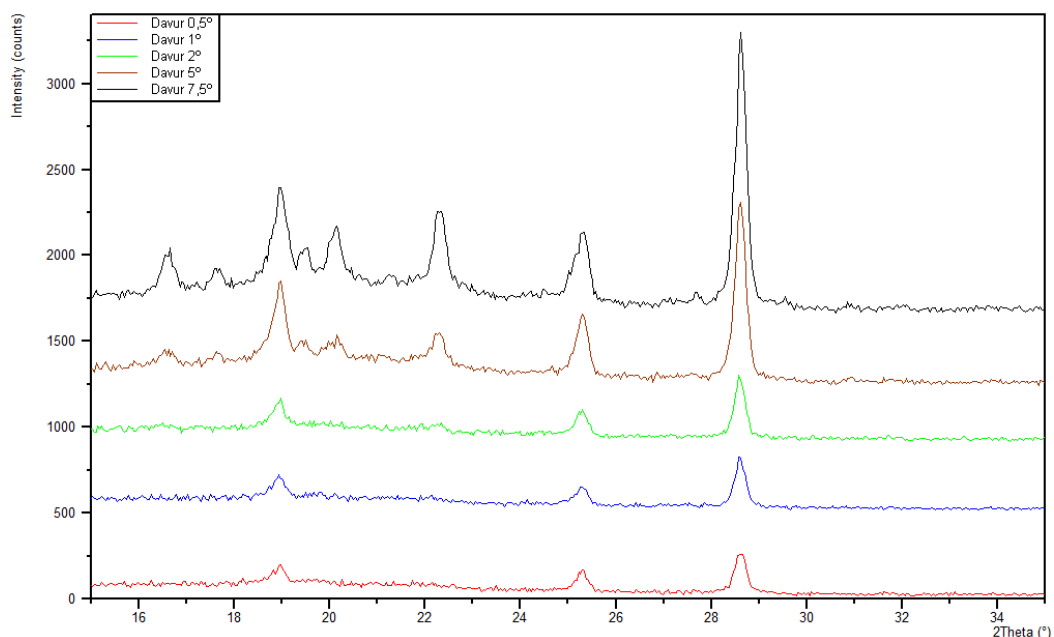


Figura 4.95. Valores de intensidad de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Davur con ángulos de penetración de 0,5, 5 y 7,5° 2θ.

Tabla 4.134. Valores de intensidad relativos de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Davur con ángulos de penetración de 0,5 y 7,5° 2θ.

DAVUR	0,5°	5°	7,5°
22°	-	165,5	410,0
25°	121,4	336,3	381,7
28°	229,7	1008,9	1545,1

En la *tabla 4.134*, se comparan los valores de intensidad en función del ángulo de incidencia, observando que del mismo modo que en la formulación de Alter, la intensidad de cristalización aumenta progresivamente a medida que aumenta el ángulo de incidencia (entre 0,5° - 7,5°). Con ángulos de incidencia de 5° se aprecian claramente los cristales de ibuprofeno pero sus valores de intensidad máxima se

alcanzan a ángulos de incidencia de $7,5^\circ$. Estos valores se relacionan con alteración en la cristalinidad del ibuprofeno durante el proceso de compresión.

En la microfotografía de los comprimidos de Davur (*Figura 4.96*), se observa en su corte trasversal la presencia de una cubierta externa de gran espesor (alrededor de $50\ \mu\text{m}$), seguida una estructura matricial con poros que podemos atribuir al tipo de lactosa empleada en esta formulación.

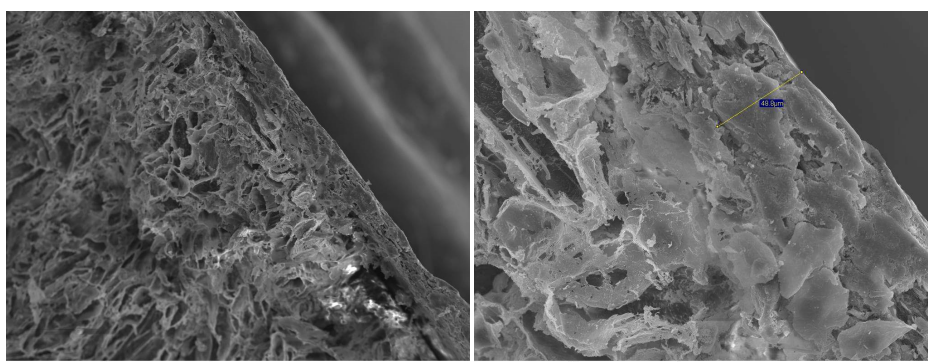


Figura 4.96. Corte trasversal de comprimidos de Davur x 100 y x 500 aumentos.

Entre las características farmacotécnicas de este comprimido destaca su gran masa (masa media de $795,2 \pm 4,5\ \text{mg}$), presentando una muy alta resistencia a la rotura ($193,8\ \text{N}$) y elevada disgregación ($9,3\ \text{min}$). Estas características técnicas pueden ser responsables de sus bajos porcentajes de disolución a los 5 minutos. La proporción de croscarmelosa sódica como superdisgregante nos permite obtener valores adecuados de velocidad de disolución a los 5 minutos presentando uno de los menores valores de las formulaciones estudiadas ($26,2 \pm 14,7\%$). Resultado muy inferior respecto a la formulación de referencia ($79,6 \pm 7,0\%$).

Ratiopharm

Los picos de difracción de rayos X, para el ibuprofeno Ratiopharm frente al ibuprofeno Neobrufen®, se muestran en la *figura 4.97* y en la *tabla 4.135*. Presentando máximos de intensidad a ángulos 2θ similares de 2θ de 18° , 20° , 22° , 25° y 28° . Sin embargo, el ibuprofeno Ratiopharm presenta un máximo de

difracción a ángulos 2θ 28° mientras que la formulación Neobrufen® presenta su máximo de difracción (2θ) a 25° . Este desplazamiento en el pico de intensidad máximo posiblemente sea debido a orientaciones preferenciales durante la recristalización del ibuprofeno Ratiopharm.

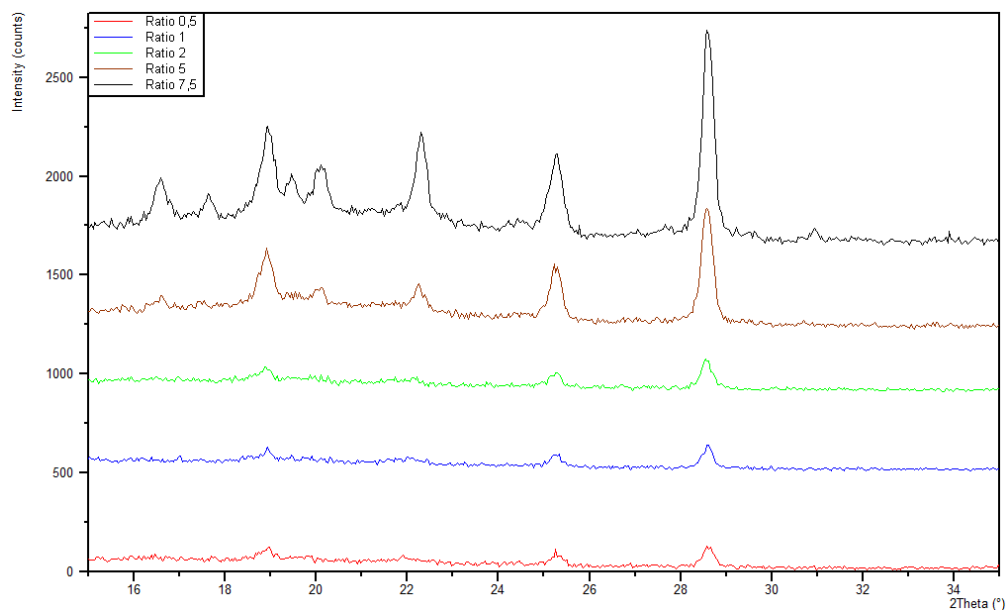


Figura 4.97. Valores de intensidad de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Ratiopharm con ángulos de penetración de $0,5$, 5 y $7,5^\circ 2\theta$.

Tabla 4.135. Valores de intensidad relativos de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Ratiopharm con ángulos de penetración de $0,5$ y $7,5^\circ 2\theta$.

RATIOPHARM	$0,5^\circ$	5°	$7,5^\circ$
22°	18,9	103,7	415,3
25°	49,3	254,4	377,9
28°	102,6	565,4	1032,1

En la *tabla 4.135*, se comparan los valores de intensidad en función del ángulo de incidencia, observando que del mismo modo que el resto de las formulaciones de

este grupo, la intensidad de cristalización aumenta progresivamente a medida que aumenta el ángulo de incidencia (entre $0,5^\circ$ - $5,0^\circ$). Con ángulos de incidencia de 5° se aprecian claramente los cristales de ibuprofeno. La diferencia en la intensidad de los picos según el ángulo de incidencia se relaciona con una modificación de la cristalinidad del ibuprofeno durante el proceso de elaboración de los comprimidos.

En la microfotografía de los comprimidos de Ratiopharm (*Figura 4.98*), se observa en su corte transversal la presencia de una cubierta externa de gran espesor (alrededor de $50 \mu\text{m}$), seguida de una estructura matricial muy uniforme, prácticamente sin poros diferenciándose claramente del resto de las formulaciones de este grupo (Davur y Alter).

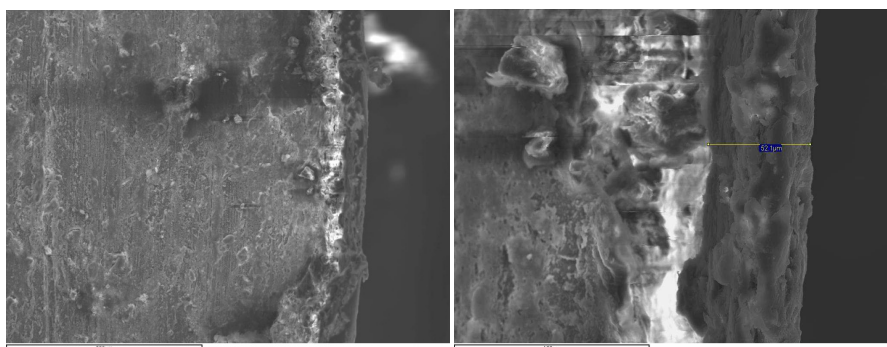


Figura 4.98. Corte transversal de comprimidos de Ratiopharm x 100 y x 500 aumentos.

Entre las características farmacotécnicas de este comprimido destaca su gran masa (masa media de $799,5 \pm 4,8 \text{ mg}$), muy similar a la formulación de Davur. Además, esta formulación presenta una alta resistencia a la rotura ($197,9 \text{ N}$) y elevada disgregación ($10,3 \text{ min}$), resultados similares a los que presentan las formulaciones de su grupo Alter y Davur. La proporción de croscarmelosa sódica empleada en la formulación como superdisgregante posiblemente no es suficiente y da como resultado los porcentajes más bajos de velocidad de disolución ($12,1 \pm 6,2\%$).

Grupo 3

Este grupo lo integran la formulación de ibuprofeno Mylan y Stada.

Mylan

Como podemos ver en la *figura 4.99* y en la *tabla 4.136*, el ibuprofeno Mylan se caracteriza por tener sus máximos de intensidad a ángulos 2θ de 16° , 19° , 20° , 22° , 25° y 28° , presentando su máximo de difracción a un ángulo 2θ de 22° . Los valores de cristalinidad de Mylan son mayores al del ibuprofeno Neobrufen®; lo que indica que el ibuprofeno Mylan es más cristalino y presenta además una orientación en sus cristales diferente.

