

00565



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

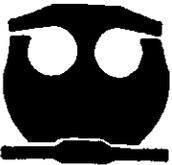
EVALUACION DE UN MODELO DE DISOLUCION
PARA TABLETAS DE DICLOFENACO SODICO DE
LIBERACION CONTROLADA, FORMULADO A
TRAVES DEL DISEÑO DE MEZCLAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS QUIMICAS
(FARMACIA-CONTROL DE MEDICAMENTOS)

P R E S E N T A :

Q.F.B. MARTHA PATRICIA LOPEZ ABUNDIO



MEXICO, D. F.

2000

282079



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

El presente trabajo se realizo en los LABORATORIOS BEST S. A.,
siendo el Director de tesis:

M. en C. CARLOS RAMOS MUNDO

DEDICATORIAS

A DIOS.

POR DARMER LAS FUERZAS NECESARIAS PARA ELIMINAR O BRINCAR LOS OBSTACULOS QUE PUDIERAN IMPEDIRME ALCANZAR EL ÉXITO.

A PAPA.

POR SER LA FUENTE DE MI INSPIRACION Y ENSEÑARME A DISFRUTAR CADA DIA COMO SI FUERA EL ULTIMO DE MI VIDA. POR ENSEÑARME A SABOREAR HASTA LOS MOMENTOS MAS AMARGOS YA QUE SIN TU APOYO, TUS CONSEJOS Y REGAÑOS HOY NO SABRIA QUIEN SOY NI HACIA DONDE QUIERO IR Y TAMBIEN POR QUE SE QUE DESDE DONDE ESTAS TE ALEGRAS DE MIS TRIUNFOS Y TE ENTRISTECES CON MIS TROPIEZOS.

A MAMA.

CON TODO MI CARIÑO Y AMOR A LA MEJOR DE MIS AMIGAS. POR ESTAR CONMIGO Y CREER EN MI, POR TUS DESVELOS EN LAS NOCHES DE ESTUDIO, POR PREOCUPARTE POR MI CUANDO ESTOY TRISTE O ENFERMA, POR DARMER ANIMOS CUANDO ESTOY A PUNTO DE CAER Y SOBRETUDO POR SER LA MEJOR MAMA DEL MUNDO.

DEDICATORIAS

A MARCO ANTONIO Y SILVESTRE:

POR SER LOS MEJORES HERMANOS, POR ESTAR SIEMPRE JUSTO EN EL MOMENTO Y POR CAMINAR PASO A PASO CONMIGO SIN EVITAR QUE TROPIECE PERO AYUDÁNDOME A NO CAER.

A RAQUE, RAFA Y FANNY:

POR CONSENTIRME, APOYARME Y PREOCUPARSE POR MI

A NORMA Y EDUARDO:

POR QUE EDUARDO CON SU TERNURA E INOCENCIA ME INYECTA FUERZA Y VITALIDAD Y A NORMA POR SER UNA BUENA CUÑADA.

DEDICATORIAS

AL M en C CARLOS RAMOS MUNDO Y AL Dr. MARIO GONZALEZ DE LA PARRA:

POR LOS CONOCIMIENTOS ADQUIRIDOS Y POR ENSEÑARME QUE PARA TODO HAY PRIORIDADES.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS DE LA MAESTRIA:

POR RECORDARME QUE LA UNION HACE LA FUERZA Y MUY ESPECIALMENTE A RAUL LUGO Y LETY JUAREZ POR SU APOYO MORAL Y TECNICO.

A ALEJANDRO OLVERA:

POR QUE GRACIAS A SU APOYO, COMPRENSION Y CARIÑO LOGRE SUPERAR MUCHOS OBSTACULOS PARA FINALMENTE ALCANZAR OTRA DE MIS METAS.

A MIS COMPAÑEROS DE BEST:

ESPECIALMENTE A LOS QUIMICOS SILVIA NAVA Y JAIME PORTILLA POR EL APOYO TECNICO BRINDADO.

DEDICATORIAS

A MIS COMPAÑEROS DEL CCH AZCAPOTZALCO:

POR CREER EN MI Y POR ESTAR CONMIGO HASTA EL FIN DE LA META, ESPECIALMENTE A SILVIA HERNANDEZ, CHAYITO URIBE, JOSE LUIS VILLAGRAN, RICARDO FLORES, BLANCA Y UBA.

A MIS AMIGAS Y AMIGOS:

POR TODO EL APOYO MORAL Y TECNICO RECIBIDO DURANTE LOS ESTUDIOS DE LA MAESTRIA Y LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO, EN ESPECIAL A CARO, CHELA, GABY, GLORIA, HECTOR, JORGE, NOE Y OLIVIA, POR BRINDARME SU AMISTAD DE MANERA INCONDICIONAL.

A MIS SINODALES:

POR LAS OBSERVACIONES Y SUGERENCIAS HECHAS AL PRESENTE TRABAJO.

DEDICATORIAS

CON TODO MI AMOR A LA PERSONA QUE ME MOTIVA PARA SER MEJOR DIA CON DIA EN TODOS LOS ASPECTOS DE MI VIDA, YA QUE ME INVITA A:

MIRAR MAS LEJOS DE LO QUE
ACOSTUMBRO Y ME AYUDA A BUSCAR LA
RUTA QUE ME CONDUCE HACIA LA FELICIDAD,
CAMINANDO A MI LADO Y A MI PASO, SIN
OPONERSE SI ME QUIERO ADELANTAR, NI MOLESTÁNDOSE SI DISMINUYO UN
POCO EL PASO; AYUDÁNDOME CON SU AMOR Y TERNURA A
OLVIDAR QUE EXISTEN LA FATIGA Y EL HASTIO, ENSEÑÁNDOME A
LUCHAR CONTRA VIENTO Y MAREA POR
OBTENER LO QUE SIENDO UN SUEÑO, PUEDE SER UNA BELLA REALIDAD

CONTENIDO	PAG
RESUMEN	
1. INTRODUCCION	1
2. ANTECEDENTES TEORICOS	2
2.1. MEZCLAS	2
2.1. SUPERFICIE DE RESPUESTA	7
3. DISOLUCIÓN	9
3.1. CINETICA DE LIBERACIÓN ORDEN CERO	10
3.2. CINETICA DE LIBERACIÓN DE HIGUCHI	11
3.3. CINETICA DE LIBERACIÓN PRIMER ORDEN	14
3.4. MODELO DE LANGENBUCHER	15
4.5. MODELO DE DIFUSION-RELAJACIÓN	16
4. DICLOFENACO	18
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
6. OBJETIVOS	20
7. HIPOTESIS DE TRABAJO	21
8. MATERIALES	22

9. METODOLOGIA	23
9.1. PREPARACION DE LAS TABLETAS DE DICLOFENACO SÓDICO CONTENIENDO HPMC COMO MATRIZ DE RETARDO	24
9.2. OPTIMIZACION DE LA FORMULACIÓN UTILIZANDO EL METODO DE SUPERFICIE DE RESPUESTAS	26
9.3. EVALUACION MATEMATICA DEL MODELO DE DISOLUCIÓN	26
10. RESULTADOS Y DISCUSION	28
10.1. FORMULACIÓN DE LAS TABLETAS DE DICLOFENACO DE LIBERACIÓN CONTROLADA	28
10.2. SUPERFICIE DE RESPUESTA	31
10.3. DISOLUCIÓN	39
11. CONCLUSIONES	61
12. SUGERENCIAS	63
13. ANEXOS	64
13.1. ANEXO I	64
13.2. ANEXO II	66
13.3. ANEXO III	67
14. BIBLIOGRAFIA	68

RESUMEN

En el presente trabajo se evaluó un modelo de disolución para tabletas de diclofenaco sódico de liberación controlada (la cual fue evaluada a 5 tiempos), formulada usando el diseño de mezclas, (simplex tipo tamiz), se utilizó un modelo cúbico especial de 11 experimentos; cada formulación contenía lubricante, diluyente e hidroxipropilmetilcelulosa como matriz de retardo para la liberación del principio activo en las siguientes proporciones porcentuales: 0.005-0.05, 0.35-0.845 y 0.15-0.60 respectivamente manteniéndose constante la cantidad de principio activo. Las proporciones de los excipientes para cada uno de los experimentos fueron obtenidas siguiendo la metodología del diseño simplex tipo tamiz con restricciones. A cada una de las formulaciones se les determinó la reología y se les realizó un perfil de disolución durante 8 horas (en fluido intestinal como medio de disolución).

Con los datos obtenidos de la reología y la disolución de las 11 formulaciones, se procedió a construir las gráficas de contorno y a obtener las ecuaciones correspondientes de cada uno de los parámetros reológicos evaluados y para la disolución, con estas gráficas se logró encontrar la zona óptima para seleccionar las proporciones de cada uno de los componentes, además con los datos antes mencionados se logró encontrar los rangos de reología en los que se puede trabajar durante la fabricación para obtener los rangos de disolución requeridos. Una vez analizadas las gráficas de contorno y las ecuaciones de cada parámetro reológico, se fabricó la formulación encontrada la cual contenía un 55% de HPMC, un 2.5% de lubricante y un 42.5% de diluyente, se evaluaron los parámetros reológicos y la disolución. Los datos de disolución para esta formulación se analizaron por el modelo de orden cero, primer orden, Higuchi, Langenbucher y difusión - relajación. A cada uno de los modelos se les determinaron los siguientes parámetros: coeficiente de correlación (r^2), varianza y suma de cuadrados; con los resultados obtenidos se realizó una prueba de "F", para ver cual de los 5 modelos de disolución evaluados era el que más se ajustaba a la formulación; esta prueba y el coeficiente de correlación indicaron que el modelo de Langenbucher fue el que mejor explicó el comportamiento de la disolución para la formulación encontrada. Los datos de disolución de las 11 formulaciones obtenidas con el simplex se analizaron por el modelo de Langenbucher para con ello lograr explicar las posibles variaciones de la disolución con respecto a las posibles variaciones en la formulación.

Con el modelo de disolución encontrado (Langenbucher), se observa que el modelo de disolución que sigue la formulación encontrada corresponde al modelo de disolución intrínseca, lo que implica que probablemente con este modelo y para esta formulación, se puede obtener la constante de disolución intrínseca para el diclofenaco sódico.

1. INTRODUCCION

Casi todos los antiinflamatorios no esteroides (NSAID), utilizables hoy día inhiben las actividades de la ciclooxigenasa 1 (COX-1; constitutiva) y ciclooxigenasa 2 (COX-2; inducida en el sitio de inflamación), y con ello la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Se piensa que la inhibición de COX-2 media (cuando menos parcialmente) las acciones antipirética, analgésica y antiinflamatoria de los antiinflamatorios no esteroides, pero la inhibición simultánea de COX-1 ocasiona efectos colaterales no deseados, en particular, los que culminan en úlceras gástricas que son consecuencia de la disminución en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Los antiinflamatorios no esteroides incluyen aspirina, la cual acetila de modo irreversible a la ciclooxigenasa y otras clases de ácidos orgánicos, como los derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno etc.), derivados del ácido acético (como la indometacina y otros mas) y ácidos enólicos (como el piroxicam), todos los cuales compiten con el ácido araquidónico en el sitio activo de la ciclooxigenasa.

El diclofenaco sódico posee actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la de la indometacina, el naproxeno y otros medicamentos. Además disminuye las concentraciones intracelulares del ácido araquidónico libre, en leucocitos, tal vez al modificar la liberación o captación de dicho ácido. El diclofenaco sódico causa pocos efectos colaterales al sistema nervioso central (SNC) y no provoca tantos problemas gastrointestinales como los demás NSAID. Es utilizado, en el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis.

El desarrollo de una formulación de liberación controlada es siempre un problema para el formulador debido a que se requieren porcentajes disueltos muy específicos a diferentes tiempos y es muy poco probable que con un solo planteamiento de la formulación se obtengan los porcentajes de disolución requeridos y como el método de un factor a la vez se vuelve caro en todos los aspectos (dinero, tiempo y esfuerzo), por eso el objetivo del presente trabajo es evaluar el modelo matemático de disolución que siguen las tabletas de diclofenaco sódico de liberación controlada formuladas, a través del diseño de mezclas simplex para con ello poder evaluar las variaciones de la disolución con respecto a las posibles variaciones en la formulación, dando con ello la pauta para que en lo posible, se desarrollen formulaciones usando esta metodología la cual implica el uso de las matemáticas (estadística) pero ahorra tiempo dinero y esfuerzo. Sobre todo ahora que vivimos en una época donde la velocidad del desarrollo es muy importante, pues si se desea ser competitivo se requiere de mas innovaciones y nuevos productos en el mercado en menos tiempo y con el uso del diseño de mezclas esto puede ser posible.

2. ANTECEDENTES TEORICOS

2.1 MEZCLAS

DISEÑO SIMPLEX TIPO TAMIZ PARA SISTEMAS MULTICOMPONENTES

HISTORIA

El desarrollo estadístico sobre experimentos con mezclas es todavía una actividad relativamente nueva, pues casi toda la teoría y metodología que se ha extraído de la comunidad estadística se ha obtenido durante las últimas 3 décadas (1).

Un nuevo método estadístico para investigar propiedades de multicomponentes en función de la composición fue publicado en 1958 por Henry Scheffé (2). El método de Scheffé reconoce que para los sistemas que involucran mezclas, la suma de las proporciones por volumen, peso, etc., deberá ser igual a uno. Por consiguiente el factor espacio es un simplex regular - para 3 componentes, un triángulo - y - para 4 un tetraedro. Fig. 1. El factor espacio se explora de tal forma que los puntos de la composición presenten un orden conocido como arreglo.

El objetivo de un experimento con mezclas es encontrar un modelo para la respuesta "Y" en términos de proporciones de la mezcla (3).

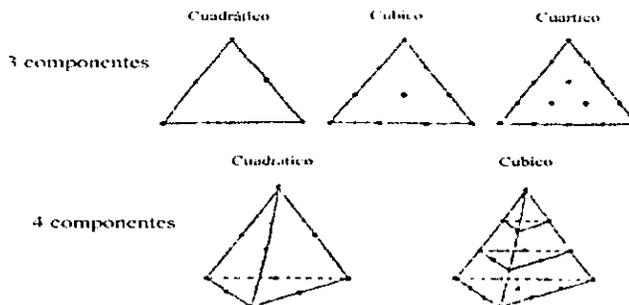


Fig. 1 Mezclas de 3 y 4 componentes

El método tipo tamiz tiene dos características claves:

1. Las propiedades o respuestas son medidas en los puntos de la composición del arreglo.
2. Las ecuaciones polinomiales resultantes de aplicar el modelo propuesto tienen una correspondencia especial con los puntos del arreglo que son usados para representar la respuesta.

Los coeficientes polinomiales son funciones simples de las respuestas medidas, en los puntos del arreglo. Las gráficas facilitan los cálculos asociados con las varianzas de los valores predichos y con pruebas de adecuabilidad del modelo (4).

DISEÑOS SIMPLEX

Un buen modelo de mezclas debe cumplir con las siguientes características:

- Los puntos experimentales, deben estar uniformemente distribuidos en toda la región experimental (simplex).
- Proporcionar una buena estimación (varianza pequeña) de los coeficientes (b_s'), de las ecuaciones.
- Poder estimar en forma adecuada el error experimental.
- Poder medir la bondad de ajuste ("lack of fit") del modelo, a los datos experimentales.

Un tipo de diseño de mezclas que cumple con los incisos antes mencionados son los diseños simplex, cuyas características son:

- Las mezclas o puntos experimentales cubren toda la región de interés (Arreglo)
- Se puede estimar con precisión los coeficientes (b_s'), del modelo propuesto.
- Es posible estimar el error experimental.
- Se puede estimar la "bondad de ajuste" del modelo propuesto.

Tamiz: Es un arreglo que consta de una serie de puntos uniformemente distribuidos en un simplex (región experimental), (4).

Puntos del arreglo

Si se necesita evaluar una respuesta sobre un amplio rango de composiciones de interés, una posible selección de los puntos de la mezcla para medir la respuesta será aquella que proporcione una distribución uniforme de los puntos. Tal composición se refiere a un arreglo cuadrático, cúbico o cuártico, dependiendo del número de puntos. Adicional a estos arreglos, un arreglo modificado se hace adicionando puntos centrales a las

caras de dos dimensiones de un arreglo cuadrático. Esta modificación es llamada arreglo cúbico especial.

El número de puntos k , requeridos para cualquier diseño simplex lattice excepto para el cúbico especial puede obtenerse de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$k = \frac{(m+q-1)!}{m! (q-1)!}$$

Donde :

- k = Número de puntos requeridos
- m = Grado del polinomio
- q = Número de componentes en la mezcla(1)

El arreglo tiene una correspondencia con una ecuación polinomial específica. Por ejemplo para obtener un modelo polinomial de grado "m" y con "q" componentes, el arreglo se designa como [q, m] y las ordenadas de dichos puntos se definen mediante la siguiente relación:

$$X_i = 0, 1/m, 2/m, \dots, 1$$

Las proporciones para cada uno de los componentes tomarán $\frac{m+1}{m}$ valores, espaciados entre 0 y 1.

La respuesta de la mayoría de sistemas de mezclas puede ser descrita ya sea por un modelo lineal, cuadrático o cúbico especial. La base matemática que explica la gran utilidad de los polinomios de Scheffé se apoya en el principio de las series de Taylor, en donde se argumenta que un modelo polinomial tiene la misma forma que una serie de Taylor que ha sido truncada después de un número específico de términos y ésta a su vez, permite la aproximación de una función continua que tiene derivadas de todos los órdenes en un cierto intervalo.

Si la función es muy compleja se necesitarán muchos términos de la serie de Taylor. El término de primer orden polinomial sería equivalente a una aproximación lineal. En la mayoría de las regiones de operación de mezclas un segundo orden polinomial (cuadrático) nos puede dar una aproximación adecuada.

INTERPRETACION DE LOS COEFICIENTES DE LOS MODELOS DE MEZCLAS.

Los términos cuadráticos ($X_i X_j$) y cúbico especial ($X_i X_j X_k$) no son interpretados como términos de interacción, sino como elementos de mezclas no lineal, y esto es debido a la restricción $\sum X_i=1$, que hace imposible variar el valor de la composición de los componentes en forma independiente, Cuando el valor de b_{ij} es positivo se dice que tiene efecto sinérgico y cuando este es negativo, antagónico.

La importancia de los coeficientes depende en buena parte del orden del termino al cual estén asociados. La siguiente tabla ilustra este concepto.

Importancia de los coeficientes en los modelos de mezclas.

TERMINO ASOCIADO	MAXIMO VALOR DE LA VARIABLE	MAXIMO VALOR
$b_i X_i$	$X_i = 1$	$1b_i$
$b_{ij} X_i X_j$	$X_i X_j = (1/2)(1/2)=1/4$	$1/4b_{ij}$
$b_{ijk} X_i X_j X_k$	$X_i X_j X_k = (1/3)(1/3)(1/3)= 1/27$	$1/27b_{ijk}$

Valores grandes de efectos cuadráticos y cúbicos no necesariamente van a implicar grandes efectos. De la tabla anterior se puede observar que un termino cúbico $X_i X_j X_k$ tienen que ser $27/4 = 6.75$ veces mayor que uno cuadrático para poder tener un efecto de igual magnitud.

