



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química

Desarrollo, fabricación y evaluación de un
sistema osmótico bicompartimental de
diclofenaco sódico.

Tesina

Para obtener el título de
Química Farmacéutica Biológica

Presenta:

Erika Torres Aguilar



CDMX, 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE	Profesor: Enrique Amador González
VOCAL	Profesor: Verónica Zamora Salazar
SECRETARIO	Profesor: Viridiana Gisela Llera Rojas
1er. SUPLENTE	Profesor: Gerardo Leyva Gómez
2° SUPLENTE	Profesor: Norma Angélica Villanueva Martínez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.
Vestíbulo de Edificio A, Facultad de Química.
Universidad Nacional Autónoma de México.

ASESOR DEL TEMA: _____

M. en C. Enrique Amador González

SUSTENTANTE: _____

Erika Torres Aguilar

Índice

1. Abreviaturas	9
2. Introducción	10
3. Objetivos	12
3.1 Objetivo general.....	12
3.2 Objetivos particulares.....	12
4. Marco teórico	13
4.1 Generalidades de los sistemas de liberación convencionales.....	13
4.2 Sistemas de liberación modificada.....	13
4.2.1. <i>Clasificación de los sistemas de liberación modificada</i>	14
4.3 Sistemas osmóticos.....	17
4.3.1 <i>Ósmosis y presión osmótica</i>	18
4.3.2 <i>Agentes osmóticos</i>	19
4.3.3 <i>Clasificación de sistemas osmóticos</i>	20
➤ <i>Sistemas osmóticos bicompartimentales</i>	22
➤ <i>Componentes de los sistemas osmóticos bicompartimentales</i>	22
➤ <i>Ventajas y desventajas</i>	24
➤ <i>Factores que afectan la liberación del fármaco</i>	26
4.4 Diclofenaco sódico.....	27
4.4.1 <i>Mecanismo de acción</i>	28
4.4.2 <i>Farmacocinética</i>	28
5. Materiales y método	30
5.1 Materias primas.....	30
5.2 Material de laboratorio.....	31
5.3 Equipo de laboratorio.....	32
5.4 Instrumentos de laboratorio.....	32
5.5 Procedimiento experimental.....	32
5.5.1 <i>Fabricación de tabletas bicompartimentales de Diclofenaco sódico</i>	33
5.5.2 <i>Evaluación de tabletas</i>	35
5.5.3 <i>Preparación de sistema de recubrimiento</i>	36
5.5.4 <i>Recubrimiento de tabletas osmóticas bicompartimentales</i>	37
5.5.5 <i>Perforación de tabletas recubiertas</i>	40
5.6 Etapa analítica. Pruebas de liberación.....	40
5.6.1 <i>Diseño de experimentos</i>	41

5.6.2 <i>Análisis de datos</i>	45
6. Resultados y análisis	46
6.1 Etapa 1	46
6.2 Etapa 2	50
6.3 Etapa 3	54
7. Conclusiones	66
8. Referencias	67
9. Anexos	69
9.1 Preparación de buffer de fosfatos a 0.05M pH 7.5±0.05.....	69
9.2 Elaboración de curva patrón de Diclofenaco sódico	69

Índice de figuras

Fig. 1 Diagrama de bloques de liberación de fármacos en sistemas convencionales.	13
Fig. 2. Representación gráfica de la concentración plasmática de un determinado fármaco en función del tiempo en un sistema de liberación convencional o inmediata y un sistema de liberación retardada.....	15
Fig. 3. Representación gráfica de la concentración de un determinado principio activo en función del tiempo en un sistema de liberación inmediata o convencional y sistema de liberación extendida.....	16
Fig. 4. Esquematización del proceso de ósmosis.....	19
Fig. 5. Clasificación de los sistemas osmóticos.....	21
Fig.6. Componentes de sistemas osmóticos push-pull.....	23
Fig. 7. Estructura química de Diclofenaco sódico.....	27
Fig. 8. Diagrama de flujo del procedimiento experimental para desarrolló de tabletas osmóticas de dos compartimentos de DS.	33
Fig. 9. Diagrama de flujo correspondiente a la elaboración de las mezclas de la capa de fármaco y capa de empuje.....	34
Fig. 10. Diagrama de flujo correspondiente la fabricación de tabletas osmóticas por medio de una doble compresión.....	35
Fig. 11. Diagramas de flujo correspondientes a la determinación de peso promedio y dimensiones.....	35
Fig. 12. Diagramas de flujo correspondiente a dureza y friabilidad.....	36
Fig. 13. Diagrama de flujo correspondiente a la elaboración del sistema de recubrimiento.	37
Fig. 14. Diagrama de flujo correspondiente al procedimiento de recubrimiento.....	38
Fig. 15. Equipo de recubrimiento.....	39
Fig. 16. Diagrama de flujo correspondiente a la perforación de tabletas osmóticas bicompartimentales.	40
Fig. 17. Diagrama de flujo correspondiente a la prueba de liberación para cada de los tratamientos elaborados.....	41
Fig. 18. Porcentaje liberado de Diclofenaco sódico en función de la raíz cuadrada del tiempo, ajustado al modelo de Higuchi para F1.	48
Fig. 19. Porcentaje liberado de Diclofenaco sódico en función del tiempo con modelo de orden cero para F2.....	50

Fig. 20. Porcentaje liberado de DS en función de la raíz cuadrada del tiempo para F2 y F3 con 7% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de Higuchi.	53
Fig. 21. Porcentaje liberado de DS en función del tiempo para F2 y F3 con 7% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de orden cero.....	53
Fig. 22. Porcentaje liberado de DS en función del tiempo para F4 con 7% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de orden cero.....	56
Fig. 23. Porcentaje liberado de DS en función del tiempo para F5 con 7% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de Higuchi.....	57
Fig. 24. Porcentaje liberado de DS en función del tiempo para F4.1 y F5.1 con 10% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de orden cero.....	59
Fig. 25. Porcentaje liberado de DS en función del tiempo para F4.2 con 10% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de orden cero.....	61
Fig. 26. Porcentaje liberado de DS en función del tiempo para F5.2 con 10% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de Higuchi.....	62
Fig. 27. Porcentaje liberado de Diclofenaco sódico en función del tiempo ajustado al modelo de orden cero para F5 al 7.6% w/w de ganancia en peso.	64
Fig. 28. Porcentaje liberado en función del tiempo para comprimidos F5 con 11.3% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de Higuchi.....	65

Índice de tablas

Tabla 1. Características de diferentes tipos de sistemas de liberación modificada	17
Tabla 2. Agentes osmóticos con valores de presión osmótica (atm)	20
Tabla 3. Ventajas y desventajas de sistemas osmóticos bicompartimentales.	25
Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas del diclofenaco sódico	28
Tabla 5. Materias primas que componen a la capa de fármaco.	30
Tabla 6. Materias primas correspondiente a la capa de empuje.	30
Tabla 7. Materias primas utilizadas para la elaboración de la suspensión de recubrimiento.....	30
Tabla 8. Función de las materias primas empleadas tanto en la capa de fármaco como la capa de empuje.	42
Tabla 9. Formulación correspondiente a la capa de fármaco y empuje para los comprimidos denominados F1.....	42
Tabla 10. Formulación correspondiente a la capa de fármaco y empuje para los comprimidos denominados F2.	43
Tabla 11. Formulación correspondiente a la capa de fármaco y empuje para los comprimidos denominados F3.	43
Tabla 12. Formulación correspondiente a la capa de fármaco y empuje para los comprimidos denominados F4.	44
Tabla 13. Formulación correspondiente a la capa de fármaco y empuje para los comprimidos denominados F5.	44
Tabla 14. Resultados obtenidos en peso promedio, dimensiones (altura y diámetro), dureza y friabilidad para comprimidos compuestos por formulaciones F1 y F2.	46
Tabla 15. Promedio del porcentaje de liberado de Diclofenaco sódico de comprimidos sin recubrir de F1 con respecto al tiempo.	47
Tabla 16. Valor de R^2 (%) a modelos matemáticos de orden cero, primer orden, Huguichi y Korsmeyer-Peppas para comprimidos de la formulación F1	47
Tabla 17. Promedio del porcentaje liberado de Diclofenaco sódico de comprimidos sin recubrir de F2 con respecto al tiempo.	49
Tabla 18. Valor de R^2 (%) a modelos matemáticos de orden cero, primer orden, Huguichi y Korsmeyer-Peppas para comprimidos de la formulación F2.	49
Tabla 19. Resultados obtenidos en peso promedio, dimensiones (altura y diámetro), dureza y friabilidad para comprimidos compuestos por formulación F3.	51

Tabla 20. Promedio del porcentaje liberado de Diclofenaco sódico de comprimidos recubiertos al 7% w/w de ganancia en peso de F2 y F3 con respecto al tiempo.	52
Tabla 21. Valor de R^2 (%) a modelos matemáticos de orden cero, primer orden, Huguchi y Korsmeyer-Peppas para comprimidos de la formulación F2 y F3 a 7% w/w de ganancia en peso.	52
Tabla 22. Resultados obtenidos en peso promedio, dimensiones (altura y diámetro), dureza y friabilidad para comprimidos compuestos por formulaciones F4 y F5.	55
Tabla 23. Promedio del porcentaje liberado de Diclofenaco sódico de comprimidos recubiertos al 7% w/w de ganancia en peso de F4 y F5 con respecto al tiempo.	55
Tabla 24. Valor de R^2 (%) a modelos matemáticos de orden cero, primer orden, Huguchi y Korsmeyer-Peppas para comprimidos de la formulación F4 y F5 a 7% w/w de ganancia en peso.	56
Tabla 25. Porcentaje liberado de DS a distintos tiempos para comprimidos con formulación F4 y F5 con 10% w/w de ganancia en peso.	58
Tabla 26. Valor de R^2 (%) a modelos matemáticos de orden cero, primer orden, Huguchi y Korsmeyer-Peppas para comprimidos F4.2 y F5.2 a 10% w/w de ganancia en peso.	60
Tabla 27. Porcentaje liberado de DS a distintos tiempos para comprimidos F5 con 7.6% w/w y 11.3% w/w de ganancia en peso.	63
Tabla 28. Valor de R^2 (%) a modelos matemáticos de orden cero, primer orden, Huguchi y Korsmeyer-Peppas para comprimidos F5 al 7.6% y 11.3% w/w de ganancia en peso.	63
Tabla 29. Disoluciones necesarias para la elaboración de la curva patrón de DS.	69
Tabla 30. Valores de absorbancia a λ 276 nm para tres masas de DS para cada una de las disoluciones preparadas.	70

1. Abreviaturas

Abs. Absorbancia

AINE. Antiinflamatorio no esteroideo

API. Ingrediente activo farmacéutico, por sus siglas en inglés (Active Pharmaceutical Ingredient)

C_{máx.} Concentración máxima

DS. Diclofenaco sódico

EMA. Agencia Europea de Medicamentos

FEUM. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

k_{abs.} Constante de absorción

k_{e.} Constante de eliminación

k_{lib.} Constante de liberación

MCC. Celulosa microcristalina

PEG. Polietilenglicol

SLM. Sistemas de liberación modifica

T_{máx.} Tiempo máximo

USP. Farmacopea de Estados Unidos, por sus siglas en inglés (United States Pharmacopeia)

UV- Vis. Ultravioleta- visible

2. Introducción

Los sistemas de liberación inmediata o también denominados convencionales presentan muy poco control de la liberación del principio activo. Lo que resulta en un constante cambio o impredecible concentración efectiva del fármaco en el plasma, así como posibles afectaciones en la biodisponibilidad de algunos fármacos en presencia de alimentos, degradación por enzimas del líquido gastrointestinal (GI) y motilidad del tracto GI (Keraliya *et al*, 2012). De esta forma, el surgimiento de los sistemas de liberación modificada (SLM) ha tomado gran importancia, pues tratan de resolver problemáticas que presentan los sistemas de liberación inmediata. Los SLM presentan diversas ventajas sobre los sistemas de liberación convencionales, tales como: la reducción de la frecuencia de dosificación, previsión de efectos secundarios, así como un mayor apegamiento al tratamiento por parte de los pacientes.

Actualmente, la clasificación de los SLM no ha sido unificada, sin embargo, se puede hablar de dos grandes grupos que incluyen este tipo de sistemas: los sistemas de liberación retardada y los sistemas de liberación extendida.

Dentro de los sistemas de *liberación retardada* se encuentran los denominados formas farmacéuticas entéricas; las cuales liberan el fármaco tras un cambio de valor de pH, es decir, el principio activo no se libera en pH ácido que se encuentra en el estómago, pero si se libera cuando el valor de pH en el medio aumenta, por ejemplo, al llegar al intestino delgado. Por su parte, entre los sistemas de *liberación extendida* podemos encontrar que de acuerdo con su estrategia para extender la liberación utilizan distintas tecnologías y presentan distintas cinéticas de liberación. Dentro de este tipo de sistemas podemos encontrar a las matrices hidrofílicas, matrices lipofílicas, además de los sistemas de interés para el desarrollo de este proyecto: los sistemas osmóticos.

Los sistemas osmóticos se caracterizan por liberar bajo cinética de orden cero (Li *et al*, 2019), es decir, que la velocidad de liberación del fármaco será constante a lo largo del tiempo, y se pueden clasificar de acuerdo con el número de compartimentos que los componen, por ejemplo: sistemas osmóticos monocompartimentales y sistemas osmóticos de dos o más compartimentos (Herrilch *et al*, 2012). Siendo los sistemas osmóticos de dos compartimentos los de interés para su elaboración en este proyecto.

De este modo, se desarrollaron sistemas osmóticos bicompartimentales o también denominados “*push- pull*” para la liberación de Diclofenaco sódico, compuestos de dos capas denominadas: capa de fármaco y capa de empuje, las cuales fueron posteriormente recubiertas con una membrana semipermeable y perforadas en una de sus caras.

En cada una de las capas se alojaron polímeros comerciales específicos para este tipo de sistemas denominados comercialmente como Polyox® N-80, para la capa de fármaco y Polyox® Coagulant, para la capa de empuje. Gracias a la realización de pruebas de liberación y la elaboración de regresiones lineales, se observó el mejor ajuste a distintos modelos matemáticos tratando de evaluar la influencia de distintas proporciones de los polímeros ya mencionados en la liberación del principio activo en cuestión y esperando obtener un sistema osmótico bicompartimental capaz de liberar el 80% de DS en al menos 10 horas.

De tal forma que, se obtuvieron 5 lotes de comprimidos osmóticos de dos compartimentos empleando polímeros de óxido de etileno Polyox® N-80 y Polyox® Coagulant en la capa de fármaco y capa de empuje respectivamente, con masas cercanas a los 800 mg y dimensiones aproximadas a los 13 mm en diámetro y 5 mm en altura que cumpliendo con parámetros de resistencia a la ruptura (dureza) y friabilidad, fueron capaces de soportar un proceso de recubrimiento.

Logrando obtener que tres de los sistemas fabricados liberarán bajo cinética de orden cero; la formulación denominada F4 al 7% w/w y 10% w/w de ganancia en peso de membrana semipermeable con PEG 4000 al 20% de porción de sólidos y la formulación F5 al 7.6% w/w de ganancia de peso de membrana semipermeable con PEG 4000 al 5% de porción de sólidos. Resaltando la liberación presentada por la formulación F3 al 7% w/w de ganancia en peso al obtener un valor de R^2 de más del 96% para un modelo de orden cero, con una liberación de más al 80% en 10 horas que, aunque la liberación de fármaco en cuestión no fue dada por el empuje de la capa inferior y su salida a través del orificio de liberación, puede ser punto de partida para estudios posteriores.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Desarrollar, fabricar y evaluar tabletas osmóticas bicompartimentales de Diclofenaco sódico (DS), empleando polímeros de óxido de etileno Polyox® N-80 y Polyox® Coagulant en la capa de fármaco y capa de empuje respectivamente.

3.2 Objetivos particulares

- Elaborar comprimidos que cumplan con características de masa, dimensiones, dureza y friabilidad necesarias para soportar el proceso de recubrimiento.
- Realizar el recubrimiento de las tabletas fabricadas con una membrana semipermeable de uso comercial denominada Opadry® CA.
- Evaluar la influencia de las distintas proporciones de los polímeros empleados en la capa de fármaco y capa de empuje en la liberación de DS.
- Lograr la liberación de DS en un 80% en 10 horas bajo cinética de orden cero.

4. Marco teórico

4.1 Generalidades de los sistemas de liberación convencionales

Las formas farmacéuticas denominadas convencionales son aquellas preparaciones en las que la liberación de su(s) principio(s) activo(s) no se encuentran modificadas por un diseño de formulación particular ni por un método de fabricación especial, es la estrategia más adecuada cuando se desea una acción rápida.

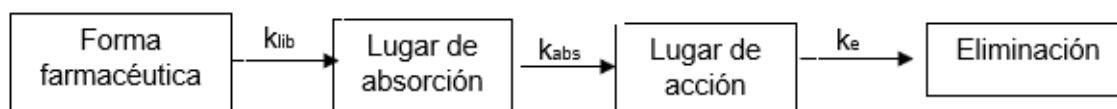


Fig. 1 Diagrama de bloques de liberación de fármacos en sistemas convencionales. Modificada de: Ding *et al*, 2006.

La liberación inmediata desde una forma farmacéutica convencional implica que la velocidad de liberación es mayor que la de absorción ($k_{lib} \gg k_{abs}$) (Fig. 1), de manera contraria las formas farmacéuticas de liberación modificada, en las cuales implica que la velocidad de absorción es mayor a la de liberación ($k_{lib} \ll k_{abs}$). (Ding *et al*, 2006).

Las formas de dosificación convencionales más utilizadas son las administradas por vía oral y han sido útiles para el tratamiento de enfermedades desde tiempos antiguos. Para mantener la concentración plasmática del fármaco dentro de un intervalo terapéutico es necesario administrar tales formas farmacéuticas por repetidas ocasiones al día, lo que resulta en ocasiones en niveles fluctuantes del fármaco en sangre debido al incumplimiento del paciente (Gaur *et al*, 2014). Para resolver está y muchas otras problemáticas, surgieron los sistemas de liberación modificada (SLM).

4.2 Sistemas de liberación modificada

Las formas farmacéuticas de liberación modificada se refieren a la manipulación de la liberación del fármaco desde la forma de dosificación (Aulton & Taylor, 2018).

En los últimos años el desarrollo de este tipo de formas farmacéuticas se ha visto incrementado ya que confiere diferentes ventajas y en las cuales recaen su éxito, entre las cuales se encuentran (Peña, 2016; Dutta & Sengupta, 2009):

- a. Reducción en el número de dosis del medicamento. El aumento en los intervalos de tiempo entre las dosis prescritas, en muchos casos, evita la alteración del tratamiento por parte de los pacientes (particularmente en la noche) favoreciendo de esta forma el apego al tratamiento.

- b. Mayor control en el sitio donde se llevará a cabo la liberación del fármaco.
- c. Posibilidad de evitar la pérdida de la eficacia por concentraciones plasmáticas fuera del rango terapéutico.
- d. Atenuación de los efectos secundarios. La incidencia e intensidad de los efectos secundarios indeseables causados por una concentración excesivamente alta como resultado de la administración de formas de dosificación convencionales se ven reducidos con el uso de SLM.

4.2.1. Clasificación de los sistemas de liberación modificada

En la actualidad no existe una armonía en la terminología utilizada en los SLM. Sin embargo, de acuerdo con la guía de nomenclatura pronunciada por la USP en 2016, las formas farmacéuticas de liberación modificada se dividen en dos tipos:

- ◆ Liberación retardada

La liberación del principio activo en este tipo de liberación se lleva a cabo una vez que ocurre un tiempo determinado posterior a su administración, momento en el cual la liberación es similar a la forma farmacéutica de liberación convencional (Aulton & Taylor, 2018). Estas solo retrasan el momento de liberación, pero no prolongan el efecto terapéutico (Figura 2). Un ejemplo común de este tipo de liberación son las denominadas formas farmacéuticas entéricas; en las cuales el principio activo no se libera en pH ácido que se encuentra en el estómago, pero si se libera cuando el valor de pH en el medio aumenta, por ejemplo, al llegar al intestino delgado.