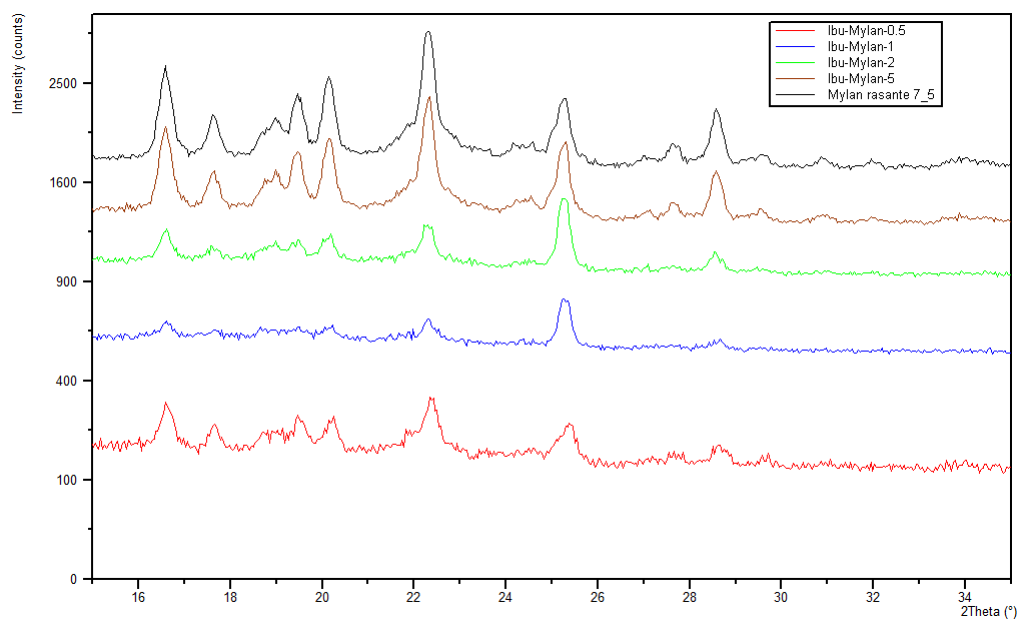


Figura 4.99. Valores de intensidad de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Mylan con ángulos de penetración de 0,5, 5 y $7,5^\circ 2\theta$.

Tabla 4.136. Valores de intensidad relativos de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Mylan con ángulos de penetración de 0,5 y 7,5° 2θ.

MYLAN	0,5°	5°	7,5°
22°	131,5	916,14	1199,0
25°	104,9	573,7	520,8
28°	44,0	335,3	473,5

Al comparar los valores de intensidad en función del ángulo de incidencia (Tabla 4.136), observamos que a ángulos de penetración bajos 0.5°, el ibuprofeno Mylan presenta una intensidad de cristalización mucho más pequeña frente a la intensidad observada a un ángulo de penetración mayor de 7°. Como podemos observar en el corte transversal de este comprimido de ibuprofeno (Figura 4.100), presenta una estructura matricial uniforme sin poros, que podemos atribuir a la presencia de povidona en la formulación. En la figura 4.100 destaca la existencia de una cubierta externa de poco espesor alrededor de 8 µm.

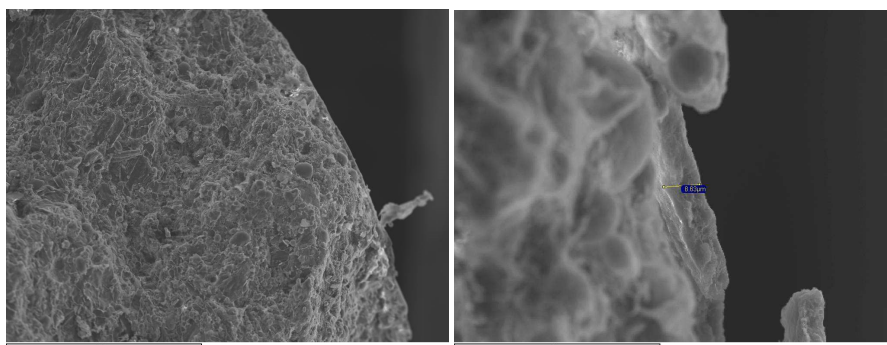


Figura 4.100. Corte trasversal de comprimidos de Mylan x 100 y x 500 aumentos.

Entre sus características farmacotécnicas Mylan destaca por su elevada masa (masa media de $1101,6 \pm 13,8$ mg), presentando una resistencia a la rotura intermedia (186,9N) y elevada disgregación (11,1 min). Mylan presenta un comprimido de mayor peso, de mayor dureza y disgregación cuando se compara con el ibuprofeno de referencia Neobrufen®. La proporción de almidón glicolato sódico como

superdisgregante es responsable de una baja velocidad de disolución a los 5 minutos con valores de $(30,1 \pm 11,9\%)$. Resultado muy inferior respecto a la formulación de referencia $(79,6 \pm 7,0\%)$.

Stada

En la *figura 4.101* y en la *tabla 4.137*, el ibuprofeno Stada se caracteriza por tener sus máximos de intensidad a ángulos 2θ de $16^\circ, 19^\circ, 20^\circ, 22^\circ, 25^\circ$ y 28° presentando su máximo de difracción a un ángulo 2θ de 22° ; datos que comparte con el ibuprofeno Mylan. La presencia del máximo de difracción 2θ de 22° en lugar de un ángulo 2θ de 25° , que presenta Neobrufen®, puede ser atribuido a la orientación preferencial que presentan las formulaciones genéricas de Mylan y Stada.

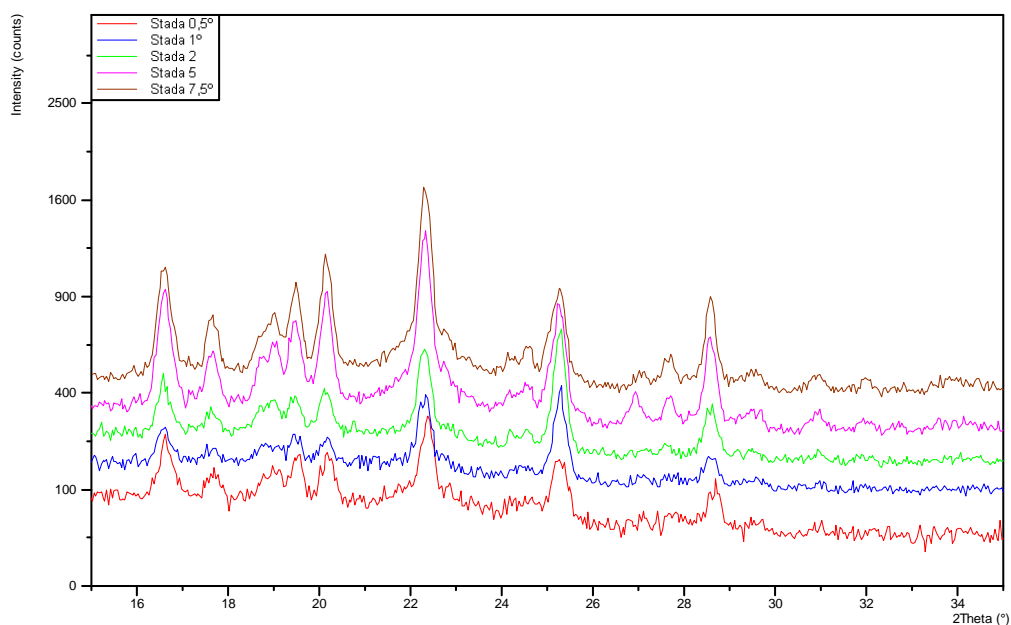


Figura 4.101. Valores de intensidad de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Stada con ángulos de penetración de 0,5, 5 y 7,5° 2θ .

Tabla 4.137: Valores de intensidad relativos de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Stada con ángulos de penetración de 0,5 y 7,5° 2θ .

STADA	0,5°	5°	7,5°
22°	215,9	920,9	1140,3
25°	107,0	508,1	447,7
28°	67,5	345,4	438,3

Cuando comparamos los valores de intensidad en función del ángulo de incidencia (Tabla 4.137), podemos observar que a ángulos de penetración bajos 0.5°, el ibuprofeno Stada presenta los menores valores de cristalinidad, aumentando estos valores a medida que aumenta el ángulo de penetración entre 0.5°-7°. En el corte transversal de este comprimido de ibuprofeno Stada (Figura 4.102) se caracteriza por presentar una estructura matricial uniforme sin poros, que podemos atribuir a la presencia de povidona en la formulación, algo que comparte con la formulación de Mylan. La formulación de Stada como podemos ver en la figura 4.102 presenta una cubierta externa de poco espesor alrededor de 7 μm ; siendo el espesor de esta cubierta el menor de todas las formulaciones estudiadas.

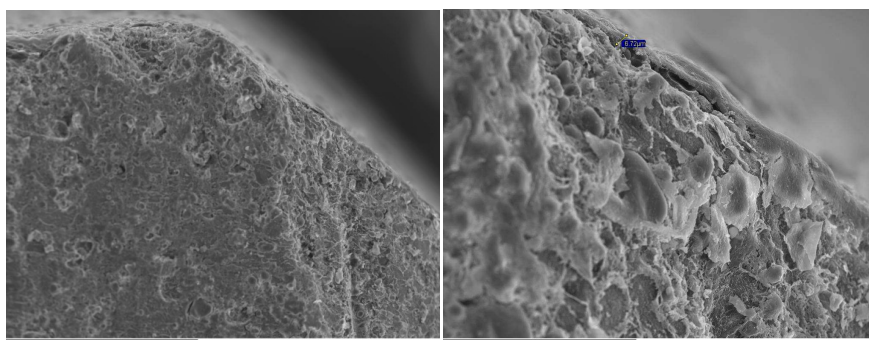


Figura 4.102. Corte trasversal de comprimidos de Stada x 100 y x 500 aumentos.

Dentro de las características farmacotécnicas en Stada cabe destacar su elevada masa (masa media de $1117,9 \pm 6.7$ mg), una resistencia a la rotura de 156,1 N y una disgregación de 7,3 min. La formulación de Stada presenta un comprimido de

mayor peso, resistencia a la fractura y disgregación cuando se compara con el ibuprofeno de referencia Neobrufen®; al igual que la formulación de Mylan. El empleo de almidón glicolato sódico en esta formulación como superdisgregante nos proporciona una baja velocidad de disolución a los 5 minutos con valores de $34.1 \pm 4,0\%$. Este resultado es similar al que presenta la formulación de Mylan, que utiliza el mismo superdisgregante. Las dos formulaciones genéricas presentan un resultado muy inferior de velocidad de disolución respecto a la formulación de referencia ($79,6 \pm 7,0\%$). Este superdisgregante se caracteriza por disminuir la resistencia, lo que posiblemente limite la cantidad de superdisgregante disminuyendo los resultados de velocidad de disolución a los 5 min (Mehta S. y col., 2012).

Grupo 4

Este grupo lo integra la formulación de Normon.

Normon

Mediante la difracción de rayos X, observamos que el ibuprofeno Normon presenta una cristalinidad muy similar al ibuprofeno Neobrufen®. El estudio de difracción muestra picos de intensidad característicos a ángulos 2θ de 18° , 22° , 25° y 28° , coincidiendo el pico máximo a ángulos 2θ de 25° para ambas formulaciones (*Figura 4.103*).

