



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**ESTUDIO DE LA FACTIBILIDAD PARA LA
APLICACIÓN DE ALGINATOS EN LA
ELABORACIÓN DE SISTEMAS MATRICIALES PARA
CONTROLAR LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

LILIANA CASTAÑEDA GALLARDO

ASESORES:

DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO

DESS. RODOLFO CRUZ RODRÍGUEZ



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.



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Estudio de la factibilidad para la
aplicación de alginatos en la elaboración
de sistemas matriciales para controlar la
liberación de fármacos.
que presenta la pasante: Liliana Castañeda Gallardo
con número de cuenta: 9604631-1 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 28 de Noviembre de 2003.

PRESIDENTE	<u>MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
VOCAL	<u>DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
SECRETARIO	<u>QFB. Ma. Guadalupe Rebollar Barrera</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>MFC. Cecilia Hernández Barba</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>QFI. Guadalupe Koizumi Castro</u>	

*Señor, ayúdame a decir la verdad delante de los fuertes
y a no decir mentiras para ganarme el aplauso de los débiles.*

Si me das fortuna, no me quites la razón.

Si me das éxito, no me quites la humildad.

Si me das humildad, no me quites la dignidad.

Ayúdame siempre a ver la otra cara de la medalla,

no me dejes inculpar de traición a los demás

por no pensar igual que yo.

Enséñame a querer a la gente como a ti mismo

y a no juzgarme como a los demás.

No me dejes caer en el orgullo si triunfo,

ni en la desesperación si fracaso.

Más bien recuérdame que el fracaso es

la experiencia que precede al triunfo.

Enséñame que perdonar es lo más grande del fuerte

y que la venganza es la señal del débil.

Si me quitas el éxito, déjame fuerza para triunfar del fracaso.

Si yo faltara a la gente, dame valor para disculparme

y si la gente faltara conmigo, dame valor para perdonar.

Señor, si yo me olvido de ti, no te olvides de mí.

Mahatma Gandhi

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por permitirme llegar a este momento de mi vida, por guiar a mis padres por buen camino, por estar con mi familia y mantenernos unidos siempre y por darme la oportunidad de estudiar y concluir mis estudios de Licenciatura.

A **mis padres** por guiarme, por enseñarme a enfrentar la vida, por impulsarme para seguir siempre adelante y alcanzar mis metas. Por tener fe en mí y porque éste logro es suyo también. Los amo con todo mi corazón.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**
y a FES Cuautitlán

Por darme mi formación académica y además la oportunidad de conocer a gente muy importante en mi vida y haber vivido momentos inolvidables.

A mis asesores (**Dra. Raquel López A y DESS. Rodolfo Cruz R**) por la confianza que depositaron en mí para realizar este proyecto, por sus palabras de apoyo y además brindarme su amistad.

A **Emmanuel Vázquez T.**

Por los momentos compartidos, por estar conmigo en las buenas y en las malas, por apoyarme y creer en mí, por amarme y por ser una persona muy especial en mi vida. Te amo flaquito.

A todos y cada uno de **mis maestros** por haber compartido su conocimiento y porque con sus enseñanzas de alguna manera nos enriquecieron como personas.

A mis **sinodales** (Profs: Maru, Guadalupe R, Cecilia B, Rodolfo C Guadalupe K) por su apoyo y consejos para hacer mejor este trabajo.

Gracias Prof. Juan José Díaz, y Beti y Olga L. por haber hecho agradable mi estancia en el LEM Farmacia.

A mis **compañeros** por haber compartido gratos momentos esta etapa de nuestras vidas y soportarme en los equipos de trabajo.

Agradezco también el apoyo brindado por I.M. BRULUART S.A. México por donar el Diclofenaco Sódico para éste trabajo.

DEDICATORIAS ♥

Con todo mi cariño para:

Mis padres: Irma Gallardo Sánchez y Juan J. Castañeda López.

Para mi hermano Joel, espero que ésta experiencia pronto la vivas tu también. Te quiere Lilitana.

Emmanuel Vázquez T.

A mis abuelos (a) q.e.p.d. y a mi abuelita Nati.

A toda mi familia.

A todos mis maestros.

A mis compañeros de la generación QFB 26 (Yesenia, Claudia M, Ruth, Chucho, Olga L, Rafa, Magali, César, Norma E, Eddy K, Adriana, Liz, Jenny) los aprecio mucho.

ÍNDICE

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL	i
INDICE DE TABLAS.....	iv
ÍNDICE DE FIGURAS.....	v
1. INTRODUCCION	2
2. OBJETIVOS	5
2.1 Objetivo General.....	5
2.2 Objetivos particulares.....	5
3. MARCO TEÓRICO	6
3.1 Terminología.....	7
3.1.1 Sistemas de liberación controlada.....	7
3.1.2 Sistemas de liberación prolongada.....	8
3.1.3 Sistemas de liberación retardada.....	8
3.1.4 Sistemas de liberación lenta.....	8
3.2 Ventajas y desventajas de los sistemas de liberación modificada.....	9
3.3 Características de un sistema de liberación.....	11
3.4 Consideraciones en el diseño de sistemas de liberación modificada.....	12
3.5 Diferentes mecanismos y sistemas de liberación controlada.....	14
3.5.1 Sistemas monolíticos o matriciales.....	15
3.5.2 Sistemas reservorio.....	18
3.5.3 Sistemas activados por el disolvente.....	23
3.5.4 Sistemas controlados químicamente.....	28
3.6 Biomateriales para sistemas de liberación.....	32
3.6.1 Obtención de alginatos.....	34

3.6.2 Aplicaciones del alginato.....	37
3.6.3 Características importantes del alginato para utilizarlos en liberación controlada	39
3.6.4 Marcas comerciales de productos de alginato de sodio.....	40
3.6.5 Biocompatibilidad del alginato.....	40
3.7 Propiedades del Diclofenaco Sódico.....	44
3.7.1 Tabletas de Liberación prolongada de Diclofenaco Sódico.....	45
4. METODOLOGIA.....	46
4.1 Metodología general	47
4.1.1 Materiales.....	48
4.1.2 Equipos.....	48
4.1.3 Métodos.....	49
4.1.3.1 Diseño Experimental.....	49
4.1.3.2 Preparación de las matrices.....	50
4.1.3.3 Pruebas evaluadas.....	51
4.1.3.4 Evaluación de la disolución de las tabletas.....	51
4.1.3.5 Caracterización por microscopía electrónica de barrido.....	51
4.1.3.6 Cinética y mecanismo de liberación.....	52
4.1.3.7 Evaluación estadística.....	52
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	53
5.1 Características físicas de las tabletas y modelización.....	54
5.2 Cinética de disolución.....	57
5.3 Mecanismo de liberación.....	63
5.4 Caracterización por microscopía.....	71

6. CONCLUSIONES.....	77
7. BIBLIOGRAFÍA.....	81
8. ANEXOS.....	84
8.1 Anexo A.....	85
8.2 Anexo B.....	86
8.3 Anexo C.....	87
8.4 Anexo D.....	88
8.5 Anexo E.....	89
8.6 Anexo F.....	90
8.7 Anexo G.....	91
8.8 Anexo H.....	92
8.9 Anexo I.....	93
8.10 Anexo J.....	94

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No.	Página
1. Sistemas de liberación modificada.	8
2. Diferentes tipos de materiales hidrogeles.	27
3. Marcas comerciales de los productos de alginato.	41
4. Marcas comerciales de los productos de alginato de FMC.	42
5. Factores de estudio: variables independientes controladas.	49
6. Diseño Experimental factorial.	49
7. Formulaciones.	50
8. Descripción de las experiencias realizadas.	50
9. Propiedades físicas de las tabletas de Diclofenaco Sódico.	54
10. Modelos lineales para las respuestas determinadas.	55
11. Parámetros cinéticos.	60
12. Variación del valor de n de acuerdo al mecanismo de transporte.	63

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura No.	Página
1. Diferentes formas de dosificación.	9
2. Transporte de un fármaco a partir de un sistema de liberación tipo matriz.	18
3. Representación de un sistema tipo reservorio.	19
4. Liberación de un principio activo a partir de un sistema de tipo reservorio.	20
5. Sistemas de liberación a partir de sistemas tipo reservorio: (a) sistemas implantables u orales (b) sistemas transdérmicos.	22
6. Dos tipos de sistemas osmóticamente controlados.	23
7. Estímulos de respuesta al hinchamiento de los hidrogeles.	26
8. Transporte de fármacos a partir: volumen-erosionante y sistemas biodegradables.	28
9. Representación esquemática de los mecanismos de bioerosión.	29
10. Mecanismos de liberación de un principio activo a partir de polímeros bioerosionables.	31
11. Tipos de bloques de alginato.	35
12. Estructura química del Diclofenaco sódico.	44
13. Perfiles de disolución de las diferentes formulaciones trabajadas a 666.67 Psi.	57
14. Perfiles de disolución de las diferentes formulaciones trabajadas a 1333.337 Psi.	58
15. Efecto del porcentaje de Protanal® sobre la liberación del Diclofenaco sódico.	59
16. Efecto de la fuerza de compresión sobre la liberación del Diclofenaco sódico.	61
17. Efecto del tipo de celulosa microcristalina sobre la liberación del Diclofenaco sódico	62
18. Efecto del porcentaje de Protanal® en el ajuste de los datos a la ecuación de Ritger-Peppas.	64
19. Efecto de la fuerza de compresión en el ajuste de los datos a la ecuación de Ritger-Peppas.	65

20. Efecto del tipo de celulosa microcristalina en el ajuste de los datos a la ecuación de Ritger-Peppas.	65
21. Efecto del porcentaje de Protanal® en el ajuste de los datos a la ecuación de Higuchi.	66
22. Efecto de la fuerza de compresión en el ajuste de los datos a la ecuación de Higuchi.	67
23. Efecto del tipo de celulosa microcristalina en el ajuste de los datos a la ecuación de Higuchi.	68
24. Fotografía de la tableta con 58.5 % de Protanal® en el medio buffer fosfatos pH 6.8 por 25 minutos.	69
25. Figura 24. Fotografía de la tableta con 58.5 % de Protanal® en el medio buffer fosfatos pH 6.8 por 3 horas 6 minutos.	70
26. Microfotografía de la superficie de la tableta con 58.5 % Protanal® (x 450).	71
27. Microfotografía de la superficie de la tableta con 29.25 % Protanal®-29.25 % Avicel® PH 200 (x 450).	72
28. Microfotografía de la superficie de la tableta con 58.5 % Avicel® PH 200 (x 450).	72
29. Microfotografía de la superficie de la tableta con 29.25 % Protanal®, 29.25 % Avicel® PH 102 (x 450).	73
30. Microfotografía de la superficie de la tableta con 58.5 % Avicel® PH 102 (x 450).	73
31. Microfotografía de la tableta (58.5 % Protanal®) hidratada por 30 minutos en buffer fosfatos pH 6.8 (x 450).	74
32. Microfotografía de la tableta (29.25 % Protanal®, 29.25 % Avicel® PH 200) hidratada por 30 minutos en buffer fosfatos pH 6.8 (x 450).	75
33. Microfotografía de la tableta (29.25 % Protanal®, 29.25 % Avicel® PH 102) hidratada por 30 minutos en buffer fosfatos pH 6.8 (x 450).	75
34. Microfotografía de la tableta (58.5 % Protanal®) hidratada por 193 minutos en buffer fosfatos pH 6.8 (x 450).	76

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad se han desarrollado muchas formas farmacéuticas que van desde tabletas, cápsulas, jarabes, inyectables, parches, etcétera hasta sistemas electrónicos tales como: las bombas de infusión para diabéticos.

Debido a ello, existen diversas maneras de clasificar dichas formas farmacéuticas, algunas de ellas se basan en la forma de preparación, otras de acuerdo a su acción terapéutica, otras según como se expandan al público; una de las clasificaciones que se basa en la naturaleza de la forma farmacéutica las divide en formas farmacéuticas sólidas (tabletas, cápsulas, etc), semi-sólidas (ungüentos) y líquidas (jarabes e inyectables entre otros).

También se pueden clasificar de acuerdo al tipo de liberación del fármaco, de aquí que se tengan formas farmacéuticas de liberación convencional y formas farmacéuticas de liberación modificada dentro de la cual se encuentran la liberación retardada y prolongada.

En cuanto a la liberación prolongada, el desarrollo de dichos medicamentos implica muchas ventajas entre las cuales destacan la disminución en la frecuencia de la administración y efectos adversos.

El termino liberación prolongada comprende el uso de un sistema que incluye no sólo la idea de descargar al fármaco en una forma más lenta, sino también denota la posibilidad de predicción y mayor reproducibilidad de la cinética de su liberación en un período específico, de tal manera que se obtengan niveles más uniformes en la sangre obteniendo como resultado las ventajas ya mencionadas.

Por otra parte, una de las tecnologías más utilizadas para desarrollar sistemas de liberación prolongada es producir un sistema matricial, el cual consiste en que el principio activo es contenido en un material cuyas propiedades permiten liberar cantidades pequeñas de fármaco en un tiempo mucho mayor que un sistema convencional.

Los materiales empleados para elaborar estas matrices, en su mayoría son polímeros debido a que por sus características los hacen apropiados para modular la liberación de los fármacos. Por ello, gran parte de la historia de la liberación prolongada ha estado íntimamente ligada a la evolución y descubrimiento de los polímeros.

En éste trabajo se investiga la aplicación del alginato de sodio (polímero natural) como una alternativa para lograr una liberación prolongada en una forma farmacéutica sencilla y práctica como son las tabletas.

El uso del alginato de sodio en el área de la formulación de medicamentos ha sido ampliamente estudiada por diversos autores B.Y, Choi, et. al., 2002; Zhimin He, 2002; Y. Murata, et. al. 2000; M.C. Gohel et. al., 1998; entre otros en microencapsulación de fármacos; y algunos otros como Kaoru K et. al., 1998; T, Sirkiä et al. 1994; Hirofumi, et.al., 1998 elaboraron tabletas por granulación húmeda o bien por otras técnicas, sin embargo pocos autores como Colin D. Melia et. al., 1995; Bodmeier, R. et. al., 2003; Han-Gon et. al., 2000; elaboraron matrices de alginato de sodio mediante compresión directa.

En el presente trabajo se plantea el desarrollo de un sistema matricial mediante la elaboración de tabletas vía compresión directa y se evalúa la factibilidad del uso de alginato de sodio (Protanal[®]) en dicha forma farmacéutica. Se proponen varias formulaciones, estudiando el efecto de la concentración de alginato de sodio, así como la fuerza de compresión sobre la liberación de un fármaco modelo como es el Diclofenaco Sódico.

2. OBJEKTIVUS

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la aplicación del alginato de sodio (Protanal®) para la formulación de sistemas de liberación modificada a través de matrices de compresión directa.

2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- ✓ Evaluar el efecto de la fuerza de compresión sobre las propiedades de la tableta y sobre la cinética de liberación del Diclofenaco sódico.
- ✓ Analizar el efecto de la variación de la concentración del alginato de sodio (Protanal®) sobre la cinética de liberación del Diclofenaco sódico.
- ✓ Determinar el mecanismo y la cinética de liberación del Diclofenaco sódico a través de la aplicación de los modelos de Higuchi, Ritger-Peppas y cinética de orden cero.
- ✓ Analizar por microscopía electrónica de barrido las características superficiales de los sistemas matriciales durante el estudio de la disolución.

**3. MARCO
ΓΕÓΡΓΙΟ**

3. MARCO TEORICO

3.1 Terminología (Doménech, 2001, Pp: 323-325)

Cuando a un organismo se le administra un medicamento incluido en una forma de dosificación convencional, esta tiene que liberar el principio activo que contiene para que, previa disolución, se absorba y aparezca en los fluidos circulantes; posteriormente, y por un proceso de distribución en el organismo, alcance su lugar de acción. La llegada del principio activo al lugar de acción puede ser insuficiente o bien este puede distribuirse a ciertos tejidos que determinan la aparición de efectos indeseables, en estos casos la optimización pasa por una modificación de las características de distribución del medicamento, la cual puede conseguirse por procedimientos tecnológicos. (Vila, 2001 , Pp: 379)

Los avances en las nuevas tecnologías han llevado al desarrollo de un gran número de sistemas de liberación de fármacos que podrían cambiar el método de medicación y aportar beneficios terapéuticos, sin embargo, se ha creado una cierta confusión en la terminología utilizada.

En general los sistemas denominados de liberación modificada, se asocian con la idea de que son sistemas de liberación lenta, retardada, prolongada, etc. A fin de tener claro cada uno de estos conceptos, se revisa a continuación la terminología adoptada para dichas formulaciones.

3.1.1 Sistemas de liberación controlada (*controlled released*).

Es la terminología adoptada por la FDA (ver tabla 1) para definir aquellos sistemas de liberación de fármacos en los que se modifica su velocidad de liberación y/o el lugar donde se liberan, de forma que con ellos se alcanzan objetivos terapéuticos que no pueden conseguirse con los sistemas convencionales. En la terminología adoptada por la Unión Europea y por la USP 23, a los sistemas de liberación controlada se les denomina *sistemas de liberación modificada (modified release)*.

Dentro de este grupo se definen dos tipos de sistemas de liberación modificada: los *sistemas de liberación prolongada (extended release)* y los *sistemas de liberación retardada (delayed release)*.

UE	FDA	USP 23
S. Liberación modificada	S. Liberación controlada	S. Liberación controlada
➤ Prolongada	➤ Prolongada	➤ Prolongada
➤ Retardada	➤ Retardada	➤ Retardada
Además:	Además:	
S. Liberación lenta.	S. Liberación lenta.	

Tabla 1. Sistemas de liberación modificada (Doménech, 2001, Pp: 324)

3.1.2 Sistemas de liberación prolongada.

Son aquellos sistemas que permiten una reducción de la frecuencia de dosificación, de por lo menos dos veces un intervalo de dosificación, es decir, un valor como mínimo del doble respecto al que presenta un sistema convencional.

3.1.3 Sistemas de liberación retardada.

Son aquellos sistemas que no liberan el fármaco inmediatamente después de su administración es decir presentan un significativo periodo de latencia; (un ejemplo de este sistema son los comprimidos recubiertos a fin de que el fármaco no se libere en el estómago).

3.1.4 Sistemas de liberación lenta.

Son aquellos sistemas que liberan al fármaco más lentamente que un sistema convencional, pero cuya velocidad de liberación no es lo suficientemente lenta como para permitir reducir la frecuencia de la administración.

Son formulaciones que se diseñan con la finalidad de prevenir o minimizar los efectos secundarios indeseables que puedan presentarse utilizando los sistemas convencionales, de forma que permiten disminuir el valor de la concentración plasmática máxima. En la figura 1 se muestran las diferentes formas de dosificación de un fármaco.

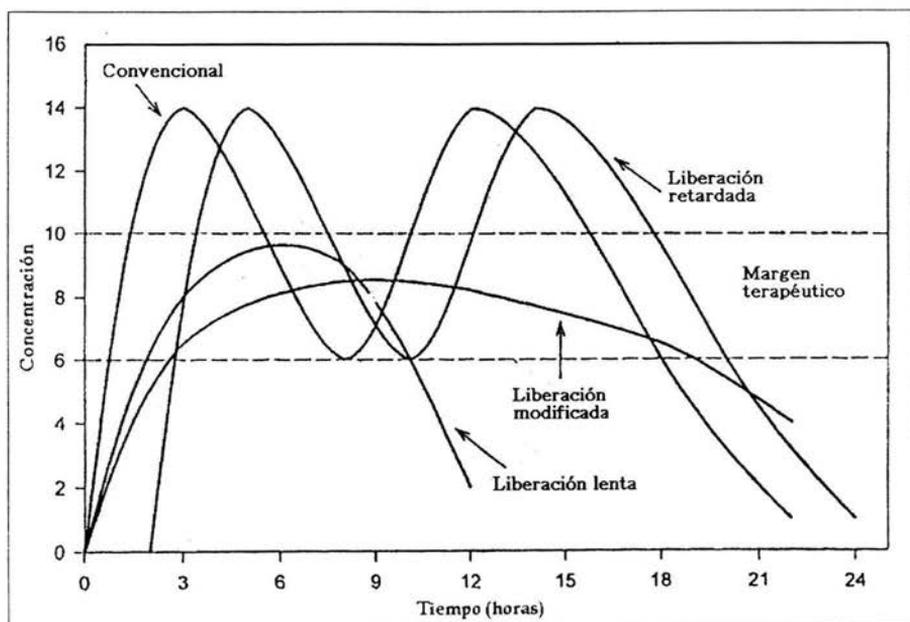


Figura 1. Diferentes formas de dosificación.

(Doménech, 2001, Pp: 325)

3.2 Ventajas y Desventajas de los sistemas de liberación modificada (Doménech, 2001, Pp: 319-323)

Antes de señalar las ventajas que implica el empleo de este tipo de sistemas de liberación, conviene indicar que no todos los fármacos son susceptibles de ser formulados de esta manera, ya que deben reunir una serie de requisitos fisicoquímicos, farmacocinéticos y biofarmacéuticos que se exponen más adelante.

