



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**CARACTERIZACIÓN DE SISTEMAS
MATRICIALES DE ALGINATO DE SODIO
(PROTÁNAL® LF 120 M) -
HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA
(METOLOSE® 15 M) PARA LA LIBERACIÓN
MODIFICADA DE DICLOFENACO DE SODIO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

ISRAEL SÁNCHEZ SÁNCHEZ

ASESORES DE TESIS: Q.F.B. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ
DESS. RODOLFO CRUZ RODRÍGUEZ



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: _____

Israel Sánchez Sánchez

FECHA: 10/ Agosto / 2005

FIRMA: ~~_____~~

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA 15
MEXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

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

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

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

Caracterización de Sistemas Matriciales de Alginato de Sodio (ProtanalR LE 120 M) Hidrocoloides metil-Celulosa (MetoloseR 15 M) para la Liberación Modificada de Diclofenaco de Sodio

que presenta el pasante: Israel Sánchez Sánchez
con número de cuenta: 09756019-0 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 09 de Junio de 2006

PRESIDENTE DAR. Juan José Díaz Esquivel

VOCAL QFB. Elia Granados Enriquez

SECRETARIO DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez

PRIMER SUPLENTE MC. Eva Ma. Molina Trinidad

SEGUNDO SUPLENTE QFB. Roberto Díaz Torres

AGRADECIMIENTOS:

A mi Madre:

Por haberme otorgado la vida y guiarme con amor y desempeño para hacer de mí una mejor persona.

Por sembrar en mí, la fortaleza y tenacidad para lograr todo lo que me propongo.

Por darme la mejor berencia que puede dar una madre a su hijo, y esta, seguirá en descendencia, GRACIAS por todo.

A mis hermanos y hermanas por compartir esta experiencia conmigo y por ser los pilares de mi superación.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por la inolvidable experiencia de ser parte de su colegiado, por formar en mí un profesional que lleve los principios de su fundación. "Goya...!"

A la FES Cuautitlan, "mi segunda casa".

Por otorgarme la formación académica y darme la motivación y actitud de realizar con profesionalismo y desempeño las actividades como egresado de la FESC. "La habilidad es lo que permite hacer ciertas cosas; la motivación determina lo que se hace, la actitud determina cuán bien se hace".

A Ma. Guadalupe Rivas H.

Por los momentos compartidos, por estar siempre conmigo y por creer en mí. Por que la verdadera amistad continúa creciendo, incluso a pesar de las distancias más grandes. Lo mismo se aplica al amor verdadero. GRACIAS 8"

A mis compañeros de generación (QFB 24) por ser parte de esta experiencia.

En especial a Belem de la Cruz García, por su amistad incondicional, por compartir juntos este logro que es, ante todo, el producto de la constante elevación de nuestras aspiraciones y expectativas.

Sigamos fortaleciendo esta gran amistad, Gracias de la Cruuu...

A mis asesores de tesis M. en C. Enrique Amador Gonzáles y DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez por su confianza, por sus palabras de apoyo y por compartir su experiencia para realizar esta tesis.

A mis sinodales, DAR. Juan José Díaz E., DESS. Rodolfo Cruz R., QFB. Ella Granados E., M. en C. Eva Ma. Moltina T. y el Q.F.B. Roberto Díaz T. por sus consejos para hacer mejor este trabajo.

A todos y cada uno de los profesores por haber compartido sus conocimientos y logros en el campo profesional y laboral. Quien quiera enseñarnos una

verdad, que no nos la diga: que nos situé de modo que la descubramos nosotros."

A Enrique Amador por haber pulido en mí el deseo innato de superación; gracias por tu amistad y consejos para saber que la capacidad de concentrarse en las cosas importantes, es una de las características determinantes de la inteligencia.

A NUTRER S.A. de C.V, por la donación del excipiente Metolose®, en especial a la QFB. Sandra Tecocuatzi por su amistad incondicional como compañera del gremio de QFB'S egresados de la FESC.

Gracias a los Laboratorio de Microscopía Electrónica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. En especial al Técnico Rodolfo Robles Gómez.

Al profesor DAR. Juan José Días E. y a la Doctora Raquel López; por sus consejos y aportación de su experiencia.

A las cbicas de la isla: Luptia, Araceli, Adriana, Atdé, Mashenka, y también a Oscar por compartir su experiencia y conocimientos, así como haber hecho agradable mi estancia en el LEM de farmacia.

A Claudia Mariano por su amistad, apoyo y consejos dentro y fuera de la FESC.

DEDICATORIAS:

Con afecto y dedicación:

A mis padres: Martina Sánchez Sánchez y Estanislao Sánchez Grande.

A mis hermanos (as): Gustavo, Laura, Georgina, Carlos, Mari, Rocío, Elizabeth, Estanislao, Arturo y Martín; los aprecio y los quiero.

A mis sobrinos, a todos y cada uno de ellos; que ésta experiencia pronto la vivan ustedes también. "Échenle ganas a todo."

A Jesús Gustavo por hacerme pasar momentos divertidos y hacerme sentir niño otra vez.

A Ma. Guadalupe Rivas Hernández, por los momentos compartidos en esta travesía.

A todos los profesores que aportaron su conocimiento en el transcurso de mi carrera profesional.

A la profesora Mari, gracias por sus consejos y apoyo para ver realizada esta fase en mi vida profesional y hacerme tener bien puesta la camisa como universitario.

A Claudia Mariano, Tere, Lupita, Araceli, Adriana, Aidé, Mashenka, Oscar, Pablo, Angel, por esta amistad que espero perdure.

A mis compañeros (as) de la generación QFB 24.

A Belem de la Cruz García por esos momentos de antaño y por las pláticas agradables e interminables. Recuerda; no más de 15 m ok.

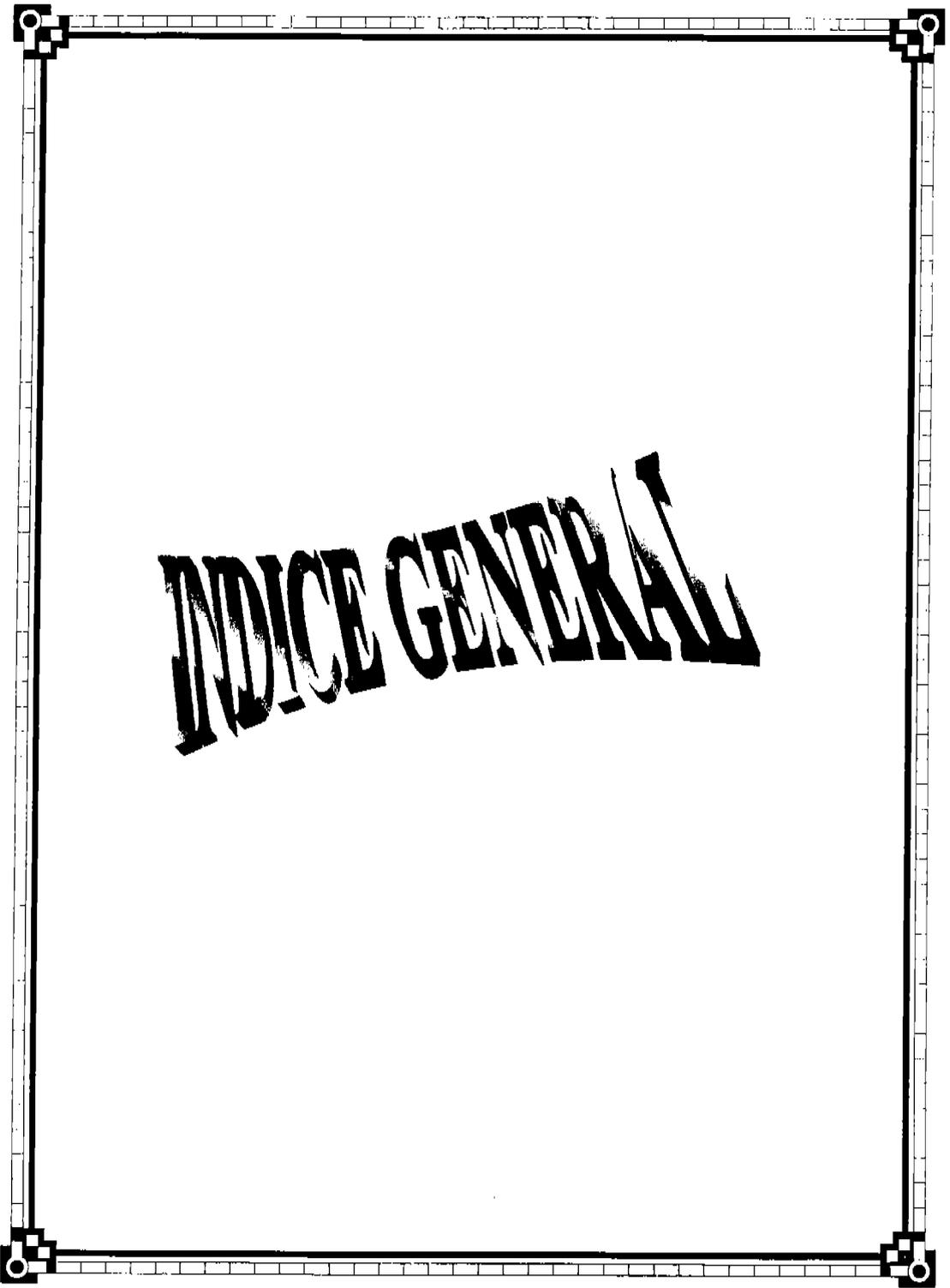
A Jessica Pineda, Laura y Nancy, por su amistad que espero no se pierda.

Al equipo de los "Master" por ser de alguna manera, la forma y el pretexto para evitar el estrés de una forma sana... ¿?

A Juan Robles Romero por su gran amistad.

Los años de búsqueda en la oscuridad de una verdad que uno siente pero no puede expresar, el deseo intenso y la alternancia de confianza y desazón, hasta que uno encuentra el camino a la claridad y comprensión, sólo son familiares a aquél que los ha experimentado.

A. Einstein



INDICE GENERAL

i. *INDICE GENERAL*

1. Índice General.....	i
2. Índice de Figuras.....	ii
3. Índice de Tablas.....	iii
4. Introducción.....	2
5. Objetivos.....	6
6. Marco Teórico.	
6.1 Terminología.....	8
6.1.1 Sistema de Liberación Controlada.....	9
6.1.2 Sistema de Liberación Prolongada.....	10
6.1.3 Sistema de liberación Retardada.....	11
6.1.4 Sistema de Liberación Lenta.....	11
6.2 Propiedades del fármaco en el Diseño de Liberación Modificada.....	12
6.3 Ventajas e Inconvenientes de los Sistemas de Liberación Modificada.....	16
6.4 El Efecto Burst como ventaja e inconveniente en Sistemas de Liberación.....	17
6.4.1 Importancia del Efecto Burst.....	19
6.4.2 Causas del Efecto Burst.....	21
6.4.3 Prevención del efecto Burst.....	22
6.5 Sistemas de Liberación Controlada.....	23
6.6 Sistemas Matriciales.....	24
6.6.1 Sistemas Homogéneos.....	25
6.6.2 Sistemas Heterogéneos.....	27
6.6.3 Sistemas Matriciales Inertes.....	29
6.6.4 Sistemas Matriciales Multicapa o Parcialmente Recubiertos....	32
6.6.5 Sistemas Matriciales Recubiertos o Perforados.....	33
6.6.6 Sistemas Matriciales Hidrofilicas.....	34
6.7 Biomateriales para sistemas de liberación controlada.....	39
6.7.1 Tipos de bioerosión.....	40
6.7.2 Mecanismos de liberación de fármacos a partir de polímeros biodegradables.....	43
6.7.3 Biomateriales usados en Sistemas de Liberación.....	45
6.8 Propiedades de los polímeros Protanal® LF 120M y Metolose® 15M.....	46
6.9 Descripción Físicoquímica del Diclofenaco de sodio.....	58
6.10 Diseños Experimentales.....	61
6.10.1 Diseños Experimentales de Mezclas.....	64
6.10.2 Modelos para los Diseños de Mezclas.....	67
7. Desarrollo Experimental	
7.1 Diagrama de Flujo.....	70



7.2 Cronograma de la Metodología.....	71
7.3 Material, Equipo e Instrumentos.....	71-72
7.4 ETAPA I. (Generación del Diseño Experimental y planteamiento de la formulación).....	72
7.5 ETAPA II. (Elaboración de las mezclas físicas).....	74
7.6 ETAPA III. (Compresión de las Mezclas y Evaluación de los Comprimidos).....	75
7.7 ETAPA IV. (Realización de perfiles de disolución)	76
7.8 ETAPA V. (Análisis estadístico de las Mezclas).....	77
8. Resultados y Discusión	
8.1 Fotografías de tabletas expuestas al medio de disolución.....	80
8.2 Caracterización por microscopía.....	81
8.3 Prueba de ajuste de modelos y gráficos de superficie de respuesta estimada.....	84
8.4 Perfiles de disolución y ajuste a modelos cinéticos.....	94
8.4.1 Ajuste al modelo cinético de orden 0.....	97
8.4.2 Ajuste al modelo de Higuchi.....	98
8.4.3 Ajuste al modelo de Ritger-Peppas.....	101
9. Conclusiones.....	110
10. Bibliografía.....	113
11. ANEXOS.....	118

ii. INDICE DE FIGURAS

FIGURA	NOMBRE	PÁGINA
1	Representación gráfica de distintos sistemas de liberación.	12
2	Representación esquemática del efecto burst en un sistema de liberación de fármaco de orden 0.	18
3	Representación esquemática de un sistema de liberación controlada de fármaco en el tiempo.	27
4	Representación esquemática del proceso de liberación de un fármaco formulado en un sistema matricial. En función del tiempo, el fármaco desaparece del sistema.	30
5	Sistema Geomatrix® Una o dos cubiertas poliméricas impermeables o semipermeables (mediante películas o capas comprimidas) que se aplican en 1-2 bases del núcleo.	32
6	Matrices multicapa o parcialmente recubiertas.	33
7	Representación del proceso de liberación en una matriz recubierta-perforada.	34
8	Representación esquemática del proceso de hidratación de un comprimido de matriz hidrofílica.	35
9	Liberación de un fármaco a partir de una matriz hidrofílica.	36
10	La liberación de fármaco a partir de a) sistema volumen-erosionable y b) sistema biodegradable superficie-erosionable.	40
11	Representación esquemática de los mecanismos de bioerosión.	41
12	Representación esquemática de los mecanismos de liberación de fármacos a partir de polímeros biodegradables.	43
13	Representación esquemática del alginato; (a) monómeros constituyentes de bloques M y G, (b) estructura molecular lineal del alginato.	47
14	Estructura molecular del hidroxipropilmetilcelulosa	55
15	Estructura molecular de Diclofenaco Sódico.	60
16	Modelos generales de un proceso o sistema.	62
17	Superficie de respuesta tridimensional donde se indica la respuesta Y en función de las variables (X_1 , X_2).	64
18	Diseño simplex lattice en una mezcla binaria ($q=[\text{PROTANAL}^\circledR - \text{METOLOSE}^\circledR]$, $m=1$).	66

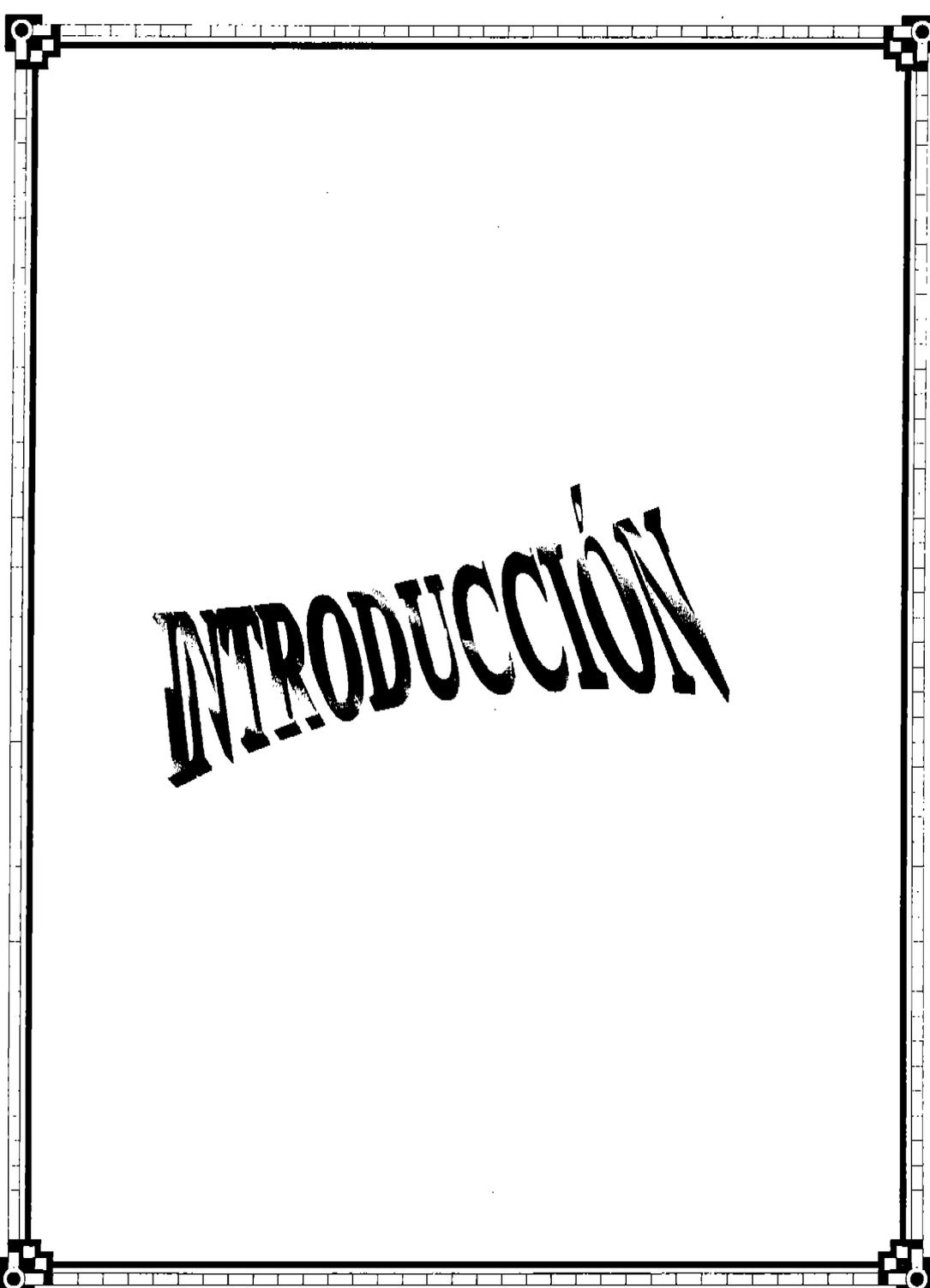
19	<i>Sistema de una mezcla de dos componentes usado para ilustrar el modelo simplex lattice para alcanzar la optimización de acuerdo a la respuesta.</i>	66
20	<i>Representación esquemática de los sistemas de mezclas generados.</i>	74
21	<i>Fotografías de tabletas expuestas al medio de disolución.</i>	80
22	<i>Micrografía realizada a la superficie intacta de la tableta compuesta de 30% de Protanal® en la formula, con un aumento de 100x. La longitud de la barra corresponde a 100µm</i>	81
23	<i>Micrografía realizada a la superficie erosionada de la tableta compuesta de 30% de Protanal® en la formula, con un aumento de 100x. La longitud de la barra corresponde a 100µm</i>	82
24	<i>Micrografía realizada a la superficie erosionada de la tableta compuesta de 15% de Protanal® en la formula, con un aumento de 100x. La longitud de la barra corresponde a 100µm</i>	83
25	<i>Micrografía realizada a la superficie erosionada de la tableta compuesta de 0% de Protanal® en la formula, con un aumento de 100x. La longitud de la barra corresponde a 100µm</i>	84
26	<i>Gráfico de superficie de respuesta estimada para espesor.</i>	87
27	<i>Gráfico de superficie de respuesta estimada para la resistencia a la ruptura.</i>	90
28	<i>Gráfico de superficie de respuesta estimada para friabilidad.</i>	92
29	<i>Perfiles de disolución de las diferentes formulaciones</i>	95
30	<i>Gráfico del modelo ajustado de cinética de orden 0, con corte al 60% de diclofenaco sódico liberado.</i>	97
31	<i>Gráfico del modelo ajustado de Higuchi con corte al 60% de diclofenaco sódico liberado.</i>	100
32	<i>Gráfico del modelo ajustado de Ritger-Peppas con corte al 60% de diclofenaco sódico liberado.</i>	102
33	<i>Gráfico de superficie de respuesta estimada para k en cinética de orden 0.</i>	105
34	<i>Gráfico de superficie de respuesta estimada para el valor de exponente n en ecuación de Ritger -Peppas.</i>	107

iii. INDICE DE TABLAS

TABLA	NOMBRE	PÁGINA
1	<i>Sistemas de Liberación Modificada.</i>	10
2	<i>Aplicaciones donde el efecto burst puede verse ventajoso e inconveniente.</i>	19
3	<i>Razones potenciales del efecto burst en hidrogeles.</i>	21
4	<i>Distintos mecanismos de liberación modificada en función de la tecnología utilizada.</i>	23
5	<i>Diferentes tipos de materiales para sistemas matriciales inertes.</i>	31
6	<i>Valores del exponente n que indican mecanismo del sistemas polimérico de liberación de fármaco de diferente geometría.</i>	38
7	<i>Las especificaciones de USP para los tipos diferentes de HPMC, clasificado según su grado de sustitución de los grupos metoxi e hidroxipropoxi.</i>	56
8	<i>Propiedades y usos del hidroxipropilmetilcelulosa</i>	57-58
9	<i>Propiedades del Diclofenaco Sódico.</i>	60-61
10	<i>Ingredientes de la Formulación</i>	72
11	<i>Sistemas o formulaciones ordenados de forma descendiente de acuerdo al contenido de Protanal® LF 120M</i>	73
12	<i>Modelos cinéticos</i>	77
13	<i>Promedios generales de las propiedades físicas de las tabletas de Diclofenaco Sódico.</i>	85
14	<i>Modelo ajustado para Espesor</i>	88
15	<i>Proporciones de los polímeros para obtener diferentes espesores.</i>	88
16	<i>Modelo ajustado para la resistencia a la ruptura.</i>	90
17	<i>Proporciones de los polímeros para obtener diferentes resistencias a la ruptura.</i>	91
18	<i>Modelo ajustado para % de Friabilidad</i>	93
19	<i>Proporciones de los polímeros para obtener diferentes % de Friabilidad.</i>	93
20	<i>Ecuaciones lineales y valores de coeficientes de correlación cuadrática para cinética de orden 0</i>	97
21	<i>Ecuaciones lineales y valores de coeficientes de correlación cuadrática para modelo de Higuchi.</i>	100
22	<i>Ecuaciones lineales y valores de coeficientes de correlación cuadrática para el modelo de Ritger-</i>	

	<i>Peppas.</i>	103
23	<i>Parámetros Cinéticos</i>	103
24	<i>Modelos ajustados para los valores de k y del exponente n</i>	104
25	<i>Proporciones de los polímeros para obtener diferentes valores de pendiente (K) para cinética de orden 0.</i>	106
26	<i>Proporciones de los polímeros para un valor del exponente n para la ecuación de Ritger-Peppas.</i>	108





INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad, la administración de medicamentos siempre ha necesitado de una elaboración más o menos compleja que posibilitara la misma. Incluso con el avance de la obtención de las sustancias medicamentosas químicamente puras, iniciada en el siglo XIX, era necesario dotar a dichas sustancias de una forma farmacéutica que permitiera su administración en una cantidad conocida y controlada (dosis terapéutica), por la vía más adecuada, de manera estable, segura y eficaz.

Así, la investigación y desarrollo en Tecnología Farmacéutica, posibilita la obtención de nuevas formas farmacéuticas adecuadas al paciente en específico y patología a tratar, considerando la mejor forma de administración y al desempeño del medicamento (conjunción de fármaco y forma farmacéutica); surgiendo así el concepto de *sistemas terapéuticos*; los cuales son formas de dosificación que liberan uno o más fármacos de forma continua, bajo una pauta preestablecida, en un lugar específico y durante un período de tiempo determinado. Su aplicación a la práctica clínica ha dado un importante avance en el campo de la Tecnología Farmacéutica de tal forma que hoy en día ya se habla de formas farmacéuticas clásicas o convencionales y de nuevas formas farmacéuticas o de dosificación. Dentro de estas últimas, cabe distinguir entre los sistemas de liberación modificada y los sistemas de vectorización en el caso en que el fármaco sea dirigido hacia un determinado órgano o tejido.

El diseño y aplicación de sistemas de liberación modificada y los sistemas de liberación retardada y la actividad de un determinado fármaco es actualmente uno de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicación.



El objetivo principal de la liberación modificada es simple: conseguir la cantidad correcta de fármaco, en el momento adecuado y en el lugar preciso. Este método de liberación se usa habitualmente para prolongar el tiempo que la dosis terapéutica está presente de forma efectiva utilizando una única dosis, y para eliminar o minimizar las concentraciones que exceden los requerimientos terapéuticos.

En un sistema de liberación modificada, el fármaco es incorporado a un soporte que generalmente es un material polimérico o una combinación de varios polímeros (sistemas matriciales). La velocidad de liberación de la sustancia activa desde dicho sistema al medio que la rodea, viene determinada por las propiedades del propio polímero y, en menor medida, depende de los factores ambientales, como pueden ser el pH, la temperatura y los fluidos del organismo. Por ello, los sistemas de liberación modificada deben ser capaces de permitir la administración de sustancias activas de una forma lenta y continua durante períodos prolongados de tiempo o de forma rápida en tiempos cortos. Los materiales empleados para elaborar estos sistemas matriciales, en su mayoría son polímeros hidrofílicos. La utilización de estos materiales genera un gran avance en la administración de fármacos, debido a que si se tienen en cuenta los sistemas conocidos hasta ahora, los perfiles de concentración plasmática son muy diferentes.

En la industria farmacéutica el formulador frecuentemente recurre a la utilización de mezclas propias de excipientes que llevan al producto óptimo. Los efectos de diferentes proporciones de excipientes en las características de formulación deben ser investigados apropiadamente.

Los diseños experimentales de mezclas son usados como herramientas en la optimización de formulaciones farmacéuticas. Tales diseños han sido aplicados

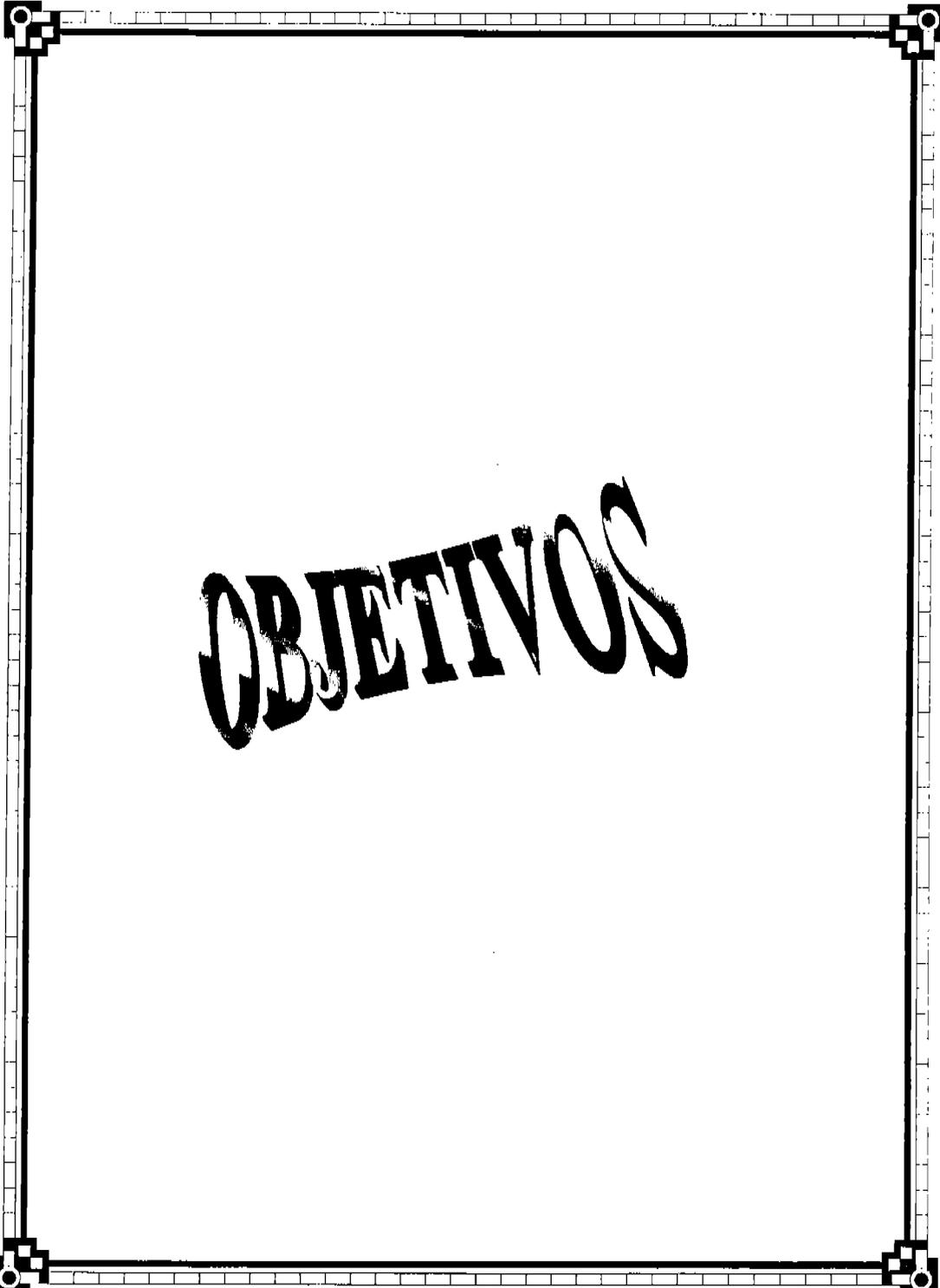
en el estudio de tabletas de liberación controlada, géles, mucos adhesivos, y manufactura de gránulos en mezcladores de alta velocidad. En los experimentos de mezclas, los factores son los componentes o ingredientes de una mezcla, y en consecuencia, sus niveles no son independientes.

En el presente estudio se elaboraron una serie de sistemas matriciales con distintas proporciones de polímeros para el control de liberación de Diclofenaco de Sodio cristalino en polvo, de acuerdo con el diseño de mezclas generado con el Paquete estadístico Stad Graphics Versión 5.1.

Los polímeros seleccionados fueron Protanal® LF 120M y Metolose® 15M. Posteriormente se realizó la compresión de las mezclas con lo que se obtuvieron tabletas, las cuales fueron evaluadas; tales evaluaciones fueron: resistencia a la ruptura, friabilidad, uniformidad de masa, espesor y la construcción de un perfil de disolución. Todas las evaluaciones realizadas formaron parte del diseño simplex lártice como respuestas que variaron de acuerdo a las proporciones de cada polímero diseñadas para cada sistema o mezcla de la formulación.

En resumen, el trabajo consistió de cinco etapas que son:

- **Etapa I.** Generación del Diseño Experimental y Planteamiento de la Formulación.
- **Etapa II.** Elaboración de las mezclas físicas.
- **Etapa III.** Compresión de las Mezclas y Evaluación de los Comprimidos.
- **Etapa IV.** Realización de perfiles de disolución.
- **Etapa V.** Análisis estadístico de datos, ajuste de modelos matemáticos, ajuste de modelos cinéticos de los datos de disolución.



OBJETIVOS

5. OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la aplicación de mezclas de Alginato de sodio (Protanal® LF 120M) e Hidroxipropilmetilcelulosa (Metolose® 15M) en sistemas matriciales por compresión directa para el control de la liberación de Diclofenaco de Sodio.

OBJETIVOS PARTICULARES:

1. Desarrollar un diseño experimental estadístico (Simplex Lattice) de la formulación para conocer las diferentes proporciones de cada polímero para el control de la liberación de diclofenaco de Sodio.
2. Analizar por microscopía electrónica de barrido las características morfológicas y superficiales de cada uno de los sistemas matriciales elaborados; antes y después del contacto con el medio de disolución.
3. Analizar el efecto de la variación en la proporción de Alginato de sodio (Protanal® LF 120 M) e Hidroxipropilmetil celulosa (Metolose® 15 M) sobre la cinética de liberación del Diclofenaco Sódico.