COMPARACIÓN Y CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS DE COMPRIMIDOS DE IBUPROFENOS GENERICOS

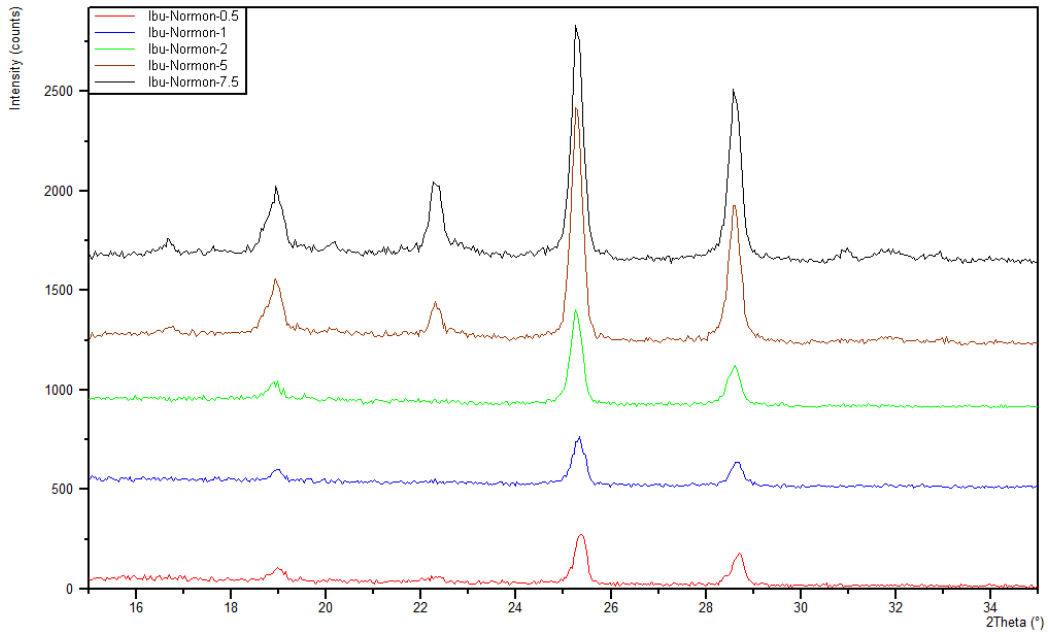


Figura 4.103. Valores de intensidad de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Normon con ángulos de penetración de 0,5, 5 y 7,5° 2θ.

Tabla 4.138. Valores de intensidad relativos de la formulación de comprimidos de ibuprofeno Normon con ángulos de penetración de 0,5 y 7,5° 2θ.

NORMON	0,5°	5°	7,5°
22°	18,0	142,4	335,0
25°	250,1	1140,4	1150,1
28°	150,0	666,4	815,4

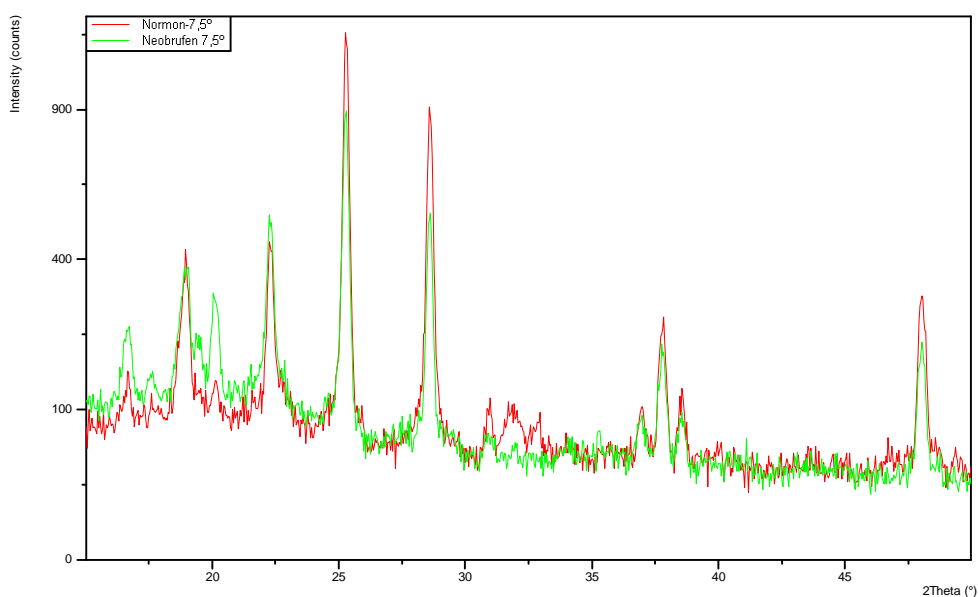


Figura 4.104. Valores de difracción del ibuprofeno Normon frente al ibuprofeno Neobrufen®.

En la *tabla 4.138*, se comparan los valores de intensidad en función del ángulo de penetración, observando que para ángulos de penetración 2θ entre 0.5° y 5° no se observa una intensidad clara en todos los picos del ibuprofeno, mientras que para ángulos de penetración 2θ entre 5° y 7.5° aparecen señales de cristalinidad para todos los picos del. Este cambio en la intensidad en los picos del ibuprofeno, posiblemente está relacionado con un incremento en la medida de la cristalinidad del ibuprofeno al superar la cubierta y a un cambio en los cristales del ibuprofeno que se encuentran más cerca de la superficie del comprimido.

En un corte transversal de los comprimidos de Normon (*Figura 4.105*), observamos una estructura matricial, donde se aprecia el espesor de la cubierta seguida de una primera capa más compacta que el interior del núcleo que podría justificar los resultados obtenidos en el estudio de penetración a los diferentes ángulos 2θ . La masa que presenta esta formulación es de las menores (peso medio de $1131,7 \pm 11,7$ mg), posiblemente relacionada con la presencia de mayor cantidad de fosfato

tricálcico y celulosa microcristalina empleados como diluyentes, siendo la única formulación que emplea fosfato tricálcico en lugar de lactosa. Este diluyente es utilizado para la elaboración de comprimidos empleando un proceso de granulación por vía húmeda en lecho fluido (Rajniak F. y col., 2009). En la *figura 4.105* con una sonda de análisis atómico, es posible observar la presencia de fósforo y calcio en el interior del comprimido, mientras que la presencia de titanio facilita la medida del espesor de la cubierta con valores de $22,5\ \mu\text{m}$ (*Figura 4.105*).

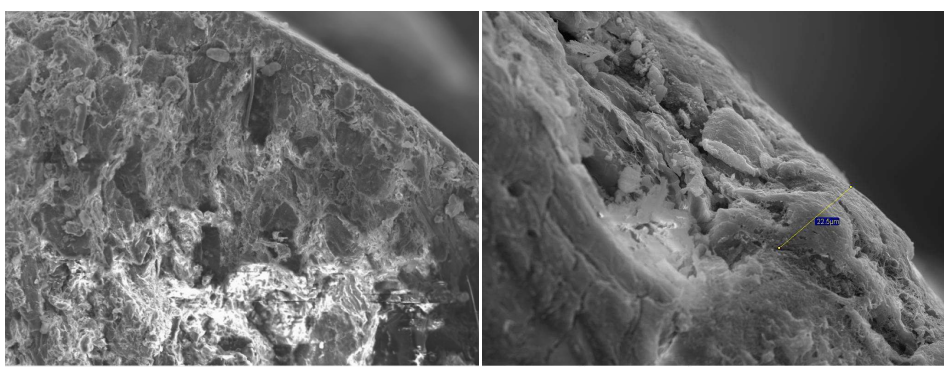


Figura 4.105. Corte trasversal de comprimidos de Normon x 100 y x 500 aumentos.

La rápida velocidad de disgregación de 3,1 min puede ser atribuida a la presencia de un porcentaje elevado de superdisgregante como la croscarmelosa sódica en esta formulación (Gryczke A. y col., 2011 y Mehta S. y col., 2012). Esta elevada disgregación junto con su baja resistencia a la rotura (138,3 N) permite obtener comprimidos con unos buenos resultados de disolución a los 5 minutos ($62,9 \pm 10,1\%$).

D. DISCUSIÓN

El ibuprofeno es un fármaco clase II de baja solubilidad y baja permeabilidad. En los comprimidos de ibuprofeno los cambios producidos en la materia prima o en la composición de los excipientes pueden modificar su biodisponibilidad. Además, los procesos de fabricación; mezcla, granulación, compresión o recubrimiento

pueden alterar la cristalinidad de la materia prima modificando su velocidad de disolución.

En el año 2011 los envases de ibuprofeno 600 mg 40 comprimidos presentaban un precio PVP IVA de 3,48 €. En el plazo de 4 años el precio disminuye hasta 1,97 €. El descenso en los precios y la mayor competencia del mercado obliga a los laboratorios a buscar materias primas más baratas y a implantar procesos de fabricación de alta producción (mayor nº comprimidos/hora). Sin embargo, estos recursos en la fabricación modifican parámetros farmacotécnicos que pueden influir sobre la velocidad de disolución. Estos cambios podrían afectar a distintos parámetros de biodisponibilidad como el T_{max} que pueden tener un gran interés en fármacos analgésicos o antiinflamatorios como es el caso del ibuprofeno.

La relación de materia prima más los excipientes empleados en la elaboración de estas formulaciones tienen una gran influencia en las características farmacotécnicas de las formulaciones de ibuprofeno 600 mg. En el mercado español además, de los comprimidos de referencia Neobrufen®, existen dos grandes grupos de formulaciones genéricas de ibuprofeno.

Comprimidos de Referencia. Son comprimidos pequeños (0,791 mg), con baja resistencia a la rotura (121,8N), rápida disgregación (<6 min) y elevada velocidad de disolución (>60 % 5 min). Presentan baja cantidad de excipientes entre los que destacan los diluyentes, lactosa monohidrato y celulosa microcristalina; el superdisgregante, croscarmelosa sódica y un tensoactivo, lauril sulfato sódico.

Comprimidos de elevado tamaño. Son formulaciones con una elevada cantidad de excipientes que condiciona valores elevados de masa (994-1137 mg), generalmente estas formulaciones se caracterizan por presentar una resistencia a la rotura variable (138.3-201.4 N), pero superior a la que presenta el fármaco de referencia. Los valores elevados de peso se relacionan con la presencia en la formulación de un proceso de granulación con povidona.

Comprimidos de pequeño tamaño. Son formulaciones con una pequeña cantidad de excipientes que condiciona menores valores de de masa (773-839 mg).y una resistencia a la rotura elevada con más de 175 N. Caracterizándose muchas de estas formulaciones por presentar un proceso de granulación con hipromelosa

De acuerdo a la farmacopea norteamericana (USP 38/NF 32, 2014) los comprimidos de ibuprofeno deben liberar al menos el 80% de su contenido en 60 minutos. Todas las formulaciones de ibuprofeno genéricas estudiadas cumplen este requisito, disolviendo más del 80% en menos de 20 min.

Gracias al ensayo de velocidad de disolución podemos no sólo controlar la calidad del producto terminado, sino también el estudio de la cinética de liberación del fármaco, lo que nos permite conocer la posible velocidad de absorción *in vivo* puesto que el ibuprofeno es un fármaco de clase II en la clasificación biofarmacéutica (es decir, su absorción está limitada por su velocidad de disolución). Los resultados en el caso del Neobrufen® están alrededor del 60-80% de liberación del principio activo a los 5 minutos de comenzar el ensayo. Muchas de las demás marcas de genéricos estudiadas de ibuprofeno 600 mg liberan de forma más lenta respecto al fármaco de referencia. Sólo los genéricos Kern Pharma, Apotex y Normon, liberan de forma similar al Neobrufen®. La presencia de excipientes que mejoran la velocidad de disolución del ibuprofeno son el lauril sulfato sódico (Neobrufen®), el polioxil 40 estearato (Kern Pharma) o fosfato tricálcico (Normon) unido a una rápida disgregación permiten obtener formulaciones con rápidos porcentajes de disolución. Formulaciones genéricas como Ratiopharm, Mylan y Cinfa se caracterizan por presentar un retraso en sus porcentajes disueltos a los 5 min, necesitando 15 min para alcanzar porcentajes de disolución superiores al 80%. Estos resultados podrían ser explicados por la ausencia en estas formulaciones de excipientes que incrementen la velocidad de disolución del ibuprofeno junto con tiempos de disgregación lentos (> 7 min) en varias de estas formulaciones (Ratiopharm y Mylan). Finalmente, indicar que existen formulaciones genéricas como Davur y Alter en las que sus bajos valores

de disolución a los 5 minutos son atribuidos más a problemas de su elevada resistencia a la fractura (193.8-201.4 N respectivamente).

