



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**FORMULACIÓN Y APLICACIÓN DE UNA MEMBRANA  
MICROPOROSA A BASE DE ETILCELULOSA Y HPMC SOBRE  
TABLETAS OSMÓTICAS DE DICLOFENACO SÓDICO**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**



**MAGNOLIA QUEZADA RAMÍREZ**

**CD. MX.**

**2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE**    Profesor: ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ  
**VOCAL:**            Profesor: MARIA JOSEFA BERNAD BERNAD  
**SECRETARIO:**    Profesor: VERÓNICA ZAMORA SALAZAR  
**1er. SUPLENTE:** Profesor: JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERON  
**2° SUPLENTE:**    Profesor: VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, EDIFICIO A, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

**ASESOR DEL TEMA: M en C. Enrique Amador González**

**SUSTENTANTE; Magnolia Quezada Ramírez**

**TRABAJO REALIZADO CON EL APOYO DEL PROGRAMA UNAM.DGAPA-PAPIME PE211718 “MEJORAMIENTO DEL PROCESO ENSEÑANZA-APRENDIZAJE MEDIANTE LA INNOVACIÓN DE ACTIVIDADES SOBRE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS”.**

# ÍNDICE

1. ABREVIATURAS .....	5
2.OBJETIVOS .....	6
2.1 Generales.....	6
2.2 Particulares .....	6
3. INTRODUCCIÓN .....	7
4. ANTECEDENTES .....	9
4.1 Generalidades de sistemas de liberación de fármacos. ....	9
4.2 Generalidades de sistemas osmóticos de liberación de fármacos.....	10
4.3 Ósmosis y presión osmótica .....	10
4.4 Clasificación de los sistemas Osmóticos.....	13
4.4.1 Bombas Osmóticas Implantables .....	14
4.4.1.1. Bomba de Rose y Nelson .....	14
4.4.1.2. Bomba de Higuchi-Leeper .....	14
4.4.1.3 Bomba de Higuchi-Theeuwes.....	15
4.4.2 Bombas Osmóticas Orales.....	16
4.4.2.1 Tableta con bomba osmótica elemental (EOP) (8).....	16
4.4.2.2 Bomba Osmótica “Push Pull” (PPOP) .....	17
4.4.2.3.Bomba osmótica tipo sándwich (SOTS).....	18
4.4.2.4 Bomba Osmótica de Porosidad Controlada (CPOP) .....	19
4.4.3. Sistemas Osmóticos Específicos .....	35
4.4.3.1 OROS CT.....	35
4.4.3.2. Sistema osmótico oral líquido de capa dura (L-OROS).....	36
4.4.3.3. Sistema osmótico oral líquido de capa blanda (L-OROS) .....	37
5. MATERIALES Y MÉTODO.....	38
5.1 Materias primas.....	38
5.2 Material de laboratorio .....	39
5.3 Equipos de laboratorio .....	39
5.4 Instrumentos de laboratorio .....	40
5.5 Procedimiento experimental.....	41
5.5.1 Fabricación de tabletas.....	41
5.5.1.1 Elaboración de mezclas .....	41

5.5.1.2 Compresión de tabletas.....	41
5.5.1.3. Evaluación de tabletas.....	41
5.5.2. Preparación de suspensión de recubrimiento.....	42
5.5.3 Proceso de recubrimiento de tabletas .....	43
5.6. Diseño Experimental.....	44
5.6.1 Formulación de tabletas osmóticas.....	45
5.7. Etapa analítica .....	47
5.7.1 Pruebas de liberación .....	47
5.7.1.1. Prueba A: Tablet as osmóticas de diclofenaco sódico .....	47
5.7.1.2. Prueba B: Tablet as osmóticas de diclofenaco sódico con membrana microporosa .....	48
5.7.2 Análisis de datos .....	49
6. RESULTADOS Y ANÁLISIS .....	50
6.1 Fabricación de tabletas de Diclofenaco sódico .....	50
6.2 Pruebas de liberación .....	54
6.2.1. Tablet as de diclofenaco sódico sin recubrimiento .....	54
6.2.2. Tablet as de diclofenaco sódico con membrana microporosa.....	59
6.2.2.1. Determinación de cinética de liberación.....	59
6.2.2.2. Efecto de la ganancia en peso de la membrana sobre la liberación de DS .....	62
6.2.2.3. Influencia de la composición de la membrana sobre la liberación de Diclofenaco sódico.....	65
6.2.2.4. Efecto de la composición y ganancia en peso de la MMP sobre la liberación de Diclofenaco Sódico. ....	73
6.2.2.5. Análisis de cinética de liberación de orden cero .....	78
7. CONCLUSIONES .....	80
8. REFERENCIAS .....	81
9. ANEXOS.....	84
8.1 Preparación de solución amortiguadora de fosfato monobásico de potasio (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) 0.05 M, pH 7.5 .....	84
9.2 Elaboración de curva patrón .....	84
9.3 Pruebas de Liberación .....	88

## 1. ABREVIATURAS

*Por sus siglas en inglés*

- API: Ingrediente Farmacéutico Activo
- CPOP: Sistema Osmótico de Porosidad Controlada
- DBS: Dibutil Sebacato
- DS: Diclofenaco sódico
- EC: Etilcelulosa
- EOP: Bomba Osmótica Elemental
- HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa
- MCC: Celulosa Microcristalina
- MMP o MPM: Membrana microporosa
- NDDS: Sistemas Novedosos de Liberación de Fármacos
- NSAID: Fármaco Antiinflamatorio No Esteroideo
- ODDS: Sistemas Osmóticos de Liberación de Fármacos
- PPOP: Bomba osmótica Push Pull
- SOTS: Bomba Osmótica Tipo Sándwich
- SPM: Membrana Semi Permeable
- Vitamina TPGS: Vitamina T Polietilenglicol Succinato

## **2.OBJETIVOS**

### 2.1 Generales

- Desarrollar y evaluar una membrana microporosa hecha con base en Etilcelulosa y HPMC para poder aplicarla sobre tabletas osmóticas de diclofenaco sódico.

### 2.2 Particulares

Fabricar tabletas osmóticas de diclofenaco sódico con las características fundamentales de forma, masa, dureza y friabilidad adecuadas para soportar el proceso de recubrimiento.

Desarrollar y aplicar un sistema de recubrimiento capaz de controlar la liberación de diclofenaco sódico a través de la formación de microporos en la membrana.

Estudiar el efecto del grosor y la composición de la membrana microporosa en la liberación de Diclofenaco sódico en función del tiempo.

Lograr una liberación del 80% de Diclofenaco Sódico en un periodo de 10 horas.

### 3. INTRODUCCIÓN

Los sistemas de liberación controlada son un tema importante en la investigación actual, ya que, a través de la modificación de formas farmacéuticas convencionales, se han diseñado sistemas innovadores de liberación modificada, de principios activos existentes en el mercado y necesarios para el tratamiento de padecimientos crónicos con el fin de evitar la administración de dosis elevadas cada día. Una de las ventajas principales de este tipo de sistemas es que la tasa y el grado de absorción del fármaco ya no depende totalmente de las propiedades fisicoquímicas de la molécula, ni de factores fisiológicos tales como los alimentos, pH gastrointestinal (GI), y motilidad GI.

Los sistemas osmóticos de liberación de fármacos (ODDS, *por sus siglas en inglés*) son sistemas novedosos de liberación controlada de fármacos, ya que incorporan la presión osmótica como variable fundamental para controlar la tasa de liberación del API; pueden mantener una concentración constante de fármaco en plasma durante un período específico de tiempo, por tanto, representan una estrategia prometedora para la liberación controlada de fármacos sobre los sistemas convencionales. (1) Este tipo de sistemas de liberación son explicados por modelos matemáticos de liberación de orden cero o cercanos a cero.

En este proyecto se elaboró un Sistema Osmótico de Porosidad Controlada (CPOP, *por sus siglas en inglés*), el cual es un sistema de liberación que permite la entrega del fármaco de forma predeterminada, reproducible y a una tasa de liberación constante, independiente de la concentración del API. Los CPPO son tabletas que en su interior tienen distribuido de forma homogénea un agente osmótico que ejerce una presión hidrostática en el interior de la tableta para generar una acción de empuje del principio activo al exterior; a dicha tableta se le aplica un recubrimiento formulado con base en polímeros insolubles en medio acuoso, que tienen la capacidad de generar una membrana estable y homogénea, también se incorporan polímeros formadores de poros, los cuales son solubles en agua, y al entrar en contacto con el medio acuoso del organismo, estos agentes comenzarán un mecanismo de hidratación, para una posterior disolución que permita la formación de canales en la membrana por los cuales ingresará agua al interior del sistema y se dará la liberación del fármaco.

El sistema osmótico de esta tesis está conformado por tabletas osmóticas de diclofenaco sódico (DS), a las cuales se incorporó Sorbitol como agente osmótico; la membrana microporosa fue formulada con base en combinaciones específicas de EC, (como agente formador de película) y HPMC (agente formador de poros), y fue aplicada mediante un proceso de recubrimiento en un bombo convencional. Se realizaron perfiles de liberación para cuantificar el porcentaje de fármaco liberado a distintos tiempos.

Mediante un diseño de experimentos factorial  $3^2$  se evaluaron los efectos que la composición y la ganancia en peso de la membrana microporosa (MMP) tuvieron sobre la velocidad y el tiempo de latencia de liberación de Diclofenaco Sódico.

Mediante el análisis estadístico y el ajuste de varios modelos matemáticos a los datos obtenidos se determinó que la cinética de liberación de Higuchi fue la que mejor explicó la cinética de liberación.

Se obtuvo que el tiempo de latencia de liberación aumentaba en función de la ganancia en peso de la membrana, y la velocidad de liberación (K de Higuchi) dependía en mayor medida de la composición de la película y no de la ganancia en peso.

Se observó que tres sistemas de los nueve formulados fueron explicados con cinética de orden cero, ya que el coeficiente de correlación explica más del 95.0% de los resultados obtenidos y se calculó una  $t_{80}$  cercana a las 10 horas.

Las condiciones experimentales ideales que se obtuvieron para lograr una liberación del 80% de fármaco en 10 horas fueron obtenidas mediante diagramas de contornos, con una proporción de Etilcelulosa de entre 50% y 60% y a ganancias en peso en el intervalo del 4% al 7% de la membrana microporosa.

## 4. ANTECEDENTES

### 4.1 Generalidades de sistemas de liberación de fármacos.

La vía de administración oral es la ruta más conveniente de administración de medicamentos debido al bajo costo y por la fácil administración por parte del paciente, sin embargo, los sistemas convencionales de administración no controlan la liberación de los fármacos ya que se liberan de manera inmediata en el organismo. La tasa y el grado de absorción del fármaco varía significativamente dependiendo de diversos factores tales como propiedades fisicoquímicas de la molécula, presencia de excipientes, factores fisiológicos tales como presencia o ausencia de comida, pH gastrointestinal (GI), y motilidad GI. (1)

Para evitar inconvenientes con los factores antes mencionados, los grupos de investigación e innovación se han enfocado en desarrollar novedosos sistemas de liberación de fármacos (NDDS, *por sus siglas en inglés*), a través de la modificación de formas farmacéuticas convencionales como tabletas o cápsulas e incluso han diseñado sistemas osmóticos innovadores, como implantes, para la liberación retardada de principios activos existentes en el mercado y necesarios para el tratamiento de padecimientos crónicos a fin de evitar la administración de dosis elevadas cada día. Los sistemas de liberación controlada de fármacos (CDDS) son los más utilizados para disminuir el número de dosis administradas al día por vía oral. (1)

El objetivo de la liberación controlada de fármacos es entregar un agente activo de forma predeterminada, predecible y reproducible. Dado que en la formulación de estos sistemas la tasa de entrega es la misma a cualquier momento y proporciona un régimen de dosificación reducido, la administración de medicamentos con liberación controlada ofrece un mejor apego al tratamiento por parte de los pacientes con una reducción importante de efectos secundarios. (2)

## 4.2 Generalidades de sistemas osmóticos de liberación de fármacos

Los sistemas osmóticos de liberación de fármacos (ODDS) son sistemas novedosos, ya que utilizan la presión osmótica para controlar la liberación del fármaco; pueden mantener una concentración constante de fármaco en plasma durante un período específico de tiempo, por tanto, son estrategia prometedora para la liberación controlada de fármacos sobre los sistemas convencionales. (1)

La primera idea de ODDS vino de Rose y Nelson (1955), ellos propusieron un dispensador osmótico que era capaz de administrar una solución farmacológica con una tasa relativamente constante. Más tarde, en la década de los 70's, Higuchi y Theeuwes (Higuchi, 1973; Higuchi y Theeuwes, 1974) desarrollaron una bomba osmótica en forma de tableta (Theeuwes, 1975), y fue el primer sistema de liberación basado en una bomba osmótica. Theeuwes y Higuchi aplicaron el principio de presión osmótica a una nueva generación de dispositivos de administración controlada de medicamentos con muchas ventajas sobre otros sistemas de suministro de fármacos controlados existentes, el primero de estos dispositivos fue la bomba osmótica elemental. (3)

El principio por el cual se produce la liberación en los ODDS es que cuando el sistema entra en contacto con el agua, ésta difunde al núcleo a través de los microporos presentes en la membrana y por un efecto de gradiente de concentración, el fármaco es liberado al exterior de la tableta o cápsula. La tasa de liberación de fármaco en los ODDS está directamente relacionada con la presión osmótica desarrollada por el agente osmótico (1)

## 4.3 Ósmosis y presión osmótica

La ósmosis puede definirse como el movimiento espontáneo de un solvente desde una solución con menor concentración de soluto a una solución con concentración de soluto superior a través de una membrana semipermeable; la cual es permeable solo al disolvente, pero impermeable al soluto (4).

A la presión aplicada al lado de mayor concentración para inhibir el flujo de solvente se le llama presión osmótica (2) y está esquematizada en la Figura 1.

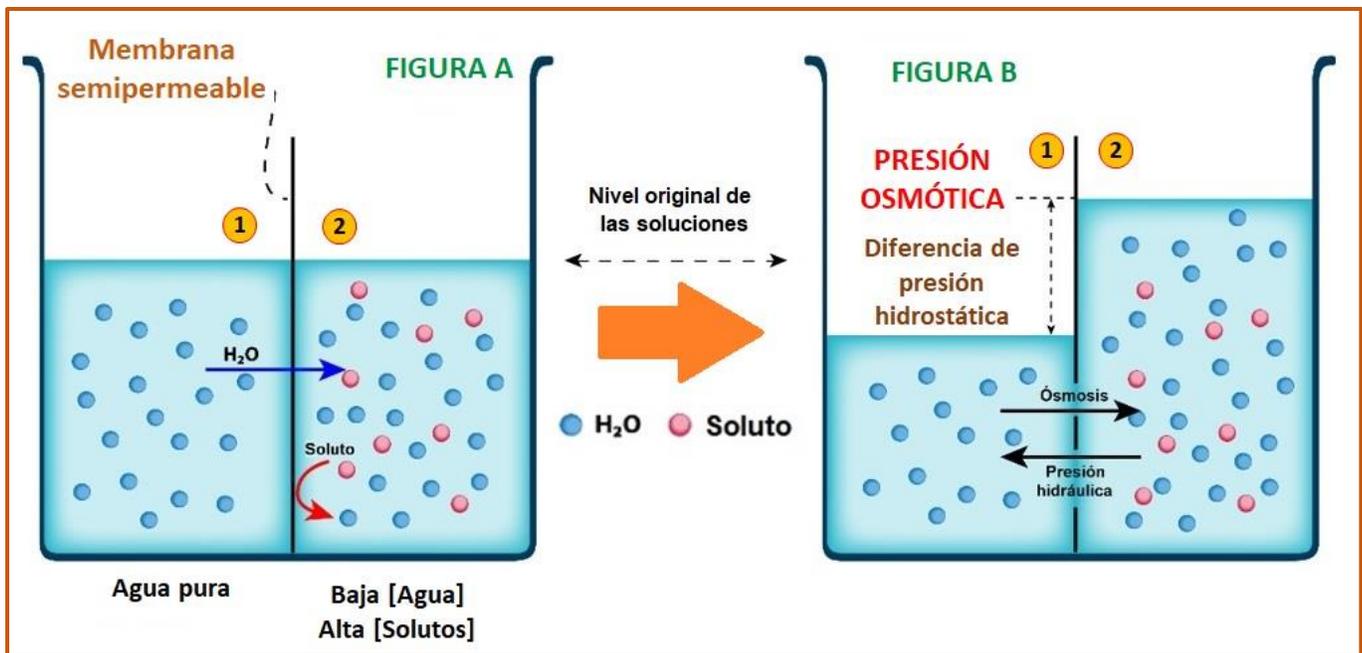


Figura 1. Sistema simulado en el que se ilustra la presión osmótica. A) En equilibrio, la presión osmótica impulsa el agua del compartimento 1 al compartimento 2. B) Equilibrio de presión hidrostática que impulsa el agua del compartimento 2 al compartimento 1. (5)

En la figura 2 se representa el efecto de la presión osmótica sobre la liberación del fármaco en distintos sistemas osmóticos, explicados más adelante en este texto.

La presión osmótica ( $\pi$ ), es una propiedad coligativa que afecta directamente a la velocidad de liberación del fármaco. Para lograr una tasa de liberación de orden cero, es esencial mantener a  $\pi$  constante, con una solución saturada de soluto. La tasa de liberación de fármaco de la bomba osmótica depende de la solubilidad del fármaco y de la presión osmótica del núcleo; por tanto, estos sistemas son adecuados para el suministro de medicamentos con moderada solubilidad en agua. (4)

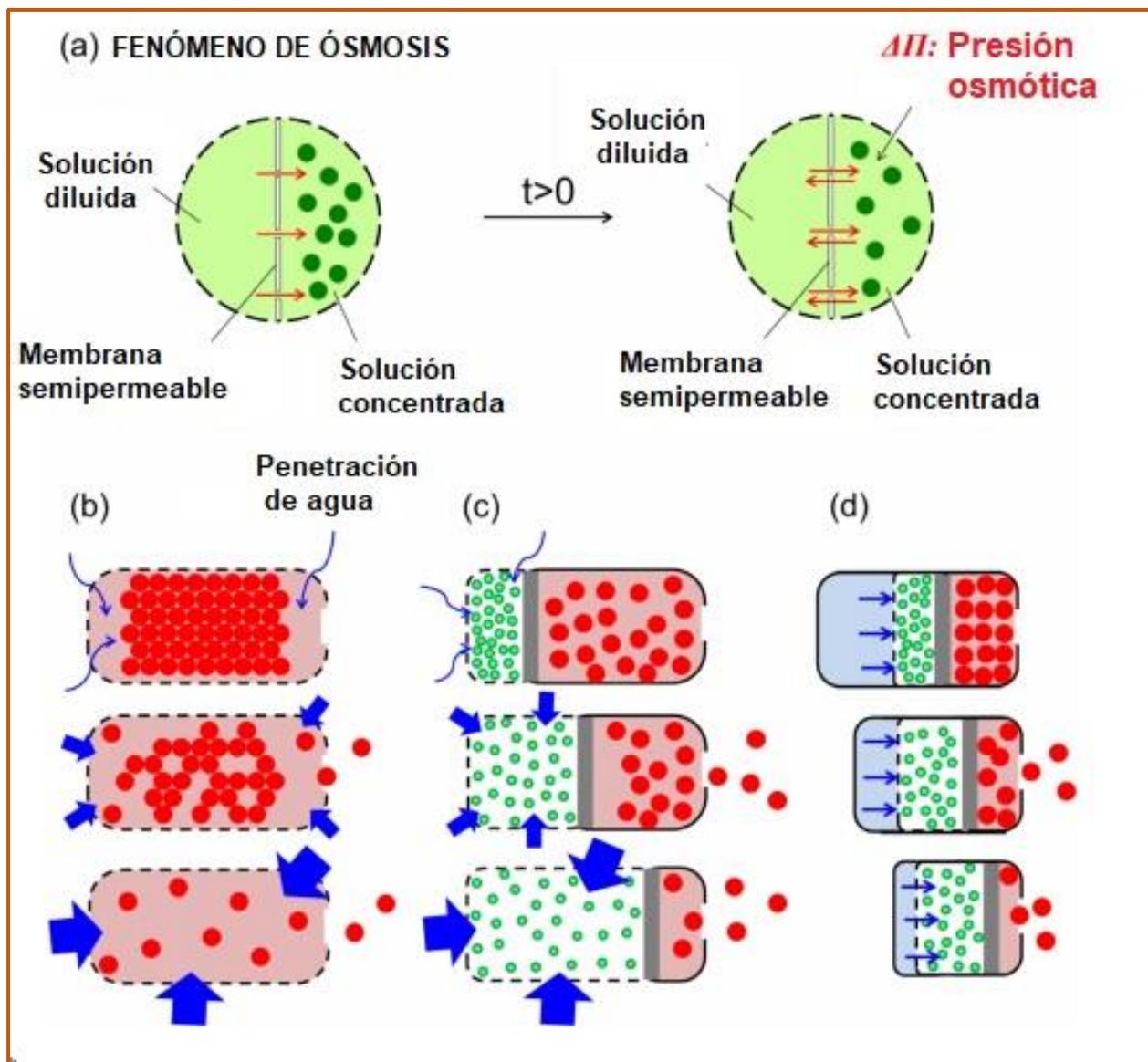


Figura 2. a) Esquema del efecto de la presión osmótica sobre b) Sistemas de un compartimento, c) Sistemas de dos compartimentos y d) Sistemas multi compartimentales (6)

#### Agentes osmóticos

Para que en los ODDS exista presión osmótica es necesario que el principio activo tenga carácter osmótico, o bien, es necesaria la utilización de agentes que, por su naturaleza, generen la suficiente presión osmótica dentro del sistema y así lograr la liberación del fármaco a través de la membrana semipermeable. Muchas veces, la presión osmótica generada por la solución farmacológica saturada puede no ser suficiente para lograr la fuerza motriz requerida. En este caso, otros agentes osmóticos son agregados a la formulación para incrementar la presión osmótica. (4)

De acuerdo con Sahoo y colaboradores, (1), en la siguiente tabla se muestran los agentes osmóticos más utilizados.

Tabla 1. Agentes osmóticos con valor de presión osmótica.

