



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"**

***EVALUACION DE ALGUNOS FACTORES QUE AFECTAN LA
LIBERACION DE DICLOFENAC SODICO EN
GRAGEAS ENTERICAS***

**TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
MARTIN RUEDA ESPINOSA**



México, D.F.

Enero de 1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

PAGINA

INTRODUCCION.....	I
I. FUNDAMENTACION DEL TEMA.....	1
A. ANTECEDENTES.....	1
B. ESTUDIOS PRELIMINARES.....	2
C. ESTUDIOS BASICOS.....	3
D. COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.....	4
1. Generalidades.....	4
2. Definición.....	5
3. Clasificación.....	6
a. Recubrimiento con azúcar.....	6
b. Recubrimiento por película.....	7
c. Recubrimiento por compresión.....	9
d. Otros.....	10
4. Núcleo.....	10
a. Definición.....	10
b. Características.....	10
c. Preparación.....	11
d. Problemas comunes.....	13
5. Recubrimiento entérico.....	15
a. Generalidades.....	15
b. Mecanismo de formación de la película.....	17
c. Materiales.....	17
d. Variables del proceso.....	24
e. Equipo.....	27

E. DISOLUCION.....	29
1. Definición.....	30
2. Clasificación.....	30
3. Proceso de disolución.....	30
4. Factores que afectan la disolución.....	31
a. Factores tecnológicos.....	31
b. Factores del proceso de disolución.....	39
F. MONOGRAFIA.....	44
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	46
III. OBJETIVOS.....	48
A. GENERALES.....	48
B. ESPECIFICOS.....	49
IV. HIPOTESIS DE TRABAJO.....	51
V. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	52
A. MATERIAL Y EQUIPO.....	52
B. METODOLOGIAS.....	54
1. Pruebas de compatibilidad.....	54
2. Granulometría del principio activo.....	55
3. Calibración del disolutor.....	55
4. Preparación de los núcleos.....	58
5. Recubrimiento.....	58
6. Perfiles de disolución.....	59

	PAGINA
VI. RESULTADOS.....	61
VII. DISCUSION DE RESULTADOS.....	85
VIII. CONCLUSIONES.....	96
IX. SUGERENCIAS.....	98
BIBLIOGRAFIA.....	100

INDICE DE TABLAS

	PAGINA
TABLA No.1 CALIBRACION MECANICA DEL DISOLUTOR.....	62
TABLA No.2 CALIBRACION CON TABLETAS DE ACIDO SALICILICO....	63
TABLA No.3 CALIBRACION CON TABLETAS DE PREDNISONA.....	64
TABLA No.4 ESTABILIDAD FISICA DE LOS EXCIPIENTES.....	65
TABLA No.5 CONFRONTACIONES PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTE....	66
TABLA No.6 FORMULACIONES PROBADAS.....	67

INDICE DE FIGURAS

	PAGINA
FIGURA No.1 CONTROL DE LA FABRICACION DE NUCLEOS.....	68
FIGURA No.2 DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE DICLOFENAC SODICO PROV. PROSINTEX.....	69
FIGURA No.3 DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE DICLOFENAC SODICO PROV. MERCEDES CHEMICALS.....	70
FIGURA No.4 FOTOGRAFIA DE DICLOFENAC SODICO PROVEDOR PROSINTEX.....	71
FIGURA No.5 FOTOGRAFIA DE DICLOFENAC SODICO PROVEDOR MERCEDES CHEMICALS.....	71
FIGURA No.6 EFECTO DEL TAMAÑO DE PARTICULA DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	72
FIGURA No.7 EFECTO DEL TIPO DE AGLUTINANTE.....	73
FIGURA No.8 EFECTO DE AVICEL pH 101 INTRA-EXTRAGRANULAR.....	74
FIGURA No.9 EFECTO DE LA CONCENTRACION DE DESINTEGRANTE.....	75
FIGURA No.10 EFECTO DE ESTEARATO DE MAGNESIO INTRAGRANULAR.....	76
FIGURA No.11 EFECTO DE LA DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS.....	77
FIGURA No.12 CONTROL DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.....	78
FIGURA No.13 EFECTO DE LA CUBIERTA ENTERICA.....	79
FIGURA No.14 EFECTO DEL COLORANTE.....	80
FIGURA No.15 EFECTO DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAJE SOBRE EUDRAGIT L30D.....	81
FIGURA No.16 EFECTO DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAJE SOBRE FTALATO ACETATO DE CELULOSA (T.A. Y 37°C).....	82
FIGURA No.17 EFECTO DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAJE SOBRE FTALATO ACETATO DE CELULOSA (45°C).....	83

FIGURA No. 18 EFECTO DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAJE
SOBRE FTALATO ACETATO DE CELULOSA (60°C).....84

INTRODUCCION

En el presente trabajo se establece un estudio de algunas variables tanto del núcleo, como de la cubierta entérica que afectan la liberación de Diclofenac Sódico (principio activo con actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria). Diclofenac Sódico es un fármaco no esterooidal que es utilizado normalmente en el tratamiento de artritis reumatoide, padecimiento que afecta la población mayor de 45 años de nuestro país.

Antes de evaluar los factores que afectan la liberación de Diclofenac Sódico se realizaron estudios previos en los cuales se determinaron los excipientes compatibles físicamente con el principio activo, también se realizó la calibración del equipo de disolución para asegurar que las respuestas que se obtuvieran fueran confiables.

Antes de realizar las evaluaciones del núcleo y comprimido recubierto se evaluó el control sobre el proceso de fabricación de núcleos y del proceso de recubrimiento mediante las características físicas y perfiles de disolución de los núcleos y comprimidos recubiertos.

Los factores que se evaluaron del núcleo fueron el desintegrante, lubricante, diluyente, el tamaño de partícula del principio

activo, así como la dureza de los comprimidos. del proceso de recubrimiento se evaluó el efecto de la cubierta y el efecto de colorante. .

Por último se determinó el efecto de las condiciones de almacenaje sobre los perfiles de liberación de los comprimidos recubiertos con Eudragit L30D y con Ftalato acetato de celulosa bajo las siguientes condiciones: Temperatura Ambiente, 37 °C 80% H.R., 45°C 50% H.R. Y 60°C 50% H.R. con un tiempo de exposición de 2 meses. Con Eudragit L30D no se modificó apreciablemente el perfil de disolución a temperatura ambiente, 37°C 80% H.R. y 45°C 50% H.R., mientras que a 60°C 50% H.R. hubo un pequeño retraso en el perfil de disolución, por otro lado con Acuateric solo mantuvo su perfil a temperatura ambiente; a 37°C 80% H.R. se presentó un retraso en el perfil de disolución y a 45°C 50% H.R. así como a 60°C 50% H.R. algunos comprimidos ya no desintegraron después de una hora de la prueba.

1. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

A. Antecedentes.

Generalmente cuando se fabrican medicamentos no se aprecia el respaldo que deben tener, referente a estudios que evalúen el efecto de las variables del proceso, y de los componentes que lo constituyen, pero es necesario considerarlo para obtener las características más adecuadas del producto de acuerdo a su función específica en el organismo.

El fabricar un medicamento pareciera ser un procedimiento muy rígido y poco versátil y tal vez en algunas ocasiones hasta tedioso, pero cuando uno se adentra en el nacimiento de los medicamentos y no solo en la elaboración rutinaria, se percata de los aspectos que se deben controlar durante su producción y porque hay que cuidarlos, el entender por ejemplo el origen y finalidad de las especificaciones, son aspectos que crean un criterio para analizar las órdenes de producción no como recetas, sino como secuencias lógicas y fundamentadas que siguen la mejor ruta para obtener un producto con las características deseadas.

Los medicamentos que cuentan con estudios que respalden su eficacia y seguridad adquieren un nivel mayor dentro del estatus farmacéutico e incluso deberían también tenerlo dentro de la sociedad consumidora.

B. Estudios preliminares.

Para poder evaluar el efecto que tienen algunos factores tecnológicos sobre las características de un producto, se requiere primero realizar una serie de ensayos que permitan caracterizar al principio activo que se va a manejar así como la mezcla de excipientes que se piense utilizar. Esta información será de mucha utilidad cuando se evalúen las variables tecnológicas ya que permitirá realizar un mejor análisis de su efecto sobre las características del producto.

La primera etapa de los estudios preliminares comienza con la revisión bibliográfica, en la cual debe ponerse énfasis en las características del principio activo así como de los excipientes. La revisión también comprende aspectos teóricos del proceso como los métodos de fabricación y trabajos realizados que se involucren con el estudio. Es importante realizar una revisión bibliográfica lo más completa posible ya que en la parte práctica permite ahorrar tiempo y tener una planeación adecuada de los experimentos.

La segunda etapa comprende la caracterización del principio activo, evaluando propiedades como: tamaño de partícula, compactabilidad, compresibilidad, pruebas de estabilidad del principio activo y de los excipientes así como el método para la

evaluación de las variables y para la cuantificación del activo.

C. Estudios Básicos.

Una vez visualizados los excipientes factibles, se realiza la elección de ellos basada en los estudios preliminares. La elección debe ser la más viable tecnológicamente, como la que ofrezca mejores perspectivas en cuanto a las características finales pretendidas. La apariencia y la estabilidad del producto son los primeros requerimientos de las preparaciones farmacéuticas.(1)

El diseño de unos comprimidos entéricos involucra una serie de compromisos, desde la producción de un medicamento con características físicas adecuadas hasta una liberación que permita inferir la biodisponibilidad del producto.(1)

La selección y proporción adecuada de los excipientes para un ingrediente activo lleva finalmente a la obtención de un producto efectivo y seguro.(1)

Después de que se han realizado los estudios necesarios se procede a evaluar algunos de los factores tanto del núcleo como de la cubierta entérica que puedan modificar la liberación del principio activo, y el efecto de las condiciones ambientales sobre la estabilidad de la cubierta y la modificación de la liberación del activo, otro aspecto que se puede evaluar es el

escalamiento a nivel piloto, ya que pueden cambiar algunas características del producto que tal vez llequen a afectar el comportamiento de liberación del principio activo.

D. Comprimidos Recubiertos.

1. GENERALIDADES.

La aplicación de materiales sobre la superficie de comprimidos ha sido practicada desde hace aproximadamente 150 años, las primeras referencias se conocen desde 1838. Aunque mucho se ha escrito al respecto, existen problemas aún sin resolver.

Con el tiempo el proceso de recubrimiento a evolucionado y ha pasado de ser un arte a un proceso más controlado, en donde no todo depende de la destreza del operador. El desarrollo de equipos, así como de materiales de recubrimiento ha permitido avances en la tecnología, mejorando las características finales del producto; los sistemas que se usan hoy en día han sido mejorados, algunos automatizados, con la finalidad de obtener productos recubiertos en cantidad y calidad reproducible. Las instalaciones se han cambiado en muy poco tiempo, los cambios reflejan la demanda y el deseo de producir cubiertas que posean una calidad consistente que proporcione una liberación adecuada

del medicamento y además reducir el tiempo y costo del proceso. (1)

Las razones por las cuales se han utilizado las cubiertas son varias entre las más importantes se encuentran:

- Enmascaramiento de sabores y olores.
- Razones estéticas.
- Separar compuestos incompatibles.
- Proteger a fármacos de la luz y de la humedad.
- Prevenir la formación de polvos durante el acondicionamiento en líneas de empaque de alta velocidad.
- Para fármacos que no deben disolverse en el estómago (entéricos).
- Para que el paciente identifique varios medicamentos cuando hay una administración masiva. (1,2,3)

2. DEFINICION.

En general se puede definir un comprimido recubierto como: Un comprimido llamado núcleo sobre el cual se deposita una cubierta que puede tener diferentes objetivos. (1)

3. CLASIFICACION.

Los comprimidos recubiertos se clasifican en los siguientes métodos de fabricación:

- a. Recubrimiento de azúcar.
- b. Recubrimiento por película (entérica y no entérica).
- c. Recubrimiento por compresión.
- d. Otros.

Los diferentes métodos tienen ventajas y desventajas, cada uno funciona para un proceso farmacéutico o necesidad médica.

a Recubrimiento con azúcar.

La cubierta con azúcar es el proceso más antiguo conocido para recubrir comprimidos, involucra varios pasos y por lo tanto es muy largo. El proceso comienza con el sellado del núcleo por aplicación de un jarabe de azúcar en agua, los núcleos son sellados y el solvente es eliminado por secado. Esta cubierta provee de una barrera protectora contra la humedad.

Ensequida se aplica una subcubierta la cual trae como consecuencia el crecimiento del núcleo, para ello se usan jarabes de acacia y gelatina acuosos entre otros. Este paso sirve para comenzar a darle color al comprimido recubierto si lo necesita y alisar la superficie, previene también el resquebrajamiento de la cubierta y minimiza el contacto que tiene el núcleo con la humedad ambiental.

El tercer paso es el engrosamiento cuyo propósito específico es alisar y rellenar la superficie irregular generada durante la

subcubierta, así como aumentar el tamaño del comprimido recubierto. Los jarabes que se utilizan generalmente contienen pigmento, gelatina o acacia. A continuación se aplica la cubierta de color, en este paso en ocasiones se tiene el problema de reproducibilidad del color así como su posible migración al momento de secar. El objetivo de esta etapa es darle un color uniforme al comprimido recubierto.

Por último se aplica el pulido, este paso es únicamente para darle brillo al comprimido recubierto, para lo cual se pueden aplicar cera de carnauba. (1,2)

b. Recubrimiento por película.

Es la formación de una capa o película uniforme sobre la superficie de los núcleos. Surgió en los años 50's por la necesidad de introducir una alternativa en el recubrimiento de comprimidos, las ventajas que ofrece sobre el método tradicional es un menor tiempo de proceso, pequeño incremento en el peso del comprimido recubierto, menor costo, además de reducir el factor humano dentro del proceso con la viabilidad de la posible automatización.

Dependiendo del tipo de polímero que se use será el funcionamiento que tenga la cubierta, cuando se requiere polímeros gastrorresistentes se utilizan derivados del ácido metacrílico, ftalato acetato de celulosa, ftalato hidroxipropilmetilcelulosa, goma shellac, ftalato polivinil

acetato, etc. Cuando no se requiere de resistencia gástrica se utilizan los siguientes polímeros: hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, algunos derivados del ácido metacrílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, povidona, carboximetilcelulosa sódica, etc. (2.3.4)

La cubierta filmica puede llevar como solvente agua o compuestos orgánicos (cloroformo, acetona, etanol, etc.), los recubrimientos acuosos tienen una aceptación mayor debido a que los solventes orgánicos son tóxicos, y flamables, además de que existe cierta especulación sobre los residuos que pueden quedar en el producto terminado. (2.4)

Las condiciones ambientales y económicas han originado un cambio en los disolventes utilizados para el recubrimiento de formas de dosificación. El alto calor de vaporización que requiere el agua (539 Kcal/Kg) en comparación con el calor de vaporización del etanol (200 Kcal/Kg), hace patente que se requiere equipo con alta eficiencia en el secado, todo para tener un acabado adecuado de la película. Inicialmente el proceso acuoso se realizaba en un tiempo muy largo o la apariencia de los comprimidos recubiertos no era satisfactoria. Este método se empleaba muy poco, y se prefería utilizar disolventes orgánicos. Sin embargo, con el desarrollo e introducción de materiales latex y pseudolatex así como el diseño de equipo apropiado fue posible aplicar las cubiertas que contenían agua como disolvente. (5)

Idealmente el material para formar la cubierta debe tener las siguientes características:

- Soluble en solventes convencionales.
- Soluble en el pH donde actuará en el tracto gastrointestinal.
- Capaz de producir una película continua, fuerte y lisa.
- Estable en presencia del calor, luz, humedad, aire compatible con el fármaco a recubrir.
- Efectivo en la protección de la luz, humedad y aire.
- Sin efectos adversos sobre el tiempo de desintegración.
- Capaz de utilizar al agua como solvente.
- Que tenga un acabado elegante.(2)

c. Recubrimiento por compresión.

Es un proceso por el cual un granulado seco es comprimido junto con un núcleo, lo que se conoce como comprimido dentro de otro comprimido.

Las ventajas que este método presenta son que es un proceso que no envuelve humedad ni solventes, la cubierta puede contener compuestos solubles para mejorar la biodisponibilidad, la superficie y el volumen resultante del comprimido es uniforme, permite separar compuestos incompatibles, además de que la cubierta puede ser entérica o de liberación retardada; las desventajas que presenta son una inversión fuerte en el equipo que se necesita y de la complejidad de la operación.(2)

d. Otros.

