

Evaluación *in vitro* de tabletas orales de complejos de cobre con antiinflamatorios no esteroideos

In vitro evaluation of oral tablets of copper-non steroidal anti inflammatory complexes

DraC. Julie Fernanda Benavides Arévalo, DraC. Gloria Elena Tobón Zapata

Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

RESUMEN

Introducción: los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), son un grupo diverso y químicamente heterogéneo de fármacos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios; sin embargo, su funcionamiento se ve afectado por su baja solubilidad acuosa y por la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales. Como una alternativa a este problema, la formulación de tabletas orales con complejos de cobre con AINES muestra un adecuado comportamiento *in vitro* y podría tener efectos secundarios reducidos comparados con el fármaco antiinflamatorio no complejado.

Objetivo: evaluar los procesos de desintegración y de disolución de tabletas orales de complejos de cobre con AINES.

Métodos: luego de la síntesis y la caracterización instrumental de los complejos, se evaluó por microscopía óptica el efecto de la morfología, el tamaño de partícula y las características superficiales en el proceso de disolución; estos resultados fueron considerados para la formulación de los complejos y permitieron junto con la adecuada elección de un desintegrante, un modificador de flujo, un lubricante y un aglutinante, la obtención de tabletas por compresión directa. Finalmente, en los comprimidos se evaluaron propiedades fisicomecánicas y los procesos de desintegración y disolución.

Resultados: las tabletas de los complejos mostraron tiempos de desintegración entre 5 y 15 min y una liberación *in vitro* del 75 al 93 %.

Conclusiones: la disolución de los AINES se vio favorecida por la formación de complejos, el menor tamaño de partícula, la presencia de poros y grietas en la superficie de las partículas y la inclusión de excipientes para la formulación de tabletas orales.

Palabras clave: cobre, AINES, complejos, tabletas, desintegración, disolución.

ABSTRACT

Introduction: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a diverse and chemically heterogeneous group of analgesic, antipyretic and inflammatory drugs; however their performance is affected by low aqueous solubility and the incidence of side gastrointestinal effects. As an alternative to manage this problem, the copper-NSAIDs complex in a tablet formulation shows adequate *in vitro* behavior and might have minor side effects compared to those of the single non-complexed anti-inflammatory drug.

Objective: to evaluate the tablet disintegration and dissolution behaviors of copper-NSAIDs complex.

Methods: copper-NSAIDs complexes were synthesized and characterized. The effect of morphology, particle size and surface characteristics on the dissolution process was assessed through the optic microscopy. These results were further considered for the complex formulation and allowed the right selection of a disintegrator, a flow modifier, a lubricant and a binder together with production of tablets through direct compression. The mechanical and physical properties and the dissolution and disintegration behaviors of these compacts were also evaluated.

Results: complex tablets showed disintegration times from 5 to 15 min and *in vitro* release of 75 % to 93 %.

Conclusions: NSAIDs dissolution improved due to complexation with copper, smaller particle size, presence of pores and cracks on the particle surface and the inclusion of excipients in the formulation of oral tablets.

Key words: copper, NSAIDs, complex, tablets, disintegration, dissolution.

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) constituyen uno de los grupos farmacológicos más vendidos y utilizados a nivel mundial para el tratamiento del dolor, la inflamación y la fiebre, sin embargo su disolución acuosa es baja y su consumo crónico conduce a complicaciones principalmente a nivel gastrointestinal; como alternativa a estos problemas los complejos de cobre (Cu II) con AINES, muestran un adecuado comportamiento *in vitro*, debido a la facilidad de disociación de los compuestos coordinados en agua, una potenciada actividad antiinflamatoria, por la capacidad del Cu de reaccionar con aniones pro-inflamatorios como el radical superóxido ($\cdot O_2^-$), y una reducción de la toxicidad gastrointestinal, por el mayor coeficiente de partición del complejo en las membranas celulares, comparados con su respectivo fármaco antiinflamatorio no complejo.¹⁻³