Cuando se comparan distintos parámetros estudiados con las ventas de las distintas formulaciones observamos:

En el estudio entre la disgregación frente al peso podemos ver que existen dos grupos de formulaciones según su peso. Observando que formulaciones con pesos pequeño tiene más facilidad a presentar tiempos de disgregación bajos.

Al relacionar la disgregación con respecto a la resistencia a la fractura obtenemos que todas las formulaciones de ibuprofeno presenten resistencias a la fractura elevadas 135-200 N. Una adecuada composición de diluyentes y disgregantes permite obtener buenos tiempos de disgregación.

Al relacionar el porcentaje disuelto a los 5 minutos con respecto al tiempo de disgregación entre las distintas formulaciones de ibuprofeno es posible observar una relación lineal entre ambos parámetros. Es necesario tiempos de disgregación < 7 min para poder obtener buenos tiempos de disolución a los 5 min.

Cuando se relacionan los porcentajes de ventas frente a la disgregación vemos una linealidad en estos parámetros. Las formulaciones con mayores porcentajes de ventas tienen tiempos de disgregación bajos.

Cuando se relacionan los porcentajes de ventas con el porcentaje disuelto a los 5 min., observamos como las formulaciones con bajos porcentajes de disolución presentan los menores porcentajes de ventas.

La resistencia a la fractura de los comprimidos afecta a su disgregación y velocidad de disolución. A mayor resistencia a la fractura se obtiene un retraso en la disgregación y velocidad de disolución.

En los estudios de caracterización mediante microscopia electrónica de barrido (SEM) y difracción de rayos X, es posible agrupar las distintas formulaciones estudiadas en cuatro grupos según las características que presenta el ibuprofeno.

Grupo 1: El ibuprofeno de todas las formulaciones de este grupo se caracteriza por presentar diferentes orientaciones preferenciales, siendo la formulación genérica Cinfa la que presenta mayores cambios de orientación en la cristalinidad. Las materias primas de este grupo se caracterizan por presentar una baja cristalinidad en todas las formulaciones excepto en Kern Pharma. En los estudios con distintos ángulos de incidencia, todas las formulaciones presentan señales propias del ibuprofeno desde los ángulos más pequeños 0.5° . Estas buenas señales a ángulos bajos están relacionadas con la presencia de excipientes como la lactosa monohidrato o el almidón pregelatinizado que se obtienen por atomización, posiblemente estos excipientes, producen una amorfización parcial del ibuprofeno a la vez que protegen a esta materia prima de su de su fusión por la temperatura durante el proceso de compresión (*Figura 4.106* y *Figura 4.107*). La amorfización parcial de principios activos por el empleo de diluyentes hidrofílicos y el aumento de su velocidad de disolución ha sido explicado por otros autores (Mallick S. y col., 2008 y Mallick S. y col., 2013).

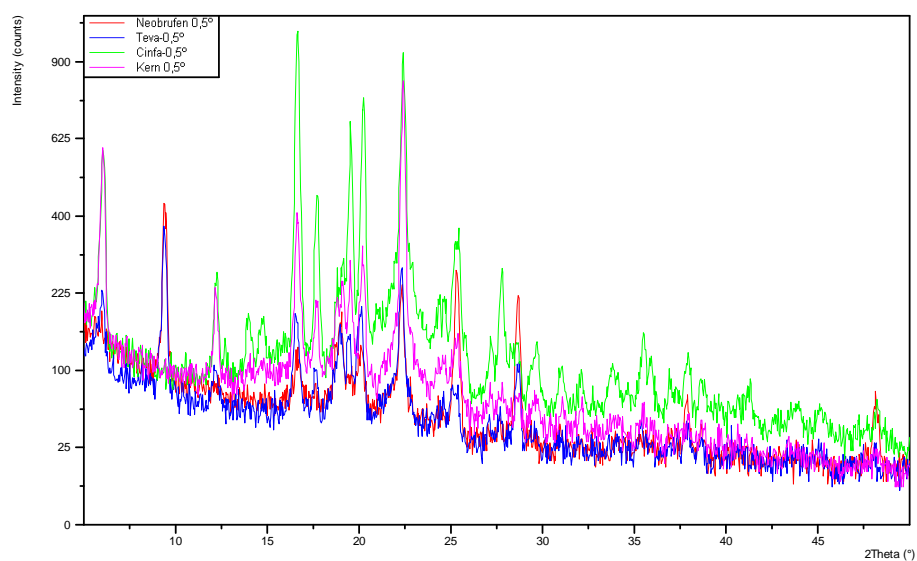


Figura 4.106. Difracción de rayos X con un ángulo de incidencia de 0,5° de las formulaciones genéricas Neobrufen®, Teva, Cinfa y Kern Pharma.

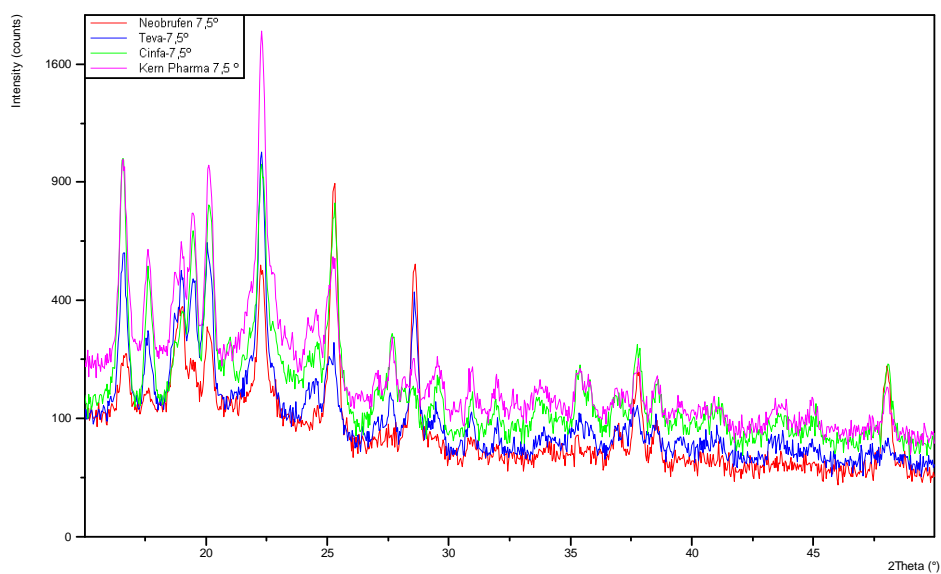


Figura 4.107. Difracción de rayos X con un ángulo de incidencia de 7,5° de las formulaciones genéricas Neobrufen®, Teva, Cinfa y Kern Pharma.

Las cubiertas de hidroxipropilmetilcelulosa de estas formulaciones presentan distintos valores de espesor (entre 14 y 50 micras), caracterizándose por no influir ni en la disgregación, ni en la velocidad de disolución del ibuprofeno.

Los comprimidos de estos genéricos presentan un tamaño pequeño que permite incorporar sólo una pequeña cantidad de excipientes. Los disgregantes de estas formulaciones como la croscarmelosa sódica o el almidón pregelatinizado, junto con la presencia de tensoactivos (lauril sulfato sódico), han mostrado ser adecuados en la disolución de nuestro principio activo, presentando velocidades de disolución elevadas (> 40%) a tiempos cortos 5 minutos. Estos excipientes provocan una rápida dispersión del ibuprofeno en el medio de disolución favoreciendo el aumento en la velocidad de disolución (Allahham A. y Stewart P., 2007 y Gryczke A. y col., 2011).

Grupo 2: El ibuprofeno de estas formulaciones presentan un hábito cristalino diferente al del grupo anterior, presentando sus máximos de intensidad relativa a 25° (Alter) y 28° (Davur y Ratiopharm), y unos valores de cristalinidad más elevados (*Figura 4.108*).

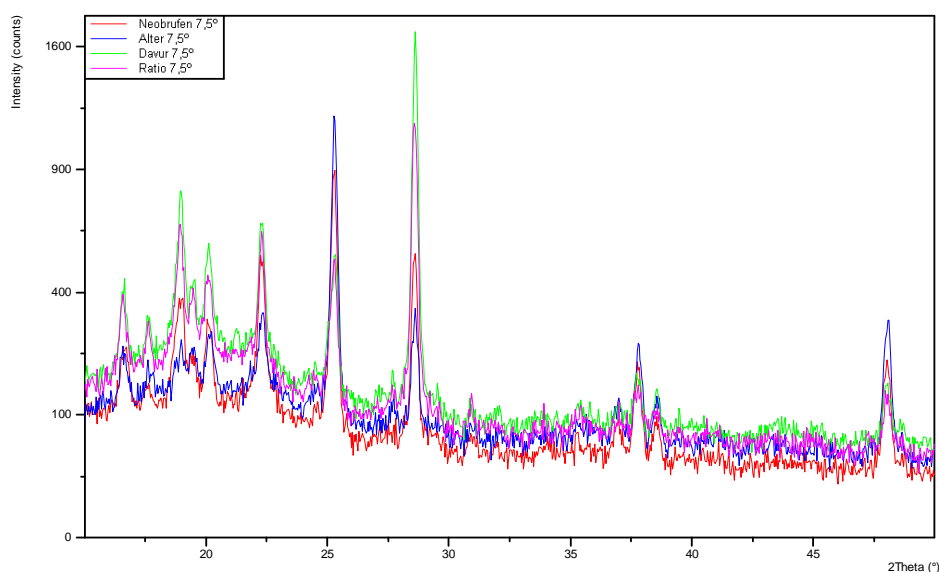


Figura 4.108. Difracción de rayos X con un ángulo de incidencia de 7.5° de las formulaciones genéricas Alter, Davur y Ratiopharm frente a la formulación Neobrufen®.

En los estudios con distintos ángulos de incidencia, la cristalinidad del ibuprofeno es clara con una alta penetración en torno a ángulos de incidencia de 5° , careciendo de una señal clara de cristalinidad con ángulos de penetración más bajos $0,5-5^\circ$. Posiblemente, el ibuprofeno en las primeras capas del comprimido se vea afectado por la temperatura generada durante el proceso de compresión (Figura 4.109). Una amorfización parcial en función del grado de penetración ya ha sido observada empleando técnicas de incidencia rasante previamente en comprimidos de teofilina (Koradia V. y col., 2012).

Las formulaciones de este grupo presentan cubiertas similares a las del grupo 1 con valores entre 35-55 micras, lo que nos confirma que la cubierta no influye sobre la señal del ibuprofeno.

Los excipientes de estas formulaciones destacan por presentar problemas en la disgregación cuando se comparan con las formulaciones del grupo 1. Posiblemente, la presencia de povidona en la formulación de Alter junto con almidón glicolato sódico como superdisgregante, son responsables de su baja velocidad de disolución

25,6 ± 4,35%. Mientras, que las formulaciones de Davur y Ratiopharm posiblemente, disminuyen la proporción de croscarmelosa sódica al incorporar un segundo disgregante; almidón de maíz en el caso de Ratiopharm y almidón pregelatinizado en el caso de Davur. Estas combinaciones de disgregantes junto con la alta cristalinidad del ibuprofeno utilizada en estas formulaciones no dan buenos resultados y posiblemente sean los responsables de su baja velocidad de disolución (< 30%) a tiempos cortos (5 minutos).