MARCO TEÓRICO

6. MARCO TEÓRICO

6.1 Terminología

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

El concepto de liberación modificada es extremadamente amplio, pues hace referencia a la aplicación de un proceso tecnológico a una sustancia química definida para modificar su interacción con el medio en el cual será utilizada, con el fin de controlar el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción. Hoy en día se aplican las técnicas más diversas para obtener una liberación modificada de compuestos químicos.

El estado actual de la técnica permite modificar y controlar la liberación de fármacos por cualquiera de las vías de administración, siendo las vías oral, transdérmica y parenteral subcutánea las que han tenido mayor éxito terapéutico. La vía de administración oral sigue siendo la más utilizada en el ser humano y es por ello que goza de la mayor concentración de esfuerzos de los investigadores para encontrar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada en el tracto gastrointestinal.

Las formas farmacéuticas de liberación modificada a menudo se han descrito en la bibliografía bajo la denominación de formas retardadas. Esta denominación es inapropiada, por cuanto las formas de liberación modificada no sólo están

destinadas a retardar el efecto terapéutico del fármaco, sino también a prolongar su acción.

En efecto, la liberación modificada de fármacos en el tracto digestivo implica, un suministro de fármaco en el organismo mediante una forma farmacéutica que actúa como un dispositivo con un perfil de liberación determinado, generado como consecuencia de un mecanismo conocido, el cual puede ser catalogado de acuerdo con Suñe Negre en una de las siguientes categorías:

- ↳ Sistemas que liberan el fármaco durante un periodo prolongado de tiempo de acuerdo con una cinética predecible, con el fin de prolongar el tiempo en que se obtiene un nivel plasmático dentro de la zona terapéutica.
- ↳ Sistemas diseñados para modificar la velocidad de tránsito de la forma farmacéutica a lo largo del tracto digestivo y/o liberar el fármaco en un área específica para obtener un efecto local o sistémico.

La terminología utilizada para definir las formas farmacéuticas orales de liberación modificada es amplia y en ocasiones confusa. ((Suñe, 2002, Pág. 31-3))

En general los sistemas denominados de liberación modificada, se asocian con la idea de que son sistemas de liberación lenta, retardada, prolongada, etc. Por tal motivo, se revisa a continuación la terminología adoptada para dichas formulaciones. ((Doménech, 2001, Pág. 323, 324))

6.1.1 Sistemas de Liberación controlada (*controlled release*).

Terminología adoptada por la FDA (tabla 1) para definir a los sistemas de liberación de fármacos, en los cuales se modifica su velocidad de liberación y/o el lugar donde se liberan, de tal forma que con estos sistemas de liberación se alcanzan objetivos terapéuticos que no pueden lograrse con los sistemas convencionales.



En la terminología adoptada por la Unión Europea y por la USP 23, a los sistemas de liberación controlada se les denomina sistemas de liberación modificada (*modified release*).

Dentro de este grupo se definen dos tipos de sistemas de liberación modificada:

- ↳ los sistemas de liberación prolongada (*extended release*), y
- ↳ los sistemas de liberación retardada (*delayed release*). ((Doménech, 2001, Pág. 324))

Tabla 1. Sistemas de Liberación Modificada. ((Doménech, 2001, Pág. 324))

UE	FDA	USP 23
S. Liberación Modificada	S. Liberación Controlada	S. liberación Modificada
↳ Prolongada	↳ Prolongada	↳ Prolongada
↳ Retardada	↳ Retardada	↳ Retardada
Además: S. Liberación Lenta.		

6.1.2 Sistemas de liberación Prolongada.

Son sistemas que permiten una reducción de la frecuencia de dosificación de, por lo menos, dos veces un intervalo de dosificación; es decir un valor de incremento de intervalo de dosificación como mínimo del doble respecto al que representa un sistema convencional. ((Doménech, 2001, Pág. 324))

6.1.3 Sistemas de Liberación retardada.

Son sistemas que no liberan el fármaco inmediatamente después de su administración (ejemplos de este sistema de liberación son los comprimidos recubiertos y comprimidos entéricos) los cuales permiten mantener al fármaco protegido de la acción del pH y de enzimas gástricas; el fármaco se libera en el intestino delgado, en el cual la capa entérica o cubierta se disuelve al pH básico contenido en el intestino delgado. *(Doménech, 2001, Pág. 324)*

6.1.4 Sistemas de Liberación Lenta.

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

Son formulaciones que se diseñan con la finalidad de prevenir o minimizar los efectos secundarios indeseables que puedan presentarse utilizando los sistemas convencionales. *(Doménech, 2001, Pág. 325)*

En la **figura 1** se pueden observar los diferentes perfiles de concentración plasmática obtenidos a partir de distintos tipos de formas farmacéuticas orales de liberación modificada.

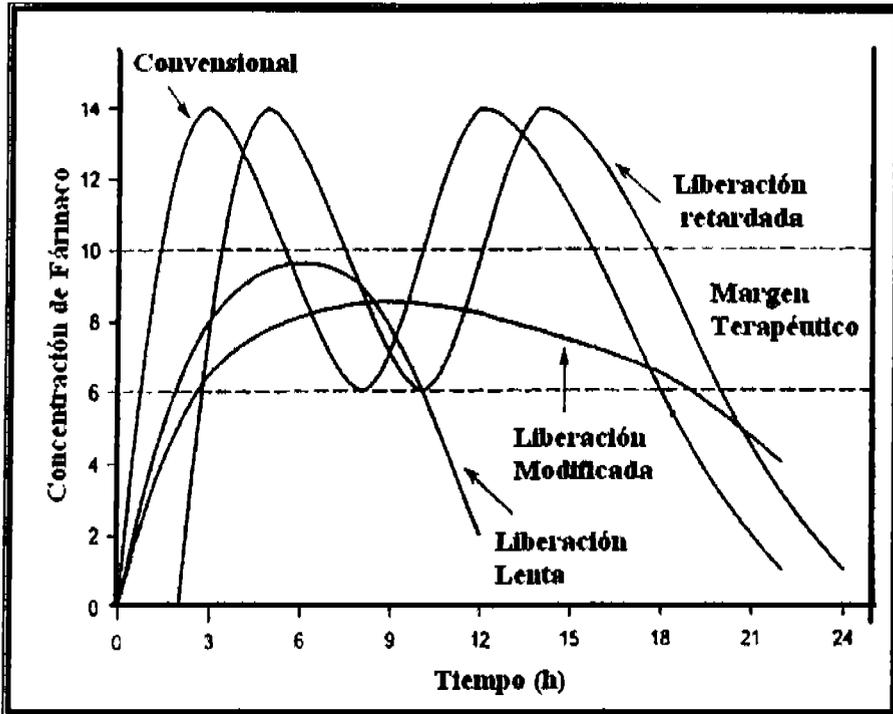


Figura 1. Representación gráfica de distintos sistemas de liberación. ((Doménech, 2001, Pág. 325))

6.2 Propiedades del fármaco en el Diseño de Sistemas de Liberación Modificada.

El desarrollo de una nueva forma de dosificación de liberación modificada debe fundamentarse en base a una farmacoterapia racional y no solo en una simple estrategia comercial.

El fármaco candidato que se ha de formular en un sistema de liberación modificada debe cumplir una serie de requisitos fisicoquímicos, farmacéuticos y biofarmacéuticos, los cuales de acuerdo a Doménech se mencionan a continuación: ((Doménech, 2001, Pág. 325))

a) *Requisitos Fisicoquímicos*

- ↳ El valor del pH existente en el tracto gastrointestinal no debería de influir en su velocidad de liberación o, en todo caso, tener una influencia despreciable; aunque en ocasiones el pH es lo que permite modular o retardar la liberación de fármacos.
- ↳ Debe de verificarse la solubilidad del fármaco, en este rango de valores de pH, debe ser superior a 0.1 µg/ml para valores de pH de 1-8; valores de solubilidad inferiores a 0.1 µg/ml darán lugar a biodisponibilidades bajas y con gran variabilidad; para valores de solubilidad inferiores a 0.01 µg/ml, la absorción y la biodisponibilidad estarán limitadas por esta escasa solubilidad.
- ↳ El fármaco deberá tener un coeficiente de reparto apropiado entre los fluidos en que se disuelve a lo largo del tracto gastrointestinal y los lípidos de las membranas constituyentes del mismo. (*Doménech, 2001, Pág. 326*)

b) *Requisitos Farmacocinéticos*

- ↳ El fármaco debe presentar un comportamiento farmacocinético lineal; es decir, la depuración plasmática debe ser independiente de la dosis.
- ↳ Para fármacos con actividad farmacológica intrínseca baja, el volumen de distribución, no debe ser demasiado elevado, ya que cuanto mayor es el valor de este parámetro, mayores dosis de fármaco debe incorporarse a la formulación para alcanzar las concentraciones terapéuticas.
- ↳ El fármaco debe poseer un tiempo de vida media no superior a las 12 horas para que tenga sentido diseñar un sistema de liberación modificada. Si posee un tiempo de vida media muy corta (< 1 hora) se presenta el inconveniente de que para producir niveles plasmáticos eficaces se requieran dosis muy elevadas a fin de poder administrar el fármaco a

intervalos posológicos aceptables. Los fármacos con valores de tiempo de vida media comprendidos entre 1-8 horas, serán los candidatos ideales para ser formulados en sistemas de liberación modificada. *(Doménech, 2001, Pág. 326)*

c) *Requisitos Biofarmacéuticos*

↵ Se debe determinar que existe una buena absorción del fármaco a lo largo del tracto intestinal, incluyendo, especialmente el colon. La absorción debe realizarse mediante difusión pasiva. La biodisponibilidad del fármaco en el sistema de liberación modificada deberá ser completa (cerca a 100%).

Valores con biodisponibilidad inferiores al 75% o con una gran variabilidad descalifican al fármaco como candidato a ser formulado en estos sistemas.

↵ En cuanto a la constante de velocidad de absorción (k_a), ésta debe ser elevada, a menos de un orden de magnitud superior a la constante de velocidad que rige el proceso de liberación cuando el fármaco se administra en forma de solución, a fin de asegurarse que es el proceso de liberación y no el de absorción el factor que está condicionando o controlando los niveles plasmáticos. *(Doménech, 2001, Pág. 326)*

↵ Por otra parte, en cuanto a los efectos colaterales y consideraciones de seguridad, hay muy pocos fármacos cuyas concentraciones terapéuticas específicas son conocidas. En cambio, se enumera un intervalo de concentraciones terapéuticas, que anticipa efectos tóxicos cada vez mayores, por encima, y una caída de la respuesta terapéutica deseada, por debajo. En algunos fármacos, se considera que la incidencia de efectos colaterales, además de su toxicidad, es una función de la concentración



plasmática. El parámetro más usado como margen de seguridad es el índice terapéutico IT y es definido por la siguiente ecuación:

$$IT = DT_{50} / DE_{50} \quad \text{ecuación 1}$$

Dónde DT_{50} es la dosis tóxica media y DE_{50} es la dosis efectiva media. El valor de IT varía desde apenas uno, en que la dosis efectiva también provoca síntomas tóxicos. Los fármacos con una potencia muy alta, cuyo intervalo de concentración terapéutica es estrecho, tienen un valor de IT bajo.

Por lo general, cuanto mayor sea el valor de IT, más seguro es el fármaco, y fármacos con valores muy pequeños de IT suelen ser malos candidatos a la formulación en productos de liberación modificada. ((Remington, 1999, Pág. 253-254))

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

- c) Un tiempo de vida media muy corto o muy largo.
- d) Un índice terapéutico estrecho, que implica un mayor riesgo si se produce una liberación masiva no deseada del fármaco ("dose dumping" o efecto burst¹).
- e) Actividad farmacológica intrínseca baja, que obligaría a utilizar dosis excesivamente elevadas de fármaco, lo que tecnológicamente haría no viable la formulación.

¹ Es un fenómeno en donde una cantidad relativamente grande de fármaco es rápidamente liberada en una formulación de liberación controlada, introduciendo cantidades potencialmente tóxicas a la circulación general; por otra parte, el efecto burst reduce la vida útil del dispositivo. ((Robinson R., 1987, Pág. 258))

- f) Absorción pobre del fármaco en el tracto intestinal, especialmente a nivel de colon.
- g) Absorción del fármaco mediante un proceso activo, localizado en una zona concreta del tracto gastrointestinal.
- h) Escasa solubilidad del fármaco o una velocidad de disolución muy lenta, que conllevarían problemas de absorción.
- i) Fármacos que poseen un efecto de primer paso² importante.

6.3 Ventajas e Inconvenientes de los Sistemas de Liberación Modificada

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

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

² Es la captación y eliminación durante el primer recorrido del medicamento en la circulación tras su administración por vía hepática; puede evitar que una fracción importante de la dosis administrada alcance el lugar periférico donde se realiza la toma de muestra. ((Gibaldi, 1982, Pág. 238))

Diversos fármacos pueden ser formulados en este tipo de sistemas, siendo, en general, fármacos con propiedades diuréticas, con actividad en el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y respiratorio, mientras que son mínimos los agentes antimicrobianos presentes en este tipo de formulaciones. *(Doménech 2001, Pág. 319, 320))*

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

- a. Costo elevado.
- b. Correlaciones *in vitro/ in vivo* impredecibles.
- c. Efecto de “dose dumping” o “efecto burst”, por causa de una liberación rápida de fármaco.
- d. Dificultad de ajuste de la dosificación.
- e. Incremento del efecto de primer paso y de baja biodisponibilidad.
- f. Para las formas de administración oral, existe el inconveniente adicional de que la liberación del fármaco está influenciada por los tiempos de tránsito gastrointestinal.
- g. Riesgo de acumulación.
- h. Falta de reproducibilidad.
- i. Pérdida de eficacia por ausencia de toma de una dosis. *(Doménech, 2001, Pág. 321))*

6.4 El Efecto Burst como ventaja e inconveniente en Sistemas de Liberación

Durante años de investigación con diferentes sistemas de liberación controlada, incluidas las tabletas recubiertas, géles con microesferas biodegradables y los



sistemas osmóticos. Se han explorado estos sistemas experimentalmente con el uso de computadoras para poder predecir los perfiles de liberación.

En muchas de las formulaciones de liberación controlada, al ser inmediatamente colocadas en el medio de liberación, una dosis alta inicial de fármaco se libera antes de que la velocidad de liberación alcance un perfil estable.

Este fenómeno es típicamente llamado "efecto burst" (rápida liberación), como se muestra en la **figura 2**. El efecto burst, lleva a una liberación superior de fármaco al inicio y también reduce la vida eficaz del dispositivo. El efecto burst sucede en un tiempo muy corto comparado al proceso de liberación total, es por ello que no se ha investigado específicamente este fenómeno en los resultados de la mayoría de las publicaciones, y se ha ignorado en la mayoría de los modelos matemáticos. *(Huang y Brazel, 2001, Pág. 121)*

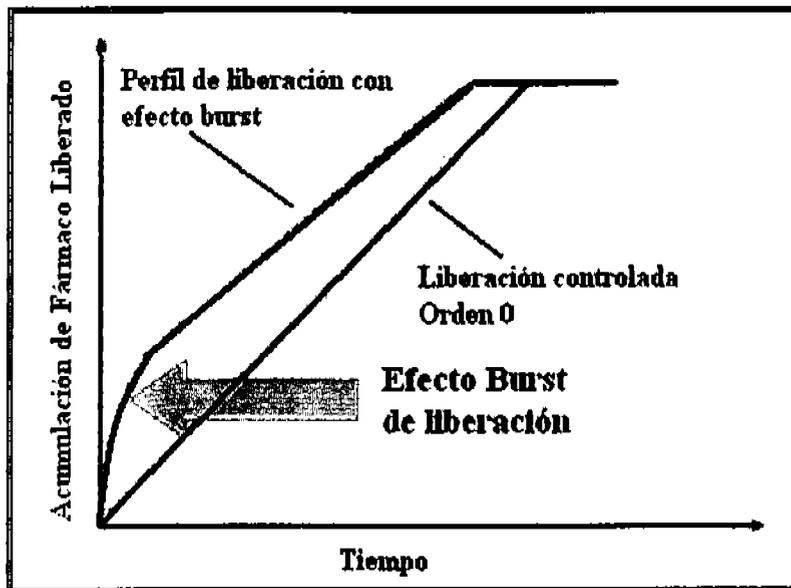


Figura 2. Representación esquemática del efecto burst en un sistema de liberación de fármaco de orden 0. *(Huang y Brazel, 2001, Pág. 122)*

Sin embargo, entre las publicaciones de liberación controlada, se ha observado el fenómeno del efecto burst y se ha tratado de estudiar. Varios investigadores han observado el efecto burst sin dar explicaciones convincentes; algunos han intentado encontrar los mecanismos y prevenirlo tecnológicamente; y algunos ha hecho un esfuerzo para incluir el efecto burst en modelos que simulan el proceso de liberación. Al extremo opuesto de esta visión, el efecto burst se ha utilizado para la liberación de fármacos a velocidades altas como parte la estrategia de administración de fármacos. *(Huang y Brazel, 2001, Pág. 122)*

6.4.1 Importancia del efecto burst.

Merece la pena llevar a cabo un estudio completo del efecto burst, debido a la alta velocidad de liberación que puede alcanzarse en las fases iniciales después de la activación del sistema de liberación. El efecto burst puede verse de dos perspectivas: se considera a menudo como una consecuencia negativa de los dispositivos de liberación controlada a largo plazo o, en ciertas situaciones de liberación rápida o a velocidades altas iniciales de liberación; las cuales pueden ser deseables (tabla 2). *(Huang y Brazel, 2001, Pág. 122)*

Tabla 2. Aplicaciones donde el efecto burst puede verse ventajoso e inconveniente. (Huang y Brazel, 2001, Pág. 122)

Situaciones favorables del Efecto Burst	Situaciones desfavorables del Efecto Burst
Tratamientos en heridas (una liberación de efecto burst, seguida de una disminución de la concentración de fármaco)	Toxicidad local o sistémica (por una alta concentración de fármaco)
Encapsulación de sabores.	Vida media corta de fármacos (perdida rápida de la actividad)
Liberación en zonas blanco (la activación del efecto burst)	Perdidas económicas y terapéuticas de fármacos
Liberación en sistemas pulsátiles	Perfil de liberación acortado (requiere dosificaciones más frecuentes)

El efecto burst puede ser el mecanismo óptimo de liberación en varios casos. Una de las dificultades actuales con el efecto burst es que es imprevisible, e incluso cuando el efecto burst se desea, la cantidad liberada no puede controlarse significativamente. Se ha mostrado que los fármacos necesitan ser administrados a velocidades variadas, y para algunos fármacos, como aquéllos usados al principio de tratamiento en heridas, una liberación rápida inicial proporciona alivio inmediato seguido por la liberación prolongada para promover la curación gradual.

Las compañías de alimentos, también tienen un interés en el desarrollo de sistemas con el efecto burst de liberación; se desean que las capas que protegen sabores y aromas se conserven durante su proceso y almacenamiento, pero debe permitir la liberación rápida cuando el producto se consume. Los adelantos recientes en la manipulación de células específicas designadas y órganos, a través de modificación de la superficie o por implantación, permiten la situación de la liberación en el sitio específico, teniendo una liberación rápida o prolongada de acuerdo a lo deseado en ese sitio; después de que la capa ha servido su propósito de recubrir al fármaco para protegerlo de la desnaturalización y de la biotransformación de primer paso. En varios procesos de liberación pulsátiles, el efecto burst también puede ser una meta, para que el fármaco pueda liberarse rápidamente en los cambios de las condiciones ambientales que activan la liberación. *(Huang y Brazel, 2001, Pág. 122)*

La mayoría de los trabajos publicados en relación con el efecto burst se encuentran en el campo farmacéutico, y se han enfocado en encontrar la manera de impedir que ocurra en las formulaciones de liberación controlada, sobre todo con fármacos de peso molecular bajo que son los más probables de que presenten el efecto burst, debido a su tamaño molecular y las presiones osmóticas que se presentan en el proceso de liberación, los cuales se hacen notorios en los valores de la pendiente en la curva de concentración v.s. tiempo.

Los investigadores buscan evitar el efecto burst, porque las altas velocidades iniciales de liberación pueden llevar a, que las concentraciones se acerquen al nivel tóxico en el paciente. Cualquier fármaco liberado durante la fase del efecto burst también puede biotransformarse y puede excretarse sin utilizarse eficazmente. Aun cuando ningún daño se produjera durante el efecto burst, esta cantidad de fármaco se gastaría esencialmente y, el uso ineficaz de fármaco puede tener pérdidas económicas.

Debido a los papeles importantes del efecto burst, favorable y desfavorable los investigadores han empezado a enfocar en el estudio de su mecanismo. Una de las cuestiones más importantes en el desarrollo de los dispositivos de liberación controlados es, predecir cuando el efecto burst ocurrirá y cuantificar sus efectos *a priori*. ((Huang y Brazel, 2001, Pág. 122, 123))

6.4.2 Causas del efecto burst

Algunas de las razones potenciales que pueden causar el efecto burst se enlistan en la **tabla 3**.

Este efecto se ha atribuido a una variedad de procesos y parámetros fisicoquímicos, pero en la mayor parte, ningún resultado sustancial se ha demostrado que permita entender los mecanismos subyacentes del efecto burst en sistemas matriciales poliméricos.

Tabla 3. Razones potenciales del efecto burst en hidrogeles. ((Huang y Brazel, 2001, Pág. 123))

<p>Las condiciones del proceso. Las características superficiales de los excipientes o materiales utilizados. La geometría de los excipientes. Las interacciones de excipiente-fármaco (adsorción en la superficie). La morfología y la estructura porosa del material seco.</p>
--

La matriz, o sistema monolítico, también se usa ampliamente en sistemas de liberación de fármaco donde el fármaco se dispersa en una red porosa. Estos sistemas incluyen ambas composiciones, sistemas hinchables (normalmente llamados hidrogeles) y matrices no hinchables. En comparación a los sistemas de depósito, el proceso de la preparación de los dispositivos monolíticos requiere menos control de calidad, y son bajos los costos de fabricación y presentan menos riesgo de presentar dosis de descarga alta.

De los dos sistemas mencionados anteriormente, el efecto burst en sistemas matriciales, puede atribuirse a las formulaciones realizadas en dispositivos de depósito, incluso la síntesis y las condiciones de manufactura, la heterogeneidad del polímero en las matrices, propiedades del fármaco, y el límite de percolación de la difusión. *(Huang y Brazel, 2001, Pág. 123)*

6.4.3 Prevención del efecto burst.

Aunque este fenómeno puede ser favorable en algunas situaciones limitadas, bajo la mayoría de las circunstancias en la liberación de fármacos, el efecto burst es considerado un efecto negativo. Puede verse la importancia de evitar este efecto en el número de publicaciones enfocado en los métodos en vías de desarrollo para prevenirlo o minimizarlo en una amplia gama de sistemas polímero-fármaco. Un sistema para la liberación controlada sería ideal si pudiera procesarse en un solo paso e incluir una liberación del fármaco alta y no tener ningún efecto burst. Varias tecnologías avanzadas pueden ser usadas para evitar el efecto burst. Las cuales incluyen la extracción superficial del fármaco antes de usarse *in vivo*, usando el microesferas con doble recubrimiento en donde las capas se hacen con diferentes polímeros inertes y biodegradables y, modificando las superficies de la matriz en carga de fármaco y utilizando un polímero como capa exterior que lo recubre. Desgraciadamente, de las sugerencias que se han dado para prevenir el efecto burst, muchos involucran pasos adicionales costosos que también producen la disminución de la carga en porcentaje de

fármaco o la introducción de materiales adicionales. *(Huang y Brazel, 2001, Pág. 128)*

6.5 Sistemas de Liberación Controlada

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

Para estudiar los mecanismos de liberación de los fármacos contenidos en estas formulaciones, es fundamental el conocimiento de los excipientes a utilizar, así como de la tecnología específica a desarrollar. *(Doménech, 2001, Pág. 327)*

En función del tipo de excipientes y de la tecnología empleada, los sistemas de liberación modificada de fármacos pueden clasificarse de acuerdo a Doménech como se mencionan en la tabla 4.

Tabla 4. Distintos mecanismos de liberación modificada en función de la tecnología utilizada. (Doménech, 2001, Pág. 327)

<i>Recubiertos.</i>	<i>Matriciales.</i>	<i>Hidrocolooides.</i>
<i>Intercambio iónico.</i>	<i>Disolución controlada.</i>	<i>Erosionables</i>
<i>Osmóticos.</i>	<i>Pulsátiles.</i>	<i>pH independientes.</i>
<i>Densidad modificada.</i>		

Por su aplicación en el desarrollo experimental del presente trabajo, solo se mencionaran las características principales, así como del mecanismo de liberación en los sistemas matriciales en general, así como en los sistemas matriciales de tipo hidrofílico.

6.5 Sistemas Matriciales

También denominados sistemas monolíticos, son comprimidos en los que el fármaco se encuentra distribuido en la matriz, que generalmente es de tipo polimérica, que dificulta el acceso del medio de disolución hasta la superficie de las partículas y a su vez dificulta la difusión hacia el exterior de las moléculas del fármaco en solución. ((Suñé, 2002, Pág. 34))

Los tipos de mecanismos que gobiernan la liberación de fármacos en sistemas matriciales, son:

- a) *Tipo I o "Fickiano"*. Se presenta en las matrices inertes en las que el fármaco hidrosoluble está disperso en una matriz insoluble. La velocidad de liberación disminuye en función del tiempo, debido a que la longitud del trayecto de difusión para las moléculas de fármaco aumenta a medida que el frente del disolvente avanza hacia el centro del comprimido o matriz. La cantidad de fármaco disuelta es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo transcurrido hasta alcanzar una liberación de aproximadamente el 60% de la dosis.
- b) *Tipo II*. Este mecanismo se presenta cuando la liberación del fármaco es controlada por el hinchamiento de la matriz o comprimido matricial.
- c) *Difusión anómala o "no Fickiana"*. En este caso la liberación del fármaco depende simultáneamente de los fenómenos de hinchamiento y de difusión de la matriz.
- d) *Tipo "supra II"*. El comprimido presenta, en el medio de disolución, una capa superficial totalmente hidratada que sufre erosión continua durante el proceso de liberación. En algunos casos, la liberación de fármaco se acerca a orden cero si la velocidad de avance del medio de disolución

hacia el interior del comprimido y la velocidad de erosión (o de disolución, si el polímero es hidrosoluble) se compensan. ((Suñé, 2002, Pág. 34))

Estos sistemas pueden ser clasificados de acuerdo a la estructura de la matriz polimérica, los cuales se pueden distinguir dos tipos de sistemas: homogéneos y heterogéneos. ((Vila, 2001, Pág. 383))

6.6.1 Sistemas homogéneos

Son sistemas matriciales no porosos formados por una fase continua en la que difunde el soluto, el cual debe ser soluble.

Estos sistemas están constituidos por matrices de carácter hidrófobo o por hidrogeles³.

El tratamiento matemático de la cinética de liberación del fármaco a partir de estos sistemas es complejo, pero es posible obtener expresiones sencillas que se cumplen hasta que se ha liberado aproximadamente un 60% de fármaco. ((Vila, 2001, Pág. 384))

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

$$\frac{dQ_t}{dt} = S \cdot C_0 \sqrt{\frac{D}{\pi \cdot t}} \quad \text{ecuación 3}$$

³ Un hidrogel es una red tridimensional de cadenas de polímeros hidrofílicos que están unidos a través de enlaces químicos o físicos. Debido a la naturaleza hidrofílica de las cadenas de polímeros, los hidrogeles absorben agua y se hinchan en presencia de abundante agua, manteniendo su estructura tridimensional. Por definición, el agua constituye por lo menos el 10% del peso total (o volumen) de un hidrogel. ((Castañeda, 2004, Pág. 15))

Donde:

Q_t = Cantidad de fármaco liberado en un tiempo

t = Tiempo

S = Superficie del sistema

C_0 = Concentración inicial del sistema

D = Coeficiente de difusión en el medio considerado

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

La forma geométrica del sistema desempeña un importante papel en el perfil de liberación; para sistemas con igual superficie, la forma en film es la que presenta una liberación más lenta, mientras que la forma esférica posee una liberación más rápida.

Si el fármaco se encuentra en la matriz polimérica en forma de suspensión, la cinética de liberación puede expresarse mediante la siguiente ecuación, en la que C_m^s es el coeficiente de solubilidad en la membrana: *(Vila, 2001, Pág. 383)*

$$Q_t = S \sqrt{2 * D * C_0 * C_m^s * t} \quad \text{ecuación 4}$$

En la **figura 3**, se han mezclado los polímeros y el fármaco formando un sistema homogéneo. La liberación del fármaco se produce por simple difusión a través de la matriz polimérica hinchada y hacia un ambiente externo. Si el proceso de liberación es continuo, la cantidad de fármaco dentro de la matriz polimérica normalmente disminuye en el tiempo. *(Escobar, et al, 2002, Pág. 13)*

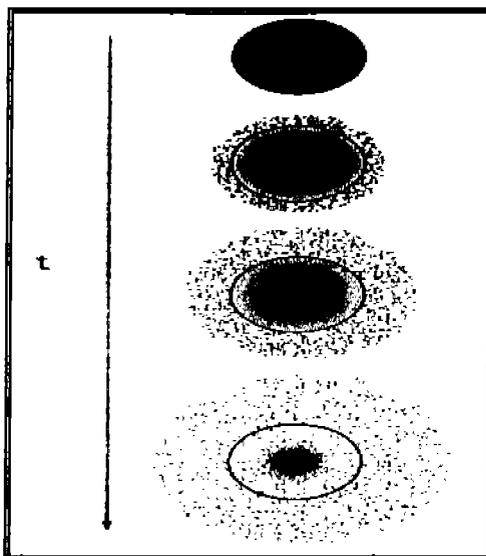


Figura 3. Representación esquemática de un sistema de liberación controlada de fármaco en el tiempo. ((Escobar, et. al., 2002, Pág. 13))

6.6.2 Sistemas heterogéneos

Son sistemas matriciales porosos en los que el proceso de liberación depende del coeficiente de difusión de la solución formada en el interior de los poros, de la porosidad de la matriz polimérica y de la tortuosidad⁴ de los poros.

Si el medicamento se encuentra incorporado en cantidades pequeñas y es soluble en el medio que penetra en el sistema, entonces su liberación puede ser expresada por la siguiente ecuación: ((Vila, 2001, Pág. 385))

⁴ El parámetro "tortuosidad" es la fracción de la matriz que se encuentra en forma de poros o canales a través de los que puede penetrar el disolvente y representa la totalidad de la matriz después de haberse liberado el fármaco, por lo que será igual a la porosidad resultante de la liberación del fármaco al medio de disolución. ((Vila, 2001, Pág. 385))

$$Q_t = 2 \cdot C_0 \sqrt{\frac{D_a \cdot \tau \cdot t}{\pi}}$$

ecuación 5

Donde:

D_a = Coeficiente de difusión

ϵ = Porosidad

τ = Tortuosidad de los poros

El termino tortuosidad tiene en cuenta la influencia del recorrido de la difusión debido a la ramificación de los poros. Si A es la cantidad de fármaco por unidad de volumen y $1/\rho$ es el recíproco de la densidad del medicamento, entonces:

$$\epsilon = \epsilon_0 + A(1/\rho) \quad \text{ecuación 6}$$

En la mayoría de los casos ϵ es mayor a ϵ_0 , se puede establecer que:

$$\epsilon = A/\rho \quad \text{ecuación 7}$$

Por lo que la tortuosidad tiende a disminuir la cantidad de fármaco liberado y por ello aparece en el denominador.

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

$$Q_t = S \sqrt{\frac{D_a \cdot \epsilon \cdot C_i^s (2C_0 - \epsilon C_i^s) \cdot t}{\tau}} \quad \text{ecuación 8}$$

Para fines de tratamiento matemático de datos, se recurre frecuentemente a expresar la fracción de fármaco liberado por medio de la simplificación de las ecuaciones anteriores, a la ecuación conocida de Higuchi:

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = k \cdot t^{1/2} \quad \text{ecuación 9}$$

De igual forma, los sistemas matriciales pueden ser clasificados de acuerdo a su naturaleza química y/o soporte de acuerdo al polímero utilizado para su preparación.

6.6.3 Sistemas Matriciales Inertes

Estos sistemas se caracterizan por estar constituidos por un esqueleto poroso inerte e insoluble en el lugar de absorción, constituidos por distintos materiales como grasas y ceras, sustancias inorgánicas y termoplásticos. Este esqueleto lleva incorporado al fármaco y, si es necesario, agentes solubilizantes. *(Vila, 2001, Pág. 329)*

El fármaco se libera mediante un proceso de difusión en la que la porosidad de la matriz y la tortuosidad de los pequeños canales que la conforman juegan un papel primordial.