No.	Agente osmótico	Presión osmótica (atm)	No.	Agente osmótico	Presión osmótica (atm)
1	Ácido adípico	8	17	Lactosa - Sacarosa	250
2	Acido fumárico	10	18	Fructosa	355
3	Lactosa	23	19	Manitol - fructosa	415
4	Manitol	38	20	Sucrosa - fructosa	430
5	Sulfato de potasio	39	21	Manitol - dextrosa	450
6	Ácido tartárico	67	22	Dextrosa - Sacarosa	500
7	Ácido cítrico	69	23	Manitol - dextrosa	225
8	Dextrosa	82	24	Dextrosa-Sacarosa	190
9	Sorbitol	84	25	Manitol - Sacarosa	170
10	Xilitol	104	26	Manitol - lactosa	130
11	Fosfato de potasio	105	27	Fosfato monobásico de sodio *H <sub>2</sub> O	28
12	Acido melánico	117	28	Fosfato dibásico de potasio anhídrido	29
13	Sacarosa	150	29	Fosfato dibásico de potasio-7 H <sub>2</sub> O	31
14	Lactosa -dextrosa	225	30	Fosfato dibásico de potasio-12 H <sub>2</sub> O	31
15	Cloruro de potasio	245	31	Fosfato tribásico de potasio-12 H <sub>2</sub> O	36
16	Cloruro de Sodio	356	--	--	--

#### 4.4 Clasificación de los sistemas Osmóticos

Con base en el diseño de dispositivos de administración osmótica de fármacos, los ODDS pueden ser clasificados de la siguiente manera

#### **4.4.1 Bombas Osmóticas Implantables**

Una bomba osmótica implantable que suministra medicamentos a un paciente incluye un motor osmótico, un compartimento sustancialmente toroidal dispuesto parcialmente alrededor del motor osmótico y un pistón colocado dentro del compartimento. El motor osmótico se emplea para hacer que el pistón se desplace dentro del compartimento y se expulse el ingrediente activo contenido dentro del compartimento cuando la bomba se implanta en un ambiente acuoso, existen varios tipos de sistemas osmóticos implantables y se mencionan a continuación. (1)

##### **4.4.1.1. Bomba de Rose y Nelson**

Unos 75 años después del descubrimiento del principio de ósmosis, se utilizó por primera vez en el diseño de sistema de entrega de fármacos, Rose y Nelson, los científicos australianos, fueron iniciadores de la administración osmótica de fármacos. En 1955, desarrollaron una bomba implantable, compuesta por tres cámaras: una cámara que contiene al medicamento, una cámara que contiene sal sólida (agente osmótico) y una cámara que contiene agua. Una membrana semipermeable separa la sal de la cámara de agua. El movimiento del agua desde la cámara de agua hacia la cámara osmótica está influenciado por la diferencia en la presión osmótica a través de la membrana. Posiblemente, el volumen de la cámara de sal aumenta debido al flujo de agua, que distiende el diafragma de látex que divide las cámaras de sal y de fármaco: finalmente, el fármaco se bombea fuera del dispositivo. (4)

La mayor desventaja de esta bomba fue la cámara de agua, que debe cargarse antes de utilizar el dispositivo. La bomba implantable Rose-Nelson se muestra en la Figura 3

##### **4.4.1.2. Bomba de Higuchi-Leeper**

Este dispositivo fue realizado por la compañía Alza, a principios de los años setenta. La bomba Higuchi-Leeper es una versión modificada de la bomba Rose-Nelson, figura 3, no contiene cámara con agua, y el dispositivo se activa con agua incorporada del ambiente circundante; la bomba se activa cuando se traga o se implanta en el cuerpo. Esta bomba contiene una carcasa

rígida, y la membrana semipermeable se apoya en un marco perforado, también contiene una cámara con sal que contiene una solución fluida con exceso de sal sólida que funciona como agente osmótico. (4)

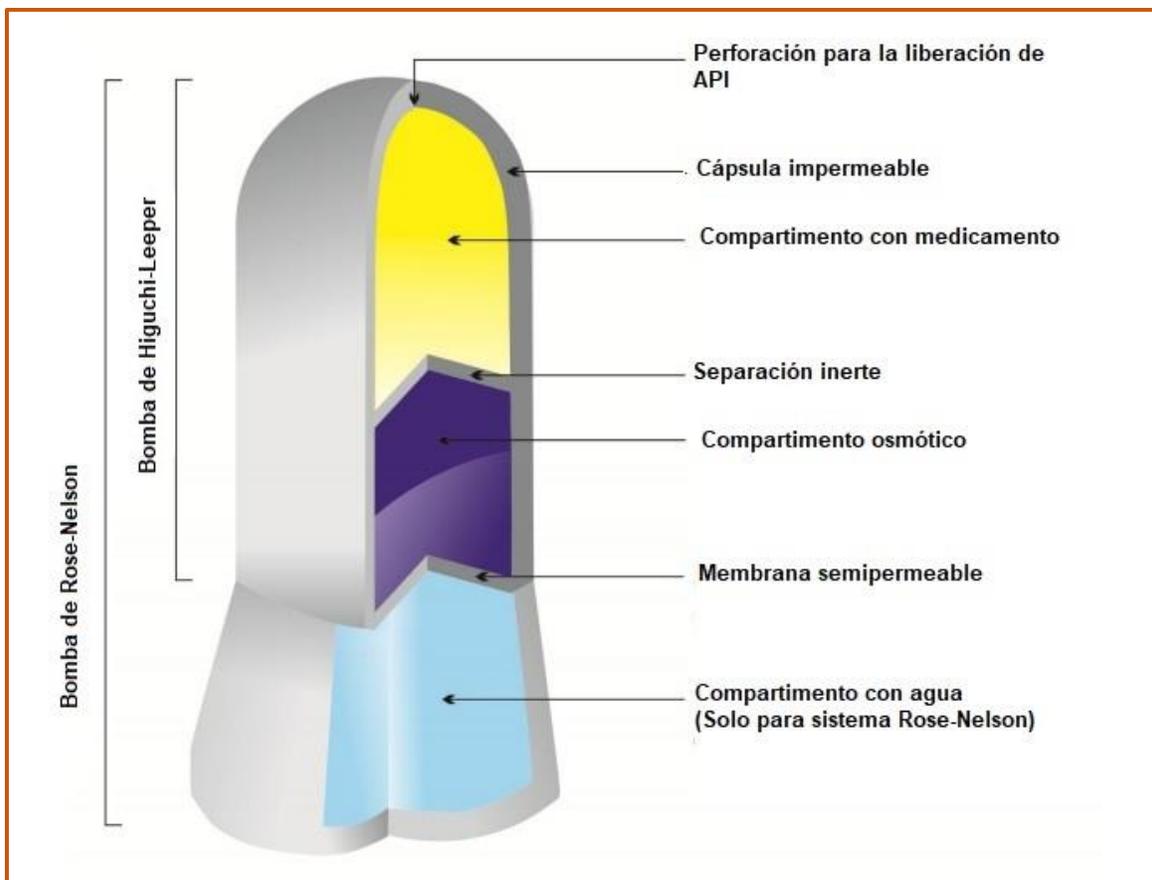


Figura 3. Esquema de Bomba de Rose-Nelson y Bomba de Higuchi- Leeper (7)

#### 4.4.1.3 Bomba de Higuchi-Theeuwes

A principios de la década de 1970, Higuchi y Theeuwes desarrollaron otra variante aún más simple de la bomba Rose-Nelson. Al igual que con la bomba Higuchi-Leeper, el agua que activa la acción osmótica del sistema se obtiene del entorno circundante. En este dispositivo, la membrana actúa como carcasa exterior de la bomba, esta membrana es resistente y lo suficientemente fuerte como para soportar la presión de bombeo desarrollado dentro del dispositivo. El dispositivo se carga con el medicamento deseado antes de su uso. Cuando el dispositivo se coloca en un ambiente acuoso, la liberación del fármaco depende de la presión

ejercida por la cámara que contiene la sal (Solución saturada de  $MgSO_4$ ) y la permeabilidad de la membrana exterior. (4)

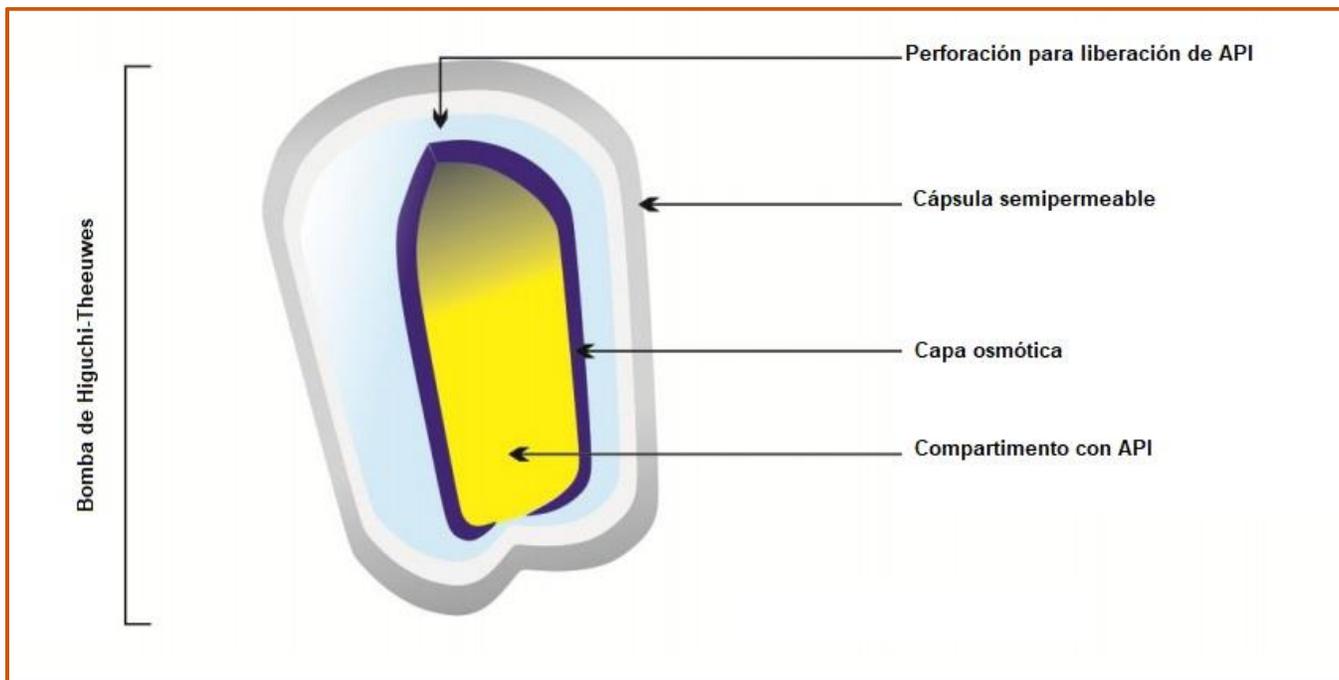


Figura 4. Bomba de Higuchi- Theeuwes (7)

#### 4.4.2 Bombas Osmóticas Orales.

##### 4.4.2.1 Tableta con bomba osmótica elemental (EOP) (8)

La bomba Rose-Nelson se simplificó aún más y fue llamada bomba osmótica elemental (EOP). La bomba osmótica elemental mostrada en la Figura 5 fue inventada por Theeuwes en 1974 y contiene esencialmente en el núcleo, al principio activo, un agente osmótico y otros excipientes. El agente osmótico genera una presión adecuada para producir la liberación del API; se fabrica como una tableta recubierta con membrana semipermeable, generalmente acetato de celulosa, se hace un pequeño orificio a través del recubrimiento de membrana. Cuando esta tableta recubierta se expone a un ambiente acuoso, atrae agua a través del recubrimiento semipermeable, y se forma una solución acuosa saturada de medicamento dentro del dispositivo, la membrana no es expandible y el aumento en el volumen debido a la entrada de agua eleva la presión hidrostática dentro de la tableta, lo que eventualmente conduce al flujo de solución saturada de agente activo hacia afuera del dispositivo a través del pequeño orificio.

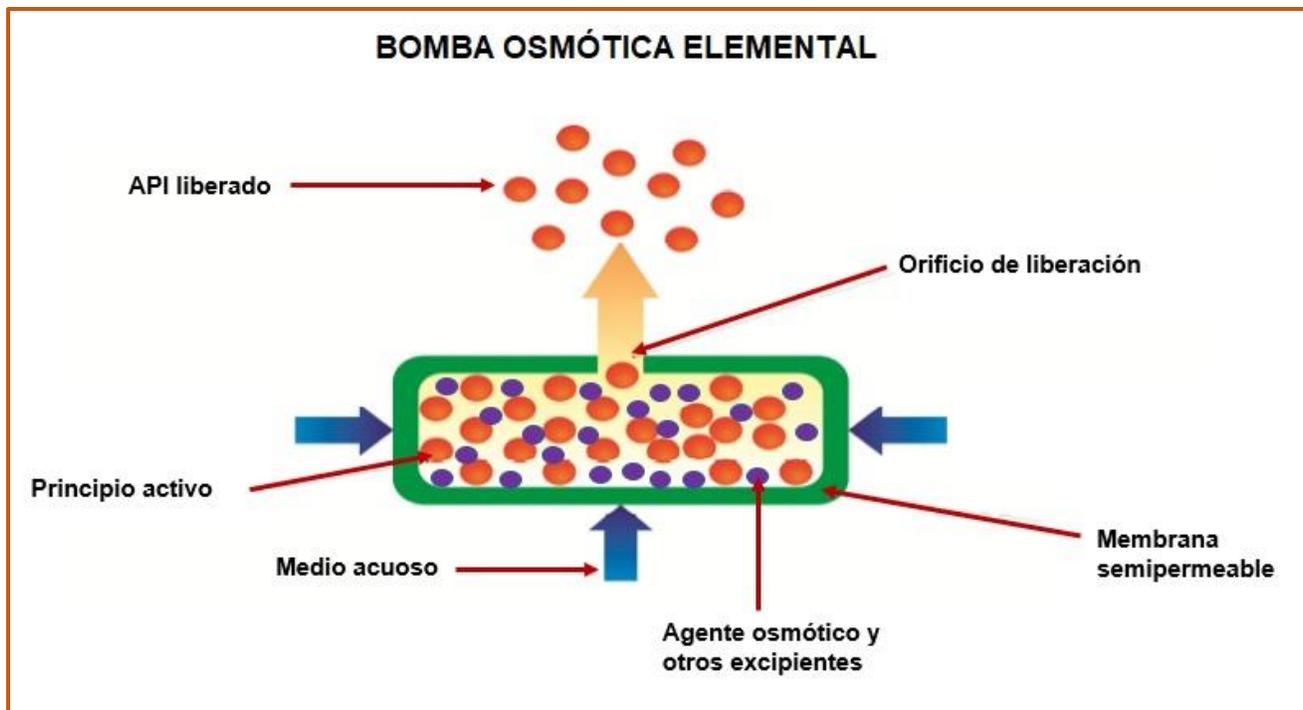


Figura 5. Diagrama esquemático de bomba osmótica elemental (3)

#### 4.4.2.2 Bomba Osmótica “Push Pull” (PPOP)

La bomba osmótica push-pull es una modificación del EOP y se administran tanto fármacos poco solubles como altamente solubles en agua a una velocidad constante. Este sistema se asemeja a una tableta recubierta de doble capa estándar. Una capa (la capa superior) contiene al API, al agente osmótico de carácter polimérico (puede no contenerlo) y otros excipientes necesarios para tabletas, el agente osmótico polimérico tiene la capacidad de formar una suspensión de fármaco in situ cuando el agua se introduce al interior de la tableta; la otra capa (capa inferior) contiene agentes osmóticos, colorantes, polímeros y excipientes de tabletas. Estas capas se forman por separado y se unen entre sí para formar una única tableta, la cual se recubre adicionalmente con una membrana semipermeable, después de que se haya aplicado el recubrimiento, se hace un pequeño orificio a través de la membrana mediante un taladro láser o mecánico en la capa donde se encuentra el API. Cuando el sistema se coloca en un ambiente acuoso, el agua es atraída hacia el interior de la tableta por un agente osmótico presente en ambas capas o solo en la capa inferior. El agente osmótico en la capa sin fármaco

atrae agua hacia ese compartimento, lo que hace que se expanda volumétricamente, la expansión de la capa sin fármaco empuja la suspensión de fármaco fuera del orificio. (8)

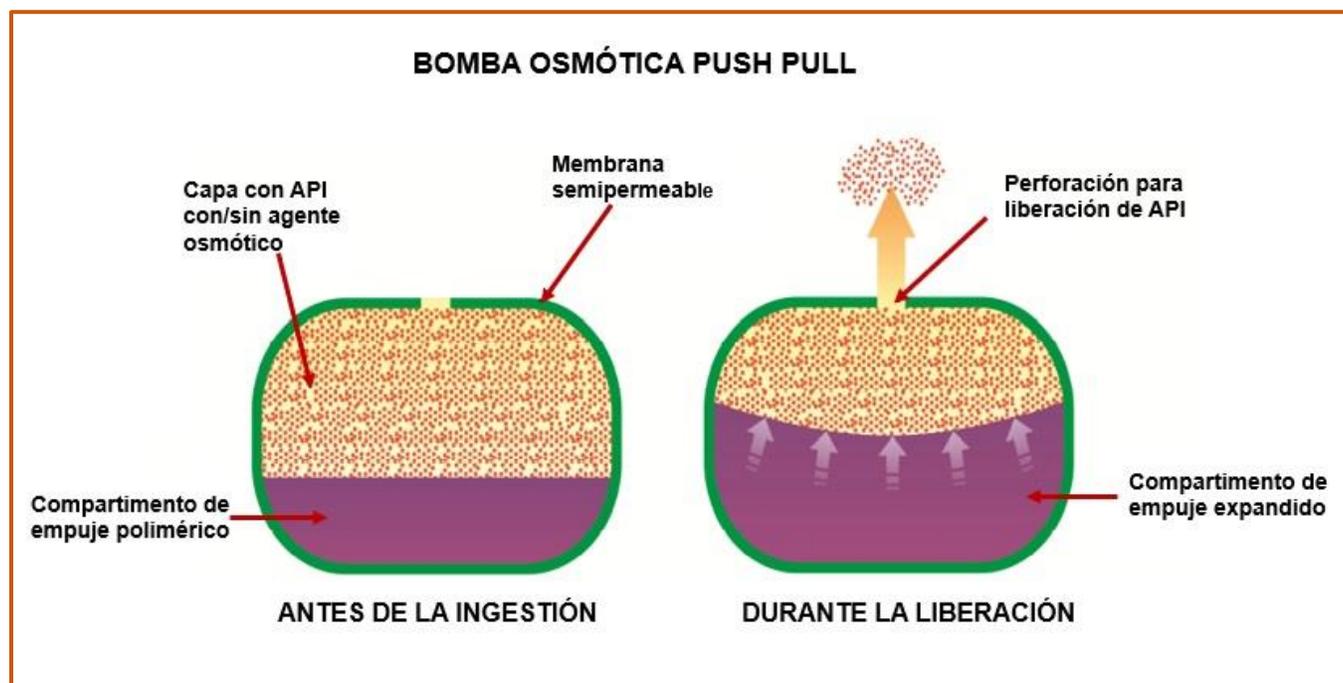
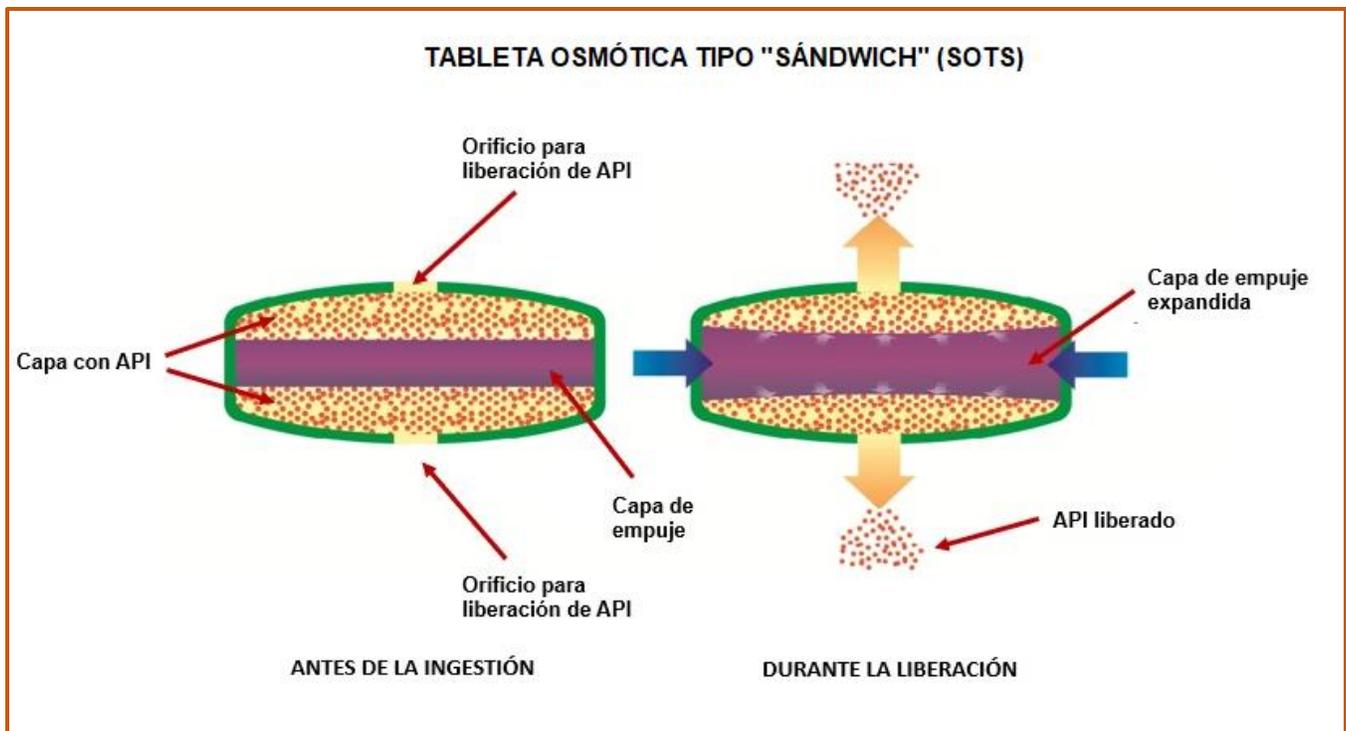


Figura 6. Esquema de Bomba osmótica Push Pull (9)

#### 4.4.2.3. Bomba osmótica tipo sándwich (SOTS)

Este sistema se compone de una capa de empuje polimérica intercalada entre dos capas de medicamento con dos orificios ubicados en cada una de las caras la tableta para la liberación de API, la tableta tiene una membrana semipermeable que la recubre. Cuando se coloca en el ambiente acuoso, la capa de empuje situada en el centro que contiene los agentes de hinchamiento absorbe agua de las áreas circundantes a través de la membrana, esta se hincha y el medicamento se libera a través de los dos orificios situados en los lados externos de la tableta. Por lo tanto, SOTS puede ser adecuada para medicamentos propensos a causar irritación local de la mucosa gástrica o para medicamentos incompatibles entre sí. Un diagrama esquemático de tabletas osmóticas intercaladas se puede ver en la figura 7.



*Figura 7. Esquema de Bomba Osmótica Tipo Sándwich (9)*

#### **4.4.2.4 Bomba Osmótica de Porosidad Controlada (CPOP)**

Las bombas osmóticas de porosidad controlada (CPOP) son tabletas osmóticas que contienen una membrana semipermeable que forma poros al entrar en contacto con un medio acuoso, a dicha tableta se le aplica un recubrimiento hecho a base de polímeros específicos. La bomba puede ser diseñada de forma mono compartimental o multi compartimental. La membrana pelicular es permeable al agua, pero impermeable al soluto; los aditivos formadores de poros solubles en agua están dispersos a lo largo de la pared de la membrana; algo que los diferencia de muchos otros sistemas osmóticos de liberación es que los sistemas CPOP carecen de apertura física para liberar los API's, por tanto, la liberación del principio activo se logra a través de los poros que se forman in situ en la pared semipermeable al entrar en contacto con el medio acuoso. Cuando la CPOP está expuesta a niveles bajos de agua, los aditivos solubles en agua se separan de los materiales poliméricos que son permeables al agua, de este proceso se produce una estructura similar a una esponja. (1)

En estos sistemas, después de la disolución del API dentro del núcleo, este es liberado al exterior por medio de la presión hidrostática que se generó y después se da la difusión a través de los poros incorporados en la membrana semipermeable. La presión hidrostática es generada por un agente osmótico incorporado a la tableta o por el fármaco mismo después de que el agua se introduce a través de la membrana, ver figura 8, la tasa de liberación de medicamento depende de factores como la permeabilidad de la membrana, la presión osmótica, la formulación del núcleo, el espesor de la membrana y la superficie total del recubrimiento. La tasa de entrada de agua depende del tipo y concentración del agente osmótico; la liberación del fármaco depende de la presión hidrostática creada por la entrada de agua, el tamaño y número de poros formados en la membrana. (1)

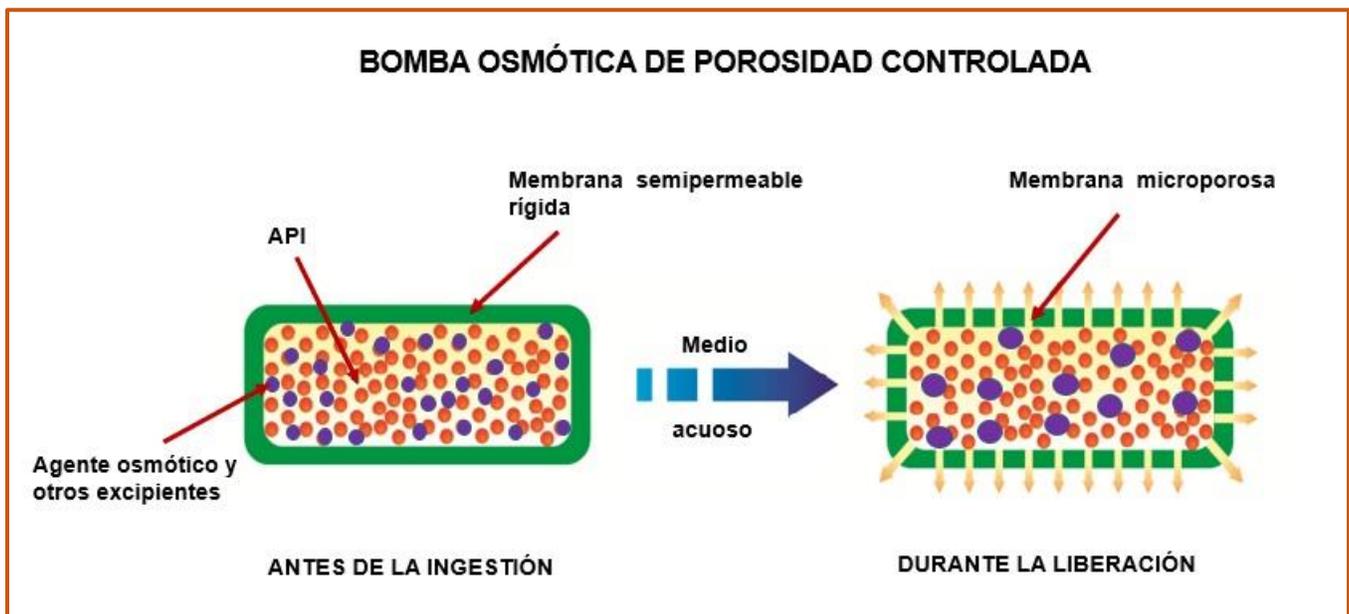


Figura 8. Esquema de sistema CPOP antes y después de la ingestión. (9)

A continuación, se enlistan las ventajas y desventajas de los sistemas osmóticos de porosidad controlada: (1)

### Ventajas

- La cinética de liberación es de orden cero.
- El fármaco se libera a una velocidad constante que es independiente del tiempo y la concentración del fármaco.