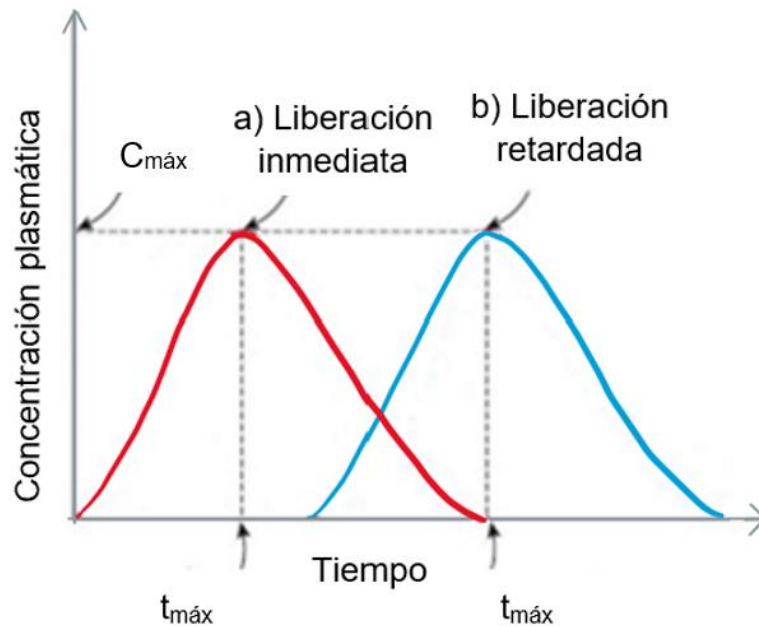


Fig. 2. Representación gráfica de la concentración plasmática de un determinado fármaco en función del tiempo en un a) sistema de liberación convencional o inmediata (en rojo) y b) un sistema de liberación retardada (en azul). Modificada de: Perrie & Rades, 2012.

◆ Liberación extendida

Este tipo de liberación permite la reducción de la frecuencia de dosificación comparada cuando el fármaco está presente en una forma farmacéutica de liberación inmediata (Aulton & Taylor, 2018) (Figura 3).

En los sistemas de liberación extendida suelen usarse términos como liberación controlada, sostenida y prolongada que de acuerdo con el autor pueden presentar características diferentes o ser usadas indistintamente. Por ejemplo: mientras para la Guía de nomenclatura USP en 2016 no deberían ser utilizadas estas expresiones para describir este tipo de sistemas, para la Guía sobre la calidad de los productos orales de liberación modificada por la Agencia Europea de Medicamentos en 2014 los términos liberación extendida y prolongada son equivalentes.

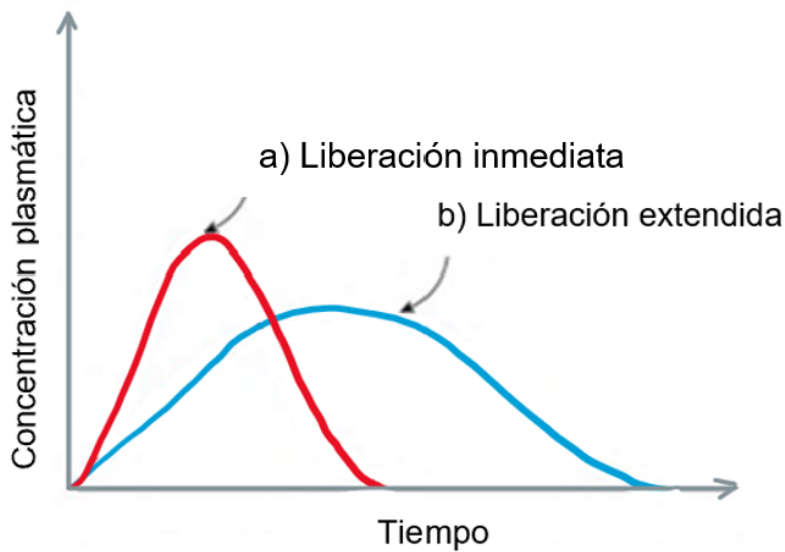


Fig. 3. Representación gráfica de la concentración de un determinado principio activo en función del tiempo en un a) sistema de liberación convencional o inmediata (en rojo) y b) sistema de liberación extendida (en azul). Modificada de: Perrie & Rades, 2012.

Dejando a un lado esta discrepancia en terminología existen dos características que ayudan a describir este tipo de sistemas (EMA: Agencia Europea de Medicamentos, 2014):

- ✓ La forma en la cual se pretende lograr la liberación extendida; es decir: con algún tipo de membrana, matriz, etc.
- ✓ El mecanismo y cinética de liberación, por ejemplo: difusión, erosión, osmosis o combinaciones de estas.

A continuación (Tabla 1), se describen algunos de los tipos de sistemas de liberación modificada que son usadas convencionalmente por administración vía oral.

Tabla 1. Características de diferentes tipos de sistemas de liberación modificada. Modificada de: Aulton & Taylor, 2018.

	Liberación extendida				Liberación retardada
Forma de dosificación	<i>Matriz hidrofílica</i>	<i>Matriz de polímeros insolubles</i>	<i>Sistemas de membrana que controla la liberación</i>	<i>Sistemas osmóticos</i>	<i>Liberación controlada por pH</i>
Cinética de liberación	Orden cero, primer orden	Primer orden	Primer orden	Orden cero	Retardada, posterior primer orden
Principales características	Liberación de fármaco por difusión a través de hinchamiento del polímero.	Liberación de fármaco por difusión a través del polímero sin disolver.	Liberación de fármaco a través de recubrimiento (espesor y formador de poro).	Difusión de agua por membrana semipermeable aumentando la presión osmótica dentro.	El recubrimiento se disuelve por virtud de su sensibilidad a aumento de pH.
Materias primas utilizadas	Polímeros hinchables, por ejemplo: hidroxipropilcelulosa, óxido de polietileno.	Polímeros insolubles, por ejemplo: etilcelulosa.	Polímeros insolubles en agua, por ejemplo: etilcelulosa. Formadores de poro, por ejemplo: polietilenglicol.	Agentes osmóticos, por ejemplo: NaCl, lactosa, fructosa. Membrana semipermeable, por ejemplo: acetato de celulosa.	Polímeros sensibles a pH, por ejemplo: copolímeros de acrílico.

4.3 Sistemas osmóticos

El surgimiento de los sistemas osmóticos data de los años 50's cuando Rose & Nelson desarrollaron el primer sistema farmacéutico osmótico reportado y desde entonces la investigación y desarrollo en materia de este tipo de sistemas ha ido en aumento (Mora, 2018).

Las bombas osmóticas son sistemas de administración oral de medicamentos, las cuales utiliza la presión osmótica para expulsar el principio activo. En contraste con los sistemas de liberación convencional, las tabletas osmóticas son capaces de mantener la

concentración plasmática del fármaco estable y suelen ser independientes de la presencia o ausencia de alimentos y del pH del tracto digestivo.

Una de las principales características de los sistemas osmóticos es que presentan una cinética de liberación de orden cero (Li *et al*, 2019), es decir, que la velocidad a la cual se está liberando el principio activo, es constante a lo largo del tiempo.

4.3.1 Ósmosis y presión osmótica

Para poder entender mejor el funcionamiento de este tipo de sistemas, es necesario definir términos como: ósmosis y presión osmótica.

El fenómeno de *ósmosis* se define como el paso espontáneo de solvente puro de una solución a otra con diferentes concentraciones, cuando éstas se encuentran separadas por una membrana semipermeable al solvente, pero no al soluto (Atkins, 2018). El movimiento de las moléculas de disolvente será de la disolución menos concentrada hacia las más concentrada.

Este flujo de solvente da como resultado una diferencia de presión hidrostática a través de la membrana semipermeable. La diferencia de presión requerida para generar este flujo de disolvente es equivalente a la diferencia de presiones osmóticas de las dos soluciones. De esta manera, la *presión osmótica* (π) está definida como la presión que se deberá aplicar a la solución para detener el flujo del solvente (Atkins, 2018) (Figura 4).

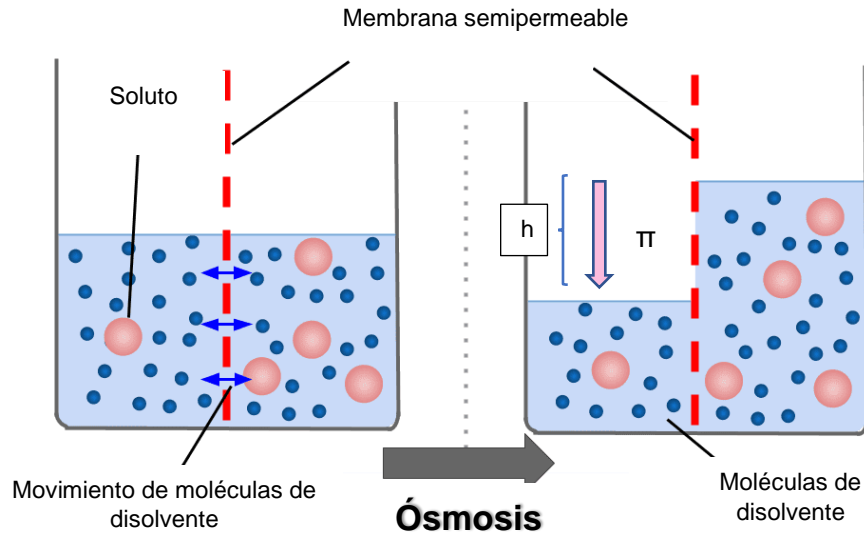


Fig. 4. Esquematación del proceso de ósmosis. A la izquierda se ilustran dos soluciones con diferentes concentraciones, separadas por una membrana semipermeable. A la derecha, el movimiento de moléculas del disolvente de la solución menos concentrada a la más concentrada (ósmosis), provoca una diferencia de altura (h) entre disoluciones; provocada por un exceso de presión hidrostática debido al fenómeno osmótico. Esta presión también conocida como presión osmótica (Chang, 2008).

Así es que, la velocidad de liberación del fármaco en un sistema osmótico es directamente proporcional a la presión osmótica que se ejerce en el núcleo de las tabletas que contiene al o los principios activos y excipientes rodeados por una membrana semipermeable.

Se puede mantener una cinética de liberación constante de orden cero en los sistemas osmóticos, siempre y cuando la solución del fármaco en el núcleo permanezca saturada (Herrlich *et al*, 2012). Así pues, es de vital importancia optimizar la presión osmótica entre el núcleo y el medio externo en este tipo de sistemas para su adecuado funcionamiento. La forma más simple para conseguir una presión osmótica constante es mantener una solución saturada por agentes osmóticos al interior de estos sistemas (Hernández & Melgoza, 2014).

4.3.2 Agentes osmóticos

En ciertos casos, la acción de un agente osmótico podría estar dada por el o los mismos principios activos que forman el sistema osmótico. Sin embargo, cuando estos no son capaces de mantener una solución saturada constante o su solubilidad es baja, se recurren a agentes osmóticos que, por su naturaleza, poseen actividad osmótica, es decir, son farmacológicamente inertes, pero son capaces de mantener una concentración saturada, consiguiendo de esta manera tener una presión osmótica constante.

En la tabla 2, se enlistan algunos de los compuestos osmóticamente activos más empleados en los sistemas osmóticos (Keraliya *et al*, 2012).

Tabla 2. Agentes osmóticos con valores de presión osmótica (atm)

Agentes osmóticos	Presión osmótica (atm)
Cloruro de sodio	356
Cloruro de potasio	245
Sacarosa	150
Xylitol	104
Sorbitol	84
Dextrosa	82
Ácido cítrico	69
Ácido tartárico	67
Manitol	38
Sulfato de potasio	39
Ácido fumárico	10

4.3.3 Clasificación de sistemas osmóticos

Herrilch y colaboradores, clasifican a los sistemas osmóticos de acuerdo con el número de compartimentos que las conforman. Existiendo dos grupos diferentes (Figura 5): Sistemas de un compartimento y Sistemas de dos o más compartimentos.

Sistemas osmóticos de un compartimento:

Como su nombre lo menciona, estos sistemas osmóticos sólo cuentan con un único compartimento. Dentro de esta clasificación podemos encontrar a los sistemas donde:

- El fármaco es generalmente empleado como agente osmótico (Figura 5A), también denominada bomba osmótica elemental.

La solubilidad del fármaco para este tipo de sistemas es uno de los parámetros más importantes que afectan la velocidad de liberación del fármaco. De manera tal que, es posible mantener una cinética de orden cero siempre y cuando la solución del fármaco permanezca saturada. Por lo tanto, este tipo de sistemas dependen de las propiedades físicas del fármaco, las cuales pueden ser una limitación importante si se planea utilizar fármacos poco solubles (Herrilch *et al*, 2012).

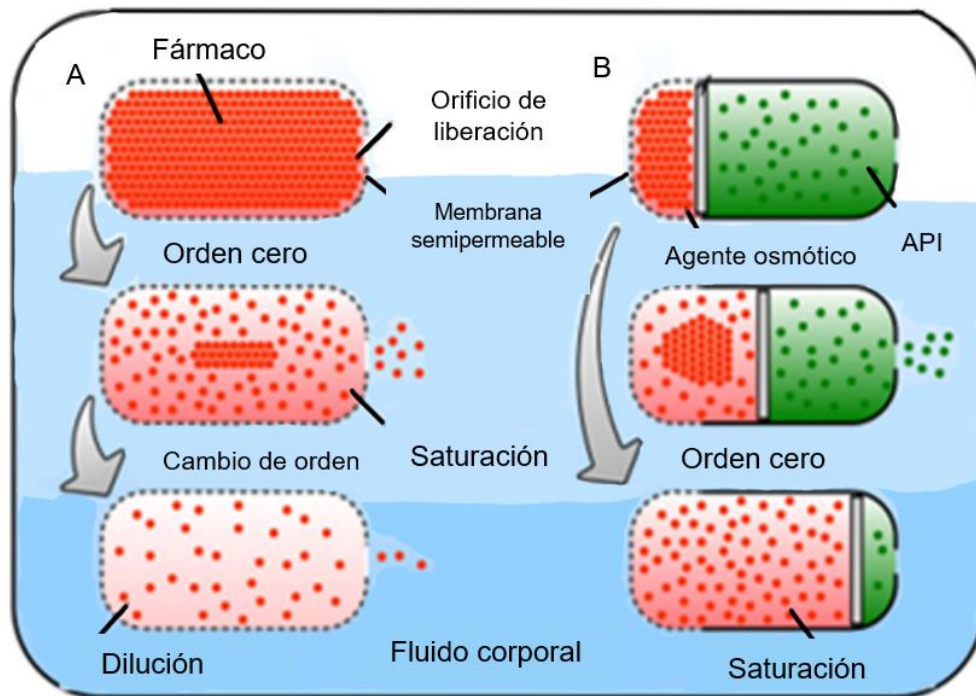


Fig. 5. Clasificación de los sistemas osmóticos. (A) Sistemas osmóticos de un compartimiento. La cinética de este tipo de sistemas osmóticos será de orden cero si y solo si la concentración del fármaco se encuentra en saturación. Cuando este se encuentre diluido, el sistema sufrirá un cambio de orden en la cinética de liberación (B) Sistemas osmóticos de dos compartimientos. En este tipo de sistemas osmóticos velocidad de liberación podrá permanecer siempre bajo cinética de orden cero, gracias a la separación de la capa que contiene al fármaco y a la capa donde se encuentra la solución saturada. Modificada de: Herrilch et al, 2012.

- El fármaco empleado posee baja solubilidad, pero se encuentra suspendido en una matriz polimérica en presencia de un agente osmótico. Factores que darán paso a la liberación del principio activo (bajo cinética de orden cero) por el orificio de liberación presente en la membrana semipermeable que recubre este tipo de sistemas llamados bombas osmóticas monolíticas. (Herrilch et al, 2012; Hernández & Melgoza, 2014).
- El fármaco es liberado por microporos que se forman en la membrana semipermeable que recubre a este tipo de tabletas osmóticas. La tasa de liberación de principio activo en ese tipo de sistemas nombrados bombas osmóticas de porosidad controlada, depende de factores como: el espesor del recubrimiento, la solubilidad del fármaco y el nivel de agentes formadores de poro que posea la membrana semipermeable, entre otros (Keraliya et al 2012).

Sistemas osmóticos de dos o más compartimentos:

Para los sistemas de dos compartimentos: en uno de los compartimentos se almacena la formulación del fármaco y en otro la formulación correspondiente del agente osmótico. Durante su operación, la formulación del agente osmótico tiene la peculiaridad de contener excipientes que al contacto con agua se mojan y expanden de tal forma que, desplazan el contenido del compartimento del fármaco (Figura 5B).

Como consecuencia de la separación del agente osmótico y fármaco, la característica más importante de estos sistemas osmóticos es que la tasa de liberación del principio activo es independiente de la presión osmótica del fármaco. Y, por lo tanto, se podría utilizar fármacos con baja solubilidad (Herrilch *et al*, 2012). Este tipo de sistemas son los de mayor relevancia para el desarrollo de este proyecto y en los cuales se detallará más adelante.

Por su parte, en los sistemas con más de dos compartimentos se encuentran: I. los sistemas osmóticos intercalados o tipo sándwich; contruidos por un núcleo con tres capas: dos capas de fármaco separadas entre sí por una capa de empuje, todas ellas recubiertas por una membrana semipermeable con dos orificios de liberación, uno en cada una de sus caras y II. los sistemas líquidos- osmóticos orales; conformados por una capa donde se encuentra el fármaco disuelto, una capa osmótica o capa de empuje y todo esto a su vez rodeado por una membrana semipermeable en presencia de un orificio de liberación (Keraliya *et al* 2012).

➤ *Sistemas osmóticos bicompartimentales*

Los sistemas osmóticos bicompartimentales, también conocidos como bombas osmóticas *push-pull*, consisten en núcleo bicapa cubierto por una membrana semipermeable con un orificio en una de sus caras (Figura 6A) (Torres *et al*, 2016).

El surgimiento de este tipo de sistemas se debió a la necesidad de incorporar a los sistemas osmóticos fármacos con baja solubilidad, como se mencionó anteriormente.

➤ *Componentes de los sistemas osmóticos bicompartimentales*

El núcleo de las tabletas osmóticas *push-pull* se compone de una capa de fármaco que contiene al principio activo y una capa de empuje que contiene agentes que se hinchan y expanden. Ambas capas recubiertas por una membrana semipermeable, siendo la capa de arriba perforada para la liberación del fármaco.