La velocidad de liberación del fármaco a partir de este tipo de comprimidos matriciales suele ser rápida al iniciarse el proceso de liberación debido a la solubilización de las partículas del fármaco situadas en la superficie de la matriz, pero disminuye a medida que se va formando una red capilar por efecto de la penetración del medio de disolución y disolución del fármaco y otros componentes hidrosolubles de la formulación (**figura 4**). *(Vila, 2001, Pág. 330)*

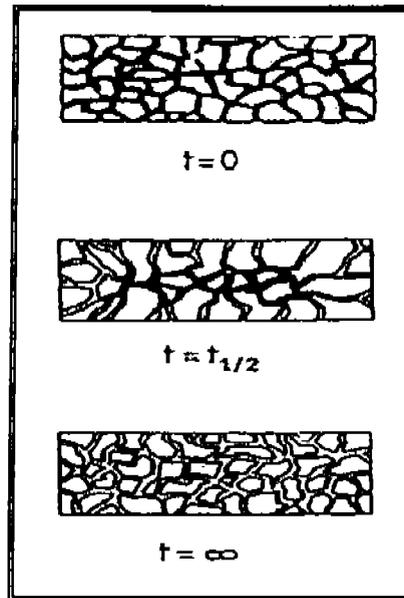


Figura 4. Representación esquemática del proceso de liberación de un fármaco formulado en un sistema matricial. En función del tiempo, el fármaco desaparece del sistema. (Vila, 2001, Pág. 330)

La cantidad de fármaco liberado varía, en la gran mayoría de los casos, de forma directamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo, de acuerdo con una ecuación definida por Higuchi la cual fue vista anteriormente en los sistemas heterogéneos (ecuación 9).

Para obtener una liberación completa del fármaco, el valor de la porosidad ha de ser mayor de 0.25, para asegurar que el medio de disolución alcanza a todas las partículas del fármaco después de penetrar en la matriz. (Vila, 2001, Pág. 330)

Los factores que influyen en el proceso de liberación de acuerdo a Vila Jato son:

- La relación fármaco/excipiente.
- La porosidad del sistema.

- La superficie del sistema.
- La solubilidad del fármaco.

Por otra parte, los factores tecnológicos que afectan a la cinética de liberación son, entre otros, el tamaño de partícula del granulado utilizado en la formulación, la fuerza de compresión, la relación cuantitativa polímero/fármaco y los excipientes empleados en la formulación.

Las matrices inertes pueden prepararse fácilmente mediante compresión directa de la mezcla de fármaco y de polímero, siempre y cuando el polímero posea una granulometría y compresibilidad adecuadas. De no ser así, es necesario combinar la mezcla de fármaco y polímero con un disolvente orgánico o bien granular el fármaco en polvo con una disolución orgánica del polímero. ((Suñé, 2002, Pág. 36))

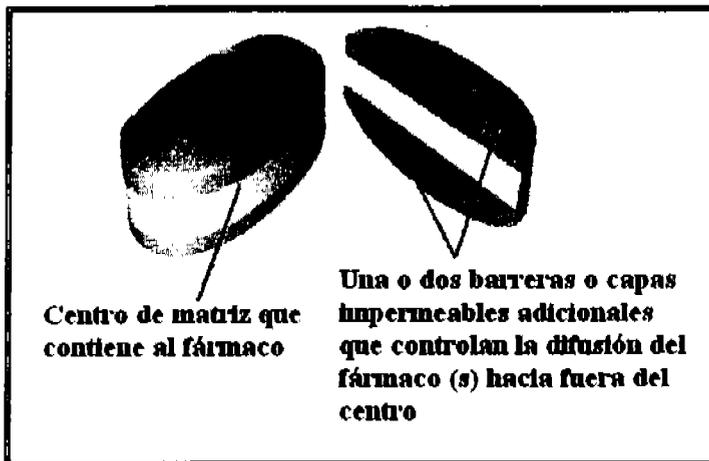
La siguiente tabla se menciona en resumen algunos polímeros usados para la fabricación de estos sistemas.

Tabla 5. Diferentes tipos de materiales para sistemas matriciales inertes. ((Trache, 2001, Pág. 33))

Ventajas:	El esqueleto poroso es elemento estructural y no es influenciado por pH, tensoactivos, enzimas.
Polímeros:	* formar estructura porosa, estable. * Tipos de polímeros (10-90 % p/p)
	Minerales: CaSO ₄ (matrices minerales) Plásticos: polietileno, etilcelulosa, cloruro polivinilo, siliconas, copolímeros acrílicos PVC/AC, poliamidas, copolímeros de acetato y cloruro de vinilo.

6.6.4 Sistemas Matriciales Multicapa o Parcialmente recubiertos

Con estos sistemas se pretende modular el proceso de hidratación de una matriz hidrofílica mediante la aplicación de una barrera polimérica en una o ambas caras de un comprimido matricial cilíndrico erosionable; tal es el caso del Sistema Geomatrix® (Figura 5). La presencia de este recubrimiento parcial modifica las velocidades de hidratación e hinchamiento de la matriz hidrófila y reduce así la superficie disponible para la cesión del fármaco. *(Suñé 2002, Pág. 37))*



*Figura 5. Sistema Geomatrix®. Compuesta por una o dos cubiertas poliméricas impermeables o semipermeables (mediante películas o capas comprimidas) que se aplican en 1 ó 2 bases del núcleo. *(Trache, 2001, Pág. 36))**

Este recubrimiento parcial se obtiene mediante compresión en máquinas de comprimir multicapa. El sistema matricial es en sí un comprimido bicapa o tricapa según se haya recubierto una o ambas caras de la matriz hidrófila.

La barrera polimérica obtenida por compresión se hincha a la misma velocidad que la matriz hidrófila. De esta forma, el aumento de la superficie de la matriz en contacto con el medio de disolución se ve compensado por el aumento de la

superficie protegida por la barrera polimérica, como se expone en la figura 6. Esto conduce a una linealización del perfil de liberación de fármaco a partir del comprimido. *(Suñé 2002, Pág. 37)*

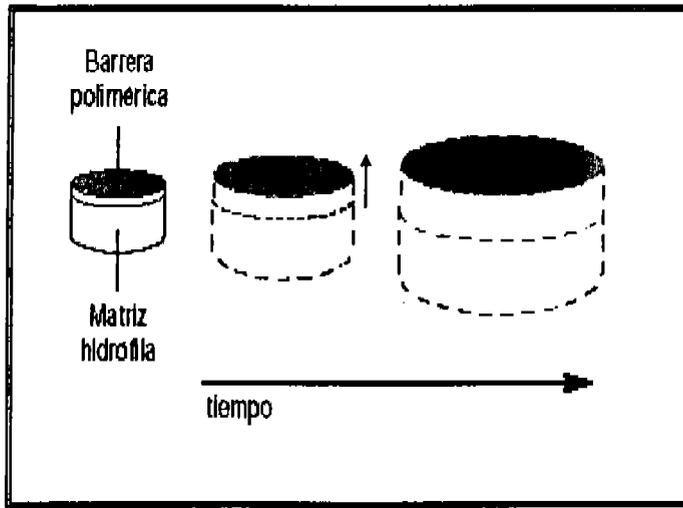


Figura 6. Matrices multicapa o parcialmente recubiertas. (Suñé 2002, Pág. 37)

Los materiales que generalmente son usados para este tipo de sistemas, son los que se mencionan en los sistemas matriciales de carácter hidrofílico, debido a que estos sistemas poseen un núcleo matricial de esa naturaleza.

6.6.5 Sistemas Matriciales Recubiertos-Perforados

Consisten en una matriz hidrófila erosionable biconvexa, recubierta con una película impermeable al agua y perforada de extremo a extremo. La liberación del fármaco se efectúa a través de la perforación central. A medida que el medio de disolución penetra a través de la perforación se produce la erosión radial de la matriz desde el centro hacia los bordes. *(Suñé, 2002, Pág. 37)*

De esta forma, la superficie de la matriz en contacto con el medio de disolución aumenta, compensando así el aumento de la longitud del trayecto de difusión para las moléculas del fármaco, como puede apreciarse en la **figura 7**. *«Suñé, 2002, Pág. 38»*

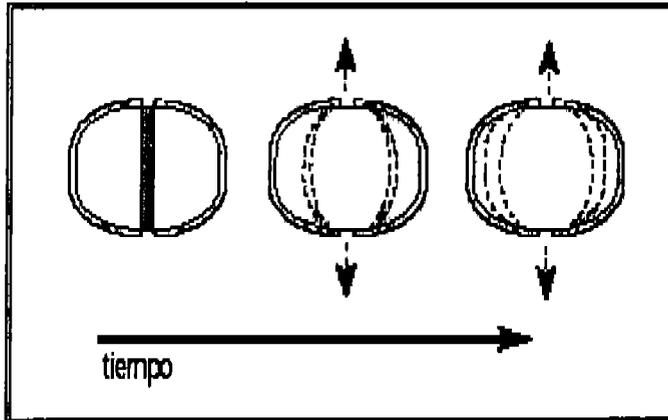


Figura 7. Representación del proceso de liberación en una matriz recubierta-perforada. «Suñé, 2002, Pág. 36»

La fabricación del comprimido requiere una máquina de comprimir equipada con punzones cóncavos de diseño especial para elaborar comprimidos perforados, los cuales son recubiertos posteriormente mediante técnicas convencionales de recubrimiento pelicular. *«Suñé, 2002, Pág. 38»*

6.6.6 Sistemas matriciales Hidrofilicas

La formulación de fármacos en cápsulas gelatinosas o en comprimidos, utilizando polímeros hidrofílicos con elevada capacidad gelificante como excipientes base, representa una alternativa de indudable interés en el campo de la liberación controlada oral. Cuando estas formulaciones entran en contacto con un medio acuoso se produce una rápida hidratación de las macromoléculas situadas en la interfase sólido-líquido, seguida de la formación de un lecho viscoso. Tal como se muestra en la **figura 8**; a medida que el agua va

penetrando en el sistema con una velocidad que depende en gran medida de la naturaleza del polímero, la capa de gel experimenta un hinchamiento progresivo que externamente se manifiesta en un incremento de su espesor.

Al mismo tiempo, los estratos exteriores ya completamente hidratados se van dispersando en un proceso de erosión que lleva consigo la posibilidad de que el proceso de penetración de agua se prolongue hasta la total dispersión del sistema. *(Vila, 2001, Pág. 399)*

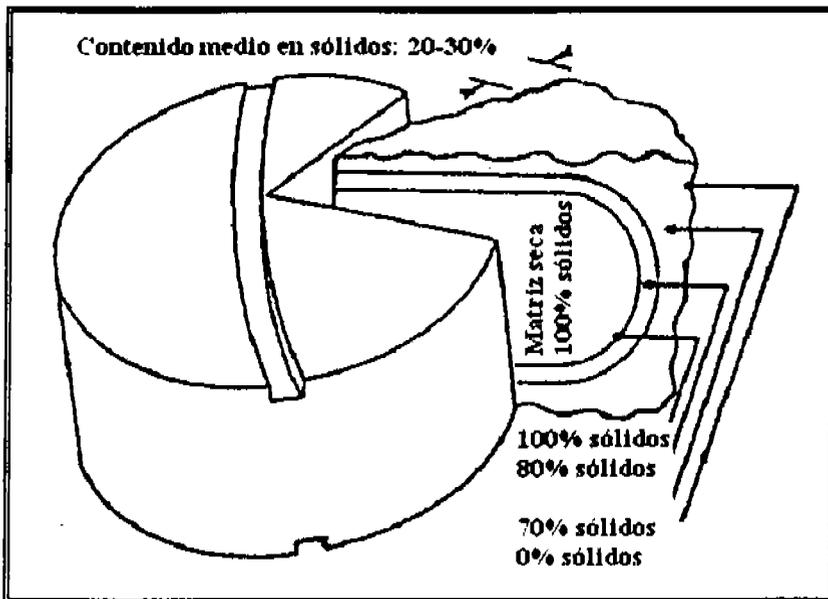


Figura 8. Representación esquemática del proceso de hidratación de un comprimido de matriz hidrofílica. (Vila, 2001, Pág. 399)

La liberación del fármaco a partir de un sistema matricial hidrofílico puede producirse por dos procesos simultáneos, tal como se muestra en la **figura 9**.

- ↳ Erosión o desgaste de las capas más externas y de menor consistencia del gel.

- ↳ Disolución del fármaco en el medio líquido y difusión a través de la capa viscoelástica, una vez que éste se ha formado.

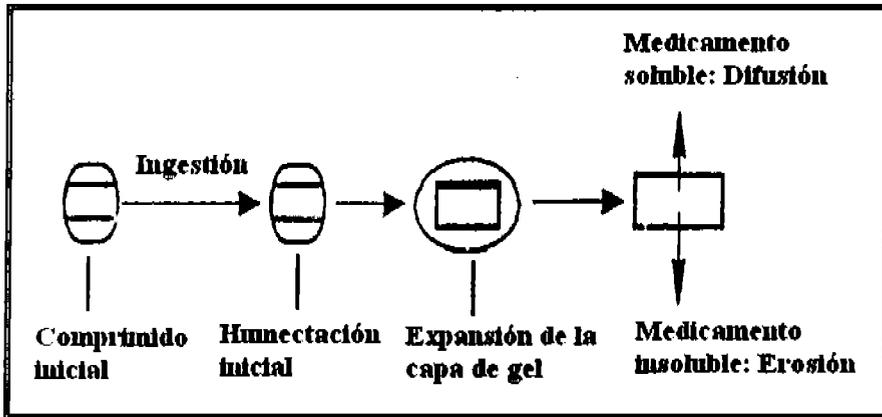


Figura 9. Liberación de un fármaco a partir de una matriz hidrofílica. ((Vila, 2001, Pág. 400))

El predominio de uno u otro mecanismo está directamente relacionado con la hidrosolubilidad del fármaco. Si ésta es reducida, las posibilidades de cesión por difusión serán prácticamente nulas y la liberación se producirá casi exclusivamente por erosión superficial, con lo que se obtendrán perfiles característicos de la cinética de orden 0. En cambio, si el fármaco es moderado o marcadamente hidrosoluble, el mecanismo implicado en la liberación será la difusión; en este último caso, de acuerdo a Vila, pueden distinguirse tres etapas en el proceso global de liberación:

- ↳ En la fase inicial el agua disuelve el fármaco que se encuentra en la superficie, lo que provoca su liberación inmediata. El agua penetra en la matriz a través de los poros y se produce la gelificación del polímero. En esta primera etapa la velocidad de penetración del líquido depende de la porosidad del sistema y la capa de gel no

constituye necesariamente una capa de gel continua, especialmente cuando las partículas son relativamente grandes.

- ↳ En la segunda etapa o estacionaria, que abarca del 60 al 70% del proceso, el frente de agua penetra de forma continua en el sistema, al tiempo que se produce la expansión de la capa de gel. Durante la misma, la liberación del fármaco está controlada por el proceso de difusión y no por el de disolución del fármaco o por la velocidad de penetración del agua en el sistema.
- ↳ El período final o de agotamiento comienza cuando el frente ha alcanzado el centro del sistema y la concentración de fármaco ha caído por debajo de su coeficiente de solubilidad. Esta etapa se caracteriza por una reducción gradual de la velocidad de liberación del fármaco. *(Vila, 2001, Pág. 400, 401)*

La cinética de liberación de fármaco es analizada aplicando la ecuación empírica exponencial de base diez, usada para identificar el mecanismo de liberación. En esta ecuación, la fracción de fármaco liberado se relaciona conforme el paso del tiempo según la expresión: *(Colombo, et. al., 1992, Pág. 101, 102)*

$$Q_t / Q_\infty = kt^n \quad \text{ecuación 10}$$

Aunque para comparar la información mecánica obtenida de muestras diferentes, el uso de esta ecuación requiere un análisis estadístico más detallado (Sinclair y Peppas, 1984), los exponentes calculados de n de la ecuación anterior indica que tipo de mecanismo de liberación se lleva a cabo para algunos casos, tal como se esperaría para matrices hinchables.



En la ecuación anterior, n tiene dos significados físicos distintos, cuando $n = 0.5$ (indica la liberación controlada por difusión de fármaco) y $n = 1.0$ (indica la liberación controlada del fármaco por hinchamiento de la matriz). Puede considerarse los valores de n entre 0.5 y 1.0 como un indicador para la superposición de ambos fenómenos (transporte anómalo). Se tiene que tener presente que los dos valores extremos para el exponente n (0.5 y 1.0), solo son válidos para la geometría de la tableta. Para las esferas y cilindros se han derivado dos valores diferentes, como se listan en la tabla 6. ((Slepman y Peppas, 2001, Pág. 143))

Tabla 6. Valores del exponente n que indican mecanismo del sistemas polimérico de liberación de fármaco de diferente geometría. ((Slepman y Peppas, 2001, Pág. 143))

Película de recubrimiento delgada:	Exponente n :		Mecanismo de liberación de fármaco:
	Cilindro:	Esfera:	
0.5	0.45	0.43	Difusión fickiana
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Transporte anómalo
1.0	0.89	0.85	Transporte Caso II

Como polímeros que se pueden utilizar en la elaboración de matrices hidrofílicas se pueden considerar los siguientes:

- ↳ *Polímeros naturales o semisintéticos.* Son productos de origen vegetal (agar-agar, alginatos, etc.) o bien transformados mediante procesos físicos o de semisíntesis (derivados de quitosán, almidones modificados, etc.).
- ↳ *Éteres de la celulosa.* Este grupo de derivados semisintéticos de la celulosa es el que ha encontrado mayor aplicación en el campo de las matrices hidrofílicas. Se obtienen substituyendo algunos átomos de

hidrógeno de los grupos hidróxilo de la celulosa, de las unidades de glucosa, por grupos metilo, hidróxietilo, hidroxipropilo o carboximetilo. Las propiedades físicas y fisicoquímicas de los éteres de la celulosa están determinadas por el tipo, proporción y, en su caso, variedad de los grupos sustituyentes. Esto sucede, por ejemplo, con la viscosidad de las dispersiones acuosas, aspecto de gran importancia en relación con muchas de las aplicaciones de estos excipientes.

- ↳ *Polímeros del ácido acrílico.* Integrados en el grupo de los carbomeros y comercializados bajo el nombre de Carbopol®, constituyen actualmente unos polímeros con variedades que difieren en su peso molecular y en su capacidad viscozante. *(Vila, 2001, Pág. 401))*

6.7 Biomateriales⁵ para sistemas de liberación controlada

Los polímeros biodegradables son los miembros más jóvenes de la familia de los materiales con aplicaciones crecientes en el aspecto farmacéutico, médico e ingeniería biomédica.

Los polímeros no tienen limitantes en su uso para la liberación de fármacos, péptidos o proteínas a velocidades determinadas y en sitios específicos; también se extiende a los dispositivos médicos y reparación de heridas, así como su uso en la fabricación estructuras de soporte en la ingeniería del tejido. *(Kumar , et. al., 2001, Pág. 24))*

⁵ *El término biomaterial puede ser definido como una sustancia no farmacológica, apropiada para su inclusión en sistemas, que refuerzan o sustituyen las funciones de los órganos y tejidos corporales. Estos materiales interactúan con los sistemas biológicos para evaluar, tratar, reforzar o reemplazar un tejido, órgano o una determinada función del organismo. ((Sáez, et. al., 2002, Pág. 6))*

Al encontrarse estas demandas dentro de la industria farmacéutica para su uso en sistemas de liberación controlada de fármacos, se han encontrado que dentro de estos sistemas es conveniente diferenciar aquellos que están constituidos por polímeros capaces de escindirse, química o enzimáticamente, en pequeños fragmentos que son eliminados del organismo por las vías habituales de excreción (polímeros biodegradables), de aquellos otros polímeros que sufren una protonización o ionización previa a su disolución, pero no se originan fragmentos lo suficientemente pequeños como para ser eliminados del organismo, tal como se muestra en la **figura 10**. *(Escobar, et. al., 2002, Pág. 18)*

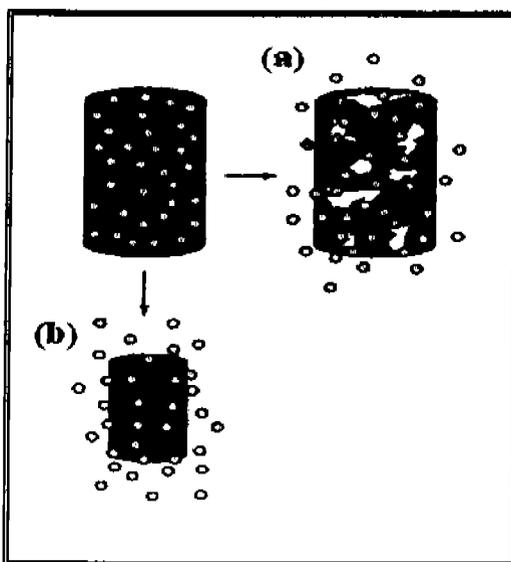


Figura 10. La liberación de fármaco a partir de a) sistema volumen-erosionable y b) sistema biodegradable superficie-erosionable. (Escobar, et. al., 2002, Pág. 19)

6.7.1 Tipos de Bioerosión.

La erosión de polímeros a sido definido como la conversión del material inicial insoluble en agua a, material soluble en agua y no necesariamente significa una

mayor degradación química. Los varios mecanismos de degradación han sido esquematizados en tres distintos tipos, como se muestra en la **figura 11**.

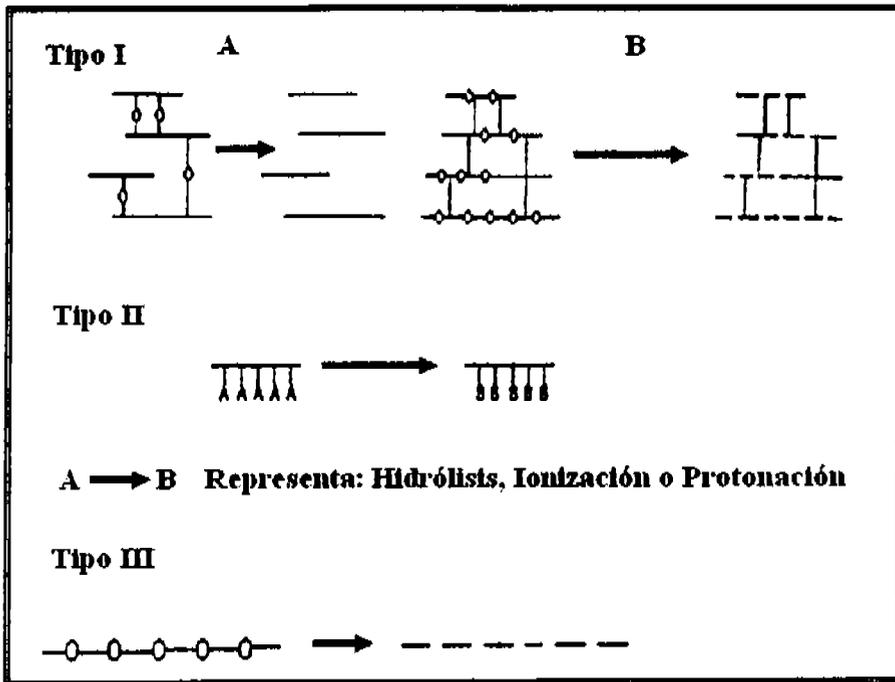


Figura 11. Representación esquemática de los mecanismos de bioerosión. ((Robinson y Lee, 1987, Pág. 192))

↳ Bioerosión tipo I.

Tiene lugar sobre macromoléculas hidrosolubles que forman un red tridimensional; mientras la red permanezca intacta, el sistema es insoluble, pero cuando se pone en contacto con un disolvente acuoso, aumenta de volumen hasta un nivel que está condicionado por el grado de formar una red. Estos sistemas se erosionan por reacciones hidrolíticas que pueden tener lugar entre las cadenas poliméricas que forman el entramado (*tipo IA*) o bien en las cadenas poliméricas (*tipo IB*). A medida que las cadenas se fragmentan, disminuye la

densidad de la red y el sistema puede captar una nueva cantidad de agua hasta que el grado de formar redes desciende a un punto en el que el sistema se desintegra y disuelve completamente.

Estos sistemas tienen dos importantes limitaciones; por una parte, las reacciones que conducen a la hidrólisis de las cadenas poliméricas dan lugar a un aumento del volumen y su uso queda limitado a aquellos casos en los que no es importante una estabilidad dimensional del sistema.

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

↳ *Bioerosión tipo II.*

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

↳ *Bioerosión tipo III.*

Se produce sobre moléculas hidrófobas, lineales o ramificadas, que se convierten en pequeñas moléculas por hidrólisis de uniones lábiles existentes en las cadenas poliméricas. La gran mayoría de los polímeros utilizados actualmente por vía parenteral, para lograr una liberación controlada, sufren una bioerosión de acuerdo con el mecanismo expuesto. *(Robinson y Lee, 1987, Pág. 193)*

6.7.2 Mecanismos de liberación de fármacos a partir de polímeros biodegradables.

La liberación de fármacos a partir de polímeros bioerosionables puede tener lugar por cualquiera de los mecanismos que se muestran en la figura 12.

⟨Robinson y Lee, 1987, Pág. 193⟩

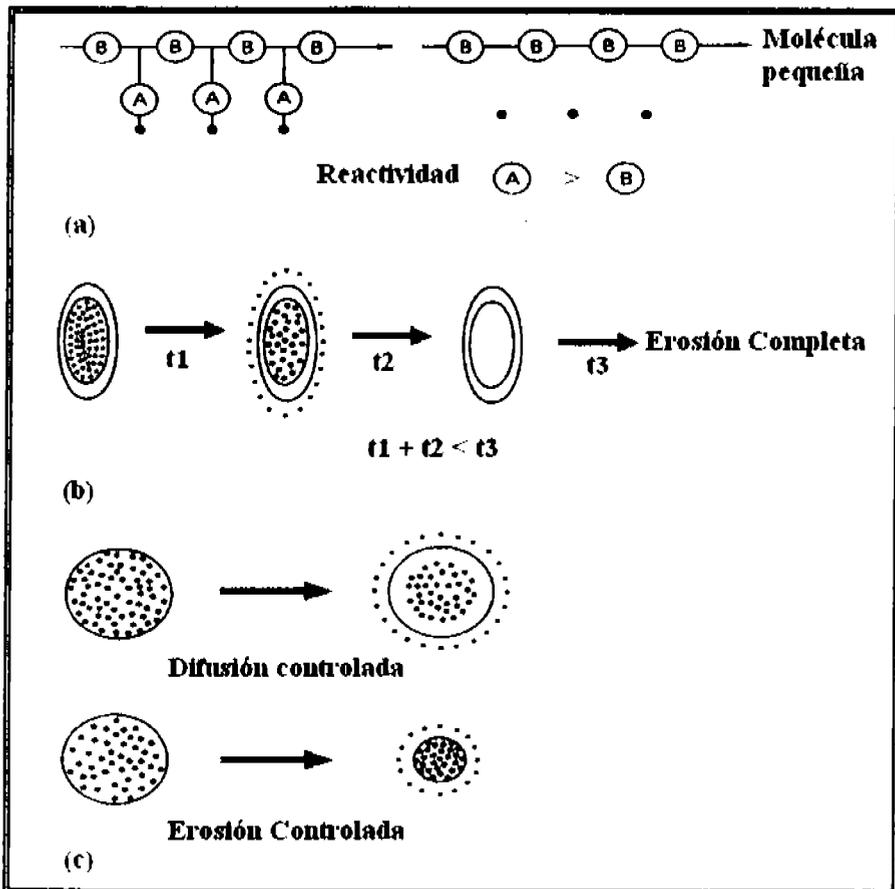


Figura 12. Representación esquemática de los mecanismos de liberación de fármacos a partir de polímeros biodegradables. ⟨Robinson y Lee, 1987, Pág. 194⟩

En el mecanismo A, el fármaco se encuentra unido por enlace covalente a las cadenas polimérica a través de un espaciador *E*, el cual sufre una reacción hidrolítica que permite liberar el fármaco del sistema polimérico. En una fase posterior tiene lugar la fragmentación de la cadena polimérica a pequeñas moléculas.

En el mecanismo B, el fármaco se encuentra incluido en una matriz polimérica que está rodeada por una membrana, también de naturaleza polimérica, que permite controlar la liberación del fármaco. Evidentemente, primero tiene lugar la difusión del fármaco a partir de la matriz polimérica y, únicamente cuando ha transcurrido este proceso (tiempo t_1) tiene lugar la bioerosión de la membrana (que se produce durante un tiempo t_2).

Mediante un adecuado control de la membrana se puede conseguir una liberación según una cinética de orden 0 y no resulta necesaria una intervención quirúrgica para retirar el implante, gracias al carácter biodegradable de la membrana y matriz polimérica.

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

Para los polímeros que sufren este mecanismo de bioerosión pueden presentarse dos situaciones: para algunos, la erosión sólo afecta a la superficie del sistema, manteniéndose la integridad tanto física como química en su interior (bioerosión heterogénea); por el contrario, otros polímeros sufren no sólo una bioerosión en su superficie, cuando se ponen en contacto con un fluido acuoso, sino también en su interior, lo cual determina que el disolvente penetre más fácilmente en el sistema (bioerosión homogénea). *(Vila, 2001, Pág. 392, 393)*



6.7.3 Biomateriales usados en Sistemas de Liberación

Un gran rango de materiales poliméricos han sido empleados para controlar la liberación de fármacos. Los primeros de estos polímeros fueron aplicados para usos no biológicos y fueron seleccionados por sus propiedades físicas deseables, algunos de ellos fueron: Poli(2-hidroxietil metacrilato), Poli(N-vinil pirrolidona), Poli (metil metacrilato), Poli(vinilalcohol), Poli (ácido acrílico), Poli(acrilamida), Poli (etileno-co-vinil acetato), Poli(etilenglicol), Poli (ácido metacrílico).

En años recientes han sido diseñados otros polímeros principalmente para aplicaciones médicas y en el área de liberación controlada. Muchos de estos materiales son diseñados para degradarse dentro del organismo; entre ellos se encuentran: Poliactidas (PLA), Poliglicolatos poliglicólidos (PGA), Poli (lactico-co-glicólidos) (PLGA), Polianhídridos, Poliortoésteres, etc. *(Brannon y Peppas, 1997, Pág. 34)*

La ventaja más importante de estos polímeros biodegradables, es que son moléculas biológicamente aceptables, son metabolizadas y removidas por el organismo como resultado de los procesos biológicos naturales, eliminando con ello la necesidad de remover el sistema de descarga después de que se ha liberado el fármaco. De acuerdo a Brannon y Peppas, algunos de los factores que afectan la biodegradación de los polímeros son: *(Brannon y Peppas, 1997, Pág. 34)*

- ↪ Estructura química.
- ↪ Composición química.
- ↪ Presencia de grupos iónicos.
- ↪ Presencia de unidades inesperadas o cadenas defectuosas.
- ↪ Configuración estructural.
- ↪ Peso molecular.
- ↪ Distribución de peso molecular.



- ↳ Morfología (amorfa / semicristalina y microestructuras).
- ↳ Presencia de compuestos de bajo peso molecular.
- ↳ Condiciones de proceso.
- ↳ Proceso de esterilización.
- ↳ Almacenamiento.
- ↳ Forma.
- ↳ Sitio de implantación.
- ↳ Compuestos adsorbidos y absorbidos (agua, lípidos, iones, etc.).
- ↳ Factores fisicoquímicos (intercambio de iones, fuerza iónica, pH).
- ↳ Factores físicos (cambios de forma y tamaño, variaciones de coeficiente de difusión, estrés mecánico).
- ↳ Mecanismo de hidrólisis.

6.8 Propiedades de los polímeros Protanal® LF 120M y Metolose® 15M.

Protanal® LF 120M. (Alginato de Sodio).

Los alginatos son biopolímeros más versátiles con una amplia gama de aplicaciones farmacéuticas y biomédicas.