- La liberación del fármaco es independiente de los factores fisiológicos del tracto gastrointestinal, incluido el pH gástrico, las condiciones hidrodinámicas y la presencia o ausencia de alimentos.
- La velocidad de liberación se puede programar con base en la formulación del sistema.
- La entrega puede retrasarse si se desea.
- Existe un alto grado de correlación para estudios in vivo-in vitro. Se sustituye al menos los estudios de bioequivalencia y FDA valida los estudios de correlación de datos in vivo y se hacen modelos matemáticos que relacionan las propiedades in vivo en estudio (tasa, grado de disolución o liberación) y una respuesta in vivo relevante (concentración plasmática o cantidad de fármaco absorbido) (7)
- Esta tecnología es aplicable para fármacos solubles, poco solubles e insolubles.
- El escalamiento industrial de la producción es factible.
- Fácil administración y buena aceptación por parte del paciente.

### **Desventajas**

- El método de preparación es costoso.
- Riesgo de efectos adversos
- Existe posibilidad de descarga de dosis si el proceso de recubrimiento no es adecuado.
- Existe posibilidad de desarrollar tolerancia a los medicamentos.

### **Factores que afectan la liberación de fármacos en los ODDS**

El objetivo en la formulación de ODDS es entregar la fracción máxima de fármaco durante un periodo de tiempo fijo, generalmente de entre 4 y 24 horas, bajo cinética de orden cero, de acuerdo con Malaterre, et. al (7) se considera que la composición de la tableta es el principal influyente de la fracción de fármaco liberado en orden cero, mientras que las características de la membrana son las que influyen en el control de la liberación, aunque, también la composición y grosor de la membrana determinan la tasa de liberación.

A continuación, se resumen los parámetros clave que influyen en el diseño de los sistemas de administración de fármacos controlados osmóticamente.

- **Solubilidad del fármaco:** el Ingrediente Farmacéutico Activo (API) para el suministro osmótico debe tener suficiente solubilidad en agua, dado que la tasa de liberación es directamente proporcional a la solubilidad de la API dentro del núcleo. Los fármacos con extremos de solubilidad son, en general, malos candidatos para el empuje osmótico. Sin embargo, existen enfoques para modificar la solubilidad de tales medicamentos dentro del núcleo para que se puedan lograr los patrones de liberación deseados.

Para compuestos con baja solubilidad, se pueden emplear estrategias de solubilización; por ejemplo, utilizar formas de sales alternativas o ciclodextrinas. También se pueden agregar polímeros hinchables (por ejemplo, copolímero de acetato de vinilo y óxido de polietileno); el aumento de volumen de forma uniforme de estos polímeros facilita la liberación del fármaco a una velocidad constante. (9)

- **Presión osmótica:** el gradiente de presión osmótica entre el núcleo del fármaco del sistema osmótico y el entorno externo es otro factor importante que controla la liberación del fármaco, ya que la tasa de liberación es directamente proporcional a la presión osmótica del núcleo. La forma más simple y más predictiva de lograr una presión osmótica constante sería mantener una solución saturada de agente osmótico en el compartimento del núcleo del fármaco.
- **Tamaño de orificio de liberación:** En sistemas osmóticos con una perforación de liberación, el orificio se hace por medio de un taladro láser o mecánico, también se realiza la técnica de la indentación con punzones modificados, y generalmente tiene un tamaño de 0.5mm-1.00 mm de diámetro. En CPOP, entre el 5% y el 95% de los poros formados en la membrana tienen un tamaño de 10µm a 100µm de diámetro, y del 0.1% al 60% generalmente tienen entre 0.1 y 50% en peso con respecto al total de excipientes y polímeros (1)

**Membrana semipermeable:** la velocidad de liberación del fármaco se ve afectada por el tipo y la naturaleza del polímero formador de membrana utilizado, el grosor de la membrana y la presencia de otros aditivos (por ejemplo, el tipo y la naturaleza de los plastificantes utilizados). La permeabilidad de la membrana se puede aumentar o disminuir mediante la elección adecuada de polímeros formadores de membrana y otros aditivos (3).

## Componentes Básicos de Bombas osmóticas de Porosidad Controlada

### Fármacos

El o los principios activos que contengan los CPOP pueden ser solubles, parcialmente solubles o insolubles, también pueden administrarse fármacos con tiempos de vida media cortos (2-6 horas) y API's para tratamientos prolongados. En el caso de que el fármaco sea ligeramente soluble o prácticamente insoluble, se agregan agentes auto emulsionantes, ciclodextrinas, surfactantes, o modificadores de pH. (1)

Es preferible que el API tenga suficiente presión osmótica, de lo contrario se agregan agentes osmóticos. Los sistemas con API de altos valores de presión osmótica pueden ser cargados desde el 75% hasta el 90 % del fármaco. (9)

### Diclofenaco sódico

El nombre químico del Diclofenaco Sódico (DS) es ácido 2-{2-[(2,6-diclorofenil) amino]fenil} acético, su peso molecular es de 296.149 g/mol, y a continuación se muestra su estructura química. (10)

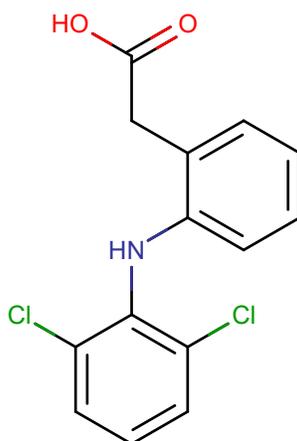


Figura 9. Estructura química de Diclofenaco sódico (10)

Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas del Diclofenaco Sódico (10) y (11)

Propiedad	Valor
Punto de fusión	283-285°C
Solubilidad en Buffer de fosfatos pH=7.4	5.15mg/mL (a 23±2°C)
Solubilidad en agua (a 25°C)	2.37mg/L
Solubilidad en Buffer de fosfatos pH=8.0	12.14
Solubilidad en medio ácido HCl pH=1.2	0.0012
Coefficiente de partición (logP)	4.40
pKa (25°C)	3.80

Tiene propiedades ácidas débiles y su solubilidad depende del pH del medio, es ligeramente soluble en agua, y prácticamente insoluble en ácido clorhídrico con pH de 1.1 (12)

Fue aprobado en los Estados Unidos en 1988 para el tratamiento de pacientes con osteoartritis, y artritis reumatoide. (13)

El diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID, *por sus siglas en inglés*) derivado del ácido acético, tiene propiedades analgésicas y antipiréticas, es uno de los NSAID más recetados en todo el mundo. El DS se usa para tratar enfermedades crónicas como, la dismenorrea, la inflamación ocular, la osteoartritis, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la queratosis actínica. Se encuentra generalmente en forma de sal de sodio y de potasio, se asocian con efectos adversos graves, como disfunción renal y úlceras gástricas. (10)

El mecanismo de acción de DS opera a través del bloqueo en la migración de leucocitos y de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), lo que lleva a la inhibición periférica de la síntesis de prostaglandinas, como las prostaglandinas sensibilizan los receptores del dolor, la inhibición de su síntesis es responsable de los efectos analgésicos del diclofenaco. Los efectos antipiréticos pueden deberse a la acción sobre el hipotálamo, que produce dilatación periférica, aumento del flujo sanguíneo cutáneo y posterior disipación del calor. (10)

Propiedades farmacocinéticas. (11)

Los informes de literatura indican que diclofenaco sódico y diclofenaco potásico son similares en cuanto a la extensión de la absorción oral, el patrón de distribución, metabolismo y eliminación.

#### Absorción y permeabilidad (11)

El diclofenaco se absorbe al 100% después de la administración oral en comparación con la administración intravenosa, basado en estudios de recuperación de orina. Solo el 60% del fármaco llega a la circulación sistémica debido al metabolismo de primer paso. En algunos ayunos realizados por voluntarios, se observan niveles plasmáticos medibles dentro de los 10 minutos de la administración de la dosis con diclofenaco de potasio, aunque los niveles plasmáticos máximos son generalmente logrados después de 0.33-2 horas. En tabletas de diclofenaco sódico con protección entérica, el fármaco es liberado una vez que la tableta llega al duodeno, con absorción rápida posterior.

#### Absorción

La absorción de diclofenaco se da en todo el intestino y presenta una farmacocinética lineal. La administración con alimentos puede prolongar el tlag de absorción del fármaco, aumentando así el tiempo hasta la concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) y disminuyendo la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ).

La comida no tiene un efecto significativo en el grado de absorción oral de diclofenaco sódico o diclofenaco de potasio. La absorción completa sugiere una alta permeabilidad a través de la membrana intestinal, se observa alta permeabilidad en todo el tracto intestinal y esto es sustentado por informes en los que se observó una absorción rápida de diclofenaco de tabletas efervescentes y la alta permeabilidad del diclofenaco en el colon después de la administración en forma de supositorio.

#### Distribución

El volumen aparente de distribución es de 1.3 L/kg para diclofenaco potásico y 1.4 L/kg para diclofenaco sódico. Se sabe que el diclofenaco circulante es más del 99% y está unido a la proteína sérica humana, principalmente a la albúmina. Sin embargo, esta unión ha sido descrita como farmacocinéticamente insignificante debido a la rápida asociación-disociación de

diclofenaco a albúmina, de tal manera que el fármaco se disocia fácilmente y permea a través de la membrana vascular a los tejidos.

### Metabolismo

El diclofenaco sufre una extensa biotransformación hepática que involucra hidroxilaciones aromáticas y conjugaciones. Han sido identificados cinco metabolitos de diclofenaco. Uno de ellos tiene una actividad farmacológica muy débil.

### Excreción

Aproximadamente el 65% del diclofenaco se excreta en orina, en gran parte como metabolitos, y 35% en bilis como conjugados de diclofenaco y metabolitos inalterados. Muy poco API es eliminado en forma de orina. La vida media terminal de diclofenaco sin cambios es de aproximadamente 2 horas.

### **Agentes osmóticos**

Los agentes osmóticos se utilizan en la fabricación de sistemas de administración de fármacos osmóticamente controlados y dispositivos modificados para la liberación controlada de fármacos. Los agentes osmóticos se disuelven en el fluido biológico y se acumula presión osmótica dentro de la tableta, lo que hace que exista una acción de empuje del medicamento fuera del sistema a través de los orificios de entrega. Los agentes osmóticos se utilizan para el diseño de CPOP ya que generan presión osmótica en la solución concentrada que va desde 8 atm hasta 500 atm, estas presiones osmóticas pueden producir altos flujos de agua a través de la membrana semi permeable. (1)

### **Clasificación de Agentes Osmóticos**

*Sahoo* y colaboradores (1), clasifican a los agentes osmóticos de la siguiente manera:

- Sales solubles en agua

Ejemplos de este tipo de agentes osmóticos son cloruro o sulfato de magnesio, cloruro de sodio, sulfato de sodio, cloruro de potasio, bicarbonato de sodio, entre otros.

- Agentes osmóticos poliméricos orgánicos.

Los ejemplos típicos de esta clasificación son carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilcelulosa, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, poliacrilamidas, carbopoles, etc.

- Carbohidratos

Los hidratos de carbono comúnmente usados son, arabinosa, ribosa, xilosa, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sacarosa, maltosa, lactosa, rafinosa, entre otras.

- Aminoácidos solubles en agua.

Se utilizan generalmente glicina, leucina, alanina, leucina y metionina.

- Sales solubles en agua de agentes osmóticos orgánicos.

Generalmente se utilizan sodio, acetato de sodio o potasio, succinato de magnesio, benzoato de sodio, citrato de sodio, ascorbato de sodio, entre otros.

En este proyecto se utilizó Sorbitol ® Parteck SI 400 como agente osmótico, algunas de sus características de acuerdo con el proveedor (14) se describen a continuación

Propiedad	Dato/ Valor
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>
<b>Masa molar</b>	182.17g/mol
<b>Punto de fusión</b>	94-96°C
<b>pH</b>	6-7.0 al 10% w/w a 20°C
<b>Solubilidad en agua</b>	2350 g/ L a 20°C
<b>Coefficiente de partición (en octanol/agua)</b>	-2.20 (experimental)
<b>Tamaño de partícula</b>	D <sub>10</sub> =212µm

## Fórmula química

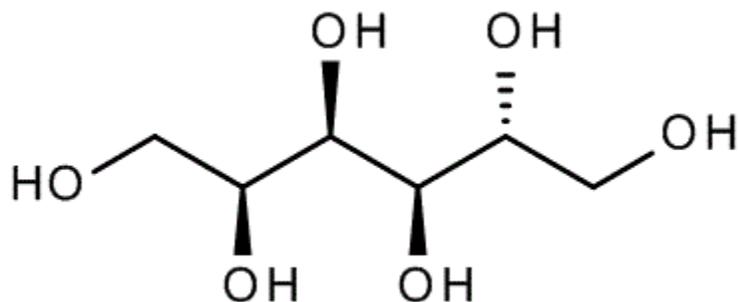


Figura 10. Fórmula estructural del Sorbitol. (15)

El sorbitol es obtenido de las bayas maduras de muchos árboles y plantas, fue aislado por primera vez en 1872 en la región de las Montañas Ash en América; industrialmente el sorbitol es obtenido por hidrogenación de alta presión con catálisis de cromo-cobre o Níquel o por una reducción electrolítica de glucosa o jarabe de maíz. Es utilizado como excipiente farmacéutico, aditivo en el área cosmética y en la industria alimentaria. (16)

El sorbitol no absorbido retiene agua en el intestino grueso y por efecto de la presión osmótica, estimula la peristalsis intestinal y ejerce un efecto diurético, laxante y catártico. Además, el sorbitol tiene un tercio menos de calorías y el 60% de la actividad edulcorante de la sacarosa y se utiliza como un sustituto del azúcar en la diabetes. (15). En el área farmacéutica es usado como diluyente, y como agente que proporciona dulzor y sensación refrescante en tabletas, también se utiliza como plastificante en el recubrimiento de tabletas; adicionalmente el sorbitol es usado en inyectables, y como agente osmótico. (16)

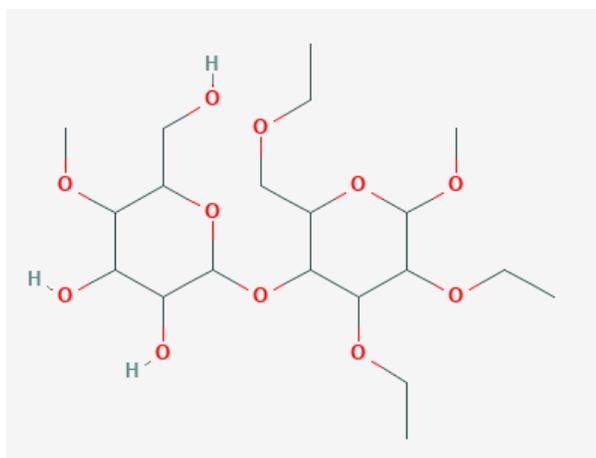
## Membrana semipermeable

La membrana semipermeable (SPM) también se conoce como “membrana permeable selectiva” o “membrana parcialmente permeable” o “membrana diferencialmente permeable” y permite el ingreso del solvente y ciertas moléculas o iones a través de ella por efecto de difusión o difusión facilitada especializada. Los CPOP contienen la SMP como la capa exterior y es impermeable al paso de fármacos y otros ingredientes presentes en los compartimentos. La membrana es de carácter inerte y mantiene sus dimensiones e integridad para resistir una presión osmótica constante durante la liberación de medicamentos y, además, debe ser compatible con otros ingredientes de la formulación. El acetato de celulosa se utiliza principalmente para diseñar sistemas CPOP. La formación de la SPM incluye polímeros derivados de celulosa, tales como éteres de celulosa, ésteres de celulosa y éster-éter de celulosa. Estos polímeros celulósicos tienen un grado de sustitución de 0 a 3 en la unidad de anhidroglucosa, este grado de sustitución refiere al número de grupos hidroxilo presentes en la unidad de anhidroglucosa reemplazados por un grupo sustituto. Los ejemplos de estos grupos incluyen acilatos de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, etc. Otros polímeros formadores de SPM son grupos compuestos por acetaldehído, acetatos, celulosas, acetato de dimetilcelulosa, etil carbamato, poliamidas, poliuretanos, etc. La membrana semipermeable tiene generalmente un espesor de 200–300  $\mu\text{m}$  para soportar la presión dentro del dispositivo. (1)

### Propiedades ideales de membranas semipermeables

- El material debe tener suficiente resistencia a la permeación de agua.
- La membrana semipermeable debe tener suficiente elasticidad y resistencia mecánica durante el tiempo de funcionamiento del dispositivo.
- La membrana debe tener suficiente permeabilidad al agua para mantener la tasa de flujo de agua en el rango deseado. (1)

En este proyecto se utiliza la Etilcelulosa como agente formador de la membrana semipermeable y a continuación se describen sus características fisicoquímicas.



*Figura 11. Estructura química de la Etilcelulosa. (17)*

La Etilcelulosa es un polisacárido lineal derivado de la celulosa insoluble en agua, es de apariencia blanca, con un valor de densidad de 1.07-1.18 g/cm<sup>3</sup> a 20 °C. Su síntesis se basa en hacer reaccionar primero la celulosa con una solución de hidróxido de sodio, seguida de una reacción entre celulosa alcalina y cloroetileno. El producto final se caracteriza por el contenido de grupos etoxi que contenga la estructura y la solubilidad en agua o en agentes orgánicos será dependiente del grado de sustituyentes etoxi presentes, entre 1.0 y 1.5 será soluble en agua, mientras que intervalos de entre 2.4 y 2.5 se consigue solubilidad en compuestos orgánicos. (18)

La Etilcelulosa es un material considerado como no tóxico y no alergénico, posee buenas propiedades de formación pelicular y alta estabilidad química, y es el polímero celulósico más comúnmente usado para la formulación de membranas insolubles en diferentes áreas industriales. (19)

La etilcelulosa posee propiedades termoplásticas notables, y es posible un amplio uso de esta característica importante porque también es estable al calor. tiene una inflamabilidad baja, siendo similar en este aspecto al acetato de celulosa y cuando se quema no genera ningún producto de combustión indeseable La termoplasticidad y la estabilidad térmica de la etilcelulosa son particularmente favorables para su uso en plásticos y recubrimientos de uso variado. (20) Su compatibilidad con otros materiales. permiten su uso como modificador de reología en películas, aglutinantes, adhesivos y mezclas en caliente con otros polímeros y cerámicas, además, su carácter inerte, insípido, inodoro, no calórico y fisiológico, lo

convierte en un candidato adecuado. para ser utilizado en productos farmacéuticos, productos para el cuidado personal y alimentos. (21) Se utiliza en la preparación de microcápsulas y microesferas, como membrana de barrera en reservorios y como formador de matriz inerte para la administración oral. (22). La etilcelulosa tiene una larga historia de uso en la industria farmacéutica para recubrir productos farmacéuticos como tabletas, gránulos y polvos. (21)

### Solventes

Los solventes de recubrimiento son adecuados para preparar soluciones poliméricas que se utilizan para fabricar la pared del dispositivo osmótico. Se utilizan disolventes orgánicos e inorgánicos. Los solventes de recubrimiento utilizados son cloruro de metileno, acetona, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de etilo, ciclohexano, tetracloruro de carbono, agua, etc. Las mezclas. de solventes más utilizadas incluyen acetona-metanol (80:20), acetona-etanol (80:20), acetona-agua (90:10), cloruro de metileno-metanol (79:21), cloruro de metileno-metanol-agua (75: 22: 3) entre otras (1), actualmente se busca reducir el uso de este tipo de solventes por la problemática ambiental de reciclaje o manejo de residuos orgánicos en las industrias , además de que su uso implica costos elevados y riesgosos. (7)

En este proyecto se utilizó una mezcla de Etanol-Agua (80:20) debido a que el agente formador de película, (Etilcelulosa) es insoluble en agua y el agente formador de poros (HPMC) es soluble en agua, sin embargo, el HPMC puede dispersarse con esa proporción de solventes.

### Agentes emulsificantes

Estos agentes se agregan a la pared formadora de la membrana para producir una composición integral que sirve para hacer la cubierta del dispositivo. Regulan la energía superficial de los materiales para mejorar su mezcla en el compuesto y mantener su integridad en el entorno de uso durante el periodo de liberación del fármaco. Los ejemplos de agentes emulsionantes utilizados son polioxietilenados, como el aceite de ricino, laureatos de glicerilo, glicerol (oleato, estearato o laurato de sorbitán (1)

## Plastificantes

Los plastificantes son resinas / polímeros o moléculas pequeñas encontradas mayormente en estado líquido, al mezclarse con otros polímeros, los plastificantes tienden a incorporarse en las partes amorfas de los polímeros formadores de películas. Debido a estas interacciones, se espera que reduzcan el módulo elástico, la tracción, resistencia, dureza, densidad, temperatura de transición vítrea, capacidad de carga electrostática y una resistividad volumétrica de un polímero, mientras que aumentan simultáneamente su flexibilidad, tenacidad, constante dieléctrica y factor de potencia (23)

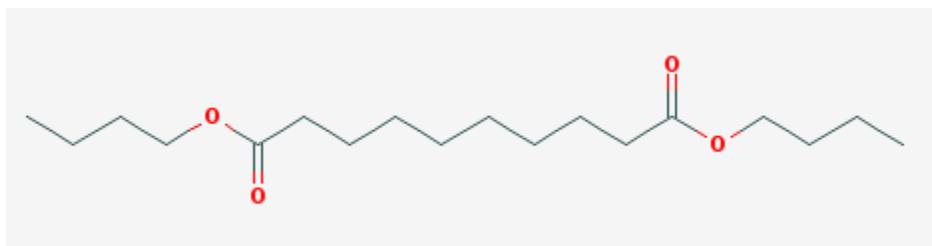
Las gamas de plastificantes o de mezcla de plastificantes que se emplean, van de 0.01 partes a 50 partes para ser incorporados en 100 partes de materiales formadores de pared. Los disolventes que se utilizan deben ser compatibles con el polímero empleado y se considera el ideal para lograr procesos controlados a bajas temperaturas; debe tenerse en cuenta que la proporción es indispensable, ya que si se sobre plastifica, se tendrá poca adherencia de la película hacia las tabletas y por el contrario, si se agrega poco plastificante, la película puede tener defectos y no lograr su propósito. (1) En la tabla 2 se muestra la clasificación general de los plastificantes más utilizados y se mencionan varios ejemplos.

Tabla 3. Plastificantes utilizados en formas de dosificación farmacéutico. (23)

Clasificación Química	Ejemplos
<b>Ésteres de citrato</b>	Trietil citrato, Tributíl citrato, Acetil tributíl citrato.
<b>Ésteres de ftalato</b>	Dibutíl ftalato
<b>Ésteres de ácidos grasos</b>	Dibutíl sebacato
<b>Derivados de Glicol</b>	Polietilenglicol, Propilenglicol
<b>Otros</b>	Triacetina, aceite mineral, aceite de ricino, Vitamina E TPGS

En este proyecto se utiliza dibutíl sebacato (DBS) como agente plastificante, ya que es la primera opción para sistemas no acuosos, DBS es prácticamente insoluble en agua, lo que

reduce significativamente la desintegración de la película cuando se expone a medios acuosos. Esto ayuda a evitar la liberación del API y mantiene íntegra a la película, su punto de ebullición es 344–349 ° C; su presión de vapor es de 0,4 kPa a 180 ° C, al ser poco volátil; se reduce su pérdida en la película, en comparación con otros plastificantes líquidos, sin embargo, debido a su escasa solubilidad, requiere mayor tiempo (7 h) para la plastificación de un polímero en un sistema acuoso. (23) Su estructura química se muestra a continuación en la figura 12.