Antes de presentar a los complejos de Cu-AINES como fármacos potenciales, es necesario considerar los factores críticos que tienen impacto sobre su biodisponibilidad, a nivel *in vitro* este comportamiento se evalúa a través de los perfiles de disolución, los cuales corresponden a la cantidad de fármaco que se disuelve a través del tiempo y dado que en este proceso es determinante el tamaño de partícula y la morfología de las partículas, es de relevancia realizar estudios al respecto.⁴

Como premisa general se espera que los menores tamaños de partícula generen mejores resultados de disolución por su mayor área superficial. Por otro lado, la irregularidad y la presencia de poros y grietas en la superficie de una partícula generan incrementos en los procesos de disolución, comparado con partículas regulares y de superficie lisa.⁵

Existen varios métodos para determinar el tamaño de partícula (método conductimétrico, método de dispersión de luz, etc.), sin embargo el más simple de ellos es el método microscópico en el cual la observación directa de las partículas en dos dimensiones permite la medición de partículas individuales. Para medir el tamaño de partícula por el método microscópico se asume que estas tienen una forma esférica y dado que frecuentemente no son uniformes en sus tres dimensiones se debe recurrir al uso de los diámetros equivalentes aritméticos como es el diámetro de volumen/superficie (dvs), el cual es de importancia farmacéutica porque está inversamente relacionado con la superficie específica del sólido. La observación microscópica y el análisis de imagen también permiten la caracterización de la forma y la descripción morfológica de la solidez y textura de una partícula a través de descriptores físicos como la circularidad y la dimensión fractal (D). Adicionalmente dos propiedades relacionadas con D, la dimensión fractal reactiva (D_R) y la dimensión fractal superficial (D_S), permiten al estudio de la morfología de la superficie reactiva involucrada en los mecanismos de disolución de fármacos.^{6,7}

La circularidad es la tolerancia geométrica bidimensional de cuanto se desvía la forma de un círculo perfecto, siendo 1 para partículas esféricas y acercándose a 0 a medida que la forma es menos esférica. D puede tomar valores entre 1 y 2, mientras más irregular y rugosa una partícula sea, más alto será su valor de D. Los valores de D_S que una partícula puede tomar están comprendidos entre 2 y 3 y a medida que el valor es mayor, la superficie de la partícula será más irregular. D_R por su parte define la dimensión de la partícula que entra en contacto con el medio durante el proceso de disolución. El hecho de que D_R sea mayor que D_S indica que el proceso de disolución se favorece por la presencia de poros o grietas en las partículas, en caso contrario, si la superficie es lisa y regular, el proceso de disolución se presenta en la superficie y por tanto, D_R sería menor que D_S .^{8,9}

No solo el menor tamaño y la irregularidad en la superficie de una partícula genera adecuados procesos de disolución, en la formulación de formas farmacéuticas, es posible incluir agentes que faciliten la desintegración y liberación de los principios activos; la efectividad de estos excipientes se evalúa a través de los ensayos de desintegración y disolución.¹⁰

Entre los preparados farmacéuticos más utilizados para la administración oral, están las tabletas o comprimidos, debido a que su producción en masa es rápida, son compactas, fáciles de almacenar y de administrar, y permiten mayor precisión de la dosis. Un método simple, efectivo y de bajo costo para la elaboración de tabletas es el de compresión directa, sin embargo, este proceso requiere de la adición de modificadores de flujo, lubricantes y aglutinantes.^{11,12}

El objetivo de este trabajo es evaluar la disolución y desintegración de tabletas orales elaboradas a partir de una formulación básica de complejos de Cu con los AINES: diclofenaco (Diclo), naproxeno (Napro), ibuprofeno (Ibu) y piroxicam (Piro).

MÉTODOS

SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS

En la síntesis de los complejos, 0,01 mol de acetato de cobre (Merck) se disolvieron en 25 mL de agua; posteriormente se adicionaron 25 mL de etanol (J.T. Baker) y 0,04 moles de Diclo, Napro, Ibu o Piro (suministrados por un laboratorio local), disueltos en 25 mL de metanol (manteniendo una temperatura de 30 °C). La solución se agitó durante 1 h a 70 °C y luego se enfrió en un baño de hielo para hacer precipitar los cristales, los cuales fueron removidos por filtración, utilizando papel de filtro Advantec MFS No. 131. Finalmente los cristales se secaron a temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) durante 72 h.^{2,13,14}

CHARACTERIZACIÓN INSTRUMENTAL

Estas mediciones se realizaron a la sal de cobre, a los AINES libres y a los complejos de cobre formados.

Los espectros infrarrojo entre 400 cm^{-1} y $4\ 000\text{ cm}^{-1}$ fueron obtenidos con un espectrofotómetro FT-IR Spectrum BX marca Perkin Elmer en pastillas de KBr. Los termogramas de calorimetría de barrido diferencial DSC se realizaron en un calorímetro Netzsch DSC 200 PC-phox, en un intervalo de 25-500 °C a $10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, con crisoles de aluminio y en atmósfera de aire.^{13,15}

CHARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA

Los AINEs libres y los complejos y se tamizaron con tamices Tyler® ASTM E11 No.150 (110 μm), No.120 (125 μm) y No. 80 (180 μm).

Se tomaron microfotografías ópticas de los complejos para observar las características morfológicas de las partículas, utilizando un microscopio BM-180 Boeco, con un objetivo de 10X, adaptado a una cámara digital con el software *Opticam* y con una resolución de 320 x 240 píxeles.⁵

La determinación del tamaño de partícula promedio (diámetro de volumen de superficie) y la descripción de las características superficiales (circularidad y dimensión fractal) de los complejos se obtuvieron mediante análisis de imagen de las microfotografías ópticas por *Image J*. La dimensión fractal superficial y la dimensión fractal reactiva en los complejos se obtuvieron por el empleo del método propuesto por FARIN (1987, 1992).^{6,8,9}

CONTENIDO DE AINE EN EL COMPLEJO

La determinación del contenido de AINE en cada complejo se realizó por espectroscopia UV-VIS en un espectrofotómetro DR5000 Hach y celdas de cuarzo de 1 cm de camino óptico. Las lecturas de absorbancia se realizaron a una longitud

de onda de 276 nm para Diclo-Cu, 332 nm para Napro-Cu, 221 nm para Ibu-Cu y 333 nm para Piro-Cu, utilizando una curva de calibración con una concentración conocida de soluciones estándar de Diclo, Napro, Ibu y Piro.¹⁶

ESTABILIDAD EN SOLUCIÓN Y ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN

Para evaluar la estabilidad en solución de los complejos en el tiempo, se prepararon soluciones con 0.1 g de cada complejo en 10 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) y se comparó la absorbancia inicial (0 min) con la obtenida a los 3 min, 30 min, 60 min, 6 h y 24 h. La lectura se realizó a la longitud de onda correspondiente para cada AINE.¹⁶

Los perfiles de disolución se realizaron con cada una de las fracciones de los AINEs libres y de los complejos en un equipo disolutor tipo II (paletas), según el método de la USP 35 NF 30 a 50 r.p.m. a 37 °C. La dosis de 0,1 g de cada complejo fue escogida con fines comparativos y el medio utilizado fue *buffer* pH 6,8 para Diclo-Cu, *buffer* pH 7,4 para Napro-Cu, *buffer* pH 7,2 para Ibu-Cu, o *buffer* pH 1,2 para Piro-Cu. Las soluciones *buffer* se elaboraron siguiendo la metodología para preparación de soluciones de prueba de la USP 35 NF 30 y realizando las mediciones de pH en un pHmetro CG 820 marca SchottGerate.¹⁶

Las mediciones del porcentaje disuelto del AINE correspondiente se registró cada 10 min y durante 60 min por espectroscopia UV-VIS a la longitud de onda específica de cada AINE y utilizando una curva de calibración con soluciones de concentración conocida de cada uno de los AINES. La comparación de los perfiles de disolución fue realizada a través de los factores de diferencia (f_1) y de similitud (f_2) de la guía de la FDA.¹⁷

ELABORACIÓN DE LAS TABLETAS Y DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES FISICOMECAÑICAS

La cantidad de complejo utilizado en cada formulación fue de 0,1 g. En la formulación se utilizó: glicolato de almidón sódico Explosol (Blanver) al 3 %, como desintegrante.; talco (Protokimica) al 3 %, como lubricante; dióxido de silicio (Aerosyl®) al 0,1 %, como modificador de flujo; Avicel® PH 101 (FMC Biopolymer Corp) en cantidad suficiente, como diluyente y aglutinante. Después de la mezcla y conminución de los polvos, se verificó por calorimetría diferencial de barrido y espectroscopia infrarroja la compatibilidad de los complejos con los excipientes y se realizó una prueba de homogeneidad en el mezclado, contrastando contra una curva estándar de concentración conocida del AINE respectivo.^{5,10,11,12}

Antes de realizar la compresión de la mezcla de polvos se evaluaron los siguientes factores granulométricos: humedad en equilibrio, ángulo de reposo, compresibilidad y porosidad del polvo.^{10,11,12}

Para la obtención de las tabletas de cada formulación, se comprimieron 250 mg de la mezcla de polvos en una máquina tableteadora de una estación (Modelo Compac 060804, Indemec) con punzones de ¼ pulgada cóncavos. El rango de presiones utilizadas fue de 800 a 1 000 psi durante 30 s.⁵

Para evaluar la calidad de las tabletas se elaboraron 20 comprimidos de cada complejo y se evaluaron las siguientes propiedades fisicomecánicas: diámetro y altura, variación en peso, dureza y friabilidad.¹⁰⁻¹²

TIEMPOS DE DESINTEGRACIÓN Y DISOLUCIÓN DE LAS TABLETAS

Para los ensayos de desintegración, seis tabletas de cada complejo se colocaron en las canastas del equipo desintegrador Hanson Research 281 y se sumergieron en un *beaker* con 1 L de agua desionizada a 37 °C, la canasta se ubicó a 2,5 cm de la superficie y 2,5 cm del fondo del *beaker*. Al final de un movimiento ascendente y descendente de 30 vaivenes se registró el tiempo que tomó a todas las partículas de la tableta pasar por el tamiz No. 10 ubicado en el fondo de cada canasta.^{5,16}

Los perfiles de disolución de las tabletas se realizaron conforme a lo descrito en el numeral 5 para los complejos sin comprimir y para su análisis se utilizaron los factores de diferencia $f1$ y similitud $f2$ tal y como se reporta en la guía de la FDA.^{16,17}

RESULTADOS

En la [tabla 1](#), se presenta la asignación propuesta de los espectros infrarrojo de los AINES libres y de los complejos. El espectro infrarrojo de los complejos con cobre muestra variaciones en la región correspondiente al estiramiento del grupo COOH, el valor $\Delta [\sqrt{s}(\text{COO}^-) - \sqrt{as}(\text{COO}^-)]$ es un indicativo del tipo de la forma en que el ion carboxilato se coordina con el metal. De acuerdo con esto, los complejos de cobre con los ligandos empelados involucran los dos oxígenos del carboxilato en la coordinación a través de una estructura puenteada; lo anterior está de acuerdo con informes previos de complejos de AINES con metales que involucran el mismo grupo en la formación del enlace metal-AINES. En los DSC de los complejos no se observan picos atribuibles a la presencia del ligando libre. En todos los complejos es posible apreciar el inicio de la descomposición del ligando.¹³⁻¹⁵

Tabla 1. Asignación de las bandas del espectro infrarrojo de los AINES y los complejos de Cu con AINES

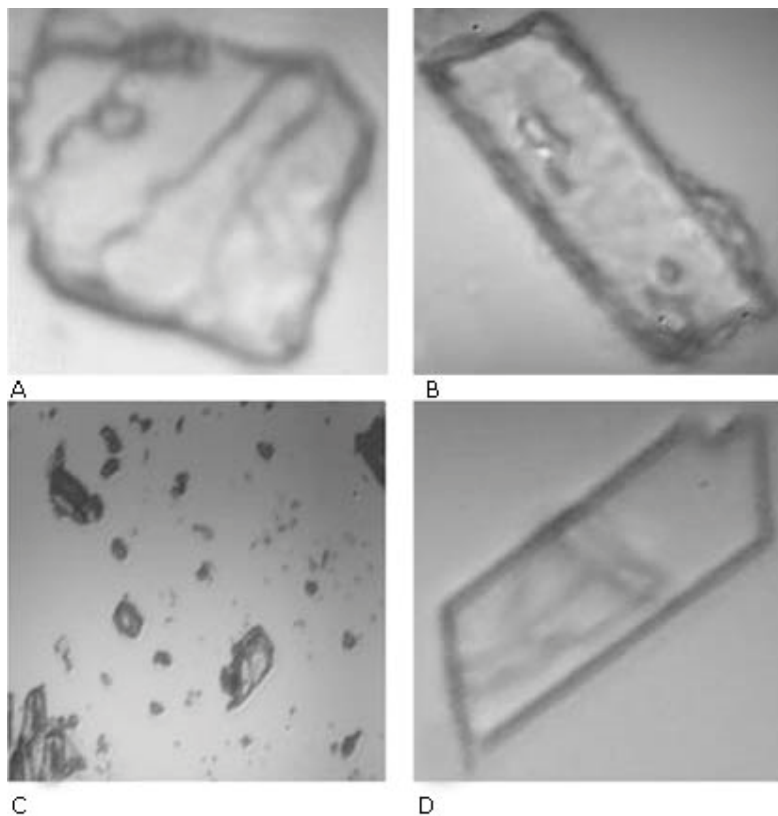
Complejo	\sqrt{as} (cm ⁻¹)	\sqrt{s} (cm ⁻¹)	$\Delta\sqrt{}$ (cm ⁻¹)
Diclo-Cu	1576	1397	179
Napro-Cu	1557	1401	156
Ibu-Cu	1588	1408	180
Piro-Cu	1570	1390	182

En la [tabla 2](#), se presentan los resultados de tamaño de partícula, porcentaje de disolución y los resultados de circularidad, dimensión fractal, D , D_s y D_R para las tres fracciones de cada complejo.

El tamaño promedio de cada fracción de los complejos fue de 63 μm a 173 μm , la circularidad del complejo Ibu-Cu es de 0,38 en todas sus fracciones y mayor de 0,6 para los demás complejos ([Fig. 1](#)). Los valores de D están cercanos a 2, mientras que la D_R es mayor que 3,0 en todos los casos.

Tabla 2. Tamaño de partícula, disolución, D, D_S y D_R para cada fracción de los complejos de Cu con AINES

Medición	Tamiz (No.)	Diclo-Cu	Napro-Cu	Ibu-Cu	Piro-Cu
Tamaño de partícula (µm)	80	173,37 ± 1,04	160,98 ± 1,13	135,62 ± 1,21	170,26 ± 1,13
	120	119,73 ± 1,33	116,27 ± 1,56	111,78 ± 1,01	117,62 ± 1,32
	150	104,71 ± 1,27	107,85 ± 1,29	62,65 ± 1,11	102,74 ± 1,26
Disolución (%)	80	37,98 ± 0,27	56,05 ± 0,25	48,51 ± 0,35	69,77 ± 0,45
	120	63,62 ± 0,28	66,90 ± 0,26	53,88 ± 0,46	76,01 ± 0,21
	150	91,62 ± 0,52	72,34 ± 0,37	58,73 ± 0,48	89,24 ± 0,10
Circularidad	NA	0,65 ± 0,11	0,61 ± 0,17	0,38 ± 0,08	0,64 ± 0,12
D	NA	1,7	1,8	1,5	1,7
D _S	NA	2,7	2,8	2,5	2,7
D _R	NA	4,4	3,7	3,3	3,5



A: Diclo-Cu; B: Napro-Cu; C: Ibu-Cu; D: Piro-Cu.

Fig. 1. Microfotografías ópticas de Cu con AINES.

El contenido de AINE en cada complejo fue de 90% de diclofenaco, 88% de naproxeno, 87 % de ibuprofeno y 91 % de piroxicam. Los factores *f*₁ y *f*₂ fueron mayores del 15 % y del 50 % respectivamente.

Las absorbancias registradas durante el ensayo de estabilidad de la solución de los complejos en DMSO fueron constantes en el tiempo establecido.¹⁶

En la [tabla 3](#), se presentan los factores granulométricos de la mezcla de polvos de los complejos de Cu con AINES y los resultados de las propiedades fisicomecánicas, desintegración y disolución de las tabletas.

Tabla 3. Factores granulométricos de la mezcla de polvos de los complejos de Cu con AINES y resultados de las propiedades fisicomecánicas, desintegración y disolución de las tabletas

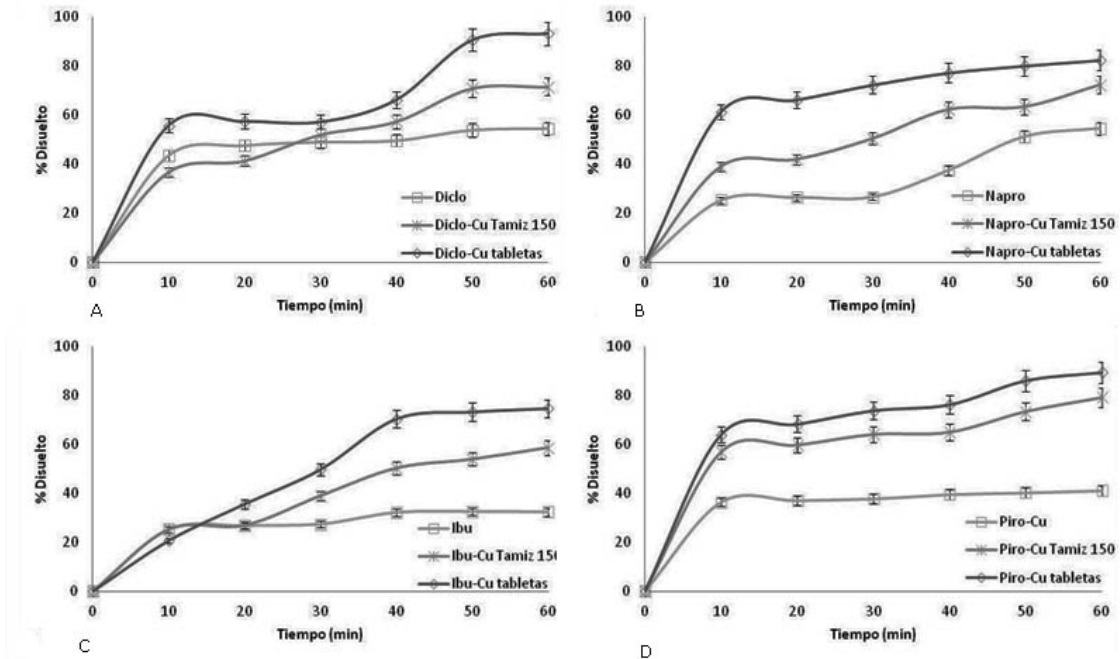
Medición	Diclo-Cu	Napro-Cu	Ibu-Cu	Piro-Cu
Humedad (%)	2,0 ± 0,1	2,3 ± 0,4	1,0 ± 0,2	2,5 ± 0,3
Ángulo de reposo (°)	30,61 ± 0,24	32,79 ± 0,08	34,32 ± 0,12	31,05 ± 0,18
Compresibilidad (%)	5,17 ± 0,09	8,85 ± 0,03	12,20 ± 0,07	8,78 ± 0,06
Porosidad (%)	78,93 ± 0,03	77,50 ± 0,02	80,03 ± 0,01	79,30 ± 0,03
Diámetro (mm)	6,36 ± 0,01	6,35 ± 0,01	6,35 ± 0,01	6,35 ± 0,01
Altura (mm)	5,98 ± 0,04	6,14 ± 0,03	6,55 ± 0,04	5,94 ± 0,04
Variación en peso (mg)	249,27 ± 1,07	249,33 ± 1,27	249,73 ± 0,80	250,57 ± 1,33
Dureza (kg-f)	4,27 ± 0,46	3,68 ± 0,76	5,49 ± 0,10	4,37 ± 0,08
Friabilidad (%)	0,3 ± 0,3	0,7 ± 0,2	1,0 ± 0,1	0,3 ± 0,2
Desintegración (min)	5,00 ± 0,10	8,00 ± 0,90	15,05 ± 0,11	7,14 ± 0,07
Disolución (%)	93,31 ± 0,44	82,41 ± 0,56	74,71 ± 0,43	89,47 ± 0,36

Con respecto a los factores granulométricos en todas las formulaciones de los complejos, se encontró que la humedad en equilibrio (< 5 %), el ángulo de reposo (< 35°), la compresibilidad (< 15 %) y la porosidad (< 80 %), corresponden en conjunto a una eficiencia en el flujo entre el 80 % y 89 %.

En todos los comprimidos las medidas de diámetro y altura tienen una variación < 5 % y se presentan mínimas variaciones de peso. La dureza en las tabletas presentó valores entre 4 y 5 kg-f y la friabilidad fue menor al 1 %.

Los ensayos de desintegración de los comprimidos presentaron resultados menores a 30 min.

En los perfiles de disolución de las tabletas presentaron porcentajes disueltos que están entre el 75 % y 93 %; estos resultados se presentan a manera de comparación en la [figura 2](#), junto a los perfiles de los complejos y los AINES libres pasados por tamiz No.150.



A: Dico-Cu; B: Napro-Cu, C: Ibu-Cu; D: Piro-Cu.

Fig. 2. Porcentaje de disolución de AINES, complejos AINES-Cu (pasados por tamiz No. 150) y tabletas de complejos AINES-Cu.

DISCUSIÓN

Tanto los espectros infrarrojo como los termogramas DSC verifican la formación de los complejos con Cu. En los espectros IR de los complejos se evidencia que los grupos carboxilato intervienen en la coordinación con el cobre, los termogramas, por su parte, muestran que no hay rastros del AINE libre en ninguno de los complejos sintetizados. El contenido porcentual del AINE respectivo en cada complejo está de acuerdo con los valores calculados teóricamente. La no modificación de la absorbancia durante el ensayo de estabilidad en DMSO da cuenta de la estabilidad de los complejos.

Los resultados de los factores f_1 y f_2 empleados en los perfiles de disolución de los complejos de cobre y AINES libres, muestran el mejor comportamiento respecto a la disolución, de los complejos. Los porcentajes de disolución fueron mayores para las fracciones con menor tamaño de partícula (tamiz No. 150), para todos los complejos, debido a la mayor área superficial expuesta con respecto a las partículas de mayor tamaño.

El valor cercano a 0 de circularidad observado en el complejo Ibu-Cu da cuenta de la forma alargada de sus partículas; para los demás complejos el valor hallado, más cercano a 1, es consistente con una forma más compacta; lo anterior se correlaciona con lo observado en las microfotografías ópticas de la figura 1. En todos los complejos, el valor de D cercano a 2 implica partículas irregulares, el valor de D_s (próximo a 3) indica que las partículas poseen una superficie rugosa. El hecho de que, en todos los complejos, D_s sea menor que D_R muestra que el proceso de disolución está favorecido por la presencia de sitios activos (que facilitan la disolución) en la superficie de las partículas, estos sitios activos pueden ser poros o grietas.^{10-12,16,17}

En cuanto al proceso de elaboración de comprimidos, los espectros IR y los termogramas DSC de las mezclas de polvos (empleados en la preformulación de comprimidos de todos los complejos) indican que los excipientes utilizados son compatibles con los complejos; dado que la mezcla continúa mostrando las señales características del complejo sin variaciones ni desplazamientos, a su vez es posible asumir que se presentó homogeneidad en el mezclado dado que todas las formulaciones de los complejos presentaron por espectroscopia UV-VIS concentraciones de AINES que corresponden a las de la curva estándar del respectivo AINE.^{5,10,12}

Los factores granulométricos con una correspondencia de eficiencia de flujo porcentual entre 80 y 89 indican que es posible realizar un proceso de compresión directa de los polvos.¹⁰⁻¹² Las condiciones referentes a la presión de la tableteadora y al tiempo de compresión fueron constantes, de aquí que las variaciones de las medidas de diámetro, altura y peso de las tabletas sean mínimas; sin embargo, esto también puede atribuirse a las buenas propiedades de flujo de la mezcla de polvos que permitieron un adecuado llenado de la matriz. Los resultados de dureza y friabilidad indican en conjunto una buena resistencia a golpes y abrasiones durante el proceso de manufactura, transporte, almacenamiento y uso.¹⁰⁻¹²

La desintegración de las tabletas en un tiempo menor a 30 min, indica un adecuado comportamiento de los complejos en medio acuoso, sin embargo el complejo Ibu-cu presenta el mayor tiempo de desintegración (15 min) esto se relaciona con que sus partículas tienen superficie menos rugosa y, comparativamente un D_R menor, que los demás complejos, esto podría estar afectando el número de sitios activos durante la disolución, adicionalmente, los valores de dureza y friabilidad de las tabletas son relativamente mayores que las de los demás complejos, lo que también influye en su desintegración.¹⁰⁻¹²

La [figura 2](#) evidencia el mejor comportamiento durante la disolución de los complejos de cobre en comparación con el respectivo AINE, la formulación aumenta aun más el porcentaje disuelto del complejo, superando el 80 % en 60 min, excepto para el Ibu-Cu que alcanza el 75 %, sin embargo, este porcentaje es muy superior al obtenido para el ibuprofeno libre (menor del 40 %).

En conclusión, los complejos de AINES con Cu mejoran notablemente su comportamiento durante la disolución y presentan las características apropiadas para su formulación en forma de comprimidos para la liberación oral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman L, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 508-1121.
2. Weder J, Dillon C. Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized. *Coordination Chemistry Reviews*. 2002;232:95-126.
3. Iakovidis I, Delimaris I, Piperakis S. Copper and Its Complexes in Medicine: A Biochemical Approach. *Molecular Biology International*. 2011;2011:1-13.
4. Huang L, Tong W. Impact of solid state properties on develop ability assessment of drug candidates. *Adv Drug Delivery Rev*. 2004;56:321-34.

5. Benavides J. Evaluación de complejos organometálicos para la suplementación oral. [Tesis doctoral]. Medellín, Colombia: Universidad de Antioquia; 2012.
6. Tobón G, Flórez O, Baena J. Validación de la Técnica de Análisis del tamaño de partículas por medio de un microscopio de luz óptica asistido por un computador personal. *Vitae*. 2006;13:85-95.
7. Tobón G, Benavides J, Flórez O. Glicinato de cobre: una aproximación a su solubilidad. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2009 [citado 14 Ag 2012];43(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000100005&lng=es
8. Farin D, Avnir D. Reactive Fractal Surface. *J Phys Chem*. 1987;91:5517-21.
9. Farin D, Avnir D. Use of fractal geometry to determine effects of surface morphology on drug dissolution. *J Pharm Sci*. 1992;81:54-7.
10. Wells J. *Pharmaceutical preformulation*. 2th ed. London: Horwood; 1993. p. 113-300.
11. Swarbrick J, Boylan J. *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*. 2th ed. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 165.
12. Rowe R, Sheskey P, Owen S. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5th ed. London: Butler & Tanner; 2006. p. 701-67.
13. Souza R, Tubino M. Spectrophotometric Determination of Diclofenac in Pharmaceutical Preparations. *J Braz Chem Soc*. 2005;16(5):1068-73.
14. Semalty A, Semalty M, Singh D, Rawat M. Development and physicochemical evaluation of pharmacosomes of diclofenac. *Acta Pharm*. 2009;59:335-44.
15. Bucci R, Magr AD, Magr AL, Napoli A. Spectroscopic characteristics and thermal properties of divalent metal complexes of diclofenac. *Polyhedron*. 2000;19:2515-20.
16. *Physical Test and Determinations*. United States Pharmacopeial Convention. The official compendia of standards. USP 35/NF 30. Rockville, MD: Pharmacopeial Convention, Inc; 2012. Sec. 11, 711, 776, 786, 1181, 2040; 1000-1515.
17. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations*. Rockville: FDA; 1999.

Recibido: 4 de noviembre de 2013.

Aprobado: 20 de diciembre de 2013.

Julie Fernanda Benavides Arévalo. Universidad de Antioquia. Facultad de Química Farmacéutica. Departamento de Farmacia. Ciudad Universitaria, oficina 5-108. Correo electrónico. julieferb@gmail.com