El alginato es un polisacárido lineal el cual consiste de uniones (1, 4) de ácido β -D-manurónico (M) y de (1, 4) ácido α -L-gulurónico (G). Los monómeros pueden aparecer en los bloques monopoliméricos consecutivos de residuos-G (bloques-G), de residuos-M consecutivos (bloques-M), y alternando residuos-M y G (bloques-MG) los cuales se encuentran organizados por bloques al azar (figura 13). *(NovaMatrix, FMC BioPolymer and PRONOVA Corporation, 2002, Pág. 1))*

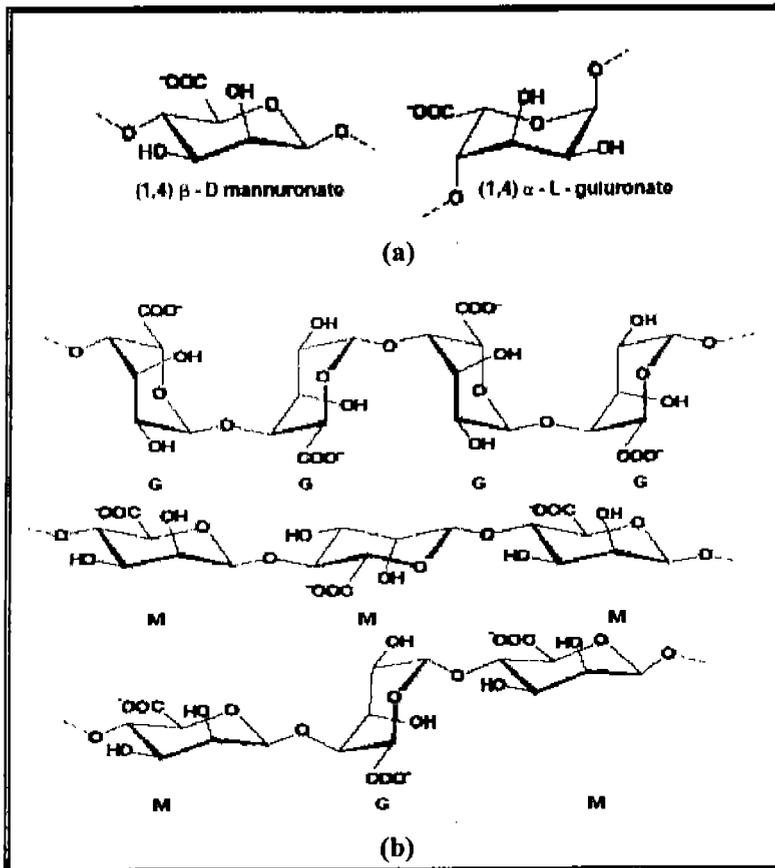


Figura 13. Representación esquemática del alginato; (a) monómeros constituyentes de bloques M y G, (b) estructura molecular lineal del alginato. ((FMC Corporation, 2003, Pág. 5))

Los alginatos son obtenidos de varias especies de algas marinas del género *Phaeophyceae*, tales como: *Laminaria hyperbores*, *Macrocystis pyrifera* y *Ascophyllum nodosum*.

También se producen naturalmente vía extracelular por las bacterias *Pseudomonas aeruginosa* y de la *Azotobacter vinelandii*. La estructura primaria de los alginatos depende de las especies marinas de algas que la producen y de las variaciones estacionales, así como de las zonas geográficas las cuales se

pueden encontrar variaciones en los alginatos extraídos a partir de las mismas especies. Durante la biosíntesis, la estructura primaria de los alginatos está gobernada por la acción de una enzima; manuronan C-5 epimerasa. Las estructuras primarias escogidas o seleccionadas de los alginatos pueden ser obtenidas por epimerización enzimática *in vitro*.

Se sabe que el polímero forma un gel por uniones de Hidrógeno a bajos pH's (gel ácido) y por interacciones iónicas. ((*Holte, et. al., 2003, Pág. 403*))

Los iones metálicos monovalentes forman sales solubles de alginatos, mientras los cationes divalentes y multivalentes (excepto el Mg^{+2}) forman géles o precipitados. Varios cationes muestran diferentes afinidades por el alginato, y la interacción del ión selectivo, es la base de la habilidad del alginato para formar hidrogeles de carácter iónico.

Los alginatos que contienen un volumen alto de bloques de ácido gulurónico, producen géles de considerable viscosidad, comparada con alginatos ricos en bloques de ácido manurónico; esto es, los residuos G exhiben una afinidad mayor por los iones divalentes que los residuos M. ((*Hjorth y Karlsen, 2002, Pág. 622*))

La viscosidad y la estructura primaria del polímero son características importantes que determinan las propiedades de hinchamiento y gelificación; la estructura primaria es a menudo determinada por el valor de F_G del alginato, la cual es una fracción de los residuos del ácido gulurónico en el polímero.

Por otra parte, un alginato es un polianión, y su solubilidad está afecta por la fuerza iónica. El ácido manurónico y el ácido gulurónico tienen un pka de 3.38 y 3.65 respectivamente, y la solubilidad del alginato es también afectada por el pH y la estructura primaria que presente. ((*Holte, et. al., 2003, Pág. 403*))

Después de la gelación⁶ las moléculas de agua están físicamente atrapadas en la matriz de alginato, sin embargo, estas moléculas de agua pueden ser fácilmente liberadas de la matriz. Esto es de gran importancia en muchas de sus aplicaciones.

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

Las propiedades fisicoquímicas del sistema polimérico y el proceso de hinchamiento para activar la liberación de fármacos serán dependientes del tipo de gel formado. *(Hjorth y Karlsen, 2002, Pág. 622)*

En cuanto a la metodología para obtener los alginatos se explica brevemente de la siguiente manera:

Para extraer el alginato, el alga se deseca y posteriormente es macerada con una solución diluida de carbonato de sodio y la masa pastosa resultante se diluye con suficiente agua para ser posible la separación de residuos insolubles.

El líquido claro resultante, que contiene la mayor parte de alginato puede ser tratado por una de las siguientes vías:

- a) se vierte en H_2SO_4 diluido o en solución diluida de $CaCl_2$ y entonces el ácido algínico, insoluble, o su sal de calcio, precipita en forma de gel hidratado y el líquido retenido por el mismo se elimina mediante prensas de rodillo o de expulsión. Por agitación constante del alginato de calcio en corriente de HCl se elimina el calcio y la pasta de ácido algínico se prensa con rodillos y se neutraliza con carbonato de sodio para formar alginato de sodio.

⁶ Gelación, es la conversión de un líquido a un sólido desordenado por formación de una red mediante enlaces físicos o químicos de las moléculas o partículas que componen el líquido. *(Ronan, G., 1999, Pág. 232)*

- b) En el líquido claro puede producirse la precipitación de alginato de sodio de alta pureza por adición de alcohol etílico, directamente o tras evaporación parcial. ((Castañeda 2004, Pág. 35))

Aplicaciones del alginato

Formas orales sólidas:

↳ *Desintegrante*

Es excelente desintegrante de tabletas, debido a sus propiedades de hinchamiento. Funciona tanto en compresión directa como en granulación húmeda y es efectivo a concentraciones de 2-10 %. Niveles altos como el 10% son empleados en formulaciones de tabletas efervescentes donde el ácido algínico al ser combinado con bicarbonato de sodio produce el CO₂ necesario para la efervescencia. ((ISP, 2001, Pág. 3))

↳ *En liberación controlada*

Las sales de alginato pueden usarse solas o en combinación con otros polímeros formadores de gel tales como HPMC, goma de Xantana o alginato propilenglicol para controlar la liberación de fármacos de una tableta con matriz hidrofílica.

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

Este comportamiento del alginato es dependiente del pH y puede ser empleado para adecuar niveles de liberación. Para alcanzar niveles óptimos, el alginato de sodio es típicamente usado entre el 20-50%. En combinación con otros

polímeros, los alginatos pueden ser empleados a concentraciones por debajo del 20% dependiendo de la velocidad de liberación deseada. *(ISP, 2001, Pág. 3)*

↳ Encapsulación

El alginato de sodio es ampliamente usado para encapsular proteínas, enzimas y células vivas. La encapsulación es un proceso que normalmente implica el uso de una solución de alginato de sodio de 1-3% conteniendo el encapsulante. Esta solución se añade gota a gota, a una solución de cloruro de calcio del 2-5%. El calcio enlaza las moléculas de alginato formando una red tridimensional. La difusión a través del gel es dependiente de la porosidad del gel, así como la solubilidad y peso molecular del mismo. Este enlazamiento puede ser revertido por un intercambio del ion. *(ISP, 2001, Pág. 3)*

↳ Películas y Recubrimiento

Los alginatos producen películas uniformes y han sido usados comercialmente en sistemas de recubrimiento de tabletas. Una solución al 5-10% de sal de alginato producirá una película clara, lisa, lubricada y soluble en agua. Dependiendo del grosor, esta película puede funcionar como una barrera entérica en el estómago (donde el alginato de sodio es convertido a ácido algínico insoluble). El tratamiento de la película de alginato con una solución de cloruro de calcio convierte el recubrimiento en una capa insoluble. Las películas preparadas a partir de alginato de propilenglicol no exhiben dependencia del pH o del ión calcio y pueden ser usadas en simples recubrimientos estéticos para impartir brillo y lubricación. *(ISP, 2001, Pág. 3)*

Formas orales líquidas:

Los polímeros lineales de alginato hidratado generan rápidamente la viscosidad en una solución por efecto de la concentración creciente de alginato.

Normalmente se logran resultados óptimos para espesar y suspender con soluciones de alginato a concentraciones bajas como 0.3 - 2%.



Pueden usarse concentraciones bajas de iones del calcio para aumentar la viscosidad de la solución de alginato. Se debe tener cuidado porque la gelación puede ocurrir si se agrega demasiado calcio, sobre todo a las concentraciones superiores de alginato. ((ISP, 2001, Pág. 3))

Formas orales semisólidas:

Las soluciones de alginato poseen excelente lubricidad y por consiguiente tienen una historia larga de uso como géles farmacéuticos.

Los semisólidos farmacéuticos más elegantes son hechos con el alginato de sodio solo, pero también puede combinarse con otros polisacáridos para modificar la textura.

Bajando más la concentración del alginato es posible obtener diferentes viscosidades, por la adición de cantidades pequeñas de iones del calcio. Si esta opción es escogida, debe agregarse lentamente una sal del calcio soluble, como el sulfato de calcio dihidratado a la formulación.

Las concentraciones típicas de alginato de sodio varían de 2 - 5%, e iones del calcio de 0.02 - 0.05%, para producir las formulaciones tópicas estables. ((ISP, 2001, Pág. 3, 4))

Características importantes del alginato para su uso en sistemas de liberación controlada.

- ☛ Se encuentra disponible y es relativamente barato.
- ☛ Son aceptados como aditivos en alimentos.
- ☛ No tóxico por vía oral y también tiene un efecto protector sobre las membranas mucosas del tracto gastrointestinal superior.
- ☛ Hemocompatible, así que no necesita una remoción quirúrgica luego que el fármaco ha sido liberado.



- ☛ Forma hidrogeles bajo condiciones suaves.
- ☛ Es soluble en agua, lo que elimina el uso de solventes nocivos durante su proceso y por ello su estabilidad, su efecto tóxico y problemas ambientales asociados a los solventes puede ser minimizado.
- ☛ Forman geles a temperatura ambiente, por lo tanto reduce las posibilidades de que se destruya la actividad de los fármacos sensibles a elevadas temperaturas. El ácido alginico es insoluble en agua pero se hincha en soluciones acuosas.
- ☛ Las soluciones de alginato forman películas después del secado.
- ☛ Se complejan con proteínas a bajos valores de pH, el complejo alginato/proteína puede ser usado en alimentos.
- ☛ Es biodegradable.
- ☛ Las sales de alginato (monovalentes) se hidratan fácilmente en agua fría o caliente, reaccionan con cationes multivalentes (especialmente el calcio) para formar térmicamente géles irreversibles. Son formadores de películas y además son estables en valores de pH de 4-10. *«Castañeda 2004, Pág. 39, 40»*

Biocompatibilidad⁷ del alginato

La biocompatibilidad e inmunogenicidad de los materiales que son utilizados en biotecnología médica, al igual que en la industria alimentaria y farmacéutica son factores importantes para su aplicación exitosa, tal es el caso en sistemas de liberación controlada de fármacos en la industria farmacéutica.

⁷ *La definición original de material biocompatible se modificó para incluir los materiales que presentan mínima interacción con el medio, ya que resulta prácticamente imposible encontrar un biomaterial absolutamente inerte. Esto es cierto siempre que la respuesta fisiológica al biomaterial se mantenga dentro de unos límites aceptables. Por tanto, la biocompatibilidad puede expresarse como la capacidad de un material para cumplir con una respuesta apropiada cuando actúa como huésped en un organismo vivo para una aplicación específica* *«Black, 1981, Pág. 3»*

La cantidad de ácido algínico y su pureza determinan su biocompatibilidad. En tanto al efecto del contenido de ácido gularónico en la biocompatibilidad de los alginatos esta aún en debate. *(Shilpa, 2003. Pág. 187)*

Lo anterior esta principalmente relacionado con el hecho de que los alginatos pueden contener pequeñas cantidades de pirógenos, polifenoles, proteínas y carbohidratos complejos; la presencia de polifenoles puede posiblemente ser dañino para las células, mientras que la presencia de pirógenos, proteínas y carbohidratos complejos puede inducir reacciones inmunológicas en el huésped. *(Shilpa, 2003. Pág. 187)*

Para evitar tales problemas es importante usar alginatos de alta calidad.

Para obtener resultados repetibles deben ser caracterizados con todos los parámetros críticos: impurezas, contenido (M/G), peso molecular etc. *(Cameroni, et. al., 1996, Pág. 196)*

En cuanto al aspecto regulatorio; el alginato de sodio se encuentra en la lista de materiales (GRAS) reconocidos generalmente como seguros por la FDA (Food and Drug Administration). Este permite el uso del alginato de sodio (no así, de otras sales como las de magnesio) como agente gelante o espesante. Sin embargo, este no indica la aprobación del uso del alginato en aplicaciones farmacéuticas o biomédicas. Para estas últimas aplicaciones y en TEMPS (Tissue Engineered Medical Products) su seguridad debe ser establecida acorde a la guía de regulación actual como la ISO 10993 Y ASTM F 748. Los proveedores de alginato pueden tener esta documentación. *(Castañeda, 2004, Pág. 43)*

Metolose® 15M (Hidroxipropilmetilcelulosa)

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se sintetizó por primera vez en los laboratorios de la compañía Dow Chemical en el año de 1930. Se tuvo un primer enfoque para su síntesis con el éter de celulosa, tal como el etilcelulosa y subsecuentemente en el metilcelulosa. La HPMC llegó al mercado en el año 1948 y posteriormente la patente de este material fue sustituida después como 2906 en la USP. Subsecuentemente apareció una familia entera de productos que varían en la sustitución de los grupos funcionales (R) y viscosidad característico a la molécula. La estructura química del HPMC se muestra en la figura 14. (Aulton, et. al., 1997, Pág. 227, 228))

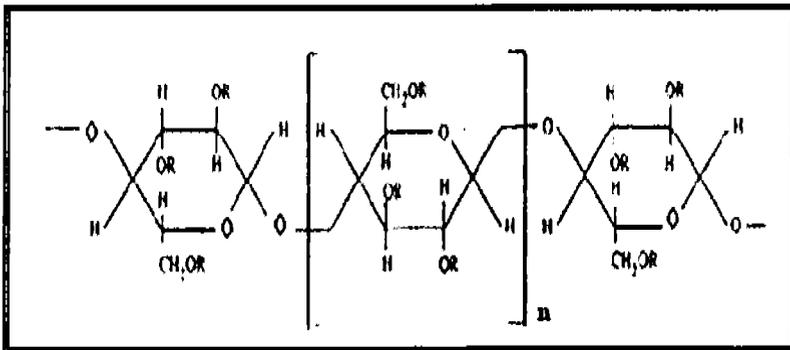


Figura 14. Estructura molecular del hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). R = -H, -CH₃ ó -CH₂CH(COH)-CH₃. (Aulton, et. al., 1997, Pág. 227, 228))

La HPMC es un éter del propilenglicol de metilcelulosa. El sustituyente R representa un grupo -CH₃, o un -CH₂CH(CH₃)OH, o un átomo de hidrógeno. Las propiedades fisicoquímicas de este polímero, de acuerdo con Aulton, et. al., son fuertemente afectadas por:

- el contenido de los grupos metoxi,
- el contenido de grupos sustituyentes "R"; y
- el peso molecular.

La USP distingue cuatro diferentes tipos de HPMC, clasificados según su contenido relativo de grupos $-OCH_3$ y $-OCH_2 CH(CH_3)OH$: HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 y HPMC 2910

Los primeros dos números indican el porcentaje de los grupos metoxi, los últimos dos números el porcentaje de los grupos hidroxipropoxi, determinados después de secar a $105^\circ C$ por 2 h. Los límites exactos para el grado de sustitución que define los tipos de HPMC respectivos se muestran en la **tabla 7**. ((Sleppmann y Peppas, 2001, Pág. 140, 141))

Tabla 7. Las especificaciones de USP para los tipos diferentes de HPMC, clasificados según su grado de sustitución de los grupos metoxi e hidroxipropoxi. ((Sleppmann y Peppas, 2001, Pág. 141))

Tipo de sustitución	% de Grupos Metoxi		% de Grupos Hidroxipropoxi	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
1828	16.5	20.0	23.0	32.0
2208	19.0	24.0	4.0	12.0
2906	27.0	30.0	4.0	7.5
2910	28.0	30.0	7.0	12.0

Resumiendo, la USP describe un método para determinar la viscosidad aparente de una solución acuosa del polímero al 2% usando un viscosímetro apropiado.

Esta viscosidad aparente sirve como una medida de la longitud media de la cadena del polímero. El valor promedio debe situarse dentro del intervalo de viscosidad de 80 a 120 %, que aparece en la etiqueta para los tipos de HPMC de 100 mPa o menos, y dentro del rango de 75 a 140 % para HPMC de viscosidad superior. ((Sleppmann y Peppas, 2001, Pág. 140, 141))

Industrialmente la HPMC es producida disolviendo la celulosa de madera en solución de hidróxido de sodio y haciéndola reaccionar con cloruro de metilo y

óxido de propileno. Estos reactantes proporcionan la sustitución del metoxi y del hidroxipropoxi, respectivamente en el polímero de celuloso original.

El producto se lava completamente con agua caliente en la cual es insoluble, para quitar los contaminantes, como el cloruro de sodio y un compuesto químico con el que empieza la formación de los materiales de interés.

La graduación de una viscosidad baja del HPMC, es hecha por un proceso de depolimerización de los materiales de viscosidad superior.

La HPMC se ha usado durante muchos años como un aditivo en alimentos dónde frecuentemente sirve como un espesante o como un emulsificante para aceite y en sistemas en base acuosa. ((Aulton, et. al., 1997, Pág. 227, 228))

Tabla 8. Propiedades y usos del hidroxipropilmetilcelulosa (APhA, 1986, Pág. 252-255).

Nombre Químico	HIDROXIPOPIL METILCELULOSA
Sinónimos	Bencel MHPC; Celulosa, hidroxipropil metil éter; E464; HPMC; Metocel; metilcelulosa propilen glicol éter; metil hidroxipropilcelulosa; Metolose; Parmacoat
Peso Molecular	Aproximadamente 10, 000 – 1, 500,000
Descripción	Sin olor, sabor; fibras o polvo granulado, blanco.
Solubilidad y/o dispersabilidad en agua	Soluble en agua formando una solución viscosa coloidal; insoluble en alcohol, éter y cloroformo, pero es soluble en mezclas en etanol y cloruro de metilo. Parcialmente soluble en acetona, mezclas de cloruro de metileno y alcohol isopropílico y otros solventes orgánicos.
pH	5.5 – 8 al 1% w/w en solución acuosa
Gravedad Específica	Aproximadamente 1.26
Viscosidad de soluciones	La viscosidad típica evaluada a 2% (w/v) en soluciones acuosas y a 20° C, esta dada de acuerdo número nominal dado por el fabricante y su producto, las cuales varían de los 100 a 15, 000 mPa.

Continúa Tabla 8.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento	Muy estable en condiciones secas. Las soluciones son estables a pH 3-11. Las soluciones acuosas pueden ser afectadas por microorganismos. Almacenar en contenedor cerrado en un lugar fresco.
Aplicaciones y concentración	<ul style="list-style-type: none"> • Agente filmógeno en recubrimiento de tabletas. (2-20%). • Puede usarse como polímero en sistemas de liberación controlada en cantidades que van desde 10-80% en tabletas y capsulas. • A baja viscosidad es usado en recubrimiento de película de tipo acuoso y de alta viscosidad es usado en recubrimiento de película de tipo orgánico. • Aglutinante 2-5%. • Como agente espesante 0.45-1.0% en vehículo para colirios y en lágrimas artificiales. • Previene coalescencia y aglomeración.

6.9 Propiedades del Diclofenaco de sodio

El diclofenaco de sodio es un fármaco del grupo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los cuales inhiben a la enzima ciclooxigenasa, suprimiendo así la producción de prostaglandinas, moléculas que intervienen en el proceso de inflamación. Y posee potentes características antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. ((*Samani, et. al., 2003, Pág. 351*))

Se usa para el tratamiento de enfermedades degenerativas de las articulaciones como la artritis reumatoide, osteoartritis, y la espondilitis, entre otras.

El diclofenaco sódico se disuelve rápidamente en el fluido intestinal y alcanza concentraciones máximas en la sangre (C_{max}) dentro de 30 min y se metaboliza principalmente por hidroxilación hepática y por su subsecuente conjugación.

En humanos voluntarios sanos, el valor medio de la depuración plasmática del diclofenaco sódico es de 16 l/h y la vida media de la eliminación de la fase

terminal es de 1.2-1.8 h. La disminución de la dosis de diclofenaco sódico es usual en los tratamientos terapéuticos, ya que esto permite la disminución de la irritación gastrointestinal que es un problema común con todo los agentes antiinflamatorios no esteroideos; para ello se han desarrollado presentaciones de medicamento con recubrimientos entéricos eficaces.

Sin embargo, ha sido informado previamente que la comida tiene efecto de retraso en la absorción del fármaco y por tanto el fármaco no tiene el efecto terapéutico inmediato. ((Samani, et. al., 2003, Pág. 351))

El diclofenaco sódico es un ácido débil (pKa aproximadamente de 4) y su solubilidad depende del pH del medio. Es ligeramente soluble en agua y en buffer de fosfatos a pH 6.8 y prácticamente insoluble en ácido clorhídrico a pH 1.1. ((Bertocchia, et. al., 2004, Pág. 1))

Con base en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), puede ser clasificado como clase II de fármacos (baja solubilidad, alta permeabilidad).

El BCS es un marco de referencia científico para clasificar fármacos basadas en su solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal. Estos parámetros fisicoquímicos son los principales que influyen en la velocidad y magnitud de absorción de un fármaco a través de las membranas gastrointestinales y la influencia significante que tienen en su biodisponibilidad.

La clasificación II de fármacos se define como aquéllos con permeabilidad alta pero cuya solubilidad en los medios acuosos no es suficiente para ser disuelta la dosis entera en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto para estos fármacos, la velocidad de disolución limita el paso a la absorción.

Por consiguiente, la opción del uso del medio de disolución, juega un papel muy importante en las pruebas de disolución *in vitro* para la clase II de fármacos, ya que puede depender de una variedad amplia de factores como el pH, la fuerza

iónica, la capacidad amortiguadora, la presencia de surfactantes, agitación y volumen del medio. ((Bertocchia, et. al., 2004, Pág. 1, 2))

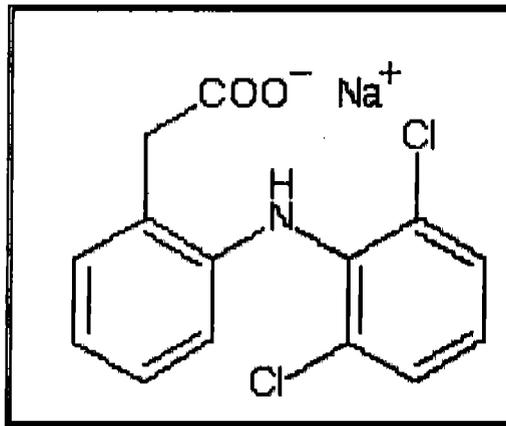


Figura 15. Estructura molecular de Diclofenaco Sódico. (The Merck Index CD Multimedia, Versión 12.1)

En resumen se mencionan las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas del Diclofenaco sódico en la tabla 9.

Tabla 9. Propiedades del Diclofenaco Sódico. (Clarke's, 1956. Pág. 533-534; The Index Merck, Multimedia V. 12.1)

PROPIEDADES	ESPECIFICACIONES
Descripción	Cristales blancos,
Solubilidad	Poco soluble en agua, insoluble en solventes orgánicos y en HCl a pH= 1.1
Intervalo de Fusión	156-158
Fórmula empírica	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
Peso molecular	318.1 g/mol
Nombre químico	Acido bencenoacético, 2-2[(diclorofenil) amino] bencenoacético, sal monosódica del ácido, acetato [o-(2, 6-dicloroanilino) fenil] sódico.

Continúa Tabla 9.

Espectro UV	Metanol= 283 nm, Buffer fosfatos (pH= 7.2)= 276, sol. ácida: 273 nm ($A_1^1= 309$ b), sol. alcalina: 275 nm ($A_1^1= 351$ b).
pKa	4.0
Toxicidad	DL ₅₀ en ratones y ratas (mg/Kg)= 390
t' ₂	1 - 2 horas
Depuración plasmática	4 ml/min/Kg
Unión a proteínas	> 99%
Volumen de distribución	0.12 l/Kg

6.10 Diseños Experimentales

La optimización de formulaciones farmacéuticas con respecto a uno o más atributos siempre han sido un asunto de importancia y atención para aquellos comprometidos en el área de investigación de formulaciones. La formulación de un producto es considerada a menudo un arte; los formuladores experimentan y hacen uso de su experiencia y creatividad que proporciona la "materia prima" para la creación de un nuevo producto.

Cuando existen efectos atribuidos por factores dentro de un proceso farmacéutico, o que la respuesta anómala es desconocida, se hace uso de estrategias experimentales que son utilizadas para estimar dichos efectos que pueden presentarse en el producto. *(Bon y Bolton, 2004, Pág. 506)*

Un experimento puede definirse como una prueba o serie de pruebas en las que se hacen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema para observar e identificar las razones de los cambios que pudieran observarse en la respuesta de salida. El objetivo en muchos casos sería

desarrollar un proceso robusto, es decir, un proceso que sea afectado en forma mínima por fuentes de variabilidad externas. *(Montgomery, 2002, Pág. 472)*

El diseño experimental es una herramienta de importancia fundamental en el mejoramiento del desempeño de un proceso de manufactura. También tiene múltiples aplicaciones en el desarrollo de procesos nuevos.

En general, los experimentos se usan para estudiar el desempeño de procesos y sistemas. El proceso o sistema puede representarse con el modelo ilustrado en la **figura 16**. *(Montgomery, 2002, Pág.2)*

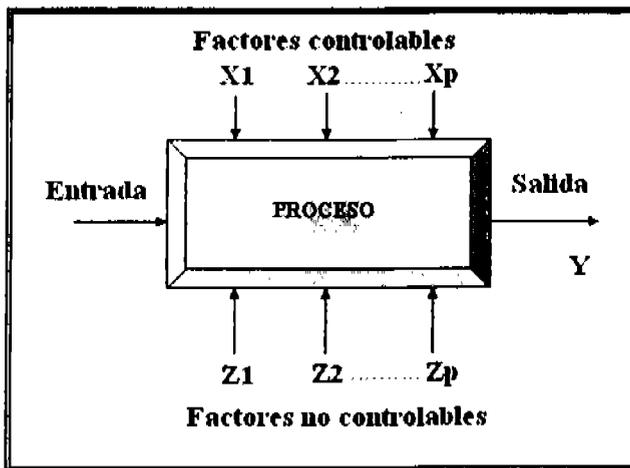


Figura 16. Modelos generales de un proceso o sistema. (Montgomery, 2002, Pág.2)

El proceso puede por lo general visualizarse como una combinación de máquinas, métodos, personas u otros recursos que transforman cierta entrada (un material) en una salida que tiene una o más respuestas observables. Algunas variables del proceso X_1, X_2, \dots, X_p son controlables, mientras que otras Z_1, Z_2, \dots, Z_p son no controlables.

Los objetivos del experimento, de acuerdo con Montgomery, comprenden lo siguiente:

- ↳ Determinar cuales son las X variables que tienen mayor influencia sobre la respuesta Y.
 - ↳ Determinar cual es el ajuste de las X que tienen mayor influencia para que Y esté siempre cerca del valor nominal deseado.
 - ↳ Determina cual es el ajuste de las X que tiene mayor influencia para que la variabilidad de Y sea reducida.
 - ↳ Determinar cual es el ajuste de las X que tienen mayor influencia para que los efectos de las variables no controlables Z_1, Z_2, \dots, Z_p sean mínimos.
- ((Montgomery, 2002, Pág.2, 3))*

La metodología de superficie de respuesta (MSR), es una colección de técnicas matemáticas y estadísticas útiles en el modelado y el análisis de problemas en los que una respuesta de interés recibe la influencia de diversas variables y donde el objetivo primordial es optimizar esta respuesta, esto es, se tienen dos variables X_1 y X_2 las cuales tiene una influencia en una respuesta Y:

$$Y = f(X_1, X_2) + \varepsilon$$

donde ε representa el ruido o error observado en la respuesta Y. Si la respuesta esperada se denota por $E(Y) = f(X_1, X_2)$, entonces la superficie de respuesta se representa por:

$$Y = f(X_1, X_2) \dots \text{la respuesta Y en función de } (X_1, X_2)$$

En la mayoría de los problemas de MSR, la forma de la relación entre la respuesta y las variables independientes es desconocida. Es por eso que el primer paso de la MSR es encontrar una aproximación adecuada de la verdadera relación funcional entre Y y el conjunto de variables independientes.

((Montgomery, 2002, Pág.427, 428))

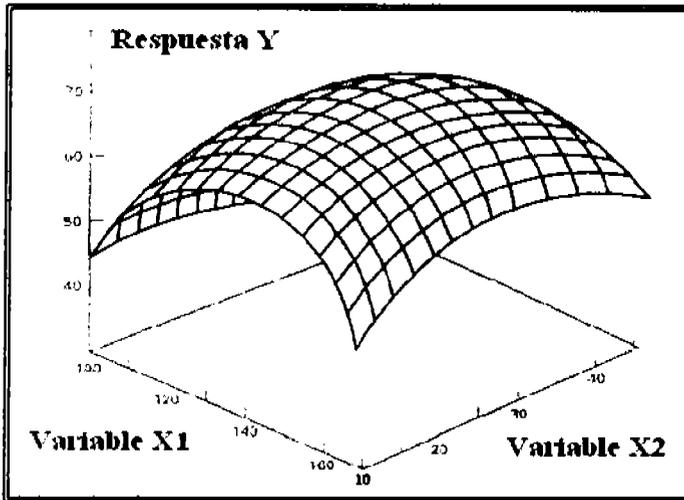


Figura 17. Superficie de respuesta tridimensional donde se indica la respuesta Y en función de las variables (X_1 , X_2). (Montgomery, 2002, Pág.427, 428))

La superficie de respuesta debe ser evaluada para encontrar los valores de las variables independientes, X_1 y X_2 , las cuales proveen el nivel más deseable de la respuesta, Y . Cualquier número de variables independientes pueden ser consideradas; sin embargo, representarlas gráficamente se vuelve imposible, y el aspecto matemático será más complicado. (Schwartz y O'Connor, 1996. Pág. 727))

6.10.1 Diseños experimentales de mezclas

En la industria existen productos elaborados mezclando dos o más ingredientes, en los cuales las características de calidad dependen de las proporciones de los componentes en su formulación. Es importante identificar la mezcla óptima, y una región alrededor de ésta que maximice la calidad de los productos.

Lo anterior, aunado a la necesidad de disponer no sólo de una combinación óptima de proporciones de los componentes involucrados en la mezcla, sino de

un conjunto de combinaciones que den la misma calidad deseada; lo cual genera la necesidad de encontrar un procedimiento estadístico que defina una región de confianza que proporcione esta calidad. ((López, et. al., 2002, Pág. 579, 580))

En un experimento con mezclas, los factores son los componentes o ingredientes de la mezcla y, por consiguiente, sus niveles no son independientes.

Por razón de la mezcla de polímeros usados para la elaboración de esta tesis, se tiene que:

$$0 \leq X_i \leq 1 \quad i = 1, 2, \dots, p$$

Donde:

$$X_1(\text{Protanal}^{\text{®}} \text{ LF 120M}) + X_2(\text{Metolose}^{\text{®}} \text{ 15M}) + \dots + X_p = 0.3 \text{ (es decir, 30\% [Protanal}^{\text{®}} \text{ LF 120M, Metolose}^{\text{®}} \text{ 15M])}$$

Los diseños simplex lattice fueron propuestos inicialmente por Scheffé (1958).

