



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE QVÍMiCA iNORGÁNiCA

iNCLVSiÓN DE AiNEs EN DiStiNTAS MATRiCES iNORGÁNiCAS. ESTVDiOS DE SOLVBiLiDAD Y LiBERACiÓN

ALiCiA FERNÁNDEZ DiEZ

SALAMANCA, 2008

INCLUSIÓN DE AÍNES EN DISTINTAS MATRICES INORGÁNICAS. ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD Y LIBERACIÓN

Memoria presentada por la Licenciada en
Farmacia **Alicia Fernández Diez** para optar
al **Grado de Doctora en Farmacia**

Salamanca, 18 de Junio de 2008

Alicia Fernández Diez



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA

MARGARITA DEL ARCO SÁNCHEZ y **CRISTINA MARTÍN RODRÍGUEZ**, Profesoras Titulares del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Salamanca, autorizan la presentación de la Memoria titulada **“Inclusión de AINEs en distintas matrices inorgánicas. Estudios de solubilidad y liberación”**, realizada bajo su dirección por la Licenciada en Farmacia D^a **ALICIA FERNÁNDEZ DIEZ**.

En Salamanca, a 18 de Junio de 2008

Margarita del Arco Sánchez

Cristina Martín Rodríguez

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a las directoras de este trabajo, Dras. Del Arco Sánchez y Martín Rodríguez, quienes propusieron el tema objeto del presente trabajo, por su inestimable labor de dirección durante la realización del mismo, por poner a mi disposición todos sus conocimientos, por su ayuda en la interpretación de los resultados y por enseñarme a disfrutar del mundo del laboratorio y de la investigación.

Al Prof. Vicente Rives Arnau, por su ayuda y colaboración.

A D. Agustín Montero Rozas, por su grata amistad y ayuda prestada en el laboratorio.

A la Dra. María Luisa Sayalero Marinero del Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica por la ayuda prestada en la realización de los ensayos de solubilidad y disolución.

A D. Guillermo Calvo Flores por su ayuda en la implementación y desarrollo de la aplicación informática para el estudio de porosidad de las muestras.

A todos los compañeros del Dpto. de Química Inorgánica así como a todas aquellas personas que me han ofrecido su apoyo y amistad, que han ayudado a que mi estancia en el Departamento haya sido muy agradable.

A Mercedes Escapa, Manoli Benito, Teresa Cosme, Olga Cacicedo, Laura Rebeca y M. del Mar y Marta Melón que siempre han estado ahí prestándome su apoyo.

Al Ministerio de Ciencia y Tecnología (MAT2003-06605-C02-01) y a la Junta de Castilla y León (Consejería de Educación y Cultura, SA 027A05) por las subvenciones concedidas para la realización de los Proyectos de Investigación en los que se inscribe el presente trabajo.

A la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y al Fondo Social Europeo por la concesión de una beca de Formación de Personal Investigador para la realización del presente trabajo.

*A mis Padres, a mi Hermana y a
Guillermo por su cariño, su paciencia
y su apoyo incondicional*

íNDiCE

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, AINEs	3
I.2 HIDRÓXIDOS DOBLES LAMINARES, LDHs	10
I.2.1 METODOS DE OBTENCIÓN DE LDHs	13
I.2.2 APLICACIONES DE LOS LDHs	15
I.3 SÓLIDOS MESOPOROSOS ORDENADOS	24
I.3.1 METODOS DE OBTENCIÓN DE SÓLIDOS MESOPOROSOS ORDENADOS	25
I.3.2 APLICACIONES DE LOS SÓLIDOS MESOPOROSOS ORDENADOS	27
I.4 SILICATO CÁLCICO	30
I.5 OBJETIVO	33
BIBLIOGRAFÍA	35
II. MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES	49
II.1 MATERIALES	51
II.2 METODOS EXPERIMENTALES	52
II.2.1 CONTROL DEL pH	52
II.2.2 ANÁLISIS QUÍMICO ELEMENTAL	53
II.2.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X (PXRD)	53
II.2.4 ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL (DTA)	54
II.2.5 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TG)	55
II.2.6 ESPECTROSCOPÍA INTRARROJA (FT-IR)	56
II.2.7 SUPERFICIE ESPECÍFICA Y POROSIDAD	57
II.2.8 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)	60
II.2.9 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (TEM)	61
II.2.10 TAMAÑO DE PARTÍCULA	62
II.2.11 PROTOCOLO DE LOS ENSAYOS DE SOLUBILIDAD “IN VITRO”	62
II.2.12 PROTOCOLO DE LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN “IN VITRO”	65
II.2.12.1 SISTEMAS LDH-AINEs	65
II.2.12.2 SISTEMAS LDH-AINEs CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO	69
II.2.12.3 SISTEMAS MCM-41-AINEs	70
II.2.12.4 MICROESFERAS FLOTANTES DE SILICATO CÁLCICO-AINEs	71
II.2.13 ANÁLISIS CINÉTICO	72
II.2.14 MEDIDAS DE LA FLOTABILIDAD DE MICROESFERAS FLOTANTES	85

BIBLIOGRAFÍA	87
III. LDHs-AINES	89
III.1 HIDROTALCITAS PRECURSORAS	91
III.1.1 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS	91
III.1.2 ANÁLISIS QUÍMICO ELEMENTAL	92
III.1.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X	93
III.1.4 ESPECTROSCOPIA INTRARROJA (FT-IR)	95
III.1.5 ANÁLISIS TÉRMICO: TG Y DTA	98
III.1.6 SUPERFICIE ESPECÍFICA	102
III.1.7 TAMAÑO DE PARTÍCULA	103
III.2 LDHs MgAl-AINEs	105
III.2.1 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS	105
III.2.2 ANÁLISIS QUÍMICO ELEMENTAL	107
III.2.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X	110
III.2.4 ESPECTROSCOPIA INTRARROJA (FT-IR)	117
III.2.5 ANÁLISIS TÉRMICO: TG Y DTA	121
III.2.6 SUPERFICIE ESPECÍFICA	125
III.2.7 TAMAÑO DE PARTÍCULA	126
III.2.8 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (TEM)	127
III.2.9 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)	128
III.3 LDHs MgAlFe-AINEs	129
III.3.1 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS	129
III.3.2 ANÁLISIS QUÍMICO ELEMENTAL	130
III.3.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X	133
III.3.4 ESPECTROSCOPIA INTRARROJA (FT-IR)	136
III.3.5 ANÁLISIS TÉRMICO: TG Y DTA	138
III.3.6 SUPERFICIE ESPECÍFICA	140
III.3.7 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (TEM)	140
III.3.8 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)	141
III.4 ENSAYO DE SOLUBILIDAD "IN VITRO" DEL ÁCIDO MEFENÁMICO	143
III.4.1 ANÁLISIS CINÉTICO	147
III.4.1.1 ANÁLISIS MODELO INDEPENDIENTE	147
III.4.1.1.1 Influencia del pH del medio de disolución	147
III.4.1.1.2 Influencia de la presencia de los LDHs	149
III.4.1.2 ANÁLISIS MODELO DEPENDIENTE	150
III.4.1.2.1 Influencia del pH del medio de disolución	153

III.4.1.2.2	Influencia de la presencia de los LDHs	153
III.5	ENSAYO DE SOLUBILIDAD “IN VITRO” DEL FENBUFEN	155
III.5.1	ANÁLISIS CINÉTICO	157
III.5.1.1	ANÁLISIS MODELO INDEPENDIENTE	157
III.5.1.1.1	Influencia del pH del medio de disolución	158
III.5.1.1.2	Influencia de la presencia de los LDHs	159
III.5.1.2	ANÁLISIS MODELO DEPENDIENTE	160
III.5.1.2.1	Influencia del pH del medio de disolución	160
III.5.1.2.2	Influencia de la presencia de los LDHs	160
III.6	ENSAYO DE DISOLUCIÓN “IN VITRO” DEL SISTEMA LDH-MEFENÁMICO	165
III.6.1	ANÁLISIS CINÉTICO	166
III.6.1.1	ANÁLISIS MODELO INDEPENDIENTE	167
III.6.1.1.1	Influencia de la presencia de los LDHs	167
III.6.1.1.2	Influencia de la composición de las láminas	168
III.6.1.2	ANÁLISIS MODELO DEPENDIENTE	169
III.6.1.2.1	Influencia de la presencia de los LDHs	172
III.6.1.2.2	Influencia de la composición de las láminas	172
III.6.2	ANÁLISIS DE LOS RESIDUOS TRAS LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN	173
III.6.3	CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE DIFUSIÓN	174
III.7	ENSAYO DE DISOLUCIÓN “IN VITRO” DEL SISTEMA LDH- MECLOFENÁMICO	177
III.7.1	ANÁLISIS CINÉTICO	179
III.7.1.1	ANÁLISIS MODELO INDEPENDIENTE	179
III.7.1.1.1	Influencia de la presencia de los LDHs	179
III.7.1.1.2	Influencia de la composición de las láminas	181
III.7.1.2	ANÁLISIS MODELO DEPENDIENTE	182
III.7.1.2.1	Influencia de la presencia de los LDHs	182
III.7.1.2.2	Influencia de la composición de las láminas	185
III.7.2	ANÁLISIS DE LOS RESIDUOS TRAS LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN	185
III.7.3	CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE DIFUSIÓN	186
III.8	ENSAYO DE DISOLUCIÓN “IN VITRO” DEL SISTEMA LDH-NAPROXENO	189
III.8.1	ANÁLISIS CINÉTICO	191
III.8.1.1	ANÁLISIS MODELO INDEPENDIENTE	191

III.8.1.1.1	Influencia de la presencia de los LDHs	191
III.8.1.1.2	Influencia de la composición de las láminas	192
III.8.1.2	ANÁLISIS MODELO DEPENDIENTE	193
III.8.1.2.1	Influencia de la presencia de los LDHs	196
III.8.1.2.2	Influencia de la composición de las láminas	196
III.8.2	ANÁLISIS DE LOS RESIDUOS TRAS LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN	196
III.8.3	CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE DIFUSIÓN	197
III.9	ENSAYO DE DISOLUCIÓN “IN VITRO” DEL SISTEMA LDH-FENBUFEN	199
III.9.1	ANÁLISIS CINÉTICO	200
III.9.1.1	ANÁLISIS MODELO INDEPENDIENTE	200
III.9.1.1.1	Influencia de la presencia de los LDHs	200
III.9.1.1.2	Influencia de la composición de las láminas	201
III.9.1.2	ANÁLISIS MODELO DEPENDIENTE	202
III.9.1.2.1	Influencia de la presencia de los LDHs	205
III.9.1.2.2	Influencia de la composición de las láminas	205
III.9.2	ANÁLISIS DE LOS RESIDUOS TRAS LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN	205
III.9.3	CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE DIFUSIÓN	206
III.10	RECUBRIMIENTO POLIMÉRICO DE LOS SISTEMAS LDH-AINEs	209
III.10.1	PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS	209
III.10.2	MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)	211
III.10.3	RENDIMIENTO DE PRODUCCIÓN, EFICACIA DE ENCAPSULACIÓN Y CONTENIDO EN PRINCIPIO ACTIVO	212
III.10.4	DIFRACCIÓN DE RAYOS X	213
III.10.5	ENSAYO DE DISOLUCIÓN	214
III.11	CONSIDERACIONES FINALES DE LOS ENSAYOS DE LIBERACIÓN	217
	BIBLIOGRAFÍA	221
IV.	SISTEMA MCM-41-AINEs	225
IV.1	SISTEMA MCM-41-FENBUFEN	227
IV.1.1	PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS	227
IV.1.2	CONTENIDO EN FÁRMACO	228
IV.1.3	DIFRACCIÓN DE RAYOS X	229
IV.1.4	ESTUDIO TEXTURAL	230
IV.1.5	ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (FT-IR)	233
IV.1.6	MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (TEM)	234

IV.1.7 ENSAYO DE DISOLUCIÓN "IN VITRO" DEL SISTEMA MCM-41-FENBUFEN	235
IV.1.7.1 ANÁLISIS CINÉTICO	236
IV.1.7.1.1 Análisis modelo independiente	236
IV.1.7.1.2 Análisis modelo dependiente	237
IV.2 SISTEMA MCM-41-ÁCIDO MEFENÁMICO	243
IV.2.1 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS	243
IV.2.2 CONTENIDO EN FÁRMACO	243
IV.2.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X	244
IV.2.4 ESTUDIO TEXTURAL	245
IV.2.5 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (FT-IR)	248
IV.2.6 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (TEM)	249
IV.2.7 ENSAYO DE DISOLUCIÓN "IN VITRO" DEL SISTEMA MCM-41-ÁCIDO MEFENÁMICO	249
IV.2.7.1 ANÁLISIS CINÉTICO	250
IV.2.7.1.1 Análisis modelo independiente	250
IV.2.7.1.2 Análisis modelo dependiente	252
BIBLIOGRAFÍA	257
V. SISTEMA SILICATO CÁLCICO-AINES	259
V.1 MICROESFERAS FLOTANTES DE SILICATO CÁLCICO-AINES	261
V.1.1 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS	261
V.1.2 RENDIMIENTO DE PRODUCCION, EFICACIA DE ENCAPSULACIÓN Y CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO	263
V.1.3 PROPIEDADES DE FLOTABILIDAD	263
V.1.4 CARACTERIZACIÓN	264
V.1.4.1 DIFRACCIÓN DE RAYOS X	264
V.1.4.2 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)	265
V.1.4.3 SUPERFICIE ESPECÍFICA	266
V.1.5 ENSAYO DE DISOLUCIÓN "IN VITRO" DE LAS MICROESFERAS FLOTANTES DE SILICATO CÁLCICO-ÁCIDO MEFENÁMICO	266
V.1.5.1 ANÁLISIS CINÉTICO	267
V.1.5.1.1 Análisis modelo independiente	267
V.1.5.1.2 Análisis modelo dependiente	268
BIBLIOGRAFÍA	273
VI. CONCLUSIONES	275

VII. APÉNDICE	281
VII.1 INTRODUCCIÓN AL LENGUAJE DE PROGRAMACIÓN R	283
VII.2 DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA	284
VII.3 ANÁLISIS DETALLADO DEL CODIGO DE LA APLICACIÓN	288

I. iNTR0DVCCiÓN

I.1 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, AINEs

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un grupo heterogéneo de medicamentos que comparten sus acciones terapéuticas (analgésica, antiinflamatoria y antipirética) pero que se diferencian en su eficacia y toxicidad relativa. Constituyen, sin duda, uno de los grupos de medicamentos más empleados en clínica, ya que la patología osteoarticular se encuentra entre las principales patologías que más afectan a la calidad de vida de las personas [1] y los AINEs son fármacos efectivos en la reducción del dolor y la inflamación en estos pacientes.

Aunque los AINEs son fármacos relativamente seguros, cuando se administran en dosis adecuadas y en pacientes seleccionados, pueden presentar efectos adversos e interacciones potencialmente graves que amenacen la vida. Los efectos secundarios causados por los AINEs afectan a diversos órganos, pero los originados a nivel gastrointestinal son los de máxima frecuencia. Aproximadamente un 2-3% de los pacientes que toman AINEs durante un año desarrollan una complicación gastrointestinal como hemorragia o perforación alta o baja. Durante ese periodo de tiempo un 5-10% desarrollan úlceras sintomáticas y un 30-50% desarrollan dispepsia que requiere atención médica [2]. En España, el 20.6% de la población toma AINEs de forma continuada, y fallecen 15 de cada 100.000 personas, lo que sitúa su tasa de mortalidad muy por encima de las defunciones a causa de accidentes de tráfico [3]. Estos hechos tienen especial relevancia en el caso de los ancianos, que son más susceptibles y presentan una elevada prevalencia de patologías concomitantes (insuficiencia cardiaca, hipertensión, diabetes, etc.); en estos pacientes los efectos secundarios asociados al uso de AINEs pueden exacerbar los síntomas de otras patologías y aumentar su morbilidad y mortalidad.

La forma de evitar los problemas antes citados constituye hoy en día un reto para la industria farmacéutica, por lo tanto, cada vez es mayor el número de formulaciones basadas en AINEs en el mercado, que intentan mejorar el perfil terapéutico de este grupo de fármacos. El objetivo es la instauración de una terapia racional, que consiste en administrar cada medicamento según las necesidades de cada paciente en cada situación, de tal forma que empleando unas cantidades óptimas y mínimas de principio activo, sea posible curar o controlar un estado patológico minimizando los efectos adversos del tratamiento. Esto supone que, en algunas situaciones, se necesitará una

intensa liberación por un corto periodo de tiempo, mientras que en otras circunstancias será necesario prolongar unos niveles plasmáticos eficaces.

La administración de un fármaco en una forma farmacéutica a un organismo humano o animal somete a las moléculas de fármaco a una serie de procesos (LADME) que se pueden sintetizar en: liberación (L), absorción (A), distribución (D), metabolismo (M) y excreción o eliminación (E). Estos procesos están representados en la Fig. I.1.

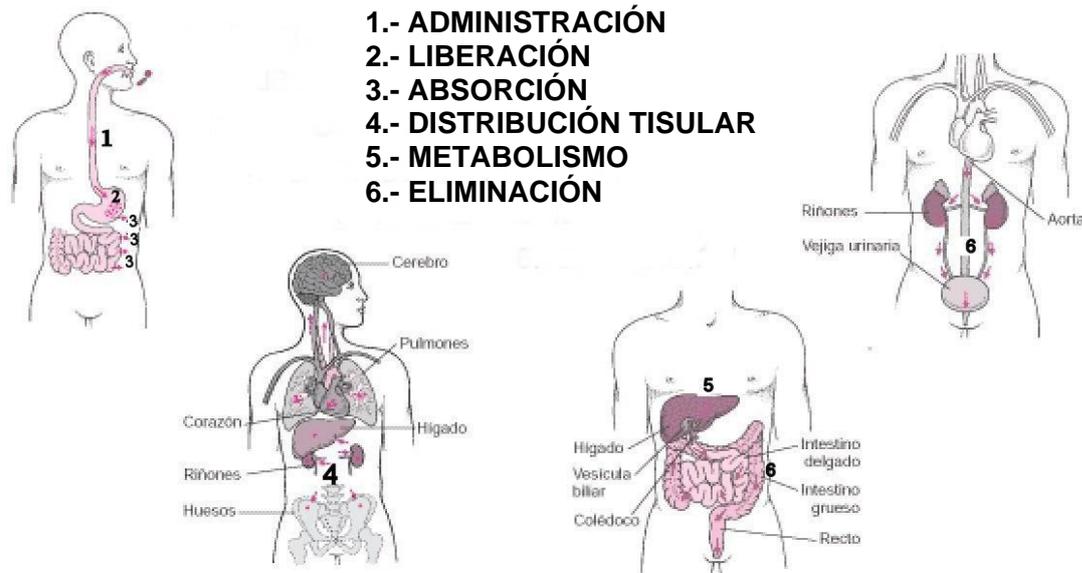


Fig. I.1 Procesos LADME

La liberación es el primer paso que debe sufrir el fármaco o principio activo tras la administración por vía oral. Posteriormente, las moléculas de fármaco alcanzan la circulación sanguínea al ser absorbidas en el tracto gastrointestinal. El proceso de absorción comienza en la boca, y tras pasar por el esófago, el medicamento llega al estómago, lugar inespecífico de absorción, con un pH ácido que oscila en torno a 1-2 unidades. Debido a ello, la disolución de los fármacos ácidos se ve dificultada, mientras que la de los básicos se encuentra favorecida. Por otra parte, los fármacos ácidos están mayoritariamente en forma no ionizada, liposoluble, lo que contribuirá a su absorción, mientras que en los básicos predominará la forma ionizada, más hidrosoluble, lo que dificulta el paso a través de las membranas por difusión pasiva.

A continuación, el fármaco, disuelto o no, accede a través del píloro al intestino delgado, donde encontrará un pH que oscila entre 4.5 y 6.5 unidades, aproximadamente. En este lugar se va a producir la absorción de la mayoría de los

fármacos, ya que se trata de una zona específicamente preparada para ello debido a una serie de factores: una gran superficie disponible para la absorción, por su longitud (600 cm en el hombre, aproximadamente), y sobre todo por los pliegues, vellosidades y microvellosidades que hacen que la superficie total efectiva de absorción sea de unos 200 m² en un adulto, el flujo sanguíneo, bastante más elevado en este lugar (1.000 mL/min) que en el estómago (250 mL/min) y por la presencia de bilis que al ser vertida en el duodeno favorece la absorción de los fármacos a través de diferentes mecanismos.

Finalmente, a través de la válvula íleocecal, se accede al colon. En la mayoría de los casos, el fármaco ya se habrá absorbido en su totalidad, aunque puede que no lo haya hecho completamente y quede algo disuelto, o que incluso permanezca cierta cantidad remanente por disolver, si su velocidad de disolución es demasiado baja. El colon es un lugar inespecífico de absorción, posee un pH de 7-8 y una longitud aproximada de 1 m, aunque no es el sitio más adecuado para la absorción de medicamentos adquiere gran importancia en el caso de las formulaciones de liberación extendida.

A continuación, desde la circulación sanguínea se produce la distribución del fármaco por el organismo alcanzando los distintos órganos y tejidos. Los procesos de distribución son, en consecuencia, procesos cinéticos en los que se realiza una transferencia, en general reversible, del fármaco entre distintos compartimentos corporales. Este proceso tiene especial importancia en fármacos que ejercen su acción en localizaciones específicas como citotóxicos, antimicrobianos y psicofármacos. La distribución tisular depende de las características del fármaco, del régimen de dosificación y de la situación fisiopatológica del paciente. El tiempo necesario para que se logre el equilibrio en la distribución es muy variable para los distintos fármacos, de modo que su mayor o menor rapidez va a condicionar el modelo cinético.

Desde el momento de su llegada a la circulación sanguínea y, al mismo tiempo que la distribución, tiene lugar la eliminación del fármaco, que puede ser mediante metabolismo (biotransformación metabólica) y/o excreción como fármaco inalterado por orina o bilis mayoritariamente. El metabolismo y la excreción constituyen, por tanto, la eliminación. Por otra parte, la distribución y eliminación componen en su conjunto la disposición del fármaco.

La respuesta farmacológica (efecto y duración del efecto) esta condicionada por la cantidad de fármaco y el tiempo que tarda en llegar y desaparecer del lugar de acción; y depende de las características propias del fármaco (propiedades fisicoquímicas) que determinan la actividad intrínseca pero también de las particularidades de la formulación (propiedades farmacotécnicas). Para que un fármaco pueda llegar a su lugar de acción debe, en primer lugar, encontrarse disuelto en la zona anatómica en que se encuentra y acceder, generalmente, por difusión al lugar de absorción. Por lo tanto, la absorción es un proceso complejo que depende, en consecuencia, de múltiples factores: propiedades fisicoquímicas del fármaco, de la forma farmacéutica en la que se administre el fármaco, de la velocidad de disolución del principio activo y de las características fisiológicas del tracto gastrointestinal (naturaleza y propiedades de las membranas en las que se debe producir la absorción, vaciado gástrico, efecto de primer paso hepático, etc.). Así, en el caso de la administración oral, la velocidad de disolución de un fármaco y la concentración de fármaco disuelta en los fluidos gastrointestinales influyen en la velocidad de su posterior absorción y, por tanto, en la cantidad de fármaco absorbida. De acuerdo con los datos presentados por Cabana y O'Neill [4] el 80% de los fármacos que presentan problemas de bioequivalencia en Estados Unidos están relacionados con problemas de disolución.

Entre los factores relacionados con las características fisicoquímicas del principio activo, que condicionan la absorción gastrointestinal y la biodisponibilidad, se encuentran: la solubilidad (que limita la concentración de un fármaco que puede encontrarse en disolución y la velocidad a la que las moléculas se disuelven), el carácter ácido/base (que define la carga de las moléculas en disolución a un determinado pH), la lipofilia (que cuantifica la distribución de una molécula entre las fases oleosas y acuosas de los componentes orgánicos) y la permeabilidad (que determina la facilidad con la que las moléculas atraviesan las membranas que separan los compartimentos corporales) [5-7].

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) agrupa los fármacos en función de su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal cuando se combinan con la información de disolución "in vitro", el SCB toma en consideración, por tanto, tres factores fundamentales: solubilidad, permeabilidad y velocidad de disolución, factores que controlan la velocidad y extensión de la absorción de fármacos incorporados a formulaciones de liberación inmediata [8,9]. Esta clasificación ha sido adoptada, primero, por la FDA (U.S. Food & Drug Administration) y en 1998 por la EMEA

(European Medicines Agency), siendo de gran utilidad no sólo en el desarrollo preclínico de nuevos medicamentos sino también en la planificación de estudios de bioequivalencia a partir de las relaciones “in vivo”/“in vitro” y para el diseño de las formulaciones farmacéuticas [10].

Para los fármacos pertenecientes a la clase II [11] (baja solubilidad, alta permeabilidad), como es el caso de los AINEs, la velocidad de disolución es el factor limitante para su absorción. Por lo tanto, la disolución del fármaco dentro del proceso global de su liberación, es el proceso con mayor trascendencia en su posterior absorción y no la rapidez para atravesar las membranas.

Entre los factores susceptibles de modificar la disolución de fármacos se encuentran los relacionados con la formulación farmacéutica. Así, la incorporación de excipientes básicos (como el bicarbonato sódico) puede aumentar la solubilidad de principios activos ácidos (por ejemplo, el ácido acetil salicílico) y hacer más rápida la absorción. Pero, son los factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del propio fármaco las más importantes, dado que éstas asumen un papel primario en el control de su disolución desde la forma farmacéutica que los contiene, siendo la solubilidad en medio acuoso uno de los principales factores que determinan la velocidad de disolución.

La solubilidad es una propiedad importante de un fármaco, ya que juega un papel clave en la liberación, absorción y, por tanto, en la biodisponibilidad del principio activo. Puede considerarse como un indicador de que se presenten problemas en la biodisponibilidad. En general se acepta que los fármacos con una solubilidad superior al 1% (Peso/Volumen) no tienen problemas de absorción debido a su velocidad de disolución; por el contrario, si la solubilidad intrínseca es inferior al 0.3% (Peso/Volumen) al pH del fluido del lugar de absorción, la velocidad de disolución será el factor limitante para la absorción [12]. Un 30-40% de los fármacos disponibles en el mercado presenta problemas de baja solubilidad en fluidos biológicos, y ésta es el factor limitante de su biodisponibilidad.

Se ha observado que los fármacos que presentan baja solubilidad en fluidos acuosos a menudo presentan una absorción escasa o errática. Asimismo, las variaciones en niveles plasmáticos interindividuales e intraindividuales, que se obtienen después de la administración oral, suelen ser bastante frecuentes en caso de los fármacos poco hidrosolubles, por lo que mejorar su solubilidad al pH característico del lugar de

absorción es una tarea importante para el desarrollo de una formulación adecuada para la vía oral.

El desarrollo de nuevos materiales (hidróxidos dobles laminares, sólidos mesoporosos, silicato cálcico, β -ciclodextrinas, etc.) ha facilitado el diseño de nuevas formulaciones de liberación modificada para mejorar el perfil terapéutico de muchos principios activos, cuya eficacia y seguridad había sido previamente probada mediante ensayos clínicos controlados y, posteriormente, contrastados en la práctica clínica.

El término “liberación modificada” define a las especialidades farmacéuticas diseñadas de tal forma que se ha modificado el lugar o la velocidad con la que se libera el principio activo. Este término agrupa diferentes sistemas de liberación de fármacos entre los que se encuentran:

- Liberación sostenida: El fármaco se libera lentamente, a una velocidad determinada por el sistema de liberación.
- Liberación controlada: El fármaco es liberado a una velocidad constante, por lo que las concentraciones plasmáticas, tras su administración, no varían con el tiempo.
- Liberación retardada: El fármaco es liberado en un momento distinto al de la administración, así, por ejemplo, puede controlarse el lugar de la liberación.

Los objetivos clínicos que se plantean al diseñar una formulación de liberación modificada son, de acuerdo con el “National Prescribing Center” del Reino Unido, los siguientes [13]:

- Aumentar el intervalo de dosificación con el fin de mejorar el cumplimiento de la prescripción médica. Disminuyendo la velocidad de liberación del fármaco, las formulaciones de liberación modificada permiten administrar con menor frecuencia fármacos de vida media corta. En general se acepta que, para la mayoría de los pacientes, la reducción de la frecuencia de la dosificación a una o dos veces diarias mejora el cumplimiento.
- Reducir las fluctuaciones de las concentraciones séricas de los fármacos (C_{max}/C_{min}) con objeto de disminuir los efectos adversos y/o mejorar la efectividad terapéutica. Disminuyendo la velocidad de liberación del fármaco y, por tanto, la absorción, se consiguen concentraciones plasmáticas casi constantes en periodos de tiempo prolongados. Reducir picos elevados de la

concentración plasmática puede disminuir los efectos adversos relacionados con la concentración, particularmente en fármacos de absorción rápida, como nifedipino. Minimizar los valles puede mejorar la efectividad, por ejemplo, manteniendo controlada la presión arterial durante 24 horas con determinados principios activos con acción antihipertensiva. Las formulaciones de liberación sostenida son utilizadas a menudo con fármacos con un estrecho margen terapéutico, como la teofilina y el litio. Esto puede ser útil para mantener las concentraciones plasmáticas dentro de los límites de efectividad y toxicidad.

- Controlar el lugar de liberación del fármaco para incrementar su efectividad terapéutica. Por ejemplo, los preparados con cubierta entérica liberan el fármaco en el intestino delgado, evitando su liberación en el estómago. Esto permite proteger el estómago de la acción del fármaco o proteger al fármaco de la acción del medio gástrico. Otros preparados, como los que contienen aminosalicilatos para la enfermedad inflamatoria intestinal, son así formulados para permitir la liberación específica en el colon o el intestino delgado para ejercer una acción local.

Entre las limitaciones de estos sistemas pueden citarse:

- La posibilidad de aparición de problemas de dosificación, debido a la liberación súbita de la dosis si se trocea, mastica o existe un fallo en la formulación, pues las formas de liberación modificada poseen mayor cantidad de fármaco que las convencionales.
- El coste más elevado por unidad, ya que estas formulaciones son más complejas y sofisticadas; no obstante, el tratamiento total suele ser más económico, ya que un sistema de liberación controlada mantiene constantes los niveles de fármaco y, normalmente, requiere, para producir una duración del efecto dado, menos cantidad de fármaco que una forma convencional. Además, suele requerir menos atención del personal sanitario.
- El tamaño de la forma farmacéutica, que a veces es demasiado grande y dificulta su administración oral.
- La biodisponibilidad suele estar disminuida debido a un incremento del metabolismo del primer paso (hepático o intestinal), ya que este metabolismo suele ser saturable y en las formas de liberación modificada al liberarse el fármaco lentamente puede que no se alcance la saturación y, por ello, aumente.

- Además, en sistemas orales de liberación modificada, la biodisponibilidad puede disminuir cuando exista una reducción del tiempo de permanencia de la forma de dosificación en el tracto gastrointestinal. Las formas de liberación modificada están formuladas de tal forma que deben liberar una cantidad de principio activo establecida previamente en un tiempo determinado y en un lugar apropiado para la absorción; si esto no se cumple la liberación no será completa y, por lo tanto, condicionará la cantidad de fármaco absorbido y, consecuentemente, la biodisponibilidad se verá afectada.

No obstante, con un correcto diseño de la forma de dosificación de las formulaciones farmacéuticas puede evitarse algunos de estos aspectos negativos o bien minimizarlos a un nivel aceptable.

Las nuevas formulaciones farmacéuticas, además de su interés sanitario, al permitir mejorar la efectividad clínica y/o la seguridad de uso de los medicamentos, tienen también gran interés desde el punto de vista industrial por su elevado impacto económico. Las formulaciones orales de liberación modificada continúan ocupando el primer lugar dentro de los programas I+D de las compañías farmacéuticas, según informaba “The Pharmaceutical R&D Compendium” en el año 2000 [14]. Las formulaciones destinadas a la administración por vía oral ocupan un lugar destacado, seguidas de aquellas que se administran por vía intravenosa, pulmonar y transdérmica. Dicho informe señala que en 2001 se destinó un 15% del presupuesto total de I+D al desarrollo de formulaciones de liberación modificada, las cuales representaban casi el 50% de todos los proyectos de I+D de la industria farmacéutica en EE.UU.

I.2 HIDRÓXIDOS DOBLES LAMINARES, LDHs

Los hidróxidos dobles laminares (LDHs), también denominados hidrotalcitas (HT) o arcillas aniónicas, han despertado un gran interés por sus numerosas aplicaciones y su fácil y relativamente barata preparación [15].

La designación “arcillas aniónicas” se utiliza para diferenciarlas de las “arcillas catiónicas” en las que en la interlámina contienen especies catiónicas. Las láminas de las arcillas aniónicas están formadas por capas de hidróxidos de metales divalentes y trivalentes, que hacen que éstas presenten un exceso de carga positiva,

permitiéndoles, así, albergar aniones en la región interlaminar. Cuando los hidróxidos son de magnesio y aluminio y el anión interlaminar es el carbonato, el sistema que se obtiene es la hidrotalcita, con fórmula $Mg_6Al_2(OH)_{16}(CO_3) \cdot 4H_2O$.

Una diferencia importante que presentan los compuestos con estructura tipo hidrotalcita, respecto a las arcillas catiónicas, es que tras la descomposición térmica, bajo condiciones moderadas, pueden regenerar su estructura laminar, lo que representa un camino de síntesis alternativo para este tipo de materiales.

Para describir la estructura de la hidrotalcita, $Mg_6Al_2(OH)_{16}(CO_3) \cdot 4H_2O$, lo más sencillo es partir de la brucita $Mg(OH)_2$. Este compuesto muestra un empaquetamiento hexagonal compacto de iones hidroxilo con iones $Mg(II)$ ocupando la totalidad de los huecos octaédricos cada dos interláminas, es decir, tiene estructura tipo CdI_2 . La estequiometría se consigue gracias a que el número de huecos octaédricos es exactamente el mismo que los aniones que forman la estructura, con lo que una ocupación del 50% conduce a una fórmula AX_2 . Una descripción alternativa de esta estructura consistiría en un sistema de láminas de octaedros $[AX_6]$ que comparten una arista con cada uno de los seis adyacentes.

La estructura de los LDHs deriva de la sustitución isomórfica de parte de los cationes divalentes de la brucita por cationes de mayor carga, pero de radio similar ($Al(III)$, $Fe(III)$, $Cr(III)$, etc.). Esto implica que las láminas tipo brucita queden cargadas positivamente, una unidad de carga positiva por cada ión $Mg(II)$ sustituido. Con objeto de recuperar la electroneutralidad, se localizan en el espacio interlaminar una serie de aniones de tipo y carga determinados. Cuando un 25% de los iones $Mg(II)$ han sido sustituidos y el contraión es el carbonato se genera la estructura que se conoce como hidrotalcita. Naturalmente, también quedan retenidas moléculas de agua en el espacio interlaminar. Esta estructura, recogida en la Fig. 1.2 corresponde a una hidrotalcita de tres láminas con simetría romboédrica por celdilla unidad (politipo 3R) [16,17].

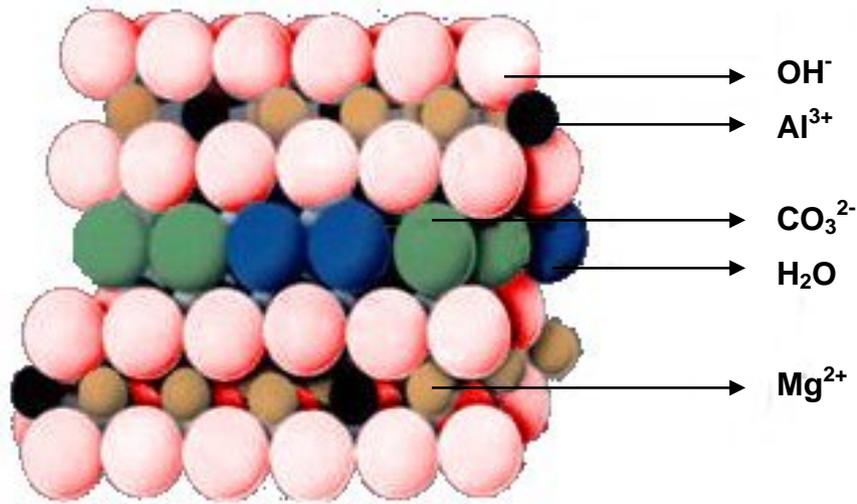
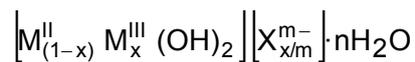


Fig. I.2 Estructura de una hidrotalcita

Las arcillas aniónicas pueden representarse por la fórmula general:



donde M^{II} y M^{III} son los metales divalentes y trivalentes de las láminas, respectivamente, y X^- el anión que junto a las moléculas de agua se encuentra en la interlámina.

El gran interés que presentan estos compuestos se basa en el hecho de que pueden combinarse una gran variedad de cationes divalentes y trivalentes en la lámina y de aniones en la interlámina [15]. Cualquier catión $M(II)$ o $M(III)$, con una relación carga/radio adecuada para incluirse en el octaedro de la lámina de brucita, puede formar un LDH. Así, se han sintetizado compuestos con:

M^{II} : Mg, Mn, Fe, Cu, Ni, Co,...

M^{III} : Al, Cr, Mn, Fe, Co, La, Y,...

También se conocen compuestos con la misma estructura que contiene la asociación monovalente-trivalente (Li-Al) y divalente-tetravalente (Co-Ti) [18-21]. Asimismo, es posible preparar LDHs que contengan más de dos cationes en la lámina [22-29].

En el espacio interlaminar se colocan aniones (X^{m-}), moléculas de agua y, en ocasiones, especies neutras. En la mayoría de los casos se establecen enlaces débiles entre los iones interlaminares y las láminas catiónicas, lo que permite colocar una gran variedad de aniones durante la formación de la estructura laminar o por posterior intercambio aniónico (haluros, oxo-aniones, polioxometalatos, compuestos de coordinación, aniones orgánicos, biomoléculas, etc.) [30-44].

Para la obtención de una fase en particular es necesario tener en cuenta la relación entre la densidad de carga del anión y la carga específica de las láminas hidroxiladas, las características ácido-base y redox de los aniones y los cationes, la existencia de sitios hidrofílicos o hidrofóbicos para los aniones orgánicos y la barrera energética existente en el caso de reacciones de intercambio aniónico. A veces, es necesario utilizar un compuesto intermedio aniónico o un agente que separe las láminas para obtener algunos intercambios [45-46].

I.2.1 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE LDHs

Los métodos de obtención de hidrotalcitas más utilizados son:

- Coprecipitación o síntesis directa.
- Intercambio iónico.
- Descomposición reversible o reconstrucción.

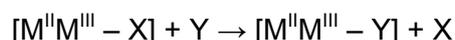
El método de **síntesis directa** consiste en precipitar simultáneamente los hidróxidos de los cationes metálicos constituyentes de las láminas (divalentes y/o trivalentes) en proporción adecuada en un medio alcalino. Por ello, esta forma de síntesis también se denomina coprecipitación [47-49]. Una de las ventajas que presenta este método es que puede considerarse como una vía directa de obtención de LDHs con una composición definida. En teoría, la existencia de un gran número de metales di y trivalentes permite preparar una gran variedad de hidróxidos mixtos basados en múltiples combinaciones de M(II) y M(III). La naturaleza del anión interlaminar debe fijarse utilizando sales metálicas cuyo contraión coincida con el anión a intercalar o por coprecipitación de los hidróxidos de los cationes en una disolución que contenga el anión deseado, respetando ciertas condiciones experimentales.

Las propiedades estructurales y fisicoquímicas de los LDHs obtenidos dependen de los factores de síntesis tales como el pH de precipitación, la temperatura, el tiempo de

envejecimiento, la presencia de impurezas, las condiciones de lavado y secado, etc. [50].

Un método alternativo, que permite obtener microcristales de LDH con tamaño uniforme y la estequiometría deseada, es el denominado **método de la urea** [51,52]. La coprecipitación de los cationes constituyentes se produce elevando el pH mediante la hidrólisis de la urea a altas temperaturas.

El método de **intercambio iónico** consiste en la sustitución del anión interlamilar. Los LDHs son uno de los principales tipos de intercambiadores iónicos inorgánicos [53]. Esta propiedad se ha utilizado principalmente para preparar nuevas fases de LDHs, y el proceso que tiene lugar puede describirse como:



Termodinámicamente, el intercambio en las arcillas aniónicas depende principalmente de las interacciones electrostáticas entre las láminas de hidróxidos, cargadas positivamente, y los aniones. También está influida, aunque en menor medida, por la energía libre involucrada en los cambios de hidratación de los aniones [54]. El intercambio estará favorecido cuando el ión entrante tenga gran densidad de carga, ya que la constante de equilibrio aumenta con la disminución del tamaño del anión entrante. Por lo tanto, las arcillas aniónicas con Cl^- y NO_3^- deberían ser los mejores compuestos de partida en reacciones de intercalación. Esto fue confirmado por Miyata [55], que proporcionó una lista experimental de selectividades para aniones mono y divalentes concordantes con esta suposición.

Desde un punto de vista cinético el paso determinante de la reacción de intercambio es la difusión de los aniones entrantes. Este paso puede estar dificultado cuando los aniones entrantes son muy voluminosos y la distancia entre las láminas pequeña. En ocasiones, se emplea un paso intermedio para facilitar la entrada de este tipo de aniones, se intercala un anión orgánico de cadena larga que expande el espacio interlamilar [45].

El método de **descomposición reversible** o **reconstrucción** se basa en la alta capacidad que presentan estos sistemas para reconstruirse tras la descomposición por calcinación a una temperatura alrededor de los 500 °C, es el denominado “efecto memoria”. A esta temperatura el LDH ha perdido tanto el agua interlamilar como los

grupos hidroxilos y, en algunos casos, el anión, como en los LDHs con carbonato, por lo que pierde su estructura laminar obteniéndose sólidos amorfos que pueden recobrar, de nuevo, la estructura laminar de los LDHs al ponerlos en suspensión con una disolución del anión, incorporándolo al espacio interlaminar. Si se calcina por encima de esa temperatura se forma irreversiblemente una mezcla de óxidos que evolucionan a la formación de espinelas, no siendo posible la regeneración total [56,57]. Este método permite introducir una gran variedad de aniones en el proceso de rehidratación [58, 59].

Para la preparación de este tipo de sólidos se está utilizando también el método **sol-gel** [60, 61], con la ventaja de que la calcinación a temperaturas moderadas de las muestras así obtenidas da lugar a óxidos con mayor superficie específica que los obtenidos cuando se parte de hidrotalcitas preparadas por los métodos clásicos.

Otro método que se ha utilizado para preparar LDHs es el método denominado **sal-óxido**. En este método una disolución de la sal de uno de los metales se añade sobre una suspensión del óxido del otro metal, manteniendo la mezcla en agitación durante cierto tiempo. Este método de síntesis depende de la reactividad del óxido, no siendo efectiva en muchos casos [56,62]. En un principio se utilizó para preparar sistemas en los que el catión divalente era el Zn aunque, también, otros sistemas han sido sintetizados con éxito [63].

Para la preparación de hidrotalcitas sintéticas pueden modificarse una gran cantidad de variables. Recientemente se están utilizando numerosos métodos nuevos de síntesis (radiación microondas, tratamiento hidrotermal, hidrólisis inducida, microemulsión inversa, etc.) en un intento de controlar las propiedades texturales de los LDH (tamaño de partícula, morfología, distribución de poros, etc.) [64-67].

I.2.2 APLICACIONES DE LOS LDHs

Estos materiales debido a sus propiedades (elevado desarrollo superficial, naturaleza básica, gran capacidad de adsorción, etc.) presentan numerosas aplicaciones en distintos campos como: catálisis heterogénea, descontaminación ambiental y depuración de agua potable [15,28,43,44]. Recientemente, el interés por estos compuestos se ha centrado en la intercalación de moléculas biológicamente activas.

Su gran capacidad de adsorción, sus propiedades de intercambio iónico y su potencial estabilizador permite utilizar los LDHs en cosmética para eliminar el exudado inflamatorio, característico del acné, para encapsular moléculas orgánicas con propiedades nutritivas, regenerativas o de protección solar de la piel y proporcionar protección frente a la degradación por la luz, el calor o el oxígeno de moléculas lábiles (tocoferol, ácido ascórbico, ácido retinoico, etc.)

La intercalación de vitaminas A, E y C en hidróxidos dobles laminares y sales básicas de zinc estabiliza estos compuestos frente a la oxidación, ampliando su rango de aplicaciones [68,69]. El ácido L-ascórbico intercalado en LDHs y, posteriormente, recubierto con una capa de sílice presenta una mayor velocidad de penetración que la vitamina C pura, debido a que su liberación se produce por intercambio iónico, de forma que se eliminan el sudor, las impurezas y el exceso de grasa.

Para proteger la piel de la exposición solar se han utilizado numerosas moléculas orgánicas: derivados del ácido cinámico (ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico) [70], del ácido p-amino-benzoico (PABA) [71], de la benzofenona (2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico) [72] y ácido ferúlico [73,74], que han sido intercalados en la interlámina de los LDHs y formulados en cremas, consiguiendo aumentar su estabilidad térmica y su fotoestabilidad e, incluso, mejorar su efectividad abarcando un espectro de absorción más amplio. Así, por ejemplo, la formulación en crema de ácido p-aminobenzoico (PABA) intercalado en hidróxidos dobles laminares de MgAl y de ZnAl evita la aparición de reacciones cutáneas (irritación, urticaria, dermatitis de contacto, etc.) debido a reacciones de sensibilidad cruzadas con otras moléculas del grupo "para-amino", evita su degradación hacia nitrosaminas carcinógenas y prolonga su fotoestabilidad, aumenta el rango de protección solar hacia el UV-A, e incluso, UV-C y se prolonga la permanencia del filtro solar en la piel [71].

La utilización de LDHs por vía intravenosa ha sido evaluada por Kwak y col. [75,76] con dosis inferiores a 100 mg/Kg en ratas Sprague Dawley, sin que se detecten efectos citotóxicos en órganos y tejidos; sin embargo, la administración extravasal de dosis superiores a 200 mg/Kg puede producir una respuesta inflamatoria en el lugar de la inyección. El perfil de seguridad de los LDHs y su biocompatibilidad [77] permite la utilización de híbridos LDH-DNA para transferencia y almacenamiento de genes [78-82] así como la utilización de fármacos dirigidos a dianas celulares específicas.

La terapia génica es la técnica que permite la localización exacta de los posibles genes defectuosos de los cromosomas y su sustitución por otros correctos, con el fin de curar las llamadas “enfermedades genéticas”, entre las que se encuentran muchos tipos de cánceres, fibrosis quística, enfermedades metabólicas, etc.. Para introducir genes en el interior de las células afectadas hay que utilizar un sistema de transferencia: vectores virales y no virales. Los vectores no virales (bombardeo de partículas, liposomas catiónicos, LDHs, etc.) utilizan moléculas coadyuvantes que facilitan el ingreso de ácidos nucleicos a las células, tales como lípidos o ligandos que se unen específicamente a receptores de la membrana celular. Una de las mayores limitaciones de este sistema es la menor eficiencia de transfección de ADN, en comparación con los vectores virales; sin embargo, permiten incorporar mayor cantidad de ADN.

Se han intercalado numerosas biomoléculas aniónicas en LDHs como, oligómeros, ADN de una o doble hebra y nucleótidos [83-87], ya que los LDHs proporcionan protección frente a la degradación producida por un medio alcalino fuerte, ácido débil y DNAsas, evitan la repulsión electrostática de la membrana plasmática, facilitando el acceso del fármaco al interior de las células y, debido a su solubilidad en medio ácido o a sus propiedades de intercambio, las moléculas pueden ser fácilmente liberadas. Así, por ejemplo, Choy y col. [75,84] han demostrado “in vitro” que la utilización de bio-LDHs nanohíbridos con oligonucleótidos antisentido frente al gen c-myc intercalados reduce el crecimiento de las células tumorales un 65%, frente al 9% observado al incubar las células durante 4 días simplemente con el oligonucleótido. La liberación de las moléculas se produce por intercambio con iones carbonato y, a diferencia de otras matrices inorgánicas, los LDHs se descomponen completamente al pH ácido del citoplasma. En la Fig. 1.3 se representa el posible mecanismo de transferencia de genes al interior celular.

Choy y col. [85] utilizaron los LDHs como vectores para transferir ATP al interior de células leucocitarias HL-60. En el ensayo “in vitro” observaron que la utilización de los híbridos LDH-ATP produce un aumento de la velocidad de transferencia del ATP al citoplasma, respecto a los ensayos sin LDH. Este aumento 25, 12 y 4 veces mayor al incubar las células durante 2, 4 y 24 horas, respectivamente, a pH = 7.4 y 37 °C. La liberación de las biomoléculas puede ajustarse pasivamente controlando la fuerza iónica del medio y el pH. Kriven y col. [76] observaron que la liberación de fluoresceína 5-isotiocianato (FITC) a partir de LDHs de MgAl era proporcional a la concentración de

NaCl en el medio, produciéndose una liberación del 23% del FITC a las 8 horas de ser incubada a 37°C y con una concentración de cloruro $[Cl^-]=0.01M$. El pH, ligeramente ácido, del citoplasma celular produce una disolución parcial de las láminas, facilitando la liberación de las biomoléculas intercaladas en el interior de las células.

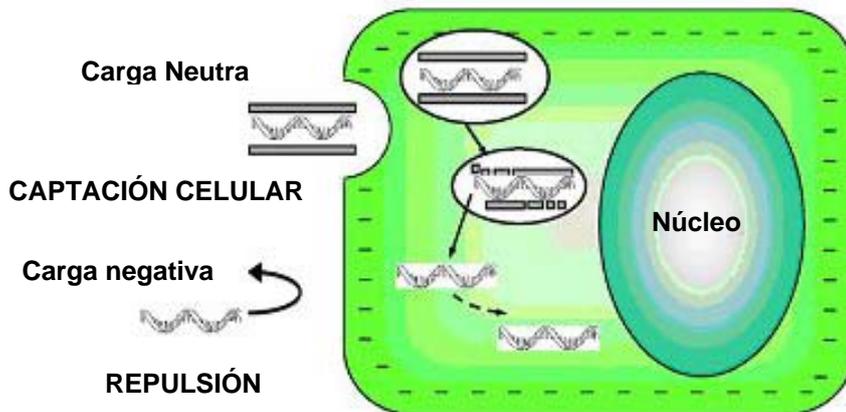


Fig. 1.3 Posible mecanismo de transferencia del ADN a partir de bio-LDH nanohíbridos [84]

Xu y col. [88] han incorporado la proteína verde fluorescente (GFP), junto con un promotor, en la interlámina de los LDHs, consiguiendo que se libere en el citoplasma de células COS y células embrionarias humanas de riñón HEK293T. Tyrer y col. [89] han sintetizado bio-híbridos a partir de LDHs y GFP, logrando una transfección eficiente del ADN en células del glioma 9L, JEG3 (coriocarcinoma) y miocitos cardiacos, logrando que en todas las líneas celulares ensayadas se exprese la proteína GFP.

Una de las aplicaciones más novedosas de la utilización de híbridos LDH-ADN es como soporte para el almacenamiento de información [79]. Mediante una reacción de intercambio aniónico el ADN es intercalado en el interior de los LDHs, quedando protegido frente a la dispersión, degradación térmica (hasta aproximadamente 300°C) y pH, durante periodos prolongados. Además, la desintercalación a partir de los LDHs se produce fácilmente mediante acidificación del medio y mediante un tratamiento con magementa recubierta de polipirrol y decantación magnética, se recuperan las hebras de ADN intactas. Este sistema de almacenamiento de información es muy seguro y confidencial, permite almacenar grandes cantidades de información ya que el ADN tiene una tremenda densidad de información. Para codificar la misma cantidad de

datos que pueden ser codificados en 5 gramos de ADN se necesitaría una superficie de 150 hectáreas cubiertas de los últimos discos duros de IBM. Esto puede tener importantes aplicaciones biotecnológicas ya que puede incluirse una etiqueta informativa para identificar el origen y características de los productos con mayor seguridad que si ésta estuviese almacenada en un CD.

Los LDHs también han sido utilizados como matrices para incorporar principios activos con actividad citotóxica [90-95]. Tyner y col. [90,91] han desarrollado un método para incorporar principios activos poco solubles, no iónicos, en la interlámina de los LDHs. En primer lugar el fármaco es incluido en una micela aniónica y, posteriormente, es incorporado en los LDHs, de forma que el fármaco se encuentra protegido de la degradación. Los resultados del estudio "in vitro" con células del glioma 9L demuestran que la campotecina intercalada presenta una potencia citotóxica similar al fármaco puro, pero con ventajas adicionales: aumento de la solubilidad, perfil de liberación controlada y posibilidad de dirigir este sistema hacia moléculas específicas, ya que la superficie de los híbridos LDH-campotecina se encuentra recubierta con albúmina, β -galactosidasa o con anticuerpos monoclonales humanizados (huA33) que reconocen una proteína expresada en células de cáncer de colon (antígeno A33). Choy y col. [92,93,95] han incorporado metotrexato mediante intercambio iónico en LDHs de MgAl y los estudios "in vitro" han demostrado una mayor eficacia del metotrexato intercalado debido a un aumento de la concentración de fármaco en las células diana, ya que los LDHs proporcionan protección frente a la degradación y aumentan la permeabilidad celular.

Ling y col. [96] han incorporado en LDH de MgAl cordicepina, un análogo nucleosídico de la 3-desoxiadenosina con actividad antibacteriana, antifúngica, anti-VIH "in vitro" e inhibidora del RNA, para proteger este fármaco de su degradación por la ADA (adenosín-desaminasa).

Debido al bajo coste, estabilidad, versatilidad y capacidad adsorbente se están desarrollando biosensores basados en LDHs, ya que permiten la inmovilización de enzimas utilizadas para la detección de diversas moléculas como: urea [97-100], ácido ascórbico [98], cianuro [101], nitritos [102], glucosa [103-105], etc. Darder y col. [106] han preparado LDHs con capacidad de intercambio catiónico mediante la incorporación en la interlámina de hidrotalcitas de ZnAl de l-carragenano y alginatos. De esta forma, los LDHs también pueden ser utilizados para la detección de especies catiónicas como iones Ca^{2+} , ya que éstos pueden interactuar con los grupos

aniónicos de los polisacáridos, que no interaccionan con las láminas de los LDHs. La comparación de los LDH con laponitas, arcillas catiónicas sintéticas, como soportes en biosensores basados en polifenol oxidasas revela que la utilización de los LDHs presenta numerosas ventajas adicionales en cuanto a sensibilidad y estabilidad [107].

Ren y col. [108] han utilizado la capacidad de inmovilización de enzimas en los LDHs para aumentar la estabilidad de la penicilina G acilasa ya que es uno de las enzimas que mayor impacto ha producido en la salud pública, por su aplicación para la obtención de diversos antibióticos semisintéticos, pero cuyo uso se ve limitado por su baja estabilidad en las condiciones de reacción. La incorporación de esta enzima a LDHs pilareados con aniones glutamato aumenta la estabilidad térmica y mejora su resistencia frente a pHs ácidos, en relación a la enzima nativa.

Otra de las propiedades de los LDHs es su capacidad para intercalar moléculas selectivamente, pudiendo ser utilizados para la incorporación de fármacos cuya quiralidad juega un importante papel en su acción terapéutica, especialmente en aquellos casos en los que sólo uno de los enantiómeros es activo y/o no presenta toxicidad. Wei y col. [109,110] han intercalado L-Tirosina, un aminoácido no esencial, sintetizado a partir de fenilalanina, cuyo déficit ha sido asociado con la depresión y utilizado para el tratamiento de vitiligo. La intercalación en los LDHs inhibe la racemización de este aminoácido, estabilizándolo frente a la oxidación por la luz solar, altas temperaturas o radiación ultravioleta. La estructura de la L-tirosina es muy similar a la de la L-Dopa, ampliamente utilizada en el tratamiento del parkinson y limitada por su degradación por la COMT (catecol-O-metil transferasa), por lo que los LDHs podrían ser utilizados en formulaciones farmacéuticas por sus propiedades estabilizantes.

Dentro también del campo de la medicina, las hidrotalcitas tienen una gran utilidad como agentes en el tratamiento de úlceras peptídicas [111-119]. Las úlceras son lesiones que se forman en las paredes del estómago o duodeno. Aunque hoy día se asume que la mayoría de las úlceras son provocadas por la bacteria *Helicobacter Pylori*, se admite que las lesiones causadas por esta bacteria son compatibles con una marcada inhabilidad del estómago para protegerse él mismo de ácidos y enzimas proteolíticas. La utilidad de las hidrotalcitas en el tratamiento de las úlceras gástricas se debe a su capacidad para mimetizar las características de la mucosa gástrica, su capacidad para neutralizar el ácido clorhídrico y a su capacidad de inhibir la pepsina en el jugo gástrico a unos valores de pH donde la actividad peptídica es todavía

elevada [120-122]. Esto es debido a que poseen las siguientes características: a) rápido y elevado poder neutralizante, b) eficaz capacidad tampón, para evitar un pH excesivamente alcalino y c) actividad estable incluso en presencia de otros componentes del jugo gástrico.

La comparación de distintos antiácidos ha demostrado que las hidrotalcitas presentan una mayor capacidad de neutralización que los antiácidos convencionales y una prolongada acción tampón en un intervalo óptimo de pH [117,118], además de ser la absorción gastrointestinal del aluminio menor que la de otros antiácidos, por lo que no aumentan los niveles séricos de aluminio [123-127]. El aumento de los niveles plasmáticos de aluminio puede llevar a una sustitución del calcio de los huesos, provocando un ablandamiento de los mismos (osteomalacia) y neuropatías. Se ha demostrado la eficacia de formulaciones antiácidas que contienen hidrotalcita y fosfato potásico, para evitar la absorción de aluminio y los efectos adversos. En base a esto son muchos los preparados comerciales que contienen hidrotalcitas como principio activo (Almax ®, Bemolan ®,...)

Las hidrotalcitas también se utilizan por su capacidad para adsorber iones; así, por ejemplo, se utilizan en la eliminación de fosfatos del fluido gastrointestinal en la prevención de la hiperfosfatemia, inducida en enfermos crónicos de riñón [128-130]. La eliminación de alrededor de 600 mg de fosfatos requiere la administración de 3 g de hidrotalcita 3 veces al día [128].

En el campo de la Tecnología Farmacéutica, se han utilizado como estabilizadoras de isocarbostirilos, empleados en el tratamiento terapéutico de enfermedades del corazón [131,132], en dentífricos [133], como excipiente para mejorar la compresibilidad de ciertos medicamentos [134], en bioadhesivos para la distribución transdérmica [135-137] y como aditivos en matrices poliméricas biodegradables [138,139].

Actualmente, una de las aplicaciones más prometedoras de los LDHs es su utilización como sistemas de liberación controlada de fármacos, ya que el mantenimiento correcto de un nivel constante del medicamento en sangre y en tejidos, durante largos periodos de tiempo, es deseable en el tratamiento de numerosas enfermedades, especialmente en tratamientos crónicos.

Los sistemas de liberación controlada han recibido mucha atención por parte de la industria farmacéutica, por las ventajas que ofrecen estos sistemas sobre las

formulaciones convencionales. Entre las ventajas se encuentra la reducción del efecto “*dose dumping*”, permitiendo mantener unos niveles constantes en plasma y, consecuentemente, reducir o eliminar los efectos adversos del principio activo que, como en el caso de los AINEs, están causados, en parte, por los altos niveles en plasma tras la administración del medicamento en una formulación convencional [140]. Además, se facilita el cumplimiento del paciente, se prolonga la acción del principio activo y se minimiza la cantidad de fármaco administrada. No obstante, la utilización de este tipo de sistemas presenta algunas desventajas, ya que se requiere un mayor tiempo para alcanzar concentraciones terapéuticas en plasma y también aumentan los costes de producción [141].

Se han utilizado preparados con hidrotalcitas como sistemas de liberación controlada de diversos principios activos con acción antihipertensiva como el nifedipino o captoprilo [142,143], hipocolesterolémico e hipolipemiantes como el gemfibrozilo [144], antibióticos como ofloxacino, anfotericina B, ampicilina, penicilina V, etc. [145-148], bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis [149] o con acción antiinflamatoria, como ibuprofeno, diclofenaco, indometacina, etc. [150-155].

Los antibióticos penicilínicos, como la penicilina V, presentan una cinética tiempo-dependiente, es decir, que su eficacia depende principalmente del tiempo en el que las bacterias se encuentran expuestas a concentraciones de antibiótico superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI). La liberación de penicilina V a partir de LDHs de MgAl se produce de forma gradual, consiguiéndose inhibir el crecimiento bacteriano durante un periodo de tiempo prolongado [147].

Para la administración parenteral de anfotericina B y ampicilina se utilizan complejos lipídicos para evitar los efectos secundarios y la nefrotoxicidad, derivados de las altas concentraciones en órganos y tejidos. Los sistemas LDH-antibióticos, por su biocompatibilidad, pueden ser administrados parenteralmente y, podrían ser utilizados como una alternativa a los sistemas convencionales para lograr una liberación gradual, disminuyendo la incidencia de efectos adversos [145].

El ácido etidróico, un inhibidor de la resorción ósea, es utilizado en el tratamiento de la osteoporosis, pero su uso se ve limitado por sus efectos gastrointestinales (esofagitis, diarrea, ulceración, etc.), su baja biodisponibilidad y su corta semivida de eliminación plasmática, que hace que se requieran grandes dosis de medicamento.

Con la intercalación de etidronato en la interlámina de los LDHs se obtiene un perfil controlado del fármaco a los distintos pHs del tracto gastrointestinal [149].

Eligiendo la combinación correcta entre huésped y matriz se puede controlar el tiempo de liberación [148, 152-153]. Así, por ejemplo, para el ibuprofeno y el diclofenaco se produce una liberación más rápida a partir de LDHs de MgAl que de LiAl o CaAl, mientras que, para el gemfibrozilo y el ácido tolfenámico el proceso de liberación transcurre más lentamente a partir de LDHs de CaAl y LiAl, respectivamente, y más rápidamente a partir de MgAl-LDH [152].

La intercalación de fármacos en la interlámina de las hidrotalcitas también modifica la solubilidad de éstos, debido a la facilidad que tienen los LDHs para disolverse a pH ácido, liberando el fármaco en su forma molecular (absorbible). Ambrogi y col. [156,157] han intercalado diversos antiinflamatorios: ketoprofeno, tioprofeno, flurbiprofeno e indometacina, en la interlámina de hidrotalcitas de MgAl y han realizado estudios de solubilidad en medio ácido. Los mejores resultados se han obtenido en el caso de la indometacina, la solubilidad del fármaco puro al pH gástrico fue de 2 mg/mL y con la intercalación en los LDH se alcanzó un valor de 14 mg/mL a los 15 minutos del ensayo [156]. En el caso de flurbiprofeno se observó un aumento tanto de la solubilidad como de la permeabilidad del fármaco a través de la mucosa gástrica [157]. También, se han llevado a cabo estudios de solubilidad de celecoxib mediante la impregnación de LDHs de MgAl calcinados con una disolución etanólica del fármaco [158]. Se observó un aumento de la solubilidad al aumentar la proporción de LDHs, debido a que el fármaco se encuentra en estado amorfo y a las diferentes interacciones intermoleculares celecoxib/celecoxib y celecoxib/LDH. La utilización de LDHs calcinados también produce un aumento de estabilidad.

La intercalación de AINEs en la interlámina de las hidrotalcitas, además de aumentar su solubilidad y modificar su perfil farmacocinético, puede tener una acción beneficiosa al disminuir la capacidad lesiva directa de estos fármacos. Las hidrotalcitas poseen propiedades similares a la de la mucosa gástrica pudiendo desempeñar un papel protector debido a su habilidad para mantenerla y mimetizarla [159]. Estudios previos "in vivo" indican que la intercalación de indometacina disminuye la capacidad ulcerogénica de este fármaco [160].

Algunos principios activos se agregan en disolución, formando estructuras semejantes a las micelas, por encima de la concentración micelar crítica (CMC). Recientemente,

se ha observado que las micelas en solución acuosa que forman algunos AINEs, son capaces de solubilizar en su interior otros compuestos. Como ocurre con las sales biliares, los principios activos con propiedades tensoactivas pueden interactuar con componentes de las membranas biológicas a concentración inferior a la CMC. Esto puede ser positivo para incrementar su velocidad de absorción, pero negativo porque su interacción con la membrana gastrointestinal puede dañarla. Como consecuencia práctica sería recomendable que los AINEs, poco solubles, y con propiedades tensoactivas, se administren durante las comidas o diluidos con agua para evitar una alta concentración local en el tracto gastrointestinal, tras su administración oral. La incorporación de AINEs a sistemas tipo hidrotalcitas, evita altas concentraciones locales, debido a que la droga se libera en forma molecular.

I.3 SÓLIDOS MESOPOROS ORDENADOS

Desde que en 1992 investigadores de Mobil [161] descubrieron una familia de materiales mesoporosos o tamices moleculares mesoporosos, denominados M41S, que poseen una estructura uniforme de poro, excepcionalmente grande, y un alto desarrollo superficial ($1000 \text{ m}^2/\text{g}$), son muchos los trabajos publicados en los que se describe la síntesis y aplicaciones de estos materiales [162-174].

En esta familia se han identificado tres fases diferentes: laminar (MCM-50) [171], hexagonal (MCM-41) [162] y cúbica (MCM-48) [164] cuyas estructuras se representan en la Fig. I.4. La estructura de la fase obtenida se puede predecir a partir del empaquetamiento de las moléculas de surfactante utilizado.

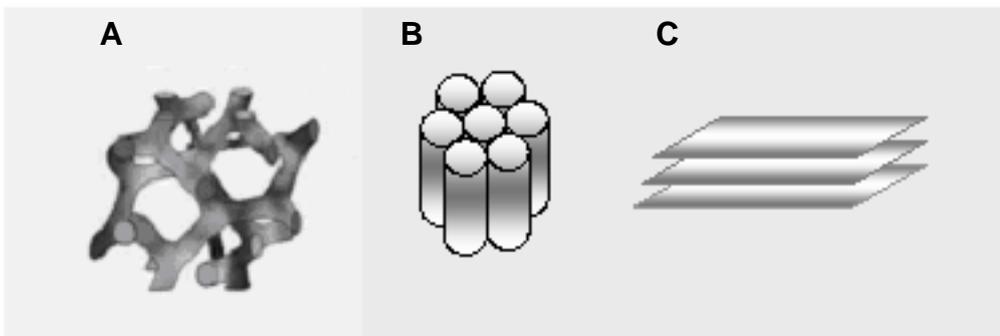


Fig. I.4 Estructuras propuestas para: MCM-48 (A), MCM-41 (B) y MCM-50 (C)

I.3.1 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE SÓLIDOS MESOPOROS ORDENADOS

La síntesis de materiales mesoporosos ordenados requiere el empleo de moléculas de tensoactivos que actúan como promotores de la cristalización. Dichas moléculas cuando están en disolución acuosa producen fases variables conforme sea su concentración; cuando ésta es baja existen monómeros disueltos que se van aglomerando dando micelas; a la concentración a la cual las moléculas del surfactante empiezan a aglomerarse para dar esas micelas se conoce como concentración micelar crítica (CMC). Al aumentar la concentración se produce un arreglo hexagonal compacto, responsable de la fase hexagonal [165] y que, debido a su orden estructural, se considera como un cristal líquido, aunque en realidad no es un cristal verdadero ya que no posee un orden translacional. La coalescencia de los cilindros paralelos produce la fase laminar. La fase cúbica es compleja, una red entrelazada de agregados en forma de rodillos, que a veces aparece antes que la laminar. Además de la concentración del surfactante, determinan la fase que presenta en disolución acuosa el surfactante [166], la naturaleza del mismo, la presencia de otros aditivos y los parámetros: pH, temperatura y fuerza iónica, ya que la CMC disminuye cuando aumenta la longitud de la cadena hidrocarbonada del surfactante, la valencia de los contraiones y la fuerza iónica de la disolución, y aumenta cuando se incrementa el radio del contraión, el pH y la temperatura.

Debido a su mayor estabilidad térmica, los MCM-41 son los materiales mesoporosos más conocidos de la familia M41S ya que las otras dos fases (MCM-48 y MCM-50) son térmicamente inestables o difíciles de sintetizar. Presentan una estructura hexagonal regular de poro, con diámetro entre 2 y 6 nm, Fig. I.5.

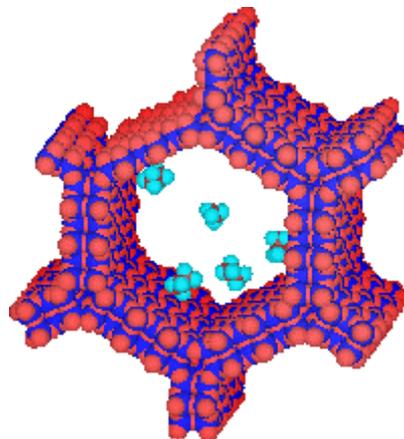


Fig. I.5 Estructura hexagonal de un poro de MCM-41

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la síntesis de estos materiales. Beck y col. [162] proponen el conocido como LCT (mecanismo de plantilla de cristal líquido) en el que las mesofases cristalinas líquidas o micelas actúan como plantilla (no como partículas individuales o iones) y el producto final, tras la adición de la fuente de sílice, es un esqueleto de sílice que contiene huecos que se asemejan a las mesofases del surfactante, Fig. I.6. Este mecanismo puede transcurrir de dos formas: (1) la mesofase se forma antes de la adición de las especies silicato, y (2) las especies de silicato agregadas a la mezcla de reacción influyen en el ordenamiento de las micelas isotrópicas cilíndricas de la fase de cristal líquido deseada. La mesofase formada es estructural y morfológicamente dirigida por la existencia de micelas de cristal líquido o mesofases. Este mecanismo ha sido confirmado por distintos autores [156, 159-161] y el análisis con distintas técnicas de caracterización indica que la formación del MCM-41 tiene lugar por el camino (2) más que por el (1) [169-170].

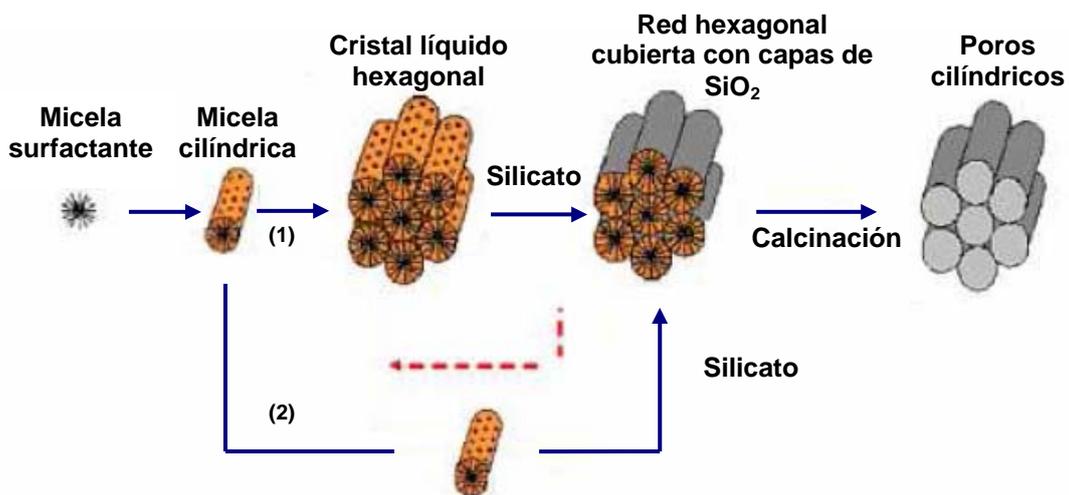


Fig. I.6 Proceso de síntesis de la sílice mesoporosa MCM-41

En la síntesis de estos sistemas se puede añadir al gel de reacción especies auxiliares orgánicas que se solubilizan en las regiones hidrofóbicas de las micelas e incrementan el tamaño de poro del MCM. La eliminación del surfactante que queda ocluido en el sólido obtenido se puede llevar a cabo bien por calcinación [162, 171-173] o por métodos químicos, menos agresivos, como extracción con un disolvente adecuado que evite la destrucción de las propiedades texturales [169-174]; por tanto, la utilización de uno u otro método puede modificar la estructura, la porosidad y la superficie de la matriz.

I.3.2 APLICACIONES DE LOS SÓLIDOS MESOPOROSOS ORDENADOS

Hasta hace poco tiempo estos sólidos se han utilizado solamente en el campo de la catálisis, como catalizadores o soportes de catalizadores [171,175,176] pero, debido a sus propiedades especiales (estructura mesoporosa regular estable, alta área superficial, estrecha distribución de tamaño de poros, tamaño de poro controlable, naturaleza no tóxica y buena biocompatibilidad) en el año 2001 Vallet-Regi y col. [177] plantean por primera vez su utilización como soporte de fármacos. Desde entonces se han publicado varios trabajos en este campo [178-182]. En general, se ha comprobado que el fármaco queda ocluido en los poros de estos materiales debido a la interacción entre los grupos funcionales del fármaco y los grupos silanoles presentes en las paredes de los poros del MCM-41; de esta interacción depende que la velocidad de liberación del fármaco sea más o menos alta.

Factores como tamaño de poro, superficie específica, morfología de las partículas, etc., afectan directamente tanto a la adsorción como a la liberación del fármaco [179-182]. Además, la interacción fármaco/matriz se puede modificar y, de esta forma, variar la adsorción y velocidad de liberación del fármaco, mediante funcionalización de la matriz, es decir, sustituyendo los hidrógenos de los grupos silanoles por otros grupos funcionales; esto se consigue haciendo reaccionar esos grupos con distintas especies químicas (derivados orgánicos del silano) como $X_3Si-R-Y$, donde R=alquilo, X= halógeno o un alcóxido, e Y= OH, SH, NH_2 , SO_3H , Cl, F, CH_3 , fenilo, etc. Los grupos funcionales se pueden fijar o anclar en el armazón de los materiales mesoporosos durante la síntesis de éstos o bien en una etapa post-síntesis. Song y col. [183] consideran que el último método garantiza un mayor grado de funcionalización, mientras que Zeng y col. [184] detectan que la mejor velocidad de liberación de fármaco se consigue cuando se utiliza el método de co-condensación. En el caso del ibuprofeno y del ácido acetil salicílico (AINEs) con un grupo ácido, la funcionalización de un MCM-41 con propilamina produce un descenso muy acusado de la velocidad de liberación del fármaco [183,185,186]. Por lo tanto, el proceso de funcionalización permite diseñar matrices, seleccionando adecuadamente el grupo funcional según sea el grupo funcional presente en el fármaco a insertar.

Para lograr un mantenimiento correcto de un nivel constante de principio activo en sangre y tejidos durante largos periodos de tiempo y/o evitar su degradación enzimática han sido incorporados diversos fármacos en matrices mesoporosas:

captoprilo [181,187], amoxicilina [180], famotidina [188], pentagastrina [189], eritromicina [179], etc.

Por ser biocompatibles [190,191] estos sólidos se están aplicando como biomateriales sustitutivos de tejidos duros, que son especialmente utilizados en la Cirugía Ortopédica y Traumatológica, así como en la Cirugía Oral y Maxilofacial. Los tejidos duros tienen como misión principal ser estructura y sostén del organismo y, por estos requerimientos mecánicos, se están utilizando materiales metálicos con un recubrimiento biocerámico para mejorar la fijación de los materiales (biomaterial-tejido óseo) y evitar los problemas que conlleva la naturaleza química de las prótesis o implantes (corrosión electroquímica, liberación de iones metálicos al medio fisiológico, degradación por desgaste de las superficies metálicas debido a los movimientos articulares o fallos por fatiga que provocan la fractura prematura del implante, debido a las cargas mecánicas cíclicas a las que el material metálico está sometido [192-194]). La utilización de materiales mesoporosos tipo MCM-41, MCM-48 o SBA-15 permite la incorporación de fármacos como: antiinflamatorios, antibióticos o anticarcinógenos, y además, presenta un comportamiento bioactivo cuando las paredes de los poros están dopadas con fósforo o cuando se añaden pequeñas cantidades de cristales bioactivos [195-197].

Algunas aplicaciones biomédicas en el campo de las nanopartículas han despertado un considerable interés. En el campo del diagnóstico clínico Lin y col. [198] han sintetizado nanopartículas de sílice mesoporosa impregnadas con gadolinio para su utilización como agente de contraste en técnicas de Imagen mediante Resonancia Magnética (MRI). Se están desarrollando sistemas similares para la liberación de fármacos; recientemente se han sintetizado nanopartículas de sílice mesoporosa con propiedades magnéticas de forma que, mediante la aplicación de campos magnéticos, se puedan dirigir hacia zonas del organismo donde se desea lograr el efecto [199,200]. Por ejemplo, se puede atacar un tumor maligno con la liberación y concentración orientada de fármacos utilizando campos magnéticos. También se pueden atacar las células extrañas y causantes de tumores mediante nanocristales con productos químicos que se unan a dichas células y las saquen del torrente sanguíneo antes de que tengan la oportunidad de degradarse. Diversos ejemplos han demostrado que, con este procedimiento, es posible capturar y eliminar 100 células tumorales de entre 50 millones de células sanguíneas en menos de una hora. Una adecuada funcionalización de los MCMs permite una unión selectiva con moléculas diana como

anticuerpos, proteínas, etc. Así por ejemplo Lin y col. [201] han estudiado la utilización de sólidos mesoporosos con estructura hexagonal funcionalizados con isotiocianato de fluoresceína como marcadores celulares, ya que pueden ser internalizados y acumulados en el citoplasma de células fibroblásticas 3T-L1 sin una aparente citotoxicidad.

También hay referencias de sistemas de liberación de fármacos con funciones de activación por estímulo. Mal y col. [202,203] han preparado MCM-41 funcionalizado con un derivado fotoactivo de la cumarina, cuya dimerización reversible tras irradiación fotónica era conocida. Para un control eficaz de la liberación del fármaco, la cumarina se introdujo en el material mesoporoso simultáneamente al surfactante. La irradiación con luz UV con una longitud de onda de 310 nm produce el cierre de los poros por fotodimerización de la cumarina, y la irradiación a 250 nm produce la apertura de los canales del MCM-41 debido a la regeneración de los monómeros de cumarina; de esta forma, se puede controlar la liberación del fármaco mediante fotoestímulos. Lai y col. [190] han sintetizado nanoesferas a partir de MCM-41 funcionalizado con moléculas de sulfuro de cadmio, que actúan como un tapón que permite encapsular neurotransmisores, fármacos, genes o proteínas que, posteriormente, son liberados en el lugar deseado, ya que el tapón puede ser eliminado químicamente mediante ditioneitol (DTT) o mercaptoetanol, tal y como se muestra en la Fig. I.7.