*Figura 12. Estructura química de Dibutylsebacato. (24)*

DBS se usa frecuentemente como plastificante para Etilcelulosa, además, debido a su naturaleza altamente hidrófoba, ayuda a reducir la transmisión de vapor a la formulación durante el almacenamiento mientras se retienen las propiedades mecánicas y propiedades de liberación de fármacos de las formulaciones. (23)

#### Agentes formadores de poros

Los agentes formadores de poros generan una estructura microporosa en la membrana debido a su disolución al contacto con el medio acuoso del organismo. Los poros pueden estar formados en la pared antes de que el sistema entre en contacto con el medio acuoso ya sea por volatilización de componentes o por efecto de reacciones de otras sustancias químicas con la solución polimérica formadora que forma a la película. Los agentes formadores de poros pueden ser de naturaleza inorgánica y orgánica, como ejemplos están las sales de metales alcalinos tales como cloruro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, fosfato de potasio, etc. Entre los ejemplos de metales alcalinotérreos están el cloruro de calcio, nitrato de calcio, etc., y como carbohidratos se utiliza sacarosa, glucosa, fructosa, manosa, lactosa, sorbitol, manitol, dioles, polioles, entre otros. (1)

En este proyecto se utiliza Hipromelosa (HPMC) como agente formador de poros. La estructura química del HPMC se muestra en la figura

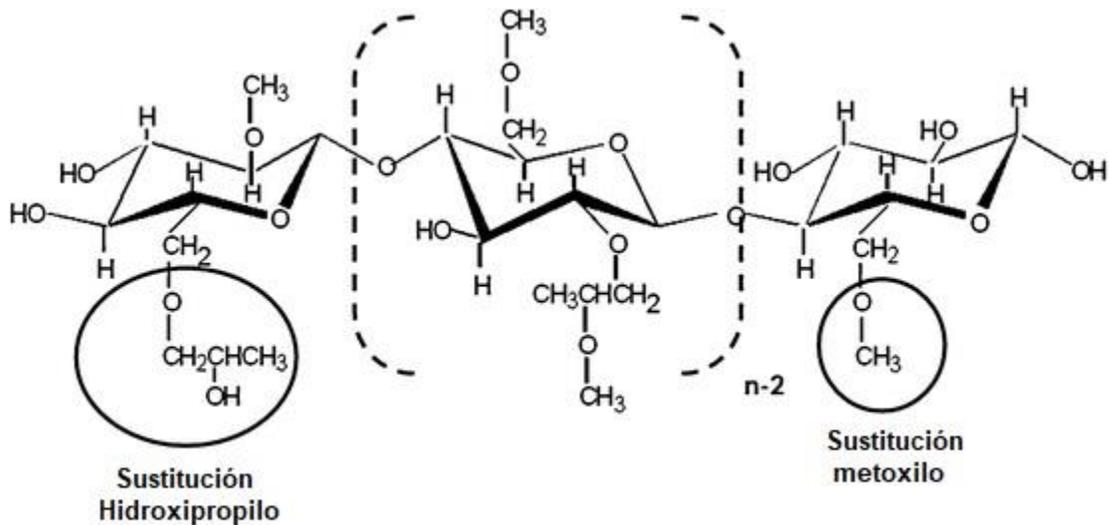


Figura 13. Fórmula estructural del HPMC. (25)

La estructura de HPMC es un esqueleto de celulosa con sustituyentes de grupos laterales metoxilo e hidroxipropilo unidos a través de enlaces éter a los grupos hidroxilo de la cadena de celulosa (Figura 13). Las propiedades del polímero están fuertemente relacionadas por la proporción de sustituyentes metoxilo e hidroxipropilo. Entre sus funciones farmacéuticas destaca su uso como bioadhesivo, formador de película, agente estabilizante, viscosante, agente formador de poros en membranas microporosas para obtener liberación controlada, entre otras. (16)

El mecanismo de este componente en sistemas de liberación controlada se da por el contacto de HPMC con fluidos acuosos, seguida de una hidratación para formar una capa gelatinosa; la formación, estructura y características de la capa gelatinosa dependerá del grado de viscosidad que presente la Hipromelosa, y de las propiedades de los demás componentes del sistema. Estudios han demostrado que la liberación de fármacos se da por distintos mecanismos como hidratación e hinchamiento, formación de la capa de gel, disolución del fármaco y difusión del mismo a través del gel formado. Un factor adicional para este proceso es la disolución y la erosión del polímero en el borde de la capa de gel, un proceso que reduce el tamaño de la

matriz y libera partículas de fármaco no disuelta. El mecanismo de la liberación de fármacos es complejo por implicar muchos procesos dinámicos que resultan en los frentes de hinchamiento, difusión y erosión. (26)

Agentes formadores de capas de barrera

La función de estas barreras es restringir la entrada de agua en ciertas partes del sistema de entrega y para separar a la capa que contiene al fármaco de la capa osmótica. Los ejemplos típicamente usados son polietilenos de alta densidad, ceras, etc. En este proyecto no se utilizan agentes formadores de barrera

#### **4.4.3. Sistemas Osmóticos Específicos**

##### **4.4.3.1 OROS CT**

El OROS-CT -ver figura 14- es un sistema de entrega que puede tener un solo agente osmótico o puede estar compuesto por un máximo de cinco a seis unidades osmóticas de empuje, las cuales están embebidas en una cápsula de gelatina dura. Las unidades push-pull que están dentro del sistema están recubiertas con una membrana entérica. Después de entrar en contacto con los fluidos gástricos, la cápsula externa de gelatina se disuelve, mientras que las tabletas permanecen intactas. La acción de bombeo osmótica se produce cuando el recubrimiento se disuelve por un cambio de pH en colon (6.6) (27) , se forma una disolución del fármaco y éste se libera fuera del orificio a una velocidad que dependerá de la tasa de transporte de agua a través de la membrana y de la fuerza osmótica dentro del sistema. La ventaja principal de OROS-CT es que se utiliza para administrar medicamentos dirigidos a colon una o dos veces al día. (4)

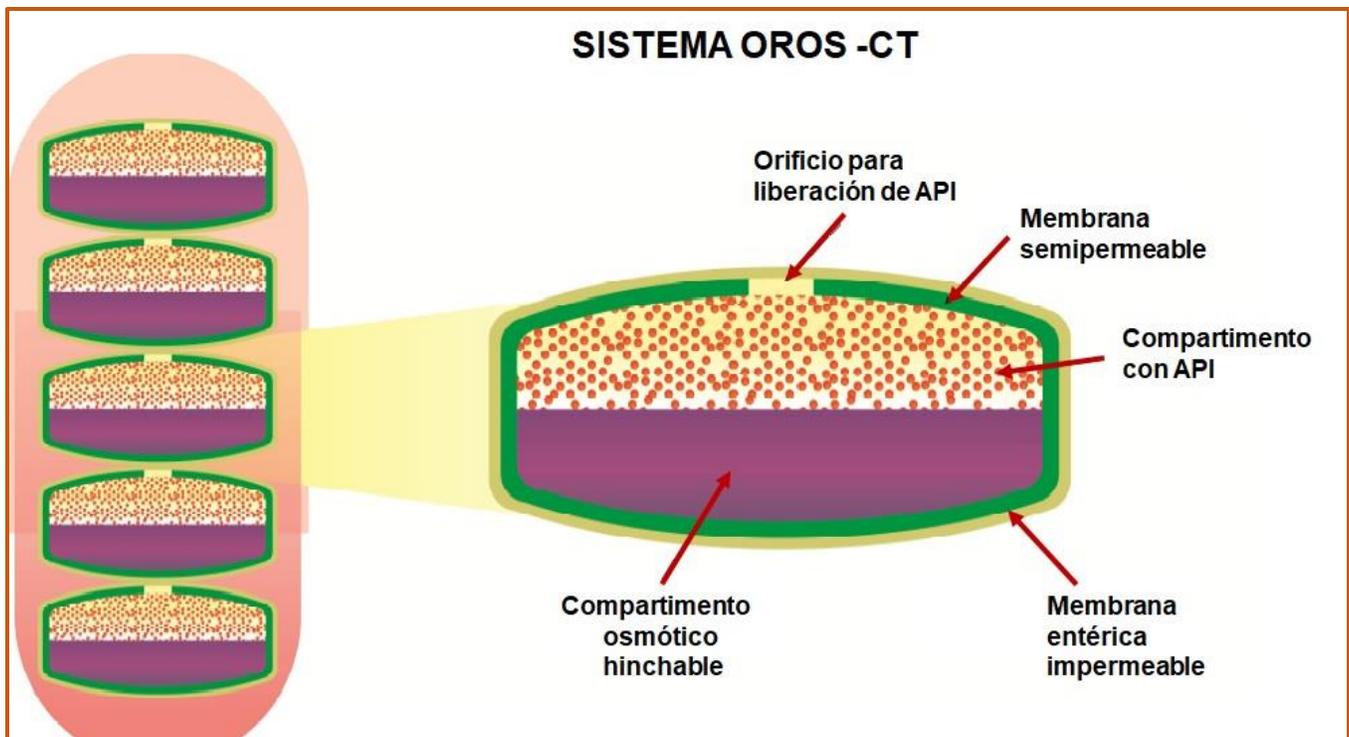


Figura 14 Esquema de sistema OROS-CT (9)

#### 4.4.3.2. Sistema osmótico oral líquido de capa dura (L-OROS)

Este sistema se compone de una capa de fármaco en forma líquida, una capa de empuje osmótica y un revestimiento de membrana semipermeable. Cuando el sistema está en contacto con el entorno acuoso, el agua penetra a través de la membrana y activa la capa osmótica. La expansión de la capa osmótica da como resultado el desarrollo de presión hidrostática dentro del sistema, lo que obliga a que la formulación líquida sea liberada al exterior. Existen los sistemas L-OROS de capa dura (Figura15) o blanda (figura 16) y están diseñados para proporcionar un suministro continuo de medicamentos, mientras que el sistema L-OROS retardado de administración de fármacos está diseñado para la administración pulsátil de medicamentos y comprende tres capas: una capa de retardo hecha de material inerte, una capa de fármaco líquido y un motor osmótico, todo está rodeado por una membrana semipermeable que controla la velocidad de liberación del fármaco. (28)

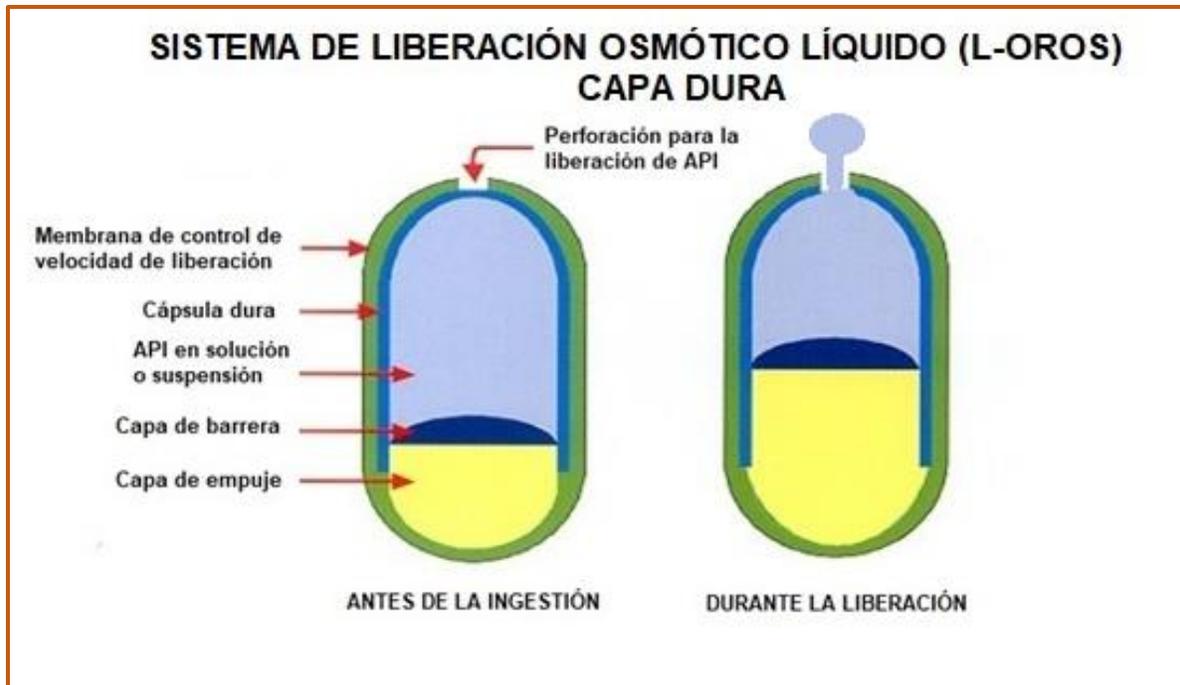


Figura 15. Esquema de Sistema Osmótico Líquido de Capa Dura. (2)

#### 4.4.3.3. Sistema osmótico oral líquido de capa blanda (L-OROS)

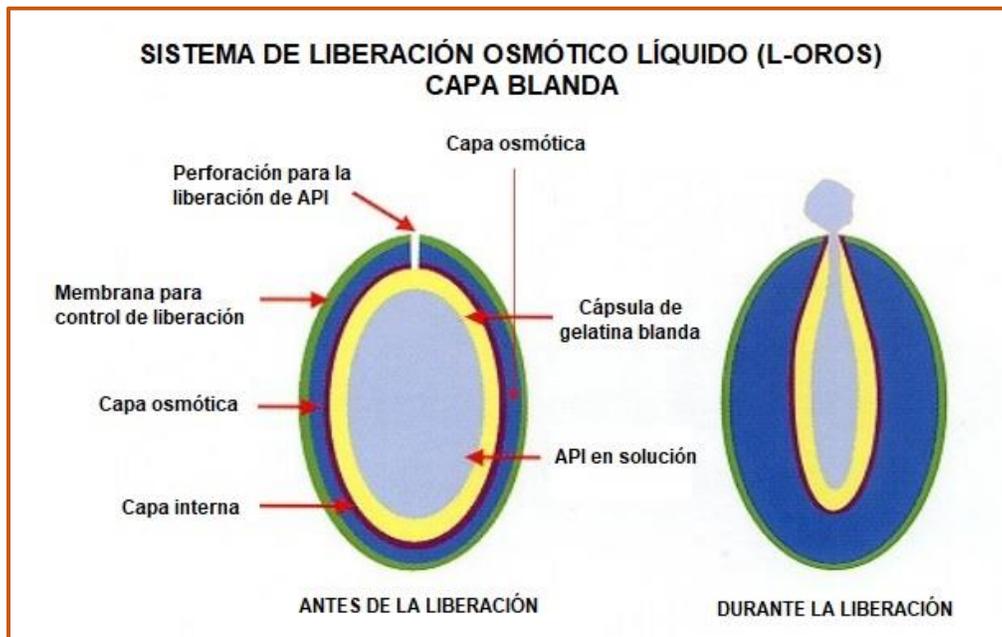


Figura 16. Esquema de Sistema Osmótico Líquido de Capa Blanda (2)

## 5. MATERIALES Y MÉTODO

### 5.1 Materias primas

A continuación, se describen los excipientes utilizados para la fabricación de las tabletas de diclofenaco sódico, y para la suspensión de recubrimiento; se muestra también, el nombre del proveedor y el número de lote registrado en el almacén de materias primas del laboratorio de Tecnología Farmacéutica donde fue realizado el proyecto.

*Tabla 4. Materias primas utilizadas para la fabricación de tabletas osmóticas de diclofenaco sódico*

Producto	Proveedor	Lote
Diclofenaco Sódico	Helm de México	DFS/15100279
Sorbitol D.C si 400 Parteck	Merck	M652640044-A
Croscarmelosa sódica	FMC	J1142-C
Talco	Possehl México	325-5-A
Estearato de Magnesio	ADYFARM	C908704
Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	FMC	PN 12825061 B

*Tabla 5. Materias primas utilizadas para fabricar suspensión de recubrimiento.*

Producto	Proveedor	Lote
<b>Etilcelulosa</b>	ASHLAND	42688
<b>Dibutilsebacato</b>	Sigma Aldrich	BCBG9939V
<b>HPMC Advantia Prime Blue</b>	ISP	ER 80019777

## 5.2 Material de laboratorio

- Vasos de precipitados de 1000 mL
- Vasos de precipitados de 600 mL.
- Vasos de precipitados de 250 mL
- Vasos de precipitados de 100 mL
- Vasos de precipitados de 50 mL
- Barras de agitación magnética
- Agitadores de vidrio
- Matraces volumétricos de 25.0 mL, 50.0 mL, 100.0 mL, 1000.0 mL y 2000 mL.
- Probeta de 10.0 mL, 100.0 mL, 250.0 mL y 1000 mL.
- Celda de cuarzo de 1 cm<sup>2</sup>
- Tubos de ensayo de 13x100
- Botella de lavado unitaria para agua destilada, alcohol etílico y acetona.
- Espátula acanalada
- Espátula de doble punta
- Brocha
- Vidrio de reloj
- Cucharas de plástico
- Cucharones de plástico
- Charolas de aluminio de 20 x20
- Gradillas
- Pinzas de disección
- Micropipeta de 0.5 mL a 5.0 mL.
- Puntas de plástico
- Soportes universales
- Pinzas de tres dedos
- Parrillas de agitación magnética
- Mangueras de teflón
- Jeringas de plástico de 5 ml con filtros de flujo completo de 35 µm de diámetro de poro.
- Sinkers de acero inoxidable.

## 5.3 Equipos de laboratorio

- Agitador IKA-W20 Digital con propela de cuatro brazos de Ø 50 mm.
- Tableteadora RIVA Piccola B-10-C
- Disolutor Hanson Research® SR8 PLUS
- Motor Erweka AR 403
- Bombo de recubrimiento convencional
- Motor Erweka modelo KU1 con regulador de voltaje
- Bomba Peristáltica Watson Marlow 120 S
- Pistola de atomización Binks 460
- Fragilizador Erweka
- Desintegrador Mayasa

f

#### **5.4 Instrumentos de laboratorio**

- Balanza Analítica Precisa® 321 Modelo LS 220A SCS
- Balanza Analítica Mettler® PK 36
- Balanza Analítica Ohaus® Adventurer Pro
- Espectrofotómetro Thermo Scientific® Genesys 10S UV-VIS
- Potenciómetro Oakton® Ion 510 series.
- Durómetro Schleuniger Sicoma F.P.I II2008
- Termómetro Infrarrojo IR-GUN-S de -76 °F-1022°F

## **5.5 Procedimiento experimental**

### **5.5.1 Fabricación de tabletas de 100 mg de DS/400mg de masa total.**

#### **5.5.1.1 Elaboración de mezclas**

- a. Se surtieron y pesaron las materias primas
- b. Se tamizaron las materias primas a través de una malla #20
- c. En un mezclador de doble cono se agregó el DS, el Avicel PH102 y croscarmelosa sódica, y se mezclaron a una velocidad de 25 rpm durante 10 minutos.
- d. Posteriormente se adicionó el Sorbitol Parteck DC Si 400 a la mezcla y se mezcló a 25 rpm durante 5 minutos.
- e. Se agregaron el talco y el estearato de magnesio y se mezclaron durante 5 minutos a 25 rpm.
- f. Finalmente se recuperó la mezcla final en una bolsa plástica etiquetada.

#### **5.5.1.2 Compresión de tabletas**

- a. Se colocó la mezcla en la tolva de alimentación de la tableteadora RIVA Piccola®.
- b. Se realizó ajuste manual para obtener tabletas de aproximadamente  $400\text{mg} \pm 5\%$  (380 mg-420 mg) y resistencia a la ruptura de entre 9 y 11 kP.
- c. Se encendió equipo y se inició proceso, revisando que las condiciones de masa, dureza y dimensiones fueran las requeridas.
- d. Se realizó control en proceso, se tomaron muestras de 5 tabletas cada 3 minutos y se les evaluó masa y dureza.
- e. Las tabletas se recibieron en una bolsa plástica etiquetada.

#### **5.5.1.3. Evaluación de tabletas**

A las tabletas se les realizó la prueba de friabilidad.

- a. Primero se despolvaron 16 tabletas de DS y se pesaron en una balanza analítica.

- b. Posteriormente, se colocaron en un fragilizador Erweka y se realizó la prueba a 25 rpm, durante 4 minutos.
- c. Finalmente, se desempolvaron y se pesaron nuevamente.

También se evaluó el tiempo de desintegración.

- a. Se llenó el baño del desintegrador y se puso a calentar hasta que alcanzó 37 °C
- b. Se colocaron 6 tabletas en una canastilla para desintegrador con 6 discos para evitar flotamiento.
- c. Se colocó un vaso de precipitados de 1000 mL en el desintegrador con 900 mL de agua a 37°C.
- d. Se colocó la canastilla en el desintegrador y se inició el cronómetro cuando las tabletas tuvieron contacto con el medio acuoso contenido en el vaso.
- e. Se detuvo la prueba y se registró el tiempo cuando las 6 tabletas se desintegraron por completo.

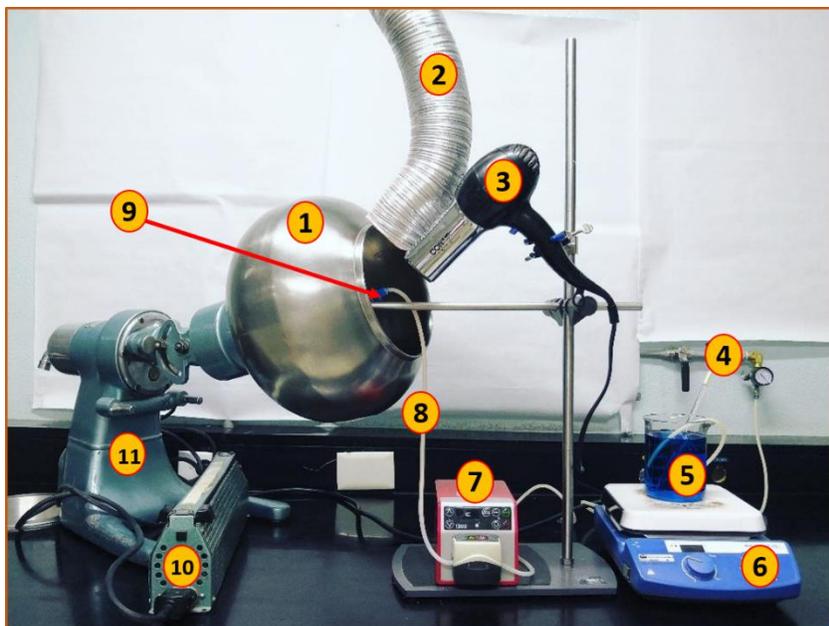
#### **5.5.2. Preparación de suspensión de recubrimiento**

- a. Se surtieron y se pesaron las materias primas de acuerdo con la tabla 7.
- b. Se colocó en un vaso de precipitados de 600 mL la cantidad de disolvente etanol-agua (80:20) requerida para hacer la dispersión de etilcelulosa correspondiente a cada formulación. (Vaso A)
- c. El vaso A se colocó en agitación empleando un Agitador IKA-W20 Digital con propela de cuatro brazos a una velocidad suficiente para formar un vórtex y se adicionó lentamente la etilcelulosa para evitar la formación de grumos, se dejó en agitación un tiempo aproximado de 60 minutos.
- d. Cuando desaparecieron los grumos completamente se adicionó el dibutil sebacato al vaso A.
- e. En otro vaso de precipitados de 250 mL (Vaso B) se colocó la proporción de disolvente etanol-agua (80:20) requerida para hacer la dispersión de HPMC Advantia Prime®; se inició agitación y se adicionó el polvo lentamente.
- f. Se agitó hasta que desaparecieron por completo los grumos. (aproximadamente 45 minutos)

- g. Se adicionó el contenido del vaso B al vaso A y se mantuvo en agitación por 30 minutos, evitando la formación de burbujas.
- h. El vaso A se llevó al área donde fue aplicado el recubrimiento, se mantuvo en agitación constante en parrilla de agitación para evitar la sedimentación del sistema.

### **5.5.3 Proceso de recubrimiento de tabletas**

- a. Se colocaron 9 deflectores de aproximadamente 10 cm de largo con cinta delimitadora en el interior del bombo.
- b. Se ensambló el equipo de recubrimiento como se muestra en la figura 17.
- c. Se mantuvo la suspensión de recubrimiento previamente preparada en agitación constante empleando una parrilla y barra magnética.
- d. Se desempolvaron, se pesaron y se colocaron 400 g de tabletas de diclofenaco sódico en el bombo de recubrimiento.
- e. Se ajustó pistola de atomización a una distancia aproximada de 10 cm de los núcleos.
- f. Se inició rotación del bombo a 16 rpm.
- g. Se realizó calentamiento de los núcleos con la pistola de aire de entrada hasta tener 26°C como máximo en el lecho de núcleos.
- h. Se abrió la llave de aire de atomización verificando que la presión llegara a 30 psi.
- i. Se tomaron 20 tabletas y se pesaron. (Referencia para ganancia en peso)
- j. Se puso en operación la bomba peristáltica a 15 rpm (6 mL/min, aproximadamente).
- k. Se verificó la temperatura a lo largo del proceso, evitando que los núcleos sobrepasaran los 26 °C.
- l. Se tomaron 20 tabletas cada 20 minutos, se pesaron y se calculó la ganancia en peso con respecto a las tomadas en el inciso *i*.
- m. Se detuvo el proceso de aspersion de recubrimiento cuando la ganancia en peso de las tabletas fue igual o mayor a 10% p/p.
- n. Se continuaron girando y secando por 10 minutos más.
- o. Finalmente, se recibieron en un tamiz y se guardaron en una bolsa plástica etiquetada para su evaluación posterior.



### Componentes básicos de sistema de recubrimiento

- 1. Bombo de recubrimiento
- 2. Extracción de aire
- 3. Entrada de aire
- 4. Manómetro para control de presión
- 5. Suspensión de recubrimiento
- 6. Parrilla de agitación magnética
- 7. Bomba peristáltica
- 8. Manguera
- 9. Pistola de atomización
- 10. Reóstato
- 11. Motor.

Figura 17. Equipo de recubrimiento con bombo convencional, a la derecha de la imagen se observan sus componentes básicos.

## 5.6. Diseño Experimental

Un diseño de experimentos es aquel en el que se evalúan una prueba o serie de pruebas en las que se hacen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema para identificar las razones de los cambios que pudieran observarse en la respuesta de salida. (29)

En este proyecto se realizó un diseño de experimentos  $2^3$ , es decir, dos factores, con tres niveles cada uno; siendo el primer factor la proporción de polímeros en la MMP (EC y HPMC), con tres niveles, 40:60, 50:50 y 60:40, el segundo factor fue la ganancia en peso de la película, con niveles bajo, medio y alto; la variable de respuesta fue el porcentaje de Diclofenaco Sódico liberado.

### 5.6.1 Formulación de tabletas osmóticas

Se fabricaron tabletas de diclofenaco sódico de aproximadamente 400mg de peso y de entre 9 y 11 kP de dureza. Los excipientes utilizados fueron seleccionados para poder tabletear vía compresión directa. A continuación, se presenta la formulación realizada.