Los puntos de un diseño simplex lattice están distribuidos uniformemente sobre toda la región simplex. Un simplex lattice para q componentes está asociado a un modelo polinomial de grado m , éste se denota como un diseño simplex lattice $\{q, m\}$. ((López, et. al., 2002, Pág. 579))

Las proporciones para cada uno de los q componentes son los $(m+1)$ valores igualmente espaciados de 0 a 1 definidos como:

$$x_i = 0, \frac{1}{m}, \frac{2}{m}, \dots, 1 \quad ; \quad i = 1, 2, \dots, q, \quad \text{ecuación 11}$$

Todas las posibles combinaciones de las proporciones que sumen la unidad, definen las mezclas o los puntos utilizados en el diseño. El número de puntos de un diseño simplex lattice $\{q, m\}$ es:

$$\frac{(q + m - 1)!}{m! (q - 1)!} \quad \text{ecuación 12}$$



La figura 18 muestra el diseño simplex lattice en una mezcla binaria con los “q” componentes utilizados más una respuesta en estudio (Y). (López, et. al., 2002, Pág. 579, 582))

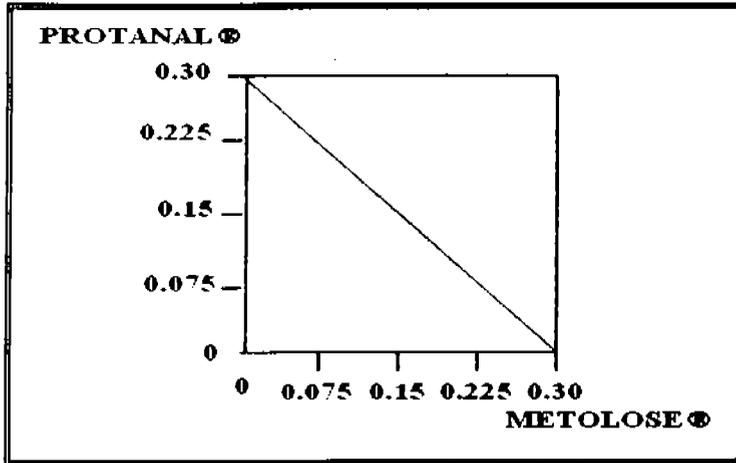


Fig. 18. Diseño simplex lattice en una mezcla binaria ($q = \text{[PROTANAL}^{\circledR} - \text{METOLOSE}^{\circledR}]$, $m = 1$). (Montgomery, 2002. Pp: 474))

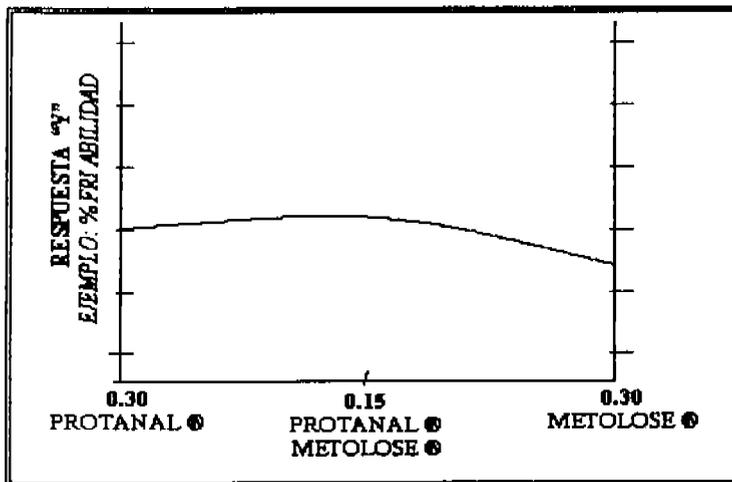


Figura 19. Sistema de una mezcla de dos componentes usado para ilustrar el modelo simplex lattice y alcanzar la optimización de acuerdo a la respuesta. (Bolton y Bon, 2004, Pág. 524))

En la **figura 19** se muestra un sistema que puede ser visualizado como un sistema elemental simplex. La restricción es que las proporciones de A y B deben estar al 30% del contenido máximo en la fórmula. Este experimento consiste de respuestas observables (por ejemplo; % friabilidad en los tres puntos, 30% A, 30% B y una mezcla 15-15% de A y B, un diseño simplex elemental.

En la aproximación al modelo simplex lattice se obtiene una ecuación de la siguiente forma:

$$Y = q_1 (A) + q_2 (B) + q_{12} (A)(B) \quad \text{ecuación 13}$$

Donde Y es la respuesta (% friabilidad), (A) y (B) son las proporciones de A y B respectivamente. Los coeficientes q_1 , q_2 y q_{12} , son calculados a partir de las observaciones experimentales.

La respuesta Y, se puede predecir por todas las combinaciones que se pueden formar entre A y B, donde $(A) + (B) = 0.3$ (30%). ((*Bolton y Bon, 2004, Pág. 524, 525*))

$$Y = q_1 (\text{PROTANAL}^\circledR \text{ LF 120M}) + q_2 (\text{METOLOSE}^\circledR \text{ 15M}) + q_{12} (\text{PROTANAL}^\circledR \text{ 120 M})(\text{METOLOSE}^\circledR \text{ 15M})$$

6.10.2 Modelos para diseños con mezclas

Al igual que en el análisis de superficies de respuesta, el objetivo en el problema de mezclas es encontrar un modelo que permita pronosticar el valor de la variable dependiente en función de sus componentes; esto se puede realizar ajustando los modelos de experimentos con mezclas. ((*Bolton y Bon, 2004, Pág. 579, 580*))

Los modelos de mezclas difieren de los polinomios usuales empleados los diseños de superficie de respuesta debido a la restricción $\sum X_i = 1$. Las formas

estándares de los modelos de mezclas, de acuerdo a Montgomery, de uso difundido son:

☛ *Modelo lineal*

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i \quad \text{ecuación 14}$$

☛ *Modelo Cuadrática*

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i < j}^k \beta_{ij} X_i X_j + \epsilon \quad \text{ecuación 15}$$

☛ *Modelo Cúbico Especial*

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i < j}^k \beta_{ij} X_i X_j + \sum_{i < j < k}^k \beta_{ijk} X_i X_j X_k + \epsilon \quad \text{ecuación 16}$$

☛ *Modelo Cúbico Completo*

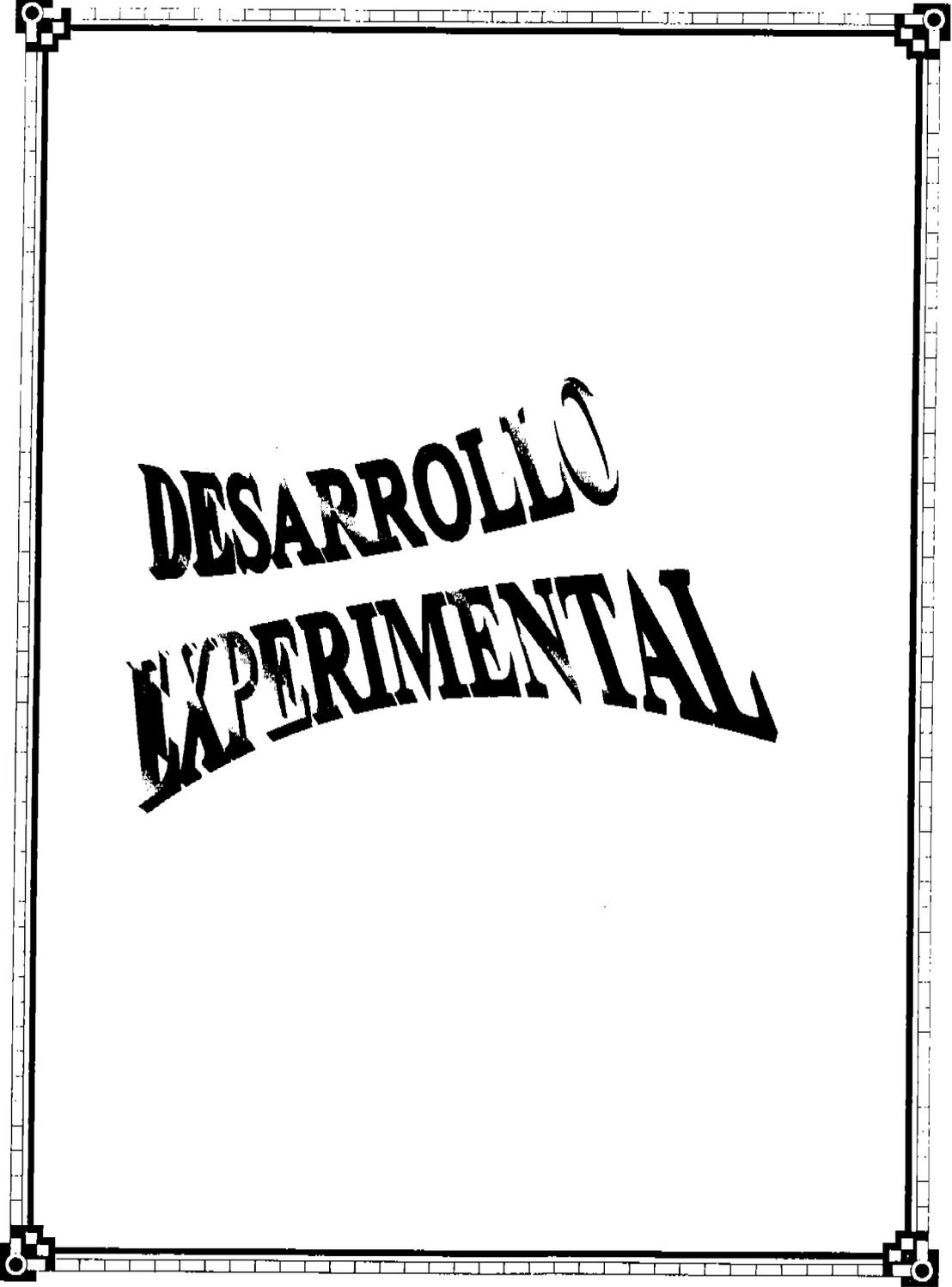
$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i < j}^k \beta_{ij} X_i X_j + \sum_{i < j < k}^k \delta_{ijk} X_i X_j X_k + \sum_{i < j < k}^k \beta_{ijk} X_i X_j X_k + \epsilon$$

ecuación 17

Los términos de estos modelos tienen interpretaciones relativamente simples. En las ecuaciones 2 a 5, el parámetro β_i representa la respuesta esperada para la mezcla pura $X_i=1$ y $X_j=0$ cuando $j \neq i$. A la porción $\sum_{i=1}^k \beta_i X_i$ se le llama porción de la mezcla lineal. Cuando hay curvatura derivada de una mezcla no lineal entre pares de componentes, los parámetros β_{ij} representan una mezcla sinérgica o bien antagonica. (*Montgomery, 2002. Pág. 476*)

Una vez establecido el diseño experimental de mezcla con el modelo adecuado (lineal, cuadrático, cúbico y cúbico especial), se está optimizando y minimizando el tiempo en el trabajo experimental a desarrollar, para así obtener las mejores respuestas esperadas, minimizando errores sobre el trabajo experimental. (*Montgomery, 2002. Pág. 477*)

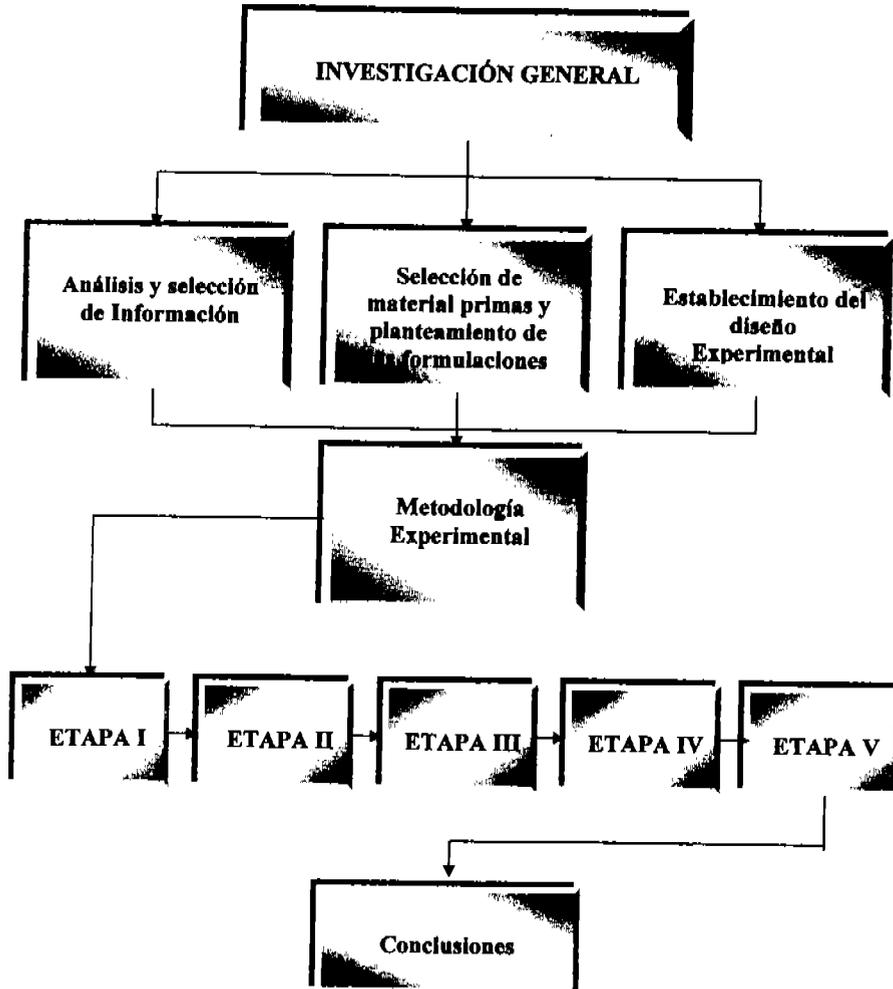




**DESARROLLO
EXPERIMENTAL**

7 DESARROLLO EXPERIMENTAL

7.1 Diagrama de Flujo



7.2 Cronograma de la Metodología

Actividad	Mes						
	1	2	3	4	5	6	7
1. Análisis y selección de información.	■						
2. Selección de materias primas y planteamiento de las formulaciones.	■	■					
3. Establecimiento del diseño experimental.			■				
4. Etapa I. (Generación del Diseño Experimental y planteamiento de la formulación).			■	■			
5. Etapa II. (Elaboración de las mezclas físicas).				■	■		
6. Etapa III. (Compresión de las Mezclas y Evaluación de los Comprimidos).				■	■		
7. Etapa IV. (Realización de perfiles de disolución).					■	■	
8. Etapa V. (Análisis Estadístico de las Mezclas).						■	■
9. Conclusiones.							■

7.3 Materiales, Equipo e Instrumentos

Materiales:

- Alginato de sodio (Protanal® LF 120 M) 125 µm FMC Biopolymer. Drammed, Noruega.
Número de Lote= 512187
- Hidroxipropilmetilcelulosa (Metolose® 15M) Grado 90SH, Shin-Etsu Japón.
Número de Lote= 207510
- Celulosa Microcristalina (Avicel® PH 102) FMC Corporation. Newark DE, USA.
Número de Lote= 2410
- Óxido de silicio coloidal (Aerosil™ 200) Novartis Farmacéutica
Número de Lote= NR.OR Cod. 50970
- Estearato de Magnesio tipo 90. Synthetic Products. Co.
Número de Lote= K31092463
- Diclofenaco Sódico BP. Sinbiotic.
Número de Lote= DFS/310150

Equipos e Instrumentos:

- Balanza Mettler Toledo modelo: AB-204-S.
Número de Inventario= UNAM 1908788
- Tableteadora monopunzónica hidráulica Carver Press modelo C.
Número de Inventario= S/N 41000-310
- Punzones y matrices de 8 mm de diámetro.
- Mezclador de recipiente de vidrio (capacidad 1 lt.) adaptado en un cabezal Erweka AR 400
Número de Inventario= UNAM 533164
- Fragilizador ELECSA modelo: Fe.30-A.
Número de Inventario= UNAM 1581178
- Durómetro Vander-Kamp modelo: VK200.
Número de Inventario= UNAM 1581172
- Vernier calibrador Mitutoyo digital modelo: CD-6 CS.
Número de Inventario= UNAM 1601501
- Microscopio Electrónico de barrido Modelo: JEOL. JSM-25 S II
Número de Inventario= UNAM 588909, No. de Serie:EP16313584

7.4 ETAPA I (Generación del Diseño Experimental y planteamiento de la formulación).

Se planteó el desarrollo y la evaluación de una formulación para compresión directa de acuerdo a su proporción y función dentro de la formulación, la cual incluyó los siguientes ingredientes listados en la **tabla 10**, siendo 100 g la cantidad por lote.

Tabla 10. Ingredientes de la Formulación.

INGREDIENTE:	FUNCIÓN:	% En formulación	mg En tableta
Diclofenaco Sódico	Fármaco	40	100
X1 y X2,	Polímeros	30	75
Avicel PH 102	Desintegrante	28.5	71.25
Estearato de Magnesio tipo 90	Lubricante	1.0	2.5
Aerosil™ 200	Deslizante	0.5	1.25
TOTAL DE LA TABLETA=		100	250

Posteriormente se generó un diseño experimental de mezclas usando el software estadístico Statgraphics Versión 5.1, utilizando como variable independiente el tipo de polímero:

- ☛ Protanal® LF 120M..... X1
- ☛ Metolose® 15M..... X2

La generación del diseño de mezclas se llevo a cabo de acuerdo al procedimiento presentado en el anexo I, dando como resultado una serie de 5 sistemas o mezclas con diversas proporciones de cada polímero considerando que la cantidad máxima contenido en la formula fue del 30%.

Los sistemas o formulaciones elaborados son las siguientes:

Tabla 11. Sistemas o formulaciones ordenados de forma descendente de acuerdo al contenido de Protanal® LF 120M

FORMULACIÓN (Dado por diseño de mezclas Stat Graphics V. 5.1 de modo aleatorio)	Orden de acuerdo al % de "Protanal" contenido en la formula	% De la cantidad total de "polímero" en la formula:	
		X1	X2
M-4	F-1	30	0
M-1	F-2	22.5	7.5
M-5	F-3	15	15
M-3	F-4	7.5	22.5
M-2	F-5	0	30

Los sistemas anteriores que fueron generados de acuerdo al diseño experimental Simplex Látice se expresan en la siguiente figura:

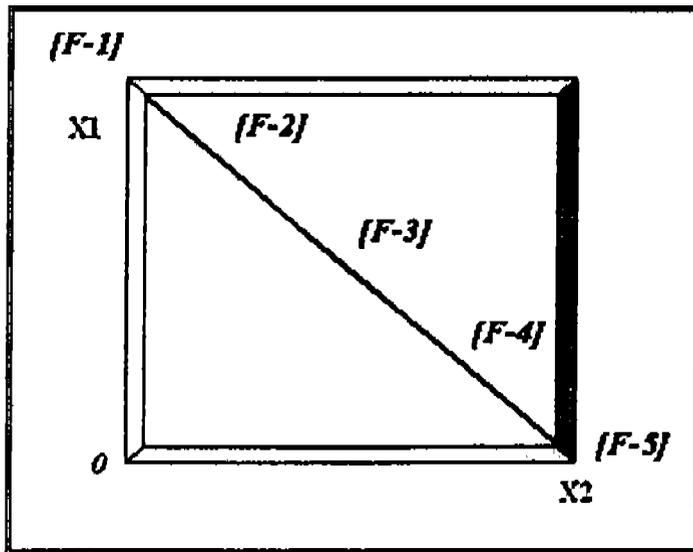


Figura 20. Representación esquemática de los sistemas de mezclas generados.

El tipo de análisis propuesto consiste en obtener una región de confianza para cualquier punto dentro de la región simplex del diseño de mezclas, encontrando los estimadores para el modelo mejor ajustado (lineal, cuadrático, cúbico, etc.), el cual permita pronosticar el valor de la variable dependiente (Y) en función de sus componentes (X_1 y X_2).

7.5 ETAPA II (Elaboración de las mezclas físicas)

Se llevó a cabo la preparación de las mezclas diseñadas; para ello, se inició con el pesado de los ingredientes en una balanza analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S, teniendo como cantidad total de lote para cada mezcla o formulación 100g con proporciones de cada polímero de acuerdo al diseño experimental generado y teniendo en cuenta que la cantidad máxima de "polímeros" es del 30%.

Se empleó como mezclador un recipiente de vidrio adaptado en un cabezal Erweka a una velocidad de 25-30rpm durante un tiempo de 5 minutos.

7.6 ETAPA III (Compresión de las Mezclas y Evaluación de los Comprimidos)

La compresión de las mezclas se llevó a cabo mediante el proceso de compresión directa utilizando una prensa hidráulica Carver Press modelo C. El llenado de la matriz se realizó de manera manual, y se utilizaron punzones de 8mm de diámetro, con un tiempo de compresión de 3 segundos, a una fuerza de compresión de 2.0 Ton (29911.1 Psi) y llevando un peso de aproximadamente 250 mg por tableta.

Se llevaron a cabo las siguientes determinaciones a los comprimidos a la 1ª. hora después de su compresión; de igual forma, después de 3 días y, a los 6 días:

↳ Uniformidad de Peso

Las determinaciones de uniformidad de peso se realizaron a 10 comprimidos, en una balanza analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S, se calculó la masa promedio (mg) (\bar{x}), así como su desviación estándar (σ) y el coeficiente de variación (cv) para cada una de las mezclas.

↳ Espesor.

Se midió el espesor de 10 comprimidos empleando un Vernier calibrador Mitutoyo digital modelo CD-6"CS, y se calculó el espesor promedio (mm), al igual que su desviación estándar (σ) y el coeficiente de variación (cv) para cada una de las mezclas.

↳ Resistencia a la Ruptura.

La resistencia a la ruptura fue determinada con 10 comprimidos empleando un Durómetro VanderKamp modelo VK200, se calculó la resistencia a la ruptura (kp)



promedio, al igual que su desviación estándar (σ) y el coeficiente de variación (cv) para cada una de las de cada una de las mezclas.

↳ Friabilidad.

Esta prueba se realizó con 10 comprimidos empleando un Fragilizador ELECSA mod. Fe.30-A, a las condiciones de operación de 25 rpm durante un tiempo de 4 minutos (de acuerdo a la USP 26), evaluando el peso total de las tabletas antes y después del tiempo de prueba. La pérdida de peso por el desgaste en las tabletas se expresa como % de Friabilidad.

7.7 ETAPA IV (Realización de perfiles de disolución)

Los perfiles de disolución fueron evaluados empleando el disolutor automatizado Vankel modelo VK7000, utilizando 900 ml de solución amortiguadora de Fosfatos a pH 6.8 (preparada según Farmacopea USP 26 2003) como medio de disolución, empleando el Aparato II (Paletas) manteniendo una temperatura de $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una velocidad de rotación de 50 rpm.

La toma de muestras se llevo acabo de forma automatizada en intervalos de 5 minutos durante la primera hora, después cada 15 minutos por 150 minutos y finalmente cada 20 minutos hasta que se libero el 100% de fármaco, completando un tiempo total de 790 minutos.

La lectura de absorbancia de las muestras en el espectro UV se realizó a una longitud de onda de 275 nm en un espectrofotómetro Cary Varian modelo 1E.

Posteriormente los datos de concentración se obtuvieron por interpolación en la curva de calibración correspondiente.

La Farmacopea USP 26 indica que debe ser liberado no menos del 75% (Q) disuelto de la cantidad etiquetada de diclofenaco sódico

7.8 ETAPA V (Análisis Estadístico de las Mezclas por medio del Paquete Estadístico Statgraphics Versión 5.1)

Para efectuar el análisis estadístico se empleó el Paquete de Software Estadístico Statgraphics Versión 5.1 donde se realizó lo siguiente:

- ☛ Prueba de Ajuste de Modelos Matemáticos.
- ☛ Gráficos de Superficie de Respuesta
- ☛ Análisis de Residuales.
- ☛ Prueba de varianza.
- ☛ Prueba de Ajuste de modelos cinéticos.

Para estudiar el mecanismo de liberación del fármaco a partir de las matrices desarrolladas, los modelos cinéticos fueron ajustados a los datos de los perfiles de disolución para cada uno de las mezclas o sistemas.

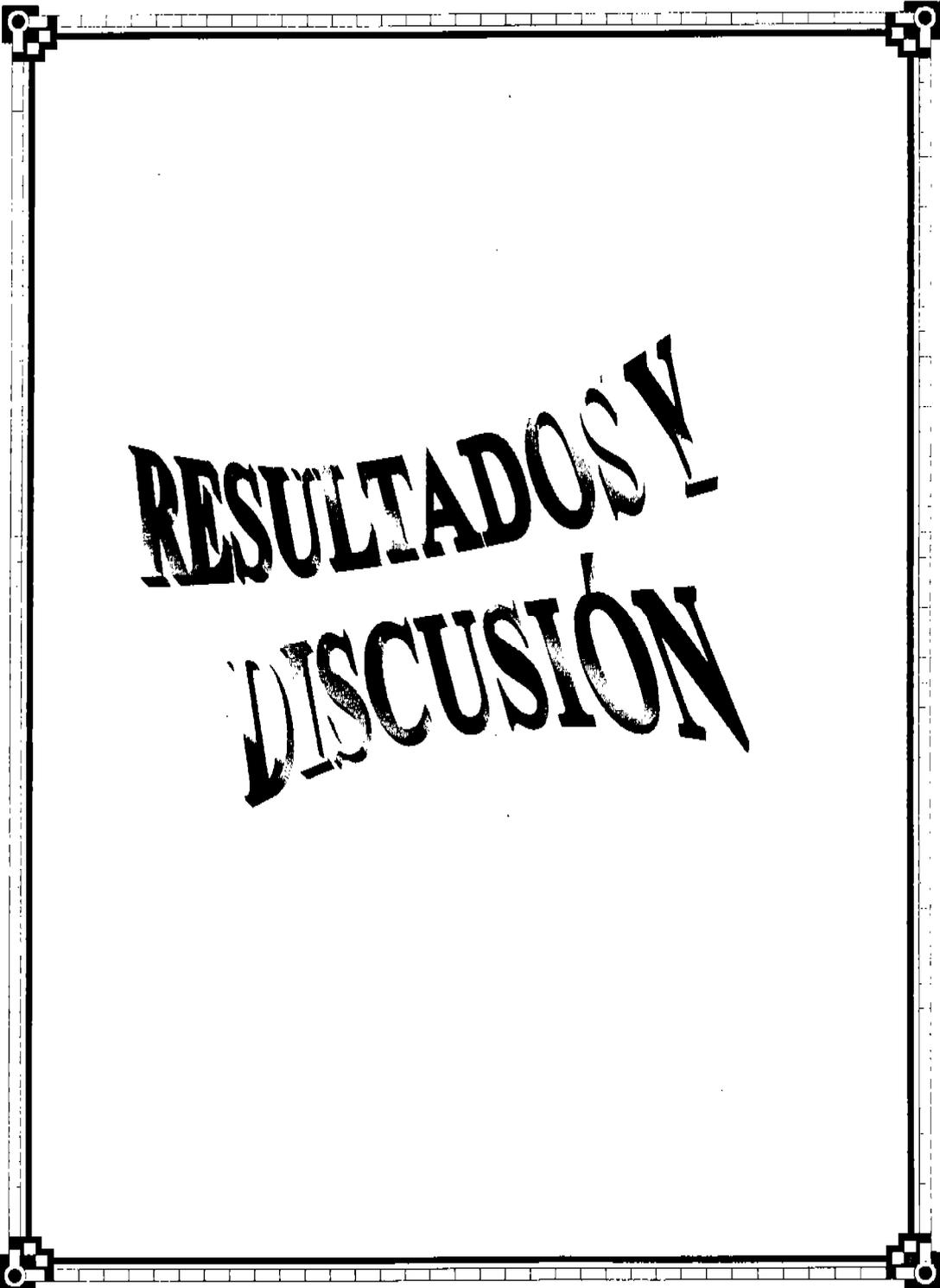
Los modelos cinéticos son los siguientes:

Tabla 12. Modelos cinéticos

MODELO	ECUACIÓN	APLICACIÓN
<i>Orden cero</i>	$Q = Q_0 - kt$	Velocidad de liberación constante; sistemas erosionables con área superficial constante y sistemas con membranas que controlan la difusión, con gradiente de concentración constante sobre la membrana.
<i>Higuchi</i>	$\% Q = kt^{0.5}$	Es un modelo de liberación controlada por difusión desde matrices homogéneas y matrices granulares.
<i>Ritger-Peppas (Ley de Potencia)</i>	$Q_t / Q_0 = kt^n$	Sistemas poliméricos con <i>swelling</i> (con hinchamiento); n depende de la geometría del sistema y su valor es indicativo del mecanismo de liberación.

Donde Q es la cantidad de fármaco liberado, Q_0 cantidad inicial del fármaco, t es el tiempo, k la constante de liberación del fármaco, y n es el valor exponencial dependiente de la geometría del sistema y el cual indica el tipo de mecanismo llevado a cabo en el sistema.





RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8. 212. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Fotografías de tabletas expuesta al medio de disolución

% De polímeros de la cantidad total en formulación	Tiempo de contacto con el medio de disolución (Buffer Fosfatos pH= 6.8) (minutos)				
	0	15	30	60	180
F-1 30 % Protanal 0 % HPMC					
F-3 15 % Protanal 15 % HPMC					
F-5 0 % Protanal 30 % HPMC					

Figura 21. Fotografías de tabletas expuestas al medio de disolución.

En la figura 21 se muestra la fotografía de las tabletas de los sistemas F-1, F-3 y F-5 expuestas al medio de disolución (Buffer de fosfatos a pH= 6.8), comprobándose el grado de hinchamiento y erosión con respecto al tiempo expuesto de hidratación para cada uno de los sistemas.

Debido a que el Protanal® es soluble a ese valor de pH, las matrices que contienen mayor cantidad de este polímero, presentan una relajación, hinchamiento y con la subsiguiente erosión de las tabletas, lo cual se hace más evidente a tiempos más cortos. Sin embargo, en aquellas matrices que contienen mayor cantidad de

Metolose®, la velocidad de hinchamiento y estado de relajación del polímero son menos evidentes con respecto al tiempo de hidratación.

Cabe señalar que la variación del color de las tabletas, es debido a la fuente de luz utilizada.

8.2 Caracterización por Microscopía Electrónica de Barrido.

La microscopía electrónica de barrido es una herramienta útil dentro de las técnicas para la caracterización de sólidos farmacéuticos para conocer su tamaño, morfología y de igual forma, para identificar el aspecto y características de la superficie y parte interna de tabletas al realizar un corte trasversal en ellas.

En la figura 22 se muestra la matriz compacta no porosa en su superficie cuya formulación contenían el 30% de Protanal® y 0% de Metolose®; observándose su superficie irregular con puntos de unión y zonas de espacios interparticulares.

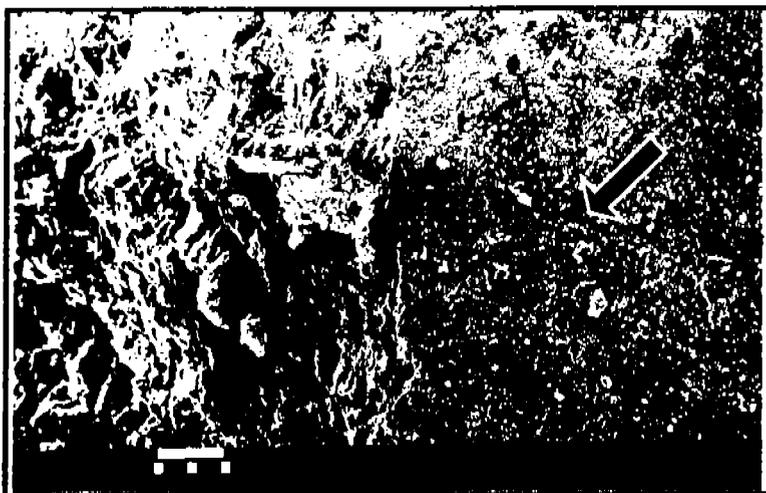


Figura 22. Micrografía realizada a la superficie intacta de la tableta compuesta de 30% de Protanal® en la fórmula, con un aumento de 100x. La longitud de la barra corresponde a 100µm.