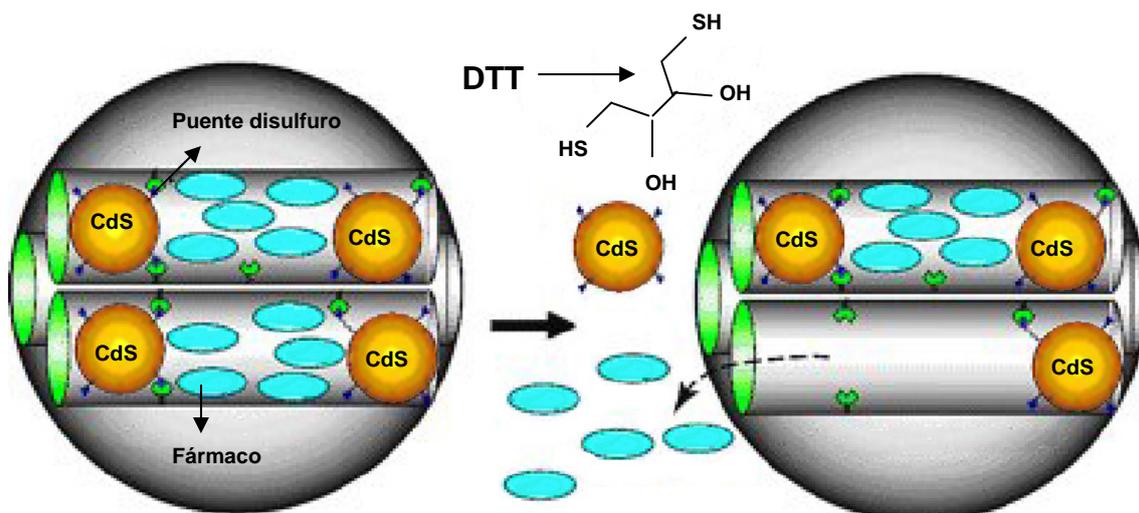


Fig. I.7 Esquema de las nanoesferas preparadas a partir de MCM-41 funcionalizado [190]

I.4 SILICATO CÁLCICO

El silicato calcio es un biomaterial que se utiliza en andamiajes bioactivos para regeneración y reparación ósea. Estudios “in vitro”, llevados a cabo por Lin y col. [204] sobre células troncales mesenquimales maduras, demuestran la buena biocompatibilidad de este material, reflejada en la adhesión y proliferación celular en torno a los discos preparados a partir de CaSiO_3 . En células osteoblásticas procedentes de ratas Sprague Dawley se produce un aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP), así como de los niveles de silicio y calcio en el medio de cultivo, tras una incubación de 7 días [205]. Este aumento es superior al observado para el β -silicato tricálcico, ampliamente utilizado en prótesis dentales y óseas.

Además, es un material bioactivo y reabsorbible, al ser expuesto a los fluidos corporales (SBF) es capaz de desarrollar una capa de hidroxiapatita carbonatada alrededor [206-212]. En realidad se forma una doble capa: una de silica gel y otra rica en fósforo (si está dopado) y calcio (apatita) que promueve la adsorción y concentración de proteínas, utilizadas por los osteoblastos para formar la matriz extracelular mineralizada. El hueso reconoce la capa apatítica como una sustancia propia sin que se produzcan reacciones inflamatorias, obteniéndose una rápida formación de hueso. Siriphannon y col. [209] han comparado la eficacia del silicato cálcico puro con diversos biovidrios A/W observando, en el primero una mayor velocidad de formación de la capa apatítica.

Estudios llevados a cabo por De Aza y col. [213] sugieren la posibilidad de la utilización de CaSiO_3 en implantes dentales, ya que al poner una suspensión de este material en contacto con la saliva se forma una capa apatítica. El silicato calcio también puede ser utilizado en recubrimientos biocerámicos en prótesis óseas, tanto por su biocompatibilidad como por su comportamiento bioactivo [214-217], éste último se ve incrementado con la utilización de TiO_2 ya que facilita la formación de la capa de hidroxiapatita [217]. Además, se pueden incorporar fácilmente en su estructura elementos minerales, como zinc o estroncio, que intervienen en el mecanismo de osteogénesis [218,219].

El silicato cálcico, por su buen perfil de seguridad puede ser utilizado como aditivo alimentario [220]. En el campo de la tecnología farmacéutica está siendo utilizado como excipiente para aumentar la solubilidad y biodisponibilidad de principios activos poco solubles [221,222]. Kinoshita y col. [221] han evaluado la utilización de silicato

cálcico poroso en formulaciones farmacéuticas; observándose un aumento de la solubilidad acuosa y de la biodisponibilidad oral de un nuevo agente inhibidor de engrosamientos en la íntima, útil para el tratamiento de la reestenosis de las arterias coronaria y carótida, 3-bis-(4-metoxifenil) metilen-2-indolinona (TAS-301), respecto al fármaco puro. Los estudios “in vitro” fueron llevados a cabo con perros sabueso macho a partir de formulaciones que contenían el fármaco, incorporado en la matriz mesoporosa mediante un proceso de “melt-adsorption”. También se ha observado un aumento de la velocidad de disolución “in vitro” del meloxicam (antiinflamatorio), especialmente a pH ácido, al ser formulado en comprimidos tras ser previamente adsorbido en los poros del silicato cálcico mediante evaporación del disolvente [222].

El silicato de calcio también se utiliza por sus propiedades adsorbentes. En estudios “in vivo” llevados a cabo por Ito y col. [223-225] se observa que la utilización como aditivo del silicato cálcico en microemulsiones preparadas con Labrasol®, como emulsificante, produce un aumento de la biodisponibilidad de principios activos cuyo uso se encuentra limitado por su baja absorción (gentamicina, lansoprazol, heparinas de bajo peso molecular, etc.).

El silicato cálcico poroso es útil para la preparación de sistemas de liberación prolongada. Debido a su baja densidad, inferior a la del jugo gástrico (1.004-1.014 g/mL), se utiliza en sistemas flotantes, consiguiéndose aumentar el tiempo de permanencia en el estómago, respecto a las formas farmacéuticas convencionales. Los sistemas flotantes son útiles para fármacos que actúan localmente en estómago o cuya ventana de absorción está en la parte superior del tracto gastrointestinal, inestables en el colon o que presentan una baja solubilidad a pHs alcalinos. La repaglinida (hipoglucemiante oral) es un fármaco con una corta semivida (1 hora) y una baja biodisponibilidad oral (50%) causada por una pobre absorción en la parte superior del tracto gastrointestinal. El orlistat (antiobesidad) también posee una baja semivida (2 horas) y presenta numerosos efectos adversos provocados por las altas concentraciones locales. Jain y col. [226-228] han encontrado que la incorporación de silicato cálcico a este tipo de formulaciones produce un aumento de la biodisponibilidad “in vitro” e “in vivo” del fármaco a distintos pHs del tracto gastrointestinal, debido a las buenas características de flotabilidad que presentan las formulaciones preparadas y un perfil de liberación sostenida durante horas. Los ensayos “in vivo” fueron llevados a cabo en ratas albinas y conejos para la repaglinida y orlistat, respectivamente, a partir de microesferas marcadas con tecnecio 99m,

evaluando la permanencia en el tracto gastrointestinal mediante escintigrafía [227,228].

I.5 OBJETIVO

La recopilación bibliográfica realizada y resumida en los párrafos anteriores pone de manifiesto el interés que presenta la utilización de nuevos materiales (LDHs, MCM-41 y silicato cálcico) como matrices de fármacos, no solo desde el punto de vista químico, sino también farmacológico. La capacidad de estos materiales para albergar aniones orgánicos en su estructura está ampliamente probada y, por lo tanto, pueden utilizarse como matrices biocompatibles de los antiinflamatorios (AINEs), consiguiendo, de este modo, disminuir los efectos adversos gastrointestinales, aumentar su solubilidad y mejorar su perfil terapéutico, ya que pueden ser utilizados como sistemas de liberación modificada.

En este trabajo, siguiendo una de las líneas de investigación del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Salamanca sobre el estudio de nuevos materiales y su aplicación en el campo de la salud, se han incorporado diversos AINEs (ácido mefenámico y meclofenámico, naproxeno y fenbufen) en distintas matrices LDHs (de MgAl y MgAlFe), MCM-41 y silicato cálcico, para evaluar su posible aplicación como nuevas formulaciones farmacéuticas. En algunos casos los sistemas matriz-AINEs han sido recubiertos con un polímero y estudiado su influencia en la liberación del fármaco.

En todos los casos se ha llevado a cabo una amplia caracterización de los sólidos obtenidos, utilizando diferentes técnicas: difracción de rayos-X (XRD), análisis térmico diferencial y termogravimétrico (DTA/TG), espectroscopia infrarroja (FT-IR), etc.

Asimismo, se ha evaluado el perfil farmacocinético de los distintos sistemas preparados mediante ensayos de disolución "in vitro" en distintas condiciones experimentales, para poder predecir al máximo su comportamiento en el organismo. También, se ha realizado un estudio de solubilidad "in vitro" del ácido mefenámico y fenbufen a partir de hidróxidos dobles laminares de MgAl, comparando los resultados con los de los fármacos puros y con la mezcla física formada por el fármaco puro y la hidrotalcita precursora correspondiente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kempen, G.I., Ormel, J., Brillman, E.I., Relyveld, J., *Am. J. Public Health*, 87, 38 (1997).
- 2.- Lanas, A., Pique, J.M., Ponce, J., *Gastroenterol. Hepatol.*, 24, 22 (2001);
Erratas en: *Gastroenterol. Hepatol.*, 24, 134 (2001).
- 3.- Lanas, A., Perez-Aisa, M.A., Feu, F., Ponce, J., Saperas, E., Santolaria, S.,
Rodrigo, L., Joaquim, B., Bajador, E., Almela, P., Navarro, J.M., Carballo, F.,
Castro, M., Quintero, E., *Am. J. Gastroenterol.*, 100, 1685 (2005).
- 4.- Cabana, B., O'Neil, R., *Pharm. Forum.*, 6, 71 (1980).
- 5.- Avdeef, A., *Curr. Topics Med. Chem.*, 1, 277 (2001).
- 6.- Hörter, D., Dressman, J.B., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 25, 3 (1997).
- 7.- Zhao, Y.H., Abraham, M.H., Lee, J., *Pharm. Res.*, 17, 1446 (2002).
- 8.- *Guidance for industry: Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System*. FDA Center for Evaluation and Research (CDER), Agosto (2000).
<http://www.fda.gov/cder/guidance/3618fnl.htm>
- 9.- Martínez, M.N., Amidon, G.L., *J. Clin. Pharmacol.*, 42, 620 (2002).
- 10.- Seip, M., *Biopharmaceutics classification system - State of the art in development and practice*. Master for regulatory and practice, (2003).
- 11.- Amidon, G.L., Lennernas, H., Shah, V.P., Crison, J.R., *Pharm. Res.*, 12, 413 (1995).
- 12.- Doménech, J., Martínez Lanao, J., Pla Delfina, J.M., *Biofarmacia y Farmacocinética* Vol. II, Síntesis, Madrid (1997).
- 13.- National Prescribing Centre, *MeReC Bull.*, 11, 13 (2000).
- 14.- Findlay, G., Dermani, F. (Ed). *The Pharmaceutical R&D Compendium 2000: CMR International/Scip's Complete Guide to trends in R&D*, CMR International/SCRIP Publication.
<http://www.cmr.org/r&dcompendium.html>.

- 15.- Rives, V., (Ed.), *Layered double hydroxides: Presente and Future*, Nova Sci. Pub. Co. Inc., Nueva York (2001).
- 16.- Bookin, A.S., Drits, A., *Clays Clay Miner.*, 4, 551 (1993).
- 17.- Bookin, A.S., Cherkashim, V.I., Drits, A., *Clays Clay Miner.*, 30, 180 (1982).
- 18.- Fogg, A.M., Freig, A.J., Parkinson, G.M., *Chem. Mater.*, 14, 232 (2002).
- 19.- Tichit, D., Das, B., Coq, B., Durand, R., *Chem. Mater.*, 14, 1530 (2002).
- 20.- Basile, F., Fornasari, G., Gazzano, M., Vaccari, A., *Appl. Clay Sci.*, 16, 185 (2000).
- 21.- Dobrosz, I., Jiratova, K., Pitchon, V., Rynkowski, J.M., *J. Mol. Catal. A – Chem.*, 234, 187 (2005).
- 22.- Rives, V., Kannan, S., *J. Mater. Chem.*, 10, 489 (2000).
- 23.- Rives, V., Dubey, A., Kannan, S., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 3, 4826 (2001).
- 24.- Morpurgo, S., Lo Jacono, M., Porta, P., *J. Solid State Chem.*, 122, 324 (1996).
- 25.- Velu, S., Sabde, D.P., Neepa, S., Sivasanker, S., *Chem. Mater.*, 10, 3451 (1998).
- 26.- Velu, S., Suzuki, K., Okazaki, M., Osaki, T., Tomura, S., Ohashi, F., *Chem. Mater.*, 11, 2163 (1999).
- 27.- Velu, S., Suzuki, K., Kapoor, M.P., Tomura, S., Ohashi, F., Osaki, T., *Chem. Mater.*, 12, 719 (2000).
- 28.- Rives, V., Labajos, F.M., Trujillano, R., Romeo, E., Royo, C., Monzon, A., *Appl. Clay Sci.*, 13, 363 (1998).
- 29.- Fernández, J.M., Ulibarri, M.A., Labajos, F.M., Rives, V., *J. Mater. Chem.*, 8, 2507 (1998).
- 30.- Constantino, V.R.L., Pinnavaia, T.J., *Inorg. Chem.*, 34, 883 (1995).
- 31.- Newman, S.P., Jones, W., *New J. Chem.*, 22, 105 (1998).
- 32.- Bhattacharjee, S.P., Anderson, J.A., *J. Mol. Catal. A – Chem.*, 249, 103 (2006).
- 33.- Rives, V., Ulibarri, M.A., *Coord. Chem. Rev.*, 181, 61 (1999).
- 34.- Del Arco, M., Gutiérrez, S., Martín, C., Rives, V., Rocha, J., *J. Solid State Chem.*, 151, 272 (2000).

- 35.- Choy, J.S, Kwak, S.Y, Park, J.S., Jeong, Y.J., *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 39, 4041 (2000).
- 36.- Del Arco, M., Rives, V., Trujillano, R., Malet, P., *J. Mater. Chem.*, 6, 1419 (1996).
- 37.- Del Arco, M., Galiano, M.V.G., Rives, V., Trujillano, R., Malet, P., *Inorg. Chem.*, 35, 6362 (1996).
- 38.- Del Arco, M., Gutiérrez, S., Martín, C., Rives, V., *Inorg. Chem.*, 42, 4243 (2003).
- 39.- Del Arco, M., Carriazo, D., Gutierrez, S., Martín, C., Rives, V., *Inorg. Chem.*, 43, 375 (2004).
- 40.- Del Arco, M., Carriazo, D., Martín, C., Pérez-Grueso, A., Rives, V., *J. Solid State Chem.*, 178, 3571 (2005).
- 41.- Carriazo, D., Domingo, C., Martín, C., Rives, V., *Inorg. Chem.*, 45, 1243 (2006).
- 42.- Carriazo, D., Martín, C., Rives, V., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4608 (2006).
- 43.- Carriazo, D., Lima, S., Martín, C., Pillinger, M., Valente, A.A., Rives, V., *J. Phys. Chem. Solids*, 68, 1872 (2007).
- 44.- Carriazo, D., Del Arco, M., Martín, C., Rives, V., *Appl. Clay Sci.*, 37, 231 (2007).
- 45.- Drezdzon, M.A., *Inorg. Chem.*, 27, 4628 (1988).
- 46.- Ulibarri, M.A., Labajos, F.M., Rives, V., Trujillano, R., Kagunya, W., Jones, W., *Inorg. Chem.*, 33, 2592 (1994).
- 47.- Gastuche, M.C., Brown, G., Mortland, M.M., Jones, W., *Clay Miner.*, 7, 177 (1967).
- 48.- Miyata, S., *Clays Clay Miner.*, 23, 369 (1975).
- 49.- Miyata, S., Okada, A., *Clays Clay Miner.*, 25, 14 (1977).
- 50.- Courty, P., Marcillo, C., en *Preparation of Catalysts III.*, (G. Poncelet, P. Grange, P.A. Jacobs, Eds.). Elsevier, p. 517 Amsterdam, (1983).
- 51.- Costantino, U., Marmottini, F., Nochetti, M., Vivani, R., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1439 (1998).
- 52.- Dixit, M., Subana, G.N., Kamath, P.V., *J. Mater. Chem.*, 6, 1429 (1996).
- 53.- Clearfield, A., *Chem. Rev.*, 88, 125 (1988).

- 54.- Israeli, Y., Taviot-Gueho, C., Besse, J.P., Morel, J.P., Morel-Desrosiers, N., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 5, 791 (2000).
- 55.- Miyata, S., *Clays Clay Miner.*, 31, 305 (1983).
- 56.- Bohem, H.P., Steinle, J., Viewiqer, C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 16, 265 (1977).
- 57.- Rocha, J., Del Arco, M., Rives, V., Ulibarri, M.A., *J. Mater. Chem.*, 9, 2499 (1999).
- 58.- Costantino, U., Colettim N., Nochetti, M., Aloisi, G.G., Elisei, F., *Langmuir*, 15, 4454 (1999).
- 59.- Ulibarri, M.A., Pavlovic, I., Barriga, C., Hermosín, M.C., Cornejo, J., *Appl. Clay Sci.*, 18, 17 (2001).
- 60.- Prinetto, F., Ghiotti, G., Graffin, P., Tichit, D., *Micropor. Mesopor. Mat.*, 39, 229 (2000).
- 61.- Padmasri, A.H., Venugopal, A., Durga Kumari, V., Rama Rao, K.S., Kanta Rao, P., *J. Mol. Catal. A - Chem.*, 188, 255 (2002).
- 62.- De Roy, A., Forano, C., Besse, J.P., en *Layered Double Hydroxides: Present & Future*, (V. Rives, Ed.). Nova Sci. Pub. Co. Inc., cp. 1, p. 1 Nueva York (2001).
- 63.- Taviot-Guèho, C., Leroux, F., Payen, C., Besse, J.P., *Appl. Clay Sci.*, 28, 111 (2005).
- 64.- Kannan, S., Vir-Jasra, R., *J. Mater. Chem.*, 10, 2311 (2000).
- 65.- Hu, G., Wang, N., O'Hare, D., Davis, J., *J. Mater. Chem.*, 17, 2257 (2007).
- 66.- Géraud, E., Prevot, V., Ghanbaja, J., Leroux, F., *Chem. Mater.*, 18, 238 (2006).
- 67.- Li, L., Ma, R., Ebina, Y., Iyi, N., Sasaki, T., *Chem. Mater.*, 17, 4386 (2005).
- 68.- Yang, J.H., Lee, S.Y., Han, Y.S., Park, K.C., Choy, J.H., *Bull. Korean Chem. Soc.*, 24, 499 (2003).
- 69.- Hwang, S.H., Han, Y.S., Choy, J.H., *Bull. Korean Chem. Soc.*, 22, 1019 (2001).
- 70.- He, Q., Yin, S., Sato, T., *J. Phys. Chem. Solids*, 65, 395 (2004).
- 71.- Perioli, L., Ambrogi, V., Bertini, B., Ricci, M., Nocchetti, M., Latterini, L., Rossi, C., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 62, 185 (2006).
- 72.- Feng, Y.S., Li, D.Q., Wang, Y., Evans, D.G., Duan, X., *Polym. Degrad. Stability*, 91, 789 (2006).

- 73.- Rossi, C., Schoubben, A., Ricci, M., Perioli, L., Ambrogi, V., Latterini, L., *Int. J. Pharm.*, 295, 47 (2005).
- 74.- Schoubben, A., Balsi, P., Giovagnoli, S., Nocchetti, M., Ricci, M., Perioli, L., Rossi, C., *Pharm. Research*, 23, 604 (2006).
- 75.- Kwak, S.Y., Kriven, W.M., Wallin, M.A., Choy, J.H., *Biomater.*, 25, 5995 (2004).
- 76.- Kriven, W.M., Kwak, S.Y., Walling, M.A., Choy, J.H., *MRS Bull.*, 29, 22 (2004).
- 77.- Choy, S.J., Oh, J.M., Park, T., Choy, J.H., *J. Nanosci. Nanotech.*, 7, 4017 (2007).
- 78.- Kwak, S.Y., Jeong, Y.J., Park, J.S., Choy, J.S., *Solid State Ionics*, 151, 229 (2002).
- 79.- Choy, J.H., Jung, J.S., Oh, J.M., Park, M., Sohn, K.M., Kim, J.W., *Adv. Mater.*, 16, 1181 (2004).
- 80.- Xu, Z.P., Zeng, Q.H., Lu, G.Q., Yu, A.B., *Chem. Eng. Sci.*, 61, 1027 (2006).
- 81.- Dey, S.K., Sistiabudi, R., *Mater. Res. Innov.*, 11, 108 (2007).
- 82.- Xu, Z.P., Lu, G.Q., *Pure Appl. Chem.*, 72, 1771 (2006).
- 83.- Choy, J.S., Kwak, S.Y., Park, J.S., Jeong, Y.J., Portier, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 1399 (1999).
- 84.- Choy, J.S., Choi, S.J., Oh, J.M., Park, T., *Appl. Clay Sci.*, 36, 122 (2007).
- 85.- Choy, J.S., Kwak, S.Y., Park, J.S., Jeong, Y.J., *J. Mater. Chem.*, 11, 1671 (2001).
- 86.- Desigaux, L., Belkacem, M.B., Richard, P., Cellier, J., Leone, P., Cario, L., Leroux, F., Taviot-Gueho, C., Pitard, B., *Nano Letters*, 6, 199 (2006).
- 87.- Tamura, H., Chiba, J., Ito, M., Takeda, T., Kikkawa, S., *Solid State Ionics*, 172, 607 (2004).
- 88.- Xu, Z.P., Walker, T.L., Liu, K.L., Cooper, H.M., Lu, G.Q.L., Bartlett, P.F., *Int. J. Nanomed.*, 2, 163 (2007).
- 89.- Tyner, K., Roberson, M.S., Berghorn, K.A., Li, L., Gilmour Jr, R.F., Batt, C.A., Giannelis, E.P., *J. Control. Release.*, 100, 399 (2004).
- 90.- Tyner, K.M., Giannelis, E.P., *Arch. Appl. Biomater. Biomol. Mater.*, 1, 449 (2004).

- 91.- Tyner, K.M., Schiffman, S.R., Giannelis, E.P., *J. Control. Release*, 95, 501 (2004).
- 92.- Choy, J.H., Jung, J.S., Oh, J.M., Park, M., Jeong, J., Kang, Y.K., Han, O.J., *Biomater.*, 25, 3059 (2004).
- 93.- Oh, J.M., Kim, J.W., Jung, J.S., Kang, Y.K., Choy, J.H., *J. Phys. Chem. Solids*, 67, 1024 (2004).
- 94.- Wang, Z.L., Wang, E.B., Gao, L., Xu, L., *J. Solid State Chem.*, 178, 736 (2005).
- 95.- Kim, J.Y., Choi, S.J., Oh, J.M., Park, T., Choy, J.H., *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 7, 3700 (2007).
- 96.- Ling, J.Y., Yang, J., Yang, Q.Z., Peng, J.F., Zhang, H.X., Zhang, C.K., *Chinese Chem. Letters*, 14, 1097 (2003).
- 97.- Vial, S., Forano, C., Shan, D., Mousty, C., Barhoumi, H., Martelet, C., Jaffrezic, N., *Mater. Sci. Eng. C - Biomim.*, 26, 387 (2006).
- 98.- Fernández, L., Carrero, H., *Electrochim. Acta*, 50, 1233 (2005).
- 99.- Vial, S., Prevot, V., Leroux, F., Forano, C., *Micropor. Mesopor. Mat.*, 107, 190 (2007).
- 100.- Barhoumi, H., Maaref, A., Rammah, M., Martelet, C., Jaffrezic, N., Mousty, C., Vial, S., Forano, C., *Mater. Sci. Eng. C - Biomim.*, 26, 328 (2006).
- 101.- Shan, D., Cosnier, S., Mousty, C., *Biosens. Bioelectron.*, 20, 390 (2004).
- 102.- Chen, H., Mousty, C., Cosnier, S., Silveira, C., Moura, J.J.G., Almeida, M.G., *Electrochem. Commun.*, 9, 2240 (2007).
- 103.- Mignani, A., Scavetta, E., Tonelli, D., *Anal. Chim. Acta*, 577, 98 (2006).
- 104.- Shan, D., Wenjuan, Y., Xue, H., *Biosens. Bioelectron.*, 23, 432 (2007).
- 105.- Shan, D., Yao, W., Xue, H., *Electroanal.*, 18, 1485 (2006).
- 106.- Darder, M., López-Blanco, M., Aranda, P., Leroux, F., Ruiz-Hitzky, E., *Chem. Mater.*, 17, 1969 (2005).
- 107.- Shan, D., Cosnier, S., Mousty, C., *Anal. Chem.*, 75, 3872 (2003).
- 108.- Ren, L., He, J., Zhang, S., Evans, D.G., Duan, X., *Mater. Chem. Phys.*, 85, 207 (2004).
- 109.- Wei, M., Yuan, Q., Evans, D.G., Wang, Z., Duan, X., *J. Mater. Chem.*, 15, 1197 (2005).

- 110.- Wei, M., Xu, X., He, J., Yuan, Q., Rao, G., Evans, D.E., Pu, M., Yang, L., *J. Phys. Chem. Solids*, 67, 1469 (2006).
- 111.- Costantino, U., Nocchetti, M., en *Layered Double Hydroxides: Present and Future* (V. Rives, Ed.). Nova Sci. Pub. Co. Inc., , cp 12, p. 3836 Nueva York (2001).
- 112.- Buehler, J.D., Grim, W.M., Lubner, J.R., *Can. Patent.*, 1,675 (1982).
- 113.- Miyata, S., *Eur. Patent*, 40634 (1981).
- 114.- Miyata, S., *US Patent*, 4514389 (1985).
- 115.- Linke, S., *German Patent*, DE 3,346,943 (1985).
- 116.- Wang, J., Zhao-Xu, Y., Pei-Lin, C., *World Chin. J. Digestol.*, 12, 2115 (2004).
- 117.- Schmassmann, A. Tarnawski, A. Gerber, H.A., Flogerzi, F., Sanner, M.,Varga, L., Halter, F., *Gut*, 35, 896 (1994).
- 118.- Tarnawasky, A.S., Tomikawa, M., Ohta, M., Sarfeh, I.J., *J. Physiology-Paris*, 94, 93 (2000).
- 119.- Jettka, W., Gajdos, B., Benedit, M.D., *Eur. Pat.*, EP 715 846 (1996).
- 120.- Playe, A.C., Gunning, S.R., Llewellyn, A.F., *Pharm. Acta Helv.*, 49, 298 (1974).
- 121.- Pawlaczyk, J., Kokot, Z., Rafinska, A., *Acta Pol. Pharm.*, 42, 153 (1985).
- 122.- Dreyer, M., Marwinski, M., Wolf, N., Dammann, G.H., *Arzneim-Forsch.*, 41, 738 (1991).
- 123.- Van der Voet, G.B., Wolf, F.A., *Clin. Tox.*, 24, 545 (1986).
- 124.- Kokot, Z., *Acta Pol. Pharm.*, 44, 72 (1987).
- 125.- Kokot, Z., *Pharmazie*, 44, 249 (1988).
- 126.- Kokot, Z., Urbowicz, G., Ewertoska, D., *Acta Pol. Pharm.*, 46, 272 (1989).
- 127.- Lin, M.S., Sun, P., Yu, H.Y., *J. Formos. Med. Assoc.*, 97, 704 (1998).
- 128.- Ookubo, A., Ooi, K., Hayashi, H., *J. Pharm. Sci.*, 81, 1139 (1992).
- 129.- Ookubo, A., Ooi, K., Hayashi, H., *Langmuir*, 10, 407 (1994).
- 130.- Costantino, U., Casciola, M., Massinelli, L., Nocchetti, M., Vivian, R., *Solid State Ionics*, 97, 203 (1997).
- 131.- Ueno, M., Kubota, H., *US Patent*, 4666919 (1987).

- 132.- Doi, N., Itta, S., Kusari, M., Takahashi, N., *Jpn. Kodai. Tokkyo Koho Patent*, 01,275,527 (1989).
- 133.- Matsushima, Y., Kumura, T., Kawada, T., *Jpn. Kodai. Tokkyo Patent*, 80,38,328 (1978).
- 134.- Sofue, M., Ueda, Y., *Funtai Kogaku Kaishi*, 33, 638 (1996).
- 135.- Koide, M., Ozaki, H., *Jpn. Kodai. Tokkyo Patent*, 95,270,582 (1997).
- 136.- Lee, W.F., Chen, Y.C., *J. Appl. Pol. Sci.*, 94, 692 (2004).
- 137.- Lee, W.F., Chen, Y.C., *J. Appl. Pol. Sci.*, 98, 1572 (2005).
- 138.- Sanmartino, G., Marenzi, G., Tammaro, L., Bolognese, A., Calignano, A., Costantino, U., Califano, L., Tetè, S., Vitoria, V., *Int. J. Immunophatol. Pharmacol.*, 19, 56 (2006).
- 139.- Tammaro, L., Costantino, U., Bolognese, A., Sanmartino, G., Marenzi, G., Calignano, A., Tetè, S., Mastrangelo, L., Califano, L., Vitoria, V., *Int. J. Antimicrob. Agents*, 29, 417 (2007).
- 140.- Gennaro, A.R., *Remington's Pharmaceutical Science*, 10 Ed., Mack, p. 1116 Easton (1985).
- 141.- Kumar, M.N.V.R., *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 3, 2 (1991).
- 142.- Ranade, V.V., *J. Clin. Pharm.*, 31, 2 (1991).
- 143.- Zhang, H., Zou, K., Guo, S., Duan, X., *J. Solid State Chem.*, 179, 1792 (2006).
- 144.- Lotsch, B., Millange, F., Walton, R.I., O'Hare, D., *Chem. Commun.*, 2343 (2001).
- 145.- Trikeriotis, M., Ghanotakis, D.F., *Int. J. Pharm.*, 332, 176 (2007).
- 146.- Ni, Z.M., Xia, S.J., Wang, L.G., Xing, F.F., Pan, G.X., Hu, J., *Chem. J. Chinese Universities-Chinese*, 28, 1214 (2007).
- 147.- Li, W.Z., Lu, J., Chen, J.S., Li, G.D., Jiang, Y.S., Li, L.S., Huang, B.Q., *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 81, 89 (2006).
- 148.- Carja, G., Niiyama, H., Ciobanu, G., Aida, T., *Mater. Sci. Eng. C - Biomim.*, 27, 1129 (2007).
- 149.- Nakayama, H., Takeshita, K., Tsuhako, M., *J. Pharm. Sci.*, 92, 2419 (2003).
- 150.- Dupin, J.C., Martinez, H., Guimon, C., Dumitriu, E., Fechete, I., *Appl. Clay Sci.*, 27, 95 (2004).

-
- 151.- Hou, W.G., Jin, Z.L., *Colloid Polym. Sci.*, **285**, 1449 (2007).
- 152.- Williams, G.R., O'Hare, D., *J. Mater. Chem.*, **16**, 3065 (2006).
- 153.- Li, B., He, J., Evans, D.G., Duan, X., *Appl. Clay Sci.*, **27**, 199 (2005).
- 154.- Ambrogi, V., Fardella, G., Grandolini, G., Perioli, L., Tiralti, M.C., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **3**, artículo 26 (2002).
- 155.- Ambrogi, V., Fardella, G., Grandolini, G., Perioli, L., *Int. J. Pharm.*, **220**, 23 (2001).
- 156.- Ambrogi, V., Fardella, G., Grandolini, G., Nocchetti, M., Perioli, L., *J. Pharm. Sci.*, **92**, 1407 (2003).
- 157.- Perioli, L., Ambrogi, V., Di Nauta, L., Rossi, C., Nocchetti, M., Costantino, U., *AIZ Day & AIZ Workshop, Alessandria-Italy* (2006).
- 158.- Ambrogi, V., Perioli, L., Marmottini, F., Rossi, C., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **66**, 253 (2007).
- 159.- Grubel, P., Bhaskar, K.R., Cave, D.R., Garik, P., Stanley, H.E., Lamont, J.T., *Aliment Pharmacol. Ther.*, **11**, 139 (1997).
- 160.- Del Arco, M., Cebadera, E., Gutiérrez, S., Martín, C., Montero, M.J., Rives, V., Rocha, J., Sevilla, M.A., *J. Pharm. Sci.*, **93**, 1649 (2004).
- 161.- Kresge, C.T., Leonowicz, M.E., Roth, W.J., Vartuli, J.C., *US Patent*, 5,098,684 (1992).
- 162.- Beck, J.S., Vartuli, J.C., Roth, W.J., Leonowicz, M.E., Kresge, C.T., Schmitt, K.D., Chu, C.T.W., Olson, D.H., Sheppard, E.W., McCullen, S.B., Higgins, J.B., Schlenker, J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10834 (1992).
- 163.- Dubois, M., Gulic-Krzywicki, T., Cabane, B., *Langmuir*, **9**, 673 (1993).
- 164.- Vartuli, J.C., Schmitt, K.D., Kresge, C.T., Roth, W.J., Leonovicz, M.E., McCullen, S.B., Hellring, S.D., Beck, J.S., Schlenker, J.L., Olson, D.H., Sheppard, E.W., *Chem. Mater.*, **6**, 2317 (1994).
- 165.- Lawrence, M.J., *Chem. Soc. Rev.*, 417 (1994).
- 166.- Myers, D., *Surfactant Science and Technology*, Wiley-VCH, Nueva York (1992).
- 167.- Davis, M.E., *Nature*, **364**, 391 (1993).
- 168.- Beck, J.S., Vartuli, J.C., Kennedy, G.J., Kresge, C.T., Roth, W.J., Schramm, S.E., *Chem. Mater.*, **6**, 1816 (1994).

- 169.- Chen, C.Y., Li, H.Y., Davis, M.E., *Micropor. Mater.*, 2, 27 (1993).
- 170.- Steel, A., Carr, S.W., Anderson, M.W., *Chem. Commun.*, 1571 (1994).
- 171.- Corma, A., *Chem. Rev.*, 97, 2373 (1997).
- 172.- Kresge, C.T., Leonowicz, M.E., Roth, W.J., Vartuli, J.C., Beck, J.S., *Nature*, 359, 710 (1992).
- 173.- Corma, A., Fornés, V., Navarro M.T., Pérez-Pariente J., *J. Catal.*, 148, 569 (1994).
- 174.- Corma, A., Jordá, J.L., Navarro, M.T., Rey, F., *Chem. Commun.*, 1899 (1998).
- 175.- Shipper, P.H., Owen, H., Herbst, J.A., Kreger, G.W., Huss, A.Jr., Chu, P., *US Patent*, 5,179,054 (1993).
- 176.- Wachter, W.A., *US Patent*, 5,221,648 (1993).
- 177.- Vallet-Regí, M., Rámila, A., Del Real, P.P., Pérez-Pariente, J., *Chem. Mater.*, 13, 308 (2001)
- 178.- Horcajada, P., Rámila, A., Pérez-Pariente, J., Vallet-Regí, M., *Micropor. Mesopor. Mater.*, 68, 105 (2004).
- 179.- Izquierdo-Barba, I., Martínez, A., Doadrio, A.L., Pérez-Pariente, J., Vallet-Regí, M., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 26, 365 (2005).
- 180.- Vallet-Regí, M., Doadrio, J.C., Doadrio, A.L., Izquierdo-Barba, I., Pérez-Pariente, J., *Solid State Ionics*, 172, 435 (2004).
- 181.- Qu, F., Zhu, G., Huang, S., Li, S., Sun, J., Zhang, D., Qiu, S., *Micropor. Mesopor. Mater.*, 92, 1 (2006).
- 182.- Vallet-Regí, M., Balas, F., Arcos, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 2 (2007).
- 183.- Song, S.W., Hidajast, K., Kawi, S., *Langmuir*, 21, 9568 (2005).
- 184.- Zeng, W., Qian, X.F., Yin, J., Zhu, Z.K., *Mater. Chem. Phys.*, 97, 437 (2006).
- 185.- Muñoz, B., Ramila, A., Pérez-Pariente, J., Diaz, I., Vallet-Regí, M., *Chem. Mater.*, 15, 500 (2003).
- 186.- Zeng, W., Qian, X.F., Zhang, Y.B., Yin, J., Zhu, Z.K., *Mat. Res. Bull.*, 40, 766 (2005).
- 187.- Qu, F., Zhu, G., Huang, S., Li, S., Qiu, S., *Chem. Phys. Chem.*, 7, 400 (2006).
- 188.- Tang, Q., Xu, Y., Wu, D., Sun, Y., *J. Solid State Chem.*, 176, 1513 (2006).

- 189.- Tourné-Peleilh, C., Lerner, D.A., Charnay, C., Nicole, L., Bégu, S., Devoiselle, J.M., *Chem. Phys. Chem.*, 4, 281 (2003).
- 190.- Lai, C.Y., Trewyn, B.G., Jeftinija, D.M., Jeftinija, K., Xu, S., Jeftinija, S., Lin, V.S.Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 4451 (2003).
- 191.- Barbé, C., Bartlett, J., Kong, L., Finnie, K., Lin, H.Q., Larkin, M., Calleja, S., Bush, A., Calleja, G., *Adv. Mater.*, 16, 1959 (2004).
- 192.- Hurlen, T., Wihelmsen, W., *Electrochim. Acta*, 31, 1139 (1986).
- 193.- Healy, K.E., Ducheyne, P., *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 4, 117 (1993).
- 194.- Healy, K.E., Ducheyne, P., *J. Biomed. Mater. Res.*, 36, 319 (1992).
- 195.- Izquierdo-Barba, I., Ruiz-Gonzalez, L., Doadrio, J.C., Gonzalez-Calbet, J.M., Vallet-Regí, M., *Solid State Sci.*, 7, 983 (2005).
- 196.- Vallet-Regí, M., Izquierdo-Barba, I., Rámila, A., Perez-Pariente, F., Babonneau, J., Gonzalez-Calbet, J.M., *Solid State Sci.*, 7, 233 (2005).
- 197.- Horcajada, P., Rámila, A., Boulahya, K., Gonzalez-Calbet, J.M., Vallet-Regí, M., *Solid State Sci.*, 6, 1295 (2004).
- 198.- Lin, Y.S., Hung, Y., Su, J.K., Lee, R., Chang, C., Lin, M.L., Mou, C.Y., *J. Phys. Chem. B*, 108, 15608 (2004).
- 199.- Arruebo, M., Galán, M., Navascués, N., Téllez, C., Marquina, C., Ibarra, M.R., Santamaría, J., *Chem. Mater.*, 18, 1911 (2006).
- 200.- Kim, H.J., Ahn, J.E., Haam, S., Shul, Y.G., Song, S.Y., Tatsumi, T., *J. Mater. Chem.*, 16, 1617 (2006).
- 201.- Lin, Y.S., Tsai, C.P., Huang, H.Y., Kuo, C.T., Hung, Y., Huang, D.M., Chen, Y.C., Mou, C.Y., *Chem. Mater.*, 17, 4570 (2005).
- 201.- Mal, N.K., Fujiwara, M., Tanaka, Y., *Nature*, 421, 350 (2003).
- 203.- Mal, N.K., Fujiwara, M., Tanaka, Y., Taguchi, T., Matsukata, M., *Chem. Mater.*, 15, 3385 (2003).
- 204.- Lin, K.L., Zhai, W.Y., Ni, S.Y., Chang, J., Zeng, Y., Qian, W.J., *Ceram. Int.*, 31, 323 (2005).
- 205.- Ni, S.Y., Chang, J., Chou, L., Zhai, W.Y., *J. Biomed. Mater. Res. B*, 80, 174 (2007).

- 206.- Siriphannon, P., Kameshima, Y., Yasumori, A., Okada, K., Hayashi, S., *J. Biomed. Mater. Res.*, 52, 30 (2000).
- 207.- De Aza, P.N., Luklinska, Z.B., Martinez, A., Anseau, M.R., Guitian, F., De Aza, S., *J. Microsc.*, 197, 60 (2000).
- 208.- De Aza, P.N., Guitian, F., De Aza, S., *Scripta Metall. Mater.*, 31, 1001 (1994).
- 209.- Siriphannon, P., Hayashi, S., Yasumori, A., Okada, K., *J. Mater. Res.*, 14, 529 (1999).
- 210.- Siriphannon, P., Kameshima, Y., Yasumori, A., Okada, K., Hayashi S., *J. Eur. Ceram. Soc.*, 22, 511 (2002).
- 211.- Hazar, A.B.Y., *Ceram. Int.*, 33, 687 (2007).
- 212.- Ling, H.Q., Liu, Q., Chang, C.K., Mao, D.L., *Chem. Letters*, 36, 1090 (2007).
- 213.- De Aza, P.N., Luklinska, Z.B., Anseau, M.R., Guitian, F., De Aza, S., *J. Dent.*, 27, 107 (1999).
- 214.- Liu, X.Y., Ding C.X., Wang, Z.Y., *Biomater.*, 22, 2007 (2001).
- 215.- Fernández-Pradas, J.M., Serra, P., Morenza, J.L., De Aza, P.N., *Biomater.*, 23, 2057 (2002).
- 216.- De Aza, P.N., Fernández-Pradas, J.M., Serra, P., *Biomater.*, 25, 1983 (2004).
- 217.- Toledo Fernández, J., Mendoza-Serna, R., Santos, A., Pinero, M., Rosa-Fox, N., Esquivias, L., *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, 45, 261 (2008).
- 218.- Wu, C.T., Ramaswamy, Y., Kwik, D., Zreiqat, H., *Biomater.*, 28, 3171 (2007).
- 219.- Jaroch, D.B., Clupper, D.C., *J. Biomed. Mater. Res. A.*, 82, 575 (2007).
- 220.- Orden de 11 de junio de 2001 por la que se modifica el anexo del Real Decreto 1917/1997, de 19 de diciembre, por el que se establecen las normas de identidad y pureza de los aditivos alimentarios distintos de colorantes y edulcorantes utilizados en los productos alimenticios.
- 221.- Kinoshita, M., Baba, K., Nagayasu, A., Yamabe, K., Shimooka, T., Takeichi, Y., Azuma, M., Houchi, H., Minakuchi, K., *J. Pharm. Sci.*, 91, 362 (2002).
- 222.- Sharma, S., Sher, P., Badve, S., Pawar, A.P., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 6, artículo 76 (2005).
- 223.- Ito, Y., Kusawake, T., Rama Prasad, Y.V., Sugiota, N., Shibata, N., Takada, K., *Int. J. Pharm.*, 317, 114 (2006).

- 224.- Ito, Y., Kusawake, T., Ishida, M., Ishida, T., Shibata, N., Takada, K., *J. Control. Release*, 105, 23 (2005).
- 225.- Ito, Y., Arai, H., Uchino, K., Iwasaki, K., *Int. J. Pharm.*, 289, 69 (2005).
- 226.- Jain, S.K., Awasthi, A.M., Jain, N.K., Agrawal, G.P., *J. Control. Release*, 107, 300 (2005).
- 227.- Jain, S.K., Agrawal, G.P., Jain, N.K., *J. Control. Release*, 113, 111 (2006).
- 228.- Jain, S.K., Agrawal, G.P., Jain, N.K., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 7, artículo 90 (2006).

II. MATERIALES Y MÉTODOS

II.1 MATERIALES

Los productos químicos empleados en la preparación, caracterización y estudios de solubilidad y liberación de los distintos compuestos estudiados han sido los siguientes:

- Ácido cítrico, $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$, (PANREAC, q. p., ref. 141018).
- Ácido clorhídrico, HCl, (PANREAC, q. p., ref. 211020).
- Ácido mefenámico, $C_{15}H_{15}NO_2$, (SIGMA, q. p., ref. M-4262).
- Ácido nítrico, HNO_3 , (PANREAC, q. p., ref. 211036).
- Ácido orto-fosfórico 85%, H_3PO_4 , (PANREAC, q. p., ref. 141032).
- Ácido sulfúrico, H_2SO_4 , (FLUKA, q. p., ref. 17025).
- Alcohol polivinílico, $(C_2H_4O)_n$, (MERCK, q. p., 821038)
- Bromuro de hexadecil trimetil amonio, $N(CH_3)_3(C_{16}H_{33})Br$, (SIGMA, q. p., ref. H5882).
- Bromuro de tetradecil trimetil amonio, $N(CH_3)_3(C_{14}H_{29})Br$, (ALDRICH, q. p., ref. 86,042-5).
- Cápsulas de gelatina dura N° 0 (ACOFARMA, ref. 1117992).
- Cápsulas de gelatina dura N° 00 (ACOFARMA, ref. 1200076)
- Carbonato sódico, Na_2CO_3 , (PANREAC, q. p., ref. 141648).
- Cloruro de aluminio, $AlCl_3 \cdot 6H_2O$, (PANREAC q. p., ref. 141097).
- Cloruro de hierro, $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, (PANREAC q. p., ref. 141358).
- Cloruro de magnesio, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, (FLUKA q. p., ref. 63064).
- Cloruro potásico, KCl, (PANREAC, q. p., ref. 141494).
- Diclorometano, CH_2Cl_2 (PANREAC, q. p., ref. 163675).
- Dihidrogeno fosfato de potasio, KH_2PO_4 , (PANREAC, q. p., ref. 141509).
- Dihidrogeno fosfato de sodio hidratado, $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, (PANREAC, q. p., ref. 122507).
- Etanol, C_2H_6O , (PANREAC, q. p., ref. 141086).

- Eudragit® S-100, (DEGUSSA).
- Fenbufen, $C_{16}H_{14}O_3$, (SIGMA q. p., ref. F-8755).
- Hidrogeno fosfato de sodio, Na_2HPO_4 , (PANREAC, q. p., ref. 122507).
- Hidróxido potásico, KOH en escamas, (PANREAC, q. p., ref. 151514).
- Hidróxido sódico, NaOH en lentejas, (PANREAC, q. p., ref. 141687).
- Lauril sulfato sódico, $C_{12}H_{25}NaO_4S$, (SIGMA, q. p., ref. L-4390).
- Naproxeno, $C_{14}H_{14}O_3$, (ALDRICH q. p., ref. 22204-53-1).
- Nitrato de plata, $AgNO_3$, (PANREAC, q. p., ref. 131459).
- Sal sódica del ácido meclofenámico, $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$, (SIGMA q. p., ref. M-4531).
- Silicato cálcico, $CaSiO_3$, (RIEDEL-DE-HAËN, q. p., ref. 13703).
- Silicato sódico en disolución, (8 % de NaO_2 , 27 % SiO_2), (MERCK, q. p., ref., 1.05621).
- Tetraetil ortosilicato, $Si(OC_2H_5)_4$, (FLUKA, q. p., ref. 86578).
- Tiocianato potásico, KSCN, (PANREAC, q. p., ref. 141534).
- Tris (hidroximetil) aminometano, $C_4H_{11}NO_3$, (PANREAC, q. p., ref. 141940).

Los gases utilizados han sido: nitrógeno N-50 (99.9990 %), utilizado para las medidas de superficie específica y porosidad, así como para descarbonatar el agua empleada en la síntesis de los diferentes sistemas y mantener la atmósfera inerte, y oxígeno N-50 (99.9990 %) para los análisis térmicos. Ambos han sido suministrados por Air Liquide España S.A., en envases metálicos de acero.

II.2 MÉTODOS EXPERIMENTALES

II.2.1 CONTROL DEL pH

La síntesis de los compuestos tipo hidrotalcita se realizó a pH constante. El control del pH se llevó a cabo con un dosificador DOSIMAT 725 acoplado a un pH-Metro modelo 691 METROHM. En las muestras con cloruro interlaminar el pH se mantuvo

adicionando KOH (2M). Para las muestras con carbonato se utilizó NaOH (2M) y Na_2CO_3 (1M).

II.2.2 ANÁLISIS QUÍMICO ELEMENTAL

Dadas las distintas proporciones en que se combinan los cationes divalentes y trivalentes en estos compuestos, dependiendo del método de preparación de los mismos, se realizó su análisis químico elemental para determinar la relación $\text{M}^{\text{II}}/\text{M}^{\text{III}}$ y la concentración del anión en la interlámina y, así poder deducir las fórmulas de estos compuestos.

El contenido en Mg, Al, C y N fue determinado en el Servicio General de Análisis Químico Aplicado de la Universidad de Salamanca, los dos primeros mediante Absorción Atómica en un aparato MARK 2 ELL-240, tras previa disolución de las muestras en medio ácido nítrico; el C y N mediante un Analizador Elemental marca LECO, modelo CHNS 932. El cloruro se determinó siguiendo el método Volhard [1].

II.2.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X (PXRD)

La difracción de rayos X es una técnica muy empleada en el estudio de compuestos laminares. En el presente trabajo se utilizó para caracterizar las distintas muestras preparadas.

Los difractogramas se registraron en un difractómetro SIEMENS D-500 (Fig. II.1) provisto con un sistema DIFRACT-AT y con un microprocesador DACO-MP con anticátodo de cobre y monocromador de grafito, con objeto de seleccionar la radiación K_α del cobre a la que le corresponde una longitud de onda, λ , de 1.54 Å.

Las condiciones de registro fueron las siguientes: intensidad de corriente 30 mA y tensión 40 kV. Se exploró la zona entre 5° y 70° , 2° y 70° o 2° y 10° (2θ), dependiendo de la naturaleza de las muestras analizadas, con una velocidad de barrido de $1^\circ/\text{min}$. Con objeto de evitar posibles problemas, por falta de homogeneidad de la muestra, se utilizaron rendijas de 1° y pequeños portamuestras de aluminio.



Fig. II.1 Difractómetro de Rayos X

El difractómetro está controlado por un ordenador AT; el software DIFRACT-AT incorporado permite utilizar diversas opciones para la evaluación de los diferentes difractogramas, como “filtrar” el difractograma correspondiente a la radiación del $\text{Cu K}_{2\alpha}$ y también la eliminación del “fondo” del aparato, así como otras facilidades para la evaluación de gráficos que se utilizaron para el análisis de los difractogramas.

Dichos difractogramas fueron analizados siguiendo el programa EVA (Graphics EVALuation Program). La identificación de los componentes de las muestras, a partir de sus máximos de difracción, se realizó por comparación con una base de datos (programa MAINT) que contiene información sobre compuestos inorgánicos y orgánicos y es una versión simplificada de los ficheros JCPDS (Joint Committee on Powder Diffraction Standards) [2], actualizado hasta el año 1993 y con los datos encontrados en la bibliografía relativa a estos compuestos.

II.2.4 ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL (DTA)

Las variaciones energéticas que tienen lugar en un compuesto cuando se somete a calentamiento controlado es la base del análisis térmico diferencial (DTA). Los procesos de evaporación y cualquier reacción que se produzca durante el calentamiento (deshidrataciones, combustiones, reacciones redox, etc.), según sean exotérmicas o endotérmicas, darán lugar a cesiones o absorciones de calor, detectables con la instrumentación adecuada.

El DTA consiste en registrar los cambios energéticos (absorciones o cesiones de calor) que tienen lugar cuando la muestra se somete a un calentamiento progresivo, mediante la diferencia de temperatura entre la muestra y una referencia (alúmina calcinada a 1200 °C, generalmente).

Para el estudio se ha empleado un aparato PERKIN ELMER DTA-7 (Fig. II.2) con horno vertical provisto de un bloque cilíndrico de níquel y registro automático, con una velocidad lineal de calentamiento de 10 °C/min, conectado a un ordenador PC que ejecuta el programa PYRIS. El análisis se ha llevado a cabo tanto en atmósfera dinámica de oxígeno (30 mL/min) como en atmósfera inerte de nitrógeno (30 mL/min).

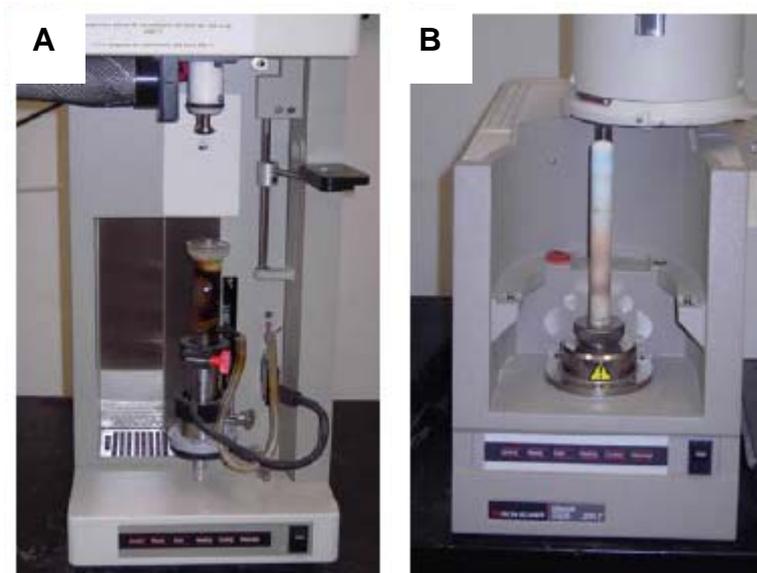


Fig. II.2 Aparato utilizado en el análisis térmico (A) TG y (B) DTA

II.2.5 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TG)

La base de este método es la variación de peso que puede tener lugar cuando la muestra se somete a un calentamiento controlado. La eliminación de agua y de otros compuestos volátiles lleva asociada una pérdida de peso que tiene lugar a distintas temperaturas, según el tipo de sustancia y las condiciones de calentamiento.

En el presente trabajo esta técnica se utilizó para la determinación del contenido en agua de las muestras, observando la pérdida de peso de las mismas al someterlas a

un calentamiento progresivo en un programa lineal. También se observa la pérdida de peso debida a la eliminación del carbonato y a la combustión de los compuestos orgánicos (fármacos) en la interlámina de las muestras preparadas. Los termogramas se han registrado, según el tipo de muestra, en atmósfera dinámica de oxígeno y/o en atmósfera inerte.

Se utilizó una termobalanza PERKIN-ELMER TGA-7 (Fig. II.2), con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min., conectada a un ordenador PC que ejecuta el programa PYRIS.

La combinación de ambos métodos, TG y DTA, sobre la misma muestra es muy útil, confirmando en el mismo intervalo de temperaturas variaciones significativas por cambios de convexidad, inflexión y picos de las curvas.

II.2.6 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (FT-IR)

Los espectros de absorción IR de las diferentes muestras fueron registrados en un espectrómetro infrarrojo con transformada de Fourier, PERKIN-ELMER FT-1730 (Fig. II.3) conectado a un ordenador PC que ejecuta el programa SPECTRUM FOR WINDOWS, en el intervalo comprendido entre 4000 y 300 cm^{-1} . Se trata de un espectrómetro monohaz provisto de una fuente de radiación láser He-Ne (632.8 nm). Las muestras se dispusieron en pastillas de KBr (Merck), y los espectros registrados son el resultado del promedio de 100 barridos, con una resolución nominal de 4 cm^{-1} .



Fig. II.3 Espectrómetro FT-IR

Previamente al registro del espectro, se registró el fondo de la atmósfera. El instrumento automáticamente divide la transmitancia en el espectro de la muestra para cada longitud de onda en el intervalo registrado, por la transmitancia, a esa misma longitud de onda, en el espectro de dicho fondo. El espectro cociente así registrado es el que se almacena en la memoria del ordenador.

Debido a que las condiciones de la atmósfera circundante no son exactamente iguales durante el registro del fondo y del espectro de la muestra, la cancelación de la banda correspondiente a la vibración de tensión antisimétrica del CO₂ atmosférico (próxima a 2400-2300 cm⁻¹) no es perfecta, y en algunas ocasiones se registran pequeñas “absorciones” o “emisiones” de energía en esta posición del espectro.

II.2.7 SUPERFICIE ESPECÍFICA Y POROSIDAD

Los estudios de superficie específica y porosidad de los distintos compuestos se realizaron a partir de las isotermas de adsorción-desorción de N₂ a la temperatura de -196 °C siguiendo los métodos de Brunauer y col. [3] y Cranston e Inkley [4]. Para la determinación del espesor de la capa adsorbida se aplicó la ecuación de Halsey [5] y para establecer la posible existencia de microporos se aplicó el método empírico de la “recta t” [6].

Los registros de las isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno se llevaron a cabo en un analizador MICROMERITICS GEMINI (Fig. II.4), que permite el registro de la isoterma completa de adsorción-desorción. El equipo está conectado a un ordenador PC que ejecuta el programa STAR DRVR, suministrado por la casa Micromeritics. Entre las distintas posibilidades de registro de isotermas que permite el programa, la rutina seguida para este trabajo consistió en establecer las presiones relativas de equilibrio, fijando en 5 minutos el tiempo de estabilidad del valor de la presión relativa para considerar que se ha alcanzado el equilibrio.

Se registraron 25 puntos para el proceso de adsorción y 20 puntos para la desorción. Previamente al registro de la isoterma, la muestra (entre 0.1 y 0.2 g) se sometió a la limpieza superficial, para lo que se mantuvo en un horno MICROMERITICS FLOWPREP 060, durante 2 horas a 150 °C, haciendo pasar una corriente de nitrógeno. Posteriormente, la muestra se dejó enfriar a temperatura ambiente manteniendo el flujo de nitrógeno. La muestra fría se desgasificó, en el equipo de registro de la isoterma, a un valor de presión de 10⁻⁴ N·m⁻² durante 5 minutos. Dicho

tratamiento es suficiente para eliminar por completo el agua molecular débilmente adsorbida en la superficie, sin modificar apreciablemente las características de los grupos hidróxido superficiales. La desgasificación y la medida de la isoterma se hicieron con nitrógeno puro.



Fig. II.4 Instrumento utilizado en el registro de isotermas de adsorción-desorción de N_2 a $-196\text{ }^\circ\text{C}$

La isoterma se construyó representando gráficamente la cantidad de gas adsorbido referido a un gramo de muestra, frente a la presión relativa de equilibrio p/p° .

A partir de estas isotermas, el área superficial específica se determinó mediante la aplicación de la ecuación BET [3]:

$$\frac{p/p^\circ}{n \cdot (1 - p/p^\circ)} = \frac{1}{C \cdot n_m} + \frac{C - 1}{C \cdot n_m} \cdot (p/p^\circ)$$

dónde:

p/p° = presión relativa de equilibrio

n = cantidad de gas adsorbido a la presión p

p° = presión de saturación del gas

n_m = cantidad de gas que forma la monocapa

C = constante BET, relacionada con los calores de adsorción en la primera y siguientes capas de gas adsorbido.

A partir de la isoterma de adsorción-desorción de nitrógeno a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ se realizaron los cálculos de distribución de tamaño de poros. El método de cálculo utilizado para conocer dicha distribución de poros fue semejante al descrito por Cranston e Inkley [4], a partir de la ecuación de Kelvin, que en las condiciones experimentales utilizadas queda reducida a:

$$r_K = 0.411 \cdot \log^{-1}(p^0/p) \quad (r_K = \text{radio de Kelvin en nm})$$

Para la determinación del espesor de la capa adsorbida se aplicó la ecuación de Halsey [5] en la forma:

$$t = 0.354 \cdot [5/\log(p^0/p)]^{1/3} \quad (t \text{ en nm})$$

Asimismo, se ha aplicado el método empírico de la “recta t”, descrito por Lippens y de Boer [6], para establecer la posible existencia de microporos en las muestras. La representación de la cantidad de gas adsorbido frente al volumen de la capa adsorbida permite detectar la presencia de microporos ($d \leq 1.6\text{ nm}$) cuando la ordenada en el origen resulta distinta de cero, correspondiendo su valor a la cantidad de gas en ellos retenida. A partir de la pendiente de la recta se calculó, asimismo, la superficie externa de cada muestra, S_t , mediante la expresión:

$$S_t = 1.56 (V_a/t)$$

S_t , V_a y t se expresan en $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, $\text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$ y nm , respectivamente. La superficie equivalente a la adsorción en los microporos se determinó a partir de esta misma representación gráfica mediante la aplicación de la ecuación:

$$S_{mp} = 4.35 \cdot b \quad (b: \text{ordenada en el origen})$$

En algunas ocasiones, la representación t no conduce a un solo tramo recto, sino a dos o más. En tal caso, el tramo correspondiente a bajos valores de t representa una capa adsorbida en mesoporos y el llenado completo de los poros de radio menor. Por lo tanto, a partir de la pendiente del segundo tramo recto se obtiene la superficie correspondiente a los poros anchos.

Para realizar los cálculos necesarios para la determinación de estos parámetros se ha desarrollado una aplicación específica que automatiza todas las tareas. Dicho

programa ha sido codificado mediante el lenguaje de programación matemático R que puede ser ejecutado bajo diferentes sistemas operativos: Windows, Unix y MacOs (ver APENDICE).

En los casos en los que no se llevó a cabo el estudio textural completo, la medida de superficie específica se realizó con un sorbómetro MICROMERITICS FLOWSORB II 2300, que permite una rápida determinación de la superficie específica, tras un tratamiento previo consistente en el calentamiento en atmósfera inerte dinámica (30 % N₂, 70 % He) durante un tiempo prefijado a 150 °C. El funcionamiento de este instrumento comercial se basa en que, si la constante C de la ecuación de BET es suficientemente elevada (circunstancia que tiene lugar en la mayoría de las veces con materiales del tipo que aquí se estudian), la ecuación se reduce a la forma

$$n_m = n \cdot (1 - p/p^0)$$

dado que la superficie específica viene dada por:

$$S = n_m \cdot (A \cdot N/M)$$

donde A es el número de Avogadro, M el peso molecular del gas y N el área cubierta por una molécula de gas, resulta:

$$S = n \cdot (1 - p/p^0) \cdot (A \cdot N/M)$$

con ello, la superficie específica se puede determinar simplemente conociendo la cantidad de gas adsorbido (n) a una presión cualquiera (p/p⁰), aunque generalmente se toma p/p⁰=0.3, es decir, una presión relativa de nitrógeno de 0.3, que se puede conseguir utilizando una mezcla 30/70 (relación molar) nitrógeno/helio, dado que este último gas no se adsorbe en las condiciones experimentales.

II.2.8 MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO (SEM)

Las fotografías de microscopía electrónica de barrido se obtuvieron en el servicio de Microscopía Electrónica de la Universidad de Salamanca. Se registraron en el equipo compuesto por un microscopio digital SCANNING MICROSCOPE ZEISS DSM 940, conectado a un SCAN CONVERTER DSC-1024 G SONY (Fig. II.5) gracias al cual las

imágenes digitales son recogidas y procesadas en un ordenador con el programa MIP 4 ADVANCED. Antes de ser introducidas en el microscopio las muestras se sometieron a un pretratamiento, consistente en recubrirlas con una capa de oro empleando el sistema BIO-RAD ES100 SEN COATING SYSTEM. Para ello, se introducen las muestras en una cámara en la que se someten a alto vacío y, posteriormente, se introduce una presión de argón y se le aplica un voltaje de 1500 V durante 60 s. Esto provoca la ionización del argón, produciéndose iones Ar^+ que chocan contra el cátodo de oro, situado sobre los sólidos a analizar; esta colisión ocasiona el desprendimiento de átomos de oro que caen sobre las muestras recubriéndolas totalmente. De esta forma son convertidas en materiales conductores para su posterior bombardeo por electrones en el microscopio.

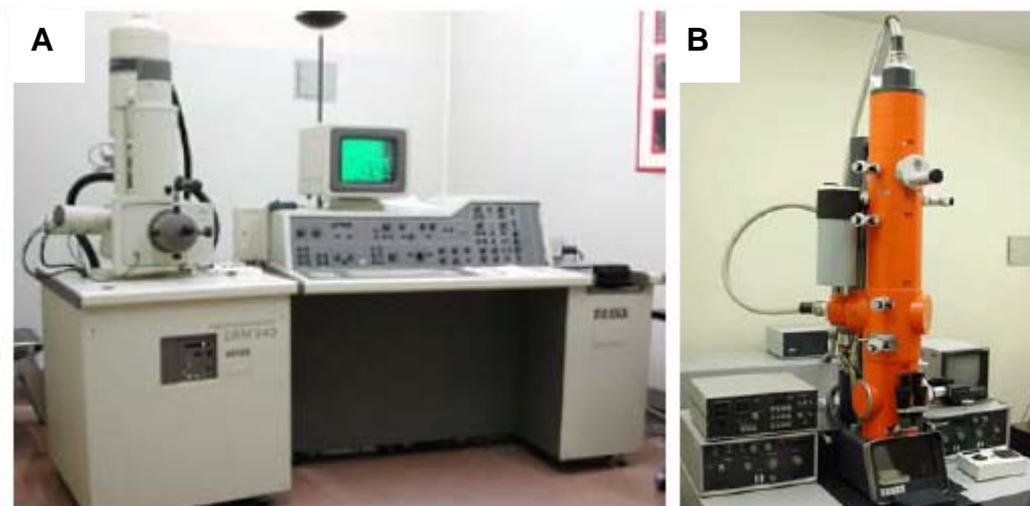


Fig. II.5 Microscopio electrónico de barrido (A) y de transmisión (B)

II.2.9 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (TEM)

Las fotografías de microscopía electrónica de transmisión se obtuvieron en el servicio de Microscopía Electrónica de la Universidad de Salamanca, con un microscopio ZEISS-902 (Fig. II.5). Las muestras se prepararon dispersándolas en agua mediante ultrasonidos y depositando una gota de esta suspensión sobre una rejilla de cobre, previamente impregnada con una película de carbono amorfo por arco voltaico.

II.2.10 TAMAÑO DE PARTICULA

Para la determinación de la distribución del tamaño de partículas se utilizó un analizador MALVERN, MASTERSIZER 2000 (Fig. II.6), que permite medidas de partículas entre 0.02 y 2000 μm . La distribución de tamaño de partículas se obtiene mediante difracción láser; el sistema utiliza dos fuentes de láser, una de luz roja (láser He-Ne, 630 nm) para las partículas más grandes y otra de luz azul (fuente en estado sólido, 470 nm) para las partículas más pequeñas.



Fig. II.6 Analizador del tamaño de partícula

Antes de medir el tamaño de partícula, las muestras deben dispersarse, con ayuda o no de ultra-sonidos. Por eso, el aparato tiene dos accesorios de dispersión: el HYDRO 2000G, cuando el dispersante requerido es agua y el HYDRO 2000SM para otro dispersante o para los casos en los que se dispone de poca cantidad de muestra. El equipo está conectado a un ordenador PC que ejecuta el programa MASTERSIZER, suministrado por la casa MALVERN.

Para realizar las medidas todas las muestras fueron impregnadas con Tween 20, dispersadas en agua y sometidas a ultrasonidos, hasta que la distribución se mantuvo constante (5 min).

II.2.11 PROTOCOLO DE LOS ENSAYOS DE SOLUBILIDAD “IN VITRO”

Se ha estudiado cómo se modifica la solubilidad del ácido mefenámico y del fenbufen cuando estos fármacos se encuentran intercalados en la interlámina de los LDHs. Para evaluar la influencia de las hidrotalcitas se ha medido también la solubilidad de los

fármacos puros y de la mezcla física formada por hidrotalcita $MgAl-CO_3$ y los fármacos.

Las medidas se han realizado en condiciones lo más parecidas posibles a las fisiológicas para realizar una interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento “in vivo” del producto.

Para lograr unas condiciones lo más similares posibles al tracto gastrointestinal, en cuanto a pH y composición del medio, se ha utilizado un medio acuoso sin enzimas. El pH se ha ensayado a tres niveles para intentar abarcar la gama de pHs que puede presentar el tracto gastrointestinal: 1.2, para simular el fluido gástrico, y 4.5 y 6.8 para simular el fluido intestinal. Los ensayos se han llevado a cabo a 37 ± 0.5 °C, temperatura del organismo, y con una agitación constante de 60 rpm, que simula el peristaltismo intestinal y permite un poder de discriminación máximo para detectar productos con un pobre rendimiento “in vivo” [7,8]. Otra ventaja que presenta la utilización de velocidades bajas de agitación es que se elimina “el cono” que se forma en el medio, que puede ser la causa de una baja homogeneidad en el medio y una errónea toma de muestras [9]. Además, la correlación entre los datos de disolución “in vitro” y los datos de adsorción “in vivo” es superior cuando los datos “in vitro” se han obtenido en estudios realizados con bajas velocidades de agitación [10].

Dispositivo de disolución

Se ha utilizado un baño termostaticado (Selecta Unitronic 320 OR) y un agitador de varilla (Velp Scientifica DLH), recogidos en la Fig. II.7.



Fig. II.7 Aparato empleado en los ensayos de solubilidad

Composición y pH del medio de disolución

Para los ensayos de solubilidad se han utilizado disoluciones tampón a pH 1.2, 4.5 y 6.8. Además, se han preparado disoluciones tampón a pH 7.4 y 7.8, que se han utilizado para poder analizar el contenido de ácido mefenámico y fenbufen, respectivamente, mediante espectroscopía UV-V.

La preparación de los tampones se ha realizado diluyendo hasta un volumen de 1 L la cantidad de reactivos necesaria en cada caso, en la proporción que se indica en la Tabla II.1 [11,12].

Tabla II.1 Reactivos utilizados para la preparación de los tampones

pH	Reactivos
1.2	670 mL de HCl 0.2 M + 250 mL de KCl 0.2 M.
4.5	180 mL de NaOH 2 M + 100 mL de ácido cítrico 2 M (ensayo del ácido mefenámico) 9 g de KH_2PO_4 + 0.095 g de Na_2HPO_4 + HCl 0.1M hasta pH 4.5 (ensayo del fenbufen).
6.8	245 mL de Na_2HPO_4 0.2 M + 255 mL de NaH_2PO_4 0.2 M.
7.4	405 mL de Na_2HPO_4 0.2 M + 95 mL de NaH_2PO_4 0.2 M
7.8	457 mL de Na_2HPO_4 0.2M + 542 mL de NaH_2PO_4 0.2 M.

Muestreo

Todos los ensayos se han llevado a cabo por triplicado y en condiciones de saturación. Una vez estabilizada la temperatura del medio de disolución, se adicionó la cantidad de muestra que contenía 0.5, 0.75 y 1 g de fármaco a 500 mL de disolución tampón de pH 1.2, 4.5 y 6.8, respectivamente.

A continuación, se tomaron alícuotas de 5 mL con una jeringa a tiempos previamente programados. La disolución retirada se filtró con filtros Millex HV Millipore, ($\Phi = 45 \mu\text{m}$), y se le adicionó la cantidad de tampón fosfato necesaria para conseguir un pH = 7.4 para el ácido mefenámico o 7.8 para el fenbufen, valores a los que se han

realizado las medidas espectrofotométricas. Posteriormente, para mantener el volumen inicial de la suspensión restante se añadió el mismo volumen extraído, 5 mL, del tampón correspondiente.

La concentración de los fármacos se determinó mediante espectroscopia UV-V en un espectrofotómetro UV-VIS HEWLETT PACKARD 8452A, Fig. II.8, a pH 7.4 ($\lambda = 334$ nm) y pH 7.8 ($\lambda = 286$ nm) para el ácido mefenámico y fenbufen, respectivamente, por aplicación de las rectas patrón obtenidas en cada caso.



Fig. II.8 Espectrofotómetro UV-V

II.2.12 PROTOCOLO DE LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN “IN VITRO”

Con objeto de simular el comportamiento “in vivo” de los distintos sistemas preparados, administrados como formas farmacéuticas sólidas por vía oral se han realizado estudios de disolución “in vitro” de acuerdo con las monografías de la USP (Farmacopea de los Estados Unidos) o de la BP (Farmacopea Británica).

II.2.12.1 Sistemas LDH-AINEs

Dispositivo de disolución

En el caso de los estudios de liberación para los sistemas LDH-AINEs se ha utilizado un aparato de disolución marca HANSON SR6 – SR11 6 FLASK DISSOLUTION TEST STATION, fabricado según la reglamentación de las Farmacopeas Americana (USP) y Británica (BP). En la Fig. II.9 se recoge un esquema de los aparatos de disolución empleados para la realización de los ensayos “in vitro”. Antes de iniciar los ensayos de

disolución se calibró el equipo siguiendo las normas indicadas por la USP, utilizando comprimidos no desintegrables de ácido salicílico (300 mg) y desintegrables de prednisolona (50 mg).

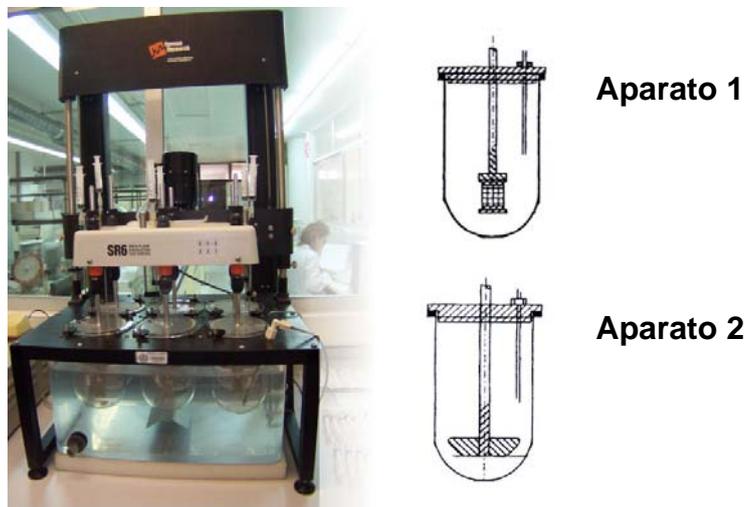


Fig II.9 Equipo de disolución (izquierda) y esquemas de los aparatos 1 y 2 (derecha)

La USP establece para las pruebas de disolución dos métodos diferentes denominados:

- Aparato 1 (o método del cestillo giratorio)
- Aparato 2 (o método de paleta)

Los estudios de disolución “in vitro” se realizaron utilizando el aparato 1 de disolución para el ácido mefenámico y naproxeno y el aparato 2 para el ácido meclofenámico y fenbufen. El volumen del medio de disolución empleado en todos los ensayos fue 900 mL, para asegurar las “condiciones sink”, es decir cuando la concentración de los fármacos en el medio es mucho menor que la concentración a saturación. La temperatura del medio de disolución se mantuvo constante a 37 ± 0.5 °C. La velocidad de agitación del medio fue de 50 rpm, para el ácido meclofenámico y naproxeno, y 100 rpm, para el ácido mefenámico y fenbufen.

El aparato 1, (método del cestillo giratorio), consta de los siguientes elementos: recipiente de cristal u otro material transparente e inerte, motor y vástago metálico en cuyo extremo se acopla un cestillo.

El recipiente de cristal es cilíndrico, con fondo semiesférico y su capacidad nominal es de 1000 mL, de vidrio borosilicatado o de otro material transparente apropiado. En él se introduce un cestillo cilíndrico de acero inoxidable que conecta mediante un vástago, con un motor localizado fuera del vaso, encargado de proporcionar la velocidad de rotación a cada cestillo.

El cestillo se acopla al vástago metálico de rotación, siendo la distancia entre el cestillo y el fondo del recipiente de 25 ± 2 mm. El tamaño de malla del cestillo debe ser tal que retenga las partículas en la cesta y, además, permita la entrada del medio de disolución.

El medio de disolución de los recipientes se mantiene a una temperatura de 37 ± 0.5 °C durante todo el ensayo, gracias a un baño de agua termostatzado donde permanecen sumergidos los seis recipientes. El baño de agua debe ser de un material transparente para que sea posible la observación de todos los elementos durante la realización del ensayo.

Cada recipiente dispone de una tapadera para evitar, en lo posible, la evaporación del medio de disolución, con unos orificios para la inserción de un termómetro y del dispositivo para la extracción de las muestras.

El dispositivo de muestreo se sitúa en la mitad de la distancia existente entre la parte superior de la cesta y la superficie del medio y a más de 1 cm de la pared del recipiente. La unidad de dosificación se sitúa en el cestillo seco al principio del ensayo.

El aparato 2 se trata básicamente del aparato 1 pero en este caso el elemento agitador es una paleta cuya forma corresponde a una parte de un círculo delimitada por dos planos paralelos. La paleta está insertada en el centro del eje de tal forma que su base coincida exactamente con el nivel del extremo del eje; éste se coloca de tal modo que su eje de giro vertical no se separe, en cualquier punto, más de 2 mm del eje vertical del vaso y rote sin desviarse significativamente. La distancia entre el borde inferior de la paleta y el fondo del vaso se debe mantener a 25 ± 2 mm durante el ensayo. 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. Los recipientes y el baño de agua son idénticos a los descritos para el aparato 1. El comprimido o la capsula se coloca en el vaso, de modo que se deposite en el fondo, antes de que comience la rotación de la paleta.

Composición y pH del medio

Las disoluciones tampón se han preparado a partir de los reactivos recogidos en la Tabla II.2, en las condiciones descritas en la USP30-NF25, en el caso del ácido mefenámico, meclofenámico y naproxeno y en la BP 2005 en el caso del fenbufen.

Tabla II.2 Reactivos utilizados para la preparación de los tampones

<u>Fármaco</u>	<u>Reactivos</u>	<u>pH</u>
Ácido mefenámico	Tris (hidroximetil) aminometano (C ₄ H ₁₁ NO ₃)	9
	Ácido fosfórico (H ₃ PO ₄)	
	Lauril sulfato sódico (C ₁₂ H ₂₅ NaO ₄ S)	
Ácido meclofenámico	Dihidrogeno fosfato potásico (KH ₂ PO ₄)	7.5
	Hidróxido sódico (NaOH)	
Naproxeno	Dihidrogeno fosfato hidratado (NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O)	7.4
	Hidrógeno fosfato sódico (Na ₂ HPO ₄)	
Fenbufen	Dihidrógeno fosfato potásico (KH ₂ PO ₄)	7.5
	Hidróxido sódico (NaOH)	

Muestreo

Para el ensayo de disolución se han preparado cápsulas de gelatina rígida del número 0 para el ácido meclofenámico y 00 para el ácido mefenámico, naproxeno y fenbufen. Las cápsulas contenían la cantidad de muestra necesaria para alcanzar un contenido de 100 mg de fármaco para el ácido meclofenámico y 250 mg para el resto de fármacos ensayados.

Para evaluar la influencia de la utilización de los LDHs como aditivos o matrices y de la composición catiónica de las láminas se prepararon formulaciones que contenían:

- Fármaco puro.
- Mezcla física: MgAl-CO₃ + Fármaco.

- Mezcla física: MgAlFe-CO₃ + Fármaco.
- LDH MgAl-Fármaco
- LDH MgAlFe-Fármaco.

Una vez estabilizada la temperatura del medio de disolución, se introdujeron las cápsulas preparadas en los correspondientes cestillos o en el fondo del recipiente. A continuación se puso en marcha el sistema de rotación.

A tiempos programados se extrajeron alícuotas de 5 mL que se filtraron (Millex HV Millipore, $\Phi = 45 \mu\text{m}$) reponiendo inmediatamente el volumen extraído con el correspondiente tampón.

La concentración de los fármacos se ha determinado mediante espectroscopia UV-V en el mismo disolvente que se ha utilizado como medio de disolución a $\lambda = 286, 278, 285$ y 332 nm para los ácidos mefenámico, meclofenámico, fenbufen y naproxeno respectivamente, por aplicación de las rectas patrón obtenidas en cada caso.

II.2.12.2 Sistemas LDH-AINEs con recubrimiento entérico

Para evaluar las formulaciones basadas en hidróxidos dobles laminares a las que se les ha aplicado un recubrimiento con Eudragit S-100 se ha llevado a cabo el ensayo estándar de liberación retardada para formulaciones con recubrimiento entérico (método A) recogido en la USP29-NF25.

Las medidas se han realizado en condiciones que simulan el paso del fármaco a través del tracto gastrointestinal. El pH varía notablemente desde 1-3 en el estómago, hasta 7.5-8 en sus tramos finales. Para estudiar la influencia del pH del medio de disolución se realizó un estudio en gradiente de pH. Se comenzó el ensayo con un pH de 1.2, a las dos horas del ensayo el pH se cambió a 6.8, valor que se mantuvo dos horas y finalmente se cambió a pH 7.5, valor que se mantuvo hasta el final del ensayo.

Dispositivo de disolución

Se ha utilizado un baño termostático (Selecta Unitronic 320 OR) y un agitador de varilla (Velp Científica DLH). La temperatura del medio de disolución fue de 37 ± 0.5 °C y la velocidad de agitación fue de 60 rpm.

Composición y pH del medio de disolución

El medio de disolución inicial consistió en 750 mL de HCl 0.1N a pH 1. A las dos horas del ensayo el pH se cambió a pH 6.8 mediante la adición de 250 mL de Na_3PO_4 0.20M y se mantuvo a este valor de pH durante dos horas y finalmente se adicionó la cantidad necesaria de Na_3PO_4 0.20M para conseguir un pH de 7.5, que se mantuvo hasta el final del ensayo. En los cambios de pH se emplearon 5 minutos como máximo y en caso necesario, para el ajuste del pH a 6.8 ± 0.05 y a 7.5 ± 0.05 , se utilizaron disoluciones de HCl (2N) y NaOH (2N).

Muestreo

Los ensayos de disolución se han llevado a cabo por triplicado. Una vez estabilizada la temperatura del medio de disolución, se adicionó 1 g de muestra al medio. A continuación se tomaron alícuotas de 5 mL a tiempos programados, que fueron inmediatamente filtradas a través de un filtro MILLEX HV MILLIPORE de 45 μm de diámetro.

La cuantificación de los fármacos se realizó mediante espectroscopia UV-V con NaOH 0.1M a $\lambda=286$ nm y $\lambda=285$ nm para el ácido mefenámico y fenbufen respectivamente aplicando las rectas patrón obtenidas en cada caso.

II.2.12.3 Sistemas MCM-41-AINEs

Dispositivo de disolución

Se ha utilizado un baño termostático (SELECTA UNITRONIC 320 OR) y un agitador de varilla (VELP SCIENTIFICA DLH). La temperatura del medio de disolución fue de 37 ± 0.5 °C y la velocidad de agitación fue de 60 rpm.

Composición y pH del medio de disolución

Los ensayos de disolución se realizaron en las condiciones descritas en la USP30-NF25, utilizando tampones a pH 7.5 y 9 para el fenbufen y mefenámico, respectivamente. La preparación de los tampones fue llevada a cabo tal y como se ha descrito en la Sección II.2.12.1 de esta Memoria.

Muestreo

Todos los ensayos se han llevado a cabo por triplicado a partir de las muestras MCM-AINEs comprimidas en discos de 12-13 mm de diámetro con una presión de 1 MPa. En todos los casos se compactó la cantidad de muestra que contenía 50 mg de fármaco.

Una vez estabilizada la temperatura del medio de disolución, se adicionó la muestra compactada sobre 500 mL de la correspondiente disolución tampón de pH 9 y 7.5 para el ácido mefenámico y fenbufen, respectivamente. A continuación, se tomaron alícuotas de 5 mL con una jeringa a tiempos previamente programados. La disolución retirada se filtró con filtro MILLEX HV MILLIPORE, ($\Phi = 45 \mu\text{m}$), y se adicionó el mismo volumen extraído, 5 mL, del tampón correspondiente, para mantener el volumen inicial de la suspensión.

La concentración de los fármacos a los distintos tiempos se determinó mediante espectroscopia UV-V en NaOH (0.1M) a partir de las correspondientes rectas patrón obtenidas a longitudes de onda de 286 y 285 nm para el ácido mefenámico y fenbufen, respectivamente.

II.2.12.4 Microesferas flotantes de silicato cálcico-AINEs

Dispositivo de disolución

Se ha utilizado un baño termostatzado (SELECTA UNITRONIC 320 OR) y un agitador de varilla (VELP SCIENTIFICA DLH). La temperatura del medio de disolución fue de $37 \pm 0.5 \text{ } ^\circ\text{C}$ y la velocidad de agitación fue 60 rpm.

Composición y pH del medio de disolución

Para los ensayos de disolución se han utilizado distintas disoluciones tampón a pH 2, 6.8 y 7.4. La preparación de los tampones se ha realizado diluyendo, hasta un volumen de 1L, los reactivos necesarios en cada caso, en la proporción que se indica en la Tabla II.3 [11,12].

Tabla II.3 Reactivos utilizados para la preparación de los tampones

pH	Reactivos
2	65 mL de HCl 0.2 M + 250 mL de KCl 0.2 M
6.8	245 mL de Na ₂ HPO ₄ 0.2 M + 255 mL de NaH ₂ PO ₄ 0.2 M.
7.4	405 mL de Na ₂ HPO ₄ 0.2 M + 95 mL de NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O 0.2 M

Muestreo

Todos los ensayos se han llevado a cabo por triplicado. Una vez estabilizada la temperatura del medio de disolución, se adicionó la cantidad de muestra que contenía 250 mg de fármaco a 500 mL de disolución tampón de pH 2, 6.8 o 7.4.

A continuación, al igual que en los ensayos descritos anteriormente, se tomaron alícuotas de 5 mL con una jeringa a tiempos previamente programados, se filtraron y se repuso el volumen adicionando 5 mL del tampón correspondiente.

La concentración del fármaco se determinó mediante espectroscopia UV-V en NaOH (0.1M) para el ensayo a pH 2 y tampón fosfato a pH 6.8 y pH 7.4 para los ensayos a estos valores de pH, por aplicación de las correspondientes rectas patrón obtenidas a $\lambda = 286$ nm en cada uno de los casos

II.2.13 ANÁLISIS CINÉTICO

Los resultados obtenidos de los ensayos de disolución expresan la cantidad de principio activo disuelto que se encuentra presente en el medio de disolución a cada tiempo de muestreo. La representación gráfica de los resultados permite detectar, por

su trazado, diferencias en el perfil de liberación, pero a efecto de caracterizar la cinética de disolución es insuficiente. Para un correcto estudio del proceso de disolución se ha recurrido a un tratamiento matemático de los datos experimentales con el fin de obtener los parámetros que caracterizan el proceso de disolución, que pueden clasificarse en dos grandes grupos [13]:

- Parámetros Modelo independiente del proceso de disolución.
- Parámetros Modelo dependiente del proceso de disolución.

Parámetros modelo independiente

Los ensayos de disolución “in vitro” engloban gran número de factores y variables que influyen en el proceso, provocando enormes dificultades en el ajuste del proceso de disolución a un modelo determinado. Por ello, se recurre a parámetros independientes de un modelo cinético:

- Tiempo de disolución x % ($t_{x\%}$)

Se denomina así al tiempo necesario para que se disuelva un determinado porcentaje de la dosis del fármaco. Estos parámetros, $t_{50\%}$ y $t_{85\%}$, se calculan por interpolación directa con los datos de disolución obtenidos. Utilizando la curva de % disuelto acumulado de fármaco, se llevan los valores “50%” y “85%” desde la escala de ordenadas hasta su intersección con la curva y, de allí, al eje de abscisas; el intervalo de tiempo transcurrido es el parámetro $t_{50\%}$ y $t_{85\%}$, respectivamente.

- Momentos estadísticos aplicados al proceso de disolución

Momento de orden 0: es el área bajo la curva de velocidad de disolución (ABC). Este momento estadístico es un factor de normalización que separa la magnitud de la cinética de disolución de las características. El cálculo del área bajo la curva se realiza por el método logaritmo-trapezoidal a partir de la ecuación

$$ABC = \int_0^{\infty} C dt$$

dónde C viene expresado en %, concentración o cantidad disuelta.

Momento de orden 1: es el tiempo medio de disolución (TMD). Si se considera que el movimiento de las moléculas del fármaco desde una forma sólida al medio de disolución está regido por la ley de probabilidades estadísticas, el tiempo de residencia del fármaco en el sólido, o tiempo medio de disolución, (el tiempo que tarda en disolverse), podrá concebirse como una distribución de frecuencias con una media y una desviación estándar. El análisis de la función de distribución puede realizarse por el método de los momentos estadísticos. El tiempo medio de disolución puede calcularse de acuerdo con la expresión siguiente:

$$\text{TMD} = \frac{\int_0^{\infty} C \cdot t dt}{\int_0^{\infty} C \cdot dt}$$

- Eficiencia de disolución.

Es un parámetro propuesto por Khan [14,15] que se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{EF}(\%) = \frac{ABC_0^T}{Q_{100} T} \cdot 100$$

en la que:

ABC_0^T = valor del área bajo la curva acumulativa de disolución, desde tiempo cero hasta el último valor experimental (T), calculada por trapezoides.

$Q_{100} T$ = área del rectángulo delimitado por el porcentaje máximo de fármaco disuelto (Q_{∞}) y el tiempo (T) correspondiente al último punto experimental.

La eficiencia de disolución tiene dos limitaciones: debe disolverse como mínimo el 90% de la dosis, y el último punto experimental tiene carácter arbitrario. Es un parámetro adimensional.

Para la comparación de los perfiles de disolución de los sistemas LDH-AINEs, además de la determinación y comparación de parámetros puntuales (ABC, TMD, EF y $t_{x\%}$) se

han utilizado el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) [16]. El factor de similitud ha sido adoptado por el Centro de evaluación e investigación de fármacos de la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA (European Medicines Agency) como criterio para asegurar la similitud de dos perfiles de disolución “in vitro” [16,17].

El factor de diferencia, f_1 , es la diferencia porcentual entre dos curvas a cada tiempo de la toma de muestras, es decir, equivale a una medida del error relativo entre las dos curvas y su expresión matemática tiene la siguiente ecuación:

$$f_1 = \left[\frac{\sum_{t=1}^{t=n} (|R_t - T_t|)}{\sum_{t=1}^{t=n} R_t} \right] \cdot 100$$

En la que:

R_t = cantidades de fármaco disuelto acumuladas a cada tiempo t a partir de la formulación de referencia.

T_t = cantidades de fármaco disuelto acumuladas a tiempo t a partir de la formulación problema.

La diferencia porcentual entre las cantidades disueltas debe corresponder al mismo tiempo de toma de muestra, y debe expresarse en valor absoluto. Si las curvas sometidas a comparación son superponibles, el valor de f_1 será cero, y aumentará a medida que aumente la diferencia entre los perfiles de las curvas. La relación entre el porcentaje del valor promedio de las diferencias y el valor de f_1 es lineal.

El factor de similitud, f_2 , es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas. Se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (R_t - T_t)^2}{n}}} \right] \cdot 100$$

En la que:

n = número de puntos experimentales

R_t y T_t = porcentaje de fármaco disuelto, a cada tiempo considerado, correspondiente a la formulación de referencia y a la formulación problema, respectivamente.

El factor de similitud está comprendido entre 100 para curvas superponibles y cero. La relación entre las diferencias medias de los porcentajes de fármaco disuelto, correspondientes a las formulaciones de referencia y problema, es exponencial.

Desde un punto de vista práctico, un valor comprendido entre 0 y 15 para f_1 puede considerarse como indicativo de la superposición de las curvas, y un valor comprendido entre 50 y 100 para f_2 , como indicativo de similitud de curvas.

Parámetros modelo-dependiente

Son parámetros derivados de diferentes modelos matemáticos. Existen múltiples modelos cinéticos para la búsqueda de la ecuación de velocidad que mejor defina el proceso; entre ellos se encuentran los que poseen una base fisicoquímica (orden cero, orden uno y raíz cúbica), que suministran informaciones suplementarias acerca de las propiedades fisicoquímicas del sistema que facilitan la optimización de la formulación y los que carecen de esa premisa (función de Weibull). Los modelos cinéticos a los que se han ajustado los datos experimentales de velocidad de disolución "in vitro" son [18-19]:

- Cinética de orden cero.
- Cinética de primer orden.
- Modelo de Hixson-Crowell.
- Modelo de Higuchi
- Función de distribución de Weibull

- Cinética de orden cero

Es una función lineal a la que se ajustan los datos de disolución de formas farmacéuticas que mantienen constante su superficie, por lo que la velocidad de disolución del principio activo es constante:

$$\frac{dC}{dt} = -K_0$$

Al integrar esta ecuación se obtiene la ecuación representativa de la cinética de orden cero:

$$Q = K_0 \cdot (t - t_0)$$

dónde

Q: cantidad de principio activo disuelto a un tiempo t.

K_0 : constante de velocidad de disolución.

T_0 : tiempo de latencia.

- Cinética de primer orden

Este modelo matemático exponencial, se aplica cuando la superficie de la forma farmacéutica sólida es directamente proporcional a la cantidad de fármaco no disuelto [20]. Permite caracterizar la disolución de las formas farmacéuticas que ceden el principio activo a través de una estructura porosa o de solubilidad dependiente del pH.

La ecuación representativa de este modelo cinético es:

$$\frac{dQ}{dt} = k \cdot S \cdot (C_s - C)$$

donde

dQ/dt: velocidad de disolución.

C_s : concentración a saturación.

C: concentración en la disolución a tiempo t.

S: área superficial del sólido a tiempo t.

K: constante dependiente del fármaco y de las condiciones experimentales.

Si C es muy pequeña con relación a C_s , lo que se consigue utilizando volúmenes de disolvente suficientemente elevados, la ecuación adquiere la forma:

$$\frac{dQ}{dt} = k \cdot S \cdot C_s$$

Considerando la velocidad de cambio de la cantidad remanente en lugar de la velocidad de cambio de la cantidad disuelta, se obtiene la siguiente expresión:

$$\frac{dQ}{dt} = k_d \cdot K \cdot Q_r$$

Cuya integral si admitimos un periodo de latencia es:

$$Q_r = Q_\infty e^{-k_d(t-t_0)}$$

siendo

Q_r : cantidad de fármaco remanente sin disolver.

Q_∞ : cantidad de fármaco disuelto a tiempo infinito.

K_d : constante de disolución de orden uno, expresada en unidades de tiempo recíproco.

t: tiempo.

t_0 : tiempo de latencia.

- Cinética de la raíz cúbica o de Hixson-Crowell

Se admite, para explicar este tipo de cinética, que la variación que experimenta la superficie del sólido durante la disolución es una función directa de la que sufre la raíz cúbica del cuadrado del volumen del mismo.

$$S = K \cdot V^{2/3}$$

Sustituyendo S por su valor en la ecuación de disolución:

$$\frac{dQ_r}{dt} = -K_d \cdot V^{2/3}$$

Puesto que el volumen del sólido, V, es proporcional a la cantidad remanente, por integración, y expresando el proceso en términos, se llega a la denominada ley de la raíz cúbica de Hixson-Crowell.

$$Q_r^{1/3} = Q_\infty^{1/3} - k_d(t-t_0)$$

donde

Q_∞ : cantidad máxima de principio activo susceptible de disolverse.

K_d : constante de velocidad de disolución.

Es decir, la representación gráfica de la raíz cúbica de las cantidades remanentes, Q_r , frente al tiempo, t, es una línea recta, cuya ordenada en el origen es la raíz cúbica del valor asintótico Q_∞ , y a partir de la cual puede determinarse fácilmente, por regresión lineal simple, la constante de velocidad k_d , que rige el proceso, expresable en términos de raíz cúbica de cantidad/tiempo.

- *Cinética de Higuchi*

La ley de Higuchi se estableció para describir la liberación de principios activos, a partir de comprimidos fabricados mediante técnicas de granulación húmeda, donde el principio activo se libera por difusión a través del lecho poroso creado por la penetración del solvente en la matriz [21,22]

En este caso, el volumen de disolución que penetra en los gránulos es proporcional a $t^{1/2}$ y el fármaco es liberado de acuerdo con la ecuación:

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

A es una constante que incluye la fracción del fármaco en el comprimido, la porosidad del gránulo, el coeficiente de difusión del fármaco en el medio de disolución y su solubilidad.

- *Ecuación de Weibull*

La ecuación de Weibull es una ecuación de carácter general que se aplica al ajuste de curvas de cantidades acumuladas disueltas de fármaco, y que además, proporciona información sobre la cinética del proceso [23].

$$Q = Q_{\infty} \cdot \left[1 - e^{-\left(\frac{t-t_d}{t_d}\right)^{\beta}} \right]$$

donde:

Q: cantidad de principio activo disuelto a tiempo t.

Q_{∞} : cantidad máxima susceptible de disolverse.

t_0 : tiempo de latencia.

t_d : tiempo necesario para que se disuelva el 63,2% del principio activo existente inicialmente en la forma de dosificación.

β : es un parámetro adimensional, cuyo valor absoluto indica el orden que sigue el proceso de la disolución, de tal modo que si es próximo a 0, la cinética aparente que sigue el proceso es de orden cero; si es cercano a 1, la cinética es de primer orden; si es mayor, la cinética es de orden superior y la curva tiende claramente a la sigmoidea.

Criterios de discriminación entre modelos:

Los criterios utilizados para determinar la bondad del ajuste y efectuar la selección de los modelos fueron los siguientes [24].

- Suma de cuadrados de los residuales: este parámetro se obtiene a partir de los valores residuales existentes entre las concentraciones del fármaco observadas experimentalmente y las predichas a los mismos tiempo por el modelo sometido a test, tal y como se recoge en la siguiente ecuación:

$$SS = \sum_{i=1}^{i=n} W_i \cdot (C_{obs} - C_{calc})^2$$

siendo:

SS: suma de cuadrados.

W_i : factor de pesada.

C_{obs} : concentración observada.

C_{calc} : concentración predicha.

- Criterio de información de Akaike (AIC): este criterio se calcula para cada modelo según la siguiente expresión:

$$AIC = N \ln SS + 2P$$

siendo:

N: número de puntos experimentales.

P: número de parámetros del modelo.

El modelo con menor valor de AIC y SS es el que proporciona un mejor ajuste de los datos experimentales.

Difusión intraparticular e interparticular

En el caso de los sistemas LDH-AINEs el proceso de liberación del fármaco se produce debido al intercambio de los iones presentes en el medio de disolución por el principio activo intercalado en la interlámina. Una vez que se ha producido el intercambio del principio activo, éste debe difundir a través de las partículas de hidrotalcita (difusión intraparticular) y posteriormente a través de la película de disolución (difusión interparticular). Por lo tanto, la liberación del fármaco puede ser controlada por la difusión a través de las partículas de hidrotalcita o por la difusión a través de la película de disolución que rodea a las partículas. La tasa de intercambio de los aniones entre los LDHs y el medio de disolución estará determinada por el más lento de estos procesos.

Con el fin de caracterizar el proceso de liberación del fármaco a partir de los sistemas LDH-AINEs se han ajustado los datos experimentales a dos modelos que se han creído más apropiadas para las condiciones experimentales, uno válido para procesos en los que la etapa determinante de la velocidad es la difusión a través de la película de disolución (difusión interparticular) y otro en el que la difusión se realiza a través de las partículas de LDHs (difusión intraparticular).

- Difusión intraparticular.

Cuando la etapa más lenta es la difusión a través de la partícula (difusión intraparticular), la ecuación de velocidad que gobierna el proceso es la propuesta por Boyd [25] en que, considerando que las partículas son esferas uniformes de radio r y que predomina la instauración como condición del medio de disolución (condiciones “sink”), la fracción de medicamento F , liberada a cada tiempo, viene dada por la expresión siguiente:

$$F = 1 - \frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{e^{-n^2 Bt}}{n^2} \quad (\text{Ec. 1})$$

donde la constante de velocidad B viene dada por

$$B = \frac{\pi^2 D}{r^2} \quad (\text{Ec. 2})$$

siendo: Q_t el contenido de principio activo a cualquier tiempo; Q_∞ el contenido de principio activo inicial; D el coeficiente de difusión de los iones intercambiados; r el radio de las partículas y t el tiempo.

De la ecuación 1, no es posible estimar directamente los valores de B para cada fracción liberada F , pero aplicando las transformadas de Fourier y luego integrando, Reichenberg [26] consiguió obtener las aproximaciones siguientes:

- Para $F < 0.85$: $B \cdot t = 2\pi - \frac{F\pi^2}{3} - 2\pi \left[1 - \frac{F\pi}{3} \right]^{1/2}$ (Ec. 3)

- Para $F > 0.85$ $B \cdot t = -\ln(1-F) - 0.04977$ (Ec. 4)

A partir de las cuales calculó y tabuló los valores del producto B·t correspondientes a valores de F desde 0,01 hasta 0,99, los cuales han sido utilizados por diversos autores [27-29] para la estimación de la constante B de velocidad cuando el paso limitante de la liberación es la difusión intraparticular. Partiendo de B se puede calcular el coeficiente de difusión D, usando la ecuación 2.

Este procedimiento es laborioso y dependiente de la consulta obligada de las tablas de Reichenberg. Por eso, Bhaskar y col. [30] desarrollaron un procedimiento más sencillo, que consiste en comprobar la linealidad entre $-\ln(1-F)$ y $t^{0.65}$ para conocer si el proceso es controlado por la difusión intraparticular, o si por el contrario, está controlado por la difusión en la película líquida. El procedimiento de Bhaskar [30] se basa en el uso de la ecuación siguiente:

$$-\ln(1-F) = \ln\left(\frac{Q_0}{Q_t}\right) = 1.59 \cdot \left(\frac{6}{d_p}\right)^{1.3} D^{0.65} t^{0.65} \quad (\text{Ec. 5})$$

A partir de la representación de los valores de $\ln(1-F)$ frente a $t^{0.65}$ se obtiene una línea recta a partir de cuya pendiente se puede calcular el valor del coeficiente de difusión (D).

La validez de esta ecuación aproximada se comprobó aplicando a datos experimentales de otros autores este procedimiento; en todos los casos, se confirmó las conclusiones alcanzadas originalmente usando las tablas de Reichenberg [26].

- Difusión interparticular

Kressman y Kitchener [31] desarrollaron un modelo aplicable a experimentos en discontinuo, en los cuales, la etapa determinante del proceso de intercambio iónico es la difusión a través de la película de disolución. Así pues, aplicando la ley de Fick a la capa de Nernst y aceptando que el gradiente de difusión es lineal, se obtiene la siguiente expresión:

$$\frac{dQ_t}{dt} = \frac{D_L}{\delta} \left[k' \cdot (Q_0 - Q_t) - \frac{Q_t}{V} \right]$$

cuya integración conduce a:

$$\frac{Q_{\infty}}{Q_0} \cdot \ln\left(1 - \frac{Q_t}{Q_{\infty}}\right) = -kt$$

donde k es una constante indicativa de la velocidad de difusión del ión y que equivale a $D_L k' / \delta$, en la cual, δ es el grosor de la capa efectiva de difusión de Nernst, es decir, el grosor del film, que no puede medirse directamente, sino calcularse en base a consideraciones teóricas. El valor de δ , en general, suele ser del orden de 10^{-3} a 10^{-2} cm. Por su parte, k' es una constante que proviene de considerar que el número de iones en la superficie del intercambiador, que están libres para participar en el proceso de difusión a través de la película en un momento determinado, es proporcional al total que hay e igual a $k' \cdot (Q_0 - Q_t)$. Por último D_L es el coeficiente de difusión lineal a través de la capa de Nernst.

La representación de los datos del $\ln\left(1 - \frac{Q_t}{Q_{\infty}}\right)$ respecto al tiempo da una relación lineal en los procesos regidos por la difusión en la película de disolución que rodea a las partículas.

Además, en los sistemas MCM-41-AINEs y microsferas de silicato cálcico, con el fin de profundizar en el mecanismo de liberación del fármaco se han ajustado los datos experimentales de liberación al modelo de Korsmeyer-Peppas [32-34]; este modelo considera que la liberación del fármaco a menudo se desvía de la Ley de Fick y sigue un mecanismo anómalo, descrito por la ecuación no lineal:

$$M_t / M_{\infty} = K \cdot t^n$$

donde: M_t es la cantidad de principio activo liberado a tiempo t y M_{∞} es la cantidad total de fármaco liberada. Esta expresión puede emplearse para describir la liberación de fármacos a partir de matrices por diversos procesos, incluida la difusión no fickiana. K es indicativo de la velocidad y n refleja el tipo de mecanismo por el que se produce la liberación. Los criterios generales para identificar el tipo de mecanismo de liberación en función de los valores de n se recogen en la Tabla II.4.

Tabla II.4 Mecanismos de transporte en función del exponente n en la ecuación no lineal

<u>n</u>	<u>Mecanismo de Transporte</u>
0.5	Fickiano
0.5-1	Anómalo
1	Caso II (tiempo independiente)
>1	Super Caso II

Programas utilizados en la estimación de parámetros

El $t_{50\%}$ y el $t_{85\%}$ se calculan por interpolación directa de los datos de disolución obtenidos.

El ABC de disolución se estima por el método logaritmo-trapezoidal con ayuda del programa UNICUBE y el TMD con el programa AUC-MRT.

El ajuste de los resultados experimentales a los distintos modelos farmacocinéticos se ha realizado mediante la utilización de un programa de regresión no lineal denominado WinNonLin [35]. Este programa proporciona información que permite valorar la calidad del ajuste. Además, presenta la posibilidad de utilizar dos algoritmos (Simplex y Gauss-Newton) para optimizar la suma de cuadrados de los residuales:

II.2.14 MEDIDAS DE LA FLOTABILIDAD DE MICROESFERAS FLOTANTES

Se ha estudiado la flotabilidad del ácido mefenámico incorporado en microesferas flotantes de silicato cálcico recubiertas con Eudragit S-100.

Dispositivo

Se ha utilizado un baño termostático (Selecta Unitronic 320 OR) y un agitador de varilla (Velp Scientifica DLH).

Composición y pH del medio de disolución

Como medio de disolución se utilizó una disolución tampón a pH 1.2, que se preparó mezclando 670 mL de HCl 0.2 M y 250 mL de KCl 0.2 M y enrasando hasta un volumen de 1L [11]

Determinación de la flotabilidad (%)

La flotabilidad se evaluó por triplicado, incorporando el sólido en 200 mL del medio de disolución, manteniendo la temperatura constante a 37 ± 0.5 °C y una velocidad de agitación de 100 rpm. A las 8 horas, se extrajo la capa de microesferas flotantes con una pipeta y el sólido se separó mediante filtración. El resto de partículas, no flotantes, también fueron separadas por filtración. Ambos tipos de sólidos, flotante y no flotante, fueron secados en un desecador a vacío. A continuación, se pesaron ambos y se determinó el porcentaje de flotabilidad mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Flotabilidad (\%)} = \frac{P_f}{P_f + P_{nf}}$$

dónde P_f es el peso del sólido flotante y P_{nf} es el peso del sólido no flotante.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Burriel, F., Lucena, F., Arribas, S., Hernández, J., *Química Analítica Cuantitativa*, 13 Ed., Paraninfo, Madrid (1989).
- 2.- JCPDS (Joint Committee on Powder Diffraction Standards), *International Centre for Diffraction Data*, Pennsylvania, U.S.A. (1977).
- 3.- Brunauer, S., Emmett, P.H., Teller, E., *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 309 (1938).
- 4.- Cranston, R.W., Inkley, F.A., *Adv. Catal.*, 9, 143 (1957).
- 5.- Halsey, G.D., *J. Chem. Phys.*, 16, 931 (1948).
- 6.- Lippens, B.C., de Boer, J.H., *J. Catal.*, 4, 319 (1965).
- 7.- Hamlim, W.E., Nelson, E., Ballard, B.E., Wagner, J.G., *J. Pharm. Sci.*, 51, 432 (1969).
- 8.- Shah, V.P., Gurbarg, M., Noory, A., Dighe, S., Skelly, J., *J. Pharm Sci.*, 81, 500 (1992).
- 9.- Levy, G., Leonard, J.R., Procknal, J.A., *J. Pharm. Sci.*, 56, 1365 (1967).
- 10.- Levy, G., *J. Pharm. Sci.*, 52, 1039 (1963).
- 11.- Perrin, D.D., Dempsey Boyd., *Buffers for pH and Metal Ion Control*, Chapman & Hall, Hardcover (1974).
- 12.- Diem, K., Lentner, C., *Tablas científicas*, Ciba-Geygy, España (1974).
- 13.- Costa, P., Souza Lobo, J.M., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13, 123 (2001).
- 14.- Khan, K.A., Rothes, C.T., *Pharm. Act. Helv.*, 47, 594 (1972).
- 15.- Khan, K.A., *J. Pharm. Pharmacol.*, 27, 48 (1975).
- 16.- Moore, J.W., Flanner, H.H., *Pharm. Techol*, 20, 64 (1996).
- 17.- Guidance for industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls. In Vitro Dissolution Testing and in Vivo Bioequivalence Documentation. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), CMC, 5.
- 18.- Brossard, C., Wouessidjewe, D., *S.T.P. Pharm.*, 6, 728 (1990).
- 19.- Wagner, J.P., *J. Pharm. Sci.*, 58, 1253 (1969).

- 20.- Bastide, R., Michaud, P., Rouffiac, R., Bonnet, L., *Pharm. Acta. Helv.*, 53, 157 (1978).
- 21.- Higuchi, T., *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145 (1963).
- 22.- Higuchi, T., *J. Pharm. Sci.*, 51, 802 (1962).
- 23.- Gibassier, D., Sado, P., Leverage, R., Devissaguet, J.P., *Labo-Pharma-Probl. Technol.*, 30, 249 (1982).
- 24.- Boxenbaum, S., Riegelman, S., Elashoff, R.M., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 2, 123 (1974).
- 25.- Boyd, G.E., Myers, L.S., Adamson, A.W., *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2836 (1947).
- 26.- Reichenberg, D., *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 589 (1953).
- 27.- Gyselink, P., Severen, R., Braeckman, P., Schacht, E., *Pharmazie*, 37, 672 (1982).
- 28.- Schacht, E., Goethals, E., Gyselink, P., Thienpont, D., *J. Pharm. Belg.*, 37, 183 (1982).
- 29.- Gyselink, P., Severen, R., Braeckman, P., Schacht, E., *Pharmazie*, 36, 769 (1981).
- 30.- Bhaskar, R., Murthy, R.S.R., Miglani, B.D., Viswanathan, K., *Int. J. Pharm.*, 28, 59 (1986).
- 31.- Kressman, T.R.E., Kitchener, J.A., *Disc. Faraday Soc.*, 7, 90 (1949).
- 32.- Boraie, N.A., El-Khawas, M., Naggar, V.F., *S.T.P. Pharm.*, 16, 6 (1990).
- 33.- Korsmeyer, R.W, Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., *Int. J. Pharm.*, 15, 25 (1983).
- 34.- Peppas, N.A., *Pharm. Acta Helv.*, 60, 110 (1968).
- 35.- WinNonLin. Scientific Consulting Inc., North Carolina USA (1995).

III. LDHs~AiNEs

III.1 HIDROTALCITAS PRECURSORAS

Para la síntesis de los sistemas LDHs-AINEs se han utilizado como precursores hidrotalcitas de MgAl y MgAlFe con cloruro y carbonato interlaminar. Su síntesis y caracterización se describe a continuación.

III.1.1 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Preparación del sistema LDH-CO₃

La preparación de las hidrotalcitas con carbonato interlaminar se ha llevado a cabo siguiendo el método de Reichle [1], basado en la coprecipitación controlada de disoluciones acuosas que contienen los cationes metálicos Mg²⁺, Al³⁺ y Fe³⁺.

Para la preparación de la muestra de MgAl con carbonato interlaminar se añadió lentamente a 100 mL de agua bidestilada una disolución formada por 20.0 g de MgCl₂·6H₂O y 12.87 g de AlCl₃·6H₂O, cantidades necesarias para obtener una relación molar Mg/Al = 2. Durante la adición la mezcla se mantuvo en agitación constante a una temperatura de 40 °C y un pH de 10, que se consiguió por adición de una disolución formada por NaOH (2M) y Na₂CO₃ (1M). Una vez finalizado el proceso de mezcla la suspensión se mantuvo a 70 °C durante 24 horas. A continuación, se centrifugó y lavó con agua bidestilada, para la eliminación de los iones cloruro, y fue sometida a tratamiento hidrotermal durante 20 días a 70 °C en una bomba de digestión. El precipitado obtenido por filtración se secó al aire dando lugar a la muestra denominada como **MgAlC**.

Para la síntesis de la hidrotalcita de MgAlFe con carbonato interlaminar, se preparó una disolución formada por 20.33 g de MgCl₂·6H₂O, 10.85 g de AlCl₃·6H₂O y 1.35 g de FeCl₃·6H₂O, cantidades necesarias para obtener una relación molar M(II)/M(III) = 2 y una relación Fe(III)/M(III) = 0.10. Esta disolución se adicionó lentamente sobre 100 mL de agua bidestilada. Durante la adición la mezcla se mantuvo en agitación constante a una temperatura de 40 °C y un pH de 9 (mantenido por adición de una disolución formada por KOH (2M) y K₂CO₃ (1M)). La suspensión obtenida se dejó en agitación constante a 70 °C durante 72 horas, tras las cuales se filtró y secó al aire dando lugar a la muestra denominada como **MgAlFeC**.

Preparación del sistema LDH-Cl

La preparación de los LDHs con cloruro en la interlámina se ha llevado a cabo, también por coprecipitación, siguiendo el procedimiento descrito por Miyata [2].

En el caso del LDH de MgAl se disolvieron 20.0 g de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ y 12.87 g de $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ en 100 mL de agua bidestilada (relación molar Mg/Al = 2) y en el caso del LDH de MgAlFe se preparó una disolución formada por 20.33 g de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 10.85 g de $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ y 1.35 g de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (relación molar M(II)/M(III) = 2 y Fe(III)/M(III) = 0.10).

Las disoluciones acuosas preparadas se adicionaron sobre 100 mL de agua bidestilada y descarbonatada. Durante la adición se mantuvo la temperatura de 25 °C, atmósfera inerte y pH = 9 (mediante la adición de KOH (1M)). Las suspensiones resultantes se mantuvieron con agitación constante en flujo de nitrógeno a 70 °C durante 48 horas. Finalmente, se centrifugaron y lavaron con agua descarbonatada, para la eliminación de los iones cloruro adsorbidos en la superficie, obteniéndose las muestras denominadas **MgAlCl** y **MgAlFeCl**. Una parte de éstas se centrifugó y se secó en un desecador a vacío con $CaCl_2$ para su caracterización, y el resto se mantuvo en suspensión y en atmósfera de nitrógeno hasta su utilización en el intercambio con el anión que se desea introducir en la interlámina.

III.1.2 ANÁLISIS QUÍMICO ELEMENTAL

Los resultados del análisis químico, expresados como porcentaje en peso de los elementos componentes, y las relaciones molares M(II)/M(III) y Fe(III)/M(III) se recogen en la Tabla III.1.

Como puede observarse, la relación M(II)/M(III) en los sólidos obtenidos es análoga a la de la disolución inicial. En todas las muestras el valor es ligeramente superior al de la disolución de partida excepto en la muestra **MgAlC**, posiblemente debido a la precipitación incompleta del ión Mg(II). En las dos muestras preparadas con hierro, se aprecia que la relación Fe/(Al+Fe) es similar a la utilizada en las disoluciones originales.

Tabla III.1 Resultados del Análisis Químico Elemental

<u>Muestra</u>	<u>%Mg*</u>	<u>%Al*</u>	<u>%Fe*</u>	<u>%Cl*</u>	<u>%C*</u>	<u>M^{II}/M^{III}**</u>	<u>Fe/(Fe+Al)**</u>
MgAlC	18.87	11.12	n.d.	n.d.	2.80	1.89	n.d.
MgAlCl	19.32	10.34	n.d.	12.68	0.37	2.07	n.d.
MgAlFeC	19.2	8.1	2.9	n.d.	2.2	2.24	0.14
MgAlFeCl	19.0	8.6	2.6	12.82	n.d.	2.14	0.12

* En peso; ** Relación molar; n.d. = no determinado

Los porcentajes elementales permiten obtener para las hidrotalcitas precursoras las fórmulas recogidas en la Tabla III.2.

Tabla III.2 Fórmulas calculadas para las distintas muestras

<u>Muestra</u>	<u>Fórmula</u>
MgAlC	$[\text{Mg}_{0.635} \text{Al}_{0.364} (\text{OH})_2](\text{CO}_3)_{0.18} \cdot 0.66 \text{H}_2\text{O}$
MgAlCl	$[\text{Mg}_{0.674} \text{Al}_{0.326} (\text{OH})_2] \text{Cl}_{0.30} (\text{CO}_3)_{0.01} \cdot 0.94 \text{H}_2\text{O}$
MgAlFeC	$[\text{Mg}_{0.692} \text{Al}_{0.263} \text{Fe}_{0.045} (\text{OH})_2](\text{CO}_3)_{0.15} \cdot n \text{H}_2\text{O}$
MgAlFeCl	$[\text{Mg}_{0.682} \text{Al}_{0.278} \text{Fe}_{0.041} (\text{OH})_2](\text{Cl})_{0.31} \cdot n \text{H}_2\text{O}$

El contenido en agua se ha calculado a partir de la pérdida de peso registrada en la primera etapa en los diagramas termogravimétricos, que se estudian con más detalle en el Apartado III.1.5 de esta Memoria, o a partir de la pérdida de peso total, una vez identificadas, por difracción de rayos X, las fases cristalográficas formadas.

III.1.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

En las Figs. III.1 y III.2 se han incluido los difractogramas de rayos X de las muestras con carbonato y cloruro interlaminares, respectivamente. Todos son característicos de materiales bien cristalizados con estructura tipo hidrotalcita, detectándose una buena concordancia entre las posiciones de los máximos más intensos registrados y los encontrados por otros autores en muestras similares [3-5]. Los picos más intensos y

mejor definidos se observan en la muestra **MgAlC**, posiblemente debido a que se ha sometido a tratamiento hidrotermal. En las muestras que contiene hierro los picos están peor definidos; en concreto en la muestra **MgAlFeCl** las difracciones producidas por los planos (110) y (113) se registran solapadas, mientras que, en la muestra **MgAlC** están perfectamente definidos.

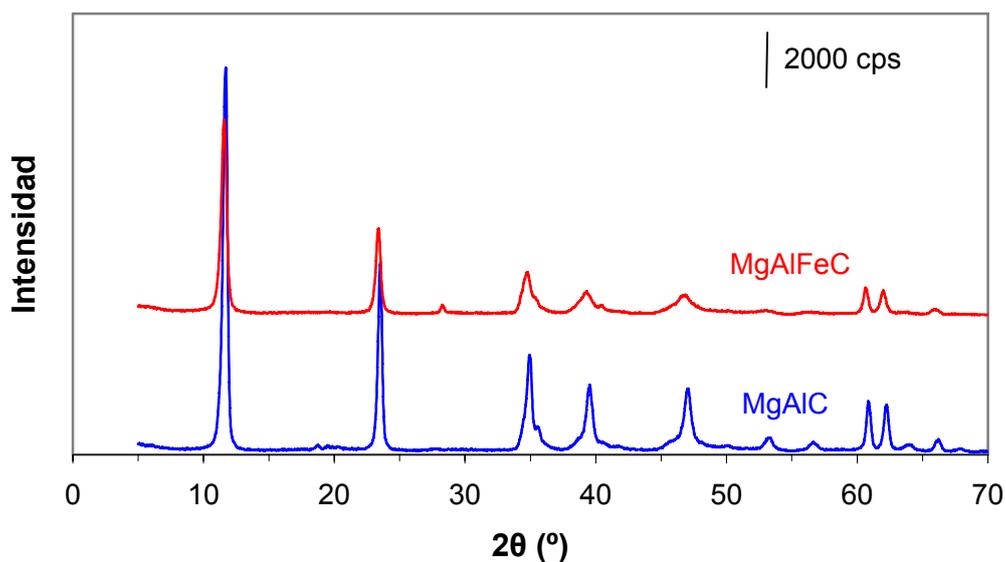


Fig. III.1 Difractogramas de rayos X de las muestras con carbonato interlaminar

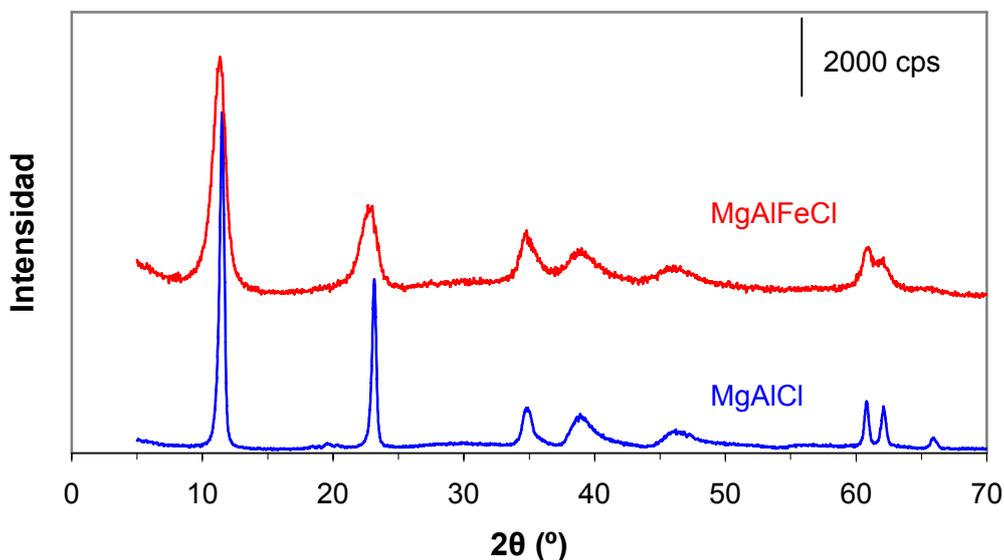


Fig. III.2 Difractogramas de rayos X de las muestras con cloruro interlaminar

Las reflexiones (00l) permiten conocer el espaciado interlaminar, mientras que, las (01l) informan acerca del apilamiento de las láminas. El pico asignado a las reflexiones (110) se utiliza para determinar el parámetro reticular en el plano de la lámina.

En la Tabla III.3 se incluyen los valores correspondientes a la difracción del plano (003), junto con los parámetros cristalográficos (**a** y **c**) derivados de estos análisis, suponiendo una simetría *R3M* con una distancia interlaminar $d_{(003)} = c/3$ y una distancia intermetálica $a = 2d_{(110)}$.

Tabla III.3 Espaciado basal y parámetros cristalográficos (Å) de los precursores

Muestra	$d_{(003)}$	a	c
MgAlC	7.61	3.04	22.84
MgAlCl	7.78	3.04	23.34
MgAlFeC	7.65	3.04	22.95
MgAlFeCl	7.79	3.04	23.37

El valor del parámetro reticular **a** depende de los cationes existentes en las láminas de hidróxidos y no se modifica con la sustitución del Al de las láminas por Fe.

El valor del parámetro **c** corresponde a la distancia entre dos láminas consecutivas del sólido, depende del espesor de la lámina y de la altura de galería, definida por el espacio entre dos láminas consecutivas. Como se puede apreciar en la Tabla III.3 la presencia del cloruro interlaminar produce un ligero aumento del valor de este parámetro.

III.1.4 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (FT-IR)

Teniendo en cuenta la composición de la muestra, cabe esperar la aparición de bandas debidas a los modos normales de vibración correspondientes a los grupos hidroxilo, moléculas de agua, al ión carbonato, y a los asignados a las vibraciones M-O y O-M-O (M = Mg, Al, Fe).

En las Figs. III.3 y III.4 se han recogido los espectros infrarrojo de los LDHs de MgAl y MgAlFe con carbonato y cloruro, respectivamente, y en la Tabla III.4 se incluyen las posiciones de las bandas más características, que se registran en posiciones similares a las indicadas en bibliografía para este tipo de compuestos [2,6-9].

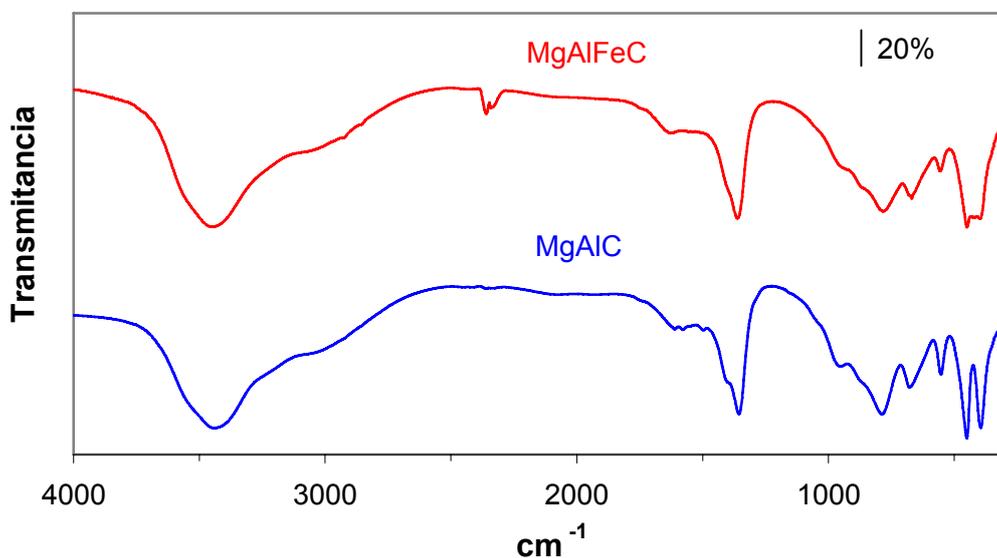


Fig. III.3 Espectros FT-IR de las muestras MgAlC y MgAlFeC

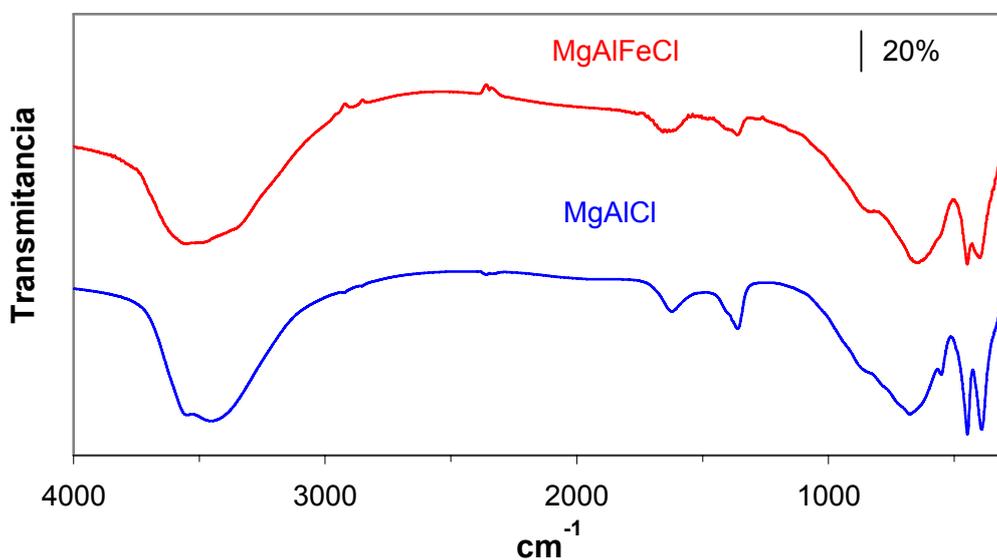


Fig. III.4 Espectros FT-IR de las muestras MgAlCl y MgAlFeCl

Tabla III.4 Asignación (cm^{-1}) de las bandas registradas en los espectros FT-IR

	<u>MgAlC</u>	<u>MgAlCl</u>	<u>MgAlFeC</u>	<u>MgAlFeCl</u>
$\nu(\text{O-H})$	3452	3441	3450	3549
$\delta(\text{H-O-H})$	1612	1623	1624	1658
$\nu_3(\text{CO}_3^{2-})$	1357	1362	1363	1365
$\nu_4(\text{CO}_3^{2-})$	678	676	669	648
$\nu_{\text{M-O, O-M-O, ...}}$	553, 789, 395	552, 448, 393	669, 556, 449, 396	648, 448, 400

En todas las muestras aparece una amplia banda registrada entre 3600 y 3450 cm^{-1} , originada por la vibración de tensión O-H de los grupos hidroxilo de las láminas. La anchura de la banda pone de manifiesto la participación de los grupos OH en enlaces por puentes de hidrógeno, en los que también participan las moléculas de agua interlaminares. El hombro próximo a 3000 cm^{-1} es debido a la vibración de tensión O-H de las moléculas de agua unidas por enlace de hidrógeno al carbonato. Entre 1612 y 1658 cm^{-1} se registran las bandas correspondientes a la vibración de deformación angular de las moléculas de agua interlaminares, $\delta(\text{HOH})$, para las distintas muestras.

Las bandas observadas en la región de bajo número de ondas del espectro corresponden a las vibraciones reticulares de las láminas y pueden atribuirse a las vibraciones de los enlaces M-O, O-M-O donde M puede ser aluminio, hierro o magnesio. Las dos bandas registradas a menor número de onda, 448 y 396-400 cm^{-1} , son características de LDHs de MgAl envejecidos con una relación Mg/Al = 2 (superestructura).

En las muestras con carbonato interlaminares aparece una banda a $\sim 1364 \text{ cm}^{-1}$ debida a la vibración ν_3 del carbonato [10]. Esta banda también aparece, aunque con menor intensidad, en la muestra con cloruro interlaminares, debido a que se encuentra contaminada con algo de CO_2 atmosférico; la alta estabilidad del CO_3^{2-} en soluciones básicas y la gran selectividad de los LDHs hacia este anión hace que sea difícil eliminarlo completamente [11]. Sin embargo, en el difractograma de rayos X de esta muestra no se observan las señales de HT- CO_3 , por lo tanto, debe de haberse producido una carbonatación posterior o estar adsorbido en la superficie.

Para el ión carbonato pueden registrarse cuatro bandas, ya que este ión en estado libre, con geometría plana triangular (D_{3h}), presenta cuatro modos normales de vibración, tres activos en IR (ν_3 , ν_2 , ν_4) y otro, el ν_1 inactivo en IR, pero activo en Raman y que corresponde a la vibración de tensión totalmente simétrica C-O. Los valores asignados en la bibliografía [12] a cada una de estas vibraciones del ión libre son: $\nu_3 = 1450 \text{ cm}^{-1}$ (degenerada, correspondiente a la vibración de tensión antisimétrica), $\nu_2 = 879 \text{ cm}^{-1}$ (vibración de deformación angular fuera del plano), $\nu_4 = 706 \text{ cm}^{-1}$ (vibración de deformación angular en el plano), y la ν_1 , ya mencionada, inactiva en IR, que se registra a 1080 cm^{-1} .

La banda ν_4 producida por la vibración de deformación angular fuera del plano del ión carbonato queda enmascarada por las bandas correspondientes a la vibración de los enlace M-O que también aparecen en ese intervalo. El hombro que aparece a $\sim 850 \text{ cm}^{-1}$ puede asignarse al modo ν_2 del anión carbonato.

III.1.5 ANÁLISIS TÉRMICO: TG y DTA

La descomposición térmica de los compuestos con estructura tipo hidrotalcita se produce en general en tres etapas [13], dando lugar en los diagramas DTA a tres efectos endotérmicos, que corresponden, a su vez, a tres pérdidas de peso en los TG. En general, el primer pico endotérmico puede asignarse a la pérdida de agua interlaminar y no conlleva la destrucción de la estructura; los otros dos son debidos a la eliminación de los grupos hidroxilo de las láminas y a la descomposición de los iones que ocupan la interlámina, produciendo la destrucción total de la estructura laminar [14]. No obstante, se ha encontrado en muchos casos [8,15,16] que los efectos correspondientes al proceso de descomposición de la estructura se encuentran solapados, siendo el primero de ellos correspondiente a la pérdida de agua interlaminar y el segundo a la pérdida de los grupos hidroxilos que forman la lámina y a la descomposición de los aniones interlaminares.

Los diagramas de análisis termogravimétrico y análisis térmico diferencial se han registrado en atmósfera de oxígeno y de nitrógeno, observándose en ambos casos un comportamiento térmico análogo debido a la ausencia de cationes oxidables.

En las Figs. III.5 y III.6 se incluyen los diagramas de análisis térmico diferencial y termogravimétrico registrados en atmósfera de oxígeno de las muestras **MgAlC** y **MgAlFeC**, respectivamente.

La descomposición térmica de las muestras se produce en tres etapas. A temperatura inferior a 200 °C, se produce la eliminación del agua adsorbida e interlaminar [17]. En la curva DTA de la muestra **MgAlC** se registra un único pico endotérmico con un mínimo a 192 °C, que se corresponde con una pérdida del peso inicial del 16.86%. Para la muestra **MgAlFeC** se registran dos pequeños picos endotérmicos, a 85 y 142 °C, que indican la existencia de dos tipos de agua interlaminar, que deben dar lugar a dos pérdidas de peso discernibles en el diagrama termogravimétrico [2], aunque en nuestro caso se detecta una única pérdida de peso de 4.64%.

Entre 200 y 335 °C se produce para la muestra **MgAlFeC** una pérdida de peso del 14.96% en la curva TG, debido a la eliminación de los grupos hidroxilo de las láminas, este efecto se corresponde con un pico endotérmico en la curva DTA que presenta un mínimo a 261 °C. Una tercera etapa se observa, entre 335 y 600 °C, debida a la eliminación de los iones carbonato presentes en el espacio interlaminar y a la transformación en los óxidos correspondientes. En la curva DTA se registra un efecto endotérmico que presenta un mínimo a 427 °C y un hombro a 390 °C. En esta etapa se produce una pérdida de peso del 25.90%. En la curva DTA de la muestra **MgAlC** el proceso de descomposición transcurre en una única etapa, observándose un único efecto endotérmico ancho, con un mínimo a 384 °C y un hombro a 328 °C, que indica la eliminación de grupos hidroxilo de las láminas y los iones carbonato interlaminares en forma de vapor de agua y dióxido de carbono, respectivamente [14]. Dicho efecto no aparece desdoblado en dos, lo que indica que la descarbonatación y deshidroxilación transcurren conjuntamente. En la curva TG se registra una pérdida de peso asociada a este efecto del 24.63%. A temperaturas superiores a ~500 °C la pérdida de peso de las muestras es más suave y no da lugar a ningún efecto definido. Esta pérdida es debida a la eliminación de los grupos hidroxilos residuales de la red [15].

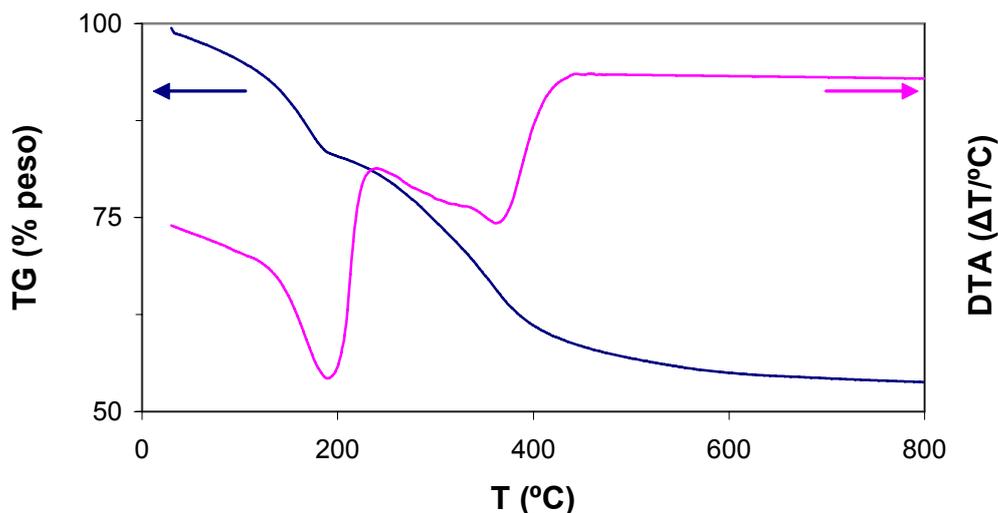


Fig. III.5 Diagramas TG y DTA de la muestra MgAlCl

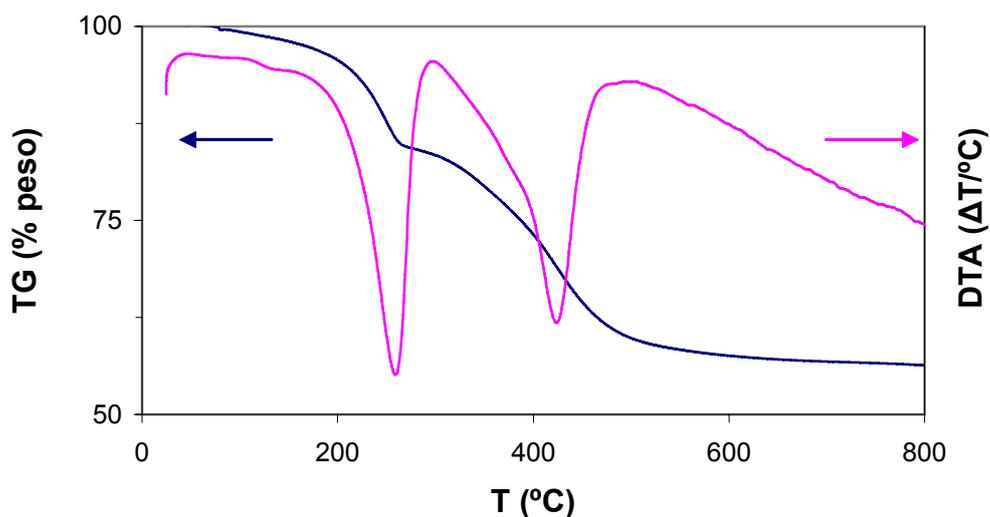


Fig. III.6 Diagramas TG y DTA de la muestra MgAlFeCl

En las Figs. III.7 y III.8 se incluyen los diagramas de análisis térmico diferencial y análisis termogravimétrico de las muestras con cloruro interlamilar. En las curvas TG de estas muestras se observa que la descomposición térmica tiene lugar en tres fases. La primera etapa se produce a temperatura inferior a 200 °C, en ella tiene lugar la pérdida de agua adsorbida e interlamilar que representa el 12.56% y el 13.81% del peso de la muestras **MgAlCl** y **MgAlFeCl**, respectivamente. Este efecto se corresponde con picos endotérmicos en las curvas del DTA con mínimos a 147 °C

para la muestra **MgAlCl** y 166 °C para **MgAlFeCl**, respectivamente. La segunda etapa se produce entre 200 °C y 380 °C, en ella se eliminan los grupos hidroxilo de las láminas que da lugar a una pérdida del 16.45% del peso en la muestra **MgAlCl**. Esto se corresponde en la curva del DTA con un pequeño pico endotérmico con un mínimo a 280 °C. La tercera etapa es debida a la eliminación del anión interlamilar en forma de HCl y Cl₂ y transformación en los óxidos correspondientes [18,19]. Este efecto produce en el DTA dos picos endotérmicos con mínimos a 388 y 446 °C. Para la muestra **MgAlFeCl** el proceso de deshidroxilación y descomposición del anión interlamilar transcurren simultáneamente; se observa un único pico endotérmico ancho con un mínimo a 427 °C, que da lugar a una pérdida de peso del 31.85% en la curva TG.

El cálculo del contenido en agua molecular de las hidrotalcitas se puede llevar a cabo a partir de la primera pérdida de peso que se observa a baja temperatura o a partir de la pérdida de peso total, ya que en algunas muestras es difícil determinar con exactitud la temperatura a la que finaliza la deshidratación y comienzan los procesos de deshidroxilación y eliminación del anión.

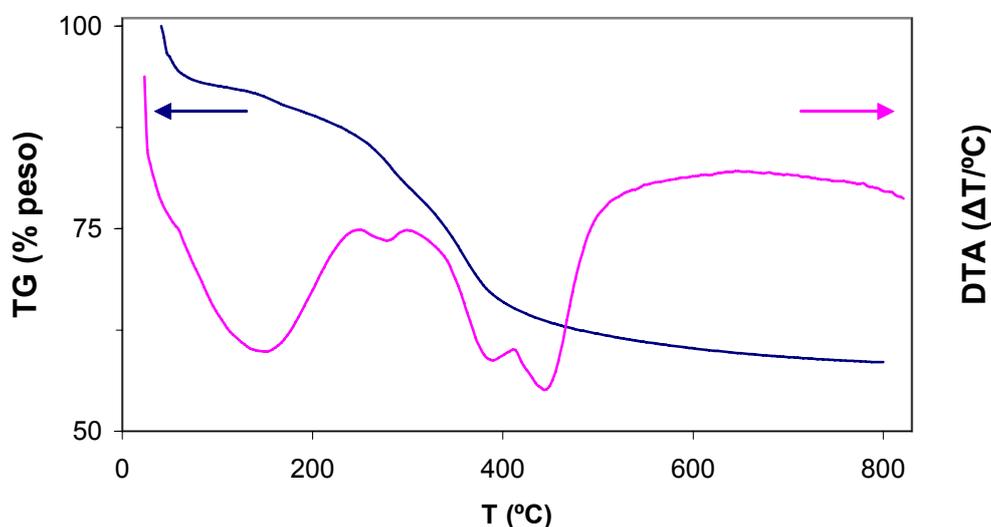


Fig. III.7 Diagramas TG y DTA de la muestra MgAlCl

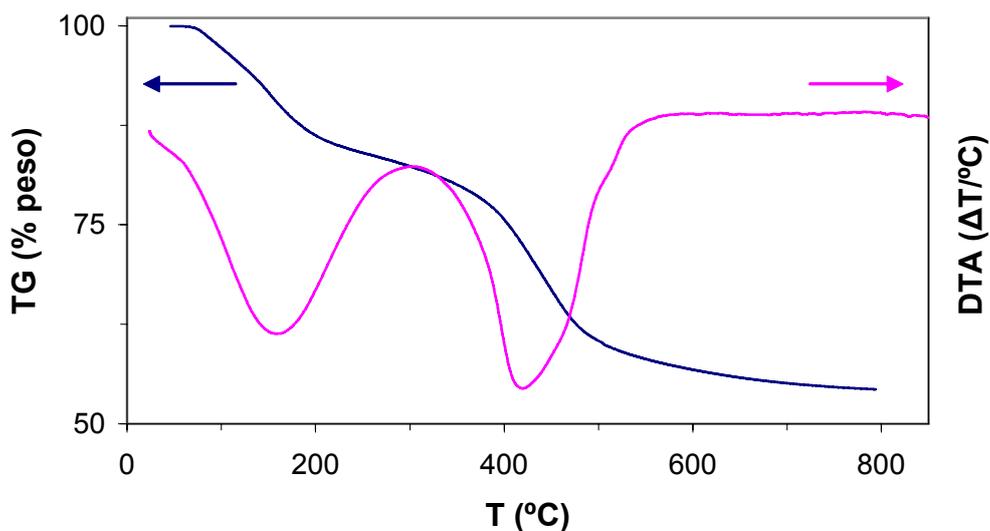


Fig. III.8 Diagramas TG y DTA de la muestra MgAlFeCl

III.1.6 SUPERFICIE ESPECÍFICA

Los valores de superficie específica de las hidrotalcitas precursoras se recogen en la Tabla III.5. Los resultados son del mismo orden de magnitud que los encontrados por otros autores [20] para muestras similares. Para la muestra **MgAlFeCl** se obtiene un valor muy bajo, pero análogo al obtenido para otras muestras con Cl^- o NO_3^- interlaminares.

Tabla III.5 Valores de las superficies específicas (m^2g^{-1})

Muestra	S_{BET}
MgAlC	35
MgAlCl	39
MgAlFeC	50
MgAlFeCl	~1

III.1.7 TAMAÑO DE PARTÍCULA

Se ha determinado el tamaño de partícula del sólido **MgAlCl** con objeto de compararlo con el de las muestras con fármaco intercalado preparadas por intercambio. Los resultados se incluyen y se discuten en el Apartado III.2.7 de esta Memoria.

III.2 LDHs MgAl-AINEs

Se han sintetizado LDHs de MgAl con los siguientes AINEs en la interlámina: ácido mefenámico (MF), ácido meclofenámico (MC), fenbufen (FB) y naproxeno (NX). Su síntesis y caracterización se describe a continuación.

III.2.1 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Para la preparación de los LDHs MgAl-AINEs se han utilizado tres métodos de síntesis: coprecipitación o síntesis directa, reconstrucción a partir de hidrotalcita **MgAlC** e intercambio iónico a partir de la muestra **MgAlCl** en suspensión.

Antes de comenzar cualquiera de las preparaciones se procedió a hervir el agua bidestilada con borboteo continuo de nitrógeno, para así eliminar el dióxido de carbono disuelto y evitar la presencia de aniones carbonato, que se incorporan fácilmente al espacio interlaminar y cuya eliminación es complicada.

Síntesis directa o coprecipitación

Se prepararon disoluciones acuosas de las sales formadas por 0.73 g de $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 1.2 g de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 50 mL de agua descarbonatada, cantidades necesarias para obtener una relación molar Mg/Al = 2.

Por otro lado, se prepararon las disoluciones de los fármacos.

- 1 g de ácido mefenámico en 100 mL de agua descarbonatada y la cantidad necesaria de KOH (1M) para su disolución (pH \approx 8).
- 1 g de sal sódica del ácido meclofenámico disuelto en 75 mL de agua descarbonatada.
- 0.72 g de naproxeno en 75 mL de agua descarbonatada y la cantidad necesaria de KOH (1M) para su disolución (pH \approx 8).
- 0.8 g de fenbufen en 100 mL de agua descarbonatada y la cantidad necesaria de KOH (1M) para su disolución (pH \approx 8).

La disolución formada por los cloruros de Mg y Al se añadió lentamente sobre la disolución básica del fármaco, manteniendo el pH \approx 9 mediante la adición de KOH (1M). Finalizado el proceso, la mezcla se mantuvo en agitación constante y atmósfera de N₂ a 70 °C durante 48 horas. El sólido obtenido se separó por centrifugación y se lavó repetidas veces con agua descarbonatada hasta la eliminación de los iones cloruro y potasio débilmente adsorbidos en su superficie. A continuación, se filtró el precipitado y se secó en un desecador a vacío con CaCl₂, obteniéndose las muestras designadas como **CMgAIMF**, **CMgAIMC**, **CMgAINX**, y **CMgAIFB**, que se mantuvieron en el desecador en atmósfera de N₂.

Intercambio iónico

En este método se utilizó como precursor el LDH de MgAl con cloruro en la interlámina.

Para la preparación de los LDHs con ácido mefenámico y meclofenámico en la interlámina se disolvieron 3 g de fármaco en 150 mL de agua descarbonatada, añadiendo la cantidad necesaria de KOH (1M) para la disolución del ácido mefenámico (pH \approx 8). Esta disolución se añadió sobre 150 mL de la suspensión **MgAlCl** (4.8 g). La mezcla resultante se mantuvo en agitación constante, atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente durante 7 días. Transcurrido este tiempo se extrajeron 50 mL de la suspensión, que fueron centrifugados y lavados repetidas veces con agua descarbonatada. Los sólidos obtenidos, designados como **IMgAIMF1** e **IMgAIMC1**, se secaron en un desecador en presencia de CaCl₂. El resto de la mezcla se mantuvo a 70 °C y agitación constante 24 horas más; a continuación, al igual que en el caso anterior, se extrajo otra porción de la suspensión que se centrifugó, lavo y secó, obteniéndose las muestras designadas como **IMgAIMF2** e **IMgAIMC2**. La suspensión restante se dejó en las mismas condiciones de temperatura y pH durante dos días más. Los sólidos obtenidos, tras recibir el mismo tratamiento que las muestras anteriores, se denominaron **IMgAIMF** e **IMgAIMC**.

La preparación de la muestra con fenbufen se realizó de forma similar a las anteriores, se disolvieron 3 g de fármaco en 150 mL de agua descarbonatada y la cantidad necesaria de KOH (1M) para su disolución (pH \approx 8) y se añadió sobre 175 mL de la suspensión de la muestra **MgAlCl** (5.6 g). La mezcla se mantuvo en agitación constante, atmósfera de nitrógeno y a 70 °C durante 7 días. Transcurrido este tiempo la suspensión fue centrifugada y lavada repetidas veces con agua descarbonatada; el

sólido obtenido, designado como **IMgAIFB**, se secó en un desecador a vacío en presencia de CaCl_2 .

Reconstrucción

En este método se utilizó la muestra **MgAIC** (LDH con carbonato en la interlámina) como precursor.

Se calcinaron en un horno tubular 2 g de la muestra **MgAIC** a 500 °C durante 4 horas en corriente de nitrógeno y una velocidad de calentamiento de 5 °C/min. El sólido calcinado se añadió a una disolución acuosa del fármaco, formada por 3 g del AINE, para los ácidos mefenámico y meclofenámico, y 2.5 g para el fenbufen, agua descarbonatada y la cantidad necesaria de KOH 2M para su disolución ($\text{pH} \approx 8$).

La mezcla resultante se mantuvo en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente durante 24 horas para los ácidos mefenámico y meclofenámico, y a 70 °C durante 48 horas para el fenbufen. A continuación, se centrifugó y lavó repetidas veces con agua descarbonatada. El precipitado obtenido se secó a temperatura ambiente en un desecador a vacío con CaCl_2 , dando lugar a las muestras denominadas como **RMgAIMF**, **RMgAIMC** y **RMgAIFB**.

III.2.2 ANÁLISIS QUÍMICO ELEMENTAL

En la Tabla III.6 se incluyen los resultados de los análisis químicos, expresados como porcentaje en peso de los elementos, Mg, Al, C y N, así como algunas relaciones atómicas empleadas en la determinación de las fórmulas de los compuestos preparados. De las muestras de ácido mefenámico y meclofenámico, sintetizadas mediante intercambio iónico, únicamente se incluyen los análisis de las denominadas **IMgAIMF** e **IMgAIMC**, ya que son las que presentan una mayor cantidad de fármaco y un difractograma de rayos X en el que se observa una única fase laminar.

Como se puede observar en la Tabla III.6 en todos los casos la relación molar Mg/Al es prácticamente igual a la de las especies precursoras o a la de las sales originales utilizadas en el proceso de síntesis, lo que indica que la precipitación de los iones Mg^{2+} y Al^{3+} en las muestras obtenidas por síntesis directa ha sido completa y en las

obtenidas mediante intercambio iónico o reconstrucción no se ha producido la disolución de las láminas de brucita tras la incorporación del fármaco.

Tabla III.6 Resultados del Análisis Químico Elemental

Muestra	%Mg*	%Al*	%N*	%C*	M^{II}/M^{III}**	C/N**	Al/Fc
RMgAIMF	13.9	8.1	2.6	35.0	1.9	15.7	1.5
CMgAIMF	11.2	6.2	3.1	40.2	2.0	15.1	1.0
IMgAIMF	10.3	5.5	2.8	36.5	2.1	15.0	1.0
RMgAIMC	13.5	7.4	2.2	28.6	2.0	14.8	1.6
CMgAIMC	8.8	4.9	2.5	30.2	2.0	14.0	1.0
IMgAIMC	10.8	5.8	3.0	36.5	2.1	14.1	1.0
RMgAIFB	9.5	5.6	n.d	33.2	1.9	---	1.2
CMgAIFB	9.4	5.8	n.d	37.2	1.8	---	1.1
IMgAIFB	9.4	5.5	n.d	34.0	1.9	---	1.1
CMgAINX	12.7	6.9	n.d	34.2	2.0	---	1.2

* En peso; ** Relación molar; n.d. = no determinado; Fc = fármaco

También se puede observar que la relación molar C/N calculada para los sistemas MgAIMF y MgAIMC es similar a la que presentan los fármacos puros (15 ó 14 para los ácidos mefenámico y meclofenámico, respectivamente) excepto en las muestras obtenidas por reconstrucción, lo que parece indicar que todo el carbono presente en la muestra está formando parte de los fármacos, o, lo que es lo mismo, que durante la preparación de las muestras no se ha producido carbonatación. La mayor relación molar C/N que presentan las muestras obtenidas por reconstrucción puede ser debida a que durante la calcinación del precursor (**MgAIC**) no se ha eliminado todo el carbonato o, tal vez, a que se haya carbonatado durante el proceso de reconstrucción. La presencia de dos fases en este sistema se puede apreciar en el difractograma de rayos X (ver el siguiente Apartado).

En el caso de las muestras con fenbufen y naproxeno en la interlámina, si se supone que todo el carbono analizado corresponde al fármaco intercalado, la relación atómica Al/fármaco, Tabla III.6, es superior al valor teórico. Esto indica que el fármaco solo no

compensa totalmente el exceso de carga positiva de las láminas de brucita, por lo tanto, es previsible que existan otros iones compartiendo la interlámina, como carbonato o cloruro o, tal vez, que coexistan distintas fases. La presencia de estas especies contaminantes (carbonato y/o bicarbonato) impide determinar una fórmula exacta, especialmente en las muestras preparadas por reconstrucción. Carlino y col. [21,22] indican que la intercalación de aniones voluminosos da lugar, en ocasiones, a la formación de sistemas polifásicos, que impide determinar la fórmula con exactitud.

A partir del contenido en nitrógeno se ha calculado la cantidad de ácido mefenámico y meclofenámico en forma aniónica presente en las muestras, compensando el exceso de carga positiva originado por la presencia de Al^{3+} en las láminas. En el caso de las hidrotalcitas con fenbufen y naproxeno se ha considerado que todo el carbono presente en las muestras forma parte de los fármacos, y otros aniones (OH^- o Cl^-) presentes en la interlámina compensan el exceso de carga positiva de las láminas. En la Tabla III.7 se incluyen las fórmulas calculadas para las distintas muestras.

Tabla III.7 Fórmulas calculadas para las distintas muestras

<u>Muestra</u>	<u>Fórmula</u>
RMgAIMF	$Mg_{0.656} Al_{0.344} (OH)_2] (MF)_{0.22}(CO_3)_{0.06} \cdot n H_2O$
CMgAIMF	$Mg_{0.667} Al_{0.323} (OH)_2] (MF)_{0.32} \cdot n H_2O$
IMgAIMF	$Mg_{0.675} Al_{0.324} (OH)_2] (MF)_{0.32} \cdot n H_2O$
RMgAIMC	$Mg_{0.669} Al_{0.330} (OH)_2] (MC)_{0.19}(CO_3)_{0.06} \cdot n H_2O$
CMgAIMC	$Mg_{0.667} Al_{0.332} (OH)_2] (MC)_{0.33} \cdot n H_2O$
IMgAIMC	$Mg_{0.673} Al_{0.326} (OH)_2] (MC)_{0.32} \cdot n H_2O$
RMgAIFB	$Mg_{0.651} Al_{0.349} (OH)_2] (FB)_{0.29} (X)_{0.06} \cdot n H_2O$
CMgAIFB	$Mg_{0.642} Al_{0.357} (OH)_2] (FB)_{0.29}(X)_{0.07} \cdot n H_2O$
IMgAIFB	$Mg_{0.656} Al_{0.343} (OH)_2] (FB)_{0.30}(X)_{0.04} \cdot n H_2O$
CMgAINX	$[Mg_{0.671} Al_{0.328} (OH)_2] (NX)_{0.26} (X)_{0.08} \cdot n H_2O$

$X = Cl^-, OH^-$

En la Tabla III.8 se recogen los contenidos aproximados de fármaco en las muestras obtenidas con los distintos métodos de síntesis. Como se puede observar, se ha conseguido intercalar entre el 36.2 y el 54.2 % en peso del fármaco, valores del mismo orden a los encontrados por otros autores al intercalar compuestos orgánicos en la interlámina de hidrotalcitas [23-26].

Tabla III.8 Contenido (% en peso) de fármaco en las distintas muestras

<u>Muestra</u>	<u>% Fármaco</u>	<u>Muestra</u>	<u>% Fármaco</u>
RMgAIMF	44.7	IMgAIMC	54.2
CMgAIMF	53.4	RMgAIFB	39%
IMgAIMF	48.2	CMgAIFB	36.2
RMgAIMC	39.2	IMgAIFB	40.6
CMgAIMC	54.2	CMgAINX	46.5

III.2.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Los difractogramas de rayos X de las muestras obtenidas por los distintos métodos de preparación se incluyen en las Figs. III.9 a III.13. Todos son característicos de compuestos laminares tipo hidrotalcita bien cristalizados, registrándose en todos ellos los tres primeros máximos, que presentan este tipo de compuestos, correspondientes a la difracción por los planos (003), (006) y (009). En las muestras obtenidas por intercambio iónico los picos son más intensos y mejor definidos. En ninguna de las muestras se han detectado líneas de difracción características del fármaco cristalino.

En la Tabla III.9 se recogen los valores de los parámetros cristalográficos y el espaciado basal de las muestras. Como puede observarse, en todas ellas los valores del parámetro reticular **a** son prácticamente iguales, debido a que los cationes de las láminas son los mismos y las relaciones Mg/Al son similares. La intercalación de los fármacos no produce cambios apreciables en el parámetro **a** ya que se mantiene la relación Mg/Al. Los valores del parámetro **c** son parecidos para las muestras con el mismo fármaco, aunque varían ligeramente con el método de preparación; excepto para las muestras con fenbufen, los mayores valores de este parámetro se obtienen para las muestras preparadas por intercambio aniónico. Este parámetro depende del

tamaño del fármaco, razón por la que se obtienen valores más altos para el fenbufen, que es la molécula de mayor tamaño. Los espaciados basales nos suministran alturas de galería muy superiores a las de los precursores, lo que indica que con los métodos de síntesis utilizados se ha producido la incorporación del fármaco en la interlámina.

Tabla III.9 Espaciado basal y parámetros cristalográficos (Å) de los LDHs MgAl-AINEs

Muestra	$d_{(003)}$	a	c
RMgAIMF	21.30	3.03	63.78
CMgAIMF	21.79	3.04	65.37
IMgAIMF	22.30	3.04	66.90
RMgAIMC	21.26	3.04	63.80
CMgAIMC	21.80	3.04	65.40
IMgAIMC	22.30	3.04	66.90
RMgAIFB	23.18	3.04	69.54
CMgAIFB	23.61	3.03	70.83
IMgAIFB	22.36	3.04	67.08
CMgAINX	20.63	3.03	61.89

Por otra parte, al contrario de lo que sucede en la mayoría de los compuestos laminares, en los que se observa una disminución progresiva de las intensidades de los picos al aumentar l , en los difractogramas de todas las muestras preparadas, Figs. III.9 a III.13, puede observarse como el tercer máximo presenta mayor intensidad que el segundo. Esta inversión se ha detectado en distintos materiales inorgánicos laminares con aniones voluminosos y puede asignarse a una alta capacidad de dispersión de los átomos presentes en estos aniones [27-29].

En las Figs. III.9 y III.10 se representan los difractogramas de las muestras obtenidas por intercambio iónico correspondientes a los ácidos mefenámico y meclofenámico. En ellos se observa como cuando aumenta el tiempo y la temperatura de contacto entre la hidrotalcita precursora, **MgAlCl**, y el fármaco, aumenta la intensidad de los picos

correspondientes a las difracciones de los planos (003), (006) y (009) del sistema hidrotalcita-fármaco a la vez que disminuye la de los correspondientes a la hidrotalcita precursora; el intercambio total se consigue en las muestras **IMgAIMF** e **IMgAIMC**. Así, en los difractogramas de las muestras intermedias, **IMgAIMF1**, **IMgAIMF2**, **IMgAIMC1** e **IMgAIMC2**, se observa la presencia de dos fases laminares, con espaciados basales a ~ 22.3 y ~ 7.7 Å, correspondientes a la difracción por el plano (003) de los sistemas LDH-fármaco y LDH-CO₃, respectivamente. Por lo tanto, las condiciones de preparación, temperatura y tiempo de contacto, influyen de forma determinante en el método de intercambio aniónico y han sido tenidas en cuenta para posteriores síntesis.

El difractograma de la muestra preparada por intercambio aniónico, **IMgAIFB**, se recoge en la Fig. III.11; en él se observa la presencia de una única fase laminar, LDH-Fenbufen, con un espaciado basal $d_{(003)}$ de 22.36 Å.

En la Fig. III.12 se incluyen los difractogramas de las muestras obtenidas por el método de síntesis directa o coprecipitación. Como se puede observar el tercer máximo es ancho y se registra a un valor de 2θ próximo al que produce la difracción del plano (003) de la muestra **MgAIC**; esto podría indicar que en la interlámina de los LDHs coexiste, junto con el fármaco, algo de carbonato. En las muestras **CMgAIMF** y **CMgAIMC** los resultados del análisis químico suministran relaciones C/N próximas a 15 y 14 para los ácidos mefenámico y meclofenámico, respectivamente, por lo tanto, todo el carbono de las muestras pertenece al fármaco, no existe carbonato interlaminar, por ello, el tercer máximo corresponde únicamente a la difracción por el plano (009) del compuesto de inclusión hidrotalcita-fármaco. En el caso de la muestra **CMgAIFB**, la línea de difracción correspondiente a ~ 7.6 Å es bastante intensa y, además, se registra otro máximo a ~ 3.8 Å por lo que, también en este caso, es posible que exista algo de carbonato interlaminar, aunque en baja proporción.

Los difractogramas de las muestras obtenidas por reconstrucción se recogen en la Fig. III.13. En ella se observan, además de las líneas de difracción de las hidrotalcitas MgAl-fármaco, otros máximos a ~ 7.6 y ~ 3.8 Å, muy similares a los que presenta la hidrotalcita MgAl-CO₃, lo que parece indicar la existencia de dos fases laminares: MgAl-Fármaco y MgAl-CO₃. La presencia de carbonato interlaminar ya se podía deducir de los resultados del análisis químico elemental en los que se obtiene una relación C/N superior a la del fármaco. Posiblemente parte del carbonato de la muestra

precursora ha quedado retenido durante la calcinación o, quizás, durante el proceso de reconstrucción se ha carbonatado el sólido.

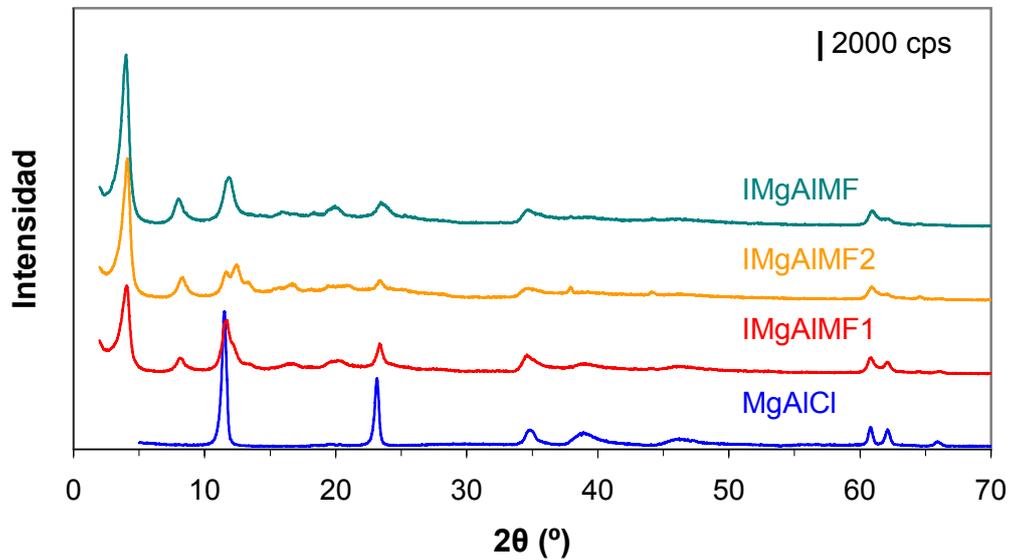


Fig. III.9 Difractogramas de rayos X de los LDHs MgAl-Mefenámico preparados por intercambio iónico a distintos tiempos de contacto y temperatura

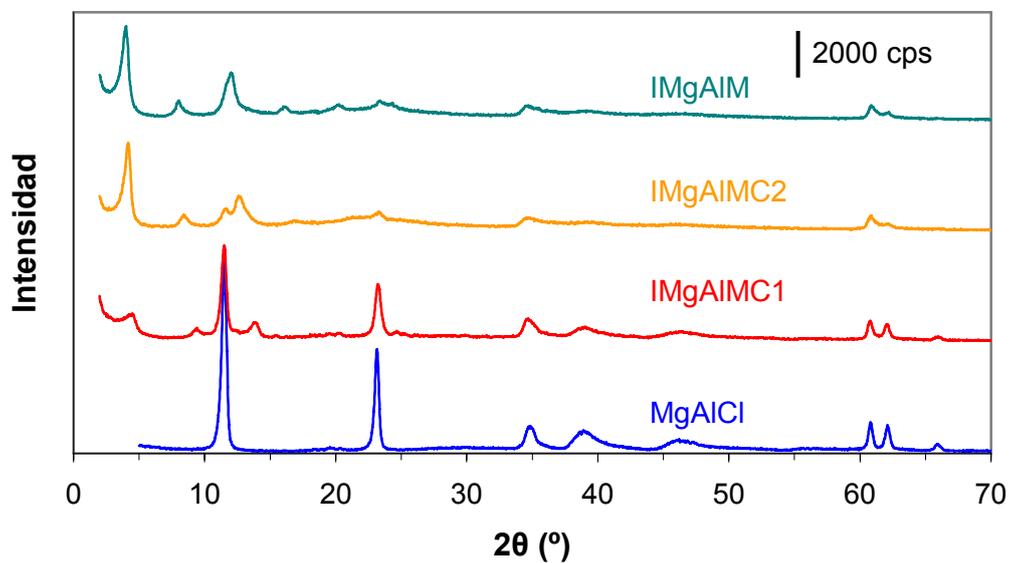


Fig. III.10 Difractogramas de rayos X de los LDHs MgAl-Meclofenámico preparados por intercambio iónico a distintos tiempos de contacto y temperatura

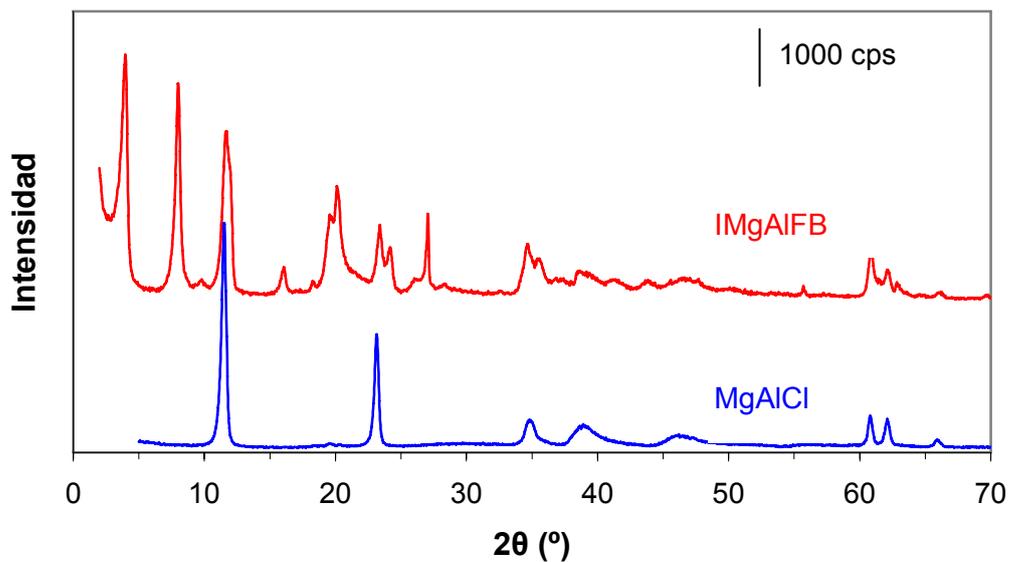


Fig. III.11 Difractogramas de rayos X de las muestras MgAlCl e IMgAlFB

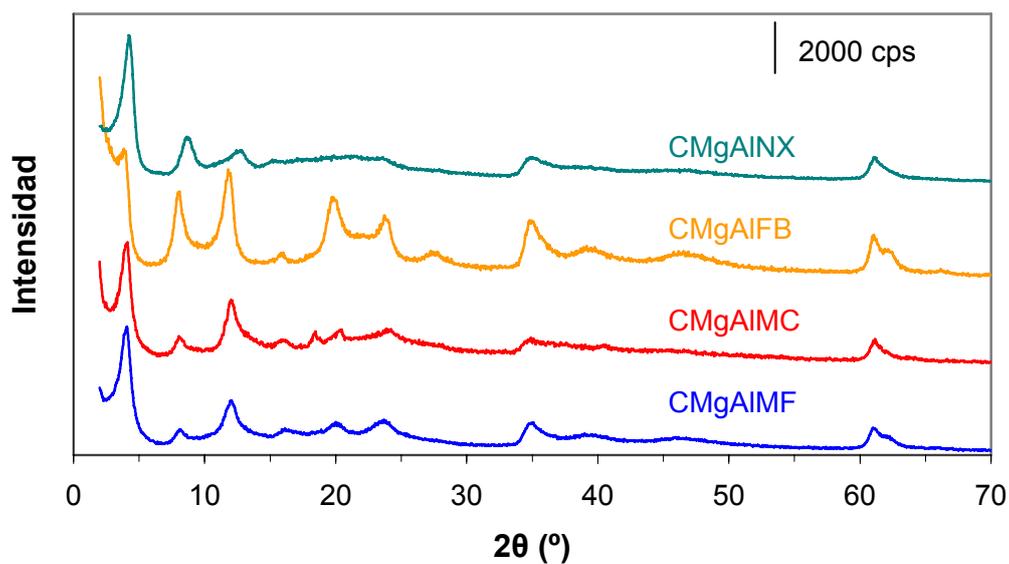


Fig. III.12 Difractogramas de rayos X de los LDHs MgAl-Fármaco preparados por coprecipitación

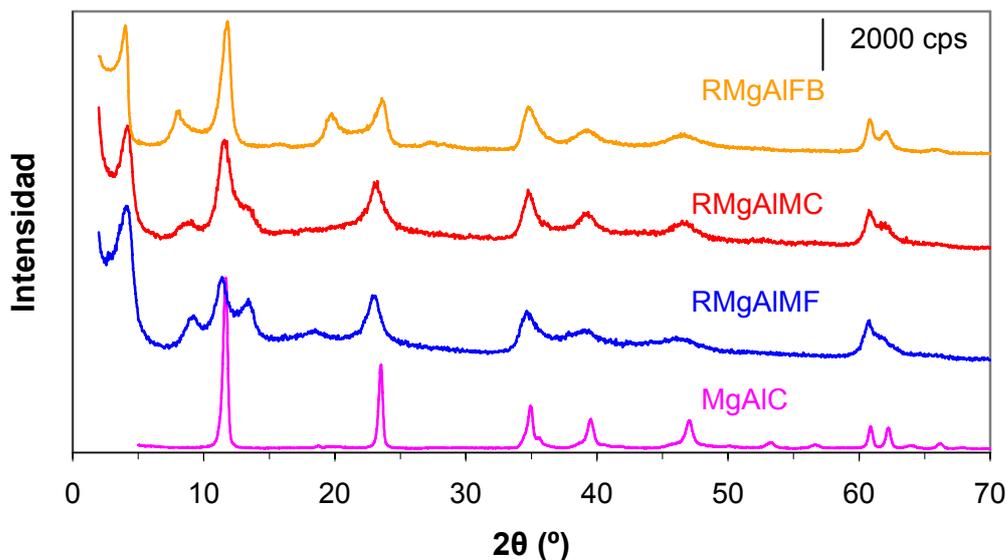


Fig. III.13 Difractogramas de rayos X de los LDHs MgAl-Fármaco preparados por reconstrucción a partir de MgAlC

La incorporación de los fármacos al espacio interlaminar por los distintos métodos utilizados origina un espaciado basal que varía entre 21.3 y 23.6 Å, dependiendo del fármaco, de la cantidad de agua presente y de la temperatura de secado. La altura de galería determinada (una vez restado el espesor de las láminas de brucita, 4.8 Å [30]) para las distintas muestras varían entre 16.5 y 18.8 Å, valores análogos a los obtenidos por otros autores para hidrotalcitas con distintos aniones orgánicos como: salicilato, naproxeno, indometacina, antranilato, ibuprofeno, etc. [23,31-35] y, al igual que en estos sistemas, no coinciden con las dimensiones del fármaco (longitud y anchura calculadas con el programa Chem. Office Ultra 8.0 2004), Fig. III.14, incluso tras sumarles los radios de Van der Waals del O e H; por lo tanto, ni la orientación vertical ni la horizontal de los fármacos en la interlámina es capaz de producir ese espaciado tan grande.

Meyn y col. [31] han sugerido diferentes orientaciones para las moléculas orgánicas colocadas en el espacio interlaminar de hidrotalcitas. Latterini y col. [36] proponen que éstas se colocan en la región interlaminar formando una monocapa de moléculas parcialmente superpuestas con los anillos aromáticos perpendiculares a las láminas y con los grupos carboxilato orientados hacia la lámina superior e inferior alternativamente. Por otra parte, Li y col. [37] indican, que la orientación del compuesto orgánico en el espacio interlaminar está directamente relacionada con el pH utilizado

en la preparación de la muestra; así, a pH bajo éste se coloca formando una monocapa perpendicular a las láminas de brucita y a pH alto se forman biláminas interpenetradas dando espaciados muy grandes. Otros autores [32, 33, 38-41] sugieren que los aniones forman biláminas con diferentes orientaciones pero siempre con los grupos carboxilato orientados hacia las láminas de brucita para favorecer la interacción electrostática.

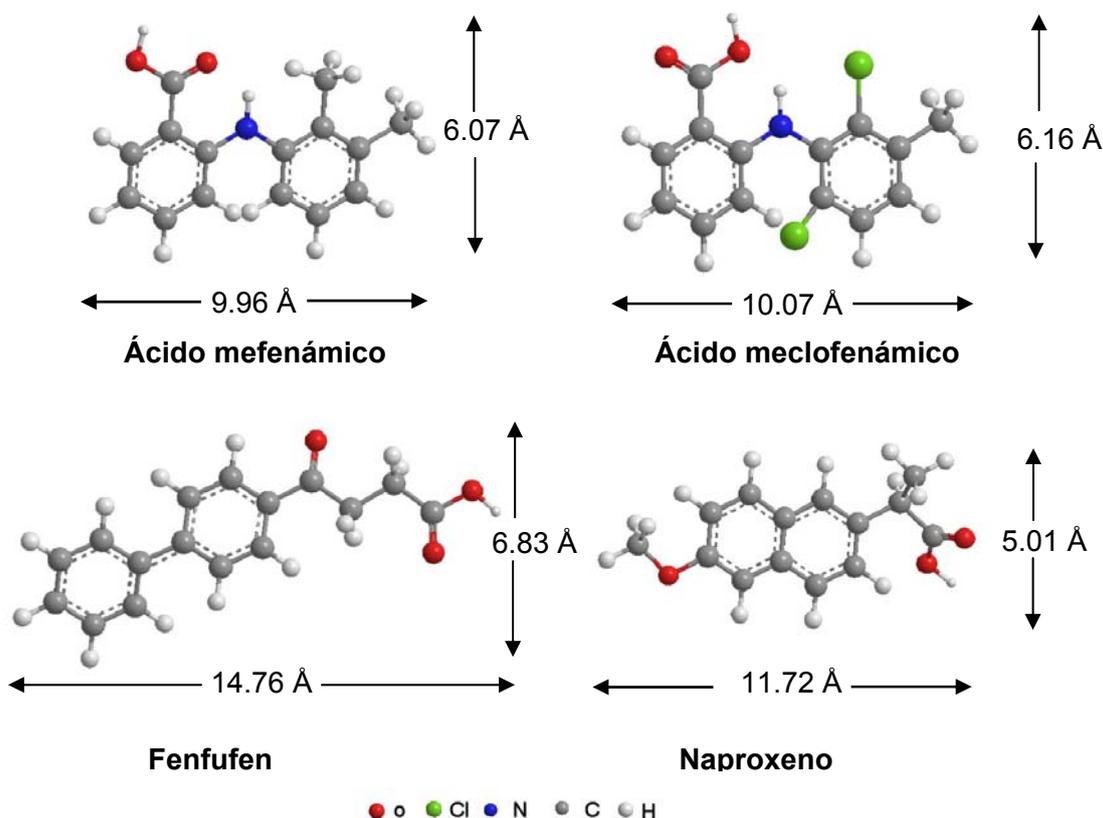


Fig. III.14 Dimensiones de las moléculas de fármaco

Con las técnicas utilizadas en este trabajo no se puede determinar exactamente la forma en la que el fármaco está colocado en la interlámina. Los valores obtenidos son similares a los encontrados por otros autores en trabajos previos en los que se han intercalado otros compuestos orgánicos en hidróxidos dobles laminares [32, 33, 38, 41], por lo que se puede asumir que los fármacos están colocados en el espacio interlamina ligeramente inclinados formando biláminas, con los grupos carboxilato orientados hacia las láminas de brucita y que las diferencias encontradas en los valores de d_{003} están, posiblemente, relacionadas con la distinta orientación, con la

densidad de carga laminar del LDH en particular [42], o con el proceso de secado de las diferentes muestras [39,40,43].

Otra posibilidad podría ser que en el espacio interlaminar se coloquen las moléculas de agua entre el fármaco (situadas de forma perpendicular a las láminas) y las láminas de brucita, Fig. III.15A, como proponen Wei y col. [35]. Cuando se suman la dimensión mayor del fármaco, los radios de Van der Waals del hidrógeno y del oxígeno y el espacio ocupado por el agua se obtienen valores de altura de galería muy similares a los obtenidos experimentalmente para cada fármaco.

En la Fig. III.15 se representan las posibles orientaciones de las moléculas de fármaco en la interlámina de los LDHs: monocapa (A) y bicapa con un menor o mayor grado de interpenetración de las moléculas de fármaco, (B y C, respectivamente).

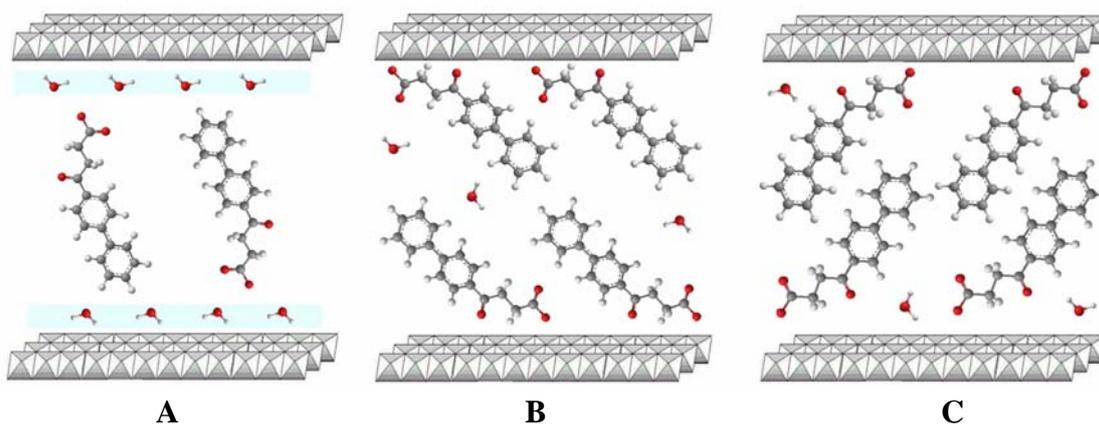


Fig. III.15 Posible orientación de las moléculas de fenbufen en la interlámina de los LDHs: monocapa (A) y bicapa (B y C)

III.2.4 ESPECTROSCOPÍA INFRARROJA (FT-IR)

Los espectros FT-IR de los fármacos utilizados se recogen en la Fig. III.16. Todos son espectros complejos, con una gran cantidad de bandas intensas y agudas debido a la variabilidad de grupos funcionales. En ellos se registran las bandas propias del anillo aromático, del grupo carboxílico y de los grupos metilo. Además, en los ácidos mefenámico y meclofenámico se observan las bandas del grupo amina y, para este último, también la debida a la vibración de tensión $\nu(\text{C-Cl})$. En el naproxeno se registran las debidas al grupo éter y en el fenbufen la correspondiente al grupo carbonilo [35, 37, 44].

En la zona de altos número de onda, entre 4000 y 2500 cm^{-1} , aparecen las bandas características de las vibraciones de tensión $\nu(\text{NH})$, $\nu(\text{CH})$ y $\nu(\text{OH})$; próxima a 2000 cm^{-1} también se aprecia una pequeña banda característica de anillos aromáticos sustituidos.

La banda correspondiente a la vibración de tensión $\nu(\text{C}=\text{O})$ del grupo carboxílico para el ácido mefenámico es aguda y muy intensa y se registra a 1650 cm^{-1} ; aparece a un número de onda tan bajo debido a la presencia de enlaces por puentes de hidrógeno intramoleculares. Para naproxeno y fenbufen estos modos dan lugar a la aparición de dos bandas, que se registran a 1729 y 1686 cm^{-1} para el naproxeno y a 1710 y 1677 cm^{-1} (cetona) para el fenbufen. En la sal del ácido meclofenámico el grupo carboxilato da lugar a dos bandas correspondientes a los modos $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ y $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$, que se registran a 1614 y 1388 cm^{-1} , respectivamente.

Entre 1700 y 1450 cm^{-1} se registran las bandas debidas a las vibraciones de tensión del modo $\nu(\text{C}-\text{C})$ de los anillos aromáticos presentes en los cuatro fármacos y entre 1470 y 1430 cm^{-1} la $\delta(\text{C}-\text{H})$ del grupo metilo. Para el ácido mefenámico y meclofenámico, entre 1650 y 1550 cm^{-1} , se registran las deformaciones $\delta(\text{N}-\text{H})$ del grupo amina y entre 1350 y 1280 cm^{-1} la banda correspondiente a $\nu(\text{C}-\text{N})$; las deformaciones fuera del plano, $\delta(\text{N}-\text{H})$ y $\delta(\text{C}-\text{H})$, se registran por debajo de 1000 cm^{-1} . La vibración de tensión $\nu(\text{C}-\text{Cl})$ para el ácido meclofenámico se registra por debajo de 740 cm^{-1} . En el naproxeno, el grupo eter da lugar a las bandas registradas a 1026 y 857 cm^{-1} y 1173 cm^{-1} correspondientes a las tensiones C-O-C antisimétrica y simétrica y a la tensión C-O, respectivamente.

Debido a la coincidencia en número de ondas entre determinados modos de tensión y/o deformación resulta muy difícil asignar exactamente todas las bandas registradas para los distintos fármacos.

Los espectros FT-IR de las muestras con el fármaco intercalado se recogen en las Figs. III.17 a III.19.

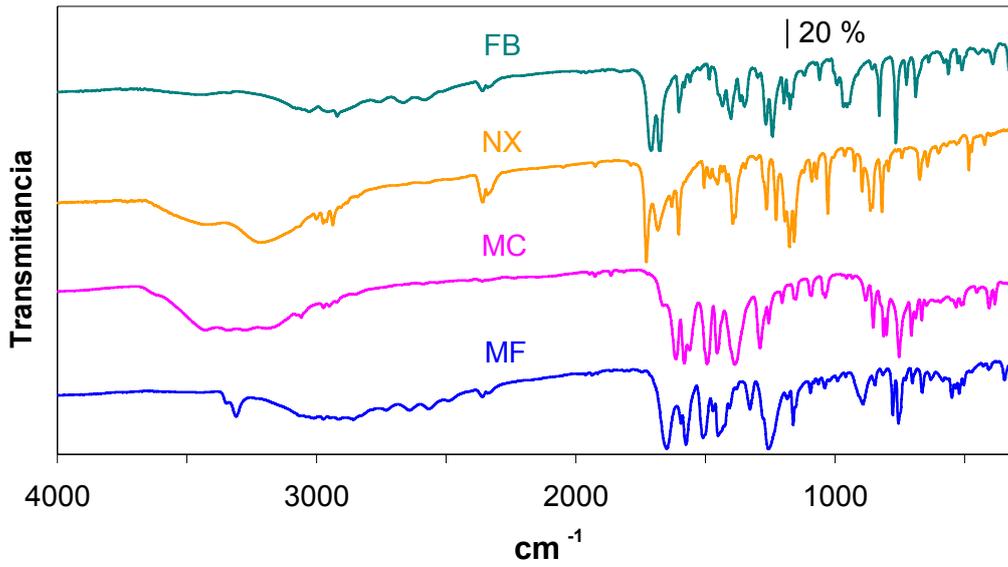


Fig. III.16 Espectros FT-IR de los fármacos puros

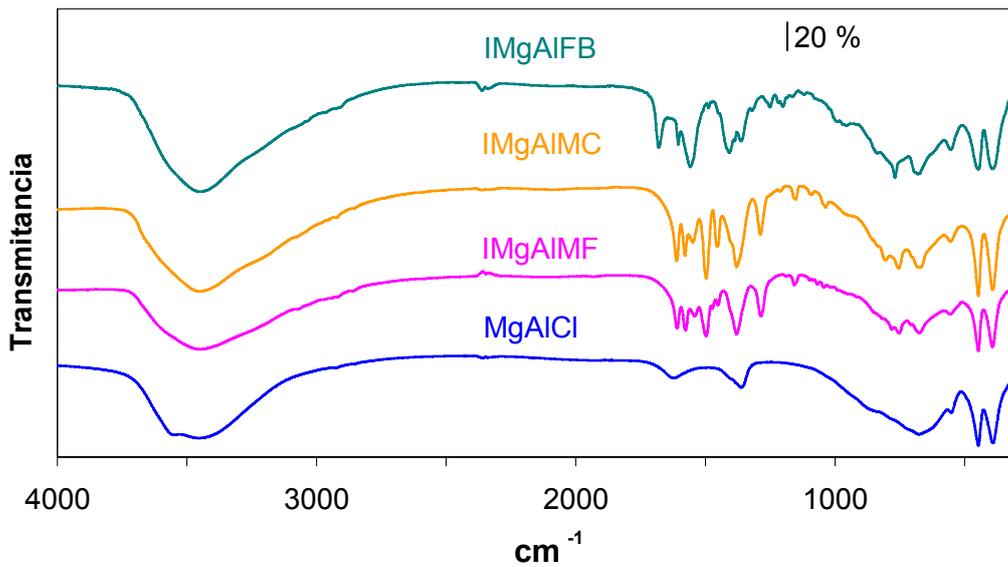


Fig. III.17 Espectros FT-IR de las muestras preparadas por intercambio aniónico

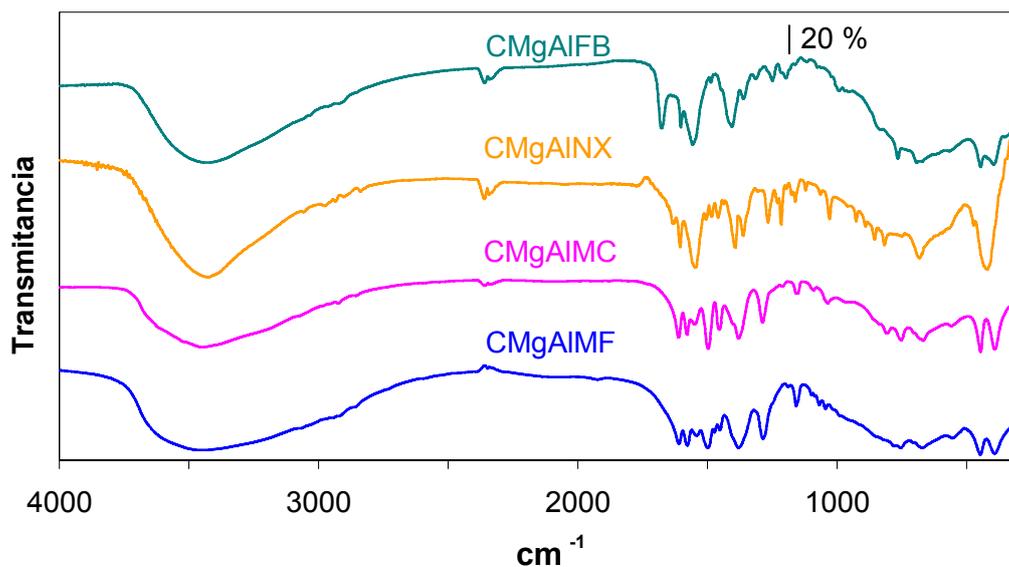


Fig. III.18 Espectros FT-IR de las muestras preparadas por síntesis directa

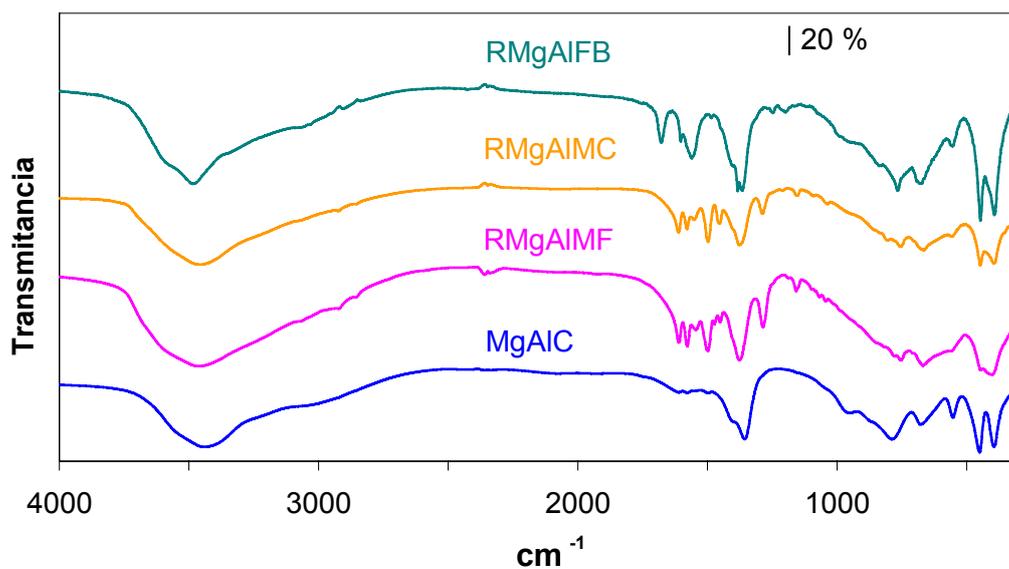


Fig. III.19 Espectros FT-IR de las muestras preparadas por reconstrucción

Tras la intercalación de los fármacos se registran para cada sistema LDH-fármaco espectros FT-IR muy similares, independientemente del método de preparación utilizado. En todos se pueden apreciar las bandas del fármaco, la mayoría de menor intensidad que las observadas en el espectro del fármaco puro, y las bandas correspondientes a los LDHs.

Como consecuencia de la ionización del grupo ácido, tras su intercalación, desaparece la banda $\nu(\text{C}=\text{O})$ detectada en el ácido mefenámico, fenbufen y naproxeno, al mismo tiempo que aparecen las del grupo carboxilato correspondientes a los modos de vibración $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ y $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$. Las bandas correspondientes a los anillos aromáticos, a los grupos metilo, a la amina y al grupo éter son muy similares y aparecen en la misma posición que las registradas y asignadas para los fármacos puros.

Los espectros FT-IR de las muestras MgAIMC son muy similares a la que presenta el fármaco puro ya que se mantiene en forma aniónica tras su intercalación. En las muestras MgAIMF, MgAINX y MgAIFB, se observan las bandas correspondientes a los modos de vibración $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ y $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$ del grupo carboxilato que se registran a 1610 y 1380 cm^{-1} para MgAIMF, 1544 y 1364 cm^{-1} para MgAINX y 1561 y 1404 cm^{-1} para MgAIFB. Además, para esta última se registra a 1677 cm^{-1} la banda correspondiente al grupo cetona $\nu(\text{C}=\text{O})$.

En todos los espectros se observan bandas por debajo de 600 cm^{-1} que corresponden a las tensiones Mg/Al-OH de las láminas tipo brucita y una banda amplia entre 3490 y 3950 cm^{-1} asociada a la vibración de tensión $\nu(\text{O}-\text{H})$ de los grupos hidroxilo de las láminas, y a $\sim 1612 \text{ cm}^{-1}$ la vibración de deformación angular de las moléculas de agua interlaminares $\delta(\text{HOH})$ [44,45].

La banda correspondiente al modo $\nu_3(\text{CO}_3^{2-})$ aparece especialmente intensa en las muestras preparadas por reconstrucción, lo que indica una pequeña contaminación por carbonato.

III.2.5 ANÁLISIS TÉRMICO: TG y DTA

Los diagramas de análisis termogravimétrico y análisis térmico diferencial se han registrado en atmósfera de oxígeno y nitrógeno. Las diferencias detectadas en uno y otro caso son debidas a que en atmósfera de nitrógeno no se observan los picos exotérmicos asociados a la oxidación de la fase orgánica.

Los diagramas de todas las muestras son muy similares, por ello se incluyen únicamente los de las muestras **CMgAIMF**, **IMgAIMC**, **CMgAIFB** y **CMgAINX** realizados en atmósfera de oxígeno, Figs. III.20 a III.23. En la Tabla III.10 se recogen

las temperaturas a las que aparecen los máximos o mínimos relativos de los distintos efectos, así como las pérdidas de peso asociadas a cada uno de estos efectos, registrados por termogravimetría.

Tabla III.10 Resultados del análisis térmico diferencial y termogravimétrico

<u>Muestra</u>	<u>DTA</u>		<u>TG</u>
	T/°C^a	ΔT/°C^b	Δm^c
CMgAIMF	120	25-200	7.81
	279	200-395	28.59
	422	395-500	8.86
		500-800	11.35
IMgAIMC	120	25-200	13.69
	240	200-260	4.04
	350	260-400	22.44
	433,493	400-550	7.40
		550-800	7.25
CMgAIFB	130	25-200	11.53
	280	200-400	21.83
	550	400-600	24.70
		600-800	14.33
CMgAINX	110 [*]	25-200	15.47
	324	200-340	19.77
	354,396,528	340-550	26.93
		550-800	20.51

^a Temperatura del mínimo/máximo en el DTA

^b Intervalo de temperatura en el que se ha calculado la pérdida de peso

^c Porcentaje de peso perdido en el intervalo de temperaturas indicado

^{*} Débil

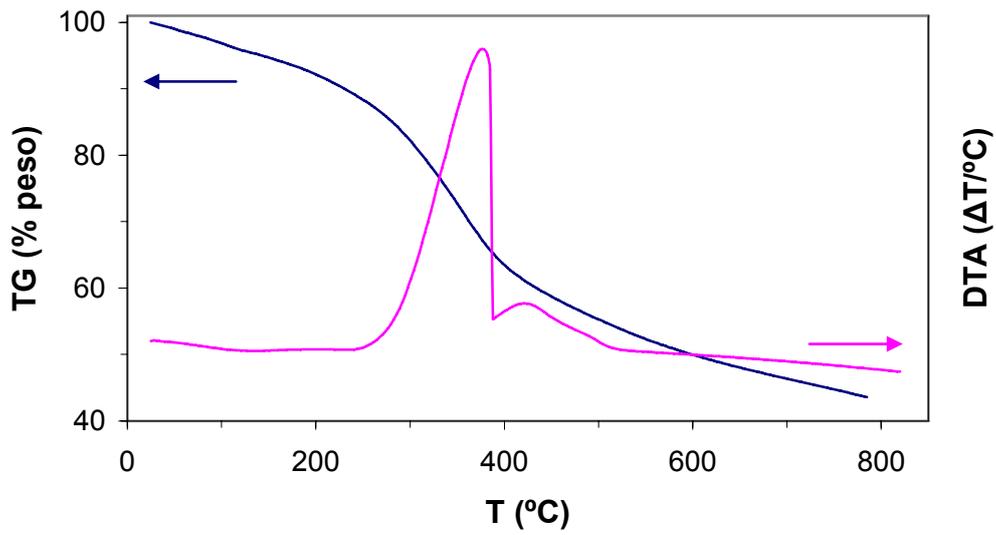


Fig. III.20 Diagramas TG y DTA de la muestra CMgAIMF

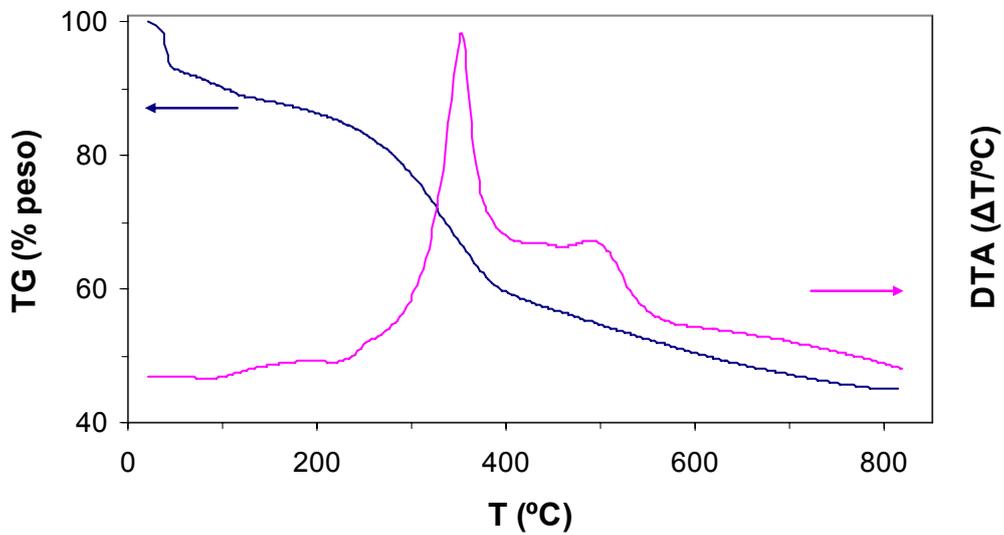


Fig. III.21 Diagramas TG y DTA de la muestra IMgAIMC

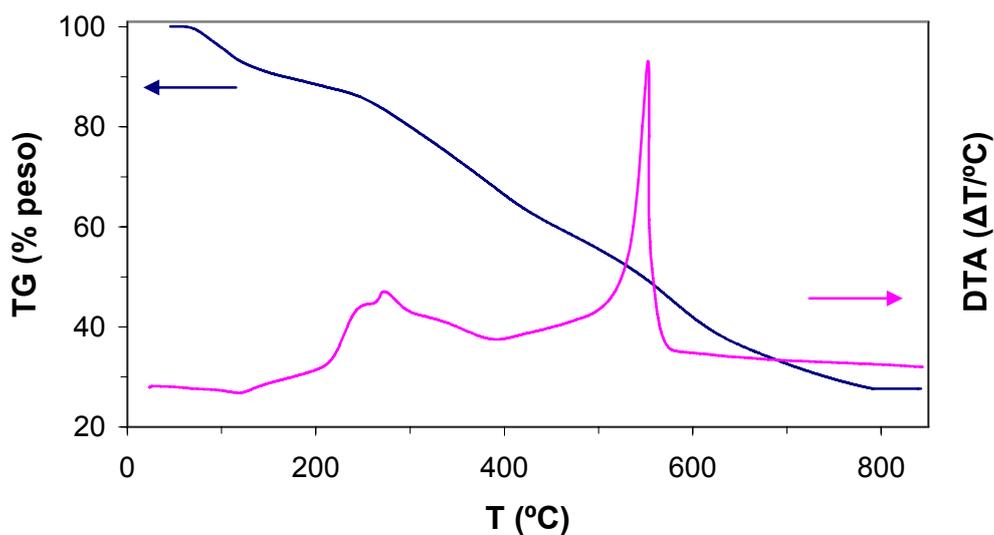


Fig. III.22 Diagramas TG y DTA de la muestra CMgAlFB

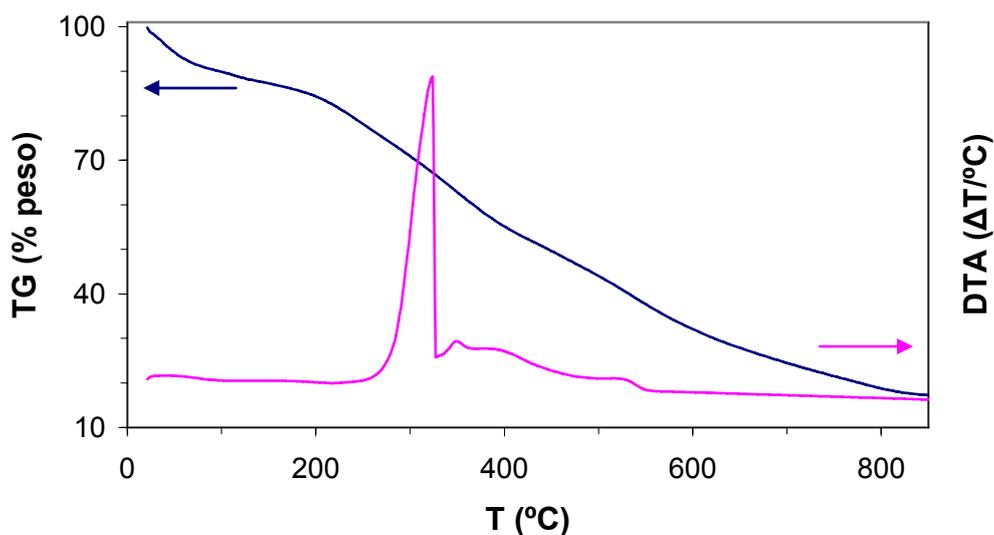


Fig. III.23 Diagramas TG y DTA de la muestra CMgAlNX

La evolución térmica de los LDHs MgAl-AINEs es similar a la recogida en la bibliografía para muestras con otros compuestos orgánicos intercalados en hidrotalcitas. En los DTA se registran uno o varios picos exotérmicos debidos a la descomposición y combustión del compuesto orgánico interlamilar que impiden ver claramente los efectos debidos a los procesos de deshidratación y deshidroxilación.

En todos los diagramas DTA se observa un efecto endotérmico ente 120 y 130 °C correspondiente a la pérdida de agua interlaminar. A continuación, se observan los efectos exotérmicos correspondientes a la descomposición y combustión del anión orgánico, cuya posición nos indica la estabilidad térmica del fármaco en la región interlaminar. El naproxeno intercalado es estable hasta los 250 °C, registrándose el máximo en el DTA a 324 °C. La intercalación en la región interlaminar aumenta su estabilidad ya que el naproxeno cristalino se descompone a 170°C [35]. La descomposición del mefenámico y meclofenámico se lleva a cabo en varias etapas, debido a la formación de distintos productos intermedios que evolucionan a CO₂, NO₂ y H₂O. En la muestra **CMgAIFB** se registra un pico exotérmico ancho y poco intenso entre 200 y 375 °C correspondiente a la combustión del fenbufen de los bordes o de cristalitos superficiales [37]; a 550 °C se registra un pico agudo e intenso debido a la combustión del fenbufen interlaminar. Aproximadamente a 600 °C finaliza la combustión total de la fase orgánica. El producto final, de forma similar a lo que ocurre en la hidrotalcita **MgAIC**, es una mezcla de MgO y MgAl₂O₄.

No se registran los picos endotérmicos debidos a la deshidroxilación de los LDHs, seguramente porque este proceso se produce en el mismo intervalo de temperatura que la degradación oxidativa de los fármacos [46].

III.2.6 SUPERFICIE ESPECÍFICA

Los valores de superficie específica determinados para las distintas muestras se incluyen en la Tabla III.11. Son similares a los obtenidos para otros LDHs-AINEs [33], no encontrándose una relación directa entre el método de preparación y el valor de la superficie específica entre los valores obtenidos para muestras preparadas por el mismo método con distintos fármacos. En el caso de las muestras preparadas por intercambio aniónico, los valores obtenidos son inferiores al del precursor **MgAICI** (39 m²g⁻¹) y en las muestras preparadas por reconstrucción son del mismo orden de magnitud que los de la muestras **MgAIC**, excepto en la muestra **RMgAIMC** para la que se obtiene un valor mucho menor.

Tabla III.11 Valores de las superficies específicas (m^2g^{-1})

Muestra	S_{BET}	Muestra	S_{BET}
RMgAIMF	38	IMgAIMC	16
CMgAIMF	10	RMgAIFB	47
IMgAIMF	15	CMgAIFB	42
RMgAIMC	19	IMgAIFB	27
CMgAIMC	38	CMgAINX	20

III.2.7 TAMAÑO DE PARTICULA

Con objeto de tener información acerca de la granulometría de los sólidos, propiedad íntimamente relacionada con la velocidad de disolución en formas de dosificación orales sólidas, se ha determinado el tamaño de partícula en los sólidos **MgAlCl**, **IMgAIMF** e **IMgAIMC**. En la Fig. III.24 se incluyen las curvas de distribución de tamaño de partícula en tanto por ciento en número. Como se puede observar, la distribución es muy estrecha en todos los casos, con un diámetro hidrodinámico equivalente de 0.56, 0.35 y 0.42 μm para las muestras **MgAlCl**, **IMgAIMF** e **IMgAIMC**, respectivamente, no alterándose el aspecto de la curva después del intercambio con los fármacos; en la Fig. III.24 se incluyen también los valores de los percentiles $d(0.1)$, $d(0.5)$ y $d(0.9)$ para cada curva. El aspecto de las curvas es similar al encontrado por Feng y col. [47] para LDHs de ZnAl y por Xu y col. [26] para LDHs MgAl-Cl sometidos a tratamiento hidrotermal, aunque los valores detectados para el diámetro por estos autores son menores a los obtenidos para las muestras aquí preparadas. Xu y col. [26] indican que la temperatura y el tiempo de tratamiento hidrotermal son los factores que condicionan el tamaño de partícula y que si la muestra se prepara por coprecipitación a temperatura ambiente se obtienen altos valores para el tamaño del cristal debido a que durante la precipitación los cristalitos que se forman están interconectados, compartiendo bordes y superficies, que dan lugar a agregados; éstos se separan en partículas individuales cuando se someten a tratamiento hidrotermal. Los valores obtenidos para el tamaño de partícula en las tres muestras estudiadas indican que las partículas se encuentran agregadas, aunque el estado de agregación es algo menor que el obtenido por Xu y col. [26] en muestras no sometidas a tratamiento hidrotermal.

Estas diferencias son posiblemente debidas a las condiciones de preparación, que han favorecido la cristalización y, por tanto, la desagregación de los cristales.

La disminución de tamaño, que se produce tras la incorporación de los fármacos al espacio interlamilar, está posiblemente relacionada con el proceso seguido para intercambiar el anión (7 días a temperatura ambiente y 3 días a 70 °C) que producirá una desagregación de las partículas. Además, puede estar relacionado con las propiedades tensoactivas de los AINEs [48].

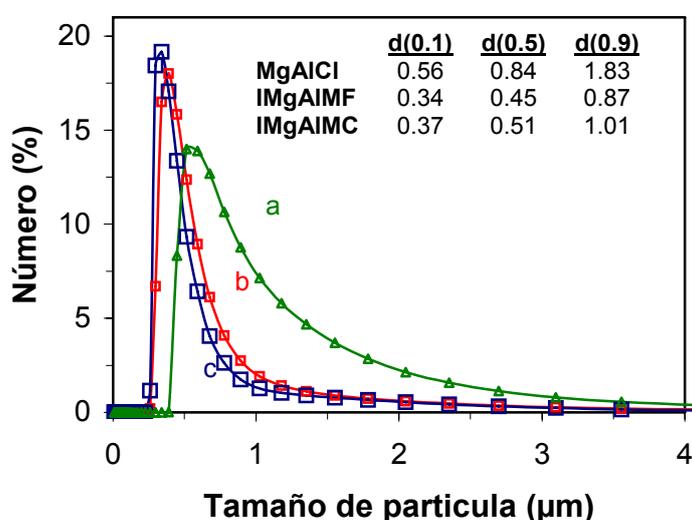


Fig. III.24 Curvas de distribución del tamaño de partícula de las muestras **MgAlCl** (a), **IMgAlMC** (b) e **IMgAlMF** (c) y percentiles de la distribución de cada una de ellas

III.2.8 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (TEM)

En la Fig. III.25 se incluyen las microfotografías TEM de la muestra **MgAlCl** y de alguna de las preparadas por intercambio iónico. Para la muestra **MgAlCl** se observan cristales con aspecto de discos apilados unos sobre otros formando agregados. En las muestras con fármaco intercalado las partículas son de menor tamaño pero también se encuentran formando agregados. Estos resultados concuerdan con el tamaño de partículas, detectado en las muestras y descrito en el Apartado anterior, ya que se observaba una disminución del mismo tras la incorporación del fármaco.

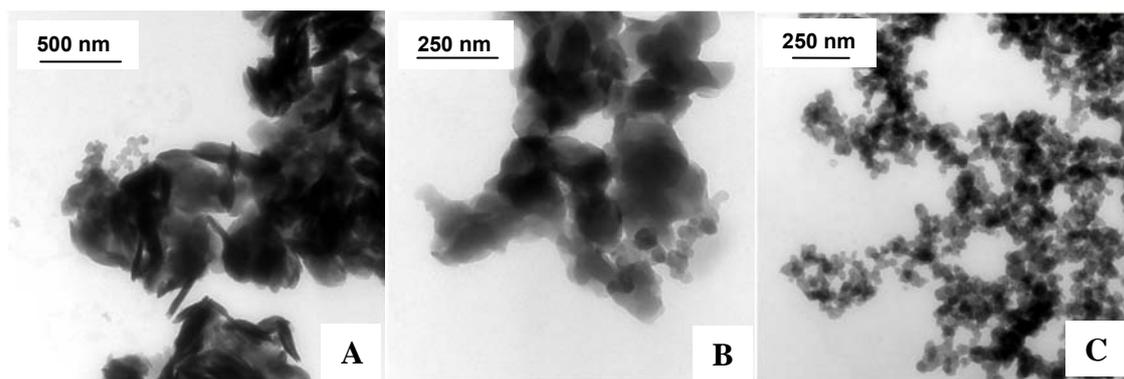


Fig. III.25 Microfotografías TEM de las muestras MgAlCl (A), IMgAIMF (B) e IMgAIFB (C)

III.2.9 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)

En la Fig. III.26 se incluyen las microfotografías SEM de la muestra precursora **MgAlCl** y de alguna de las preparadas por intercambio iónico. En la muestra **MgAlCl** se observan cristales bien formados y de tamaño regular, aspecto que se pierde tras la intercalación de los fármacos; las muestras **IMgAIMC** e **IMgAIFB** están formadas por agregados de gránulos irregulares no uniformes. Estos resultados son similares a los encontrados por distintos autores tras la intercalación de AINEs [23,24] u otros compuestos orgánicos [41,49-51] en la interlámina de hidrotalcitas, y sugieren que la agregación de los cristales se debe a las diferentes interacciones superficiales que se producen por la presencia del compuesto orgánico en la superficie de los microcristales.

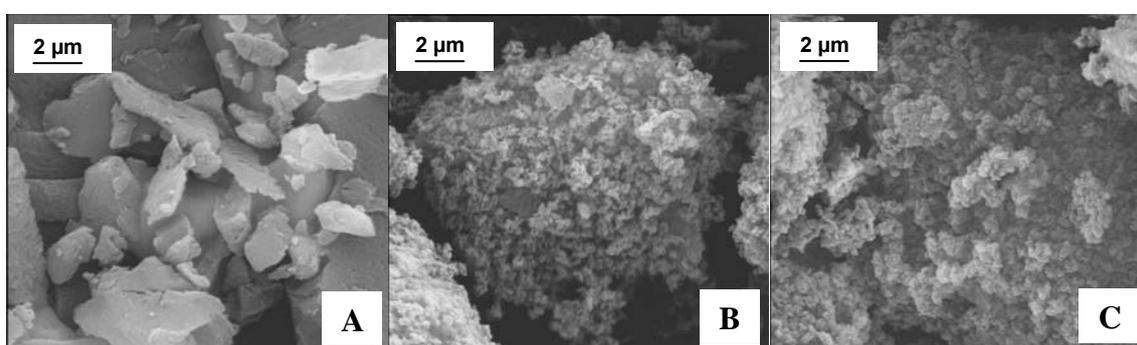


Fig. III.26 Microfotografías SEM de las muestras MgAlCl (A), IMgAIMC (B) e IMgAIFB (C)

III.3 LDHs MgAlFe-AINEs

Se han sintetizado LDHs de MgAlFe con ácido mefenámico y meclofenámico, fenbufen y naproxeno en la interlámina. Su síntesis y caracterización se describe a continuación.

III.3.1 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

La preparación de los LDHs MgAlFe-AINEs se ha llevado a cabo mediante dos métodos: coprecipitación o síntesis directa e intercambio iónico a partir del LDH con cloruro interlaminar en suspensión (**MgAlFeCl**).

Al igual que en el sistema descrito anteriormente el agua utilizada en todas las disoluciones y para el lavado de los sólidos fue descarbonatada.

Síntesis directa o coprecipitación

La disolución de las sales se preparó añadiendo a 50 mL de agua 0.675 g de $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0.084 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 1.260 g de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, cantidades necesarias para obtener una relación molar $\text{M(II)}/\text{M(III)} = 2$, y una relación $\text{Fe(III)}/\text{M(III)} = 0.10$.

Por otro lado, se prepararon las siguientes disoluciones de fármacos:

- 0.75 g de ácido mefenámico en 100 mL de agua y la cantidad necesaria de KOH 1M para su disolución ($\text{pH} \approx 8$).
- 0.92 g de la sal sódica del ácido meclofenámico disuelto en 75 mL de agua.
- 0.71 g de naproxeno en 75 mL de agua y la cantidad necesaria de KOH (1M) para su disolución ($\text{pH} \approx 8$).
- 0.8 g de fenbufen en 100 mL de agua descarbonatada y la cantidad necesaria de KOH 1M para su disolución ($\text{pH} \approx 8$).

La disolución formada por los cloruros de Mg, Al y Fe se añadió lentamente sobre la disolución básica del fármaco, manteniendo el $\text{pH} \approx 9$ mediante la adición de KOH (1M). Finalizado el proceso, la mezcla se mantuvo en agitación constante y atmósfera

de N₂ a 70 °C durante dos días. El sólido obtenido se separó por centrifugación y se lavó repetidas veces con agua descarbonatada hasta la eliminación de los iones cloruro y potasio, débilmente adsorbidos en su superficie. A continuación, se filtró el precipitado y se secó en un desecador a vacío con CaCl₂ para obtener las muestras **CMgAlFeMF**, **CMgAlFeMC**, **CMgAlFeNX** y **CMgAlFeFB**, que se mantuvieron en el desecador en atmósfera de N₂.

Intercambio aniónico

En este método se utilizó como precursor la muestra **MgAlFeCl** en suspensión para incorporar al espacio interlamilar los AINEs. A 50 mL de la suspensión de **MgAlFeCl** (2.35 g) se adicionaron las siguientes disoluciones de los fármacos:

- 2.4 g de ácido mefenámico en 200 mL de agua a pH ≈ 8 que se consiguió por adición de KOH 2 M.
- 3.2 g de meclofenámico en 250 mL de agua.
- 2.5 g de fenbufen en 250 mL de agua, también a pH ≈ 8, conseguido de la misma forma que en el caso del ácido mefenámico.
- 2.3 g de naproxeno en 250 mL de agua.

La mezcla resultante se mantuvo en agitación constante, atmósfera de nitrógeno y 70 °C durante 4 días. Transcurrido este tiempo la suspensión fue centrifugada y lavada repetidas veces con agua descarbonatada. Los sólidos obtenidos se secaron en un desecador a vacío con CaCl₂ y se designaron: **IMgAlFeMF**, **IMgAlFeMC**, **IMgAlFeFB** e **IMgAlFeNX**.

III.3.2 ANÁLISIS QUÍMICO ELEMENTAL

Los porcentajes en peso de Mg, Al, Fe, C y N de las muestras preparadas, obtenidos mediante análisis químico elemental se recogen en la Tabla III.12. También se incluyen algunas de las relaciones atómicas calculadas a partir de estos resultados.

Tabla III.12 Resultados del Análisis Químico Elemental

Muestra	%Mg*	%Al*	%Fe*	%N*	%C*	M^{II}/M^{III}**	Fe/M^{III}**	C/N**	M^{III}/Fc
CMgAlFeMF	10.9	3.9	1.8	2.6	33.9	2.5	0.2	14.9	0.9
IMgAlFeMF	15.6	6.0	2.1	1.4	18.7	2.5	0.1	15.1	2.5
CMgAlFeMC	10.9	4.0	2.2	1.7	20.9	2.4	0.2	13.9	1.5
IMgAlFeMC	12.5	6.2	2.0	1.7	20.8	1.9	0.1	13.9	2.1
CMgAlFeFB	9.8	3.4	1.6	n.d	34.5	2.6	0.2	---	0.9
IMgAlFeFB	16.6	5.4	1.5	n.d	22.0	3.0	0.1	---	1.7
CMgAlFeNX	14.2	5.6	2.0	n.d	27.7	2.1	0.1	---	1.5
IMgAlFeNX	11.5	5.2	1.8	n.d	23.3	2.4	0.1	---	2.0

* En peso; ** Relación molar; n.d. = no determinado; Fc = fármaco

Como se observa en la Tabla III.12, la relación molar M(II)/M(III) es superior a la de las disoluciones de partida o a la de la muestra **MgAlFeCl**, utilizada como precursora en las muestras preparadas por intercambio iónico, obteniéndose los mayores valores en las muestras con fenbufen intercalado. Solamente en la muestra **IMgAlFeMC** se obtiene un valor menor que 2.

La cantidad de hierro que ha sustituido al magnesio en la lámina de brucita también es algo superior a la esperada, ya que la relación Fe/Fe+Al es, en todos los casos, superior a 0.1, alcanzándose el mayor valor en la muestra **CMgAlFeMC**.

En las muestras con los ácidos mefenámico y meclofenámico la relación molar C/N coincide con la de los fármacos puros (15 ó 14 para los ácidos mefenámico y meclofenámico, respectivamente), lo que indica que no se ha producido la carbonatación de las muestras durante su preparación. En ambos casos se ha calculado el contenido en fármaco a partir del porcentaje de nitrógeno. En las muestras con naproxeno y fenbufen en la interlámina, la cantidad de fármaco se determinó a partir del contenido de carbono

La relación M(III)/Fármaco es superior a 1 en casi todos los casos, lo que indica que el fármaco no compensa totalmente la carga positiva de las láminas de brucita, por lo

que es previsible que en la interlámina coexistan, junto con la forma aniónica del fármaco, iones hidroxilo, procedentes del medio básico, o especies cloruro que no han sido totalmente intercambiadas o procedentes de las sales utilizadas en la precipitación; especies no tóxicas y sin efectos farmacológicos negativos.

Debido a la basicidad de las muestras es posible que exista algo de carbonato adsorbido o interlaminar, pero en una cantidad muy pequeña según indican los resultados del análisis químico.

En la Tabla III.13 se incluyen las fórmulas determinadas para las distintas muestras y en la Tabla III.14 se recogen los porcentajes de fármacos presentes en las muestras, que han sido, al igual que en los sistemas descritos anteriormente, determinados a partir de los resultados de los análisis químico (Tabla III.12). Los mayores contenidos de fármaco se alcanzan por el método de coprecipitación o síntesis directa, excepto en el caso del ácido meclofenámico que se consigue intercalar aproximadamente la misma cantidad de fármaco, independientemente del método utilizado.

Tabla III.13 Fórmulas calculadas para las distintas muestras

<u>Muestra</u>	<u>Fórmula</u>
CMgAlFeMF	$Mg_{0.717} Al_{0.231} Fe_{0.051}(OH)_2] (MF)_{0.30} \cdot n H_2O$
IMgAlFeMF	$Mg_{0.712} Al_{0.247} Fe_{0.042}(OH)_2] (MF)_{0.12}(X)_{0.14} \cdot n H_2O$
CMgAlFeMC	$Mg_{0.705} Al_{0.233} Fe_{0.062}(OH)_2] (MC)_{0.20}(X)_{0.10} \cdot n H_2O$
IMgAlFeMC	$Mg_{0.659} Al_{0.294} Fe_{0.046}(OH)_2] (MC)_{0.16}(X)_{0.17} \cdot n H_2O$
CMgAlFeFB	$Mg_{0.723} Al_{0.226} Fe_{0.051}(OH)_2] (FB)_{0.32} \cdot n H_2O$
IMgAlFeFB	$Mg_{0.751} Al_{0.220} Fe_{0.029}(OH)_2] (FB)_{0.13}(X)_{0.12} \cdot n H_2O$
CMgAlFeNX	$Mg_{0.659} Al_{0.276} Fe_{0.046}(OH)_2] (NX)_{0.21}(X)_{0.10} \cdot n H_2O$
IMgAlFeNX	$Mg_{0.677} Al_{0.251} Fe_{0.043}(OH)_2] (NX)_{0.15}(X^-)_{0.15} \cdot n H_2O$

$X = Cl^-, OH^-$

El porcentaje de fármaco intercalado varía entre 25.1 y 45.4, valores menores a los obtenidos para muestras con estos mismos fármacos en hidrotalcitas de MgAl. Únicamente para la muestra **CMgAlFeFB** se obtiene un valor superior.

Tabla III.14 Contenido (% en peso) de fármaco en las distintas muestras

<u>Muestra</u>	<u>% Fármaco</u>	<u>Muestra</u>	<u>% Fármaco</u>
CMgAlFeMF	45.4	CMgAlFeFB	44.4
IMgAlFeMF	25.1	IMgAlFeFB	31.4
CMgAlFeMC	36.2	CMgAlFeNX	37.8
IMgAlFeMC	36.0	IMgAlFeNX	31.8

III.3.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

En las Figs. III.27 y III.28 se incluyen los difractogramas de rayos X de las muestras obtenidas por intercambio iónico y síntesis directa, respectivamente, y en la Tabla III.15 se recogen los valores de los espaciados y los parámetros reticulares calculados.

Los difractogramas son característicos de compuestos laminares tipo hidrotalcita bien cristalizados. En todos se registran los tres primeros máximos, característicos de este tipo de compuestos, correspondientes a la difracción por los planos (003), (006) y (009). La sustitución de Fe por Al no produce cambios en la intensidad de los máximos característicos. En ninguna de las muestras se han detectado líneas de difracción debidas al fármaco cristalino.

El valor del parámetro *a* depende de los radios iónicos de los metales de las láminas, por lo que para estas muestras se deberían obtener valores ligeramente superiores a los encontrados para las de MgAl, ya que el radio del Fe(III) en coordinación octaédrica (0.785 Å) es superior al del Al (0.675 Å), también en coordinación octaédrica. Los valores obtenidos son iguales a los encontrados para las muestras con MgAl, posiblemente debido a la pequeña cantidad de Al(III) que se ha sustituido por Fe(III).

Los valores del parámetro *c* varían entre 62.4 y 71.4 Å y son similares a los obtenidos para las hidrotalcitas de MgAl, observándose pequeñas diferencias entre las muestras preparadas por distintos métodos y el mismo fármaco. Cabe destacar, también, los

menores valores obtenidos para las muestras con fenbufen, respecto a los de las muestras de MgAl.

Tabla III.15 Espaciado basal y parámetros cristalográficos (Å) de los LDHs MgAlFe-AINEs

Muestra	$d_{(003)}$	a	c
CMgAlFeMF	21.9	3.04	65.7
IMgAlFeMF	22.5	3.04	67.5
CMgAlFeMC	23.8	3.04	71.4
IMgAlFeMC	21.9	3.04	65.7
CMgAlFeFB	21.9	3.02	65.7
IMgAlFeFB	20.9	3.04	62.7
CMgAlFeNX	23.8	3.04	71.4
IMgAlFeNX	20.8	3.04	62.4

En las muestras preparadas por intercambio iónico el máximo de difracción que aparece a ~ 7.6 Å es ancho y asimétrico y parece formado por el solapamiento de dos picos, uno debido a la difracción por los planos (009) de la fase MgAlFe-AINEs y otro a la difracción por los planos (003) de una fase con cloruro interlaminar, especie que puede no haber sido intercambiada totalmente. Esto se observa claramente en la muestra **IMgAlFeNX**. En los difractogramas de las muestras obtenidas por coprecipitación o síntesis directa, el pico correspondiente a la difracción por los planos (009) se registra a ~ 7.3 Å que se corresponden con $d_{003}/3$ de la fase MgAlFe-AINEs, por lo que parece que existe una única fase laminar MgAlFe-Fármaco.

En las muestras preparadas por intercambio la difracción por los planos (110) y (113) da lugar a dos máximos a 1.52 y 1.49 Å, respectivamente. En las obtenidas por coprecipitación se observa un pico ancho centrado a $d \approx 1.52$ Å y, sólo en las que contienen naproxeno y fenbufen, se distinguen los dos máximos aunque solapados, lo que indica que el ordenamiento de los cationes en las láminas de brucita es mejor en las muestras obtenidas por intercambio.

En todas las muestras preparadas el contenido en fármaco no compensa la carga positiva de las láminas y, posiblemente, se completa con iones hidroxilo, cloruro o carbonato, aunque sólo en algunas muestras se forma una pequeña cantidad de una fase ordenada detectable en los difractogramas de rayos X. En las muestras con mefenámico y meclofenámico intercalado la relación C/N, calculada a partir de los resultados del análisis químico, es próxima a 15 ó 14, respectivamente, por lo que no existe carbono en exceso y la carga positiva laminar se completa con iones cloruro o hidroxilo. En el caso de las muestra con naproxeno o fenbufen es posible que exista algo de carbonato interlaminar, aunque en baja proporción, ya que no se detecta esta fase en los difractogramas de rayos X. En las muestras obtenidas por intercambio iónico lo más probable es que, junto con la fase MgAlFe-Fármaco, exista una pequeña cantidad de MgAlFeCl, debido a que el intercambio del anión interlaminar por el fármaco no se haya producido completamente.

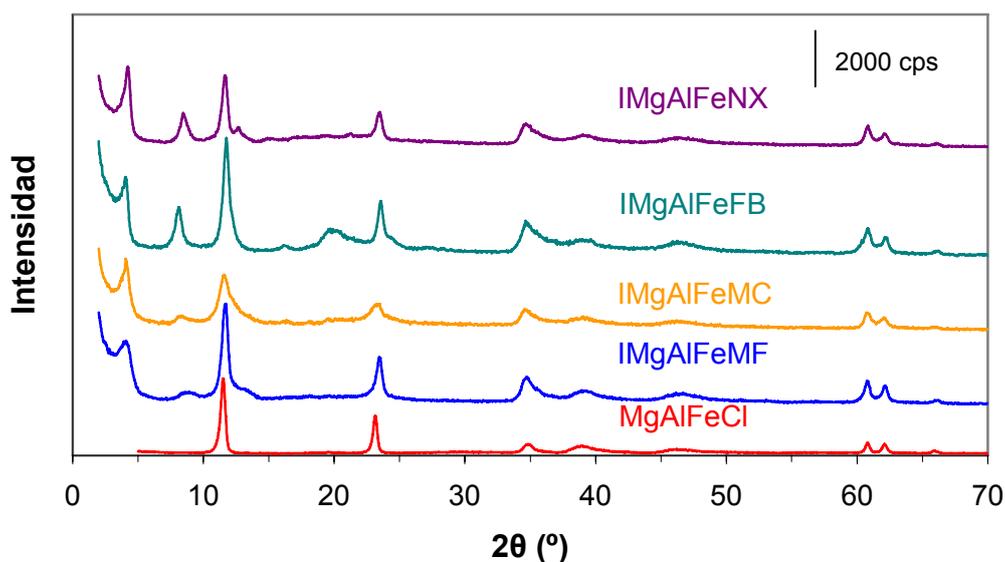


Fig. III.27 Difractogramas de rayos X de los LDHs MgAlFe-AINEs preparados por intercambio iónico

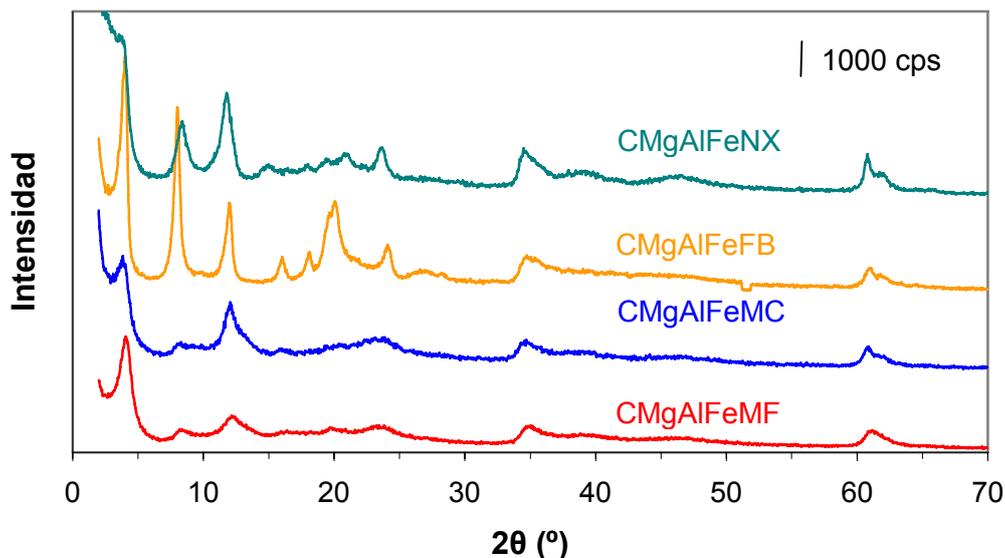


Fig. III.28 Difractogramas de rayos X de los LDHs MgAlFe-AINEs preparados por coprecipitación

La incorporación de los fármacos al espacio interlaminar por los distintos métodos utilizados origina una altura de galería que varía entre 16 y 19 Å, dependiendo del fármaco, de la cantidad de moléculas de agua presentes y de la temperatura de secado. Al igual que en el sistema MgAl-AINEs estos valores son superiores a la longitud o anchura de los fármacos, Fig. III.14 (calculadas con el programa *Chem Office Ultra 8.0 2004*) lo que hace suponer que ninguna orientación de una monocapa de moléculas de fármaco sería capaz de producir dicha altura de galería. Al igual que en los LDHs MgAl-Fármaco, las moléculas de fármaco pueden orientarse formando una bicapa de moléculas inclinadas con los grupos carboxilato orientados hacia las láminas tipo brucita o como una monocapa de moléculas de fármaco perpendiculares y moléculas de agua entre el fármaco y las láminas.

III.3.4 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (FT-IR)

En las Fig. III.29 y III.30 se recogen los espectros FT-IR de las muestras preparadas mediante intercambio iónico y coprecipitación, respectivamente. Podemos observar las bandas características de cada fármaco, menos intensas y ligeramente desplazadas, respecto a las posiciones que tienen en el fármaco puro, debido a la intercalación en el espacio laminar, junto con las bandas correspondientes a la hidrotalcita. No se observan diferencias importantes entre las muestras preparadas por los dos métodos.

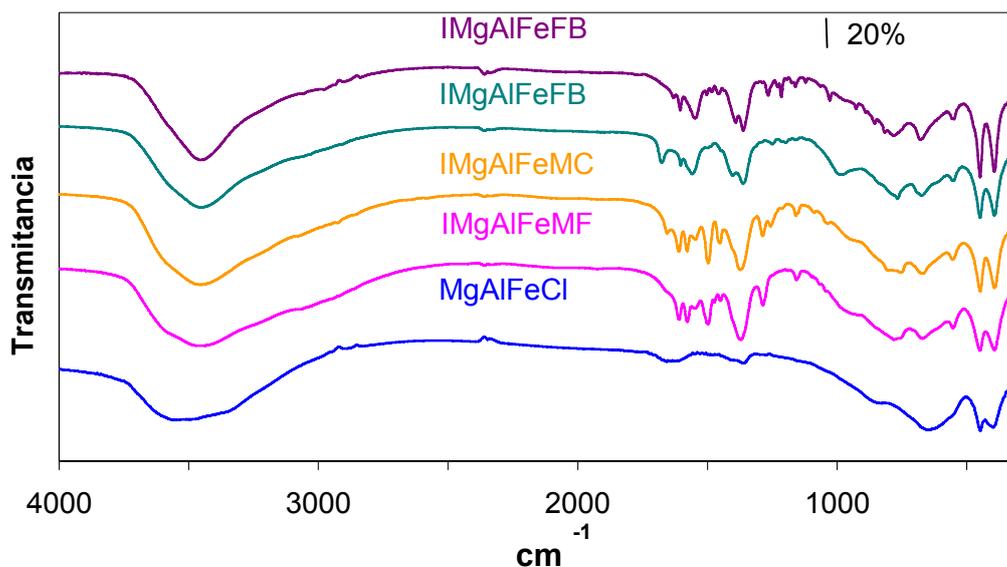


Fig. III.29 Espectros FT-IR de las muestras preparadas por intercambio iónico

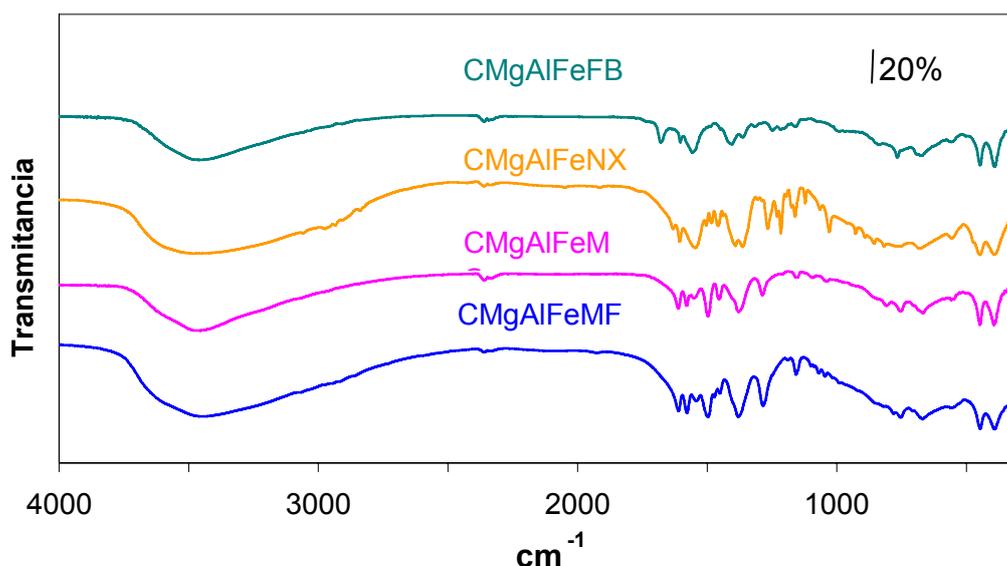


Fig. III.30 Espectros FT-IR de las muestras preparadas por síntesis directa

La presencia de numerosas bandas se debe a los diferentes grupos funcionales que existen en las moléculas de los fármacos. En todos los espectros se registran las bandas correspondientes a los modos de vibración $\nu_{as}(\text{COO})$, entre 1612 y 1604 para el mefenámico, meclofenámico y naproxeno y a 1559 cm^{-1} para el fenbufen, y $\nu_s(\text{COO})$ del grupo carboxilato a $\sim 1404 \text{ cm}^{-1}$ para el fenbufen y entre 1392 y 1372 cm^{-1}

para el resto de fármacos. Las demás bandas que se registran son asignables a los grupos funcionales de cada fármaco y, como era de esperar, aparecen en las mismas posiciones a las observadas en los LDHs MgAl-AINEs. También, en todas las muestras, se registran las bandas correspondientes a las vibraciones reticulares M-O y O-M-O, donde M puede ser aluminio, hierro o magnesio [44]. En todas las muestras los máximos a 447 y 390 cm^{-1} son agudos e intensos, y en las muestras preparadas por intercambio iónico son más agudos que en su precursor MgAlFe-Cl debido al proceso de envejecimiento que tiene lugar durante el proceso de intercambio. En los espectros FT-IR también se observa una banda ancha correspondiente a la vibración de tensión $\nu(\text{O-H})$ de los grupos hidroxilo de las láminas [45], entre 3490 y 3950 cm^{-1} , y la correspondiente a la vibración de deformación angular de las moléculas de agua interlaminares $\delta(\text{HOH})$ que aparece a $\sim 1612 \text{ cm}^{-1}$.

III.3.5 ANÁLISIS TÉRMICO: TG y DTA

En la Figs. III.31 y III.32 se recogen, a modo de ejemplo, únicamente los diagramas de análisis termogravimétrico y análisis térmico diferencial de las muestras **IMgAlFeMC** e **IMgAlFeFB** ya que los diagramas de los LDHs MgAlFe-AINEs son análogos a los de los correspondientes LDHs MgAl-AINEs.

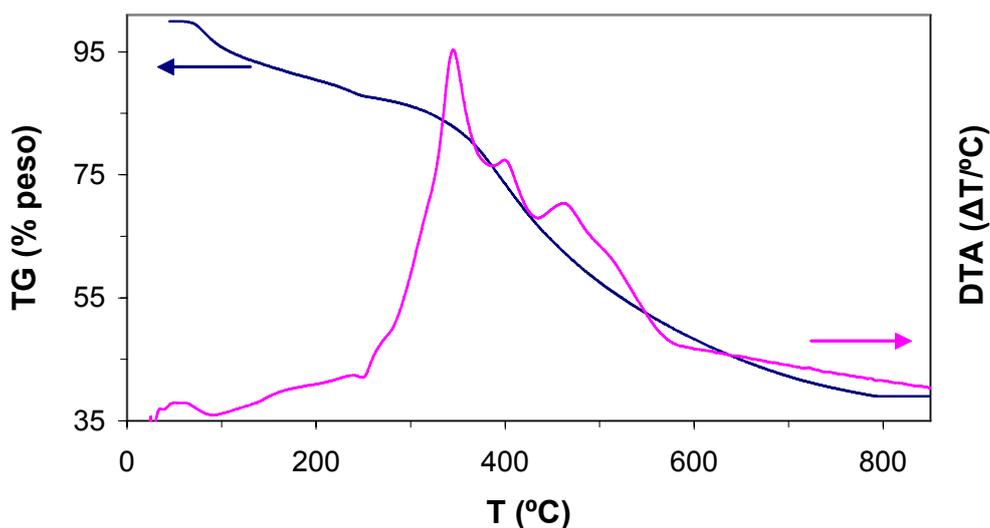


Fig. III.31 Diagramas TG y DTA de la muestra **IMgAlFeMC**

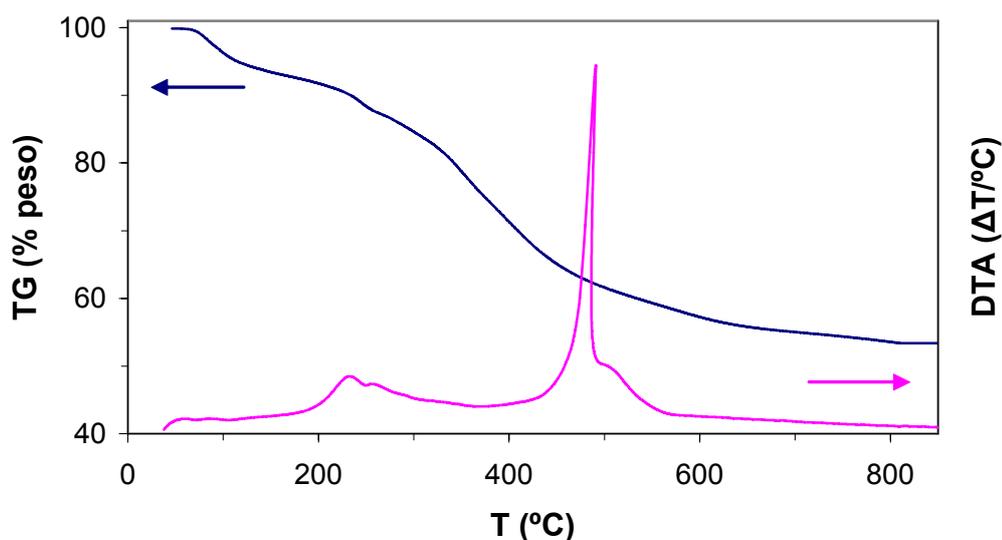


Fig. III.32 Diagramas TG y DTA de la muestra IMgAlFeFB

En los diagramas de análisis termogravimétrico y análisis térmico diferencial, registrados en atmósfera de oxígeno, se observan conjuntamente los efectos térmicos debidos a la descomposición de los fármacos y de los LDHs.

En el diagrama DTA de la muestra **IMgAlFeMC** se observan dos picos endotérmicos con mínimos a 105 y 250 °C asociados a la pérdida de agua y a la fusión del fármaco. También se detectan tres picos exotérmicos (348, 404 y 471 °C), correspondientes a la combustión del ácido meclofenámico en tres etapas, debido a la formación de distintos productos intermedios que evolucionan a CO₂, NO₂ y H₂O. En el diagrama termogravimétrico se registra, desde temperatura ambiente hasta 150 °C, una pérdida de peso del 8%. El resto de las pérdidas de peso corresponde a un 39%, siendo la pérdida total del 61%.

En el diagrama DTA de la muestra **IMgAlFeFB** se observa un pequeño efecto endotérmico centrado a 125 °C debido a la pérdida de agua interlaminar y, al igual que en las muestras anteriores, tres picos exotérmicos a 241, 268 y 491 °C de la combustión del fármaco, que produce CO₂ y H₂O. A 600 °C finaliza la combustión total de la fase orgánica. En el diagrama TG de la muestra se registra una pérdida de peso del 7% como consecuencia del proceso de deshidratación, y una pérdida del 50% debida a la combustión de la fase orgánica.

En ninguno de los casos se registran los picos endotérmicos correspondientes a la deshidroxilación de los LDHs, debido a que se produce en el mismo intervalo de temperatura que la degradación oxidativa de los fármacos [46]. La fase residual después de la calcinación es el MgO, ya que el bajo contenido en hierro no permite la formación de la espinela, quedando éste, junto con el aluminio, en forma amorfa o muy dispersa, no detectable por difracción de rayos X.

III.3.6 SUPERFICIE ESPECÍFICA

Las superficies específicas de los sistemas LDH-Fármaco se recogen en la Tabla III.16. Los resultados son del mismo orden de magnitud que los obtenidos para los LDHs MgAl-AINEs. Las muestras preparadas por coprecipitación, son las que presentan mayores valores, excepto en la muestra **CMgAlFeMF**.

Tabla III.16 Valores de las superficies específicas (m^2g^{-1})

<u>Muestra</u>	<u>S_{BET}</u>	<u>Muestra</u>	<u>S_{BET}</u>
CMgAlFeMF	~1	CMgAlFeFB	41
IMgAlFeMF	32	IMgAlFeFB	31
CMgAlFeMC	41	CMgAlFeNX	39
IMgAlFeMC	30	IMgAlFeNX	30

III.3.7 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (TEM)

En la Fig. III.33 se incluyen las microfotografías de la muestra **MgAlFeCl** y de la preparada con naproxeno por intercambio iónico. Al igual que en los LDHs MgAl-AINEs se observan partículas discoidales apiladas, con un tamaño entre 30 y 100 nm, formando agregados.

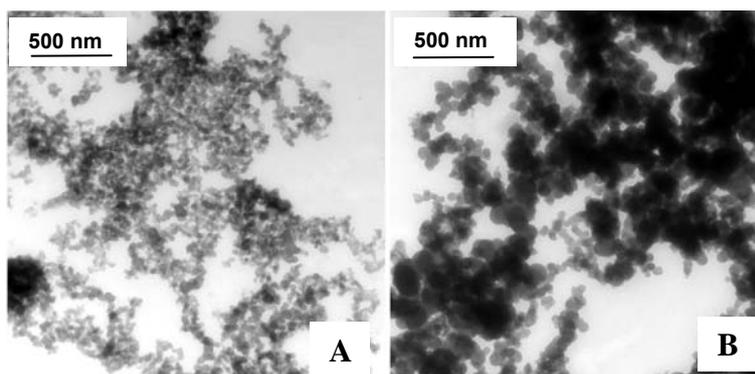


Fig. III.33 Microfotografías TEM de las muestras **MgAlFeCl** (A) e **IMgAlFeNX** (B)

III.3.8 MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO (SEM)

Las microfotografías SEM de las muestras **MgAlFeCl** e **IMgAlFeFB** están incluidas en la Fig. III.34. En las muestras obtenidas por intercambio se observan aglomerados irregulares y no uniformes de discos compactos y no porosos, de aspecto similar al de los LDHs MgAl-AINEs.

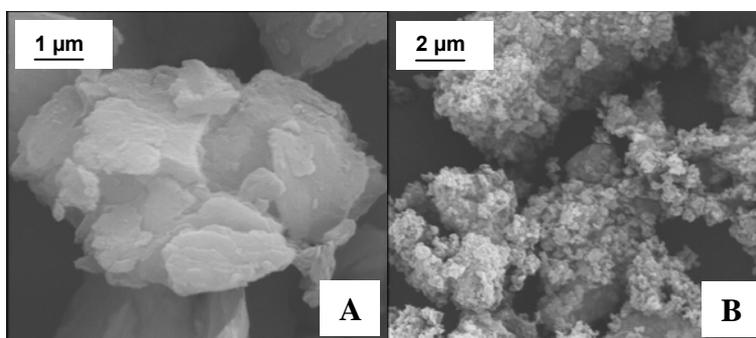


Fig. III.34 Microfotografías SEM de las muestras **MgAlFeCl** (A) e **IMgAlFeFB** (B)

III.4 ENSAYO DE SOLUBILIDAD “IN VITRO” DEL ÁCIDO MEFENÁMICO

Las medidas de solubilidad se han realizado, según el protocolo descrito en el Apartado II.2.11 de esta Memoria, para comprobar si la intercalación del ácido mefenámico en la interlámina de sistemas tipo hidrotalcita modifica su solubilidad en el rango de valores de pH en el que se va a encontrar el fármaco en el tracto gastrointestinal.

La muestra seleccionada para este estudio ha sido **IMgAIMF**, preparada por intercambio iónico, por presentar una sola fase y alto contenido en fármaco. Los resultados se han comparado con los obtenidos para el ácido mefenámico puro y una mezcla física de ácido mefenámico y muestra **MgAIC**. En la Fig. III.35 se han representado las curvas de disolución a los tres valores de pH seleccionados (1, 4.5 y 6.8), correspondientes a los tres sistemas estudiados y en la Tabla III.17 se incluyen los valores de la solubilidad.

La solubilidad del ácido mefenámico puro es muy pequeña y similar para los tres pHs, obteniéndose valores de 32, 36 y 38 mg/L para pHs de 1.2, 4.5 y 6.8, respectivamente. Al tratarse de un ácido débil, su solubilidad es mayor para valores de pH superiores a su pK

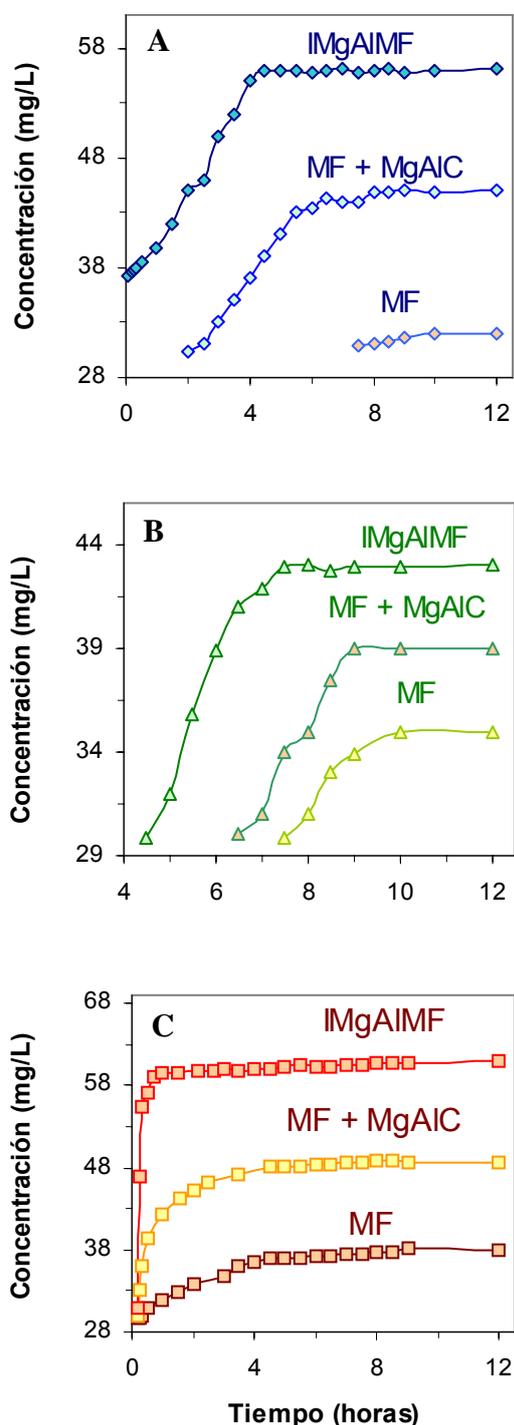


Fig. III.35 Curvas de disolución “in vitro” del ácido mefenámico a pH 1.2 (A), 4.5 (B) y 6.8 (C)

($pK_a = 4.2$) y disminuye a pHs inferiores. Valores similares han encontrado TenHoor y col. [52] al estudiar la solubilidad de éste fármaco cuando trabajan a $pH=6.5$ pero obtienen valores muy bajos a $pH=5$ debido, posiblemente, a las distintas condiciones en las que se ha llevado a cabo el estudio

Tabla III.17 Solubilidad del ácido mefenámico (mg/L) y desviación estándar a los distintos valores de pH

<u>pH</u>	<u>MF</u>	<u>MF + MgAIC</u>	<u>IMgAIMF</u>
1.2	32.16±0.06	45.04±0.5	56.06±0.05
4.5	36.20±0.17	39.02±0.12	43.02±0.11
6.8	38.13±0.06	48.90±0.06	60.93±0.37

Como puede verse en la Fig. III.35 para todos los pHs ensayados se observa que la curva de disolución correspondiente al ácido mefenámico intercalado se sitúa por encima de la curva correspondiente a la mezcla física, y ésta, a su vez, por encima de la correspondiente al ácido mefenámico puro. Esto nos indica que la presencia de los LDHs, ya sea como aditivos o como matrices, produce un aumento de la solubilidad, siendo este aumento más elevado cuando el fármaco se encuentra intercalado que en la mezcla física y en mayor proporción para valores de pH ácidos y básicos. A pH 4.5 apenas se incrementa la solubilidad en magnitud y velocidad y a pH 1.2 se consiguen los mejores resultados.

Así, en las muestras constituidas por la mezcla física **MF + MgAIC**, se observa un aumento de la solubilidad del 40% a pH 1.2 y del 29% a pH 6.8, respecto al ácido mefenámico puro. El aumento de la solubilidad es mayor cuando el fármaco está intercalado. En la muestra **IMgAIMF** se produce un aumento de la solubilidad, respecto al fármaco puro, del 70%, 7% y 60% a pH 1.2, 4.5 y 6.8, respectivamente.

Además de aumentar la solubilidad en magnitud, en todos los casos, la presencia de hidrotalcita también produce un aumento de la velocidad de disolución. Así, por ejemplo, a pH 1.2 para la mezcla **MF + MgAIC** se alcanza la concentración máxima de fármaco dos horas antes que para el ácido mefenámico puro y para la muestra **IMgAIMF** este tiempo disminuye 5.5 h. Estas diferencias son mayores a pH 6.8, ya que para la muestra **IMgAIMF**, a los 11 min (0.19 h) ya se ha alcanzado el 70% de la solubilidad y la solubilidad máxima en una hora.

Con objeto de analizar la influencia del pH en el proceso de disolución se ha representado en la Fig. III.36 el perfil de disolución de cada una de las muestras a los tres valores de pH estudiados.

El perfil de las curvas de velocidad de disolución indica que para el ácido mefenámico puro, el pH más desfavorable para su disolución es de 1.2. Sin embargo, para el resto de las muestras el pH más desfavorable resulta ser 4.5. A este valor de pH se detecta un menor incremento de la velocidad de disolución y de la cantidad de fármaco disuelta, ya que las curvas correspondientes a pH 4.5 para las formulaciones que contienen

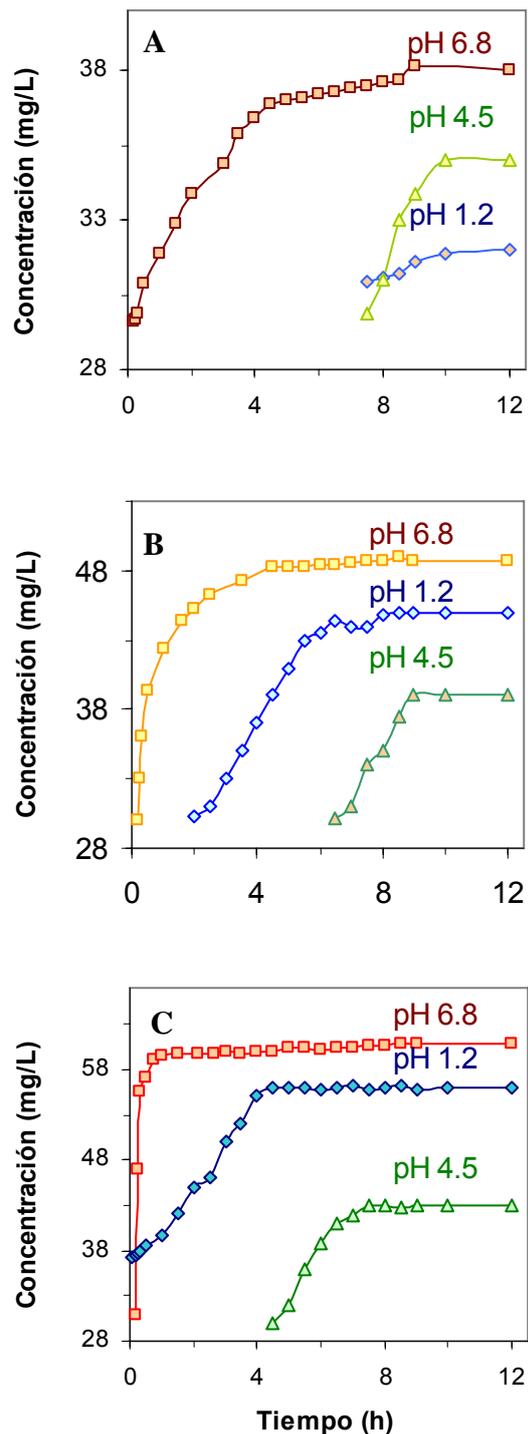


Fig. III.36 Curvas de disolución “in vitro” del ácido mefenámico puro (A), mezcla física MF + MgAIC (B) y la muestra IMgAIMF (C)

LDHs se sitúan por debajo de las de 1.2 y 6.8.

En términos generales puede afirmarse que la mayor velocidad de disolución y mayor cantidad total disuelta, para todas las muestras, se obtiene a pH 6.8, que resulta ser el más favorable para la disolución del ácido mefenámico.

El hecho de que los mejores resultados de solubilidad, a los tres valores de pH, se hayan encontrado para la muestra **IMgAIMF** es debido, posiblemente, al menor tamaño de partícula de la misma, obtenido de forma espontánea durante su preparación, lo que da lugar a una alta superficie específica que queda expuesta al medio de disolución.

En medio muy ácido (pH = 1.2) la hidrotalcita se disuelve totalmente y el fármaco es liberado en forma molecular, mientras que a pH = 6.8 la liberación es debida al intercambio del ácido mefenámico con los fosfatos del medio. Este proceso de intercambio se ha comprobado registrando el difractograma de rayos X (en forma de agregado orientado) del residuo no disuelto tras el ensayo a $t_{100\%}$, que se incluye en la Fig. III.37. En él se observan máximos debidos a dos fases distintas: ácido mefenámico puro y una fase laminar tipo hidrotalcita con un valor de $d_{003} = 10.7 \text{ \AA}$ debido a la incorporación en la interlámina de los aniones H_2PO_4^- y HPO_4^{2-} , presentes en la disolución tampón [53]. La presencia del ácido mefenámico cristalino en el residuo se debe a que solamente una parte del ácido mefenámico que sale de la hidrotalcita se disuelve. El intercambio fármaco-fosfato ha sido completo ya que el máximo de difracción que se registraba en el difractograma de rayos X de la muestra **IMgAIMF** a 21.9 \AA desaparece totalmente.

Los valores obtenidos para la solubilidad y la velocidad de disolución a pH = 4.5 son menores a los obtenidos para pHs de 1.2 y 6.8. Estos resultados son previsiblemente debidos a que a pH = 4.5 solamente una pequeña parte de la hidrotalcita se disuelve liberando el ácido interlaminar que es el determinado por espectroscopia UV-V; la hidrotalcita **IMgAIMF** restante no es capaz de intercambiar el fármaco por los iones de la disolución, según se ha comprobado por difracción de rayos X.

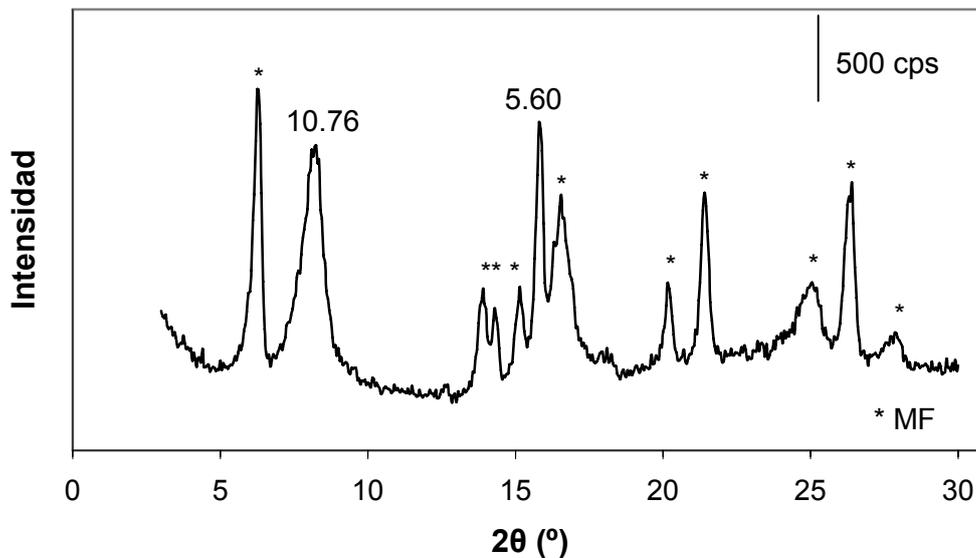


Fig. III.37 Difractograma de rayos X del residuo obtenido a pH 6.8 tras el ensayo de solubilidad a partir de la muestra IMgAIMF

III.4.1 ANÁLISIS CINÉTICO

Con objeto de caracterizar la cinética de disolución los datos experimentales obtenidos se han sometido a un tratamiento matemático para obtener los parámetros que caracterizan el proceso, tal y como se describe en el Apartado II.2.13 de esta Memoria.

III.4.1.1 Análisis modelo independiente

Los valores medios y la desviación estándar de los parámetros modelo independiente para los tres valores de pH del medio y para las muestras de ácido mefenámico ensayadas están recogidos en la Tabla III.18.

III.4.1.1.1 *Influencia del pH del medio de disolución*

El análisis de los parámetros modelo independiente, Tabla III.18, confirma que el pH del medio influye en la velocidad de disolución, estimada a través de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD y en la solubilidad del ácido mefenámico puro, ya que se produce un aumento estadísticamente significativo ($p < 0.05$) de los valores del parámetro ABC al

umentar el pH. Los valores obtenidos para el $t_{50\%}$ y TMD confirman que la velocidad de disolución para el ácido mefenámico puro es máxima a pH 6.8, no observándose diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) para los valores de estos parámetros entre pHs 1.2 y 4.5.

En el caso de las muestras obtenidas por mezcla física y por intercalación se observa un aumento del ABC y una disminución de los parámetros TMD y $t_{50\%}$, tanto a pH=1.2 como a pH=6.8. Se obtienen los mayores valores de TMD y de $t_{50\%}$ a pH 4.5, que indican que la menor velocidad de disolución se produce a pHs próximos al pK_a del ácido. Las diferencias encontradas en el análisis de los parámetros modelo independiente para la mezcla física y el ácido mefenámico intercalado son estadísticamente significativas ($p<0.05$). La variación observada en los valores de estos parámetros concuerda con los hallados a partir del análisis del perfil de las curvas de disolución

Tabla III.18 Valores medios y desviación estándar de los parámetros modelo independiente para el ácido mefenámico

pH	Muestra	$t_{50\%}$ (h)	$t_{85\%}$ (h)	ABC (mg·h)	TMD (h)
1.2	MF	3.88±0.02	6.56±0.21	258±1.47	3.90±0.04
	MF + MgAIC	1.53±0.13	4.25±0.16	445±12.1	2.09±0.29
	IMgAIMF	0.12±0.02	2.72±0.07	627±2.15	0.80±0.04
4.5	MF	3.90±0.20	7.46±0.23	285±8.52	3.83±0.24
	MF + MgAIC	3.36±0.25	7.34±0.17	333±11.1	3.45±0.29
	IMgAIMF	2.56±0.21	5.62±0.21	408±8.45	2.56±0.21
6.8	MF	0.11±0.01	1.23±0.21	422±20.6	0.81±0.42
	MF + MgAIC	0.12±0.02	0.80±0.13	565±7.35	0.42±0.14
	IMgAIMF	0.16±0.01	0.28±0.09	711±9.36	0.31±0.15

III.4.1.1.2 Influencia de la presencia de los LDHs

A pH 1.2 los resultados del test ANOVA indican que las diferencias halladas en el análisis de los parámetros modelo independiente para el ácido mefenámico puro, la mezcla física y el ácido mefenámico intercalado son estadísticamente significativas ($p < 0.05$), y concuerdan con el perfil de las curvas disolución, en las que se observó un aumento de la pendiente de la curva con la presencia de la hidrotalcita, confirmando, por tanto, el aumento de la velocidad de disolución, estimada tanto a través del TMD como del $t_{50\%}$.

A pH 6.8 también se produce un aumento de la velocidad de disolución, reflejado en una disminución de los valores del TMD del 48% en la mezcla física y del 60% para la muestra intercalada, respecto al ácido mefenámico puro, y de un aumento del ABC del 34% para la mezcla física y 68% en el caso de la muestra **IMgAIMF**. Sin embargo, los valores del $t_{50\%}$ indican una disminución de la velocidad de disolución, estimada a través de este parámetro, que se opone al aumento de velocidad detectado a través de las curvas de disolución como con el resto de parámetros modelo independiente. En el análisis de los valores del $t_{50\%}$ no se encuentran diferencias significativas ($p < 0.05$) entre el ácido mefenámico y la mezcla física, pero sí entre el ácido mefenámico puro y el intercalado y entre la mezcla física y el ácido mefenámico intercalado. Estas diferencias pueden ser debidas a que el $t_{50\%}$ es un parámetro que se calcula a partir de un solo punto del perfil de disolución, que puede estar mejor o peor definido, dependiendo de la frecuencia de muestreo en esa zona de la gráfica, mientras que el TMD se estima considerando el perfil completo de la curva de disolución.

A pH 4.5, la modificación de estos parámetros se produce en menor proporción, por tratarse de un valor de pH próximo al pK del ácido, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los valores de estos parámetros para el ácido mefenámico puro y la mezcla física. Sin embargo, el aumento de la velocidad de disolución, entre el ácido mefenámico puro e intercalado, y entre la mezcla física y el ácido mefenámico intercalado, si es estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

III.4.1.2 Análisis modelo dependiente

Los valores medios de las curvas de disolución “in vitro” se han ajustado a los modelos cinéticos descritos en el Apartado II.2.13 de esta Memoria, con objeto de optimizar los parámetros que caracterizan cada modelo y seleccionar, según criterios estadísticos, el que mejor defina la evolución de dichos datos. Los valores de los parámetros que definen estos modelos, así como los criterios estadísticos que evalúan la bondad del ajuste (AIC y SS), se encuentran recogidos en las Tablas III.19 y III.20, respectivamente.

Como se puede observar en la Tabla III.20 los menores valores de AIC se obtienen cuando los datos experimentales se ajustan a la ecuación de Weibull, aunque en algunos casos (muestra **MF + MgAIC** a pH 1.2 y muestra **IMgAIMF** a pH 6.8) se obtienen valores similares de AIC con el ajuste a una cinética de orden uno y modelo de Weibull, lo que está en consonancia con los valores obtenidos para β , próximos a uno. Para estas muestras a otros valores de pH y para el fármaco puro el mejor ajuste se obtiene con la ecuación Weibull, por lo que son los parámetros obtenidos con esta ecuación los que se relacionan con los calculados con el modelo independiente.

Los valores de Q_{∞} , estimados mediante el modelo de Weibull, son similares a los valores reales de este parámetro y los valores del t_d evolucionan en las distintas condiciones experimentales de forma similar a los parámetros equivalentes, calculados por el método del modelo independiente, TMD y $t_{50\%}$. Esto demuestra la buena capacidad predictiva de este modelo en las condiciones ensayadas. Únicamente a pH 6.8 hay diferencias entre los valores de t_d y $t_{50\%}$ posiblemente debido a que el $t_{50\%}$, como se dijo anteriormente, se calcula a partir de un solo punto del perfil de disolución.

Tabla III.19 Valores medios de los parámetros modelo dependiente para el ácido mefenámico obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de solubilidad

pH	Muestra	ORDEN CERO K(mg/h)	ORDEN UNO Q _∞ (mg) K (h ⁻¹)	HIGUCHI K _d (mg·h ^{-1/2})	HIXSON-CROWELL Q _∞ (mg) K(mg ^{-1/3} ·h ⁻¹)	WEIBULL Q _∞ (mg) t _d (h) β
1.2	MF	3.35	52.41 0.1	10.37	31.72 0.40	44.96 9.38 0.15
	MF + MgAIC	5.79	45.50 1.59	16.36	46.19 0.58	45.78 2.09 0.93
	IMgAIMF	7.67	52.44 4.06	21.91	57.17 0.52	61.58 0.54 0.31
4.5	MF	3.53	371.66 0.01	10.91	36.46 0.20	35.27 6.15 3.09
	MF + MgAIC	4.06	47.27 0.17	12.21	42.03 0.20	39.35 5.92 2.88
	IMgAIMF	5.07	40.37 2·10 ⁻⁶	14.53	43.26 0.46	42.74 4.73 3.74
6.8	MF	5.53	35.71 17.05	15.60	39.87 0.48	41.37 0.19 0.15
	MF + MgAIC	6.79	47.44 10.69	20.31	52.14 0.52	43.31 0.16 0.35
	IMgAIMF	8.89	60.30 9.30	25.52	65.40 0.56	60.25 0.11 1.06

Tabla III.20 Valores medios de AIC y SS para el ácido mefenámico obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de solubilidad

pH	Muestra	ORDEN CERO		ORDEN UNO		HIGUCHI		HIXSON-CROWELL		WEIBULL	
		AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS
1.2	MF	31.28	31.07	26.04	25.62	21.57	21.36	14.73	15.14	8.74	9.37
	MF + MgAIC	136.25	137.08	17.15	18.82	105.59	106.42	136.70	138.37	14.53	17.03
	IMgAIMF	232.28	233.99	128.21	130.40	184.12	185.21	184.41	186.60	19.63	22.89
4.5	MF	28.80	28.60	29.92	29.50	16.19	9.89	10.31	9.89	0.89	1.51
	MF + MgAIC	42.16	42.24	26.04	26.20	27.25	27.33	24.55	24.71	7.71	7.95
	IMgAIMF	81.46	81.95	34.83	35.63	54.59	54.99	30.79	31.58	2.76	3.95
6.8	MF	188.49	189.53	107.06	109.15	175.82	176.87	179.91	181.99	46.47	52.37
	MF + MgAIC	188.30	189.29	102.81	104.89	187.48	188.52	191.32	193.40	43.13	44.96
	IMgAIMF	234.90	236.04	35.32	37.41	198.92	199.96	202.67	204.76	32.97	36.11

III.4.1.2.1 *Influencia del pH del medio de disolución*

Tal y como se intuía a partir del análisis del perfil de disolución, al aumentar el pH del medio se produce un aumento de la velocidad de disolución del ácido mefenámico puro, calculado a partir del parámetro t_d . En el caso de las formulaciones que contienen LDHs se produce un aumento de la velocidad de disolución a pH 1.2 y 6.8, obteniéndose los máximos valores de t_d a pH 4.5, que concuerda con el análisis modelo independiente. Los mínimos valores de este parámetro se obtienen a pH 6.8 para todas las formulaciones ensayadas, indicando que este pH es el más favorable desde el punto de vista de la disolución del fármaco.

III.4.1.2.2 *Influencia de la presencia de los LDHs*

La presencia de hidrotalcita produce un gran aumento de la velocidad de disolución; mayor en el caso de las muestras intercaladas que en la mezcla física, ya que los menores valores del parámetro t_d se obtienen para la muestra **IMgAIMF**.

III.5 ENSAYO DE SOLUBILIDAD “IN VITRO” DEL FENBUFEN

Las medidas de solubilidad de fenbufen se han realizado de forma similar a las utilizadas con el ácido mefenámico y según el protocolo descrito en el Apartado II.2.11 de esta Memoria. El estudio se ha realizado con la muestra preparada por intercambio iónico, **IMgAlFB**, y, al igual que para el ácido mefenámico, se han comparado los resultados con los obtenidos para el fenbufen puro y la mezcla física, formada por fenbufen e hidrotalcita **MgAlC**.

En la Fig. III.38 se representan las curvas de disolución del fenbufen, a los tres valores de pH ensayados (1.2, 4.5 y 6.8) y en la Tabla III.21 se incluyen los valores de solubilidad medidos para las distintas muestras ensayadas

Para todos los pHs ensayados se observa que las curvas de disolución correspondientes a las formulaciones que contienen fenbufen puro se sitúan por debajo de las curvas de las muestras que contienen LDHs, lo que indica que también para este fármaco

se produce un aumento de la solubilidad debido a la presencia de los LDHs; mayor cuando el fármaco se encuentra intercalado en la

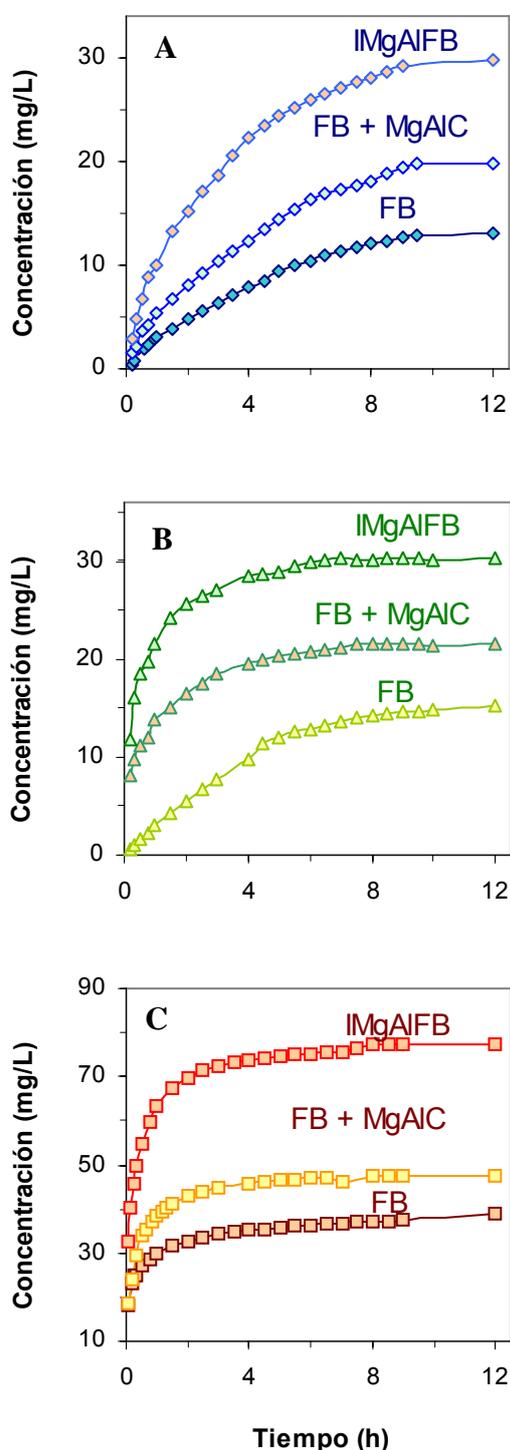


Fig. III.38 Perfil de disolución “in vitro” del fenbufen a pH 1.2 (A), 4.5 (B) y 6.8 (C)

interlámina. Así, la adición de hidrotalcita **MgAIC** al fenbufen produce un aumento de la solubilidad del 51%, 62% y 21% a pH 1.2, 4.5 y 6.8, respectivamente. El aumento, respecto al fármaco puro, es del 128%, 99% y 98% cuando el fenbufen está intercalado.

La presencia de los LDHs produce un aumento de la velocidad de disolución. Así, por ejemplo, a pH 1.2 se alcanza una concentración de 13 g/L para el fenbufen puro a las 10 h del ensayo mientras que, esa misma concentración se alcanza a las 4.3 h para la mezcla **MgAIC** + fenbufen y a las 1.5 h en el caso del fármaco intercalado.

Las curvas de disolución del fenbufen a los tres valores de pH estudiados se incluye en la Fig. III.39. Como puede observarse para las distintas formulaciones ensayadas, las curvas a pH 1.2 y 4.5 son muy próximas; a tiempos pequeños la solubilidad a pH 1.2 es menor que a 4.5 pero después de 10 horas los valores son similares. Sin embargo, para las tres muestras la curva a pH 6.8 está muy por encima de las otras dos, poniéndose de manifiesto el aumento de solubilidad que se produce con el pH. En el caso del fármaco puro la solubilidad triplica su valor al aumentar el pH de 1.2 a 6.8.

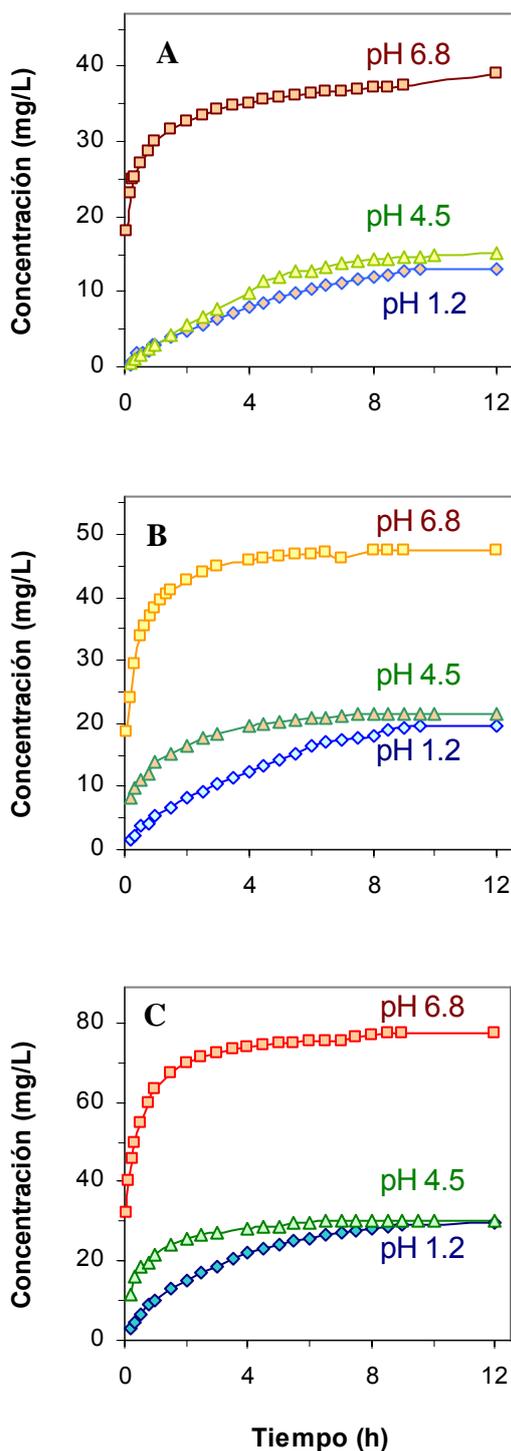


Fig. III.39 Curvas de disolución “in vitro” del fenbufen puro (A), mezcla física **FB + MgAIC** (B) y la muestra **IMgAIFB** (C)

De forma similar al estudio realizado en los ensayos de solubilidad del ácido mefenámico se han registrado los difractogramas de rayos X de los residuos no disueltos tras los ensayos a $t_{100\%}$ a los tres valores de pH. Los difractogramas obtenidos a pH 1.2 y 4.5 presentan picos poco intensos correspondientes a fenbufen, debido a que la hidrotalcita a estos valores de pH se acaba disolviendo. Sin embargo, a pH 6.8 se obtiene un difractograma análogo al incluido en la Fig. III.37, con máximos debidos a una fase de hidrotalcita con fosfato intercalado, junto con otros debidos a fenbufen puro. En este caso, también el intercambio fenbufen-fosfato ha sido completo, ya que no se detectan picos a 22.77, 11.17 y 7.58 Å debidos a fenbufen intercalado.

Tabla III.21 Solubilidad del fenbufen (mg/L) y desviación estándar a los distintos valores de pH

pH	FB	FB + MgAIC	IMgAIFB
1.2	13.02±0.19	19.72±0.29	29.69±0.28
4.5	15.18±0.17	21.55±0.14	30.27±0.18
6.8	39.10±0.14	47.41±0.15	77.42±0.10

III.5.1 ANÁLISIS CINÉTICO

Se ha estudiado la influencia del pH del medio de disolución y la presencia de hidrotalcita, como aditivo o como matriz, en las características de solubilidad “in vitro” del fenbufen, realizando el tratamiento matemático de los datos de disolución descrito en el Apartado II.2.13 de esta Memoria.

III.5.1.1 Análisis modelo independiente

Los valores medios y la desviación estándar de los parámetros modelo independiente para los tres valores de pH del medio se recogen en la Tabla III.22.

III.5.1.1.1 Influencia del pH del medio de disolución

El aumento de la velocidad de disolución y de la solubilidad observado en el perfil de disolución del ácido mefenámico al aumentar el pH del medio se refleja en los valores de los parámetros modelo independiente. Así, a pH 1.2 se obtiene los menores valores de ABC y los máximos valores de los parámetros TMD, $t_{50\%}$ y $t_{85\%}$. Al aumentar el pH aumenta el ABC y disminuyen TMD, $t_{50\%}$ y $t_{85\%}$, alcanzándose los valores mínimos de estos parámetros a pH 6.8, lo que indica que, para todas las formulaciones ensayadas, este pH es el más favorable desde el punto de vista de la disolución

Tabla III.22 Valores medios y desviación estándar de los parámetros modelo independiente para el fenbufen

pH	Muestra	$t_{50\%}$ (h)	$t_{85\%}$ (h)	ABC (mg·h)	TMD (h)
1.2	FB	3.07±0.10	6.75±0.21	266±13.56	3.60±0.05
	FB+ MgAIC	2.75±0.13	6.32±0.04	408±16.10	3.31±0.03
	MgAIFB	1.93±0.07	5.58±0.09	629±15.78	2.85±0.06
4.5	FB	2.89±0.05	6.19±0.08	312±9.34	3.49±0.04
	FB+ MgAIC	0.45±0.02	2.92±0.05	488±17.78	1.43±0.09
	MgAIFB	0.29±0.02	2.24±0.31	697±14.87	1.03±0.03
6.8	FB	0.24±0.06	2.30±0.05	881±18.15	1.59±0.05
	FB+ MgAIC	0.16±0.09	1.32±0.04	1107±11.03	0.70±0.04
	MgAIFB	0.14±0.04	1.31±0.02	1801±17.65	0.75±0.03

Para el fenbufen puro, el análisis del perfil de disolución indica que las diferencias son mínimas entre pH 1.2 y 4.5 que se refleja en una disminución del 6%, 8% y 3% para los valores de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD, respectivamente, y un aumento del 17% para el parámetros ABC al aumentar el pH de 1.2 a 4.5. El análisis estadístico pone de manifiesto que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los valores de los parámetros modelo independiente y de la solubilidad, tanto entre pH 1.2 y 4.5 como entre 1.2 y 6.8, y 4.5 y 6.8, lo que indica que se modifican las características de disolución del fenbufen con el pH.

Las diferencias en los valores de solubilidad para la muestra **IMgAIFB** y la mezcla física **FB + MgAIC** a pH 1.2 y 4.5 son muy pequeñas, sólo se produce un aumento del 2% en la muestra con el fármaco intercalado y del 9% en la mezcla física. Sin embargo, los valores de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD incrementan su valor por encima del 50% en todos los casos, confirmando el aumento de velocidad de disolución, ya detectado al aumentar el pH de 1.2 a 4.5. El análisis de los valores de los parámetros demostró que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los distintos pHs ensayados.

III.5.1.1.2 *Influencia de la presencia de los LDHs*

Para estudiar el efecto que la presencia de hidrotalcita ejerce en la cinética de disolución del fenbufen se aplicó un test ANOVA a los parámetros modelo independiente para evaluar si se modifica significativamente su perfil de disolución.

A pH 1.2 se observa una disminución de los valores de los parámetros obtenidos, respecto al fármaco puro, del 37% del $t_{50\%}$, del 17% del $t_{85\%}$ y del 21% del TMD cuando el fármaco se encuentra intercalado. Si se compara con la mezcla física la disminución es del 10, 6.3 y 8% del $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD, respectivamente. A pH 4.5 se observa una disminución del 90% en el $t_{50\%}$ y del 70% del TMD cuando se comparan el fármaco puro con el intercalado y del 85% y del 60%, para estos parámetros, en el caso de la mezcla física. Los resultados del test ANOVA indican que las diferencias encontradas en los parámetros modelo independiente, obtenidos entre pH 1.2 y 4.5, son estadísticamente significativas ($p < 0.05$), confirmando el aumento de la velocidad de disolución con los LDHs.

A pH 6.8 se observa un aumento de la velocidad de disolución, estimado a través de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y ABC, con la presencia de los LDHs. Existen diferencias significativas ($p < 0.05$) en los valores de los parámetros modelo independiente obtenidos para el fenbufen puro cuando se comparan con la mezcla física y con el fármaco intercalado. Los valores del parámetro ABC para la mezcla física y el fenbufen intercalado son estadísticamente significativos ($p < 0.05$), sin embargo, los valores de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD no se modifican significativamente ($p > 0.05$).

III.5.1.2 Análisis modelo dependiente

Los datos experimentales se han ajustado a los modelos cinéticos descritos anteriormente, de forma similar a lo realizado con el ácido mefenámico. Los valores de los parámetros obtenidos para los diferentes modelos, así como los criterios estadísticos que evalúan la bondad del ajuste (AIC y SS), se encuentran recogidos en las Tablas III.23 y III.24, respectivamente.

Los menores valores de AIC y SS se obtienen cuando los datos experimentales se ajustan al modelo de Weibull. Dado el buen ajuste conseguido, tanto con el modelo de Weibull como con el de orden uno, y que los valores del parámetro β son próximos a 1 en el caso del fenbufen puro y de la mezcla física a pH 1.2, en estos dos casos se puede afirmar que el proceso de disolución sigue una cinética de orden uno.

Los valores del tiempo de disolución (t_d), calculados utilizando la ecuación de Weibull, evolucionan en las distintas condiciones experimentales de forma similar a los valores del $t_{50\%}$, y los valores de Q_∞ también son similares a los reales, lo que indica la buena capacidad predictiva de este modelo.

III.5.1.2.1 *Influencia del pH del medio de disolución*

Al aumentar el pH del medio se produce un aumento de la velocidad de disolución, los menores valores de t_d y los mayores de la constante aparente de disolución, estimada a través del modelo de orden uno, se obtienen a pH 6.8, lo que indica que 6.8 es el pH más favorable para la disolución.

III.5.1.2.2 *Influencia de la presencia de los LDHs*

La presencia de LDHs, como aditivo o como matriz, produce una modificación en el perfil de disolución del fenbufen como puede verse en la disminución de los valores del parámetro t_d . Los mayores valores de t_d se obtienen para el fenbufen puro y los menores cuando está intercalado, siendo estadísticamente significativas las diferencias encontradas para este parámetro a pH 1.2 y 4.5 pero no para 6.8. Asimismo, el valor de K obtenido para la cinética de orden uno pone de manifiesto la mayor velocidad de disolución para el fármaco intercalado.

Tabla III.23 Valores medios de los parámetros modelo dependiente para el fenbuten obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de solubilidad

pH	Muestra	ORDEN CERO K(mg/h)	ORDEN UNO Q _∞ (mg) K (h ⁻¹)	HIGUCHI K _d (mg·h ^{-1/2})	HIXSON-CROWELL Q _∞ (mg) K(mg ^{-1/3} ·h ⁻¹)	WEIBULL Q _∞ (mg) t _d (h) β
1.2	FB	1.09	14.08 0.22	3.79	13.99 0.14	13.84 4.36 1.05
	FB + MgAIC	1.67	20.82 0.25	5.88	21.34 0.17	21.05 4.11 0.96
	IMgAIFB	2.59	29.39 0.37	9.42	33.51 0.20	30.87 3.91 0.85
4.5	FB	1.30	16.37 0.24	4.54	16.43 0.15	15.79 3.74 1.23
	FB + MgAIC	2.05	20.61 1.21	7.60	25.57 0.19	22.65 1.09 0.51
	IMgAIFB	2.91	29.09 1.80	10.93	36.56 0.22	30.94 0.66 0.51
6.8	FB	3.68	38.44 0.99	14.28	46.94 0.24	40.06 0.36 0.30
	FB + MgAIC	4.58	44.88 3.07	18.55	62.06 0.26	47.75 0.35 0.47
	IMgAIFB	7.56	73.28 3.78	29.50	98.54 0.30	77.56 0.32 0.45

Tabla III.24 Valores medios de AIC y SS para el fenbufen obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de solubilidad

pH	Muestra	<u>ORDEN CERO</u>		<u>ORDEN UNO</u>		<u>HIGUCHI</u>		<u>HIXSON-CROWELL</u>		<u>WEIBULL</u>	
		AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS
1.2	FB	150.10	151.31	35.92	38.36	101.37	102.59	52.64	55.08	35.84	39.50
	FB + MgAIC	159.17	160.31	53.34	55.60	111.20	112.35	81.49	83.76	54.68	55.09
	IMgAIFB	176.30	177.39	62.11	64.30	131.89	132.98	122.48	124.66	30.01	33.28
4.5	FB	146.85	147.99	42.06	44.36	105.69	106.82	64.22	66.49	10.14	13.55
	FB + MgAIC	182.48	183.61	96.54	98.81	148.99	150.12	154.74	157.01	36.07	39.48
	IMgAIFB	201.37	202.51	103.92	106.19	171.11	172.25	177.51	78178	27.39	30.79
6.8	FB	226.05	227.22	175.95	178.31	198.75	199.92	207.18	209.53	31.09	34.62
	FB + MgAIC	239.75	240.92	137.35	139.71	216.16	213.34	221.24	223.60	21.40	24.94
	IMgAIFB	261.03	262.21	156.44	158.79	233.17	234.35	241.16	253.52	31.87	35.40

Los valores de los parámetros t_d , $t_{50\%}$ y TMD evolucionan de forma similar a pH 1.2 y 4.5; mientras que a pH 6.8 los valores del parámetro t_d concuerdan con los del $t_{50\%}$ pero no con los del TMD, posiblemente debido a que a este pH las diferencias entre los valores de estos parámetros no son significativas.

III.6 ENSAYO DE DISOLUCIÓN “IN VITRO” DEL SISTEMA LDH-MEFENAMICO

Las características de disolución “in vitro” del ácido mefenámico se han estudiado siguiendo el protocolo descrito en el Apartado II.2.12 de esta Memoria, utilizando cápsulas de gelatina rígida. Se ha ensayado la presencia de LDH como aditivo o matriz y el efecto que la sustitución parcial de aluminio por hierro ejercen en el perfil de disolución. Para los estudios se han seleccionado las muestras **IMgAIMF** e **IMgAlFeMF**. En las Figs. III.40 y III.41 se representan las curvas de liberación del ácido mefenámico para estas muestras, junto con las obtenidas para el ácido mefenámico puro y la mezcla física.

Como puede apreciarse, Figs. III.40 y III.41, para las formulaciones ensayadas, tanto con MgAl como con MgAlFe en las láminas, se observa que la curva de disolución correspondiente al ácido mefenámico intercalado se sitúa por debajo de las obtenidas para la mezcla física y el ácido mefenámico puro, indicando que la presencia de los LDHs como matrices produce una disminución de la velocidad de disolución. También se puede observar cómo, en ambos casos, las curvas correspondientes a las formulaciones que contienen las mezclas físicas (**MF + MgAlC** y **MF + MgAlFeC**) y ácido mefenámico puro son similares.

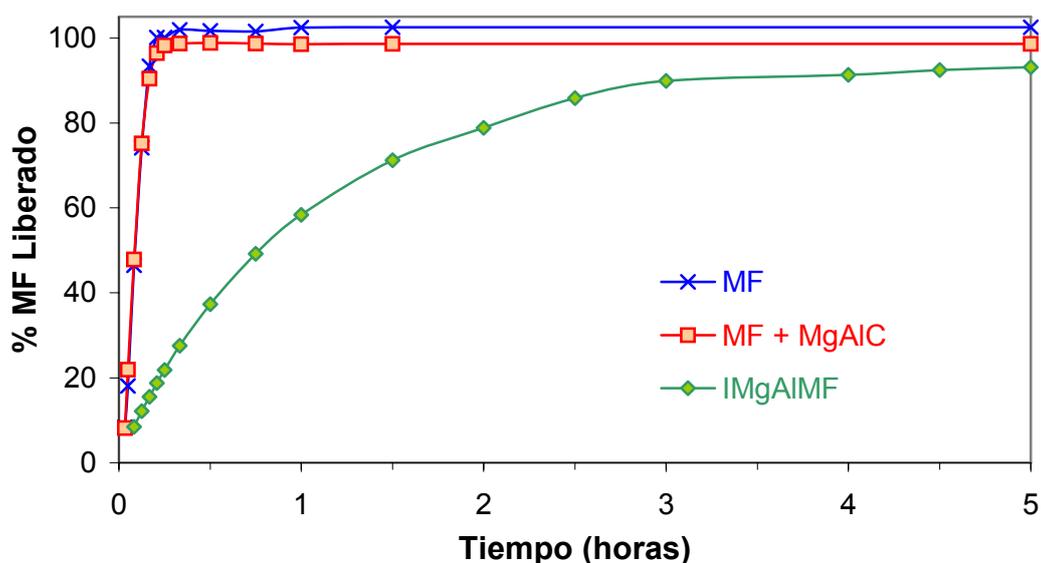


Fig. III.40 Curvas de liberación “in vitro” del ácido mefenámico a partir de LDHs de MgAl

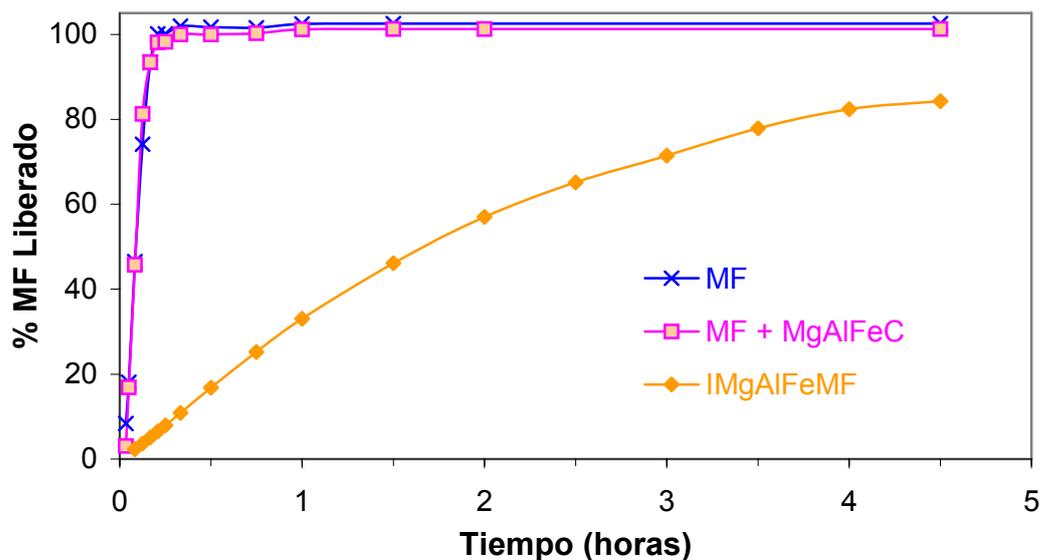


Fig. III.41 Curvas de liberación “*in vitro*” del ácido mefenámico a partir de LDHs de MgAlFe

En las muestras con ácido mefenámico intercalado, la sustitución parcial del contenido de aluminio de las láminas por hierro produce una disminución de la velocidad, ya que la curva de la muestra **IMgAlFeMF** se sitúa por debajo de la curva de la muestra **IMgAlMF**. Así, por ejemplo, al cabo de una hora se ha disuelto el 60% del ácido mefenámico contenido en los LDHs de MgAl, mientras que, a ese mismo tiempo, tan solo se ha liberado el 30% del fármaco en las muestras con MgAlFe.

El perfil de disolución de las formulaciones obtenidas por mezcla física parece indicar que la presencia de hierro no modifica el perfil de liberación del fármaco ya que ambas curvas se encuentran muy próximas.

III.6.1 ANALISIS CINÉTICO

De forma similar al estudio realizado con los datos de solubilidad, los resultados de los ensayos de disolución se han sometido a un tratamiento matemático para obtener los parámetros que caracterizan el proceso.

III.6.1.1 Análisis modelo independiente

Los valores medios y la desviación estándar de los parámetros modelo independiente (ABC, TMD, $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y EF) de las formulaciones preparadas se han recogido en la Tabla III.25.

Tabla III.25 Valores medios y desviación estándar de los parámetros modelo independiente para los estudios de disolución del ácido mefenámico

Muestra	$t_{50\%}$ (h)	$t_{85\%}$ (h)	ABC (mg·h)	TMD (h)	EF(%)
MF	0.17±0.01	0.22±0.01	1232.73±20.35	0.24±0.01	97.42±1.60
MF + MgAlC	0.18±0.01	0.23±0.01	1190.82±53.88	0.26±0.07	96.61±1.94
IMgAlMF	0.81±0.11	2.46±0.30	931.63±32.74	1.01±0.12	80.07±2.55
MF + MgAlFeC	0.08±0.01	0.13±0.01	1239.37±27.31	0.16±0.04	96.97±0.95
IMgAlFeMF	1.65±0.17	4.75±0.30	718.85±24.68	1.58±0.19	68.37±3.81

III.6.1.1.1 *Influencia de la presencia de los LDHs*

Se ha estudiado la influencia de la presencia de hidrotalcitas de MgAl y MgAlFe, como aditivo o como matriz, en el perfil de liberación “in vitro” del ácido mefenámico, aplicando un ANOVA a los parámetros modelo independiente obtenidos.

La presencia de los LDHs como matrices produce una modificación en el perfil de las curvas de disolución. La liberación del principio activo tiene lugar de forma más lenta y gradual en las muestras LDH-fármaco. Esto se refleja en un aumento estadísticamente significativo ($p < 0.05$) de los valores de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD y en una disminución significativa ($p < 0.05$) de los valores del ABC y de la EF, respecto al fármaco puro.

Como se puede observar la presencia de hidrotalcitas como aditivo no produce cambios apreciables en el perfil de las curvas de disolución. En la muestra **MF + MgAlC** se produce una disminución en la velocidad de disolución estimada a través de los parámetros modelo independiente. El aumento detectado en los valores de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD y la disminución del valor del ABC y de la EF, indica una

menor velocidad de disolución y cantidad de fármaco disuelto de las formulaciones que contienen la mezcla física, respecto al fármaco puro, pero estas modificaciones no son estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Al comparar las curvas de disolución del fármaco, respecto a la mezcla física, mediante la determinación de los factores de diferencia y de similitud, se han obtenido los valores de 17.42 y 71.61, respectivamente, que nos indican que los perfiles de disolución son similares.

Los valores de $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD indican que en la muestra **MF + MgAlFeC** la velocidad de disolución estimada a través de estos parámetros es mayor que la del fármaco puro. Sin embargo, a pesar de que la disminución de los valores de estos parámetros es estadísticamente significativas ($p < 0.05$), este hecho no se traduce en una mayor cantidad de fármaco disuelto, ya que no se han hallado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en los valores de los parámetros modelo independiente ABC y EF. Esto concuerda con los valores hallados para el factor de diferencia y de similitud, obtenidos al comparar ambas curvas de disolución, que son 3.84 y 85.25, respectivamente.

Cuando se comparan los valores del parámetro $t_{50\%}$ con los de TMD para todas las muestras ensayadas se observa que, en el caso de las formulaciones que contienen el fármaco intercalado en la interlámina de los LDHs, no existen diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Sin embargo, en las formulaciones que contienen ácido mefenámico puro y la mezcla física, tanto con **MgAlC** como con **MgAlFeC**, las diferencias halladas entre los valores de estos parámetros si son significativas ($p < 0.05$). Estas diferencias son debidas a que el TMD se estima considerando el perfil completo de la curva de disolución mientras que el $t_{50\%}$ es un valor que se calcula a partir de un solo punto del perfil de disolución.

III.6.1.1.2 *Influencia de la composición de las láminas*

Se ha estudiado el efecto de la sustitución de parte del aluminio de las láminas por hierro en la cinética de disolución del ácido mefenámico aplicando un ANOVA a los parámetros modelo independiente.

La disolución del ácido mefenámico en la muestra **IMgAlFeMF** se produce de forma más lenta que en la muestra **IMgAlMF**, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los valores de los parámetros modelo independiente. Los

valores de $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD aumentan un 103, 93 y 56%, respectivamente, y los valores de los parámetros ABC y EF disminuyen un 23 y 15%, respectivamente. La presencia del hierro en la matriz también produce una disminución de la cantidad de fármaco disuelta ya que no se consigue una disolución total del fármaco presente en la matriz.

En las muestras obtenidas por mezcla física la presencia de hierro no modifica de forma estadísticamente significativa los parámetros modelo independiente; la determinación de los factores de diferencia y similitud proporciona los valores de 8.75 y 72.78, respectivamente, indicando la similitud existente entre ambas curvas.

III.6.1.2 Análisis modelo dependiente

Los datos medios de las curvas de disolución “in vitro” se han ajustado a los modelos cinéticos recogidos en el Apartado II.2.13 con objeto de optimizar los parámetros que caracterizan cada modelo y seleccionar, según criterios estadísticos, el que mejor defina la evolución de dichos datos.

En las Tablas III.26 y III.27 se recogen los valores de los parámetros que definen cada modelo, así como los criterios estadísticos que evalúan la bondad del ajuste (AIC y SS).

La ecuación de Weibull es la que proporciona un mejor ajuste para todas las series de datos experimentales aunque, en ocasiones, se ha tenido que discriminar entre varios modelos. Así, por ejemplo, para las curvas de disolución del ácido mefenámico puro y de la mezcla física, tanto con **MgAIC** como con **MgAIFeC**, no se encontraron diferencias apreciables entre el ajuste conseguido con los modelos de Hixson-Crowell, orden uno y Weibull, ya que se obtienen valores de los parámetros AIC y SS bastante similares. El modelo seleccionado para describir la disolución del ácido mefenámico en ambos casos ha sido el modelo de Weibull ya que el modelo de Hixson-Crowell y el de orden uno realizan estimaciones de los valores del parámetro Q_{∞} más alejados de los reales.

Tabla III.26 Valores medios de los parámetros modelo dependiente para el ácido mefenámico obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de disolución

<u>Muestra</u>	<u>ORDEN CERO</u>	<u>ORDEN UNO</u>	<u>HIGUCHI</u>	<u>HIXSON-CROWELL</u>		<u>WEIBULL</u>		
	K(mg/h)	Q_∞ (mg)	K_d(mg·h^{-1/2})	Q_∞ (mg)	K(mg^{-1/3}h⁻¹)	Q_∞ (mg)	t_d(h)	β
MF	1025.23	336.49	276.48	365.71	10.62	256.71	0.11	2.04
MF + MgAlC	800.00	305.88	267.15	263.56	15.25	246.48	0.10	1.95
IMgAlMF	62.87	232.89	120.88	221.94	1.77	236.53	1.04	0.94
MF + MgAlFeC	759.18	272.37	238.63	257.95	16.34	246.16	0.10	2.51
IMgAlFeMF	52.34	252.92	95.67	248.14	0.72	228.51	2.03	1.14

Tabla III.27 Valores medios de AIC y SS para el ácido mefenámico obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de disolución

Muestra	<u>ORDEN CERO</u>		<u>ORDEN UNO</u>		<u>HIGUCHI</u>		<u>HIXSON-CROWELL</u>		<u>WEIBULL</u>	
	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS
MF	79.73	79.80	71.99	72.16	150.82	151.38	60.36	60.25	56.63	58.33
MF + MgAIC	83.75	83.83	70.78	70.83	150.02	150.59	68.79	68.95	51.62	53.31
IMgAIMF	174.97	175.74	77.06	78.60	141.61	142.39	111.43	112.97	59.75	62.07
MF + MgAlFeC	89.19	89.27	73.99	74.15	153.76	154.33	71.79	71.95	59.05	60.75
IMgAlFeMF	157.78	158.61	95.55	97.21	150.42	151.26	113.81	115.47	67.13	69.63

Para las curvas de disolución del ácido mefenámico intercalado en la interlámina de los LDHs se obtiene un buen ajuste tanto con el modelo de orden uno como con el de Weibull, que se refleja en valores similares para el parámetro AIC y en una estimación del parámetro Q_{∞} muy próxima al valor real. El valor del parámetro β , próximo a la unidad, nos indica que la cinética aparente que sigue el proceso es de primer orden.

Los valores del tiempo de disolución (t_d), calculados utilizando la ecuación de Weibull, evolucionan en las distintas formulaciones de forma similar a los valores del parámetro TMD, calculado por métodos modelo independiente. Los valores de Q_{∞} , también son similares al valor real de este parámetro, lo que pone de manifiesto la buena capacidad predictiva de este modelo en las condiciones ensayadas.

III.6.1.2.1 *Influencia de la presencia de los LDHs*

Los valores de t_d indican que la presencia de los LDHs como aditivo, produce un ligero aumento de la velocidad de disolución, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas ($p > 0.05$), lo que concuerda con los valores de los parámetros $t_{50\%}$ y TMD obtenidos en el análisis modelo independiente.

Cuando los LDHs, tanto de MgAl como de MgAlFe, actúan como matrices se produce una modificación significativa ($p < 0.05$) del perfil de disolución, como puede observarse en el cambio de los valores del parámetro t_d y Q_{∞} . También se modifica el valor del parámetro β , que toma valores próximos a uno, tanto para la muestra **IMgAlMF** como para la muestra **IMgAlFeMF**.

Los valores de la constante aparente de velocidad, K , estimados a partir de la ecuación de orden uno indican una menor velocidad en las muestras con fármaco intercalado, tanto respecto a la mezcla física como al fármaco puro, coincidiendo con lo ya indicado por el TMD y el t_d .

III.6.1.2.2 *Influencia de la composición de las láminas*

En las formulaciones que contienen LDHs como aditivo, la presencia de hierro no produce diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en los valores de los parámetros t_d y Q_{∞} , pero si en el parámetro β , para el que se obtienen los valores 1.95 y 2.51 para las formulaciones **IMgAlMF** e **IMgAlFeMF**, respectivamente

Cuando se comparan los valores de los parámetros obtenidos para las muestras **IMgAIMF** e **IMgAlFeMF** se observa que la sustitución de aluminio por hierro produce un aumento del t_d y una disminución de Q_{∞} , lo que indica que disminuye la velocidad y la cantidad de fármaco disuelto con la presencia de hierro.

III.6.2 ANÁLISIS DE LOS RESIDUOS TRAS LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN

Los cambios observados en la velocidad de liberación de las muestras con fármaco intercalado son probablemente debidos a que, de forma análoga a lo observado en los estudios de solubilidad, se produce un intercambio entre el anión del fármaco y los aniones de la disolución tampón utilizada, proceso observado en el estudio de liberación de otros AINEs intercalados en matrices tipo hidrotalcita [24,37,54]. Para comprobarlo, se han registrado los difractogramas de rayos X de los residuos sólidos tras el ensayo de disolución de las muestras **IMgAIMF** e **IMgAlFeMF**, Fig. III.42.

En el difractograma del residuo de la muestra **IMgAIMF**, Fig. III.42a, se registran máximos de difracción a 37.5, 26.2, 19.2 y 13.0 Å. Los picos a 37.5 y 19.2 Å son debidos a la difracción por los planos d_{003} y d_{006} de la fase LDH-lauril sulfato, en la que las moléculas del anión se encuentran interpenetradas formando biláminas [55,56] y los picos que se registran a 26.25 y 13.0 Å se deben a la difracción por los mismos planos de una fase en la que las moléculas de lauril sulfato forman una monocapa perpendicular entre las láminas de LDH [55,57]. No se registran, en ningún caso, máximos debidos a fármaco puro, como era de esperar ya que se trabaja en condiciones "sink".

Una vez finalizado el proceso de liberación con la muestra **IMgAlFeMF** se observan en la disolución dos tipos de residuos: uno depositado en el fondo del recipiente y otro flotante en la disolución. El difractograma del residuo del fondo, Fig. III.42 b, es similar al obtenido para la muestra **IMgAIMF**, con máximos debidos a LDH-Lauril sulfato. En el difractograma del residuo flotante, Fig. III.42 c, se observa un máximo a 22.5 Å característico de la fase hidrotalcita con ácido mefenámico en la interlámina. Estos resultados están de acuerdo con la incompleta liberación del fármaco detectada en la muestras con hierro, como se observa en la curva de liberación, Fig. III.41. En las muestras sin hierro la liberación es prácticamente total, 93%, quedando, posiblemente, en suspensión algo de residuo con ácido mefenámico intercalado pero que no ha podido aislarse para identificarlo.

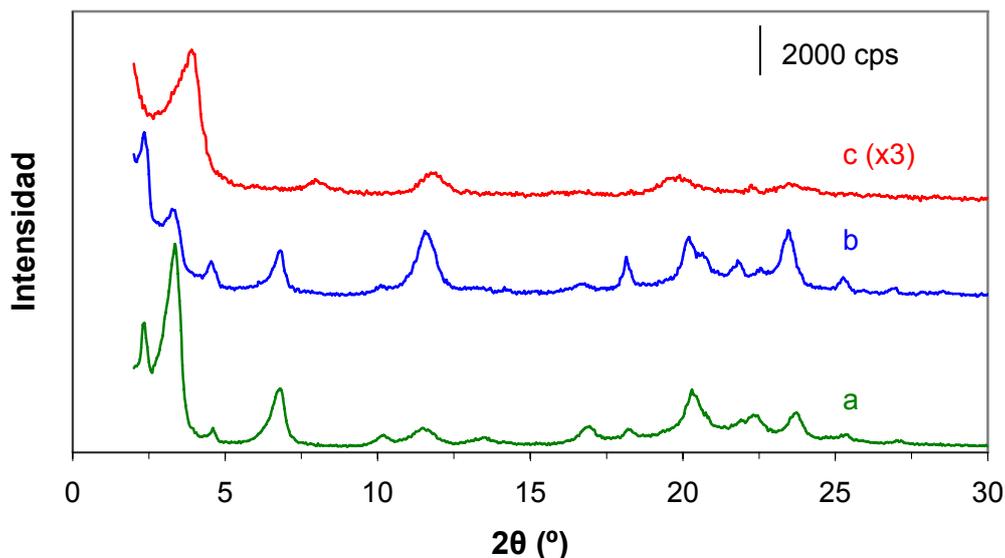


Fig. III.42 Difractogramas de rayos X de los residuos obtenidos tras el ensayo de disolución. (a) Residuo de **IMgAIMF** (b) Residuo sedimentado de **IMgAlFeMF** (c) Residuo flotante de **IMgAlFeMF**

III.6.3 CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE DIFUSIÓN

Para la caracterización cinética de los procesos de intercambio iónico del sistema LDH-Mefenámico se han aplicado los modelos de difusión intraparticular e interparticular descritos en el Apartado II.2.13 de esta Memoria. Las Figs. III.43 y III.44 muestran la aplicación de dichos modelos a la liberación del ácido mefenámico en las muestras **IMgAIMF** e **IMgAlFeMF**, respectivamente.

Los datos obtenidos para la muestra **IMgAIMF** se ajustan tanto a un modelo en el que la difusión interparticular es la etapa determinante de la velocidad, como al que considera que la difusión intraparticular es el paso determinante. Esta situación puede deberse al hecho de que la velocidad de ambos procesos repercute significativamente en la velocidad del proceso. Sin embargo, con la presencia de hierro en la matriz, muestra **IMgAlFeMF**, el modelo de difusión interparticular proporciona un mejor ajuste, posiblemente debido a que las partículas de la muestra **IMgAlFeMF** se encuentran más agregadas dificultando el proceso de difusión a través de la película de difusión.

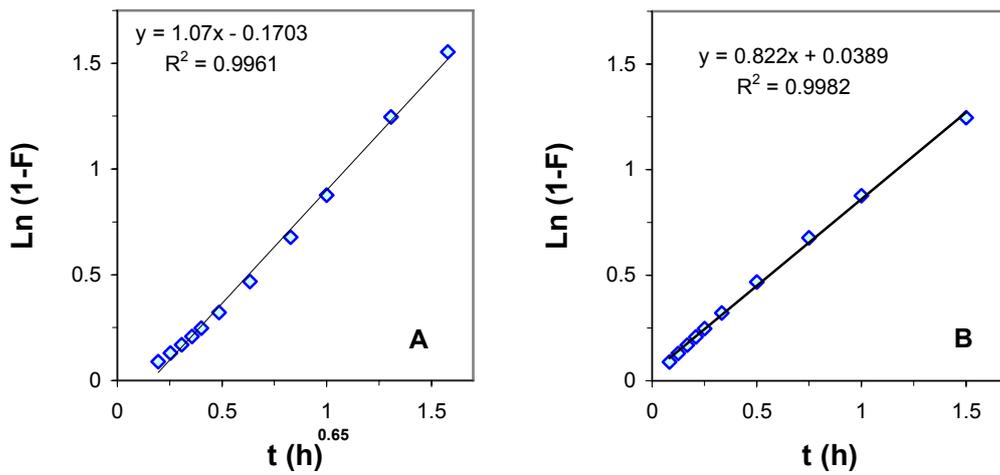


Fig. III.43 Tratamiento de los datos de disolución de la muestra IMgAIMF (A) Modelo intraparticular (B) Modelo interparticular

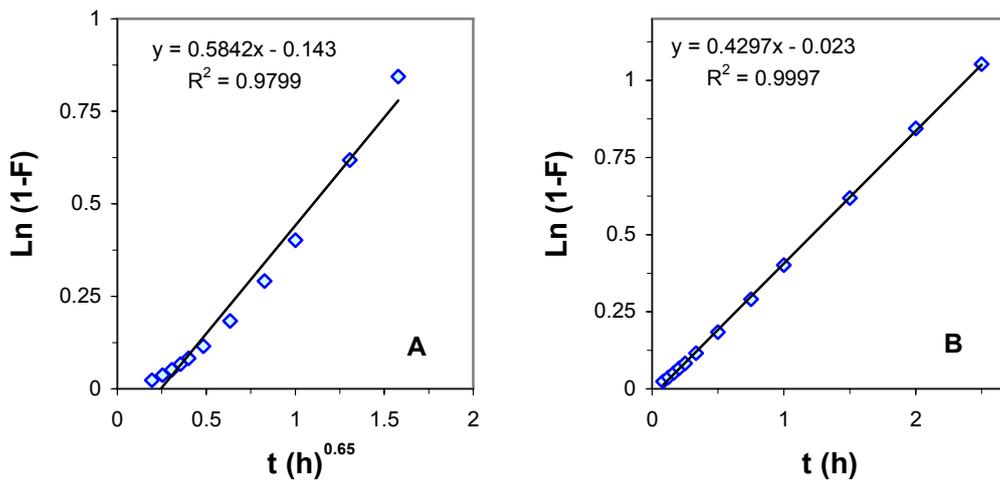


Fig. III.44 Tratamiento de los datos de disolución de la muestra IMgAlFeMF (A) Modelo intraparticular (B) Modelo interparticular

III.7 ENSAYO DE DISOLUCIÓN “IN VITRO” DEL SISTEMA LDH-MECLOFENÁMICO

Los estudios de disolución del ácido meclofenámico se han realizado en las condiciones descritas en el Apartado II.2.12 de esta Memoria. Las matrices utilizadas han sido hidrotalcitas de MgAl y de MgAlFe y, de forma similar al estudio realizado para el ácido mefenámico, se han utilizado las muestras preparadas por intercambio: **IMgAIMC** e **IMgAlFeMC**, comparando los resultados con los obtenidos para el fármaco puro y la mezcla física con hidrotalcita LDH-CO₃. Todos los ensayos se han realizado utilizando cápsulas de gelatina rígida.

En las Figs. III.45 y III.46 se ha representado gráficamente el porcentaje de fármaco liberado frente al tiempo para las muestras **IMgAIMC** e **IMgAlFeMC**, respectivamente. Se incluyen también las curvas de liberación del fármaco puro y de las correspondientes mezclas físicas.

Como se observa en las Figs. III.45 y III.46, excepto para la muestra **IMgAlFeMC** la cantidad de fármaco liberada es muy alta en todas las formulaciones ya que a los 45 minutos se ha liberado más del 75% del fármaco.

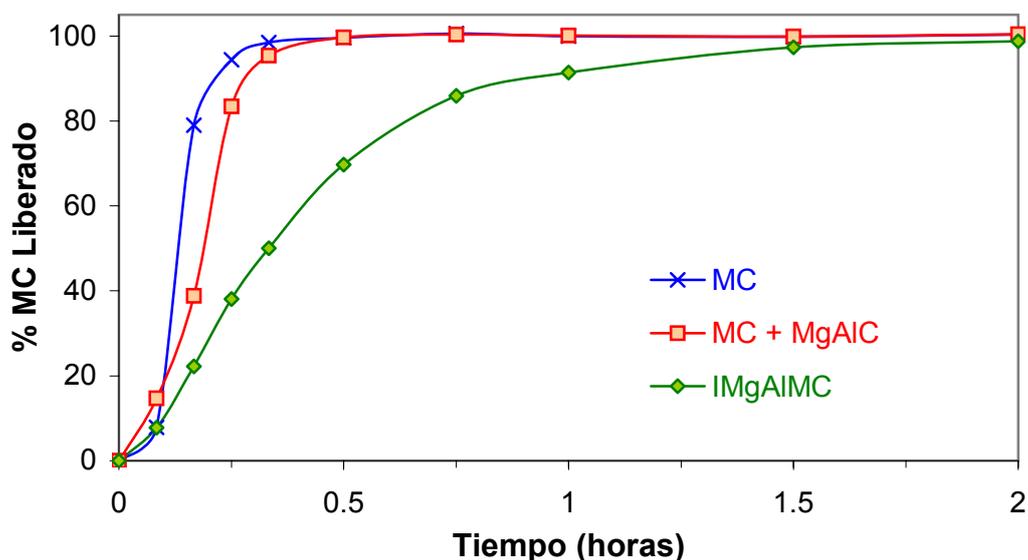


Fig. III.45 Curvas de liberación “in vitro” del ácido meclofenámico a partir de LDHs de MgAl

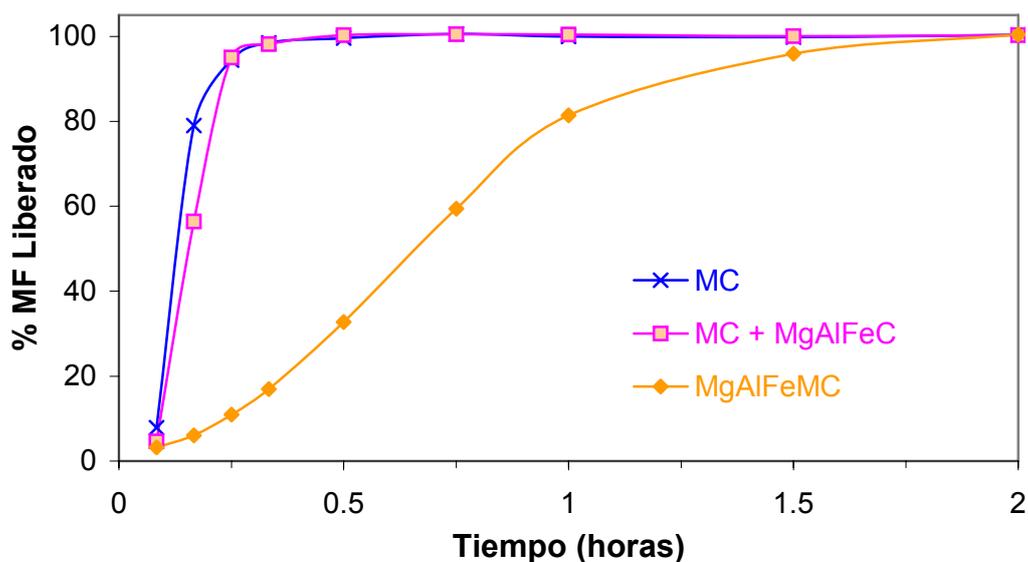


Fig. III.46 Curvas de liberación “in vitro” del ácido meclofenámico a partir de LDHs de MgAlFe

De forma similar a lo observado para el ácido mefenámico, la presencia de hidrotalcita como matriz influye en el perfil de las curvas de liberación del fármaco, encontrándose las correspondientes a las muestras **IMgAIMC** e **IMgAlFeMC** por debajo de las de las mezclas físicas y el ácido meclofenámico puro. A los 20 minutos del ensayo prácticamente se ha disuelto el 100% del meclofenámico en el fármaco puro y en la mezcla física, tanto del sistema MgAl como MgAlFe; sin embargo, a este mismo tiempo tan solo se ha disuelto el 50 y el 16% del meclofenámico intercalado en las hidrotalcitas de MgAl y MgAlFe, respectivamente. Esto indica una disminución de la velocidad aparente de disolución del fármaco debido a la utilización de los hidróxidos dobles laminares como matrices, respecto al fármaco puro, siendo esta disminución mayor en la muestra **IMgAlFeMC**. También se observa que las curvas de las formulaciones con la mezcla física de fármaco e hidrotalcita de MgAl o de MgAlFe se encuentran muy próximas a las del fármaco puro, indicando que presentan perfiles de disolución similares.

La presencia de hierro en la matriz produce una disminución de la velocidad de disolución del fármaco. Así, a los 30 minutos del ensayo tan solo se ha disuelto el 30% del ácido meclofenámico intercalado en la muestra **IMgAlFeMC**, mientras que, en la muestra **IMgAIMC** a este tiempo se ha disuelto el 70%. Con la sustitución parcial de hierro en las formulaciones que contienen la mezcla física se produce una ligera

disminución de la velocidad de disolución, aunque ambas curvas parecen presentar perfiles muy similares.

III.7.1 ANÁLISIS CINÉTICO

Se ha analizado la influencia de la presencia de la hidrotalcita como aditivo o como matriz en las características de liberación “in vitro” del ácido meclofenámico, así como la sustitución parcial del aluminio de las láminas por hierro

III.7.1.1 Análisis modelo independiente

En la Tabla III.28 se recogen los valores medios y la desviación estándar de los parámetros modelo independiente ($t_{50\%}$, $t_{85\%}$, ABC, TMD y EF) para las formulaciones ensayadas.

Tabla III.28 Valores medios y desviación estándar de los parámetros modelo independiente para los estudios de disolución el ácido meclofenámico

Muestra	$t_{50\%}$ (h)	$t_{85\%}$ (h)	ABC (mg·h)	TMD (h)	EF (%)
MC	0.13±0.01	0.18±0.01	185.80±0.08	0.12±0.01	92.57±0.23
MC + MgAlC	0.19±0.01	0.25±0.01	181.87±0.78	0.16±0.01	90.89±0.27
IMgAlMC	0.27±0.02	0.83±0.02	154.98±1.35	0.43±0.2	78.58±0.99
MC + IMgAlFeC	0.16±0.01	0.22±0.02	184.04±2.43	0.18±0.04	91.90±1.21
IMgAlFeMC	0.66±0.02	1.18±0.02	129.04±4.48	0.72±0.04	65.87±4.15

III.7.1.1.1 *Influencia de la presencia de los LDHs*

Se ha estudiado la influencia de la presencia de la hidrotalcita como aditivo o como matriz en el perfil de liberación “in vitro” del ácido meclofenámico aplicando un ANOVA a los parámetro modelo independiente.

Como se puede observar en las Figs. III.45 y III.46, la presencia de los LDHs como aditivos y como matrices produce una modificación en el perfil de las curvas de disolución pero no afecta a la cantidad de fármaco disuelto, ya que en todos los casos se libera toda la cantidad de fármaco ensayada.

La liberación del principio activo es mucho más lenta y gradual cuando el fármaco está intercalado en el espacio interlaminar. La comparación de los valores incluidos en la Tabla III.28 indica que se produce un aumento estadísticamente significativo ($p < 0.05$) de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD y una disminución, también significativa ($p < 0.05$), de los valores del ABC y de la EF, que ponen de manifiesto una disminución de la velocidad del proceso de disolución.

Cuando se comparan los valores de los parámetros obtenidos para el fármaco puro con los de las formulaciones que contienen la mezcla física se observa un aumento en los valores del $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD y una disminución del valor del ABC, que refleja una disminución, aunque no significativa ($p > 0.05$), de la velocidad de disolución estimada a través de estos parámetros. Se han determinado los factores de diferencia y de similitud, obteniéndose los valores de 3.46 y 56.19, respectivamente, para la mezcla física con **MgAIC** y 3.62 y 55.75, respectivamente, para la mezcla física con **MgAlFeC**. Estos valores concuerdan con los resultados del análisis de la varianza para los parámetros modelo independiente, que confirman que entre las curvas de disolución del fármaco puro y de la mezcla física apenas existen diferencias.

Como se puede observar, los valores de los parámetros $t_{50\%}$ evolucionan de forma similar a los obtenidos para el TMD. El análisis de los valores del TMD y del $t_{50\%}$ demostró que en las formulaciones que contienen ácido meclofenámico puro y la mezcla física, tanto con **MgAIC** como con **MgAlFeC**, las diferencias halladas entre los valores de estos parámetros no son significativas ($p > 0.05$). Sin embargo, en las formulaciones que contienen el fármaco intercalado en la interlámina de los LDHs las diferencias entre ambos parámetros sí son estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Esto puede ser debido, como se ha dicho anteriormente, a que el TMD se estima considerando el perfil completo de la curva de disolución, mientras que, el $t_{50\%}$ es un valor que se calcula a partir de un solo punto del perfil de disolución.

III.7.1.1.2 Influencia de la composición de las láminas

La comparación de los valores de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$, ABC y EF para las mezclas físicas **MC + MgAIC** y **MC + MgAlFeC** indica que la presencia de hierro aumenta la velocidad de disolución. Estos resultados, sin embargo, no coinciden con los obtenidos para el TMD.

La disminución de los valores de los parámetros $t_{50\%}$ y $t_{85\%}$ y el aumento del ABC y EF indican que se produce un aumento de la velocidad de disolución y de la cantidad de fármaco disuelta con la presencia de hierro en las formulaciones con mezcla física. Este resultado parece contradecirse con el hecho de que las muestras con hierro presentan el mayor valor del parámetro TMD. Sin embargo, el análisis estadístico indica que no existen diferencias en la modificación de los parámetros modelo independiente ($p > 0.05$). El análisis del perfil de disolución mediante los factores de diferencia y similitud, ha proporcionado los valores de 5.92 y 55.12, respectivamente, y, al igual que el análisis estadístico, concuerda con lo ya indicado por el perfil de las curvas de disolución, y confirma que la presencia de hierro en las mezclas físicas no modifica las características de disolución del ácido meclofenámico.

En las muestras con el fármaco intercalado la presencia de hierro produce una disminución de la velocidad aparente de disolución. Así, mientras que a los 15 min se ha disuelto el 50% del fármaco que contiene la muestra **IMgAIMC**, a este mismo tiempo tan solo se ha disuelto el 15% del ácido meclofenámico de la muestra **IMgAlFeMC**. La comparación de los parámetros para ambas muestras indica que se produce un aumento de 145, 42 y 67% de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD, respectivamente, y una disminución del 17% del ABC cuando está presente el hierro en la matriz. Las modificaciones de los valores de estos parámetros son estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Al contrario de lo observado en el sistema con ácido mefenámico, la presencia de hierro no influye en la cantidad de fármaco disuelto, ya que en todas las formulaciones utilizadas al final del ensayo se ha liberado el 100% de fármaco.

III.7.1.2 Análisis modelo dependiente

Los valores de los parámetros que definen cada modelo y los criterios estadísticos que evalúan la bondad del ajuste (AIC y SS) se encuentran recogidos en las Tablas III.29 y III.30, respectivamente.

Los menores valores de AIC y SS se obtienen, en todas las formulaciones, con el modelo de Weibull. El ajuste a otros modelos da lugar a valores muy elevados de AIC y SS.

Los valores del tiempo de disolución (t_d), calculados utilizando la ecuación de Weibull, evolucionan en las distintas formulaciones de forma similar a los valores del parámetro $t_{50\%}$. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los valores de estos parámetros en las formulaciones estudiadas. La proximidad del valor del parámetro Q_∞ , obtenido con la ecuación de Weibull, al valor real confirma la buena capacidad predictiva de este modelo.

III.7.1.2.1 *Influencia de la presencia de los LDHs*

La presencia de hidrotalcita no modifica los valores de Q_∞ de forma significativa pero, la velocidad de disolución, estimada a través del parámetro t_d , es significativamente inferior ($p < 0.05$) en las muestras con fármaco intercalado; estas diferencias no son significativas ($p > 0.05$) cuando se compara el fármaco y las mezclas físicas.

Los valores de la constante aparente de velocidad de disolución, K, calculados a partir de la ecuación de orden uno, que después del modelo de Weibull es con el que se obtienen los menores valores de AIC y SS, ponen de manifiesto que el proceso de disolución del ácido meclofenámico transcurre con menor velocidad en las muestras en las que el fármaco se encuentra intercalado, tanto respecto a la mezcla física como al fármaco puro, coincidiendo con lo ya indicado por el TMD y el t_d . Las diferencias en los valores de K son significativas ($p < 0.05$) cuando se comparan el fármaco puro con las muestras **IMgAIMC** e **IMgAlFeMC**, pero no ($p > 0.05$) al comparar con las formulaciones preparadas por mezcla física.

Tabla III.29 Valores medios de los parámetros modelo dependiente para el ácido meclofenámico obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de disolución

<u>Muestra</u>	<u>ORDEN CERO</u>	<u>ORDEN UNO</u>	<u>HIGUCHI</u>	<u>HIXSON-CROWELL</u>		<u>WEIBULL</u>	
	K(mg/h)	Q _∞ (mg) K (h ⁻¹)	K _d (mg·h ^{-1/2})	Q _∞ (mg)	K(mg ^{-1/3} h ⁻¹)	Q _∞ (mg)	t _d (h) β
MC	78.08	103.42 6.25	100.26	111.54	3.73	99.02	0.15 4.15
MC + MgAlC	76.87	104.05 4.62	97.06	109.14	3.64	100.05	0.21 2.58
IMgAlMC	68.18	104.02 1.96	80.84	97.85	2.86	97.49	0.43 1.35
MC + IMgAlFeC	77.71	104.27 5.24	98.92	110.94	3.68	99.72	0.17 3.61
IMgAlFeMC	60.04	165.05 0.53	65.94	126.19	1.16	100.09	0.78 1.94

Tabla III.30 Valores medios de AIC y SS para el ácido meclufenámico obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de disolución

<u>Muestra</u>	<u>ORDEN CERO</u>		<u>ORDEN UNO</u>		<u>HIGUCHI</u>		<u>HIXSON-CROWELL</u>		<u>WEIBULL</u>	
	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS
MC	92.98	93.16	70.22	70.61	83.69	83.89	82.20	82.59	35.75	36.34
MC + MgAIC	90.64	90.84	66.54	66.94	80.15	80.35	76.29	76.69	43.55	44.14
IMgAIMC	79.80	80.00	50.26	50.65	65.03	65.23	44.60	45.00	30.23	30.82
MC + MgAlFeC	92.07	92.27	70.51	70.91	82.60	82.80	80.13	80.52	27.63	28.22
IMgAlFeMC	65.30	65.50	61.39	61.80	71.77	71.97	60.77	61.16	28.44	29.04

III.7.1.2.2 Influencia de la composición de las láminas

De forma análoga a lo que ocurre al comparar los parámetros modelo independiente, las diferencias observadas entre los valores de t_d y K para las muestras con o sin hierro sólo son significativas ($p < 0.05$) para las muestras con fármaco intercalado.

III.7.2 ANÁLISIS DE LOS RESIDUOS TRAS LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN

Las diferencias observadas en el proceso de disolución para las muestras que contienen el fármaco intercalado se deben al mayor o menor intercambio que se produce con los aniones presentes en el medio de disolución. Para confirmar este mecanismo se registraron los difractogramas de rayos X de los residuos sólidos obtenidos tras finalizar el proceso de disolución, Fig. III.47. Los difractogramas son característicos de una fase laminar tipo hidrotalcita con fosfato intercalado, con máximos a ~ 10.5 y 5.3 Å. Además, se observa un pico menos intenso a ~ 7.6 Å debido a la presencia de LDH- CO_3 , que se forma, probablemente, debido a la presencia de CO_2 en el agua utilizada para preparar las disoluciones. No se observan las líneas de difracción debidas a hidrotalcita con fármaco intercalado ya que, como se ha observado anteriormente en las Figs. III.45 y III.46, el fármaco se libera completamente.

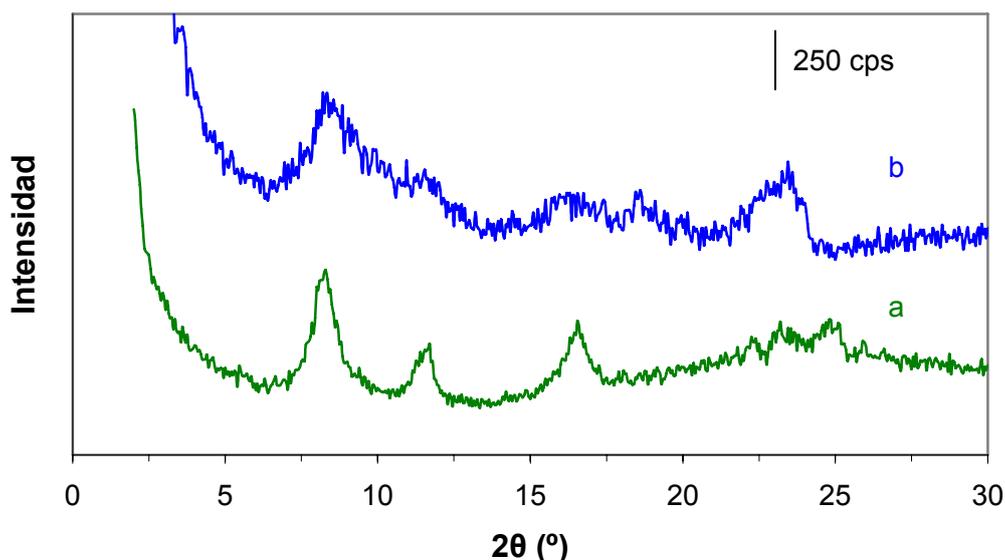
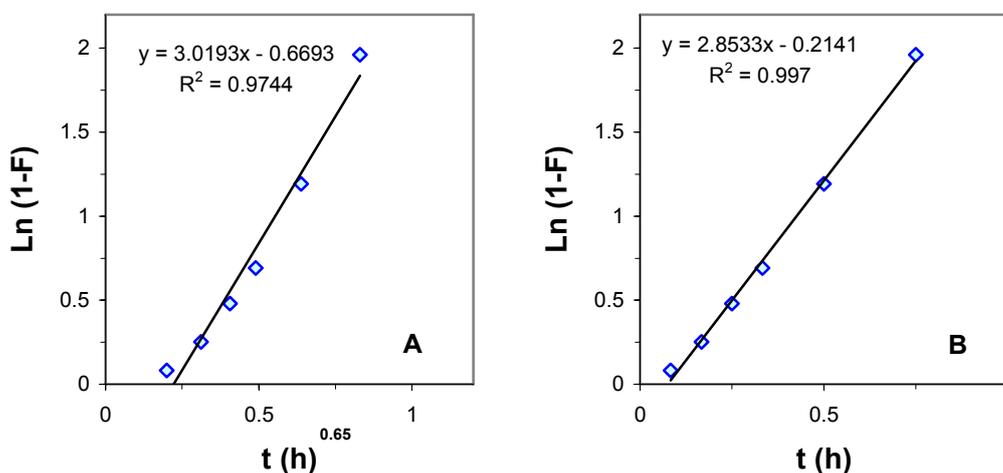


Fig. III.47 Difractogramas de rayos X de los residuos obtenidos tras el ensayo de disolución. (a) Residuo de IMgAIMC y (b) Residuo de IMgAIFeMC

Al igual que en el ensayo de disolución del ácido mefenámico se observa una disminución gradual de la velocidad de disolución en función del tiempo en las muestras LDH-Fármaco. Esta disminución se ha observado también en estudios de disolución de otros antiinflamatorios [24,37,54] y se ha relacionado con la semirrigidez de los materiales tipo hidrotalcita, en los que el fármaco es intercambiado por los aniones fosfato del medio, más pequeños, que producen una disminución del espaciado interlaminar. Este proceso de intercambio se produce inicialmente en la parte externa, lo que da lugar a una fase con distancia interlaminar pequeña, que dificulta el proceso de intercambio y disminuye la velocidad de disolución del fármaco [58].

III.7.3 CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE DIFUSIÓN

Los datos medios obtenidos a partir del ensayo de disolución se han ajustado a los modelos de difusión inter e intraparticular descritos en la Apartado II.2.13 de esta Memoria. En las Fig. III.48 y III.49 se recoge la aplicación de estos modelos a la liberación del ácido meclofenámico a partir de las muestras **IMgAIMC** e **IMgAlFeMC**, respectivamente.



**Fig. III.48 Tratamiento de los datos de disolución de la muestra IMgAIMC
(A) Modelo intraparticular (B) Modelo interparticular**

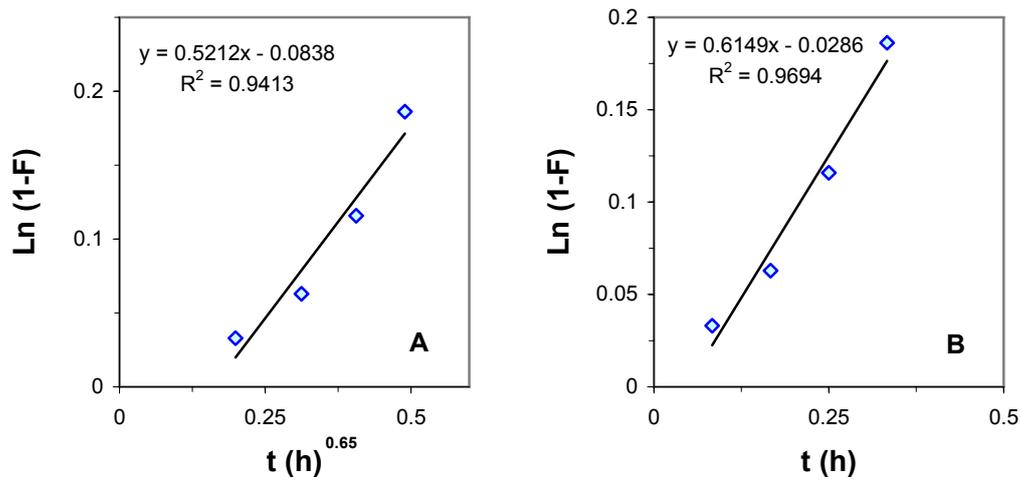


Fig. III.49 Tratamiento de los datos de disolución de la muestra IMgAlFeMC (A) Modelo intraparticular (B) Modelo interparticular

Al igual que para los LDHs con ácido mefenámico, los datos obtenidos para la muestra **IMgAIMC** se ajustan a ambos modelos de difusión, mientras que los datos de la muestra **IMgAlFeMC** se ajustan únicamente al modelo de difusión interparticular.

III.8 ENSAYO DE DISOLUCIÓN “IN VITRO” DEL SISTEMA LDH-NAPROXENO

Al igual que para los otros AINEs ensayados, se ha estudiado la influencia de los LDHs en el perfil de disolución del naproxeno. Los experimentos se han llevado a cabo en las condiciones descritas en el Apartado II.2.12 de esta Memoria utilizando las muestras **CMgAlNX**, **IMgAlFeNX**, las mezclas físicas **NX + MgAlC** y **NX + MgAlFeC**, y el naproxeno puro. En las Figs. III.50 y III.51 se recoge el porcentaje de fármaco liberado frente al tiempo para las formulaciones ensayadas.

La curva correspondiente al naproxeno puro se sitúa por encima de las curvas de las demás muestras, lo que indica que la velocidad de disolución es máxima para el fármaco puro. La proximidad de las curvas de las formulaciones con naproxeno puro y las mezclas físicas con **MgAlC** o **MgAlFeC** indica que el perfil de disolución de ambas es bastante similar. En las muestras en las que el naproxeno se encuentra intercalado, tanto en hidrotalcitas de MgAl como de MgAlFe, se produce una disminución de la velocidad de disolución ya que la curva de disolución correspondiente a estas formulaciones se sitúa por debajo de las obtenidas para las mezclas físicas o para el naproxeno.

Análogamente a lo observado con otros AINEs, la presencia de hierro también influye en las características de disolución del naproxeno, especialmente en las formulaciones en las que el fármaco se encuentra intercalado. Así, por ejemplo, mientras que a los 20 minutos del ensayo ya se ha disuelto el 75% del naproxeno intercalado en la hidrotalcita de MgAl, en la muestra **IMgAlFeNX** tan solo se ha disuelto el 37%.

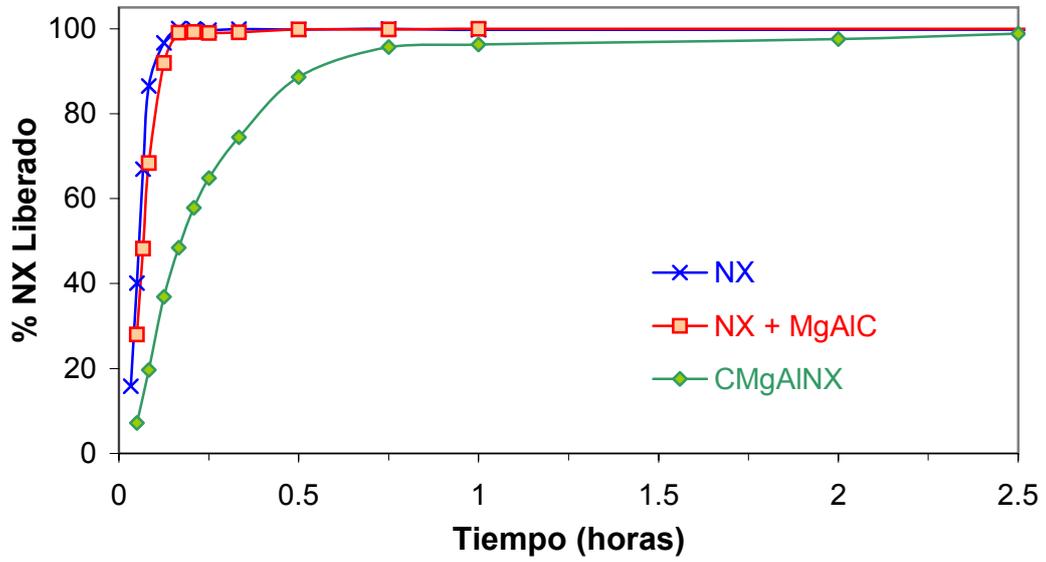


Fig. III.50 Curvas de liberación “in vitro” del naproxeno a partir de LDHs de MgAl

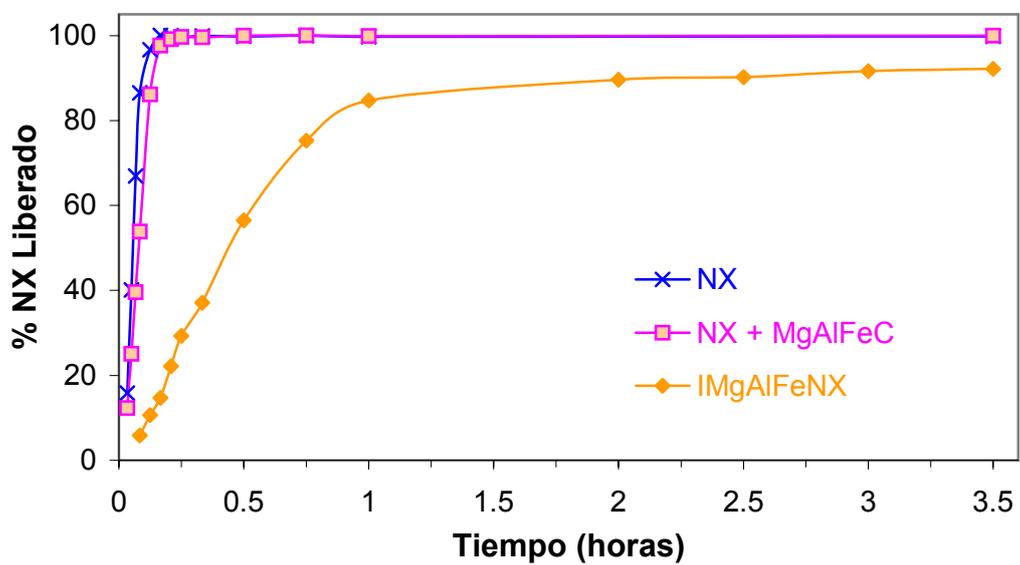


Fig. III.51 Curvas de liberación “in vitro” del naproxeno a partir de LDHs de MgAlFe

III.8.1 ANALISIS CINÉTICO

Al igual que en los otros sistemas se ha analizado la influencia de los LDHs así como la sustitución de parte del contenido de aluminio de las láminas por hierro en la liberación “in vitro” del naproxeno.

III.8.1.1 Análisis modelo independiente

Los valores medios de los parámetros modelo independiente (ABC, TMD, $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y EF) junto con la desviación estándar para las formulaciones ensayadas están recogidos en la Tabla III.31.

Tabla III.31 Valores medios y desviación estándar de los parámetros modelo independiente para los estudios de disolución del naproxeno

Muestra	$t_{50\%}$ (h)	$t_{85\%}$ (h)	ABC (mg·h)	TMD (h)	EF (%)
NX	0.05±0.01	0.08±0.01	858.81±20.01	0.08±0.01	98.15±2.29
NX + MgAlC	0.07±0.01	0.11±0.01	856.54±15.55	0.09±0.01	97.89±1.77
CMgAlNX	0.18±0.02	0.44±0.04	800.83±18.51	0.30±0.07	91.52±2.11
NX + MgAlFeC	0.08±0.01	0.12±0.01	854.02±20.94	0.10±0.01	97.89±1.77
IMgAlFeNX	0.44±0.05	1.01±0.14	683.84±16.96	0.76±0.07	78.15±1.94

III.8.1.1.1 *Influencia de la presencia de los LDHs*

Se ha aplicado un ANOVA a los valores de los parámetros modelo independiente obtenidos a partir del perfil de disolución de las formulaciones ensayadas. Tal y como se intuía a partir de las curvas de disolución, la formulación que contiene naproxeno puro se disuelve más rápidamente que las que contienen LDHs, ya que se obtienen los máximos valores de los parámetros ABC y EF y los mínimos para los parámetros TMD, $t_{50\%}$ y $t_{85\%}$.

La presencia de los LDHs como aditivos da lugar a un aumento de los valores de los parámetros TMD, $t_{50\%}$ y $t_{85\%}$ y una disminución de los valores de los parámetros ABC y

EF. El aumento de los valores de $t_{50\%}$ y $t_{85\%}$ es estadísticamente significativo ($p < 0.05$), pero las diferencias encontradas para el TMD, ABC y EF, no son significativas ($p > 0.05$), debido, posiblemente, al distinto método utilizado en el cálculo de los parámetros TMD, $t_{50\%}$ y $t_{85\%}$. Esto concuerda con los valores hallados para los factores de diferencia y de similitud obtenidos al comparar las curvas de disolución del fármaco con las de la mezcla física, cuyos valores han sido 7.76 y 53.57, respectivamente, para hidrotalcitas de MgAl, y 10.41 y 61.91, respectivamente, para hidrotalcitas de MgAlFe.

La liberación del principio activo tiene lugar de forma más lenta y gradual en las muestras en las que los LDHs se utilizan como matrices. Esto se refleja en un aumento estadísticamente significativo ($p < 0.05$) de los valores de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD y en la disminución significativa ($p < 0.05$) de los valores del ABC y de la EF.

Los valores de los parámetros $t_{50\%}$ y TMD evolucionan de forma similar en todos los casos estudiados, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los valores hallados para el $t_{50\%}$ y el TMD ($p < 0.05$) para todas las formulaciones ensayadas, excepto para la mezcla física **NX + MgAlFeC**

III.8.1.1.2 *Influencia de la composición de las láminas*

La presencia de hierro produce una disminución de la velocidad de disolución del naproxeno, especialmente en las formulaciones en las que el fármaco se encuentra intercalado.

En la mezcla físicas, la presencia de hierro modifica muy poco los valores de los parámetros modelo independiente, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) al comparar los obtenidos para la muestra **NX + MgAlC** con los de **NX + MgAlFeC**. Los valores obtenidos para los factores de diferencia y de similitud para estas mezclas son 10.97 y 57.9, respectivamente, que pone de manifiesto la similitud existente entre ambas curvas de disolución.

La liberación del naproxeno intercalado en LDHs de MgAlFe tiene lugar más lentamente que en el LDH de MgAl, la presencia de hierro hace que se produzca una disminución significativa ($p < 0.05$) de la velocidad de liberación, observada a partir de los valores de los parámetros modelo independiente. Se produce un aumento del 144, 129 y 153% para los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD, respectivamente, y una disminución

del 15% para el ABC y la EF, que reflejan la disminución de la cantidad de fármaco disuelto y de la velocidad de disolución.

También, de forma análoga a lo que ocurre para el ácido mefenámico, la liberación del naproxeno no es total en las muestras que contienen hierro, solamente se produce la liberación del 92% del fármaco.

III.8.1.2 Análisis modelo dependiente

En la Tabla III.32 están recogidos los valores de los parámetros que definen los modelos cinéticos utilizados, y en la Tabla III.33 los criterios estadísticos que evalúan la bondad del ajuste (AIC y SS).

Los menores valores de AIC y SS se obtienen para el modelo de Weibull y la ecuación de orden uno. Los valores del tiempo de disolución (t_d), calculados utilizando la ecuación de Weibull, evolucionan en las distintas condiciones experimentales de forma similar a los valores del parámetro equivalente, TMD, calculado por métodos modelo independiente. Los valores de Q_∞ calculados con este modelo también son similares al valor real de este parámetro, lo que pone de manifiesto la buena capacidad predictiva de este modelo en las condiciones ensayadas.

Tabla III.32 Valores medios de los parámetros modelo dependiente para el naproxeno obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de disolución

<u>Muestra</u>	<u>ORDEN CERO</u>	<u>ORDEN UNO</u>	<u>HIGUCHI</u>	<u>HIXSON-CROWELL</u>	<u>WEIBULL</u>
	K(mg/h)	Q _∞ (mg) K (h ⁻¹)	K _d (mg·h ^{-1/2})	Q _∞ (mg) K(mg ^{-1/3} h ⁻¹)	Q _∞ (mg) t _d (h) β
NX	224.16	274.15 9.99	306.09	274.20 5.49	248.81 0.06 2.66
NX + MgAlC	222.45	264.97 9.99	299.04	312.12 5.36	248.61 0.08 2.31
CMgAlNX	100.00	249.67 3.88	150.00	273.03 2.93	245.24 0.24 1.28
NX + MgAlFeC	221.53	260.53 9.60	505.97	299.70 5.36	249.89 0.09 2.09
IMgAlFeNX	88.38	232.67 1.69	145.80	230.39 2.59	224.89 0.50 1.47

Tabla III.33 Valores medios de AIC y SS para el naproxeno obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de disolución

<u>Muestra</u>	<u>ORDEN CERO</u>		<u>ORDEN UNO</u>		<u>HIGUCHI</u>		<u>HIXSON-CROWELL</u>		<u>WEIBULL</u>	
	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS
NX	154.70	155.18	115.11	116.08	142.68	143.17	158.49	159.62	52.69	54.14
NX + MgAIC	153.16	153.64	107.65	108.62	140.37	140.85	143.05	144.02	51.81	53.27
CMgAINX	170.40	171.04	104.52	105.80	157.04	157.68	152.96	154.24	91.73	93.65
NX + MgAlFeC	164.83	165.40	119.34	120.47	76.08	76.16	152.83	153.96	55.55	57.25
IMgAlFeNX	144.87	145.43	105.05	106.18	127.12	127.69	110.61	111.73	57.84	59.53

III.8.1.2.1 *Influencia de la presencia de los LDHs*

La presencia de los LDHs tanto de MgAl como de MgAlFe como matrices produce una modificación significativa ($p < 0.05$) del perfil de disolución del naproxeno como puede verse en la disminución de los valores del parámetro t_d . También se modifica la forma gráfica de la ecuación estimada a través del parámetro β , que para las formulaciones que contienen el fármaco puro o la mezcla física toma valores superiores a dos y con la inclusión del fármaco en los LDHs pasa a tomar valores próximos a uno, tanto en las hidrotalcitas de MgAl como de MgAlFe.

El análisis estadístico de los valores del parámetro t_d revela que el aumento del mismo no es significativo ($p > 0.05$) cuando se comparan el fármaco puro y las mezclas físicas, en concordancia con el análisis modelo independiente de los parámetros TMD, ABC y EF.

Los valores de la constante aparente de velocidad de disolución, K , calculados con la ecuación de orden uno, indican una menor velocidad en el proceso de disolución del naproxeno en las muestras en las que el fármaco se encuentra intercalado, tanto respecto a la mezcla física como al fármaco puro, coincidiendo con lo ya indicado por el TMD y el t_d .

III.8.1.2.2 *Influencia de la composición de las láminas*

En las formulaciones que contienen los LDHs como aditivos, la presencia de hierro no se refleja en una modificación significativa ($p > 0.05$) de los valores del parámetro t_d . Cuando el naproxeno está intercalado el valor de t_d es mucho mayor en las muestras con hierro; también se ha encontrado para esta muestra el menor valor de la constante aparente de velocidad de disolución, estimado a partir de la ecuación de orden uno.

III.8.2 ANÁLISIS DE LOS RESIDUOS TRAS LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN

Los difractogramas de rayos X de los residuos obtenidos tras realizar el ensayo de disolución se incluyen en la Fig. III.52. Los difractogramas de ambos residuos son análogos, con máximos a 11.07 y 5.42 Å para el procedente de la muestra **CMgAlNX** (a) y 10.69 y 5.40 Å para el de la muestra **IMgAlFeNX** (b). Ambos son debidos a una

fase hidrotalcita con fosfato interlaminar. Además, se registra un pico poco intenso a 7.53 Å debido a la presencia de algo de LDH-carbonato.

Como se ha observado en la Fig. III.51 la liberación del naproxeno en la muestra **IMgAlFeNX** no es completa, quedando un 8% de fármaco retenido dentro de la matriz laminar. Esto da lugar a que, de forma análoga a lo que ocurre para el ácido mefenámico, quede un residuo flotante, que debido a su pequeña cantidad no ha podido ser identificado en este caso, pero que, posiblemente, esté formado por hidrotalcita con fármaco intercalado.

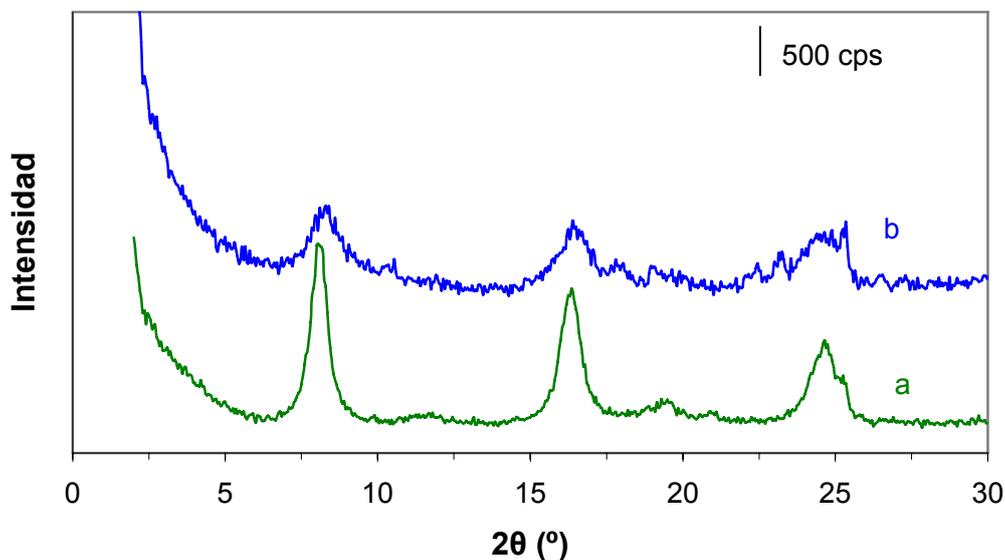


Fig. III.52 Difractograma de Rayos X de los residuos obtenidos tras el ensayo de disolución (a) Residuo de **CMgAlNX** y (b) Residuo de **IMgAlFeNX**

III.8.3 CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE DIFUSIÓN

Los datos medios obtenidos a partir del ensayo de disolución del naproxeno también se han ajustado a los modelos de difusión inter e intraparticular. En las Figs. III.53 y III.54 se recoge la aplicación de estos modelos a la liberación del naproxeno a partir de las muestras **CMgAlNX** e **IMgAlFeNX**, respectivamente.

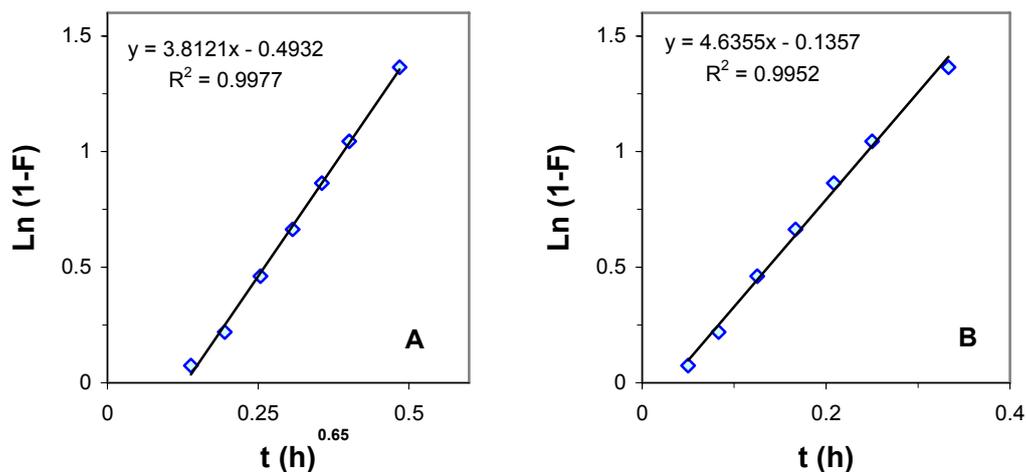


Fig. III.53 Tratamiento de los datos de disolución de la muestra CMgAlNX
(A) Modelo intraparticular (B) Modelo interparticular

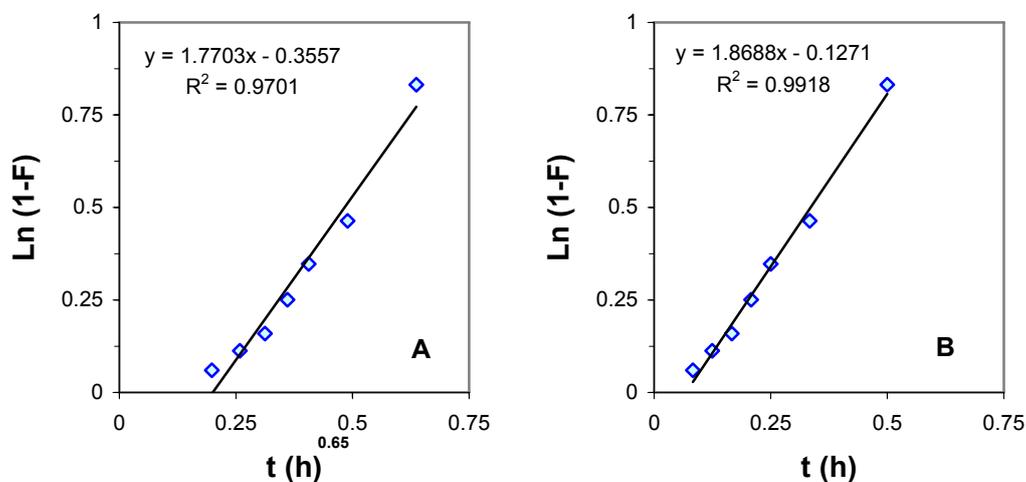


Fig. III.54 Tratamiento de los datos de disolución de la muestra IMgAlFeNX
(A) Modelo intraparticular (B) Modelo interparticular

Al igual que para los sistemas LDH-Mefenámico y LDH-Meclofenámico, los datos obtenidos para los LDHs de MgAl se ajustan a los dos modelos de difusión, intraparticular e interparticular, y los datos de los LDHs de MgAlFe al modelo de difusión interparticular.

III.9 ENSAYO DE DISOLUCIÓN “IN VITRO” DEL SISTEMA LDH-FENBUFEN

Los ensayos de disolución se han realizado de forma similar a la de los otros fármacos. Se han utilizado para ello las muestras **IMgAlFB** e **IMgAlFeFB** comparando los resultados con los obtenidos para el fármaco puro y las mezclas físicas, **FB + MgAlC** y **FB + MgAlFeC**. En las Figs. III.55 y III.56 se ha representado la cinética de disolución del fenbufen.

El perfil de las curvas de disolución es análogo al obtenido para las otras muestras, observándose que la velocidad de liberación es similar para el fármaco puro y la mezcla física y menor cuando el fármaco está intercalado en la matriz. La presencia de hierro, también en este caso, dificulta la liberación.

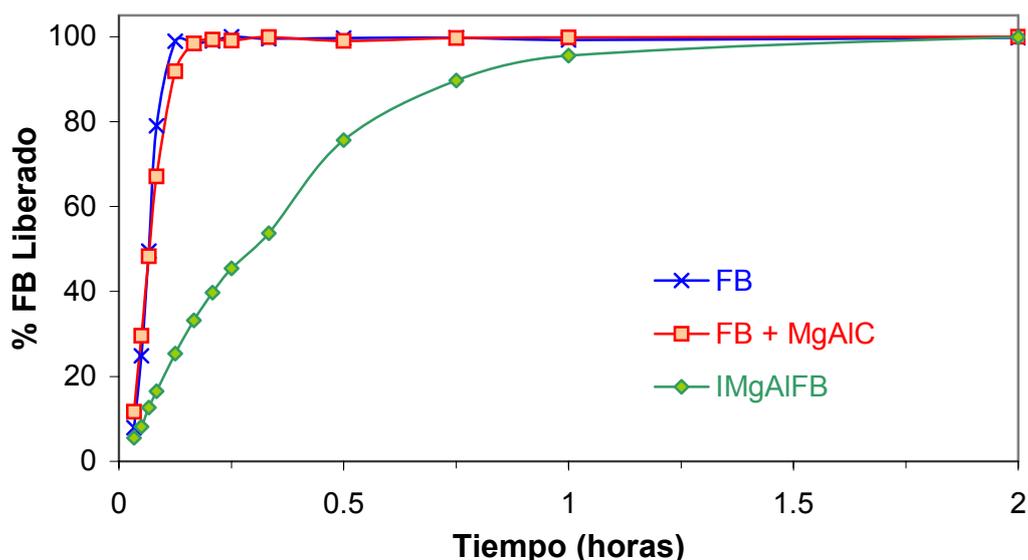


Fig. III.55 Curvas de liberación “in vitro” del fenbufen a partir de LDHs de MgAl

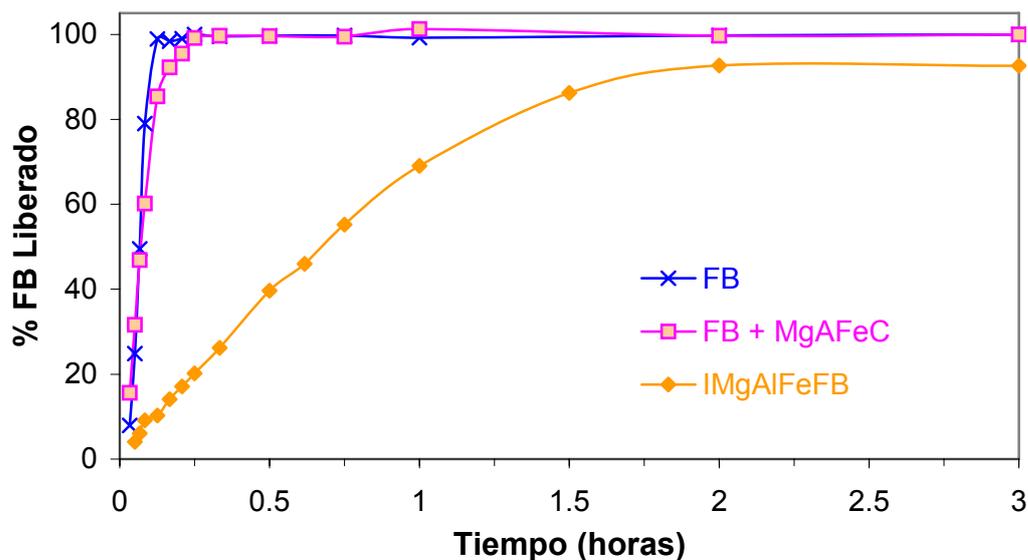


Fig. III.56 Curvas de liberación “in vitro” del fenbufen a partir de LDHs de MgAlFe

III.9.1 ANÁLISIS CINÉTICO

Las características de disolución expresada a través de los parámetros modelo dependiente e independiente se estudia a continuación.

III.9.1.1 Análisis modelo independiente

En la Tabla III.34 se recogen los valores medios y la desviación estándar de los parámetros modelo independiente (ABC, TMD, $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y EF) para las formulaciones ensayadas de fenbufen.

III.9.1.1.1 *Influencia de la presencia de los LDHs*

El análisis estadístico reveló que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos para el fenbufen puro y las correspondientes mezclas físicas ($p > 0.05$).

Cuando se comparan los valores de los parámetros para el fármaco puro e intercalado se observa que se produce un aumento del 285, 622, 330% para el $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD, respectivamente, y una disminución del 8 y del 9.6% del ABC y de la EF en el caso de

la muestra **IMgAlFB**, y para la muestra **IMgAlFeFB** el aumento es del 814, 1533 y 690% para el $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD, respectivamente, y la disminución es del 23 y del 17% del ABC y de la EF, respectivamente. El análisis estadístico reveló que la modificación de los valores de estos parámetro es significativa ($p < 0.05$).

Tabla III.34 Valores medios y desviación estándar de los parámetros modelo independiente para los estudios de disolución del fenbufen

Muestra	$t_{50\%}$ (h)	$t_{85\%}$ (h)	ABC (mg·h)	TMD (h)	EF(%)
FB	0.07±0.01	0.09±0.01	853.86±15.26	0.10±0.02	97.07±0.26
FB + MgAlC	0.07±0.02	0.11±0.01	855.14±13.99	0.10±0.01	97.15±0.38
IMgAlFB	0.27±0.02	0.65±0.02	787.49±17.09	0.43±0.08	87.68±2.32
FB + MgAlFeC	0.07±0.02	0.12±0.02	857.00±17.73	0.12±0.041	96.58±1.18
IMgAlFeFB	0.64±0.07	1.47±0.14	659.81±24.59	0.79±0.023	80.92±0.65

Los valores de los parámetros $t_{50\%}$ y TMD evolucionan de forma similar en todas las formulaciones estudiadas, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los valores de ambos ($p < 0.05$).

III.9.1.1.2 Influencia de la composición de las láminas

La modificación de los valores de los parámetros modelo independiente refleja una disminución significativa ($p < 0.05$) de la cantidad de fármaco disuelta y de la velocidad de disolución con la presencia de hierro en las láminas. Cuando se comparan los valores de los parámetros de la muestra **IMgAlFB** con los de los correspondientes a la muestra **IMgAlFeFB**, se observa que el $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y el TMD aumentan un 137, 126 y 83%, respectivamente, y el ABC y EF disminuyen un 16% y 8%, respectivamente.

La disolución del fenbufen intercalado en las hidrotalcitas de MgAl es total, sin embargo, al igual que ocurría para el ácido mefenámico y naproxeno, solamente se produce la liberación del 93% del fármaco en las formulaciones que contienen hierro.

La presencia de hierro no produce modificaciones estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en los parámetros modelo independiente.

III.9.1.2 Análisis modelo dependiente

Los valores de los parámetros que definen los distintos modelos, así como los criterios estadísticos que evalúan la bondad del ajuste (AIC y SS) se encuentran recogidos en la Tablas III.35 y III.36, respectivamente. De los modelos ensayados, el modelo de Weibull y la ecuación de orden uno proporcionan el mejor ajuste.

Para las curvas de disolución de las formulaciones que contienen fenbufen intercalado en la interlámina no se encontraron diferencias apreciables entre el ajuste conseguido con los modelos de orden uno y Weibull, ya que se obtienen valores de los parámetros AIC y SS bastante similares. En ambos casos, la cinética de disolución se corresponde con un orden uno, que se refleja en las estimaciones realizadas del parámetro β con un valor próximo a la unidad.

La ecuación de Weibull es la que proporciona, en general, un mejor ajuste para todas las series de datos experimentales y permite valorar la influencia de los LDHs en el perfil de disolución. Este modelo posee una buena capacidad predictiva ya que los valores de los parámetros de disolución (t_d y Q_{∞}) evolucionan en las distintas condiciones experimentales de forma similar a los valores de sus parámetros equivalentes, calculados por métodos modelo independiente.

Tabla III.35 Valores medios de los parámetros modelo dependiente para el fenbuten obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de disolución

Muestra	ORDEN CERO	ORDEN UNO	HIGUCHI	HIXSON-CROWELL		WEIBULL		
	K(mg/h)	Q_∞ (mg)	K_d(mg·h^{-1/2})	Q_∞ (mg)	K(mg^{-1/3}·h⁻¹)	Q_∞ (mg)	t_d(h)	β
FB	499.99	266.95	299.8	313.84	5.37	248.47	0.073	3.33
FB + MgAlC	222.31	263.3	297.9	312.21	5.36	248.46	0.079	2.25
IMgAlFB	110.28	259.24	183.47	278.12	2.82	253.84	0.394	1.13
FB + MgAlFeC	1036.5	258.12	150	286.03	3.13	248.55	0.087	1.72
IMgAlFeFB	96.28	249.22	140.9	391.55	0.95	237.24	0.845	1.15

Tabla III.36 Valores medios de AIC y SS para el fenbufen obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de disolución

<u>Muestra</u>	<u>ORDEN CERO</u>		<u>ORDEN UNO</u>		<u>HIGUCHI</u>		<u>HIXSON-CROWELL</u>		<u>WEIBULL</u>	
	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS
FB	108.48	108.68	126.92	128.05	153.33	153.89	156.07	157.19	57.05	78.75
FB + MgAIC	165.73	166.30	119.60	120.72	151.89	152.46	154.57	155.70	50.61	52.31
IMgAIFB	163.64	164.28	90.21	91.49	141.46	142.09	135.20	136.48	75.92	77.84
FB + MgAIFeC	93.99	94.19	118.92	120.20	173.36	174.01	173.09	174.37	75.79	77.71
IMgAIFeFB	158.63	159.33	101.22	102.63	135.37	136.08	147.66	149.08	92.34	94.46

III.9.1.2.1 *Influencia de la presencia de los LDHs*

La presencia de los LDHs, tanto de MgAl como de MgAlFe, como matrices produce una modificación significativa ($p < 0.05$) de los valores del parámetro t_d . También se modifica el valor del parámetro β , que para las formulaciones que contienen el fármaco puro y la mezcla física toma valores superiores a 1.7 y en las muestras con el fármaco intercalado tiene valores próximos a uno. Los valores de la constante aparente de velocidad de disolución, K, calculados a partir de la ecuación de orden uno, confirman la menor velocidad de liberación en los sistemas LDH-fármaco.

La presencia de los LDHs como aditivos no produce modificaciones significativas ($p > 0.05$) en los valores del parámetro t_d , de acuerdo con lo obtenido para los parámetros modelo independiente. Los valores de la constante aparente de velocidad de disolución, K, estimados a partir de la ecuación de orden uno, indican que el proceso de disolución del fenbufen tiene lugar a la misma velocidad en estas formulaciones, coincidiendo con lo ya indicado por los parámetros modelo independiente.

III.9.1.2.2 *Influencia de la composición de las láminas*

El mayor valor del parámetro t_d se obtiene para la muestra **IMgAlFeFB**, confirmando la menor velocidad de liberación del fármaco en este LDH. También para esta muestra se obtiene el menor valor de K. Las diferencias encontradas entre los valores de los parámetros, t_d y Q_∞ , en las mezclas físicas no son significativos ($p > 0.05$) y los valores de K son similares ($p > 0.05$).

III.9.2 ANÁLISIS DE LOS RESIDUOS TRAS LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN

En la Fig. III.57 se recogen los difractogramas de los residuos sólidos obtenidos tras la realización del ensayo de liberación. En el difractograma del residuo de la muestra **IMgAlFB** (a) se observan los picos a 10.52 y 5.47 Å correspondientes a la fase LDH-fosfato. También aparece un máximo a 7.71 Å correspondiente a la fase LDH-CO₃.

En la muestra **IMgAlFeFB** no se produce una completa liberación del fármaco, un 7% queda retenido dentro de la estructura laminar. Tras el ensayo de disolución se han

obtenido dos tipos de residuos, uno depositado en el fondo, cuyo difractograma, no incluido, es análogo al obtenido para el residuo de la muestra **IMgAlFB** y otro en suspensión, difractograma (b), en el que se registran los máximos a 23.61, 11.26 y 7.67 Å debidos a la fase tipo hidrotalcita con fármaco intercalado, aunque presentan menor intensidad que en la muestra de partida.

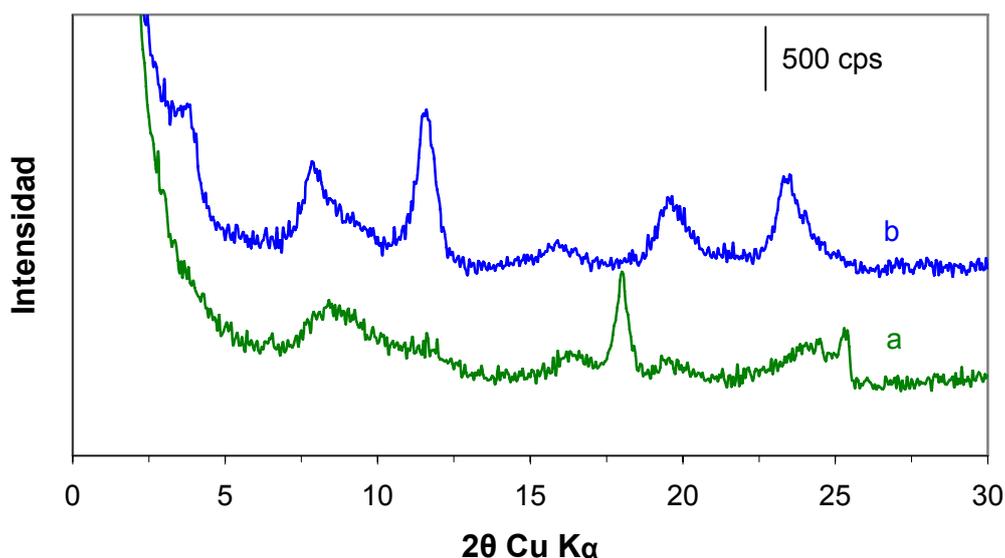


Fig. III.57 Difractograma de Rayos X de los residuos obtenidos tras el ensayo de disolución (a) Residuo de IMgAlFB y (b) Residuo flotante de IMgAlFeFB

III.9.3 CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE DIFUSIÓN

Al igual que en los otros sistemas los datos medios obtenidos en los ensayos de liberación se han ajustado a los modelos de difusión inter e intraparticular, descritos en el Apartado II.2.13 de esta Memoria. En las Figs. III.58 y III.59 se recoge la aplicación de estos modelos a la liberación de fenbufen a partir de LDHs de MgAl y de MgAlFe, respectivamente.

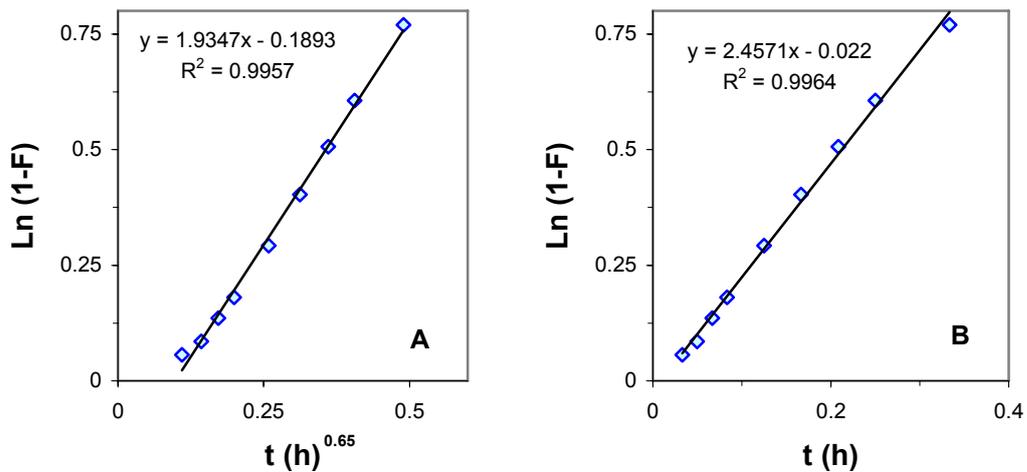


Fig. III.58 Tratamiento de los datos de disolución de la muestra IMgAlFB
(A) Modelo intraparticular (B) Modelo interparticular

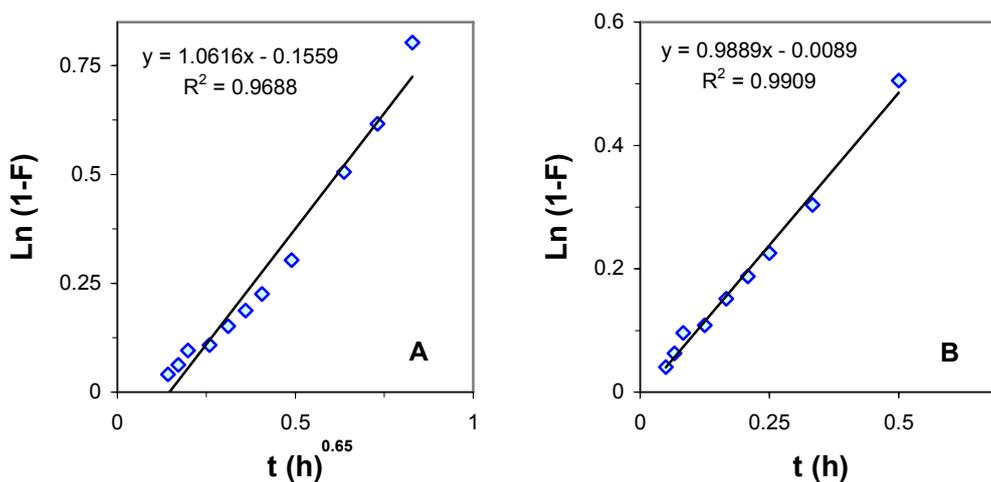


Fig. III.59 Tratamiento de los datos de disolución de la muestra IMgAlFeFB (A)
Modelo intraparticular (B) Modelo interparticular

Al igual que para los otros sistemas LDH-AINEs ensayados, los datos obtenidos para los LDHs de MgAl se ajustan tanto a un modelo en el que predomine la difusión intraparticular como interparticular y los datos de los LDHs de MgAlFe al modelo de difusión interparticular.

III.10 RECUBRIMIENTO POLIMÉRICO DE LOS SISTEMAS LDH-AINEs

Como se ha indicado en la Introducción de esta Memoria, uno de los objetivos que se plantean al diseñar una formulación de liberación modificada es controlar el lugar de liberación del fármaco. Los hidróxidos dobles laminares son solubles en medio ácido, por lo que en condiciones reales no pueden utilizarse como matrices para la formulación de sistemas de liberación controlada. Sin embargo, si se recubren con un polímero que evite su degradación a pH ácido pueden usarse como formulaciones de liberación modificada en las condiciones del tracto gastrointestinal.

En este Apartado se presentan los resultados de los estudios de liberación del ácido mefenámico y fenbufen, puros e intercalados en la interlámina de LDHs de MgAl, recubierto con un polímero pH dependiente, Eudragit S-100. Se describe también la síntesis y caracterización.

III.10.1 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

El recubrimiento del ácido mefenámico se ha realizado por dos métodos diferentes: simple dispersión del principio activo en el material polimérico e inmovilización del fármaco en microesferas.

Para el recubrimiento del ácido mefenámico por el método de dispersión se disolvieron 2 g de polímero Eudragit S-100 en 30 mL de etanol y, a continuación, se añadieron 0.2 g del fármaco. La suspensión resultante se mantuvo con agitación vigorosa durante 2 horas a una temperatura de 70 °C y, posteriormente, fue adicionada sobre 400 mL de agua en agitación constante y vigorosa. El producto resultante se filtró y secó a 80 °C dando lugar a la muestra **EMF**.

La preparación de las microesferas se ha llevado a cabo mediante el método de extracción-evaporación del disolvente en el seno de una emulsión O/W, utilizado frecuentemente para la encapsulación de principios activos poco solubles [59]. En la Fig. III.60 se recoge un esquema del método utilizado para la preparación de las microesferas

La fase orgánica, fase "O", consiste en una disolución del compuesto a recubrir y del polímero. Para su preparación se disolvió 1g de Eudragit S-100 en una solución formada por 10 mL de etanol (EtOH) y 5 mL de diclorometano (DCM). A continuación, se añadieron 100 mg de ácido mefenámico puro o 100 mg de la muestra **IMgAIMF**. La suspensión resultante fue sometida a ultrasonidos 10 minutos para su correcta homogenización.

La fase orgánica se adicionó sobre la fase acuosa, fase "W", (200 mL de una disolución de alcohol polivinílico (PVA) en agua bidestilada al 75% w/v). La suspensión resultante se mantuvo 3 horas con una agitación de 500 rpm y a una temperatura de 40 °C. A continuación las microesferas obtenidas fueron lavadas repetidas veces con una disolución de HCl en agua bidestilada a pH \approx 5, filtradas y finalmente secadas obteniéndose las muestras **MMF** y **MHTMF** para las microesferas de ácido mefenámico puro e intercalado en LDHs de MgAl, respectivamente.

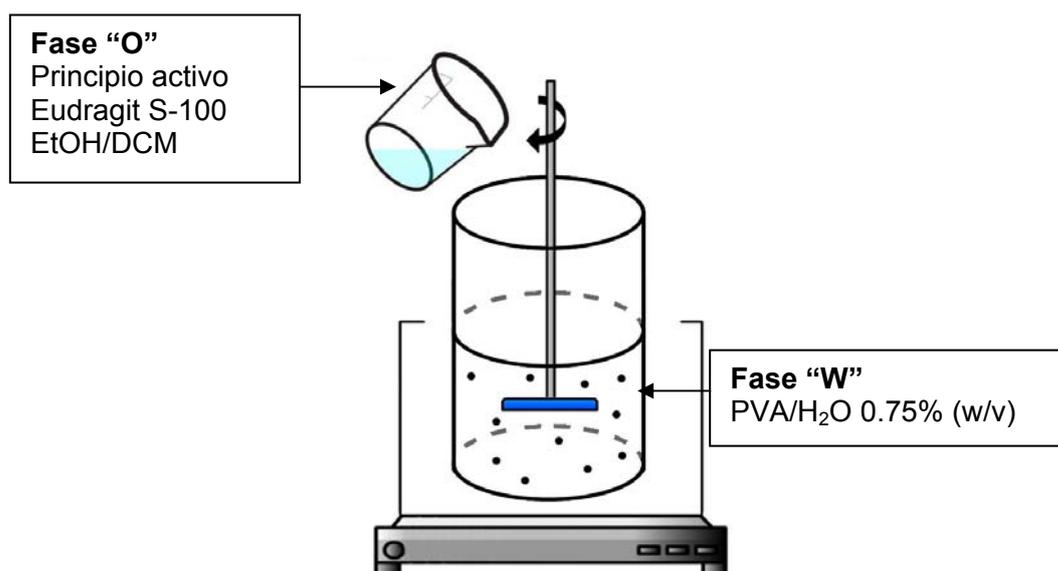


Fig. III.60 Preparación de microesferas por el método O/W

Asimismo, se han preparado microesferas con fenbufen puro y con la muestra **IMgAIFB**, utilizando el método de extracción- evaporación del disolvente en el seno de una disolución O/W y las mismas cantidades que las empleadas para las síntesis de microesferas de ácido mefenámico. Las muestras se designan como **MFB** y **MHTFB**.

Las microesferas obtenidas se han caracterizado de acuerdo a unos ensayos utilizados para este tipo de formulaciones y que aseguren su calidad así como su comportamiento biofarmacéutico.

III.10.2 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)

Para analizar la morfología de las microesferas se ha recurrido a la técnica de microscopía electrónica de barrido, que permite evaluar las características morfológicas, tamaño de partícula y estructura interna de las formulaciones preparadas.

En las Figs. III.61 y III.62 se incluyen las microfotografías SEM de las muestras preparadas con el ácido mefenámico, por los dos métodos, y con fenbufen. Como se puede observar la superficie es lisa y homogénea en las microesferas obtenidas por el método de extracción- evaporación del solvente O/W, mientras que, la superficie es irregular cuando el ácido mefenámico se recubre con el Eudragit S-100 mediante la simple dispersión del principio activo en la disolución del polímero. Se han obtenido microesferas con un diámetro entre 50 y 160 μm , adecuado para la administración por vía oral.

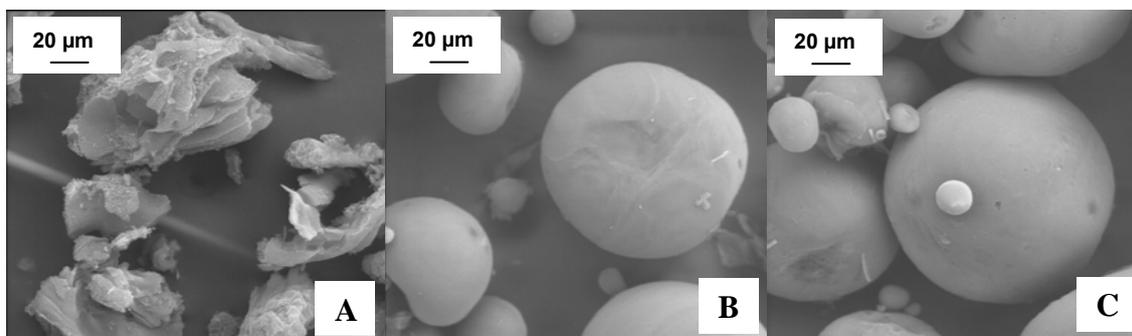


Fig. III.61 Microfotografías SEM de las muestras EMF (A), MMF (B) y MHTMF (C)

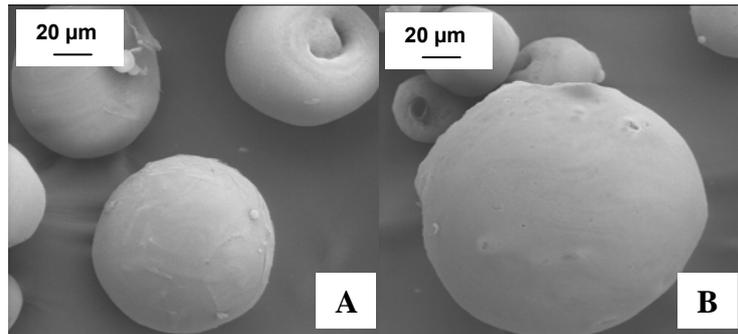


Fig. III.62 Microfotografías SEM de las muestras MFB (A) y MHTFB (B)

III.10.3 RENDIMIENTO DE PRODUCCIÓN, EFICACIA DE ENCAPSULACIÓN Y CONTENIDO EN PRINCIPIO ACTIVO

El rendimiento de producción (RP) refleja el porcentaje de muestra que se ha obtenido tras el recubrimiento polimérico, con respecto a la cantidad total de material (principio activo + polímero) empleado.

El contenido en principio activo o capacidad de encapsulación (CE) se refiere a la cantidad de medicamento encapsulado en los sistemas preparados con recubrimiento polimérico. Se ha calculado utilizando la siguiente relación:

$$CE (\%) = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Peso final de microsferas}} \times 100$$

El cálculo de la cantidad de principio activo se ha llevado a cabo mediante espectroscopía UV-V a una longitud de onda de 286 y 285 nm para el ácido mefenámico y fenbufen, respectivamente, liberando el fármaco en una disolución de NaOH 0.1M. Las muestras **MHTMF** y **MHTFB** se mantuvieron en la disolución de NaOH durante 48 horas, tiempo suficiente para que el fármaco se intercambie por el carbonato, ya que la hidrotalcitas son estables a pH básico.

El rendimiento o eficacia de encapsulación (EE) se calcula a partir de la relación entre el principio activo encapsulado y el teórico o en disposición de ser encapsulado, a partir de la expresión:

$$EE (\%) = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Cantidad teórica de principio activo}} \times 100$$

En la Tabla III.37 se recogen los valores de los tres parámetros para las distintas muestras preparadas.

Tabla III.37 Rendimiento de producción (RP), contenido en principio activo (CE) y eficacia de encapsulación (EE) de las muestras preparadas

Muestra	RP (%)	CE (%)	EE (%)
EMF	83.60	11.21	93.7
MMF	80.56	11.45	92.2
MHTMF	77.10	4.47	86.2
MFB	82.14	10.38	85.2
MHTFB	78.74	4.25	85.8

Como puede verse en la Tabla III.37 los valores obtenidos para la eficacia de encapsulación son bastante próximos al valor teórico, varían entre el 93.7 y 85.2%. También, para el rendimiento de producción se obtienen valores bastante elevados, en todos los casos superiores al 75%. Los bajos valores calculados para el contenido de principio activo en las muestras **MHTMF** y **MHTFB** se deben a que se ha considerado que la cantidad de muestra encapsulada es el peso de la hidrotalcita y no de fármaco. Por lo tanto, si se hace la corrección estos valores están de acuerdo con el porcentaje de fármaco intercalado en los LDHs.

III.10.4 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

En la Fig. III.63 se incluyen los difractogramas de rayos X de las muestras preparadas a partir del ácido mefenámico.

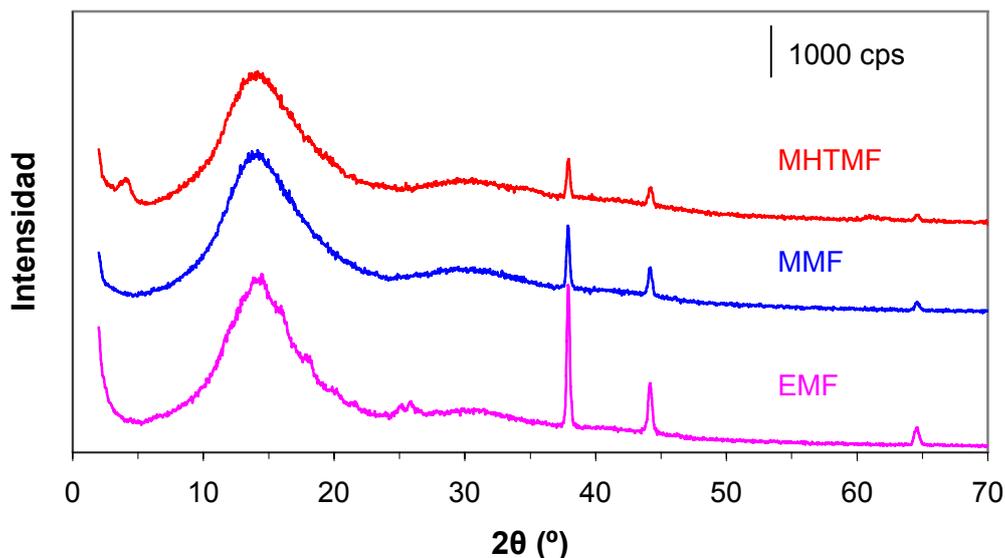


Fig. III.63 Difractograma de rayos X de las muestras EMF, MMF y MHTMF

En los difractogramas de las muestras **EMF** y **MMF** se registran máximos debidos solamente a Eudragit S-100 [37], no observándose picos debidos a fármaco cristalino, posiblemente debido a que la interacción fármaco-polímero favorece la dispersión del fármaco [60].

En el difractograma de la muestra **MHTMF** se observan líneas de difracción debidas a la presencia de dos fases, una correspondiente a la hidrotalcita **IMgAIMF** y otra al polímero, lo que indica que se mantiene la integridad de las fases durante el proceso de preparación [37].

Difractogramas similares, no incluidos, se registran para las muestras **MFB** y **MHTFB**.

III.10.5 ENSAYO DE DISOLUCIÓN

Se ha llevado a cabo el ensayo de disolución para formas de liberación retardada siguiendo el método descrito en el Apartado II.2.12 de esta Memoria, cuyas condiciones simulan el paso a través del tracto gastrointestinal (2 horas a pH 1.2, 2 horas a pH 6.8 y 5 horas a pH 7.5).

En las Figs. III.64 y III.65 se incluyen las curvas de liberación del fármaco a partir de las distintas muestras preparadas con ácido mefenámico y fenbufen, respectivamente.

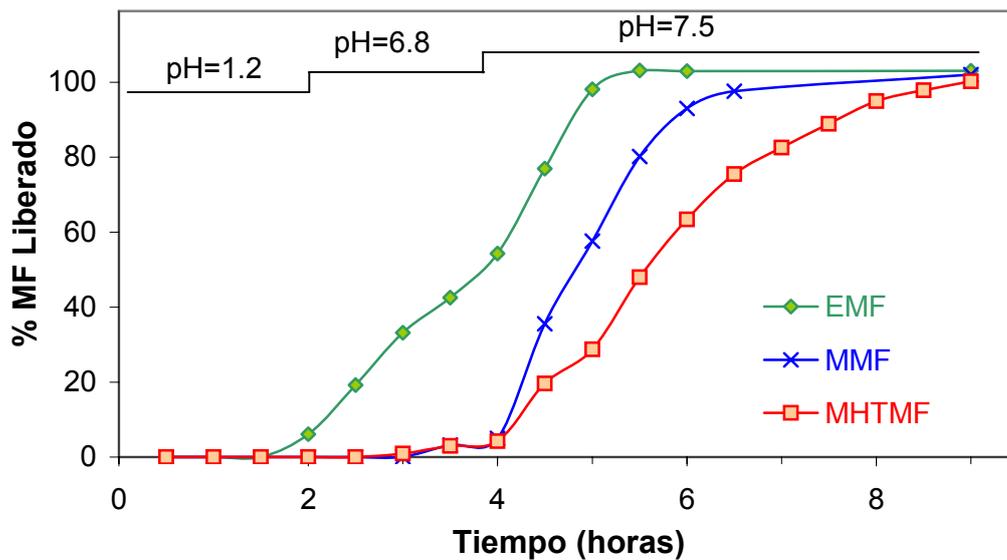


Fig. III.64 Curvas de liberación "in vitro" del ácido mefenámico a partir de microesferas flotantes

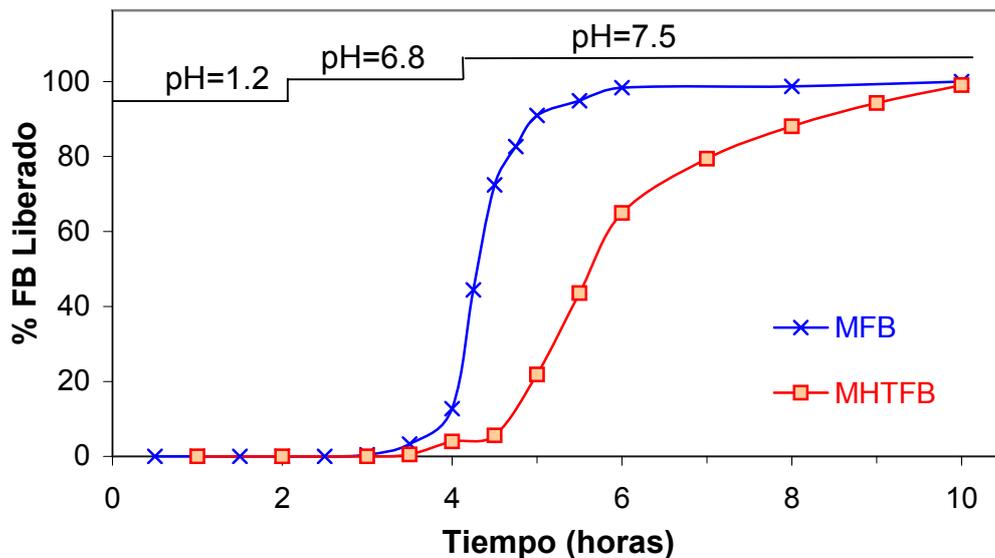


Fig. III.65 Curvas de liberación "in vitro" del fenbufen a partir de microesferas flotantes

Tal y como era de esperar el factor que determina el proceso de liberación del fármaco es el pH de la disolución; el Eudragit S-100 se disuelve a pHs superiores a 7. A pH 1.2 no se libera ni el ácido mefenámico ni el fenbufen. A pH 6.8 se observa que en la muestra EMF se ha liberado un 54% del ácido mefenámico a las 4 horas del ensayo o, lo que es lo mismo, a las 2 horas de encontrarse a pH 6.8. Esto indica que con el

método de simple dispersión no se consigue un adecuado grado de recubrimiento, ya que parte del principio activo se libera a pHs inferiores a 7, posiblemente debido a que el recubrimiento del principio activo no se produce de forma homogénea.

Sin embargo, la preparación de microesferas garantiza un correcto recubrimiento del principio activo ya que en las muestras **MMF**, **MHTMF**, **MFB** y **MHTFB** no se produce la liberación del fármaco a pHs inferiores a 7, tal y como era de esperar debido a la presencia del polímero.

La liberación de los fármacos en las formulaciones en las que se encuentra intercalado en el espacio interlaminar y recubierto en microesferas, **MHTMF** y **MHTFB**, es más lenta que en las microesferas con los fármacos puros, **MMF** y **MFB**, posiblemente debido a que para la disolución del fármaco, intercalado en la interlámina, éste debe ser intercambiado por los iones fosfato presentes en la disolución, análogamente a lo observado para estos fármacos en formulaciones no recubiertas. Después de 5 horas a pH = 7.5 se libera el 100% del ácido mefenámico y del fenbufen. Estos resultados difieren de los publicados por Li y col. [37], que indican que solo el 67% del fenbufen intercalado en una hidrotalcita de MgAl recubierta con Eudragit S-100 (sin formar microesferas) se libera a pH = 7.4 a las 9 horas de empezar el ensayo. Estos autores sugieren que la interacción de los grupos carboxilato del polímero con la superficie de los LDHs inhibe la desintercalación del fármaco y la disolución del polímero. Las diferencias detectadas entre los resultados obtenidos y los publicados por Li y col. pueden deberse a que en las muestras **MHTMF** y **MHTFB** el recubrimiento en forma de microesferas da lugar a una mayor superficie de contacto expuesta al medio de disolución, que facilita la disolución del polímero.

III.11 CONSIDERACIONES FINALES DE LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN

Los resultados obtenidos en los estudios de disolución de los AINEs: ácido mefenámico, ácido meclofenámico, naproxeno y fenbufen en las dos matrices laminares utilizadas: hidrotalcitas de MgAl y de MgAlFe, indican que la disolución es muy rápida, tanto para las mezclas físicas como para los fármacos puros. De hecho, para estas dos formulaciones las diferencias encontradas en la cantidad de fármaco liberada y en los parámetros calculados con los distintos modelos cinéticos no son significativas en la mayoría de los sistemas estudiados. Estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores en estudios de disolución de mezclas físicas de hidrotalcita y fármacos y de algunas formulaciones comerciales [24,51,54,61]. Sin embargo, en las muestras con fármaco intercalado en los LDHs sí se aprecian diferencias en la velocidad de liberación y en la cantidad de fármaco liberada y, estas diferencias no sólo se encuentran al comparar los resultados con los obtenidos para las mezclas físicas sino para el mismo fármaco y distintas matrices o la misma matriz con diferentes fármacos.

La dificultad que se plantea es encontrar la justificación de estas diferencias, ya que son muchos los factores que pueden influir en la disolución de los antiinflamatorios: pH, naturaleza del anión presente en la interlámina y concentración del mismo, naturaleza del anión en el medio de disolución, afinidad de ambos por las láminas, densidad de carga de las mismas, estado de agregación, método de preparación del LDHs-fármaco, etc.

El pH influye significativamente en la liberación del fármaco ya que si se realizan los ensayos a pH ácido se disuelven las láminas y el fármaco es rápidamente liberado mientras que, en condiciones próximas a la neutralidad se produce un intercambio entre el fármaco y los aniones del medio de disolución [38,41,62,63]; en este caso son otros los factores implicados en el proceso, que van a determinar el tiempo de liberación y la cantidad liberada, entre los que cabe citar:

a) La naturaleza y concentración del anión/es presentes en el medio de disolución. Generalmente la velocidad de liberación aumenta al hacerlo la concentración del anión en disolución. Cuando en disolución está presente un anión (como carbonato) por el que las hidrotalcitas tienen mucha afinidad la velocidad de intercambio es mucho mayor [49,61].

b) La relación M(II)/M(III) de las láminas influye en la cantidad de fármaco intercalada. Valores elevados de densidad de carga implican mayor cantidad de fármaco intercalado y, en consecuencia, una velocidad de liberación más lenta, ya que la entrada de los aniones de la disolución en la interlámina (de naturaleza hidrófoba) y salida del fármaco es más difícil [37,64,65].

c) El estado de agregación de las partículas de los LDHs; la liberación será más lenta cuando el camino de difusión del fármaco es más largo y la resistencia a la difusión mayor [66]. Esto sucede cuando las partículas están formando agregados compactos, con cristales agregados “cara a cara”, Fig. III.66A; por el contrario, será más rápida si la agregación es “borde-cara” o “cara-borde”, Fig. III.66B.

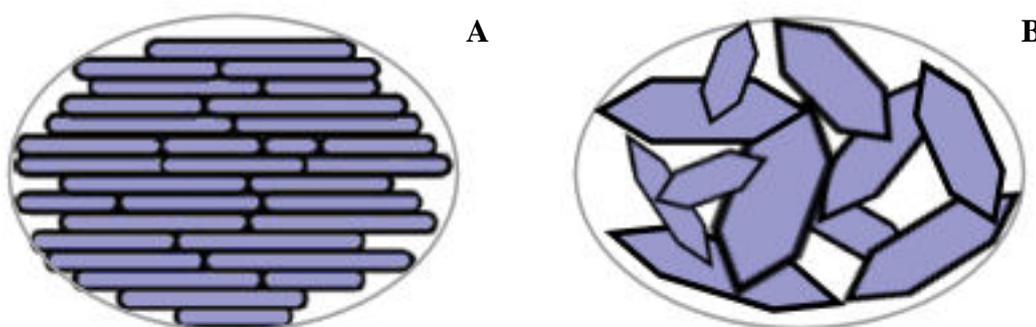


Fig. III.66 Tipos de agregación de las partículas (A) agregación cara-cara y (B) agregación borde-cara

d) El método de síntesis utilizado en el proceso de preparación; así, por ejemplo, la síntesis directa parece que retarda el proceso de liberación ya que con este método las moléculas de fármaco quedan fuertemente embebidas en los LDHs.

En el caso de los fármacos aquí estudiados se encuentra que la velocidad de liberación, independientemente de si la hidrotalcita tiene Fe o no, aumenta en este sentido:

$$MF < FB \approx MC \approx NX$$

La baja velocidad de liberación del MF tal vez está más relacionada con la naturaleza del anión presente en la disolución tampón utilizada en el proceso que con la propia naturaleza del AINE, ya que en el caso del ácido mefenámico la disolución tampón

contiene aniones muy voluminosos (mayores que el fosfato) y, por tanto, el intercambio es más lento.

En cuanto a las diferencias observadas en la velocidad de liberación entre las hidrotalcitas con y sin Fe, dado que el pH y la naturaleza de los tampones utilizados son iguales en los dos casos, para encontrar una justificación hay que recurrir a otros factores como la relación M(II)/M(III). Según los resultados de análisis químico ésta es mayor en el caso de las hidrotalcitas con Fe (2.5-3) que en las que no lo tienen (2), lo que implica que en las primeras exista una menor densidad de carga y una menor cantidad de fármaco incorporada (también comprobado por análisis químico). De acuerdo con esto debería presentar una mayor tasa de liberación. Sin embargo, cuando se utilizan como matrices las hidrotalcitas con Fe el proceso de disolución es más lento. Por lo tanto, la densidad de carga tampoco parece la responsable de estas diferencias. Como ya se dijo anteriormente no es fácil encontrar una explicación a estos comportamientos, ya que son muchos los factores que pueden influir en la velocidad de liberación. Tal vez, el retraso esté relacionado con el estado de agregación de las partículas, la presencia de otros aniones (OH^- , y/o Cl^-) en la interlámina y la interacción de los fármacos con las láminas tipo brucita.

En las muestras recubiertas con un polímero pH dependiente se observa que con el método de simple dispersión con Eudragit S-100 no se consigue un grado de recubrimiento adecuado del principio activo. Sin embargo, la preparación de microesferas garantiza un correcto recubrimiento para la preparación de formas de liberación retardada.

Los mejores ajustes cinéticos en todos los casos se obtienen con los modelos de orden 1 y Weibull. En el proceso de liberación del fármaco predomina la difusión intraparticular e interparticular en las muestras sin Fe, mientras que, únicamente la difusión interparticular predomina en las muestras con Fe.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Reichle , W. T., *J. Catal.*, 94, 547 (1985).
- 2.- Miyata, S., *Clays Clay Miner.*, 23, 369 (1975).
- 3.- Cavani, F., Trifirò, F., Vaccari, A., *Catal. Today*, 11, 1 (1991).
- 4.- Badreddine, M., Legrouri, A., Barroug, A., De Roy, A., Besse. J.P., *Mater. Lett.*, 38, 391 (1999).
- 5.- Schutz, A., Biloen, P., *J. Solid State Chem.*, 68, 360 (1987).
- 6.- Yamaguchi, O., Taguchi, H., Miyata, S., Yoshinaka, M., Shimizu, K., *Polyhedron*, 6, 1587 (1987).
- 7.- Martín Labajos, F., *Tesis Doctoral*. Universidad de Salamanca (1993).
- 8.- Hernández-Moreno, M.J., Ulibarri, M.A., Cornejo, J., Peña, M.J., Serna, C.J., *Termochim. Acta*, 94, 257 (1985).
- 9.- Richardson, M.C., Braterman, P.S., *J. Phys. Chem. C*, 111, 4209 (2007).
- 10.- Del Arco, M., Martín C., Rives, V., Trujillano, R., *Spectrochim. Acta*, 49, 1575 (1993).
- 11.- Miyata, S., *Clays Clay Miner.*, 28, 50 (1980).
- 12.- Nakamoto, K., *Infrared & Raman Spectra of Inorganic & Coordination Compounds*, 5 Ed., Wiley & Sons, Nueva York (1997).
- 13.- Rives, V. (Ed.), *Layered Double Hidroxides: Present & Future*, Nova Sci. Pub. Co. Inc, Nueva York (2001).
- 14.- Rives, V., *Inorg. Chem.*, 38, 406 (1999).
- 15.- Pesic, L., Salipurovic, S., Markovic, V., Vucelic, D., Kagunya, W., Jones, W., *J. Mater. Chem.*, 2, 1069 (1992).
- 16.- Kruissink, E.C., Van Reijen, L.L., Ross, R.H., *J. Chem. Soc. Faraday Trans I.*, 77, 649 (1981).
- 17.- Toshiyuki, H., Yasumasa, Y., Katsunori, K., Atsumu, T., *Clays Clay Miner.*, 43, 427 (1995).
- 18.- De Roy, A., Vernay, A.M., Besse, J.P., Thomas, G., *Analisis*, 16, 409 (1988).
- 19.- Lal, M., Howe, A.T., *J. Solid State Chem.*, 39, 368 (1981).

- 20.- Hourri, B., Legrouri, A., Barroug, A., Forano, C., Besse, J.P., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 63, 732 (1998).
- 21.- Carlino, S., Hudson, M.J., *J. Mater. Chem.*, 5, 1433 (1995).
- 22.- Carlino, S., Hudson, M.J., Husain, S.W., Knowles, J.A., *Solid State Ionics*, 84, 117 (1996).
- 23.- Ambrogi, V., Fardella, G., Grandolini, G., Nocchetti, M., Perioli, L., *J. Pharm. Sci.*, 92, 1407 (2003).
- 24.- Ambrogi, V., Fardella, G., Grandolini, G., Perioli, L., *Int. J. Pharm.*, 220, 23 (2001).
- 25.- Rossi, C., Schoubben, A., Ricci, M., Perioli, L., Ambrogi, V., Latterini, L., Aloisi, G.G., Rossi, A., *Int. J. Pharm.*, 295, 47 (2005).
- 26.- Xu, Z.P., Stevenson, G., Lu, C.Q., Lu, G.Q., *J. Phys. Chem. B*, 110, 16923 (2006).
- 27.- Kwon, T., Pinnavaia, T.J., *Chem. Mater.*, 1, 381 (1989).
- 28.- Hibino, T., Tsunashima, A., *Chem. Mater.*, 9, 2082 (1997).
- 29.- Del Arco, M., Gutierrez, S., Martín, C., Rives, V., Rocha, J., *J. Solid State Chem.*, 151, 272 (2000).
- 30.- Drezdzon, M.A., *Inorg. Chem.*, 27, 4628 (1988).
- 31.- Meyn, M., Beneke, K., Lagaly, G., *Inorg. Chem.*, 29, 5201 (1990).
- 32.- Del Arco, M., Gutierrez, S., Martín, C., Rives, V., Rocha, J., *J. Solid State Chem.*, 177, 3954 (2004).
- 33.- Del Arco, M., Gutierrez, S., Martín, C., Montero, M.J., Rives, V., Rocha, J., Sevilla, M.A., *J. Pharm. Sci.*, 93, 1649 (2004).
- 34.- Mohanambe, L., Vasudevan, S., *J. Phys. Chem. B*, 109, 15651 (2005).
- 35.- Wei, M., Shi, S., Wang, J., Li, Y., Duan, X., *J. Solid State Chem.*, 177, 2534 (2004).
- 36.- Latterini, L., Nocchetti, M., Aloisi, G.G., Costantino, U., Elisei, F., *Inorg. Chem. Acta*, 360, 728 (2007).
- 37.- Li, B., He, J., Evans, D.G., Duan, X., *Appl. Clay Sci.*, 27, 199 (2004).
- 38.- Khan, A.I., Lei, A., Norquist, A.J., O'Hare, D., *Chem. Commun.*, 2342 (2001).

- 39.- Fardella, G., Perioli, L., Costantino, U., Nocchetti, M., Ambrogi, V., Grandolini, G., *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 24th, 1033 (1997).
- 40.- Fardella, G., Ambrogi, V., Perioli, L., Grandolini, G., *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 25th, 774 (1998).
- 41.- Zhang, H., Zou, K., Guo, S., Duan, X., *J. Solid State Chem.*, 179, 1792 (2006).
- 42.- Bonnet, S., Forano, C., De Roy, A., Besse, J.P., Maillard, P., Momenteau, M., *Chem. Mater.*, 8, 1962 (1996).
- 43.- Moggridge, G.D., Parent, P., Tourillon, G., *Clays Clay Miner.*, 42, 462 (1994).
- 44.- Bellamy, L.J., en *The infrared Spectra of complex molecules*, Chapman & Hall, London (1975).
- 45.- Klopogge, J.T., Frost, R.L., en *Layered Double Hydroxides: Present and Future* (V. Rives, Ed.). Nova Sci. Pub. Co. Inc., Nueva York, cp. 5, p. 139 (2001).
- 46.- Rives, V., en *Layered Double Hydroxides: Present & Future* (V. Rives, Ed.). Nova Sci. Pub. Co. Inc., cp. 4, p. 115, Nueva York (2001).
- 47.- Feng, Y., Li, D., Wang, Y., Evans, D.G., Duan, X., *Polym. Degrad. Stabil.*, 91, 789 (2006).
- 48.- Bustamante, P., Guzmán, M., en *Tecnología Farmacéutica Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*. (J.L. Vila Jato, Ed.), Síntesis, cp. 3, p. 169, Madrid (1997).
- 49.- Hussein, M.Z., Yahaya, A.H., Zainal, Z., Kian, L.H., *Sci. Technol. Adv. Mater.*, 6, 956 (2005).
- 50.- Hussein, M.Z., Yahaya A.H., Shamsul, M., Salleh, H.M., Yap, T., Kiu, J., *Mater. Lett.*, 58, 329 (2004).
- 51.- Tronto, J., Dos Reis, M.J., Silverio, F., Balvo, V.R., Marchetti, J.M., Valim, J.B., *J. Phys. Chem. Solids*, 65, 475 (2004).
- 52.- TenHoor, C.N., Bakatselou, V., Dressman, J.B., *Pharm. Res.*, 8, 1203 (1991).
- 53.- Costantino, U., Casciola, M., Massinelli, L., Nocchetti, M., Vivian, R., *Solid State Ionics*, 97, 203 (1997).
- 54.- Ambrogi, V., Fardella, G., Grandolini, G., Perioli, L., Tiralti, M.C., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 3, artículo 26 (2002).

- 55.- Zhao, H., Nagy, K.L., *J. Colloid Interface Sci.*, 274, 613 (2004).
- 56.- Clearfield, A., Kieke, M., Kwan, J., Colon, J.L., Wang, R.C., *J. Incl. Phenom. Mol. Recog. Chem.*, 11, 361 (1991).
- 57.- Guo Y., Zhang, H., Zhao, L., Li, G.D., Chen, J.S., Xu, L., *J. Solid State Chem.*, 178, 1830 (2005).
- 58.- Alberti, G., Costantino, U., en *Solid State Supramolecular Chemistry: Two- and Three-Dimensional Inorganic Networks en Layered Solids & their Intercalation Chemistry* (G. Alberti, T. Bien, Eds.), Pergamon, v. 7, p. 1-23 Nueva Cork (1996).
- 59.- Remuñan López, C., Alonso Fernández, M.J., en *Tecnología Farmacéutica Volumen I: Aspectos Fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*, (J.L. Vila Jato, Ed.), Síntesis, cp. 10, p. 592, Madrid (1997).
- 60.- Cilurzo, F., Selmin, F., Minghetti, P., Rimoldi, I., Demartin, F., Montari, L., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 24, 355 (2005).
- 61.- Nakayama, H., Takeshita, K., Tsuhako, M., *J. Pharm. Sci.*, 92, 2419 (2003).
- 62.- Wang, Z., Wang, E., Gao, L., Xu, L., *J. Solid State Chem.*, 178, 736 (2005).
- 63.- Hussein, M.Z., Zainal, Z., Yahala, A., Foo, D.W.W., *J. Control. Release*, 82, 417 (2002).
- 64.- Hou, W.G., Jin, Z.L., *Colloid Polym. Sci.*, 285, 1440 (2007).
- 65.- Williams, G., O'Hare, D., *J. Mater. Chem.*, 16, 3065 (2006).
- 66.- Gunawan, P., Xu, R., *J. Pharm. Sci.*, (2008).
<http://www3.interscience.wiley.com/journal/117911071/abstract>
- .

IV. MCM-41-AiNEs

IV.1 SISTEMA MCM-41-FENBUFEN

Otra de las matrices seleccionadas para la inclusión de AINEs ha sido la sílice mesoporosa ordenada, MCM-41.

IV.1.1 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Previamente a la incorporación del fármaco a la matriz (MCM-41) se procedió a la síntesis de la misma por dos métodos diferentes:

a) En este método se utilizó como surfactante bromuro de hexadecil-trimetilamonio (CTAB), tetraetil-ortosilicato (TEOS) como fuente de sílice y NaOH como catalizador, y la composición molar de la mezcla fue: 1(TEOS):0.31(NaOH):0.125(surfactante): 1200(H₂O) [1].

3.5 mL de NaOH 2M y 1 g de CTAB fueron añadidos a 500 mL de H₂O; tras la disolución del surfactante, 5.0 mL de TEOS se adicionaron lentamente a la mezcla con agitación continua a 60 °C. Cuando se completó la adición, la mezcla se mantuvo con fuerte agitación durante 30 minutos y, posteriormente, fue sometida a tratamiento hidrotermal en una bomba de digestión durante 10 horas en una estufa a 100 °C. La suspensión fue filtrada y el sólido lavado sucesivas veces con agua bidestilada y secado en una estufa a 60 °C; finalmente se calcinó, para la eliminación del surfactante, a 540 °C durante 4 horas con una rampa de calentamiento de 1 °C/min. El sólido obtenido se designó como **MCM-41-A**.

b) El surfactante utilizado en este caso ha sido el bromuro de tetradecil-trimetilamonio, la fuente de sílice fue una solución de silicato sódico (8% Na₂O, 27% SiO₂) y como catalizador, H₂SO₄; la composición molar de la mezcla fue: 1(SiO₂):0.28(Na₂O): 0.019(H₂SO₄):0.53(surfactante):80(H₂O). Al igual que en la obtención del otro soporte, en este caso la mezcla (H₂SO₄ + H₂O + surfactante) se mantuvo en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente y, tras la adición del silicato sódico, otra hora; posteriormente, fue sometida a tratamiento hidrotermal durante 2 días a 100 °C. La separación del sólido, el secado y la calcinación se realizó de forma análoga a la descrita en el método anterior. El sólido resultante se designó como **MCM-41-B**.

La incorporación del fenbufen (FB) se llevó a cabo por el método de impregnación; una cantidad de soporte (1 g) fue adicionada a una disolución del fármaco en dimetilformamida (1 g/20 mL), y sometida la mezcla durante 3 días a agitación a dos temperaturas diferentes (temperatura ambiente o 70 °C). Transcurrido ese tiempo la suspensión se filtró y, los sólidos resultantes fueron secados en un desecador a vacío.

Las distintas muestras obtenidas se describen como: **A-FB-1**, **B-FB-1**, **A-FB-2** y **B-FB-2**; las letras A y B que preceden al nombre del fármaco indican el tipo de soporte y los números, que aparecen después del nombre, la temperatura a la cual se ha llevado a cabo la incorporación del fármaco, temperatura ambiente (1) o 70 °C (2).

IV.1.2 CONTENIDO EN FÁRMACO

La cantidad de fármaco incorporada al MCM-41, Tabla IV.1, se ha determinado disolviendo las muestras en NaOH (0.1M) y mediante espectroscopia UV-V ($\lambda = 285$ nm). Como se puede apreciar ésta es mayor cuanto mayor es el tamaño de poro del MCM-41 y cuando la temperatura de impregnación del fármaco es mas alta; así, la mayor concentración de fenbufen la presenta la muestra **A-FB-2**, con un 27% en peso de fármaco y la mínima un 14% en peso, corresponde a la muestra **B-FB-1**.

Tabla IV.1 Propiedades texturales y estructurales de las matrices y de las muestras

Muestra	S_{BET}^*	% Fármaco	$d_{(100)}^{**}$	dp^{**}	Vp^\ddagger	a_0^{**}
MCM-41-A	1100	---	3.93	2.95	0.90	4.54
MCM-41-B	1310	---	2.99	2.16	0.80	3.46
A-FB-1	855	18	3.93	2.66	0.56	4.54
A-FB-2	788	27	3.93	2.53	0.38	4.54
B-FB-1	908	14	3.16	2.16	0.57	3.64
B-FB-2	643	22	2.99	2.16, 1.93	0.35	3.46

* $m^2 g^{-1}$; ** nm; $^\ddagger mL g^{-1}$

IV.1.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Los difractogramas de las dos matrices se recogen en la Fig. IV.1. En el caso del soporte **MCM-41-A** se pueden apreciar bien las 4 líneas de difracción a 3.93, 2.29, 2.01 y 1.54 nm, correspondientes a los planos de difracción (100), (110), (200) y (210), respectivamente, de sílice hexagonal mesoporosa, tipo MCM-41, [2], lo que sugiere que este material está perfectamente ordenado [3,4]; en el difractograma del soporte **MCM-41-B**, solo se observan 3 de estas líneas a 2.99, 1.76 y 1.55 nm, respectivamente.

El valor del parámetro reticular a_0 (distancia entre los centros de dos poros contiguos en el MCM-41), Tabla IV.1, determinado a partir de la ecuación $a_0 = (2/\sqrt{3})d_{100}$ [3], así como el espesor de las paredes de los poros, obtenido por diferencia entre el parámetro reticular y el volumen de poro (determinado mediante adsorción de nitrógeno, Tabla IV.1) son mayores en el soporte A que en el B; valores altos de espesor implican mayor calidad (estabilidad) del material, por lo tanto, parece que el soporte A es más estable que el soporte B.

La incorporación del fármaco a la matriz parece que no modifica el orden estructural, se mantiene la ordenación mesoporosa hexagonal, Fig. IV.1, ya que se siguen observando las líneas de difracción detectadas en el soporte; la única diferencia es que se produce un descenso de la intensidad de las mismas, sobre todo en la muestra **B-FB-2**. Este descenso ha sido relacionado por algunos autores con el contraste de difracción entre las paredes de la sílice y el adsorbato dentro de los poros [5]. Por otra parte, la ausencia de líneas de difracción correspondientes al fenbufen indica que no se produce la cristalización del mismo; el fármaco se dispersa dentro de los poros interaccionando con los grupos silanoles de las paredes de éstos. Los resultados están de acuerdo con estudios realizados sobre la cristalización de un compuesto en un espacio delimitado [6] y que indican que la formación de cristalitos solo puede producirse cuando el tamaño de los poros de la matriz es mucho mayor que las moléculas de fármaco confinadas, alrededor de 20 veces más grande. El tamaño de las moléculas de fenbufen, como ya se ha indicado en Apartados anteriores, ha sido determinado con el programa Chem. Office Ultra 8.0 2004, y es de 1.476 nm x 0.683 nm (ver Fig. III.14), mientras que, los tamaños de los poros, Tabla IV.1, son de 2.95 y 2.16 nm, para el soporte A y B, respectivamente.

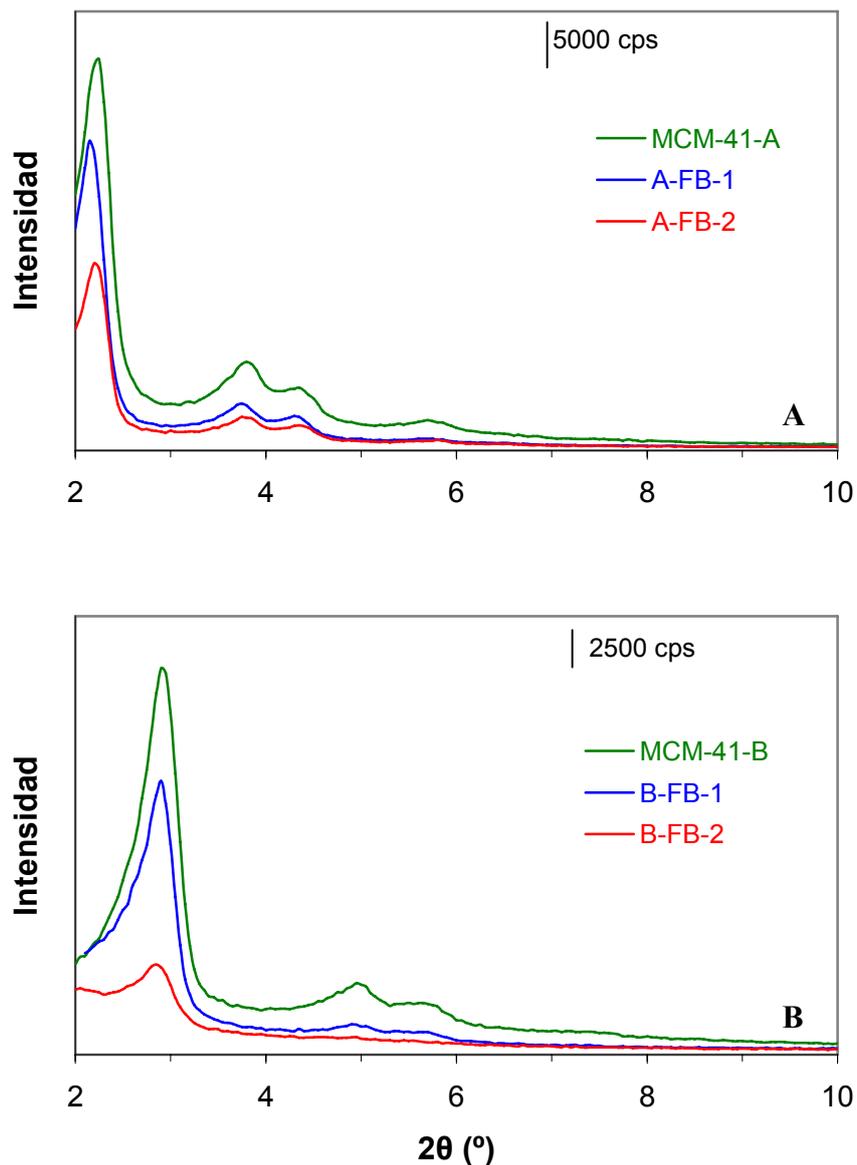


Fig. IV.1 Difractogramas de rayos X de (A) MCM-41-A, A-FB-1 y A-FB-2 y (B) MCM-41-B, B-FB-1 y B-FB-2

IV.1.4 ESTUDIO TEXTURAL

Las isothermas de adsorción-desorción de N_2 a $-196^\circ C$ se recogen en la Fig. IV.2, como se puede observar pertenecen todas ellas, tanto las de los soportes como las de las muestras, a isothermas de tipo IV, de acuerdo con la clasificación de la IUPAC [7], y son características de materiales mesoporosos ordenados. En el caso del soporte B, la isoterma presenta un pequeño bucle de histéresis en el rango de altas presiones relativas, que ya ha sido observado en otros MCM-41 [8,9] y ha sido adscrito a la

presencia de una porosidad interparticular. Ésta se mantiene tras la incorporación del fenbufen, muestra **B-FB-1**, sin embargo, desaparece cuando la concentración de fármaco es mayor (22% en peso), muestra **B-FB-2**.

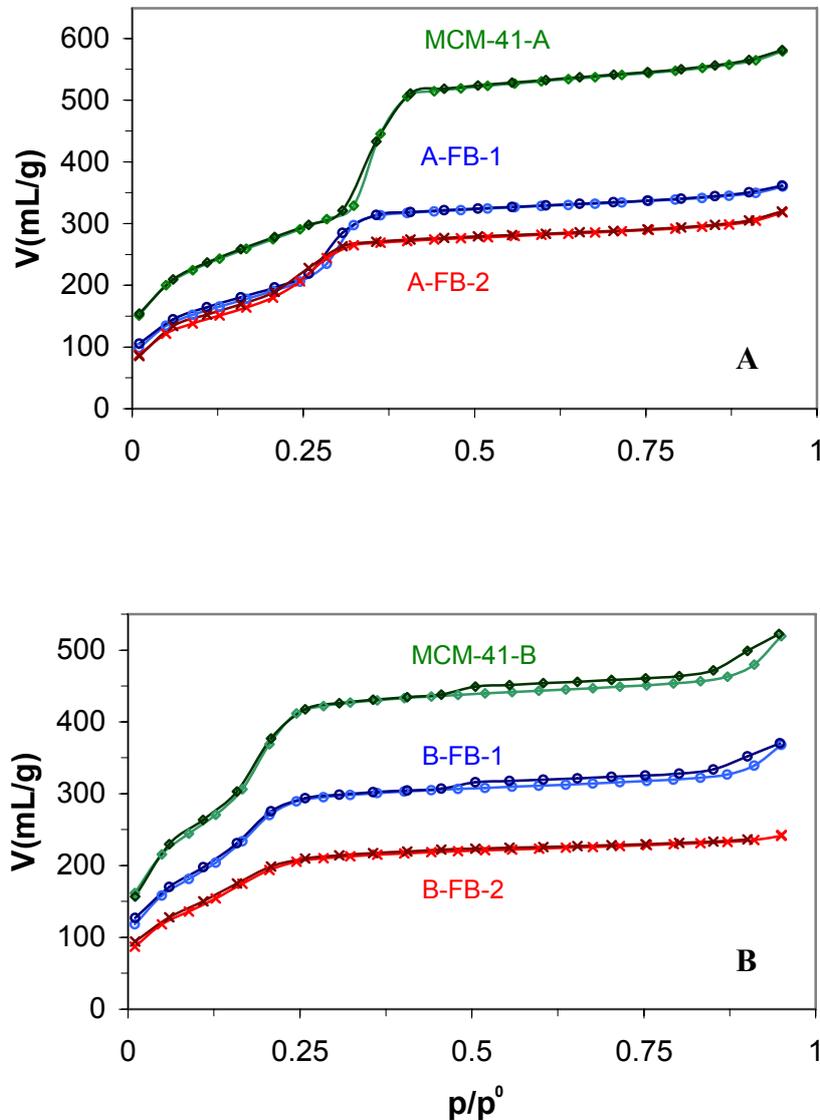


Fig. IV.2 Isothermas de adsorción-desorción de N_2 -196 °C de (A) MCM-41-A, A-FB-1 y A-FB-2 y (B) MCM-41-B, B-FB-1 y B-FB-2

El escalón típico de llenado de mesoporos en los sistemas mesoporosos ordenados, se observa en el rango de $p/p^0 = 0.3-0.4$ para el soporte **MCM-41-A** y muestras A-FB y $0.2-0.25$ en el soporte **MCM-41-B** y muestras B-FB, y, aunque el rango donde se detecta se mantiene, independientemente del contenido en fármaco, disminuye la intensidad del mismo a medida que aumenta el contenido en fenbufen. También en

este sentido, disminuyen en los dos sistemas el volumen de poros, la superficie específica, Tabla IV.1, y la intensidad de las curvas de distribución de tamaño de poros, Fig. IV.3. Además, en el caso del soporte **MCM-41-A** tras la incorporación del fenbufen, el tamaño de los poros también disminuye, pasando de 2.95 a 2.53 nm de diámetro, a medida que aumenta el contenido en fenbufen, Tabla IV.1. Todos estos resultados parecen indicar que el fármaco es incorporado, como se dijo anteriormente, dentro de los poros, interaccionando con los grupos silanoles de las paredes de los mismos. Además, el hecho de que tras la incorporación del fármaco siga habiendo poros, aunque más pequeños (2.66 ó 2.53 nm), sugiere que el fenbufen no llega a ocupar el espacio total de los poros.

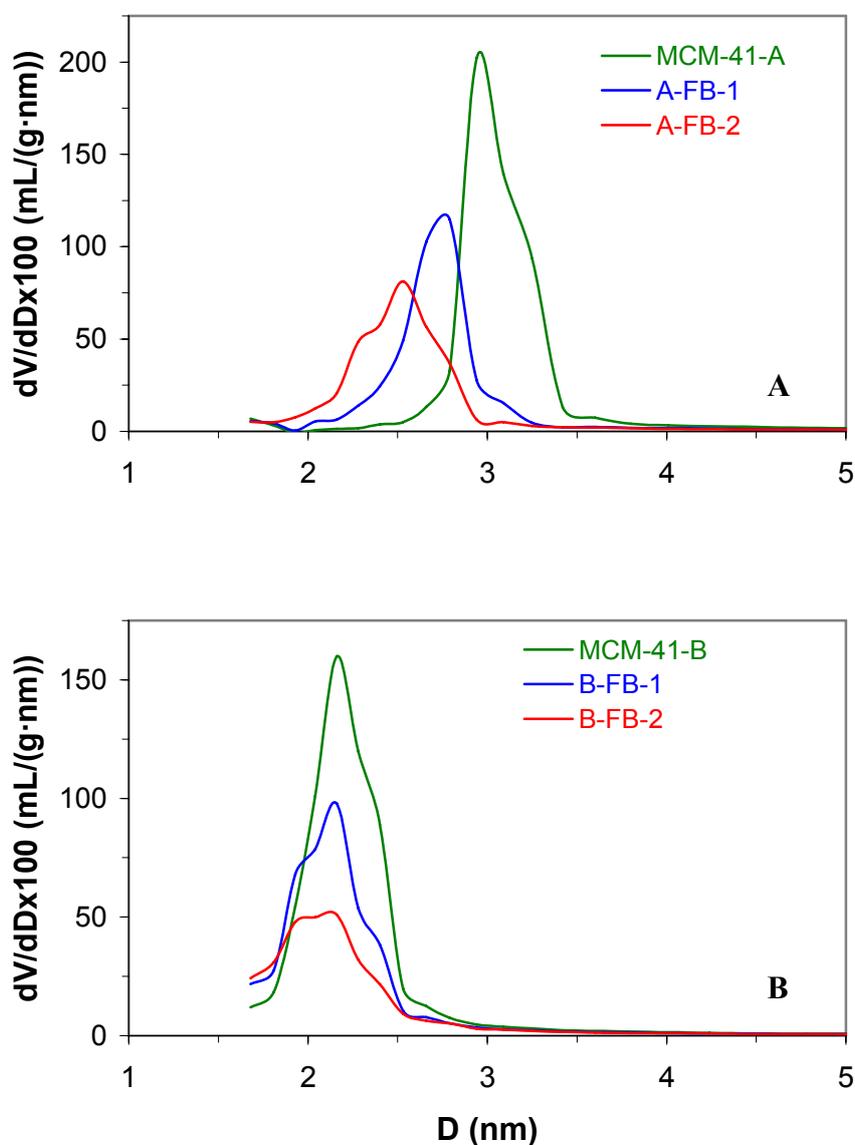


Fig. IV.3 Curvas de distribución de tamaño de poros de (A) MCM-41-A, A-FB-1 y A-FB-2 y (B) MCM-41-B, B-FB-1 y B-FB-2

IV.1.5 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (FT-IR)

La incorporación del fármaco a la matriz se confirma con los espectros FT-IR. Los dos sólidos MCM-41-FB presentan espectros, Fig. IV.4, en los que, además de las intensas bandas características del MCM-41 (entre 100 y 1250 cm^{-1}), que ocultan la mayoría de las bandas del fenbufen, se pueden observar las correspondiente al modo $\nu(\text{C}=\text{O})$ de la cetona (a 1678 cm^{-1}), las de los anillos aromáticos (alrededor de 1600 cm^{-1}) y las vibraciones de tensión antisimétricas y simétricas del grupo carboxilato (COO^-) a 1560 y 1400 cm^{-1} , respectivamente. Los pequeños desplazamientos observados en algunas de las bandas de estos sistemas, respecto al fármaco puro, se deben a la interacción del mismo con los grupos silanoles de las paredes de los poros del MCM-41; el proceso de inserción en realidad es una reacción ácido-base en la que el fenbufen, con un grupo carboxílico, cede el protón a los grupos silanoles dando lugar a $\text{SiOH}_2^+\text{FB}^-$ [10], Fig. IV.5, esto justifica la presencia de las bandas de carboxilato y la disminución en intensidad de la banda a 1709 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de tensión ($\nu(\text{C}=\text{O})$) del grupo carboxílico. El hecho de que se siga viendo ésta última banda en el espectro de las muestras, evidencia la débil interacción fármaco-matriz.

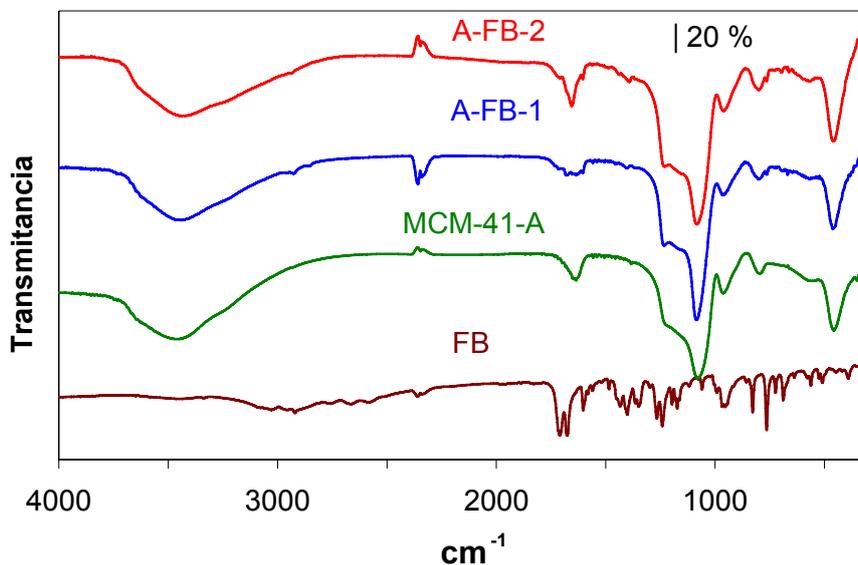


Fig. IV.4 Espectros FT-IR de las muestras MCM-41-A, A-FB-1 y A-FB-2 y fenbufen puro

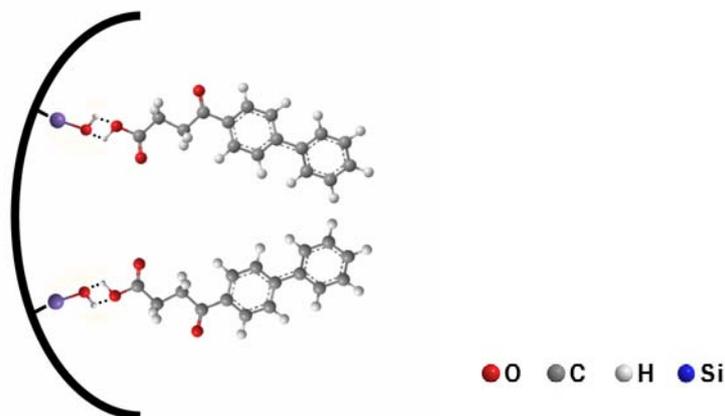


Fig. IV.5 Esquema de la interacción fármaco-matriz

IV.1.6 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (TEM)

Las microfotografías de las matrices **MCM-41-A** y **MCM-41-B** se muestran en la Fig. IV.6; en las dos matrices podemos apreciar nanopartículas con tamaños comprendidos entre 120 y 200 nm, en el caso del soporte A y, entre 200 y 300 nm, en el soporte B. Las primeras presentan forma esférica o casi esférica, mientras que en las segundas, su morfología está poco definida. Tras la incorporación del fármaco en los dos casos se obtienen sólidos cuyas partículas son muy similares a las de las matrices, Fig. IV.7.

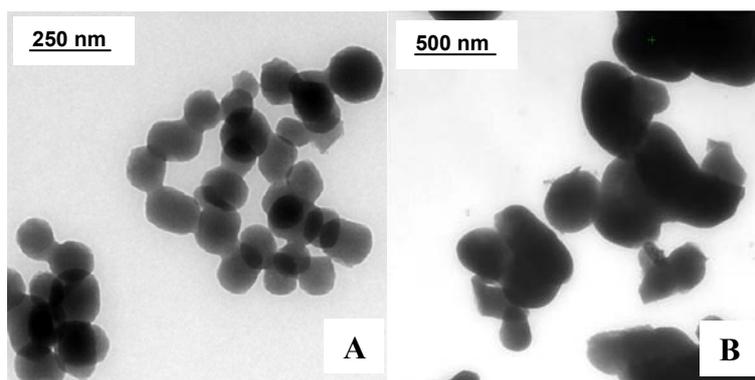


Fig. IV.6 Microfotografías TEM de las muestras MCM-41-A (A) y MCM-41-B (B)

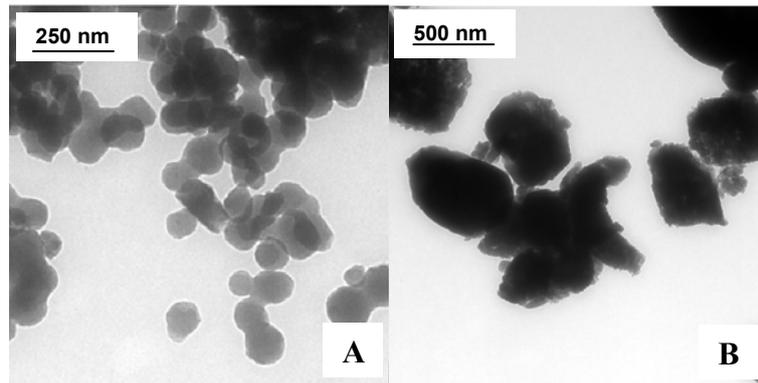


Fig. IV.7 Microfotografías TEM de las muestras A-FB-2 (A) y B-FB-2 (B)

IV.1.7 ENSAYO DE DISOLUCIÓN “IN VITRO” DEL SISTEMA MCM-41-FENBUFEN

Se han estudiado las características de liberación del fenbufen a partir de las matrices de sílice mesoporosa compactadas para ver como se modifica el perfil de liberación del fármaco en función del tipo de matriz, tamaño de poro de la misma y cantidad de fármaco incorporado.

Los ensayos de disolución de las distintas muestras y, en plan comparativo, del fármaco puro, se han llevado a cabo en la forma descrita en la parte experimental, Apartado II.2.12 de esta Memoria. En la Fig. IV.8 se recogen las distintas curvas de liberación. Como se puede observar, la liberación del fenbufen en todas las formulaciones se produce más lentamente cuando el fármaco se encuentra incorporado a la sílice mesoporosa que cuando está solo, lo que quiere decir que la presencia de la matriz influye en la liberación. Las curvas de las muestras con un contenido en fármaco similar indican que la liberación del fármaco es más rápida en las muestras preparadas con el **MCM-41-A** que en las formulaciones preparadas con **MCM-41-B**, con menor tamaño de poro. Asimismo, parece que el contenido en fármaco también es otro factor determinante, siendo más lenta la liberación en las muestras con mayor contenido en fármaco. En todos los casos se consigue la liberación total del fármaco antes de las 40 horas.

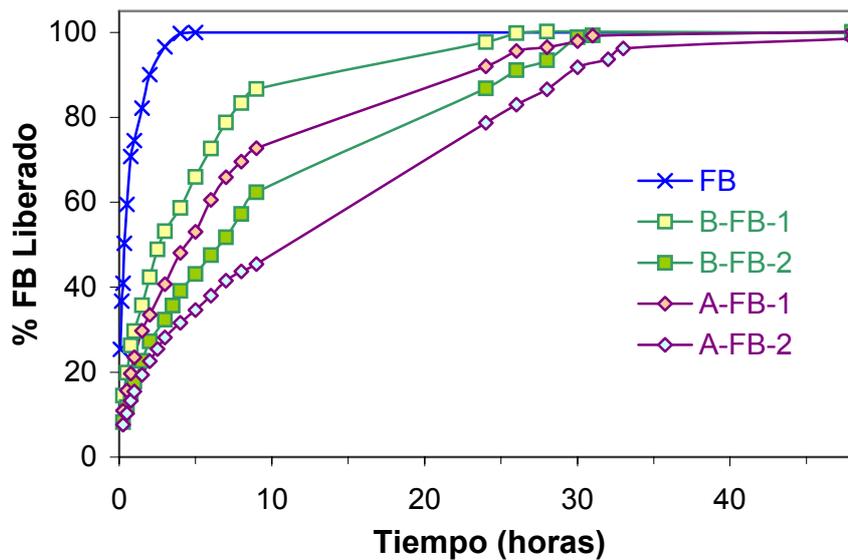


Fig. IV.8 Perfil de liberación del sistema MCM-41-Fenbufen

IV.1.7.1. Análisis cinético

Para cuantificar las diferencias observadas en los perfiles de liberación del fenbufen, en función del tamaño de poro o del contenido en fármaco, se han calculado los parámetros modelo independiente y modelo dependiente tras ajustar los datos experimentales a los distintos modelos cinéticos.

IV.1.7.1.1 *Análisis modelo independiente*

Los valores medios y las desviaciones estándar de los parámetros modelo independiente (ABC, TMD, $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y EF) de las formulaciones ensayadas están recogidos en la Tabla IV.2. Los valores más pequeños de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD y los máximos para ABC y EF se obtienen para la formulación con el fármaco puro, de modo que la velocidad de disolución, estimada a través de estos parámetros, es máxima. La presencia de MCM-41 produce una modificación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en los valores de estos parámetros.

Para evaluar la influencia del porcentaje de fármaco se han analizado los valores de los parámetros para cada sistema. En todos ellos se observa una disminución significativa ($p < 0.05$) de la velocidad de liberación al aumentar la cantidad de fármaco

presente en la formulación. Así, en el caso de los sistemas A-FB se producen incrementos del 151, 44 y 67% para el $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD, respectivamente, y una disminución del 14 y 13% del ABC y EF, respectivamente, al aumentar el contenido de fármaco del 18 al 27%.

Para analizar el efecto del tamaño de poro de la matriz se aplicó un ANOVA a los parámetros modelo independiente obtenidos para las formulaciones **A-FB-1** y **B-FB-2**, ya que ambas muestras tienen contenidos en fármaco muy similares. Como se puede observar el tamaño de poro influye significativamente ($p < 0.05$) en los valores de los parámetros modelo independiente, $t_{50\%}$, $t_{85\%}$, TMD, ABC y EF. Los tres primeros son menores en la muestra **A-FB-1** que en la muestra **B-FB-2**, lo que indica que la velocidad de liberación es más rápida al aumentar el tamaño de poro de 2.16 a 2.95 nm. El valor de ABC, que evalúa la cantidad total liberada, es máximo para la muestra **A-FB-1**.

Tabla IV.2 Valores medios y desviación estándar de los parámetros modelo independiente para los estudios de disolución de fenbufen

Muestra	$t_{50\%}$ (h)	$t_{85\%}$ (h)	ABC (mg·h)	TMD (h)	EF (%)
FB	0.32±0.06	1.65±0.20	4721±46	0.78±0.04	98.37±0.09
A-FB-1	4.40±0.31	18.65±0.45	2018±49	7.67±0.54	84.01±1.12
A-FB-2	11.05±0.56	26.91±0.85	1731±126	12.85±0.61	73.22±1.35
B-FB-1	2.71±0.38	8.73±0.35	2158±38	4.93±0.34	89.73±1.29
B-FB-2	6.67±0.52	22.94±0.79	1908±133	9.87±0.26	79.42±0.53

IV.1.7.1.2 Análisis modelo dependiente

Los datos medios de liberación “in vitro” del fenbufen se han ajustado a los modelos cinéticos descritos en el Apartado II.2.13 de esta Memoria. Los valores de los distintos parámetros que definen estos modelos, así como los criterios estadísticos que indican la bondad del ajuste (AIC y SS), se recogen en las Tablas IV.3 y IV.4, respectivamente.

De los modelos ensayados, las ecuaciones de Hixson-Crowell y de orden cero son las que proporcionan un peor ajuste en el caso de las formulaciones que contienen MCM-41, ésto se ve reflejado en los mayores valores de AIC.

Por el contrario, las ecuaciones de Weibull y Higuchi, son las que proporcionan un mejor ajuste, siendo la segunda la más adecuada para la cinética de liberación en el caso de las formulaciones con MCM-41 y la primera para la formulación que contienen el fármaco puro.

Los valores del tiempo de disolución (t_d), calculados utilizando la ecuación de Weibull, evolucionan en las distintas condiciones experimentales de forma similar a los valores del parámetro equivalente (TMD), calculado por el método modelo independiente. Los mayores valores calculados a partir de la ecuación de Higuchi se obtienen en el caso del fármaco puro, que indican que la velocidad de disolución es máxima. En las formulaciones que contienen MCM-41 se produce un descenso ($p < 0.05$) de la velocidad de disolución, coincidiendo con lo ya indicado en el análisis modelo independiente.

También, se produce una disminución de la velocidad de liberación, estimada a partir de la constante aparente de disolución, K , calculada a partir del modelo de Higuchi, al aumentar el porcentaje de fármaco, tanto en el sistema A-FB como en el B-FB. El valor de la constante aparente de disolución disminuye de 14.9 a 9.8 $\text{mg/h}^{1/2}$ al aumentar el porcentaje de fármaco del 14 al 22% en el sistema A-FB, posiblemente esto sea debido al aumento de la hidrofobicidad en el interior del poro [11,12] que impide la entrada del disolvente.

Al aumentar el diámetro de poro se produce un aumento de la constante aparente de disolución, K , calculada por aplicación del modelo de Higuchi a los datos de las curvas de liberación correspondientes a las muestras **B-FB-2** y **A-FB-1**, que presentan un contenido de fármaco similar. El valor de la constante pasa de 9.80 a 12.02 $\text{mg/h}^{1/2}$ al aumentar el tamaño de poro de 2.16 a 2.95 nm. Como consecuencia de la menor accesibilidad del disolvente en las matrices con poros más pequeños [13,14].

Tabla IV.3 Valores medios de los parámetros modelo dependiente para el fenbufen obtenidos en el ajuste de los datos experimentales a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de disolución

<u>Muestra</u>	<u>ORDEN CERO</u>	<u>ORDEN UNO</u>	<u>HIGUCHI</u>	<u>HIXSON-CROWELL</u>		<u>WEIBULL</u>	
	$K(\text{mg/h})$	$Q_{\infty}(\text{mg})$ $K(\text{h}^{-1})$	$K_d(\text{mg}\cdot\text{h}^{-1/2})$	$Q_{\infty}(\text{mg})$	$K(\text{mg}^{-1/3}\text{h}^{-1})$	$Q_{\infty}(\text{mg})$	$t_d(\text{h})$ β
FB	14.45	46.89 2.13	28.73	52.90	0.99	51.92	0.66 0.62
A-FB-1	1.62	48.37 0.18	12.02	50.13	0.12	52.16	7.38 0.70
A-FB-2	1.43	48.60 0.09	7.79	44.59	0.10	77.84	39.90 0.64
B-FB-1	1.73	48.71 0.26	14.89	55.48	0.13	50.82	4.34 0.74
B-FN-2	1.56	48.88 0.12	9.80	47.66	0.12	56.57	13.02 0.71

Tabla IV.4 Valores medios de AIC y SS para el fenbufen obtenidas en el ajuste de los datos experimentales a los modelos cinéticos ensayados e los estudios de disolución

<u>Muestra</u>	<u>ORDEN CERO</u>		<u>ORDEN UNO</u>		<u>HIGUCHI</u>		<u>HIXSON-CROWELL</u>		<u>WEIBULL</u>	
	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS
FB	101.33	101.33	60.03	61.01	81.65	82.14	84.02	84.99	25.66	27.11
A-FB-1	160.340	161.34	91.20	93.09	17.58	18.06	125.55	127.44	48.29	51.12
A-FB-2	155.39	156.43	107.58	109.67	5.88	6.51	113.11	115.20	81.98	85.12
B-FB-1	161.59	162.48	86.69	88.47	11.53	11.93	137.01	138.79	55.19	57.86
B-FB-2	159.71	160.70	94.12	96.11	32.84	33.48	110.27	112.26	65.24	68.22

Los datos experimentales de liberación, “porcentaje liberado acumulado-tiempo”, correspondientes a la primera parte de las curvas de disolución hasta el 60-70% de principio activo liberado, se han ajustado al modelo de Korsmeyer-Peppas [15-17] y los resultados se encuentran recogidos en la Tabla IV.5.

Como se puede observar, el valor del exponente de la ecuación no lineal, n , para las formulaciones ensayadas es próximo a 0.5. Estos resultados indican que los enlaces por puentes de hidrógeno establecidos entre el fenbufen y el MCM-41 son relativamente débiles, de forma que la difusión de las moléculas de fármaco a través de los poros es el paso limitante y, por tanto, la liberación del principio activo tiene lugar en estos sistemas mediante una difusión Fickiana. Estos resultados concuerdan con el buen ajuste obtenido con el modelo de Higuchi y confirman la importancia del fenómeno de difusión [13,18-20].

Tabla IV.5 Ajuste de la liberación del Fenbufen al modelo Korsmeyer-Peppas

Muestra	K (% h⁻ⁿ)	n	R²
A-FB-1	0.23	0.53	0.9981
A-FB-2	0.15	0.51	0.9983
B-FB-1	0.29	0.51	0.9977
B-FB-2	0.18	0.54	0.9949

Al aumentar el porcentaje de fármaco se produce una disminución de la velocidad de difusión, estimada a través de la constante K, obtenida al ajustar los datos de las curvas de liberación a la ecuación no lineal. También se produce un aumento de la velocidad de liberación al aumentar el tamaño de poro de 2.16 a 2.95 nm en las muestras que presentan un porcentaje de fármaco similar, **B-FB-2** y **A-FB-1**. Ambos aspectos concuerdan con el del perfil de las curvas de liberación del fenbufen.

IV.2 SISTEMA MCM-41-ÁCIDOMEFENÁMICO

IV.2.1 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Los mismos soportes, **MCM-41-A** y **MCM-41-B**, sintetizados en la forma descrita anteriormente, fueron utilizados como matrices del ácido mefenámico.

La incorporación del ácido mefenámico a ambos soportes se llevó a cabo por impregnación en la forma siguiente: 1 g de la matriz correspondiente se adicionó a una disolución de ácido mefenámico en dimetilformamida (1 g/20 mL). La suspensión resultante fue sometida a agitación durante tres días a dos temperaturas diferentes, t.a. (temperatura ambiente) o 70 °C. Finalmente, el sólido impregnado se filtró y secó en un desecador a vacío.

Las distintas muestras obtenidas se describen como **A-MF-1**, **B-MF-1**, **A-MF-2** y **B-MF-2**, las letras A y B indican el tipo de soporte utilizado en su obtención y los números la temperatura de impregnación del fármaco, t.a. (1) o 70 °C (2).

IV.2.2 CONTENIDO EN FÁRMACO

La cantidad de fármaco incorporada a los distintos soportes se recoge en la Tabla IV.6. Al igual que sucedía en los sistemas MCM-41-Fenbufen, ésta es mayor cuanto mayor es el tamaño de poro del MCM-41 y más alta es la temperatura de impregnación; así, la mayor concentración de ácido mefenámico se consigue en la muestra **A-MF-2**, con un 44% en peso de AINE y la mínima cantidad de fármaco en la muestra **B-MF-1**, con un 4% en peso.

Tabla IV.6 Propiedades texturales y estructurales de las matrices y de las muestras

Muestra	S_{BET}^*	% Fármaco	$d_{(100)}^{**}$	d_p^{**}	$V_p^\#$	a_0^{**}
MCM-41-A	1100	---	3.93	2.95	0.90	4.54
MCM-41-B	1310	---	2.99	2.16	0.80	3.46
A-MF-1	420	33	3.93	1.93	0.28	4.54
A-MF-2	346	44	3.93	1.80	0.23	4.54
B-MF-1	750	4	2.99	2.16	0.49	3.46
B-MF-2	709	23	2.99	1.93	0.46	3.46

** $m^2 g^{-1}$; ** nm; # $mL g^{-1}$*

IV.2.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

En los difractogramas de las muestras MCM-41-MF, Fig. IV.9, se mantienen, aunque menos intensas [5] las líneas de difracción registradas para los soportes, a 3.93, 2.29, 2.01 y 1.54 nm, en el caso de las muestras A-MF, y a 2.99, 1.77 y 1.55 nm para las muestras B-FB, correspondientes a los planos de difracción (100), (110), (200) y (210), respectivamente, de sílice hexagonal mesoporosa, MCM-41 [2], lo que sugiere que los materiales obtenidos están perfectamente ordenados [3,4]. Los valores del parámetro reticular a_0 , Tabla IV.6, no se modifican tras la incorporación del ácido mefenámico.

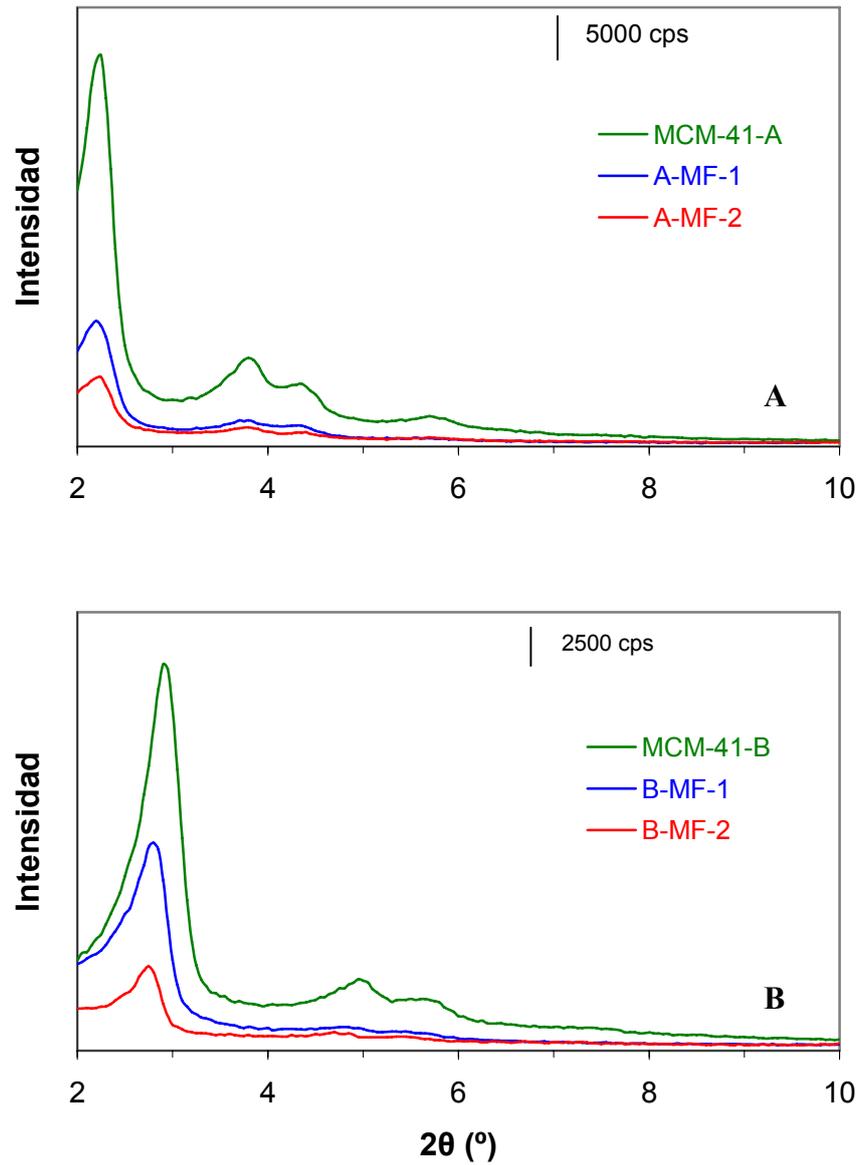


Fig. IV.9 Difractogramas de rayos X de (A) MCM-41-A, A-MF-1 y A-MF-2 y (B) MCM-41-B, B-MF-1 y B-MF-2

IV.2.4 ESTUDIO TEXTURAL

En la Fig. IV.10 se representan las isothermas de adsorción-desorción de N₂ A -196 °C para los soportes y las muestras A-MF y B-MF.

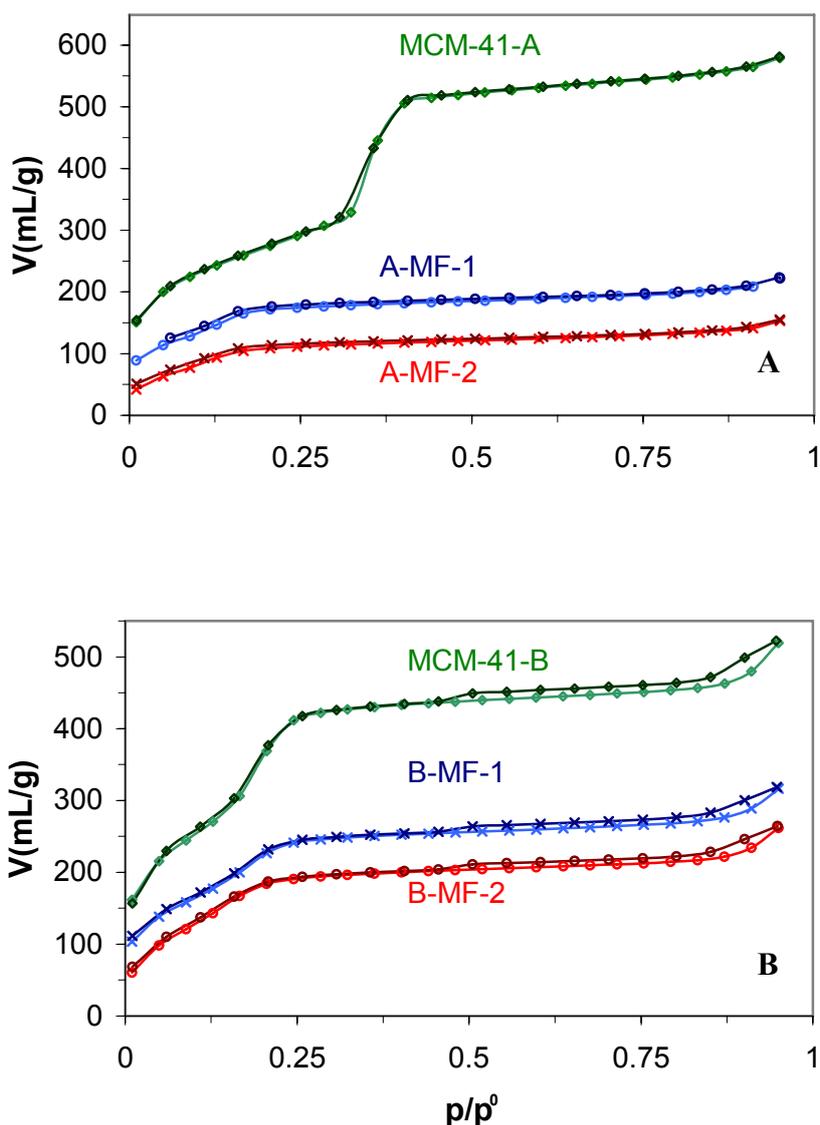


Fig. IV.10 Isothermas de adsorción-desorción de N_2 a -196 °C de (A) MCM-41-A, A-FB-1 y A-FB-2 y (B) MCM-41-B, B-FB-1 y B-FB-2

Todas las isothermas, por su forma, corresponden al tipo IV de la clasificación de la IUPAC, características de materiales mesoporosos. Al igual que en las muestras MCM-41-FB, la histéresis observada a altas presiones relativas en el soporte **MCM-41-B**, y asignada a la presencia de una porosidad interparticular, se mantiene tras la incorporación del fármaco, en este caso en las dos muestras. El escalón típico de estas isothermas, correspondiente al llenado de los mesoporos, se registra en el mismo rango de presiones relativas que en el sistema anterior, y desciende de forma muy pronunciada sobre todo en las muestras que contienen mayor concentración de ácido

mefenámico, A-MF. También disminuye, tras la incorporación del fármaco, el volumen de poros, Tabla IV.6, y la superficie específica, que pasa en las muestras A-MF de 1100 a 346 m^2g^{-1} y en las muestras B-MF de 1310 a 709 m^2g^{-1} ; los descensos son mayores a medida que aumenta la cantidad de fármaco incorporada. Estos resultados, junto con la disminución de la intensidad observada en las curvas de distribución de tamaño de poro, Fig. IV.11, y la disminución del diámetro de poro, sobre todo en las muestras A-MF, que pasa de 2.95 nm a 1.8 nm, indican que, al igual que en el sistema con FB, el fármaco se dispersa en el interior de los poros sin formar cristalitos (en los difractogramas no se han detectado las líneas de difracción características del ácido).

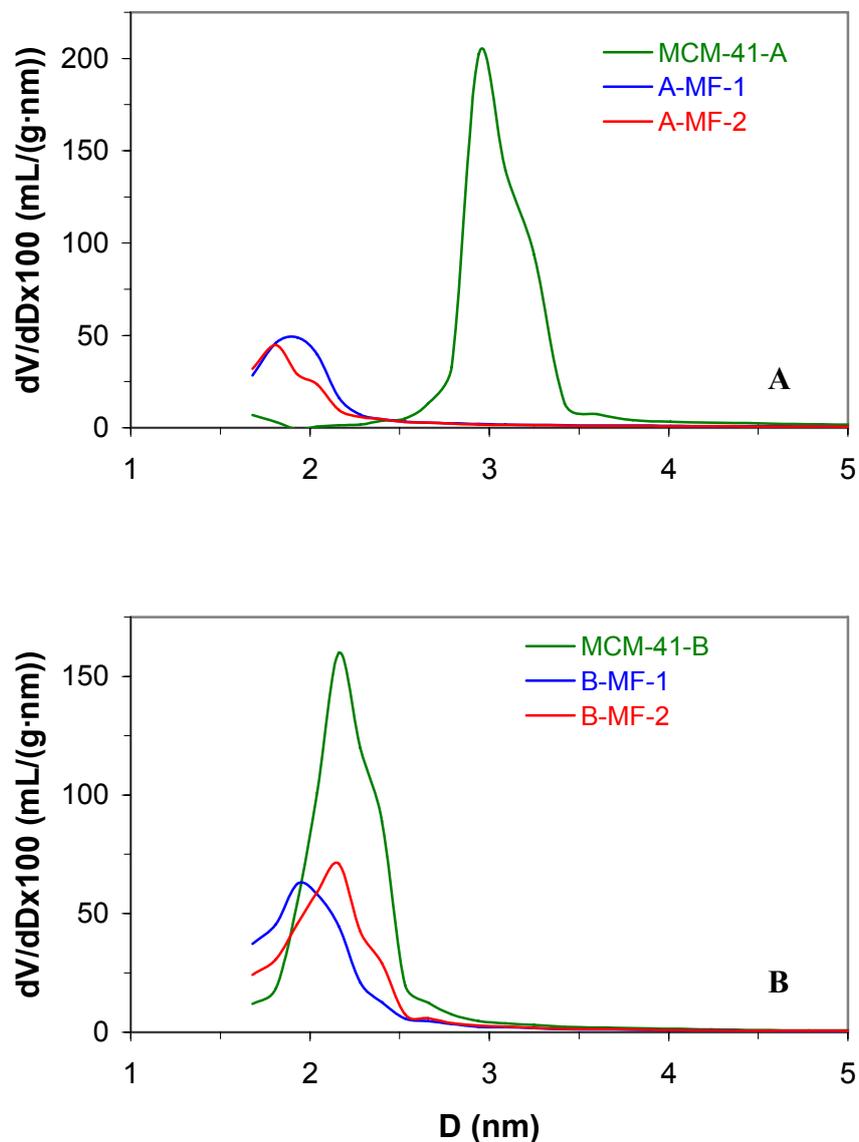


Fig. IV.11 Curvas de distribución del tamaño de poros de (A) MCM-41-A, A-MF-1 y A-MF-2 y (B) MCM-41-B, B-MF-1 y B-MF-2

IV.2.5 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (FT-IR)

Al igual que en los sistemas MCM-41-FB esta técnica confirma la incorporación del fármaco en las distintas matrices. Los espectros FT-IR, Fig. IV.12, presentan las bandas intensas características del MCM-41 junto con algunas, menos intensas, correspondientes al ácido mefenámico, ya que otras quedan ocultas tras las bandas de la matriz. Así, podemos apreciar en la zona de alto número de ondas, entre 4000 y 2500 cm^{-1} , las bandas características de las vibraciones de tensión $\nu(\text{NH})$, $\nu(\text{CH})$ y $\nu(\text{OH})$; y otra, próxima a 2000 cm^{-1} , debida a anillos aromáticos sustituidos. A 1660 cm^{-1} se sigue apreciando, aunque menos intensa que en el fármaco puro, la banda correspondiente a la vibración de tensión $\nu(\text{C}=\text{O})$ del grupo carboxílico; la presencia de enlaces por puentes de hidrógeno es la responsable de que esta banda se registre a tan bajo número de onda. Además, se observan bandas que pueden asignarse: a las vibraciones de tensión del modo $\nu(\text{C}-\text{C})$ de los anillos aromáticos, entre 1600 y 1450 cm^{-1} , a las deformaciones $\delta(\text{N}-\text{H})$ del grupo amino (1350 y 1280 cm^{-1}) y a la $\delta(\text{C}-\text{N})$; las deformaciones fuera del plano, $\delta(\text{N}-\text{H})$ y $\delta(\text{C}-\text{H})$, se registran por debajo de 1000 cm^{-1} . Las bandas correspondientes a $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ y $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$ del grupo carboxilato no se distinguen bien, este hecho y el que se siga observando la banda característica del grupo carboxílico indica que la interacción mefenámico-matriz es débil.

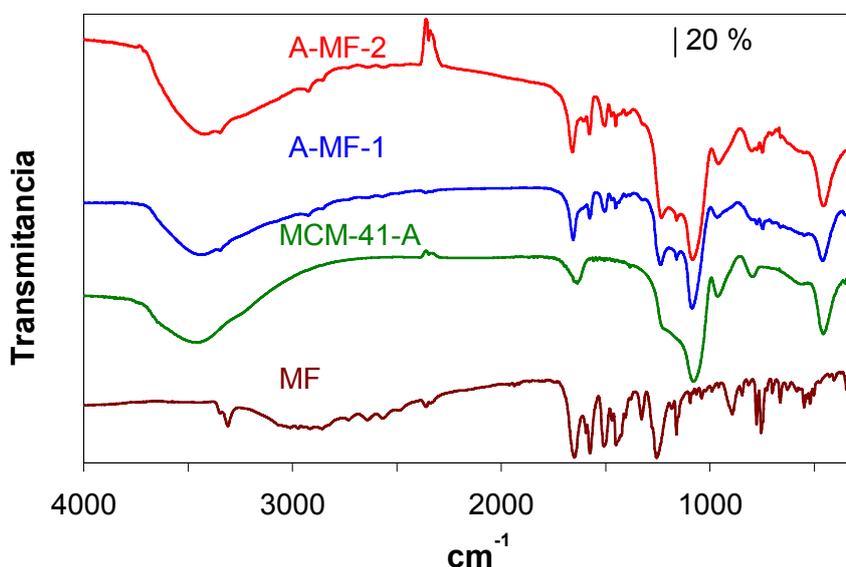


Fig. IV.12 Espectros FT-IR de las muestras MCM-41-A, A-MF-1 y A-MF-2 y ácido mefenámico puro

IV.2.6 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (TEM)

En la Fig. IV.13 se recogen las microfotografías de algunas de las muestras MCM-41-MF. Como se puede apreciar éstas son bastante similares a las realizadas para el MCM-41-Fenbufen. Se observan partículas esféricas o cuasi-esféricas en el caso de los sólidos preparados a partir de la matriz **MCM-41-A** y partículas sin morfología definida, para las obtenidas con el soporte **MCM-41-B**.

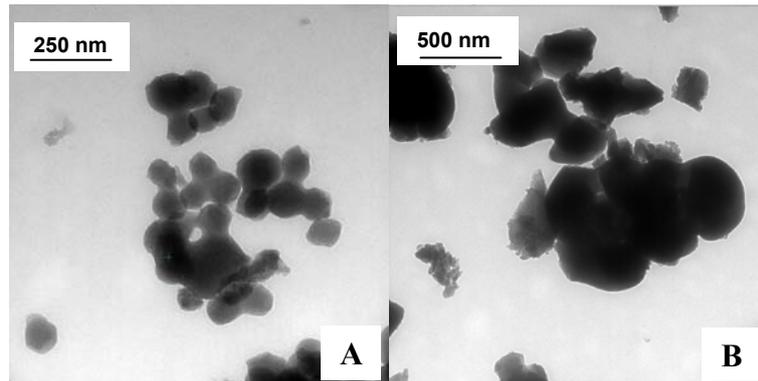


Fig. IV.13 Microfotografías TEM de las muestras A-MF-2 (A) y B-MF-2 (B)

IV.2.7 ENSAYO DE DISOLUCIÓN “IN VITRO” DEL SISTEMA MCM-41-ÁCIDO MEFENÁMICO

Las curvas de liberación para el ácido mefenámico y las muestras MCM-41-MF, obtenidas en las condiciones descritas en el Apartado II.2.12 de esta Memoria, se representan en la Fig. IV.14. Como puede observarse en la Fig. IV.14 la curva correspondiente a la formulación con el fármaco puro se sitúa por encima de las correspondientes a las formulaciones MCM-MF, indicando que la utilización de los MCMs como matrices influye en la velocidad de liberación.

Para evaluar la influencia de la cantidad de fármaco incorporado se han utilizado los datos experimentales correspondientes a los ensayos de liberación del ácido mefenámico realizados a partir de los sistemas A-MF y B-MF. En la Fig. IV.14 se observa una mayor velocidad de liberación en las formulaciones que presentan un menor porcentaje de fármaco. Las curvas de liberación correspondientes a las formulaciones **A-MF-1** y **B-MF-1** se sitúan por encima de las curvas correspondientes a las muestras **A-MF-2** y **B-MF-2**, respectivamente.

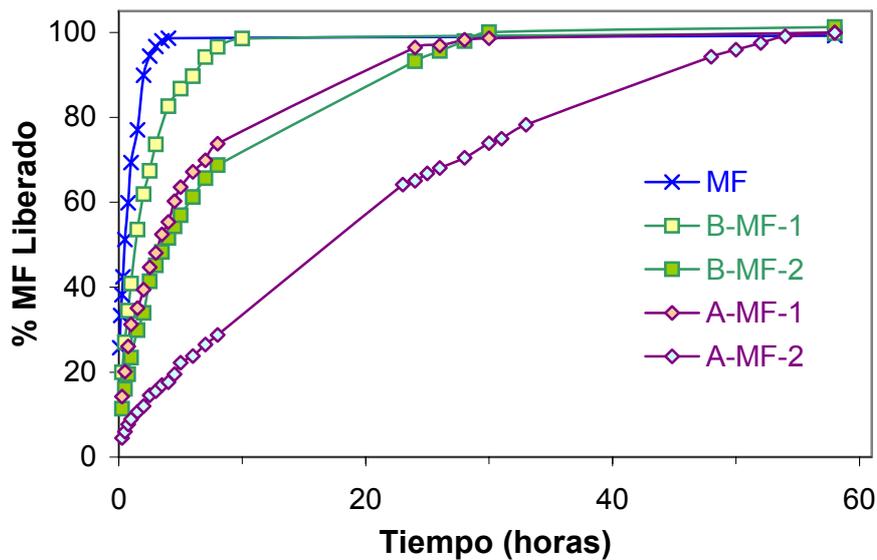


Fig. IV.14 Curvas de liberación del sistema MCM-41-Ácido mefenámico

Para evaluar la influencia del tamaño de poro se han comparado las curvas de liberación correspondientes a las formulaciones **A-MF-1** y **B-MF-2**, ya que presentan un contenido de fármaco más parecido. El perfil de la gráfica indica que se obtiene una mayor velocidad de liberación cuando mayor es el tamaño de poro del MCM, ya que la curva correspondiente a la muestra **B-MF-2** se sitúa por debajo de la de la muestra **A-MF-1**.

En todos los casos se libera la totalidad de la cantidad de ácido mefenámico incorporado en las formulaciones ensayadas.

IV.2.7.1. Análisis cinético

IV.2.7.1.1 *Análisis modelo independiente*

Los valores medios y la desviación estándar de los parámetros modelo independiente (ABC, TMD, $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y EF) de las formulaciones ensayadas están recogidos en la Tabla IV.7.

Los menores valores de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD y los máximos del ABC y EF se obtienen para la formulación que contiene fármaco puro, indicando que, en este

caso, la velocidad de liberación es máxima. Con la presencia del MCM-41 se produce una disminución significativa ($p < 0.05$) de la velocidad de disolución estimada a través de los parámetros modelo independiente.

Las modificaciones de los parámetros para el sistema A-MF tienen lugar en el mismo sentido que en el sistema B-MF: existe una disminución significativa ($p < 0.05$) de la velocidad de disolución al aumentar la cantidad de fármaco incorporado en el interior de los MCMs. Así, por ejemplo, en el caso del sistema B-MF se produce un aumento del 182, 329 y 226% del $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD, respectivamente, y una disminución del 19 y 9% del ABC y EF, respectivamente, al aumentar el contenido de fármaco del 4 al 23%.

Tabla IV.7 Valores medios y desviación estándar de los parámetros modelo independiente para los estudios de disolución del ácido mefenámico

Muestra	$t_{50\%}$ (h)	$t_{85\%}$ (h)	ABC (mg·h)	TMD (h)	EF (%)
MF	0.50±0.12	0.81±0.04	4057±76	1.36±0.10	98.10±0.15
A-MF-1	3.30±0.28	18.04±0.72	3279±143	6.83±0.24	91.12±0.34
A-MF-2	16.46±0.48	39.24±0.77	2546±176	20.06±0.11	72.13±0.12
B-MF-1	1.35±0.16	4.46±0.2	3464±117	2.61±0.32	96.38±0.43
B-MF-2	3.81±0.11	19.13±0.35	2792±71	8.52±0.20	88.15±0.29

Para estudiar el efecto del tamaño de poro, se aplicó un ANOVA a los parámetros modelo independiente obtenidos para las formulaciones **A-MF-1** y **B-MF-2**, por presentar un contenido de fármaco similar y un tamaño de poro diferente. Las diferencias entre los valores de los parámetros son significativas ($p < 0.05$) y confirman el aumento de velocidad, indicado por la interpretación del tramo ascendente de los perfiles de liberación; en las muestras preparadas con matrices de mayor tamaño de poro, que se refleja en un aumento de los parámetros modelo independiente correspondientes a la muestra **B-MF-2**, respecto a la muestra **A-MF-1**, del 15, 7 y 25% del $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD, respectivamente, y una disminución del 15 y 3% del ABC y EF, respectivamente.

IV.2.7.1.2 Análisis modelo dependiente

Al igual que en el sistema MCM-41-FB, los datos medios de liberación “in vitro” del ácido mefenámico se han ajustado a los modelos cinéticos descritos en el Apartado II.2.13 de esta Memoria.

Los valores de los parámetros que definen estos modelos, así como los criterios estadísticos que evalúan la bondad del ajuste (AIC y SS), se encuentran recogidos en las Tablas IV.8 y IV.9, respectivamente.

Como en los sistemas MCM-41-FB las ecuaciones de Weibull y Higuchi son las que proporcionan un mejor ajuste, siendo la ecuación de Higuchi la más adecuada para la cinética de liberación en el caso de las formulaciones que contienen la sílice mesoporosa y la de Weibull en el caso de la formulación que contiene fármaco puro.

Los valores de la constante aparente de disolución, K, calculados a partir de la ecuación de Higuchi también indican que se produce un descenso de la velocidad de liberación en el caso de las muestras MCM-41-MF, respecto al fármaco puro, coincidiendo con lo ya indicado en el análisis modelo independiente. Se obtienen los valores más altos de este parámetro para el fármaco puro y los mínimos para la muestra **A-MF-2**.

Al aumentar la cantidad de fármaco se produce una disminución de la velocidad de liberación estimada a través de la constante aparente de disolución, K, tanto en el sistema A-MF como en el B-MF, posiblemente debido a que al aumentar la cantidad de fármaco aumenta la hidrofobicidad en el interior del poro, disminuyendo la velocidad de penetración del disolvente en la muestra [11,12,21].

Tabla IV.8 Valores medios de los parámetros modelo dependiente del ácido mefenámico obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de disolución

<u>Muestra</u>	<u>ORDEN CERO</u>	<u>ORDEN UNO</u>	<u>HIGUCHI</u>	<u>HIXSON-CROWELL</u>	<u>WEIBULL</u>
	$K(\text{mg/h})$	$Q_{\infty}(\text{mg})$ $K(\text{h}^{-1})$	$K_d(\text{mg}\cdot\text{h}^{-1/2})$	$Q_{\infty}(\text{mg})$ $K(\text{mg}^{-1/3}\cdot\text{h}^{-1})$	$Q_{\infty}(\text{mg})$ $t_d(\text{h})$ β
MF	8.97	47.82 1.57	27.72	58.29 0.58	55.26 1.01 0.60
A-MF-1	1.98	48.13 0.23	13.78	55.12 0.10	51.84 5.75 0.64
A-MF-2	0.95	53.30 0.04	4.63	48.87 0.05	61.04 34.09 0.85
B-MF-1	4.48	48.23 0.52	21.17	54.23 0.29	50.77 2.17 0.79
B-MF-2	1.30	42.25 0.19	10.89	47.17 0.10	47.56 8.07 0.66

Tabla IV.9 Valores medios de AIC y SS del ácido mefenámico obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de disolución

Muestra	<u>ORDEN CERO</u>		<u>ORDEN UNO</u>		<u>HIGUCHI</u>		<u>HIXSON-CROWELL</u>		<u>WEIBULL</u>	
	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS
MF	126.28	126.92	74.13	75.41	88.75	89.39	106.22	107.50	48.19	50.11
A-MF-1	171.98	172.98	106.13	108.12	41.71	42.42	156.71	158.70	49.55	52.53
A-MF-2	210.07	211.44	117.87	120.61	20.66	21.37	126.86	129.60	103.01	107.11
B-MF-1	140.92	141.69	62.99	64.54	18.16	18.35	110.68	112.22	33.11	35.43
B-MF-2	169.20	170.20	92.09	94.08	28.91	29.62	138.60	140.60	32.94	35.93

Para las muestras **B-MF-2** y **A-MF-1**, que presentan un contenido de fármaco similar, la velocidad aparente de liberación aumenta al aumentar el diámetro de poro de la matriz. Se produce un aumento ($p < 0.05$) de la constante de velocidad, obtenida por aplicación del modelo de Higuchi a los datos de las curvas de liberación correspondientes a las muestras. El valor de la constante pasa de 10.89 a 13.78 $\text{mg/h}^{1/2}$ al aumentar el tamaño de poro de la matriz de 2.16 a 2.95 nm.

Este aumento de la velocidad de liberación, observada cuando aumenta el tamaño de poro, también detectada para el sistema MCM-41-FB, puede explicarse mediante el modelo recogido en la Fig. IV.15. Cuando el tamaño de poro de la matriz es más pequeño la difusión de las moléculas de disolvente al interior, y la difusión de las moléculas de fármaco al exterior, es mucho menor.

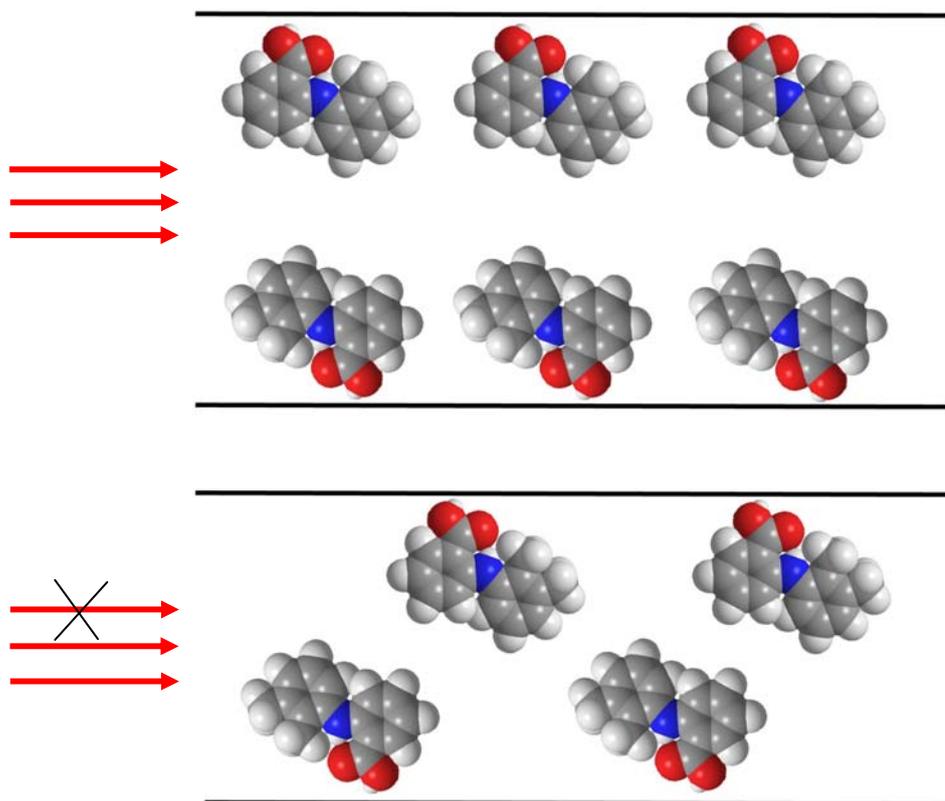


Fig. IV.15 Posible orientación de las moléculas de ácido mefenámico en el interior de los poros del MCM-41 con distinto tamaño

Los valores del tiempo de disolución (t_d) calculados utilizando la ecuación de Weibull, evolucionan en las distintas condiciones experimentales de forma similar a los valores del parámetro equivalente, calculado por métodos modelo independiente TMD.

Las curvas de velocidad de liberación también se han ajustado a la ecuación no lineal, y los resultados del ajuste de los pares de datos “porcentaje liberado acumulado-tiempo” correspondiente a la primera parte de las curvas de liberación, hasta el 60-70% de principio activo liberado, se encuentran recogidos en la Tabla IV.10.

Tabla IV.10 Ajuste de la liberación del ácido mefenámico al modelo Korsmeyer-Peppas

Muestra	K (% h⁻ⁿ)	n	R²
A-MF-1	0.29	0.48	0.9957
A-MF-2	0.09	0.54	0.9943
B-MF-1	0.41	0.53	0.9953
B-MF-2	0.23	0.54	0.9968

El que **n** (exponente de la ecuación no lineal) tenga un valor de 0.5 para todas las formulaciones ensayadas indica que los puentes de hidrógeno establecidos entre el ácido mefenámico y el MCM-41 son relativamente débiles, de forma que la difusión de las moléculas de fármaco a través de los poros es el paso limitante y, por tanto, la liberación del principio activo tiene lugar mediante una difusión Fickiana [13,18-20].

Atendiendo al valor de K, obtenida tras el ajuste al modelo no lineal, cuando aumenta el porcentaje de fármaco se produce una disminución de la velocidad de difusión. También se produce un aumento de la velocidad de liberación al aumentar el tamaño de poro de 2.16 a 2.95 nm en las muestras que presentan un porcentaje de fármaco similar, **A-MF-1** y **B-MF-2**. Ambos aspectos concuerdan con el análisis del perfil de disolución del ácido mefenámico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Cai, Q., Luo, Z.S., Pang, W.Q., Fan, Y.W., Chen, X.H., Cui, F.Z., *Chem. Mater.*, 13, 285 (2001).
- 2.- Beck, J.S., Vartuli, J.C, Roth, W.J., Leonowicz, M.E., Kresge, C.T., Schmitt, K.D., Chu, C.T.W., Olson, D.H., Sheppard, E.W., McCullen, S.B., Higgins, J. B., Schlenker, J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 10834 (1992).
- 3.- Ciesla, U., Schüth, F., *Micropor. Mesopor. Mater.*, 27, 131 (1999).
- 4.- Taner, T.P., Pinnavaia, T.J., *Science*, 267, 211 (1995).
- 5.- Marler, B., Oberhagemann, U., Vortmann, S., Gies, H., *Micropor. Mater.*, 6, 375 (1996).
- 6.- Sliwinska-Bartkowiak, M., Dudziak, G., Gras, R., Sikorski, R., Gubbins, K.E., *Colloid Surf. A*, 187-188, 523 (2001).
- 7.- Sing, K.S.W., Everett, D.H., Haul, R.A.W., Moscou, L., Pierotti, R., Rouquerol, J., Sieminiowska, T., *Pure Appl. Chem.*, 57, 603 (1985).
- 8.- Onida, B., Bonelli, B., Flora, L., Teobaldo, F., Otero Areán, C., Garrone, E., *Chem. Commun.*, 2216 (2001).
- 9.- Manzano, M., Aina, V., Areán, C.O., Balas, F., Cauda, V., Colilla, M., Delgado, M.R., Vallet-Regí, M., *Chem. Eng. J.*, 137, 30 (2008).
- 10.- Lefebvre, J., *Chem. Soc. Chem. Commun.*, 756 (1992).
- 11.- Mal, M.K., Fujiwara, M., Tanaka, Y., *Nature*, 421, 350 (2003).
- 12.- Smirnova, I., Mamic, J., Arlt, W., *Langmuir*, 26, 8521 (2003).
- 13.- Horcajada, P., Ramila, A., Perez-Pariente, J., Vallet-Regí, M., *Micropor. Mesopor. Mat.*, 68, 105 (2004).
- 14.- Vallet-Regí, M., *Chem. Eur. J.*, 12, 5934 (2006).
- 15.- Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., *Int. J. Pharm.*, 15 (1983).
- 16.- Peppas, N.A., *Pharm. Acta Helv.*, 60, 110 (1985).
- 17.- Boraie, N.A., El-Khawas, M., Naggar, V.F., *Sciences Techniques et Pratiques Pharmaceutiques*, 16, 6 (1990).

- 18.- Zhu, Y.F., Shi, J.I., Li, Y.S., Chen, H.R., Shen, W.H., Don, X.P., *Micropor. Mesopor. Mat.*, 85, 75 (2005).
- 19.- Andersson, J., Rosenholm, J., Areva, S., Lindén, M., *Chem. Mater.*, 16, 4160 (2004).
- 20.- Izquierdo-Barba, I., Martínez, A., Doadrio, A.L., Pérez-Pariente, J., Vallet-Regí, M., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 26, 365 (2005).
- 21.- Andersson, J., Rosenholm, J., Lindén, M., en *Topics in Multifunctional Biomaterials & Devices* (N. Ashammakhi, Ed.), v. 1, cp. 6, Oulu (Finlandia).
http://www oulu.fi/spareparts/ebook_topics_multifunctional/index.html.

V. SiLiCATO CÁLCiCO ~ AiNEs

V.1 MICROESFERAS FLOTANTES DE SILICATO CÁLCICO-AINEs

Se han preparado microesferas flotantes de ácido mefenámico con el fin de aumentar el tiempo de permanencia del fármaco en el estomago, respecto a las formulaciones farmacéuticas convencionales. Los sistemas flotantes tienen una densidad total inferior a la del fluido gástrico y pueden mantenerse flotando en la superficie de dicho líquido sin ser afectados por el vaciamiento gástrico.

V.1.1 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

La síntesis se ha llevado a cabo en dos etapas. En primer lugar se incorporó el fármaco en el silicato cálcico (SC) y, posteriormente, se recubrió el sistema SC-MF con Eudragit S-100, en forma de microesferas.

Incorporación del ácido mefenámico en el silicato cálcico

Se han preparado microesferas de SC-MF con distintas relaciones fármaco:silicato cálcico, para establecer la proporción adecuada que permita obtener microesferas que presenten una buena flotabilidad. Para ello, 1 g de silicato cálcico se añadió a las distintas disoluciones de ácido mefenámico en etanol que contenían 500, 200, 125, 100 y 50 mg de fármaco con el fin de conseguir relaciones MF:SC de 1:2, 1:5, 1:8, 1:10 y 1:20, respectivamente. La suspensión resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas y, posteriormente, se calentó suavemente (~ 50 °C) para evaporar lentamente el etanol. Así, se obtuvieron las muestras designadas como **SCMF2**, **SCMF5**, **SCMF8**, **SCMF10** y **SCMF20** con relaciones MF:SC de 1:2, 1:5, 1:8, 1:10 y 1:20, respectivamente.

Preparación de microesferas

La preparación de las microesferas flotantes se ha llevado a cabo mediante el método de extracción-evaporación del disolvente en el seno de una emulsión O/W modificado [1], similar al utilizado para la obtención de microesferas a partir del sistema LDH-Fármaco.

El recubrimiento con Eudragit S-100 se llevo a cabo incorporando 200 mg de muestra silicato cálcico-fármaco (**SCMF2**, **SCMF5**, **SCMF8**, **SCMF10** y **SCMF20**) a una disolución formada por: 1 g de Eudragit S-100, 10 mL de etanol y 5 mL de diclorometano. La suspensión resultante se mantuvo en agitación hasta la correcta homogenización de la mezcla.

Esta suspensión se añadió sobre una disolución formada por 200 mL de alcohol polivinílico (PVA) en agua bidestilada al 75% w/v. La mezcla resultante se mantuvo 3 horas con una agitación de 500 rpm y a una temperatura de 40 °C. A continuación, las microesferas preparadas fueron lavadas repetidas veces con agua bidestilada, filtradas y secadas, obteniéndose las muestras que se designan anteponiendo la letra M al nombre de las precursoras SC-MF (**MSCMF2**, **MSCMF5**, **MSCMF8**, **MSCMF10** y **MSCMF20**).

En la Fig. V.1 se incluye un esquema de la estructura de las microesferas con ácido mefenámico incorporado en una matriz de silicato cálcico y recubierto con Eudragit S-100.

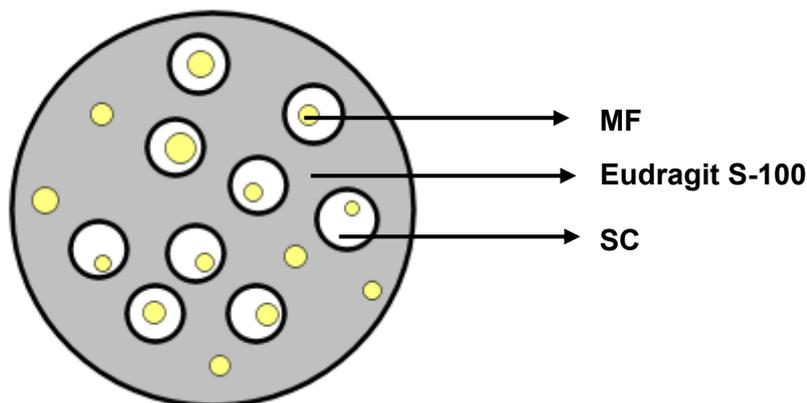


Fig. V.1 Esquema de la estructura de las microesferas preparadas a partir del sistema SC-MF.

V.1.2 RENDIMIENTO DE PRODUCCIÓN, EFICACIA DE ENCAPSULACIÓN Y CONTENIDO EN PRINCIPIO ACTIVO

En la Tabla V.1 se recoge el rendimiento de producción (RP), el contenido de principio activo (CE) y la eficacia de encapsulación (EE) de las distintas muestras preparadas, parámetros descritos anteriormente para las microesferas de LDH-AINEs.

Tabla V.1 Rendimiento de producción (RP), contenido en principio activo (CE) y eficacia de encapsulación (EE) de las muestras preparadas

Muestra	RP (%)	CE (%)	EE (%)
MSCMF2	82.8	6.8	85.3
MSCMF5	80.5	3.5	85.4
MSCMF8	82.3	2.4	89.8
MSCMF10	79.2	2.0	87.0.
MSCMF20	80.9	1.0	89.9

El contenido de principio activo (CE) se ha calculado manteniendo en agitación las muestras en una disolución de NaOH 0.1M durante 24 horas, lo que permite disolver el recubrimiento polimérico y el silicato cálcico y así, extraer todo el fármaco. Tras filtrar la suspensión con un filtro Millex HV Millipore ($\Phi = 45 \mu\text{m}$) se determinó el contenido de ácido mefenámico mediante espectroscopía UV-V ($\lambda = 286 \text{ nm}$), Tabla V.1

Se han obtenido buenos resultados de eficacia de encapsulación (EE) del ácido mefenámico, en todos los casos superior al 85%, posiblemente debido a la baja solubilidad del fármaco en agua. El rendimiento de producción (RP) ha sido también bastante bueno, en todos los casos superior al 75%. Estos valores son del mismo orden que los detectados en otros estudios llevados a cabo por Jain y col. [2].

V.1.3 PROPIEDADES DE FLOTABILIDAD

Las propiedades de flotabilidad se evaluaron en las condiciones recogidas en la Sección II.2.14 de esta Memoria, a partir de 200 mg de las microesferas preparadas.

En la Tabla V.2 se recogen los porcentajes de flotabilidad para las distintas muestras ensayadas.

La muestra **MSCMF20** es la que presenta el mejor porcentaje de flotabilidad, 87.47%, mientras que, la muestra **MSCMF2** presenta el menor porcentaje de partículas flotantes, 53.37%. Los porcentajes de flotabilidad aumentan al hacerlo en contenido en silicato calcio, así en el caso de las muestras **MSCMF8**, **MSCMF10** y **MSCMF20** más del 80% de las partículas permanecieron flotando al menos durante las 8 horas de duración del ensayo.

Tabla V.2 Flotabilidad (%) de las distintas microesferas preparadas

<u>Muestra</u>	<u>Flotabilidad (%)</u>
MSCMF2	53.37
MSCMF5	71.81
MSCMF8	81.64
MSCMF10	84.07
MSCMF20	87.47

V.1.4 CARACTERIZACIÓN

V.1.4.1 Difracción de rayos X

En la Fig. V.2 se recogen los difractogramas del silicato cálcico (SC) utilizado como matriz, y de algunas de las muestras: **SCMF2**, **SCMF8** y **MSCMF8**. En los difractogramas de las muestras, **SCMF2** y **SCMF8**, se registran las líneas de difracción correspondientes al silicato cálcico y al ácido mefenámico puro. Al disminuir la proporción de fármaco, o lo que es lo mismo, aumentar la cantidad de silicato cálcico, se observa una disminución de la intensidad de los picos característicos del fármaco, debido a una mayor dispersión del fármaco en la matriz.

En el difractograma de la muestra **MSCMF8** se registran únicamente los picos característicos del polímero, no se observa ningún máximo correspondiente al fármaco puro o al silicato cálcico.

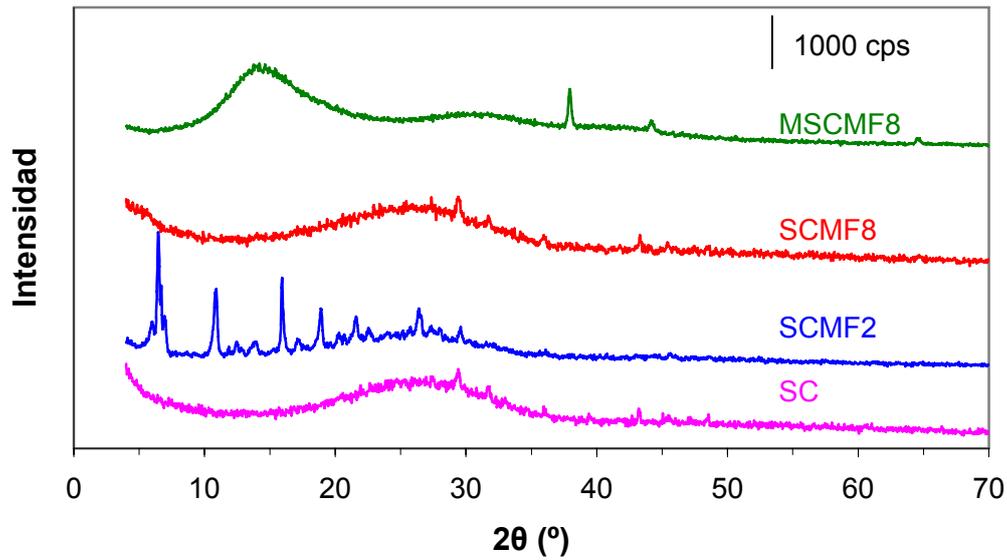


Fig. V.2 Difractograma de rayos-X de las muestras preparadas

V.1.4.2 Microscopía electrónica de barrido (SEM)

En la Fig. V.3 se incluyen las microfotografías SEM de la muestra **MSCMF8**, en ellas se observan claramente las microesferas de 80-190 μm de diámetro (adecuadas para la administración oral) y, a diferencia de las microesferas obtenidas a partir del sistema LDH-Fármaco, presentan superficies irregulares, llenas de poros y cavidades, similares a las observadas por Jain y col. [2,3].

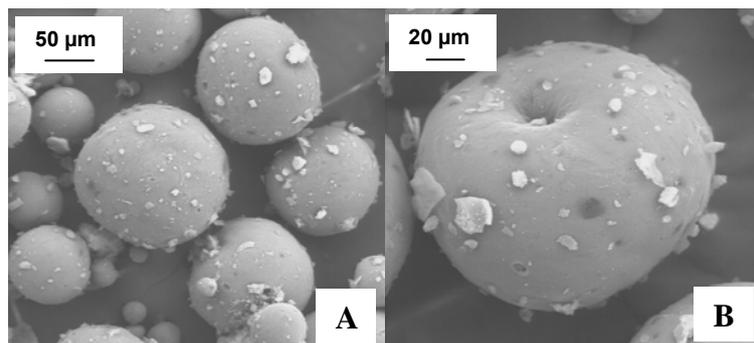


Fig. V.3 Microfotografías SEM de la muestra MSCMF8 (A y B)

V.1.4.3 Superficie específica

La superficie específica del silicato calcio y de los sistemas SC-MF se recoge en la Tabla V.3. Como se puede observar la mayor superficie la presenta el silicato cálcico y al añadir el fármaco disminuye. El valor mínimo corresponde a la muestra con una relación MF:SC de 1:2.

Tabla V.3 Valores de las superficies específicas ($m^2 \cdot g^{-1}$)

<u>Muestra</u>	<u>S_{BET}</u>
SC	53.65
SCMF2	15.77
SCMF5	38.47
SCMF8	38.64
SCMF10	36.68
SCMF20	42.46

V.1.5 ENSAYO DE DISOLUCION “IN VITRO” DE LAS MICROSFERAS FLOTANTES DE SILICATO CÁLCICO-ÁCIDO MEFENÁMICO

El ensayo de disolución se ha realizado según el protocolo descrito en la Sección II.2.12 de esta Memoria para estudiar el comportamiento de las formulaciones preparadas en las condiciones del tracto gastrointestinal. Se ha seleccionado la muestra **MSCMF8**, por presentar buena flotabilidad y un elevado porcentaje de fármaco.

En la Fig. V.4 se han representado las curvas de liberación del ácido mefenámico a partir de las microesferas de SC-MF a los tres valores de pH seleccionados (2, 6.8 y 7.4).

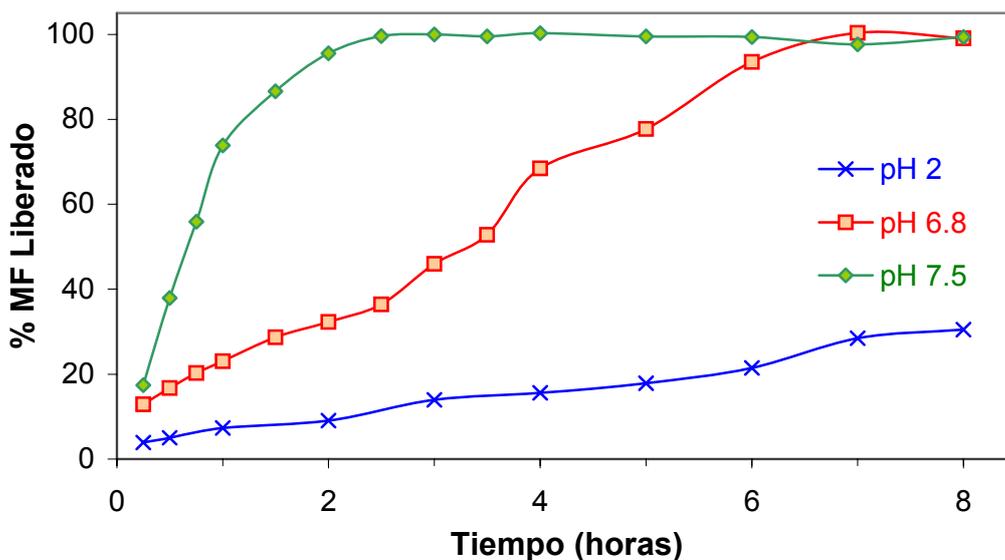


Fig. V.4 Curvas de liberación “in vitro” del ácido mefenámico a distintos pHs del medio

Las curvas de liberación del ácido mefenámico obtenidas a los distintos pHs indican que la velocidad de disolución y el porcentaje total disuelto varía en este sentido: $\text{pH} = 2 < \text{pH} = 6.8 < \text{pH} = 7.5$.

V.1.5.1 Análisis cinético

V.1.5.1.1 *Análisis modelo independiente*

Los valores medios y la desviación estándar de los parámetros modelo independiente (ABC, TMD, $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y EF) de las formulaciones ensayadas están recogidos en la Tabla V.4.

Para estudiar el efecto del pH del medio, se aplicó un ANOVA a los parámetros modelo independiente obtenidos para las formulaciones estudiadas en función de los distintos valores de pH. Al aumentar el pH del medio, se produce un aumento de la velocidad de disolución del ácido mefenámico, estimada a partir de los parámetros modelo independiente. El pH del medio influye significativamente ($p < 0.05$) en los valores de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$, ABC, TMD y EF. Los mayores valores del ABC y

EF, y los mínimos de los parámetros $t_{50\%}$, $t_{85\%}$ y TMD se obtienen para pH = 7.5, lo que indica que la máxima velocidad de disolución se produce a este pH.

Tabla V.4 Valores medios y desviación estándar de los parámetros modelo independiente para los estudios de disolución del ácido mefenámico

pH	$t_{50\%}$ (h)	$t_{85\%}$ (h)	ABC (mg·h)	TMD (h)	EF (%)
2	n.d	n.d	7.80±0.63	6.69±0.08	16.25±2.15
6.8	3.32±0.10	5.46±0.06	19.50±3.47	3.10±0.07	61.24±2.33
7.5	0.63±0.04	1.44±0.03	43.00±3.26	0.85±0.03	89.37±1.41

V.1.5.1.1 Análisis modelo dependiente

Los valores de los parámetros que definen estos modelos, así como los criterios estadísticos que evalúan la bondad del ajuste (AIC y SS) se encuentran recogidos en la Tabla V.5 y V.6, respectivamente.

Para las formulaciones ensayadas a pH 2 y 6.8 se ha obtenido un buen ajuste para los modelos cinéticos de Higuchi, orden uno y Weibull, ya que se obtienen valores muy similares para los parámetros AIC y SS. Con el modelo de orden uno y de Weibull se obtiene estimaciones del parámetro Q_{∞} próximas al valor real. El valor del parámetro β , estimado a través del modelo de Weibull, presenta un valor próximo a la unidad, lo que indica que la cinética aparente que sigue el proceso es de primer orden. En el caso del pH 7.5 los mejores ajustes se obtienen para los modelos de Hixson-Crowell y orden uno. El hecho de que se ajuste al primer modelo indica que a este pH se producen cambios en el área superficial y en el diámetro de las partículas, debido a una disolución progresiva de la matriz con el tiempo

Tabla V.5 Valores medios de los parámetros modelo dependiente para el ácido mefenámico obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de disolución

<u>pH</u>	<u>ORDEN CERO</u>	<u>ORDEN UNO</u>	<u>HIGUCHI</u>	<u>HIXSON-CROWELL</u>		<u>WEIBULL</u>		
	K(mg/h)	Q_∞ (mg)	K_d(mg·h^{-1/2})	Q_∞ (mg)	K(mg^{-1/3}·h⁻¹)	Q_∞ (mg)	t_d(h)	β
2	0.23	4.57	0.55	0.95	0.25	3.08	9.99	0.96
6.8	1.10	6.39	2.78	19.99	0.10	5.95	1.56	1.63
7.4	1.15	6.09	2.83	6.01	0.59	5.94	0.821	1.51

Tabla V.6 Valores medios de AIC y SS el ácido mefenámico obtenidos en el ajuste de los datos a los modelos cinéticos ensayados en los estudios de disolución

pH	<u>ORDEN CERO</u>		<u>ORDEN UNO</u>		<u>HIGUCHI</u>		<u>HIXSON-CROWELL</u>		<u>WEIBULL</u>	
	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS	AIC	SS
2	-5.75	-5.14	-16.20	-15.90	-10.72	-10.42	8.45	7.85	-12.31	-12.40
6.8	53.99	54.63	16.53	17.81	13.55	13.50	20.30	20.91	16.37	14.45
7.5	63.90	64.54	8.34	9.61	45.64	46.27	1.41	1.81	13.26	11.32

Dado que a los tres pHs ensayados los datos de disolución se ajustan al modelo de orden uno, para comparar los perfiles de liberación del ácido mefenámico a los distintos pHs, se ha seleccionado dicho modelo. Este comportamiento ya ha sido observado anteriormente en microesferas de Eudragit [4-6]. Tal y como ya se intuía al analizar el perfil de las curvas de liberación, al aumentar el pH del medio se produce un aumento de la velocidad aparente de liberación, estimado a partir de la constante de disolución, K.

Al igual que en las muestras MCM-41-AINEs con el fin profundizar en el mecanismo de liberación del ácido mefenámico a partir de las microesferas, se han ajustado las curvas de velocidad de disolución a la ecuación no lineal, tal y como se ha descrito en el Apartado II.2.13 de esta Memoria. Los resultados del ajuste de los pares de datos “porcentaje disuelto acumulado-tiempo” correspondientes a la primera parte de las curvas de disolución, hasta el 60-70 % de principio activo liberado, se encuentran recogidos en la Tabla V.7.

Tabla V.7 Ajuste de la liberación del ácido mefenámico al modelo Korsmeyer-Peppas

pH	K (% h⁻ⁿ)	n	R²
2	0.08	0.55	0.986
6.8	0.24	0.52	0.975
7.5	0.64	0.79	0.965

Como puede observarse el valor del exponente de la ecuación no lineal, **n**, para las formulaciones ensayadas a pH 2 y 6.8 tiene un valor próximo a 0.5. Por lo tanto, la liberación del principio activo transcurre mediante una difusión fickiana, por el contrario, las formulaciones ensayadas a pH 7.5 presentan un valor de n de 0.79 lo que indica que la liberación del fármaco sigue un transporte anómalo no fickiano. A este pH el proceso de disolución del fármaco se produce rápidamente, como consecuencia de la disolución del polímero Eudragit S-100 y la difusión del fármaco a través de los poros. Al ser el valor de **n** próximo a 1, indica que el proceso de liberación del fármaco se debe principalmente a la disolución del polímero.

Los valores obtenidos de la constante K, Tabla V.7, ponen de manifiesto que al aumentar el pH se produce un aumento de la velocidad de difusión.

Las curvas de disolución correspondientes a los pH 1.2 y 6.8, además, presentan un buen ajuste a una cinética de raíz cuadrada de Higuchi, que refleja, una vez más, que la liberación del fármaco tiene lugar a través de un proceso de difusión. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Kristmundsdóttir y col. [7] y Akbuka [8] en preparaciones recubiertas con Eudragit con diltiazem y furosemida, respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., Itoh, Y., *J. Pharm. Sci.*, 81, 135 (1992).
- 2.- Jain, S.K., Agrawal, G.P., Jain, N.K., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 7, artículo 90 (2006).
- 3.- Jain, S.K., Awasthi, A.M., Jain, N.K., Agrawal, G.P., *J. Control. Release*, 107, 300 (2005).
- 4.- Hombreiro-Pérez, M., Siepmann, J., Zinutti, C., Lamprecht, A., Ubrich, N., Hoffman, M., Bodmeier, R., Maincent, P., *J. Control. Release*, 88, 413 (2003).
- 5.- Gibaud, S., Al Awwadi, N.J., Ducki, C., Astier, A., *Int. J. Pharm.*, 269, 491 (2004).
- 6.- Haznedar, S., Dortunc, B., *Int. J. Pharm.*, 269, 131 (2004).
- 7.- Kristmundsdóttir, T., Gudmundsson, O.S., Ingvarsdóttir, K., *Int. J. Pharm.*, 137, 159 (1996).
- 8.- Akbuga, J., *Int. J. Pharm.*, 53, 99 (1989).

VI. CONCLUSIONES

Los resultados más relevantes, junto con las correspondientes conclusiones alcanzadas, obtenidos a lo largo del desarrollo de este trabajo se resumen a continuación:

1.- Se han preparado hidrotalcitas precursoras de MgAl y MgAlFe, con $M(II)/M(III) \approx 2$, y carbonato o cloruro en la interlámina. Todas ellas presentan estructura tipo hidrotalcita con un alto grado de cristalinidad. La incorporación de los AINEs en la interlámina se ha llevado a cabo por distintos métodos (síntesis directa, intercambio y reconstrucción), todos válidos tanto desde el punto de vista químico como farmacológico; siendo, en general, el método de intercambio el más efectivo, ya que se obtienen muestras con mejor cristalinidad y se incorpora una mayor cantidad de fármaco, que varía entre 54-36% para los MgAl-LDH y 45-25% para los MgAlFe-LDH. La menor cantidad de AINEs en estas últimas muestras se debe a que presentan una menor densidad de carga. En las muestras preparadas por reconstrucción se detectan pequeñas cantidades de carbonato

2.- La intercalación de los AINEs produce, en todos los sistemas, un aumento de la altura de galería. Tenido en cuenta las dimensiones de los fármacos y el espaciado basal se proponen dos posibles orientaciones de los aniones en el espacio interlamina: a) Ligeramente inclinados formando biláminas con los grupos carboxilato orientados hacia las láminas de brucita y b) Perpendiculares a las láminas con moléculas de agua entre el fármaco y la lámina.

3.- Los espectros FT-IR de las muestras confirman la intercalación del fármaco en el espacio interlamina. En todos ellos se registran las bandas características de la fase hidrotalcita junto con las del fármaco ionizado, aunque menos intensas. En las muestras con MgAl la incorporación de los fármacos al espacio interlamina produce una disminución del tamaño de partícula, debido a las propiedades tensoactivas de los AINEs o al proceso utilizado para incorporar el fármaco, que tiene cierta similitud con el tratamiento hidrotermal.

4.- La presencia de los LDHs, ya sea como aditivo o como matrices, produce un aumento de la solubilidad del ácido mefenámico y fenbufen, siendo este aumento más elevado cuando el fármaco se encuentra intercalado. Para el MF a pH 4.5 apenas se incrementa la solubilidad en magnitud y velocidad; sin embargo, en el FB la solubilidad aumenta, en las tres formulaciones ensayadas, al hacerlo el pH. Los difractogramas de

rayos X de los residuos no disueltos a $t_{100\%}$ indican que a pH ácido la hidrotalcita se disuelve y el residuo sólido es fármaco puro mientras que, a pH 6.8 el difractograma presenta máximos correspondientes a fármaco y una fase laminar correspondiente a hidrotalcita con fosfato intercalado.

5.- Los estudios de velocidad de disolución de los distintos AINEs indican que la liberación es muy rápida tanto para los fármacos puros como para las mezclas físicas pero, lenta y gradual en las muestras con fármaco intercalado, debido a que se produce por intercambio del fármaco con los aniones de la disolución tampón utilizada. Este proceso de intercambio es completo únicamente con el ácido meclofenámico; con los otros AINEs queda una parte retenida en el espacio interlaminar, mayor en las muestras con hierro, que da lugar a un residuo flotante. La hidrotalcita con el anión de la disolución tampón en la interlámina forma un residuo que se deposita en el fondo del recipiente. La velocidad de liberación para los distintos AINEs varía en este sentido: $MF < NX \approx MC \approx FB$. La menor velocidad observada en el ácido mefenámico se debe a que el tampón utilizado en este caso contiene aniones más voluminosos que los utilizados con los otros AINEs, lo que dificulta su intercambio. La velocidad de liberación de todos los AINEs es menor cuando se utiliza la matriz MgAlFe-LDH que con MgAl-LDH, debido a la mayor interacción de los AINEs con las láminas tipo brucita o a la presencia de otros aniones en la interlámina. Independientemente del tipo de fármaco, los resultados de liberación se ajustan a los modelos de orden 1 y Weibull, predominando la difusión interparticular e intraparticular en los sistemas sin Fe y solamente la interparticular en las que lo contienen.

6.- Los hidróxidos dobles laminares son solubles en medio ácido, por lo que en condiciones reales no pueden utilizarse como matrices para la formulación de sistemas de liberación controlada. El recubrimiento con un polímero pH dependiente, evita su degradación y entonces sí son adecuadas para su utilización en las condiciones del tracto gastrointestinal. En las muestras recubiertas mediante el método de simple dispersión no se consigue un grado de recubrimiento adecuado del principio activo. Sin embargo, la preparación de microesferas garantiza un correcto recubrimiento para la preparación de formas de liberación retardada-colónica, especialmente útiles para el tratamiento de la inflamación intestinal, prevención y tratamiento de pólipos colorectales o cáncer.

7.- Cuando se utiliza como matriz la sílice mesoporosa ordenada (MCM-41) la cantidad de fármaco incorporada varía entre 14 y 22 % en peso, en el caso del fenbufen, y

entre 4 y 44% en peso, para el ácido mefenámico, obteniéndose los valores más altos cuando el tamaño del poro de la matriz y la temperatura de impregnación son mayores. El estudio textural indica que el AINE se coloca en el interior de los poros de la matriz, interaccionando con los grupos silanoles de las paredes de los mismos. Tras la incorporación del fármaco los poros de la matriz disminuyen de tamaño, siendo este descenso más acentuado cuando el contenido aumenta, aunque en ningún caso el AINE llega a ocupar todo el espacio de los poros. Las partículas de los MCM-41-AINEs se encuentran en la escala nanométrica y presentan una morfología esférica cuando el MCM-41 tiene mayor tamaño de poro, pero son más grandes y no exhiben una morfología definida cuando la matriz tiene un tamaño de poro menor.

8.- La velocidad de liberación del fármaco (fenbufen o ácido mefenámico) en las matrices MCM-41 disminuye al aumentar el contenido en fármaco, debido a que en este sentido se produce un aumento de la hidrofobicidad dentro de la matriz, que desfavorece la entrada de la disolución y la salida del fármaco. El tamaño de poro también influye en la velocidad de liberación del AINE, siendo ésta, para contenidos iguales de fármaco, más rápida cuando mayor es el tamaño de poro, ya que la disolución puede entrar y salir con el fármaco con mayor facilidad. Por lo tanto, es posible controlar la velocidad de liberación seleccionando una matriz mesoporosa con un tamaño de poro adecuado. La liberación del fármaco en este tipo de matrices se ajusta a los modelos de Higuchi y orden uno y se produce mediante una difusión fickiana, debido a la baja interacción fármaco-matriz.

9.- Con el fin de aumentar el tiempo de permanencia del fármaco en el estómago se han preparado microesferas de silicato cálcico-ácido mefenámico, recubiertas de polímero. Los resultados indican que tanto el rendimiento de producción, como la eficacia de encapsulación son superiores al 80 %, y el porcentaje de flotabilidad es bastante alto, en algunos casos el 80% de las partículas permanecen flotando, al menos, durante 8 h. El tamaño de las microesferas varía entre 80 y 190 μm de diámetro, adecuado para la administración oral, y presentan superficies irregulares con poros y cavidades. La liberación del AINE en esta matriz está relacionada con la disolución progresiva del polímero. Tanto el porcentaje disuelto como la velocidad de liberación varían con el pH en este sentido: $\text{pH}=2 < \text{pH}=6.8 < \text{pH}=7.5$.

Para las formulaciones ensayadas a pH 2 y 6.8 se ha obtenido un buen ajuste para los modelos cinéticos de Higuchi y orden uno. En el caso del pH 7.5 los mejores ajustes se obtienen para los modelos de Hixson-Crowell y orden uno; el hecho de que se

ajusten al primer modelo indica que a este pH las partículas sufren una disolución progresiva de la matriz con el tiempo. La liberación del principio activo transcurre mediante una difusión fickiana a pH = 2 ó 6.8, por el contrario, a pH 7.5 sigue un transporte anómalo, no fickiano. En este último caso la liberación es más rápida debido a que se produce la disolución del polímero.

VII. APÉNDICE

VII.1 INTRODUCCIÓN AL LENGUAJE DE PROGRAMACIÓN R

R es un lenguaje de programación desarrollado para el procesamiento de datos estadísticos. Se trata de un proyecto de software libre, resultado de la implementación GNU del lenguaje S desarrollado por John Chambers y col. en la empresa Bell Laboratories. Aunque existen diferencias entre los lenguajes de programación S, la mayor parte del código escrito para S puede ser ejecutado en R sin necesidad de modificación alguna. R y S-Plus (versión comercial de S) son probablemente los dos lenguajes de programación más utilizados en investigación por la comunidad estadística, siendo, además, muy populares en el campo de la investigación biomédica, la bioinformática y las matemáticas financieras.

R proporciona una amplia variedad de funciones estadísticas (modelos lineales y no lineales, test estadísticos, análisis de series de datos, clasificación de datos, etc.) y de creación de gráficos que pueden ser ampliadas al ser R un lenguaje de código abierto, ya que permite una mayor participación de los usuarios para una evolución continua.

Entre las ventajas de R destacan:

- La gran facilidad para la creación de gráficos de alta calidad y con gran versatilidad de diseño.
- Un control minucioso de los parámetros de diseño de gráficos proporcionado por una cuidada configuración por defecto del programa. Si se requiere un mayor grado de personalización éste puede ser ajustado por el propio usuario.
- Una amplia variedad de herramientas para la manipulación de datos, cálculo y representación de gráficas que incluyen:
 - Un sistema de gestión y almacenamiento de datos eficaz (arrays, matrices, variables, etc.).
 - Un conjunto de operadores para la realización de cálculos con arrays y matrices.
 - Funciones gráficas para el análisis y representación de gráficos.
 - Características propias de un lenguaje de programación robusto y maduro que incluyen: operadores condicionales, bucles, funciones

recursivas definidas por el usuario y capacidad para gestionar parámetros tanto de entrada como de salida.

- Posibilidad de ser utilizado, debido a su alta eficiencia computacional, por otros lenguajes de programación destinados a aplicaciones de uso general (C, C++, Fortran, etc.) proporcionan apoyo al realizar funciones matemáticas y gráficas de alta complejidad más eficientemente.

VII.2 DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA

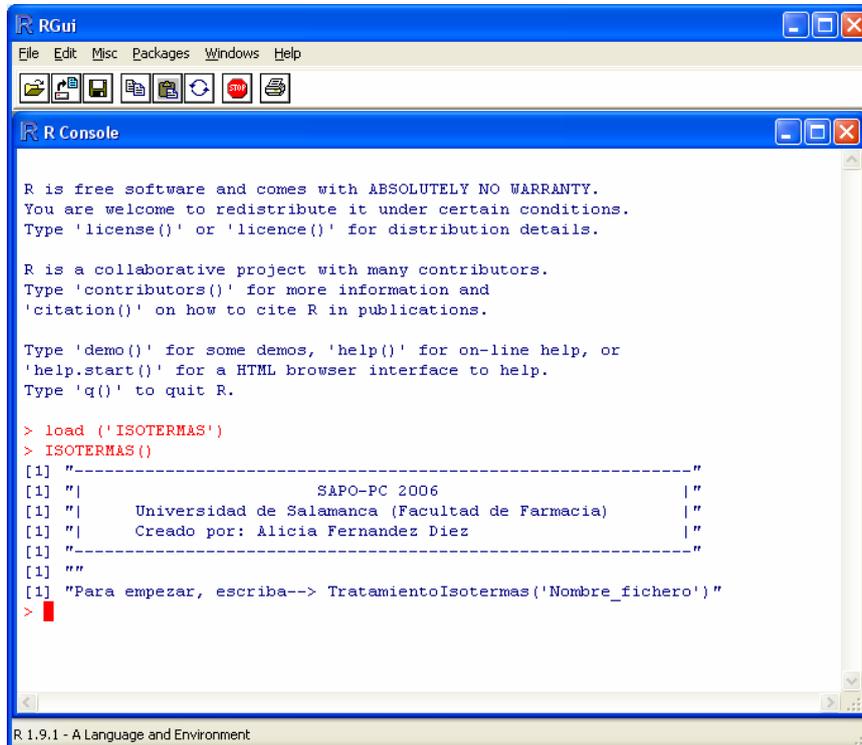
Para llevar a cabo los estudios de porosidad de las muestras estudiadas en este trabajo se ha desarrollado un programa que realiza, de forma automática, el tratamiento matemático de los datos correspondientes a las isothermas de adsorción-desorción de N₂ a -196 °C.

Al ejecutarse, el programa comienza solicitando al usuario el nombre del archivo que contiene los datos de la isoterma que se desea tratar (Fig. VII.1). A continuación se selecciona la curva (adsorción y/o desorción) sobre la que se van a leer los nuevos valores y se realiza su lectura manualmente. Posteriormente, el programa realiza los cálculos necesarios para generar unos ficheros de texto y gráficos con los resultados. Las operaciones internas que realiza el programa podrían resumirse en los siguientes puntos:

- Representación gráfica de la isoterma (Fig. VII.2).
- Adquisición de nuevos valores a partir de las curvas de adsorción y/o desorción (Fig. VII.3).
- Tratamiento matemático de los datos para la obtención de los parámetros correspondientes al análisis de superficie específica y porosidad.
- Finalmente, creación de los archivos de texto que contienen las tablas de datos con el resultado del tratamiento matemático y los archivos gráficos (Figs. VII.4 y VII.5). Los archivos de texto generados (Fig. VII.6) pueden ser fácilmente importados por el usuario desde aplicaciones de uso común como "Microsoft Excel", "Origin" u otros programas de cálculo para su posterior manipulación.

El programa ha sido diseñado modularmente, de tal forma que, a partir de una función principal, se van llamando a otras funciones auxiliares hasta obtener el resultado del

análisis. Este tipo de programación facilita el desarrollo y aumenta la claridad así como la transparencia del código.



```

RGui
File Edit Misc Packages Windows Help
R Console
R is free software and comes with ABSOLUTELY NO WARRANTY.
You are welcome to redistribute it under certain conditions.
Type 'license()' or 'licence()' for distribution details.

R is a collaborative project with many contributors.
Type 'contributors()' for more information and
'citation()' on how to cite R in publications.

Type 'demo()' for some demos, 'help()' for on-line help, or
'help.start()' for a HTML browser interface to help.
Type 'q()' to quit R.

> load ('ISOTERMAS')
> ISOTERMAS ()
[1] "-----"
[1] "|                SAPO-PC 2006                |"
[1] "| Universidad de Salamanca (Facultad de Farmacia) |"
[1] "| Creado por: Alicia Fernandez Diez           |"
[1] "-----"
[1] ""
[1] ""
[1] "Para empezar, escriba--> TratamientoIsotermas('Nombre_fichero')
>

```

Fig. VII.1 Créditos del programa e inicio de la aplicación

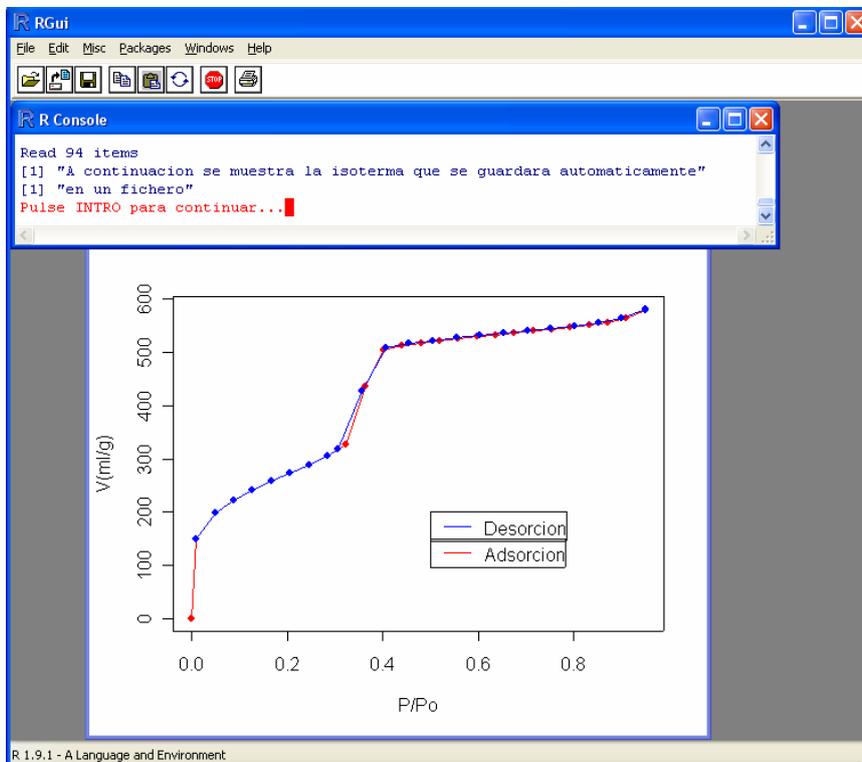


Fig. VII.2 Representación gráfica de las isotermas de adsorción-desorción

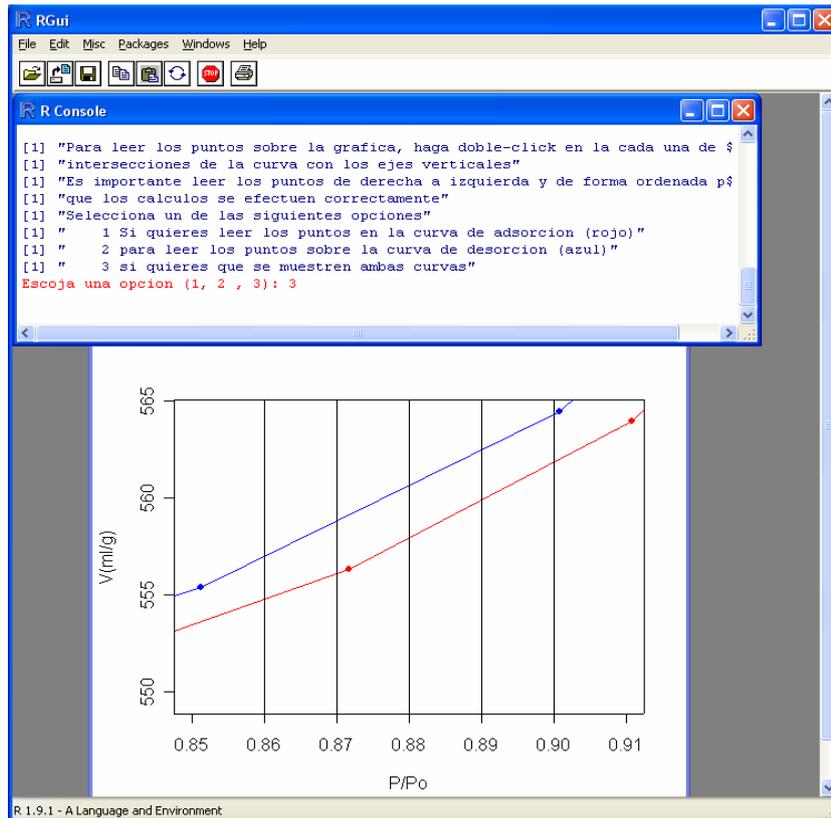


Fig. VII.3 Adquisición de nuevos valores

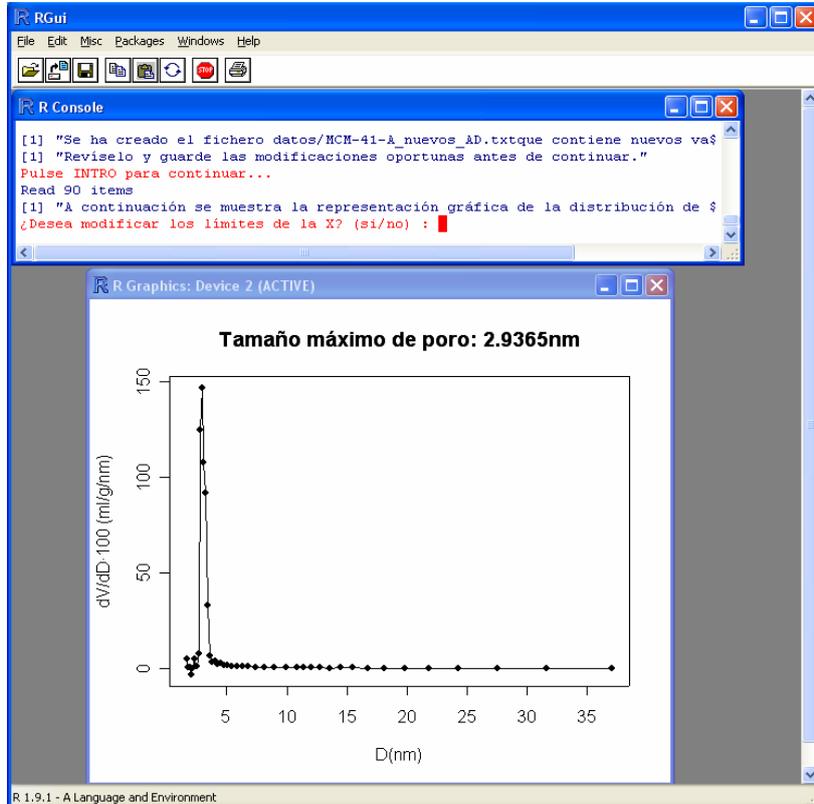


Fig. VII.4 Distribución del tamaño de poro

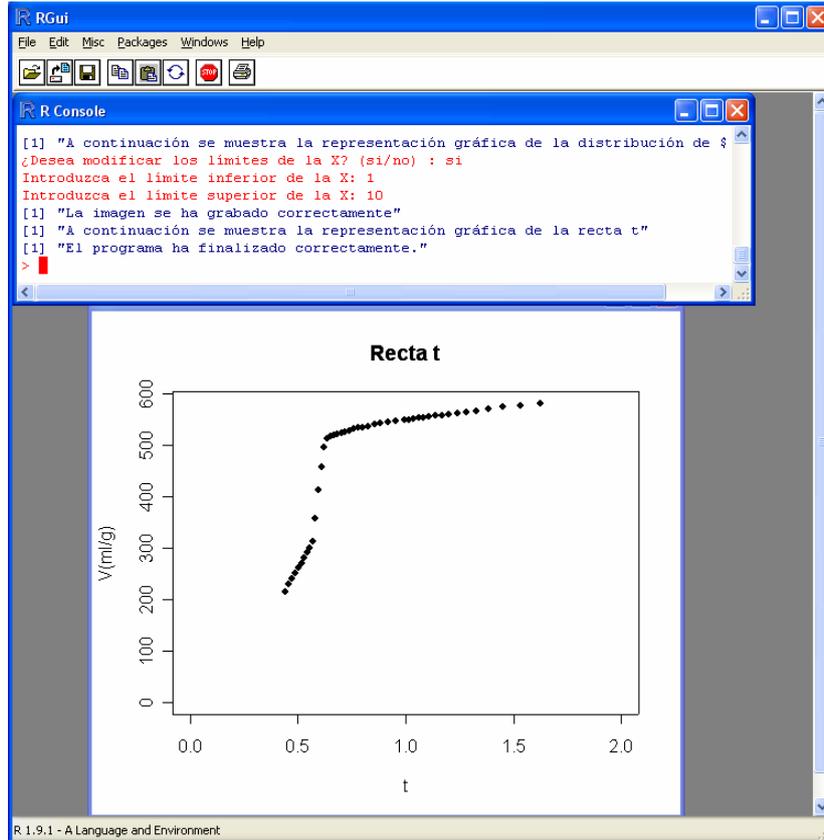


Fig. VII.5 Representación gráfica de la recta t

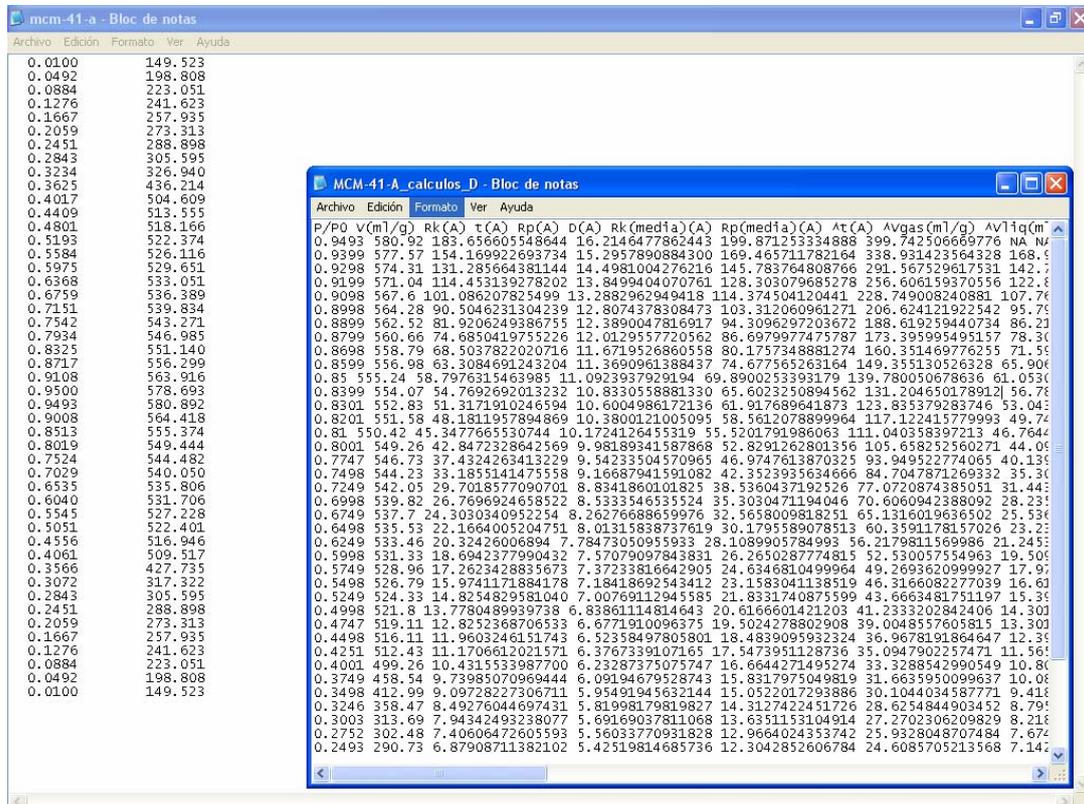


Fig. VII.6 Archivos de texto generados tras la ejecución del programa

VII.3 ANÁLISIS DETALLADO DEL CÓDIGO DE LA APLICACIÓN

La aplicación se inicia mostrando los créditos del programa e indicando al usuario como iniciar la aplicación a partir de los datos correspondientes a su isoterma.

```
ISOTERMAS<-funcion()  
{  
  Copyri ght()  
}
```

La función **TratamientoIsotermas** es la función principal. Trabaja a partir de los datos correspondientes a la isoterma que contiene el fichero que el usuario ha introducido previamente. Esta función es la encargada de realizar las llamadas al resto de métodos, que son los que realizan el cálculo de los distintos parámetros, de forma que al finalizar se obtenga el resultado del análisis.

```
Tratami entol sotermas<-funcion(Nombre)  
{  
  Nombre<<-Nombre  
  opcP<-0  
  opcT<-0  
  NombreFi ch<-NombreFi chero(Nombre, "", opcP, opcT)  
  Fi chNuevos<-Defi ni rPuntos(NombreFi ch)  
  texto<-paste("Se ha creado el fi chero ", Fi chNuevos, "que  
  conti ene nuevos val ores i ntroduci dos", sep="")  
  pri nt(texto)  
  pri nt("Reví sel o y guarde l as modi fi caci ones oportunas antes  
  de conti nuar.")  
  readl i ne("Pul se I NTRO para conti nuar...")  
  GenerarDatosCol umnas(Fi chNuevos)  
  GenerarTabl as()  
  GenerarFi cheros()  
  GenerarGrafi cas()  
}
```

La función **DefinirPuntos** realiza tres tareas:

- Representación gráfica de la isoterma y generación de un archivo de imagen en formato "JPG" que recoge dicha gráfica.

- Adquisición de nuevos valores a partir de la representación gráfica. El usuario, mediante un menú, puede seleccionar aquella curva (adsorción y/o desorción) sobre la que quiere leer los datos. Posteriormente, el programa muestra dicha gráfica en intervalos apropiados para una correcta selección y el usuario seleccionará esos valores haciendo clic con el ratón en los puntos deseados, tal y como se recoge en la Fig. VII.1
- Generación de un fichero de texto que contiene los nuevos valores adquiridos. Este fichero puede ser modificado por el usuario de forma manual para realizar posibles correcciones debido a datos erróneos producidos durante la selección de puntos.

```

Defini rPuntos<-funcion(NombreFich)
{
#Se vuelcan los datos del fichero de la isoterma en una matriz para poder trabajar con ella.

DatosC <- matrix(scan(NombreFich, 0), ncol=2, byrow=TRUE)
Cero<-matrix (0, 1, 2)
Datos<-rbind(Cero, DatosC)
Datos<-rbind(Datos, Cero)
print("A continuación se muestra la isoterma que se guardara automáticamente")
print("en un fichero")
NombreGrafical isoterma<-paste("datos/", Nombre, "_i soterma")

#Se leen los datos y se separan en datos de adsorción y desorción

filas<-dim(Datos)[1]
columnas<-dim(Datos)[2]
fila<-max.col (t(Datos))[1]
a<-1
DatosAdsorción<-matrix(, fila, 2)
while(a<=fila)
{
  DatosAdsorción[a, 1]<-Datos[a, 1]
  DatosAdsorción[a, 2]<-Datos[a, 2]
  a<-a+1
}

b<-1

```

```

DatosDesorcion<-matrix(, filas-fila+1, 2)
while(b<=filas-fila+1)
{
  DatosDesorcion[b, 1]<-Datos[fila-1+b, 1]
  DatosDesorcion[b, 2]<-Datos[fila-1+b, 2]
  b<-b+1
}

ab<-c(a, b) -1
abmax<-max(ab)
abmin<-min(ab) -1

DatosAD<-matrix(, abmax, 4)
w<-1
while(w<=abmin)
{
  DatosAD[w, 1]=DatosAdsorcion[w, 1]
  DatosAD[w, 2]=DatosDesorcion[w, 1]
  DatosAD[w, 3]=DatosAdsorcion[w, 2]
  DatosAD[w, 4]=DatosDesorcion[w, 2]
  w<-w+1
}
if (a>b)
{
  while(w<=abmax)
  {
    DatosAD[w, 1]=DatosAdsorcion[w, 1]
    DatosAD[w, 3]=DatosAdsorcion[w, 2]
    w<-w+1
  }
}
if (a<b)
{
  while(w<=abmax)
  {
    DatosAD[w, 2]=DatosDesorcion[w, 1]
    DatosAD[w, 4]=DatosDesorcion[w, 2]
    w<-w+1
  }
}
}

```

#Se genera el gráfico de la isoterma y se ofrece al usuario un menú para seleccionar la curva sobre la que se leerán los

nuevos puntos

```

col or<-c("red", "bl ue")
l i nea<-c(1, 1)
matpl ot(DatosAD[, 1: 2], DatosAD[, 3: 4], type="o", col =col or, l ty=l i
nea, pch=19, xl ab="P/Po", yl ab="V(ml /g)")
l egend(0. 5, 200, col ="bl ue", l ty=1, l egend="Desorci on")
l egend(0. 5, 150, col ="red", l ty=1, l egend="Adsorci on")
savePl ot(fi l ename=NombreGrafical soterma, type="j pg")
readl ine("Pul se INTRO para conti nuar. . .")
print("A conti nuaci on se mostrara la grafica en di ferentes
i nterval os")
print("Para leer los puntos sobre la grafica, haga doble-
cli ck en la cada una de las")
print("i ntersecciones de la curva con los ej es verticales")
print("Es importante leer los puntos de derecha a izqui erda y
de forma ordenada para ")
print("que los calcul os se efectuen correctamente")
print("Selecci ona una de las si guientes opciones")
print (" 1 Si quieres leer los puntos en la curva de
adsorci on (roj o)")
print (" 2 para leer los puntos sobre la curva de
desorci on (azul)")
print (" 3 si quieres que se muestren ambas curvas")
opci on<- readl ine ("Escoja una opci on (1, 2 , 3): ")
opci on<-as. i nteger(opci on)
opci on<<-opci on

```

#Se realiza la lectura de los nuevos valores por bloques

```

l i msup<-0. 96
l i mi nf<-0. 90
i nt1<-0. 01
i nt2<-0. 025
restar<-0. 06
ni nt<-5
eje<-l i msup-i nt1
l i m<-i nt1
i <-0
k<-0
r<-0
Ti poT<<-0
Ti poG<<-1

whi l e (l i mi nf>0. 04)

```

```
{
  m<-k
  kanterior<-k
  ranterior<-r
  s<-r
  if ((opcion==2) || (opcion==3))
  {
    while (Datos[fil a+k, 1]>limsup)
    {
      k<-k+1
      m<-m+1
    }

    if(k!=kanterior)
    {
      k<-k-1
      m<-m-1
    }
    while (Datos [fil a+m, 1]>liminf)
    {
      m<-m+1
    }
  }

  if ((opcion==1) || (opcion==3))
  {
    while (Datos[fil a-r, 1]>limsup)
    {
      r<-r+1
      s<-s+1
    }

    if(r!=ranterior)
    {
      r<-r-1
      s<-s-1
    }
    while (Datos [fil a-s, 1]>liminf)
    {
      s<-s+1
    }
  }
  n1<-0
}
```

```

n2<-0

matri zauxA<-matri x(, s-r+1, 2)
matri zauxD<-matri x(, m-k+1, 2)
raux<-r
i f ((opci on==1) || (opci on==3))
{
  whi le (n1 < (s-raux+1))
  {
    matri zauxA[n1+1, 1]<-Datos[fi l a-r, 1]
    matri zauxA[n1+1, 2]<-Datos[fi l a-r, 2]
    r<-r+1
    n1<-n1+1
  }
}

kaux<-k
i f ((opci on==2) || (opci on==3))
{
  whi le (n2 < (m-kaux+1))
  {
    matri zauxD[n2+1, 1]<-Datos[fi l a+k, 1]
    matri zauxD[n2+1, 2]<-Datos[fi l a+k, 2]
    k<-k+1
    n2<-n2+1
  }
}

k<-m-1
r<-s-1

i f ((opci on==1) || (opci on==2))
{
  i f (opci on==1)
    matri zaux<-matri zauxA
  i f (opci on==2)
    matri zaux<-matri zauxD

  ysup<-max(matri zaux[, 2])
  yinf<-mi n(matri zaux[, 2])
}

i f (opci on==3)

```

```

{
  matri zaux<-rbind(matri zauxA, matri zauxD)
  ysup<-max(matri zaux[, 2])
  yinf<-min(matri zaux[, 2])
}
if (opcion==1)
{
  plot(DatosAdsorcion, xlim=c(liminf, limsup),
       ylim=c(yinf, ysup), type="o", xlab="P/Po", ylab="V(ml/g)",
       col="red", lty=1, pch=19)
  lines(DatosDesorcion, type="o", col="blue")
}

if (opcion==2)
{
  plot(DatosDesorcion, xlim=c(liminf, limsup),
       ylim=c(yinf, ysup), type="o", col="blue", pch=19)
  lines(DatosAdsorcion, type="o", col="red")
}

if (opcion==3)
{
  matplot(DatosAD[, 1:2], DatosAD[, 3:4], xlim=c(liminf, limsup),
          ylim=c(yinf, ysup), col=col or, xlab="P/Po", ylab="V(ml/g)",
          lty=linea, type="o", pch=19)
}

while (eje>liminf)
{
  abline(v=eje)
  if (eje!=liminf)
  {
    if (exists("temp")==FALSE)
      temp<-matrix(data=eje)
    else
      temp<-rbind(temp, eje)
  }
  eje<-eje-lim
}

coord<-locator(n=ni nt)
A<-matrix(data=coord$x)
B<-matrix(data=coord$y)
rm(temp)
C<-cbind(A, B)

```

```

C[, 2]<-round(C[, 2], 2)
C[, 1]<-round(C[, 1], 4)
if (exists("NuevosValores")==FALSE)
  NuevosValores<-C
else
  NuevosValores<-rbind(NuevosValores, C)

limsup<-(ej e+0.01)
if (limsup<0.82)
{
  lim<-int2
  restar<-0.1
  if (limsup<=0.12)
  {
    restar<-0.05
    nint<-2
  }
  else
    nint<-4
}
liminf<-(limsup-restar)
}

```

#Se almacenan los nuevos valores adquiridos en un archivo TXT, que puede ser modificado por el usuario, en caso de que la introducción de algún valor haya sido realizada de forma errónea

```

DatosC[, 1]<-round(DatosC[, 1], 4)
DatosC[, 2]<-round(DatosC[, 2], 2)
Valores<-cbind(t(DatosC), t(NuevosValores))
resultado<-NombreFichero(Nombre, "dat", opcion, Ti poT)

write(Valores, ncolumns=2, file=resultado)
Fi chNuevos<-NombreFichero(Nombre, "nuevos", opcion, Ti poT)

write(t(NuevosValores), ncolumns=2, file=Fi chNuevos)
return<-Fi chNuevos
}

```

La función **GenerarDatosColumnas** realiza los cálculos matemáticos necesarios para la determinación de los parámetros de superficie y porosidad.

```
GenerarDatosColumnas<-funcion(Fi chNuevos)
{
  NuevosVal ores <- matri x(scan(Fi chNuevos, 0), ncol =2, byrow=TRUE)
  contador<<-di m (NuevosVal ores)[1]
  cal cul os<-matri x(, contador, 17)

  i <-1
  cal cul os[1, 15]<-0 #Sumatori o de Superfici e (INI CI ALI ZACION)

  whi le(i <=contador)
  {
    #COLUMNAS 1 y 2 SON LOS VALORES NUEVOS QUE HEMOS LEIDO
    cal cul os[i , 1]<-NuevosVal ores[i , 1]
    cal cul os[i , 2]<-NuevosVal ores[i , 2]

    #COLUMNA 3: radi o kel vi n
    cal cul os[i , 3]<-4. 15/(l og10(1/cal cul os[i , 1]))

    #COLUMNA 4: recta-t
    cal cul os[i , 4]<-((5/l og (1/cal cul os[i , 1]))^(1/3))*3. 54

    #COLUMNA 5: Radi o de Poro RP
    cal cul os[i , 5]<-(cal cul os[i , 3]+cal cul os[i , 4])

    #COLUMNA 6: Di ámetro
    cal cul os[i , 6]<-2*(cal cul os[i , 3]+cal cul os[i , 4])

    i f (i >1)
    {
      #COLUMNA 7: rk medi a
      cal cul os[i , 7]<-(cal cul os[i -1, 3] + cal cul os[i , 3]) / 2

      #COLUMNA 8: rp medi a
      cal cul os[i , 8]<-(cal cul os[i -1, 5] + cal cul os[i , 5]) / 2

      #COLUMNA 9: I ncremento de t
      cal cul os[i , 9]<-cal cul os[i -1, 4] - cal cul os[i , 4]

      #COLUMNA 10: I ncremento de Volu men Gaseoso
      cal cul os[i , 10]<-cal cul os[i -1, 2] - cal cul os[i , 2]
```

```

#COLUMNA 11: Incremento de Volumen Liquido
cal cul os[i , 11]<-cal cul os[i , 10] * 0. 00154

#COLUMNA 12: Incremento de Volumen Gaseoso
cal cul os[i , 12]<-cal cul os[i , 9] * cal cul os[i -1, 15]

#COLUMNA 13: Volumen de poro
cal cul os[i , 13]<-((cal cul os[i , 8] / cal cul os[i , 7]) ^2 ) *
(cal cul os[i , 11] - cal cul os[i , 12]*0. 0001 )

#COLUMNA 14: Superfi cie
cal cul os[i , 14]<-(2 * (cal cul os[i , 13] / cal cul os[i , 8])) *
10000

#COLUMNA 15: Sumatorio de Superfi cie
cal cul os[i , 15]<-(cal cul os[i -1, 15] + cal cul os[i , 14])

#COLUMNA 16: Eje de Abcixas, Di stri buci ón de Poros:
Di ámetro
cal cul os[i , 16]<-((cal cul os[i -1, 6] + cal cul os[i , 6]) /2) /10

#COLUMNA 17: Eje de Ordenadas, Di stri buci ón de Poros:
Di ferenci al de Vol umen
cal cul os[i , 17]<-(cal cul os[i , 13] / (cal cul os[i -1, 6] -
cal cul os[i , 6])) * 1000
}
i <-i +1
}
cal cul os<<-cal cul os
}

```

Esta función, **GenerarTablas**, genera, a partir de los cálculos previamente realizados, dos tablas con los resultados obtenidos que, posteriormente, podrán ser utilizados por el usuario.

```

GenerarTabl as<-functi on()
{
  tabl a1<-matri x(, contador, 6)
  tabl a2<-matri x(, contador-1, 2)
  tabl a3<-matri x(, contador-1, 2)
  tabl a4<-matri x(, contador, 6)
}

```

```
i <-1
while(i <=contador)
{
  tabla1[i, 1]<-calculos[i, 1]
  tabla1[i, 1]<-round(tabla1[i, 1], 3)
  tabla1[i, 2]<-calculos[i, 2]
  tabla1[i, 2]<-round(tabla1[i, 2], 1)
  tabla1[i, 3]<-calculos[i, 3]
  tabla1[i, 3]<-round(tabla1[i, 3]/10, 3)
  tabla1[i, 4]<-calculos[i, 4]
  tabla1[i, 4]<-round(tabla1[i, 4]/10, 3)
  tabla1[i, 5]<-calculos[i, 6]
  tabla1[i, 5]<-round(tabla1[i, 5]/10, 2)
  tabla1[i, 6]<-calculos[i, 15]
  tabla1[i, 6]<-round(tabla1[i, 6], 2)

  tabla4[i, 1]<-calculos[i, 1]
  tabla4[i, 2]<-calculos[i, 2]
  tabla4[i, 3]<-(calculos[i, 3]/10)
  tabla4[i, 4]<-(calculos[i, 4]/10)
  tabla4[i, 5]<-(calculos[i, 6]/10)
  tabla4[i, 6]<-calculos[i, 15]
  i <-i +1
}

i <-1
while(i <contador)
{
  tabla2[i, 1]<-round(calculos[i +1, 16], 2)
  tabla3[i, 1]<-calculos[i +1, 16]
  tabla2[i, 2]<-round(calculos[i +1, 17], 3)
  tabla3[i, 2]<-calculos[i +1, 17]
  i <-i +1
}

tabla1<<-tabla1
tabla2<<-tabla2
tabla3<<-tabla3
tabla4<<-tabla4
}
```

La función **GenerarFicheros** crea dos archivos de texto a partir de las tablas obtenidas anteriormente.

```

GenerarFicheros<-funcion()
{
  ColumnasTabla1<-matrix(data=c("P/P0", "V(ml/g)", "Rk(nm)",
    "t(nm)", "D(nm)", "SC(m2/g)"))
  tabla1_nombres<-rbind(t(ColumnasTabla1), tabla1)

  ColumnasTabla2<-matrix(data=c("D. averg(nm)",
    "Vp/Incr. Dx1000(ml/g)"))
  tabla2_nombres<-rbind(t(ColumnasTabla2), tabla2)

  ColumnasCalculos<-matrix(data=c("P/P0", "V(ml/g)", "Rk(A)",
    "t(A)", "Rp(A)", "D(A)", "Rk(medi a)(A)", "Rp(medi a)(A)",
    "^t(A)", "^Vgas(ml/g)", "^Vliq(ml/g)", "^t. incr. S(ml/g)",
    "Vp(ml/g)", "S(m2)", "incr. S(m2)", "^D(nm)",
    "Vp/^Dx1000(ml/g.nm)"))
  calculos_nombres<-rbind(t(ColumnasCalculos), calculos)

  NombreCalculos<-NombreFichero(Nombre, "calculos", opcion, Ti poT)
  NombreTabla1<-NombreFichero(Nombre, "tabla1", opcion, Ti poT)
  NombreTabla2<-NombreFichero(Nombre, "tabla2", opcion, Ti poT)

  write(t(calculos_nombres), ncolumnas=17, file=NombreCalculos)
  write(t(tabla1_nombres), ncolumnas=6, file=NombreTabla1)
  write(t(tabla2_nombres), ncolumnas=2, file=NombreTabla2)
}

```

La función **GenerarGraficas** almacena las gráficas generadas a partir de los datos previamente obtenidos en un archivo de imagen formato "JPG".

```

GenerarGraficas<-funcion()
{
  print("A continuación se muestra la representación gráfica de
  la distribución de poros")
  maxporo<-tabla3[max.col(t(tabla3)),1][2]
  maxporo<-round(maxporo, 4)
  TituloGrafica <- paste("Tamaño máximo de poro: ", maxporo,
    "nm", sep="")

  plot(tabla3[, 1], tabla3[, 2], main=TituloGrafica, type="o",
    pch=19, xlab="D(nm)", ylab="dV/dD· 100 (ml/g/nm)")
  opcion2<- readline("¿Desea modificar los límites de la X?
  (si/no) : ")
}

```

```

if ((opcion2=="si") || (opcion2=="SI") || (opcion2=="s") ||
(opcion2=="S") || (opcion2=="Si"))
{
  liminfx<- readline("Introduzca el límite inferior de la X:
")
  liminfx<-as.integer(liminfx)
  limsupx<- readline("Introduzca el límite superior de la X:
")
  limsupx<-as.integer(limsupx)
  plot(tabla3[, 1], tabla3[, 2], main="TituloGrafica", xlab="D(nm)"
, ylab="dV/dD· 100
(ml/g/nm)", xlim=c(liminfx, limsupx), type="o", pch=19)
}

NombreGraficaPSD<-NombreFichero(Nombre, "_psd", opcion, TiempoG)
savePlot(filename=NombreGraficaPSD, type="jpg")
print("La imagen se ha grabado correctamente")
print("A continuación se muestra la representación gráfica de
la recta t")
limsupy<-max(tabla4[, 2])
limsupx<-2
plot(tabla4[, 4], tabla4[, 2], xlim=c(0, limsupx), ylim=c(0, limsupy
), xlab="t", ylab="V(ml/g)", main="Recta t", type="p", pch=19)
NombreRectaT<-NombreFichero(Nombre, "_recta_t", opcion, TiempoG)
savePlot(filename=NombreRectaT, type="jpg")

print("El programa ha finalizado correctamente.")
}

```

La función **NombreFichero**, gestiona el nombre de cada uno de los ficheros que se utilizaran a lo largo del programa de forma que puedan ser fácilmente interpretados por el usuario.

```

NombreFichero<-funcion(Nombre, sufijo1, opc1, opc2)
{
  if (opc1==0)
    return<- paste("datos/", Nombre, ".txt", sep="")
  else
  {
    if (opc1==1)
      sufijo2<-"_A"
    if (opc1==2)
      sufijo2<-"_D"
  }
}

```

```

i f (opc1==3)
  sufi j o2<-"_AD"
i f (opc2==0)
  ti po<-" .txt"
i f (opc2==1)
  ti po<""
return<- paste("datos/", Nombre, "_", sufi j o1,
sufi j o2, ti po, sep="")
}
}

```

La función **Copyright** se encarga de mostrar en pantalla los créditos del programa. También muestra al usuario la forma en la que debe introducir el nombre del fichero que contiene la información con los datos de su isoterma a tratar.

```

Copyri ght<-functi on()
{
  pri nt("-----")
  pri nt(" |                SAPO-PC 2006                |")
  pri nt(" |  Uni versi dad de Sal amanca (Facul tad de Farmaci a) |")
  pri nt(" |                Creado por: Al ici a Fernandez Di ez                |")
  pri nt("-----")
  pri nt("")
  pri nt("Para empezar, escri ba-->
  Tratami entol soterma(' Nombre_ fi chero' )")
}

```