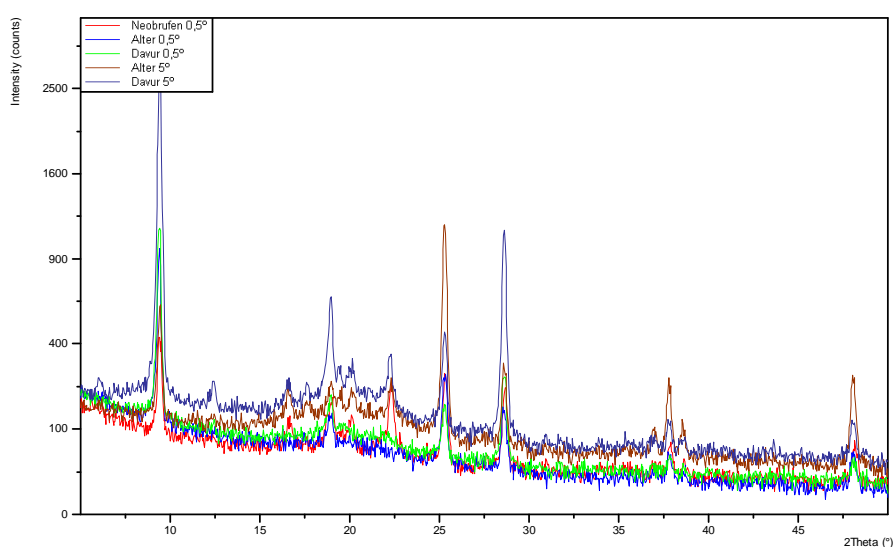


Figura 4.109. Difracción de rayos X con un ángulo de incidencia de 0,5° y 5 ° de las formulaciones genéricas Alter y Davur frente a la formulación Neobrufen® a 0,5°.

Grupo 3: El ibuprofeno de las formulaciones de este grupo se caracteriza por presentar un hábito cristalino similar al del grupo 1, con intensidades relativas máximas de 22°, pero con valores de cristalinidad relativa más elevados, que se aprecian claramente en sus valores de intensidad a 7,5° de incidencia frente a la formulación de referencia Neobrufen® (figura 4.110). En los estudios con distintos ángulos de incidencia, todas las formulaciones presentan señales propias del ibuprofeno desde los ángulos más pequeños 0,5°. Estas señales posiblemente están relacionadas con un proceso de granulación con povidona que protege los cristales de ibuprofeno en la superficie del comprimido de su fusión por la temperatura

durante el proceso de compresión, mejorando sus características de compresibilidad (More P. y col., 2013 y Walker G.M. y col., 2007) (*Figura 4.110*).

Las cubiertas de hidroxipropilmetilcelulosa de estas formulaciones presentan los valores de espesor de cubierta más bajos de todas las formulaciones de genéricos estudiadas (entre 5-10 micras), este proceso de recubrimiento posiblemente ayude a secar el comprimido, que contiene un granulado de ibuprofeno con povidona en estas formulaciones. No influyendo estas pequeñas cubiertas ni en la disgregación, ni en la velocidad de disolución. (<35% a los 5 minutos).

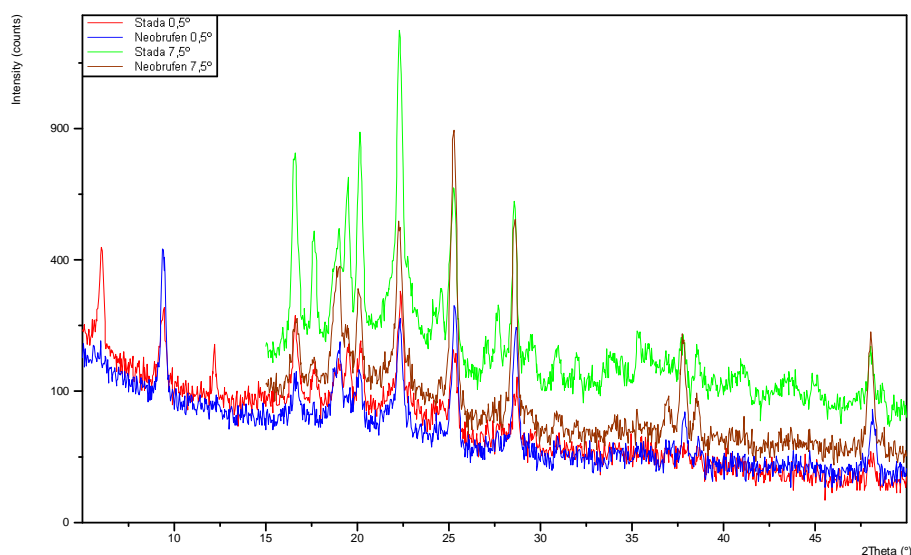


Figura 4.110. Difracción de rayos X con un ángulo de incidencia máxima a 22° y con señales característica de ibuprofeno a 0,5° y 7,5° de las formulaciones genéricas Stada frente a la formulación de referencia Neobrufen®.

El gran tamaño de los comprimidos de este grupo y la presencia de povidona como agente aglutinante hace que se observen los cristales de ibuprofeno desde los ángulos menores (*Figura 4.110*).

La elevada cristalinidad del ibuprofeno en las formulaciones de este grupo, la utilización de un proceso de granulación y una mala elección en el porcentaje de

disgregantes posiblemente son los responsables de la lenta disgregación y velocidad de disolución de estas formulaciones en comparación con el resto.

Grupo 4: El único representante de este grupo es el ibuprofeno Normon. Sus cristales de ibuprofeno presentan un menor número de picos de cristalinidad (18, 22, 25 y 28°), aunque presenta el mismo máximo de cristalinidad a 25° lo que nos hace considerar que presenta el mismo hábito que el fármaco de referencia, aunque con una mayor cristalinidad relativa.

En los estudios con distintos ángulos de incidencia se aprecia una disminución en los picos característicos de cristalinidad del ibuprofeno entre 16°-22° con ángulos de penetración bajos (0.5, 1 y 2°), mientras que una señal clara para estos picos es observada a ángulos elevados 5 y 7.5°. Esta diferencia en la cristalinidad entre la superficie y el interior del comprimido podrían ser atribuidos a la utilización de fosfato tricálcico como diluyente. Estos diluyentes son utilizados en procesos de granulación por vía húmeda en lecho fluido (Rajniak F. y col., 2009). Los diluyentes del tipo fosfato no protege al ibuprofeno que se encuentra en las capas más superficiales frente a su fusión por la temperatura producida durante el proceso de compresión (ver *figura 4.111*).

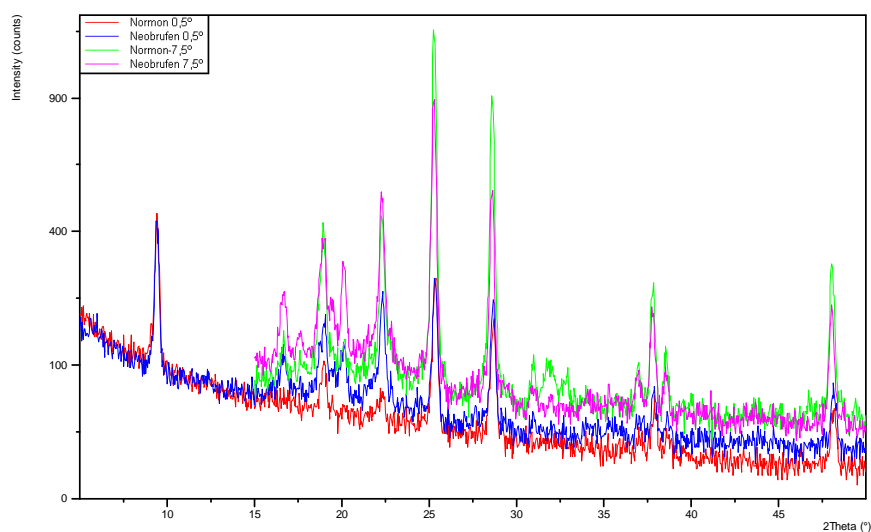


Figura 4.111. La influencia del fosfato tricálcico sobre la intensidad de la señal que presenta el ibuprofeno con distintos ángulos de penetración 0,5 y 7,5 (Neobrufen® frente a Normon).

La cubierta de esta formulación presenta un espesor de 22 micrómetros, por lo que podemos considerarla como una cubierta de espesor medio similar al de otras formulaciones genéricas del *Grupo 1* (Cinfa).

La presencia de povidona como agente aglutinante posiblemente sea la responsable del elevado tamaño de este comprimido (1131,7 mg). La utilización de fosfato tricálcico como diluyente, crospovidona como disgregante y la selección de una baja resistencia a la rotura sea la combinación adecuada para obtener unos buenos porcentajes de disolución a los 5 minutos ($66,8 \pm 8,3\%$).

5. CONCLUSIONES.

5. CONCLUSIONES

1. Del estudio de los excipientes presentes en las formulaciones genéricas de ibuprofeno, observamos que la mayoría de los comprimidos se obtienen por un proceso de granulación por vía húmeda con celulosa microcristalina como diluyente mayoritario, más un segundo diluyente. Es conveniente emplear como disgregante la croscarmelosa sódica, junto con un segundo disgregante como el almidón de maíz.
2. Los resultados del estudio de estabilidad realizado demuestran que las formulaciones de ibuprofeno no presentan modificaciones significativas en sus parámetros farmacotécnicos durante su periodo de vida comercial por lo que son formulaciones estables.
3. Los comprimidos de ibuprofeno se caracterizan por ser de elevado tamaño y peso, presentar una elevada resistencia a la fractura entre 135 y 200 N y una rápida disgregación entre 2 y 12 min.
4. Tanto el medicamento de referencia Neobrufen®, como todas las formulaciones genéricas de ibuprofeno 600 mg comprimidos, cumplen con las especificaciones marcadas por las distintas farmacopeas disolviendo más del 80% en menos de 60 min.
5. Las trece formulaciones estudiadas se pueden clasificar en dos grupos: formulaciones con porcentajes de disolución de más del 40% a los 5 minutos (Neobrufen®, Kern Pharma, Teva, Cinfa, Normon, Pensa, Bexal y Apotex) y formulaciones con porcentajes de disolución inferiores al 40% a los 5 minutos (Ratiopharm, Davur, Alter, Stada y Mylan).
6. Todas las formulaciones que presentan porcentajes elevados de disolución a los 5 minutos poseen tiempos de disgregación menores de 7 minutos.

7. La rapidez de disgregación y de disolución son características farmacotécnicas muy importantes en la calidad de comprimidos de ibuprofeno que se relacionan con el éxito de ventas del medicamento.

8. La disgregación y velocidad de disolución está condicionada por los valores de resistencia a la fractura. Valores elevados de resistencia a la fractura retrasan la disgregación y disolución.

9. Mediante los estudios de difracción de rayos X determinamos que todas las formulaciones se ajustan al patrón de ibuprofeno con una estructura de cristal monoclinico, sin la presencia de formas polimorfas pero con distintas orientaciones preferenciales.

10. El porcentaje de cristalinidad en las formulaciones genéricas de ibuprofeno es diferente según la formulación. La cristalinidad relativa más baja la presenta el genérico Cinfa, siendo muy similar a la del fármaco de referencia; mientras que un aumento importante en la cristalinidad se puede observar en genéricos como Davur y Kern Pharma.

6. RESUMEN EN INGLÉS.

6. RESUMEN

PHARMACEUTICAL CHARACTERISTICS AND COMPARISON OF IBUPROFEN GENERIC TABLET FORMULATIONS

A. INTRODUCTION

The framework for our research focuses on the pharmacotechnical characteristics of ibuprofen 600 mg coated tablets of the Spanish market.