En las figuras 23, 24 y 25 se muestran las matrices porosas en su superficie cuya formulación contenían el 30, 15 y 0 % de Protanal® respectivamente; después de 180 minutos de ser sometidas al contacto con el medio de disolución, observándose una superficie irregular que evidencia una erosión la cual es producto de la formación de poros; debido la relajación del polímero, la disolución del fármaco y el hinchamiento del sistema matricial.



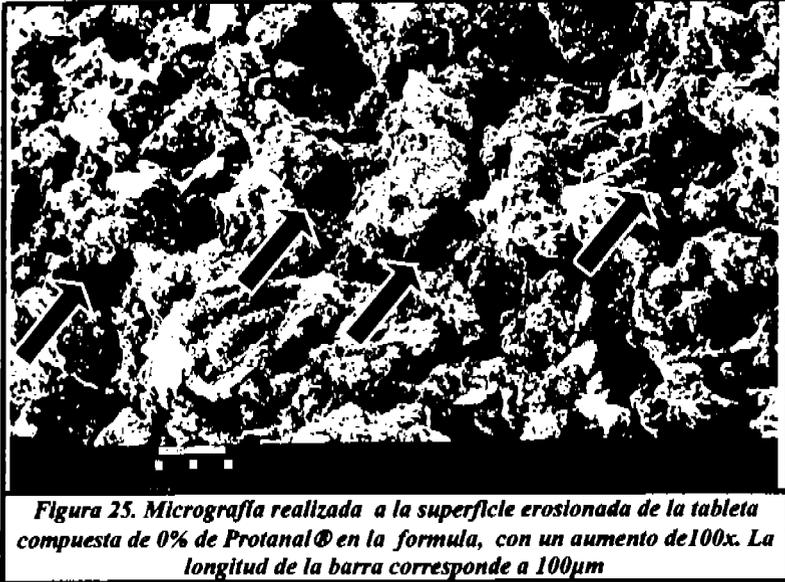
En la figura 23 se observan una superficie irregular con mayor cantidad de poros de gran tamaño, lo que evidencia una mayor erosión en la superficie del sistema matricial que contiene una concentración de Protanal® mayor a los demás sistemas matriciales.



En la **figura 24** se muestra la matriz cuyo contenido polimérico es en proporción de 15-15 % Protanal® y Metolose® respectivamente, demostrándose que la cantidad de poros de gran tamaño como los encontrados en la figura 23 no se encuentran en mayor proporción por efecto de la disminución de la concentración de Protanal®.

En la **figura 25** se muestra la matriz que contiene 0% de Protanal® y el 30% de Metolose® en su composición, observándose de igual forma una superficie irregular con un mayor número de poros de menor tamaño con respecto a los encontrados en la figura 23.

Esto puede ser debido a que el Hidroxipropilmetilcelulosa (Metolose®) presenta una velocidad de hinchamiento y estado de relajación lenta con respecto al tiempo de hidratación de la matriz, como puede observarse comparativamente en la figura 21.



En comparación con los diferentes sistemas matriciales se puede observar que conforme se aumenta la concentración de Protanal® en el sistema, se evidencia una mayor erosión, lo cual es debido a la relajación que presenta el polímero; lo cual genera en mayor proporción poros de gran tamaño en la superficie de las tabletas hidratadas. Y con forme se va disminuyendo la proporción de Protanal® en los sistemas matriciales, se presenta una erosión menos apreciada por el número y tamaño de poros presentados en la superficie.

Estos resultados son congruentes con los perfiles de disolución obtenidos para cada uno de los sistemas matriciales, dado que al ser mayor la erosión, la relajación y el tamaño de poro, la velocidad de liberación del fármaco tiende a incrementarse.

8.3 Prueba de ajuste de modelos y gráficos de superficie de respuesta estimada

Los resultados obtenidos de las propiedades físicas de las tabletas para cada formulación se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Promedios generales de las propiedades físicas de las tabletas de Diclofenaco Sódico.

% De polímeros en la formula	DÍA	PROPIEDAD:			
		MASA (mg)	ESPESOR (mm)	RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp)	FRIABILIDAD (%)
F-1 30%Protanal 0% HPMC	0	0.253	3.092	18.25	0.790
	3	0.255	3.490	15.49	0.823
	6	0.254	3.508	14.67	0.825
F-2 22.5%Protanal 7.5% HPMC	0	0.258	3.603	18.73	0.541
	3	0.258	3.572	18.52	0.529
	6	0.258	3.587	19.23	0.452
F-3 15%Protanal 15% HPMC	0	0.259	3.605	22.46	0.154
	3	0.257	3.620	21.2	0.454
	6	0.258	3.592	20.74	0.383
F-4 7.5%Protanal 22.5% HPMC	0	0.258	3.627	23.27	0.386
	3	0.257	3.728	21.67	0.388
	6	0.260	3.666	21.73	0.369
F-1 0%Protanal 30% HPMC	0	0.257	3.799	21.83	0.504
	3	0.256	3.810	22.08	0.467
	6	0.255	3.792	22.87	0.390

Con el análisis de los datos para cada una de las propiedades se obtuvieron los modelos lineales, al igual que los gráficos de superficie de respuesta.

Donde:

X_1 = % de Protanal®

X_2 = % de Metolose®

Y = la variable de respuesta para cada una de las propiedades estudiadas.

☛ UNIFORMIDAD DE PESO:

Las tabletas al ser obtenidas de forma manual, es decir, el peso de sólidos por tableta en una balanza analítica, el llenado de matrices y la compresión mecánica manual, es de esperarse que los comprimidos tengan un peso razonablemente uniforme.

El peso de la tableta es la cantidad de excipientes que la conforman (cbp) y el contenido de o de los fármacos rotulados en su formulación, es por ello que se debe de asegurar que contengan la dosis establecida de fármaco en cada uno de los comprimidos.

Normalmente el coeficiente de variación no debe ser mayor del 5%.

Como se puede observar en el anexo II, los coeficientes de variación son menores al 5% para esta respuesta y, de acuerdo a los resultados obtenidos en el anexo III en el cual se muestra la prueba de varianza de una vía; se encontró que no existe estadísticamente diferencia significativa entre los valores de masa y los días de determinación para esta prueba con un nivel de confianza de 95%.

☛ ESPESOR:

El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de la formulación, en la presión aplicada sobre las tabletas, por efecto de la relajación normal de un polímero contenido en su formulación, la distancia de los punzones con respecto a la matriz, así como el tiempo de compresión.

La importancia del control del espesor es el de producir tabletas de aspecto idéntico, el cual se refleja cuando se llega a la etapa de acondicionamiento de las mismas.

Como puede observarse en la tabla 13 y en el anexo II, los datos de espesor de las formulaciones, se observa un aumento de esta propiedad en el sistema que contiene el 30% de Protanal® después de 3 y 6 días; no siendo así para los otros sistemas en

los cuales no es tan notorio, sin embargo se realizó la prueba de varianza de una vía que se muestra en el anexo III y se encontró que no existe estadísticamente diferencia significativa entre los valores de espesor y los días de determinación para esta prueba a un nivel de confianza de 95%.

Al realizar el análisis de los datos obtenidos en el mismo día para las propiedades en el paquete estadístico de Statgraphics V 5.1, se obtuvo el modelo matemático, al igual que el gráfico de superficie de respuesta para cada propiedad.

Donde se tiene que, para el espesor:

X_1 = % de Protanal®.

X_2 = % de Metolose®.

Y_1 = Espesor (mm)

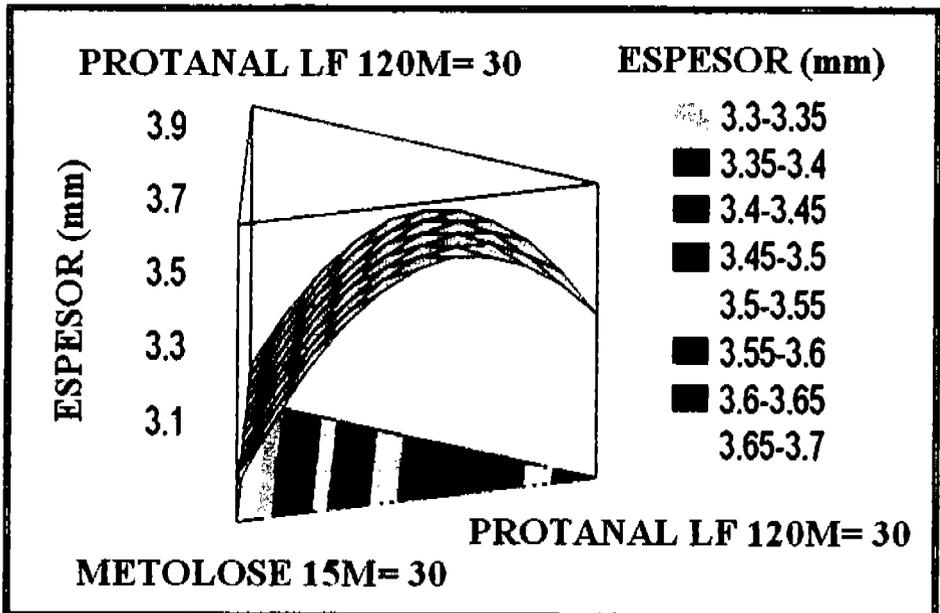


Figura 26. Gráfico de superficie de respuesta estimada para espesor.

Tabla 14. Modelo ajustado para Espesor

Respuesta:	Tipo de modelo ajustado:	Modelo:	r^2 (%)	r^2 Ajustada (%)	Error estándar
$Y_1 = \text{Espesor}$	Cuadrático	$Y_1 = 3.53914$ $X_1 + 3.19754$ $X_2 + 1.41486$ $X_1 X_2$	64.3606	28.7212	0.224729

En la **Figura 26** se observa la zona del área donde se encuentra el valor máximo de espesor; es la región en donde las formulaciones contienen mayor cantidad de Protanal® y menos cantidad de Metolose®, en la proporción de aproximadamente de 18.621% y 11.379% respectivamente de ambos polímeros.

Los datos de espesor obtenidos se ajustan a un modelo cuadrático tal como se puede observar en la tabla 14 y en el anexo IV en el recuadro de modelo completo estimado para esta respuesta, en donde el valor menor de P estimada (0.2788) es para el modelo cuadrático, asumiendo que los datos se analizan al 95% de nivel de confianza.

Tabla 15. Proporciones de los polímeros para obtener diferentes espesores.

PROTANAL®	METOLOSE®	ESPEJOR (mm)
0.042	29.958	3.2
3.8574	29.142	3.4
9.0948	20.904	3.6
18.621	11.3787	3.8

En la tabla 15 se observan las proporciones de cada polímero para obtener diferentes espesores a la fuerza de compresión de 2 Toneladas. Las tabletas deben cumplir con un valor menor o igual al valor que se designe para producir tabletas de aspecto idéntico que se refleje en su acondicionamiento.

☛ RESISTENCIA A LA RUPTURA:

La resistencia de la tableta a la laminación o ruptura en ciertas condiciones como: almacenamiento, transporte, manipulación de los procesos de acondicionamiento antes de su uso y, el soporte a las operaciones de cobertura, depende de este parámetro.

De la resistencia a la ruptura depende también que la tableta se desintegre en un lapso establecido o que no satisfaga la especificación de disolución.

Como puede observarse en la tabla 13, se observa una disminución de esta propiedad en el sistema que contiene el 30% de Protanal® después de 3 y 6 días, debido a una relajación normal del polímero; no siendo así para los otros sistemas en los cuales, de acuerdo al anexo III al realizar la prueba de varianza de una vía para esta respuesta, se observó que no existe estadísticamente diferencia significativa entre los valores de la resistencia a la ruptura y los días de determinación para esta propiedad a un nivel de confianza de 95%.

Para la resistencia a la ruptura se tiene que:

$X_1 =$ % de Protanal®.

$X_2 =$ % de Metolose®.

$Y_2 =$ Resistencia a la ruptura (Kp)

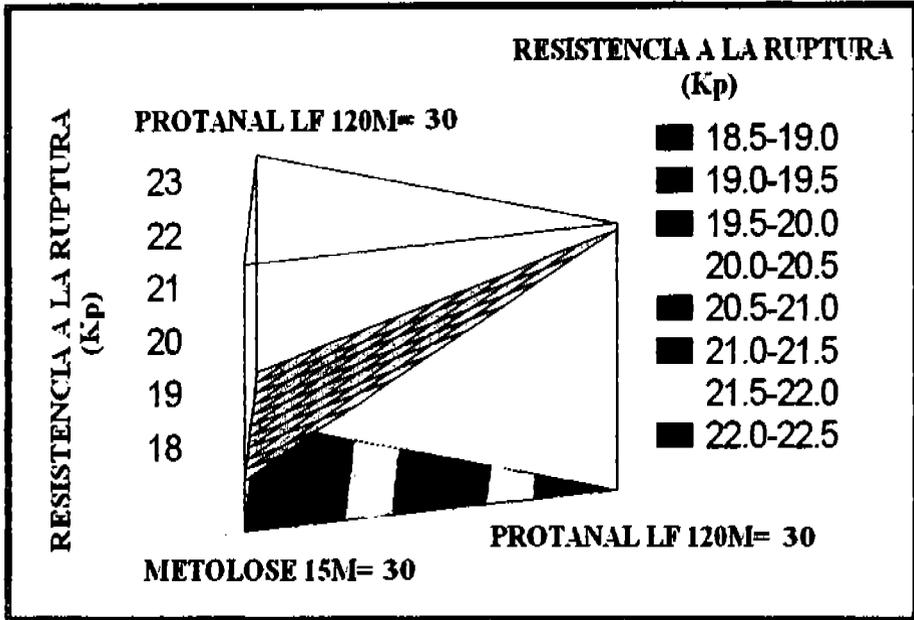


Figura 27. Gráfico de superficie de respuesta estimado para la resistencia a la ruptura.

Tabla 16. Modelo ajustado para la resistencia a la ruptura.

Respuesta:	Tipo de modelo ajustado:	Modelo:	r^2 (%)	r^2 Ajustada (%)	Error estándar
Y_2	Lineal	$Y_2 = 22.88 X_1 + 18.936 X_2$	47.0877	29.4503	1.90827

En la Figura 27 se observa que el valor máximo de resistencia a la ruptura se encuentra en la zona en que las formulaciones contienen mayor cantidad de Protanal® y, el valor mínimo de esta respuesta lo presentan las formulaciones que contienen Metolose®. Los datos de resistencia a la ruptura obtenidos se ajustan a un modelo lineal tal como se puede observar en la tabla 16 y en el anexo IV en el

recuadro de modelo completo estimado para esta respuesta, en donde el valor menor de P estimado es para el modelo lineal cuyo valor es del 0.2008.

Tabla 17. Proporciones de los polímeros para obtener diferentes resistencias a la ruptura.

PROTANAL® (%)	METOLOSE® (%)	RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp)
0	30	18
8.093	21.901	20
15.699	14.300	21
23.306	6.693	22

En la tabla 17 se observan las proporciones de cada polímero para obtener diferentes resistencias a la ruptura, a la fuerza de compresión de 2 toneladas.

En el cual se hace evidente que conforme aumenta la proporción de Protanal® en la formulación, la resistencia a la ruptura en las tabletas se incrementa.

Esto puede ser explicado por la relación que existe entre la celulosa microcristalina (Avicel® PH 102) la cual, es la base en la formulación que proporciona propiedades de compactabilidad y, las fracciones de los polímeros utilizados en cada formulación; lo cual puede afectar las propiedades de compresibilidad.

Dicha relación puede explicar la resistencia a la ruptura de las tabletas, por el tamaño de partícula que posee cada uno de ellos y, el efecto en el número y fuerza de unión de los enlaces interparticulares.

Un tamaño de partícula reducido puede aumentar la unión potencial en la sección transversal de las partículas y como consecuencia, aumentará el número y fuerza de atracciones interparticulares, dando una estructura más cohesiva al ser comprimida y por lo tanto una tableta con una resistencia a la ruptura mayor. ((Alderborn, 1996, Págs.279))

FRIABILIDAD:

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta en la cual se evalúa la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el empaque, manipulación y transporte.

Generalmente se expresa en porcentaje e indica la resistencia de los comprimidos a la fricción. La friabilidad es una evaluación de las tabletas, para conocer que tanto se fracturan o se dañan durante su manipulación.

Una pérdida menor al 0.8% se considera satisfactoria. En el caso de nuevas formulaciones se admite una pérdida inicial del 0.8%, hasta tener los datos de empaque suficiente para extender al 1%. *(USP, 2004, Pág. 2621)*

Para la friabilidad se tiene que:

X_1 = % de Protanal®.

X_2 = % de Metolose®.

Y_3 = Friabilidad de las tabletas.

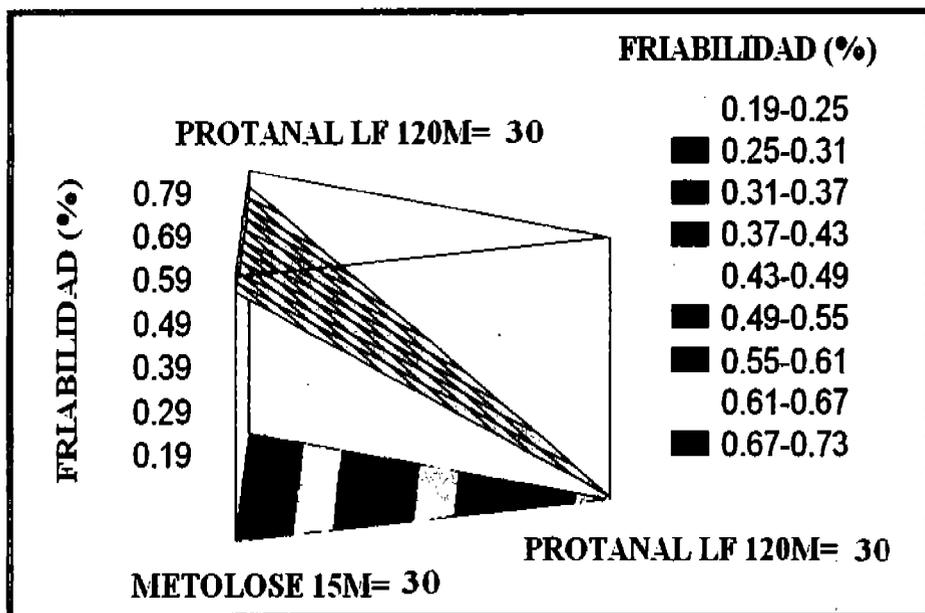


Figura 28. Gráfico de superficie de respuesta estimado para friabilidad.

Tabla 18. Modelo ajustado para % de Friabilidad

Respuesta:	Tipo de modelo ajustado:	Modelo:	r ² (%)	r ² Ajustada (%)	Error estándar
Y ₃ = Friabilidad	Lineal	Y ₃ = 0.197396 X ₁ + 0.753559 X ₂	89.7332	86.311	0.0858661

En la Figura 28 se observa que el valor máximo de friabilidad se encuentra en las formulaciones que contienen mayor cantidad de Metolose® y, el valor mínimo de friabilidad lo presentan las formulaciones que contienen mayor cantidad Protanal®.

Los datos de friabilidad obtenidos se ajustan a un modelo lineal tal como se puede observar en la tabla 18 y en el anexo II en el recuadro de los modelos estimados para esta respuesta, en donde el valor menor de P estimado es para el modelo lineal.

Tabla 19. Proporciones de los polímeros para obtener diferentes % de Friabilidad.

PROTANAL® (%)	METOLOSE® (%)	FRIABILIDAD (%)
29.859	0.1404	0.2
20.571	10.928	0.4
8.283	21.716	0.6
0	30	≥ 0.8

En la tabla 19 se observan las proporciones de cada polímero para obtener diferentes friabilidades con una fuerza de compresión de 2 Toneladas.

En la cual se puede observar que conforme se aumenta la proporción de Protanal® en la formulación, la friabilidad de las tabletas disminuye, esto es evidente con respecto a los resultados de resistencia a la ruptura de las tabletas, en el cual se

tiene que, al tener comprimidos más cohesivos se evita su desgaste en la superficie de las tabletas.

Las tabletas deben cumplir con un valor menor o igual a este porcentaje para que se consideren como aptas para soportar un tratamiento de acondicionamiento. Sin embargo, cabe mencionar, que es un conjunto de mezclas las que cumplen con este requerimiento y no solo una de ellas.

8.4 Perfiles de disolución y ajuste a modelos cinéticos

Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del fármaco que se encuentra en solución, después de un tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.

Un perfil de disolución está definido como la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto en el medio con respecto al tiempo, en condiciones de experimentación controladas, a partir de una determinada forma farmacéutica.

En la **figura 29** se muestran los diferentes perfiles de disolución de las distintas formulaciones realizadas.

Las fases iniciales de la prueba implican una hidratación y relajación de las tabletas para que el medio de disolución penetre y posteriormente se logre la liberación del fármaco.

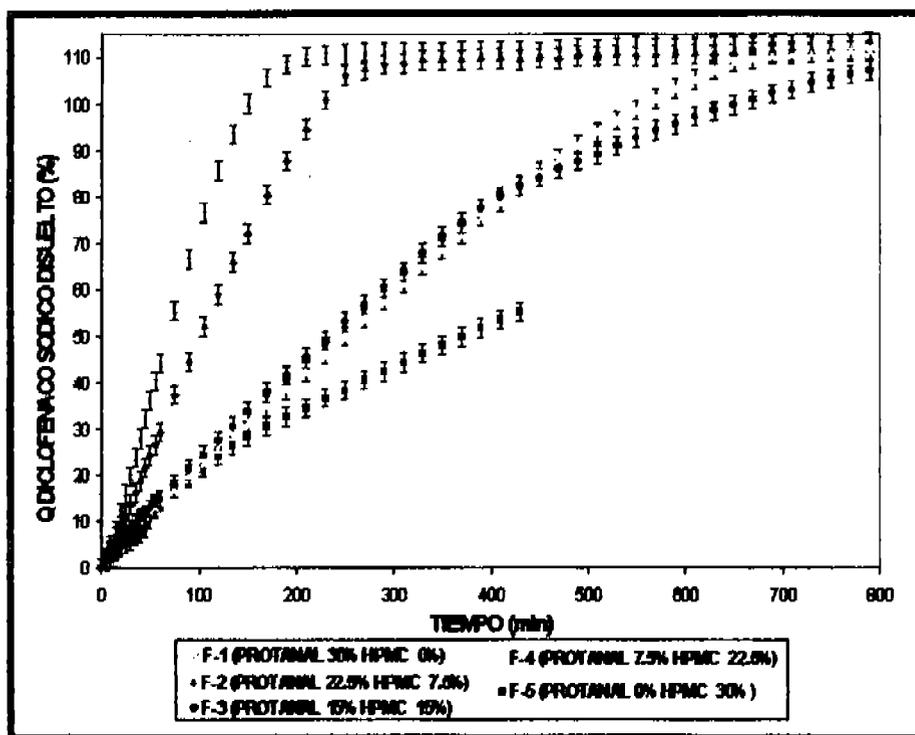


Figura 29. Perfiles de disolución de las diferentes formulaciones

Se puede observar que la presencia de Protanal® en los sistemas elaborados en su composición a una concentración de 30% y 22.5% (Sistema F-1 y F-2), son capaces de obtener velocidades de liberación del fármaco constantes después de los 225 y 290 minutos respectivamente, dando así una velocidad de liberación controlada en tiempos más cortos.

Comparativamente con los sistemas con menor % de Protanal® (15% y 7.5%), F-3 y F-4 respectivamente, logran la liberación del fármaco a tiempos de 790 y 710 minutos; lo cual es indicativo de que la presencia de Protanal® en los sistemas de liberación controlada favorecen el hinchamiento del sistema, así como la erosión y por consiguiente la liberación del fármaco a velocidad constante.

En el perfil de disolución correspondiente a la formulación que contiene solo Metolose® 30% (F-5), puede observarse la presencia del efecto Burst. Este fenómeno está asociado a sistemas matriciales generados con HPMC en donde en las fases iniciales tarda más la relajación y la formación de poros en las capas más externas del comprimido; mientras ocurre la hidratación de la superficie para la liberación del fármaco. Después del punto de inflexión, aproximadamente en 127 minutos, el sistema se estabiliza y la liberación ocurre a velocidad constante.

Este fenómeno presentado en este sistema, es evidenciado en las imágenes tomadas durante la exposición de las tabletas al medio de disolución donde se lleva a cabo la hidratación de los comprimidos, observándose para este sistema que las capas más internas tardan más tiempo en hidratarse, presentando un volumen creciente de hinchamiento del polímero pero sin una notable erosión.

Se llevo a cabo el ajuste de los modelos cinéticos de liberación a los datos de perfiles de disolución, comprendidos entre 0-60% de diclofenaco sódico liberado para cada uno de los sistemas; esto con el fin de poder representar las fases iniciales en donde es notorio que la velocidad de liberación sigue un comportamiento lineal y con fines de estudio mecanístico de acuerdo al modelo de Ritger-Peppas.

Para el sistema que presenta el efecto Burst, se tomaron los datos a partir del punto de inflexión (al tiempo de 127 min.) en donde la velocidad de liberación sigue un comportamiento lineal.

8.4.1 Ajuste al modelo cinético de orden 0

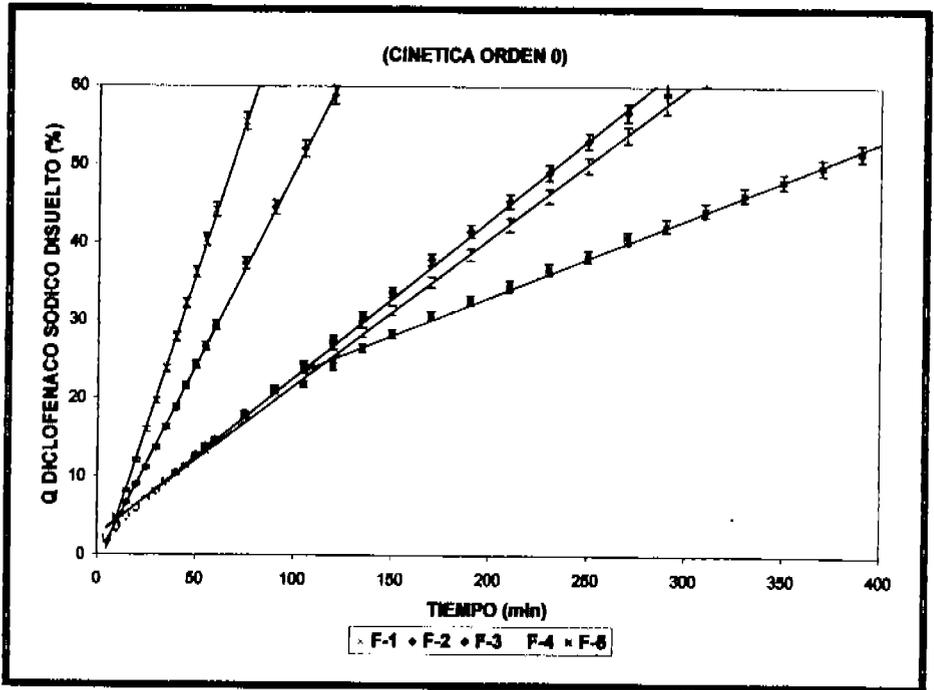


Figura 30. Gráfico del modelo ajustado de cinética de orden 0, con corte al 60% de diclofenaco sódico liberado.

Tabla 20. Ecuaciones lineales y valores de coeficientes de correlación cuadrática.

SISTEMAS:	ECUACIÓN LINEAL:	r ²
F-1 (30% Protanal, 0% HPMC)	y = 0.7684x - 2.7741	0.9992
F-2 (22.5% Protanal, 7.5% HPMC)	y = 0.4943x - 0.6818	0.9994
F-3 (15% Protanal, 15% HPMC)	y = 0.2009x - 2.4782	0.9988
F-4 (7.5% Protanal, 22.5% HPMC)	y = 0.1892x - 2.6376	0.9996
F-5 (0% Protanal, 30% HPMC)	y = 0.0998x - 13.084	0.9961

De acuerdo al gráfico con los datos ajustados al modelo matemático para una cinética de orden 0, se demuestra que todos los sistemas se ajustan a este modelo de acuerdo a los valores obtenidos de coeficiente de correlación cuadrática (r^2) los cuales son aproximados a 1. Esto indica que la cantidad de fármaco liberado en función del tiempo (velocidad de liberación) es constante e independiente del tiempo.

Para el perfil de disolución correspondiente a la formulación que contiene solo HPMC (Metolose®), se pudo observar un comportamiento bimodal, donde hasta aproximadamente después del punto de inflexión (127 minutos) se observa una velocidad de liberación similar a la de los sistemas F-3 y F-4 (15% y 7.5% de Protanal® respectivamente), después de este tiempo se observa una disminución en la velocidad de liberación, conservándose una cinética de orden 0. Probablemente este fenómeno se atribuye a la presencia del efecto Burst al inicio de la liberación del fármaco.

8.4.2 Ajuste al modelo de Higuchi

En relación a la ecuación de Higuchi, una ventaja importante de esta ecuación es su simplicidad. Sin embargo, al aplicarla a sistemas de liberación controlada de fármacos, deben tenerse presente las suposiciones de la derivación de Higuchi cuidadosamente:

1. La concentración inicial de fármaco en el sistema es muy superior a la solubilidad del fármaco. Esta suposición es muy importante, porque mantiene la base de la justificación del acercamiento del régimen pseudo-estacionario aplicado.
2. El análisis matemático está basado en la difusión uni-dimensional.
3. El fármaco suspendido está en un estado fino que las partículas son muy pequeñas en relación con el diámetro y espesor del sistema.
4. El hinchamiento o la disolución del polímero acarreador es despreciable.

5. La difusión del fármaco es constante.
6. Se mantienen las condiciones sink.

Es evidente que estas suposiciones no son válidas para la mayoría de los sistemas de liberación de fármacos basados en polímeros con un volumen de hinchamiento alto, como es el caso de los sistemas basados en HPMC. La superposición de varios efectos diferentes, como el hinchamiento del HPMC, transición de macromoléculas del estado vítreo al estado elástico, disolución del polímero, la concentración dependiente de agua y difusión del fármaco etc., también podría producir una cinética de la raíz cuadrada del tiempo. ((*Siepmann y Peppas, 2001, Pág. 144, 145*))

En lo referente a sus aplicación, esta se emplea en sistemas matriciales estableciendo que, si el comportamiento de liberación del fármaco sigue una relación lineal con respecto a la raíz cuadrada del tiempo, la liberación se dará de acuerdo a un mecanismo de difusión fickiano, por otra parte, se tiene que al no existir esta relación de linealidad entre la liberación del fármaco con respecto a $t^{0.5}$, indicaría un mecanismo de liberación de tipo no fickiano. ((*Siepmann y Peppas, 2001, Pág. 145, 146*))

En la **figura 31**, se muestra el ajuste del modelo matemático de Higuchi a los datos de fracciones liberadas de fármaco, en donde se observa que a partir de los 16 minutos ($4 \text{ min}^{0.5}$) los datos se ajustan al modelo, lo que es indicativo que la liberación del fármaco sigue un mecanismo de difusión fickiano y, antes de este tiempo $\leq 4 \text{ min}^{0.5}$ los datos representan a una hidratación inicial de la tableta liberando pequeñas cantidades de fármaco.

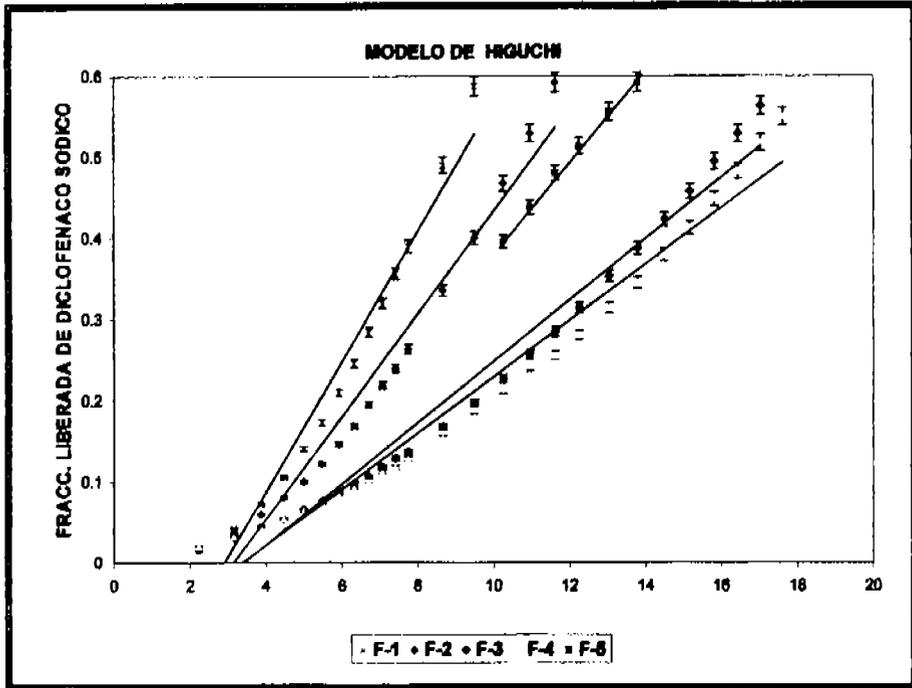


Figura 31. Gráfico del modelo ajustado de Higuchi con corte al 60% de diclofenaco sódico liberado.