VERTICES EXTREMOS

En muchos de los experimentos de mezclas, no es posible explorar todo el rango de composiciones (0-100%) para todos los componentes. En estas situaciones el simplex utilizado cubre una porción del espacio total de la mezcla. Debido a consideraciones económicas y físicas se establecen restricciones o límites bajos (a_i) y altos (b_i), sobre uno o más de los "q" componentes en las mezclas.

$$0 < a_i < X_i < b_i < 1$$

Los diseños de experimentos con mezclas tienen dos características que los hacen diferentes del resto de los diseños experimentales:

1. La respuesta obtenida de una mezcla depende de la proporción de los componentes en ella y no de la cantidad total de mezcla (1).
2. La composición de los componentes no puede ser variada en forma independiente uno de otro. La proporción de los componentes X_i ($i= 1, 2, \dots, q$) en la mezcla debe tomar valores entre cero y uno. Además la suma de estos debe ser igual a 1, así tenemos (5):

$$0 \leq X_i \leq 1; \sum_{i=1}^q X_i = 1$$

En la experimentación con mezclas continúan vigentes los conceptos básicos del diseño de experimentos tradicional que son:

- Los datos son generados a partir de un diseño de experimentos.
- Un modelo generalmente polinomial puede ser empleado para describir los datos experimentales.
- Las gráficas de superficie de respuesta son empleadas para encontrar la región de respuestas óptimas o más favorables.
- Se seleccionan una serie de puntos experimentales adicionales con el fin de verificar el ajuste del modelo.

La respuesta de la mayoría de los sistemas de mezclas puede ser descritos ya sea por un modelo lineal, cuadrático o cúbico especial.

2.2. SUPERFICIE DE RESPUESTA

La metodología de superficie de respuestas fue introducida por primera vez en 1951 por Box y Wilson, esta fue diseñada para señalar que variables, dentro del diseño maximizan o minimizan la respuesta "Y" (6).

Los procedimientos estándar de superficie de respuesta típicamente asumen que se tiene una varianza homogénea a través de la región diseñada y los diseños usualmente utilizados confirman esta suposición y así el modelo obtenido puede ser usado para determinar las condiciones óptimas de operación (7).

La técnica de optimización en formas farmacéuticas a últimas fechas ha sido bien documentada, Schwartz, desarrolló una técnica con la cual una formulación con propiedades óptimas podría obtenerse a través de un análisis de datos apoyado por computadora. La predicción de un análisis secuencial ha sido sugerida para optimizar sistemas de potencia múltiples acoplados con el invariante peso de la tableta.

En la optimización de sistemas de liberación del fármaco, algunas variables independientes de la formulación y/o variables de proceso son estudiadas junto con varias propiedades de la tableta. Dado que un gran número de variables están involucradas en el proceso, se vuelve relevante el estudio de la interrelación de las mismas variables y para determinar las variables claves con la cual se obtiene la mejor formulación es necesario utilizar la técnica de Optimización (8).

Los formuladores farmacéuticos generalmente desean encontrar la combinación adecuada de las variables en la formulación que proporcionen un producto con propiedades óptimas. La Optimización se vuelve más importante cuando el producto es una forma farmacéutica de liberación controlada dado que con frecuencia muchos factores interdependientes pueden afectar la proporción de liberación. El uso del diseño experimental sistemático junto con la optimización matemática no solo reduce tiempos y costos sino que además asegura la calidad de la formulación.

Un problema de optimización en farmacia, usualmente tiene dos objetivos, el primero es determinar y cuantificar la relación entre las respuestas de la formulación y las

variables independientes y segundo encontrar los rangos a los cuales las variables de la formulación producen la mejor respuesta.

La metodología de superficie de respuesta ha sido utilizada para alcanzar ambos objetivos. El procedimiento incluye (a) diseñar una serie de experimentos que puedan realmente medir las variables de respuesta, (b) ajustar a un modelo matemático adecuado los datos y realizar las pruebas estadísticas adecuadas para asegurar que el mejor modelo fue seleccionado y (c) determinar los niveles óptimos de las variables independientes que produce la mejor respuesta.

El uso de este procedimiento para la Optimización de formas farmacéuticas convencionales se ha reportado en la literatura, esta técnica también ha sido utilizada para optimizar las propiedades físicas de algunas formulaciones de liberación controlada, pero no ha sido muy utilizada para optimizar la cantidad de fármaco liberado de una fórmula para tabletas de liberación controlada (9).

3. DISOLUCION

En los últimos años ha tomado mayor importancia la disponibilidad del fármaco, la cual es usualmente determinada por la proporción de liberación de la forma farmacéutica. La liberación del fármaco de este sistema está gobernada por procesos tales como la difusión del fármaco, la proporción de liberación del fármaco y el sitio de absorción.

Parrot y sus colaboradores, indican claramente la importancia de la cinética de disolución en la disponibilidad del fármaco en el cuerpo. Nelson reporta que la proporción de disolución de los fármacos puede ser un paso limitante en el proceso de absorción dependiendo de su estado físico, cuando es introducido al cuerpo (10).

DEFINICION

La disolución es un proceso en el que un sólido cambia de su estado agregado a una dispersión molecular o solución, siendo un proceso inverso a la cristalización; efectuado por reacciones heterogéneas.

En las formas de liberación controlada es obligatorio demostrar las características de liberación del principio activo por medio de métodos "in vitro" e "in vivo" por lo tanto es importante desarrollar experimentos "in vitro" que puedan utilizarse para predecir, la biodisponibilidad del principio activo de las formas de liberación controlada. El método de disolución "in vitro" es una imitación de la disolución "in vivo" que proporciona la absorción controlada del fármaco en las formas farmacéuticas sólidas (11).

La liberación del fármaco de una matriz inerte ocurre debido al transporte del solvente en la misma, durante este suceso la penetración del solvente en la matriz causa la disolución del fármaco permitiendo así la difusión en el medio de liberación.

De acuerdo con los requerimientos de la terapia una difusión controlada o una liberación del fármaco controlado por la matriz debería ser de orden cero Pero desafortunadamente la cinética de liberación deseada es frecuentemente difícil de alcanzar,

ya que la liberación depende en gran parte de la geometría de la matriz. Varias aproximaciones se han propuesto para modificar la forma geométrica de la matriz y así obtener la cinética de liberación deseada. Para compensar el efecto de la forma geométrica de la matriz sobre el proceso de liberación del fármaco una interesante aproximación ha sido sugerida por Lee para realizar una distribución no homogénea del fármaco en la matriz (12).

Los modelos matemáticos son un paso preliminar muy importante en el desarrollo de formas farmacéuticas de liberación controlada, sin embargo estos no son muy utilizados debido a la complejidad que se presenta con los sistemas erosionables (13).

3.1. CINÉTICA DE LIBERACION DE ORDEN CERO

Los sistemas de liberación controlada que liberan el principio activo por una cinética de orden cero son considerados como un sistema ideal para mantener los niveles de fármaco constantes. Esto se basa en la suposición de que la absorción del fármaco ocurre rápidamente a través del tracto gastrointestinal y sólo la proporción de eliminación es la que dirige la velocidad a la cual el fármaco debería ser liberado de la forma farmacéutica (14,15).

Se tiene una cinética de orden cero cuando la liberación de la forma de dosificación es independiente de la cantidad del fármaco liberado en el sistema.

Korsmeyer derivó la simple relación que es muy utilizada para describir la liberación de sistemas poliméricos con desviaciones de la difusión a la ley de Fick y los que siguen el comportamiento no fickniano de acuerdo a la siguiente ecuación (16).

$$M_t / M_a \approx kt^n$$

Donde :

M_t / M_a = Fracción liberada del fármaco.

M_t = Fracción del fármaco liberada al tiempo t .

M_a = Cantidad inicial de fármaco.

t = Tiempo de liberación.

k = Constante que incorpora la estructura y las características geométricas de la tableta.

n = Exponente difusional indicativo del mecanismo de liberación que para orden cero toma el valor de 1.

Rigter y Peppas (1987) estudiaron el comportamiento de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) durante la disolución de tabletas de diclofenaco sódico de liberación controlada teniendo como matriz a este polímero y encontraron que podría existir una dilatación y erosión de esta; así entonces ellos procedieron a elucidar el posible mecanismo de liberación con la ecuación arriba mencionada (17).

3.2. CINÉTICA DE LIBERACION DE HIGUCHI

En 1963 Higuchi presentó el primer modelo matemático conceptual para diseños de liberación controlada con un medicamento suspendido en una matriz homogénea insoluble. Él reconoció que la lixiviación del material difusible de la matriz debería darse en dos secciones, divididas por una interfase formada. En la sección entre la interfase y el solvente parte del material es lixiviado hacia fuera, sin embargo no es lixiviado en la sección anterior.

Higuchi también reconoció que la concentración de dentro hacia afuera de la interfase fue generalmente menor que el gradiente de concentración del medio hacia adentro y que el gradiente de concentración de dentro hacia afuera fue determinado por la proporción del material difundido en sentido opuesto a la interfase bajo perfectas condiciones sink (dilución infinita). Él hizo la aproximación de que el gradiente de concentración de dentro hacia afuera de la interfase era lineal y se encontraba en un pseudo estado constante o ininterrumpido (18).

Como ya se ha mencionado Higuchi propone dos mecanismos de liberación para los sistemas de liberación controlada:

- a. Extracción del fármaco por un proceso difusional simple a través y desde la envoltura de la matriz homogénea.

b. Lixiviación del fármaco por el fluido del baño el cual es capaz de entrar a la fase matriz fármaco a través de poros, rupturas y espacios intergranulares (19).

Los mecanismos antes mencionados se representan en la siguiente figura:

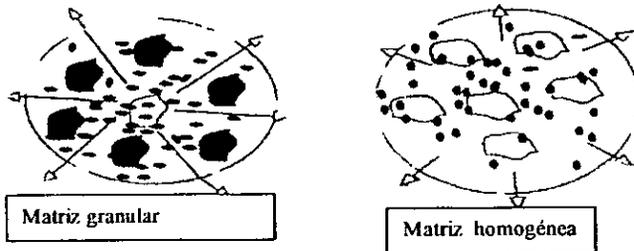


figura 2 Matriz granular y homogénea

En un sistema que utiliza matrices homogéneas originalmente sugerida por Higuchi, se establece que la cantidad de fármaco liberado, después de un tiempo por unidad de área expuesta es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

$$W_r / t^{1/2} = S [D (2 W_0 / V - C_s)] \dots 1$$

Donde:

- D = Coeficiente de difusión.
- C_s = Solubilidad del fármaco en la matriz.
- W_r = Cantidad de fármaco liberada al tiempo t.
- W₀ = Cantidad inicial de fármaco.
- S = Área difusional efectiva.
- V = Volumen efectivo de la matriz.

Sin embargo la solubilidad del fármaco afecta el mecanismo de liberación de la matriz polimérica, quedando así que la liberación de fármacos insolubles en una matriz inerte se describe por la siguiente ecuación.

$$W_T / t^{1/2} = S [DE (2W_0 / V - T)]^{1/2} \quad \dots 2$$

E = Porosidad de la matriz.

T = Tortuosidad de la matriz.

En este modelo el fármaco es disuelto por acción de la filtración del disolvente con entrada a la matriz a través de los capilares y la proporción de fármaco liberado depende de la proporción difundida y no de la proporción de disolución del sólido. Las suposiciones que se derivan de la ecuación 2 son:

1. La condición estable - pseudo constante es mantenida durante los procesos de liberación.
2. Las partículas del fármaco son relativamente pequeñas en comparación con la distancia promedio de difusión y están uniformemente distribuidas en la matriz.
3. El coeficiente difusional permanece constante y no hay interacción entre el fármaco y la matriz.

Para los fármacos con alta solubilidad cuando la matriz está hidratada se aplica la siguiente expresión:

$$W_T / t^{1/2} = 2 W_0 (S / V) (D' / \pi)^{1/2} \quad \dots 3$$

$$D' = D / T$$

Generalmente las ecuaciones 2 y 3 describen la liberación del fármaco bajo condiciones de dilución infinita (perfectas sink) hasta una cantidad menor al 30 % de la dosis inicial, sin embargo los términos S y V que corresponden al área de superficie y volumen de la tableta, son mayores que los valores correspondientes antes de vertirlos al disolvente puesto que la matriz hidratada se hincha. En el caso de las matrices homogéneas el fármaco liberado es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo de tal forma que la ecuación 2 se simplifica a:

$$Q = Kt^{1/2}$$

Donde:

Q = Cantidad de principio activo liberado.

K = Constante cinética.

t = Tiempo.

Esta ecuación también es aplicable a matrices granulares donde la liberación del fármaco es por difusión controlada. K permanece constante en el proceso de lixiviación.

En la práctica se encuentra con frecuencia una relación lineal entre la cantidad de fármaco liberada y la raíz cuadrada del tiempo.

3.3. CINÉTICA DE LIBERACION DE PRIMER ORDEN

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada no liberan el principio activo a una velocidad constante, lo que trae como consecuencia que no exista una cantidad de fármaco constante en los niveles sanguíneos y que disminuya conforme transcurre el tiempo. En muchos casos la aparición del fármaco en el sitio de absorción puede describirse por una cinética de primer orden en la cual la proporción de liberación del principio activo está en función solo de la cantidad del fármaco que permanece en la forma de dosificación. Siendo rápida inicialmente y decreciendo al final. La ecuación que describe dicho modelo es (21):

$$m = m_0 * \exp(-kt)$$

Donde:

- m = Cantidad del principio activo liberado.
- m₀ = Cantidad inicial del principio activo.
- k = Constante cinética.
- t = Tiempo.

3.4. MODELO DE LANGENBUCHER

Para obtener la ecuación que obedece este modelo se toman en consideración las siguientes suposiciones:

- a. Las partículas tienen forma esférica.
- b. El fármaco está disperso dentro de una gota o perla (partícula rodeada de una cantidad determinada de disolvente).
- c. La liberación del fármaco es controlada por erosión de la perla.
- d. La proporción de erosión de la perla es proporcional al área externa actual de ésta.
- e. El peso inicial de la perla y el volumen del líquido son considerados dentro de la concentración del fármaco en la solución y se puede establecer al final del proceso de liberación.

La ecuación matemática que explica lo antes mencionado es la siguiente (22):

$$(m / m_0)^{1/3} = 1 - kt$$

Donde

- m = Cantidad liberada en el tiempo t.
- m₀ = Cantidad de fármaco inicial.
- k = Constante cinética.
- t = Tiempo.

3.5. MODELO DE DIFUSION Y RELAJACION

La simple relación derivada por Korsmayer y sus colaboradores, es frecuentemente usada para describir la liberación del fármaco de sistemas poliméricos.

$$M_t / M_\infty = K t^n \quad \dots \text{ Ec. 1}$$

Donde:

M_t / M_∞ = Fracción liberada del fármaco.

t = Tiempo de liberación.

K = Constante que incorpora las características estructurales y geométricas del diseño de liberación.

n = Es el exponente de liberación el cual indica la cinética de la liberación.

Para $n= 0.5$ se tiene la raíz cuadrada del tiempo (difusión fickiana) y $n= 1$ con una constante de liberación de orden cero (caso de transporte II). Los valores intermedios de n son indicativos de difusión anómala (no fickiana). El hinchamiento del polímero y la difusión del fármaco a través de una matriz de HPMC generalmente no siguen un comportamiento de liberación de tipo fickiano debido a la existencia de un proceso de relajación molecular, el cual se cree que es el responsable de este fenómeno.

Peppas y Sahlin (1989) propusieron un modelo heurístico y derivaron una ecuación la cual es muy usada para cuantificar la cantidad aproximada de fármaco liberado por difusión fickiana y por relajación del polímero.

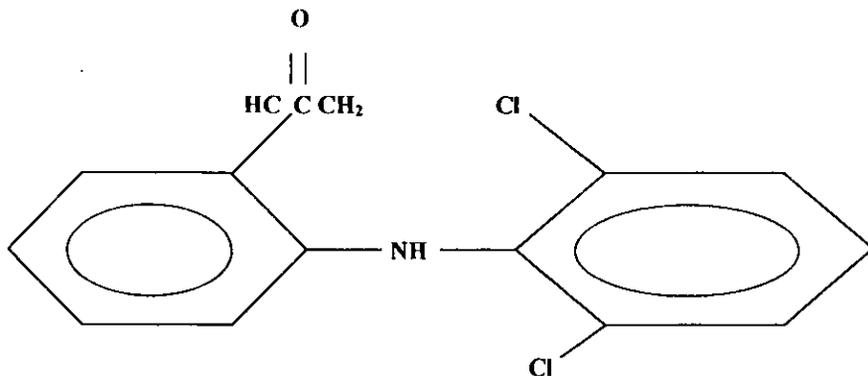
$$M_t / M_\infty = K_1 t^{1/2} + K_2 t \quad \dots \text{ Ec. 2}$$

En donde el primer término de la derecha representa la contribución fickniana y el segundo termino, el caso II de contribución relajacional.

Recientes estudios muestran que es posible modificar la cinética de liberación de un fármaco por imposición física de restricciones a la matriz hinchable. El calculo de la contribución aproximada de los mecanismos de difusión y relajación para los procesos de liberación anómala pueden ser llevados a cabo por el modelo propuesto por N.A. Peppas y J. Sahlin (23) descrito en la ecuación No. 2.

Cattellani y sus colaboradores (1988) ya habian estudiado el modelo descrito por Peppas y ellos consideraron que el lado derecho de la ecuación No. 2 contiene los dos caso limitantes envueltos en la liberación del fármaco a partir de matrices. Por ejemplo, la difusión fickiana para el primer 60% de la disolución está linealmente relacionado con la raíz cuadrada del tiempo y la relajación del polímero de transporte. Si el solvente se relaciona de manera lineal con el fármaco pero esa relación es más lenta que la difusión del fármaco podría permitir que siguiera una cinética de orden cero.

4. DICLOFENACO



El diclofenaco sódico posee propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias pertenece a los fármacos de tipo no esteroide y ha resultado ser terapéuticamente más efectivo que la indometacina a bajas dosis. Causa pocos efectos colaterales al sistema nervioso central y no provoca tantos problemas gastrointestinales como otros antiinflamatorios no esteroides. Es utilizado en el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis.

Después de ingerido el diclofenaco se absorbe en forma rápida y completa. En plasma se alcanzan concentraciones máximas en término de dos a tres horas. La administración simultánea con los alimentos torna lenta la absorción, pero no la magnitud de la misma. Se advierte un efecto del primer paso, de tal manera que a nivel sistémico se detecta sólo 50% del fármaco, aproximadamente. El producto se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%) y su vida media en plasma es de una a dos horas. Se acumula en líquido sinovial después de su ingestión, lo cual explica la duración del efecto terapéutico que es considerablemente mas largo que su vida media plasmática.

El tiempo de eliminación en la fase terminal es de 1.2 - 1.8 hrs. Los alimentos retardan la absorción del fármaco lo que da como resultado un perfil farmacocinético no reproducible y el fármaco no tiene efecto terapéutico inmediato (25).

El diclofenaco sódico es un derivado del ácido fenilacético tiene un pKa de 4.0. Es prácticamente insoluble en soluciones ácidas, pero se disuelve en fluido intestinal y en agua. Se conoce que generalmente el diclofenaco sódico migra a la sangre en 30 minutos y alcanza su máxima concentración sanguínea a las 1.5 - 2.5 hrs. La máxima concentración promedio en sangre esta entre 0.7 y 1.5 mg/l, **la biodisponibilidad oral está alrededor del 60 % (17).**

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente el desarrollo de formas de liberación controlada es un área ampliamente estudiada por la industria farmacéutica; esto es debido a las ventajas que estas formas de dosificación ofrecen; algunas de esas ventajas son, la frecuencia en la toma del medicamento la cual se ve reducida, disminuye la irritación a nivel gastrointestinal y el tratamiento con este tipo de productos es a la larga más económico.

Para obtener una liberación controlada existen varios materiales que pueden ser utilizados como matriz, algunos de los cuales son: formas retardantes insolubles o matrices esqueleto (ejemplos: Eudragit RL, RS y el NE30D los cuales son copolímeros de etilacrilatos y metilacrilatos); materiales insolubles en agua, potencialmente erosionables (ejemplos: Alcohol estearílico, ácido esteárico y cera de carnauba) y matrices hidrofílicas (ejemplos: hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa). Debido a la facilidad de manejo de la matriz en el presente trabajo se utilizara a la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), como matriz de retardo en tabletas de diclofenaco sódico de liberación controlada.

El diclofenaco cumple con ciertas características que se requieren para ser utilizado en formas farmacéuticas de liberación controlada tales como una vida media mayor de una hora pero menor de 12 horas, las dosis requeridas son menores de un gramo de fármaco y su consumo no causa dependencia (tiempo de eliminación en la fase terminal de 1.2 a 1.8 horas, su máxima concentración en sangre la alcanza a las 1.5 a 2.5 h. y la biodisponibilidad oral es de alrededor del 60 %).

Debido a que se contaba con una formulación de tabletas de diclofenaco sódico de liberación controlada que presentaba problemas por no cumplir con los porcentajes de disolución requeridos por regulaciones oficiales, específicamente Norma IMSS, quien establece que se debe disolver a las 2 hrs (22-42%), a las 4 hrs (34 % - 61%), a las 6 hrs (44 % - 74%) y a las 8 hrs (52% -82%); dicha formulación tenía como matriz un eudragit del cual se sospechaba no estaba cumpliendo con la función de retardar la liberación ya que la mayoría de las ocasiones la cantidad disuelta a los diferentes tiempos era mayor a la especificada, aunque también algunas veces era menor a lo requerido; esto podía deberse a que el eudragit al no poseer especificaciones farmacopeicas sus características variaban de lote a lote, por lo antes mencionado se decidió cambiar de matriz de retardo, HPMC en lugar de eudragit a la formulación de diclofenaco sódico.

Para encontrar la formulación capaz de proporcionar los porcentajes requeridos se utilizara el diseño de mezclas, se optimizará y evaluará el modelo de disolución al que más se ajusta la formulación optimizada (Higuchi, orden cero, primer orden, Langenbucher o difusión - relajación) ; con esto último se pretende evaluar las variaciones que pudiera tener la disolución respecto a las posibles variaciones en la formulación y así poder predecir el rango en la proporción de excipientes en el que nos podemos mover en caso necesario, sin afectar los porcentajes de liberación deseados.

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

ESTABLECER Y EVALUAR EL MODELO MATEMATICO DE DISOLUCION BASADO EN DISEÑO DE MEZCLAS Y CONSIDERACIONES TEORICAS QUE TENGA VALOR PREDICTIVO PARA EL DESARROLLO DE TABLETAS DE DICLOFENACO SODICO DE LIBERACION CONTROLADA.

OBJETIVOS PARTICULARES

- UTILIZAR EL DISEÑO DE MEZCLAS SIMPLEX TIPO LATTICE PARA PREPARAR UNA FORMULACION DE DICLOFENACO SODICO DE LIBERACION CONTROLADA.
- UTILIZAR LA METODOLOGIA DE SUPERFICIE DE RESPUESTAS PARA OBTENER UN MODELO PREDICTIVO PARA LA FORMULACION DE TABLETAS DE DICLOFENACO DE LIBERACION CONTROLADA.
- EVALUAR QUE MODELO MATEMATICO DE DISOLUCION (HIGUCHI, ORDEN CERO, PRIMER ORDEN, LANGENBUCHER Y DIFUSION -RELAJACION), SIGUE EL DICLOFENACO SODICO EN TABLETAS DE LIBERACION CONTROLADA, PARA EVALUAR LAS VARIACIONES DE DISOLUCION CON RESPECTO A LAS POSIBLES VARIACIONES EN LA FORMULACIÓN.

7. HIPOTESIS DE TRABAJO

- EL DISEÑO DE MEZCLAS NOS LLEVA A OBTENER UNA FORMULACIÓN PARA TABLETAS DE DICLOFENACO DE LIBERACIÓN CONTROLADA QUE CUMPLA CON LAS ESPECIFICACIONES ESTABLECIDAS POR REGULACIONES OFICIALES, TALES COMO: NORMA IMSS, FEUM, ETC.
- ES POSIBLE DESCRIBIR LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN, PARA SELECCIONAR LA FORMULACIÓN MÁS ADECUADA DE DICLOFENACO SODICO TABLETAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.
- ES POSIBLE QUE CON EL MODELO MATEMÁTICO DE DISOLUCIÓN ENCONTRADO, SE LOGREN PREDECIR, LAS VARIACIONES EN LA DISOLUCIÓN CUANDO EXISTAN POSIBLES VARIACIONES EN LA FORMULACIÓN.

8. MATERIALES

MATERIAS PRIMAS Y REACTIVOS

- DICLOFENACO SODICO USP; RETECMA, S.A. de C.V.
- HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2208 100 cps; METHOCEL K4M PREMIUM, NUTRER.
- LUBRICANTE Y DILUENTE; HELM DE MEXICO S.A. DE C.V.
- CLORURO DE SODIO; REACTIVO GRADO ANALITICO, JT BAKER.
- HIDROXIDO DE SODIO; REACTIVO GRADO ANALITICO, JT BAKER.
- FOSFATO DE POTASIO MONOBASICO; REACTIVO ANALITICO, JT BAKER.
- ACIDO CLORHÍDRICO; REACTIVO ANALITICO, JT BAKER.

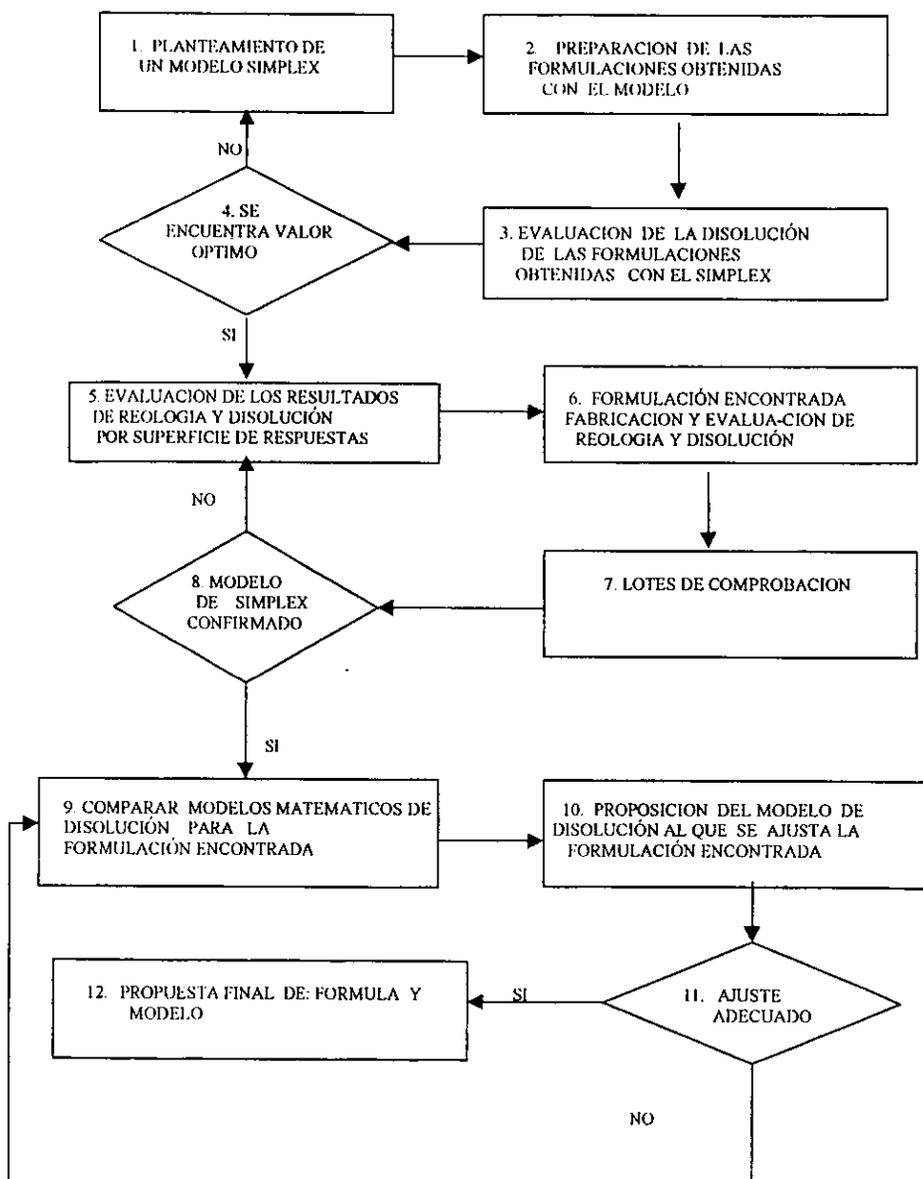
EQUIPO

- HORNO; ROBERTSHOW.
- TABLETEADORA; MONOPUNZONICA STOKES.
- ESPECTOFOTOMETRO; BECKMAN DU64.
- DISOLUTOR HANSON RESEARCH SH2.
- BALANZA ANALITICA METTLER; CON SENSIBILIDAD DE 0.0001mg.

SOFTWARE

- DESING EXPERT VERSION 5.0
- SPSS VERSION 6.1

9. METODOLOGIA



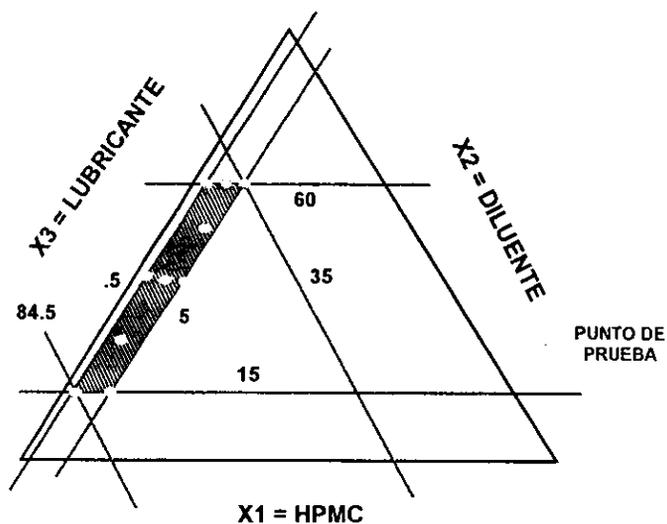
9 .1. PREPARACION DE TABLETAS DE DICLOFENACO SODICO CON HPMC COMO MATRIZ DE RETARDO.

Para encontrar la formulación que se ajustara a los porcentajes de disolución requeridos [2hrs. (.22% - 42 %), 4 hrs. (34% - 61 %), 6 hrs. (44 % - 74 %), 8 hrs. (52 % - 82 %)]. Se empleo un modelo simplex tipo latice con restricciones.

Formulaciones previas obtenidas experimentalmente sugirieron las siguientes restricciones para cada uno de los componentes quedando de la siguiente manera:

HPMC = X_1	$0.15 \leq X_1 \leq 0.60$
Diluyente = X_2	$0.35 \leq X_2 \leq 0.845$
Lubricante = X_3	$0.005 \leq X_3 \leq 0.05$

REGION EXPERIMENTAL



La cantidad de principio activo se mantuvo constante (100 mg / tableta) y el peso final de las tabletas fue de 250 mg. Una vez establecidos los rangos se propuso un modelo cúbico especial, como el mas adecuado para los tres componentes mencionados, el cual constaba de 11 experimentos, las cantidades para estos se describen en la tabla 1.

Para preparar cada una de las formulaciones todos los excipientes y principio activo fueron pasados por malla No. 35, la granulaci3n se realiz3 con agua y una vez terminada la humectaci3n, los gr3nulos se secaron en un horno a 60° C. Los gr3nulos secos se pasaron por malla No. 20 y se realiz3 la reolog3a, los resultados de esta evaluaci3n se presentan en la tabla 2.

Evaluada la reolog3a se procedi3 a mezclar el granulado con el lubricante para comprimir a una dureza de 6-8 kg. Usando punzones de 11 mm de di3metro, el peso y la dureza de las tabletas fueron monitoreadas peri3dicamente. Finalmente se evalu3 la disoluci3n a 1 hora con fluido g3strico y se realizaron perfiles de disoluci3n durante 8 horas en fluido intestinal, tabla No. 3.

NOTA: Los procedimientos para realizar la reolog3a y los perfiles de disoluci3n se describen en el anexo I y el orden de cada una de las corridas se estableci3 al azar.

Tabla 1. Formulaciones realizadas para un modelo cúbico especial.

IDENTIFICACION	CORRIDA	% HPMC	% DILUENTE	% LUBRICANTE
1	10	60.00	39.50	0.50
2	8	60.00	35.00	5.00
3	1	15.00	84.50	0.50
4	2	15.00	80.00	5.00
5	9	15.00	80.00	5.00
6	7	60.00	37.25	2.75
7	6	37.50	62.00	0.50
8	3	37.50	57.50	5.00
9	11	45.00	51.50	3.50
10	4	30.00	68.00	2.00
11	5	37.5	59.75	2.75

9.2. OPTIMIZACION DE LA FORMULACION UTILIZANDO EL METODO DE SUPERFICIE DE RESPUESTAS.

Con los resultados obtenidos de la reología y la disolución de las 11 formulaciones realizadas (tablas 2 y 3), se evaluaron, por separado cada una de las propiedades reológicas y la disolución; encontrando con esta evaluación la ecuación para cada uno de los parámetros medidos, (velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente, densidad compactada, índice de Hausner*, índice de Carr * y constante de disolución). Se usaron los siguientes métodos estadísticos tales como; análisis de varianza, bondad de ajuste, coeficiente de correlación etc. y finalmente se graficaron las regiones experimentales de cada una de las respuestas.

Con las gráficas de superficie de respuesta obtenidas para cada uno de los parámetros evaluados se procedió a encontrar la región experimental donde se podía trabajar para obtener los límites de disolución requeridos esto se hizo superponiendo todas las gráficas obtenidas con los parámetros reológicos sobre la obtenida con la constante de disolución, de ahí se interpolaron cada uno de los componentes HPMC, lubricante y diluyente al centro de la región experimental obteniéndose así las proporciones más adecuadas de cada uno de ellos, para obtener los porcentajes de disolución requeridos a la mitad de los límites establecidos. Encontradas las proporciones de HPMC, diluyente y lubricante adecuados para la formulación con las características de disolución requeridas se procedió a fabricar las tabletas de diclofenaco sódico bajo las condiciones ya descritas.

* definición y rangos ver anexo I

9.3. EVALUACION MATEMATICA DEL MODELO DE DISOLUCION

A la formulación obtenida se le realizó un perfil de disolución por 8 horas en fluido intestinal tomando muestras cada 30 minutos y reponiendo la cantidad de medio tomado. Con los datos obtenidos se procedió a evaluar el modelo matemático que seguía la disolución del diclofenaco sódico cuando tiene como matriz de retardo a la HPMC.

Los modelos bajo los cuales se evaluó la disolución fueron Higuchi, Orden Cero, primer orden, Langenbucher y el modelo de difusión - relajación; Para *orden cero*, se realizó un análisis de regresión lineal teniendo como variable dependiente el por ciento, disuelto y como independiente el tiempo; para el modelo de liberación de *Higuchi*, se efectuó la regresión lineal teniendo como variable dependiente al por ciento disuelto y como variable independiente la raíz cuadrada del tiempo; para el modelo de *Langenbucher* se hizo la regresión lineal teniendo como variable dependiente la raíz cubica de la fracción disuelta y al tiempo como variable independiente; para el modelo de *Primer orden*, la variable dependiente fue el log del por ciento disuelto y la independiente el tiempo; para el modelo de *Difusión relajación* se

realizó una regresión no lineal. De los cálculos de la regresión lineal y no lineal se obtuvieron también los estadísticos como r , r^2 y suma de cuadrados (tabla 5).

A cada uno de los modelos se les realizó un análisis de varianza y con la suma de cuadrados y los grados de libertad de cada uno de ellos se calculó el valor de "F" de Fisher. Posteriormente con los resultados de "F" obtenidos (tabla 6) se eligió el modelo de disolución al que mejor se ajustaba la formulación propuesta. Una vez encontrado ese modelo se procedió a evaluar las 11 formulaciones obtenidas del simplex con el modelo encontrado y a graficar esos datos junto con los obtenidos de la formulación propuesta, para con ello explicar si el ajuste del modelo es o no el adecuado.

Encontrado el modelo al cual se ajustaba la fórmula propuesta se procedió a fabricar un lote de confirmación bajo la metodología ya descrita y se evaluó nuevamente la disolución y los parámetros reológicos.

10. RESULTADOS Y DISCUSION.

10.1. FORMULACION DE LAS TABLETAS DE DICLOFENACO DE LIBERACION CONTROLADA.

Las tablas 2 y 3 muestran los resultados obtenidos de reología y disolución para las 11 formulaciones realizadas.

Tabla 2. Resultados obtenidos de la reología de las 11 formulaciones realizadas.

Ident= Identificación.

Vel. Flu = Velocidad de flujo expresada en g/min.

Ang De Rep = Ángulo de reposo expresado en °.

Den Ap = Densidad aparente expresada en g/ml.

Den Com = Densidad compactada expresada en g/ml.

IH = Índice de Hausner adimensional.

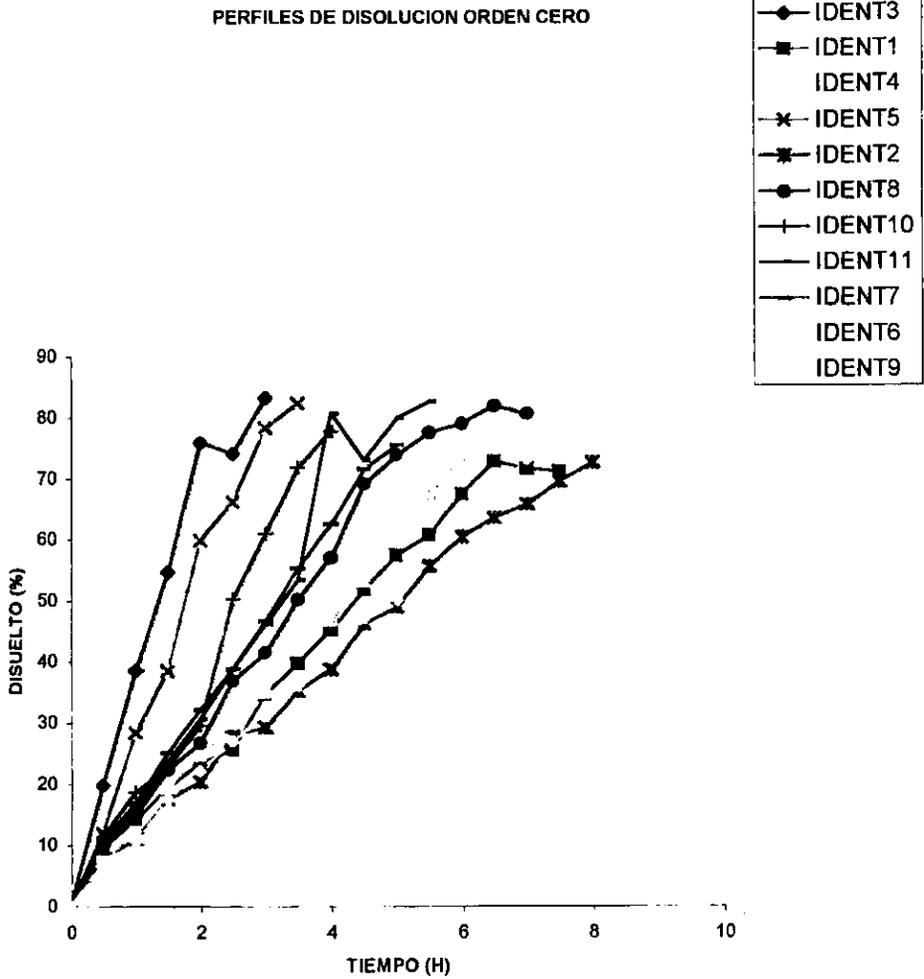
IC = Índice de Carr expresado en porcentaje.

IDENT	CORRIDA	VEL FLU	ANG DE REP	DEN AP	DEN COM	IH	IC
1	10	1.5	33.69	0.462	0.55	1.19	16
2	8	1.62	35.37	0.412	0.515	1.25	20
3	1	1.63	35.21	0.522	0.6365	1.21	17.98
4	2	3.5	36.86	0.532	0.63	1.08	15.55
5	9	3.5	36.86	0.532	0.63	1.08	15.55
6	7	2.22	27.75	0.43	0.5375	1.25	20
7	6	2	26.11	0.488	0.5809	1.19	16
8	3	2.85	33.9	0.502	0.6275	1.25	20
9	11	1.73	30.96	0.454	0.5536	1.21	17.94
10	4	2.5	31.6	0.486	0.5785	1.19	16.07
11	5	2.15	34.78	0.528	0.6439	1.21	18

tabla 3 Resultados obtenidos de los perfiles de disolución realizados a las 11 formulaciones en fluido intestinal.

TIEMPO HRS	IDENT 3	IDENT 1	IDENT 4	IDENT 5	IDENT 2	IDENT 8	IDENT 10	IDENT 11	IDENT 7	IDENT 6	IDENT 9
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	19.83	9.7	12.04	12.04	7.84	10.41	11.5	10.34	10.88	6.56	7.39
1	38.7	14.31	28.47	28.47	11.15	15.08	18.78	16.23	16.93	10.76	12.18
1.5	54.73	19.42	38.64	38.64	17.66	22.39	22.85	23.7	25.12	17.6	19.39
2	76.06	23.57	59.89	59.89	20.44	26.85	29.62	30.7	32.18	22.23	24.72
2.5	74.29	25.7	66.37	66.37	28.03	36.95	50.21	38.83	38.93	27.17	30.01
3	83.36	34.81	78.36	78.36	29.27	41.56	61.06	46.24	46.72	31.18	34.95
3.5		39.84	82.47	82.47	35.33	50.23	71.94	53.41	55.27	36.31	42.7
4		45.26			38.8	57.14	77.77	80.73	62.51	40.9	46.98
4.5		51.89			46.31	69.15		73.16	71.59	47.27	53.21
5		57.49			49.02	73.99		80.01	75.54	50.2	60.1
5.5		60.79			55.7	77.66		82.69		57.85	67.12
6		67.59			60.46	79.16				63.48	73.68
6.5		72.92			63.56	82.01				67.71	76.51
7		71.7			65.89	80.62				73.37	77.81
7.5		71.28			69.63					76.1	
8					72.7					76.65	
KD	26.04	9.86	24.20	24.20	9	12.19	20.59	15.27	14.89	9.87	11.50

La constante de disolución KD, esta evaluada para un modelo de disolución de orden cero y esta expresada en horas



Gráfica 1 perfiles de disolución de las 11 formulaciones del modelo cúbico especial.

10.2. SUPERFICIE DE RESPUESTA.

RESULTADOS Y DISCUSION

CARACTERÍSTICAS REOLOGICAS

El análisis de la **velocidad de flujo** y del **ángulo de reposo** indican que el efecto mas importante sobre la formulación esta dado por la cantidad de lubricante presente en la formulación, debido a la magnitud de su coeficiente y sus ecuaciones en términos de pseudo componentes son:

$$\text{Vel. de flujo} = 0.25 A + 2.52 B + 23.68 C$$

COMPONENTE	COEFICIENTE ESTIMADO	GRADOS DE LIBERTAD	ERROR ESTANDAR
A-HPMC	0.25	1	0.54
B-DILUENTE	2.52	1	0.42
C-LUBRICANTE	23.68	1	23.68

$$\text{Angulo de reposo} = 25.69 A + 33.45 B + 116.96 C$$

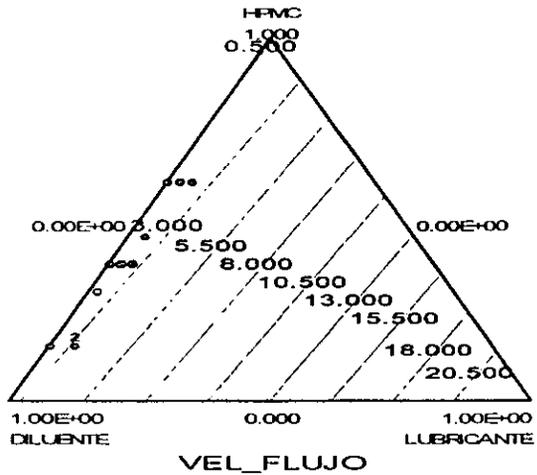
COMPONENTE	COEFICIENTE ESTIMADO	GRADOS DE LIBERTAD	ERROR ESTANDAR
A-HPMC	25.69	1	3.74
B-DILUENTE	33.45	1	2.88
C-LUBRICANTE	116.96	1	50.14

Las ecuaciones anteriores indican que el lubricante tanto en la velocidad de flujo como el ángulo de reposo es quien tiene un efecto mas significativo sobre la fluidez del granulado en las formulaciones evaluadas. Es decir con el lubricante seleccionado, en las proporciones estudiadas no ocasionará problemas de fluidez durante el proceso de compresión.

Por otro lado de acuerdo a las gráficas de contorno 2 y 3 se observa que los rangos de velocidad de flujo y ángulo de reposo sobre los cuales se puede trabajar, sin problemas de fluidez son: 2-3 para la velocidad de flujo y con un ángulo de reposo de 30 a 35.

DESIGN EXPERT Plot

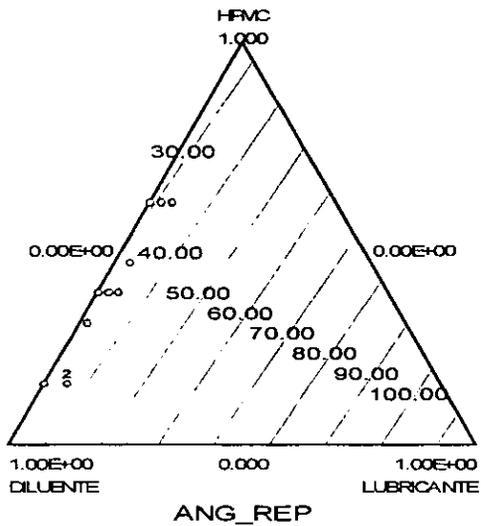
Actual Components:
 X1 = HPMC
 X2 = DILUENTE
 X3 = LUBRICANTE



Gráfica No. 2 Velocidad de flujo

DESIGN EXPERT Plot

Actual Components:
 X1 = HPMC
 X2 = DILUENTE
 X3 = LUBRICANTE



Gráfica No. 3 Ángulo de reposo

Para la **densidad aparente y compactada** se observa de acuerdo a sus ecuaciones en términos de Pseudo componentes que el diluyente es el que tiene el efecto mas significativo sobre estos parámetros; es decir, ni la cantidad de HPMC ni el lubricante afectaran esta propiedad tanto como el diluyente esto puede ser debido a que en algunas de las 11 formulaciones la cantidad de diluyente es muy alta.

Sus ecuaciones son las siguientes:

$$\text{Densidad aparente} = 0.36 A + 0.57 B + 0.40 C$$

COMPONENTE	COEFICIENTE ESTIMADO	GRADOS DE LIBERTAD	ERROR ESTANDAR
A-HPMC	0.36	1	0.027
B-DILUENTE	0.57	1	0.021
C-LUBRICANTE	0.40	1	0.360

$$\text{Densidad compactada} = 0.45 A + 0.67 B + 0.67 C$$

COMPONENTE	COEFICIENTE ESTIMADO	GRADOS DE LIBERTAD	ERROR ESTANDAR
A-HPMC	0.45	1	0.034
B-DILUENTE	0.67	1	0.027
C-LUBRICANTE	0.67	1	0.460

Por otro lado de acuerdo a las gráficas de contorno 4 y 5 se observa que los rangos para la densidad aparente y la compactada sobre los cuales se puede trabajar, sin problemas de fluidez son: 0.425 a 0.525 para la densidad aparente y de 0.54 a 0.64 para la densidad compactada.

Con el índice de Hausner se observa de acuerdo a su ecuación en términos de pseudo componentes que existe un efecto antagónico entre las interacciones AB, AC y BC, pero que la combinación entre ABC proporciona un efecto sinérgico.

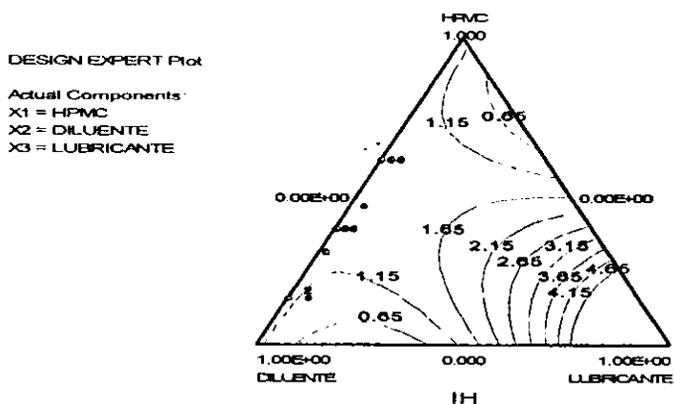
$$IH = 1.37 A + 1.30 B + 9.89 C - 0.63 AB - 16.50 AC - 17.42 BC + 39.71 ABC$$

COMPONENTE	COEFICIENTE ESTIMADO	GRADOS DE LIBERTAD	ERROR ESTANDAR
A-HPMC	1.37	1	0.1500
B-DILUENTE	1.30	1	0.0560
C-LUBRICANTE	9.89	1	25.340
AB*	-0.63	1	0.4400
AC**	-16.50	1	27.760
BC***	17.42	1	27.080
ABC****	39.71	1	12.900

* t para Ho coeficiente = - 1.43 prob > | t | 0.2255
 ** t para Ho coeficiente = - 0.59 prob > | t | 0.5843
 *** t para Ho coeficiente = - 0.64 prob > | t | 0.5551
 **** t para Ho coeficiente = 3.08 prob > | t | 0.0370

Lo anterior significa que si solo se tuvieran a dos de los tres componentes el flujo del granulado no sería adecuado, por que el flujo disminuiría y habría problemas al momento de la compresión; por otro lado al tener HPMC, diluyente y lubricante juntos el efecto sinérgico es grande lo que trae como consecuencia que el flujo sea el deseado y esto también concuerda con lo obtenido para los 4 parámetros anteriormente analizados.

Por otro lado de acuerdo a la gráfica de contorno No. 6 se observa que el rango para el índice de Hausner sobre el cual se puede trabajar, sin problemas por falta de fluidez es: 0.95 a 1.15.



Gráfica No. 6 Índice de Hausner

Finalmente el índice de Carr indica que la combinación entre HPMC y lubricante tiene un efecto sinérgico sobre la compresión pues de acuerdo a la ecuación se observa que al tener hidroxipropilmetilcelulosa y lubricante juntos será fácil el proceso de compresión, su ecuación es la siguiente:

$$IC = 1.5992 A + 17.234 B + 1.538 C + 78.867 AC$$

COMPONENTE	COEFICIENTE ESTIMADO	GRADOS DE LIBERTAD	ERROR ESTANDAR
A-HPMC	13.89	1	2.33
B-DILUENTE	18.01	1	1.48
C-LUBRICANTE	-61.98	1	37.45
AC*	321.87	1	98.00

*t para Ho coeficiente = 0:3.28; prob $> |t|$: 0.134

Por otro lado de acuerdo a la gráfica de contorno No. 7 se observa que el rango para el índice de Carr sobre el cual se puede trabajar, sin problemas en la compresión se encuentra entre 18 y 20.

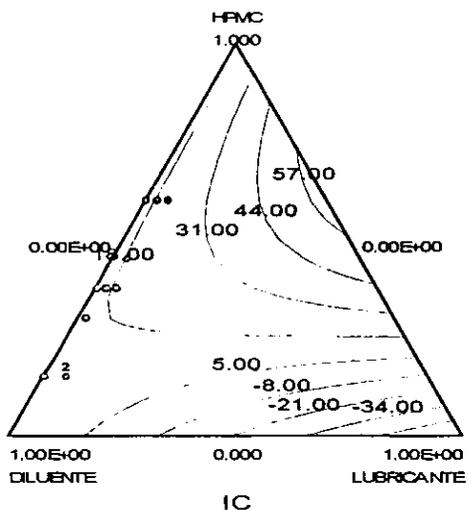
DESIGN EXPERT Plot

Actual Components:

X1 = HPMC

X2 = DILUENTE

X3 = LUBRICANTE



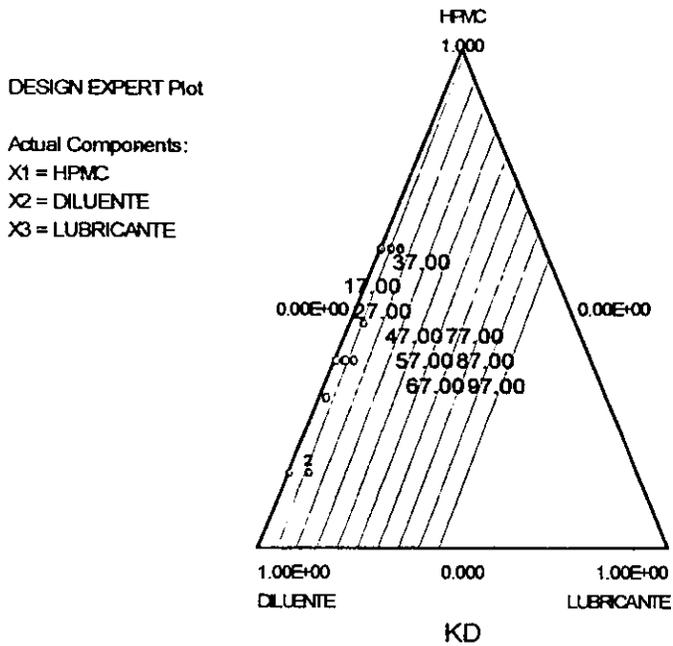
Gráfica No. 7 Índice de Carr

Pasando a la constante de disolución su ecuación en términos de pseudo componentes es la siguiente:

$$K_d = 14.85 A + 7.35 B - 209.76 C$$

COMPONENTE	COEFICIENTE ESTIMADO	GRADOS DE LIBERTAD	ERROR ESTANDAR
A-HPMC	14.85	1	6.94
B-DILUENTE	7.35	1	5.34
C-LUBRICANTE	209.76	1	92.93

El lubricante ejerce un efecto muy significativo sobre la K_d , esto significa que entre mayor cantidad de lubricante se tenga la K_d no quedara dentro de los rangos de disolución requeridos.



Gráfica No. 8 Constante de disolución

10.3. DISOLUCION

RESULTADOS Y ANALISIS

FORMULACION ENCONTRADA CON LA OPTIMIZACION POR SUPERFICIE DE RESPUESTAS

DICLOFENACO..... 40 %

HPMC..... 33%

DILUENTE..... 25.5%

LUBRICANTE..... 1.5%

Los porcentajes de la formulación se obtuvieron superponiendo cada una de las gráficas de contorno de los parámetros de reología sobre la gráfica de contorno de disolución.

REOLOGIA DE LA FORMULACIÓN ENCONTRADA.

Velocidad de flujo: 2.05 g/min.

Angulo de reposo: 29.24°.

Densidad aparente: 0.472 g/ml.

Densidad compactada: 0.5756 g/ml.

Indice de Carr: 18.01 %.

Indice de Hausner: 1.6.

Tabla 4. Evaluación del modelo de disolución al cual se ajusta la formulación de diclofenaco de liberación controlada usando como matriz de retardo a la hidroxipropilmetilcelulosa.

TIEMPO (H)	RAIZ DEL TIEMPO (H) ^{1/2}	ORDEN CERO (H)	HIGUCHI (H) ^{1/2}	1 ^{ER} ORDEN (LOG H)	LANGENBUCHER (H) ^{1/3}	DIFUSION - RELAJACION (H) ^{1.5}
0.5	0.7	7.68	15.25	0.8853	0.9737	0.1180
1	1	12.28	23.71	1.0832	0.9572	0.1874
1.5	1.22	19.88	29.94	1.2984	0.9287	0.2608
2.0	1.41	24.75	33.08	1.3936	0.9095	0.3316
2.5	1.58	29.57	35.74	1.4709	0.8897	0.4007
3.0	1.73	35.61	38.70	1.5515	0.8635	0.4687
3.5	1.87	40.68	40.62	1.6094	0.8402	0.5358
4.0	2	46.59	42.48	1.6683	0.8113	0.6021
4.5	2.22	49.39	42.88	1.6936	0.7969	0.6680
5.0	2.23	56.72	44.34	1.7537	0.7564	0.7332
5.5	2.34	65.38	45.37	1.8156	0.7021	0.7981
6.0	2.44	68.52	44.82	1.8358	0.6802	0.8626
6.5	2.54	70.64	43.92	1.8491	0.6648	0.9268
7.0	2.64	74.64	42.90	1.8730	0.6329	0.9907
7.5	2.73	75.34	41.50	1.8770	0.6270	1.05447
8	2.82	76.05	40.02	1.8811	0.6210	1.1180

Datos obtenidos de la regresión lineal y no lineal realizados con el paquete estadístico SPSS.

MODELO DE ORDEN CERO

$$r^2 = 0.98, \quad r = 0.99, \quad k_d = 9.8032$$

PRIMER ORDEN

$$r^2 = 0.70, \quad r = 0.84, \quad k_d = -\log 0.1174$$

LANGENBUCHER

$$r^2 = 0.76, \quad r = 0.87, \quad k_d = 0.0623$$

HIGUCHI

$$r^2 = 0.77, \quad r = 0.88, \quad k_d = 13.20$$

DIFUSION - RELAJACIÓN

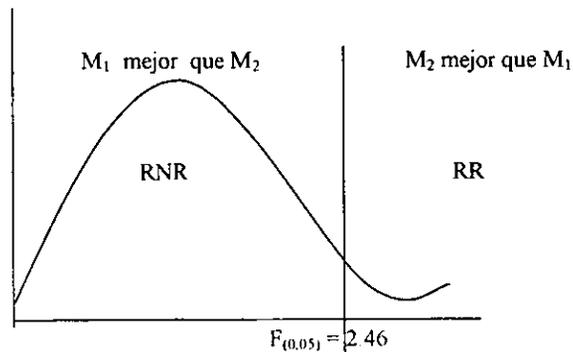
$$r^2 = 0.99, r = 0.99, k_d = 0.1299$$

Tabla 5 Resultados de la regresión lineal y no lineal de los datos de disolución de la formulación propuesta, obtenidos de los modelos analizados.

MODELO	VALOR DE R	VALOR DE R ²	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	VALOR DE F
Orden cero	0.99	0.98	10234.22867	15	682.20
Primer orden	0.83	0.69	2.62713	15	0.175
Langenbucher	0.99	0.99	0.22721	15	.04502
Higuchi	0.87	0.77	833.71513	14	59.55
Difusión - Relajación	0.98	0.96	6.56783	13	0.5052

Para la selección del modelo el calculo de "F" se realizo por medio de la siguiente formula:

$$F = \frac{Sc / gl \text{ mod 1}}{Sc / gl \text{ mod 2}}$$



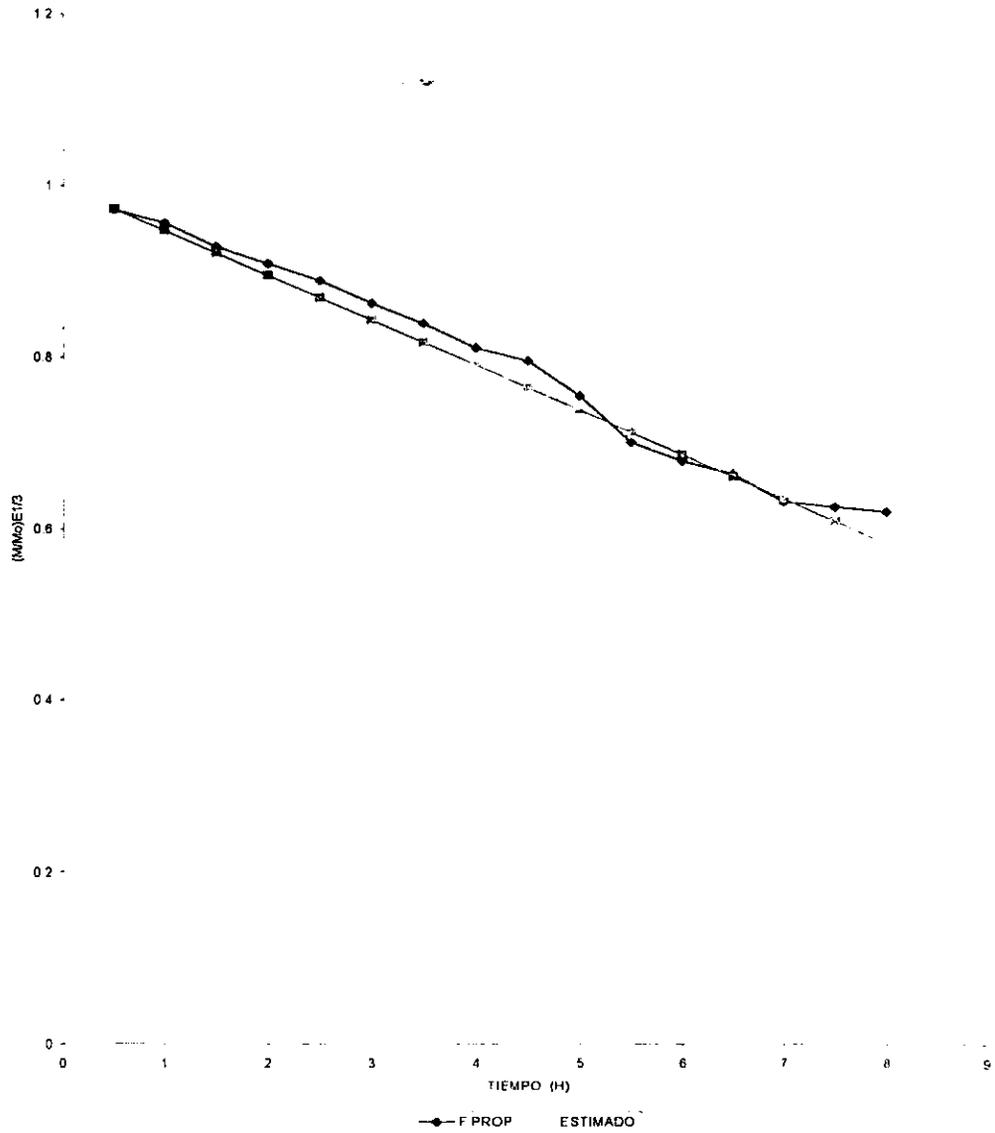
Con los datos de "F" y de acuerdo a la siguiente tabla se selecciono el modelo de disolución al cual se ajusta la formulación propuesta.

Tabla 6 Comparación de los valores de "F".

MOD 2 MOD 1	ORDEN CERO	PRIMER ORDEN	LANGEN- BUCHER	HIGUCHI	DIFUSIÓN - RELAJACIÓN
Orden cero	_____	3898.29	682.26	11.45	1350.35
Primer orden	2.56 E -4	_____	11.56	2.93 E-3	0.3465
Langenbucher	2.65 E-5	0.0865	_____	2.54 E-4	0.02998
Higuchi	.0873	341.29	3931.45	_____	117.87
Dif-relaj	7.4054 E-4	2.886	33.35	8.4839 E-3	_____

Como se observa de acuerdo a los datos obtenidos en la tabla 6 el modelo que mejor explica la disolución de la formulación propuesta es el de Langenbucher, debido a que todos los valores de "F" para este modelo son mayores de 2.46 que es el valor de tablas para "F" (es decir si todos los valores de "F" son mayores de 2.46 se cumple la hipótesis de que el modelo 2 es mejor que el modelo 1).

FORMULA PROPUESTA

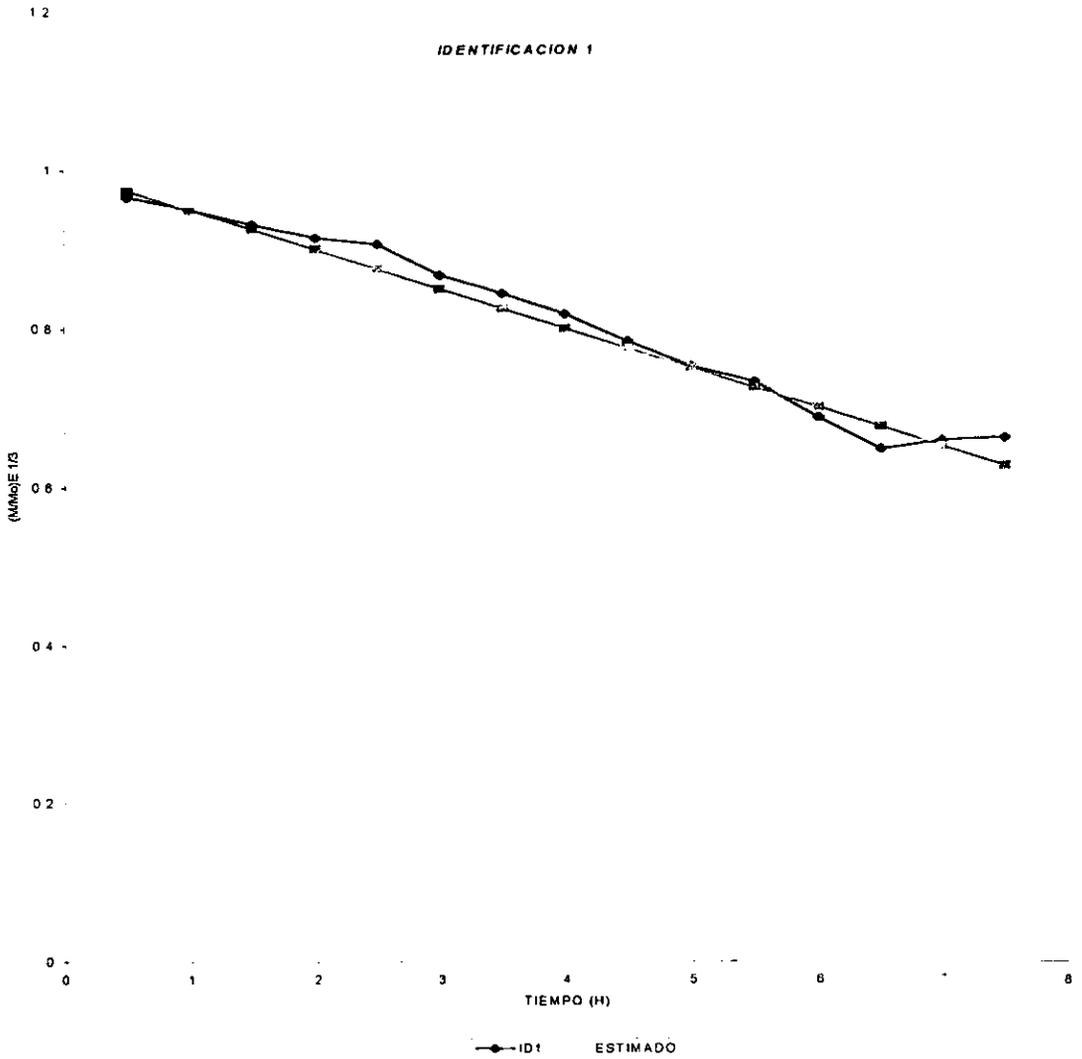


Gráfica No 9 Formula propuesta modelo de Langenbucher

Tabla 7 Evaluación del modelo de disolución de Langenbucher para las 11 formulaciones realizadas para explicar el comportamiento de la disolución respecto a posibles variaciones en los componentes.

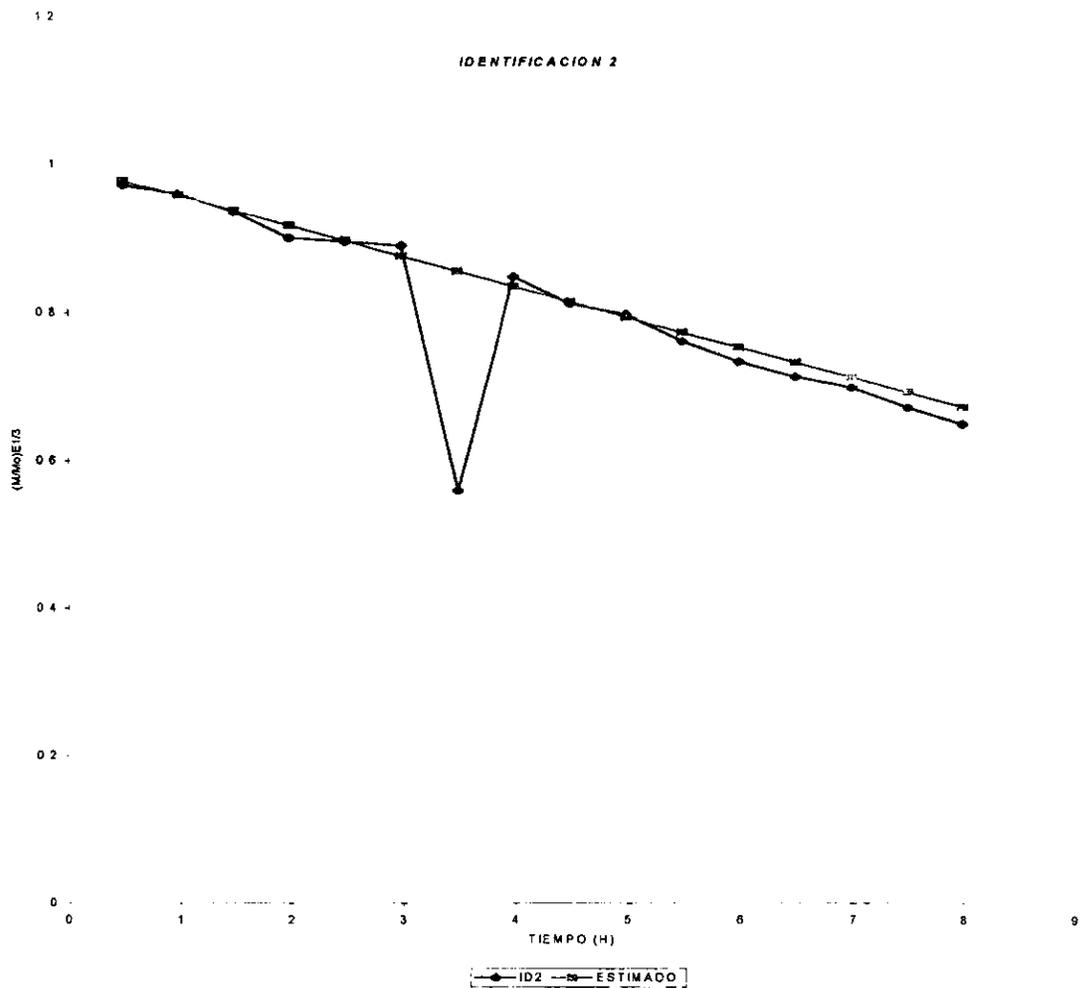
TIEMPO	ID3	ID1	ID4	ID5	ID2	ID8	ID10	ID11	ID7	ID6	ID9	FORMULA PROPUESTA
0.5	0.929	0.967	0.958	0.958	0.973	0.964	0.9601	0.964	0.962	0.978	0.9747	0.9737
1	0.85	0.95	0.894	0.894	0.961	0.947	0.933	0.943	0.94	0.963	0.9576	0.9572
1.5	0.768	0.931	0.85	0.85	0.937	0.919	0.9171	0.914	0.908	0.938	0.9307	0.9287
2	0.621	0.914	0.737	0.737	0.901	0.901	0.8895	0.885	0.879	0.92	0.9097	0.9095
2.5	0.636	0.906	0.695	0.695	0.896	0.858	0.7925	0.849	0.848	0.9	0.8879	0.8897
3	0.55	0.867	0.6	0.6	0.891	0.836	0.7302	0.813	0.811	0.883	0.8665	0.8635
3.5		0.844	0.56	0.56	0.56	0.793	0.6546	0.645	0.765	0.86	0.8306	0.8402
4		0.818			0.849	0.754	0.6057	0.578	0.721	0.839	0.8094	0.8113
4.5		0.784			0.813	0.676		0.645	0.657	0.808	0.7763	0.7969
5		0.752			0.799	0.638		0.585	0.625	0.793	0.7362	0.7564
5.5		0.732			0.762	0.607		0.557		0.75	0.6902	0.7021
6		0.687			0.734	0.593				0.715	0.6409	0.6802
6.5		0.647			0.714	0.565				0.686	0.617	0.6648
7		0.657			0.699	0.579				0.64	0.6054	0.6329
7.5		0.66			0.672					0.621		0.627
8					0.649					0.616		0.621
KD	0.153	0.050	0.138	0.138	0.041	0.069	0.108	0.093	0.077	0.051	0.060	0.052

Las unidades en las que se encuentra la constante de disolución (KD) para el modelo de Langenbucher es en $(\%)^3$ y cada una de las ID (donde ID es el número con que se identificó cada formulación) se encuentran como la raíz cubica de el por ciento no disuelto.



$$r^2 = 0.9795 \quad b = 1.00889 \quad Kd = 0.05034$$

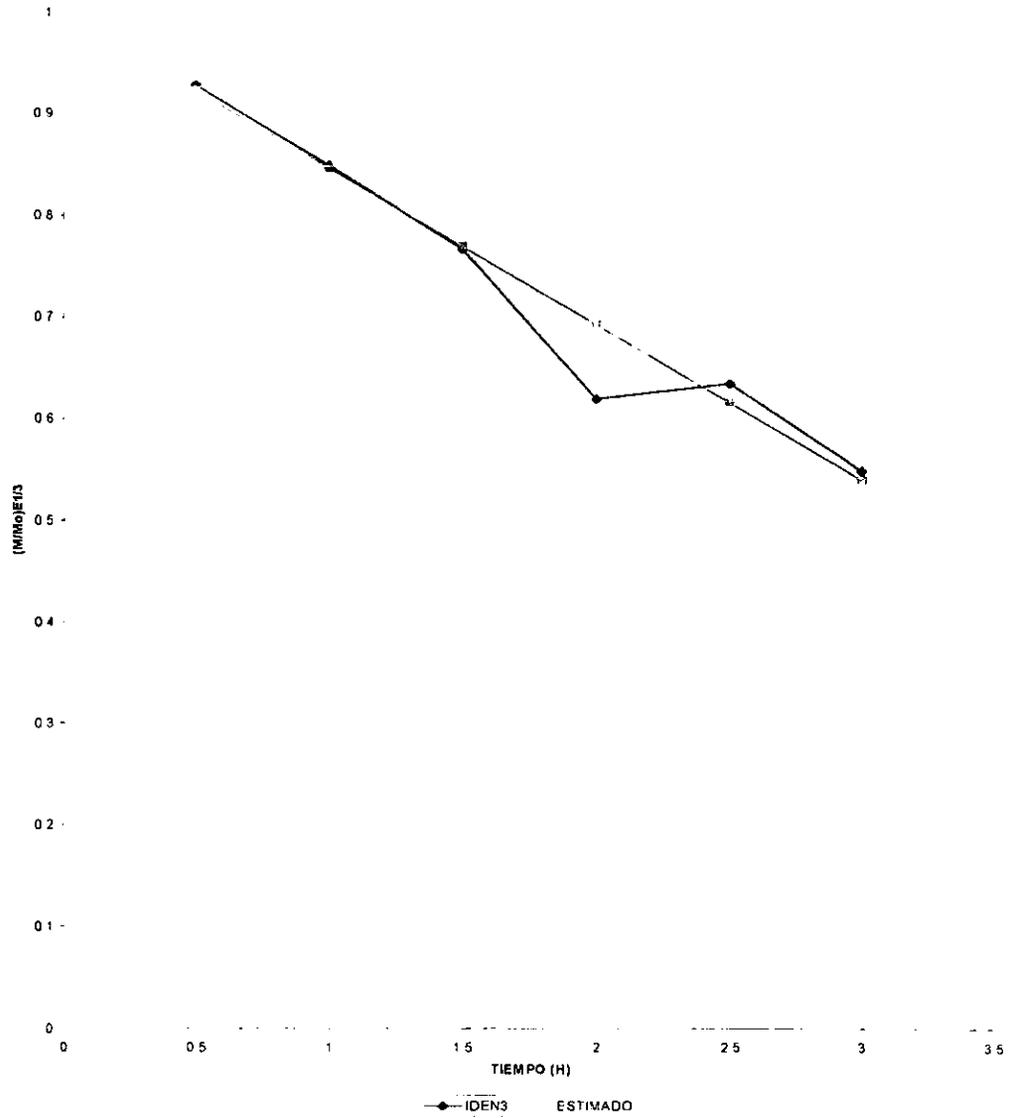
Gráfica No. 10 Datos obtenidos contra los estimados con el modelo de Langenbucher



$$r^2 = 0.6416 \quad b = 0.975978 \quad Kd = 0.04126$$

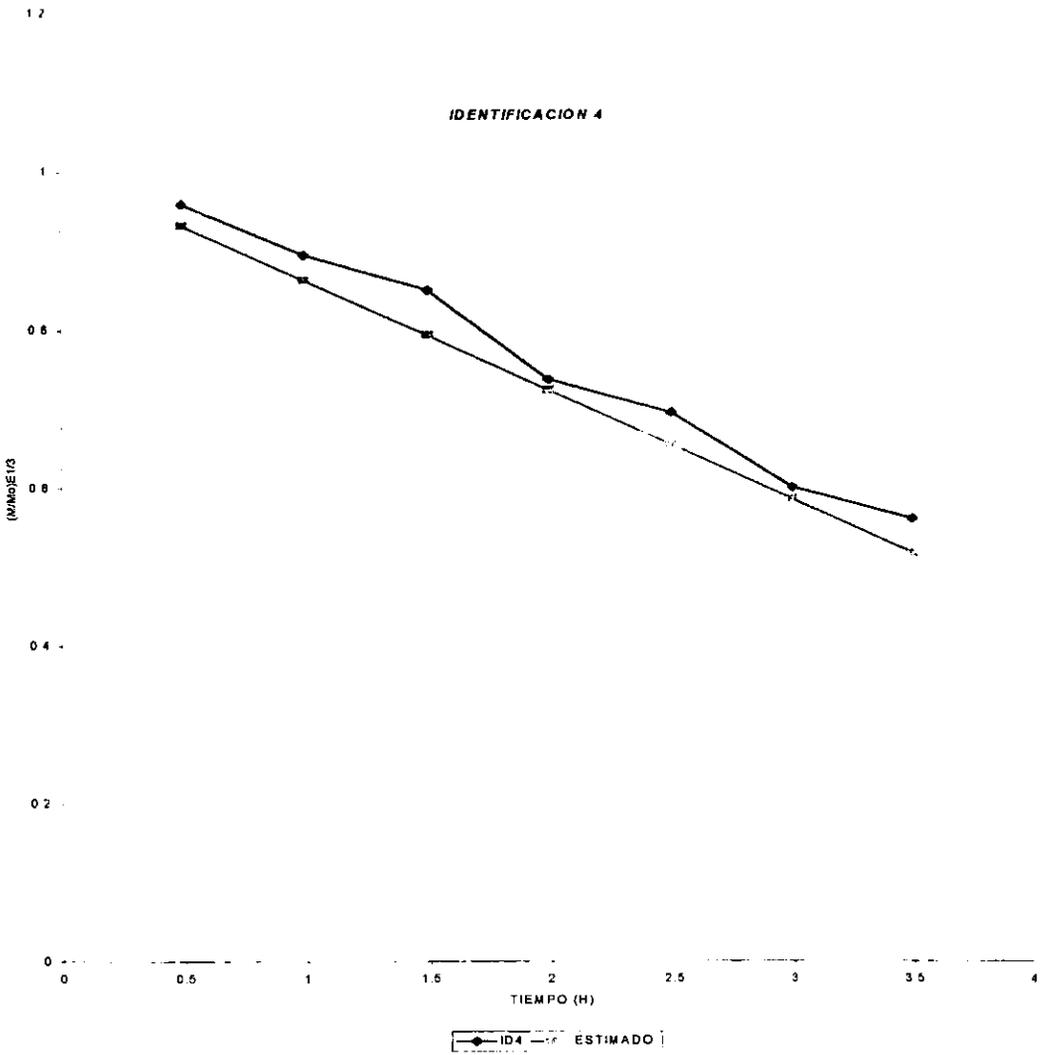
Gráfica No. 11 Datos obtenidos contra los estimados con el modelo de Langenbucher

IDENTIFICACION 3



$r^2 = 0.94896$ $b = 0.993920$ $Kd = 0.153354$

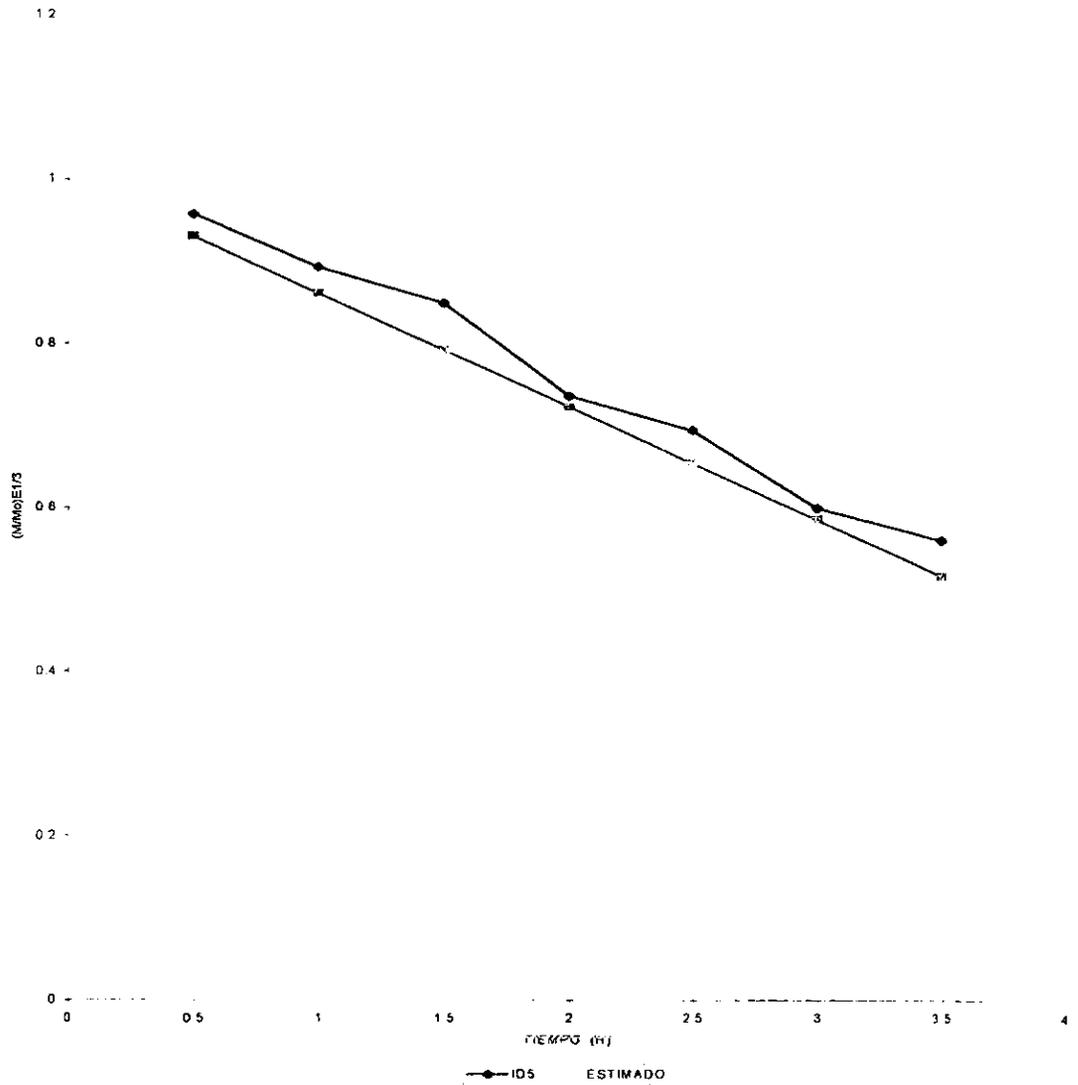
Gráfica No. 12 Datos obtenidos contra los estimados con el modelo de Langenbucher



$$r^2 = 0.98915 \quad b = 1.033214 \quad Kd = 0.1384$$

Gráfica No. 13 Datos obtenidos contra los estimados con el modelo de Langenbucher

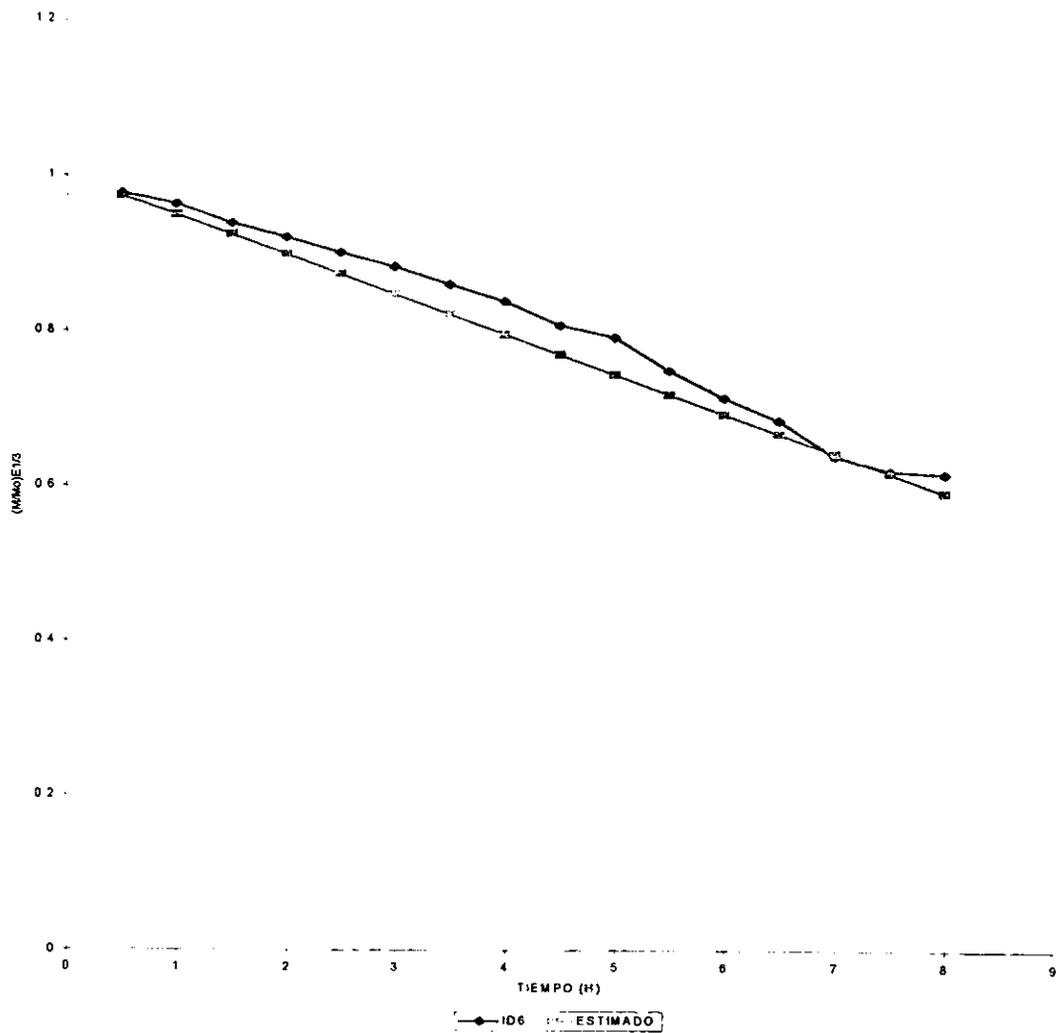
IDENTIFICACION 5



$$r^2 = 0.98915 \quad b = 1.033214 \quad Kd = 0.1384$$

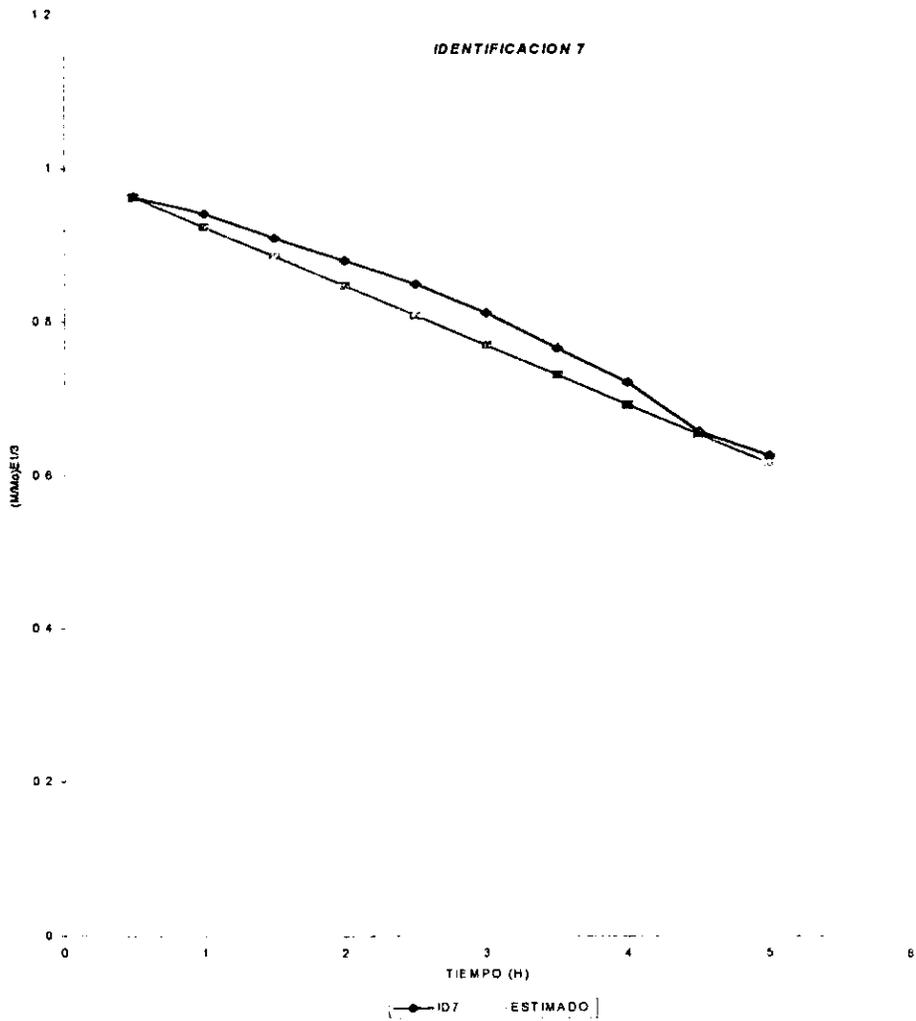
Gráfica No. 14 Datos obtenidos contra los estimados con el modelo de Langenbucher

IDENTIFICACION 6

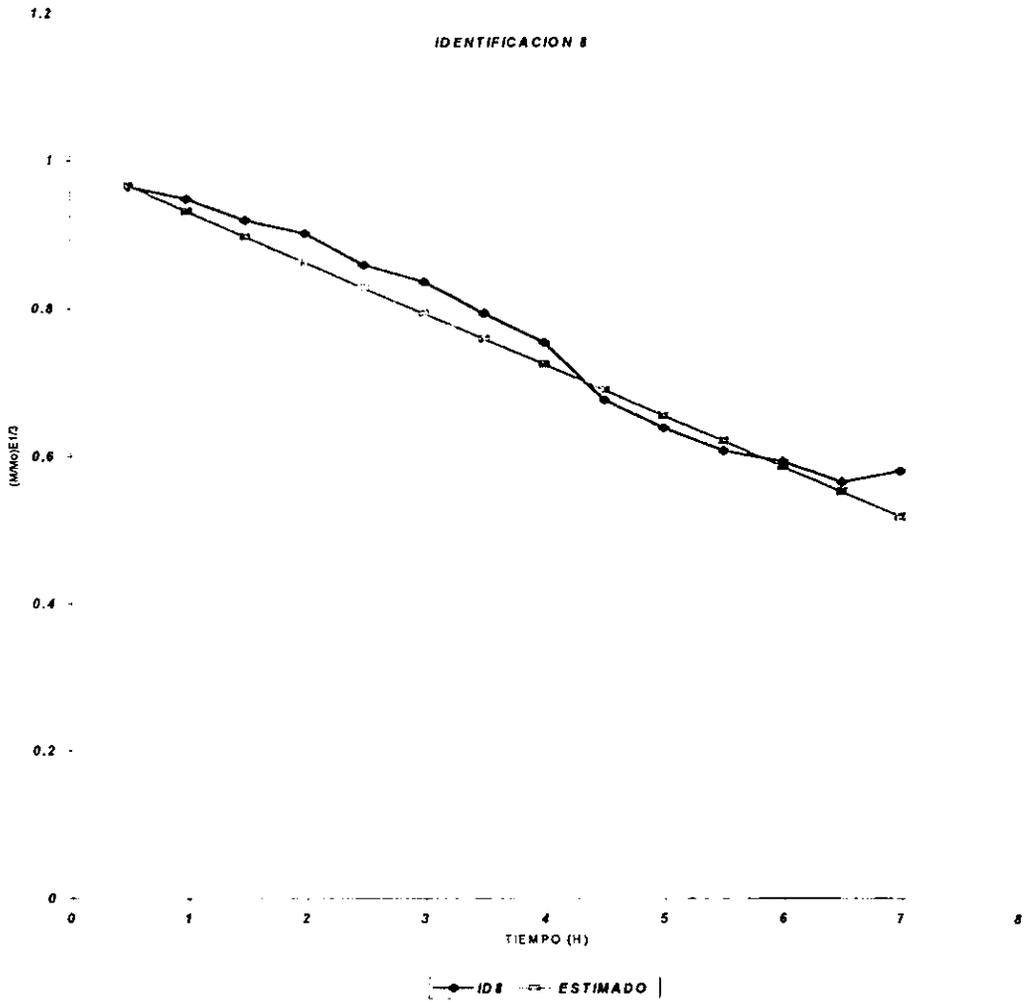


$$r^2 = 0.98534 \quad b = 1.025025 \quad Kd = 0.051329$$

Gráfica No. 15 Datos obtenidos contra los estimados con el modelo de Langenbucher

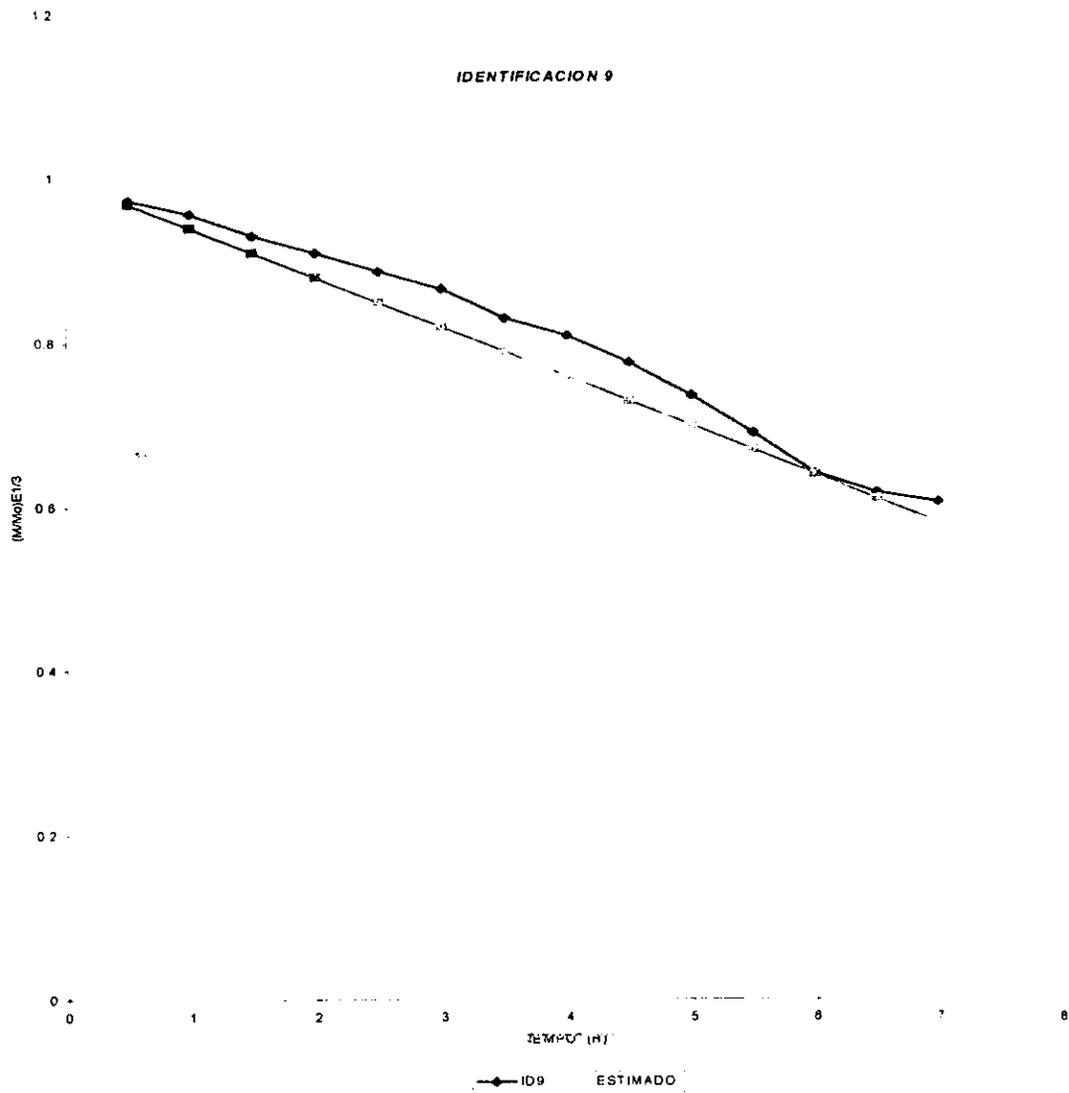


Gráfica No. 16 Datos obtenidos contra los estimados con el modelo de Langenbucher



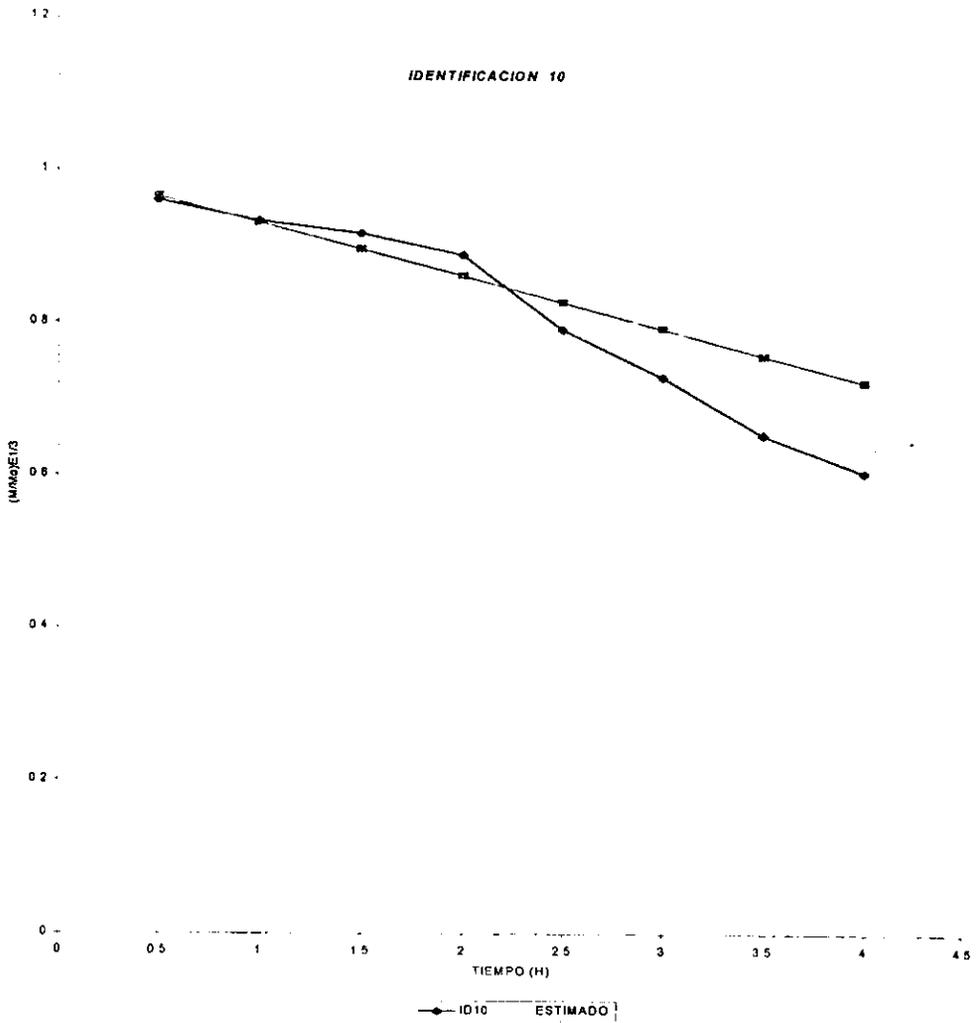
$$r^2 = 0.97423 \quad b = 1.019963 \quad Kd = 0.69560$$

Gráfica No. 17 Datos obtenidos contra los estimados con el modelo de Langenbucher

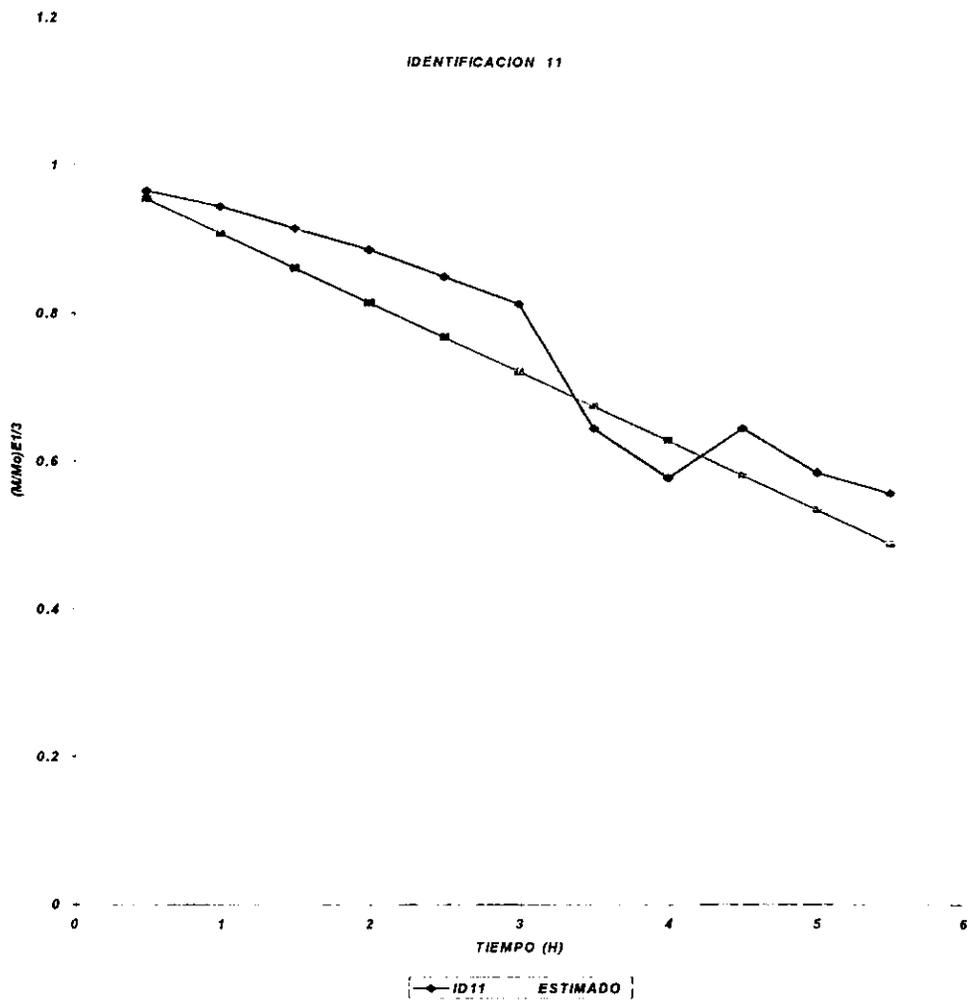


$$r^2 = 0.98391 \quad b = 1.028889 \quad Kd = 0.060407$$

Gráfica No. 18 Datos obtenidos contra los estimados con el modelo de Langenbucher



Gráfica No. 19 Datos obtenidos contra los estimados con el modelo de langenbucher

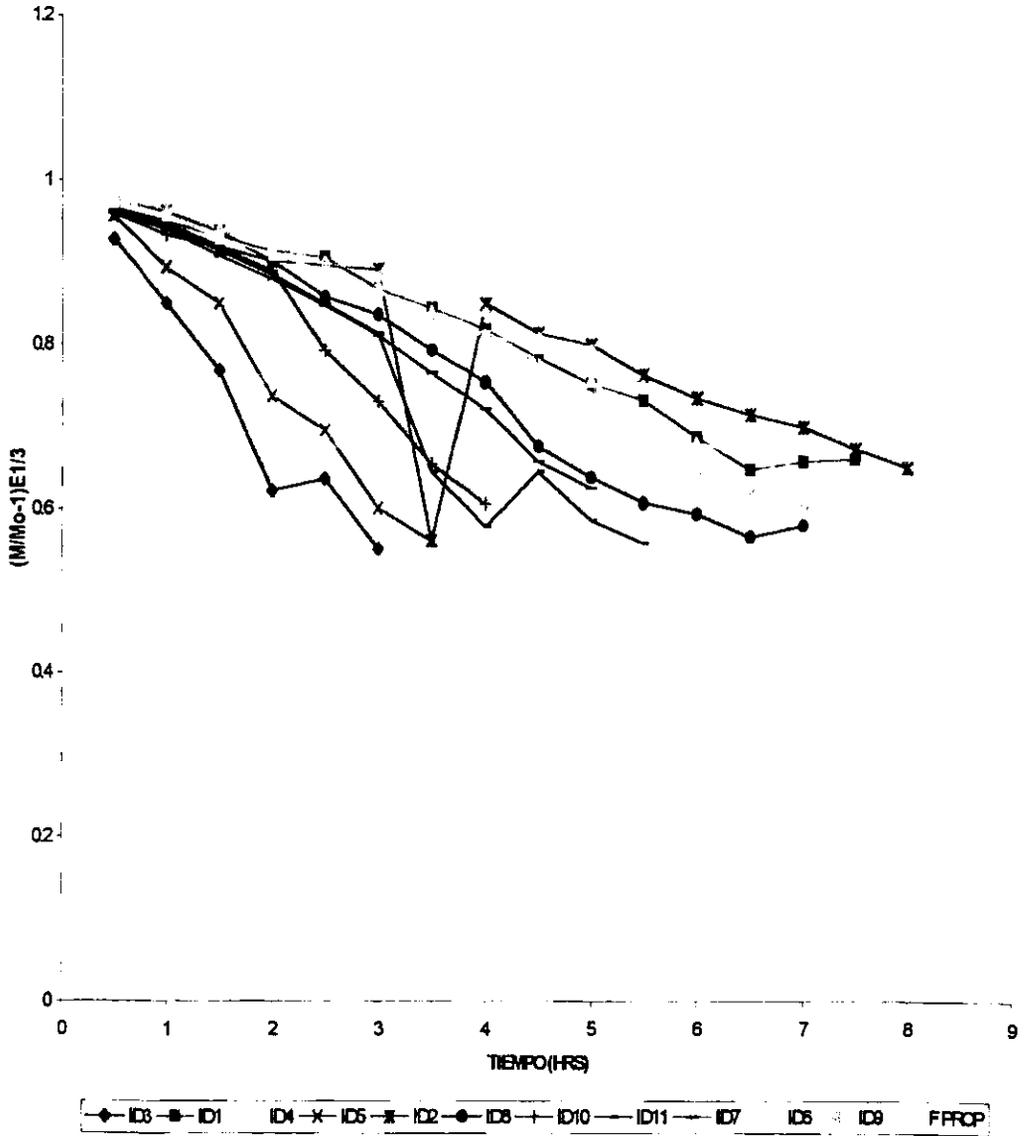


$$r^2 = 0.91876 \quad b = 1.03982 \quad K_d = 0.092502$$

Gráfica No. 20 Datos obtenidos contra los estimados con el modelo de Langenbucher

Las gráficas 10 A 20 muestran el valor obtenido contra el estimado obtenido con el modelo de Langenbucher.

AJUSTE DEL MODELO DE DISOLUCION DE LANGMUIR



Gráfica no.21 Comparación de las 11 formulaciones contra la formulación propuesta

De acuerdo a la gráfica No. 21 se observa que las formulaciones con ID 1,2 y 6, presentan un comportamiento muy similar al de la formulación propuesta, lo cual puede deberse a que el porcentaje de HPMC es muy semejante al de esta última (para 1,2 y 6 es de 60% y para la fórmula propuesta es de 55%) y aunque la disolución de la ID2 e ID6, es un poco menor que la de la fórmula propuesta, esto se debe a la cantidad de lubricante que tienen y se observa que a mayor cantidad de lubricante y mayor cantidad de HPMC el porcentaje disuelto disminuye.

Para las demás formulaciones (ID3-5 e ID 7-11) se observa que al tener un porcentaje menor de 55% de HPMC aun teniendo el lubricante en el nivel más alto (5%), la cantidad disuelta aumenta lo cual no es bueno para los fines que se perseguían en este trabajo.

LOTE DE COMPROBACIÓN

Reología del lote de comprobación:

Velocidad de flujo: 2.33

Angulo de reposo: 33.14

Densidad aparente: 0.44

Densidad compactada: 0.55

Índice de compactación: 20

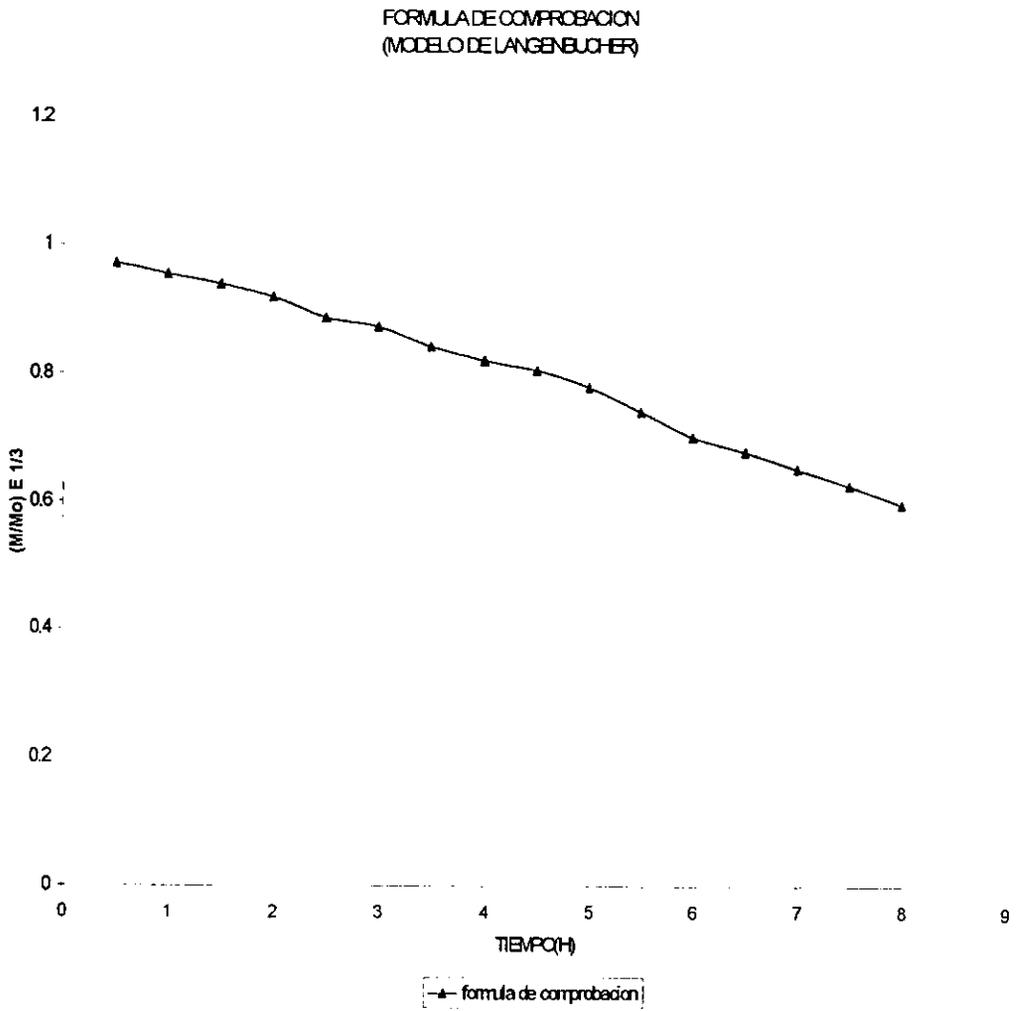
Índice de Hausner: 1.10

Disolución:

Tiempo	% disuelto	$(M/M_0)^{1/3}$
0.5	8.11	0.9722
1.0	12.98	0.9547
1.5	17.24	0.9388
2.0	22.27	0.9194
2.5	30.15	0.8872
3.0	33.41	0.8732
3.5	40.18	0.8425
4.0	44.71	0.8208
4.5	47.66	0.8058
5.0	52.72	0.7790
5.5	59.24	0.7414
6.0	65.47	0.7015
6.5	68.81	0.6781
7.0	72.28	0.6520
7.5	75.51	0.6256
8.0	78.79	0.5963

$k_d = 0.051$

$r^2 = 0.9921$



Gráfica No. 22 Correspondiente al lote de comprobación para la formulación encontrada

Los resultados anteriores tanto de reología como de disolución del lote de comprobación nos indican que efectivamente la fórmula propuesta es la adecuada para obtener los porcentajes de disolución requeridos y que además el modelo de Langenbucher sigue explicando el comportamiento de dicha formulación.

Con los resultados obtenidos se observa la gran importancia y utilidad que brinda el modelo de mezclas simplex con restricciones ya que gracias a este en el presente trabajo se logró obtener una formulación para tabletas de diclofenaco de liberación controlada que cumple con los porcentajes de disolución requeridos por una regulación oficial para medicamentos y se evaluó el modelo de disolución al que corresponde la formulación encontrada.

Otro de las cosas obtenidas con esta metodología es el establecimiento de rangos o especificaciones para la fabricación del producto por ejemplo en este trabajo se logró encontrar los rangos reológicos bajo los cuales la formulación podrá ser fabricada y no se tendrán problemas ni en producción (compresión) ni en control de calidad durante la prueba de disolución ya que esta última se encontrara dentro de los límites establecidos.

Con la realización de este trabajo se encontró que el modelo al que se ajusta la formulación encontrada es al de Langenbucher cuya ecuación es la que corresponde al modelo de disolución intrínseca, lo cual significa que probablemente se pueda evaluar dicha constante preparando tabletas de liberación prolongada del fármaco en lugar de intentarlo con tabletas de fármaco puro que son más difíciles de fabricar.

11. CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en la reología y los perfiles de disolución se obtuvo la información necesaria para proceder a la optimización de la fórmula para diclofenaco sódico tabletas de liberación controlada, también se encontraron los rangos de reología sobre los cuales la formulación no presentara problemas durante su fabricación los cuales son:

Velocidad de flujo: 2 g/min - 3 g/min.

Angulo de reposo: 30-35°.

Densidad aparente: 0.425 g/ml - 0.525 g/ml.

Densidad compactada: 0.54 g/ml - 0.64 g/ml.

Indice de compactación: 18 - 20.

Indice de Hausner: 0.95 - 1.15.

Con los rangos anteriores se tiene la posibilidad de predecir si la formulación fabricada tendrá o no las características físicas deseadas y adicionalmente cumplirá con los porcentajes de disolución requeridos.

Los resultados también nos indican que la disolución se retarda más cuando la cantidad de HPMC está en un nivel alto (55-60%) y la cantidad de lubricante está a la mitad del nivel alto (2.5%); porcentajes de lubricante por arriba o por abajo de 2.5% no tienen efecto alguno con la HPMC cuando esta se encuentra por abajo del 55%.

Con la formulación obtenida se evaluó el modelo de disolución que sigue el diclofenaco sódico cuando tiene como matriz de retardo a la hidroxipropilmetilcelulosa, siendo para este caso el modelo de Langenbucher el que mejor se ajusta a los resultados de esta formulación. Este modelo explicó el comportamiento de las 11 formulaciones, propuestas por el simplex y se obtuvo un rango semiintercuartílico (0.087), el cual nos indica que se pueden hacer modificaciones al proceso o a la formulación siempre y cuando el valor de la KD se encuentre entre 0.051 - 0.138.

El modelo de Langenbucher también indicó que posiblemente se pueda evaluar la disolución intrínseca (kdI reportada en la literatura 0.056, kdCl calculada 0.052) del diclofenaco con tabletas de liberación prolongada teniendo a la hidroxipropilmetilcelulosa como matriz de retardo, en lugar de utilizar tabletas del fármaco puro, las cuales siempre presentan problemas para su elaboración.

Finalmente se concluye que el uso del diseño de experimentos es útil para ahorrar tiempo dinero y esfuerzo y así en lugar de estar jugando al adivino con un factor a la vez es mejor probar varios a la vez, por otro lado la evaluación del modelo de disolución al cual se ajusta una formulación es de gran importancia ya que como en este caso gracias a que se evaluaron los modelos de Higuchi, orden cero, primer orden, difusión – relajación y Langenbucher (semejante al modelo de disolución intrínseca), siendo este ultimo al cual se ajusta la formulación propuesta, se encontró que probablemente la HPMC sirva como ayudante en la fabricación de tabletas de fármacos que hasta ahora se han tenido que preparar con el fármaco puro lo que lleva a tener una serie de dificultades y se vuelve un poco mas complicada la evaluación de la constante de disolución intrínseca. Así también encontramos que la formulación obtenida cumple con los límites de disolución requeridos a cada uno de los tiempos establecidos y además con la evaluación matemática del modelo se logró evaluar las posibles variaciones de la disolución para cuando se tengan variaciones en la formulación.

12. SUGERENCIAS

- HACER EL ESCALAMIENTO DE LA FORMULACIÓN PROPUESTA Y OBSERVAR LAS POSIBLES MODIFICACIONES QUE PUDIERAN O DEBIERAN HACERSE AL PROCESO DE FABRICACION.
- EVALUAR VARIOS LOTES (3 LOTES DE VALIDACION) DE ESCALAMIENTO POR EL MODELO DE DISOLUCIÓN DE LANGENBUCHER.
- REALIZAR ESTABILIDAD ACELERADA A LA FORMULACIÓN ENCONTRADA PARA VER QUE TANTO SE MODIFICA LA DISOLUCIÓN CON EL TIEMPO.
- ESTABLECER PARAMETROS PARA QUE A PARTIR DE TABLETAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA TENIENDO COMO MATRIZ A LA HPMC SE TENGA LA POSIBILIDAD DE OBTENER LA CONSTANTE DE DISOLUCIÓN INTRINSECA.

13. ANEXOS

13.1 ANEXO 1

METODOLOGIA PARA LA DISOLUCIÓN Y PRUEBAS REOLOGICAS

Para evaluar la reología se midió la densidad aparente y posteriormente la compactada, para realizar estas mediciones se utilizó una probeta de 50 ml, se pesó la cantidad de granulado que se tenía en esos 50 ml y para evaluar la densidad compactada se agita la probeta mecánicamente durante un minuto.

Los índices de Compactación y de Hausner fueron calculados a partir de los datos de la densidad.

Definiciones :

Índice de compactación: Aptitud de un polvo para modificar su densidad por el efecto de compactación.

Índice de Hausner: Indica el grado de fluidez de un polvo, entre más compresible sea el material menor fluidez tendrá.

Interpretación de los índices de compactación y Hausner

Índice de compactación	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-22	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
Mayor de 40	No fluye

Índice de Hausner	Flujo
Menor de 1.25	Excelente
1.25 -1.5	Buen flujo
Mayor de 1.5	Flujo pobre

El ángulo de reposo fue determinado pasando los gránulos no lubricados a través de un embudo, en este paso también se evaluó la velocidad de flujo (contando con un cronómetro el tiempo que tardaba en vaciarse el embudo y pesando la masa de granulado que contenía este). También se midieron la altura y el diámetro del cono formado para calcular el ángulo de reposo por medio de la siguiente fórmula $\theta = 2h / d$

Donde

θ = ángulo de reposo.

h = altura del cono formado.

d = diámetro del cono formado.

Los perfiles de disolución se realizaron 1 hora en fluido gástrico y pasado ese tiempo se cambio a fluido intestinal ya en este medio se tomaron muestras a cada 30 minutos durante 8 hrs (reponiendo el medio de disolución tomado a cada tiempo de muestreo) El volumen del medio de disolución fue de 600ml tanto de fluido gástrico como de fluido intestinal, el aparato fue el No. 1 (canastillas), la velocidad de agitación fue de 50 rpm (el método que se siguió es el que establece la Norma IMSS)

Este procedimiento se siguió para cada una de las formulaciones.

13.2. ANEXO II

INDICE DE TABLAS

TABLA 1.

FORMULACIONES REALIZADAS PARA UN MODELO CUBICO ESPECIAL P.25

TABLA 2.

RESULTADOS OBTENIDOS DE LA REOLOGIA DE LAS 11 FORMULACIONES REALIZADAS P.28

TABLA 3.

RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN REALIZADOS A LAS 11 FORMULACIONES EN FLUIDO INTESTINAL P. 29

TABLA 4.

EVALUACION DEL MODELO DE DISOLUCIÓN AL CUAL SE AJUSTA LA FORMULACION DE DICLOFENACO DE LIBERACION CONTROLADA USANDO COMO MATRIZ DE RETARDO A LA HIDROXIPROPILMETILCELULOSA P. 40

TABLA 5.

RESULTADOS DE LA REGRESION LINEAL Y NO LINEAL DE LOS DATOS DE DISOLUCIÓN DE LA FORMULACION PROPUESTA, OBTENIDOS DE LOS MODELOS ANALIZADOS P.41

TABLA 6.

COMPARACION DE LOS VALORES DE "F" P.42

TABLA 7.

EVALUACION DEL MODELO DE DISOLUCIÓN DE LANGENBUCHER PARA LAS 11 FORMULACIONES REALIZADAS PARA EXPLICAR EL COMPORTAMIENTO DE LA DISOLUCIÓN RESPECTO A POSIBLES VARIACIONES EN LOS COMPONENTES P. 44

13.3 ANEXO III

INDICE DE GRAFICAS

GRAFICA 1.

PERFILES DE DISOLUCIÓN ORDEN CERO, P. 30

GRAFICAS 2 Y 3.

VELOCIDAD DE FLUJO Y ANGULO DE REPOSO PARA SUPERFICIE DE RESPUESTA, P.32

GRAFICAS 4 Y 5.

DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA PARA SUPERFICIE DE RESPUESTA, P. 34

GRAFICA 6.

INDICE DE HAUSNER PARA SUPERFICIE DE RESPUESTAS, P. 36

GRAFICA 7.

INDICE DE CARR PARA SUPERFICIE DE RESPUESTAS, P. 37

GRAFICA 8.

CONSTANTE DE DISOLUCIÓN PARA SUPERFICIE DE RESPUESTAS , P.38

GRAFICA 9.

MODELO DE LANGENBUCHER PARA LA FORMULACION PROPUESTA, P. 43

GRAFICA S 10-20

INDIVIDUALES IDEN 1-IDEN 11 COMPARATIVOS ENTRE OBTENIDO Y ESTIMADO, P. 45-55

GRAFICA 21

AJUSTE DEL MODELO DE DISOLUCIÓN DE LANGENBUCHER, P.56

GRAFICA 22

LOTE DE COMPROBACION PARA LA FORMULACIÓN ENCONTRADA, P.59

14. BIBLIOGRAFIA

1. JOHN A. CORNELL " EXPERIMENTS WITH MIXTURES DESIGNS, AND THE ANALYSIS OF MIXTURE DATA", 2TH EDITION, JOHN WILEY AND SONS INC. (1990), PP. 3-5 , 16-19.
2. G.A. LEWIS AND M. CHARIOT, "NON CLASSICAL EXPERIMENTAL DESINGS IN PHARMACEUTICAL FORMULATION", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, 17 (12), 1551-1570, 1991.
3. STEFAN H. STEINER AND MICHAEL HEMACHT, "MAKEN MIXTURES ROBUST TO NOISE AND MIXIN MEASUREMENT ERRORS", JOURNAL OF QUALITY TECHNOLOGY, 29 (4), 441-450,1997.
4. TECHNOMETRICS
5. WENDELL F. SMITH, JR. AND TODAA BEVERLY, " GENERATING LINER AND QUADRATIC COX MIXTURE MODELS" JOURNAL OF QUALITY TECHNOLOGY, 29 (2) ,211-219,1997.
6. DENNIS K.J. LIN Y WANZHUTU, " DUAL RESPONSE SURFACE OPTIMIZATION", JOURNAL OF QUALITY TECHNOLOGY, 27 (1) 34-39,1995
7. BARCY P. MAYS, STEPHEN M. EASTER " OPTIMAL RESPONSE SURFACE DESINGS IN THE PRESENCE OF DISPERSION EFFECTS",JOURNAL OF QUALITY TECHNOLOGY, 29 (1) 59-70 , 1997.
8. T. SCHOFIELD, J.F.. BAULTZ, C.M.LEI, L. OPPENHEIMER, AND P.K. SHROMANI, " KEY VARIABLES IN DOSAGE FORM DESING", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY 17 (7), 959-974, 1991.
9. KHAWLA A. ABU-IZZA, LUCILA GARCIA-CONTRERAS AND D.ROBERT LU,"PREPARATION AND EVALUATION OF SUSTAINED RELEASE AZT-LOADED MICROSPHERE, OPTIMIZATION OF THE RELEASE CHARACTERISTICS USIN SURFACE METHODOLOGY", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES , 85 (2), 144-149, 1996.
10. DALE E. WUROTAR AND PALMER W. TAYLOR " DISOLUTION RATES", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES , 54, 169-175,1965.
11. SUDIP, K. "SIMULATION OF PHISIOLOGICAL pH-TIME PROFILE IN " IN VITRO" DISSOLUTION STUDY: RELATIONSHIP BETWEEN DISSOLUTION RATE AND BIOAVAILABILITY OF CONTOLLED RELEASE DOSAGE FORM", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY , 14, 537-544, 1988
12. FORNI M.A. VANDELLI AND M. BURGHI " A THEORETICAL MODEL FOR THE CALCULATION OF THE DRUG DISTRIBUTION PROFILE IN MATRICES OF DIFFERENT SHAPE TO ACHIEVE THE DESIDERED DRUG RELEASE KINETICS , DRUG DEVELOPEMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, 22 (11), 1083-1087,1996.
13. CARTER J.E , ROBINSON D.R. "REPORT OF THE WORSHOP ON IN VITRO AND IN VIVO TESTING AND CORRELATION FOR ORAL CONTROLLED MODIFIED RELEASE DOSAGE FORMS", JOURNAL PHARMACEUTICALS SCIENCES, 79, 849-854, 1990.
14. ROBINSON AND S.P. ERIKSEN, "TEORETICAL FORMULATION OF SUSTAINED RELEASE DOSAGE FORM", JOURNAL PHARMACEUTICAL SCIENCES, 75,1254-1263,1966.

15. SNAH A.C. BRITTEN N.G., "GEL-MATRIZ SYSTEMAS EXHIBITING BIMODAL CONTROLLED RELEASE FOR DRUG DELIVERY", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, 9, 169-175, 1989.
16. RANGA RAO K.W., "CELLULOSE MATRICES FOR ZERO ORDEN RELEASE OF SOLUBLE DRUGS", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, 14, 2299-2320, 1988.
17. " IN VITRO AND IN VIVO STUDIES OF THE DICLOFENAC SODIUM CONTROLLED RELEASE MATRIX TABLETS., JOURNAL PHARMACEUTICAL AND PHARMACOLOGY, 47, 360-364, 1995.
18. NORMA E, COOK, CAROLINE CHEN, " A CONTRIBUTION TO A METHEMATICAL THEORY FOR POLYMER- BASED CONTROLLED RELEASE DEVICES", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, 115, 17-27, 1995
19. T. HIGUCHI, " MECHANISM OF SUSTAINED- ACTION MEDICATION", JOURNAL PHARMACEUTICAL SCIENCES, 52, 1145-1149, 1963.
20. YILMAZ CAPAN " INFLUENCE OF TECHNOLOGICAL FACTORS ON FORMULATION OF SUSTAINED RELEASE TABLETS", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, 15, 927-956, 1989.
21. LACHMAN L, " THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY", THIRTH ED., LEA& FEBIGER , U.S.A. 430-444, 1986.
22. BIDAI D. VERJNAUD J.M., " KINETICS OF IN VITRO RELEASE OF SODIUM SALICYLATE DISPERSED IN GELUCIRE", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTIC, 58, 215-220, 1990.
23. VIGOREUX V., AND GHALY E.S., "FICKNIAN AND RELAXATIONAL CONTRIBUTION QUANTIFICATION OF DRUG RELEASE IN A SWELLABLE HIDROPHILLIC POLYMER MATRIX", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, 20 (16), 2519-2526, 1994.
24. JAMES L. FORD, KAREN MITCHELL "MATHEMATICAL MODELLING OF DRUG RELEASE FROM HIDROXYPROPILMETHYLCELLULOSE MATRICES; EFFECT OF TEMPERATURA", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, 71, 95-104, 1991.
25. SARAT C. CHATTURA AND SUDIP K.DAJ., " EFFECT OF THE FORMULATION VARIABLES ON DISSOLUTIN PROFILE OF DICLOFENAC SODIUM FROM ETHYL AND HIDROXIPROPYLMETHYLCELLULOSA TABLETS", DRUG DEVELOPENTE AND INDUSTRIAL PHARMACY, 22 (7) 555-559, 1996,