Tabla 6. Formulación y función de excipientes de tabletas osmóticas de diclofenaco sódico

Componente	Proporción (%)	Cantidad (mg/tableta)	Función
Diclofenaco sódico	25	100	Principio activo
Sorbitol Parteck DC Si 400®	52	208	Diluyente-aglutinante/ agente osmótico
Croscarmelosa sódica	1	4	Desintegrante
Avicel PH 102	20	80	Diluyente-Aglutinante
Estearato de magnesio	1	4	Lubricante
Talco	1	4	Deslizante

A las tabletas osmóticas de diclofenaco sódico se les aplicó una membrana microporosa realizada a base de Etilcelulosa y HPMC; la siguiente tabla muestra las formulaciones de recubrimiento para cada sistema.

Tabla 7. Formulaciones de sistemas de recubrimiento.

Sistema	F0 (40:60)		F1 (50:50)		F2 (60:40)	
	Proporción con respecto a sólidos (%)	Cantidad (g)	Proporción con respecto a sólidos (%)	Cantidad (g)	Proporción con respecto a sólidos (%)	Cantidad (g)
<b>Etilcelulosa</b>	30	21	37.5	22.5	45	31.5
<b>HPMC Advantia Prime blue®</b>	60	42	50	30	40	28
<b>Dibutylsebacato</b>	10	7	12.5	7.5	15	10.5
<b>Total (g)</b>	100	70	100	60	100	70
<b>Volumen de suspensión (mL)</b>	--	700	--	600	--	700

Con el objetivo de controlar la liberación del fármaco, se formularon tres distintos sistemas de recubrimiento en los cuales se modificó la proporción de Etilcelulosa y HPMC, manteniendo constante la proporción de plastificante necesaria para la Etilcelulosa.

Todos los sistemas de recubrimiento presentados en la Tabla 7 fueron preparados para obtener una concentración de sólidos del 10% p/v y fueron dispersos en una mezcla de Etanol-Agua (80:20).

A continuación, se muestra el diseño de experimentos realizado, la sección en color azul explica la composición de los tres sistemas de acuerdo con la proporción de Etilcelulosa y HPMC realizadas por cada formulación; en color verde se observa la ganancia en peso real evaluada para cada sistema.

Tabla 8. Diseño de experimentos 3<sup>2</sup>

Sistema	Proporción (%)		Ganancia en peso de película (%)	PROCESO
	Etilcelulosa	HPMC		
F0	40	60	4.12	
			7.58	
			11.61	
F1	50	50	4.84	
			7.77	
			10.04	
F2	60	40	5.10	
			7.89	
			11.22	
<b>FORMULACIÓN</b>				

## 5.7. Etapa analítica

En la etapa analítica se realizaron pruebas de liberación para los sistemas osmóticos formulados, se cuantificó el fármaco liberado y posteriormente se realizó análisis estadístico.

### 5.7.1 Pruebas de liberación

#### 5.7.1.1. Prueba A: Tabletas osmóticas de diclofenaco sódico

- a. Se llenó con agua destilada el baño del disolutor y se inició el calentamiento a 37°C.
- b. Se colocaron los 6 vasos y se agregaron 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M con pH 7.5 en cada vaso.
- c. Se instalaron las paletas (Aparato II) y se ajustaron a una velocidad de rotación de 50 rpm.

- d. Se cubrió el disolutor con una tela oscura para evitar la degradación del fármaco por efecto de la luz.
- e. Se colocó una tableta de diclofenaco sódico en un sinker fabricado con malla de acero inoxidable para evitar flotación.
- f. Se colocó la primera tableta de diclofenaco sódico sin recubrir en el vaso 1 del disolutor y se inició el conteo de tiempo con un cronómetro.
- g. Se colocaron las siguientes tabletas en su respectivo vaso con espacio de 1 minuto entre cada una.
- h. Se tomaron muestras de 5 mL con jeringa y filtro de flujo completo de 35  $\mu\text{m}$  de diámetro de poro a los **5, 10, 20, 30 y 45** minutos, se colocó la muestra en tubos de ensayo de 13x100 y se hizo restitución de medio en cada toma de muestra.
- i. Se realizaron mediciones de absorbencia de cada tubo a una longitud de onda de 276 nm en celda de cuarzo empleando como blanco solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M, pH=7.5.
- j. Se registraron datos y se realizaron cálculos correspondientes.

#### **5.7.1.2. Prueba B: Tablet as osmóticas de diclofenaco sódico con membrana microporosa**

- a. Se llenó con agua destilada el baño del disolutor y se inició el calentamiento a 37°C.
- b. Se colocaron los 6 vasos y se agregaron 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos 0.05M con pH 7.5 en cada vaso.
- c. Se instalaron las paletas (Aparato II) a una velocidad de 50 rpm.
- d. Se cubrió el disolutor con una tela oscura para evitar la degradación del fármaco por efecto de la luz.
- e. Se colocó una tableta de diclofenaco sódico recubiertas en un sinker fabricado con malla de acero inoxidable para evitar flotamiento.
- f. Se colocó la primera tableta de diclofenaco sódico recubierta y del grosor a evaluar en el vaso 1 del disolutor y se inició el conteo de tiempo con un cronómetro.
- g. Se colocaron las siguientes tabletas en su respectivo vaso con espacio de 1 minuto entre cada una.

- h. Se tomaron muestras de 5 mL con jeringa y filtro de flujo completo de 35  $\mu\text{m}$  de diámetro de poro a los **20, 40, 60, 120, 240, 360, 480, 600** minutos y (o hasta los 720 minutos, en caso de ser necesario) se colocó la muestra en tubos de ensayo de 13x100 y se hizo restitución de medio en cada toma de muestra.
- i. Se realizaron mediciones de absorbencia de cada tubo a una longitud de onda de 276 nm en celda de cuarzo empleando como blanco solución amortiguadora de fosfatos 0.05M, pH=7.5.
- j. Se registraron datos y se realizaron cálculos correspondientes.

### **5.7.2 Análisis de datos**

Se utilizó la herramienta Statgraphics Centurion XVI®.

Los datos de absorbancia obtenidos en la cuantificación de DS en las pruebas de liberación se utilizaron para calcular la concentración de fármaco presente en cada tiempo de muestreo. A estos datos, a los resultados obtenidos se les realizaron pruebas de regresión lineal análisis de varianza, modelos comparativos. El diseño de experimentos realizado se analizó para obtener gráficos de contorno y de superficie, entre otros; También se hizo una comparación entre distintos modelos matemáticos con el propósito de determinar el mecanismo mediante el cual se lleva a cabo la liberación del fármaco.

## 6. RESULTADOS Y ANÁLISIS

### 6.1 Fabricación de tabletas de Diclofenaco sódico

Se elaboró un lote de 1.5 kg de tabletas osmóticas de diclofenaco sódico. Durante el proceso de compresión se muestrearon 3 tabletas cada 3 minutos y se realizó evaluación de masa y resistencia a la ruptura.

El resultado de friabilidad fue de 0.44%, lo que indica que las tabletas son adecuadas para resistir el desgaste provocado por el proceso de recubrimiento.

La prueba de desintegración se realizó con el objetivo de confirmar que las tabletas si desintegraban adecuadamente y que la liberación de fármaco en este proyecto no se vería afectada por problemas de formulación de la tableta, y solo influirían las variables en estudio.

El tiempo de desintegración fue de 7 minutos y 37 segundos, este es un tiempo largo, considerando que la solubilidad del diluyente en agua es alta (16), además la proporción de este en la formulación es del 51%, por tanto, se esperaría que el agua penetrara al núcleo en menor tiempo y se provocara la liberación inmediata del fármaco. La formulación contenía 20 % de MCC (Avicel PH102), que, de acuerdo con *Rowe, Sheskey & Quinn*, (16) es una proporción que le confiere las propiedades de *Diluyente-Desintegrante*, en tabletas, estas características le dan la capacidad de actuar como lubricante y desintegrante en la formulación. Adicional a lo anterior, la fórmula contenía Croscarmelosa Sódica, que de acuerdo con *Pahwa & Gupta* es considerado como un super desintegrante, el cual al entrar en contacto con el medio acuoso origina una presión de hinchamiento y un hinchamiento isotrópico de sus partículas y se crean zonas concentradas de estrés mecánico donde existirá un gradiente de fuerza que causará la ruptura de la estructura de la forma farmacéutica, (30) por tanto, se espera la desintegración de la tableta en tiempos muy cortos. Todo lo anterior infiere que la dureza pudo ser un factor que retrasó la desintegración de las tabletas ya que, al ser poco porosas, el medio acuoso tardó más en penetrar al interior de la tableta e iniciar la desintegración de la forma farmacéutica.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos durante el proceso de compresión.

Tabla 9. Datos de masa y resistencia a la ruptura (Dureza) en control de proceso de tabletas de diclofenaco sódico.

Tiempo de muestreo (min)	Masa (mg)	Dureza (kP)	Tiempo de muestreo (min)	Masa (mg)	Dureza (kP)
<b>1</b>	397	9.6	<b>18</b>	396	10.2
	400	10.8		404	10.8
	399	9.2		402	9.6
<b>3</b>	402	10.4	<b>21</b>	401	11
	402	10.2		400	10.8
	404	11.0		400	10.8
<b>6</b>	402	10.6	<b>24</b>	401	10.6
	402	10.8		397	11.0
	404	10.4		400	10.6
<b>9</b>	395	9.2	<b>27</b>	397	10.0
	396	8.6		400	10.8
	403	10.6		401	10.2
<b>12</b>	402	10.6	<b>30</b>	397	10.2
	396	10.0		399	9.2
	398	9.2		403	9.0
<b>15</b>	403	11.2	<b>33</b>	402	9.8
	402	11.0		403	10.0
	396	10.0		397	10.2

En figuras mostradas a continuación, se observan los gráficos de control del proceso de compresión de tabletas de diclofenaco sódico para la masa y resistencia a la ruptura (dureza).

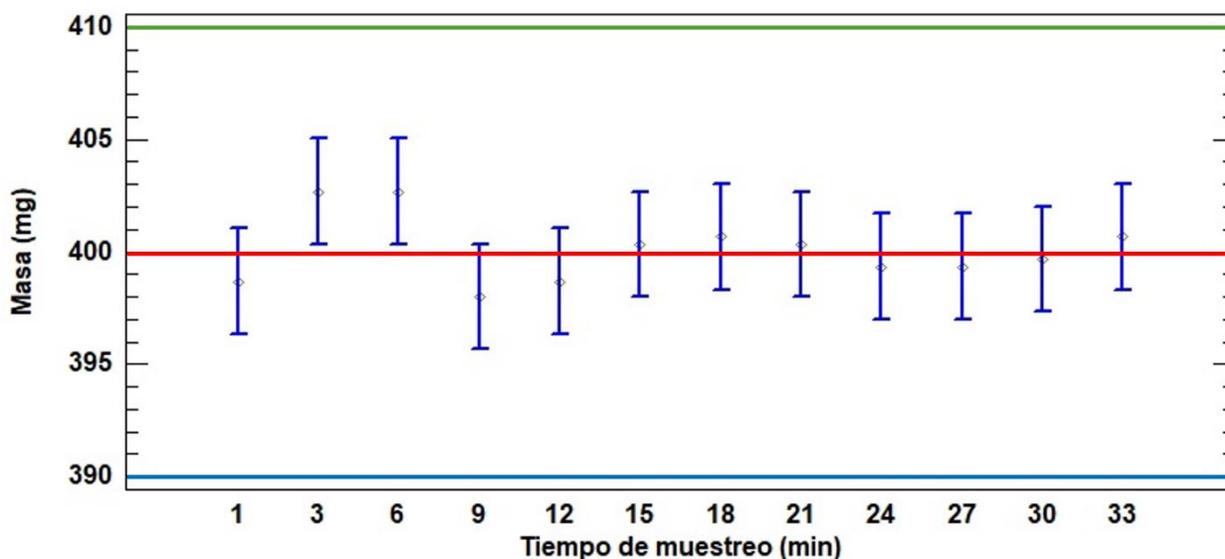


Figura 18. Gráfico de medias e intervalos de confianza de la prueba de múltiples rangos para masa por tiempo de muestreo con el método de Fisher LDS con 95% de confianza. La línea en color rojo representa el valor central establecido (400 mg), la línea verde y azul representan los límites superior e inferior, respectivamente, de especificación para masa (390 mg- 410 mg)

En la figura 18 se observa que los valores promedio de masa, se encuentran dentro de la especificación, la cual fue de  $400\text{mg} \pm 5\%$ , es decir de 390 mg a 410 mg, por tanto, al tener una mezcla homogénea de los excipientes de la formulación, todas las tabletas fabricadas cumplieron con la especificación.

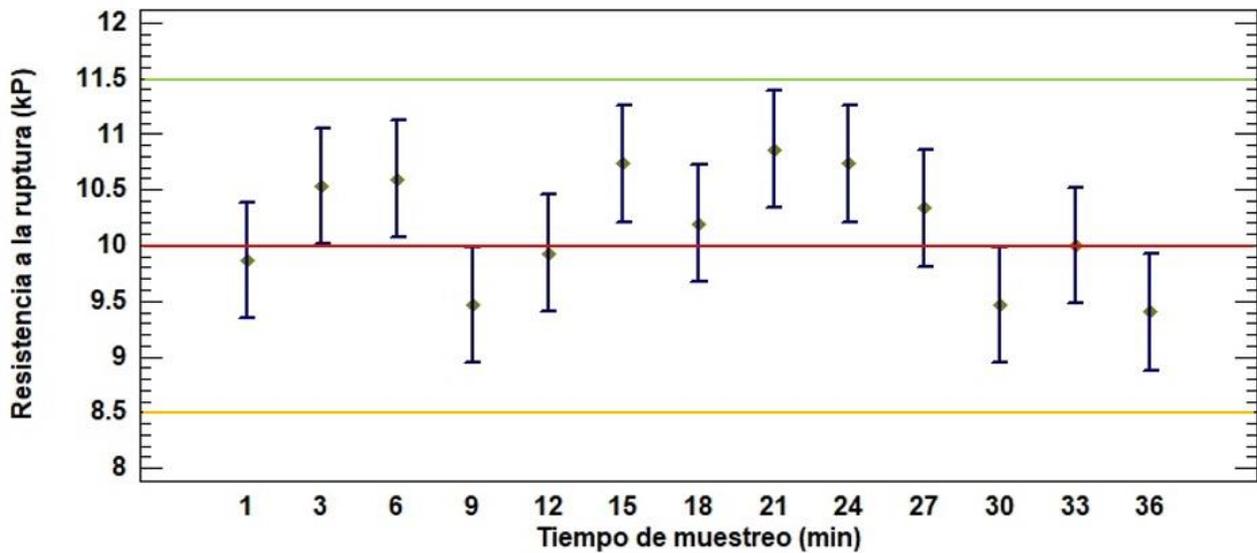


Figura 19. Gráfico de medias e intervalos de confianza de la prueba de múltiples rangos para resistencia a la ruptura (dureza) por tiempo de muestreo con el método de Fisher LDS con 95% de confianza. La línea en color rojo representa el valor central establecido (10kP), la línea verde y amarilla representan los límites superior e inferior, respectivamente, de especificación para resistencia a la ruptura (8.5kP-11.5 kP).

Las tabletas fabricadas requerían un valor en la resistencia a la ruptura de 10 kP, con un límite inferior de 8.5 kP y un límite superior de 11.5 kP, en el gráfico de medias de la figura ,19 se puede observar que todas las tabletas fabricadas se encuentran dentro del requerimiento planteado en el proyecto, ninguna tableta se encuentra fuera de los límites inferiores y superiores.

De acuerdo a los resultados anteriores se observa que el lote fabricado de tabletas de DS cumple con las especificaciones requeridas tanto de masa como de resistencia a la ruptura, esto es un buen inicio para el proyecto ya que los resultados son consistentes, lo cual implica un inicio del proyecto apropiado, se espera que las pequeñas variaciones presentadas no afecten al proyecto en procesos posteriores.

## 6.2 Pruebas de liberación

### 6.2.1. Tabletas de diclofenaco sódico sin recubrimiento

Se realizaron pruebas de liberación de DS a 6 tabletas sin membrana microporosa, se obtuvieron los siguientes resultados.

Tabla 10. Resultados de pruebas de liberación a núcleos de DS sin recubrir. NOTA: Entre paréntesis se muestran los valores mínimos y máximos de porcentaje liberado del API de cada tiempo.

Tiempo (min)	Promedio de porcentaje de DS liberado (%) (min-máx.)
5	31.87 (27.26-36.93)
10	58.19 (47.87-66.00)
20	77.65 (66.94-83.52)
30	86.75 (76.26-90.72)
45	98.79 (97.68-100.00)

Se realizó una comparación entre modelos matemáticos para establecer cuál de ellos se ajustó a los datos y explique de mejor manera el tipo de cinética de liberación, en la tabla 10 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 11. Comparación de modelos matemáticos de liberación para tabletas sin membrana microporosa.

Sistema	MODELO MATEMÁTICO			
	Orden cero	Primer orden	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
	Valor de R <sup>2</sup> (%)			
Tabletas sin MMP	82.76	94.55	90.17	90.19

En la tabla 11 se observa que el modelo matemático que explica mejor la cinética de liberación de las tabletas sin membrana microporosa es el de primer orden, ya que explica el 94.55% de los datos obtenidos de liberación de DS. Debido a que Higuchi será utilizado posteriormente, se decidió realizar un gráfico de liberación con dicho modelo. A continuación, se muestran los gráficos de liberación para ambos modelos matemáticos.

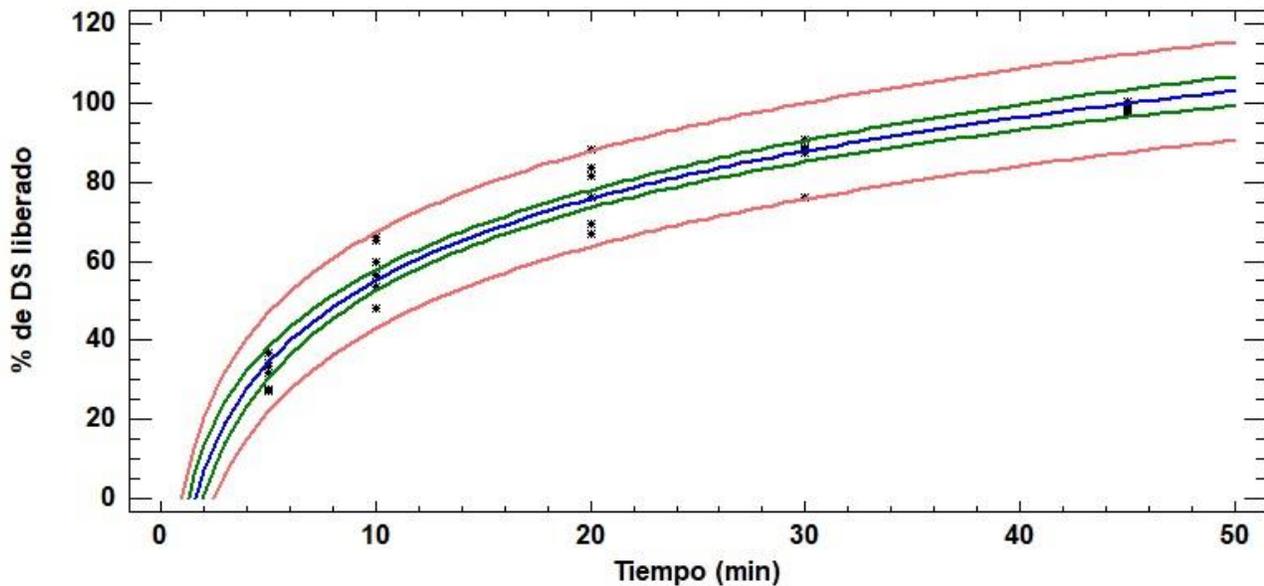


Figura 20. Gráfico de liberación de fármaco con modelo de Primer Orden de las tabletas de DS sin membrana.

En el gráfico anterior se muestra la relación logarítmica entre el porcentaje de DS liberado en función del tiempo, se observa que algunos puntos están cerca de los límites de desviación permitidos, el análisis de varianza determinó un valor P igual a cero por lo que, al ser menor que 0.05, se concluye que existe una relación estadísticamente significativa entre el porcentaje liberado de fármaco y el tiempo con un nivel de confianza del 95%. El coeficiente de correlación es igual a 0.972382, indicando una relación relativamente fuerte entre las variables.

La ecuación del modelo ajustado es:

$$\text{Fármaco liberado (\%)} = -13.5741 + 29.8343 \cdot \ln(\text{Tiempo})$$

Adicionalmente se realizó el análisis del sistema con modelo de Higuchi. Los resultados se muestran a continuación

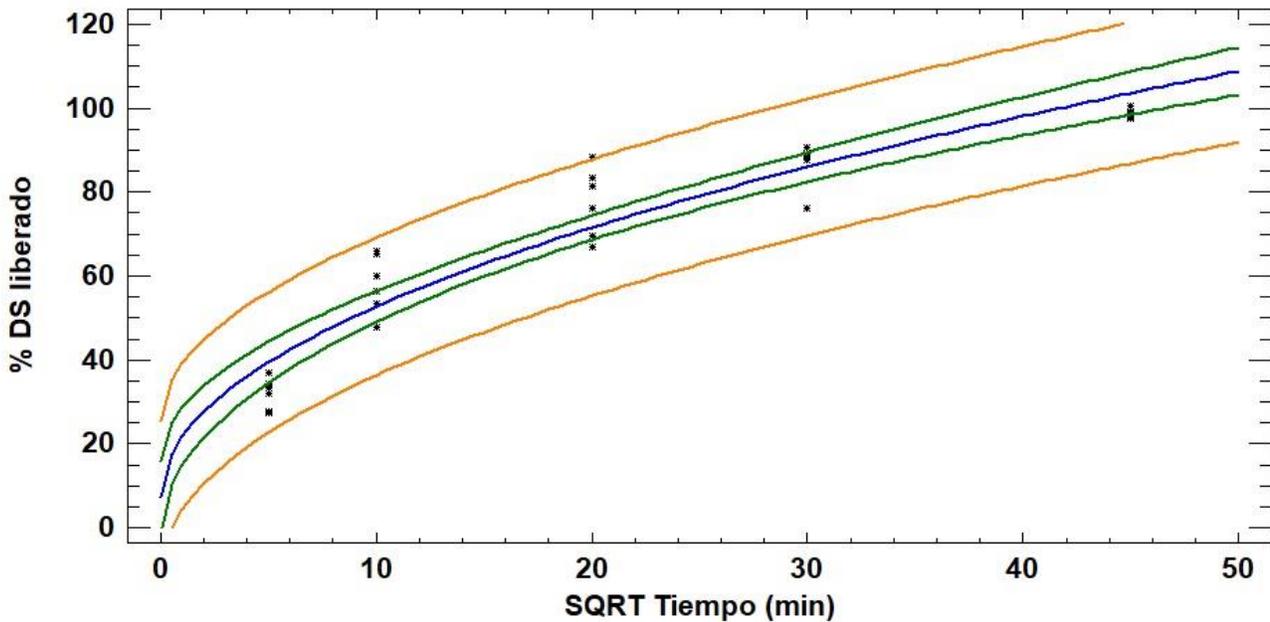


Figura 21. Gráfico de liberación de fármaco con modelo de Higuchi de las tabletas de DS sin membrana microporosa.

El estadístico R indica que el modelo ajustado explica el 90.1899% de la variabilidad en el porcentaje de DS liberado. El análisis de varianza realizado muestra un valor de P igual a cero para el modelo, por tanto, existe diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de DS liberado y el tiempo; además el valor de P para la carencia de ajuste es menor que 0.5, por tanto, se concluye que existe una carencia de ajuste significativa de los datos al modelo de Higuchi con un 95% de confianza.

La ecuación del modelo ajustado es:

$$\% \text{ DS liberado} = 7.42083 + 14.3342 \cdot \text{sqrt}(\text{Tiempo})$$

En los gráficos 20 y 21 se muestran los perfiles de liberación con dos distintos modelos matemáticos, se puede observar que la liberación de DS está definida de mejor manera por el modelo de primer orden, el cual explica que la liberación del fármaco está directamente relacionada con la concentración de éste, es decir, que la proporción de fármaco contenido en la tableta no está protegida por una membrana que impida el acceso del medio acuoso al interior, y la liberación no será impedida; así, entre más fármaco exista en la tableta, la velocidad

de liberación será mayor; en este proyecto se busca impedir en gran medida este efecto y aumentar el  $t_{80}$  con la adición de una membrana microporosa.

En la tabla 12 se muestran los valores de la estimación de  $t_{50}$  y  $t_{80}$  (tiempo necesario para lograr el 50 % y el 80%, respectivamente, de fármaco liberado) para Diclofenaco sódico con los modelos matemáticos de Primer orden y Higuchi, además se muestra el valor de  $t_{lag}$ , con el fin de hacer una comparación del tiempo de liberación respecto a las tabletas con membrana microporosa.

Tabla 12.  $t_{50}$ ,  $t_{80}$  y  $t_{lag}$  calculados para tabletas sin membrana microporosa.

Modelo matemático	$t_{50}$ (min)	$t_{80}$ (min)	$t_{lag}$ (min)
<b>Higuchi</b>	16.0637	37.20	1.58
<b>Primer orden</b>	8.42	23.02	0.27

Con el modelo de orden cero se observan valores de  $t_{50}$ ,  $t_{80}$  y  $t_{lag}$  menores que en el modelo de Higuchi. Se observa que la liberación del 80% del DS existente en las tabletas se da un tiempo de 37.20 y 23.02 minutos con modelo de orden cero y Higuchi respectivamente, lo cual es poco si se considera que el objetivo es lograr una liberación del 80% del fármaco en 10 horas.

## **6.2.2. Tabletas de diclofenaco sódico con membrana microporosa**

### **6.2.2.1. Determinación de cinética de liberación**

Con el fin de identificar un mecanismo de liberación particular, los datos experimentales de significancia estadística se comparan con un modelo teórico, por lo tanto, está claro que, con un tratamiento apropiado de datos, se representará con precisión la situación física y una visión del mecanismo real. La importancia de estos modelos matemáticos radica en su utilidad durante la etapa de diseño de un producto farmacéutico, la formulación y verificación experimental de un mecanismo de liberación. (31)

Se realizaron pruebas de liberación a 6 tabletas de cada sistema formulado, considerando los 3 niveles de ganancia en peso presentados en la tabla 8. Los resultados numéricos obtenidos de porcentaje liberado para cada experimento se encuentran en las tablas VIII, IX y X de la sección Anexos I

Se realizó un análisis de regresión a cada uno de los 9 experimentos realizados y se compararon con 4 modelos matemáticos para definir la cinética de liberación bajo la cual se comportan los sistemas formulados y se obtuvieron los siguientes resultados.

Tabla 13. Comparación de modelos matemáticos. Valores de R<sup>2</sup> de cada sistema formulado.

Sistema	Ganancia en peso de MMP (%)	MODELO MATEMÁTICO			
		Orden cero	Primer orden	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
		Valor de R <sup>2</sup> (%)			
F0 (40:60)	4.12	84.65	89.36	89.93*	87.14
	7.58	93.11	97.22	98.81	95.81
	11.61	93.09	95.90	98.33	95.06
F1 (50:50)	4.84	93.01	96.90	98.39	96.67
	7.77	93.24	96.43	98.65	97.01
	10.04	95.89	93.99	99.01	97.69
F2 (60:40)	5.01	94.16	96.90	99.11	96.06
	7.89	95.96	93.45	98.94	96.50
	11.22	96.88	91.12	98.57	97.72

De acuerdo a los valores de R<sup>2</sup> mostrados en la tabla 13, se observa que el modelo matemático que se ajusta más a los datos es el de Higuchi, ya que el coeficiente de correlación es mayor con respecto a los otros 3 modelos comparados. El valor de R<sup>2</sup> de todos los experimentos, (excepto el marcado con \*) es mayor al 98.00%, es decir, que explica más del 90% de los resultados obtenidos, lo cual, estadísticamente es favorable.

Respecto al valor resaltado, del sistema F0 con ganancia en peso de 4.12%, muestra un valor ligeramente menor al 90 %, lo cual es causado por dos factores, el primero es debido a que la formulación contiene menor proporción de polímero formador de película, (40% de EC) y la segunda causa es que la ganancia en peso de la cubierta es baja y no uniforme, lo que provoca una estructura polimérica débil para contener la presión generada en el sistema, es decir que la proporción de polímero soluble (HPMC) se hidrata rápidamente, se disuelve y forma los poros que permiten el ingreso del medio al interior del núcleo para generar la presión osmótica necesaria para la liberación del DS al exterior.

Posteriormente, se realizó un análisis comparativo de tipo ANOVA para determinar las constantes de velocidad y tiempos de latencia de cada sistema; la constante de velocidad en el modelo de Higuchi es dada por el valor de  $k$  (pendiente) y el tiempo de latencia es calculado con la ecuación 1 explicada en la sección de anexos.

Tabla 14. Valores de las constantes de velocidad y tiempo de latencia de liberación obtenidos con base en el ajuste del modelo de Higuchi para sistemas F0, F1 y F2.

Ganancia en peso de la MMP	Sistema	Composición (EC: HPMC)	$T_{lag}$ (min)	Constante de velocidad (%/min <sup>0.5</sup> )
<b>Baja</b>	F0	40:60	8.1809	<b>5.25568</b>
	F1	50:50	7.3230	3.77084
	F2	60:40	<b>10.6067</b>	3.60569
<b>Media</b>	F0	40:60	12.4216	<b>4.09789</b>
	F1	50:50	14.7201	3.96979
	F2	60:40	<b>25.9704</b>	4.06796
<b>Alta</b>	F0	40:60	20.9147	<b>4.04797</b>
	F1	50:50	23.9539	3.88437
	F2	60:40	<b>35.1328</b>	3.99643

En la tabla 14 se muestran las constantes de velocidad y los tiempos de latencia de liberación de DS para los 9 experimentos totales; en el sistema F0 se observa que el nivel más bajo de ganancia en peso es el que presenta una velocidad de liberación mayor con respecto a los otros dos niveles, esto se debe a que la membrana aun es delgada, e inestable y la tasa de formación de poros y de liberación del fármaco es mayor que cuando se tienen membranas más estables. Se puede observar que en los sistemas F1 Y F2 con niveles de ganancia en peso de la MMP intermedios (7.77% y 7.89%), presentan una mayor velocidad de liberación de fármaco, esto se debe a que la membrana ya es estable pero a menor grosor de la membrana, los poros tardan en formarse porque el contacto de la HPMC con el medio exterior es reciente y apenas se está logrando la hidratación de la Hipromelosa para la posterior formación de los poros, por el contrario, cuando el grosor es mayor, el mecanismo de formación de poros es más lento y por tanto se retrasa la liberación.

El tiempo de latencia de liberación presenta el mismo comportamiento en los tres sistemas, se observa que aumenta en función del grosor de la membrana, es decir que, a mayores ganancias en peso de la membrana, más lenta será la liberación inicial por el retardo que hay en el mecanismo de formación de poros.

En resumen, en los tres sistemas formulados se observa que el tiempo de latencia de liberación es menor cuando la membrana microporosa tiene menor ganancia en peso, es decir, que, al ser más delgada, la liberación de DS se dará a tiempos más cortos y conforme aumenta el grosor de esta aumentará el tiempo de liberación ya que la formación de los poros en la membrana será más compleja y el camino a recorrer por las moléculas del fármaco será más tortuoso.

#### **6.2.2.2. Efecto de la ganancia en peso de la membrana sobre la liberación de DS.**

Se requiere evaluar la influencia del porcentaje de ganancia en peso de la membrana en la liberación de Diclofenaco Sódico, para lo cual se realizó una comparación entre las líneas de regresión de los 3 niveles de ganancia en peso evaluados para cada sistema (F0, F1 y F2) y así determinar si existen diferencias estadísticamente significativas que comprueben dicha influencia.

Se obtuvieron los siguientes gráficos de comparación de líneas de regresión.

## Sistema F0 (40% Etilcelulosa-60% HPMC)

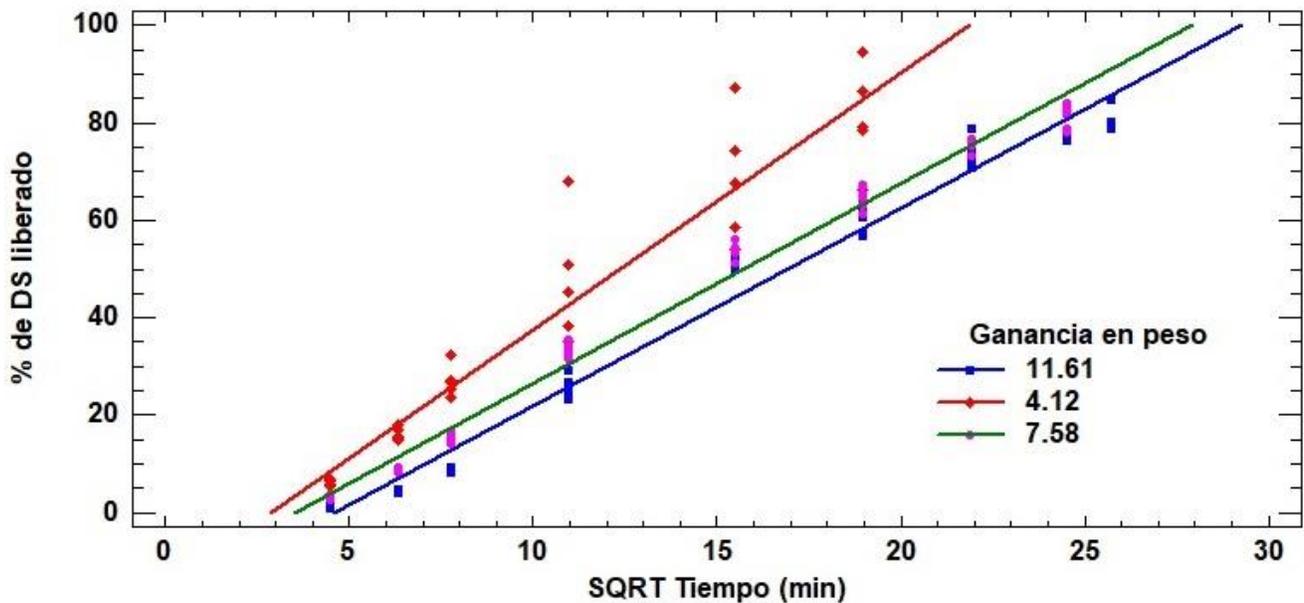


Figura 22. Gráfico del perfil de liberación de DS en función del tiempo, ajustado al modelo de Higuchi del sistema F0

De acuerdo con el ANOVA realizado, se tiene un valor-P para las pendientes mayor que 0.01, por tanto, no existen diferencias significativas para los distintos valores de ganancia en peso de la membrana con un nivel de confianza del 90%, por tanto, se interpreta que la velocidad de liberación es similar para los tres niveles de ganancia en peso.

Dado que el valor de P para los interceptos es menor que 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos para los diferentes valores de ganancia en peso con un nivel de confianza del 99.0%, al igual que en los sistemas F0 y F1, el porcentaje de ganancia en peso para la MMP es significativa para el tiempo de latencia de liberación.

En el gráfico se observa que los tres sistemas tienen tiempos de latencia de liberación distintos, lo cual se comprueba con los valores observados en la tabla 14, el  $t_{lag}$  es dependiente del porcentaje de ganancia en peso de la MMP, a menores porcentajes o menores grosores de la membrana se observa que el tiempo que transcurre antes de la liberación del fármaco es menor.

## Sistema F1 (50% Etilcelulosa-50% HPMC)

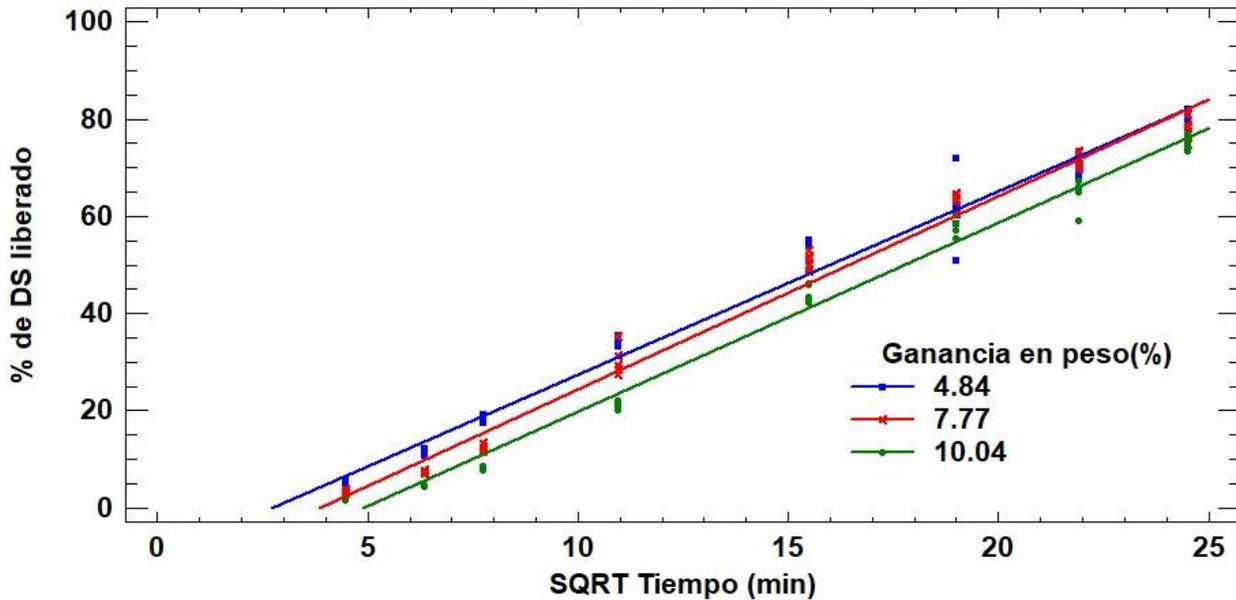


Figura 23. Gráfico del perfil de liberación de DS en función del tiempo, ajustado al modelo de Higuchi del sistema F1

Al realizar el análisis de varianza se obtuvo que dado que el valor-P para las pendientes es mayor que 0.1, se infiere que no existen diferencias estadísticas entre las pendientes para los distintos valores de ganancia en peso con un nivel de confianza del 90% o mayor, es decir, que la velocidad de liberación de DS no es diferente para cada nivel de ganancia en peso una vez que inicia. Lo que respecta a los valores de intercepto, dado que el valor-P para los interceptos es menor que 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos para los diferentes valores de ganancia en peso con un nivel de confianza del 99%; es decir que el tiempo de latencia de liberación si es dependiente del nivel de grosor de la membrana microporosa.

## Sistema F2 (60% Etilcelulosa-40% HPMC)

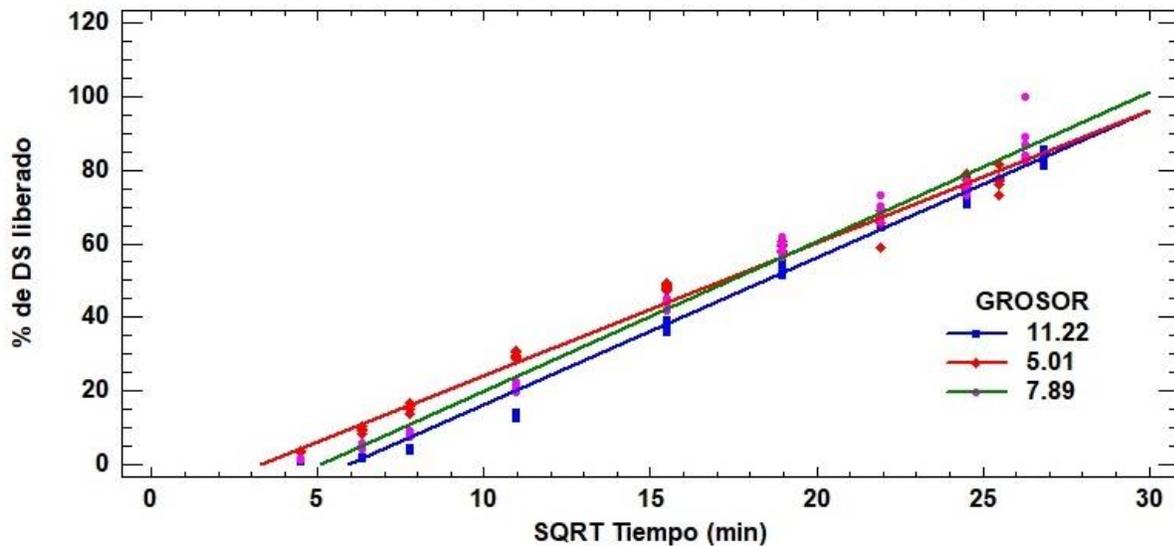


Figura 24. Gráfico del perfil de liberación de DS en función del tiempo, ajustado al modelo de Higuchi del sistema F2

Debido a que el valor-P para las pendientes es menor que 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes para los distintos valores de ganancia en peso de la MMP con un nivel de confianza del 99%, es decir que la velocidad de liberación de DS en este sistema es distinta para cada nivel de grosor alcanzado por la MMP. El valor-P para los interceptos es menor que 0.01, por tanto, existen diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos para los diferentes valores de ganancia en peso de la MMP con un nivel de confianza del 99%, lo anterior infiere que al igual que en el sistema F0 y F1 se observa que el tiempo de latencia de liberación de DS es distinta para cada nivel de grosor de la membrana, aumenta el tiempo en función del aumento en peso de la membrana microporosa.

### 6.2.2.3. Influencia de la composición de la membrana sobre la liberación de Diclofenaco sódico.

Para realizar la evaluación de la influencia que tiene la composición de la película se realizó un análisis de líneas de regresión de los sistemas con ganancias en peso de la membrana similares, pero con formulación diferentes.

Para facilitar el análisis se le asignaron códigos de niveles a los grosores similares evaluados, es decir que a las ganancias en peso de 4.12%, 4.84% y 5.12% se les nombró como BAJOS, a los niveles de 7.58%, 7.77% y 7.89% se les identificaron como MEDIOS y a los de 10.04%, 11.22% y 11.61% se codificaron como ALTOS, ver tabla 14.

En la tabla 14 se identifican en color rojo los valores de tiempo de latencia y las constantes de velocidad de liberación más altos.

De acuerdo con los datos de la tabla 14 se identifica que el tiempo de latencia aumenta en función de la concentración de Etilcelulosa en la membrana ya que los valores identificados en color rojo representan al sistema F2, el cual contiene mayor cantidad de EC, lo que indica que se tarda más en liberar el fármaco debido a que hay menor proporción de agente formador de poros que permita incrementar la formación de canales por los cuales ingrese medio acuoso al interior y comience la liberación del fármaco.

Se puede observar, que los sistemas con menor concentración de EC tienen una velocidad de liberación mayor, es decir que, al haber menor agente formador de película y mayor formador de poros, la liberación de DS se incrementa debido a que la formación de poros en el sistema es mayor con respecto a los otros sistemas formulados y por tanto, mayor cantidad de DS puede liberarse.

Se requiere evaluar la influencia de la composición de la membrana en la liberación de Diclofenaco Sódico, para lo cual se realizó una comparación entre las líneas de regresión de las tres diferentes formulaciones realizadas con distinta proporción de EC y HPMC (F0, F1 y F2) y así determinar si existen diferencias estadísticamente significativas que comprueben dicha influencia. A continuación, se muestran los gráficos de comparación de líneas de regresión obtenidos.

## Sistemas con MMP de ganancia en peso Baja (4.12%-5.01%)

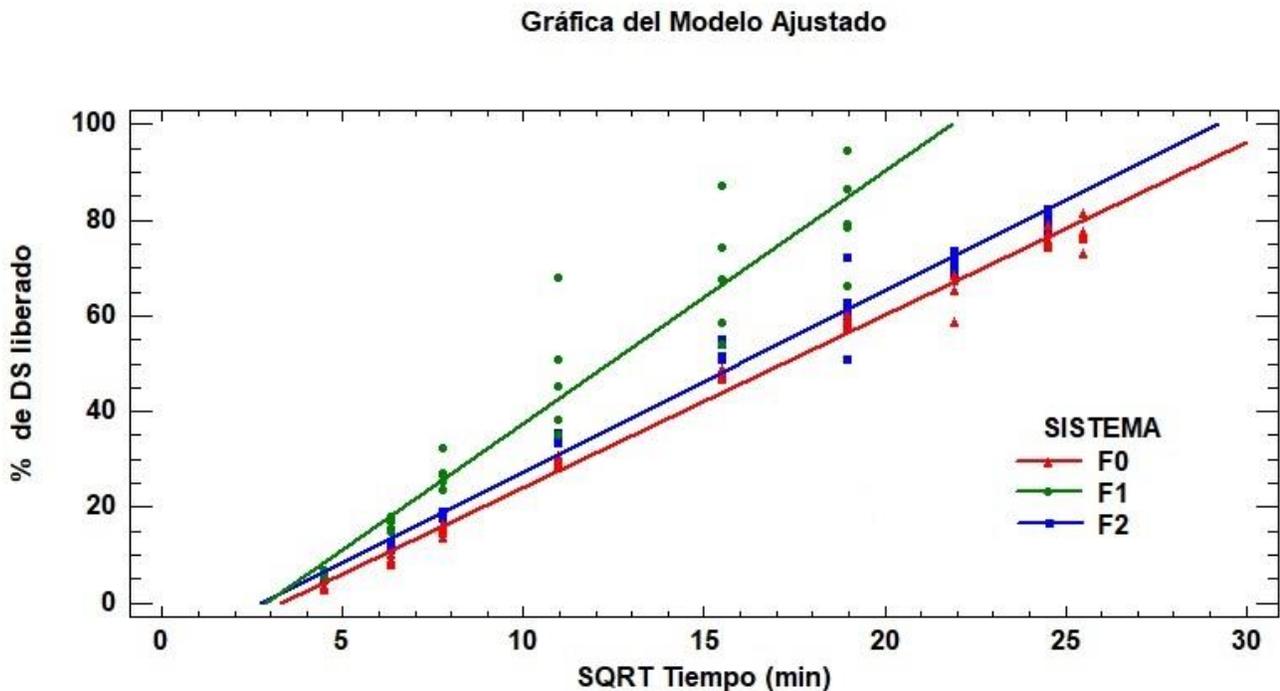


Figura 25. Gráfico del perfil de liberación de DS en función del tiempo, ajustado al modelo de Higuchi para evaluar efecto de composición en ganancias en peso a niveles BAJOS.

El estadístico R-Cuadrada indicó que el modelo ajustado, explica 96.8777% de la variabilidad en % de DS liberado. El valor-P de la tabla ANOVA es menor que 0.05, por tanto, existe una relación estadísticamente significativa entre las variables, con un nivel de confianza del 95.0%.

Debido a que el valor-P para las pendientes es menor que 0.01, existen diferencias estadísticas entre las pendientes para los distintos valores de composición con un nivel de confianza del 99%, es decir, que la velocidad de liberación es distinta entre cada sistema formulado a niveles de ganancia en peso bajos, esto debido a que, la membrana aun es débil para soportar la presión interna que se genera, por tanto la liberación aun tendrá variaciones significativas entre las distintas composiciones, en el gráfico se observa que el sistema F1 (50% EC) tiene una mayor liberación con respecto a F0 y F2, sin embargo se observa que entre estos sistemas hay mayor liberación en F2, el cual contiene una proporción de EC del 60%, entonces Dado el valor-P para los interceptos es menor que 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas

entre los distintos valores de composición, con un nivel de confianza del 99%, es decir que el tiempo de latencia de incrementa conforme aumenta el nivel de ganancia en peso de las membranas microporosas.

### Sistemas con MMP de ganancia en peso Media (7.58%-7.89%)

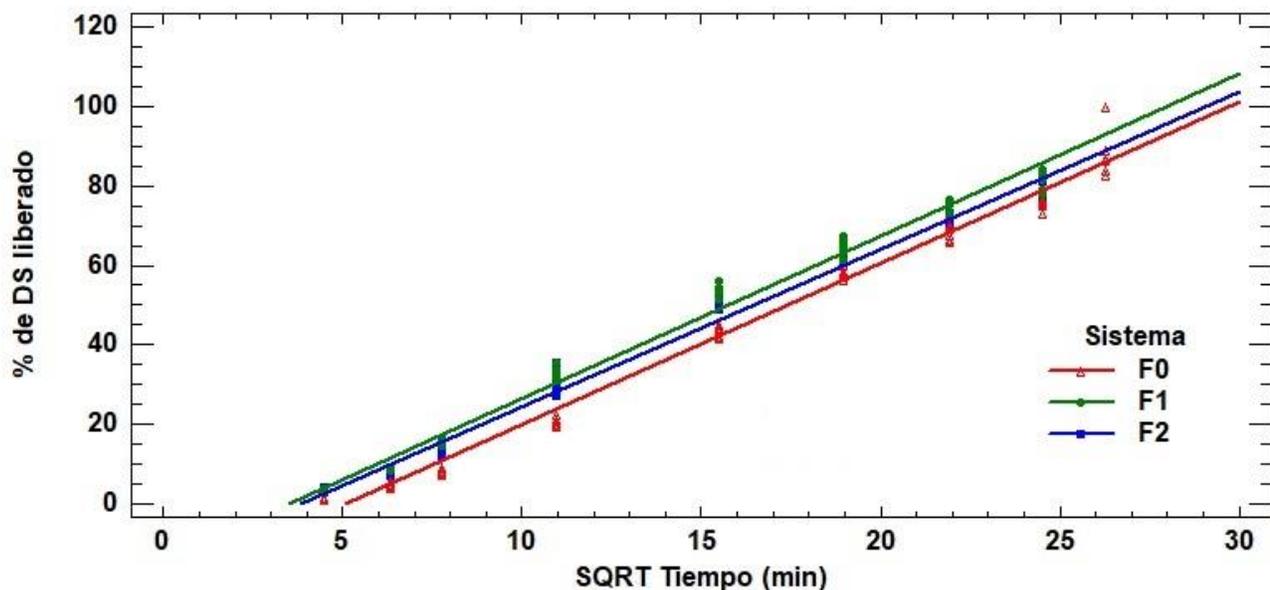


Figura 26. Gráfico del perfil de liberación de DS en función del tiempo, ajustado al modelo de Higuchi para evaluar efecto de composición en ganancias en peso a niveles MEDIOS.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo ajustado, explica 98.7881% de la variabilidad en % de DS liberado.

Dado que el valor-P para las pendientes es mayor que 0.1, no existen diferencias estadísticas entre las pendientes para los distintos valores de Composición de la membrana con un nivel de confianza del 90% o mayor, esto indica que la velocidad de liberación es similar para los tres sistemas formulados sin importar la proporción de polímeros que contengan, a este nivel de ganancia en peso la membrana ya es más estable y resistente, por tanto la liberación ya tendrá un comportamiento más uniforme. Dado que el valor-P para los interceptos es menor que 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos para los diferentes

valores de composición de la MMP, con un nivel de confianza del 99%, al igual que a ganancias en peso bajas, se observa que el tiempo de latencia de liberación de DS es dependiente del grosor de la membrana, a menores grosores, el tiempo es menor debido a que la generación de poros y la entrada de agua será mayor cuando las ganancias en peso sean menores.

### Sistemas con MMP de ganancia en peso Alta (10.041%-10.61%)

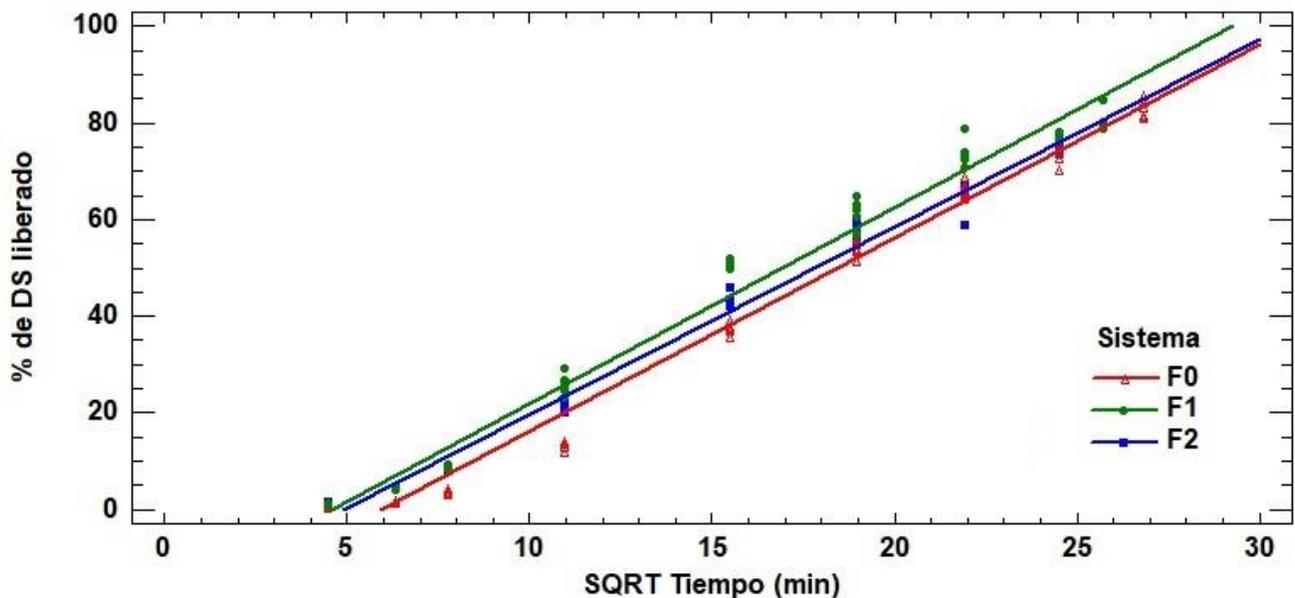


Figura 27. Gráfico del perfil de liberación de DS en función del tiempo, ajustado al modelo de Higuchi para evaluar efecto de composición en ganancias en peso a niveles ALTOS.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo, ajustado, explica 98.6132% de la variabilidad en % de DS liberado.

El valor-P para las pendientes es mayor que 0.1, por tanto, no existen diferencias estadísticas entre las pendientes para los distintos valores de Composición de la membrana con un nivel de confianza del 90% o mayor, al igual que en la evaluación de grosores medios, se observó que la velocidad de liberación de DS no es distinta una vez que inicia, a grosores más altos de la membrana, es más difícil el ingreso de agua al sistema, la formación de canales es retardada y por tanto la liberación será más lenta con respecto a grosores más bajos.. Dado el valor-P para los interceptos es menor que 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas entre los

interceptos para los diferentes valores de Composición con un nivel de confianza del 99%, el tiempo de latencia de liberación es dependiente de la composición de la membrana, y se observa el mismo comportamiento para los tres niveles de grosores evaluados.

Cuando las tabletas osmóticas de liberación controlada entran en contacto con el medio acuoso, los aditivos solubles (HPMC) se disuelven y forman la estructura microporosa en la membrana del recubrimiento; los poros formados pueden tener a su vez microporos interconectados que forman caminos tortuosos de recorrer por las moléculas (1); es por eso que entre más agente formador de poros existe en el sistema, la liberación de DS será más rápida. La membrana formada es similar a la estructura de una esponja (Figura 28 A), el agua entra a través de esos poros formados y se forma una solución del API que es liberado a través de los poros, si la estructura tipo esponja es más delgada y tiene mayor proporción de HPMC se espera que existan mayor cantidad de poros, por tanto, la liberación del componente soluble será más rápida.

A continuación, se esquematiza el mecanismo de liberación de fármaco en tabletas con membrana microporosa.

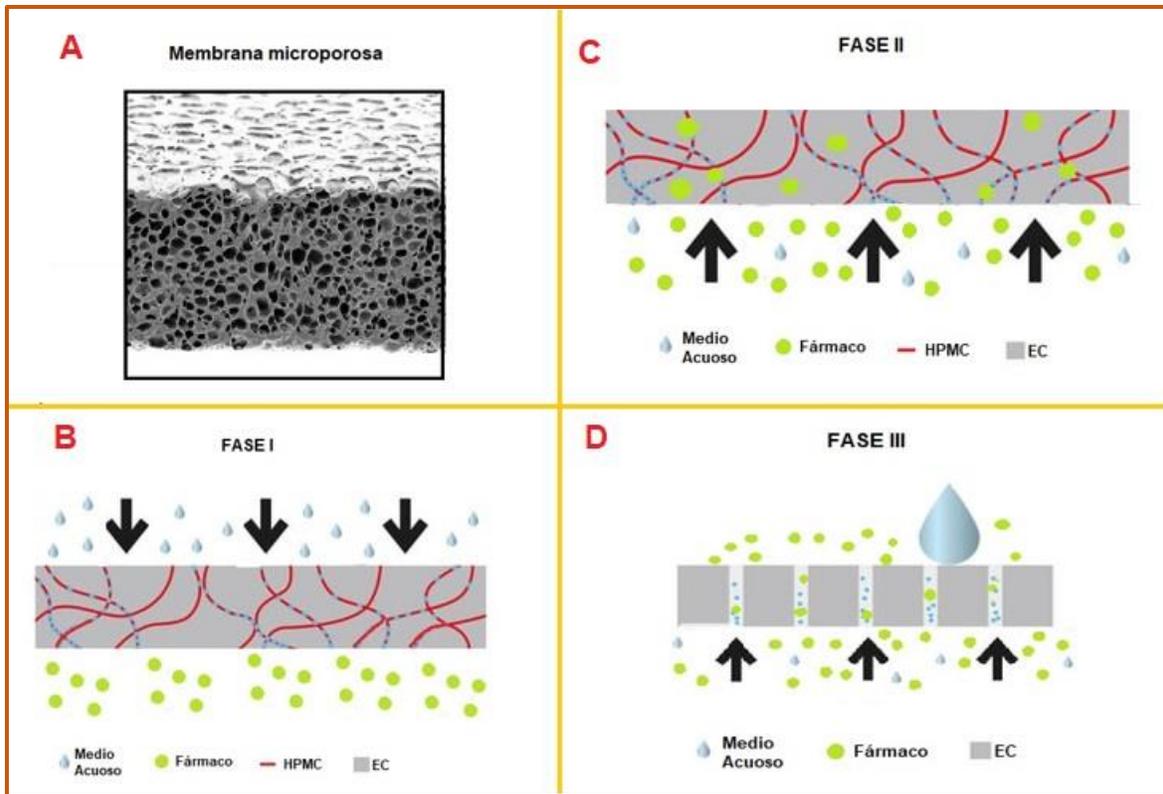


Figura 28. Esquema del mecanismo de liberación del fármaco en el Sistema Osmótico de Porosidad Controlada. (32) (33) Editada por Magnolia Q.

En la figura 28 se esquematiza el mecanismo de liberación de un sistema osmótico de porosidad Controlada; en la sección A, se observa una membrana microporosa con estructura de esponja, inicialmente puede observarse una cantidad de poros, sin embargo, hasta que el sistema entre en contacto con el agua, iniciará el proceso de liberación de fármaco. En el cuadrante (B) se observa que el agua entra en contacto con el exterior de la membrana, las cadenas del polímero soluble, HPMC, comienzan a interactuar con las moléculas de agua, pero el fármaco aun no es liberado al exterior debido a que no hay canales formados por los cuales pueda salir. En la sección C, se observa que las cadenas de HPMC ya están más disueltas, por tanto, hay mayor formación de poros, y las moléculas de fármaco comienzan a recorrer los canales formados entre para salir del sistema. Finalmente, en la figura D, se observa que el HPMC está completamente disuelto y los canales ya son de mayor tamaño, ideales para que las moléculas del fármaco sean liberadas, cabe señalar que los canales esquematizados en esta sección solo son un ejemplo, se ven uniformes y del mismo tamaño, pero en la realidad estas condiciones

dependen de la cantidad de agente porogénico contenido en la membrana y del grosor de la membrana. La cantidad y el tamaño de los poros formados es dependiente de las variables de estudio, la ganancia en peso de la membrana y la proporción de agente porogénico que contiene la membrana, de igual forma la interacción entre ambas variables es significativa en velocidad y tiempo de latencia de liberación del fármaco.

De acuerdo con Sahoo y colaboradores (1), el área de salida del fármaco está definida por la resistencia al flujo del poro de liberación, y cumple para sistemas osmóticos con perforación física, sin embargo en este estudio la cantidad de poros generada es alta, por tanto, esta teoría es parcialmente cierta, ya que, la tasa de liberación de DS estará definida por el tamaño y cantidad de poros formada en la membrana, ya que entre más poros existan, el camino a recorrer por las moléculas será más tortuoso, teniendo como consecuencia un retardo en la liberación de fármaco.



Figura 29. Esquema general de la liberación de fármaco. Elaboración propia.

En la figura 29 se representa el comportamiento general esperado de la liberación del fármaco con respecto a las variables estudiadas en este proyecto, ganancia en peso de la MMP y la

composición de la película, se observa que a menor proporción de EC y menor ganancia en peso la liberación de fármaco será mayor.

#### 6.2.2.4. Efecto de la composición y ganancia en peso de la MMP sobre la liberación de Diclofenaco Sódico.

Para estudiar el efecto de las dos variables sobre la velocidad de liberación de DS se desarrolló un diseño factorial  $3^2$ , en donde:

Número de factores experimentales:2

- Factor A: Ganancia en peso de la MMP (%)
  - Nivel Bajo: 4.12
  - Nivel Alto: 11.61
- Factor B: Proporción de EC en la formulación (%)
  - Nivel Bajo: 40%
  - Nivel Alto: 60%

Variable de respuesta: K de velocidad de liberación de Higuchi ( $\%/min^{0.5}$ ), (dichos valores corresponden a la pendiente) Tabla 15

Tabla 15. Factores y respuesta para el diseño de experimentos  $3^2$

Factor A Ganancia en peso (%)	Factor B: Proporción de Etilcelulosa (%)	Respuesta: K Higuchi ( $\%/min^{0.5}$ )
4.12	40	5.26
7.58	40	4.10
11.61	40	4.05
4.84	50	3.77
7.77	50	3.97
10.04	50	3.88
5.01	60	3.61
7.89	60	4.07
11.22	60	4.0

Se obtuvieron los siguientes resultados,

El diagrama de interacciones permite describir como grupos de objetos o datos colaboran entre sí para conseguir un objetivo determinado, en este caso se realiza para observar la influencia que las dos variables del experimento planteado tienen sobre el factor de respuesta, y así saber si existen posibles efectos agonistas o antagonistas sobre la velocidad de liberación del fármaco.

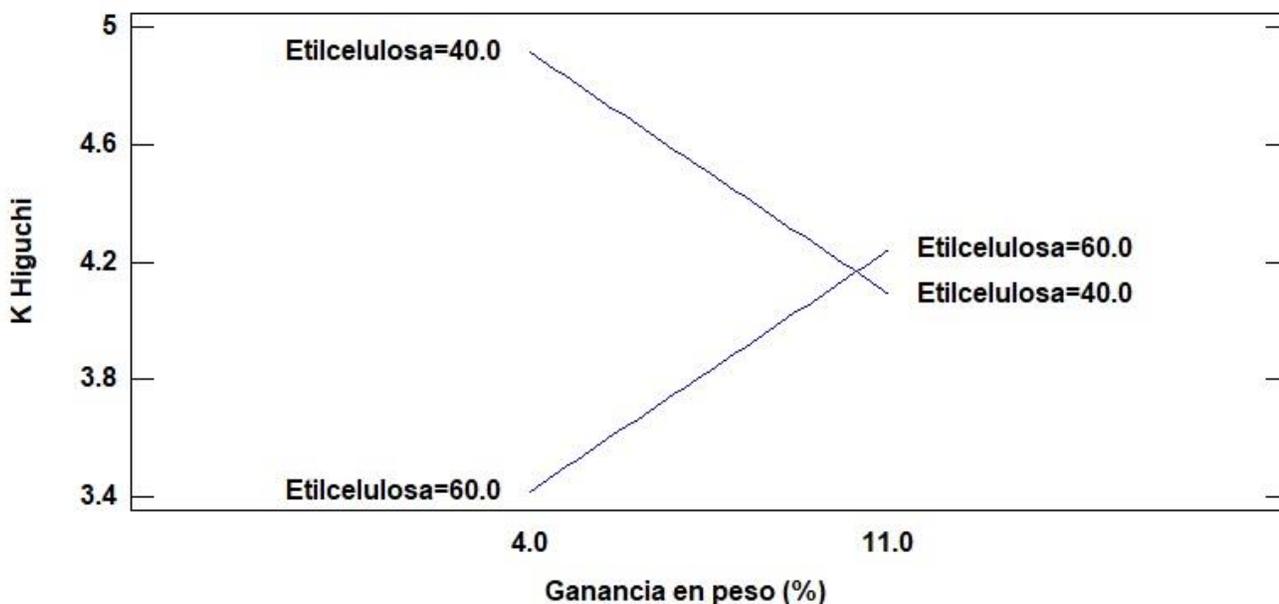
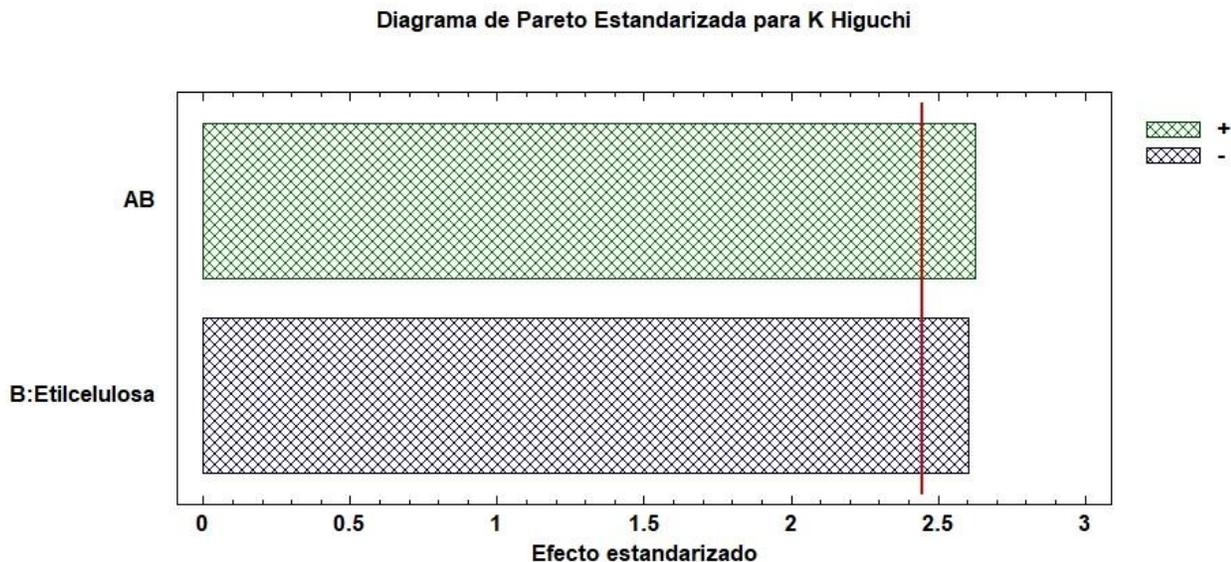


Figura 30. Gráfico de interacciones para liberación de Diclofenaco Sódico en función del tiempo.

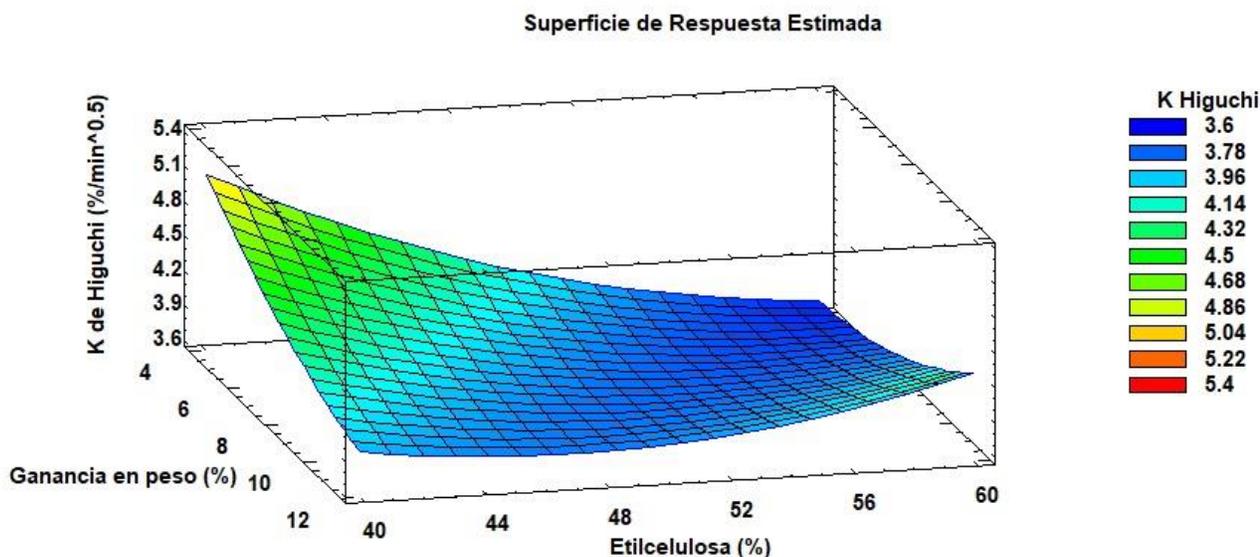
En la figura 30 se observa que cuando la ganancia en peso es de alrededor del 4% y la proporción de Etilcelulosa es alta (60%) en la membrana, la constante de liberación está cercana a 3.4  $\%/min^{0.5}$ ; al aumentar la proporción de Etilcelulosa, la constante de liberación decrece; sin embargo, cuando la ganancia en peso de la membrana es cercana a 11% se observa anulado el efecto que la Etilcelulosa tiene sobre el sistema. En conclusión, se observa que el efecto de la proporción de Etilcelulosa se ve anulado cuando el grosor de la membrana alcanza niveles altos de ganancia en peso.



*Figura 31. Gráfica de Pareto estandarizado para el porcentaje de liberación en función del tiempo sin interacciones entre factores con un nivel de confianza del 95.0%. Donde (+) es un factor con efecto positivo, (-) es un factor con efecto negativo y la línea roja es el límite de significancia.*

En el gráfico de Pareto se observa que la interacción entre la ganancia en peso y la composición de la membrana afectan la liberación del diclofenaco sódico; y casi en la misma medida se observa que la proporción de Etilcelulosa contenida en la membrana también afecta la liberación del fármaco. Es decir que, en ambos casos, la afectación mayor es dada por la composición de la membrana, entre mayor sea la proporción del agente formador de película, menos formación de poros hay en el sistema y hay un retardo en la liberación. La línea en color rojo resalta el grado de significancia con 95% de confianza, lo que indica que, si un factor sobrepasa ese límite, habrá un efecto significativo en la liberación del fármaco.

Para hacer una predicción de los valores de la respuesta para las variables empleadas se realizó un gráfico de contornos de superficie, mostrado a continuación



*Figura 32. Gráfico de superficie de respuesta estimada para K de Higuchi en función de la ganancia en peso y la proporción de Etilcelulosa contenida en la membrana.*

En el gráfico de superficie se observa una vista tridimensional de la liberación de DS en función de la ganancia en peso y de la composición de la membrana, éste tipo de esquema es útil para representar los valores de respuesta y condiciones de operación de acuerdo a los requerimientos del estudio, en la figura 32 se muestra que el área sombreada en tonos verdes y amarillos, la constante de Higuchi es mayor, es decir que hay una mayor liberación de DS, es decir que, para obtener esos valores es necesario tener menor ganancia en peso de la membrana y menor proporción de Etilcelulosa.

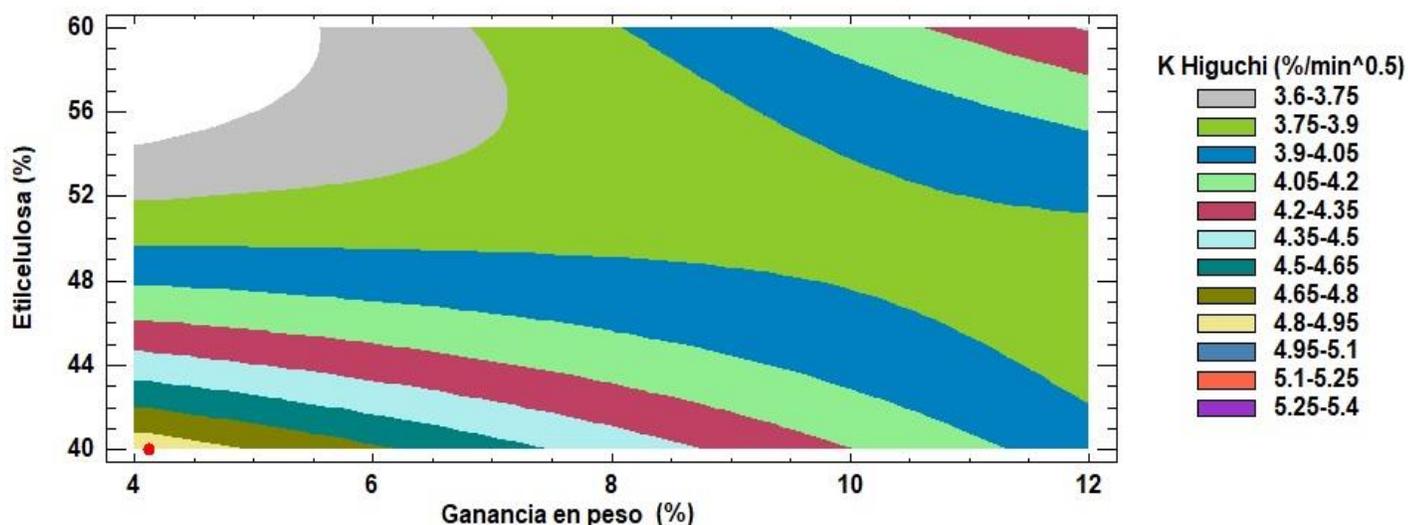


Figura 33. Gráfico de contornos de la superficie de respuesta estimada para ganancia en peso y porcentaje de Etilcelulosa.

En un gráfico de contornos de superficie elabora una exploración de la relación potencial que tienen las variables en estudio y se hace una relación tridimensional, en donde las variables son representadas en dos dimensiones y la variable de respuesta se representa por medio de contornos (34), en este estudio la ganancia en peso y la composición de la MMP son las variables estudiadas para evaluar el efecto de liberación de diclofenaco sódico,

De acuerdo a los resultados mostrados en el programa Statgraphics, se muestra que el valor óptimo para la constante de liberación de Higuchi sería de 3.66, el cual se obtendría a una ganancia en peso de 4.12%, con una membrana que contenga en su formulación 60% de Etilcelulosa; en el gráfico 33 se observan las constantes de liberación de Higuchi en distintos colores, en color gris está representada las condiciones experimentales a las cuales se puede tener una constante de entre 3.6 y 3.75, la cual es cercana al valor que el programa estadístico predice es la ideal para lograr las condiciones de liberación del 80% de DS en 10 horas; para lograr la obtener la liberación requerida sería necesario trabajar con las condiciones experimentales de una proporción de Etilcelulosa en la película con un intervalo de entre 50% y 60% y una ganancia en peso de entre 4% y 7% aproximadamente.