Tabla 21. Ecuaciones lineales y valores de coeficientes de correlación cuadrática para modelo de Higuchi.

SISTEMAS:	ECUACIÓN LINEAL:	r ²
F-1 (30% Protanal, 0% HPMC)	y = 0.0804x - 0.2342	0.9625
F-2 (22.5% Protanal, 7.5% HPMC)	y = 0.0833x - 0.1997	0.9636
F-3 (15% Protanal, 15% HPMC)	y = 0.0377x - 0.1290	0.9741
F-4 (7.5% Protanal, 22.5% HPMC)	y = 0.0347x - 0.1172	0.9695
F-5 (0% Protanal, 30% HPMC)	y = 0.0566x - 0.1868	0.9984

El ajuste del modelo de Higuchi a los datos se demuestra con los valores obtenidos de los coeficientes de correlación cuadrática mostrados en la tabla 21, teniendo que para las formulaciones con 15 y 7.5 % de Protanal® respectivamente son los datos de las formulaciones que mejor se ajusta el modelo cinético.

Con respecto al sistema F-5 se observa una discrepancia en el valor obtenido de r^2 , dando un valor mayor. Esto puede ser debido a la presencia del efecto burst al inicio de la liberación de fármaco en este sistema; lo cual nos llevo a tomar los datos a partir del punto de inflexión en donde la velocidad de liberación sigue un comportamiento lineal ($9.5 \text{ min}^{0.5}$), el cual no corresponde a los demás sistemas.

8.4.3 Ajuste al modelo de Ritger-Peppas

Con el fin de explicar la cinética y el mecanismo de liberación, los datos se analizaron de acuerdo al modelo de Ritger-Peppas.

Una ecuación más comprensiva, pero todavía muy simple, es la ecuación semi-empírica que describe la liberación de fármacos en sistemas poliméricos; esta ecuación es la llamada ley de potencia:

$$Q_t / Q_\infty = kt^n$$

donde Q_t / Q_∞ es la cantidad absoluta acumulada de fármaco liberado en un tiempo y al tiempo infinito respectivamente, k es una constante incorporada de acuerdo a características estructurales y geométricas del dispositivo y n es el exponente de liberación, indicativo del mecanismo de liberación del fármaco.

La ecuación anterior tiene dos significados físicos distintos, cuando $n= 0.5$ indica la liberación controlada por difusión de fármaco y cuando $n= 1.0$ indica la liberación controlada del fármaco por hinchamiento de la matriz. Puede considerarse los valores de n entre 0.5 y 1.0 como un indicador para la superposición de ambos fenómenos (transporte anómalo). ((*Stepmann y Peppas, 2001, Pág. 146*))

Y para valores del exponente n mayores a 1 ($n > 1$) se le atribuye un comportamiento supercaso II. ((Brazel y Peppas, 2000, Pág. 48))

Es evidente, que cuando el exponente n toma un valor de 1.0, la velocidad de liberación del fármaco es independiente de tiempo. Este caso corresponde a una cinética de liberación de orden 0. Para las tabletas que presentan el mecanismo que favorece la liberación de orden cero, es conocido como transporte caso-II. ((Siepmann y Peppas, 2001, Pág. 146))

En la tabla 6 se muestran los diferentes valores del exponente n que indican mecanismo de liberación del fármaco en el sistema polimérico con diferente geometría.

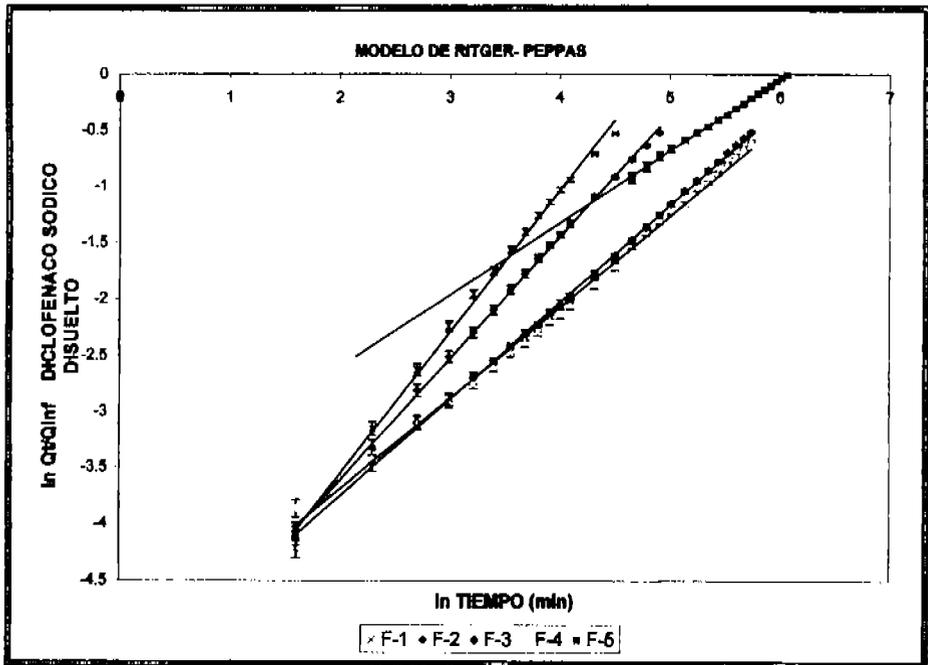


Figura 32. Gráfico del modelo ajustado de Ritger-Peppas con corte al 60% de diclofenaco sódico liberado.

Tabla 22. Ecuaciones lineales y valores de coeficientes de correlación cuadrática para el modelo de Ritger-Peppas.

SISTEMAS:	ECUACIÓN LINEAL:	r ²
F-1 (30% Protanal, 0% HPMC)	y = 1.2627x - 6.0917	0.9953
F-2 (22.5% Protanal, 7.5% HPMC)	y = 1.0854x - 5.7932	0.9991
F-3 (15% Protanal, 15% HPMC)	y = 0.8635x - 5.4898	0.9994
F-4 (7.5% Protanal, 22.5% HPMC)	y = 0.8102x - 5.3198	0.9970
F-5 (0% Protanal, 30% HPMC)	y = 0.6409x - 3.8914	0.9991

En la figura 32 se muestra la gráfica con el ajuste de la ecuación de Ritger-Peppas a los datos para cada uno de los sistemas, el valor de la pendiente representa el exponente de la ecuación (n). Estos valores resultaron mayores a 1 para los sistemas F-1 y F-2 los cuales contienen 30% y 22.5% de Protanal® respectivamente (ver tabla 23), de acuerdo con esto, el mecanismo de liberación según Ritger-Peppas es un transporte supercaso II, lo que es indicativo que se trata de un mecanismo de liberación combinado, el cual implica la relajación del polímero, una difusión fickiana y finalmente la erosión del sistema.

Tabla 23. Parámetros Cinéticos

Orden de acuerdo al % de protanal	% De polímeros de la cantidad total en formulación		Orden 0		Higuchi		Ritger-Peppas	
	Protanal®	Metolose®	K	r ²	K	r ²	n	r ²
F-1	30	0	0.768	0.999	0.0804	0.9625	1.2627	0.9953
F-2	22.5	7.5	0.494	0.999	0.063	0.963	1.085	0.999
F-3	15	15	0.200	0.998	0.037	0.974	0.863	0.999
F-4	7.5	22.5	0.189	0.999	0.034	0.969	0.810	0.997
F-5	0	30	0.099	0.996	0.056	0.998	0.640	0.999

Con el fin de poder estudiar la influencia que pudiera tener la concentración de los polímeros en los sistemas matriciales sobre los valores de la pendiente para el modelo de cinética de orden 0, así como el valor de exponente n en el modelo de Ritger-Peppas, se realizó la prueba de ajuste de modelos matemáticos y gráficos de superficie de respuesta estimada para estos modelos cinéticos.

Para el valor de k en cinética de orden 0, así como para el valor del exponente n en la ecuación de Ritger-Peppas se tiene que:

X_1 = % de Protanal®.

X_2 = % de Metolose®.

Y_4 = Valor de k (pendiente) (% / min) para Cinética de orden 0.

Y_5 = Valor del exponente n (pendiente) para ecuación de Ritger-Peppas.

Tabla 24. Modelos ajustados para los valores de k y del exponente n

Respuesta:	Tipo de modelo ajustado:	Modelo:	r^2 (%)	r^2 Ajustada (%)	Error estándar
$Y_4 = k$ Cinética orden 0	Lineal	$Y_4 = 0.67898 X_1 + 0.02206 X_2$	87.9791	83.9721	0.110834
$Y_5 =$ Exponente n de la ecuación de Ritger-Peppas	Lineal	$Y_5 = 1.2363 X_1 + 0.62878 X_2$	97.266	96.3547	0.04649

En la tabla 25 se observa que el valor de K (de la pendiente) para la cinética de orden 0, varía de acuerdo con la composición de los polímeros empleados en cada sistema; en los cuales la cinética de liberación de diclofenaco sódico siguen un proceso de comportamiento lineal ajustado.

Con la finalidad de proporcionar valores de las proporciones o concentraciones de los polimeros y así obtener valores de K y del exponente "n" que nos permitan tener un panorama cualitativo acerca del tipo de cinética y mecanismo que sigue la liberación del diclofenaco sódico, se realizaron gráficos de superficie de respuesta para cada uno de estos modelos cinéticos.

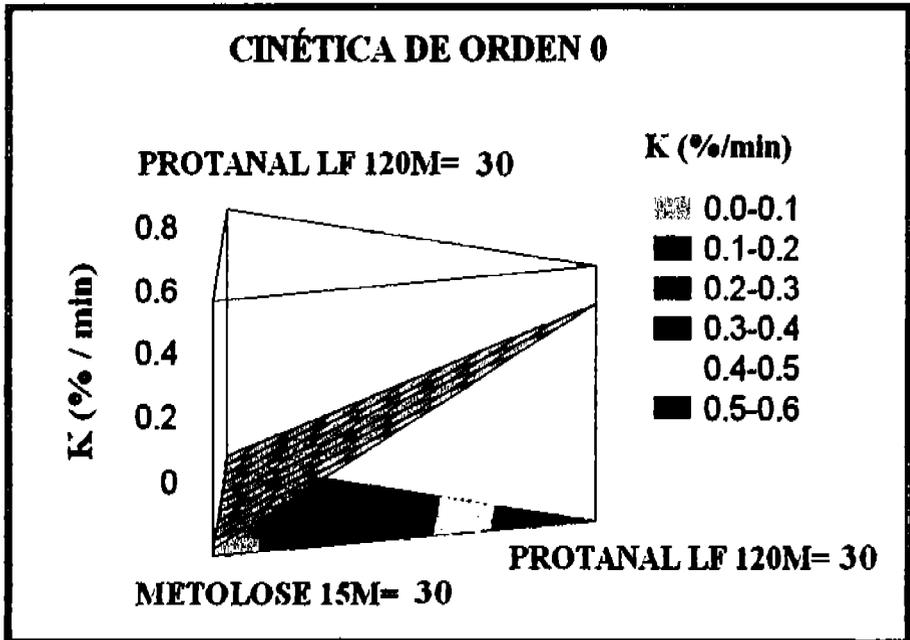


Figura 33. Gráfico de superficie de respuesta estimada para k en cinética de orden 0.

Los datos de k obtenidos para la cinética de orden 0 se ajusta a un modelo lineal tal como se observa en la tabla 24 y en el anexo VI en el recuadro de modelo completo estimado para esta respuesta, en donde se tiene que el valor menor de P estimado es para el modelo lineal cuyo valor es del 0.0184, lo que nos da un valor del 98.16% de confianza. Por otra parte se tiene que, el 87.98% de la variación esta explicada por este modelo.

Lo cual corrobora que la cantidad de fármaco liberado por unidad de tiempo (velocidad de disolución) es constante e independiente del tiempo.

Se demuestra que, la pendiente de disolución es un parámetro tan sensible a la variación de la concentración de Protanal®, lo cual indica que tiene la capacidad de predicción para elaborar sistemas con un valor de K específico confiable para modificar la velocidad de liberación del diclofenaco sódico.

En la figura 33 se observa que el valor máximo de la pendiente se obtiene en las formulaciones que contienen mayor cantidad de Protanal® y, el valor mínimo de k lo presentan las formulaciones que contienen Metolose®.

Esto indica que, para aumentar la velocidad de liberación del diclofenaco sódico, se aumente el % de Protanal® en el sistema y por el contrario, si se desea disminuir la velocidad de liberación, se disminuye el % de Protanal® y se aumente el % de Metolose®.

Tabla 25. Proporciones de los polímeros para obtener diferentes valores de pendiente (K) para cinética de orden 0.

PROTANAL® (%)	METOLOSE® (%)	K (% / min)
8.126	21.873	0.2
17.259	12.740	0.4
26.393	3.606	0.6
30	0	≥ 0.8

En la tabla 24 se muestran las diferentes proporciones de Protanal® y Metolose® para obtener un valor de la pendiente (K) que nos proporcione la información del comportamiento lineal y que tan proporcional es la cantidad liberada de fármaco con respecto al tiempo y así poder tener una liberación del fármaco constante.

Para tener valores de K cercanos a la unidad, se obtuvo en los resultados que al incrementar la proporción de Protanal® en la formulación se favorece la liberación de diclofenaco sódico, lo cual se evidencia por la facilidad de este polímero de presentar una erosión en la superficie de la tableta tal como se muestra en la figura 21 y en la micrografía 23 para el sistema que contiene el 30% de Protanal®.

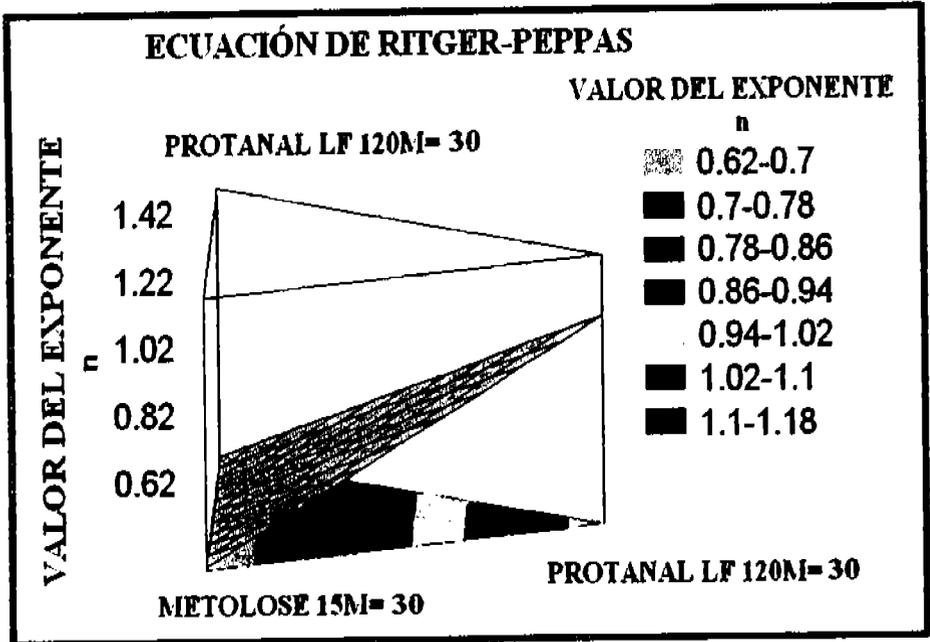


Figura 34. Gráfico de superficie de respuesta estimada para el valor de exponente n en ecuación de Ritger -Peppas.

Para el modelo de Ritger-Peppas los valores del exponente n se ajusta a un modelo lineal tal como se observa en la tabla 24 y en el anexo VI en el recuadro de modelo completo estimado para esta respuesta, en donde se tiene que el valor menor de P estimado es para el modelo lineal cuyo valor es del 0.0019, lo que nos da un valor del 99.81% de confianza. Por otro lado se tiene que, el 97.26% de la variación esta explicada por este modelo.

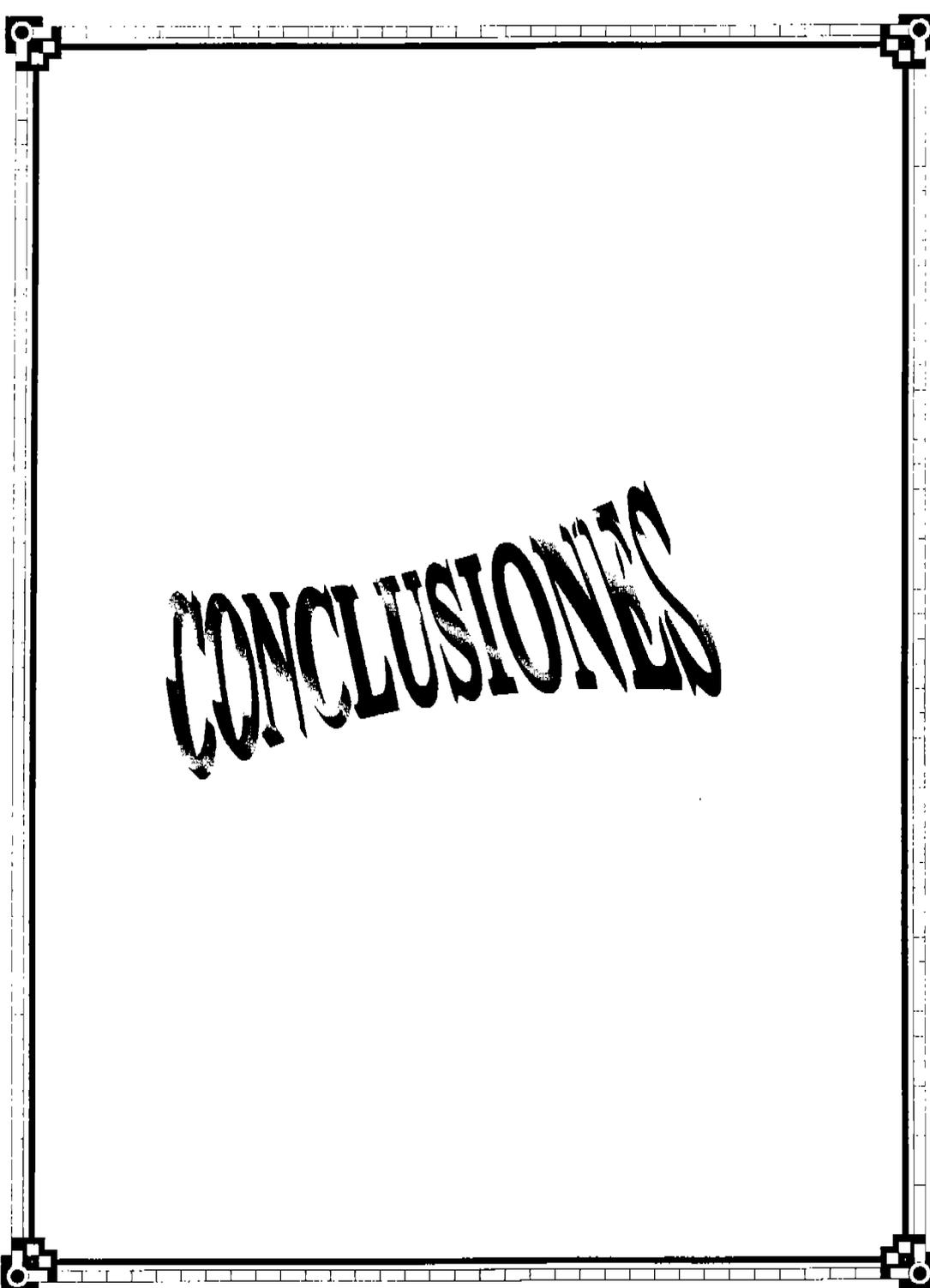
En la figura 34 se observa que, al aumentar la cantidad de Protanal® aumenta el valor exponencial de n , lo cual puede explicar que cuando el exponente toma un valor ≥ 1.0 , la velocidad de liberación es independiente del tiempo; por otra parte se tiene que para estos valores el mecanismo de liberación, de acuerdo a Ritger-Peppas es un transporte supercaso II, que se presenta en los sistemas que contienen mayor cantidad de este polímero, tal es el caso de los sistemas F-1 y F-2 evidenciando un comportamiento bimodal o combinado en estos sistemas.

En cuanto a los sistemas que presentan valores entre 0.5 y 1.0 del exponente n , el mecanismo de liberación del fármaco predominante es por un transporte anómalo; tal es el caso de los sistemas F-3, F-4 y F-5. En los cuales la liberación de fármaco depende simultáneamente de los fenómenos de hinchamiento y de difusión de sistema matricial.

Tabla 26. Proporciones de los polímeros para un valor del exponente n para la ecuación de Ritger-Peppas.

PROTANAL® (%)	METOLOSE® (%)	EXPONENTE n
0	30	0.5
5.985	24.013	0.75
18.331	11.668	1.0
28.207	1.792	1.2

En la tabla 26 se observan las proporciones de Protanal® y Metolose® para obtener diferentes valores del exponente n que nos proporcione la información necesaria para poder predecir la liberación del fármaco en cada significado físico en cuanto al mecanismo de liberación que se presente en los diferentes sistemas matriciales. En donde, el predominio de uno u otro mecanismo dependerá en gran medida del tiempo de relajación del polímero y la difusividad de los solutos en la red polimérica.



CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

- La velocidad de liberación de Diclofenaco de sodio es proporcional a la concentración de Protanal® contenido en los sistemas matriciales.
- De acuerdo al análisis estadístico realizado, se encontró que en los sistemas matriciales se evidenció un comportamiento cinético de orden cero, indicativo de una velocidad de liberación constante en función del tiempo.
- El caso de los sistemas a base de Alginato de Sodio en composición del 30% y 22.5% (F1 y F-2 respectivamente) presentan un mecanismo combinado (bimodal) de acuerdo al modelo de Ritger-Peppas, indicativo de una contribución de la relajación del polímero, una difusión fickiana y finalmente la erosión del sistema.
- El análisis de las imágenes obtenidas por microscopía electrónica de barrido evidenció el relajamiento, la formación de poros y erosión de los sistemas matriciales. Así mismo, el tamaño de los poros se observó aumentado por la presencia de Protanal®.
- Los sistemas a base exclusivamente de HPMC presentaron una menor velocidad y volumen de hinchamiento, así como la relajación del sistema y por consiguiente su erosión. Es por ello que el mecanismo de liberación predominante es por un transporte anómalo.



- El presente estudio en mezclas binarias de polímeros demuestran la factibilidad de usar sistemas matriciales de Alginato de sodio (Protanal®) y HPMC (Metolose®) en la tecnología de sistemas de liberación modificada.

- Es posible modular las propiedades físicas y la velocidad de disolución cambiando la proporción de Alginato de Sodio y HPMC en la formulación de sistemas matriciales.

REFERENCIAS

10. REFERENCIAS

- ☞ Alderborn Göran, *Particle Dimensions*. En Alderborn Göran y Nyström Christer, *Pharmaceutical Power Compaction Technology*, Marcel Dekker, Vol.71, Págs. 252, 279
- ☞ APhA, (*Handbook of Pharmaceutical Excipients*). American Pharmaceutical Association. England, 1986. Págs. 252-255
- ☞ Aulton E. Michael, et. al., *Physical property of HPMC solutions and their role in the film coating process and the quality of the coated product*. En McGinity James W., *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*, Marcel Dekker. Vol. 79, Págs. 227-228.
- ☞ Bertocchia Paola. et. al. *Diclofenac sodium multisource prolonged release tablets a comparative study on the dissolution profiles*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2004) Article in press. Págs. 1,2
- ☞ Black, J., *Biological Performance of Materials*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1981, Pág. 3
- ☞ Bon Charles y Bolton Sanford, *Optimization Techniques and Screening Design*, en *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications*, Volúmen 135, 4a Edición, Marcel Dekker, NY 2004, Pág. 506
- ☞ Brahma N. Singh y Kwon H. Kim, *Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention*. *Journal of Controlled Release* No. 63, 2000, Págs. 235-259
- ☞ Cameroni R. *Biodegradable intraoperative systems for bone infection treatment. I. The drug/polymer interaction*. *International Journal of Pharmaceutics*, 199. No.143, Págs. 187-221, 195-201.
- ☞ Castañeda Gallardo Liliana, *Tesis de licenciatura Estudio de la factibilidad para la aplicación de alginatos en la elaboración de sistemas matriciales para controlar la liberación de fármacos QFB*, FESC UNAM, 2004, Págs. 15-39
- ☞ Clarke's *Isolation and Identification of Drugs*. 2a Edt. Moffat, The pharmaceutical Press. Great Britain, 1956, Págs. 533, 534.

- Doménech Berrozpe José, et. al., *Tecnología farmacéutica. Biofarmacia y Farmacocinética. Vol. II. Edt. Síntesis S.A., España* 2001, Págs. 319-34.
- Escobar J.L., et. al., *Revista Iberoamericana Polímeros Volumen 3(3) Julio 2002, Centro de Biomateriales, Universidad de la Habana. Págs.1-24*
- Hjorth Tonnesen Hanne and Karlsen Jan, *Alginate in drug delivery systems. Drug Development and Industrial Pharmacy, 28(6), 2002, Págs. 622-623.*
- Holte Oyvind. et. al. *Sustained release of water soluble drug from directly compressed alginate tablets. European Journal of Pharmaceutical Sciences, No. 20 2003 403-407, Págs. 403-404*
- Huang Xiao y S. Brazel Christopher. *On the importance and mechanisms of burst release in matrix controlled drug delivery systems. Journal of Controlled Release, No. 73, 2001, Págs. 121-136*
- Irache Juan M., *Transparencias Farmacia Galénica II / Tecnología Farmacéutica II, 2001, Univ. Madrid España, Págs. 33-40*
- ISP., *Pharmaceutical Technical Information, Code: PHARM/ALG/0901, Printed in U.S.A., 2001, Págs. 1-6*
- Lastres García José Luis. *Nuevos sistemas orales de liberación modificada Revista Schironia N° 1- Noviembre, 2002, Universidad Complutense de Madrid, 28040, España, 2001, Pág. 70.*
- López Torres René y Ramírez Guzmán Martha E., *A confidence region for the explanatory variables in experiments with mixtures using calibration, Agrociencia Volumen 36, Número 5, Septiembre-octubre 2002 Universidad Autónoma de Chapingo, Págs. 579, 580*
- The Merk Index CD Multimedia, Versión 12.1*
- Milo Gibaldi, *Farmacocinética. Reverte, S.A. España 1982, Págs. 238*
- Montgomery Douglas C. *Diseño y análisis de experimentos. Editorial Limusa Wiley. 2ª. ed. México, 2002. Págs. 472 - 483*

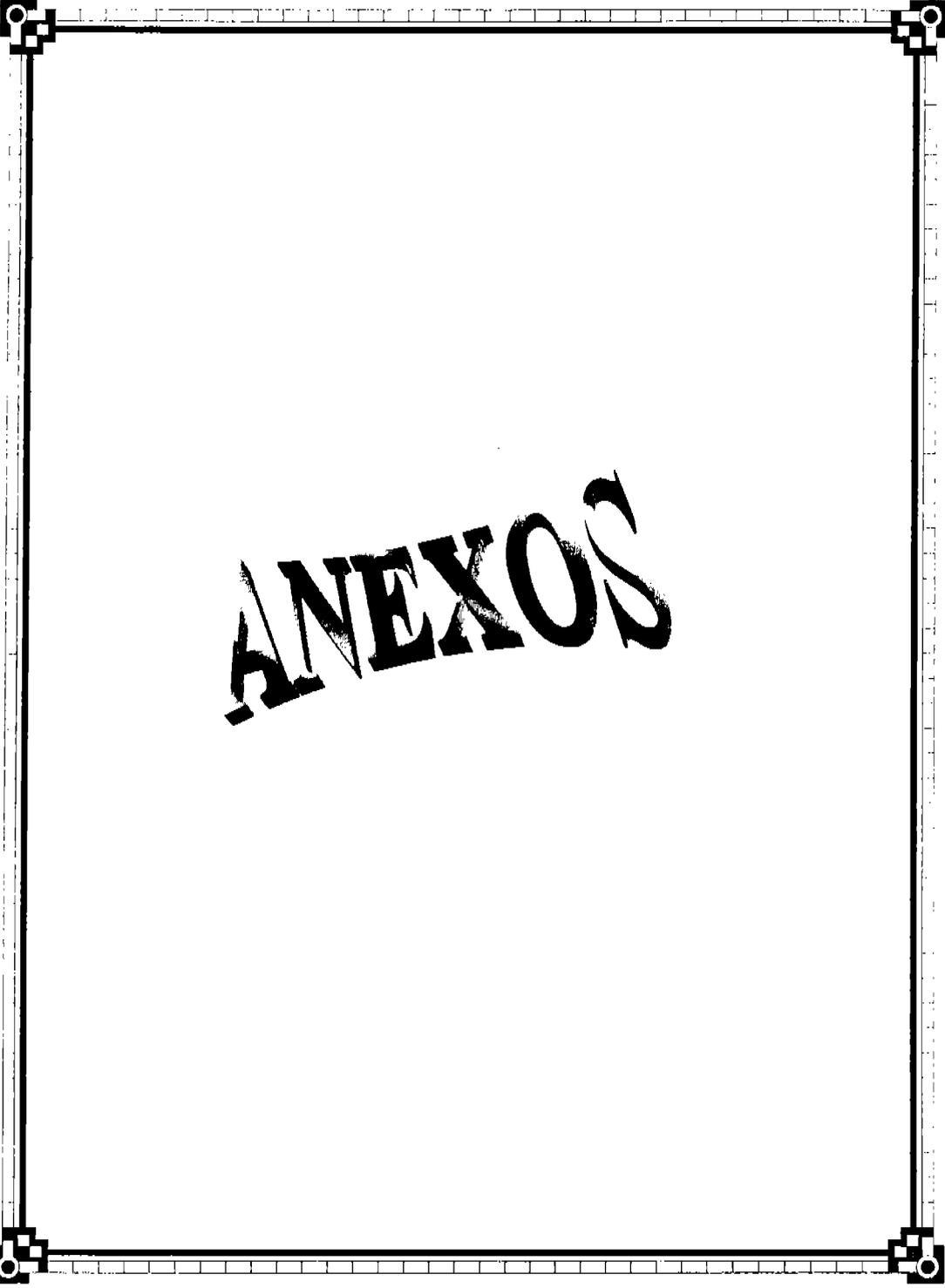
- Neeraj Kumar, et. al., *Biodegradable block copolymers, Advanced Drug Delivery Reviews* 53 (2001), Págs. 23–44.
- NovaMatrix, FMC BioPolymer y PRONOVA Corporation, 2002, *Información Técnica*, Pág. 1
- Remington R. Genaro Alfonso., *Farmacia* 19 Ed. Tomo II. Argentina 1999, Págs. 253-254
- Robinson Joseph. *Controlled drugs delivery. Fundamentals and applications*. 2ª edición. Marcel Dekker, 1987, USA. Pág. 258.
- Ronan, G. *The Structure and Rheology of Complex Fluids*. Oxford University Press. 1999. USA, Pág. 232
- Sáez Virginia et.al., *Revista Iberoamericana de Polímeros, Volumen 5-(1)*, Marzo de 2004, Bilbao España, Pág. 68
- Schwartz Joseph B. y O'Connor Robert E. "Optimization Techniques in Pharmaceutical Formulation and Processing". En Banker Gilbert S. *Modern Pharmaceutics*. Edt. Marcel Dekker. 3ª.ed. USA, 1996, Págs. 727 – 735.
- Shilpa, Anu, *Controlled delivery of drugs from alginate matrix. Journal of Molecular Science*, 2003. Vol. C43. No. 2, Págs. 187-221.
- Siepmann J. y Peppas N.A., *Modeling of drug release from delivery systems base don hydrixypropyl methylcellulose (HPMC)*. *Advanced Drug Delivery Reviews* No.48, 2001, Págs. 139–157.
- Soliman Mohammadi Samani et. al., *The effect of polymer blends on release profiles of diclofenac sodium from matrices*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* No. 55, 2003, Págs. 351.
- Suñé Negre José M., *Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración*. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona, *Informativo*, 2002, Págs. 29-65.
- Ticó Grau i Jordi José R., *García Montoya, J.M. Suñé Negre*, *Revista El farmacéutico*, No. 158, 2001, Págs. 32.