Diversos fármacos pueden ser formulados en este tipo de sistemas, siendo, en general, fármacos con propiedades diuréticas, con actividad sobre el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y respiratorio, mientras que son mínimos los agentes antimicrobianos presentes en este tipo de formulaciones.

Dado que los sistemas de liberación modificada presentan casi siempre un mayor costo que los sistemas convencionales, su diseño y posterior comercialización está justificado siempre que se presenten una serie de ventajas clínicas o prácticas tales como:

1. Reducción de la frecuencia de la administración a lo largo del tratamiento (reducción de la posología).
2. Disminución de la fluctuación de los niveles plasmáticos, con el consiguiente aumento de la eficacia y seguridad del tratamiento.
3. Mejor cumplimiento de régimen de dosificación por parte del paciente.
4. Incremento de los intervalos de dosificación.
5. Efecto terapéutico más uniforme.
6. Reducción de la irritación del tracto gastrointestinal y de otros efectos secundarios indeseables relacionados con dosis elevadas.

Los sistemas de liberación modificada no están exentos de inconvenientes, que hay que tener en cuenta, y que a través de la tecnología farmacéutica, es preciso evitar dado que la mayoría de ellos están relacionados con un diseño inapropiado de la forma de dosificación. Los principales inconvenientes que presentan las formas de liberación modificadas son los siguientes:

- a) Costo elevado.
- b) Correlaciones *in vitro*/ *in vivo* impredecibles

- c) Efecto de *dose dumping* o efecto *burst*¹, por causa de una liberación rápida de fármaco.
- d) Dificultad de ajuste de la dosificación.
- e) Incremento del efecto de primer paso y de baja biodisponibilidad.
- f) Para las formas de administración oral, existe el inconveniente adicional de que la liberación del fármaco esta influenciada por los tiempos de tránsito gastrointestinal.
- g) Riesgo de acumulación.
- h) Falta de reproducibilidad.
- i) Pérdida de eficacia por ausencia de toma de una dosis (incumplimiento del paciente).
- j) Posible desarrollo de tolerancia cuando un medicamento se administra en forma continua durante un largo período de tiempo.

3.3 Características de un sistema de liberación (D. Roman, 1990. Pp. 121-133).

Dentro de las características que debe tener un sistema de liberación prolongada son:

- Ser capaz de controlar la cinética de liberación, de tal forma que pueda adaptarse a la farmacocinética de diversos fármacos (flexible).
- Ser aplicable a una gran variedad de ingredientes activos, independientemente de sus propiedades fisicoquímicas (flexible).
- Ser capaz de controlar en forma reproducible una velocidad constante de liberación del fármaco.
- No ser demasiado sensible a variables fisiológicas tales como: motilidad, vaciado gástrico, pH, volumen de fluido, contenido intestinal, concentración y presencia de enzimas, estado de ayuno, tipo de alimentación presente, posición física, nivel de actividad del paciente, variabilidad individual, estado del padecimiento entre otros.

¹ Es un fenómeno en donde una cantidad relativamente grande de fármaco en una formulación de liberación controlada es rápidamente liberada, introduciendo cantidades potencialmente tóxicas a la circulación general. El efecto burst reduce el tiempo de vida media del dispositivo. (Robinson, 1987, Pp:258)

- Estar fundamentado en principios fisicoquímicos.
- Ser capaz de conseguir el mayor nivel de dispersión del fármaco en el sitio de absorción.
- Mantener o incrementar la estabilidad del fármaco.
- La cantidad de excipiente que controla la liberación no debe agregar demasiado tamaño al producto.

3.4 Consideraciones en el diseño de sistemas de liberación modificada (Doménech, 2001, Pp: 325-327)

El desarrollo de una nueva forma de dosificación de liberación modificada debe fundamentarse en una base farmacoterapéutica racional y no en una mera estrategia comercial. El fármaco candidato que se ha de formular en un sistema de liberación modificada debe cumplir una serie de requisitos fisicoquímicos, farmacocinéticos y biofarmacéuticos.

a) Requisitos fisicoquímicos.

Para los sistemas de liberación modificada de administración oral, el valor del pH existente a lo largo del tracto gastrointestinal no debería influir en su velocidad de liberación o, en todo caso, tener una influencia despreciable.

Debe también verificarse la solubilidad del fármaco, en este ámbito de valores de pH. debe ser superior a 0.1 mcg/ml para valores de pH de 1- 8; valores de solubilidad inferiores a 0.1 mcg/ml darán lugar a biodisponibilidades bajas y con gran variabilidad; para valores de solubilidad inferiores a 0.01 mcg/ml, la absorción y la biodisponibilidad estarán limitadas por esta escasa solubilidad. El fármaco deberá tener un coeficiente de reparto apropiado entre los fluidos en que se disuelve a lo largo del tracto gastrointestinal y los lípidos de las membranas constituyentes del mismo.

b) Requisitos farmacocinéticos.

El fármaco debe presentar un comportamiento farmacocinético lineal; es decir, el aclaramiento plasmático debe ser independiente de la dosis. Para fármacos con actividad farmacológica intrínseca baja, el volumen de distribución no debe ser demasiado elevado, ya que cuanto mayor es el valor de este parámetro, mayores dosis de fármaco deben incorporarse a la formulación para alcanzar las concentraciones terapéuticas. El fármaco debe poseer un tiempo de vida media no superior a las 12 horas para que tenga sentido diseñar un sistema de liberación modificada. Si posee un tiempo de vida media muy corta (< 1 hora) se presenta el inconveniente de que para producir niveles plasmáticos eficaces se requerirán dosis muy elevadas a fin de poder administrar el fármaco a intervalos posológicos aceptables. Los fármacos con valores de tiempo de vida media comprendidos entre 1 – 8 horas, serán los candidatos ideales para ser formulados en sistemas de liberación modificada.

c) Requisitos biofarmacéuticos

Se debe determinar que existe una buena absorción del fármaco a lo largo del tracto intestinal, incluyendo, especialmente, el colon.

La absorción debe realizarse mediante difusión pasiva. La biodisponibilidad del fármaco en el sistema de liberación modificada deberá ser completa (cercana al 100%).

Valores de biodisponibilidad inferiores al 75 % o con una gran variabilidad descalifican al fármaco como candidato a ser formulado en estos sistemas. Además, la influencia que pueda ejercer la dieta normal en la absorción del fármaco debe ser pequeña y reproducible.

En cuanto a la constante de velocidad de absorción (k_a), ésta debe ser elevada, al menos de un orden de magnitud superior a la constante de velocidad que rige el proceso de liberación cuando el fármaco se administra en forma de solución, a fin de asegurarse que es el proceso de liberación y no la absorción el factor que está condicionando o controlando los niveles plasmáticos.

De acuerdo con lo expuesto, se resumen a continuación las principales características que descartan a un fármaco para ser formulado en un sistema de liberación modificada.

1. Un tiempo de vida media muy corto o muy largo.
2. Un índice terapéutico estrecho, que implica un mayor riesgo si se produce una liberación masiva no deseada del fármaco (*dose dumping*).
3. Actividad farmacológica intrínseca baja, que obligaría a utilizar dosis excesivamente elevadas de fármaco, lo que tecnológicamente haría no viable la formulación.
4. Absorción pobre del fármaco en el tracto intestinal, especialmente a nivel de colon.
5. Absorción del fármaco mediante un proceso activo, localizado en una zona concreta del tracto gastrointestinal.
6. Escasa solubilidad del fármaco o una velocidad de disolución muy lenta, que conllevarían problemas de absorción.
7. Fármacos que poseen un efecto de primer paso importante.

3.5 Diferentes mecanismos y sistemas de liberación controlada (Vila, 2001, Pp: 383-394; Brannon, 1997)

La puesta a punto de un sistema de liberación controlada precisa, más que en cualquier otra forma de dosificación, un profundo conocimiento de los diferentes mecanismos implicados en la liberación de un principio activo a partir de una forma de dosificación.

El proceso que interviene con mayor frecuencia en estas formas de dosificación es la difusión, pero, puesto que los mecanismos capaces de controlarla son múltiples, es conveniente establecer la siguiente clasificación.

- a) Sistemas monolíticos o matriciales
- b) Sistemas reservorio
- c) Sistemas activados por el disolvente
- d) Sistemas controlados químicamente

3.5.1 Sistemas monolíticos o matriciales

Son aquellos en los que el principio activo está uniformemente distribuido en el seno de un polímero, ya sea en forma de solución o de suspensión. Según la estructura de la matriz polimérica, se pueden distinguir dos tipos de sistemas: homogéneos y heterogéneos.

1. Sistemas homogéneos

Son sistemas matriciales no porosos formados por una fase continua en la que difunde el soluto, el cual debe ser soluble. Esencialmente, estos sistemas están constituidos por matrices de carácter hidrófobo o hidrogel². El tratamiento matemático de la cinética de liberación del principio activo a partir de estos sistemas es complejo, pero es posible obtener expresiones sencillas que se cumplen hasta que se ha liberado aproximadamente un 60% de principio activo:

$$Q_t = 2 \cdot S \cdot C_0 \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi}}$$

Donde:

Q_t = Cantidad de fármaco liberado en un tiempo t

t = Tiempo

S = Superficie del sistema

C_0 = Concentración inicial de fármaco

D = Coeficiente de difusión en el medio considerado

Una representación de la raíz cuadrada del tiempo frente a la cantidad de principio activo liberado, da lugar a una línea recta, siempre que los restantes factores permanezcan constantes.

² Un hidrogel es una red tridimensional de cadenas de polímeros hidrofílicos que están unidos a través de enlaces químicos o físicos. Debido a la naturaleza hidrofílica de las cadenas de polímero, los hidrogeles absorben agua y se hinchan en presencia de abundante agua, manteniendo su estructura tridimensional. Por definición, el agua constituye por lo menos el 10% del total del peso (o volumen) de un hidrogel. (Kinam. Superporous hidrogeles).

Si el principio activo se encuentra en la matriz polimérica en forma de suspensión, la cinética de liberación puede expresarse mediante la siguiente ecuación:

$$Qt = S \sqrt{2 \cdot D \cdot Co \cdot C_m^S \cdot t}$$

Donde:

C_m^S = es el coeficiente de solubilidad en la membrana

2. Sistemas heterogéneos

Son sistemas matriciales porosos en los que el proceso de liberación depende del coeficiente de difusión de la solución formada en el interior de los poros, de la porosidad de la matriz polimérica y de la tortuosidad³ de los poros.

Si el medicamento se encuentra incorporado en cantidades pequeñas y es soluble en el medio que penetra en el sistema, entonces su liberación puede ser expresada por la siguiente ecuación:

$$Qt = 2 \cdot Co \sqrt{\frac{Da \cdot \varepsilon \cdot t}{\tau \cdot \pi}}$$

Donde:

Da = Coeficiente de difusión

ε = Porosidad

τ = Tortuosidad de los poros.

Para obtener una liberación completa del fármaco, el valor de la porosidad ha de ser mayor de 0.25, para asegurar que el medio de disolución alcanza a todas las partículas del principio activo después de penetrar en la matriz.

³ El parámetro "tortuosidad" es la fracción de la matriz que se encuentra en forma de poros o canales a través de los que puede penetrar el disolvente y representa la totalidad de la matriz después de haberse liberado el principio activo, por lo que será igual a la porosidad inicial más la porosidad resultante de la liberación del fármaco al medio de disolución. (Vila, 2001, Pp: 385).

Cuando el medicamento se encuentra en la matriz polimérica a una concentración superior al coeficiente de solubilidad, la cinética de liberación viene expresada por la siguiente ecuación:

$$Q_t = S \sqrt{\frac{D_a \cdot \varepsilon}{\tau} C_a^S (2C_0 - \varepsilon C_a^S) \cdot t}$$

Para propósitos del tratamiento de datos, las anteriores ecuaciones se pueden reducir a la siguiente:

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

donde k es una constante, la cual al graficar cantidad de fármaco versus raíz cuadrada el tiempo, resultará una línea recta, si la liberación del fármaco a partir de la matriz es difusión controlada.

En cuanto a los factores que influyen en el proceso de liberación son:

- La relación fármaco- excipiente.
- La porosidad del sistema.
- La superficie del sistema.
- La solubilidad del fármaco.

En la Figura 2 se muestra un sistema matricial en el cual un polímero y un principio activo son mezclados en forma homogénea. La difusión ocurre cuando el fármaco pasa a través de la matriz del polímero al ambiente externo.

En este tipo de sistemas, como la liberación continua, la velocidad normal disminuye debido a que el principio activo tiene que recorrer una distancia progresivamente más grande y en consecuencia requiere un tiempo mayor para liberarse. (Brannon, 1997).

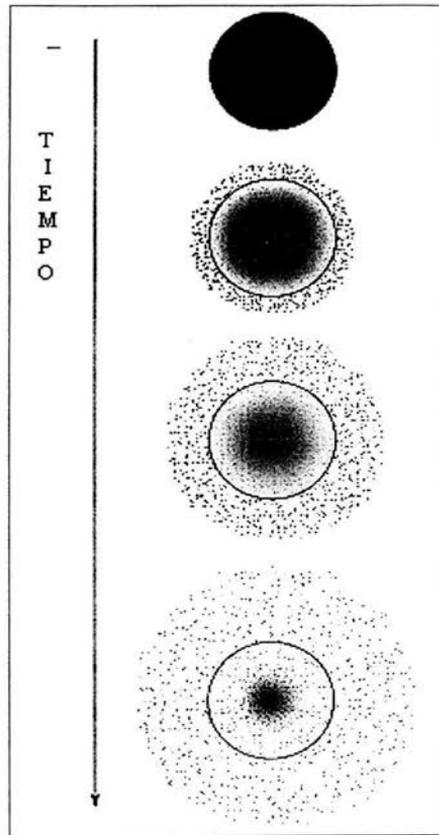


Figura 2. Transporte de un fármaco a partir de un sistema de liberación tipo matriz.

(<http://www.devicelink.com/mpb/index.html>)

3.5.2 Sistemas reservorio

Como su nombre lo indica, están caracterizados por un núcleo de principio activo (ya sea de un fármaco sólido, solución diluida, o una solución altamente concentrada de fármaco), el reservorio, rodeado por una membrana polimérica. La naturaleza de la membrana determina la velocidad de liberación del fármaco a partir del sistema. En la figura 3 se ejemplifica este tipo de sistemas.

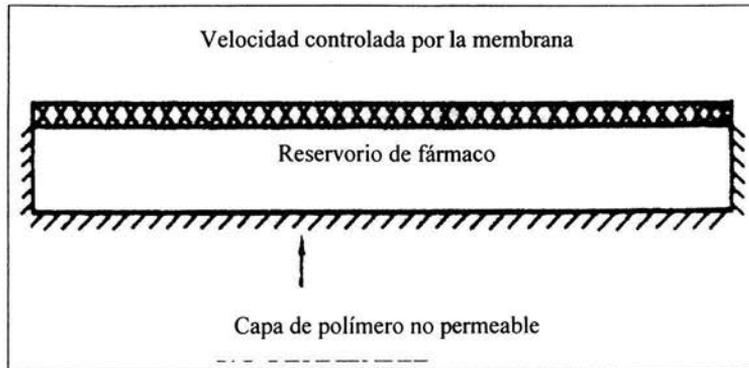


Figura 3. Representación de un sistema tipo reservorio.

(Banker, 1979 Pp: 645)

La sola estructura que efectivamente limita la liberación del fármaco es la capa del polímero alrededor del reservorio. Debido a que este recubrimiento de polímero es esencialmente uniforme y de un grosor que no cambia, la velocidad de difusión del principio activo puede ser mantenida estable por todo el tiempo de vida del sistema de descarga. (Brannon, 1997)

El modelo de un sistema tipo reservorio, implica la existencia de dos capas de difusión, una en el interior del reservorio y otra en el exterior, y separadas por una membrana, ver figura 4. Se puede establecer que la permeabilidad P de cada capa es igual a:

$$P = \frac{1}{R}$$

$$P = \frac{D \cdot K}{h}$$

Donde:

D = es el coeficiente de difusión del fármaco en cada capa

K = coeficiente de reparto del fármaco entre la capa acuosa y la membrana

h = espesor de la capa

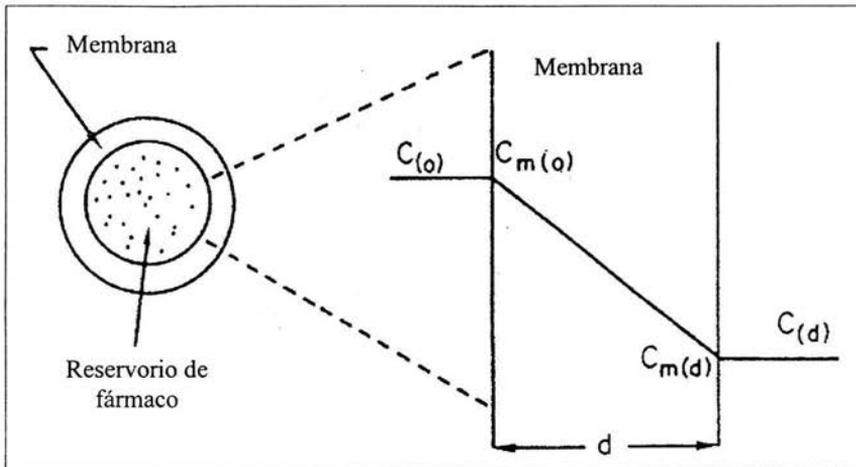


Figura 4. Liberación de un principio activo a partir de un sistema de tipo reservorio. $C_m(0)$ y $C_m(d)$ representan las concentraciones de fármaco dentro de la superficie de la membrana y $C(0)$ y $C(d)$ son las concentraciones en las regiones adyacentes.

(Banker ,1979, Pp: 643).

La cantidad de medicamento liberado viene expresada por la siguiente ecuación:

$$Qt = S \frac{D_m \cdot D_a}{h_m \cdot D_a + 2 \cdot h_a \cdot D_m \cdot K} C_a^S \cdot t$$

Donde:

C_a^S = Coeficiente de solubilidad del principio activo;

D = Coeficiente de difusión del medicamento en cada capa;

K = Coeficiente de reparto del fármaco entre la capa acuosa y la membrana;

h = Espesor de la capa.

Cuando la resistencia que ofrece la membrana supera en más de diez veces la resistencia ofrecida por la capa de difusión, entonces la anterior ecuación se puede simplificar obteniéndose. En cuyo caso, la liberación del principio activo está controlada por la membrana.

$$Qt = S \frac{K \cdot D_m}{h_m} C_a^S \cdot t$$

Si la resistencia de la capa de difusión acuosa es superior a la de la membrana, la ecuación se simplifica y se obtiene:

$$Qt = S \frac{D_a}{2h_m} C_a^S \cdot t$$

En este caso, el proceso de liberación viene condicionado por la difusión del medicamento en la capa acuosa.

El sistema mostrado en la figura 5(a) representa un sistema de descarga tipo reservorio implantable u oral, y la figura 5(b) ilustra un sistema de descarga tipo transdérmico en el cual solo un lado del dispositivo es el que libera al fármaco. (Brannon, 1997).

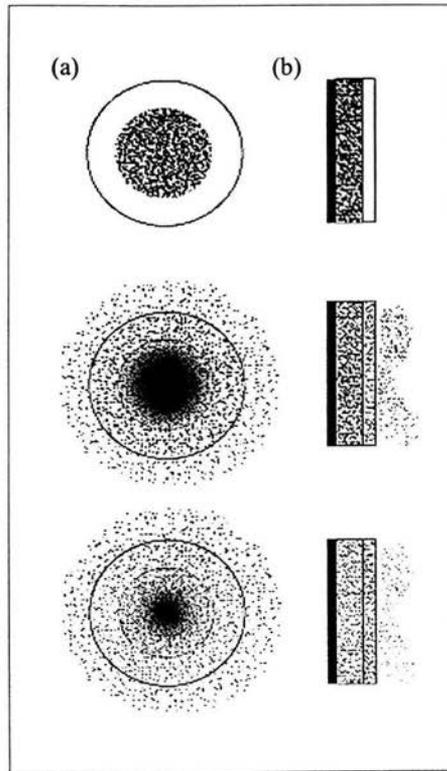


Figura 5. Sistemas de liberación a partir de sistemas tipo reservorio:
 (a) sistemas implantables u orales (b) sistemas transdérmicos.
 (<http://www.devicelink.com/mpb/index.html>)

3.5.3 Sistemas activados por el disolvente

Estos sistemas están constituidos por un núcleo que contiene el principio activo y un agente osmótico, rodeado de una membrana permeable al agua, que se encuentra en el exterior del sistema, una representación esquemática se muestra en la figura 6.