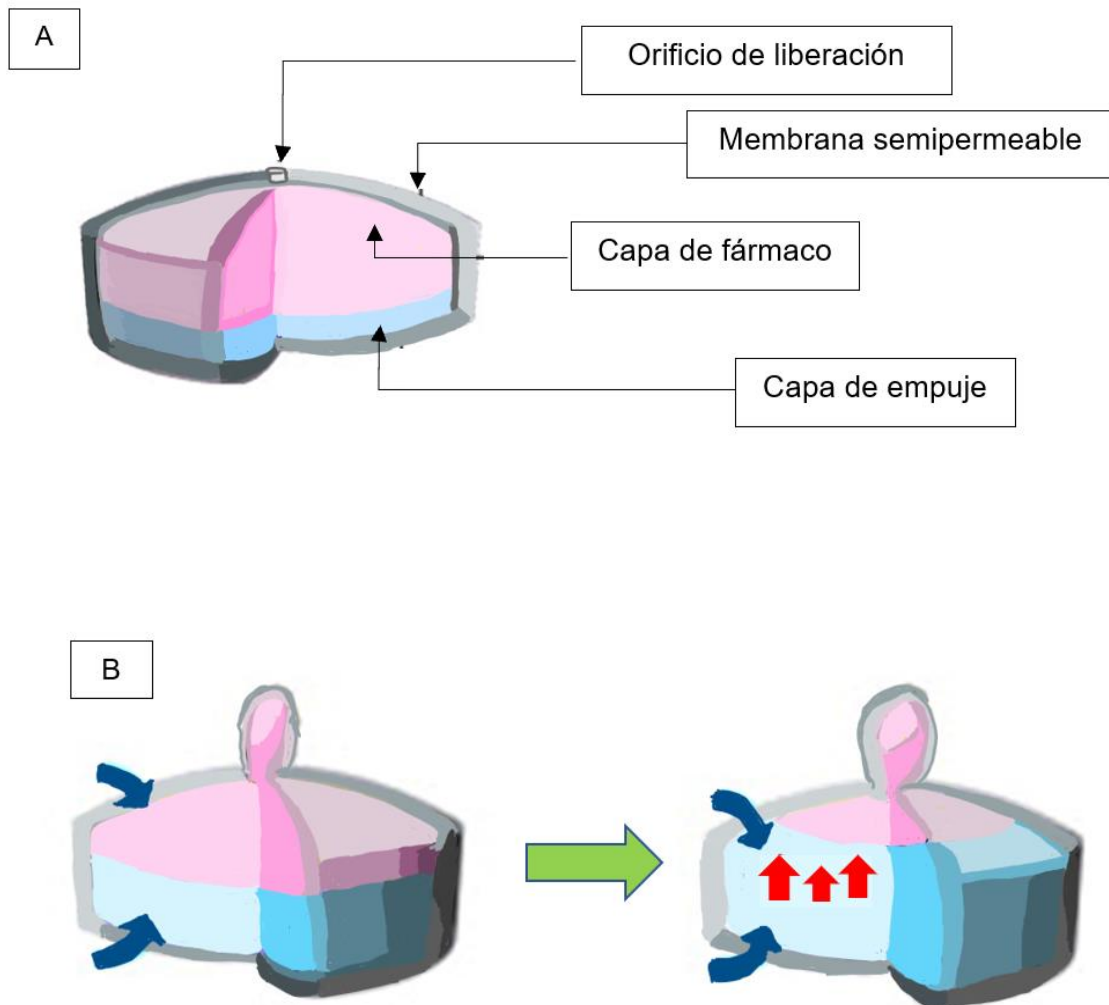


Fig. 6. Componentes de sistemas osmóticos push-pull. A. Tableta osmótica bicompartimental antes de iniciar su operación. B. Funcionamiento de tabletas osmótica bicompartimental. Flechas azules representación de entrada de medio acuoso a través de la membrana semipermeable. Flechas rojas representación de hinchamiento y empuje de la capa de empuje. Modificada de: Malaterre et al 2009.

Cuando el agua permea a través de la película de recubrimiento, la capa de fármaco se hidrata y forma la dispersión o solución de fármaco, mientras que la de abajo se moja y expande obligando la liberación del principio activo por el orificio de liberación (Li et al, 2019). A continuación de describe con mayor detalle cada uno de los componentes para este tipo de sistemas:

❖ Capa de fármaco

Contiene el principio activo que podría encontrarse de disuelto a dispersado al contacto con el medio acuoso que es capaz de permear al interior de la tableta gracias a la naturaleza polimérica del recubrimiento (Torres *et al*, 2016), un agente viscosante que ayudará precisamente a la suspensión del fármaco, así como la posibilidad del uso de agentes osmóticos.

❖ Capa de empuje o hinchamiento

Además de contener agentes osmóticos, aloja a un agente hinchable; que puede ser un polímero no iónico, por ejemplo: óxido de polietileno, o un polímero iónico, por ejemplo: carboximetilcelulosa sódica. Al mojarse tiene la función de hincharse y expandir su volumen, empujando y forzando la salida del fármaco contenido en la capa de fármaco (Figura 6B) (Zúñiga *et al*, 2013).

❖ Membrana semipermeable

La tecnología de una tableta osmótica hace uso de una membrana polimérica semipermeable que recubre a la tableta (Zúñiga *et al*, 2013). Compuesta por un soporte insoluble, por ejemplo: acetato de celulosa, además de plastificantes que ayudan a la disminución de las fuerzas intermoleculares a lo largo de las cadenas poliméricas, por ejemplo: polietilenglicoles de distintos pesos moleculares, propilenglicol, glicerol y triacetina (Torres *et al*, 2016).

❖ Orificio de liberación

El orificio de liberación elaborado mecánicamente o por láser en el recubrimiento que se encuentra en contacto con la capa de fármaco permitiendo de esta manera la difusión del fármaco al medio.

➤ *Ventajas y desventajas*

Los sistemas osmóticos bicompartimentales presentan diversas ventajas respecto a otros sistemas osmóticos, así como algunas desventajas (Tabla 3).

Tabla 3. Ventajas y desventajas de sistemas osmóticos bicompartimentales.

Ventajas	Desventajas
<p>✓ Posibilidad de utilización de fármacos con baja solubilidad. Para sistemas de un compartimento cuando la presión osmótica está dada por el fármaco, este poseerá una cinética de liberación de orden cero sólo cuando este se encuentre en saturación. Por el contrario, en bombas osmóticas <i>push-pull</i> cinética de orden cero se mantendrá a pesar de que el fármaco durante el proceso de liberación deje de estar en saturación.</p> <p>✓ Se promueve la liberación completa del fármaco. Los sistemas osmóticos monolíticos, al igual que en los <i>push-pull</i>, utilizan sistemas poliméricos para la suspensión de principios activos poco solubles, sin embargo, la sedimentación del fármaco y la liberación incompleta del mismo podrían ocurrir si la viscosidad en el sistema no es adecuada (Zhang <i>et al</i>, 2013). Efecto que no ocurre en las bombas osmóticas de dos compartimentos, gracias al forzado de la salida de fármaco ejercida por la capa de empuje.</p>	<p>✓ Las bombas osmóticas bicompartimentales son tecnológicamente desafiantes debido a la complejidad de su estructura, lo que podría verse reflejado en un alto costo.</p> <p>✓ Factores como la presión osmótica generada por ambas capas, así como el hidrogel formado en la capa de empuje deben tener características bien definidas para evitar que se hinche en exceso y dañe la membrana que recubre al sistema (Valero, 2016).</p>

- *Factores que afectan la liberación del fármaco*
 - Solubilidad del principio activo

Como se ha venido mencionando, el desarrollo de los sistemas osmóticos bicompartimentales se debió a la necesidad de incorporar principios activos poco solubles, sin embargo, este tipo de sistemas no se limita al uso únicamente de fármacos con baja solubilidad (Petel *et al* 2012).

La importancia de considerar el valor de solubilidad intrínseca del fármaco es para buscar distintas alternativas de formulación que permitan la liberación de principio activo bajo el funcionamiento y cinética de liberación característicos de un sistema osmótico *push pull*.

- Presión osmótica

La velocidad de liberación del fármaco en un sistema osmótico es directamente proporcional a la presión osmótica que se ejerce en el núcleo (Hernández & Melgoza, 2014). Por consecuencia, es sumamente importante optimizar la presión osmótica del núcleo y el medio externo.

Si la presión osmótica fuese considerablemente alta podría provocar la deformidad de la membrana de recubrimiento, afectando la forma y velocidad de liberación del fármaco. O si no fuese por debajo de la necesaria, podría afectar en la liberación total del principio activo.

- Membrana semipermeable

La membrana de los sistemas osmóticos debe ser semipermeable. Lo que implica que la composición de esta es de suma importancia para permitir el paso al agua, pero impermeable al soluto, es decir, al fármaco.

Otro factor importante, además de la composición de la membrana es el grosor de esta. Hablando en términos experimentales como la ganancia en peso del sistema de recubrimiento. Estudios realizados por Deng y colaboradores (2012), muestran que entre mayor sea la ganancia en peso del sistema de recubrimiento, la liberación del principio activo se verá más lenta. Por lo tanto, el aumento de peso y la eficiencia de la membrana de recubrimiento deben ser consideradas como atributos críticos en el diseño de un sistema osmótico bicompartimental.

→ Tamaño del orificio

El orificio de liberación del fármaco debe estar optimizado con el fin de tener un control en dicha liberación. No debe ser demasiado pequeño porque podría afectar la cinética de liberación de orden cero y podría aumentar la presión dentro del núcleo, llevando a una deformación o rompimiento del sistema, ni demasiado grande ya que podría igualmente influir en la cantidad de fármaco liberada por unidad de tiempo. Estudios han comprobado que diámetro de orificio óptimo va de los 0.5 mm hasta 1.5 mm, intervalo donde no se presentan variaciones en cuanto a la liberación del principio activo (Hernández & Melgoza, 2014).

4.4 Diclofenaco sódico

El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y como otros AINE, es un fármaco con pronunciadas propiedades analgésicas y antipiréticas que a menudo se usa como terapia contra el dolor agudo y crónico y la inflamación por una variedad de causas. Está indicado para el tratamiento a largo plazo de enfermedades degenerativas de las articulaciones, como: la osteoartritis, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, así como en la inflamación relacionada con lesiones provocadas por cirugía y traumatismo físico (Drugbank, 2020; Almanza, 2012).

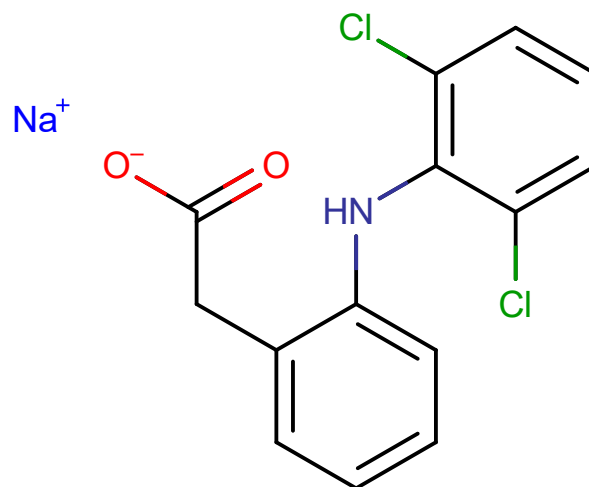


Fig. 7. Estructura química de Diclofenaco sódico. Obtenido de: Drugbank, 2020.

El nombre científico del diclofenaco sódico es el [2-(2,6-diclorofenil amino) fenil] benceno ácido acético sal monosódica, tiene una masa molecular de 318.12 g/mol y se trata de un polvo blanco con aspecto cristalino. En la tabla 4 se enlistan algunas de sus propiedades fisicoquímicas.

Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas del diclofenaco sódico (Drugbank; Chauasuwan et al, 2009).

Propiedad	Valor
Solubilidad en agua (25°C)	0.00482 mg/mL
Solubilidad en medio ácido (HCl) pH 1.2	0.0012 mg/mL
Solubilidad en buffer de fosfatos pH 7.4	5.15 mg/mL
Solubilidad en buffer de fosfatos pH 8.0	12.14 mg/mL
Punto de fusión	283 - 285°C
log P (coeficiente de partición)	4.75
pka (25°C)	4.4

4.4.1 Mecanismo de acción

El diclofenaco sódico actúa inhibiendo la ciclooxigenasa (COX-1 y -2), las cuales son las responsables de la síntesis de prostaglandinas. Debido a que las prostaglandinas sensibilizan los receptores del dolor y contribuyen a la inflamación. Por consecuencia, su inhibición es responsable de los efectos analgésicos del diclofenaco. Los efectos antipiréticos, por otra parte, pueden deberse a la acción sobre el hipotálamo, que produce una dilatación periférica, aumento del flujo sanguíneo cutáneo y posteriormente una disipación del calor (Drugbank, 2020).

4.4.2 Farmacocinética (Drugbank, 2020; Fecha técnica de diclofenaco sódico por la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, 2016)

Absorción

El diclofenaco se absorbe por completo en el tracto gastrointestinal, pero sufre de una alta tasa de metabolismo hepático de primer paso donde solo el 60% del fármaco alcanza a llegar a circulación sistémica sin cambios. La Tmax varía entre las formulaciones orales convencionales, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 10 y 40 min.

Cuando se administra con alimentos puede retrasarse el comienzo, pero no el grado de absorción del diclofenaco.

Distribución

El diclofenaco tiene un volumen total de distribución de 5-10 L o 0.1-0.2L/kg. Se distribuye al líquido sinovial alcanzando la concentración máxima en 2 a 4 horas después de la administración. Existe un cruce limitado de la barrera hematoencefálica y las concentraciones de líquido cefalorraquídeo solo alcanza el 8.22% de las concentraciones plasmáticas. Se une en más del 99.7% de las proteínas séricas, principalmente albúmina.

Metabolismo

El metabolismo de diclofenaco es principalmente oxidativo a metabolitos hidroxilados, así como sufrir conjugación con ácido glucurónico, sulfato y taurina. El metabolito primario es 4'-hidroxi diclofenaco, el cual es débilmente activo.

Eliminación

De la dosis total de diclofenaco, el 60%-70% se elimina en la orina y 30% se elimina por heces fecales.

5. Materiales y método

5.1 Materias primas

En las tablas 5 y 6 muestran las materias primas utilizadas tanto para la capa del fármaco como para la capa de empuje durante el desarrollo de este proyecto.

Tabla 5. Materias primas que componen a la capa de fármaco.

Nombre químico	Nombre comercial	Proveedor	Lote
Celulosa microcristalina PH102	Helmcel	Helm de México	C170084
Diclofenaco sódico	Diclofenaco sódico	Bruluart S.A.	MP3A041
Estearato de magnesio	Estearato de magnesio	Cedrosa	MS-L-10046
Polímero de óxido de etileno	Polyox® WSR N80 LEO NF	Colorcon	166262
Sorbitol	Partek SI 400	Merck	M65264004

Tabla 6. Materias primas correspondiente a la capa de empuje.

Nombre químico	Nombre comercial	Proveedor	Lote
Celulosa microcristalina PH 102	Helmcel	Helm de México	C170084
Cloruro de sodio	Cloruro de sodio	J.T. Baker	M20C56BR
Estearato de magnesio	Estearato de magnesio	Cedrosa	MS-L-10046
Polímero de óxido de etileno	Polyox ® WSR Coagulant LEO NF	Colorcon	166237
Laca aluminica de distintos colores	1. Adv. Pink 2. Unipure violet LC 587	1. ISP 2. Sensient	1. 117030 2. N/A

Así mismo, en la tabla 7 se enlistan las materias primas utilizadas para la suspensión de recubrimiento.

Tabla 7. Materias primas utilizadas para la elaboración de la suspensión de recubrimiento.

Nombre químico	Nombre comercial	Proveedor	Lote
Acetato de celulosa/ PEG 3350	Opadry® CA	Colorcon	TSL111654
Acetona QP	Acetona	Distribuidora Química ALVI	CAS- 69-64-1
Agua destilada	Agua destilada	FQ	S/N

5.2 Material de laboratorio

- Agitador de vidrio
- Agitadores magnéticos
- Brocha
- Celda de cuarzo de 1 cm²
- Cronómetro
- Cucharón de plástico
- Espátula acanalada
- Espátula de doble punta
- Gradilla
- Jeringas de plástico de 5 mL con filtros de flujo completo de 35 µm de diámetro de poro
- Mangueras de teflón
- Matraces volumétricos de 25.0 mL, 50.0 mL, 100.0 mL, 1000.0 mL y 2000.0 mL.
- Micropipeta de 0.5 mL a 5.0 mL
- Parrilla de agitación
- Pinzas de disección
- Puntas de plástico
- Probeta de 1 L
- Soporte universal
- Termómetro
- Tubos de ensayo de 13x100
- Vasos de precipitados de 250mL, 400 mL, 600 mL y 1L
- Vidrio de reloj

5.3 Equipo de laboratorio

- ✓ Agitador IKA con propela de cuatro brazos
- ✓ Bomba peristáltica Watson Marlow 120S
- ✓ Bombo convencional de recubrimiento
- ✓ Disolutor Hanson Research® SR8-PLUS
- ✓ Frigilizador Temsa
- ✓ Motor Erweka
- ✓ Motor IKA con regulador de voltaje
- ✓ Pistola de atomización Binkis 460
- ✓ Prensa hidráulica CARVER

5.4 Instrumentos de laboratorio

- ✓ Balanza analítica Precisa ® 321 Modelo LS 220A SCS
- ✓ Durómetro Schleuniger Sicoma
- ✓ Espectrofotómetro Thermo Scientific® Genesys 10S UV-VIS
- ✓ Potenciómetro Oakton® Ion 510 series
- ✓ Termómetro de infrarrojo de -76°F a 1022°F

5.5 Procedimiento experimental

En la figura 8 se representa de manera general el procedimiento experimental que se realizó a lo largo de toda realización del proyecto.

En próximas cuartillas se describe como mayor detalle en que consistió cada uno de los procesos elaborados para el desarrollo de las tabletas osmóticas bicompartimentales de DS.

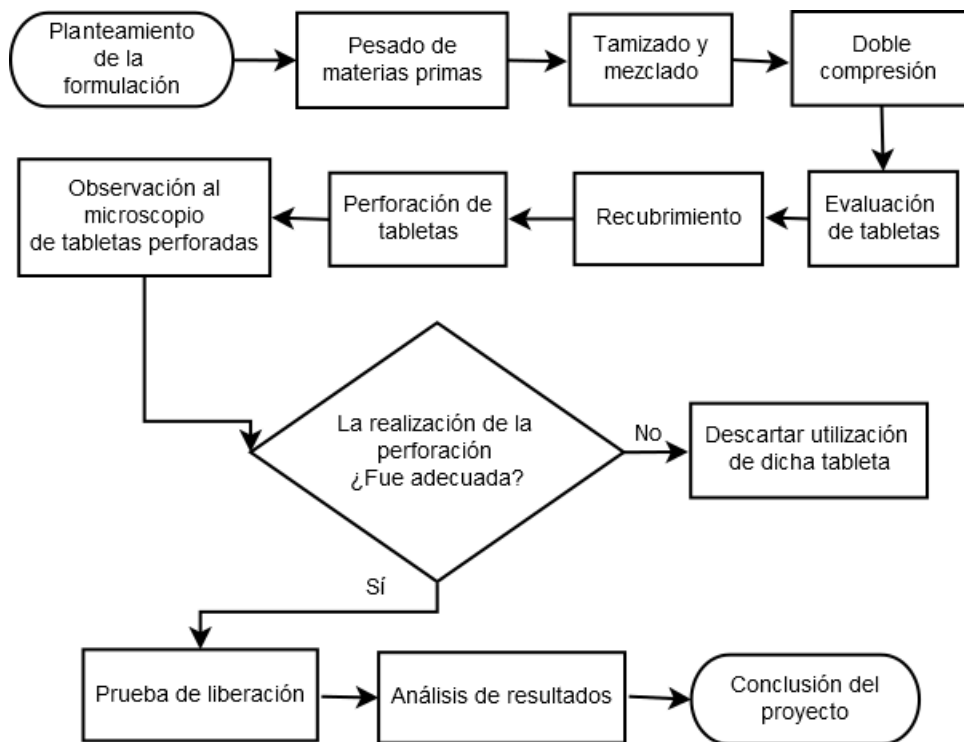


Fig. 8. Diagrama de flujo del procedimiento experimental para el desarrollo de tabletas osmóticas de dos compartimentos de DS.

5.5.1 Fabricación de tabletas bicompartimentales de Diclofenaco sódico

En la figura 9 se muestra el diagrama de flujo correspondiente a la fabricación de las mezclas de la capa de fármaco y capa de empuje.

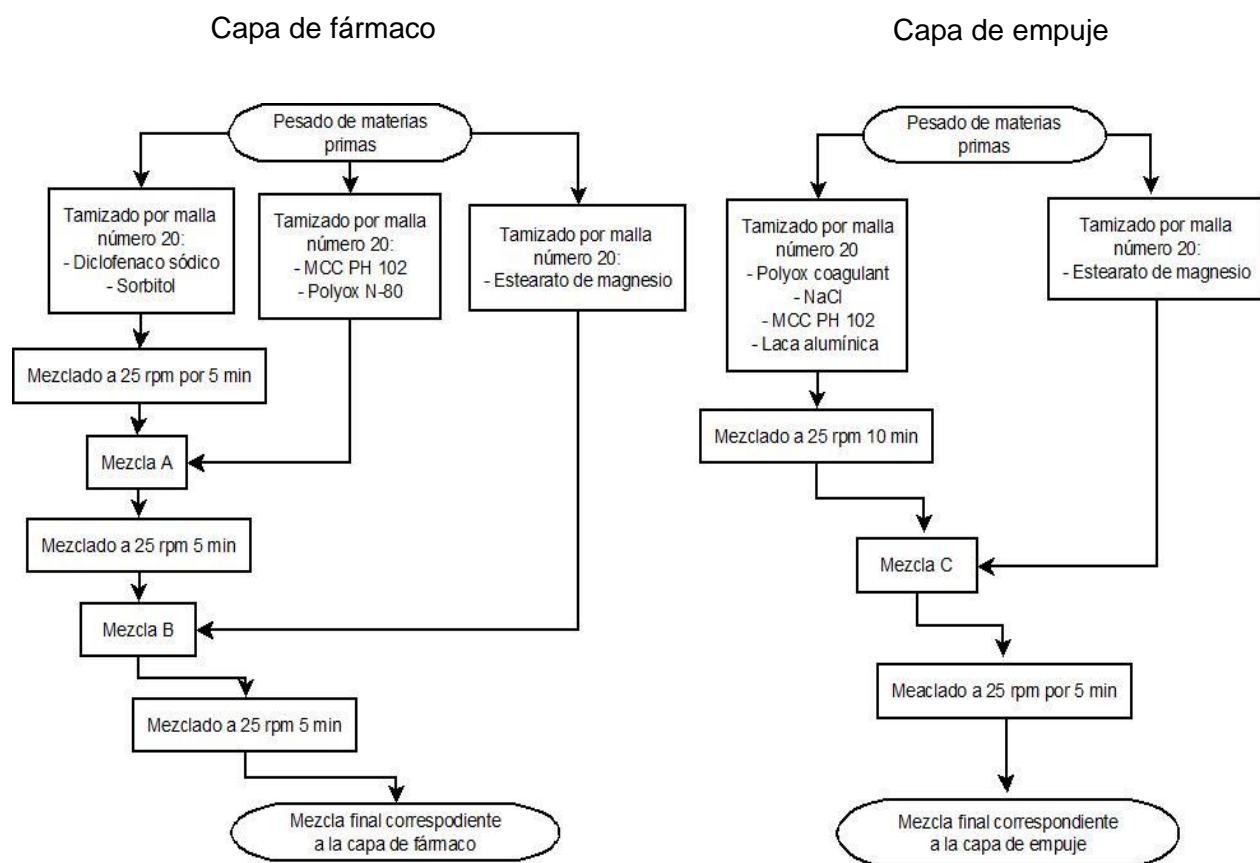


Fig. 9. Diagrama de flujo correspondiente a la elaboración de las mezclas de la capa de fármaco a la izquierda y capa de empuje a la derecha.

Posterior a la fabricación de las mezclas, se realizó una doble compresión para la fabricación de los comprimidos, con una masa total de 800 mg. Procedimiento que se muestra con más detalle en la figura 10.

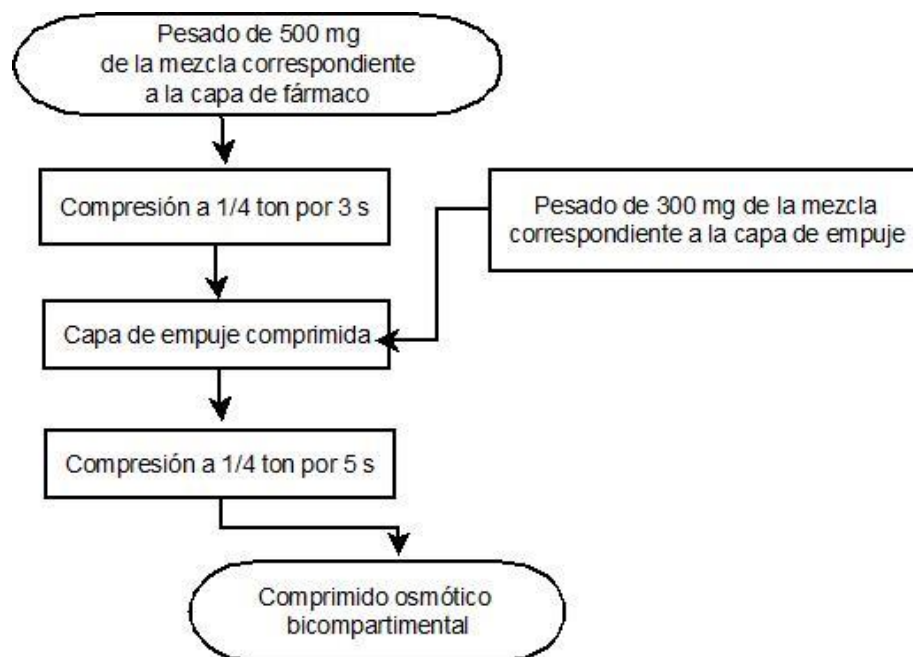


Fig. 10. Diagrama de flujo correspondiente a la fabricación de tabletas osmóticas por medio de una doble compresión.

5.5.2 Evaluación de tabletas

Como control del proceso de compresión y que las tabletas sean capaces de resistir un proceso de recubrimiento se evaluaron los comprimidos fabricados en masa promedio, dimensiones, dureza y friabilidad.

- Para masa promedio y dimensiones

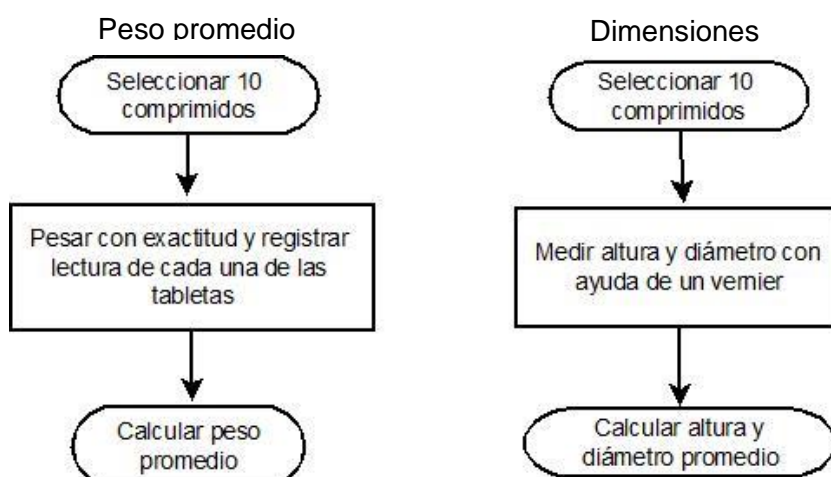


Fig. 11. Diagramas de flujo correspondientes a la determinación de peso promedio a la izquierda y dimensiones a la derecha.

➤ Para dureza y friabilidad (FEUM, 2014)

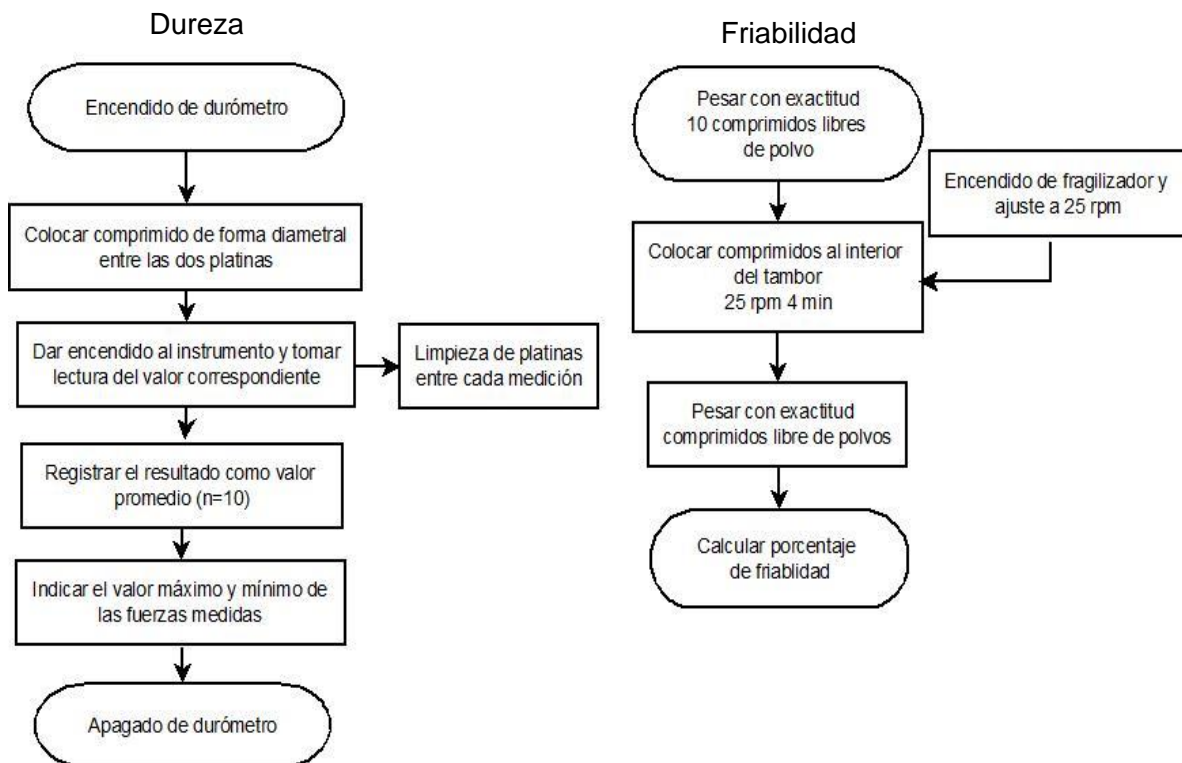


Fig. 12. Diagramas de flujo correspondiente a dureza a la izquierda y friabilidad a la derecha.

5.5.3 Preparación de sistema de recubrimiento

La reconstitución de sistema de recubrimiento se realizó en una mezcla de acetona: agua a 94:6, con un contenido de 8% w/w de sólidos.

A continuación, se esquematiza (Figura 13) el procedimiento elaborado para la preparación de la suspensión de recubrimiento.

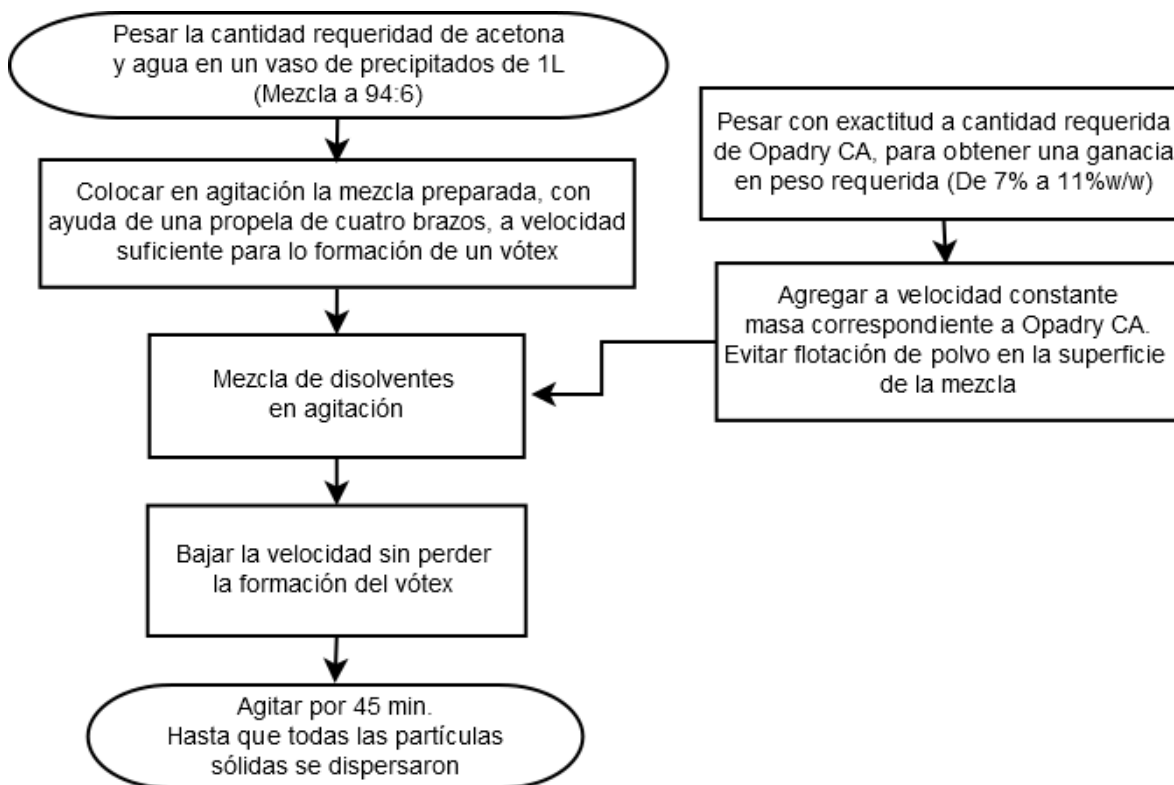


Fig. 13. Diagrama de flujo correspondiente a la elaboración del sistema de recubrimiento.

5.5.4 Recubrimiento de tabletas osmóticas bicompartimentales

Con la suspensión previamente elaborada y cuidando que la misma se encuentre en agitación constante durante todo el proceso; se recubrieron los comprimidos bicompartimentales fabricados. En la figura 14, se muestra dicho procedimiento y en la figura 15 se muestra el equipo de recubrimiento utilizado.

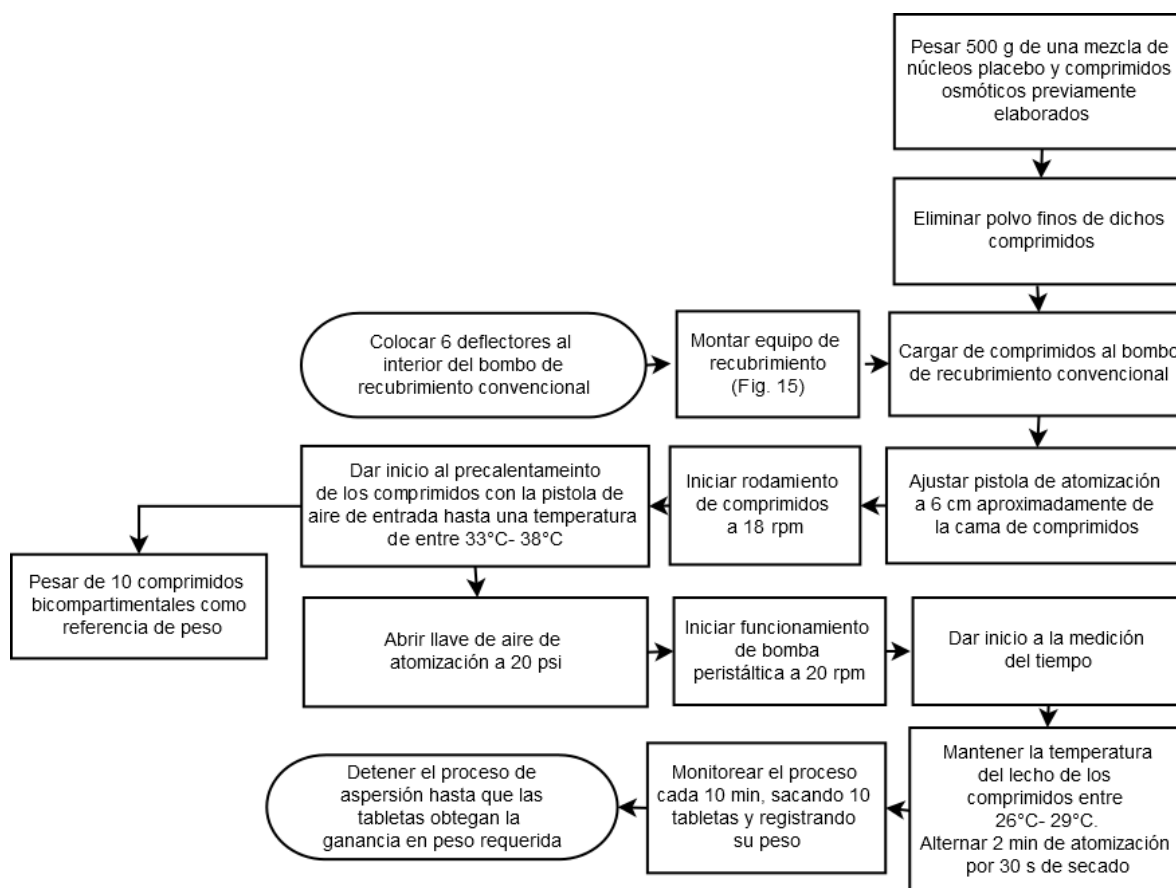
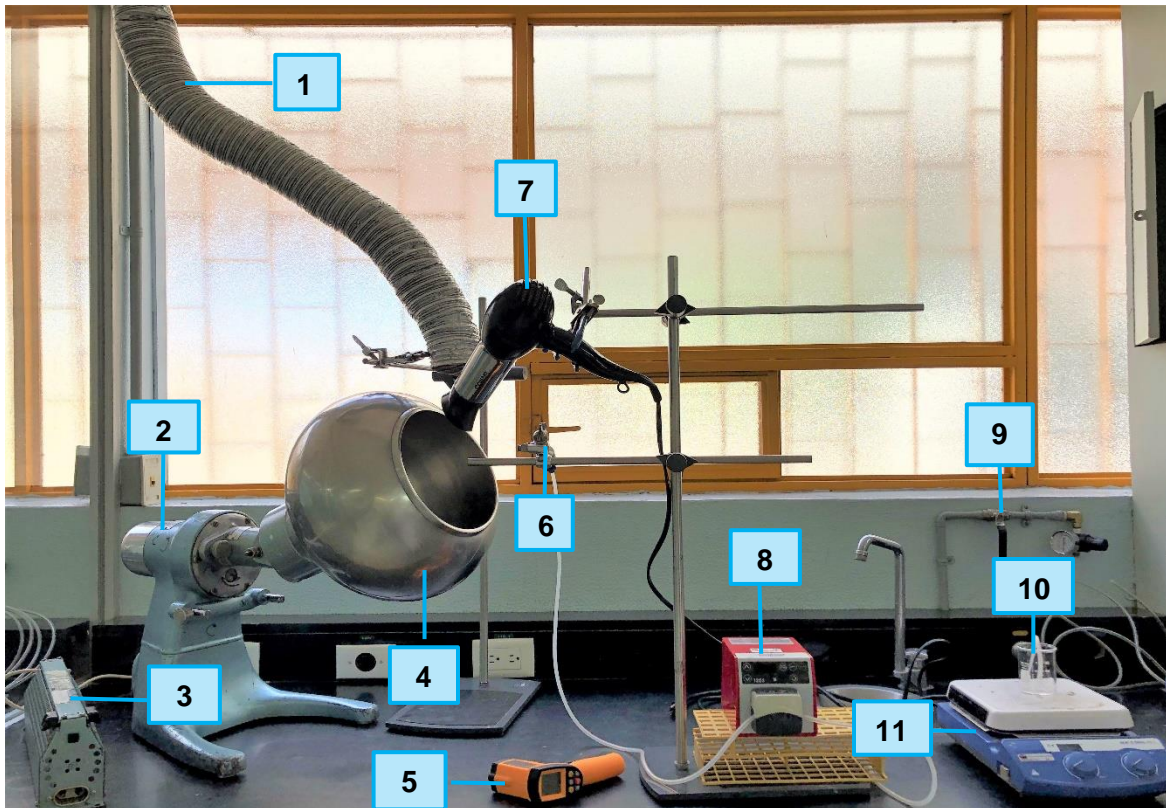


Fig. 14. Diagrama de flujo correspondiente al procedimiento de recubrimiento.



Componentes de equipo de recubrimiento

- | | |
|--|--|
| 1. Extracción de aire | 7. Entrada de aire |
| 2. Motor | 8. Bomba peristáltica |
| 3. Reóstato | 9. Control de presión |
| 4. Bombo de recubrimiento convencional | 10. Suspensión de sistema de recubrimiento |
| 5. Termómetro de infrarrojo | 11. Parrilla de agitación magnética |
| 6. Pistola de atomización | |

Fig. 15. Equipo de recubrimiento.

5.5.5 Perforación de tabletas recubiertas

Posterior a recubrir los comprimidos se realiza una perforación en el recubrimiento (Fig. 16) que está en contacto con la capa de fármaco, dicha perforación corresponde al llamado orificio de liberación.

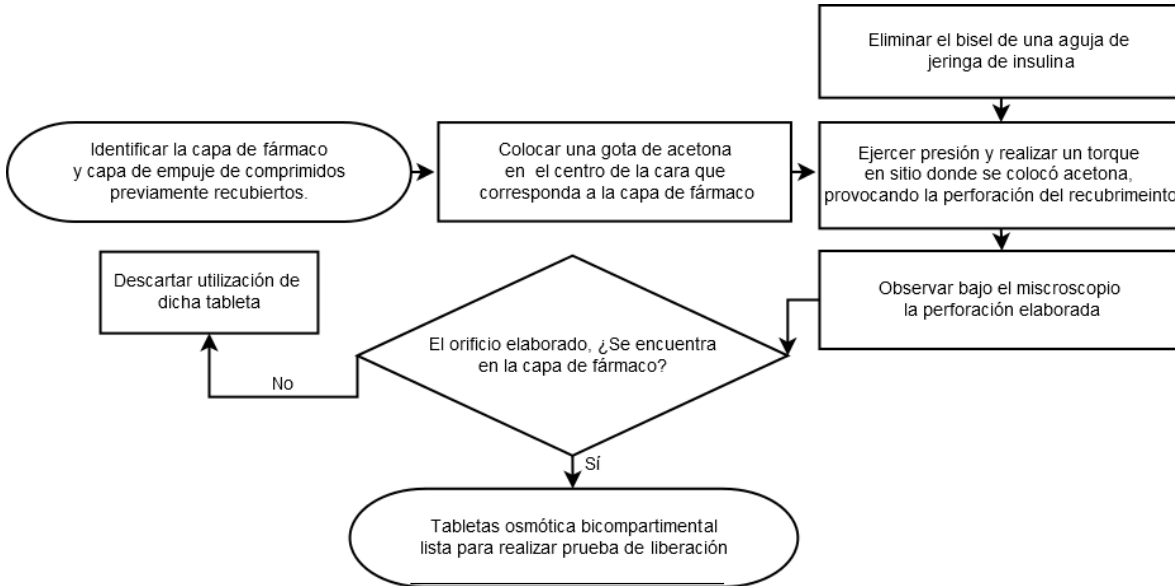


Fig. 16. Diagrama de flujo correspondiente a la perforación de tabletas osmóticas bicompartimentales.

5.6 Etapa analítica. Pruebas de liberación

Para evaluar la liberación de las tabletas osmóticas bicompartimentales se realizaron por duplicado o triplicado pruebas de disolución a cada uno de los tratamientos realizados. El procedimiento de describe en la figura número 17. Cabe resaltar que dicho proceso se realizó tanto para los comprimidos con y sin recubrimiento de acuerdo con lo requerido.

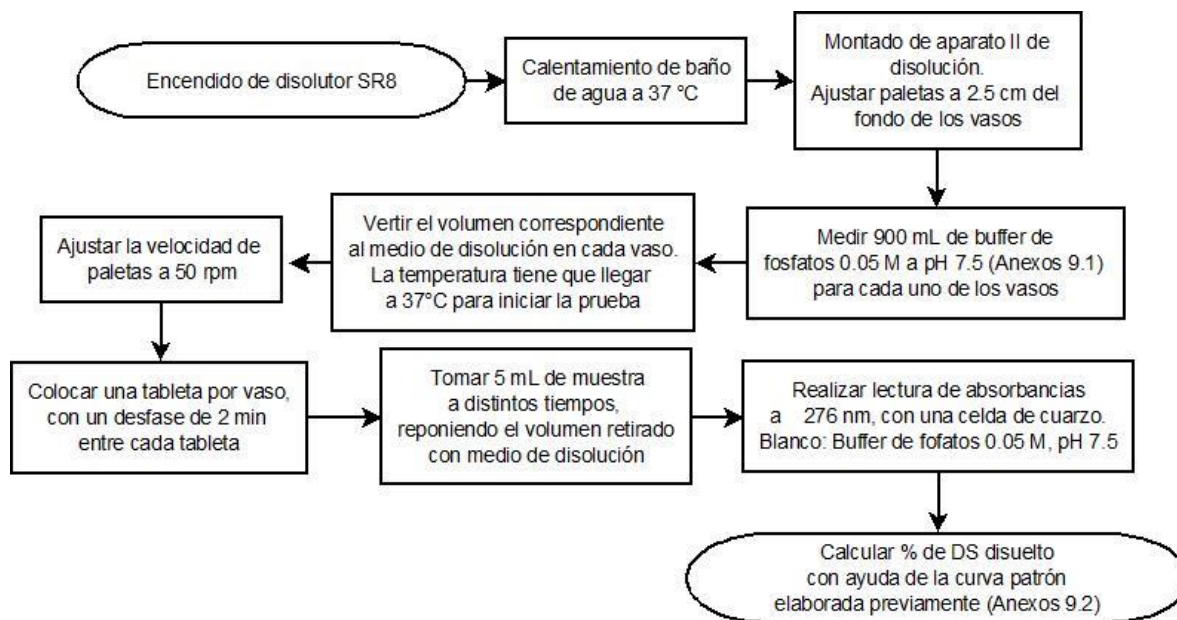


Fig. 17. Diagrama de flujo correspondiente a la prueba de liberación para cada de los tratamientos elaborados.

5.6.1 Diseño de experimentos

El desarrollo de totalidad del proyecto se dividió en tres etapas, las cuales serán descritas a mayor detalle posteriormente.

En la tabla 8 se muestra la función que tendría cada una de las materias primas en la capa de fármaco y empuje que componen a las tabletas osmóticas bicompartimentales fabricadas.

Tabla 8. Función de las materias primas empleadas tanto en la capa de fármaco como la capa de empuje.

Capa de fármaco		Capa de empuje	
Componente	Función	Componente	Función
Diclofenaco sódico	Principio activo	Polyox® Coagulant	Agente hinchable
Polyox® N-80	Agente viscosante	MCC PH 102	Diluyente/ Aglutinante
MCC PH 102	Diluyente/ Aglutinante	NaCl	Agente osmótico
Sorbitol	Agente osmótico	Laca aluminica	Colorante
Estearato de magnesio	Lubricante	Estearato de magnesio	Lubricante

Etapa 1

La primera etapa consistió en proponer y evaluar la liberación de Diclofenaco sódico de comprimidos osmóticos de dos compartimentos que cumplieran parámetros necesarios para soportar un futuro proceso de recubrimiento, tales como: masa, dimensiones, friabilidad y dureza. Para ello, se elaboraron y comprimieron dos formulaciones denominadas F1 y F2 (Tabla 9 y 10 respectivamente), sometiéndolas a pruebas de liberación cuando estos comprimidos aún no se recubrían con la membrana semipermeable.

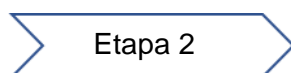
Tabla 9. Formulación correspondiente a la capa de fármaco y empuje para los comprimidos denominados F1.

Capa de fármaco			Capa de empuje		
Componente	mg/ capa de fármaco	Proporción (%)	Componente	mg/ capa de empuje	Proporción (%)
Diclofenaco sódico (DS)	100.0	20	Polyox® Coagulant	99.0	33
MCC PH 102	197.5	39.5	NaCl	99.0	33
Polyox® N-80	200	40	MCC PH 102	97.5	32.5
Estearato de magnesio	2.5	0.5	Estearato de magnesio	1.5	0.5
Sorbitol	0.0	0.0	Laca aluminica rosa	3.0	1
Total	500.0	100	Total	300.0	100

Tabla 10. Formulación correspondiente a la capa de fármaco y empuje para los comprimidos denominados F2.

Capa de fármaco			Capa de empuje		
Componente	mg/ capa de fármaco	Proporción (%)	Componente	mg/ capa de empuje	Proporción (%)
Diclofenaco sódico (DS)	100.0	20	Polyox® Coagulant	99.0	33
MCC PH 102	100.0	20	NaCl	99.0	33
Polyox® N-80	200	40	MCC PH 102	97.5	32.5
Estearato de magnesio	2.5	0.5	Estearato de magnesio	1.5	0.5
Sorbitol	97.5	19.5	Laca aluminica rosa	3.0	1
Total	500.0	100	Total	300.0	100

Como se puede observar en las tablas 9 y 10, la diferencia de las formulaciones F1 y F2 (marcados en rojo) fue la utilización de sorbitol en F2 y por lo tanto la disminución de la proporción de MCC PH 102.



Una vez evaluada la liberación de DS en las formulaciones F1 y F2, la etapa 2 consistió en proponer una tercera formulación denominada F3 (Tabla 11), pero esta con una variante en la proporción de Polyox® N-80 (Tabla 10 y 11, marcado en azul) con respecto a F2.

Los comprimidos elaborados, nuevamente fueron evaluados en masa, dimensiones, friabilidad y dureza.

De esta manera, una vez evaluados fueron recubiertos con una ganancia en peso del 7% w/w y perforados para evaluar la liberación de fármaco en cuestión.

Tabla 11. Formulación correspondiente a la capa de fármaco y empuje para los comprimidos denominados F3.

Capa de fármaco			Capa de empuje		
Componente	mg/ capa de fármaco	Proporción (%)	Componente	mg/ capa de empuje	Proporción (%)
Diclofenaco sódico (DS)	100.0	20	Polyox® Coagulant	99.0	33
MCC PH 102	0.0	0	NaCl	99.0	33
Polyox® N-80	300.0	60	MCC PH 102	97.5	32.5
Estearato de magnesio	2.5	0.5	Estearato de magnesio	1.5	0.5
Sorbitol	97.5	19.5	Laca aluminica morada	3	1
Total	500.0	100	Total	300.0	100

De acuerdo a lo observado al finalizar esta etapa, se ajustaron dos formulaciones nuevas, que corresponden a la última etapa del proyecto.

Etapa 3

Con base a lo observado en la etapa número 2, se realizó un ajuste en la proporción de laca aluminica utilizada (marcadas en naranja en las tablas 12 y 13) y con ello un ajuste igualmente en la proporción de MCC PH 102 en la capa de empuje (marcado en morado en las tablas 12 y 13).

De forma tal que, surgieron dos formulaciones nuevas denominadas F4 y F5, con la variante ya mencionada en la proporción de laca aluminica, además en las proporciones de Polyox®N-80 (marcadas en verde en las tablas 12 y 13). Se fabricaron y evaluaron comprimidos capaces de soportar el proceso de recubrimiento, para que finalmente fuesen recubiertas y sometidas a pruebas de liberación.

Tabla 12. Formulación correspondiente a la capa de fármaco y empuje para los comprimidos denominados F4.

Capa de fármaco			Capa de empuje		
Componente	mg/ capa de fármaco	Proporción (%)	Componente	mg/ capa de empuje	Proporción (%)
Diclofenaco sódico (DS)	100.0	20	Polyox® Coagulant	99.0	33
MCC PH 102	100.0	20	NaCl	99.0	33
Polyox® N-80	200.0	40	MCC PH 102	93.0	31
Estearato de Magnesio	2.5	0.5	Estearato de magnesio	1.5	0.5
Sorbitol	97.5	19.5	Laca aluminica rosa	7.5	2.5
Total	500.0	100	Total	300.0	100

Tabla 13. Formulación correspondiente a la capa de fármaco y empuje para los comprimidos denominados F5.

Capa de fármaco			Capa de empuje		
Componente	mg/ capa de fármaco	Proporción (%)	Componente	mg/ capa de empuje	Proporción (%)
Diclofenaco sódico (DS)	100.0	20	Polyox® Coagulant	99.0	33
MCC PH 102	50.0	10	NaCl	99.0	33
Polyox® N-80	250.0	50	MCC PH 102	93.0	31
Estearato de magnesio	2.5	0.5	Estearato de magnesio	1.5	0.5
Sorbitol	97.5	19.5	Laca aluminica morada	7.5	2.5
Total	500.0	100	Total	300.0	100

5.6.2 Análisis de datos

Para realizar el análisis de los datos obtenidos se utilizó la herramienta Statgraphics Centurion XVI ®.

Con los datos de absorbancia obtenidos en cada tiempo de muestreo y su posterior cálculo de concentración de fármaco liberado en función del tiempo, se realizaron pruebas de regresión lineal, análisis de varianza y modelos comparativos para cada una de las formulaciones evaluadas. Todo ello con el propósito de obtener el mejor ajuste a modelos matemáticos que describan la cinética de liberación que presentan las tabletas osmóticas bicompartimentales fabricadas.

6. Resultados y análisis

6.1 Etapa 1

En la primera etapa se elaboraron lotes de comprimidos tanto para la formulación F1 como para la formulación F2. Siendo evaluados en peso promedio, dimensiones, resistencia a la ruptura (dureza) y friabilidad.

En la tabla número 14 se muestran los resultados de parámetros evaluados. Aunque el peso promedio de los comprimidos fabricados F1 y F2 se encuentran por arriba en un 4% en promedio de la especificación propuesta (800 mg), se logra entender dicho aumento por la estrategia con la cual se elaboraron los comprimidos, es decir, que se trató de contemplar las posibles pérdidas de masa de ambas capas al realizar el llenado de la matriz de los punzones previo a cada una de las compresiones requeridas para la elaboración de los comprimidos de dos compartimentos. Con lo que respecta a dimensiones (altura y diámetro) para F1 y F2, se puede observar la tendencia a la homogeneidad de los datos gracias a los valores de desviación estándar obtenidos.

Por otro lado, los valores obtenidos en resistencia a la ruptura y friabilidad nos ayudan a monitorear procesos involucrados en la fabricación de los comprimidos, por ejemplo: compresión así como conocer si en el futuro dichos núcleos serán capaces de soportar un proceso de recubrimiento. El valor de dureza para F1 y F2 resultaron dentro de la especificación esperada (9kP -11 kP) y que la pérdida de masa sea menor al 1.0% nos indica que los comprimidos evaluados cumplen con la prueba de friabilidad de acuerdo con la que dicta la FEUM 14 edición.

Tabla 14. Resultados obtenidos en peso promedio, dimensiones (altura y diámetro), dureza y friabilidad para comprimidos compuestos por formulaciones F1 y F2.

Parámetros evaluados	F1	F2
Peso promedio	832.60 mg ± 4.06 mg	831.5 mg ± 10.4 mg
Dimensiones Altura	5.40 mm ± 0.07 mm	5.43 mm ± 0.14 mm
Dimensiones Diámetro	13.05 mm ± 0.01mm	13.04 mm ± 0.03 mm
Dureza (min- máx)	10.2 kP (9.8 Kp-11kP)	10.1 kP (9.2 kP- 10.8 kP)
Friabilidad	<1.0%	<1.0%

Los comprimidos sin recubrimiento de lotes fabricados para F1 se sometieron a una prueba de liberación, con el objetivo de observar la manera en la cual se liberaría el principio activo

al medio de disolución aún sin la presencia de algunos de los componentes que modulan la liberación en un sistema osmótico bicompartimental: la membrana semipermeable y orificio de liberación.

En la tabla número 15 se muestra el promedio del porcentaje liberado de Diclofenaco sódico. A lo largo de 120 min únicamente se ve liberado un 26.164% (Tabla 15, marcado en verde).

Tabla 15. Promedio del porcentaje de liberado de Diclofenaco sódico de comprimidos sin recubrir de F1 con respecto al tiempo.

Tiempo (min)	Promedio de % liberado de DS (valor min- valor máx)
5	2.364 (1.983-2.669)
15	6.650 (5.440-8-183)
30	11.173 (10.183-11.754)
45	14.792 (13.440-16.069)
60	17.640 (16.983-18.211)
90	22.259 (20.954-23.497)
120	26.164 (24.669-28.040)

Se realizó una comparación entre modelos matemáticos (Tabla 16) para establecer a cuál se ajusta y explique de mejor manera la cinética de liberación de DS para comprimidos F1.

Tabla 16. Valor de R² (%) a modelos matemáticos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas para comprimidos de la formulación F1.

Comprimidos sin recubrir compuestos por la formulación F1				
Modelos matemáticos	Orden cero	Primer orden	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
Valor de R ² (%)	94.42	93.31	98.51	73.28

De acuerdo con los valores obtenidos para el estadístico R², el modelo que se ajusta de mejor manera es Higuchi, con un 98.51% (marcado en rojo en la tabla 16). A continuación, se representa gráficamente el modelo mejor ajustado.

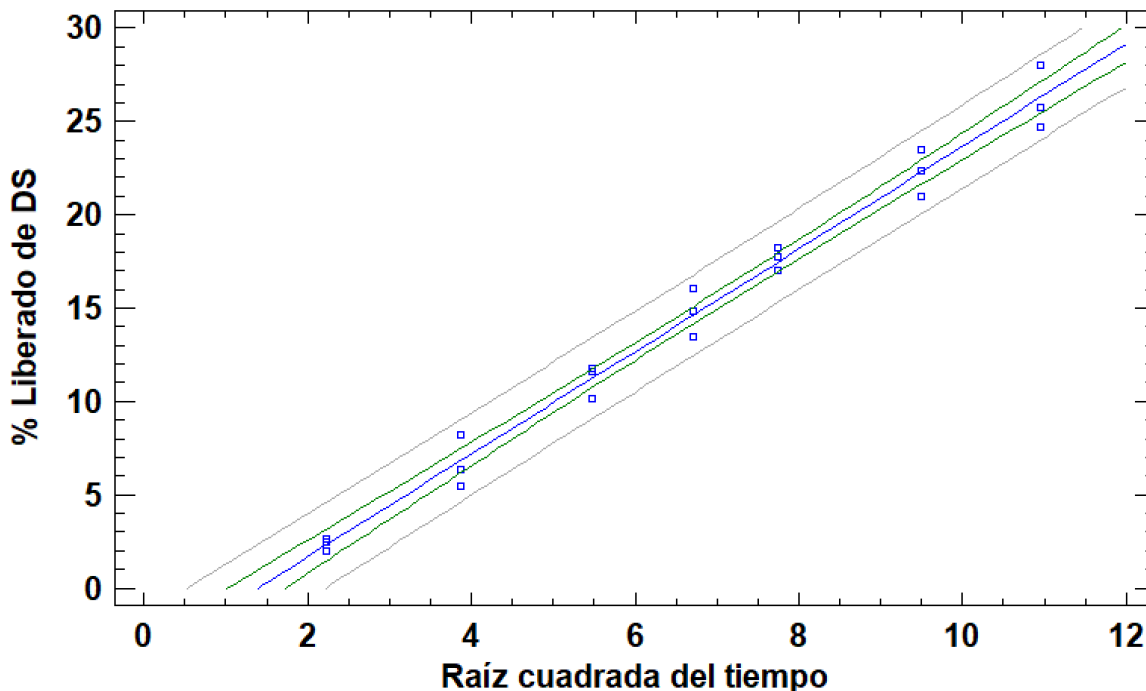


Fig. 18. Porcentaje liberado de Diclofenaco sódico en función de la raíz cuadrada del tiempo, ajustado al modelo de Higuchi para F1.

Obteniendo como ecuación ajustada al modelo:

$$\% \text{Liberado de DS} = -3.82359 + 2.74964 \cdot \sqrt{\text{Tiempo}}$$

A su vez se realizó un análisis de varianza, obteniendo el valor P menor al 0.05 y por lo tanto se puede concluir que existe una relación estadísticamente significativa entre el % Liberado de DS y tiempo con un nivel de confianza del 95.0%.

Al observar que la liberación de F1 no es tan rápida como se esperaba al encontrarse sin recubrimiento y orificio de liberación, componentes que, como ya se mencionó, influyen en la liberación del principio activo para los sistemas osmóticos bicompartimentales, y al ver que F1 no se ajustaba a la cinética característica de los sistemas osmóticos. Surge la modificación a F1, al colocar un componente muy soluble en la capa de fármaco: Sorbitol (Raymond *et al*, 2009), esperando que la velocidad de liberación del principio activo alojada en dicha capa se vea favorecida a la cual se llamó F2.

En la tabla número 17, se muestra el promedio del porcentaje liberado en cada uno de los tiempos de muestreo para tabletas con la formulación perteneciente a F2.

Las tabletas con formulación F2 llegaron casi al 100% de Diclofenaco sódico liberado en 300 min (5 horas). Haciendo una comparación con el porcentaje liberado a los 120 min entre F1 y F2 (observado en las tablas 15 y 17 en verde) se puede ver un aumento de casi el doble, pasando de 22.259% en promedio para F1 a 42.815% en promedio para F2.

Tabla 17. Promedio del porcentaje liberado de Diclofenaco sódico de comprimidos sin recubrir de F2 con respecto al tiempo.

Tiempo (min)	Promedio de % liberado de DS (Valor min- valor máx)
30	17.983 (14.040-22.897)
60	23.030 (20.926-25.754)
120	42.815 (38.411-46.251)
180	58.099 (50.823-63.794)
240	70.377 (59.680-83.691)
300	91.063 (77.606-103.320)

Así mismo, se hizo una comparación entre modelos matemáticos al cual se ajusta y describe mejor la cinética de liberación del principio activo en cuestión. En la tabla número 18 se observa los valores obtenidos para el estadístico R^2 , mostrándose de esta forma que, de los cuatro modelos probados, el de orden cero (marcado en rojo) describe de mejor forma la liberación de DS en F2, con un valor de R^2 de 93.19%.

Tabla 18. Valor de R^2 (%) a modelos matemáticos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas para comprimidos de la formulación F2.

Comprimidos sin recubrir compuestos por la formulación F2				
Modelos matemáticos	Orden cero	Primer orden	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
Valor de R^2 (%)	93.19	84.77	91.10	90.77

A continuación, se muestra gráficamente el % Liberado de DS en función del tiempo con modelo de orden cero.

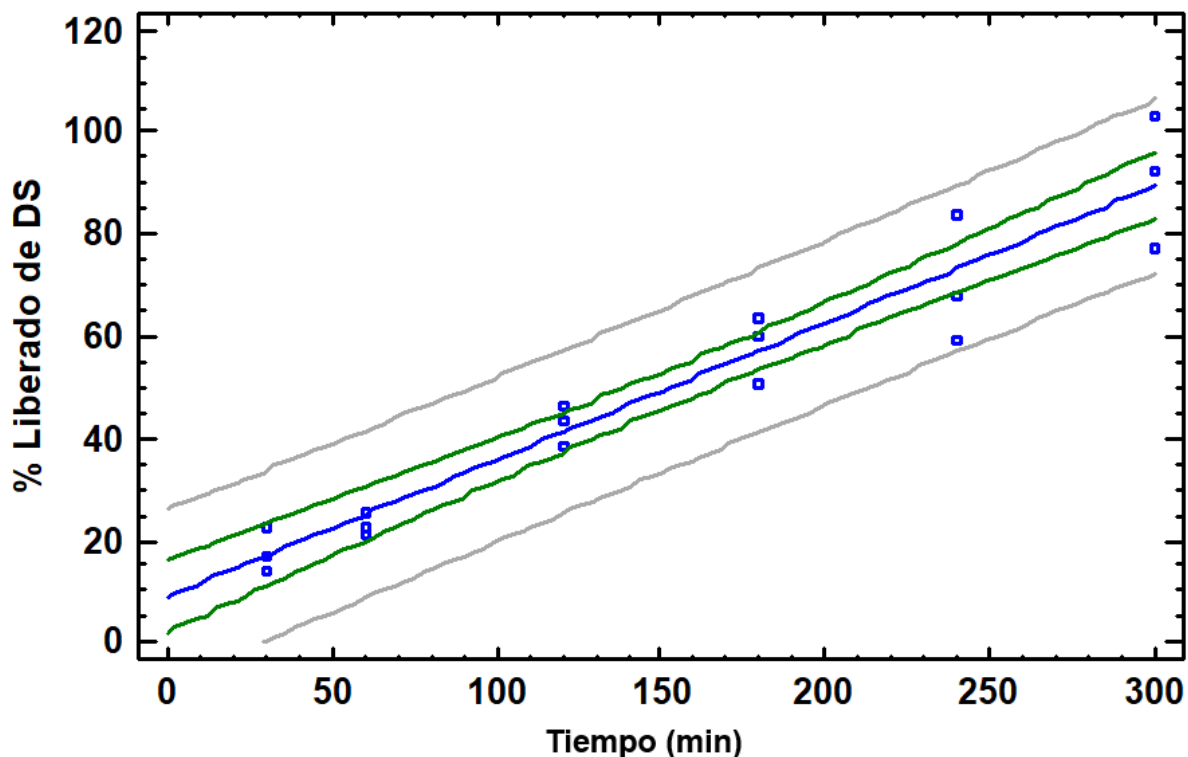


Fig. 19. Porcentaje liberado de Diclofenaco sódico en función del tiempo con modelo de orden cero para F2.

Para describir la relación entre el % Liberado de DS y tiempo, la ecuación del modelo ajustado es:

$$\% \text{ Liberado de DS} = 8.93223 + 0.268574(\text{Tiempo}).$$

Y puesto que el valor de P en el análisis de varianza realizada es menor al 0.05, se puede afirmar que existe una relación estadísticamente significativa del porcentaje liberado de DS y el tiempo con un nivel de confianza del 95.0%

Finalmente, con la mejora de la velocidad de liberación de diclofenaco sódico y el ajuste al modelo de orden cero, se recubrieron y perforaron comprimidos compuestos por la formulación F2 para ser evaluados en la etapa número 2.

6.2 Etapa 2

Previo a someter a pruebas de liberación a comprimidos recubiertos y perforados F2, se comprimieron y evaluaron en masa, dimensiones (altura y diámetro), resistencia a la ruptura y friabilidad comprimidos denominados F3, los cuales con respecto a los comprimidos F2

se modifica su proporción en Polyox ®N-80 en la capa de fármaco (de 40% en F2 y 60% en F3).

En la tabla número 19 se observan los valores obtenidos en: peso promedio estando 3% por arriba de la especificación de 800 mg, dimensiones en altura y diámetro mostrando la homogeneidad los datos ambos en los valores obtenidos en desviación estándar, resistencia a la ruptura entrando dentro del rango especificación esperada de entre los 9 kP a 11kP y con un valor de menos de 1.0% de pérdida de masa al realizar la prueba de friabilidad.

Tabla 19. Resultados obtenidos en peso promedio, dimensiones (altura y diámetro), dureza y friabilidad para comprimidos compuestos por formulación F3.

Parámetros evaluados	F3
Peso promedio	826.50 mg ± 10.84 mg
Dimensiones Altura	5.25 mm ± 0.10 mm
Dimensiones Diámetro	13.09 mm ± 0.06mm
Dureza (min- máx)	10.0 kP (9.4 Kp-10.4kP)
Friabilidad	<1.0%

De esta manera, cumpliendo parámetros como: resistencia a la ruptura y friabilidad podemos asegurar que los comprimidos elaborados resistirán el estrés mecánico que implica un proceso de recubrimiento.

Una vez recubiertos al 7% w/w de ganancia en peso y perforados comprimidos pertenecientes a F2 y F3, se realizaron pruebas de liberación por duplicado y en la tabla número 20 se muestra el promedio de porcentaje liberado de DS con respecto al tiempo.

Tabla 20. Promedio del porcentaje liberado de Diclofenaco sódico de comprimidos recubiertos al 7% w/w de ganancia en peso de F2 a la izquierda y F3 a la derecha con respecto al tiempo.

	F2	F3
Tiempo (min)	Promedio de % liberado de DS	Promedio de % liberado de DS
20	1.297	1.597
40	0.911	2.211
60	2.526	7.440
120	25.826	21.383
240	55.394	37.797
360	70.537	51.266
480	80.434	63.634
600	85.020	69.463

Como se puede observar (Tabla 20), la liberación de Diclofenaco sódico es más lenta en comprimidos osmóticos bicompartimentales F3 en comparación con los comprimidos compuestos por la formulación F2; a los 600 min mientras para F3 se obtuvo un promedio de porcentaje liberado de DS 69.463 %, para F2 se obtuvo un 85.020% en promedio.

Obteniendo el valor del estadístico R^2 (Tabla 21, marcado en rojo) se puede afirmar que tanto F2 como F3 se ajusta de mejor forma al modelo de Higuchi con un 97.11% y 97.10% respectivamente. Sin embargo, es importante resaltar los valores de R^2 para ambas formulaciones en el modelo de orden cero (Tabla 21, marcados en azul) pues, dichos valores superan en ambas formulaciones el 90%, incluso, una de ellas (F3) obtuvo un valor de más del 96%. El destacar dichos valores, nos ayuda a no perder de vista el modelo al cual se espera se ajuste los comprimidos debido a su naturaleza osmótica.

Tabla 21. Valor de R^2 (%) a modelos matemáticos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas para comprimidos de la formulación F2 y F3 a 7% w/w de ganancia en peso.

Comprimidos sin recubrir compuestos por la formulación F2 y F3 a 7% w/w de ganancia en peso					
Formulación	Modelos matemáticos	Orden cero	Primer orden	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
F2	Valor de R^2 (%)	92.39	93.25	97.11	71.16
F3	Valor de R^2 (%)	96.82	88.87	97.10	80.42

A continuación, se representa gráficamente el porcentaje liberado de DS en función de la raíz cuadrada del tiempo para F2 y F3 ajustados al modelo de Higuchi (Fig. 20) y el porcentaje liberado en función del tiempo para F2 y F3 ajustado

al modelo de orden cero (Fig. 21), ambas al 7% w/w de ganancia en peso. Para los comprimidos de las dos formulaciones se hizo un análisis de varianza, obteniendo un valor de P menor a 0.05 los que dice que existe una relación estadísticamente significativa entre %Liberado de DS y tiempo con un nivel de confianza del 95.0%.

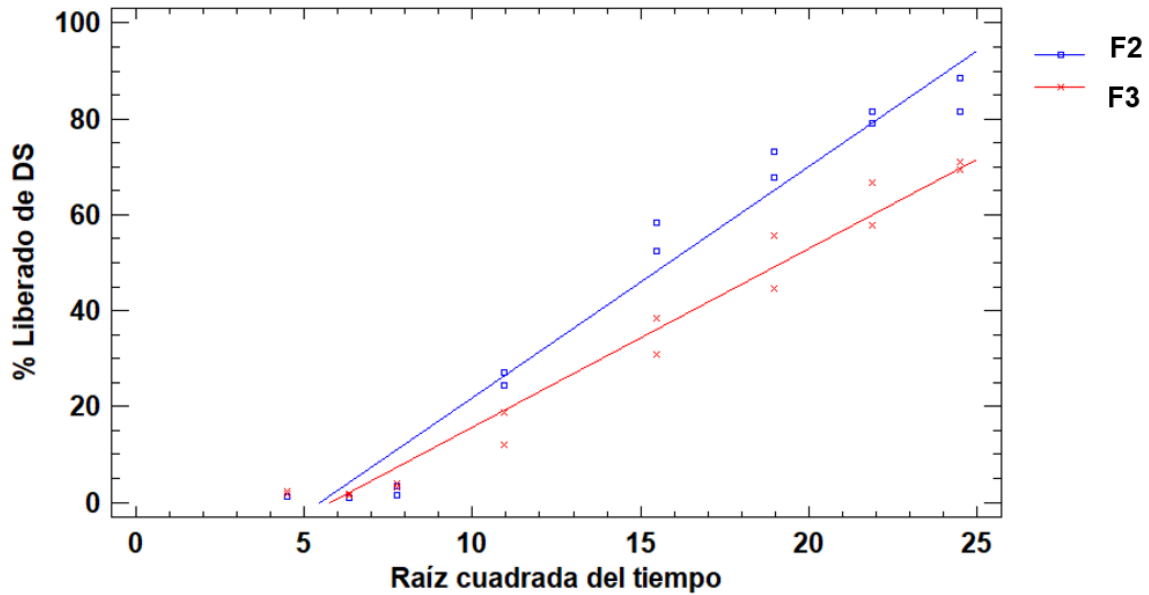


Fig. 20. Porcentaje liberado de DS en función de la raíz cuadrada del tiempo para F2 (en azul) y F3 (en rojo) con 7% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de Higuchi.

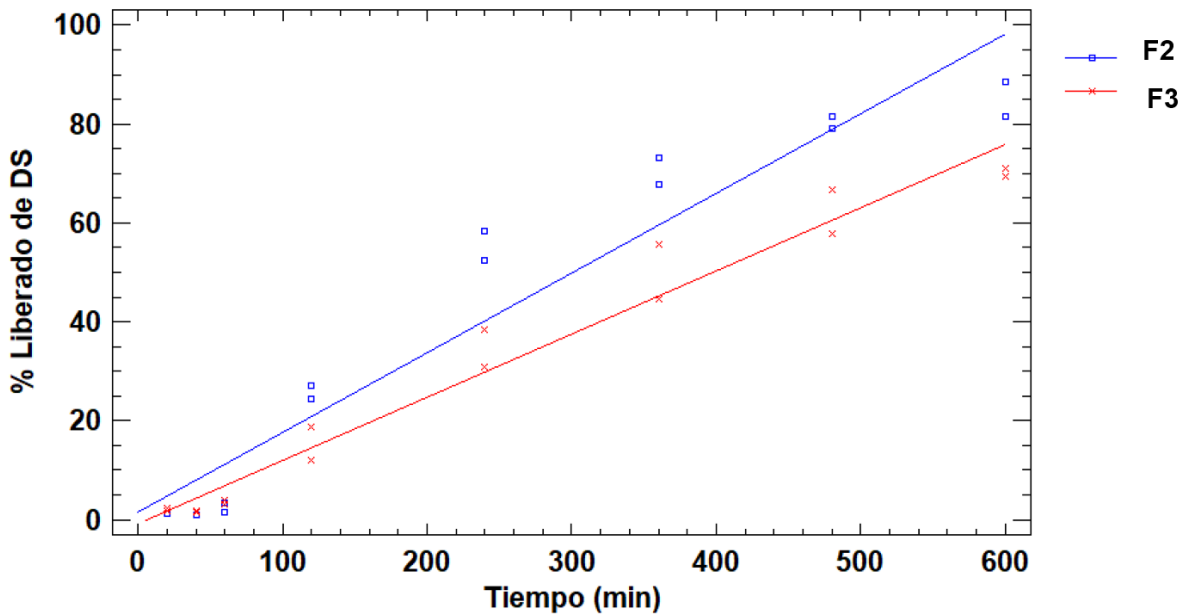


Fig. 21. Porcentaje liberado de DS en función del tiempo para F2 (en azul) y F3 (en rojo) con 7% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de orden cero.

Aunque la liberación del fármaco en cuestión fue más lenta para las tabletas F3 que para F2, no se puede atribuir a un efecto del porcentaje de Polyox® N80 debido a que al transcurrir 600 min en la prueba de liberación la capa de hinchamiento en comprimidos F3 no lograron aumentar su volumen y con ello empujar a la capa de fármaco, permitiendo su liberación a través del orificio de liberación, efecto que puede explicar la liberación más lenta de F3 con respecto a F2.

Si bien, el fabricante del sistema de recubrimiento denominado comercialmente como Opadry CA® señala que contiene como formador de poro polietilenglicol (PEG) (Colorcon, 2012), que el tamaño de la capa de hinchamiento no aumentará en volumen aún después de 600 min (10 horas) puede ser un indicador la entrada de agua por la membrana semipermeable no fue la suficiente para hidratar y por consiguiente hinchar el polímero de empuje (Polyox® Coagulant).

De esta manera es como se llegó a la tercera y última etapa del proyecto; realizando una modificación en el sistema de recubrimiento con la adición de PEG 4000 como formador de poro a la dispersión de Opadry CA® a un 20% de la porción de sólidos.

6.3 Etapa 3

En esta última etapa del proyecto se realizó una modificación en la proporción de la laca aluminica utilizada en la capa de empuje (pasando de 1.0% a un 2.5%) de las formulaciones trabajadas hasta ahora: F2 y F3. Debido a que experimentalmente la identificación de las capas de fármaco y empuje que, recordemos componen a los comprimidos osmóticos bicompartimentales se dificultaba a causa de la opacidad que tomaba el sistema de recubrimiento en los comprimidos. La identificación de dichas capas es de suma importancia para conocer la cara a la cual se realizará la perforación que permitirá la liberación el principio activo. Surgiendo de esta manera las formulaciones llamadas ahora F4 y F5.

Los nuevos lotes de tabletas con formulaciones F4 y F5 fueron evaluadas igualmente que las formulaciones anteriores. En la tabla 22 se puede observar como el peso promedio para F4 y F5 se encuentra por arriba de 1% y 0.5% respectivamente de la especificación (800 mg), por su parte las dimensiones de diámetro para ambas formulaciones se encuentran por arriba de los 13.00 mm y la altura por encima de los 5.00 mm.

Tabla 22. Resultados obtenidos en peso promedio, dimensiones (altura y diámetro), dureza y friabilidad para comprimidos compuestos por formulaciones F4 y F5.

Parámetros evaluados	F4	F5
Peso promedio	813.3 mg ± 8.7 mg	805.8 mg ± 3.0 mg
Dimensiones Altura	5.44 mm ± 0.14 mm	5.20 mm ± 0.04 mm
Dimensiones Diámetro	13.04 mm ± 0.03 mm	13.07 mm ± 0.03 mm
Dureza (min- máx)	10.1 kP (9.2 kP- 10.8 kP)	10.5 kP (10 Kp- 11.2 kP)
Friabilidad	<1.0%	<1.0%

Que los valores de resistencia a la ruptura se encuentren dentro de la especificación de 9 kP- 11 kP y friabilidad menor al 1.0% de masa perdida respectivamente, nos pueden asegurar que el proceso de recubrimiento será soportado para las tabletas de las dos formulaciones.

Tras realizar pruebas de liberación para ambas formulaciones al 7% w/w de ganancia en peso (Tabla 23), se observó que la liberación de DS a los 480 min alcanzó un 69.120% en F4 y en F5 un 90.891%.

Tabla 23. Promedio del porcentaje liberado de Diclofenaco sódico de comprimidos recubiertos al 7% w/w de ganancia en peso de F4 a la izquierda y F5 a la derecha con respecto al tiempo.

	F4	F5
Tiempo (min)	Promedio de % liberado de DS	Promedio de % liberado de DS
30	3.154	3.540
60	5.269	12.240
120	14.669	32.240
240	33.569	64.737
360	54.394	84.823
480	69.120	90.891

A pesar de que los comprimidos con formulación F4 presentan un mejor ajuste a cinética de liberación de orden cero, con un valor de R² de 97.55% (Tabla 24, marcado en azul), ajustándose a la ecuación:

$$\% \text{ Liberado de DS} = -2.73043 + 0.152369(\text{Tiempo}).$$

Para tabletas F5 presentan un mejor ajuste al modelo de Higuchi, con un valor de R² de 93.39% (Tabla 23, marcado en rojo). No podemos atribuir que esta liberación fuera dada a través del orificio de liberación, tal como se esperaba que funcionaran los comprimidos

osmóticos bicompatimentales fabricados, en virtud de que tanto para la formulación F4 y F5 pasados los 60 min en contacto con el medio de disolución, la membrana semipermeable se fracturó.

Tabla 24. Valor de R² (%) a modelos matemáticos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas para comprimidos de la formulación F4 y F5 a 7% w/w de ganancia en peso.

Comprimidos sin recubrir compuestos por la formulación F4 y F5 a 7% w/w de ganancia en peso					
Formulación	Modelos matemáticos	Orden cero	Primer orden	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
F4	Valor de R ² (%)	97.55	86.32	95.02	86.77
F5	Valor de R ² (%)	89.43	91.41	93.39	73.55

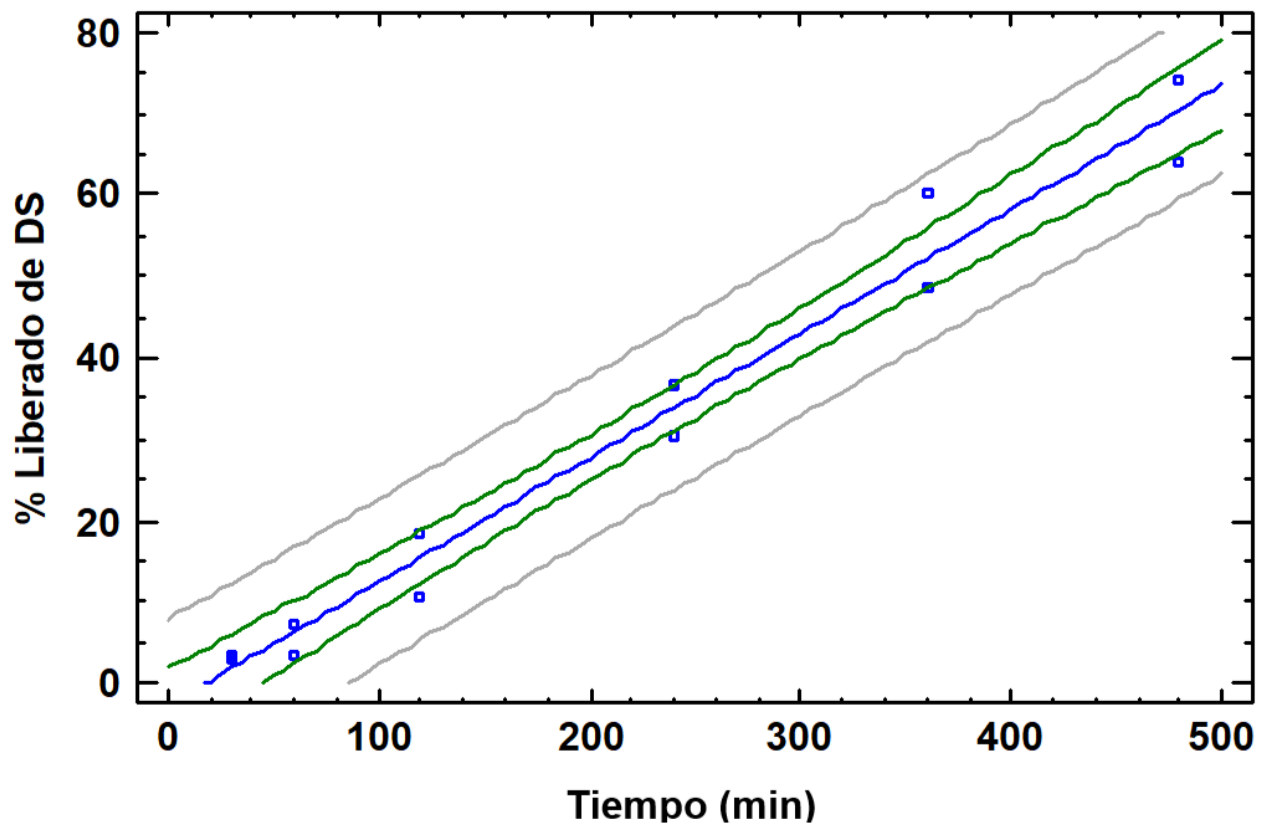


Fig. 22. Porcentaje liberado de DS en función del tiempo para F4 con 7% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de orden cero.

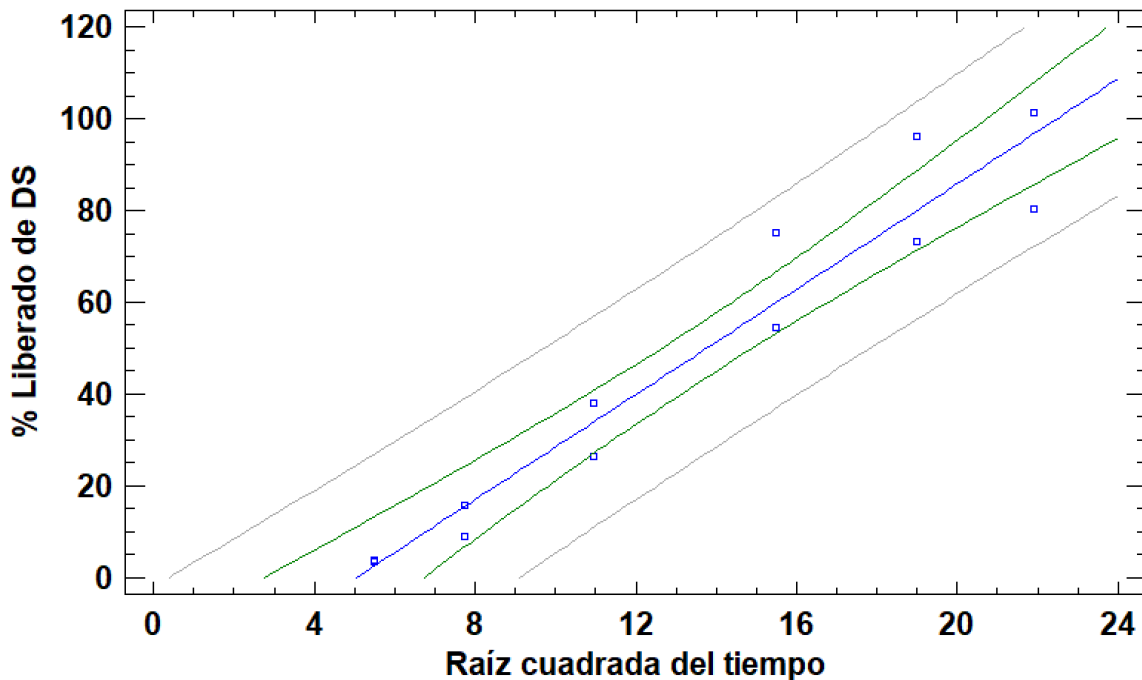


Fig. 23. Porcentaje liberado de DS en función del tiempo para F5 con 7% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de Higuchi.

En las figuras 22 y 23 se representa gráficamente el porcentaje liberado de DS en función del tiempo ajustados a modelos de orden cero para comprimidos F4 y Higuchi para comprimidos F5 ambos con 7% w/w de ganancia en peso. Así mismo se hizo un análisis de varianza para las dos formulaciones, obteniendo un valor de P menor al 0.05 y por lo tanto, existe una relación estadísticamente significativa entre %Liberado de DS y tiempo con un nivel de confianza del 95.0%.

Como consecuencia de la fractura de la membrana semipermeable en comprimidos F4 y F5 al 7% w/w de ganancia en peso. Se hicieron de nuevamente pruebas de liberación por duplicado en comprimidos con formulaciones ya mencionadas, pero esta vez con una ganancia en peso mayor, es decir a un 10% w/w.

Los resultados obtenidos de la prueba de liberación para comprimidos F4 y F5 con 10% w/w de ganancia en peso, se decidieron analizar de manera independiente, de manera tal que los comprimidos F4 evaluados se analizaron como F4.1, F4.2 y de igual manera para comprimidos F5 en F5.1 y F5.2. Esto debido a que al realizarse la prueba de liberación para los comprimidos denominados F4.1 y F5.1 se encontraban en condiciones diferentes a los comprimidos F4.2 y F5.2, pues la cara donde se encontraba el orificio de liberación, es decir

la capa de fármaco, se encontraba en contacto con el fondo del vaso del disolutor en lugar de estar en su totalidad en contacto con el medio de disolución.

Como se puede observar en la tabla 25 para comprimidos F4.1 y F5.1 (marcados en naranja) presentan menor porcentaje disuelto de Diclofenaco sódico a los 480 min de muestreo siendo de un aproximado de 78% y 64% disuelto respectivamente, mientras que para los comprimidos F4.2 y F5.2 (marcados en verde) al mismo tiempo de muestreo presentaron un porcentaje liberado de más del 90% y 82% respectivamente.

Tabla 25. Porcentaje liberado de DS a distintos tiempos para comprimidos con formulación F4 y F5 con 10% w/w de ganancia en peso.

Tiempo (min)	% Liberado de Diclofenaco sódico			
	F4.1	F4.2	F5.1	F5.2
30	1.126	2.240	1.697	3.326
60	2.297	4.954	4.297	7.383
120	13.840	18.354	13.469	25.097
240	35.337	51.051	27.497	54.023
360	49.663	79.577	46.920	78.034
480	78.034	90.891	64.749	82.749

Lo anteriormente mostrado, hace énfasis en la importancia de la posición de los comprimidos osmóticos bicompartimentales al realizar las pruebas de liberación, es decir, que la superficie de la cara donde se encuentre la perforación donde tiene lugar la liberación de fármaco se encuentre en contacto con el medio de disolución, de otra forma la liberación podría verse disminuída.

Para comprimidos F4.1 y F5.1 se obtuvieron igualmente valores del estadístico R², encontrado que los comprimidos de ambas formulaciones de ajustan mejor manera a un modelo de matemático de orden cero con más de 99.0%. En la figura 24 se muestra el porcentaje liberado en función del tiempo para los comprimidos ya mencionados ajustados ambos a modelo de orden cero.

Ajustandose F4.1 bajo la ecuación:

$$\% \text{ Liberado de DS} = -6.26939 + 0.168925(\text{Tiempo})$$

y F5.1 a la ecuación:

$$\% \text{ Liberado de DS} = -3.80878 + 0.140683(\text{Tiempo}),$$

se realizaron análisis de varianza para ambas formulaciones obteniendo un valor de P menor al 0.05 se muestra que existe una relación estadísticamente significativa entre el % Liberado de DS y el tiempo con un nivel de confianza del 95.0%.

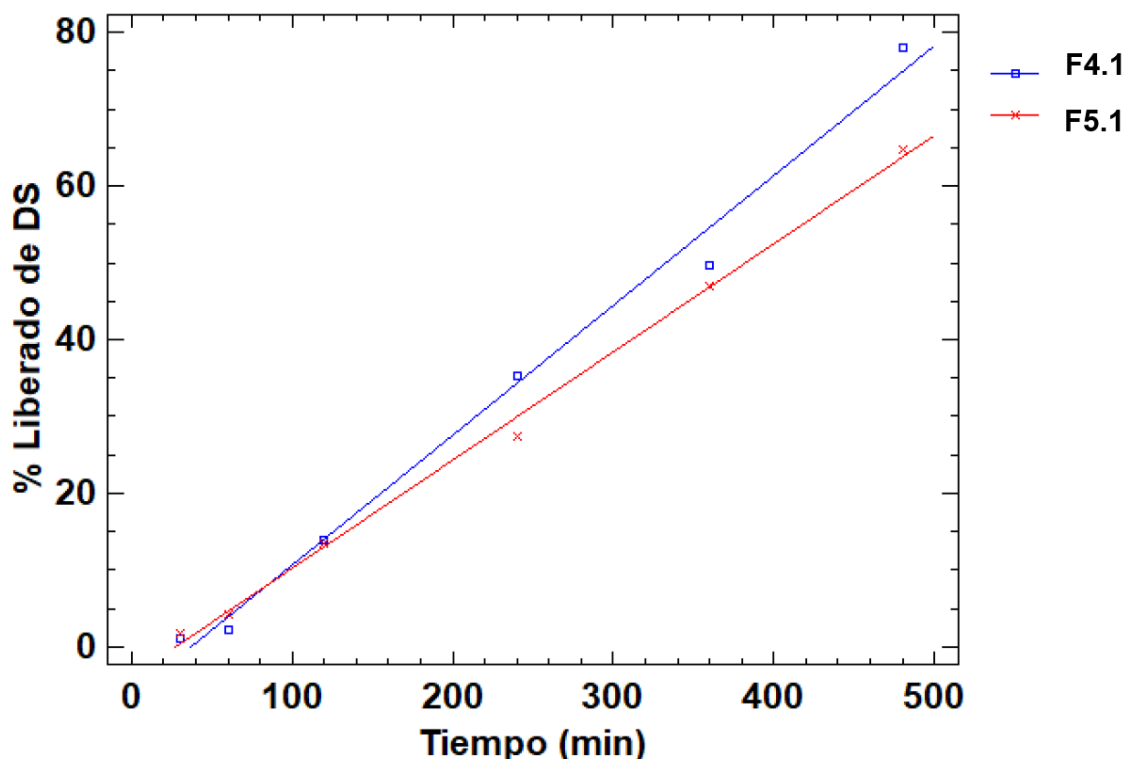


Fig. 24. Porcentaje liberado de DS en función del tiempo para F4.1 (en azul) y F5.1 (en rojo) con 10% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de orden cero.

Por su parte, para los comprimidos F4.2 y F5.2 (Tabla 26) se hizo una comparación entre modelos matemáticos al cual se ajusta y describe mejor la cinética de liberación del principio activo en cuestión. Mientras que para F4.2 (Tabla 26, marcado en azul) se observaba que el modelo se ajusta de mejor manera con un valor de R^2 de más de 98.0% es un modelo matemático de orden cero, ajustándose a la ecuación:

$$\% \text{ Liberado de DS} = -4.71995 + 0.213479(\text{Tiempo}),$$

para el sistema F5.2; donde se obtuvo un valor para el estadístico R^2 de más de 98.0% ajustado a un modelo de Higuchi (Tabla 26, marcado en rojo). Aunque en la formulación F4.2 evaluada se logra un sistema de orden cero como se esperaba para este tipo de comprimidos, no se puede afirmar, igualmente que en los comprimidos F4 y F5 al 7% w/w

de ganancia en peso, que la liberación estuviera dada por el empuje de la capa inferior a la capa del fármaco y su liberación por la perforación elaborada, debido a que a los 60 min de iniciada la prueba, la membrana semipermeable se fracturó y por consiguiente la liberación de principio activo no estuvo dada únicamente a través del orificio de liberación.

Tabla 26. Valor de R² (%) a modelos matemáticos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas para comprimidos F4.2 y F5.2 a 10% w/w de ganancia en peso.

Comprimidos sin recubrir compuestos por la formulación F4.2 y F5.2 a 10% w/w de ganancia en peso					
Formulación	Modelos matemáticos	Orden cero	Primer orden	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
F4.2	Valor de R ² (%)	98.11	90.38	97.62	83.63
F5.2	Valor de R ² (%)	95.78	94.00	98.21	80.05

En la figura 25 se muestra el porcentaje liberado de Diclofenaco sódico en función del tiempo para el comprimido con formulación F4.2 ajustado a un modelo matemático de orden cero con 10% w/w de ganancia en peso, y de igual manera, se realizó análisis de varianza obteniendo un valor de P menor al 0.05 lo que muestra que existe una relación estadísticamente significativa entre el % Liberado de DS y el tiempo con un nivel de confianza del 95.0%.

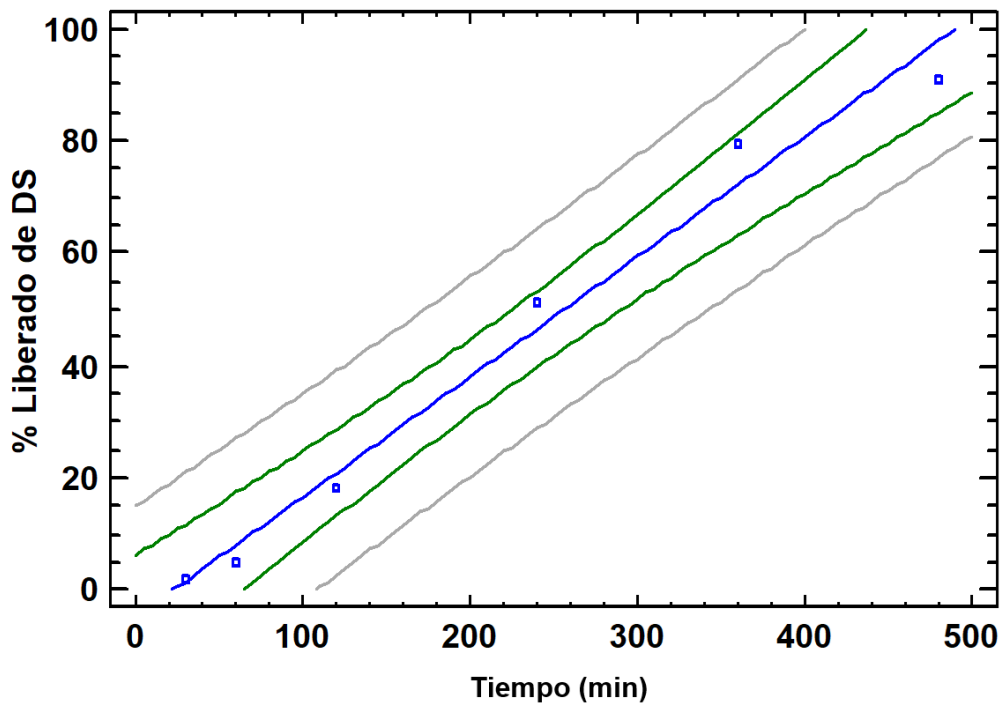


Fig. 25. Porcentaje liberado de DS en función del tiempo para F4.2 con 10% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de orden cero.

En la figura 26 se muestra el porcentaje liberado de Diclofenaco sódico en función del tiempo para el comprimido con formualción F5.2 ajustado a un modelo matemático de Higuchi con 10% w/w de ganancia en peso. Se realizó análisis de varianza obteniendo un valor de P menor al 0.05 lo que muestra que existe una relación estadísticamente significativa entre el % Liberado de DS y el tiempo con un nivel de confianza del 95.0%.

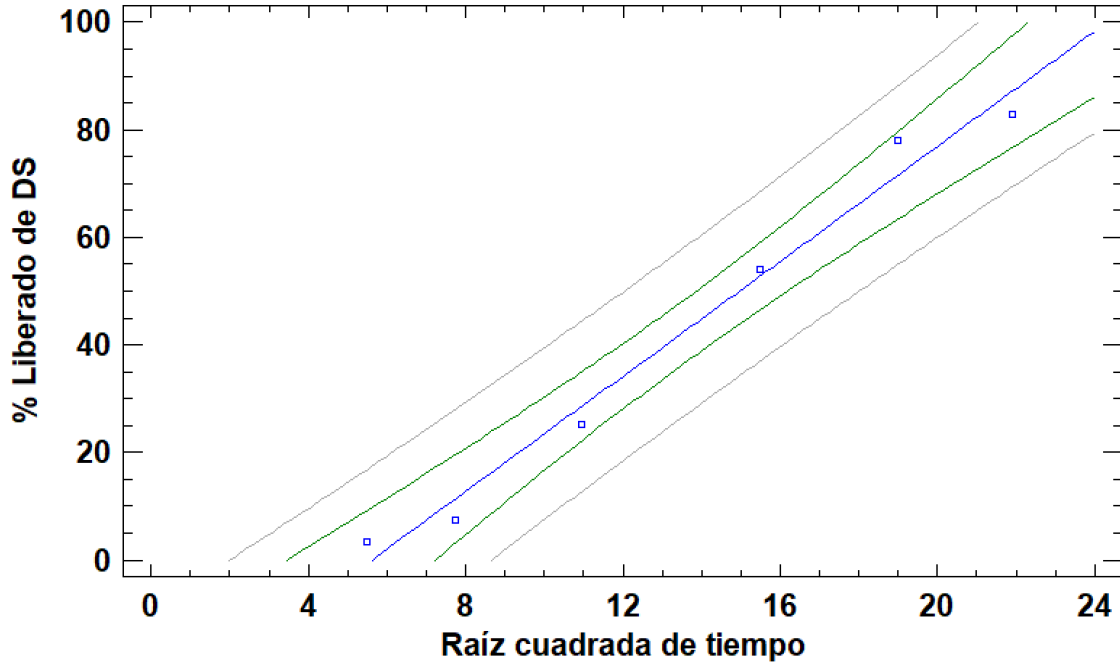


Fig. 26. Porcentaje liberado de DS en función del tiempo para F5.2 con 10% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de Higuchi.

Dado que la liberación de DS no se llevaba de forma adecuada, ni para comprimidos F4 y F5 al 7% y 10% w/w de ganancia en peso. Se modificó la proporción de PEG 4000 añadido al sistema de recubrimiento. Pasando de 20% a un 5% de la porción de sólidos.

Pasando a la última parte del proyecto, donde se analizaron comprimidos únicamente de la formulación F5 a distintas ganancias en peso de la membrana de recubrimiento: a 7.6% w/w y 11.3% w/w. En la tabla 27 se muestra el promedio del % liberado de DS en función del tiempo para ambos comprimidos.

Tabla 27. Porcentaje liberado de DS a distintos tiempos para comprimidos F5 con 7.6% w/w y 11.3% w/w de ganancia en peso.

	F5 al 7.6% w/w de ganancia en peso	F5 al 11.3% de ganancia en peso
Tiempo (min)	Promedio de % liberado de DS	Promedio de % liberado de DS
30	1.145	1.754
60	2.973	4.259
120	10.573	9.507
240	37.535	47.807
360	65.973	78.573
480	79.207	88.340
540	82.207	90.640

Mientras para los comprimidos F5 al 7.6% w/w de ganancia en peso (Tabla 28, marcado en azul) se ajustan de mejor forma a un modelo de orden cero, con un valor de R^2 de más del 96%, para comprimidos con la misma formulación, pero con una ganancia en peso de 11.3% w/w de ganancia en peso (Tabla 28, marcado en rojo) se ajusta de mejor forma, con un valor de R^2 de 94.81% a un modelo de Higuchi, aunque es importante resalta que el valor de R^2 (94.77%) para un modelo orden cero no se encuentra muy alejado de este.

Tabla 28. Valor de R^2 (%) a modelos matemáticos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas para comprimidos F5 al 7.6% y 11.3% w/w de ganancia en peso.

Comprimidos sin recubrir compuestos por la formulación F5 al 7.6 % y 11.3% w/w de ganancia en peso					
Formulación	Modelos matemáticos	Orden cero	Primer orden	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
F5 al 7.6% w/w de ganancia en peso	Valor de R^2 (%)	96.63	87.62	95.48	81.72
F5 al 11.3% w/w de ganancia en peso	Valor de R^2 (%)	94.77	87.91	94.81	84.08

La liberación de DS en comprimidos con formulación F5 al 7.6% w/w de ganancia en peso encontrándose bajo la ecuación:

$$\% \text{ Liberación de DS} = -5.65585 + 0.174429(\text{Tiempo}),$$

se muestra en la figura 27, en la cual se observa como algunos puntos fuera de los límites de desviación permitidos. La dispersión de estos datos se puede atribuir a antes de llegar a los 360 min en las pruebas de liberación, la membrana semipermeable se fracturó nuevamente. Es decir, que la liberación de Diclofenaco sódico dejó de ser controlada por el paso de agua al los núcleos bicompatimentales, el hinchamiento de la capa de empuje y con ella el force de la salida de fármaco en cuestión por el orificio de liberación.

Adicionalmente, se realizó un análisis de varianza y dado que se obtuvo un valor de P menor al 0.05 existe una relación estadísticamente significativa entre % Liberado de DS y tiempo con un nivel de confianza del 95.0% para comprimidos pertenecientes a la formualción F5 con 7.6% w/w de ganacia en peso.

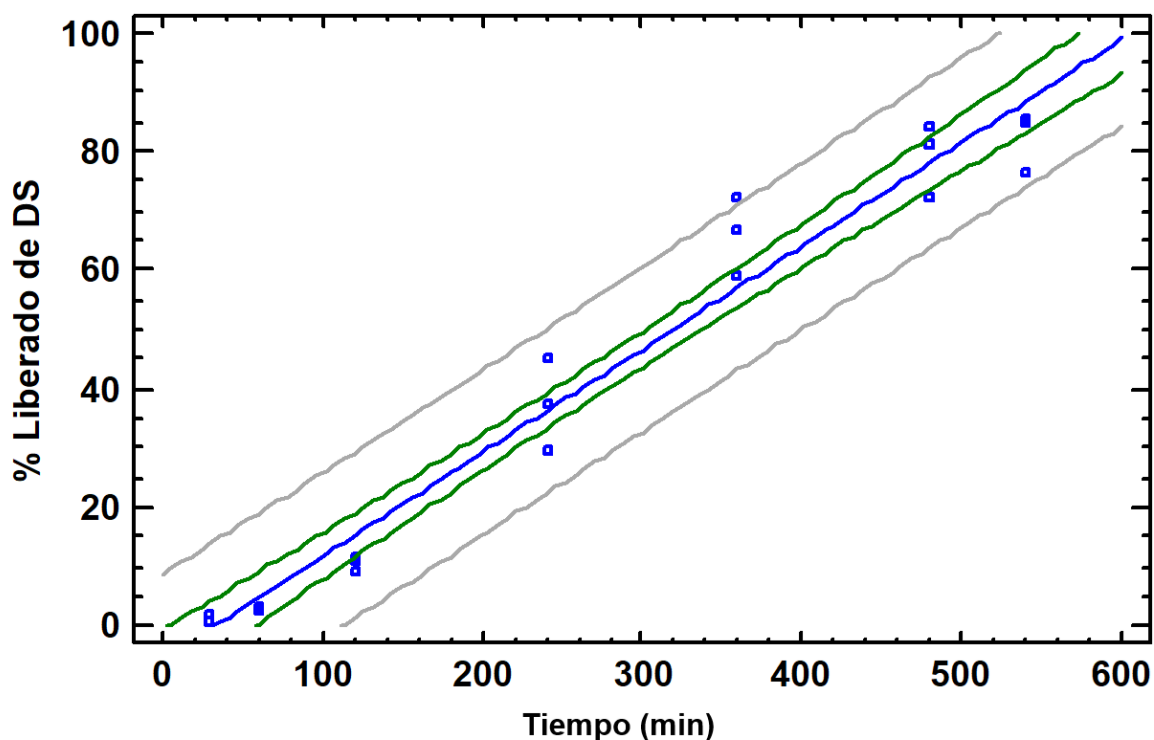


Fig. 27. Porcentaje liberado de Diclofenaco sódico en función del tiempo ajustado al modelo de orden cero para F5 al 7.6% w/w de ganancia en peso.

El fenómeno anteriormente descrito, de igual manera se puede observar en la figura 28, pues los comprimidos F5 con 11.3% w/w de ganancia en peso para los tiempos 480 min y 540 min de muestreo, tornan distintas trayectorias en cuanto a la liberación de DS, a causa de que la membrana formada gracias al proceso de recubrimiento se fracturó entre los 240 min y 360 min.

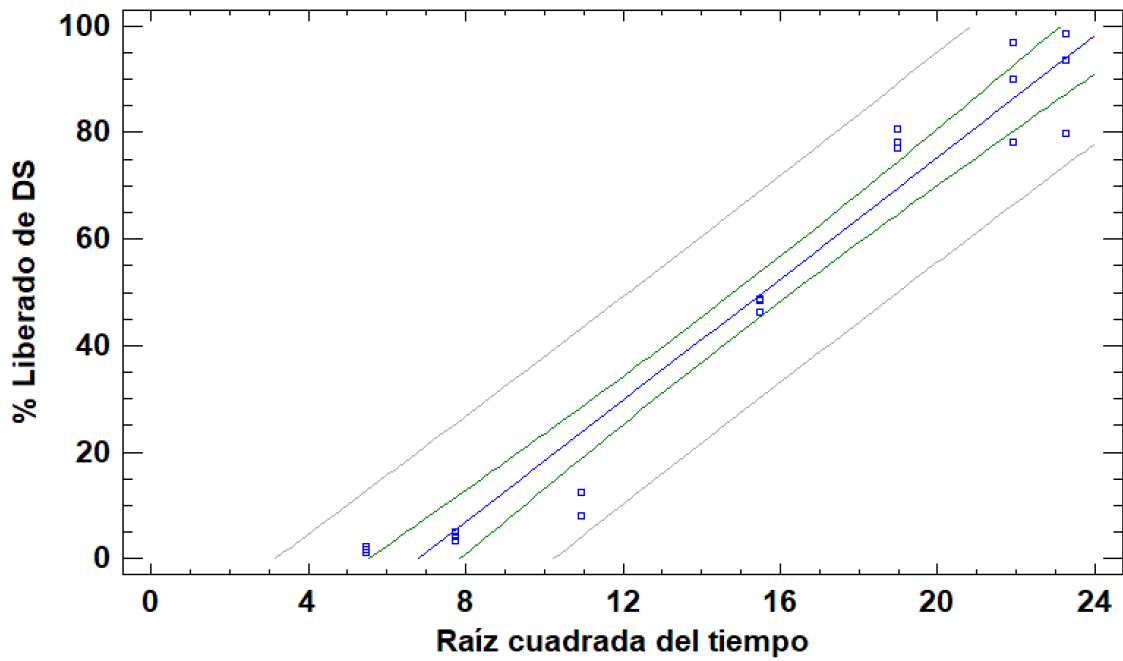


Fig. 28. Porcentaje liberado en función del tiempo para comprimidos F5 con 11.3% w/w de ganancia en peso ajustado a modelo de Higuchi.

Finalmente se realizó un análisis de varianza donde se obtuvo un valor P menor a 0.05, lo que muestra que existe una relación estadísticamente significativa entre %Liberado de DS y el tiempo.

7. Conclusiones

Se lograron desarrollar, fabricar y evaluar 5 lotes de comprimidos osmóticos de dos compartimentos empleando polímeros de óxido de etileno Polyox® N-80 y Polyox® Coagulant en la capa de fármaco y capa de empuje respectivamente, con masas cercanas a los 800 mg y dimensiones aproximadas a los 13 mm en diámetro y 5 mm en altura. Cumplimiento en valores de dureza entre los 9 kP a 11 kP y pérdidas de masa menores al 1.0% al realizar pruebas de friabilidad las tabletas fabricadas fueron capaces de soportar el proceso de recubrimiento.

Aunque no se pudo evaluar la influencia de las distintas proporciones de los polímeros empleados en la capa de fármaco y empuje en la liberación de Diclofenaco sódico debido a los problemas a los que se enfrentaron; primero con la falta de hinchamiento de la capa de empuje y después con el rompimiento de la membrana semipermeable al realizar la modificación del sistema de recubrimiento comercial Opadry® CA. Tres de los sistemas fabricados liberan bajo cinética de orden cero; F4 al 7% w/w y 10% w/w de ganancia en peso de membrana semipermeable con PEG 4000 al 20% de porción de sólidos y F5 al 7.6% w/w de ganancia de peso de membrana semipermeable con PEG 4000 al 5% de porción de sólidos.

Resaltando la liberación presentada por F3 al 7% w/w de ganancia en peso al obtener un valor de R^2 de más del 96% para un modelo de orden cero, presentando una liberación de más al 80% en 10 horas que, aunque la liberación de fármaco en cuestión no fue dada por el empuje de la capa inferior y su salida a través del orificio de liberación, puede ser punto de partida para estudios posteriores.

8. Referencias

1. Almanza Oyola, F. A. (2012). *Estudio fisicoquímico de la solubilidad de diclofenaco sódico en mezclas etanol+ agua*. (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de Colombia).
2. Atkins, P., de Paula, J., & Keeler, J. (2018). *Atkins' Physical Chemistry 11ed*. UK.
3. Aulton, M. E., & Taylor, K. M. (Eds.). (2018). *Aulton's Pharmaceutics E-Book: The Design and Manufacture of Medicines*. Elsevier Health Sciences.
4. Chang, R. (2008). *General chemistry: the essential concepts*. Boston: McGraw-Hill,.
5. Chuasuwan, B., Binjesoh, V., Polli, J. E., Zhang, H., Amidon, G. L., Junginger, H. E., ... & Barends, D. M. (2009). *Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Diclofenac sodium and diclofenac potassium*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 98(4), 1206-1219.
6. Deng H., Martin L., Missaghi S., Farrell T. & Rajabi A. (2012). *The influence of cellulose acetate weight gain and solvent ratio on performance of push pull osmotic pump tablets*. Colorcon.
7. Ding, X., Alani, A. W., & Robinson, J. R. (2006). Extended-release and targeted drug delivery systems. *Troy DB, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed* Lipincott Williams and Wilkins Philadelphia, 939-966.
8. Drug bank. Diclofenac-DrugBank. (En línea) 2020. Citado el 8 de abril del 2020. <https://www.drugbank.ca/salts/DBSALT000466>
9. Dutta, S., & Sengupta, M. (2009). *Modified release dosage form and drug delivery*. *Journal of pharmaceutical. Res*, 2(11), 1728-9.
10. European Medicines Agency (2014). *Guideline on quality of oral modified release products*.
11. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). (2014) 11a. Edición. Vol. 1 pp. 520, 521.
12. Gaur, P. K., Mishra, S., Bhardwaj, S., Kumar, S. S., Bajpai, M., Verma, A., & Verma, N. (2014). *Recent Developments for Oral Time Controlled Drug Delivery by Pelletization Techniques: An Overview*. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology*, 1(4), 283-295.
13. Hernández Torres, J. E., & Melgoza Contreras, L. M. (2014). *Principales sistemas osmóticos orales*. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 45(3), 7-16.
14. Herrlich, S., Spieth, S., Messner, S., & Zengerle, R. (2012). *Osmotic micropumps for drug delivery*. *Advanced drug delivery reviews*, 64(14), 1617-1627.

15. Keraliya, R. A., Patel, C., Patel, P., Keraliya, V., Soni, T. G., Patel, R. C., & Patel, M. M. (2012). *Osmotic drug delivery system as a part of modified release dosage form*. ISRN pharmaceuticals, 2012.
16. Li, Y., Pan, H., Duan, H., Chen, J., Zhu, Z., Fan, J., ... & Pan, W. (2019). *Double-layered osmotic pump-controlled release tablets of actarit: In vitro and in vivo evaluation*. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 14(3), 340-348.
17. Malaterre, V., Ogorka, J., Loggia, N., & Gurny, R. (2009). *Approach to design push-pull osmotic pumps*. International journal of pharmaceuticals, 376(1-2), 56-62.
18. Mora, Daniel (2018). *Desarrollo de sistemas farmacéuticos osmóticos: nuevas tendencias en tecnología farmacéutica*. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. México.
19. Peña Blanco, V. (2016). *Sistemas de liberación controlada de medicamentos*. Aplicaciones biomédicas.
20. Perrie, Y., & Rades, T. (2012). *FASTtrack Pharmaceuticals: Drug Delivery and Targeting*. Pharmaceutical press.
21. Petel P., Missaghi S., Farrell T. & Rajabi A. (2012). *Evaluation of Suitability of Push-Pull Osmotic Pump Systems for Drugs with Different Solubilities and Doses*. Colorcon.
22. Torres, J. E. H., Baltazar, E. H., Bernad, M. J. B., & Contreras, L. M. M. (2016). *Influencia del polietilenglicol de la membrana semipermeable en la liberación de nifedipino en sistemas osmóticos push-pull*. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 47(1), 105-111.
23. U.S. Pharmacopeial Convention (2016). *Nomenclature guidelines*.
24. Valero, M. L. (2016). *Recursos Tecnológicos en comprimidos de liberación sostenida*. Tesis doctoral. Universidad Complutense.
25. Zhang, Z. H. (2013). *Expert system for the development and formulation of push-pull osmotic pump tablets containing poorly water-soluble drugs*. In Formulation tools for pharmaceutical development (pp. 73-108). Woodhead Publishing.
26. Zúñiga-Hidalgo, T., León-Rosario, G., Hernández-Baltazar, E., & Melgoza-Contreras, L. M. (2013). *Impacto del recubrimiento estético sobre la liberación de tabletas osmóticas bicompartimentales de Nifedipino*. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, 44(3), 52-59.

9. Anexos

9.1 Preparación de buffer de fosfatos a 0.05M pH 7.5±0.05

Para la elaboración de 1 L de buffer de fosfato monobásico de potasio (KH₂PO₄):

- ✓ Pesar 6.8043 g de KH₂PO₄.
- ✓ Transferir cuantitativamente a un vaso de precipitados hasta su disolución con agua destilada.
- ✓ Llevar la solución a pH de 7.5± 0.05, adicionando NaOH 0.2N previamente elaborado.
- ✓ Transferir a un matraz volumétrico de 1 L cuantitativamente la anterior solución, y llevar a la marca de aforo con agua destilada.

Para la elaboración de 1L de NaOH 0.2N:

- ✓ Pesar 7.9994 g de NaOH.
- ✓ Transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 1 L, hasta su disolución con agua destilada.
- ✓ Llevar a la marca de aforo con agua destilada.

9.2 Elaboración de curva patrón de Diclofenaco sódico

- ✓ Pesar con exactitud 0.025 g de DS.
- ✓ Transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 mL, hasta su disolución con buffer de fosfatos a 0.05M pH 7.5.
- ✓ Llevar a marca de aforo con buffer de fosfatos 0.05M a pH 7.5. Esta solución tiene una concentración de 250 µg/mL.
- ✓ A partir de la solución 250 µg/mL, preparar 6 disoluciones de acuerdo con la tabla 26

Tabla 29. Disoluciones necesarias para la elaboración de la curva patrón de DS.

Volumen de alícuotas (mL)	Volumen de matraz volumétrico para llevar a su marca de aforo	Concentración (µg/mL) de Diclofenaco sódico
1	50	5
2	50	10
3	50	15
5	50	25
3.5	25	35
10	50	50

- ✓ Colocar en una celda de cuarzo de 1 cm² buffer de fosfatos a 0.05 M pH 7.5±0.05 y ajustar valor de absorbancia a cero.
- ✓ Leer todas las diluciones preparadas al espectrofotómetro a λ 276 nm.
- ✓ Realizar la curva patrón por triplicado con masas de DS independientes.

En la tabla número 27 se muestra los valores de absorbancia obtenidos para la curva patrón utilizada durante el proyecto.

Tabla 30. Valores de absorbancia a λ 276 nm. para tres masas de DS para cada una de las disoluciones preparadas.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$) de Diclofenaco sódico	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3
5	0.164	0.135	0.148
10	0.305	0.298	0.312
15	0.473	0.472	0.465
25	0.781	0.813	0.758
35	1.107	1.122	1.098
50	1.571	1.532	1.521

Obteniendo como ecuación de la recta:

$$\text{Abs} = 0.0311 [\text{Concentración en } \mu\text{g/mL}] - 0.0002$$

Con coeficiente de correlación, $R^2 = 0.9986$