In Spain ibuprofen is probably the second drug most used after omeprazole. At 2015 there are about 284 different registered ibuprofen formulations in Spain (AEMPS, 2015). During the last five years the price of this drug has been reduced in about a third.

The tableting of ibuprofen is difficult due to the low melting point of racemic ibuprofen (75°C). Moreover, in Spain the dose more frequently used is the 600 mg. In order to avoid degradation of ibuprofen different excipients has to be used and some cautions has to be taking in consideration during both the drying and the tableting processes to avoid ibuprofen degradation by heat.

One important question to be solved is related to the quality of the marketed ibuprofen tablet formulations. What is the quality of the drug formulations already in the market? Quite similar are these formulations?

B. OBJECTIVES

The main objective of this work is to study and to compare the twelve more frequently used ibuprofen tablets formulations of the Spanish market.

C. METHODOLOGY AND SOURCES

Sales data reported by IMS Health at 2011 for the ibuprofen 600 mg coated tablets were used to select the formulations to study. In Spain the reference formulation is

Neobrufen® and the following eleven generic formulations were chosen: Kern, Cinfa, Pensa, Normon, Teva, Ratiopharm, Mylan, Stada, Bexal, Alter and Davur. Samples were bought at local pharmacist of Madrid (Spain).

Drug composition of each formulation was obtained through the public data available by AEMPS (web CIMA).

The following pharmacotechnical characteristics were evaluated according to the USP and European Pharmacopoeia methodology:

- Weight
- Dimensions
- Hardness
- Disintegration
- Drug dissolution profile
- Stability during two years.
- XRay diffractometry
- Scanning electronic microscopy

D. RESULTS

Main results are summarized on table *D.1*.

The dissolution profile was evaluated at 7.2 pH according to the USP methodology for ibuprofen tablets. In order to compare the results of the different formulation the amount of ibuprofen, as percentage, released at 5 minutes was used as dissolution parameter related to the dissolution characteristic of the formulation and is reported at table D.1 as $Q_{dissolved}$ (percentage).

The possible statistic relationship between the different parameters evaluated was tested and the following significant effects were observed:

- 1.- Dissolution is related to disintegration. The slower the disintegration the slower the dissolution of the ibuprofen obtained from the tablet.
- 2.- Disintegration and drug dissolution are not related to the final weight of the tablet.
- 3.- Disintegration and drug dissolution are related to the hardness of the tablet. The higher the hardness, the slower the disintegration obtained. Similarly, the higher the hardness, the slower the dissolution obtained from the tablet.
- 4.- Sales are related to disintegration and dissolution of the tablets. Faster disintegration and dissolution rates are related to more sales of the formulation. It seems that the consumers could detect faster disintegration and dissolution with a lower onset of analgesic effect.

Table D.1. Results obtained for the different studied ibuprofen formulations.

Formulation	Sales (percentage)	Disintegration (minutes)	Qdissolved (percentage)	Weight (mg)	Hardness (Newtons)
Neobrufen®	12.3	5.1	79.6	794	118.6
Kern Pharma	24.25	3.1	68.5	969	162.4
Cinfa	15	3.4	43.3	839	185.3
Teva	9.7	6.5	76.2	778	138.9
Davur	1.17	9.3	26.2	795	193.8
Normon	7.32	3.1	62.9	1132	138.3
Ratiopharm	5.84	10.3	12.1	799	197.9
Mylan	4.8	11.1	30.1	1102	186.9
Alter	2.76	12.5	25.7	1116	201.4
Stada	2.77	7.3	34.1	1118	156.1
Pensa	9.13	5.3	40.1	786	178.3
Bexal	2.49	4	70.1	773	143.3

E. CONCLUSIONS

1. Excipients described for the different studied formulations are characteristics of wet granulation processes. The most frequently used diluent of these formulations is microcrystalline cellulose although a second diluent is also generally added. As key disintegrant agent sodium croscarmellose is the most frequently agent although another disintegrant such as corn starch is also added.
2. Not significant differences on the evaluated pharmacotechnical data were observed during the two year duration study. Therefore, it was concluded that the studied formulations are stable.
3. Marketed ibuprofen 600 mg formulations are big and heavy weight tablets with a high hardness between 135 and 200 N. All tested formulations show a disintegration time between 2 and 12 minutes.
4. Not any of the pharmacotechnical characteristics studied on this work was out of pharmacopoeia specifications.
5. Drug dissolution was different depending on the formulation. The fastest one was the reference formulation of Neobrufen®, followed (in order from faster to slower): Teva, Bexal, Kern Pharma, Normon, Cinfa, Pensa, Stada, Mylan, Davur, Alter and Ratiopharm.
6. Drug dissolution is related to disintegration. A disintegration time faster than 7 minutes is recommended.
7. Sales are related to disintegration and dissolution. The faster disintegration and dissolution characteristics the higher the sales are obtained.
8. Disintegration and dissolution depends on hardness. The higher the hardness of the tablet the slower the disintegration and dissolution is obtained.
9. Xray diffractometer studies of formulations report that ibuprofen crystal is a monoclinic structure without polymorphism.

10. Crystallinity depends on drug formulation. The slowest one was Cinfa quite similar to the reference one Neobrufen®. Others formulations such as Davur and Kern Pharma show a high crystallinity characteristic.

7. BIBLIOGRAFÍA.

7. BIBLIOGRAFÍA

Abbaspour, M. R., Sadeghi, F., Garekani, H. A., 2008. Design and study of ibuprofen disintegrating sustained-release tablets comprising coated pellets Original Research Article. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 68 (3), 747-759.

Abdelbary, G., Makhlouf, A., 2014. Adoption of polymeric micelles to enhance the oral bioavailability of dexibuprofen: formulation, *in-vitro* evaluation and *in-vivo* pharmacokinetic study in healthy human volunteers. *Pharmaceutical Development and Technology*. 19 (6):717-27.

Abed, K. K., Hussein, A. A., Ghareeb, M. M., Abdulrasool, A. A., 2010. Formulation and optimization of orodispersible tablets of diazepam. *AAPS PharmSciTech*. 11 (1): 356-61.

AEMPS, 2015. www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.

Ali, M. T., Fule, R., Sav, A., Amin, P., 2013. Porous starch: a novel carrier for solubility enhancement of carbamazepine. *AAPS PharmSciTech*. 14 (3), 919-26.

Allahham, A., Stewart, P. J., 2007. Enhancement of the dissolution of indomethacin in interactive mixtures using added fine lactose *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 67, 732–742.

Aoshima, H., Miyagisnima, A., Nozawa, Y., Sadzuka, Y., Sonobe, T., 2005. Glycerin fatty acid esters as a new lubricant of tablets Original Research Article. *International Journal of Pharmaceutics*. 293 (1–2), 25-34.

Aulton, M. E., 2002. 2ª edición. *Pharmaceutics: The science of dosage form design*. Churchill Livingstone. London.

Bajdik, J., Baki, G., Szent-Királyi, Z., Knop, K., Kleinebudde, P., Pintye-Hódi, K., 2008. Evaluation of the composition of the binder bridges in matrix granules

prepared with a small-scale high-shear granulator. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 4; 48 (3), 694-701.

Bajerski, L., Rossi, R. C., Dias, C. L., Bergold, A. M., Fröhlich, P. E., 2010. Development and validation of a discriminating in vitro dissolution method for a poorly soluble drug, olmesartan medoxomil: comparison between commercial tablets. *AAPS Pharm Sci Tech*. 11 (2), 637-44.

Bilgili, E., Li, M., Afolabi, A., 2015. Is the combination of cellulosic polymers and anionic surfactants a good strategy for ensuring physical stability of BCS Class II drug nanosuspensions?. *Pharmaceutical Development and Technology*. 16:1-12

Bushra, R., Shoaib, M. H., Aslam, N., Hashmat, D., Ur-Rehman, M., 2008. Formulation development and optimization of Ibuprofen tablets by direct compression method. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 21 (2), 113-20.

Catálogo de especialidades farmacéuticas, 2015. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Madrid.

Chang, C. K., Alvarez-Nunez, F. A., Rinella, J. V., Magnusson, L. E., Sueda, K., 2008. Roller compaction, granulation and capsule product dissolution of drug formulations containing a lactose or mannitol filler, starch, and talc. *AAPS PharmSciTech*. 9 (2), 597-604.

Chen, M. L., Straughn, A. B., Sadrieh, N., Meyer, M., Faustino, P. J., Ciavarella, A. B., Meibohm, B., Yates, C. R., Hussain, A. S., 2007. A modern view of excipient effects on bioequivalence: case study of sorbitol. *Pharmaceutical Research* .24 (1), 73-80.

Chevalier, E., Viana, M., Artaud, A., Chomette, L., Haddouchi, S., Devidts, G., Chulia, D., 2009. Comparison of three dissolution apparatuses for testing calcium phosphate pellets used as ibuprofen delivery systems. *AAPS PharmSciTech*. 10 (2),597-605.

Chukwumezie, B. N., Wojcik, M., Malak, P., Adeyeye, M. C., 2002. Feasibility studies in spheronization and scale-up of ibuprofen microparticulates using the rotor disk fluid-bed technology. *AAPS PharmSciTech.* 3 (1) E2.

Costa, F. O., Pais, A. A., Sousa, J. J., 2004. Analysis of formulation effects in the dissolution of ibuprofen pellets. *International Journal of Pharmaceutics.* 11, 270 (1-2),9-19.

Cronin, K., Ring, D., Sheehan, L., Foulon, A., 2015. Probabilistic analysis of weight variability in tablets & capsules arising from the filling of a cavity with powder of a poly-dispersed size. *Powder Technology.* 270, (A), 287-295.

Debunne, A., Vervaet, C., Remon, J. P., 2002. Development and in vitro evaluation of an enteric-coated multiparticulate drug delivery system for the administration of piroxicam to dogs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 54 (3), 343-8.

Desai, D., Kothari, S., Huang, M., 2008. Solid-state interaction of stearic acid with povidone and its effect on dissolution stability of capsules. *International Journal of Pharmaceutics.* 354, (1-2), 77-81.

Dewland, P.M., Reader, S., Berry, P., 2009. Bioavailability of ibuprofen following oral administration of standard ibuprofen, sodium ibuprofen or ibuprofen acid incorporating poloxamer in healthy volunteers. *BMC Clinical Pharmacology.* 4;9:19.

Di Martino, P., Beccerica, M., Joiris, E., Palmieri, G. F., Gayot, A., Martelli, S., 2002. Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen. *Journal of Crystal Growth.* 243, 343-355.

Di Martino, P., Censi, R., Malaj, L., Martelli, S., Joiris, E., Barthélémy, C., 2007. Influence of metronidazole particle properties on granules prepared in a high-shear mixer-granulator. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 33 (2), 121-31.

Djuric, D., Kleinebudde, P., 2010. Continuous granulation with a twin-screw extruder: impact of material throughput. *Pharmaceutical Development and Technology*. 15 (5),518-25.

Dukić-Ott, A. L., Remon, J. P., Foreman, P., Vervaet, C., 2007. Immediate release of poorly soluble drugs from starch-based pellets prepared via extrusion/spheronisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 67 (3), 715-24.

El-Houssieny, B. M., El-Dein, E. Z., El-Messiry, H. M., 2014. Enhancement of solubility of dexibuprofen applying mixed hydrotropic solubilization technique *Drug Discoveries & Therapeutics*. 8(4):178-184.

El-Houssieny, B., El-Dein, E., El-Messiry, H., 2014. Enhancement of solubility of dexibuprofen applying mixed hydrotropic solubilization technique *Drug Discoveries & Therapeutics*. 8(4):178-184.

European Pharmacopoeia 8.0 edición, 2014. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. Council of Europe. Strasbourg.

Fan, T., Chen, C., Guo, H., Xu, J., Zhang, J., Zhu, X., Yang, Y., Zhou, Z., Li, L., Huang, Y., 2014. Design and evaluation of solid lipid nanoparticles modified with peptide ligand for oral delivery of protein drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 88(2):518-28.

Faulí y Trillo, C., 1993. *Tratado de Farmacia Galénica*, Luzán 5, S.A. de Ediciones, Madrid.

FDA, Estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia 2000. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente. 2000.

<http://www.FDA.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

- Fini, A., Cavallari, C., Ospitali, F., 2008. Raman and thermal analysis of indomethacin/PVP solid dispersion enteric microparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 70 (1), 409-420.
- Fujiwara, M., Dohi, M., Otsuka, T., Yamashita, K., Sako, K., 2012. Evaluation of models for predicting spray mist diameter for scaling-up of the fluidized bed granulation process. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 60(11),1380-6.
- Fujiwara, M., Dohi, M., Otsuka, T., Yamashita, K., Sako, K., 2013. Influence of binder droplet dimension on granulation rate during fluidized bed granulation. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 61(3):320-5.
- Gamlén, M. J., Martini, L. G., Al Obaidy, K. G., 2015. Effect of repeated compaction of tablets on tablet properties and work of compaction using an instrumented laboratory tablet press. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 41 (1),163-9.
- Garekani, H. A., Nokhodchi, A., Rayeni, M. A., Sadeghi, F., 2013. Preparation and characterization and release properties of Eudragit RS based ibuprofen pellets prepared by extrusion spherulization: effect of binder type and concentration. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 39 (8), 1238-46.
- Gómez-Burgaz, M., García-Ochoa, B., Torrado-Santiago, S., 2008. Chitosan-carboxymethylcellulose interpolymer complexes for gastric-specific delivery of clarithromycin. *International Journal of Pharmaceutics*, 359, (1–2), 135-143.
- Gómez-Burgaz, M., Torrado, G., Torrado, S., 2009. Characterization and superficial transformations on mini-matrices made of interpolymer complexes of chitosan and carboxymethylcellulose during in vitro clarithromycin release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73, (1), 130-139.
- Gonnissen, Y., Verhoeven, E., Peeters, E., Remon, J. P., Vervaet, C., 2008. Coprocessing via spray drying as a formulation platform to improve the

compactability of various drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 69, 320–334.

Goodman & Gilman, 11th edición, 2007. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Brunton L.L. editor. McGraw Hill Interamericana. Mexico DC.

Gryczke, A., Schminke, S., Maniruzzaman, M., Beck, J., Douroumis, D., 2011. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 86 (2011) 275–284.

Handbook of pharmaceutical excipients. 7th Edición, 2012. Editado por Raymond C Rowe, Paul J Sheskey y Marian E Quinn. Pharmaceutical Press. London.

He, X., Barone, M. R., Marsac, P. J., Sperry, D. C., 2008. Development of a rapidly dispersing tablet of a poorly wettable compound: formulation DOE and mechanistic study of effect of formulation excipients on wetting of celecoxib. *International Journal of Pharmaceutics*. 2, 353 (1-2), 176-86.

Hédoux, A., Guinet, Y., Derollez, P., Dudognon, E., Correia, N. T., 2011. Raman spectroscopy of racemic ibuprofen: Evidence of molecular disorder in phase II *International Journal of Pharmaceutics*. 421 45– 52.

Hédoux, A., Guinet, Y., Derollez, P., Dudognon, E., Correia, N., 2011. Raman spectroscopy of racemic ibuprofen: Evidence of molecular disorder in phase II *International Journal of Pharmaceutics*. 421, 45– 52.

Herting, M. G., Klose, K., Kleinebudde, P., 2007. Comparison of different dry binders for roll compaction/dry granulation. *Pharmaceutical Development and Technology*. 12 (5),525-32.

Index Merck. 14 Ed. Merck & Co. Inc. Whitehouse Station N.J. U.S.A., 2006.

Intercontinental Marketing Services (IMS), 2011. *Marcas de ibuprofeno más vendidas en España en el año 2011*.

- Iwao, Y., Tanaka, S., Uchimoto, T., Noguchi, S., Itai, S., 2013. An easy-to-use approach for determining the disintegration ability of disintegrants by analysis of available surface area. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013, 448(1), 1-8.
- Jain, S. K., Shukla, M., Shrivastava, V., 2010. Development and in vitro evaluation of ibuprofen mouth dissolving tablets using solid dispersion technique. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 58 (8), 1037-42.
- Järvinen, M. A., Paaso, J., Paavola, M., Leiviskä, K., Juuti, M., Muzzio, F., Järvinen, K., 2013. Continuous direct tablet compression: effects of impeller rotation rate, total feed rate and drug content on the tablet properties and drug release. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 39(11):1802-8.
- Kalyana, C., Pingali, M., Mendez, R., 2014. Physicochemical behavior of pharmaceutical particles and distribution of additives in tablets due to process shear and lubricant composition. *Powder Technology*, 268, 1-8.
- Kaur, R., Grant, D. J., Eaves, T., 1980. Comparison of polyethylene glycol and polyoxyethylene stearate as excipients for solid dispersion systems of griseofulvin and tolbutamide II: dissolution and solubility studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 69(11):1321-6.
- Keleb, E. I., Vermeire, A., Vervaet, C., Remon, J. P., 2004. Extrusion granulation and high shear granulation of different grades of lactose and highly dosed drugs: a comparative study. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 30 (6), 679-91.
- Khodov, I. A., Efimov, S. V., Klochkov, V. V., Alper, G. A., Batista de Carvalho L. A. E., 2014. Determination of preferred conformations of ibuprofen in chloroform by 2D NOE spectroscopy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 65 65–73.
- Koivisto, M., Heinanen, P., Tanninen, V. P., Letho, V. P., 2006. Depth profiling of compression-induced disorders and polymorphic on tablet surfaces with grazing incidence X-ray diffraction. *Pharmaceutical Research*. 23, 813-820.

Koradia, V., Tenho, M., Lopez de Diego, H., Ringkjøbing-Elema, M., Møller-Sonnergaard J., Salonen J., Lehto V. P., Rantanen J. 2012. Investigation of Solid Phase Composition on Tablet Surfaces by Grazing Incidence X-ray Diffraction Rantanen Pharmaceutical Research. 29:134–144.

Kraciuk, R., Sznitowska, M., 2011. Effect of different excipients on the physical characteristics of granules and tablets with carbamazepine prepared with polyethylene glycol 6000 by fluidized hot-melt granulation (FHM). AAPS PharmSciTech. 12(4):1241-7.

Kumar, A., Gernaey, K. V., De Beer, T., Nopens, I., 2013. Model-based analysis of high shear wet granulation from batch to continuous processes in pharmaceutical production--a critical review. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 85 (3 Pt B), 814-32.

Kumar, S., Jog, R., Shen, J., Zolnik, B., Sadrieh, N., Burgess, D. J., 2014. In Vitro and In Vivo Performance of Different Sized Spray-Dried Crystalline Itraconazole. Journal of Pharmaceutical Science. 5. doi: 10.1002/jps.24155.

Kuno, Y., Kojima, M., Ando, S., Nakagami, H., 2008. Effect of preparation method on properties of orally disintegrating tablets made by phase transition Original Research Article. International Journal of Pharmaceutics, Volume 355, Issues 1–2, Pages 87-92.

Kyriacos, S., Dimassi, H., 2009. Formulation Optimization Study for an Immediate-Release Tablet. International Journal of Pharmaceutical Compounding. 13(3):259-261.

Le, V. N. P., Leterme, P., Gayot, A., Flament, M. P., 2006. Influence of granulation and compaction on the particle size of ibuprofen—Development of a size analysis method International Journal of Pharmaceutics, 321, 72–77.

Li, D. X., Oh, Y., Lim, S., Kim, J. O., Yang, H. J., Sung, J. H., Yong, C. S., Choi, H., 2008. Novel gelatin microcapsule with bioavailability enhancement of

ibuprofen using spray-drying technique. *International Journal of Pharmaceutics*, 355, (1–2), 277-284.

Li, J., Tao, L., Dali, M., Buckley, D., Gao, J., Hubert, M., 2011. The effect of the physical states of binders on high-shear wet granulation and granule properties: a mechanistic approach towards understanding high-shear wet granulation process. Part I. Physical characterization of binders. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 100 (1), 164-73.

Liu, C., Zhu, S. J., Zhou, Y., Wei, Y. P., Pei, Y. Y., 2006. Enhancement of dissolution of cyclosporine A using solid dispersions with polyoxyethylene (40) stearate. *Pharmazie*. 61(8):681-4.

Liu, C., Zhu, S., Zhou, Y., Wei, Y., Pei, Y., 2008. In situ intestinal absorption of cyclosporine A solid dispersion in rats. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 34 (6), 627-31.

Liu, H., Li, M., 2014. Population balance modelling and multi-stage optimal control of a pulsed spray fluidized bed granulation. *International Journal of Pharmaceutics*. 1;468 (1-2), 223-33.

Liu, Y., Sun, C., Hao, Y., Jiang, T., Zheng, L., Wang S., 2010. Mechanism of dissolution enhancement and bioavailability of poorly water soluble celecoxib by preparing stableamorphous nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.10;13(4):589-606.

Lo, Y. L., 2003. Relationships between the hydrophilic-lipophilic balance values of pharmaceutical excipients and their multidrug resistance modulating effect in Caco-2 cells and rat intestines. *Journal of Controlled Release*. 5;90(1):37-48.

Mallick, S., Kumar, A., Pradhan, S., Chandran, M., Acharya, M., Digdarsini, T., Mohapatra, R., 2011. Study of particle rearrangement, compression behavior and dissolution properties after melt dispersion of ibuprofen, Avicel and Aerosil. *Results in Pharma Sciences*. 17; 1 (1), 1-10.

Mallick, S., Pattnaik, S., Swain, K., De, P. K., Saha, A., Ghoshal, G., Mondal, A., 2008. Formation of physically stable amorphous phase of ibuprofen by solid state milling with kaolin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 68 (2), 346-351.

Mallick, S., Pradhan, S. K., Mohapatra, R., 2013. Effects of microcrystalline cellulose based comilled powder on the compression and dissolution of ibuprofen. *International Journal of Biological Macromolecules*. 60, 148– 155.

Manish, M., Harshal, J., Anant, P., 2005. Melt sonocrystallization of ibuprofen: Effect on crystal properties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 25, 41– 48.

Mehta, S., Beer, T., Remon, J., Vervaet, C., 2012. Effect of disintegrants on the properties of multiparticulate tablets comprising starch pellets and excipient granules. *International Journal of Pharmaceutics*. 422 (2012) 310– 317.

Mimura, K., Kanada, K., Uchida, S., Yamada, M., Namiki, N., 2011. Formulation study for orally disintegrating tablet using partly pregelatinized starch binder. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 59, (8), 959-64.

Moes, J., Koolen, S., Huitema, A., Schellens, J., Beijnen, J., Nuijen, B., 2013. Development of an oral solid dispersion formulation for use in low-dose metronomic chemotherapy of paclitaxel. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 83 (1):87-94.

Mohan, A., Gundamaraju, R., 2015. In vitro and in vivo evaluation of fast-dissolving tablets containing solid dispersion of lamotrigine. *International Journal of Pharmaceutical investigation*. 5 (1), 57-64.

More, P. K., Khomane, K. S., Bansal, A. K., 2013. Flow and compaction behaviour of ultrafine coated ibuprofen. *International Journal of Pharmaceutics*. 441 527– 534.