Existen otros tipos de recubrimiento como es la recubierta electrostática y la cubierta laminada los cuales no han sido muy estudiados.

1) Cubierta electrostática. Es una técnica donde se emplean películas de materiales conductores que imparten una carga iónica al núcleo y otra carga opuesta al material de cubierta. Esta técnica conduce a cubiertas con superficie continua.

1) Cubierta laminada. Es una técnica que provee una segunda acción al medicamento que esta contenido en el comprimido, es decir, que hay una acción repetida. Se puede utilizar cuando un medicamento contiene un activo que se libere a nivel gástrico y otro que se libere en el intestino. (2)

4. NUCLEO.

a. Definición.

Cuando se fabrica un comprimido que va a ser recubierto se le llama núcleo el cual se define como "comprimido sobre el cual se deposita una cubierta fina". (2)

b. Características.

Para ser recubierto un núcleo, debe cumplir ciertas características, entre las que encontramos:

La forma geométrica debe ser biconvexa para que les permita rodar y disminuir la superficie de contacto. Las formas planas no pueden recubrirse porque la superficie de contacto entre los núcleos es grande aunado a las propiedades de adhesividad de las

soluciones o suspensiones de recubrimiento y la tensión superficial generada por el efecto del "mojado", todo esto lleva a formar aglomerados durante el proceso.

El núcleo no debe tener imperfecciones como filos, cuando se trata películas gastroresistentes, ya que el terminado de la superficie final es crítico.

La friabilidad de los núcleos debe ser menor a 0.7% ya que estos núcleos son sometidos a un efecto mecánico mayor. Por último, la superficie de los comprimidos no debe ser porosa. (2,6,7)

c. Preparación del núcleo.

Como se mencionó anteriormente la preparación del núcleo es similar a la de un comprimido normal, solo cambian algunas características de forma geométrica que es solucionado por el tipo de punzones empleado y la friabilidad que se puede disminuir mediante la formulación, por lo que para preparar los núcleos se utilizan los métodos comunes, compresión directa, compresión por vía húmeda y doble compresión.

La vía de fabricación que se elija va a depender tanto de las características del activo como de la mezcla final, principalmente fluidez y compactabilidad. El porcentaje de principio activo que se encuentra en la formulación determina si tienen o no importancia sus características sobre el producto final.

1) Compresión directa. Este proceso envuelve los siguientes pasos:

Tamizado, Mezclado y Compresión. Las ventajas que ofrece este método son un proceso rápido, menor costo, mayor factibilidad de validar. Se puede utilizar cuando los fármacos son sensibles a la humedad y/o al calor. Entre las desventajas se encuentra que no todos los fármacos son viables para realizarse por este proceso ya que se requiere que tenga propiedades de fluidez y compactabilidad principalmente. Además de contar con menos variables (tamaño de gránulo, cantidad de aglutinante, humedad, etc.) que se puedan modificar para obtener un perfil de disolución adecuado. (2)

2) Compresión por vía húmeda. Es el método de mayor aceptación en la Industria Farmacéutica, este proceso no necesita que el activo tenga buenas características de compactabilidad y fluidez ya que al momento de granularse estas mejoran notablemente.

Las ventajas que presenta el utilizar este método son poder fabricar fármacos con pobres propiedades de compactabilidad y fluidez, además presenta la posibilidad de un mayor número de variables para poder modificar el perfil de disolución. (2)

3) Doble compresión. A este método también se le conoce como granulación por compresión, se emplea cuando los fármacos son sensibles a la humedad, al calor, o a ambos. Es una alternativa cuando se encuentran formulaciones que presentan dificultades al

ser preparadas por métodos húmedos de compresión.

Este proceso se realiza mediante la compactación de los componentes del comprimido para formar "linqotes", los cuales son tamizados o molidos para obtener un granulado del tamaño requerido que posteriormente se compactará. (2)

d. Problemas comunes.

Durante la manufactura de comprimidos se pueden presentar comúnmente los siguientes problemas.

1) Laminación. Es la ruptura transversal y la separación del comprimido en dos o más capas. La causa puede ser la falta de cohesividad de los polvos o gránulos, la escasa humedad relativa del granulado o el alto porcentaje de finos.

Las posibles soluciones son la adición de mayor cantidad de aglutinante o incrementar la humedad relativa. (2)

2) Coronamiento. Separación de la superficie o base del comprimido. La ocasiona el exceso de finos, los polvos muy secos, o una alta fuerza de compresión. Las posibles soluciones son aumentar la cantidad de aglutinante o cambiarlo por otro más eficiente, incrementar la humedad relativa, ó disminuir la fuerza de compresión. (2)

3) Picado. Es la pérdida de material que se encuentra en la superficie de la tableta. La causa es el exceso de polvos finos, granulos muy grandes, punzones con logotipos muy elaborados. Las posibles soluciones son aumentar la cantidad de aglutinante, disminuir el tamaño de granulo, ó diseñar mejores punzones. (2)

4) Moleado. Es la aparición de pequeños lugares coloreados en el comprimido, surge cuando un fármaco con color no tiene una buena distribución en la mezcla final, cuando hay migración del color durante el secado, cuando hay descomposición del activo, de excipientes o impurezas que puedan generar materiales coloridos. Las posibles soluciones pueden ser realizar un mezclado más eficiente, utilizar otro método de fabricación donde no se utilice temperatura, o recubrir a los comprimidos. (2)

5) Pegado. Es la adhesión de polvo a punzones y matrices, las posibles causas son el exceso de humedad de la mezcla final, la falta de antiadherente, sustancias de bajo punto de fusión, o cuando hay polvos excesivamente finos. Las posibles soluciones son disminuir la humedad relativa de la mezcla final, incrementar la cantidad de antiadherente, aumentar la proporción de excipientes, ó incrementar la cantidad de aglutinante. (2)

6) Fragilidad. Es la poca resistencia a la abrasión, las posibles causas son la dureza baja de los comprimidos, poco poder cohesivo de la mezcla final, una alta concentración de lubricante. Las posibles soluciones son incrementar la dureza, aumentar la cantidad de aglutinante, disminuir la cantidad de lubricante, aumentar la fuerza de compresión. (2)

7) Variación de Peso. Es la falta de uniformidad en el peso de los comprimidos, la origina una distribución del tamaño de partícula inadecuada, ó la poca fluidez de la mezcla final. Las posibles soluciones son el obtener una distribución del tamaño de

partícula adecuada, ó incrementar la cantidad de deslizante. (2)

B) Disolución Baja: Se presenta por una baja velocidad de disolución del fármaco, se puede originar por la baja concentración de desintegrante, durezas altas de comprimidos, altas concentraciones de lubricante hidrófobo, presencia de polimorfos, etc.

5. RECUBRIMIENTO ENTERICO.

a. Generalidades.

Los comprimidos entéricos o gastrorresistentes son aquellos que liberan al activo en el intestino sin que se presente disolución apreciable en el estómago. Históricamente las primeras cubiertas entéricas utilizadas fueron las de gelatina formalizada, o de shellac, sin embargo tiene la desventaja de que polimeriza con el tiempo trayendo consigo una pobre disolución. La liberación del fármaco depende también del tiempo de vaciamiento gástrico, que puede ser desde unos pocos minutos hasta doce horas dependiendo de diversos factores fisiológicos. (1,2)

La cubierta entérica se puede emplear en los siguientes casos, cuando el fármaco es inactivado en el estómago como es el caso de la eritromicina, cuando el fármaco irrita la mucosa gástrica, por ejemplo el Diclofenac sódico, y en general los antiinflamatorios no esteroideos, así como los salicilatos, un tercer caso es el de los fármacos que actúan directamente en el intestino como la violeta de genciana. (3)

Las cubiertas entericas se pueden disolver o desintegrarse por los siguientes mecanismos.

1) Por efecto de pH. Las cubiertas contienen ingredientes que poseen grupos ácidos que cuando se encuentran en el estómago (pH 1.5 - 2.5) se mantienen en forma no ionizada la cual es insoluble, conforme se incrementa el pH a través del tracto gastrointestinal la forma ionizada aparece, trayendo consigo la solubilización de la cubierta. Este mecanismo lo siguen la gran parte de las sustancias de recubrimiento. (8)

2.Efecto de Hidrolisis. En este mecanismo la desintegración de la cubierta depende de la hidrólisis de los ingredientes entericos, por acción de enzimas o por acción de emulsificantes como las sales biliares; un ejemplo es el estearato de butilo el cual es removido cuando, por efecto de las esterasas, se hidroliza a butanol y ácido esteárico, y como el butanol disuelve al ácido esteárico la cubierta es removida. Otros compuestos que siguen este mecanismo son la etilcelulosa, hidroxipropileno y derivados grasos. (9)

3.Efecto de Hinchamiento. En el tercer mecanismo ocurre de la siguiente manera, las sustancias entericas adsorben humedad hinchándose provocando la ruptura de la cubierta. El tiempo requerido para la desintegración depende del grosor de la cubierta y el porcentaje de sus componentes. Las cubiertas en este caso pueden contener polvo de cera de carnauba, ácido esteárico, fibras vegetales de agar y corteza de olmo. (10)

b. Mecanismo de formación de la Película de recubrimiento.

La formación de la película de recubrimiento ocurre de la siguiente forma: La dispersión coloidal acuosa del polímero de latex contiene esferas que guardan cientos de cadenas de polímero, la cual se deposita sobre la superficie del comprimido en pequeñas gotas, que contienen esferas de polímeros separadas, debido a fuerzas electrostáticas de repulsión, cuando el agua de la dispersión se evapora la tensión interfacial entre el agua y el polímero empuja a las partículas realizando un empaquetamiento ordenado, al evaporarse más el agua las fuerzas electrostáticas se vencen y las partículas comienzan a sobreponerse una a otra llevando a una deformación del polímero resultando en una completa coalescencia, de esta manera se forma una película continua y uniforme. La inclusión de un plastificante hace más suaves las esferas del polímero, facilitando la coalescencia y reduciendo la temperatura de formación de la película.☺

Con el uso de latex y pseudolatex el proceso de recubrimiento es más rápido ya que se pueden manejar altas concentraciones de sólidos y obtener una viscosidad baja, por lo que disminuye la cantidad de agua a evaporar.☺

c. Materiales.

Una cubierta entérica generalmente se compone de un polímero formador de la película, plastificante, antiadherente,

opacificante, un solvente y un colorante. (3)

1) Polímero formador de la película. Entre los polímeros que se utilizan para recubrimiento entérico están algunos derivados de la celulosa como el ftalato acetato de celulosa, ftalato hidroxipropilcelulosa, derivados del ácido metacrílico como son los eudraqit L y S, el shellac, ftalato de polivinil acetato, etc.

- Propiedades de los polímeros.

VISCOSIDAD Y PESO MOLECULAR. Todos los polímeros usados en la cubierta filmica se controlan mediante la viscosidad aparente, la cual guarda cierta relación con la longitud de la cadena.

Las cubiertas que producen los polímeros son relativamente fuertes y flexibles, las propiedades mecánicas de estas cubiertas dependen del peso molecular del polímero que cuando disminuye, la cubierta se torna débil y a medida que aumenta, la fuerza de la cubierta aumenta también hasta un punto crítico. (3)

INDICE DE REFRACCION. El índice de refracción es de importancia cuando de las cubiertas contienen pigmentos ya que determina si brillan o quedan opacas. (3)

TEMPERATURA DE TRANSICION VITREA (Tg). Es la temperatura a la cual el polímero sufre cambios marcados en sus propiedades. Por debajo de esta temperatura existe en un estado vítreo caracterizado por una estructura ordenada donde existe muy poco movimiento de las cadenas del polímero, en este punto es un

sólido quebradizo, por arriba de la temperatura de formación de la película, el polímero se caracteriza por tener movimiento en sus cadenas, elasticidad, y en general tiene una estructura blanda y fácilmente deformable. El T_g generalmente es una temperatura alta por lo que es necesario adicionar un plastificante para disminuirla y obtener una correcta formación de la película. (3,5)

ACTIVIDAD DE SUPERFICIE. La actividad de superficie de la solución del polímero es importante en la determinación del grado de humectabilidad que tenga sobre el sustrato, y por lo tanto el extendimiento de las gotas de atomización durante el recubrimiento, para permitir la formación continua y homogénea de la película. (3)

Además de las propiedades anteriormente mencionadas existen características del polímero que son de suma importancia como lo es la estabilidad del polímero en agua, diferentes pH's, calor, luz, y su estabilidad biológica. (3)

2. Plastificantes. Los plastificantes son definidos como sustancias de peso molecular bajo, baja volatilidad, que se adicionan al polímero para cambiar sus propiedades físicas, de manera que el producto final sea más útil; más específicamente un plastificante imparte flexibilidad al polímero. Los más efectivos son aquellos que tienen semejanza estructural con el polímero. (3)

A nivel molecular el plastificante se interpone entre las cadenas del polímero e interactúa con fuerzas que permiten a las

cadenas juntas extenderse y ablandar la matriz del polímero.

Los plastificantes comúnmente usados en las cubiertas filmicas se dividen en tres grupos: Los polioles, esterés orgánicos y los aceites vegetales y gliceridos. 3:

POLIOLES. Se incluye en este grupo al glicerol, propilenglicol, a los polietilenglicoles de peso molecular de 200 a 6000, en general son miscibles o solubles con agua excepción de los polietilenglicoles de más alto peso molecular, son higroscópicos no volátiles y estables en un amplio intervalo de temperatura.

ESTERES ORGANICOS. En este grupo se incluyen el triacetato de glicerol (triacetin), los esterés de citrato, y los esterés de ftalato. Son usados como plastificantes para la etilcelulosa y polímeros de recubrimiento enterico, son líquidos miscibles con disolventes orgánicos pero con limitada solubilidad en agua.

ACEITES VEGETALES Y GLICERIDOS. En este grupo se incluyen el aceite de castor, los monogliceridos acetilados, y aceites vegetales que contienen altas proporciones de gliceridos. Todos son líquidos de color debilmente amarillo, son miscibles con diversos disolventes orgánicos. Se usan como plastificantes de etilcelulosa y polímeros de recubrimiento enterico. 3:

Un requisito básico de cualquier plastificante es que sea compatible con el polímero que se va a formular. La compatibilidad es una medida específica del sistema polímero

plastificante y es una manifestación de la solubilidad del plastificante en el polímero, las medidas de viscosidad intrínseca pueden prever una interacción entre el polímero y el plastificante ya que cuando existe interacción las cadenas del polímero se extienden al azar y con esto se incrementa la viscosidad.

Cuando se adiciona un plastificante debe tener efecto y provocar un cambio de las propiedades físicas de la cubierta, los parámetros que nos ayudan a evaluar la eficiencia del plastificante son:

- Punto de cesión. Es la fuerza necesaria para que fluya la cubierta, entre más pequeña sea esta fuerza la cubierta se extiende de manera más fácil sobre el comprimido.

- Resistencia a la ruptura. Es la presión necesaria para romper la cubierta.

- Elongación. Es el grado de extendimiento que puede tener la cubierta.

La permanencia del plastificante en la cubierta es muy importante ya que de no ser así las propiedades que le imparte al polímero se pueden revertir. La presencia de plastificante en el polímero depende de la volatilidad del mismo, así como la velocidad de difusión a través de la matriz del polímero. Otro aspecto que puede modificar la permanencia del plastificante es la migración hacia el material de empaque.

La influencia de los plastificantes sobre la permeabilidad de la película es muy dependiente de su naturaleza química y su polaridad. (3)

3. Colorantes. Los colorantes se dividen en tres grupos:

- Colorantes sintéticos orgánicos. Los cuales absorben humedad del medio ambiente, entre ellos se encuentran amarillo No. 5, amarillo No. 6, rojo No. 2, rojo No. 3, azul No. 1 y azul No. 2.
- Pigmentos inorgánicos, se incluye en este grupo a los óxidos de hierro, dióxido de titanio, carbonato de calcio, y talco.
- Colorantes naturales, en este grupo se incluyen todos los colorantes extraídos de vegetales y animales, como carotenoides, clorofila y riboflavina. (3)

4) Antiadherentes. Su función consiste en evitar la adhesión de las películas cuando están húmedas, además de proporcionar una superficie lisa a la cubierta. Las sustancias que se utilizan comúnmente son el talco y el estearato de magnesio; excepto en los casos en donde se utiliza eudragit L30D ya que el estearato de magnesio tiene marcada incompatibilidad con el polímero. (7)

El estearato de magnesio se puede dispersar con facilidad y depositar lentamente, frenando también la sedimentación de la suspensión del pigmento. El talco deberá ser de grano fino, resulta adecuado el denominado talco micronizado. Las suspensiones que contienen laca con talco deben ser agitadas constantemente durante su elaboración y empleo. (7)

5. Opacificantes. Su función es opacar la cubierta, cuando se adicionan el fondo del comprimido ya no es visible. El dióxido de titanio es el más empleado comúnmente. se pueden manejar diferentes proporciones de el con el pigmento para proporcionar diferentes tonalidades en el color del comprimido. El dióxido de titanio posee un alto poder de recubrimiento; si su proporción en la mezcla es baja debe aumentarse el espesor de la capa para que ocurra un total recubrimiento del fondo del comprimido. (7)

Cuando se utiliza dióxido de titanio se debe tener precaución ya que existen reportes de que puede ocasionar abrasión sobre los comprimidos. (10)

6. Sustancias Pulidoras. Las cubiertas filmicas sustituyen hoy en día a las cubiertas con azúcar, empleándose agua como disolvente, sin embargo presentan el inconveniente de que el terminado no es adecuado por lo que es necesario en muchas ocasiones la aplicación de una cubierta de pulido. La cual además de proporcionar brillo al comprimido llega a modificar su superficie haciendola más lisa. Una de las sustancias de pulido que se emplea frecuentemente es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) ya que reúne las características necesarias para ser empleada. (11)

7. Otros ingredientes. Adicionalmente se emplean ingredientes como la polivinilpirrolidona, tween 60 y 80, polietilenglicoles y simeticona. Los primeros se utilizan como emulsificantes, humectantes o estabilizantes. Es recomendable

utilizarlos en soluciones acuosas de 30 - 40 %, añadiéndolas a las suspensiones. Los polietilenglicoles además de emplearse como reforzadores del brillo son útiles como plastificantes, para lo cual los tipos de peso molecular de 300 a 20 000 dan resultado positivo. La simeticona se emplea para evitar la formación de espuma durante la preparación de las suspensiones o soluciones de recubrimiento. :12

d. Variables del Proceso. El proceso de recubrimiento debe ser reproducible en la formación de cubiertas con superficie lisa y continua, de espesor semejante en todos los puntos del comprimido, y con un color homogéneo.

Para lograr estos objetivos se deben conocer las variables involucradas, su efecto sobre el proceso y como pueden controlarse.

A continuación se presentan las variables más importantes dentro del proceso de recubrimiento.

1)- Núcleo. Las características están descritas en las páginas 10 y 11.

2) Soluciones o Dispersiones de Recubrimiento. Cuando se preparan pueden presentarse algunos de los siguientes problemas: El mezclado inadecuado, producción de grumos y formación de espuma. El mezclado inadecuado frecuentemente ocurre cuando el operador está usando polvos premezclados o bien mezcladores de baja capacidad de corte para producir un lote de gran tamaño de solución o suspensión (de 300 a 500 litros).:12

Los grumos se pueden presentar cuando se prepara una solución particularmente, si el tiempo de mezclado es corto o si el mezclador está colocado impropriamente en el tanque de manufactura, si no se detectan oportunamente los grumos, estos pueden migrar a los sistemas de rociado y obstruir uno o más rociadores.

La formación de espuma puede presentarse debido al uso inadecuado del homogenizador o a la impropia adición del material de recubrimiento. Cuando hay formación de espuma se debe reducir la velocidad de agitación. Este problema puede tener efecto sobre el rociado. (12)

3) Pistola de Aspersión. La distancia que debe existir entre la pistola y el lecho de los comprimidos, comúnmente es de 6 a 10 pulgadas.

Si las pistolas se fijan lejos pueden depositar una membrana sobre el núcleo, terminando con una apariencia áspera o de piel de naranja, inversamente cuando las pistolas se fijan muy cerca al lecho de los comprimidos puede causar la indeseable condición de adhesión entre núcleos.

La inclinación de la pistola debe ser tal que el rocío sea perpendicular al lecho de los núcleos y apuntando al tercio superior del mismo. (12)

El gasto que se aplica depende de la carga que se tenga en el bombo y la temperatura de entrada de aire. Existen reportes de que cuando se disminuye la velocidad de aplicación decrece la

incidencia de las imperfecciones y se obtiene una cubierta uniforme, además de que se requiere una menor cantidad de cubierta. (13)

4) Bombo. El ángulo de inclinación que se utiliza comúnmente es de 45° . Los bombos pueden contener baffles para permitir el mejor movimiento de los núcleos en el. (2)

La mayoría de los procesos de recubrimiento involucran un intervalo predeterminado de velocidades del bombo, teóricamente las variaciones en la velocidad del bombo pueden afectar la distribución uniforme de la solución sobre el lecho de los núcleos, la velocidad debe ser determinada para cada producto individual. Las especificaciones de velocidad del bombo, son convencionales y acorde a las situaciones de emergencia en el área de recubrimiento, por ejemplo, se recomienda incrementar la velocidad del bombo mientras la boquilla esta obstruida. (12)

5) Temperatura de Secado. La temperatura de entrada de aire debe ser tal que permita mantener a los núcleos a una temperatura a la cual se forme la película polimérica.

La temperatura de entrada de aire puede variar de acuerdo a la carga y al gasto que se tenga de la solución de recubrimiento. Conviene tener presente que debe existir un equilibrio entre la cantidad de solución adicionada y la cantidad de disolvente que se evapora.

e. Equipo.

Los procesos de cubierta se pueden realizar en tres tipos de equipo: bombo convencional, bombo perforado, y equipo para recubrir en lecho fluidizado. La tendencia en el diseño de los equipos ha sido reducir el tiempo del proceso y aumentar la eficiencia del secado, tratando de llegar a la automatización. La evolución de los equipos se basa en las crecientes necesidades de las empresas farmacéuticas. (1)

1) Sistema de Bombo Convencional. El término de "bombo convencional" se refiere a bombos que tienen forma esférica, hexagonal y de pera, deben ser construidos de acero inoxidable. Las diferentes formas se desarrollaron cuando se aplicaba la cubierta con azúcar. Estas formas son atribuidas a preferencias particulares, hay quien afirma que se obtiene una mayor eficiencia con una forma específica, lo cual no tiene un soporte real.

Los bombos se montan sobre un mecanismo que los hace rotar a una velocidad y un ángulo específico, su tamaño varía con cada laboratorio los hay desde 6-8 pulgadas, que se utilizan a nivel piloto, hasta 5-6 pies de diámetro empleados en procesos de producción industrial.

Los núcleos se mueven dentro del bombo formando una cascada, el máximo movimiento se alcanza en el centro donde el grosor del lecho es mayor, en contraste el menor movimiento se encuentra en

la parte delantera y trasera conocidos como "sitios muertos". El uso de baffles puede evitar la formación de dichos sitios, también el operario puede mover manualmente los núcleos.

Los bombos convencionales ofrecen la menor eficiencia en el secado, lo que trae como consecuencia largos tiempos de proceso. (2)

2) Sistema de Bombos Perforados. En general todos los equipos de este tipo consisten en un tambor perforado o parcialmente perforado que gira horizontalmente. Algunos ejemplos de estos son "Accela-Cota" y "Hi-Coater", el sistema de secado está colocado directamente sobre el tambor, pasa a través de la cama de los comprimidos y se extrae por las perforaciones del tambor. Los bombos de recubrimiento perforado son sistemas eficientes en el secado que pueden ser completamente automatizados tanto en cubiertas con azúcar como en cubiertas de película. (1)

3) Sistema de Lecho Fluidizado. Los procesos de recubrimiento en lecho fluidizado tienen una alta eficiencia en el sistema de secado, este proceso consiste en tener un flujo de aire controlado, que provoque que los comprimidos se eleven por el centro de la cámara de fluidización y que caigan por los laterales, el aire que provoca la elevación también contiene el sistema de aspersión. Los núcleos que se utilizan en este proceso no deben ser frágiles. (1)

e. Disolución.

Desde 1979 la prueba de disolución fue implementada oficialmente para 13 fármacos en la USP XVIII como requisito de control de calidad, a partir de entonces se han realizado estudios de disolución en los cuales se han demostrado grandes diferencias en las características de liberación del fármaco en distintos productos comerciales. La prueba de disolución en algunos casos puede llegar a ser determinante en las características de biodisponibilidad de un producto por lo que su resultado es trascendente. (14)

Algunos investigadores como Nelson y Edwards han reafirmado que para que una sustancia se absorba antes debe disolverse, y en algunas ocasiones la velocidad de disolución es el factor limitante en la absorción. (15)

Noyes y Whitney fueron los primeros investigadores en estudiar la velocidad de disolución desde un punto de vista cuantitativo. La expresión a la que llegaron fue la siguiente: (2)

$$\frac{dm}{dt} = KS(C_s - C)$$

donde:

$\frac{dm}{dt}$ = velocidad de disolución del sólido en el líquido.

K = constante de la velocidad de disolución.

C_s = solubilidad del sólido en el medio de disolución.

C = concentración del fármaco al tiempo t.

S = superficie expuesta del sólido.

1. Definición.

La disolución es la desintegración de una estructura cristalina bajo la acción de un disolvente que rodea al sólido, puede ser considerado un fenómeno inverso a la cristalización, el fenómeno es controlado por la afinidad entre el sólido y el medio. (15,16)

2. CLASIFICACION DE LOS ESTUDIOS DE DISOLUCION.

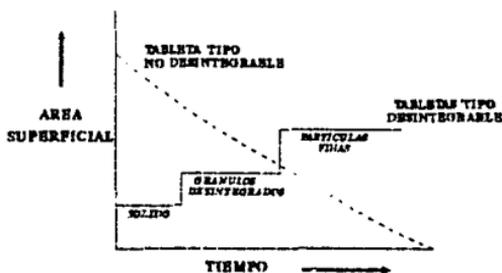
Existen tres tipos de estudios de disolución:

-Estudios con fines de Control de Calidad, los cuales evalúan la reproducibilidad del proceso de fabricación.

-Estudios de disolución intrínseca, los cuales se usan en los estudios iniciales de un fármaco ya que mediante ellos se pueden estudiar problemas de biodisponibilidad.

-Estudios que puedan predecir problemas de biodisponibilidad de un producto, el método de disolución en este caso debe tener correlación *in vivo* - *in vitro*. (17)

3. ESQUEMA DEL PROCESO DE DISOLUCION



4. FACTORES QUE AFECTAN LA DISOLUCION.

Existen diversos factores que afectan la velocidad de disolucion y biodisponibilidad de formas solidas, éstos se puede clasificar en tres categorias:

- Factores tecnologicos.
- Factores del proceso de disolucion.
- Factores del empaque y almacenaje.

Aunque la magnitud y significancia de tales efectos debe ser determinada para cada producto particular, se puede generalizar y obtener una guia, especialmente durante los estados iniciales del diseño de formulaciones y desarrollo del producto.

a. Factores tecnologicos.

En este punto entran todas aquellas variables de la formulacion y del proceso que pueden afectar la velocidad de disolucion del fármaco.

1) Factores del fármaco.

-POLIMORFISMO. Es la propiedad de las sustancias sólidas de cristalizar en más de una estructura. Es decir hay un arreglo espacial diferente de las moléculas del fármaco. Generalmente los polimorfos poseen diferentes velocidades de disolución de acuerdo a su contenido energético.

-CRISTALINIDAD. Es el grado de ordenamiento que presenta un solido, cuando éste posee fallas en su estructura disminuye su cristalinidad. Por otro lado cuando el grado de orden en la estructura es nulo se tiene entonces un amorfo, que generalmente

tienen una menor energía en sus enlaces por lo que su velocidad de disolución es mayor. (15,10,10)

-NATURALEZA QUIMICA. Generalmente cuando se tienen problemas de disolución de un fármaco, se busca encontrar una sal que permita aumentar la solubilidad. (15,10,10)

-POROSIDAD. Cuando las partículas del fármaco presentan huecos en su estructura aumenta la superficie de contacto, es decir tiene canales, por lo que tiende a aumentar la velocidad de disolución, pero cuando estos conductos contienen aire disminuye la velocidad de disolución, ya que el aire atrapado impide la entrada del medio y disminuye la superficie de contacto. (15,10,10)

-TAMAÑO DE PARTICULA. El tamaño de partícula está directamente relacionado con la superficie expuesta, cuando se disminuye el tamaño de partícula, en general se incrementa la velocidad de disolución, sin embargo para fármacos ligeramente solubles se ha encontrado que se presentan problemas de flotación y floculación, esto debido a que dichas sustancias tienden a adsorber aire en su superficie e inhiben con ello la humectabilidad. (15,10,10)

-SOLUBILIDAD. La solubilidad del fármaco juega un papel importante en la disolución.

Recordando la expresión de Noyes - Whitney:

$$\frac{dm}{dt} = KS(C_s - C)$$

encontramos a C_s que es la solubilidad del fármaco, de manera que al aumentar este valor aumentará la velocidad de disolución.

Por otra parte la disolución se ve favorecida por la afinidad del disolvente con el sólido, es decir, entre mayor sea su afinidad mayor será la solubilidad. (15,16,17)

2. Factores de la Formulación.

Se ha encontrado que la velocidad de disolución de fármacos puede alterarse significativamente cuando se mezcla con varios excipientes durante el proceso de manufactura de la forma farmacéutica. Los excipientes pueden ser adicionados para cumplir una función dentro del proceso o también para tener una función dentro de la liberación del fármaco. (15,16)

La rugosidad de los excipientes juega un papel importante en la eficiencia de disolución, cuando tienen una superficie lisa hay una mejor interacción con el fármaco y aumenta la velocidad de disolución, en especial de fármacos pobremente solubles. (20)

-AGLUTINANTES. Cuando se aglomeran polvos, parte del aglutinante se incorpora formando una capa, si el aglutinante es hidrofílico y el fármaco es hidrofobo la disolución aumentará, ya que se crea un ambiente hidrofílico alrededor del fármaco. Cuando el fármaco es hidrofílico el efecto es casi nulo. (15,16)

En un estudio de tabletas de Furoseida se observó que el volumen que se adicione de solución aglutinante no tiene efecto sobre la velocidad de disolución, siempre y cuando se mantenga constante la cantidad de aglutinante empleado. (21)

-DESINTEGRANTES.

Estos excipientes tienen por objetivo formar partículas más

pequeñas a las iniciales por lo que van a permitir que el fármaco aumente la superficie expuesta al medio de disolución y por lo tanto aumente su velocidad de disolución.

Existen en el mercado los llamados superdesintegrantes los cuales tienen un poder de hinchamiento muy grande lo que los hace muy eficientes en cuanto a la desintegración, sin embargo el uso de un determinado desintegrante depende de las necesidades y características particulares de cada producto. (15,16)

-DILUENTES. Cuando adicionamos un diluyente con características hidrofílicas crea un ambiente que favorece la humectación, y si el fármaco tiene características de hidrofobicidad puede presentarse un efecto de incremento de la velocidad de disolución. Si por el contrario el diluyente es hidrofóbico puede retardar la velocidad de disolución. (15,16)

-LUBRICANTES. Cuando los lubricantes se utilizan forman una capa que cubre las partículas, si el lubricante utilizado es hidrofobo (estos son los más utilizados debido a su eficiencia) no permite la correcta humectación del fármaco por lo que disminuye la velocidad de disolución. Este efecto depende de otros factores como es el tiempo de mezclado y de la capacidad de hinchamiento del desintegrante, que cuando es muy grande (superdesintegrantes) la mínima cantidad que penetre de medio de disolución es suficiente para activar el hinchamiento y provocar la desintegración de la tableta. (16)

-TENSOACTIVOS. Algunos fármacos debido a sus características de baja solubilidad requieren de tensoactivos que disminuyan la tensión superficial para permitir su humectación y con esto favorecer la disolución. (10)

CUBIERTA.

La cubierta generalmente retrasa la disolución, este efecto puede ser incrementado o decrementado de acuerdo a los ingredientes que se le adicionen.

- Polímero.

La función de la cubierta determina el tipo de polímero empleado. Cuando se emplea cubiertas no entéricas los polímeros más utilizados son los derivados de la celulosa como la HPMC, Etocele, Klucel, así como los derivados del ácido metacrílico. (2) El empleo de HPMC, gomas hidrosolubles y en general aditivos hidrosolubles puede favorecer la disolución. (10)

Cuando se requiere de una cubierta entérica los productos que se utilizan son el acetato ftalato de celulosa (Acutéric), derivados del ácido metacrílico (Eudragits R y S), shellac, etc. Los cuales presentan diferentes comportamientos de resistencia a medios ácidos así como de disolución en medio básico. Así tenemos por ejemplo que en un estudio se probaron Eudragit L100, Aquateric, Ftalato acetato de celulosa y Coateric, se encontró que Eudragit L100 fue el más estable de los cuatro. El derivado del ácido metacrílico exhibió mejores características cuando se

disminuye la cantidad de cubierta ya que no perdió su resistencia al ácido mientras que los otros tres no mantienen sus características. Cuando se sometieron a condiciones de almacenaje de 45°C, 35°C y H.R. de 80% durante 2 semanas el único que conservó su resistencia al ácido fue Eudragit L100, además de que no cambió significativamente su perfil de disolución con respecto al inicial. (22)

Eudragit L30D también presenta excelentes características de estabilidad, se tienen reportes de formulaciones en cápsulas en donde se sometieron tres meses a 37°C y 80% de H.R., y 9 meses a temperatura ambiente, en ningún caso cambió el perfil de disolución inicial. Eudragit L30D presenta en este estudio las características adecuadas para modificar la cantidad de recubierta y presentar el perfil deseado. (23)

-Plastificantes.

Los plastificantes los podemos clasificar como solubles en medios acuosos (propilenglicol, polietilenglicol, etc.) y los no solubles en medios acuosos (ftalato de etilo, triacetin, citroflex, etc.). Los plastificantes hidrosolubles se pueden emplear para cubiertas no entéricas lo que favoreciera su disolución pero si se emplean con cubiertas entéricas pueden afectar la resistencia al medio ácido de la cubierta. Los plastificantes hidrofóbicos se utilizan comúnmente en las cubiertas entéricas aunque también se le puede adicionar una pequeña cantidad de plastificante hidrosoluble para lograr

características particulares de permeabilidad. La adición de un plastificante hidrofobo a una cubierta no entérica puede retardar su disolución.

El aumento de plastificante puede volver muy blanda y flexible la cubierta, haciendola muy poco resistente a la ruptura, provocando un aumento en la velocidad de disolución. Cuando se trata de cubiertas entéricas un aumento en el plastificante puede llegar a afectar la resistencia a la ruptura en medio ácido.(24)

La adición de componentes solubles o hidrosolubles puede modificar la velocidad de liberación. Por ejemplo en la cubierta de etilcelulosa se puede incrementar la disolución por la adición de sustancias hidrosolubles como propilenglicol, glicerol, polioxietilenglicol o metilcelulosa. (10)

-Opacificantes y antiadherentes.

Estos dos componentes tienen características hidrofóbicas por lo que su inclusión en las cubiertas no entéricas puede retrasar la desintegración de la cubierta. En comprimidos entericos rompe la continuidad de la película por lo que a altas concentraciones puede afectar su resistencia.(22)

-Colorantes.

Los colorantes pueden tener un efecto sobre la resistencia de la cubierta, especialmente los hidrosolubles. Debido a esto, si se incluyen en cubiertas entéricas, pueden afectar su resistencia ya que formará canales por donde penetre el medio ácido y desintegrará al comprimido.(23)

-Sustancias pulidoras. Las sustancias pulidoras además de proporcionar brillo a la cubierta pueden modificar la superficie cubriendo las fallas provocadas durante el recubrimiento, con lo hace más homogéneas las cubiertas y también su disolución. (19)

3. Factores de proceso.

Factores como el método de fabricación, tamaño de granulo, contenido de humedad, tiempo de mezclado y la fuerza de compresión pueden afectar la velocidad de disolución de el (los) ingrediente(s) activo(s). (10)

1) Método de Fabricación. Diversos estudios han dejado claramente establecido que el proceso de granulación por vía húmeda incrementa la velocidad de disolución de fármacos poco solubles, el uso de los diluentes como el almidón o la celulosa microcristalina incrementan la hidrofiliidad del ingrediente activo. Sin embargo esto va a depender de las características de la formulación, el mezclado, la secuencia y el tiempo de adición de los ingredientes. Aunque también existen reportes de algunos fármacos que pueden tener una velocidad de disolución mayor cuando se fabrican por compresión directa. (13,24)

-Granulación. De manera general al disminuir el tamaño del gránulo aumenta la velocidad de disolución, aunque no es proporcional al incremento de la superficie aparente de los gránulos. (10)

La velocidad de disolución se ve afectada también por el tiempo de almacenamiento de los gránulos, y generalmente se decrementa

significativamente cuando se almacenan de 1 a 5 semanas, esto debido tal vez a pérdida de humedad. (16)

En un estudio con tabletas de Furosemida se observó que el tiempo de mezclado de la masa húmeda puede modificar las características de dureza de los comprimidos, en general cuando se incrementa el tiempo de mezclado aumenta la dureza de los comprimidos y disminuye la velocidad de disolución. (21)

Fuerza de compresión.

Cuando existe una compactación pueden presentarse dos situaciones.

1. Al aumentar la fuerza de compresión disminuye la velocidad de disolución ya que aumenta la fuerza de enlace entre las partículas.

2. Al aumentar la fuerza de compresión la velocidad de disolución disminuye hasta un punto por arriba de cual el fármaco se fragmenta y se incrementa su superficie expuesta trayendo consigo una velocidad de disolución mayor.

Almacenaje.

Uno de los factores que mas efecto tienen sobre el comportamiento de disolución de un ingrediente activo cuando se encuentra almacenado es el contenido de humedad, por lo que es muy importante la sensibilidad que tengan los excipientes a la humedad. (15,25,26)

b. Factores del proceso de disolución.

El proceso de disolución se puede afectar por el equipo de

disolución que se emplee, condiciones de la prueba y la composición del medio de disolución.

1) Equipos de disolución.

Actualmente solo existen dos métodos de disolución reconocidos por United States of Pharmacopoeia (USP) XXII, que son el método de canastillas o método 1 y el método de paletas o método 2. Están en revisión dos métodos más, que son el método del cilindro, el cual es una modificación del aparato de desintegración, su propósito es sustituir el método de las botellas giratorias, ya que presenta las ventajas de ser fácilmente automatizado y de fácil muestreo. Es recomendado para aplicaciones de liberación retardada y de liberación controlada.

El otro método que se encuentra en revisión es el de flujo continuo el cual presenta como una de sus grandes ventajas la de mantener las condiciones de drenaje, así como de poder cambiar el pH del medio cuando sea necesario, además de que es fácilmente automatizable. Entre las desventajas que presenta es que se manejan concentraciones tan bajas que puede requerir métodos especiales de cuantificación.

2) Calibración.

El equipo de disolución que se utilice debe contar con una calibración tanto en su parte mecánica (que asegura que cada uno de los vasos siga un mismo modelo de flujo) y la calibración química con tabletas de prednisona y ácido salicílico la cual evalúa las condiciones de flujo antes mencionadas.

La calibración mecánica comprende los siguientes puntos.

PRUEBA	LIMITE
1. Nivelación de la base.	Nivelada
2. Rectitud de paletas y flechas.	Menor de 0.1 mm
3. Verificación de canastillas.	Menor de 0.25 mm
4. Equidistancia de paleta.	Menor de 1.0 mm
5. Centro del eje con respecto al vaso.	\pm 2 mm
6. Perpendicularidad de los ejes	1.5-2.0 grados
7. Altura correcta del eje de agitación.	2.5 \pm 2 mm
8. Control de temperatura.	37 grados \pm 0.5
9. Control de velocidad.	\pm 4%
10. Verificación de la vibración.	Menor de 0.1 mils

La calibración química comprende la evaluación con comprimidos USP de ácido salicílico a 100 y 50 rpm. usando como medio de disolución amortiguador de fosfatos a un pH de 7.4, evaluándose con el método de paletas y el de canastillas.

También se realiza la prueba con comprimidos USP de prednisona a 100 y 50 rpm. usando como medio de disolución agua, evaluándose con el método de paletas y canastillas.

Los límites en que deben caer los resultados son los que se mencionan en los certificados de ambos comprimidos. (17)

3) Variables del medio de disolución.

El medio de disolución es uno de los factores principales del proceso de disolución, ya que es la parte que va a

proporcionar la energía necesaria para romper los enlaces de la sustancia a disolver.

- ELECCION DEL MEDIO DE DISOLUCION.

La elección primaria del medio de disolución es agua, pudiéndose cambiar por algunas soluciones acidas o basicas de acuerdo a las características de solubilidad del fármaco. (27.17)

- VOLUMEN.

El volumen del medio de disolución en métodos de la USP puede ir de 500 a 1 000 ml. de acuerdo a los siguientes criterios.

-Debe existir un volumen tal que permita mantener las condiciones de drenaje durante la prueba de 5 a 10 veces el volumen requerido para la saturación de la cantidad de activo que se tenga.(27)

-Cuando existen problemas de cuantificación por dilución de la muestra puede manejarse hasta 500 ml. de medio.(17,27)

-El pH tiene efecto sobre el grado de disociación de la sustancia, así como de las moléculas, ya que la forma ionizada puede ser la más soluble.(15)

- VISCOSIDAD.

La difusión se disminuye cuando se incrementa la viscosidad del medio y por lo tanto disminuye la velocidad de disolución.(15)

- PRESENCIA DE ADSORBENTE.

Quando se adiciona un adsorbente en el medio, envuelve al soluto disuelto por lo que favorece la velocidad de disolución.(15)

- TENSION SUPERFICIAL.

Cuando la disolución se realiza con una tensión superficial alta (agua 75 d/cm^2) la velocidad es menor que cuando se realiza en una tensión superficial mas baja (45 d/cm^2), por este motivo en algunos medios se adicionan tensoactivos como el polisorbato 80 para disminuir la tensión superficial. Este efecto es pronunciado en fármacos hidrofobos. (15)

Se prefiere utilizar tensoactivos a disolventes orgánicos en los medios de disolución ya que en el organismos estan presentes sales biliares y lecitina los cuales funcionan como tensoactivos. (20)

- TEMPERATURA.

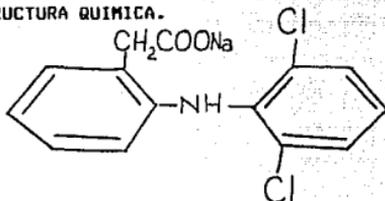
La solubilidad se ve afectada de una manera importante por la temperatura, generalmente cuando se eleva la temperatura se favorece la solubilidad y como consecuencia se incrementa la velocidad de disolución. (15,16)

F. Monografía.

a. NOMBRE QUIMICO.

(2-(2,6-Dicloro anilino)fenil)acetato de sodio.

b. ESTRUCTURA QUIMICA.



c. FORMULA MOLECULAR.

C₁₄ H₁₀ Cl₂ N NaO₂

d. PESO MOLECULAR.

318.1

e. APARIENCIA.

Polvo cristalino ligeramente amarillo, a beige, sin olor, ligeramente higroscópico.

f. SOLUBILIDAD.

ligeramente soluble en agua, libremente soluble en metanol, muy ligeramente soluble en acetonitrilo, insoluble en cloroformo y ácido clorhídrico 0.1 N.

g. Pka = 4, Punto de Fusión de 283 a 285 °C.

h. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

Diclofenac sodico es un derivado del ácido fenilacético no esterooidal, tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y

antipiréticas . Esta indicado para el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis.

Su modo de acción es desconocido, aunque inhibela síntesis de prostaglandinas lo que puede ser una explicación de su efecto antiinflamatorio.

Se absorbe en el tracto gastrointestinal después de una administración oral. Sin embargo debido al efecto de primer paso, solo 50 % de la cantidad absorbida es sistémicamente disponible. La vida media en plasma es aproximadamente de 2 horas. Mas del 99 % se une irreversiblemente a albumina plasmática.

Se elimina a través de excreción urinaria aproximadamente 65 % de la dosis y 35 % en la bilis. Los principales metabolitos son el 4'-Hidroxi diclofenac, 5-Hidroxido,3'-hidrixi-diclofenac, y el 4'5-Dihidroxi-diclofenac. Del 5-10 % de Diclofenac se excreta por la orina sin sufrir cambios, y menos del 5 % por la bilis.

No se recomienda administrar Diclofenac sódico con aspirina o algún otro antiinflamatorio no esteroidal ya que existe una competencia por los sitios activos con aspirina ocasionando bajas concentraciones plasmáticas.

Entre las reacciones adversas que presenta, se encuentran está dolor abdominal, cefalea, retención de fluidos, diarrea, indigestion, flatulencia y ulcera péptica. (28,29,30,31)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país en los últimos años se han venido dando cambios positivos, entre ellos la apertura del comercio con naciones como Estados Unidos de Norteamérica y Canadá, lo que nos hace pensar que para competir con mercados tan poderosos dentro del área Industria Farmacéutica, se tienen que producir medicamentos con un alto desarrollo tecnológico. Tal vez para laboratorios transnacionales este no es un problema, ya que cuentan con el apoyo de su casa matriz; de manera que en ocasiones llegan a realizar sólo la transferencia de tecnología sin que haya un desarrollo de la misma.

La situación de una empresa nacional es diferente, ya que no recibe apoyo tecnológico de nadie y para alcanzar un alto nivel en la producción de medicamentos debe desarrollar su propia tecnología, requiriendo una fuerte inversión económica.

Para el desarrollo de la tecnología es necesario contar con personal calificado, instalaciones, equipo, reactivos, etc, es decir, consolidar una sección de desarrollo farmacéutico que se encargue de generar tecnología propia que conduzca a un avance, con altas perspectivas de la empresa.

El presente trabajo forma parte de un estudio para conocer las características de los comprimidos entéricos de Diclofenac Sódico, ya que se considera de suma importancia un conocimiento de las características in vitro del medicamento.

Diclofenac Sódico está indicado en el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis, padecimientos comunes en la población mayor de 45 años de nuestro país de ahí la importancia del empleo de una forma farmacéutica entérica que sea capaz de liberar adecuadamente este principio activo.

III. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto sobre la liberación de Diclofenac Sódico en grageas entéricas, de algunos factores del núcleo y de la cubierta, así como de las condiciones ambientales del almacenaje.

B. OBJETIVOS ESPECIFICOS

ENSAYOS PRELIMINARES.

- Realizar las pruebas de compatibilidad principio activo - excipientes, excipientes s3los y principio activo solo bajo las siguientes condiciones, 37°C H.R. 80%, 45°C H.R. 50%, y 60°C H.R. 50% evaluados a 3 meses.

- Determinar la granulometr3a del principio activo.

- Calibrar el equipo de disoluci3n.

- Recopilar la informaci3n adecuada del principio activo y de los excipientes que permitan analizar de manera te3rica que variables son importantes para el producto de liberaci3n ent3rica.

ESTUDIOS BASICOS.

- Elegir los excipientes adecuados en base a los estudios de confrontaciones y proponer su concentraci3n en base a la literatura y a experiencias previas.

- Modificar pertinentemente la combinaci3n de excipientes para obtener nucleos que tengan las siguientes caracteristicas:

% Friabilidad	menor a 0.7%
Dureza	Entre 8-10 Kgf
Desintegración	Menor a 10 minutos
Diámetro	8 mm
Peso	200 mg

- Evaluar el control del proceso fabricación de núcleos mediante sus características físicas y perfiles de disolución.

- Evaluar algunos de los factores del núcleo que afectan la liberación de Diclofenac Sódico como la concentración de lubricante, concentración de desintegrante, dureza y tamaño de partícula.

- Evaluar el control del proceso de recubrimiento mediante sus características físicas y perfiles de disolución.

- Evaluar algunos de los factores de la cubierta entérica que afectan la liberación de Diclofenac Sódico tal como el tipo de polímero empleado, efecto del colorante.

- Evaluar el efecto de las condiciones de almacenaje (I.A., 37°C H.R. 80%, 45°C H.R. 50%, y 60°C H.R. 50%) sobre la liberación de Diclofenac Sódico en comprimidos entéricas almacenados durante 2 meses.

IV. HIPOTESIS DE TRABAJO

La evaluación de los factores de la cubierta entérica y del núcleo sometidos a diferentes condiciones ambientales, permitirá caracterizar la liberación de Diclofenac Sódico en gástricas entéricas.

V. DESARROLLO EXPERIMENTAL

A. MATERIAL Y EQUIPO.

MATERIAL	DESCRIPCION
Porta objetos.	
Vasos de precipitados Pyrex.	250 y 100 ml.
Pipetas graduadas Pyrex.	10 ml.
Pipetas Pasteur.	
Probetas Pyrex.	50 y 100 ml.
Barras magnéticas Belt-art.	Diversos tamaños.
Espátulas de cromo-níquel.	Diversos tamaños.
Termómetro Taylor.	-20° a 150°C.
Matraces aforados Pyrex.	10 y 250 ml.
Fascos de polietileno con tapa.	Color beige.

EQUIPO	DESCRIPCION
Estufas para estabilidad Hotpak.	Modelo 317522.
Homogenizador Homo-Rex.	Modelo 0014.
Balanza analítica Mettler.	PM 200.
Microscopio óptico.	Wild Heerbrugg.
Tableteadora Stokes.	Modelo RB2.

Granulador oscilatorio Erweka.

Tipo FGS.

EQUIPO

DESCRIPCION

Secador de lecho fluidizado.

Uniglatt.

Estufa de secado J.M.Ortiz.

Mezclador Hobart.

Modelo C-100.

Bombo para recubrimiento Erweka.

Capacidad 3 Kg.

Parrilla de calentamiento Termolyne.

Nuova II.

Bomba peristáltica Masterflex.

Modelo 7519-00.

Pistola de secado Timco.

Pistola de aspersión Binks.

Modelo 115.

Disolutor Hanson.

Modelo 72 RL.

Fragilizador ESM. S.A.

Desintegrador Elecsa.

Modelo DED-30.

Durómetro Stokes.

Espectrofotómetro Beckman.

Modelo DU65.

Agitador de propela (Caframo).

Wiarnton Unt.

Potenciómetro Beckman.

O 45.

B. METODOLOGIA

1. PRUEBAS DE INCOMPATIBILIDAD.

Para este estudio se sometió a Diclofenac Sódico y a los excipientes seleccionados como posibles componentes de la formulación a condiciones extremas de temperatura y humedad (I.A., 37°C H.R. 80%, 45°C H.R. 50%, y 60°C H.R. 50%)

Los criterios seguidos en la selección de excipientes fueron la existencia de éstos en el laboratorio, o bien aquellos de fácil adquisición, su costo, y los informes reportes encontrados en la bibliografía.

Estas pruebas se llevaron a cabo empleándose el siguiente procedimiento: se realizó una mezcla física en proporción 1:1 (p/p) de Diclofenac Sódico con cada excipiente a probar, también se sometió el principio activo y cada uno de los excipientes sólo en frascos de polietileno de alta densidad que es el material de empaque tentativo.

Las muestras se sometieron a temperaturas de 37°C y H.R. 80%, 45°C y H.R. 50%, y 60°C H.R. 50%. La evaluación visual se realizó cada 15 días durante 3 meses.

Se mantuvo un control para cada mezcla principio activo- excipiente, excipientes y principio activo solos a temperatura ambiente.

2. GRANULOMETRIA DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Esta determinación se realizó mediante el procedimiento microscópico descrito a continuación.

Se preparó un portaobjetos limpio, colocando una gota de aceite mineral y a continuación se agregó una pequeña muestra de polvo de Diclofenac Sódico, se distribuyó uniformemente en la gota de aceite, la preparación se llevó al microscopio y se midieron con el micrómetro 30 partículas al azar.

Se realizó la misma operación para 10 placas midiendo un total de 300 partículas.

Los resultados obtenidos se sometieron a un sencillo tratamiento para obtener el porcentaje de cada tamaño de partícula presente. Finalmente se graficaron los resultados.

3. CALIBRACION DEL DISOLUTOR.

La calibración del disolutor consta de dos etapas, una de ellas es la mecánica (la cual se llevó a cabo por el departamento de calibraciones), consistió en evaluar los siguientes parámetros: Nivelación de la base, rectitud de paletas y flechas, verificación de canastillas, equidistancia de las paletas, centro del eje con respecto al vaso, perpendicularidad de los ejes, altura correcta del eje de agitación, control de temperatura, control de velocidad y verificación de la vibración.

La segunda etapa consistió en la calibración química con tabletas USP de ácido salicílico no desintegrables y

tabletas USP de prednisona desintegrables.

La prueba se realizó tanto para el método de canastillas como para el de paletas.

METODO DE CANASTILLAS

CON TABLETAS DE ACIDO SALICILICO.

CONDICIONES:

MEDIO DE DISOLUCION: solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4

TEMPERATURA DEL MEDIO DE DISOLUCION: 37°C

VOLUMEN DEL MEDIO DE DISOLUCION: 900 ml

VELOCIDAD DE AGITACION: 50 y 100 rpm

TIEMPO DE MUESTREO: 30 minutos

VOLUMEN DE MUESTRA: 5 ml

TRATAMIENTO DE LA MUESTRA:

Las muestras se filtran por papel whatman No.42, se diluyen 1:10 y se determina la absorbancia al espectro a una longitud de onda de 296 nm usando medio de disolución como blanco. Se cuantifica mediante una curva patrón preparada por duplicado con ácido salicílico sustancia patrón de referencia (spr) USP.

CON TABLETAS DE PREDNISONA

CONDICIONES:

MEDIO DE DISOLUCION: Agua destilada.

de 296 nm usando medio de disolución como blanco. Se cuantifica mediante una curva patrón preparada por duplicado con ácido salicílico sustancia patrón de referencia(spr) USP.

CON TABLETAS DE PREDNISONA

CONDICIONES:

MEDIO DE DISOLUCION: Agua destilada.

TEMPERATURA DEL MEDIO DE DISOLUCION: 37°C

VOLUMEN DEL MEDIO DE DISOLUCION: 900 ml

VELOCIDAD DE AGITACION: 50 y 100 rpm

TIEMPO DE MUESTREO: 30 minutos

VOLUMEN DE MUESTRA: 5 ml

TRATAMIENTO DE LA MUESTRA:

Las muestra se filtran por papel whatman No.42 se diluyen 1:2 y se determina la absorbancia al espectro a un longitud de onda de 242 nm usando medio de disolución como blanco. Se cuantifica mediante una curva patrón preparada por duplicado con prednisona spr USP.

METODO DE PALETAS

CON TABLETAS DE ACIDO SALICILICO.

Las condiciones y el tratamiento de las muestras son las mismas que para el método en

se utiliza tabletas de ácido salicílico excepto que ahora la dilución fue de 1:2.

Se realizaron un total de 8 disoluciones, los resultados del porcentaje disuelto obtenido se compararon con los reportados en el certificado de análisis de ambos comprimidos USP.

4. PREPARACION DE LOS NUCLEOS.

Se prepararon lotes de 100 g. utilizando el método de granulación por vía húmeda, el granulado se comprimió entre una Humedad Relativa de 1 a 3 %, se utilizaron punzones biconcavos de 8.5 mm de diámetro, para comprimir a un peso de 200 mg, y dureza de 8 a 10 Kg f.

5. RECUBRIMIENTO.

El recubrimiento de los núcleos se realizó en un bombo convencional de 3 Kg de capacidad, usando una bomba peristáltica para el sistema de aspersión, y una secadora de pelo como sistema de secado.

Los núcleos se recubrieron en dos etapas, la primera consistió en un sellado con Hidroxipropilacetilcelulosa (HPMC) E 5P al 8% usando polietilenglicol 400 como plastificante. La segunda cubierta contenía al polímero de recubrimiento entérico (Eudragit L30D) al 8% de laca seca teniendo citroflex como plastificante al 10% con respecto al polímero en laca seca, y utilizando óxido de

hierro como colorante.

Las condiciones de recubrimiento fueron las siguientes:

	CUBIERTA .	
	SELLADO	ENTERICA
Velocidad del bombo.	12 RPM.	13 RPM.
Angulo del bombo.	45°	45°
Carga del bombo.	500 g.	500 g.
Temperatura de entrada del aire.	60°C	60°C
Temperatura de salida del aire.	35°C	35°C
Temperatura de los núcleos.	30°C	39°C
Presión de atomización.	2.5 Kg	2.5 Kg
Distancia de la pistola al lecho.	18 cm.	18 cm.
Gasto de aspersión.	cm ³ /min.	10ml/min

6. PERFILES DE DISOLUCION.

Los perfiles de disolución se realizaron bajo las siguientes condiciones:

METODO: Paletas.

MEDIO DE DISOLUCION: Amortiguador de fosfatos pH 7.5.

VOLUMEN DEL MEDIO DE DISOLUCION: 900 ml.

TEMPERATURA DEL MEDIO DE DISOLUCION: 37°C.

VELOCIDAD DE AGITACION: 100 rpm.

VOLUMEN DE MUESTRA: 5 ml. sin reposición.

FRECUENCIA DE TOMA DE MUESTRA: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40,

y 50 minutos.

TRATAMIENTO DE LA MUESTRA: Las muestras se diluyeron 1:5 con medio de disolución, y se determinó la absorbancia a 274 nm en el espectrofotometro Beckman DU68. en celdas de cuarzo de 1 cm. Se cuantificó mediante la comparación de un spr preparado a una concentración de 32 mcg/ml.

VI RESULTADOS

CALIBRACION MECANICA

EQUIPO: DISOLUTOR HANSON
 MODELO: 72RL

PRUEBA	RESULTADOS	LIMITES
NIVELACION DE LA BASE	BURBUJA CENTRADA	NIVELADA
RECTITUD DE FLECHAS	0.030 mm *	MENOR DE 0.1 mm
RECTITUD DE PALETAS	0.022 mm *	MENOR DE 0.1 mm
RECTITUD CANASTILLAS	0.160 mm *	MENOR DE 0.25 mm
EQUIDISTANCIA PALETAS	0.197 mm *	MENOR DE 1.0 mm
CENTRO DEL EJE	CORRECTO	+ 2.0 mm
ALTURA DEL EJE	CORRECTO	25 + 2.0 mm
PERPENDICULARIDAD	CORRECTO	1.5 A 2.0 mm
OSCILACION DE PALETAS	0.095 mm *	MENOR DE 2.0 mm
OSCILACION CANASTILLAS	0.095 mm *	MENOR DE 2.0 mm
CONTROL DE VELOCIDAD	CORRECTO	+ 4%
CONTROL DE TEMPERATURA	CORRECTO Probado durante 14hrs	37.0 + 0.5
VIBRACION	0.09 mils	MENOR DE 0.1 mils

* Los valores se obtuvieron del promedio de las determinaciones de las seis paletas, las seis canastillas y las seis flechas.

TABLA No. 1 RESULTADOS DE LA CALIBRACION MECANICA DEL DISOLUTOR.

CALIBRACION QUIMICA

EQUIPO: DISOLUTOR HANSON
 MODELO: 72 RL

COMPRIMIDOS DE ACIDO SALICILICO

LOTE:K

No. de VASO	50 rpm PALETAS % DISUELTO	LIMITES DE ACEPTACION	100 rpm PALETAS % DISUELTO	LIMITES DE ACEPTACION
1	20.6	DE 13-22 %	23.3	DE 16-27 %
2	19.2		23.6	
3	15.1		24.0	
4	18.1		24.0	
5	18.4		23.0	
6	18.3		26.2	

PROM.: 17.6
 C.V.: 12.01

PROM.: 24.0
 C.V.: 4.7

No. de VASO	50 rpm CANASTILLAS % DISUELTO	LIMITES DE ACEPTACION	100 rpm CANASTILLAS % DISUELTO	LIMITES DE ACEPTACION
1	17.4	DE 14-21%	25.4	DE 23-29%
2	17.4		24.8	
3	16.7		24.8	
4	17.0		24.7	
5	17.0		24.1	
6	16.9		25.9	

PROM.: 17.0
 C.V.: 1.6

PROM.: 24.9
 C.V.: 2.5

TABLA No. 2 CALIBRACION QUIMICA CON COMPRIMIDOS DE ACIDO SALICILICO USP.

CALIBRACION QUIMICA

EQUIPO: DISOLUTOR HANSON
 MODELO: 73 AL

COMPRIMIDOS DE PREDNISONA

LOTE: I y J

No. de VASO	50 rpm PALETAS % DISUELTO	LIMITES DE ACEPTACION	100 rpm PALETAS % DISUELTO	LIMITES DE ACEPTACION
1	47.0	DE 34-53 %	62.3	DE 56-69 %
2	45.1		63.8	
3	46.1		62.2	
4	47.0		63.1	
5	48.0		62.4	
6	49.2		63.8	

PROM.: 47.0
 C.V.: 1.4

PROM.: 62.9
 C.V.: 1.2

No. de VASO	50 rpm CANASTILLAS % DISUELTO	LIMITES DE ACEPTACION	100 rpm CANASTILLAS % DISUELTO	LIMITES DE ACEPTACION
1	20.3	DE 6-23%	52.4	DE 43-63%
2	19.1		53.5	
3	19.7		50.9	
4	18.6		51.8	
5	15.9		51.6	
6	18.7		52.8	

PROM.: 18.7
 C.V.: 8.1

PROM.: 52.2
 C.V.: 1.7

TABLA No. 3 CALIBRACION QUIMICA CON COMPRIMIDOS DE PREDNISONA USP.

CONFRONTACIONES

EXCIPIENTE	CONDICIONES AMBIENTALES		
	TEMPERATURA AMBIENTE	45 C 50 % H.R.	60 C 50 % H.R.
ACDISOL	-	+	+
ALGINATO DE SODIO	-	-	++
ALMIDON	-	-	-
AEROSIL	-	-	-
AVICEL pH 101	-	-	+
CROSPROVIDONA	-	-	-
KLUCEL	-	-	-
MANITOL	-	-	-
HPMC E 5 P	-	-	-
FOSFATO DE CALCIO ANHIDRO	-	-	-
LACTOSA	-	-	-
DEXTROSA ANHIDRA	-	-	+
PVP	-	-	-
ESTEARATO DE Mg	-	-	-
PRIMOSEL	-	-	-
TALCO	-	-	-

- No hay cambio fisico.
- + Cambio fisico ligero.
- ++ Cambio fisico notable.

TABLA No. 4 EFECTO DE LAS CONDICIONES AMBIENTALES SOBRE LOS EXCIPIENTES.

CONFRONTACIONES

MUESTRA	CONDICIONES AMBIENTALES			
	F.A.	37 C 80%H.R.	45 C 50%H.R.	60 C 50%H.R.
DICLOFENAC	-	-	-	-
DICLOFENAC+ACACIA	-	-	-	++
DICLOFENAC+TALCO	-	-	-	-
DICLOFENAC+AEROSIL	-	-	-	-
DICLOFENAC+PRIMOGEI	-	-	-	-
DICLOFENAC+ESTEARATO DE Mg	-	-	-	-
DICLOFENAC+AVICEL pH 101	-	-	-	+
DICLOFENAC+PVP	-	-	-	+++
DICLOFENAC+DEXTROSA ANHIDRA	-	-	-	++
DICLOFENAC+AMIGEL	-	-	-	+
DICLOFENAC+LACTOSA HIDRATADA	-	-	-	+
DICLOFENAC+ACDISOL	-	-	-	++
DICLOFENAC+FOSFATO DE CALCIO ANHIDRO	-	-	-	+
DICLOFENAC+GOMA XANTANA	-	-	-	+
DICLOFENAC+HPMC E5 P	-	-	-	-
DICLOFENAC+ALMIDON DE MAIZ	-	-	-	-
DICLOFENAC+MANITOL	-	-	-	-
DICLOFENAC+KLUCEL	-	-	-	-
DICLOFENAC+CROSPROVIDONA	-	-	-	-
DICLOFENAC+ACUATERIC	-	-	-	+++
DICLOFENAC+ALGINATO DE SODIO	-	-	-	++

- No hay cambio fisico, + Cambio fisico ligero,
 ++ Cambio fisico notable, y +++ Cambio fisico muy notable.

TABLA No.5 CONFRONTACIONES PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTE.

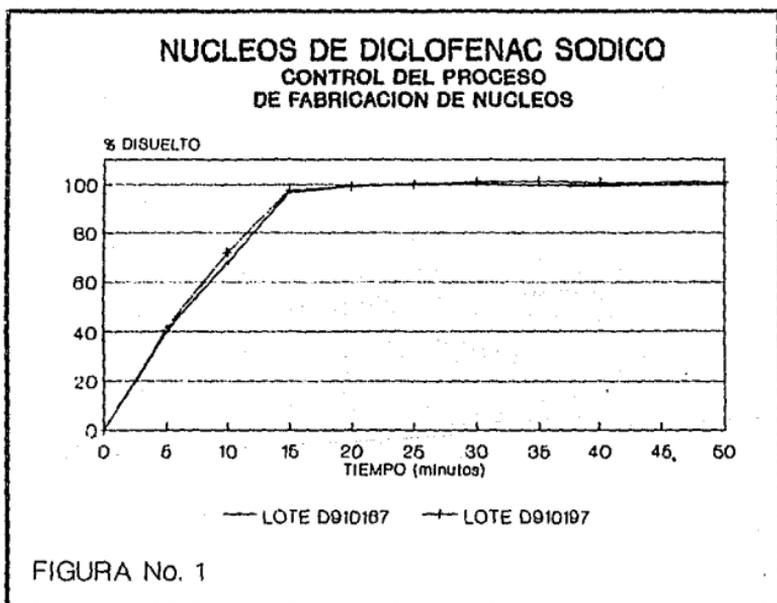
F O R M U L A C I O N E S

INGREDIENTE	A	B	C	D	E	F	G	H	I
DICLOFENAC SODICO	25.0%	25.0%	25.0%	25.0%	25.0%	25.0%	25.0%	25.0%	25.0%
AGLUTINANTE A	1.0%	2.00%	2.35%	2.35%	2.35%	-	-	-	-
AGLUTINANTE B	-	-	-	-	-	2.0%	2.5%	2.5%	2.5%
DESINTEGRANTE	0.0%	2.0%	2.0%	5.0%	5.0%	0.0%	0.5%	0.3%	0.2%
LUBRICANTE	1.0%	1.0%	2.0%	2.5%	4.5%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%
DESILIZANTE	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%
DILUENTE A	35.7%	34.2%	33.5%	44.5%	49.3%	34.7%	34.2%	48.0%	55.0%
DILUENTE B	35.7%	34.2%	33.5%	19.1%	12.3%	34.7%	34.2%	20.6%	13.8%

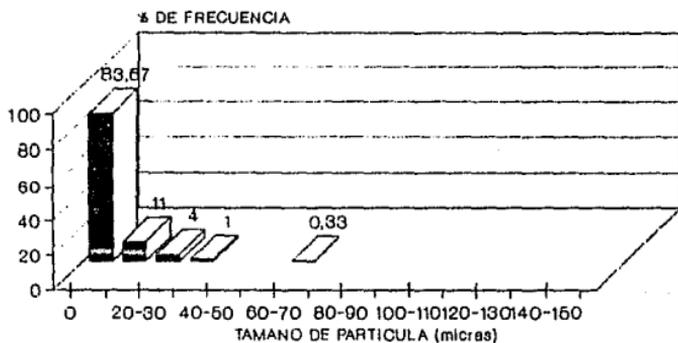
TABLA No. 6 FORMULACIONES PROBADAS PARA LA FABRICACION DEL NUCLEO.

C A R A C T E R I S T I C A S F I S I C A S

	Lote D9100167	Lote D9100197
% Friabilidad	0.21	0.25
Dureza (kgf)	9.2	9.1
Desintegración(min.)	X=8.0 C.V.=7.5	X=8.1 C.V.=6.5
Uniformidad de peso(mg)	X=200.3 C.V.=2.3	X=200.4 C.V.=3.1



DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA DICLOFENAC SODICO PROSINTEX



LOTE 9123009

FIGURA No. 2

**DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA
DICLOFENAC SODICO
MERCEDES CHEMICAL**

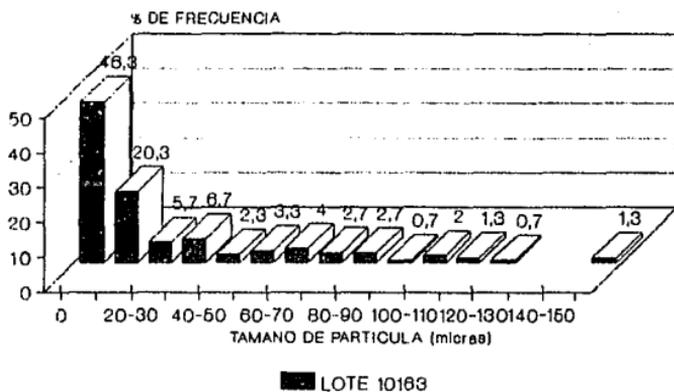
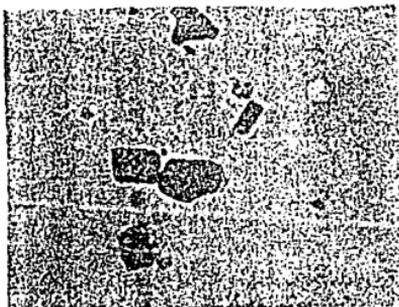


FIGURA No.3



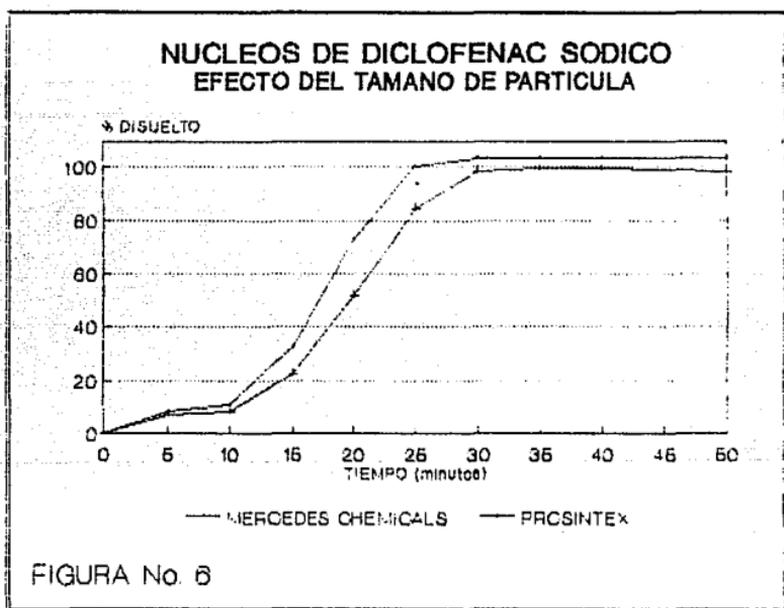
**FIGURA No. 4 FOTOGRAFIA DE DICLOFENAC SODICO
PROVEDOR PROSINTEX.**



**FIGURA No. 5 FOTOGRAFIA DE DICLOFENAC SODICO
PROVEDOR MERCEDES CHEMICAL**

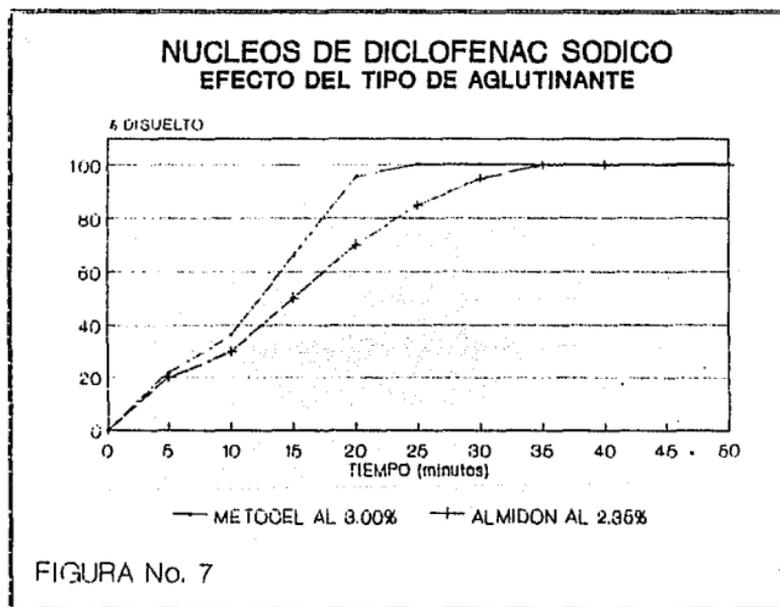
C A R A C T E R I S T I C A S F I S I C A S

	MERCEDES CHEM.	PROSINTEX
% Friabilidad	0.36	0.27
Dureza (kgf)	X=8.25 C.V.=5.7	X=8.75 C.V.=5.7
Desintegración(min.)	8 min 30 seg.	8 min
Uniformidad de peso(mg)	X=201.0 C.V.=2.6	X=204.1 C.V.=3.0



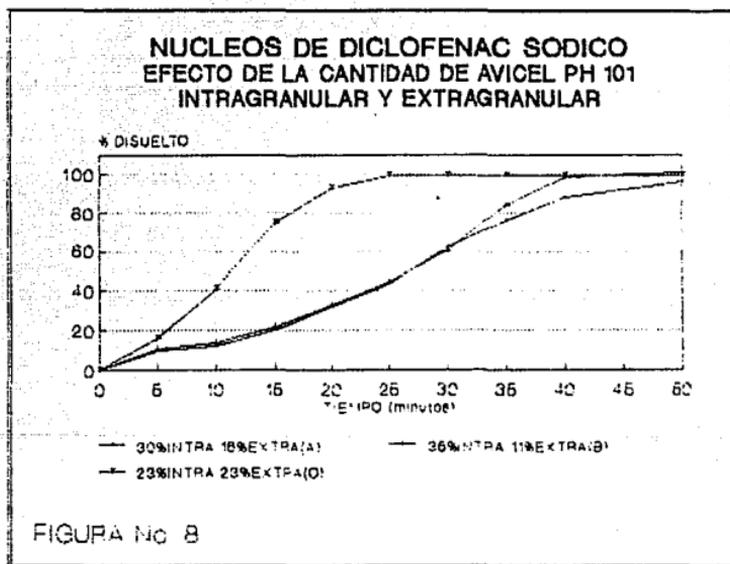
CARACTERISTICAS FISICAS

	METOCCEL 3.0%	ALMIDON 2.35%
% Friabilidad	0.21	0.27
Dureza (Kgf)	X=7.9 C.V.=6.1	X=7.75 C.V.=5.7
Desintegracion(min.)	7 min 40 seg.	7 min 20 seg
Uniformidad de peso(mg)	X=198.7 C.V.=2.0	X=197.7 C.V.=2.3



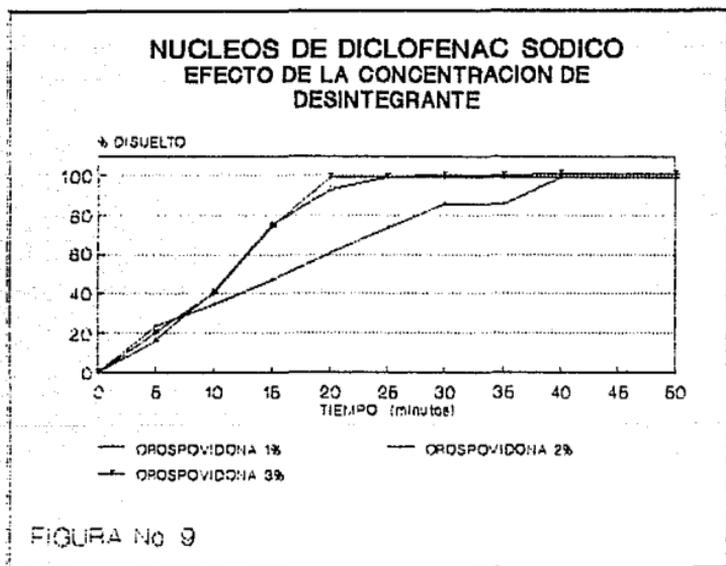
C A R A C T E R I S T I C A S F I S I C A S

	A	B	C
% Friabilidad	0.31	0.25	0.4
Dureza (Kgf)	$\bar{x}=8.3$ C.V.=5.4	$\bar{x}=7.9$ C.V.=4.9	$\bar{x}=8.5$ C.V.=5.1
Desintegración(min.)	6 min 30 seg	7 min 40 seg	7 min 30 seg
Uniformidad de peso(mg)	$\bar{x}=203.3$ C.V.=2.3	$\bar{x}=207.3$ C.V.=2.7	$\bar{x}=204.5$ C.V.=1.5



CARACTERISTICAS FISICAS

	CROSPROVIDONA 1%	CROSPROVIDONA 2%	CROSPROVIDONA 3%
% Friabilidad	0.42	0.38	0.27
Dureza (Kgf)	X=8.5 C.V.=8.1	X=8.7 C.V.=7.7	X=8.3 C.V.=7.1
Desintegracion(min.)	4 min 25 seg	6 min 25 seg	7 min
Uniformidad de peso(mg)	X=202.1 C.V.=1.9	X=203.1 C.V.=2.3	X=201.3 C.V.=1.4



C A R A C T E R I S T I C A S F I S I C A S

	A	B	C
% Friabilidad	0.35	0.40	0.42
Dureza (kgf)	$\bar{x}=7.8$ C.V.=6.3	$\bar{x}=6.5$ C.V.=7.2	$\bar{x}=6.0$ C.V.=6.4
Desintegración (min.)	7 min 15 seg	6 min 30 seg	6 min 20 seg
Uniformidad de peso (mg)	$\bar{x}=203.7$ C.V.=1.4	$\bar{x}=202.7$ C.V.=1.7	$\bar{x}=203.1$ C.V.=1.8

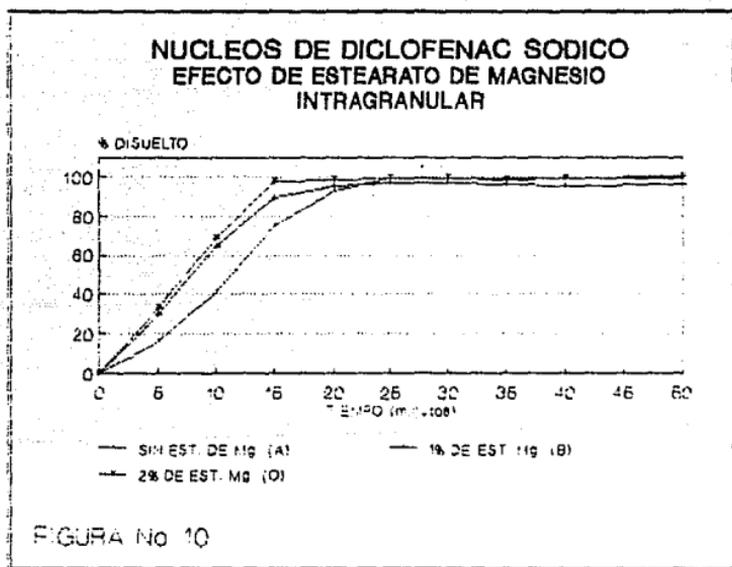
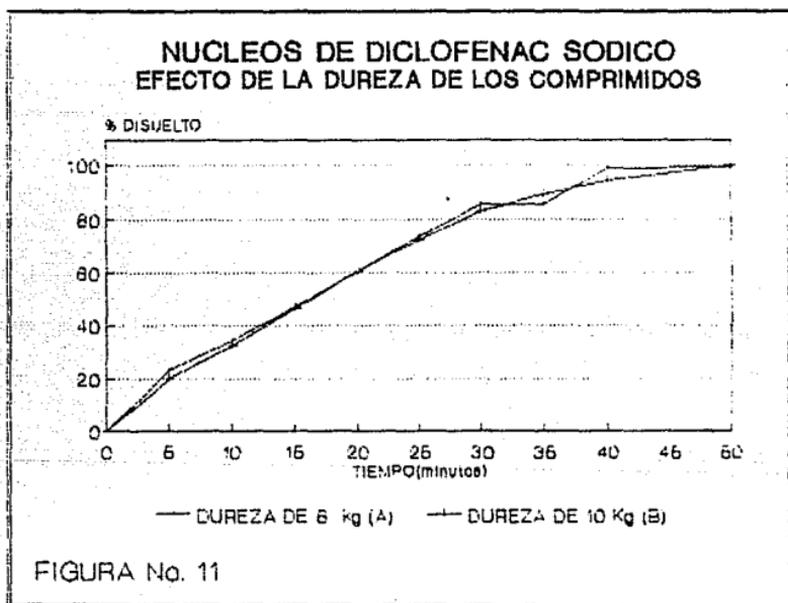


FIGURA No 10

C A R A C T E R I S T I C A S F I S I C A S

	A	B
% Friabilidad	0.31	0.30
Dureza (kqf)	$\bar{x}=8.2$ C.V.=3.4	$\bar{x}=10.3$ C.V.=4.4
Desintegración(min.)	6 min 30 seg.	8 min 0 seg
Uniformidad de peso(mg)	$\bar{x}=201.7$ C.V.=2.3	$\bar{x}=198.1$ C.V.=1.4



C A R A C T E R I S T I C A S F I S I C A S

	LOTE D910167	LOTE D910197
% Friabilidad	0.0	0.0
Dureza (Kgf)	X=10.3 C.V. 3.4	X=10.8 C.V.=4.1
Desintegración(min.)	10 min 3 seg	11 min 0 seg
Uniformidad de peso(mg)	X=211.3 C.V.=2.3	X=213.4 C.V.=2.1

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE DICLOFENAC
CONTROL DEL PROCESO
DE RECUBRIMIENTO

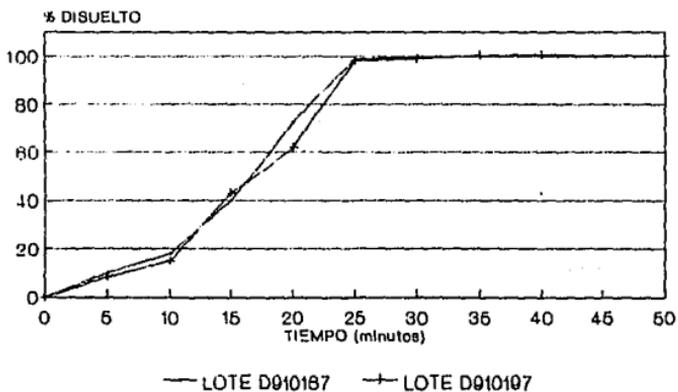
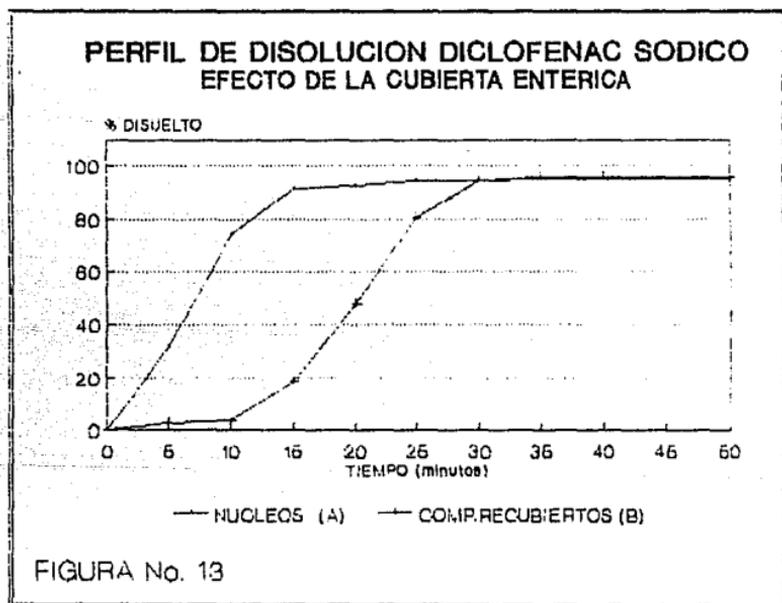


FIGURA No. 12

CARACTERISTICAS FISICAS

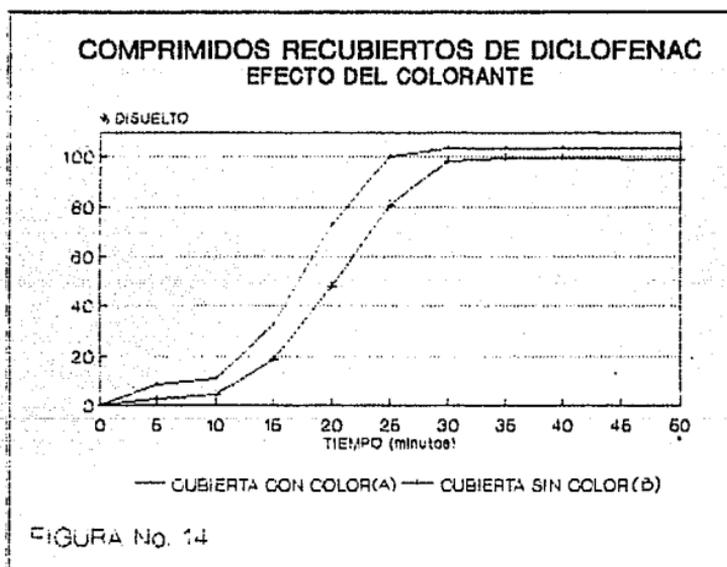
	A	B
% Friabilidad	0.31	0.0
Dureza (Kgf)	x=8.1 C.V.=3.2	x=11.4 C.V.=5.7
Desintegración(min.)	8 min 30 seg	12 min 0 seg
Uniformidad de peso(mg)	x=202.3 C.V.=1.7	x=213.0 C.V.=1.6



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CARACTERISTICAS FISICAS

	A	B
% Friabilidad	0.0	0.0
Dureza (Kgf)	$\bar{x}=11.1$ C.V. 3.2	$\bar{x}=11.7$ C.V.=4.7
Desintegracion(min.)	6 min 10 seg	7 min 30 seg
Uniformidad de peso(mg)	$\bar{x}=212.3$ C.V.=1.8	$\bar{x}=213.0$ C.V.=1.8



C A R A C T E R I S T I C A S F I S I C A S

	T.A.	37 GRADOS	45 GRADOS	60 GRADOS
% Friabilidad	0.0	0.0	0.0	0.0
Dureza (kaf)	X=11.1 CV=2.7	X=11.3 CV=3.2	X=12.2 CV=3.0	X=13.0 CV=3.7
Desint. (min.)	12 min 30 seg	12 min 50 seg	11 min 15 seg	14 min 15 seg
Unif.peso(mg)	X=212.3 CV=1.7	X=209.1 CV=2.3	X=213.2 CV=2.4	X=211.3 CV=1.7

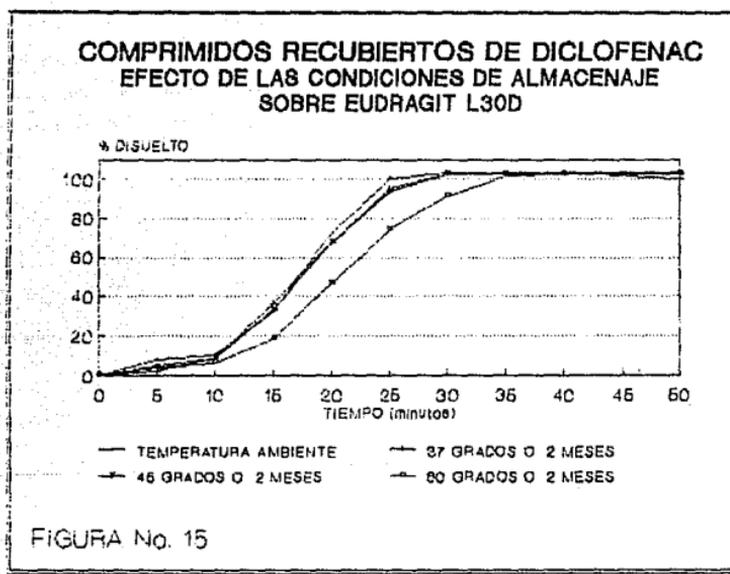
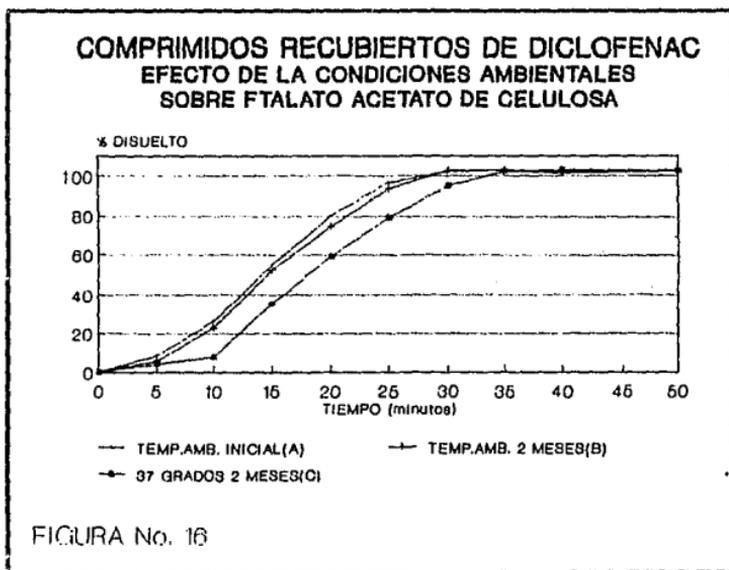


FIGURA No. 15

C A R A C T E R I S T I C A S F I S I C A S

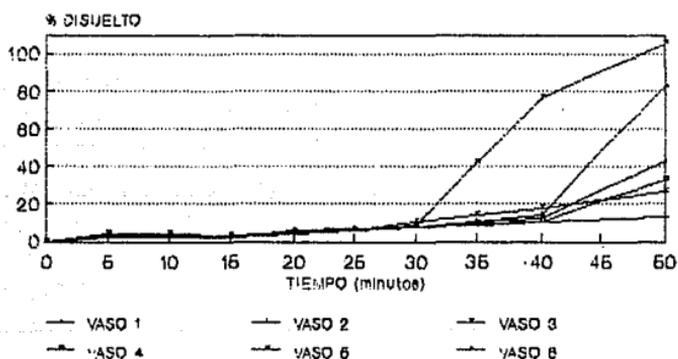
	A	B	C
% Friabilidad	0.0	0.0	0.0
Dureza (kgf)	x=11.7 C.V.=3.2	x=11.4 C.V.=3.4	x=13.2 C.V.=2.7
Desintegración(min.)	13 min 15 seg	13 min 50 seg	15 min 15 seg
Uniformidad de peso(mg)	x=212.7 C.V.=1.7	x=213.1 C.V.=1.6	x=211.1 C.V.=1.8



C A R A C T E R I S T I C A S F I S I C A S

	45 GRADOS 2 MESES
% Friabilidad	0.0
Dureza (Kgf)	X=15.3 C.V. 6.1
Desintegracion(min.)	75 min
Uniformidad de peso(mg)	X=209.1 C.V.=3.2

COMPRESIONADOS RECUBIERTOS DE DICLOFENAC
EFECTO DE LA CONDICIONES AMBIENTALES
SOBRE FTALATO ACETATO DE CELULOSA

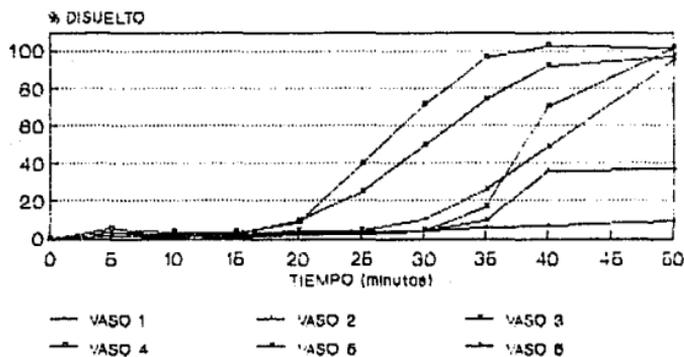


45 GRADOS 80% H.R. 2 MESES
FIGURA No. 17

C A R A C T E R I S T I C A S F I S I C A S

	60 GRADOS 2 MESES
% Friabilidad	0.0
Dureza (Kgf)	X=16.1 C.V. 5.7
Desintegracion (min.)	45 min
Uniformidad de peso (mg)	X=209.7 C.V.=3.4

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE DICLOFENAC
EFECTO DE LA CONDICIONES AMBIENTALES
SOBRE FTALATO ACETATO DE CELULOSA



60 GRADOS 60% H.R. 2 MESES
FIGURA No. 18

VII. DISCUSION DE RESULTADOS

Para poder iniciar este estudio fue necesario establecer una variable de respuesta, eligiendo la disolución del fármaco. Esta medición debía ser confiable, por lo que fue necesario calibrar el disolutor tanto en su parte mecánica como en la química, y de esta manera asegurar la confiabilidad y reproducibilidad de los resultados.

La calibración de la parte mecánica, como se mencionó anteriormente, fue realizada por un departamento específico en el Centro. En dicha calibración se verificaron y ajustaron los componentes del equipo para obtener un patrón de flujo laminar semejante en cada uno de los vasos y reproducible de una prueba a otra. Los resultados se muestran en la tabla No.1, en donde se aprecia que todos los valores caen dentro de los límites que se establecen para las pruebas.

La calibración química se realizó con tabletas calibradoras de Prednisona y Acido Salicílico USP vigentes. Esta prueba se realizó después de la calibración mecánica para retar al equipo y comprobar mediante los porcentajes disueltos obtenidos la adecuabilidad del equipo.

Los resultados de cada uno de los vasos de las ocho disoluciones se presentan en las tablas No.2 y 3, en todos los casos están dentro de los límites especificados por los

certificados de las tabletas utilizadas. Cabe señalar que en dichos certificados no se especifica el coeficiente de variación permitido entre los vasos. El coeficiente de variación que se obtuvo en la prueba realizada con tabletas de ácido salicílico a 50 rpm con paletas por ejemplo tuvo un valor de 12.01 % el cual parece ser grande, aunque esto es relativo debido a los valores obtenidos son bajos y cualquier desviación de los resultados incrementara en gran medida el coeficiente de variación además de que no se cuenta con un límite especificado en el certificado de los comprimidos, por otro lado si observamos los intervalos marcados en los certificados son muy grandes alrededor de 20 %. Los comprimidos que se utilizaron se encontraban en mal estado (se encontraron comprimidos pegados y despostillados) cuando el frasco estaba aún cerrado.

Los resultados que se obtuvieron de la calibración química y mecánica se encuentran dentro de los límites establecidos, lo cual nos permite asegurar la confiabilidad de los resultados, es decir, eliminamos como posible fuente de variación al equipo de disolución.

En la Tabla 4 y 5 se presentan los resultados de las pruebas de compatibilidad, en la Tabla 4 observamos que la mayoría de los excipientes solos, son estables físicamente bajo las condiciones de prueba, excepto el alginato de sodio el cual se ve afectado por el aumento de temperatura, este resultado no es un impedimento ya que existe la posibilidad de utilizar otros

agentes aglutinantes como el amígel, almidón, metocel, etc. La dextrosa anhidra, acdisol y avicel pH 101 presentaron cierto grado de inestabilidad a 60°C, de estos resultados el más importante es el obtenido para avicel pH 101 debido a que posee excelentes características, como son sus propiedades plásticas durante la compresión, el cambio que sufrió fue mínimo ya que solo se presentó una coloración crema muy débil no siendo obstáculo para incluirlo en la formulación, el cambio de color se enmascaró por el color de la cubierta.

Es importante realizar el análisis a los excipientes sólo para determinar si el cambio físico observado en una mezcla se debe a la inestabilidad propia del excipiente o a su interacción con el principio activo.

En la Tabla 5 se observan las mezclas de los excipientes con el activo así como el principio activo sólo. En este caso se observó una interacción marcada con pvp y acuatecic ambos polímeros, con acuatecic se presenta una interacción colorida lo que para recubrir con este producto, el cual contiene como polímero ftalato acetato de celulosa, deberá aislarse primero el núcleo siendo una posibilidad HPNC ESP el cual es compatible con el principio activo con lo que se evitara la interacción de ftalato acetato de celulosa con Diclofenac Sódico.

Con acdisol y dextrosa anhidra se encontró una interacción débil a 60°C, pero si observamos la Tabla 4 veremos que cuando se encuentran sólo también sufren cambios lo que hace pensar que

el cambio es debido a la materia prima y no a una interacción con el principio activo, lo mismo ocurre para el caso de Avicel pH 101.

De los estudios de las confrontaciones podemos establecer que se cuenta con excipientes suficientes para formular núcleos de Diclofenac Sodico estables desde el punto de vista físico con posibilidades de ser estables químicamente.

Antes de iniciar las evaluaciones del núcleo y de la cubierta se realizaron pruebas para establecer la metodología para los perfiles de disolución, se estableció la frecuencia de la toma de muestra tomando como criterio el comportamiento de disolución presentado. También se determinó la preparación y tratamiento de las muestras y estándares.

Los núcleos obtenidos de acuerdo a las pruebas presentadas en la tabla No.6 presentaron características adecuadas para recubrirse. Durante el proceso no se presentaron problemas, lo que indica que la formulación utilizada puede emplearse para la producción de núcleos. Para asegurar que el proceso empleado estaba bajo control se fabricaron dos lotes con las mismas características de formulación y de proceso. En la figura 1 se pueden observar los resultados. Cada curva se obtuvo del promedio de la disolución de seis núcleos, las gráficas obtenidas se traslapan lo que indica que el proceso para la producción de núcleos es repetible, aspecto indispensable para poder realizar el análisis de las variables de la formulación y del proceso. En

caso de no obtener esta repetibilidad se tienen que analizar las variables involucradas hasta encontrar la fuente de variación para poder controlarla.

Se realizó la granulometría de Diclofenac Sódico de dos proveedores diferentes, en las figuras No. 2 y 3 se pueden apreciar los resultados, se observa que el lote 9123009 del proveedor PROSYNTEX presenta una distribución con menor tamaño de partícula, además de observar una menor dispersión en la distribución, mientras que el lote 10163 de MERCEDES CHEMICAL presenta una amplia gama de tamaños, que va desde 5 hasta 125 micras, la diferencia en el tamaño de partícula la podemos apreciar claramente en las figuras 4 y 5. El efecto que tuvo el tamaño de partícula de Diclofenac Sódico sobre los perfiles se muestra en la figura No. 6. El tamaño de partícula afecta, de manera inversa, la liberación de Diclofenac es decir, cuando se disminuye el tamaño de partícula del fármaco se incrementa la disolución, este factor se debe tomar en cuenta en la fabricación de medicamentos, y resulta conveniente establecer una especificación para el proveedor. Con el control de esta variable se asegura que no habrá cambios en el perfil de disolución cuando se cambie de lote de materia prima, al menos ocasionados por el tamaño de partícula; incluso las especificaciones podrían ser enriquecidas con termogramas que cuantificarían el ΔH de fusión, parámetro que nos auxiliaría junto con la distribución del tamaño de partícula, para asegurar

que se obtiene la materia prima con las características que se requieren de ella.

En la figura 7 se probó el tipo de aglutinante utilizado, en ambos casos se obtuvieron masas húmedas con características físicas semejantes, los comprimidos obtenidos presentaron dureza y desintegración similares, pero el perfil de disolución muestra una velocidad mayor cuando se utiliza HPMC que al utilizar almidón, esto tal vez, por la mayor solubilidad de este polímero en medio acuoso, ya que al momento de granular se forma una capa en los granulos que incrementa el ambiente hidrofílico del fármaco.

En la figura 8 se muestra el efecto del avicel pH 101 al incorporarse dentro del granulo, observando una tendencia a disminuir la velocidad de disolución al incrementar la concentración intragranular tal vez porque el avicel densifica el granulo. Durante las pruebas se observó que al aumentar la cantidad de avicel se acumulaban partículas en el fondo del vaso volviendo mas lento el proceso de disolución.

En la gráfica 9 se observa que al aumentar el desintegrante la velocidad de disolución tambien aumenta, este cambio no es notorio cuando la concentración va de 2 a 3 % del desintegrante, esto puede deberse a que se alcanza un limite en el cual la concentración del desintegrante ya no es un factor dentro de la disolución, en 1% al parecer el efecto desintegrante es debido a la presencia de avicel pH 101 que posee propiedades

desintegrantes tambien. Estos datos podrian utilizarse para formular con 2.5 % de desintegrante, por ejemplo asi en el momento que cambiaran las caracteristicas del desintegrante de un lote a otro o de un proveedor a otro, asi como cuando ocurriera un error en el pesado o transvase de materia prima se tendria un intervalo de mas menos 0.5 % donde no se afectaria el perfil de disolucion.

En la figura 10 se observo un fenomeno inesperado, la bibliografia reporta que el estearato de magnesio retrasa la velocidad de disolucion, caso contrario a lo que ocurrió en este estudio, la explicacion que se da, es que el estearato de magnesio debido a su funcion como lubricante forma enlaces debiles que se rompen facilmente, y cuando se adiciona intragranularmente contrarresta en cierta medida la accion del aglutinante dando como resultado un comprimido con menor número de enlaces y en consecuencia mas facil de desintegrar y de disolver.

En la figura 11 se evaluaron dos durezas de los nucleos, el resultado muestra que no hubo cambio en el perfil de disolucion. Con este estudio nos aseguramos de que si la especificacion marca comprimir de 8 a 10 Kg f las caracteristicas de disolucion no se verán afectadas en dicho intervalo.

Posteriormente a la evaluacion del núcleo se realizo el recubrimiento, para lo cual fue necesario evaluar las condiciones de recubrimiento. El primer problema que se presento

fue la cantidad de núcleos a recubrir, esto surgió debido a que se fabricaron lotes de 100 g, la causa de que se fabricaran lotes pequeños fue la disponibilidad de Diclofenac para el estudio, ya que se contaba únicamente con 2 Kg de materia prima para todo el estudio y en cada lote se consumían 25 g por lo que fue necesario controlar, su uso además de que es un producto que se importa desde Italia a un costo elevado. El problema se solucionó adicionando 400 g de núcleos placebo de diferente tamaño, debido a que cuando se intentó recubrir solo los 100 g se perdía casi la totalidad del recubrimiento en el bombo. Posteriormente se evaluó la distancia de la boquilla de aspersión al lecho de comprimidos buscando no colocarla demasiado cerca para evitar la sobrehumectación de algunos núcleos ni muy lejana ya que se podría perder en la extracción antes de llegar a los núcleos, el resultado obtenido fue de 18 cm distancia, adecuada para nuestro proceso específicamente. La presión de atomización elegida es de 2 Kg/cm que fue la necesaria para nebulizar la suspensión de recubrimiento sin que llegara a levantar a los núcleos. La velocidad del bombo, la cantidad y posición de los baffles se fijaron para obtener un movimiento uniforme de los núcleos tratando de evitar la formación de puntos muertos, por último se evaluó la temperatura de los núcleos la cual se mantuvo alrededor de 33°C, para que se formara la película de recubrimiento. Estos estudios sirvieron para conocer las variables del proceso de recubrimiento además de establecer las

mejores condiciones para el mismo.

Las primeras pruebas de recubrimiento se realizaron utilizando acuateric producto que contiene al polímero Ftalato acetato de celulosa, en este caso el proceso de recubrimiento era largo debido a que se adicionaban tres cubiertas, sellado, cubierta entérica propiamente y por último una cubierta de pulido esto de acuerdo a la información técnica proporcionada por el proveedor. La cantidad de recubrimiento que se adicionaba fue de 12 % del peso del comprimido, lo cual tiene ventajas como la eliminación de las imperfecciones del núcleo pero si el comprimido es grabado se convierte en una desventaja ya que el grabado se pierde con el recubrimiento.

En las pruebas con Acuateric no se obtuvieron comprimidos que cumplieran la prueba de resistencia al ácido marcada por USP XXII, en el mejor de los casos al término de la prueba en ácido los comprimidos recubiertos se encontraban con la cubierta reblandecida, una de las posibles causas de la falta de resistencia es la hidrólisis del polímero, el cual presenta como producto de degradación al ácido acético. Cuando se inspeccionó el blíster se presentó un ligero olor a dicho ácido. Alternativamente a este producto se utilizó Eudragit L30D el cual no presentó problemas de resistencia al ácido, además de formar una película delgada lo que permite mantener el grabado de los comprimidos.

Una vez establecidas las variables del proceso de

recubrimiento se realizó una prueba para determinar su control, para lo que se utilizaron núcleos con las mismas características los cuales se recubrieron bajo las mismas condiciones y cantidades de recubrimiento, en la figura 12 se aprecian los resultados, los cuales corresponden al promedio de seis comprimidos recubiertos. Los perfiles tienen una gran similitud, aun más hasta los 10 minutos, lapso en el cual se observa el efecto de la cubierta sobre el núcleo, confirmando que no hay diferencias de una prueba a otra, con estos resultados descartamos como fuente de variación el proceso de recubrimiento.

En la figura 13 se observa que la cubierta entérica ejerce un retraso de aproximadamente 10 minutos, por lo que el efecto en el cambio de disolución hasta este tiempo será debido a cambios en sus características, es patente el importante retraso que ocasiona la cubierta sobre el perfil de disolución, una manera de disminuir el retraso fue adicionar óxido de hierro como colorante a la cubierta lo que trajo como consecuencia el aumento de la velocidad de penetración del medio de disolución al núcleo por la creación de canales, e incremento la velocidad de disolución del fármaco como se observa en la figura 14, este comportamiento no afectó la resistencia en medio ácido.

Las condiciones de almacenaje se probaron a tres meses para observar el efecto sobre el derivado del ácido metacrílico y el ftalato acetato de celulosa.

En la figura 15 se observa el comportamiento de Eudragit el

cual no sufre ningun retraso apreciable en su perfil de disolución bajo las siguientes condiciones: Temperatura Ambiente, 37^o y 45^oC, mientras que a 60^oC se observa cierto retraso, esta ultima condición resulta ser muy extrema y dificilmente alcanzable en condiciones de almacenaje normales.

Existen reportes de Eudragit en donde se menciona su gran estabilidad a diferentes condiciones de almacenaje, por lo que resulta ser un producto atractivo para emplearlo.

Por ultimo se observó que el Ftalato acetato de celulosa presentó problemas de estabilidad de la cubierta, en la figura 16 se observa que hay retraso aun en la condición de 37^o, en este punto se observa todavia la desintegración total de los comprimidos, mientras que a 45^o y 60^o, figuras 17 y 18 respectivamente, se observa que hay comprimidos que después de 60 minutos no desintegran retrasando notablemente la liberación del fármaco. El uso de este producto puede resultar en problemas de biodisponibilidad ya que en algunas partes de la República Mexicana pueden alcanzarse 37^oC o más.

VIII. CONCLUSIONES.

Al finalizar el estudio de Diclofenac Sódico podemos decir que:

- Se obtuvieron respuestas de disolución confiables debido a la calibración del equipo.
- Los estudios de confrontaciones permitieron seleccionar los excipientes que exhibieron mejores características de estabilidad.
- Los núcleos se fabricaron mediante un proceso controlado.
- La liberación del principio activo se ve afectada por el tipo de aglutinante que se emplea.
- La adición de avicel pH 101 intragranular retarda la liberación de Diclofenac Sódico.
- El desintegrante aumenta la liberación hasta una concentración de 2 %, por debajo de esta concentración Avicel pH 101 influye de manera importante en el efecto de desintegración.
- Estearato de magnesio intragranular incrementa la liberación de Diclofenac Sódico en la concentración utilizada.
- Si se trabaja en un rango de durezas de 8 a 10 Kq f no se ve afectado el perfil de disolución.
- El proceso de recubrimiento se realizó de manera controlada.
- La disminución en el tamaño de partícula de Diclofenac Sódico incrementa la velocidad de disolución.

- La inclusión del colorante óxido de hierro en la formulación de la cubierta favorece su desintegración en medio básico.
- Con Eudragit L30D no se modificaron los perfiles de disolución hasta 45°C.
- Ftalato acetato de celulosa exhibió un retraso en la liberación de Diclofenac Sódico a partir de 37°C provocada probablemente por su inestabilidad. .

IX SUGERENCIAS

Para complementar el estudio de los comprimidos entéricos de Diclofenac Sódico, se sugiere:

Evaluar otros factores de la cubierta que pudieran tener efecto sobre la liberación del activo, como son el tipo y concentración de plastificante, la adición de aditivos para favorecer la desintegración de la cubierta, además de probar la estabilidad química del producto.

Adicionalmente para conocer a fondo la formulación se pueden realizar las siguientes pruebas que nos permitan conocer la robustez de la fórmula y proceso involucrados.

-Efecto de la velocidad de adición y tiempo de amasado sobre las características físicas de los comprimidos y el perfil de disolución.

-Efecto de la H.R. y tamaño del granulado sobre las características físicas de los comprimidos y el perfil de disolución.

-Efecto del cambio de lote de los excipientes críticos (aglutinante, desintegrante, lubricante) sobre las características de los comprimidos y el perfil de disolución.

-Efecto de la velocidad de compresión sobre el perfil de disolución.

Por otro lado se suquiere caracterizar al producto inovador que contiene Diclofenac Sódico es decir Voltaren de los laboratorios Ciba Geigy; básicamente con perfiles de disolución. Con el estudio previamente realizado se tendran las bases para elegir los componentes mas adecuados asi como las cantidades de cada uno de ellos y el proceso, que de como resultado el producto con mejores características y conun perfil de disolución semejante al inovador para que en el momento que se realice el estudio de Biodisponibilidad exista una alta probabilidad de ser bioequivalentes. Cuando el producto cuente con la avalación del estudio in-vivo el producto puede entrar al mercado con la seguridad que de ser un producto eficaz; de esta manera habrá una alternativa en el mercado de un medicamento que contenga Diclofenac Sódico, que cuenta con los estudios necesarios que permitieron elegir la formula y el proceso más robusto y que tiene la menor probabilidad de verse afectado en sus características de disolución durante su fabricación.

BIBLIOGRAFIA

1. Lieberman, and Lachman, L., "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets.", Vol. 3, Marcel Dekker, Inc., New York, USA., 1981, pag. 73-117.

2. Lieberman, and Lachman, L., "The theory and Practice of Industrial Pharmacy", Third Edition, Lea Febiger, pags. 346-373

3. A.I. Florence, "Material Used in Pharmaceutical Formulation", Society of Chemical Industry, vol. 6, p.p. 2-35.

4. "Handbook of Pharmaceutical Excipients.", American Pharmaceutical Association, Washintong DC., USA, 1986, pag.30, 53,95,105,173,177,251,253,257,289,321,328.

5. McGinity, W., "Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Foerms.", Vol 36, Marcel Dekker, Inc., New York, USA., 1989, pag. 74-103.

6. Peña Angelina, " Influencia de los Parametros Principales sobre la Calidad del Recubrimiento Acuoso en Lecho Fluido ", septiembre 1990.

7. Información Técnica de Eudragit L 30D , Helm de Mexico, Rohm Pharma.

8. L. Parrot Eugene, " Fundamental Pharmaceutics ", Alpha Editions, 1970, Pharmaceutical Technology, p.p.86-92.

9. I. Ghebre, " A unique application and characterization of Eudragit e 30D film coatings in sustained release formulation ", International Journal of Pharmaceutics, 31(1986), p.p.43-54.

10. " Abrasion and polymorphism of Titanium in coating suspension", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 72, No. 12, Dec. 1983, p.p.1485.

11. Reiland, I.L., and Eber, A.C., Drug Development and Industrial Pharmacy, "Aqueous gloss solution: Formula and process variables effects on the surface texture of film coated tablets.", 12, (3),

12. Rowley, F., Pharmaceutical Technology, "Common problems to avoid in aqueous coating.", Oct, 68-71, (1991).

13. Skia. " Effect of application rate of coating suspension the incidence of the bridging of monogramon aqueous film coated tablets", Drug Development and Industrial Pharmacy, 12(6), 801-809 (1986).

14. Domínguez R. Adriana, Cardenas R. Hilda, "Disoluciones de formulaciones comerciales nacionales 1", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Abril- mayo, vol.26 No.1 1989, pags. 19-28.

15. Cárcamo E., "Cinética de disolución de medicamentos ", Secretaria General de la OEA, Washintong D.C., 1981.

16. Abdou, M. Hamed., "Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence.", Mack Easton, Pennsylvania. USA., 1989, pág. 11-171.

17. Hanson A. William, " Handbook of dissolution testing ", Aster publishing, 2 nd. Edition, 1991, págs.1-52,69-121.

18. Villafuerte Robles IL., " Diseño de medicamentos ", Cosnet-ENCB-IPN, 1984.

19. Parik M. Dilip, Interprex -USA, Jacob Javits, Convention Center, New York, NY, May 10, 1990.

20. Ibrahim, H., Sallam, E., Drug Development and Industrial Pharmacy., "Dissolution characteristics of the interactive powder mixtures. Part one: effect of solubility and particle size of excipients.", 14, (9), 1249-1276, (1988).

21. Akuga, Julide, and Gürsoy Ayla., Drug Development and Industrial Pharmacy., "Studies of Furoseide Tablets Influence of wet-mixing time, Binder volume and Bath variation on Dissolution rate.", 13, (14), 2541-2552, (1987).

22. Bianchini R. " Technological evaluation of aqueous enteric coating system. With and without insoluble additives", Drug Development and Industrial Pharmacy. 117(13),1779-1794,(1991).

23. K.S. Murthy, " A comparative evaluation of aqueous enteric polymers in capsule coating", Pharmaceutical Technology. Octubre, 1986, págs. 38-45.

24. Porter S. C. " The effect of additives on the properties of an aqueous film coating ", Pharmaceutical Technology. vol.4, num 3, marzo 1980, págs.67-75.

25. Shun PorLi, " The effect of film-coating additives on the in vitro dissolution release rate", Pharmaceutical Technology. April 1990, págs. 48-52.

26. Kumar ,V, " Critical factors in developing pharmaceutical formulations An overview, part I", Pharmaceutical Technology. March 1992, págs. 75-84.

27. Pharmacopoeial Forum, July-Aug 1991, págs. 2222-2230.

28. The Index Merck, Tenth Edition, Merck published, 1983, pág.447.

29. Martindale, "The Extrapharmacopoeia" 29th ed., The Pharmaceutical Press., London, U.K., 1989, pag. 12-13.