### 6.2.2.5. Análisis de cinética de liberación de orden cero

Resulta interesante que a pesar de que el modelo de Higuchi tiene los valores de  $R^2$  más altos en todos los sistemas, se observó (ver tabla 13) que otros modelos matemáticos tienen valores de  $R^2$  mayores al 95.0%, lo cual es estadísticamente aceptable para elaborar un análisis confiable. Debido a que en los CPOP se espera una cinética de liberación de orden cero, se realizó un análisis más detallado de los sistemas: F1 con ganancia en peso de 10.04%, y de F2 con ganancias en peso de 7.89% y 11.22%, obteniendo los siguientes resultados

Tabla 16. Valores de  $t_{lag}$ , constante de velocidad de liberación, valor P y valor de  $t_{80}$  de sistemas con valor de  $R^2$  mayor al 95.0% para modelo matemático de orden cero.

SISTEMA	Ganancia en peso (%)	Valor de $R^2$ (%)	$t_{lag}$ (min)	Constante de velocidad (%liberado/min)	Valor P	$t_{80}$ (h)
F1	10.04	95.89	11.32	0.1313	0.0000	9.77
F2	7.89	95.96	13.21	0.1260	0.0000	10.04
F2	11.22	96.88	13.55	0.1260	0.0000	10.54

En la tabla 16 se observa que en los tres sistemas evaluados con el modelo de orden cero, se obtuvieron tiempos de latencia similares; es decir, que las variables de ganancia en peso y de composición no interfieren de manera significativa en la liberación inicial de DS.

Finalmente, en la última columna de la tabla 16 se muestran los valores de  $t_{80}$  calculados, los cuales son cercanos a 10 horas, esto resulta de suma importancia en este proyecto ya que uno de los objetivos consistía en lograr una liberación del 80% de DS en 10 horas, bajo cinética de orden cero.

A continuación, se muestra el gráfico de comparación de líneas de regresión de los tres sistemas evaluados para modelo de orden cero de DS en función del tiempo.

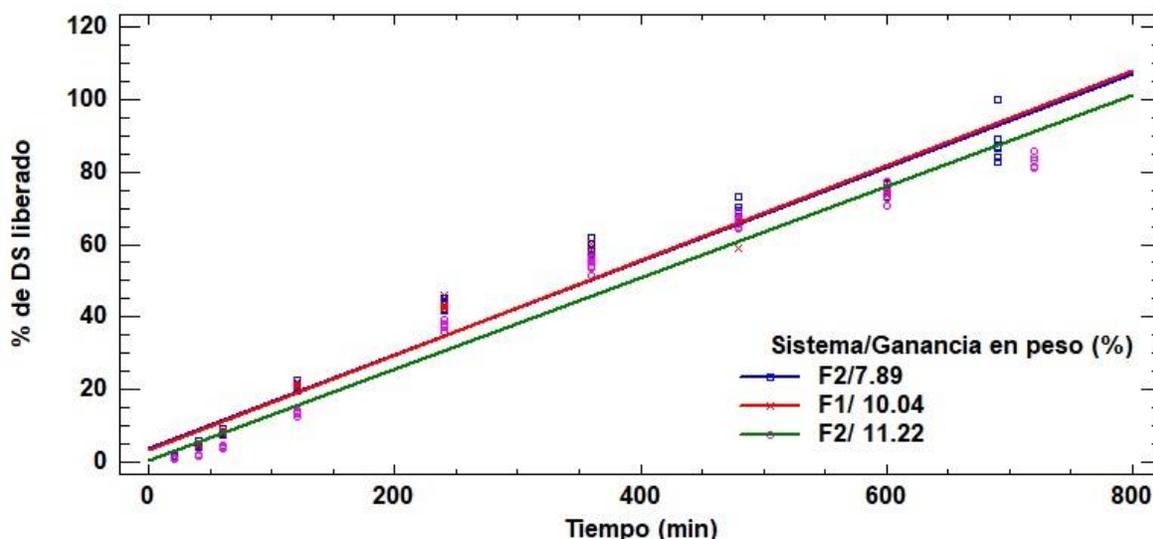


Figura 34. Gráfico de comparación de líneas de regresión de sistemas analizados con modelo matemático de orden cero.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo, explica 96.4813% de la variabilidad en porcentaje de DS liberado. En la figura 34, se muestran las tres líneas de regresión de porcentaje liberado en función del tiempo para cada sistema evaluado con orden cero, de acuerdo al análisis estadístico no hay diferencias significativas en las ordenadas al origen ( $t_{lag}$ ).

De acuerdo con el análisis de varianza realizado se obtuvo que el valor de P para las pendientes fue menor que 0.1 (0.5800), por tanto, no existen diferencias estadísticamente significativas para los distintos sistemas evaluados con un nivel de confianza del 90%; estos tres sistemas liberan con la misma velocidad.

Para proyectos posteriores se podría iniciar el estudio con cualquiera de estos sistemas, sin embargo, de acuerdo a las características y problemáticas que se tuvieron durante la formulación de la suspensión de recubrimiento se sugiere partir de la formulación F1 ya que fue más fácil la incorporación de los polímeros y la aplicación en las tabletas.

## 7. CONCLUSIONES

Se desarrolló un lote de tabletas de Diclofenaco Sódico con sorbitol como agente osmótico de 400mg±5% en peso, con resistencia a la ruptura de entre 8.5 kP y 11.5 kP y una friabilidad menor a 0.44% friabilidad apropiadas para resistir el proceso de recubrimiento posterior

Se formularon 3 sistemas de recubrimiento con distintas proporciones de Etilcelulosa y HPMC F0 (40%EC y 60% HPMC), F1 (50%EC y 50% HPMC) y F2 (60%EC y 40% HPMC) capaces de formar poros en la membrana y controlar la liberación de Diclofenaco sódico de acuerdo con una cinética de liberación de Higuchi.

La ganancia en peso de la membrana afecta significativamente el tiempo de latencia de liberación, ya que, entre más porcentaje de ganancia en peso tenga la membrana, más tardará el sistema en iniciar la liberación del fármaco; respecto a la velocidad de liberación se observó que, a menor ganancia en peso de la membrana, la constante de Higuchi fue mayor.

La composición de la membrana tiene un efecto sobre el tiempo de latencia del fármaco, ya que, entre menor proporción de EC exista en la membrana, menor es el tiempo de inicio de liberación de DS; la constante de velocidad de liberación es mayor cuando la proporción de EC es baja

El gráfico de contornos y de superficie evaluado en el diseño de experimentos indican que las mejores condiciones experimentales para alcanzar una liberación del 80% de DS en un tiempo mínimo de 10 horas es a proporciones de Etilcelulosa de entre 50% y 60% y a ganancias en peso de entre 4% y 7%.

Se obtuvieron 3 sistemas que se explican con cinética de liberación de orden cero y se calculó un  $t_{80}$  cercano a 10 horas.

En este proyecto, el modelo matemático de Higuchi fue el mejor para explicar los datos obtenidos, sin embargo, un logro importante en este estudio es que 3 de los sistemas liberan bajo cinética de orden cero; por tanto, los resultados obtenidos pueden ser un punto de partida para estudios posteriores con esta combinación de polímeros.

## 8. REFERENCIAS

1. *A review on controlled porosity osmotic pump tablets and its evaluation* . **Sahoo, Chinmaya Keshari**. 2015, Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University, págs. 195-205.
2. **Li , Xiaoling y Bhaskara , R. Jasti** . *Design of controlled Release Drug Delivery Systems*. Stockton, California : Mc Graw Hill , 2006.
3. *Dry powder coated osmotic drug delivery system*. **Qingliang, Yang, Yingliang, Ma y Jesse, Zhu**. 111, China : European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018.
4. *Osmotically Controlled Drug Delivery System with Associated Drugs*. **Brahma , P Gupta, y otros**. 13, 2010, J Pharm Pharmaceut Sci, Vol. 3, págs. 571-588.
5. **Ramesh Rajan, Scott Clarke**. Syllabus. *Topic 1 Module 4: Movement of water – concepts of osmosis and tonicity*. [En línea] Monash University , 21 de Enero de 2018. [Citado el: 2018 de Agosto de 2018.] <https://www.alexandriarepository.org/syllabus/topic-1-module-4-movement-of-water-concepts-of-osmosis-and-tonicity/>.
6. *Drug delivery systems for programmed and on-demand release*. **Pooya , Davoodi, y otros**. 2018, Advanced Drug Delivery Reviews, pág. 35.
7. *Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use*. **Malaterre, Vincent, y otros**. 3, 2009, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 73, págs. 311-323.
8. *Osmotic Drug Delivery System as a Part of Modified Release Dosage Form*. **Rajesh , A. Keraliya , y otros**. 2012, ISRN Pharmaceutics.
9. *Osmotic systems offer versatility for delivering drugs with varied properties and dosage requirements*. **Siew, Adeline**. 7, 2013, Pharmaceutical Technology, Vol. 37.
10. **DrugBank**. Diclofenac-DrugBank. [En línea] 2018. [Citado el: 6 de Noviembre de 2018.] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00586>.
11. *Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium*. **Chauasuwan, B. , y otros**. 4, Baltimore : Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009, Vol. 98.
12. *Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form*. **Bartolomei , Monica, y otros**. 5, 2006, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis , Vol. 40, págs. 1105-1113.
13. *Comparative Bioavailability and Tolerability of Single and Multiple Doses of 2 Diclofenac Sodium Sustained-Release Tablet Formulations in Fasting, Healthy Chinese Male Volunteers*. **Zhai, Xue-Jia, y otros**. 75, 2013, Current Therapeutic Research, págs. 53-58.
14. **Merck KGaA**. Ficha de datos de seguridad de Parateck SI 400 (Sorbita) SDS. [En línea] 13 de Noviembre de 2018. [Citado el: 13 de Noviembre de 2018.] [http://www.merckmillipore.com/INTERSHOP/web/WFS/Merck-MX-Site/es\\_ES/-/MXN/ProcessMSDS-](http://www.merckmillipore.com/INTERSHOP/web/WFS/Merck-MX-Site/es_ES/-/MXN/ProcessMSDS-)

Start;pgid=RnFMKfaYe2pSRpEo.8xgbl750000OeTACDgw;sid=NOvdMJE6fLPeMMrRMsbMuH9vjW0fb2aVnD8Y0KcI6nCOshIU7CIP-KUYQ1SRfsNGIX\_zKUJM99YkmPBXFrUwbYV6VkpZORz9bKvP6WbsGqZ3\_ptB7zJ6C.

15. **PubChem**. Compound Summary for CID 5780 Sorbitol. [En línea] 2018. [Citado el: 13 de Noviembre de 2018.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/D-Sorbitol#section=Top>.

16. **Rowe, Raymond, Shenskey, Paul y Quinn, Marian E.** *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Edition. London & Chicago : Pharmaceutical Press, 2009.

17. **PubChem**. PubChem. Etil Celulosa. [En línea] 2019. [Citado el: 07 de Febrero de 2019.] [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethyl\\_cellulose#section=Top](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethyl_cellulose#section=Top).

18. **Wypych, George.** *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*. 2nd edition . Toronto : Chem Tec Publishing, 2016.

19. *New insights on how to adjust the release profile from coated pellets by varying the molecular weight of ethylcellulose in the coating film* . **Marucci, Mariagrazia , Andersson , Helene y Stevenson , Gary** . 458, 2013, International Journal of Pharmaceutics, págs. 218-223.

20. *Properties and uses of Ethylcellulose*. **Koch, William**. 6, Industrial and Engineering Chemistry , Vol. 29, págs. 687-690.

21. *Physical structure and thermal behavior of ethylcellulose*. **Davidovich-Pinhas, M, Barbut, S y Marangoni, A.G.** 21, 2014, Cellulose. Springer Science Business Media, págs. 3243–3255.

22. *Critical points in ethylcellulose matrices: Influence of the polymer, drug and filler properties*. **Cifuentes, Celia, y otros**. 63, 2013, Acta Pharm , págs. 115-129.

23. *Role of plasticizer in membrane coated extended release oral drug delivery*. **Khatr, Pinak, y otros**. 44, 2018, Journal of Drug Delivery Science and Technology, págs. 231-243.

24. **PubChem**. Dibutyl Sebacate Compound of summary . [En línea] 2018. [Citado el: 15 de Noviembre de 2018.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7986#section=Top>.

25. **Ford, James L.** Design and Evaluation of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets for Oral Controlled Release: A Historical Perspective. [ed.] Daan J. Crommelin y Robert A. Lipper. *Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release*. Springer, N.Y. USA : AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, 2014, págs. 17-51.

26. **Levina , Marina y Rajabi, Ali R.** An Industrial Perspective on Hydrophilic Matrix Tablets. [aut. libro] Peter Timmins , Samuel R. Pygall y Melia D. Colin. *Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release*. New York : aapspress/Springer , 2014.

27. **Hiroaki, Yuasa.** Drug Absorption from the colon. in Situ. [aut. libro] Ehrhardt Carsten y Jim Kwang-Jin. *Drug Absorption Studies. In Situ, in Vitro and in Silico Models*. New York : Aapspress/Springer, 2008.

28. *A review on osmotic pump drug delivery system*. **Mathur, M y Mishra, R.** 3, 2016, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, págs. 453-471.

29. **Montgomery , Douglas C.** *Diseño y Análisis de Experimentos* . 2a Edición . México : Limusa Wiley, 2015.

30. *Superdisintegrants in the development of orally disintegrating tablets: A Review*. **Pahwa, R. y Gupta, N.** . 11, 2011, International Journal of Pharmaceutical and Research., Vol. II, págs. 2767-2780.
31. *Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse*. **Siepmann, Juergen y Peppas, Nicholas A.** 2011, International Journal of Pharmaceutics, págs. 6-12.
32. **Porelle**. Microporous Membrane – Breathable and Waterproof. *Porelle*. [En línea] 19 de Febrero de 2019. <http://www.porellemembranes.co.uk/en/membranes/microporous-membranes/>.
33. **SympaTex** . Climate By SympaTex. [En línea] 19 de Febrero de 2019. <https://b2b.sympatex.com/en/technologies/221/climate-technology>.
34. **Minitab**. Soporte de Minitab 18. [En línea] 2019. [Citado el: 13 de Febrero de 2019.] <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/using-fitted-models/supporting-topics/graphs/contour-plots-and-3d-surface-plots/>.
35. *Preparation of bilayer-core osmotic pump tablet*. **Longxiao, Liu y Xiangning , Xu.** 2008, International Journal of Pharmaceutics, págs. 225-230.
36. *Characterization and drug-permeation profiles of microporous and dense cellulose acetate membranes: influence of plasticizer and pore forming agent*. **Meier, M Marcia, Kanis, Luiz A y Soldi, Valdir.** 278, 2004, International Journal of Pharmaceutics , págs. 99-110.
37. *The use of diclofenac sodium in urological practice: A structural and neurochemical based review*. **Ulubay, Mahmut, y otros.** 87, 2018, Journal of Chemical Neuroanatomy, págs. 32-36.
38. **The United States Pharmacopeial Convention** . *United States Pharmacopeial and National Formulary (37-NF32)*. 37. Rockville : s.n., 2014.

## 9. ANEXOS

### 8.1 Preparación de solución amortiguadora de fosfato monobásico de potasio (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) 0.05 M, pH 7.5

1. Se pesaron 6.8043g de fosfato monobásico de potasio (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)
2. Se colocaron en un matraz volumétrico de 1.0L y se disolvieron con 200 mL de agua destilada.
3. Se adicionó aproximadamente 500 ml de agua destilada.
4. Se verificó el pH de la solución en un potenciómetro.
5. Se adicionó solución de NaOH 0.2 N hasta tener pH de 7.5±0.05 (Aproximadamente 98 mL)
6. Finalmente, se llevó a la marca de aforo con agua destilada.

### 9.2 Elaboración de curva patrón

1. Se encendió el espectrofotómetro y se configuró a una longitud de onda de 276 nm.
2. Se pesaron con exactitud 0.0250g de diclofenaco sódico utilizando balanza analítica.
3. Se vació en matraz volumétrico de 100.0 mL y se disolvió con no más de 25 mL de solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M, pH 7.5.
4. Se llevó a la marca de aforo con la solución buffer. Esta solución stock tuvo una concentración aproximada de 250 µg/mL.
5. Se tomaron alícuotas de distintos volúmenes y se llevaron a aforo con solución amortiguadora de fosfatos como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla I. Curva patrón de diclofenaco sódico

<b>Alícuota tomada de solución Stock (250 µg/mL) (mL)</b>	<b>Volumen de aforo: (mL)</b>	<b>Concentración final (µg/mL)</b>
1	50	5
2	50	10
3	50	15
5	50	25
3.5	25	35
10	50	50

6. Se colocó solución amortiguadora de fosfatos 0.05M, pH=7.5, en celda de cuarzo de 1 cm<sup>2</sup> y se tomó como valor cero en absorbancia.
7. Se midió absorbancia de cada solución preparada en paso 5, lavando con solución amortiguadora de fosfatos 0.05M, pH=7.5 entre cada lectura.
8. Se realizó curva patrón por triplicado con muestras de diclofenaco sódico independientes.

A continuación, se presentan los valores de absorbancia para cada curva patrón realizada durante el proyecto.

Tabla II. Curva patrón 1: utilizada en sistema F2, G.P= 7.89%

<b>Concentración (µg/mL)</b>	<b>Absorbancia 1</b>	<b>Absorbancia 2</b>	<b>Absorbancia 3</b>
<b>5</b>	0.146	0.152	0.169
<b>10</b>	0.314	0.286	0.322
<b>15</b>	0.476	0.428	0.478
<b>25</b>	0.767	0.765	0.788
<b>35</b>	1.075	1.077	1.114
<b>50</b>	1.55	1.57	1.595
Ecuación de la recta/Coeficiente de correlación	$y = 0.031472\varepsilon - 0.0014$ $R^2 = 0.998749$		

$\varepsilon$ =Coeficiente de absortividad molar

Tabla III. Curva patrón 2: utilizada en sistema F2, GP= 11.22%

<b>Concentración (µg/mL)</b>	<b>Absorbancia 1</b>	<b>Absorbancia 2</b>	<b>Absorbancia 3</b>
<b>5</b>	0.154	0.169	0.144
<b>10</b>	0.317	0.322	0.314
<b>15</b>	0.471	0.478	0.482
<b>25</b>	0.793	0.788	0.799
<b>35</b>	1.106	1.096	1.115
<b>50</b>	1.588	1.581	1.607
Ecuación de la recta/Coeficiente de correlación	$y = 0.0319352\varepsilon - 0.00798$ $R^2 = 0.999434$		

Tabla IV. Curva 3: utilizada para sistema F2, GP=5.01%

<b>Concentración (µg/mL)</b>	<b>Absorbancia 1</b>	<b>Absorbancia 2</b>	<b>Absorbancia 3</b>
<b>5</b>	0.17	0.172	0.168
<b>10</b>	0.33	0.33	0.332
<b>15</b>	0.5	0.461	0.513
<b>25</b>	0.824	0.81	0.808
<b>35</b>	1.647	1.129	1.128
<b>50</b>	1.764	1.619	1.603
Ecuación de la recta/Coeficiente de correlación	$y = 0.03435278x - 0.0066744$ $R^2 = 0.976909$		

Tabla V. Curva 4, utilizada para sistema F1, G.P.=4.84, 7.77 y 10.04 %

<b>Concentración (µg/mL)</b>	<b>Absorbancia 1</b>	<b>Absorbancia 2</b>	<b>Absorbancia 3</b>
<b>5</b>	0.152	0.149	0.16
<b>10</b>	0.232	0.298	0.33
<b>15</b>	0.497	0.488	0.501
<b>25</b>	0.811	0.809	0.805
<b>35</b>	1.121	1.106	1.165
<b>50</b>	1.627	1.627	1.661
Ecuación de la recta/Coeficiente de correlación	$y = 0.0329768x - 0.018476744$ $R^2 = 0.998739$		

Tabla VI. Curva 5, utilizada para sistema F0, GP=4.12, 7.58 y 11.61%

<b>Concentración (µg/mL)</b>	<b>Absorbancia 1</b>	<b>Absorbancia 2</b>	<b>Absorbancia 3</b>
<b>5</b>	0.154	0.166	0.144
<b>10</b>	0.317	0.316	0.314
<b>15</b>	0.471	0.435	0.482
<b>25</b>	0.793	0.785	0.799
<b>35</b>	1.106	1.096	1.115
<b>50</b>	1.588	1.581	1.607
Ecuación de la recta/Coeficiente de correlación	$y = 0.0319349x - 0.0014$ $R^2 = 0.9994343$		

### 9.3 Pruebas de Liberación

Tabla VII. Datos de liberación de DS en tabletas sin MMP.

<b>Tiempo(min)</b>	<b>Promedio de %DS liberado</b>
<b>5</b>	31.87 (27.27-36.93)
<b>10</b>	58.19 (47.87-66.00)
<b>20</b>	77.65 (66.93-88.39)
<b>30</b>	86.75 (76.25-90.71)
<b>45</b>	98.80 (97.67-100.5)

Tabla VIII. % liberado de DS en Sistema F0 a distintas ganancias en peso

<b>Tiempo (min)</b>	<b>% liberado de Diclofenaco Sódico</b>		
	<b>G. P=4.12%</b>	<b>G. P=7.58%</b>	<b>G. P=11.61%</b>
<b>20</b>	6.01 (5.44-6.82)	3.28 (2.59-3.75)	1.17 (1.01-1.35)
<b>40</b>	16.27 (14.85-18.01)	8.77 (8.09-9.24)	4.35 (4.14-4.85)
<b>60</b>	29.58 (23.45-42.16)	15.39 (14.32-16.51)	8.54 (8.06-9.36)
<b>120</b>	52.85 (38.16-79.87)	33.52 (31.79-35.62)	25.97 (23.14-29.20)
<b>240</b>	73.22 (54.00-97.62)	53.74 (51.29-56.14)	50.94 (49.77-52.08))
<b>360</b>	83.51 (66.08-96.24)	64.80 (61.38-67.30)	60.79 (56.90-64.76)
<b>480</b>	--	75.70 (73.16-76.77)	73.67 (70.90-78.91)
<b>600</b>	--	81.52 (78.01-84.09)	77.23 (76.32-78.23)
<b>660</b>	--	--	81.47 (78.92-84.86)

Tabla IX. % liberado de DS en Sistema F1 a distintas ganancias en peso.

<b>Tiempo (min)</b>	<b>% liberado de Diclofenaco Sódico</b>		
	<b>G. P=4.84%</b>	<b>G. P=7.77%</b>	<b>G. P=10.04%</b>
<b>20</b>	5.15 (4.65-5.69)	3.31 (2.85-3.81)	1.60 (1.49-1.69)
<b>40</b>	11.44 (10.96-12.35)	7.1 (6.81-7.76)	4.40 (4.26-4.71)
<b>60</b>	18.45 (17.56-19.14)	12.44 (11.56-13.31)	8.21 (7.88-8.61)
<b>120</b>	34.19 (33.34-35.60)	30.54 (27.28-35.33)	21.05 (20.11-21.95)
<b>240</b>	52.88 (50.73-54.23)	50.63 (48.77-53.03)	43.90 (42.22-45.83)
<b>360</b>	61.30 (50.96-72.09)	62.90 (60.63-64.81)	57.59 (55.46-60.34)
<b>480</b>	70.81 (70.36-73.53)	71.52 (69.70-73.42)	65.03 (59.07-67.24)
<b>600</b>	80.31 (77.71-82.21)	77.78 (74.85-81.13)	74.84 (73.45-76.85)

Tabla X. % liberado de DS en Sistema F2 a distintas ganancias en peso.

<b>Tiempo (min)</b>	<b>% liberado de Diclofenaco Sódico</b>		
	<b>G. P=5.01%</b>	<b>G. P=7.89%</b>	<b>G. P=11.22%</b>
<b>20</b>	3.30 (2.97-3.73)	1.19 (0.91-1.38)	0.72 (0.45-0.93)
<b>40</b>	8.88 (8.16-10.20)	4.51 (3.98-5.67)	1.73 (1.49-2.11)
<b>60</b>	15.28 (13.80-16.73)	8.02 (7.52-8.93)	3.95 (3.38-4.34)
<b>120</b>	29.66 (28.56-31.02)	20.84 (19.68-22.48)	13.22 (12.20-14.20)
<b>240</b>	48.22 (47.13-49.26)	43.49 (41.93-44.92)	37.63 (35.96-39.17)
<b>360</b>	59.13 (57.90-60.49)	58.78 (58.23-62.06)	54.47 (51.57-56.53)
<b>480</b>	66.20 (58.78-68.83)	68.84 (66.13-73.10)	66.27 (64.34-69.16)
<b>600</b>	76.31 (74.59-79.19)	75.18 (73.22-76.80)	74.15 (70.57-77.22)
<b>650</b>	77.22 (73.19-81.71) --	--	--
<b>690</b>	--	88.38 (83.07-100.05)	--
<b>720</b>	--	--	82.95 (81.30-85.95)

NOTA: Los valores entre paréntesis representan los valores máximos y mínimos de porcentaje liberado del activo a un tiempo específico.