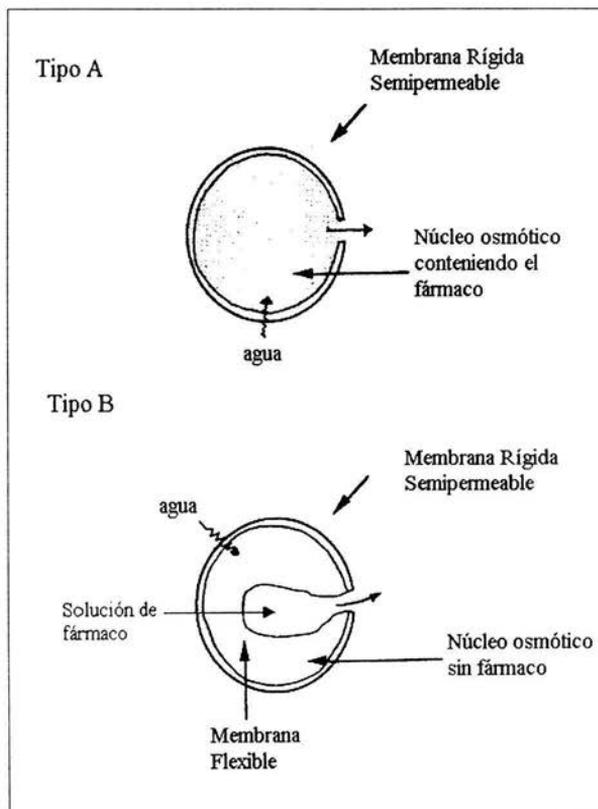


Figura 6. Dos tipos de sistemas osmóticamente controlados. El tipo A, contiene un núcleo osmótico con el fármaco. El tipo B contiene al fármaco en solución en una bolsa flexible con el núcleo osmótico alrededor.

El perfil de liberación que se obtiene es trifásico y se observa un periodo inicial o de latencia durante el cual va aumentando la velocidad de liberación del principio activo, un segundo periodo de liberación constante, y un tercero de velocidad de liberación decreciente.

En la fase de liberación constante, la velocidad con que se lleva a cabo el proceso puede expresarse por medio de la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{S}{h_m} \cdot K \cdot i \cdot R \cdot T \cdot \frac{(C_a^s)^2}{M}$$

Donde:

S = Superficie de la membrana de espesor h_m ;

K = Constante dependiente de la permeabilidad del polímero formador de la membrana;

π = Presión osmótica debida a la solución saturada creada en el núcleo

C = Solubilidad en agua del principio activo

i = Factor de Van't Hoff.;

R = Constante de los gases;

T = Temperatura absoluta;

M = Peso molecular.

Un segundo tipo de sistemas activados por el disolvente está constituido por aquellos en los que la liberación del principio activo esta modulado por la velocidad de hinchamiento del polímero. Cuando un polímero esta reticulado, ya sea químicamente por uniones covalentes o físicamente a través del entramado de la formación cristalina, su hinchamiento, en presencia de un vehículo acuoso continuará hasta que se alcance un estado de equilibrio en el que se igualan las fuerzas de hinchamiento osmótica y elástica. Dependiendo de la magnitud relativa de la velocidad de hinchamiento del polímero y de la velocidad de difusión del principio activo, es posible obtener diferentes perfiles de liberación. En el caso en el que el reordenamiento del polímero al penetrar el solvente, sea de forma más rápida que la difusión del principio activo, la cinética de liberación estará en función de la raíz cuadrada del tiempo.

En el caso de otros polímeros, la hidratación se hace de forma más lenta y el hinchamiento es más limitado. En estos sistemas, la penetración del disolvente provoca un fenómeno de transición de fases, ya que el polímero pasa de una estructura vítrea a otra de tipo caucho.

La lenta reordenación de las cadenas poliméricas, en presencia de las moléculas del solvente, conduce a perfiles de liberación no fickianos, y son particularmente interesantes aquellos casos en que existe una relación lineal entre el tiempo y la velocidad de liberación del principio activo y la situación del frente de hinchamiento.

Para analizar estas situaciones, se recurre frecuentemente a expresar la fracción de principio activo liberado por medio de la siguiente ecuación:

$$\frac{Qt}{Q_o} = k \cdot t^n$$

Donde:

Qt / Q_o = fracción liberada

k = constante de proporcionalidad

t = tiempo

n = exponente difusional

Cuando n es igual a 0.5 el proceso de liberación transcurre de acuerdo con un mecanismo fickiano mientras que para el caso en que n sea igual a 1 tiene lugar según una cinética de orden 0 o de liberación constante, hecho que se desea frecuentemente en un sistema de liberación controlada.

Según Brannon - Peppas a este tipo de dispositivos les denomina sistemas de respuesta al medio ambiente; la liberación está controlada por el hinchamiento del polímero como se mencionó anteriormente, y la mayoría de los materiales empleados en este tipo de sistemas están basados en hidrogeles, los cuales son polímeros que se hinchan sin disolverse cuando son colocados en agua o en otros fluidos biológicos.

Estos hidrogeles pueden absorber una gran cantidad de fluido y al equilibrio, típicamente comprenden entre un 60 – 90 % de fluido y solo un 10 -30 % de polímero.

Una de las características más notables y útiles de este tipo de materiales es su habilidad para hincharse en respuesta a un cambio en el ambiente alrededor del sistema de descarga. Dependiendo del polímero, el cambio ambiental puede implicar pH, temperatura o fuerza iónica, y el sistema puede también encogerse o hincharse de acuerdo al cambio de estos factores ambientales. Diferentes estímulos han sido investigados para modular la liberación de fármacos, algunos de ellos se muestran en la figura 7.

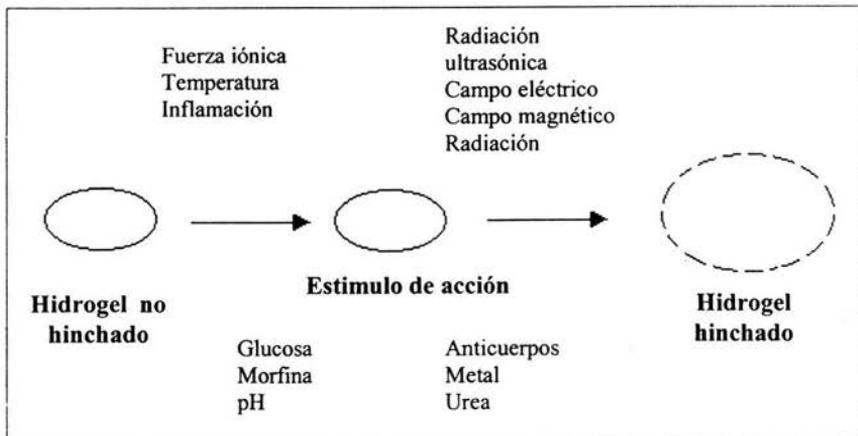


Figura 7. Estímulos de respuesta al hinchamiento de los hidrogeles.

(Piyush, 2002, Pp: 573)

Un número de estos materiales hidrogeles ambientalmente sensibles o “inteligentes” se listan a continuación en la tabla 2.

Estímulo	Hidrogel	Mecanismo
pH	Geles ⁴ ácidos o básicos Poli-Chitosan (óxido de etileno) (PEO)	Cambio en pH –hinchamiento-liberación del fármaco
Fuerza iónica	Hidrogel iónico	Cambio en fuerza iónica –cambio en concentración de iones dentro del gel- liberación del fármaco
Especies químicas	Hidrogel conteniendo grupos electroaceptores	Compuestos electrodonantes – formación de carga/ transferencia compleja- cambio en el hinchamiento- liberación del fármaco.
Enzima - sustrato	Hidrogeles conteniendo enzimas inmovilizadas (Metil vinil eter-co-anhidrido maleico)	Sustrato presente –conversión enzimática- cambios en el producto hinchamiento del gel- liberación del fármaco.
Magnético	Partículas magnéticas dispersadas en microesferas de alginato Etileno-co-vinil acetato (EVAc)	Aplicación de un campo Magnético –cambio en los poros en el gel- cambio en el hinchamiento-liberación del fármaco.
Térmico	Hidrogeles termoresensibles poli (N-isopropilacrilamida)	Cambio en la temperatura –cambio en las interacciones polímero-polímero y agua-polímero- cambio en el hinchamiento- liberación del fármaco.
Eléctrico	Hidrogeles polielectrolitos Poli- (2-hidroxietil metacrilato) (PHEMA)	Campo eléctrico aplicado – membranas cargadas- electroforesis de fármaco cargado- cambio en el hinchamiento- liberación del fármaco.
Irradiación ultrasónica	Hidrogel etilen-vinil alcohol	Irradiación ultrasónica –incremento en la temperatura- liberación del fármaco.

Tabla 2. Diferentes tipos de materiales hidrogeles.

(<http://www.devicelink.com/mpb/index.html>)

⁴ Estado intermedio entre el estado sólido y el estado líquido. El gel está formado por dos medios dispersados uno en el otro, uno de ellos es sólido. Está constituido por moléculas de cadena larga (o polímeros) y las redes formadas por enlaces perpendiculares a las cadenas (principalmente enlaces de hidrógeno) forman una red irregular que aprisiona a diversos tipos de moléculas independientes del segundo medio líquido, que en general es agua.

3.5.4 Sistemas controlados químicamente

Son aquellos en los que la liberación de un principio activo esta controlada bien por una reacción química hidrolítica o enzimática, que rompe uniones lábiles de un polímero, o bien por una ionización o protonización. Dentro de estos sistemas es conveniente diferenciar aquellos que están constituidos por polímeros capaces de escindirse, química o enzimáticamente, en pequeños fragmentos que son eliminados del organismo por las vías habituales de excreción (polímeros biodegradables), de aquellos en los que el polímero sufre una protonización o ionización previa a su disolución, pero no se originan fragmentos lo suficientemente pequeños como para ser eliminados del organismo. Un esquema que muestra este tipo de liberación se muestra en la figura 8.

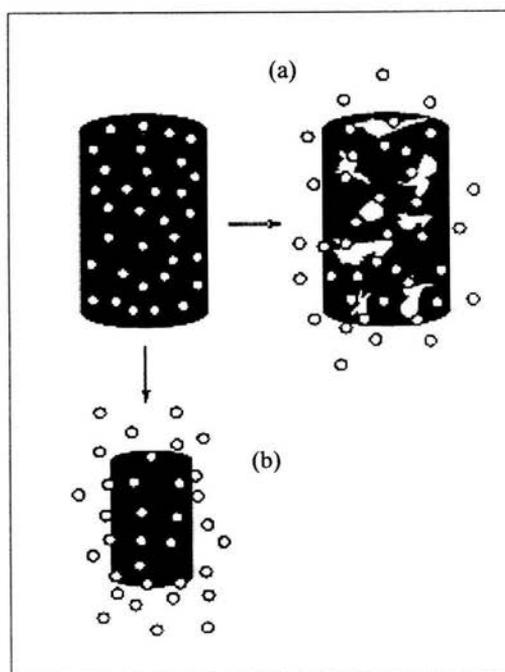


Figura 8. Transporte de fármacos a partir de (a) sistema volumen-erosionante y (b) sistema biodegradable superficie-erosionante.

(<http://www.devicelink.com/mpb/index.html>)

De acuerdo con Héller, los mecanismos de bioerosión pueden ser agrupados en los siguientes tipos: I, II y III (ver figura 9).

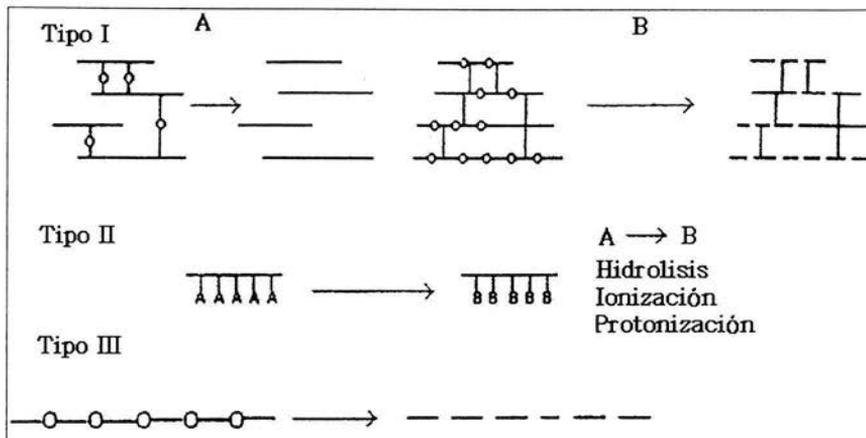


Figura 9. Representación esquemática de los mecanismos de bioerosión.

(Vila, J., 2001, Pp: 386)

- Bioerosión tipo I.

Tiene lugar sobre macromoléculas hidrosolubles que forman un retículo tridimensional: mientras el retículo permanezca intacto, el sistema es insoluble, pero cuando se pone en contacto con un disolvente acuoso, aumenta de volumen hasta un nivel que está condicionado por el grado de reticulación. Estos sistemas se erosionan por reacciones hidrolíticas que pueden tener lugar entre las cadenas poliméricas que forman el entramado (tipo IA) o bien en las cadenas poliméricas (tipo IB). A medida que las cadenas se fragmentan, disminuye la densidad de reticulación y el sistema puede captar una nueva cantidad de agua hasta que el grado de reticulación desciende a un punto en el que el sistema se, desintegra y disuelve completamente.

Estos sistemas tienen dos importantes limitaciones: por una parte, puesto que las reacciones que conducen a la hidrólisis de las cadenas poliméricas dan lugar a un aumento del volumen, su uso queda limitado a aquellos casos en los que no es importante una estabilidad dimensional del sistema como sería el caso de los sistemas de liberación tipo reservorio.

En segundo lugar, y tal vez ello constituye la limitación más importante, la matriz polimérica es permeable al agua y, por ello, la solubilidad del principio activo desempeña un papel importante, ya que agentes terapéuticos que posean un bajo peso molecular y una notable solubilidad, no serán retenidos por estos sistemas, ni aun cuando su erosión sea lenta.

Bioerosión tipo II.

Tiene lugar sobre macromoléculas insolubles que se convierten en solubles como consecuencia de una ionización, protonización o hidrólisis de cadenas laterales. En este tipo de bioerosión no tiene lugar una modificación significativa del peso molecular del polímero por lo que no es eliminable a través de las vías de excreción.

Bioerosión tipo III .

Se produce sobre moléculas hidrofóbicas, lineales o ramificadas, que se convierten en pequeñas moléculas por hidrólisis de uniones lábiles existentes en las cadenas poliméricas. La mayoría de los polímeros utilizados actualmente por vía parenteral, para lograr una liberación controlada, sufren una bioerosión de acuerdo con el mecanismo expuesto.

La liberación de principios activos a partir de polímeros bioerosionables puede tener lugar por cualquiera de los mecanismos que se muestran en la figura 10.

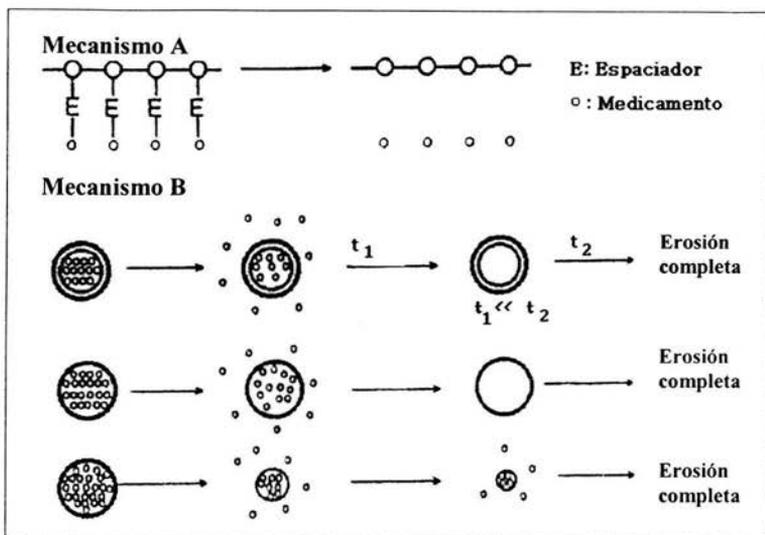


Figura 10. Mecanismos de liberación de un principio activo a partir de polímeros bioerosionables.

(Vila, 2001,Pp: 386)

En el mecanismo A, el principio activo se encuentra unido covalentemente a las cadenas poliméricas a través de un espaciador E, el cual sufre una reacción hidrolítica que permite liberar el principio activo del sistema polimérico. En una fase posterior tiene lugar la fragmentación de la cadena polimérica en pequeñas moléculas.

En el mecanismo B, el principio activo se encuentra incluido en una matriz polimérica que está rodeada por una membrana, también de naturaleza polimérica, que permite controlar la liberación del principio activo. Evidentemente, primero tiene lugar la difusión del principio activo a partir de la matriz polimérica y, únicamente cuando ha transcurrido este proceso (durante un tiempo t_1), tiene lugar la bioerosión de la membrana (que se produce durante un tiempo t_2). Mediante un adecuado control de la membrana se puede conseguir una liberación según una cinética de orden 0 (velocidad de liberación constante) y no resulta necesaria una intervención quirúrgica para retirar el implante, gracias al carácter biodegradable de la membrana y matriz polimérica.

El mecanismo C puede presentar dos modalidades: en la primera el principio activo está uniformemente repartido en una matriz polimérica y el proceso de liberación se realiza por difusión del principio activo. Una vez que se ha liberado el principio activo, tiene lugar la biodegradación de la matriz polimérica para dar lugar a pequeñas moléculas fácilmente eliminables del organismo. En la segunda modalidad, el proceso de liberación del principio activo viene controlado por la erosión de la matriz polimérica.

Para los polímeros que sufren este mecanismo de bioerosión pueden presentarse dos situaciones: para algunos, la erosión sólo afecta a la superficie del sistema, manteniéndose la integridad tanto física como química en su interior (bioerosión heterogénea); por el contrario, otros polímeros sufren no sólo una bioerosión en su superficie cuando se ponen en contacto con un fluido acuoso, sino también en su interior; lo cual determina que el disolvente penetre más fácilmente en el sistema (bioerosión homogénea).

3.6 Biomateriales para sistemas de liberación (Brannon- Pepas, 1997)

Un gran rango de materiales poliméricos han sido empleados para controlar la liberación de fármacos. Los primeros de estos polímeros fueron aplicados para otros usos no biológicos y fueron seleccionados por sus propiedades físicas deseables, algunos de ellos fueron:

Poli(2-hidroxietil metacrilato), Poli(N-vinil pirrolidona), Poli (metal metacrilato) Poli(vinil alcohol), Poli (ácido acrílico), Poliacrilamida, Poli (etileno-co-vinil acetato), Poli(etilen glicol), Poli (ácido metacrílico).

En tanto, en años recientes han sido diseñados otros polímeros principalmente para aplicaciones médicas y en el área de liberación controlada. Muchos de estos materiales son diseñados para degradarse dentro del organismo y entre ellos se encuentran: Polilactidas (PLA), Poliglicolatos poliglicólidos (PGA), Poli (lactido-co-glicólidos) (PLGA), Polianhídridos, Polioésteres, etc.

La ventaja más importante de estos polímeros biodegradables, es que son moléculas biológicamente aceptables, son metabolizadas y removidas por el organismo como resultado de los procesos biológicos naturales, eliminando con ello la necesidad de remover el sistema de descarga después de que se ha liberado el principio activo. Algunos de los factores que afectan la biodegradación de los polímeros son:

- ☞ Estructura química
- ☞ Composición química
- ☞ Distribución de unidades repetidas en multímeros
- ☞ Presencia de grupos iónicos
- ☞ Presencia de unidades inesperadas o cadenas defectuosas
- ☞ Configuración estructural
- ☞ Peso molecular
- ☞ Distribución de peso molecular
- ☞ Morfología (amorfa / semicristalina, microestructuras, estrés residual).
- ☞ Presencia de compuestos de bajo peso molecular
- ☞ Condiciones de proceso
- ☞ Proceso de esterilización
- ☞ Almacenamiento
- ☞ Forma
- ☞ Sitio de implantación
- ☞ Compuestos adsorbidos y absorbidos (agua, lípidos, iones, etc.)
- ☞ Factores fisicoquímicos (intercambio de iones, fuerza iónica, pH)
- ☞ Factores físicos (cambios de forma y tamaño, variaciones de coeficiente de difusión, estrés mecánico).
- ☞ Mecanismo de hidrólisis.

3.6.1 Obtención de Alginatos (Hanne, 2002, Pp. 622; información técnica de FMC; Willi, 2003, Pp: 5; Alok, 2003, Pp: 189.)

Los alginatos son polímeros de polisacáridos naturales aislados de algas marinas del género *Phaeophyceae*: *Laminaria hyperbores*, *Macrocystis pyrifera* y *Ascophyllum nodosum*. Se encuentran como una mezcla insoluble de sales de calcio, magnesio, sodio y potasio. Esta sustancia existe en la pared celular y en los espacios intercelulares de algas pardas, las moléculas de alginato proveen a la planta de flexibilidad y fuerza las cuales son necesarias para el crecimiento de la planta en el mar. Los alginatos son también sintetizados por algunas bacterias (por ejemplo: *Azotobacter* y *Pseudomonas sp*).

En cuanto a la obtención de los alginatos brevemente se explica de la siguiente manera:

Para extraer el alginato, generalmente el alga desecada y molida es macerada con una solución diluida de carbonato de sodio y la masa pastosa resultante se diluye con suficiente agua dulce para hacer posible la separación de materias insolubles. El líquido claro resultante, que contiene la mayor parte del alginato puede ser entonces tratado de una de estas dos formas: a) se vierte en ácido sulfúrico diluido o solución diluida de cloruro de calcio y entonces el ácido algínico, insoluble, o su sal de calcio, precipita en forma de gel voluminoso muy hidratado y el líquido retenido por el mismo se elimina mediante prensas de rodillo o de expulsión. Por agitación constante del alginato de calcio en corriente de ácido clorhídrico se elimina el calcio y la pasta de ácido algínico, sumamente voluminosa, se prensa con rodillos y neutraliza con carbonato sódico para formar alginato de sodio.

b) En el líquido claro puede producirse la precipitación de alginato sódico de alta pureza por adición de alcohol etílico, directamente o tras evaporación parcial.

Químicamente hablando, el ácido algínico son residuos de un polímero lineal de ácido D-mannurónico y ácido L-gulurónico que son arreglados en bloques en una cadena de polímero. El alginato es un polisacárido como el almidón y la celulosa, esta compuesto de varias unidades que varían de 100 a 3000.

En la figura 10 se muestran los diferentes tipo de bloques que se pueden encontrar en el alginato. Estos bloques homogéneos (compuestos de residuos de ácido solo y ambos), están separados por bloques de unidades al azar o alternantes de ácidos manurónicos y gulurónicos.

La composición química de los alginatos es variable, depende de la especie de alga y de la parte de la planta, así como de los cambios de estación. Los alginatos de fuentes diferentes varían en la proporción de bloques.

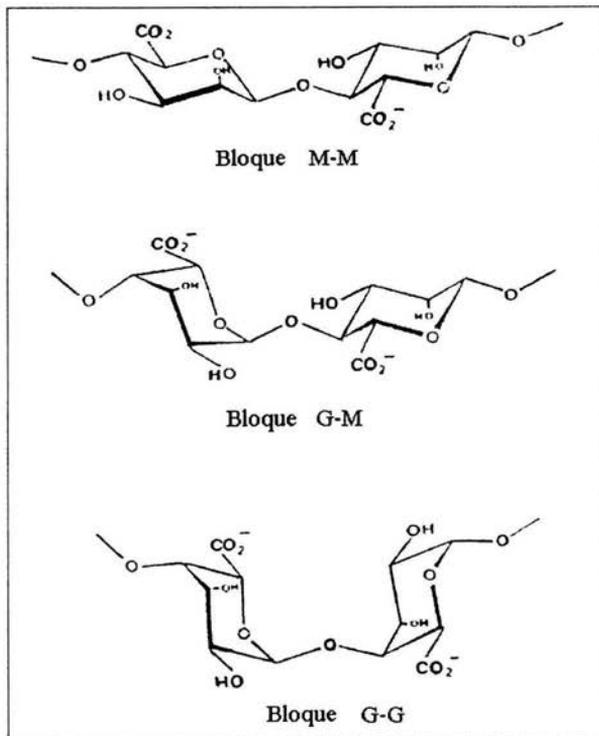


Figura 11. Tipos de bloques de alginato: G = ácido gulurónico. M = ácido manurónico.
(Hanne ,2002, Pp. 622).

La hidratación de ácido algínico produce un “gel ácido” de alta viscosidad, debido a un enlace intermolecular. Después de la gelación⁵ las moléculas de agua están físicamente atrapadas dentro de la matriz de alginato, pero aún están libres para migrar. Esto es de gran importancia en muchas de sus aplicaciones.

La capacidad de contener el agua del gel es debido a fuerzas capilares. Los geles estables al calor pueden desarrollarse a temperatura ambiente.

Los iones metálicos monovalentes forman sales solubles con alginato mientras los cationes divalentes y multivalentes (excepto el Mg^{2+}) forma geles o precipitados. Esto es resultado de una interacción iónica y un enlace intramolecular entre los grupos de ácido carboxílico localizados en el esqueleto y los cationes que están presentes.

Los alginatos con un alto contenido en bloques en ácido gulurónico producen geles de fuerza más alta comparada con los alginatos ricos en manuronato, debido a que los residuos de ácido gulurónico exhiben una afinidad más fuerte para iones divalentes que los residuos de ácido manurónico.

Las propiedades físicas de los geles de alginato varían mucho dependiendo de la composición de ácido D-mannurónico y L-gulurónico (M/G), el orden secuencial de los residuos, el peso molecular del polímero y la concentración de calcio.

La habilidad del alginato para formar dos tipos de geles dependen del pH. Las propiedades fisicoquímicas del sistema de polímero y el proceso de hinchamiento para activar la liberación de fármacos será dependiente del tipo de gel formado.

⁵ Gelación es la conversión de un líquido a un sólido desordenado por formación de una red mediante enlaces físicos o químicos de las moléculas o partículas que componen el líquido. (Ronald, 1999, Pp. 232.)

3.6.2 Aplicaciones del alginato

(<http://www.ispcorp.com/products/pharma/productis/algpnpharm/tech.html>, información técnica FMC).

Antireflujo:

El ácido algínico y sus sales solubles de alginate han sido estudiadas y aplicadas durante muchos años para el malestar de la esofagitis. Cuando el alginato llega al estómago precipita en contacto con el jugo gástrico y forma un gel ácido el cual permanece en es estómago más de tres horas, es decir actúa como una barrera fisicoquímica contra el reflujo.

Materiales para impresiones dentales:

El uso de alginatos en impresiones dentales esta basado en la reacción acuosa entre la sal apenas soluble de calcio y el alginato a temperatura ambiente, esta reacción forma un gel elástico, firme y termo-irreversible

Recubrimiento de heridas:

Los recubrimientos hechos a partir de fibras de alginato, han tenido particulares beneficios en recubrimiento de heridas, teniendo propiedades hemostáticas y absorbentes. Una vez que el recubrimiento esta el en lugar de la herida, el exudado es absorbido para formar un gel hidrofílico sobre la superficie de la herida y provee de un ambiente de humedad para sanar. El gel es compatible con medicamentos así que puede servir como un vehiculo para la aplicación de fármacos además de tener una función protectora. Otra característica importante es su habilidad para contrarrestar la hemorragia.

En el ámbito farmacéutico el alginato de sodio es usado como agente aglutinante y desintegrante en tabletas; como agente espesante y suspensor en geles miscibles en agua, lociones, cremas y como estabilizador en emulsiones.

Desintegrante:

El ácido algínico es excelente desintegrante de tabletas, debido a sus propiedades de hinchamiento.

Funciona tanto en compresión directa como en granulación húmeda y es efectivo a concentraciones de 2 al 10 %. Niveles tan altos como el 10 % son empleados en formulaciones de tabletas efervescentes donde el ácido algínico al ser combinado con bicarbonato de sodio produce el CO₂ necesario para la efervescencia.

En liberación controlada:

Las sales de alginato pueden usarse solas o en combinación con otros polímeros formadores de gel tales como HPMC, goma Xanthan o alginato propilen glicol para controlar la liberación del fármaco de una tableta con matriz hidrofílica.

En el fluido gástrico, el alginato de sodio hidratado forma poros, la cubierta de ácido algínico insoluble limita la liberación en el estómago. Una vez que pasa a un pH más alto del tracto gastrointestinal, la cubierta de ácido algínico se convierte en una capa soluble viscosa que en combinación con el gel de polímero formado controla la liberación por un mecanismo de erosión.

Este comportamiento del alginato es dependiente del pH y puede ser empleado para adecuar niveles de liberación. Para alcanzar niveles óptimos, el alginato solo es típicamente usado entre 20 – 50 %. En combinación con otros polímeros, los alginatos pueden ser empleados a concentraciones por debajo del 20 % dependiendo de la velocidad de liberación deseada.

Encapsulación:

El alginato de sodio es ampliamente usado para encapsular proteínas, enzimas y células vivas. La encapsulación es un proceso que normalmente implica el uso de una solución de alginato de sodio de 1-3 % conteniendo el encapsulante. Esta solución se añade gota a gota, a una solución de cloruro de calcio del 2 –5 %. El calcio enlaza las moléculas de alginato formando una red tridimensional. La difusión a través del gel es dependiente de la porosidad del gel así como la solubilidad y peso molecular del difusante. Este enlazamiento puede ser revertido por un intercambio del ion.

Películas y Recubrimientos:

Los alginatos producen películas uniformes y han sido usados comercialmente en sistemas de recubrimiento de tabletas. Una solución al 5 –10 % de sal de alginato producirá una película clara, lisa, lubricante y soluble en agua. Dependiendo del grosor, esta película puede funcionar como una barrera entérica en el estómago (donde el alginato de sodio es convertido a ácido alginico insoluble). El tratamiento de la película de alginato con una solución de cloruro de calcio convierte el recubrimiento en una capa insoluble. Las películas preparadas a partir de alginato de propilen glicol no exhiben dependencia del pH o del ion calcio y pueden ser usados en simples recubrimientos estéticos para impartir brillantez y lubricidad.

3.6.3 Características importantes del alginato para utilizarlos en liberación controlada

(<http://www.ispcorp.com/products/alginate/products/userguide/index.html>, Anu Shilpa, 2003, Pp: 201.)

- ❖ Es fácilmente disponible y relativamente barato.
- ❖ Contienen ingredientes que son aceptados en aditivos de alimentos.
- ❖ No es tóxico cuando se toma oral y también tiene un efecto protector sobre las membranas mucosas del tracto gastrointestinal superior.
- ❖ Es hemocompatible así que no necesita una remoción quirúrgica luego que el fármaco ha sido liberado.
- ❖ Puede formar hidrogeles bajo condiciones suaves.
- ❖ Es soluble en agua, lo que elimina el uso de solventes nocivos durante su proceso y por ello la estabilidad, toxicología y problemas ambientales asociados a los solventes puede ser minimizado.
- ❖ Forma gel a temperatura ambiente por lo tanto reduce las oportunidades de que se destruya la actividad de fármacos sensibles a elevadas temperaturas. El ácido alginico es insoluble en agua pero se hincha en soluciones acuosas.
- ❖ Las soluciones de alginato forman películas después del secado.
- ❖ Los alginatos se complejan con proteínas a bajo pH, el complejo alginato / proteína pueden ser usado en alimentos.
- ❖ Es biodegradable.

- ❖ Las sales de alginato (monovalentes) se hidratan fácilmente en agua fría o caliente, reaccionan con cationes multivalentes (especialmente el calcio) para formar térmicamente geles irreversibles. Son formadores de películas y además son estables en un pH de 4 – 10.

3.6.4 Marcas comerciales de productos derivados del ácido algínico

([Http://www.ispcorp.com/products/alginate/products/ref.html](http://www.ispcorp.com/products/alginate/products/ref.html))

El ácido algínico y sus sales de sodio y de calcio son arregladas generalmente como no tóxicas y biocompatibles.

Mientras el alginato de sodio es el producto más comúnmente reconocido, las otras formas comerciales importantes incluyen: el alginato de potasio, alginato de calcio y alginatos de propilenglicol, así como ácido algínico. Estos productos están comercialmente disponibles en cerca de 200 grados diferentes.

Los alginatos son producidos en una gran variedad de funciones y grados de viscosidad, como gránulos de flujo libre o polvo fibroso. Se emplean en la industria y en alimentos, especialmente los productos alginicos y sus mezclas están disponibles de acuerdo a los requerimientos del proceso. En las tablas 3 y 4 se muestran las diferentes marcas comerciales de los productos de alginato de sodio.

NOMBRE DEL PRODUCTO	TAMAÑO DE MALLA	VISCOSIDAD	FUNCIONES	APLICACIONES
MANUCOL® LD	Grueso	Bajo	Gelación, suspensor, espesante, aglutinante	Geles en panadería, pures, salsas, alimentos congelados, jarábes, mezclas secas, bebidas nutritivas, pastas, betún, geles reversibles.
MANUCOL LF	Medio	Bajo		
MANUCOL LHF	Fino	Medio		
MANUCOL DH	Medio	Medio		
MANUCOL DM	Medio	Alto		
MANUCOL DM2	Medio	Alto		
MANUCOL DMF	Fino	Alto		
MANUGEL® GHB	Medio	Bajo	Gelación, suspensor, espesante, aglutinante	Geles estables al calor, geles postres, alimentos estructurados (frutas, carnes, pescado, vegetales) alimentos para mascotas
MANUGEL DJX	Muy Fino	Medio		
MANUGEL DMB	Muy Fino	Alto		
MANUGEL GMB	Grueso	Alto		
MANUGEL DPB	Medio	Alto		
KELTONE® LV	Fino	Bajo	Gelación, suspensor, espesante, aglutinante	Budines, relleno de pasteles, relleno de panes, postre en geles, salsas
KELTONE HV	Medio	Alto		
KELCOSOL®	Medio	Muy Alto		
KELVIS®	Fino	Muy Alto	Espesante, Aglutinante	Pastas, salsas, fideos
MANUCOL XL	Muy Grueso	Bajo		
MANUCOL LV	Muy Grueso	Bajo		
MANUCOL F	Medio	Alto		
MANUCOL MV	Muy Grueso	Alto		
MANUCOL HV	Muy Grueso	Muy Alto		
KELTOSE®	Medio	Gel suave		

Tabla 3. Marcas comerciales de los productos de alginato de sodio.

([Http://www.ispcorp.com/products/alginates/products/ref.html](http://www.ispcorp.com/products/alginates/products/ref.html))

NOMBRE DEL PRODUCTO	TAMAÑO DE MALLA	APLICACIONES
Protanal® LFR 5/60	(250 µm)	Antireflujo
Protanal LF 200 S Protanal LF 200 DLProtanal SF 120 RB Protanal HF 120 RBS	(75 µm) ----- (125 µm) -----	Impresiones dentales
Protanal LF 10/60 Protanal LF 10/60 LS Protanal LF 10/60 D	(250 µm) (250 µm) (250 µm)	Recubrimiento de heridas
Protanal LF 120 M Protanal LF 200 M Protanal LF 240 D	(125 µm) (75 µm) (63 µm)	Liberación sostenida

Tabla 4. Marcas comerciales de productos de alginato de sodio de FMC.
(Alginate hydrocolloids from FMC Biopolymer)

3.6.5 Biocompatibilidad⁶ del alginato (Anu Shilpa, 2003, Pp: 219; Cameroni, 1996, Pp:196, Willi, 2003, Pp:5)

La biocompatibilidad e inmunogenicidad de los materiales son factores importantes para su aplicación exitosa como acarreadores para la liberación de fármacos.

El alginato es un biopolímero natural y biodegradable. Varios estudios han mostrado que células inmovilizadas en alginato mantienen buena morfología y metabolismo durante un cultivo prolongado, es decir presenta un mínimo de efectos citotóxicos además de reducir la hemólisis en contacto con la sangre.

⁶ Es una característica de diversos materiales de uso médico o farmacéutico (implantes, suturas, forma de dosificación de depósito, sistemas terapéuticos, transdérmicos, etc) que no causan efectos nocivos (rechazo, irritación, inflamación, sensibilización, etc) al entrar en contacto con el organismo. Existen pruebas para medir la tolerancia del organismo a los productos plásticos, por ejemplo las descritas en la USP XXIII y otras farmacopeas. (D.Arias, 1999, Pp:19)

La cantidad de ácido alginico y su pureza determinan su biocompatibilidad. En tanto, el efecto del contenido de ácido gúlorónico en la biocompatibilidad de los alginatos esta aún en debate. Lo anterior esta principalmente relacionado con el hecho de que los alginatos pueden contener pequeñas cantidades de pirógenos, polifenoles, proteínas y carbohidratos complejos; la presencia de polifenoles puede posiblemente ser dañino para las células, mientras que la presencia de pirógenos, proteínas y carbohidratos complejos puede inducir reacciones inmunológicas en el huésped. Para evitar tales problemas es importante usar alginatos de alta calidad. Para obtener resultados repetibles deben ser caracterizados con todos los parámetros críticos: impurezas, contenido (M/ G), peso molecular etc.

El alginato de sodio esta listado en la lista de materiales (GRAS) Affirmed Generally Recongnizad as Safe por la FDA (Food and Drug Administration) (21CFR184.1724). Este permite el uso del alginato de sodio (no así de otras sales como las de magnesio) como agente gelante o espesante. Sin embargo este no indica la aprobación del uso del alginato en aplicaciones farmacéuticas o biomédicas. Para estas últimas aplicaciones y en TEMPS (Tissue Engineered Medical Products) su seguridad debe ser establecida acorde a la guía de regulación actual como la ISO 10993 y ASTM F 748. Los proveedores de alginato pueden tener esta documentación. (<http://www.genialab.de/inventory/alginate.htm>)

Los alginatos interaccionan con compuestos catiónicos tales como el maletato de clorfeniramina, doxorubicina, propranolol, polilisina. Además antibióticos aminoglucósidos disminuyen el coeficiente de difusión en los geles que contienen alginato.

En general los alginatos son biocompatibles y biodegradables y pueden ser esterilizados sin perder su viscosidad, tienen propiedades hemostáticas las cuales son las responsables de sostener la liberación de los implantes a bajo costo.

3.7 Propiedades del Diclofenaco sódico (Remington, Clarke y European Pharmacopoeia)

Pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) los cuales inhiben a la enzima ciclooxigenasa, suprimiendo así la producción de prostaglandinas moléculas que intervienen en el proceso de inflamación. Además posee propiedades analgésicas y antipiréticas.

La estructura del Diclofenaco Sódico es la siguiente:

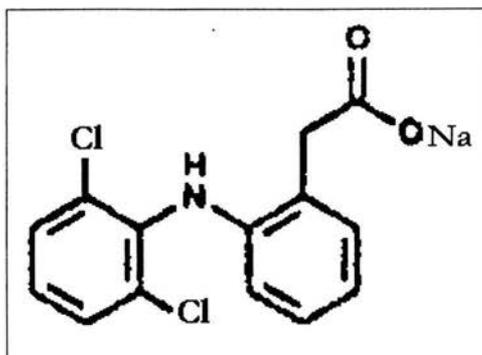


Figura 12. Estructura química del Diclofenaco sódico.

- Fórmula condensada: $C_{14}H_{10}Cl_2NaO_2$
- Ácido bencenoacético, 2-[(2,6-diclorofenil) amino] bencenoacético, sal monosódica del ácido, acetato [o-(2,6-dicloroanilino) fenil] sódico.
- P.M. 318.13 gr/mol
- Cristales blancos
- Soluble en agua, insoluble en solventes orgánicos.
- pKa = 4
- Punto de fusión: aproximadamente $280^{\circ}C$ con descomposición.
- Dosis: 75 a 150 mg diarios.
- Solución ácida = 273 nm
- Solución álcali = 275 nm

- Almacenamiento: Contenedor protegido de la luz.
- $t_{1/2}$ = 1.1 +/- 0.2 horas
- Unido a plasma : > 99.5 %
- Volumen de distribución: 0.12 l/ kg
- Aclaración: 4 ml/min/kg

3.7.1 Tabletas de Liberación prolongada de Diclofenaco Sódico (PLM, 2002, Pp:82)

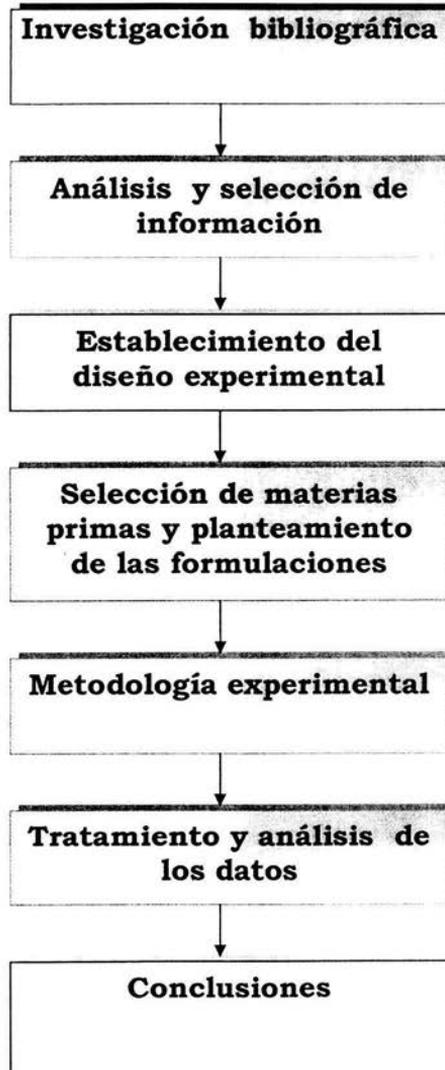
Existen en el mercado muchas marcas comerciales de Diclofenaco sódico, sin embargo la mayoría de ellas son formas de liberación convencionales tales como: Artrenac, Cataflam, Dolflam, Logesic entre otras y dentro de las formas farmacéuticas de liberación prolongada se encuentran: Dicloran, Liroken, Merxil pero generalmente corresponden a grageas y cápsulas que contienen microgránulos de diclofenaco.

Dentro de las formas comerciales de diclofenaco sódico en tabletas de liberación prolongada disponibles en México son: Diclac (Laboratorios Hexal) , Mafena Retard (Laboratorios Maver).

**4. ΜΑΤΕΡΙΑΛΕΣ
Υ
ΜΕΘΟΔΟΣ**

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Metodología general



4.1.1 Materiales

- ☞ Óxido de silicio coloidal (Aerosil™ 200). Degussa GmbH
- ☞ Alginato de sodio (Protanal® LF 120 M) 125 µm FMC BioPolymer. Drammed, Noruega.
- ☞ Celulosa Microcristalina (Avicel PH 200) FMC Corporation. Newark DE. USA.
- ☞ Celulosa Microcristalina (Avicel PH 102) FMC Corporatoin. Newark DE. USA.
- ☞ Diclofenaco Sódico fue donado por I.M. Bruluart S.A. México
- ☞ Estearato de magnesio tipo 90. Synthetic Products. Co.

4.1.2. Equipos

- 1 Balanza Metter Toledo. Mod. PG503- S (Switzerland)
- 1 Tableteadora monopunzónica de Carver model (C. Fred S. Carver Inc, USA)
- 1 Friabilizador Electa Mod. Fe. 30- A
- Resistencia a la ruptura Vanderkamp VK 200
- 1 Vernier Digimatic Caliper Mitutoyo, (Japón).
- Dissolutor Vankel VK 7000
- Espectrofotómetro Cary 1E UV- Visible, Varian
- Microscopio electrónico de barrido Jeol. JSM-25 S II.

4.1.3 Métodos

4.1.3.1 Diseño experimental

Se realizó un diseño factorial con 3 variables independientes controladas (ver tabla 5)

Factor de estudio (unidades)	Niveles		
	Bajo	Central	Alto
Cantidades de alginato de sodio = X1 (%)	0	29.25	58.5
Fuerza de compresión = X2 (Psi)	666.67		1333.33
Tipo de celulosa microcristalina = X3 (Avicel® PH)	Avicel® PH 102		Avicel® PH 200

Tabla 5. Factores de estudio y variables independientes controladas

Fuerza (666.67 Psi)	Celulosa microcristalina (PH 102)		Celulosa microcristalina (PH 200)	
	% Protanal®	% Celulosa	% Protanal®	% Celulosa
	29.25	29.25	29.25	29.25
	0	58.50	0	58.50
Fuerza (1333.33 Psi)	% Protanal®	% Celulosa	% Protanal®	% Celulosa
	29.25	29.25	29.25	29.25
	0	58.50	0	58.50

Tabla 6. Diseño Experimental factorial.

* Además se elaboró 1 formulación con 58.5 % de Protanal® a las dos fuerzas de compresión correspondientes.

* En la tabla 7 se muestran las diferentes formulaciones propuestas.

Ingrediente	Formulación 1		Formulación 2		Formulación 3	
	%	mg	%	mg	%	mg
Diclofenaco sódico	40	100	40	100	40	100
Alginato de sodio (Protanal®)	58.5	146.25	29.25	73.125	0	0
Avicel® PH 200 / PH 102	0	0	29.25	73.125	58.5	146.25
Aerosil® 200	0.5	1.25	0.5	1.25	0.5	1.25
Estearato de magnesio	1	2.5	1	2.5	1	2.5
Total de la tableta	100	250	100	250	100	25

Tabla 7. Formulaciones

4.1.3.2 Preparación de las matrices

- Se mezclaron todos los materiales por 5 minutos.
- La fuerza de compresión empleada fue de 666.67 Psi y 1333.33 Psi, con un tiempo de compresión de 3 segundos.
- Se obtuvieron tabletas de aproximadamente 250 mg de peso.

No. de formulación	Número de lote	% de Protanal® (#)	Fuerza de compresión (Psi)	Tipo de celulosa microcristalina (Avicel)
1	F1A	58.5 (1)	666.67 (-1)	— (0)
2	F1B	58.5 (1)	1333.33 (1)	— (0)
3	F2A	29.25 (0)	666.67 (-1)	PH 200 (1)
4	F2B	29.25 (0)	1333.33 (1)	PH 200 (1)
5	F3A	0 (-1)	666.67 (-1)	PH 200 (1)
6	F3B	0 (-1)	1333.33 (1)	PH 200 (1)
7	F5A	29.25 (0)	666.67 (-1)	PH 102 (-1)
8	F5B	29.25 (0)	1333.33 (1)	PH 102 (-1)
9	F6A	0 (-1)	666.67 (-1)	PH 102 (-1)
10	F6B	0 (-1)	1333.33 (1)	PH 102 (-1)

Tabla 8. Descripción de las experiencias realizadas. (#) codificación de las variables para los modelos.

4.1.3.3 Pruebas evaluadas

Y1 = Resistencia a la ruptura (kp)

Y4 = Pendiente de disolución (min^{-1})

Y2 = Espesor (mm)

Y5 = Área bajo la curva

Y3 = Friabilidad (%)

Y6 = Diclofenaco Sódico disuelto (%)

- * La friabilidad fue determinada usando 10 tabletas a una velocidad de 25 rpm por 10 minutos.
- * Para cada formulación la resistencia a la ruptura fue evaluada con 10 tabletas. Este parámetro fue evaluado inmediatamente (cuando la tableta salía del punzón), a los 2 días y a los 8 días con el fin de observar cambios en la resistencia a la ruptura.
- * El espesor y diámetro de las tabletas fue determinado tomando el dato promedio de 10 tabletas.
- * Las pruebas Y4, Y5, Y6 se determinaron mediante el tratamiento de los datos con el programa Statgraphics Plus Versión 5.

4.1.3.4 Evaluación de la Disolución de las tabletas

Los perfiles de disolución fueron evaluados utilizando el aparato II de la USP, el medio de disolución fue 900 ml de buffer de fosfatos pH 6.8, manteniendo la temperatura a 37°C y a una velocidad de rotación de 50 rpm. Se tomaron muestras a intervalos de 5 minutos durante la primera media hora, luego cada 15 minutos por 90 minutos y después cada 20 minutos hasta que se liberó el 100 % de principio activo. La lectura de la absorbancia de las muestras en el UV se realizó a una longitud de onda de 275 nm. Posteriormente los datos de concentración se obtuvieron mediante la curva de calibración correspondiente.

4.1.3.5 Caracterización por microscopía electrónica de barrido

Las tabletas fueron hidratadas en el medio de disolución mencionado anteriormente. Después de 30, 110 y 193 minutos las tabletas fueron cuidadosamente removidas de los vasos y colocadas en un desecador. Luego de su completa deshidratación, se sometieron al proceso correspondiente para su observación por microscopía electrónica de barrido.

4.1.3.6 Cinética y mecanismo de liberación

Para estudiar el mecanismo de liberación del fármaco a partir de las matrices, los datos de los perfiles de disolución fueron ajustados a las siguientes ecuaciones:

Ecuación de orden 0: $Q = Q_0 - kt$

Ecuación de Higuchi: $Q = kt^{1/2}$

Ecuación de Ritger- Pepas: $\frac{Q_t}{Q_\infty} = kt^n$

Donde Q es la cantidad de principio activo liberado, Q_0 cantidad inicial de principio activo, t es el tiempo y k es la constante de liberación del principio activo.

4.1.3.7 Evaluación estadística

Los resultados obtenidos se analizaron con ayuda del software Statgraphics Plus Versión 5 utilizado el modulo de regresión avanzada.

**5. RESULTADOS
Y
DISCUSIÓN**

5. RESULTADOS Y DISCUSION

5.1 Características físicas de las tabletas y modelización

El alginato de sodio (Protanal®) como material polimérico, tiene pobres propiedades de compactabilidad, por tal razón requiere de la adición de otros excipientes para mejorar sus características y así poder obtener comprimidos por un proceso de compresión directa. En este caso, en las formulaciones se empleó la celulosa microcristalina (Avicel®). Las propiedades físicas de las tabletas obtenidas para cada formulación se muestran en la tabla 9.

Formulació n	Resistencia a la ruptura (kp)			Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Friabilidad (%)
	Inmediata	2 días	8 días			
F1A	8.49	7.03	6.38	8.06	3.38	1.70
F1B	11.65	7.32	6.23	8.09	3.32	2.28
F2A	13.38	12.10	12.03	8.07	3.43	1.40
F2B	16.10	13.68	13.10	8.05	3.38	1.01
F3A	18.15	19.07	17.40	8.05	3.46	0.65
F3B	20.69	19.73	20.67	8.05	3.43	0.69
F5A	14.48	14.62	13.17	8.05	3.43	1.27
F5B	17.72	14.37	14.35	8.07	3.39	0.96
F6A	22.45	21.75	23.05	8.05	3.48	0.52
F6B	23.29	23.37	22.40	8.05	3.41	0.44

Tabla 9. Propiedades físicas de las tabletas de Diclofenaco Sódico.

Con el análisis de los datos se obtuvieron los modelos lineales para cada una de las respuestas evaluadas, éstos se muestran en la tabla 10.

Donde:

X1 = Porcentaje de Protanal®

X2 = Fuerza de compresión

X3 = Tipo de celulosa microcristalina

Respuesta	Modelo	r ² (%)	Probabilidad	Error Estándar
Y1 = Resistencia a la ruptura	$Y1 = 15.53 - 5.56 X1 + 1.25 X2 + 1.73 X1X3$	98.13	> 95 %	0.7984
Y2 = Espesor	$3.40 - 0.04 X1 - 0.02 X2 - 0.01 X1 X2 X3$	95.58	> 95 %	0.0065
Y3 =Friabilidad	$1.23 + 0.69 X1$	87.66	> 95 %	0.2161
Y4 =Pendiente de disolución	$0.465 - 0.0376 X1$	50.93	> 95 %	0.0308
Y5 = ABC	$20262.40 + 4165.45 X1$	70.91	> 95 %	2232.26
Y6 = % de Diclofenaco Sódico disuelto	$- 0.8333 +- 9.2976 X1 + 0.4710 X_{min}$	92.05	> 95 %	9.32

Tabla 10. Modelos lineales para las respuestas determinadas.

De acuerdo al modelo determinado para la resistencia a la ruptura (Y1), en esta respuesta el factor que más influyó fue el porcentaje de Protanal® debido a que su coeficiente es el mayor; el signo negativo nos indica que conforme aumenta la cantidad de Protanal® en la tableta disminuye la resistencia a la ruptura; por el contrario al aumentar la fuerza de compresión aumenta la resistencia a la ruptura, además existe una interacción entre el tipo de celulosa microcristalina y el % de Protanal®, sin embargo debido a que su coeficiente es pequeño se deduce que dicha interacción ejerce muy poca influencia sobre la respuesta. (ver anexo A). Por otro lado, al observar los datos de la resistencia a la ruptura de las formulaciones que contenían 58.5 % Protanal®, se observa una disminución de ésta propiedad después de 2 y 8 días, debido a una relajación normal del polímero, en las demás formulaciones dicho cambio no es tan notorio por lo que podría decirse que es casi permanece invariable.

El espesor (Y2) se ve influenciado ligeramente por el porcentaje de Protanal®, sin embargo los otros factores estudiados (fuerza de compresión tipo de celulosa microcristalina) presentan un efecto casi igual sobre el espesor de las tabletas, se observa también en el modelo determinado que hay una interacción entre las 3 variables estudiadas. El 95.58 % de la variabilidad observada esta explicada por el modelo determinado en el intervalo de variación correspondiente para cada factor. (ver anexo B).

Según el modelo, la friabilidad (Y3) aumenta conforme aumenta el porcentaje de Protanal® en la tableta esto es consistente con el hecho de que el polímero no posee características adecuadas para un proceso de compresión directa (ver anexo C). Además como se observa en la tabla 9, los valores más altos de friabilidad corresponden a las formulaciones con mayor contenido de Protanal®.

En cuanto a la pendiente de disolución (Y4) únicamente ésta respuesta se ve influenciada por la cantidad de Protanal® en la tableta, al incrementarse el porcentaje de éste excipiente en la tableta disminuye el valor de la pendiente, sin embargo solo el 50.93% de la variación esta explicada por este modelo, esto quiere decir que la pendiente de disolución no es un parámetro tan sensible a la variación de la concentración de Protanal®. (ver anexo D)

El área bajo la curva (Y5) de acuerdo al modelo determinado, esta respuestas también se ve afectada únicamente por el porcentaje de Protanal®, al aumentar la concentración del polímero aumenta también el área bajo la curva (ver anexo E).

Conforme al modelo, el porcentaje de Diclofenaco sódico disuelto (Y6) se ve afectado por dos factores, la cantidad de Protanal® y el tiempo de muestreo, éste último es lógico debido a que se esta considerando una variable en función del tiempo; cuando la tableta tiene un alto porcentaje de Protanal® la cantidad de principio activo que se libera es muy poca, por el contrario, al disminuir la cantidad de Protanal® el principio activo se libera en cantidades mayores. (ver anexo F).

5.2 Cinética de disolución

En la figura 13 se muestran los diferentes perfiles de disolución de las diferentes formulaciones hechas a una fuerza de compresión de 666.67 Psi y la figura 14 muestra los perfiles de disolución de las formulaciones análogas pero que se trabajaron a 1333.33 Psi, se observa que en ambas gráficas los datos siguen la misma tendencia.

La fase inicial de la prueba implica una hidratación y relajación de las tabletas para que el medio de disolución penetre y posteriormente se libere el principio activo.

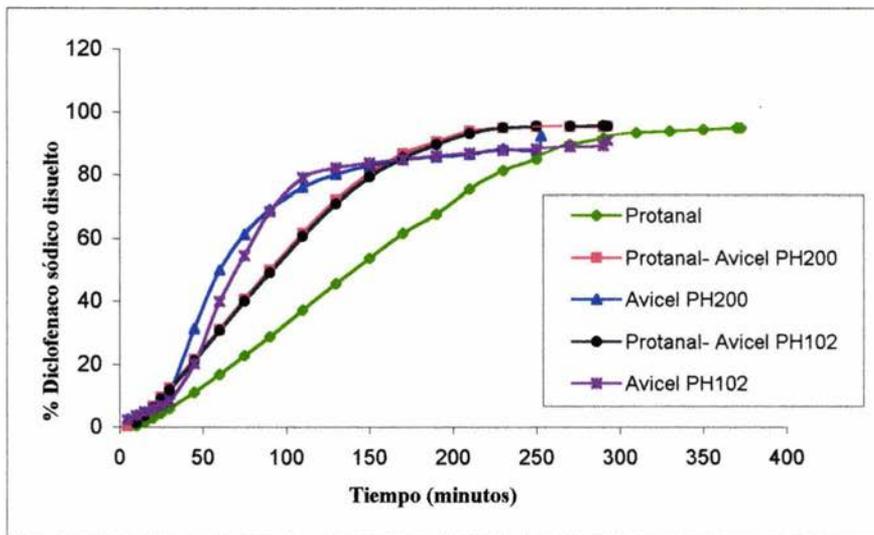


Figura 13. Perfiles de disolución de las diferentes formulaciones trabajadas a 666.67 Psi.

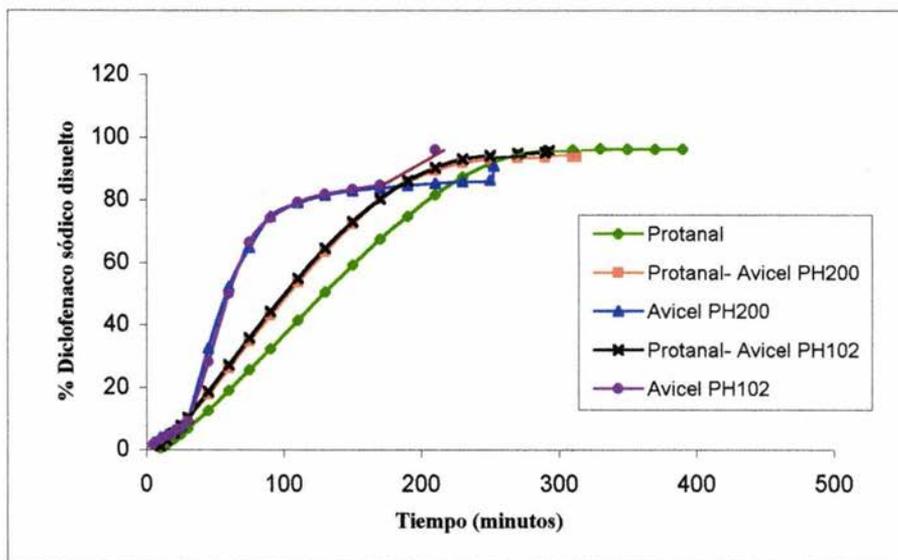


Figura 14. Perfiles de disolución de las diferentes formulaciones trabajadas a 1333.337 Psi.

A simple vista, se puede observar en la figuras 13 y 14 que la presencia de Protanal® es capaz de retardar la liberación del principio activo, eliminando la fase inicial creciente comparativamente con los comprimidos de rápida liberación hechos a base exclusivamente de celulosa microcristalina. Se muestra también, que el Protanal® en un 58.5 % retardó la liberación hasta 381.3 minutos (6 horas 21 minutos), y en un 29.25 % hasta 298.6 minutos (casi 5 horas). Como se puede observar, en las formulaciones que contenían Protanal® ninguna presentó “*efecto burst o dose dumping*” lo cual representa una característica deseable en un sistema de liberación prolongada.

Debido a que la última fase de los perfiles fue terminada a tiempos distintos se resolvió tomar solo una parte de las gráficas (de 10 a 210 minutos) para comparar los modelos estudiados.

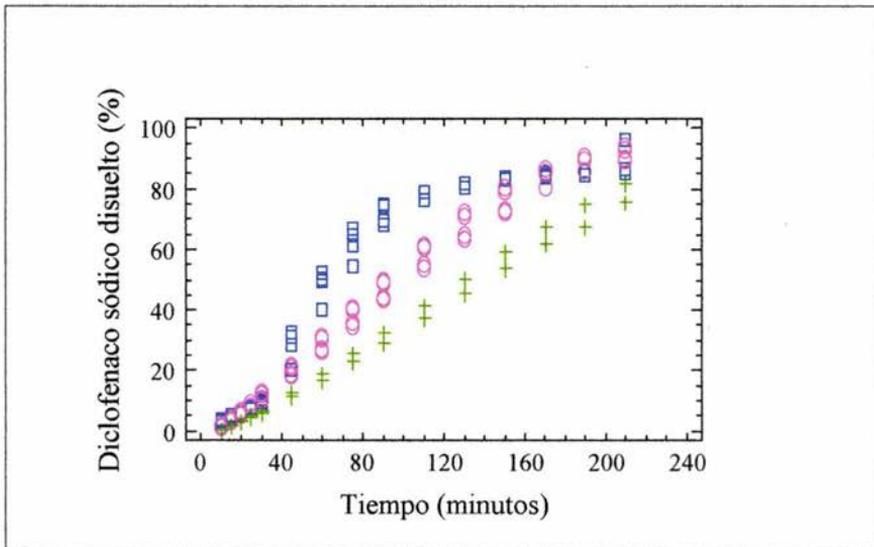


Figura 15. Efecto del porcentaje de Protanal® sobre la liberación del Diclofenaco sódico.

○ 29.25 %, □ 0 %, + 58.5 % de Protanal®.

En la figura 15 se muestra que conforme se incrementa el porcentaje de Protanal® el punto de inflexión correspondiente a los comprimidos de liberación prolongada, se va suavizando y cambiando a su vez la relación -concentración de fármaco en función del tiempo- a una función lineal, característica de una cinética de orden cero, la cual matemáticamente se demuestra a través del análisis de regresión lineal aplicando el modelo matemático para dicha orden (ver tabla 11).

En cuanto a las formulaciones que contenían celulosa microcristalina en un 58.5 % se demuestra que es un sistema simple que empieza a desintegrarse poco tiempo después de entrar en contacto con el medio de disolución.

Formulación	Orden cero		Peppas		Higuchi	
	k (% min ⁻¹)	r ²	k	r ²	k (% min ^{-1/2})	r ²
F1A	0.3855	0.9994	1.3611	0.9975	8.4816	0.9910
F1B	0.4208	0.9989	1.3732	0.9968	9.1136	0.9942
F2A	0.5021	0.9785	1.2984	0.9971	9.8182	0.9845
F2B	0.4756	0.9908	1.3479	0.9976	9.6321	0.9946
F3A	0.4716	0.8556	1.7357	0.9693	6.5792	0.8448
F3B	0.4670	0.8179	1.8115	0.9391	6.1059	0.7664
F5A	0.4987	0.9793	1.3402	0.9958	9.7422	0.9863
F5B	0.4781	0.9894	1.3572	0.9964	9.5273	0.9905
F6A	0.4933	0.8753	1.8071	0.9792	8.1227	0.8255
F6B	0.5291	0.8597	2.1046	0.9764	7.4398	0.8243

Tabla 11. Parámetros cinéticos

En la tabla 11 los parámetros cinéticos de las formulaciones que contienen un 58.5 % y 29.25 % de Protanal®, indican que los datos se ajustaron bien a una cinética de orden cero, ($r^2 = 0.999$ y $r^2 = 0.984$ respectivamente). Esto quiere decir que la cantidad de principio activo que se libera a intervalos de tiempo iguales es constante lo que implica que la velocidad de liberación es constante independientemente de la cantidad de principio activo que contenga la tableta, por lo tanto se tiene un sistema de liberación controlada.

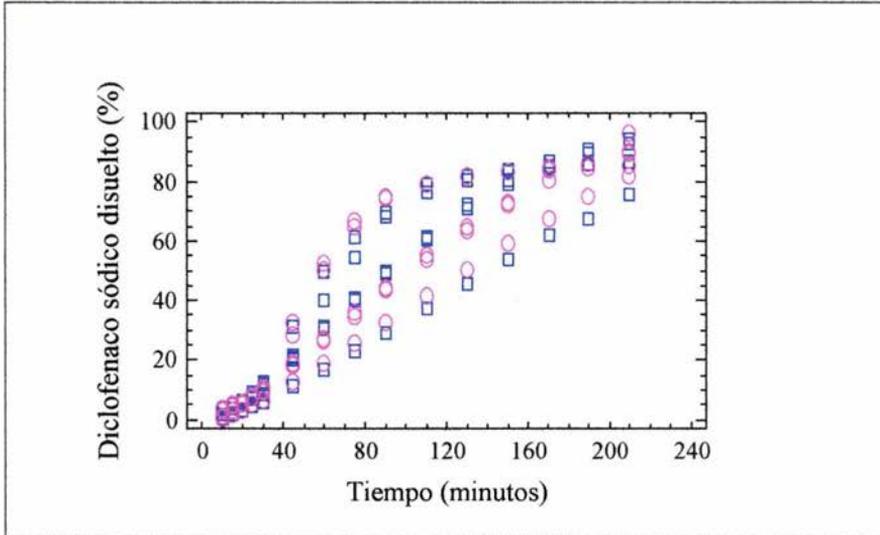


Figura 16. Efecto de la fuerza de compresión sobre la liberación del Diclofenaco sódico.
 ○ 1333.33 Psi, □ 666.67 Psi.

En la figura 16 los datos se encuentran agrupados de acuerdo a la fuerza de compresión utilizada, la similitud de los datos y el entrecruzamiento de los puntos en la gráfica indican que la fuerza de compresión no es una variable que haya provocado un efecto significativo sobre la liberación del principio activo a partir de las tabletas (ver anexo F).

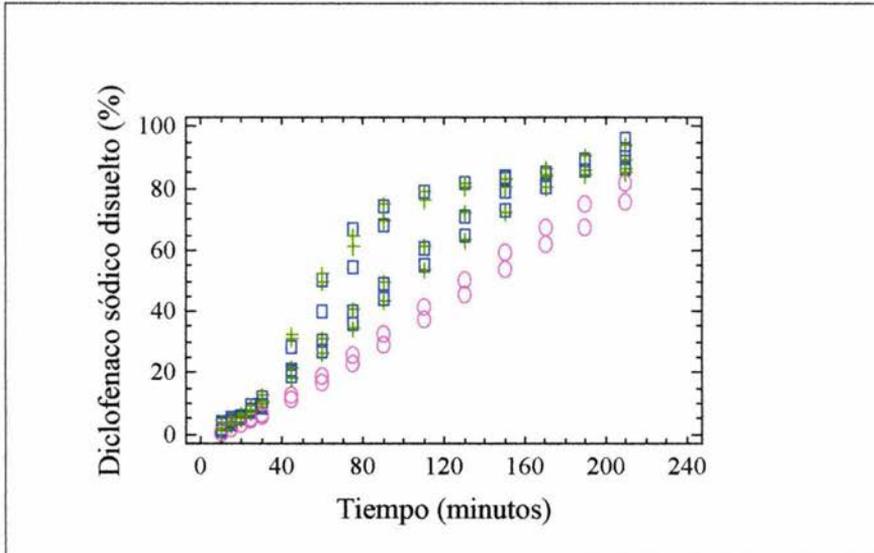


Figura 17. Efecto del tipo de celulosa microcristalina sobre la liberación del Diclofenaco sódico.
 ○ —, □ PH 102, + PH 200.

De igual manera en la figura 17 se observa que entre los tipos de celulosa microcristalina empleados (Avicel PH 102 y Avicel PH 200) no existe una diferencia significativa (ver anexo F) en tanto que con los comprimidos que contienen Protanal® se aprecia una clara discrepancia en la gráfica.

5.3 Mecanismo de liberación

Con el fin de explicar la cinética y mecanismo de liberación, los datos se ajustaron a los modelos de Ritger-Peppas y Higuchi..

Una ecuación ampliamente utilizada para elucidar el mecanismo de liberación a partir de sistemas poliméricos es la propuesta por Ritger-Peppas, $Q_t / Q_{inf} = kt^n$ en la cual Q_t representa la fracción liberada a un tiempo t , Q_{inf} es la cantidad liberada a un tiempo infinito, k denota una constante y n es un número que oscila en un rango de 0.5 a 1 e indica el tipo de mecanismo de liberación. En la tabla 12 se muestran los diferentes valores que puede adoptar el coeficiente de acuerdo al mecanismo de transporte.

Exponente difusional (n)	Mecanismo	Dependencia del Tiempo
0.5	Difusión Fickiana	$t^{1/2}$
$0.5 < n < 1$	Transporte anómalo	t^{n-1}
1	Transporte Caso II	Tiempo independiente
$n > 1$	Transporte Super Caso II	t^{n-1}

Tabla 12. Variación del valor de n de acuerdo al mecanismo de transporte.

Para sistemas que exhiben un transporte caso II, el mecanismo dominante es debido a la relajación del polímero así como el hinchamiento del gel. (Mathiowitz, 1999, Pp: 405).

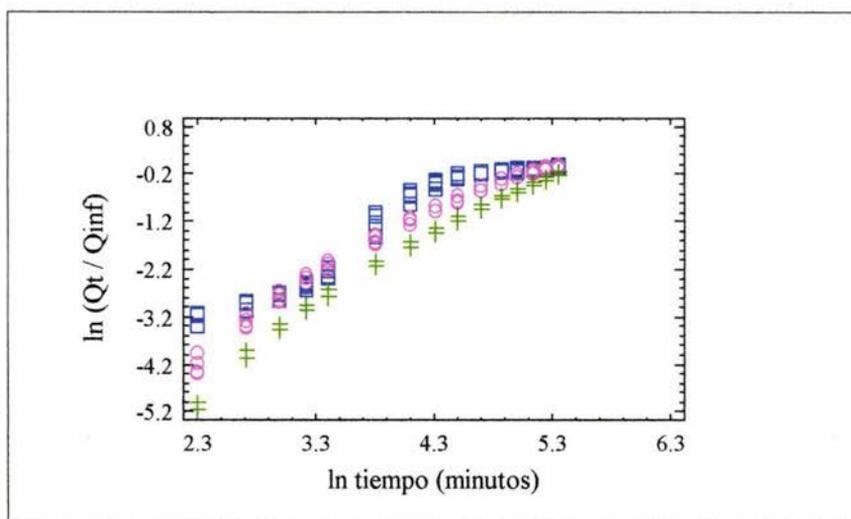


Figura 18. Efecto del porcentaje de Protanal en el ajuste de los datos a la ecuación de Ritger-Peppas.
 + 58.5 %, O 29.25 %, □ 0 % de Protanal®.

En la figura 18 se muestra la gráfica con los datos ajustados a la ecuación de Ritger-Peppas, el valor de la pendiente representa el exponente de la ecuación, estos valores se encontraron muy parecidos entre si, oscilando entre 1.2983 – 1.3732 en las todas las formulaciones que contienen Protanal®, de acuerdo a esto, el mecanismo de liberación según Ritger-Peppas es un transporte super caso II lo que implica que se trata de mecanismos combinados: una relajación del polímero, una difusión fickiana y finalmente una erosión del sistema.

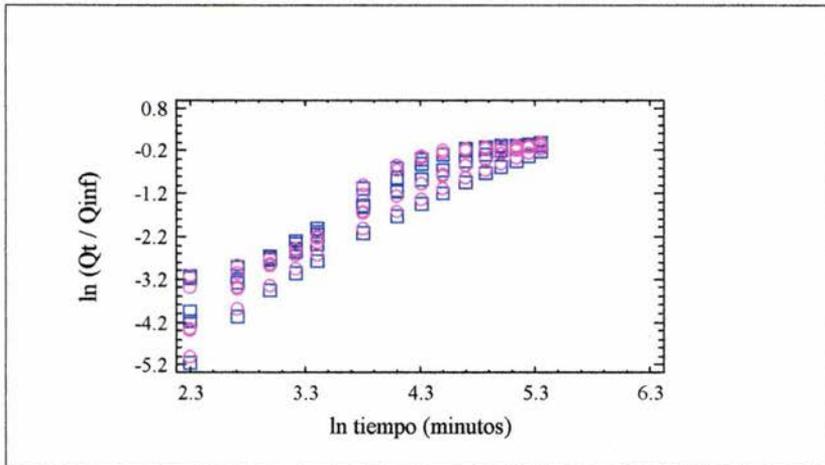


Figura 19. Efecto de la fuerza de compresión en el ajuste de los datos a la ecuación de Ritger-Peppas. ○ 1333.33 Psi, □ 666.67 Psi.

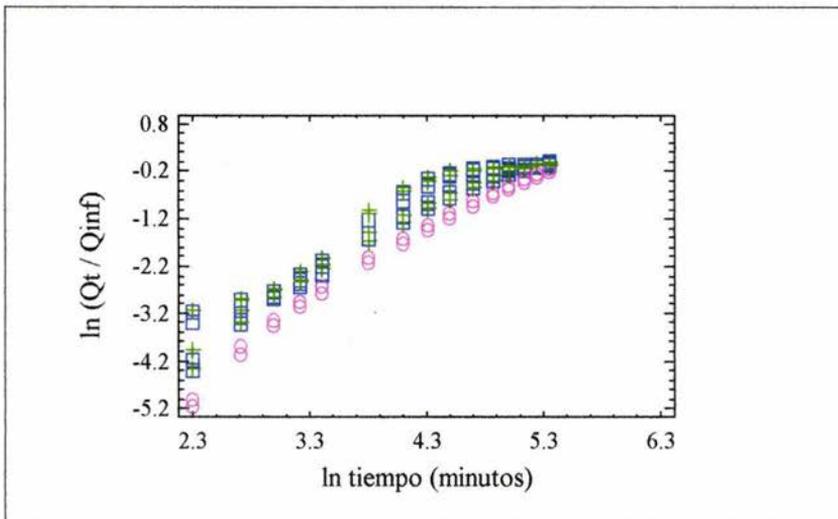


Figura 20. Efecto del tipo de celulosa microcristalina en el ajuste de los datos a la ecuación de Ritger-Peppas. ○ —, □ PH 102, + PH 200.

Los puntos que se enciman en las figuras 19 y 20 muestran que la fuerza de compresión y el tipo de celulosa microcristalina no fueron variables que causaran algún efecto significativo en el ajuste de los datos a la ecuación de Ritger-Peppas (ver anexo G).

En relación a la ecuación de Higuchi, ésta se emplea para sistemas matriciales y establece que, si existe una relación lineal entre la cantidad de principio activo liberado y la raíz cuadrada del tiempo, la liberación se dará de acuerdo a un mecanismo fickiano, por otro lado la no existencia de una linearidad indica una liberación según un mecanismo no fickiano.

En la figura 21, se muestran los datos ajustados dicha ecuación, se observa que hay una parte lineal a partir de los 6.71 minutos $\frac{1}{2}$ y que se ajusta bien a éste modelo indicando que en esta parte de la gráfica el principio activo se libera mediante una difusión fickiana; antes de éste tiempo, los puntos en la gráfica corresponden a una hidratación de la tableta liberando apenas pequeñas cantidades de fármaco.

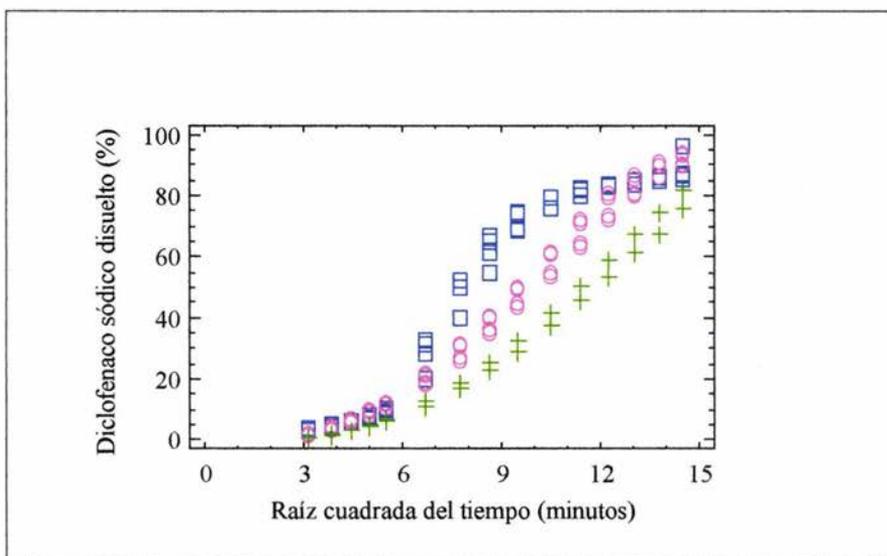


Figura 21. Efecto del porcentaje de Protanal en el ajuste de los datos a la ecuación de Higuchi.
 + 58.5 %, O 29.25 %, □ 0 % de Protanal®.

El ajuste de los datos al modelo de Higuchi se comprueba con el valor de los coeficientes de correlación siendo para las formulaciones con 58.5 % Protanal® ($r^2 = 0.9926$) y para el Protanal® en un 29.25 % ($r^2 = 0.9889$).

Por otro lado, las figuras 22 y 23 muestran que la fuerza de compresión y el tipo de celulosa microcristalina empleado no tuvieron efecto sobre los datos al ajustarlos a la ecuación de Higuchi. (ver anexo H).

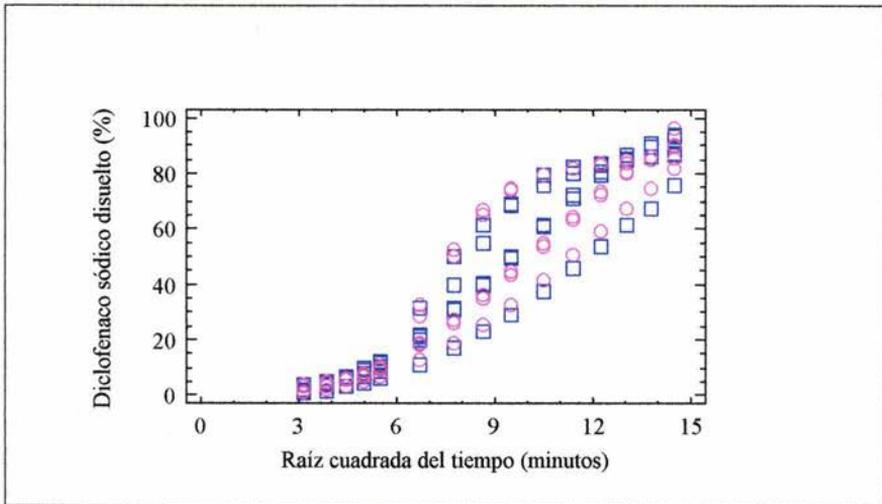


Figura 22. Efecto de la fuerza de compresión en el ajuste de los datos a la ecuación de Higuchi.
 ○ 1333.33 Psi , □ 666.67 Psi

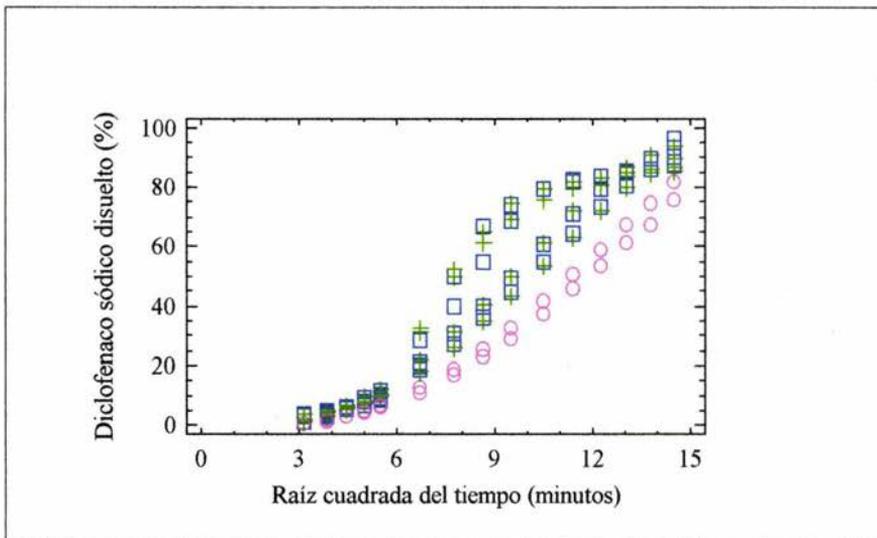


Figura 23. Efecto del tipo de celulosa microcristalina en el ajuste de los datos a la ecuación de Higuchi. ○ —, □ PH 102, + PH 200.

Con el fin de darle una interpretación física a los resultados obtenidos del tratamiento estadístico, se hace referencia a las figuras 24 donde se muestra a un pH neutral como 6.8 el Protanal® es soluble y se hidrata para formar una capa viscoelástica, esto se observa en el comprimido que contiene el 58.5 % de Protanal® el cual después de aproximadamente 25 minutos de hidratación se observa la formación de ésta capa alrededor de la tableta.

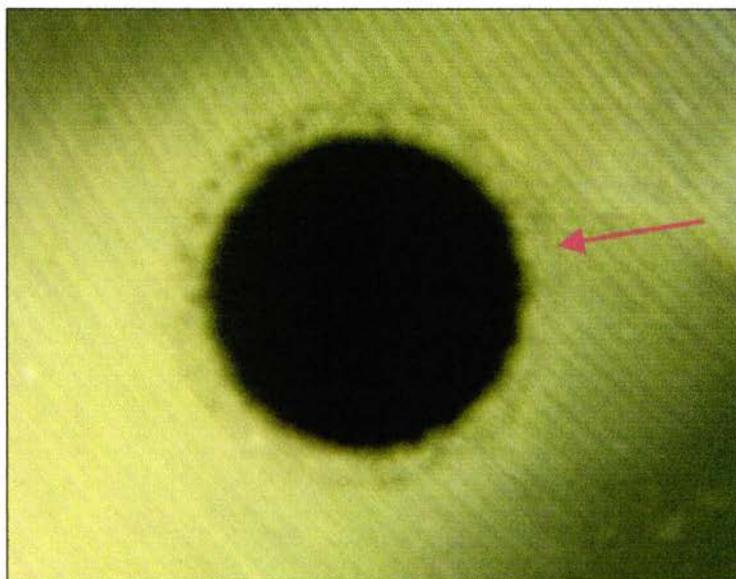


Figura 24. Fotografía de la tableta con 58.5 % de Protanal® en el medio buffer fosfatos pH 6.8 por 25 minutos.

En la figura 25 se muestra una fotografía de la misma tableta pero con más tiempo de hidratación 186 minutos, se observa que la tableta esta hinchada y aún conserva la capa alrededor de la superficie.



Figura 25. Fotografía de la tableta con 58.5 % de Protanal® en el medio buffer fosfatos pH 6.8 por 3 horas 6 minutos.

5.4 Caracterización por microscopía electrónica de barrido

Las figuras 26, 27, 28, 29 y 30, muestran la superficie de las tabletas de las diferentes formulaciones que contenían Protanal® , de manera general en todas se observa una superficie irregular con puntos de unión y zonas con espacios interparticulares, se demuestra además que no existe diferencia significativa entre los dos tipos de celulosa microcristalina empleados (Avicel® PH 200 y Avicel® PH 102). Se aprecia también que al incrementarse la proporción de celulosa microcristalina, la superficie del comprimido tiende a una superficie de mayor regularidad además de disminuir la cantidad y amplitud de espacios interparticulares.

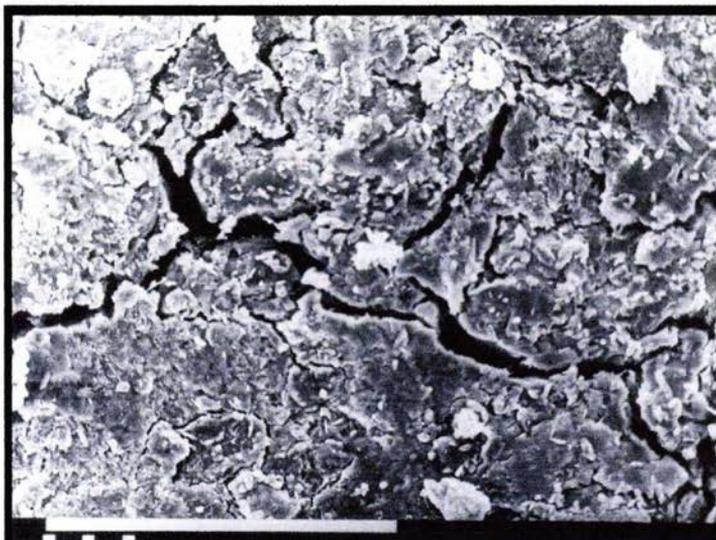


Figura 26. Microfotografía de la superficie de la tableta con 58.5 % Protanal (x 450)

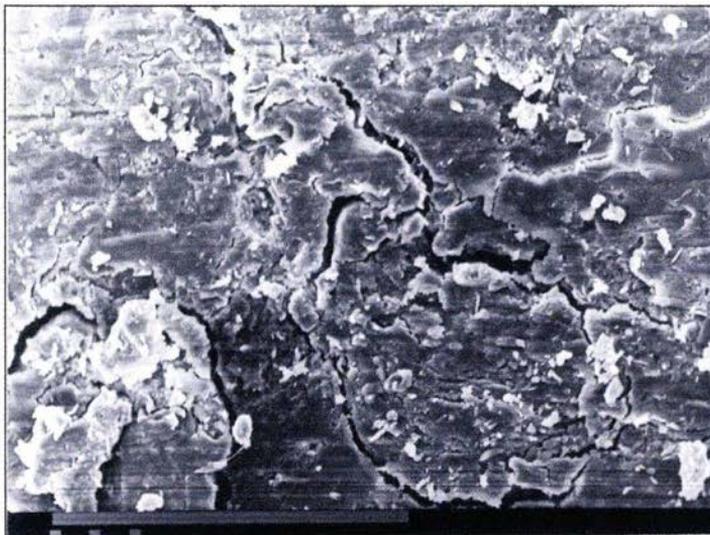


Figura 27. Microfotografía de la superficie de la tableta con 29.25 % Protanal®, 29.25 % Avicel® PH 200 (x 450).

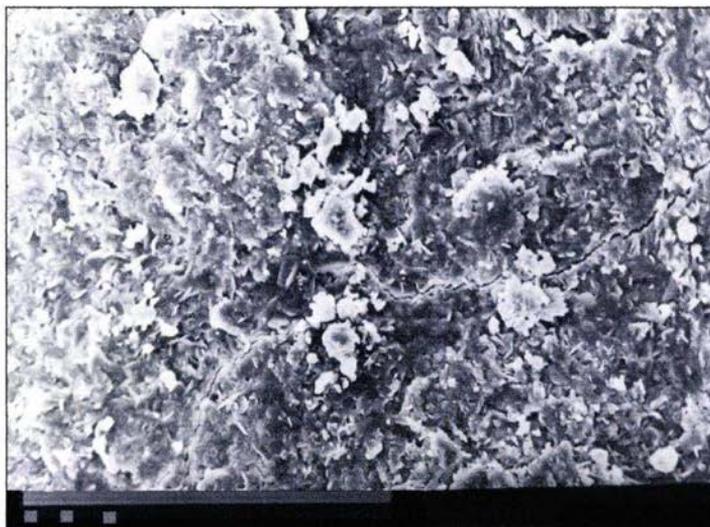


Figura 28. Microfotografía de la superficie de la tableta con 58.5 % Avicel® PH 200 (x 450).

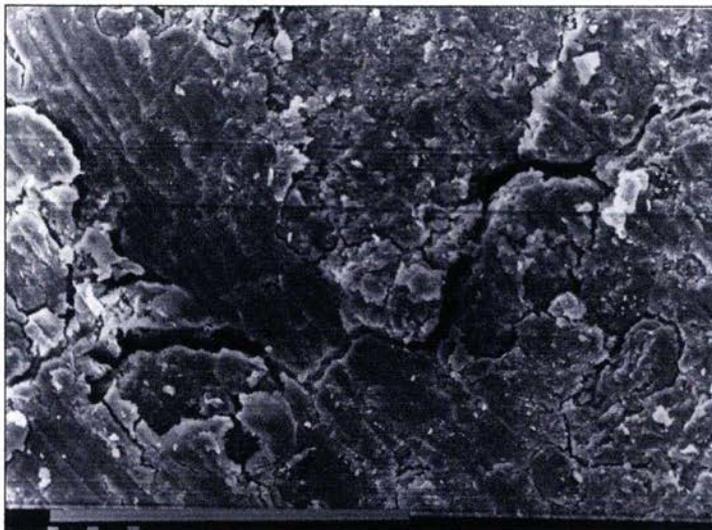


Figura 29. Microfotografía de la superficie de la tableta con 29.25 % Protanal®, 29.25 % Avicel® PH 102 (x 450).

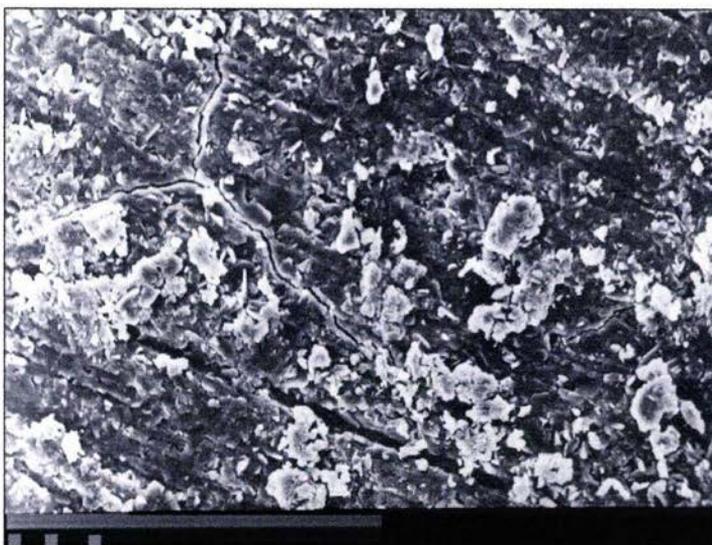


Figura 30. Microfotografía de la superficie de la tableta con 58.5 % Avicel® PH 102 (x 450).

En cuanto al seguimiento microfotográfico para los comprimidos de Protanal® (figuras 31 – 34), puede observarse comparativamente con los comprimidos originales un hinchamiento y relajamiento de las estructura del comprimido, en cuya superficie (figuras 31 y 33) evidentemente se observan cristales de fármaco incrustados en la estructura. Conforme avanza el proceso de hinchamiento debido a la disolución, se observa la presencia de poros en la superficie y en las fases terminales (ver figura 34) una erosión, dicha erosión fue más acentuada en las mezclas de Protanal® - celulosa microcristalina.



Figura 31. Microfotografía de la tableta (58.5 % Protanal) hidratada por 30 minutos en buffer fosfatos pH 6.8 (x 450).

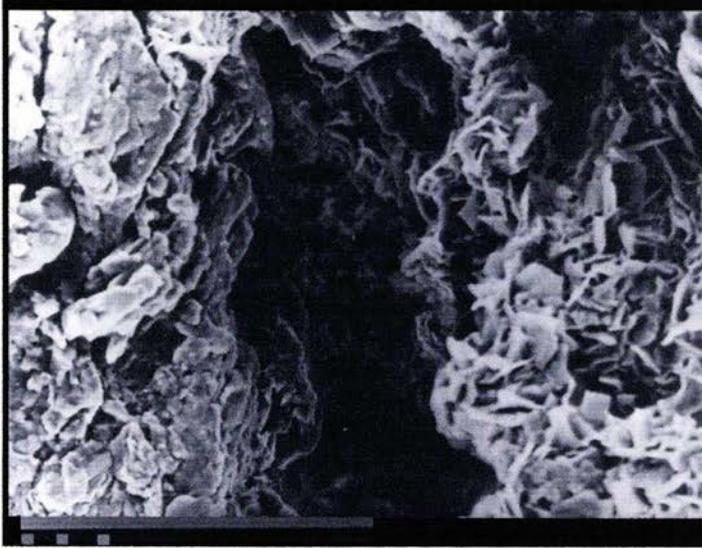


Figura 32. Microfotografía de la tableta (29.25 % Protanal, 29.25 % Avicel PH 200) hidratada por 30 minutos en buffer fosfatos pH 6.8 (x 450).



Figura 33. Microfotografía de la tableta (29.25 % Protanal, 29.25 % Avicel PH 102) hidratada por 30 minutos en buffer fosfatos pH 6.8 (x 450).



Figura 34. Microfotografía de la tableta (58.5 % Protanal) hidratada por 193 minutos en buffer fosfatos pH 6.8 (x 450).

De acuerdo a las observaciones anteriores se deduce que el medio de disolución entra por los espacios interparticulares de la tableta generando una rápida hidratación e hinchamiento del polímero, favoreciendo la formación de poros y de una capa viscoelástica en la superficie de las tabletas, debido a este fenómeno, las moléculas de fármaco disueltas a partir de los cristales del mismo, difunden a través del entramado formado por la matriz polimérica y a su salida al encontrarse con la capa de alta viscosidad, disminuye la difusión, logrando de esta manera el control de la liberación a través de la combinación de dichos mecanismos. Finalmente la capa viscoelástica se va degradando produciéndose una lenta erosión del sistema.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- Se evaluó el uso del Protanal® en sistemas matriciales para controlar la velocidad de liberación de un fármaco altamente soluble como el Diclofenaco sódico. Encontrándose que el Protanal® y las mezclas Protanal® –Avicel® son capaces de controlar la liberación hasta por 6 horas 21 minutos y 4 horas 58 minutos respectivamente.
- El porcentaje de Protanal® afectó la velocidad de liberación del Diclofenaco; al aumentar su concentración disminuyó la velocidad de liberación del principio activo.
- La cinética de liberación a partir de estos sistemas se ajustó a una cinética de orden cero, indicando que se trata de un proceso de liberación constante en función del tiempo.
- El coeficiente obtenido aplicando la ecuación de Ritger-Peppas se encuentra en el intervalo 1.298 – 1.373, estos valores indican que el mecanismo de liberación del fármaco esta asociado a un proceso multifactorial combinando varios fenómenos como son: la relajación del polímero, una difusión fickiana y erosión de la matriz.
- La linealidad que se obtuvo al trabajar el modelo de Higuchi demuestran que existe difusión fickiana en una parte del proceso de disolución y finalmente ocurre una erosión del sistema esto es consistente con el resultado obtenido del modelo de Ritger-Peppas.

- En base a los resultados obtenidos y el análisis de los mismos, se concluye que el proceso de liberación del fármaco a partir de éstos sistemas, esta dado por un contacto y penetración del medio de disolución a los comprimidos generando la relajación e hinchamiento del polímero, lo que favorece la formación de poros y de una capa viscoelástica en la superficie de los comprimidos.
- En base al análisis estadístico utilizado se demuestra que la fuerza de compresión y el tipo de celulosa microcristalina (Avicel®) utilizada no tienen efecto significativo sobre la liberación Diclofenaco sódico.
- El presente estudio aporta elementos fundamentales para continuar investigando las aplicaciones de éste biopolímero en aquellos sistemas farmacéuticos en los cuales se desee modificar su liberación.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFIA

1. Anu. Shilpa. Controlled delivery of drugs from alginate matrix. *Journal of Molecular Science*. 2003. Vol. C43. No.2. Pp: 187-221.
2. Banker, Gilbert. *Modern Pharmaceutics*. Marcel Dekker. USA. 1979. Pp: 643, 645.
3. B Choi. Park H. Preparation of alginate beads for floating drug delivery system: effects of CO₂ gas-forming agentes. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002. 239. 81-91.
4. Bodmeier R. Streubel A. Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2003. 18. 37-45.
5. Clarke's *Isolation and Identification of Drug*. 2a ed. Moffat. The Pharmaceutical Press. Great Britain. 1986. Pp: 533.
6. Cameroni. R. Biodegradable intraoperative system for bone infection treatment. I. The drug/ polymer interaction. *International Journal of Pharmaceutics*. 1996. 143. 195-201.
7. Colin D.M. Structure and behaviour in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 3. The influence of pH on the sustained-release performance and internal gel structure of sodium alginate matrices. *Journal of Controlled Release*. 1995. 33. 143-152.
8. Colombo. Bettini. Santi. Peppas. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel - layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *PSTT*. Vol 3. No. 6. 2000.
9. Doménech. Martínez. *Tecnología Farmacéutica*. Biofarmacia y Farmacocinética. Vol II. Síntesis. España. 2001. Pp: 319-333.
10. D.Arias. Tomas. *Glosario de Medicamentos*. Desarrollo, Evaluación y uso. Organización Panamericana de la Salud. Washington. 1999. Pp: 135-137.
11. D. Roman. Fernando. *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*. Asociación Farmacéutica Mexicana. México. 1990. Pp. 121-133.
12. *European Pharmacopoeia*. 3^a ed. Council of Europe. Strasbourg. 1996. Pp: 1487-1488.
13. Han-Gon. Chong-K. Development of omeprazol bucal adhesive tablets with stability enhancement in human saliva. *Journal of Controlled Release*. 2000. 68. 397-404.
14. Hanne H. Karlesen J. *Alginate in Drug Delivery Systems*. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2002. 28 (6). 621-630.

15. Hirofumi T. Takenhiko Y. Spray-dried composite particles of lactose and sodium alginate for direct tableting and controlled releasing. *International Journal of Pharmaceutics*. 1998. 174. 91-100.
16. Jacques, Angenault. *Diccionario Enciclopédico de Química*. Cesca. México. 1999.
17. Kaoru K. Ken K. Formation of water-insoluble gel in dry-coated tablets for the controlled release of theophylline. *Chem. Pharm. Bull.* 1998. 46 (4). 728-729.
18. Kinam, Park. Randall, J. *Controlled Drug Delivery. Designing Technologies for the Future*. American Chemical Society. USA. 2000. Pp. 2-11.
19. Mathiowitz, Edith. *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery. Vol I*. John Wiley and Sons. USA. 1999. Pp: 405-406.
20. M. Gohel. A Amin. Formulation optimization of controlled release diclofenac sodium microspheres using factorial design. *Journal of Controlled Release*. 1998. 51. 115-122.
21. R. Gennaro, Alfonso. Remington. *Farmacía*. 19 ed. Tomo II. Argentina. 1999. Pp: 1838 – 1839.
22. Robinson, Joseph. *Controlled Drug Delivery. Fundamentals and applications*. 2^a edición. Marcel Dekker. 1987. USA. Pp: 258.
23. Ronald, G. *The Structure and Rheology of Complex Fluids*. Oxford University Press. 1999. USA. Pp:232.
24. Rosenstein, Emilio. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. PLM. México. 2002. Pp: 82.
25. Taina S. Hanna S. Biopharmaceutical evaluation of new prolonged-release press-coated ibuprofen tablets containing sodium alginate to adjust drug release. *International Journal of Pharmaceutics*. 1994. 107. 179-187.
26. T. C. Collocutt. Chambers. *Diccionario Científico y Tecnológico*. Omega. España. 1979.
27. Vila, Jato. *Tecnología Farmacéutica. Formas Farmacéuticas. Vol. II. Síntesis*. España. 2001. Pp: 379-395.
28. Y Murata. N Sasaki. Use of floating alginate gel beads for stomach-specific drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000. 50. 221-226.

29. Yie. W.Chien. Novel Drug Delivery Systems. Marcel Dekker. USA. 1982. Pp: 465-475.
30. Zhimin H. Alginate-konjac glucomannan-chitosan beads as controlled release matrix. International Journal of Pharmaceutics. 2002. 244. 117-126.

Direcciones electrónicas

- a) Alginate. General data. Inventory of Polymers and Materials for the Encapsulation of Biocatalysts. [en línea]
<http://www.genialab.de/inventory/alginate.htm>
(Fecha de consulta: 20 de Octubre del 2003).
- b) Alginates for pharmaceutical applications. International Specialty Products. [en línea]
<http://www.ispcorp.com/products/alginate/products/ref.html>
(Fecha de consulta: 5 de Marzo del 2003).
- c) Alginates for pharmaceutical applications. International Specialty Products. [en línea]
<http://www.ispcorp.com/products/pharma/products/algpharm/tech.html>
(Fecha de consulta: 5 de Marzo del 2003).
- d) Brannon L. Peppas. Polymers in Controlled Drug Delivery. Magazine. 1997. Medical devicelink. MPB. Nov 1997, p. 34. [en línea]
<http://www.devicelink.com/mpb/index.html>
(Fecha de consulta: 15 de Abril del 2003).
- e) Kinam, Park. Superporous hidrogels for Pharmaceutical and others applications. Drug Delivery Technology. Vol. 2. No. 5. [en línea]
<http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi?idArticle=60>
(Fecha de consulta: 21 de Julio del 2003).
- f) Piyush Gupta. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. DDT. Vol. 7. No. 10 mayo 2002. [en línea]
<http://www.drugdiscovery.com>
(Fecha de consulta: 25 de octubre del 2003).
- g) Willi, Paul. Polysaccharides: Biomedical Applications. Encyclopedia of Surface and Colloid Science. 2003. Pp: 1-12. [en línea]
<http://www.dekker.com>
(Fecha de consulta: 17 de Octubre del 2003).

8. ANEXOS

8. ANEXOS

8.1 Anexo A

Resistencia a la ruptura inmediata (Y1)

Número de variables dependientes: 1 (Resistencia a la ruptura inmediata)

Número de factores categóricos : 0

Número de factores cuantitativos: 3 (X1 = Porcentaje de Protanal®, X2 = fuerza de compresión y X3 = tipo de CMC)

Análisis de varianza para resistencia a la ruptura inmediata.

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
Modelo	200.9110	3	66.9702	105.0700	0.0000
Residual	3.8244	6	0.6374		
Total (Corr.)	204.7400	9			

Suma de cuadrados tipo III

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
X1	173.3830	1	173.3830	272.0200	0.0000
X2	15.6250	1	15.6350	24.5100	0.0026
X1*X3	11.9025	1	11.9025	18.6700	0.0050
Residual	3.8244	6	0.6374		
Total (corrected)	204.7350	9			

R-cuadrada = 98.13 %

Error estándar = 0.798369

Intervalos de confianza al 95 % para los coeficientes estimados

Parámetro	Estimado	Error estándar	límite inferior	límite superior	V.I.F.
Constante	15.5271	0.2613	14.8877	16.1667	
X1	-5.5643	0.3373	-6.3898	-4.7388	1.0
X2	1.2500	0.2525	0.6322	1.8678	1.0
X1*X3	1.7250	0.3992	0.7482	2.7017	1.0

8.2 Anexo B

Espesor (Y2)

Número de variables dependientes: 1 (Espesor)

Número de factores categóricos : 0

Númro de factores cuantitativos: 3 (X1 = Porcentaje de Protanal®, X2 = fuerza de compresión y X3 = tipo de CMC)

Análisis de varianza para espesor

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
Modelo	0.0176	3	0.0058	139.31	0.0000
Residual	0.0003	6	0.0000		
Total (Corr.)	0.0178	9			

Suma de cuadrados tipo III

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
X1	0.0115	1	0.0115	274.2600	0.0000
X2	0.0055	1	0.0055	129.9600	0.0000
X1*X2*X3	0.0005	1	0.0005	13.7100	0.0101
Residual	0.0002	6	0.0000		
Total (corrected)	0.0178	9			

R-cuadrada = 98.58 %

Error estándar = 0.0065

Intervalos de confianza al 95 % para los coeficientes estimados

Parámetro	Estimado	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	V.I.F.
Constante	3.4009	0.0021	3.3957	3.4061	
X1	-0.0454	0.0027	-0.0521	-0.0387	1.0
X2	-0.0234	0.0020	-0.0284	-0.0184	1.0
X1*X2*X3	-0.0120	0.0032	-0.0199	-0.0041	1.0

8.3 Anexo C

Friabilidad (Y3)

Número de variables dependientes: 1 (Friabilidad)

Número de factores categóricos : 0

Número de factores cuantitativos: 3 (X1 = Porcentaje de Protanal®, X2 = fuerza de compresión y X3 = tipo de CMC)

Análisis de varianza para friabilidad

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
Modelo	2.6556	1	2.6557	56.88	0.0001
Residual	0.3735	8	0.0467		
Total (Corr.)	3.0291	9			

Suma de cuadrados tipo III

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
X1	2.6556	1	2.6556	56.8800	0.0001
Residual	0.3735	8	0.0467		
Total (corrected)	3.0291	9			

R-cuadrada = 87.66 %

Error estándar = 0.2161

Intervalos de confianza al 95 % para los coeficientes estimados

Parámetro	Estimado	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	V.I.F.
Constante	1.2282	0.0707	1.0650	1.3913	
X1	0.6886	0.0913	0.4781	0.8992	1.0

8.4 Anexo D

Pendiente de disolución (Y4)

Número de variables dependientes: 1 (Pendiente de disolución)

Número de factores categóricos : 0

Número de factores cuantitativos: 3 (X1 = Porcentaje de Protanal®, X2 = fuerza de compresión y X3 = tipo de CMC)

Análisis de varianza la pendiente de disolución

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
Model	0.0079	1	0.0079	8.3000	0.0205
Residual	0.0076	8	0.0009		
Total (Corr.)	0.0155	9			

Suma de cuadrados tipo III

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
X1	0.0079	1	0.0079	8.3000	0.0205
Residual	0.0076	8	0.0009		
Total (Corr.)	0.0155	9			

R-cuadrada = 50.93 %

Error estándar = 0.0308447

Intervalos de confianza al 95 % para los coeficientes estimados

Parámetro	Estimado	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	V.I.F.
Constante	0.4647	0.0101	0.4414	0.4879	
X1	-0.0376	0.0130	-0.0676	-0.0750	1.0

8.5 Anexo E

Area Bajo la curva –ABC - (Y5)

Número de variables dependientes: 1 (Area bajo la curva ABC)

Número de factores categóricos : 0

Número de factores cuantitativos: 3 (X1 = Porcentaje de Protanal®, X2 = fuerza de compresión y X3 = tipo de CMC)

Análisis de varianza para Área bajo la curva

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
Modelo	9.7166E7	1	9.7166E7	19.5000	0.0022
Residual	3.9864E7	8	4.9830E6		
Total (Corr.)	1.3703E8	9			

Suma de cuadrados tipo III

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
X1	9.7166E7	1	9.7166E7	19.5000	0.0022
Residual	3.9864E7	8	4.9830E6		
Total (corrected)	1.3703E8	9			

R-cuadrada = 70.91 %

Error estándar = 2232.26

Intervalos de confianza al 95 % para los coeficientes estimados

Parámetro	Estimado	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	V.I.F.
Constante	20262.4000	730.6800	18577.4000	21947.3000	
X1	4165.4500	943.3040	1990.1900	6340.7200	1.0

8.6 Anexo F

Porcentaje de Diclofenaco Sódico disuelto (Y6)

Número de variables dependientes: Porcentaje de Diclofenaco Sódico disuelto

Número de factores categóricos: 0

Número de factores cuantitativos: 4 (X1 = Porcentaje de Protanal®, X_min = tiempo, X2 = fuerza de compresión y X3 = tipo de CMC)

Análisis de varianza el porcentaje de Diclofenaco Sódico Disuelto

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
Modelo	146770.0000	2	73385.2000	844.8700	0.0000
Residual	12681.5000	146	86.8597		
Total (Corr.)	159452.00	148			

Suma de cuadrados tipo III

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
X_min	140262.00	1	140262.00	1614.81	0.0000
X1	7204.80	1	7204.80	82.95	0.0000
Residual	12681.50	146	86.86		
Total (corrected)	159452.00	148			

R-cuadrada= 92.05 %

Error estándar = 9.3199

Intervalos de confianza al 95 % para los coeficientes estimados

Parámetro	Estimado	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	V.I.F.
Constante	-0.8333	1.3002	-3.4030	1.7363	
X_min	0.4709	0.0117	0.4478	0.4941	1.00013
X1	-9.2976	1.0209	-11.3152	-7.2800	1.00013

8.7 Anexo G

Pendiente de la ecuación Ritger-Peppas

Número de variables dependientes: 1 (Pendiente de la ecuación Ritger-Peppas)

Número de factores categóricos : 0

Número de factores cuantitativos: 3 (X1 = Porcentaje de Protanal®, X2 = fuerza de compresión y X3 = tipo de CMC)

Análisis de varianza la pendiente de Ritger-Peppas

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
Model	0.4670	1	0.4670	14.2800	0.0054
Residual	0.2616	8	0.0327		
Total (Corr.)	0.7287	9			

Suma de cuadrados tipo III

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
X1	0.4670	1	0.4670	14.2800	0.0054
Residual	0.2616	8	0.0327		
Total (Corr.)	0.7287	9			

R-cuadrada = 64.09 %

Standard Error of Est. = 0.18085

Intervalos de confianza al 95 % para los coeficientes estimados

Parámetro	Estimado	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	V.I.F.
Constante	1.4959	0.0592	1.3594	1.6324	
X1	-0.2888	0.0764	-0.4650	-0.1125	1.0

8.8 Anexo H

Pendiente de la ecuación Higuchi

Número de variables dependientes: 1 (Pendiente de la ecuación Higuchi)

Número de factores categóricos : 0

Número de factores cuantitativos: 3 (X1 = Porcentaje de Protanal®, X2 = fuerza de compresión y X3 = tipo de CMC)

Análisis de varianza la pendiente de Higuchi

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
Model	4.6018	1	4.6018	19.23	0.0023
Residual	1.9142	8	0.2393		
Total (Corr.)	6.5160	9			

Suma de cuadrados tipo III

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	Relación-F	Valor-P
X1	4.6018	1	4.6018	19.23	0.0023
Residual	1.9142	8	0.2393		
Total (corr.)	6.51597	9			

Expected Mean Squares

R-cuadrada = 70.62 %

Error estándar = 0.489159

Intervalos de confianza al 95 % para los coeficientes estimados

Parámetro	Estimado	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	V.I.F.
Constante	8.3436	0.1601	7.9744	8.7128	
X1	-0.9065	0.2067	-1.3832	-0.4298	1.0

8.11 Anexo J

Tablas el porcentaje disuelto de Diclofenaco sódico disuelto para cada una de las formulaciones.

Lote F1A

Tiempo (min)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)	Promedio (%)
10	0.59	0.29	0.07	0.83	0.89	0.56	0.54
15	1.82	1.34	0.70	2.12	2.17	1.66	1.63
20	3.30	2.65	1.48	3.63	3.65	2.94	2.94
25	4.99	4.07	2.38	5.26	5.35	4.33	4.40
30	6.76	5.58	3.38	7.08	7.18	5.77	5.96
45	12.67	10.73	6.68	13.10	13.06	10.61	11.14
60	19.29	16.29	10.45	19.68	19.30	15.95	16.83
75	25.98	22.07	14.63	26.55	26.03	21.47	22.79
90	32.86	27.67	19.12	33.68	32.89	27.21	28.91
110	42.26	35.59	25.55	43.00	42.04	34.69	37.19
130	51.46	43.57	32.30	52.48	50.91	42.90	45.60
150	60.23	51.78	38.98	61.34	59.68	50.82	53.80
170	68.34	59.76	45.72	69.88	67.84	58.61	61.69
190		67.31	52.30	77.47	75.03	65.77	67.58
210	82.04	74.38	58.77	83.98	81.66	72.72	75.59
230	86.68	80.51	64.92	89.47	87.03	79.16	81.30
250		85.61	70.81	93.24	91.03	84.30	85.00
270	93.09	89.68	76.20	96.38	93.95	88.39	89.61
290		92.63	80.98	97.14	95.37	92.13	91.65
310		94.46	85.38	97.59	95.19	94.10	93.34
330	93.79	94.44	88.86	97.18	94.97	94.04	93.88
350	94.26	94.26	91.45	97.33	95.18	94.16	94.44
370		94.85	93.35	97.61	95.00	94.00	94.96
372.6		94.58	94.19	97.12	94.92	93.85	94.93

Lote F1B

Tiempo (min)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)	Promedio (%)
10	0.72	0.72	0.61	0.45	0.60	0.85	0.66
15	2.04	2.03	1.83	1.58	1.82	2.24	1.92
20	3.48	3.63	3.27	2.87	3.29	3.80	3.39
25	5.09	5.40	4.91	4.29	4.98	5.57	5.04
30	6.78	7.35	6.72	5.88	6.80	7.54	6.84
45	12.71	13.47	12.57	10.97	12.71	13.74	12.70
60	19.01	20.02	19.01	16.67	19.07	20.71	19.08
75	25.65	26.72	25.58	22.70	25.71	27.67	25.67
90	32.47	33.51	32.40	28.88	32.55	34.75	32.43
110	41.77	42.70	41.42	37.27	41.71	44.24	41.52
130	50.91	51.88	50.39	45.64	50.86	53.52	50.53
150	59.51	60.86	58.99	53.69	59.79	62.64	59.25
170	68.12	69.17	67.23	61.72	68.24	71.13	67.60
190	74.37	76.75	74.95	68.82	75.83	78.45	74.86
210	82.38	83.27	81.62	75.39	82.52	84.98	81.69
230		88.73	87.29	82.14	88.50	90.17	87.37
250		92.39	91.68	88.18	92.64	94.07	91.79
270	93.54	94.99	94.49	92.32	95.86	96.30	94.58
290	94.72	95.52	95.29	95.61	97.34	97.37	95.97
310	94.96	95.13	95.39	97.26	97.09	96.88	96.12
330	95.03	95.24	95.85	97.37	97.34	97.41	96.37
350	95.00	95.73	95.65	97.12	97.06	96.86	96.24
370	94.65	95.46	95.83	97.16	97.21	97.18	96.25
390	94.90	95.61	95.52	97.30	96.98	97.33	96.27

Lote F2A

Tiempo (min)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)	Promedio (%)
0	-0.82	-0.83	-0.86	-0.84	-0.82	-0.68	
5	0.07	0.03	0.19	-0.17	0.23	-0.12	0.13
10	1.78	1.95	2.23	1.13	2.30	1.37	1.79
15	4.01	4.32	4.77	2.97	5.04	3.56	4.11
20	6.41	7.17	7.79	5.12	8.13	5.78	6.73
25	8.98	10.08	10.99	7.39	11.64	8.16	9.54
30	11.86	13.22	14.16	9.71	14.94	10.95	12.48
45	19.89	23.12	24.58	17.18	25.53	19.36	21.61
60	28.85	33.29	34.89	24.99	36.31	28.39	31.12
75	37.80	43.86	44.95	33.17	46.70	37.72	40.70
90	46.13	54.17	54.55	41.20	56.51	47.06	49.94
110	57.45	66.02	66.34	52.07	68.58	58.87	61.55
130	68.08	75.93	77.03	62.17	79.34	70.29	72.14
150	77.10	80.15	86.16	72.05	87.66	79.49	80.43
170	84.67	83.33	92.81	80.65	91.86	87.06	86.73
190	90.05	87.16	95.65	86.63	94.04	89.75	90.55
210	92.83	92.54	96.61	91.55	95.63	93.78	93.82
230	93.67	94.63	96.85	93.48	96.17	94.69	94.91
250	94.04	95.30	96.80	94.00	96.11	95.08	95.22
270	94.28	95.19	96.76	94.17	95.90	95.20	95.25
290	94.36	95.17	96.91	94.10	95.64	95.04	95.20
292.61	94.25	95.49	96.86	94.66	96.13	95.27	95.44

Lote F2B

Tiempo (min)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)	Promedio (%)
10	1.47	1.05	1.14	1.06	1.64	0.81	1.19
15	3.62	2.90	3.25	2.87	4.03	2.50	3.19
20	5.93	4.93	5.52	4.92	6.70	4.45	5.41
25	8.40	7.02	7.87	7.10	9.47	6.48	7.72
30	10.88	9.23	10.27	9.33	12.46	8.69	10.14
45	18.89	16.09	18.03	16.55	22.14	15.83	17.92
60	27.13	23.57	26.48	24.38	32.03	23.40	26.16
75	35.99	31.44	35.21	32.65	41.65	31.37	34.72
90	44.41	39.57	43.80	40.67	50.72	39.83	43.17
110	54.89	49.48	54.68	50.90	62.18	49.97	53.68
130	64.82	58.64	64.69	60.50	72.14	59.70	63.42
150	74.34	67.18	73.91	69.25	80.18	69.13	72.33
170	82.65	75.25	81.83	77.24	86.95	77.75	80.28
190	88.81	82.09	86.62	84.18	89.56	84.38	85.94
210	92.86	87.83	88.71	89.16	91.40	87.30	89.54
230	93.98	91.61	91.20	93.13	92.29	89.84	92.01
250	94.35	93.47	92.37	94.54	92.77	90.99	93.08
270	94.31	93.94	92.96	95.09	92.33	92.06	93.45
290	94.20	94.06	93.16	95.04	92.88	92.61	93.66
310	94.60	94.27	93.39	95.31	92.96	92.88	93.90
312.62	94.28	94.17	93.55	95.22	92.95	93.08	93.88

Lote F3A

Tiempo (min)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)	Promedio (%)
5	2.80	2.68	2.88	2.73	2.61	2.58	2.72
10	4.31	4.00	4.09	3.90	3.92	3.76	4.00
15	5.47	5.10	5.14	4.88	4.98	4.70	5.04
20	6.72	6.21	6.38	5.93	6.11	5.68	6.17
25	8.38	7.44	8.47	7.92	7.57	6.93	7.78
30	12.05	8.89	13.23	11.35	9.25	9.16	10.65
45	28.29	23.89	37.57	43.86	28.89	26.33	31.47
60	42.14	47.74	52.15	63.08	47.91	46.89	49.99
75	51.55	57.34	62.73	76.45	59.99	59.64	61.28
90	59.14	64.58	72.50	79.69	70.09	69.64	69.27
110	69.31	75.83	77.30	81.55	75.91	76.17	76.01
130		81.69	78.90	83.26	77.79	79.07	80.14
150	75.04	91.43	80.04	84.18	79.26	87.32	82.88
170	77.08	92.61	81.33	85.62	80.51	91.43	84.76
190	78.56	92.96	82.33	86.49	81.64	92.26	85.71
210	79.77	93.50	83.20	87.41	82.75	92.58	86.54
230		93.16	84.05	87.98	83.42	92.74	88.27
250	82.22	93.16	84.94	88.52	84.15	92.90	87.65
252.64		94.32	90.66	91.80	91.01	93.90	92.34

Lote F3B

Tiempo (min)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)	Promedio (%)
5	2.28	2.31	2.97	2.63	2.32	2.58	2.51
10	3.57	3.44	4.35	4.09	4.40	3.82	3.94
15	4.68	4.37	5.58	5.34	5.72	4.88	5.09
20	5.78	5.23	6.84	6.63	6.55	5.86	6.15
25	7.00	6.19	8.38	8.37	7.49	6.97	7.40
30	11.06	7.43	11.15	12.23	8.60	8.91	9.90
45	35.21	28.67	37.65	42.72	24.94	26.19	32.56
60	49.06	46.16	58.78	63.34	49.52	46.92	52.30
75	61.51	57.32	70.22	79.18	60.92	59.41	64.76
90	71.31	63.68	84.54	92.35	72.34	65.00	74.87
110	78.55	66.34	86.08	92.97	83.72	67.04	79.12
130	86.54	68.65	86.88	93.17	85.15	68.64	81.51
150	89.75	70.94	87.86	93.22	85.79	69.81	82.89
170	90.36	72.90	88.50	93.70	86.70	70.67	83.81
190	90.83	74.94	89.12	93.90	87.44	71.63	84.64
210	91.41	76.45	89.46	94.06	87.88	72.45	85.29
230	91.54	78.24	89.62	93.86	88.72	73.35	85.89
250	91.72	79.66	90.09	94.04	88.50	74.27	86.38
252.63	93.77	87.28	92.19	94.80	91.19	86.60	90.97

Lote F5A

Tiempo (min)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)	Promedio (%)
10	0.82	1.85	1.54	1.39	1.50	1.61	1.45
15	2.51	4.25	3.69	3.53	3.85	3.97	3.63
20	4.58	7.11	6.07	6.04	6.53	6.65	6.16
25	6.80	10.17	8.72	8.80	9.56	9.65	8.95
30	9.14	13.39	11.47	11.68	12.80	12.56	11.84
45	16.83	23.88	20.05	20.73	22.76	22.26	21.08
60	24.92	34.39	29.13	30.28	33.18	32.06	30.66
75	33.09	44.80	38.03	39.68	43.41	41.37	40.06
90	41.22	54.80	46.60	48.71	53.39	50.11	49.14
110	51.38	67.48	57.59	60.49	66.02	60.97	60.65
130	60.80	78.45	67.57	71.06	76.31	71.08	70.88
150	69.55	84.56	76.63	80.30	84.75	80.47	79.38
170	77.62	87.16	84.34	86.72	88.30	87.63	85.29
190	84.23	90.93	90.55	89.32	90.65	92.23	89.65
210	89.50	93.28	94.22	92.75	93.80	94.61	93.03
230	92.56	93.91	95.76	95.53	95.94	95.78	94.91
250	92.59	94.39	96.40	96.82	96.74	95.85	95.47
270	92.81	93.98	96.24	96.97	96.71	95.57	95.38
290	93.34	94.33	96.19	96.69	96.75	96.06	95.56
292.70	93.14	94.64	96.23	96.75	96.54	95.73	95.50

Lote F5B

Tiempo (min)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)	Promedio (%)
10	1.34	0.29	1.89	1.07	1.45	1.13	1.19
15	3.56	1.41	4.58	2.88	3.39	3.06	3.15
20	6.11	2.78	7.69	5.06	5.66	5.31	5.44
25	8.81	4.27	11.07	7.28	8.10	7.65	7.86
30	11.65	5.96	14.48	9.73	10.71	10.15	10.45
45	20.88	11.19	25.29	17.55	18.95	18.34	18.70
60	30.16	16.97	36.14	25.69	27.51	26.81	27.21
75	39.25	23.09	46.88	34.68	36.19	35.41	35.92
90	48.03	29.10	57.19	43.21	44.52	43.99	44.34
110	58.81	36.84	69.35	54.23	55.48	55.11	54.97
130	68.45	45.67	77.74	64.47	65.65	65.49	64.58
150	76.95	54.93	83.25	73.86	75.06	74.81	73.14
170	83.72	62.68	87.55	82.12	82.94	83.01	80.34
190	89.08	70.65	90.96	88.30	89.33	89.21	86.26
210	91.02	78.00	93.22	93.05	93.15	93.83	90.38
230	92.56	83.98	95.21	95.42	95.36	96.47	93.17
250	92.90	88.41	95.81	95.87	96.04	96.21	94.21
270	93.17	91.48	96.01	95.83	96.16	96.51	94.86
290	93.17	93.44	96.51	96.10	96.06	96.49	95.29
292.63	93.32	95.86	96.59	96.06	95.84	96.49	95.69

Lote F6A

Tiempo (min)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)	Promedio (%)
5	2.48	2.51	2.46	2.40	2.10	2.72	2.45
10	3.82	3.86	3.73	3.80	3.38	4.14	3.79
15	4.92	4.95	4.75	4.91	4.44	5.41	4.90
20	5.90	6.03	5.71	5.93	5.48	6.56	5.94
25	6.90	7.20	6.69	7.02	6.57	7.87	7.04
30	8.24	8.68	7.80	8.16	7.86	9.42	8.36
45	25.73	22.82	13.88	22.59	17.02	19.39	20.24
60	41.02	37.63	34.95	42.54	40.60	42.83	39.93
75	52.25	50.14	51.14	58.32	51.68	64.33	54.64
90	64.74	62.20	64.54	74.27	60.98	83.82	68.43
110	76.38	78.36	73.73	81.83	76.54	87.94	79.13
130	78.76	81.20	76.14	85.56	82.51	88.72	82.15
150	80.13	82.94	78.16	87.50	84.78	89.07	83.76
170	81.34	84.31	79.76	88.66	86.15	89.84	85.01
190	82.37	85.51	81.67	89.20	87.36	89.93	86.01
210	83.03	86.36	83.83	89.67	88.28	90.39	86.93
230	83.88	86.94	85.99	89.88	88.72	90.87	87.71
250	84.60	87.60	87.12	90.17	89.31	91.05	88.31
270	85.28	87.60	89.21	90.42	89.99	91.11	88.94
290	85.40	87.95	89.73	90.65	90.73	90.92	89.23
292.6	88.70	89.93	90.84	92.13	91.74	92.57	90.98

Lote F6B

Tiempo (min)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)	Promedio (%)
5	2.06	2.22	1.82	1.97	2.02	1.53	1.94
10	3.33	3.63	3.15	3.41	3.27	2.58	3.23
15	5.39	5.04	4.30	4.64	4.33	3.61	4.55
20	6.62	6.33	5.35	5.83	5.38	4.63	5.69
25	8.27	7.75	6.36	7.04	6.75	5.90	7.01
30	10.75	11.07	7.51	8.85	9.19	7.66	9.17
45	37.02	35.15	12.35	27.56	32.07	25.15	28.22
60	64.12	60.05	30.28	47.94	50.72	47.63	50.12
75	76.21	76.75	43.80	65.01	71.65	65.67	66.52
90	82.05	83.40	59.96	71.81	75.31	73.04	74.26
110	85.40	86.19	74.29	74.13	78.12	77.48	79.27
130	87.66	87.93	78.22	75.73	80.64	80.77	81.82
150	88.46	88.71	80.27	77.19	83.04	83.03	83.45
170	89.33	89.63	82.12	78.26	84.92	85.08	84.89
210	97.23	101.27	94.12	91.82	97.91	93.84	96.03