Mosquera-Giraldo, L. I., Trasi, N. S., Taylor, L. S., 2014. Impact of surfactants on the crystal growth of amorphous celecoxib. *International Journal of Pharmaceutics*. 30; 461 (1-2) : 251-7.

Mužíková, J., Sinágllová, P., 2013. A study of a new co-processed dry binder based on spray-dried lactose and microcrystalline cellulose. *Ceská a Slovenská farmacie*. 62 (3), 127-31.

Niemczyk, A. I., Williams, A. C., Rawlinson-Malone, C. F., Hayes, W., Greenland, B. W., Chappell, D., Khutoryanskaya, O., Timmins, P., 2012. Novel polyvinylpyrrolidones to improve delivery of poorly water-soluble drugs: from design to synthesis and evaluation. *Mol Pharmaceutics*. 6; 9 (8),2237-47.

Nokhodchi, A., Rubinstein, M. H., Larhrib, H., Guyot, J. C., 1995. The effect of moisture on the properties of ibuprofen tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 118 (2) 191-197.

Odeniyi, M. A., Ayorinde, J. O., 2014. Effects of modification and incorporation techniques on disintegrant properties of wheat (*Triticum aestivum*)starch in metronidazole tablet formulations. *Polimery Medycynie*. 44 (3), 147-55.

Osei-Yeboah, F., Zhang, M., Feng, Y., Sun, C. C., 2014. A formulation strategy for solving the overgranulation problem in high shear wet granulation. *Journal Pharmaceutical Science*. 103 (8), 2434-40.

Pabari, R., Ramtoola, Z., 2012. Application of face centred central composite design to optimise compression force and tablet diameter for the formulation of mechanically strong and fast disintegrating orodispersible tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 430 (1-2), 18-25.

Passerini, N., Albertini, B., González-Rodríguez, M. L., Cavallari, C., Rodriguez, L., 2002. Preparation and characterisation of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 15, (1), 71-78.

Qu, L., Zhou, Q. T., Gengenbach, T., Denman, J. A., Stewart, P. J., Hapgood, K. P., Gamlen, M., Morton, D. A., 2014. Investigation of the potential for direct compaction of a fine ibuprofen powder dry-coated with magnesium stearate. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 16, 1-13.

Quodbach, J., Kleinebudde, P., 2014. Systematic classification of tablet disintegrants by water uptake and force development kinetics. *Journal Pharmaceutical Pharmacology*. 66 (10), 1429-38.

Rahman, B. M., Ibne-Wahed, M. I., Khondkar, P., Ahmed, M., Islam, R., Barman, R. K., Islam, M. A., 2008. Effect of starch 1500 as a binder and disintegrant in lamivudine tablets prepared by high shear wet granulation. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 21 (4), 455-9.

Rajesh, Y. V., Balasubramaniam, J., Bindu, K., Sridevi, R., Swetha, M., Rao, V. U., 2010. Impact of superdisintegrants on efavirenz release from tablet formulations. *Acta Pharmaceutica*. 60 (2), 185-95.

Rajniak, P., Stepanek, F., Dhanasekharan, K., Fan, R., Mancinelli, C., Chern, R. T., 2009. A combined experimental and computational study of wet granulation in a Wurster fluid bed granulator. *Powder Technology*. 189, 190–201.

Rasenack, N., Muller, B. B. W., 2002. Crystal habit and tableting behavior. *International Journal of Pharmaceutics*. 244, 45–57.

Rasool, B. K., Fahmy, S. A., Galeel, O. W., 2012. Impact of chitosan as a disintegrant on the bioavailability of furosemide tablets: in vitro evaluation and in vivo simulation of novel formulations. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 25 (4), 815-22.

Real Farmacopea Española. 5ª edición, 2015. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

- Sakr, W., Alanazi, F., Sakr, A., 2011. Effect of Kollidon® SR on the release of Albuterol Sulphate from matrix tablets. *Saudi Pharma Journal*. 19 (1), 19-27.
- Salazar, R. “Tecnología Farmacéutica Industrial”, 2003. Asociación española de farmacéuticos de industria (AEFI). Sección catalana. Barcelona. Tomo I y II.
- Sarkar, S., Ming Ooi, S., Liew, C. V., Xun Tan, B., Sia Heng, P.W., 2014. Influence of disintegrants in different substrate physical form on dimensional recovery of multi-component tablet. *International Journal of Pharmaceutics*, 475, (1–2), 558-565.
- Setty, C. M., Prasad, D. V., Gupta, V. R., Sa, B., 2008. Development of fast dispersible aceclofenac tablets: effect of functionality of superdisintegrants. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 70(2):180-5.
- Shah, N., Sandhu, H., Phuapradit, W., Pinal, R., Iyer, R., Albano, A., Chatterji, A., Anand, S., Choi, D. S., Tang, K., Tian, H., Chokshi, H., Singhal, D., Malick, W., 2012. Development of novel microprecipitated bulk powder (MBP) technology for manufacturing stable amorphous formulations of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 438, (1–2), 53-60.
- Shiyani, B., Gattani, S., Surana, S., 2008. Formulation and evaluation of bi-layer tablet of metoclopramide hydrochloride and ibuprofen. *AAPS PharmSciTech*. 9(3):818-27.
- Siepmann, J., Karrout, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, F., 2013. Predicting drug release from HPMC/lactose tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 441, 826– 834.
- Sonnergaard, J. M., 2013. A new brittleness index for compacted tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 102 (12),4347-52.
- Srinarong, P., Pham, B. T., Holen, M., Van der Plas, A., Schellekens, R. C., Hinrichs, W. L., Frijlink, H. W., 2012. Preparation and physicochemical evaluation

of a new tacrolimus tablet formulation for sublingual administration. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 38 (4),490-500.

Stepanek, R. F., Dhanasekharan, K., Fan, R., Mancinelli, C., Chern, R. T., 2009. A combined experimental and computational study of wet granulation in a Wurster fluid bed granulator. *Powder Technology*. 189, 190–201.

Takasaki, H., Yonemochi, E., Messerschmid, R., Ito, M., Wada, K., Terada, K., 2013. Importance of excipient wettability on tablet characteristics prepared by moisture activated dry granulation (MADG). *International Journal of Pharmaceutics*. 456 (1),58-64.

Takehira, R., Momose, Y., Yamamura, S., 2010. Quantitative analysis of crystalline pharmaceuticals in tablets by pattern-fitting procedure using X-ray diffraction pattern. *International Journal of Pharmaceutics*. 398 33–38.

Talukder, R., Reed, C. H., Dürig, T., Hussain, M., 2011. Dissolution and Solid-State Characterization of Poorly Water-Soluble Drugs in the Presence of a Hydrophilic Carrier *AAPS PharmSciTech*. 12, No. 4, 1227-1233.

Tan, M. X., Nguyen, T. H., Hapgood, K. P., 2013. Drug distribution in wet granulation: foam versus spray *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 39(9), 1389-400.

Thoorens, G., Krier, F., Leclercq, B., Carlin, B., Evrard, B., 2014. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment--a review. *International Journal of Pharmaceutics*. 1, 473 (1-2),64-72.

Tsume, Y., Langguth, P., Garcia-Arieta, A., Amidon, G. L., 2012. In silico prediction of drug dissolution and absorption with variation in intestinal pH for BCS class II weak acid drugs: ibuprofen and ketoprofen. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 33 (7), 366-77.

- USP 38/NF 32, 2014. United States Pharmacopeia. The National Formulary. U.S. Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, MD.
- Uzunović, A., Vranić, E., 2007. Effect of magnesium stearate concentration on dissolution properties of ranitidine hydrochloride coated tablets. *snian Journal of Basic Medical Sciences*. 7 (3), 279-83.
- Vaculikova, E., Placha, D., Pisarcik, M., Peikertova, P., Dedkova, K., Devinsky, F., Jampilek, J., 2014. Preparation of risedronate nanoparticles by solvent evaporation technique. *Molecules*. 4;19(11):17848-61.
- Vercruyse, J., Córdoba Díaz, D., Peeters, E., Fonteyne, M., Delaet, U., Van Assche, I., De Beer, T., Remon, J. P., Vervaet, C., 2012. Continuous twin screw granulation: influence of process variables on granule and tablet quality. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 82 (1), 205-11.
- Vercruyse, J., Delaet, U., Van Assche, I., Cappuyns, P., Arata, F., Caporicci, G., De Beer, T., Remon, J. P., Vervaet, C., 2013. Stability and repeatability of a continuous twin screw granulation and drying system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 85 (3 Pt B), 1031-8.
- Vercruyse, J., Peeters, E., Fonteyne, M., Cappuyns, P., Delaet, U., Van Assche, I., De Beer, T., Remon, J. P., Vervaet, C., 2015. Use of a continuous twin screw granulation and drying system during formulation development and process optimization. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 89, 239-47.
- Vermeire, A., Keleb, E. I., Kiekens, F., Van Driessche, I., Hoste, S., Remon, J. P., Vervaet, C., 2005. Tablets prepared by single-step granulation/tabletting: interparticulate binding mechanism and stability. *Pharmaceutical Development and Technology*. 10 (3),397-403.
- Vialpando, M., Backhuijs, F., Martens, J. A., Van den Mooter, G., 2012. Risk assessment of premature drug release during wet granulation of ordered

mesoporous silica loaded with poorly soluble compounds itraconazole, fenofibrate, naproxen, and ibuprofen Original Research Article. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81 (1), 190-198.

Vila Jato, J. L., 2001. *Tecnología Farmacéutica. Formas farmacéuticas. Volumen I y II*, Madrid.

Walker, G. M., Bell, S. E. J., Andrews, G., Jones, D., 2007. Co-melt fluidised bed granulation of pharmaceutical powders: Improvements in drug bioavailability. *Chemical Engineering Science* 62 (2007) 451 – 462.

Wang, J., Zhang, D., Liu, F., Yu, X., Zhao, C., Wan, C., 2010. Structure and properties of chitosan derivatives modified calcium polyphosphate scaffolds. *Polymer Degradation and Stability*, 95, (7), 1205-1210.

Williams, A. C., Timmins, P., Lu, M., Forbes, R. T., 2005. Disorder and dissolution enhancement: Deposition of ibuprofen on to insoluble polymers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26, (3–4), 288-294.

Yehia, S. A., El-Ridi, M. S., Tadros, M. I., El-Sherif, N. G., 2014. Phenylalanine-free taste-masked orodispersible tablets of fexofenadine hydrochloride: development, in vitro evaluation and in vivo estimation of the drug pharmacokinetics in healthy human volunteers. *Pharmaceutical Development and Technology*. Aceptado y pendiente de publicación.

Zhang, S. W., Yu, L., Huang, J., Hussain, M. A., Derdour, L., Qian, F., De Villiers, M. M., 2014. A method to evaluate the effect of contact with excipients on the surface crystallization of amorphous drugs. *AAPS PharmSciTech*. 15 (6),1516-26.

Zhao, N., Augsburger, L. L., 2005. The influence of swelling capacity of superdisintegrants in different pH media on the dissolution of hydrochlorothiazide from directly compressed tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2005. 20;6(1):E120-6.

Zhu, S., Huang, R., Hong, M., Jiang, Y., Hu, Z., Liu, C., Pei, Y., 2009. Effects of polyoxyethylene (40) stearate on the activity of P-glycoprotein and cytochrome P450. *Eur. J. Pharm. Sci.* 12;37 (5):573-80.

Zuo, B., Sun, Y., Li, H., Liu, X., Zhai, Y., Sun, J., He, Z., 2013. Preparation and in vitro/in vivo evaluation of fenofibrate nanocrystals. *International Journal of Pharmaceutics*, 15;455(1-2):267-75.