- ☞ Vila Jato José Luis. *Tecnología farmacéutica, Formas farmacéuticas, Vol. II, Síntesis S.A., España 2001, Págs. 379-406.*

Páginas de Internet Consultadas:

- ☞ <http://www.fmcbiopolymer.com> [2005, FMC Corporation]
- ☞ <http://www.ispcorp.com> [Información Técnica FMC, ISP Alginates for Pharmaceutical Applications. 2001]
- ☞ <http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi>
- ☞ <http://www.che.utexas.edu/research/biomat/pubs/pubs90.htm>
- ☞ <http://www.sciencedirect.com>
- ☞ <http://www.pharmscitech.com/>





ANEXOS

ANEXO I. GENERACIÓN DEL DISEÑO DE MEZCLA:

La generación del diseño de mezclas se llevo a cabo de la siguiente manera:

1. Una vez instalado el programa y haber ingresado desde el menú de inicio o del icono creado en el escritorio, se comienza la generación del diseño iniciando con un cuadro de bienvenida al **Stat whizard**. Posteriormente le pregunta que tarea desea ejecutar. Le damos cancelar, y a continuación le damos click en si.
2. Se inició la creación del diseño seleccionando: **Special / Experimental Design / Create a Design**, donde posteriormente apareció el cuadro de diálogo en cual se seleccionó la clase de diseño: **Mixture**.
3. Se estableció el número de variables de respuesta: (resistencia a la ruptura, espesor, friabilidad, y valores de pendientes de cinéticas de disolución).
4. Se estableció el número de componentes: **2** (Protanal® y Metolose®). Posteriormente se le dio clic en **OK**.
5. Apareció el cuadro de diálogo en el cual se establecieron las variables controladas (factores) y las variables de respuestas. Por ejemplo para el componente A se indicó: Nombre (Protanal®), el nivel más bajo (0.0), el nivel más alto (100), total de la mezcla (100), y las unidades (%), realizando lo anterior para cada componente. Posteriormente se le dio clic en **OK**.
6. Se introdujeron las variables de respuestas. Por ejemplo: para la resistencia a la ruptura, Nombre (Resisrup), y Unidades (kp); posteriormente para friabilidad, Nombre (Friabilidad), y Unidades (%); y así sucesivamente para cada una de las respuestas. Se le dio clic en **OK**.
7. En el cuadro de diálogo se seleccionó el tipo de diseño, el cual es el diseño Simplex-Látice, y nuevamente se le dio clic en **OK**.
8. En el cuadro de diálogo siguiente se escogió entonces el modelo tipo **lineal**, sin considerar replicaciones y el orden aleatorio de cada experimento, pero si se consideró el diseño aumentado; finalmente se dio clic en el botón **OK**.



9. El resumen del diseño elaborado apareció en un panel en el cual indica el número de experimentos o sistemas.

10. Para el almacenamiento del diseño generado se seleccionó: **File / Save As / Save Design File As**, eligiendo la ubicación y nombre. El fichero así creado se guardó con la extensión SFX. En lo sucesivo, el diseño se abre mediante: **Special / Experimental Design / Open Design**.



ANEXO II: RESULTADOS GENERALES DE PROPIEDADES FÍSICAS DE TABLETAS

(DIA 1):

FORMULA 1						
	MASA (mg)	ESPESOR (mm)	DIÁMETRO (mm)	RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp)	FRIABILIDAD (%)	
					Peso inicial	Peso final
	0.255	3.08	7.61	18.1	0.255	0.255
	0.25	3.22	7.61	17.5	0.25	0.25
	0.253	3.04	7.62	20.1	0.253	0.251
	0.253	3.05	7.62	18.8	0.253	0.255
	0.252	3.09	7.61	20	0.252	0.252
	0.253	3.11	7.61	17.5	0.253	0.251
	0.255	3.11	7.61	15.8	0.255	0.245
	0.255	3.09	7.60	17.7	0.255	0.25
	0.250	3.09	7.60	19.3	0.25	0.249
	0.254	3.04	7.62	17.7	0.254	0.252
X=	0.253	3.092	7.61	18.25	0.253	0.251
S=	0.0018	0.0520	0.0073	1.318	% F=	0.790%
C.V. =	0.74%	1.68%	0.096%	7.22%		
FORMULA 2						
	MASA (mg)	ESPESOR (mm)	DIÁMETRO (mm)	RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp)	FRIABILIDAD (%)	
					Peso inicial	Peso final
	0.262	3.67	8.04	20.5	0.262	0.255
	0.262	3.56	8.05	18.6	0.262	0.252
	0.264	3.72	8.04	16.7	0.264	0.26
	0.26	3.58	8.05	19.7	0.26	0.258
	0.259	3.51	8.05	18	0.259	0.262
	0.253	3.53	8.05	18.4	0.253	0.261
	0.252	3.68	8.03	19.2	0.252	0.251
	0.256	3.55	8.04	18.4	0.256	0.252



	0.254	3.73	8.04	20.4	0.254	0.258
	0.264	3.5	8.04	17.4	0.264	0.263
X=	0.2586	3.603	8.043	18.73	0.258	0.257
S=	0.0045	0.0881	0.0067	1.235	% F=	0.54%
C.V. =	1.75%	2.44%	0.083%	6.59%		

FORMULA 3

	MASA (mg)	ESPESOR (mm)	DIÁMETRO (mm)	RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp)	FRIABILIDAD (%)	
					Peso inicial	Peso final
	0.264	3.66	8.02	21.9	0.264	0.256
	0.257	3.6	8.03	21.3	0.257	0.259
	0.26	3.55	8.03	22.4	0.26	0.257
	0.258	3.63	8.02	23.2	0.258	0.264
	0.261	3.62	8.03	21.6	0.261	0.263
	0.257	3.56	8.03	24.6	0.257	0.256
	0.258	3.66	8.03	23.2	0.258	0.256
	0.255	3.57	8.03	22.4	0.255	0.258
	0.263	3.54	8.03	23.8	0.263	0.256
	0.257	3.66	8.03	20.2	0.257	0.261
X=	0.259	3.605	8.028	22.46	0.259	0.2586
S=	0.0029	0.0476	0.0042	1.2903	% F=	0.154%
C.V. =	1.12%	1.32%	0.05%	5.74%		

FORMULA 4

	MASA (mg)	ESPESOR (mm)	DIÁMETRO (mm)	RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp)	FRIABILIDAD (%)	
					Peso inicial	Peso final
	0.26	3.7	8	24.5	0.26	0.258
	0.26	3.62	8.02	24.2	0.26	0.254
	0.26	3.69	8.01	24.4	0.26	0.26
	0.259	3.63	8.01	23.9	0.259	0.259
	0.258	3.6	8.01	22.1	0.258	0.258
	0.262	3.66	8.01	22.5	0.262	0.257
	0.259	3.59	8.02	22.8	0.259	0.259



	0.258	3.57	8.02	22.6	0.258	0.258
	0.255	3.63	8.02	23.6	0.255	0.257
	0.257	3.58	8.03	22.1	0.257	0.258
X=	0.2588	3.627	8.015	23.27	0.2588	0.2578
S=	0.0019	0.0447	0.0084	0.9522	% F=	0.38%
C.V. =	0.74%	1.23%	0.10%	4.09%		

FORMULA 5

	MASA (mg)	ESPESOR (mm)	DIÁMETRO (mm)	RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp)	FRIABILIDAD (%)	
					Peso inicial	Peso final
	0.258	3.82	8.02	22	0.258	0.255
	0.259	3.81	8.02	21.4	0.259	0.256
	0.258	3.82	8.02	23.2	0.258	0.256
	0.258	3.8	8.03	20.5	0.258	0.254
	0.258	3.8	8.02	22.6	0.258	0.258
	0.258	3.77	8.02	20.2	0.258	0.258
	0.255	3.81	8.03	21.7	0.255	0.256
	0.256	3.81	8.02	23	0.256	0.257
	0.257	3.77	8.02	21.9	0.257	0.255
	0.259	3.78	8.03	21.8	0.259	0.258
X=	0.2576	3.799	8.023	21.83	0.2576	0.2563
S=	0.0012	0.0191	0.0048	0.9718	% F=	0.50%
C.V. =	0.49%	0.50%	0.06%	4.45%		

ANEXO III: PRUEBA DE VARIANZA DE UNA VÍA PARA LAS PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS TABLETAS

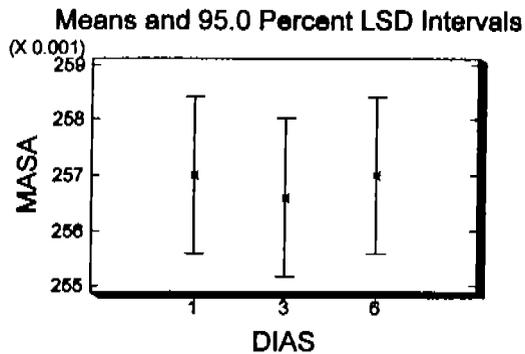
(UNIFORMIDAD DE PESO DE TABLETAS)

Dependent variable: MASA

Factor: DIAS

Number of observations: 15

Number of levels: 3



ANOVA Table for MASA by DIAS

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	5.33333E-7	2	2.66667E-7	0.06	0.9397
Within groups	0.0000512	12	0.00000426667		
Total (Corr.)	0.0000517333	14			

Box-and-Whisker Plot

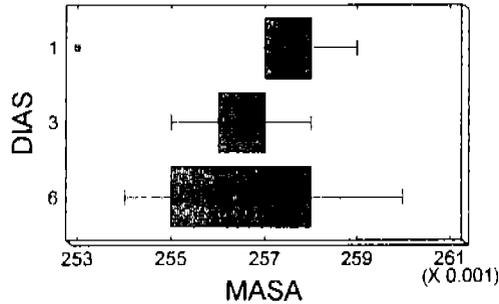
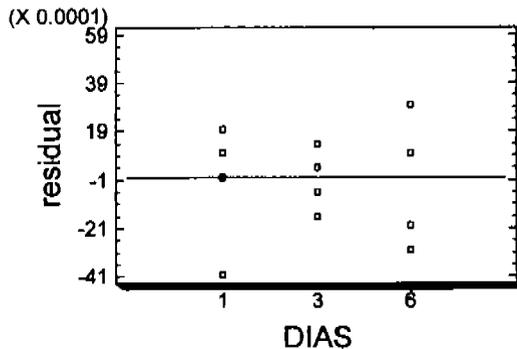


Table of Means for MASA by DIAS with 95.0 percent LSD intervals

DIAS	Count	Mean	Std. error (pooled s)	Lower limit	Upper limit
1	5	0.257	0.00092376	0.255577	0.258423
3	5	0.2566	0.00092376	0.255177	0.258023
6	5	0.257	0.00092376	0.255577	0.258423
Total	15	0.256867			

Residual Plot for MASA



Multiple Range Tests for MASA by DIAS

Method: 95.0 percent LSD

DIAS Count Mean Homogeneous Groups

3	5	0.2566	X
6	5	0.257	X
1	5	0.257	X

Contrast	Difference	+/- Limits
1 - 3	0.0004	0.0028464
1 - 6	0.0	0.0028464
3 - 6	-0.0004	0.0028464

* denotes a statistically significant difference.

(ESPESOR):

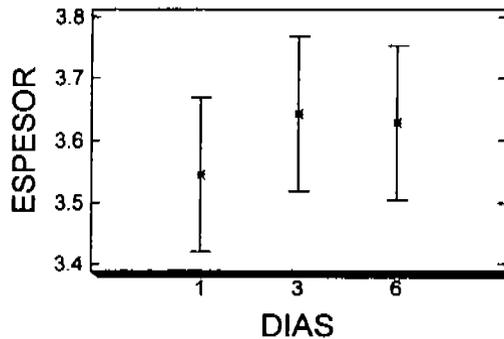
Dependent variable: ESPESOR

Factor: DIAS

Number of observations: 15

Number of levels: 3

Means and 95.0 Percent LSD Intervals



ANOVA Table for ESPESOR by DIAS
Analysis of Variance

Source Value	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-
Between groups 0.6586	0.0283481	2	0.0141741	0.43	
Within groups	0.393213	12	0.0327677		
Total (Corr.)	0.421561	14			

Box-and-Whisker Plot

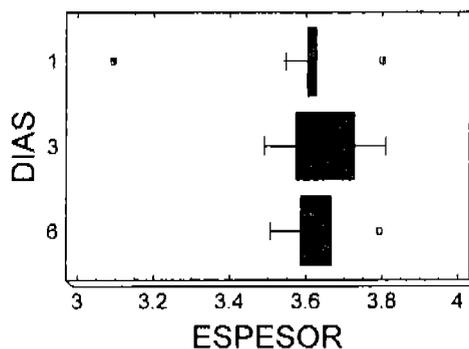
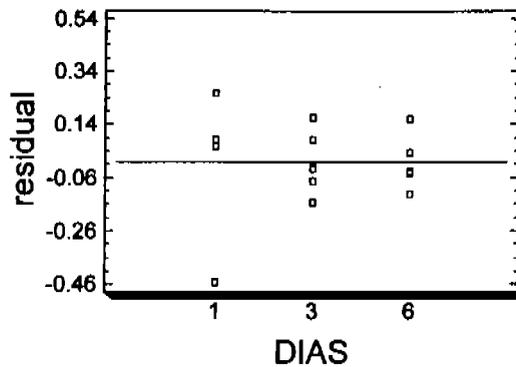


Table of Means for ESPESOR by DIAS
with 95.0 percent LSD intervals

DIAS	Count	Mean	Std. error (pooled s)	Lower limit	Upper limit
1	5	3.5452	0.080954	3.42048	3.66992
3	5	3.644	0.080954	3.51928	3.76872
6	5	3.629	0.080954	3.50428	3.75372
Total	15	3.60607			



Residual Plot for ESPESOR



Multiple Range Tests for ESPESOR by DIAS

Method: 95.0 percent LSD

DIAS	Count	Mean	Homogeneous Groups
1	5	3.5452	X
6	5	3.629	X
3	5	3.644	X

Contrast	Difference	+/- Limits
1 - 3	-0.0988	0.249445
1 - 6	-0.0838	0.249445
3 - 6	0.015	0.249445

* denotes a statistically significant difference.

(RESISTENCIA A LA RUPTURA):

Dependent variable: RESISRUPT

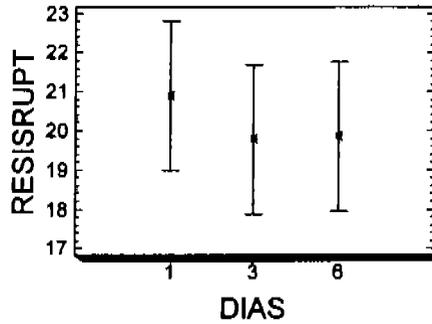
Factor: DIAS

Number of observations: 15

Number of levels: 3



Means and 95.0 Percent LSD Intervals



ANOVA Table for RESISRUPT by DIAS

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	3.95365	2	1.97683	0.26	0.7773
Within groups	92.1796	12	7.68164		
Total (Corr.)	96.1333	14			

Box-and-Whisker Plot

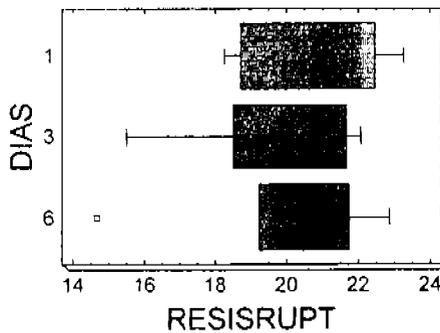
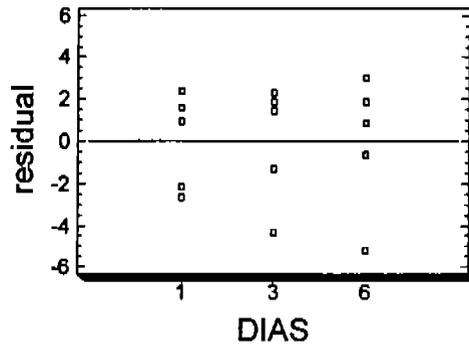


Table of Means for RESISRUP by DIAS
with 95.0 percent LSD intervals

DIAS	Count	Mean	Std. error (pooled s)	Lower limit	Upper limit
1	5	20.908	1.23949	18.9984	22.8176
3	5	19.792	1.23949	17.8824	21.7016
6	5	19.848	1.23949	17.9384	21.7576
Total	15	20.1827			

Residual Plot for RESISRUP



Multiple Range Tests for RESISRUP by DIAS

Method: 95.0 percent LSD

DIAS	Count	Mean	Homogeneous Groups
3	5	19.792	X
6	5	19.848	X
1	5	20.908	X

Contrast	Difference	+/- Limits
1 - 3	1.116	3.81925
1 - 6	1.06	3.81925
3 - 6	-0.056	3.81925

* denotes a statistically significant difference.

(FRIABILIDAD):



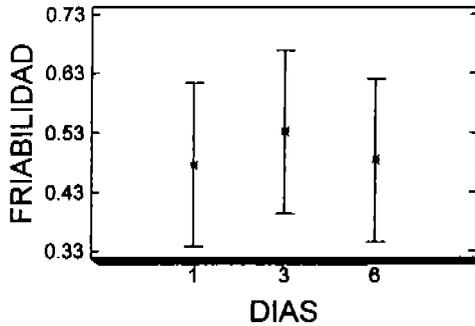
Dependent variable: FRIABILIDAD

Factor: DIAS

Number of observations: 15

Number of levels: 3

Means and 95.0 Percent LSD Intervals

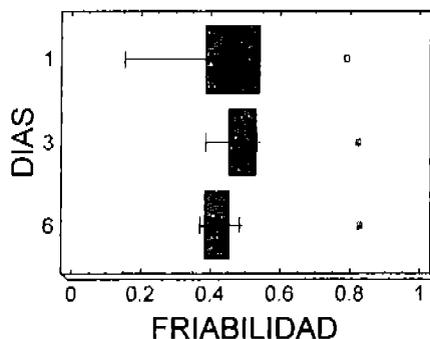


ANOVA Table for FRIABILIDAD by DIAS

Analysis of Variance

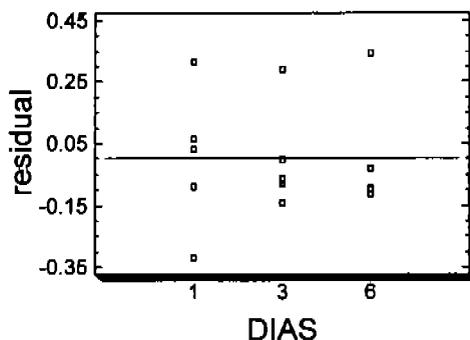
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	0.0094864	2	0.0047432	0.12	0.8894
Within groups	0.480686	12	0.0400571		
Total (Corr.)	0.490172	14			

Box-and-Whisker Plot

Table of Means for FRIABILIDAD by DIAS
with 95.0 percent LSD intervals

DIAS	Count	Mean	Std. error (pooled s)	Lower limit	Upper limit
1	5	0.475	0.0895066	0.337101	0.612899
3	5	0.5322	0.0895066	0.394301	0.670099
6	5	0.4838	0.0895066	0.345901	0.621699
Total	15	0.497			

Residual Plot for FRIABILIDAD



Multiple Range Tests for FRIABILIDAD by DIAS

Method: 95.0 percent LSD

DIAS	Count	Mean	Homogeneous Groups
1	5	0.475	X
6	5	0.4838	X
3	5	0.5322	X

Contrast	Difference	+/- Limits
1 - 3	-0.0572	0.275798
1 - 6	-0.0088	0.275798
3 - 6	0.0484	0.275798

* denotes a statistically significant difference.

ANEXO IV: ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESPUESTA↳ **Resumen de Análisis Estadístico para ESPESOR.**

Modelo completo estimado para Espesor

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	PValue
Mean	62.8422	1	62.8422		
Linear	0.0729316	1	0.0729316	1.04	0.3830
Quadratic	0.109475	1	0.109475	2.17	0.2788
Cubic	0.0734449	1	0.0734449	2.66	0.3499
Error	0.0275617	1	0.0275617		
Total	63.1256	5			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.264878	25.73	0.98
Quadratic	0.224729	64.36	28.72



Cubic 0.166017 90.28 61.10

ANOVA para ESPESOR

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	0.182406	2	0.0912031	1.81	0.3564
Total error	0.101007	2	0.0505033		
Total (corr.)	0.283413	4			

R-squared = 64.3606 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 28.7212 percent

Standard Error of Est. = 0.224729

Mean absolute error = 0.126651

Durbin-Watson statistic = 1.51097

Lag 1 residual autocorrelation = 0.167902

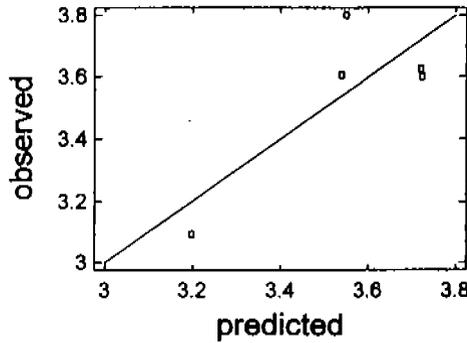
Ecuación del Modelo Cuadrático Ajustado:

ESPESOR = 3.53914*PROTANAL LF 120M + 3.19754*METOLOSE 15M +
1.41486*PROTANAL LF 120M*METOLOSE 15M

Ajuste de los resultados del Modelo Cuadrático

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
A:PROTANAL LF 120M	3.53914	0.211498		
B:METOLOSE 15M	3.19754	0.211498		
AB	1.41486	0.960983	1.4723	0.2788

Plot of ESPESOR



↳ **Resumen de Análisis Estadístico para RESISTENCIA A LA RUPTURA**

Modelo completo estimado para RESISTENCIA A LA RUPTURA

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	2185.72	1	2185.72		
Linear	9.72196	1	9.72196	2.67	0.2008
Quadratic	0.0928286	1	0.0928286	0.02	0.9078
Cubic	0.17689	1	0.17689	0.02	0.9184
Error	10.6548	1	10.6548		
Total	2206.37	5			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	1.90827	47.09	29.45
Quadratic	2.3272	47.54	0.00
Cubic	3.26417	48.39	0.00



ANOVA para RESISTENCIA A LA RUPTURA

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	9.72196	1	9.72196	2.67	0.2008
Total error	10.9245	3	3.64151		
Total (corr.)	20.6465	4			

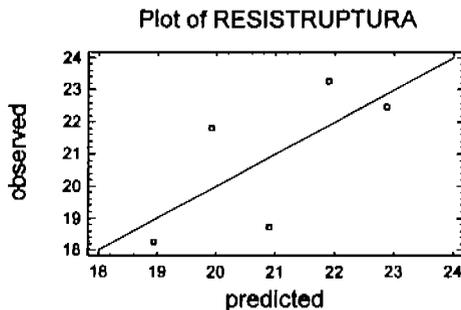
R-squared = 47.0877 percent
 R-squared (adjusted for d.f.) = 29.4503 percent
 Standard Error of Est. = 1.90827
 Mean absolute error = 1.3136
 Durbin-Watson statistic = 1.88197
 Lag 1 residual autocorrelation = 0.0294043

Ecuación del Modelo lineal Ajustado:

$$\text{RESISTENCIA A LA RUPTURA} = 22.88 \cdot \text{PROTANAL LF 120M} + 18.936 \cdot \text{METOLOSE 15M}$$

Ajuste de los resultados del Modelo Lineal

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
A:PROTANAL LF 120M	22.88	1.47814		
B:METOLOSE 15M	18.936	1.47814		



↳ **Resumen de Análisis Estadístico para FRIABILIDAD**

Modelo completo estimado para FRIABILIDAD

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	1.13039	1	1.13039		
Linear	0.193323	1	0.193323	26.22	0.0144
Quadratic	0.00050283	1	0.00050283	0.05	0.8492
Cubic	0.0159644	1	0.0159644	2.82	0.3417
Error	0.00565175	1	0.00565175		
Total	1.34584	5			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0858661	89.73	86.31
Quadratic	0.103962	89.97	79.93
Cubic	0.0751781	97.38	89.51

ANOVA para FRIABILIDAD

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	0.193323	1	0.193323	26.22	0.0144
Total error	0.022119	3	0.00737298		
Total (corr.)	0.215442	4			

R-squared = 89.7332 percent
 R-squared (adjusted for d.f.) = 86.311 percent
 Standard Error of Est. = 0.0858661
 Mean absolute error = 0.0611263
 Durbin-Watson statistic = 1.40653
 Lag 1 residual autocorrelation = 0.224155

Ecuación del Modelo lineal Ajustado:

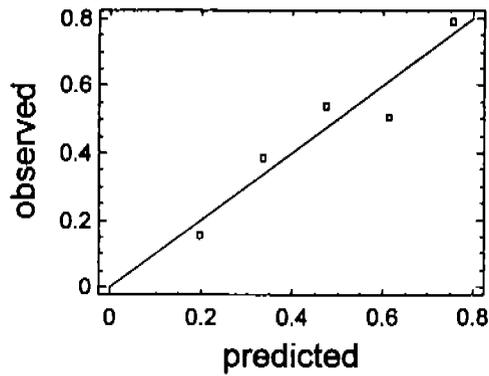
$$FRIABILIDAD = 0.197396 * PROTANAL LF 120M + 0.753559 * METOLOSE$$

15M

Ajuste de los resultados del Modelo Lineal

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
A:PROTANAL LF 120M	0.197396	0.0665116		
B:METOLOSE 15M	0.753559	0.0665116		

Plot of FRIABILIDAD



ANEXO V: DATOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

TIEMPO (min)	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5
0	0	0	0	0	0
5	1.66733333	1.83406667	1.834305	2.33374167	1.33346667
10	4.83526667	4.0016	3.3351	3.66730833	2.50025
15	8.16993333	6.66933333	4.835895	5.000875	3.50035
20	12.0048	9.0036	5.836425	6.16774583	4.50045
25	16.0064	11.1711333	7.170465	7.16792083	5.16718333
30	19.6745333	13.6721333	8.170995	8.33479167	6.0006
35	23.8428667	16.3398667	9.33828	9.5016625	6.83401667
40	27.8444667	18.8408667	10.505565	10.3351417	7.50075
45	32.1795333	21.6753333	11.33934	11.3353167	8.50085
50	36.1811333	24.3430667	12.67338	12.5021875	10.50105
55	40.3494667	26.6773333	13.840665	13.1689708	12.8346167
60	44.1843333	29.3450667	14.67444	14.3358417	14.8348167
75	55.5222	37.3482667	18.00954	17.1696708	17.1683833
90	66.5266	44.5178	21.177885	20.1701958	19.50195
105	76.5306	52.0208	24.34623	22.8373292	21.8355167
120	85.5342	58.8568667	27.514575	25.8378542	24.1690833
135	93.5374	65.8596667	30.516165	28.5049875	26.50265
150	100.04	72.0288	33.68451	31.3388167	28.3361667
170	105.708933	80.3654667	37.853385	35.006125	30.6697333
190	108.5434	87.7017333	41.521995	38.5067375	32.6699333
210	110.210733	94.5378	45.35736	42.3407417	34.50345
230	110.5442	100.873667	49.02597	46.00805	36.6703333
250	110.710933	106.209133	53.02809	50.00875	38.3371667
270	111.0444	107.376267	56.6967	53.8427542	40.6707333
290	111.0444	108.5434	60.36531	57.6767583	42.3375667
310	111.0444	108.710133	63.867165	61.3440667	44.3377667
330	111.211133	109.377067	67.869285	65.011375	46.3379667
350	111.0444	109.377067	71.37114	68.6786833	48.0048
370	111.377867	109.377067	74.37273	71.8459042	49.8383167
390	111.377867	109.710533	77.37432	75.6799083	51.6718333
410	111.377867	109.710533	79.875645	78.8471292	53.50535
430	111.377867	109.377067	82.210215	82.3477417	55.1721833

450	111.211133	109.877267	84.04452	85.5149625	
470	111.878067	109.710533	85.878825	88.3487917	
490	112.0448	110.377467	87.546375	91.1826208	
510	111.711333	110.210733	89.04717	93.8497542	
530	112.0448	110.377467	90.881475	96.3501917	
550	112.378267	110.210733	92.71578	98.5172375	
570	112.0448	110.377467	94.216575	101.017675	
590	112.0448	110.5442	95.550615	103.351417	
610	112.211533	110.710933	97.218165	105.185071	
630	112.378267	110.5442	98.38545	107.352117	
650	112.378267	110.710933	99.71949	109.019075	
670	112.545	111.0444	100.886775	109.685858	
690	112.545	111.0444	102.220815	110.519338	
710	112.711733	111.377867	103.05459	110.686033	
730	112.545	110.877667	104.555385	111.019425	
750	112.878467	111.377867	105.38916	111.186121	
770	112.711733	111.377867	106.38969	111.519513	
790	113.211933	111.211133	107.223465	111.519513	

ANEXO VI: ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESPUESTA PARA MODELOS CINÉTICOS

(CINÉTICA DE ORDEN 0)

Modelo completo estimado para Cinética de orden 0

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	0.614321	1	0.614321		
Linear	0.269715	1	0.269715	21.96	0.0184
Quadratic	0.0302808	1	0.0302808	9.22	0.0935
Cubic	0.000341056	1	0.000341056	0.05	0.8537
Error	0.0062304	1	0.0062304		
Total	0.920889	5			



Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.110834	87.98	83.97
Quadratic	0.0573213	97.86	95.71
Cubic	0.0789329	97.97	91.87

ANOVA para CINÉTICA DE ORDEN 0

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	0.269715	1	0.269715	21.96	0.0184
Total error	0.0368523	3	0.0122841		
Total (corr.)	0.306567	4			

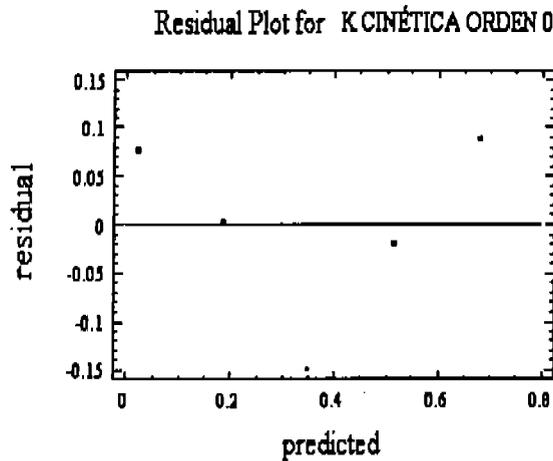
Ecuación del Modelo Lineal Ajustado:

$$K = 0.67898 * \text{PROTANAL LF 120} + 0.02206 * \text{METOLOSE 15M}$$

Ajuste de los resultados del Modelo Lineal

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
A:PROTANAL LF 120	0.67898	0.0858513		
B:METOLOSE 15M	0.02206	0.0858513		

Gráfico de Residuales:



(ECUACIÓN DE RITGER-PEPPAS)

Modelo completo estimado para Ecuación de Ritger-Peppas

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	4.34815	1	4.34815		
Linear	0.230675	1	0.230675	106.73	0.0019
Quadratic	0.00243408	1	0.00243408	1.20	0.3873
Cubic	0.000509796	1	0.000509796	0.14	0.7691
Error	0.00354007	1	0.00354007		
Total	4.58531	5			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.04649	97.27	96.35
Quadratic	0.0449993	98.29	96.58
Cubic	0.0594985	98.51	94.03

ANOVA para ECUACIÓN DE RITGER-PEPPAS

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	0.230675	1	0.230675	106.73	0.0019
Total error	0.00648395	3	0.00216132		
Total (corr.)	0.237159	4			

Ecuación del Modelo Lineal Ajustado:

$$n = 1.2363 \cdot \text{PROTANAL LF 120} + 0.62878 \cdot \text{METOLOSE 15M}$$

Ajuste de los resultados del Modelo Lineal

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
A:PROTANAL LF 120	1.2363	0.036011		
B:METOLOSE 15M	0.62878	0.036011		

Gráfico de Residuales:

