

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

UNAN - LEON

**Facultad de Ciencias Químicas
Escuela de Farmacia.**



**ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN DE MICROCÁPSULAS DE
DICLOFENAC SÓDICO**

*Monografía para optar al Título de:
Licenciado Químico Farmacéutico*

AUTORAS:

 *Enna Christina Hermann Baca*
 *Katlin Alidex López Aguilar*

TUTOR:

Dr. José Calero Montoya

ASESOR:

Lic. Roberto Tórrez

León, Nicaragua 2007

DEDICATORIA

Dedico este arduo trabajo con cariño a:

- ✚ **Dios** Padre Todopoderoso, por haberme dado perseverancia, paciencia y sobre todo Fe, para seguir luchando cada día y alcanzar esta meta tan esperada.
- ✚ Mi Madre: **Edelma Alejandra Baca Gómez**, por brindarme su apoyo incondicional siempre, dándome ánimo y fuerza para seguir adelante, este triunfo tan anhelado es de ella también.
- ✚ Mi Padre: **Carlos Theodoro Hermann Springer**, por ayudarme siempre en todo, corrigiendo mis errores, brindándome sus consejos tan oportunos.
- ✚ A mis hermanos: **Carlos, Erika y Eddy** a quienes quiero mucho, incentivándome a seguir cada día siempre dispuestos a ayudarme en todo.
- ✚ A todas las personas que de alguna manera me apoyaron para realizarme profesionalmente.

Enna Christina Hermann Baca

DEDICATORIA

Dedico este trabajo fruto de mi esfuerzo y abnegación con amor a:

- ✚ **Jehová Dios** por darme la vida y la oportunidad de conocerle, gracias Dios por haberme regalado sabiduría, paciencia y fuerzas para alcanzar una de las grandes metas que me he propuesto en mi vida.

- ✚ Mis Padres, en especial a mi papá **Daniel López** por haberme orientado desde el inicio de mis estudios universitarios a tomar la decisión correcta de elegir una carrera de acuerdo a mi vocación personal
- ✚ Mi **Bebe** por ser la fuente de mi inspiración y el motivo para dedicarle cada día mas empeño a mi trabajo monográfico.

- ✚ Mi esposo **Henry Fonseca** por su comprensión y apoyo incondicional.

- ✚ Mi Abuelita, **Tereza Blanco** por haberme cuidado desde pequeña y quererme mucho.

- ✚ Mi hermana **Daniela López**, por haber estado conmigo siempre en los momentos más difíciles de mi vida.

- ✚ A todas aquellas personas que me ayudaron en el transcurso de mis estudios universitarios.

Kaitlin Aldear López Aguilar.

AGRADECIMIENTO

- ✚ **A Dios**, fuente de Sabiduría y luz que guía nuestro camino, te damos Gracias por ayudarnos a terminar este trabajo, y vencer todos los obstáculos que se nos presentaron en el transcurso de nuestros estudios.
- ✚ **A nuestros Padres**, por apoyarnos día a día por darnos aliento para continuar y por todo su amor.
- ✚ **A nuestro Tutor Dr. José Calero Montoya**, por tenernos paciencia, brindarnos su tiempo, conocimientos y por la confianza depositada en nosotras.
- ✚ **A nuestro Asesor Lic. Roberto Torres**, por darnos su apoyo incondicional durante la realización de nuestro trabajo monográfico.
- ✚ **A Lic. Jessenia Darce** por apoyarnos en la obtención de excipientes y brindarnos información sobre nuestro tema.
- ✚ **Departamento de Tecnología Farmacéutica, Lic. Elena Balladares**, por brindarnos su apoyo y consejos oportunos y en el departamento de Análisis de Drogas, Medicamentos y tóxicos, **Al Msc. Fernando Baca**, por facilitarnos el uso de equipos y reactivos para realizar nuestros ensayos.
- ✚ En el área de cristalería del Departamento de Análisis de Drogas, medicamentos y tóxicos al **Sr. Clemente Velásquez** y **Sr. Freddy Ríos**.

Atodos Gracias.

INDICE

	PAG.
❖ INTRODUCCIÓN.....	Nº 1
❖ OBJETIVOS.....	Nº 2
❖ MARCO TEÓRICO.....	Nº 3
❖ MATERIAL Y MÉTODO.....	Nº 15
❖ RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	Nº 20
❖ CONCLUSIONES.....	Nº 31
❖ RECOMENDACIONES.....	Nº 32
❖ BIBLIOGRAFIA.....	Nº 33
❖ GLOSARIO.....	Nº 34
❖ ANEXOS	Nº 35



INTRODUCCIÓN

El origen de la microencapsulación data del año 1931 en el que se publicó un trabajo que describía la formación de microcápsulas de gelatina según un procedimiento que ya en aquel momento recibía la denominación de coacervación. Esta técnica fue objeto de múltiples variaciones durante los años 40 y su aplicación más importante fue dirigida a la encapsulación de colorantes para la elaboración del papel de calco.

Años más tarde, la microencapsulación encontró aplicaciones interesantes en el campo de la alimentación, por ejemplo para la encapsulación de aromas, vitaminas, etc. y de la agricultura especialmente para la encapsulación de pesticidas y fertilizantes.

La idea de microencapsular medicamentos surgió a mediados de la década de los 50 cuando la compañía farmacéutica (Smith Kline y French) introdujo esta tecnología con la finalidad de conseguir una liberación sostenida o prolongada de los medicamentos. Por esta razón y por la de prevenir la irritación gástrica fue microencapsulada la aspirina siendo ésta uno de los primeros medicamentos microencapsulados.

La microencapsulación de medicamentos desde el punto de vista tecnológico podría definirse como el proceso de recubrimiento de medicamentos bajo la forma de moléculas, partículas sólidas o glóbulos líquidos con materiales de distinta naturaleza para dar lugar a partículas de tamaño micrométrico.

En nuestro país actualmente no se han realizado estudios de microencapsulación de medicamentos y en la industria farmacéutica no se elaboran este tipo de formas farmacéuticas por el alto costo y por que no cuentan con la maquinaria adecuada para elaborarlas.

En el presente trabajo se pretende aplicar una técnica de microencapsulación para elaborar microcápsulas de diclofenac sódico y así prevenir la irritación gástrica causada por éste Este estudio puede servir de base para el desarrollo de nuevas investigaciones sobre microcápsulas al igual puede ser de gran utilidad para la industria farmacéutica nacional.



OBJETIVOS

GENERAL:

Elaborar microcápsulas de diclofenac sódico a fin de reducir la irritación gástrica.

ESPECÍFICOS:

- ✚ Elegir el método de microencapsulación más adecuado.

- ✚ Seleccionar excipientes adecuados para el diseño de la formulación de microcápsulas de diclofenac sódico.

- ✚ Realizar los controles físico – químicos a las microcápsulas de diclofenac sódico.



MARCO TEÓRICO

La microencapsulación de medicamentos desde el punto de vista tecnológico, podría definirse como el proceso de recubrimiento de medicamentos, bajo la forma de moléculas, partículas sólidas o glóbulos líquidos con materiales de distinta naturaleza, para dar lugar a partículas de tamaño micrométrico. El producto resultante de este proceso tecnológico recibe la denominación de “microcápsulas”, sistemas que se diferencian en su morfología y estructura interna, tamaño de partícula, el cual es siempre inferior a 1mm. Las microcápsulas pueden presentar una estructura de tipo capsular o matricial.

En el tipo capsular, el principio activo se encuentra incluido en una especie de reservorio, que puede ser de naturaleza líquida o sólida, el cual se haya envuelto por una fina película del material de recubrimiento.

En el tipo matricial, el principio activo se encuentra altamente disperso bajo la forma de diminutas partículas o de moléculas en el material de recubrimiento.

La obtención de un tipo de estructura u otro depende de las propiedades físico-químicas del principio activo, del material del recubrimiento y del proceso tecnológico elegido.

Aplicaciones de la microencapsulación.

Es importante que las microcápsulas pueden constituir por si mismas una forma farmacéutica o bien ser acondicionadas en una forma farmacéutica secundaria. De este modo las microcápsulas pueden administrarse bajo la forma de suspensión o incluidas en una capsula o en un comprimido. Obviamente la forma farmacéutica final estará condicionada por la vía de administración del producto microencapsulado. En este sentido es importante resaltar que la mayoría de las microcápsulas presentes actualmente en el mercado, están destinadas a su administración por vía oral. No obstante, existe un número limitado pero previsiblemente creciente, de microcápsulas administrables por una vía parenteral (intramuscular o subcutánea).

Ejemplos de microencapsulación

Principio Activo	Finalidad microencapsulación	Presentación final
Paracetamol	Enmascaramiento de sabor	Comprimido
Aspirina	Enmascaramiento de sabor.	Comprimido
Pseudo efedrina	Reducción de irritación gástrica.	Cápsula
Bromocriptina	Liberación controlada.	Suspensión inyectable
Leuprorelina	Liberación controlada.	Suspensión inyectable
Nitroglicerina	Liberación controlada.	Cápsula
Progesterona	Liberación controlada.	varios



Beneficios de la microencapsulación

Los beneficios o ventajas de la microencapsulación en la formulación de medicamentos podrían resumirse en los siguientes:

- ✚ Reducción del efecto directo irritante causado por algunos medicamentos en la mucosa gástrica. Ejemplos de estos son los medicamentos de carácter ácido, de los cuales un caso singular es la aspirina.
- ✚ Enmascaramiento del olor y el sabor. El recubrimiento de un medicamento de características organolépticas indeseables con un material que hace imperceptibles dichas características aporta, sin lugar a dudas importantes ventajas desde el punto de la aceptabilidad por parte del paciente.
- ✚ Conseguir una liberación sostenida o controlada del principio activo a partir de la forma farmacéutica. Esta es, en la actualidad, la aplicación más frecuente de la microencapsulación. Gracias al recubrimiento eficaz del medicamento con un material adecuado, es posible conseguir no únicamente una cesión gradual y sostenida del mismo, si no también que la liberación se produzca a modo de pulsos o a un determinado pH.

Materiales utilizados en la microencapsulación.

La variedad de materiales que pueden emplearse en microencapsulación se va ampliando gradualmente en la medida en que surgen nuevos biomateriales y se perfilan nuevas aplicaciones en la microencapsulación. De un modo general, los materiales capaces de constituirse en micropartículas se clasifican en tres categorías: grasas, proteínas y polímeros.

- ❖ **Grasas.**- La cera de carnauba, el alcohol estearílico, el ácido esteárico y los gelucires (R) son grasas que funden a una determinada temperatura y son erosionables por acción de las lipasas que existen a nivel gástrico.
- ❖ **Proteínas.**- La gelatina fue el primer material utilizado en microencapsulación y sigue siendo en la actualidad, un material con un importante potencial. La albúmina es otro ejemplo de proteína que se aplica en microencapsulación.
- ❖ **Polímeros.**- Sustancias de alto peso molecular formadas por la repetición de unidades químicas simples llamadas monómeros. Las moléculas de los polímeros pueden unirse en forma lineal o ramificarse formando retículos tridimensionales.



Clasificación.

Los polímeros se clasifican en:

1. **Homopolímeros:** formados por la misma unidad monomérica
2. **Copolímeros:** formados por distintas unidades monoméricas

Propiedades de los polímeros: Tacticidad

- Polímero isotáctico.- Configuración en donde se tiene a todos los sustituyentes del mismo lado de la cadena principal del polímero.
- Polímero sindiotáctico.- los sustituyentes se colocan alternativamente a un lado y otro de la cadena principal.
- Polímero atáctico.- La disposición de los sustituyentes en la cadena principal es al azar.

Debido a su gran versatilidad, los polímeros son la familia de materiales más utilizados en microencapsulación. Dentro de esta gran familia podemos distinguir entre polímeros naturales, semisintéticos y sintéticos.

- ✚ **Polímeros naturales.**- son principalmente de naturaleza polisacárido, de origen animal y vegetal, destacan el alginato, el dextrano, la goma arábiga (goma acacia) y el quitosán.
- ✚ **Polímeros Semisintéticos.**- Engloban los derivados celulósicos, de los cuales existen una amplia variedad en el mercado con diferentes características de solubilidad. La etilcelulosa y el acetobutirato de celulosa, por ejemplo son polímeros insolubles, mientras que el acetofalato de celulosa presenta una solubilidad dependiente del pH.
- ✚ **Polímeros Sintéticos.**- Los polímeros sintéticos más destacables son los derivados **acrílicos** y los **poliésteres**. Dentro de los derivados acrílicos existen polímeros insolubles con diferente grado de permeabilidad y también variedades con solubilidad dependiente del pH, ofreciendo de este modo, amplias posibilidades para controlar la liberación del material encapsulado.

Por último los **poliésteres** son polímeros de carácter biodegradable, lo que permite su administración por una vía parenteral. Dentro de ellos los más conocidos son la poliepsilon-caprolactona, el poli (ácido, láctico), y los copolímeros del ácido, láctico y del ácido glicólico. Estos polímeros son hidrofóbicos, mientras que sus productos de degradación, el ácido láctico y el ácido glicólico son hidrofílicos y fácilmente eliminables del organismo por filtración glomerular. La velocidad de liberación del principio activo encapsulado puede controlarse en virtud de la selección del polímero que presente una adecuada velocidad de degradación.



Método de Microencapsulación.

En la actualidad, el número de métodos asciende a varios centenares y es previsible que ese número siga creciendo en la medida en que vayan apareciendo nuevos materiales de microencapsulación y surjan nuevos principios activos que requieran procesamientos específicos para su microencapsulación.

No obstante, la mayoría de los métodos que hoy se desarrollan a nivel industrial podrían agruparse en las categorías que se presentan en el siguiente cuadro:

Método	Medicamento	Tamaño de Partícula
Coaservación (separación de fases)	Sólido – líquido	1-1000 micras
Polimerización interfacial	Sólido – líquido	1-1000 micras
Extracción/ evaporación del disolvente	Sólido – líquido	0.5 – 1000 micras
Atomización y atomización – congelación	Sólido – líquido	1-1000 micras
Suspensión en aire	Sólido	50 – 5000 micras
Gelificación iónica	Sólido	> 1000 micras

1. Coaservación o separación de fases:

Bajo la denominación de coaservación o separación de fases se agrupa una serie de técnicas de microencapsulación que se basan en la inducción por algún procedimiento de la desolvatación del polímero que a continuación se deposita en forma de gotículas de coacervado alrededor del medicamento que se va a encapsular.

El término “coacervación” fue introducido en la química de los coloides por Bungenberg de Jong y Kruyt en 1929 para describir el fenómeno de agregación macromolecular o separación de fases líquidas que tenía lugar en el seno de un sistema coloidal. Se obtienen dos fases líquidas, una rica (coacervado) y otra pobre en coloides (sobrenadante).

La coacervación es una etapa intermedia entre disolución y precipitado; es decir, conlleva una desolvatación parcial en contraposición a la desolvatación exhaustiva asociada al proceso de precipitación cualquier factor que induzca la desolvatación del polímero producirá el fenómeno de coacervación. Entre los procedimientos inductores de la coacervación se puede destacar un cambio en la temperatura, una modificación del pH y la adición de un “no solvente”, una sal o un polímero incompatible.



El proceso de microencapsulación por coacervación consta de las siguientes etapas:

- ✚ Dispersión mediante agitación adecuada del compuesto que se va a encapsular (líquido o partículas sólidas) en una solución del polímero/s formador / es de cubierta.
- ✚ Inducción de la coacervación por alguno de los procedimientos señalados. Se observa que el sistema sufre una opalescencia y al microscopio óptico, las gotículas de coacervado presentan una apariencia semejante a la de una emulsión.
- ✚ Deposición (absorción) de las gotículas de coacervado alrededor de los núcleos que va a encapsular. El sobrenadante, en principio turbio, se va clarificando a medida que transcurre el proceso de coacervación. La deposición continuada de la cubierta es promovida por una reducción de la energía libre interfacial del sistema, debido a una disminución del área superficial durante la coalescencia de las gotículas líquidas poliméricas.
- ✚ Coalescencia de las gotículas de coacervado para formar una cubierta continua alrededor de los núcleos.
- ✚ Endurecimiento de la cubierta de coacervado, sometido al sistema a un enfriamiento y añadiendo un agente reticulante. Finalmente, las microcápsulas obtenidas son aisladas por centrifugación o filtración.

Tipos de Coacervación

En fase acuosa	En fase orgánica
Simple	Inducida por un cambio de temperatura. Inducida por la adición de un “no solvente”.
Compleja	Inducido por la adición de un polímero incompatible.

Coacervación en fase acuosa

Esta técnica implica la utilización de agua como disolvente y un polímero soluble en agua como material de recubrimiento y permite la encapsulación de medicamentos insolubles en dicho líquido. El principio activo es dispersado directamente en la solución polimérica o en un aceite que a su vez es emulsificada en la solución polimérica.

La principal ventaja de este método es que transcurre en un medio totalmente acuoso y que los polímeros utilizados carecen de toxicidad.



✓ **Coacervación Simple.**

Este procedimiento se basa en la utilización de un único polímero para formar la cubierta y de una sal o de un “no solvente” del polímero para inducir la coacervación. El polímero empleado es normalmente gelatina, cuyas soluciones gelifican (a concentraciones superiores al 1%) a temperaturas inferiores a 30°C. Para inducir la coacervación se puede añadir un “no solvente” miscible con el agua (disolvente polar: acetona, etanol, isopropanol) o una sal (“sulfato sódico, sulfato amónico). Otras combinaciones polímero/agente inductor utilizadas en la práctica para microencapsular medicamentos son agar/ acetona, alcohol polivinílico/propanol, metilcelulosa/acetona y pectina / isopropanol.

✓ **Coacervación compleja**

Coacervación compleja es el proceso de separación de fases que tiene lugar de forma espontánea cuando en un medio acuoso se mezclan dos o más coloides que presentan cargas opuestas (policación y polianión) como consecuencia de la atracción electrostática que sufren. En los procedimientos de microencapsulación por coacervación compleja, se utilizan combinaciones de una proteína y un polisacárido, en concreto gelatina y goma arábiga (goma acacia). La gelatina es una proteína anfotérica (presenta carga positiva a valores de pH inferiores a su punto isoelectrico y carga negativa a valores de pH superiores), que deriva del colágeno y resulta muy adecuada para la coacervación debido a que su especial configuración facilita la oclusión de una considerable cantidad de agua.

La goma arábiga presenta carga negativa en todo el rango de pH. En consecuencia, a pH inferiores a su PI, la gelatina está cargada positivamente e interacciona con las moléculas de goma arábiga, con lo que se produce una neutralización de cargas y una desolvatación de la mezcla polimérica, que se separa en una fase líquida o coacervado complejo.

Un aspecto importante que hay que tener en cuenta es el control del pH, ya que determina la ionización de ambos coloides, así como la proporción relativa en que se mezclan estos y la concentración polimérica total.

Coacervación en medio no acuoso

Esta técnica se utiliza principalmente para la microencapsulación de medicamentos solubles en agua. Para formar la cubierta se utilizan polímeros solubles en disolventes orgánicos, como la etilcelulosa y los polímeros de la familia del poli (ácido láctico). El polímero se disuelve bajo determinadas condiciones en un disolvente orgánico de naturaleza apolar y el material que se va a encapsular se suspende o emulsifica en la solución polimérica por un procedimiento determinado se produce la desolvatación del polímero que se deposita alrededor del núcleo.



✓ **Coacervación por un cambio de temperatura**

El procedimiento implica la utilización de un polímero que es soluble en un disolvente orgánico a una temperatura elevada e insoluble en el mismo disolvente a temperatura ambiente. Generalmente se utiliza la etilcelulosa que, siendo insoluble en ciclohexano a temperatura ambiente, se solubiliza a temperaturas próximas a la ebullición de dicha sustancia (78 – 80°C). El procedimiento consiste en suspender el principio activo que se va a encapsular en una solución al 2% de etilcelulosa en ciclohexano a 80°C. Luego se procede al enfriamiento gradual, bajo agitación de la solución hasta temperatura ambiente, lo que provoca la insolubilización o separación del polímero en forma de una fase líquida y su deposición alrededor de las partículas del material que se va a encapsular. A temperatura próxima a la ambiente, la cubierta se solidifica, obteniéndose las microcápsulas que son recogidas por filtración o centrifugación y secadas.

✓ **Coacervación por adición de un “No Solvente”**

En este procedimiento de microencapsulación, la separación de fases es inducida por la lenta adición de un “no solvente” sobre una solución del polímero formador de la cubierta, en un disolvente orgánico adecuado, que contiene el material que va a encapsularse en suspensión.

Se entiende por “no solvente” aquel disolvente que es miscible con el disolvente del polímero y en el cual el polímero es insoluble. A medida que se adiciona el “no solvente”, se provoca la insolubilización del polímero que se deposita alrededor de las partículas en suspensión. Al final del proceso, se añade un volumen elevado del “no solvente” con la finalidad de endurecer las microcápsulas.

✓ **Adición de un polímero incompatible**

Se basa en inducir la separación de fases añadiendo un polímero “incompatible” con el polímero formador de cubierta. Es incompatible el polímero que presenta una mayor solubilidad en el disolvente que el propio polímero de recubrimiento, no teniendo en cambio, afinidad por el material que se va a encapsular. Por lo tanto, a medida que se añade el polímero incompatible, se produce la desolvatación del recubrimiento, que se separa y deposita alrededor de las partículas suspendidas en el medio.

2. Extracción - evaporación del disolvente

Esta denominación ha sido normalmente asignada a un conjunto de procedimientos en los que se da como circunstancia común la formación de una emulsión que puede ser de tipo o/w y también o/o. En ambos casos, la fase interna de la emulsión que puede ser de tipo orgánico que presenta una solubilidad limitada en la fase externa de la emulsión que puede ser agua o aceite.



Además, es fundamental la incorporación de un agente tensioactivo en la fase externa de la emulsión.

Una vez formada la emulsión, se puede extraer el disolvente con otro líquido, el cual es soluble en el disolvente o evaporar el disolvente para conseguir la precipitación gradual del polímero a medida que se va eliminando el disolvente, dando lugar a las microesferas.

3. Polimerización interfacial

Este proceso se produce en el seno de una emulsión en cuya interfaz se desarrolla un proceso de polimerización, lo que da lugar a la formación de las microcápsulas. Este método es muy utilizado en otros ámbitos. Sin embargo, en el campo de los medicamentos o materiales biológicos, su interés ha sido muy escaso.

Merece la pena destacar únicamente el método propuesto por Chang para la formación de microcápsulas de poliamida (nylon) como consecuencia de la reacción interfacial de los monómeros hexametilenodiamina y cloruro de sebacoilo.

4. Atomización y atomización-congelación.

Estos dos métodos de microencapsulación que transcurren en una etapa única, presentan la ventaja de su extraordinaria rapidez y sencillez, lo que los convierte en muy útiles para la producción industrial de micropartículas.

Atomización:

El principio activo se disuelve o dispersa en una solución del polímero en un disolvente adecuado y la mezcla se pulveriza en una cámara en cuyo interior circula aire caliente (150 – 200°C) capaz de suministrar la temperatura de vaporización necesaria para eliminar el disolvente del material de cubierta, con lo que se obtiene el producto microencapsulado.

Atomización - congelación

Este procedimiento se diferencia del anterior en que, en lugar de atomizar el material formador de cubierta disuelto, éste es sometido a un proceso de fusión, pulverizándose a continuación (a una temperatura suficientemente elevada). La masa fundida en una cámara en la que circula una corriente de aire frío (20°C) o un gas previamente enfriado. El principio activo va incorporado en la masa fundida, disuelto o dispersado en la misma.

Los materiales utilizados para formar la cubierta son productos de bajo punto de fusión entre los que se destacan las ceras, las grasas y los ácidos grasos, los cuales si bien son sólidos a temperatura ambiente, se funden a una temperatura relativamente baja (40 – 50°C). Es una técnica muy adecuada para la encapsulación de compuestos termolábiles.



5. Suspensión en aire o recubrimiento en lecho fluido

Se trata de un procedimiento de microencapsulación físico o mecánico que se limita únicamente al recubrimiento de partículas sólidas de medicamento con un material determinado, lo que da lugar a estructuras tipo reservorio.

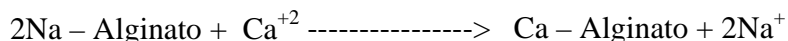
El proceso transcurre en unos aparatos denominados “aparatos de recubrimiento en lecho fluido” de los cuales el más difundido es el sistema Wurster. Este sistema consta de una malla metálica en la que se colocan las partículas de medicamento que se desean recubrir. Las mismas se mantienen en suspensión gracias a la circulación de una corriente de aire en sentido ascendente a través de la malla metálica. A su vez, desde la parte inferior del sistema se introduce la solución del material de recubrimiento dispersada bajo la forma de muy finas gotículas, las cuales se depositan sobre las partículas de medicamento. La corriente de aire desplaza a las partículas recubiertas hacia la parte superior del sistema donde se produce la solidificación de la cubierta y finalmente, caen de nuevo en la malla metálica del sistema, pudiendo repetirse sucesivamente este ciclo de recubrimiento.

6. Gelificación iónica

En esta técnica la formación de la cubierta de las microcápsulas tiene lugar por una reacción de gelificación iónica entre un polisacárido y un ión de carga opuesta.

Generalmente se recurre a la gelificación de alginato sódico (polianión) con cloruro cálcico (catión). El método consiste en suspender el compuesto que se va a encapsular en una solución acuosa de alginato sódico, adicionando la mezcla mediante goteo, sobre una solución acuosa de Cl_2Ca que se encuentra sometida a una velocidad de agitación adecuada. Al entrar la gota de alginato sódico en contacto con el Ca^{+2} , se produce la gelificación instantánea de la misma, obteniéndose una membrana o cubierta de alginato cálcico que es insoluble en agua pero permeable.

La reacción que tiene lugar es:



Caracterización de las microcápsulas

Las microcápsulas obtenidas por cualquiera de los procedimientos descritos deben ser caracterizadas y controladas mediante unos ensayos que aseguren su calidad y homogeneidad, así como su comportamiento biofarmacéutico.



Ensayos característicos que se suelen realizar a las microcápsulas:

- ✚ Características morfológicas, tamaño de partícula y estructura interna.
- ✚ Rendimiento de producción.
- ✚ Eficacia de la encapsulación y contenido en principio activo.
- ✚ Estudio de liberación del principio activo.
- ✚ Estado físico en interacciones polímero – principio activo.
- ✚ Control de disolventes orgánicos residuales.
- ✚ Perfil de liberación del principio activo.
- ✚ Ensayos de esterilidad y apirogenicidad (vía parenteral).
- ✚ Elaboración de comprimidos (propiedades de flujo y resistencia a la compresión).

Características morfológicas, tamaño de partícula y estructura interna.

Para analizar la morfología de las microcápsulas, se recurre normalmente a técnicas de microscopía óptica y microscopía electrónica de barrido (SEM) que también permiten detectar la posible agregación de las partículas así como determinar el tamaño de las mismas.

La observación por microscopía electrónica de barrido de los cortes transversales de las microcápsulas permite caracterizar la estructura interna de las mismas.

El tamaño y la distribución de tamaños de las microcápsulas se determinan empleando técnicas microscópicas de tamización, sedimentación, técnicas de difracción de rayos láser y el método Coulter Counter.

Rendimiento de producción.

El rendimiento de producción refleja el porcentaje de microcápsulas obtenidas con respecto a la cantidad total de material (principio activo + polímero) empleado.

Se trata de un control muy importante desde el punto de vista económico, teniendo en cuenta el elevado costo de la mayoría de los polímeros y principios activos utilizados.



Eficacia de encapsulación y contenido en principio activo.

Para cuantificar la cantidad de principio activo encapsulado en las microesferas, habrá que disolver previamente el polímero formador de cubierta en un disolvente adecuado o extraer el principio activo utilizando un disolvente en el cual el compuesto activo es soluble y el polímero insoluble.

El contenido en principio activo o capacidad de encapsulación hace referencia a la cantidad de medicamento encapsulado en las microcápsulas.

Se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Contenido p.a (\%)} = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Peso final de microesferas}} \times 100$$

El rendimiento o eficacia de encapsulación se calcula a partir de la relación entre el principio activo encapsulado y el teórico o en disposición de ser encapsulado a partir de la expresión:

$$\text{EE (\%)} = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Cantidad teórica de principio activo}} \times 100$$

Interesa que tanto el contenido en principio activo como la eficacia de encapsulación sean lo más elevados posibles. Es decir, es importante incorporar la mayor cantidad posible de principio activo por peso de microcápsulas al objeto de que el peso final de la formulación no sea excesiva; además, interesa desde un punto de vista económico, que todo o prácticamente todo el principio activo utilizado en el proceso sea encapsulado.

Estudio de liberación del principio activo.

Al igual que en otras formas farmacéuticas de liberación controlada, el estudio de liberación in Vitro de la molécula activa a partir de las microesferas es muy importante.

La liberación del principio activo está gobernada por una serie de factores que son dependientes del polímero, del principio activo y de la propia microesfera. Entre los primeros se puede citar el tipo de polímero (insoluble, solubilidad pH – dependiente), su peso molecular y estado cristalino.

Entre los parámetros relacionados con el principio activo se destaca la solubilidad del mismo y su peso molecular. Por último, factores dependientes de la propia microesfera son: el tipo de estructura interna (reservorio o matricial) y el contenido teórico de principio activo con respecto al polímero.

Para realizar el estudio de liberación se puede utilizar el procedimiento especificado por la USP, así como métodos de flujo, agitación de viales, membranas de diálisis, etc. Las microesferas son



incubadas en el medio, añadiendo un agente tensioactivo de ser necesario (principios activos de tipo proteico o peptídico)

Estado físico e interacciones polímero - principio activo.

La mayoría de los procedimientos de microencapsulación implican un mezclado íntimo ente el polímero y el principio activo, por lo que pueden tener lugar diversas interacciones fisicoquímicas que pueden influir en la eficacia terapéutica de la forma farmacéutica final.

En consecuencia, es conveniente caracterizar el estado físico del polímero y principio activo por separado y del principio activo en la microcápsula (principio activo disuelto o dispersado en el polímero) interacciones medicamento – excipiente.

Para ello se recurre a técnicas espectroscópicas del tipo de difracción de rayos x, infrarrojos (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN) así como a técnicas de análisis térmico diferencial. Además de estos estudios, estará también indicado realizar controles de disolventes orgánicos residuales (técnicas de cromatografía de gases) si las microcápsulas han sido preparados por procesos que impliquen la utilización de disolventes.

Por otra parte, habrá que garantizar la esterilidad y ausencia de pirógenos en productos para la administración parenteral y realizar ensayos de resistencia mecánica en aquellas microcápsulas que se vayan a someter a continuación a una compresión.

Si las microcápsulas son formuladas en suspensiones un objetivo crucial será minimizar la difusión del principio activo al medio suspensor y mantener las propiedades originales de las microcápsulas durante el almacenamiento por lo que estará indicado realizar estudios de estabilidad.



Material y Método

Tipo de estudio.- Es un desarrollo tecnológico en el que se va a aplicar una técnica de microencapsulación para elaborar microcápsulas de diclofenac sódico se realizaron 3 lotes donde se tomo una muestra de 6 cápsulas.

Para elaborar las microcápsulas de diclofenac sodico se eligió el método de microencapsulación por gelificación iónica el cual se realizó de la siguiente manera:

Pesar los componentes de la formulación:

- ✚ Diclofenac Sódico (Principio Activo).
- ✚ Alginato de Sodio (Polímero).
- ✚ Cloruro de Calcio (catión).
- ✚ Agua destilada (Vehículo).
- ❖ Colocar en un beaker el alginato de sodio con agua destilada, esperar unos minutos hasta que se hinchen las partículas de alginato.
- ❖ Mediante la utilización de un agitador eléctrico se disuelve el alginato de sodio hasta la formación de una solución viscosa y transparente, luego durante agitación constante vertimos el Diclofenac sódico a la solución de alginato de sodio poco a poco hasta su completa disolución.
- ❖ En un beaker conteniendo agua destilada disolvemos el cloruro de calcio, se introduce el magneto, y se coloca el beaker en un magneto a una velocidad moderada.
- ❖ En una bureta se agrega la mezcla conteniendo alginato de sodio más Diclofenac Sódico, dejamos caer gota a gota sobre la solución de cloruro de calcio que esté en agitación.
- ❖ Una vez obtenidas las microcàpsulas se pasan por un tamiz y se lavan con agua destilada, posteriormente se colocan en una bandeja para ser secadas en el horno a una temperatura entre 35 – 40 °C.



A las microcápsulas obtenidas se les realizaron los controles fisicoquímicos que serán nuestras variables, los que se describen a continuación:

VARIABLES:

➤ **Propiedades de las microcápsulas:**

Características morfológicas.- Se colocan las microcápsulas obtenidas en un portaobjeto y se observan por el microscopio su morfología.

Tamaño de las partículas.- Se pesa una cantidad de microcápsulas. Luego se hacen pasar por un juego de tamices de diferentes medidas, se le dan pequeños golpes y se van retirando los tamices. En el tamiz donde quede mayor cantidad de microcápsulas retenidas es el que tomamos como medida del tamaño.

➤ **Rendimiento de Producción.**- Refleja el porcentaje de microcápsulas obtenidas.

Este se puede calcular mediante la siguiente ecuación:

$$\% R = \frac{\text{Cantidad de microcápsulas obtenidas}}{\text{Cantidad de microcápsulas esperadas}} \times 100$$

➤ **Eficacia de encapsulación.**- El rendimiento o eficacia de encapsulación se calcula a partir de la siguiente expresión:

$$EE (\%) = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Cantidad teórica de principio activo}} \times 100$$

➤ **Contenido en principio activo.**

El contenido en principio activo o capacidad de encapsulación, hace referencia a la cantidad de medicamento encapsulado en la microesfera.

Se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Contenido p.a (\%)} = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Peso final de microesfera}} \times 100$$



- **Ensayo de disolución:** es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve. La USP describe los métodos de disolución y según nuestra forma farmacéutica que hemos elaborado, el ensayo de disolución se realizó en 2 etapas: Etapa Acida y la etapa amortiguada.

Etapa Acida.

Medio : Ácido clorhídrico 0.1N.

Aparato: 1 (canastilla) a 50 rpm.

Se analizaron las cápsulas por cada uno de los 3 lotes elaborados. Al final de un período de 2 horas, retirar las canastillas conteniendo las microcápsulas. Al ácido clorhídrico 0.1N que queda en cada vaso se agregó 20.0 ml de Hidróxido de sodio 5N y se mezcló durante 5 minutos para determinar la cantidad de Diclofenac Sódico disuelto a partir de las absorbancias UV. a la longitud de onda de máxima absorción aproximadamente a 276 nm, de porciones filtradas de la solución en análisis, la cual se comparó con una solución estándar que se preparó de la siguiente manera:

- ✚ Se transfirieron aproximadamente 68 mg del estándar de referencia que es el Diclofenac Sódico (Materia prima) USP, pesados con exactitud a un balón aforado de 100 ml.
- ✚ Se agregó 10.0 ml de Hidróxido de sodio 0.1 N.
- ✚ Se mezcló y se diluyó a volumen con agua destilada hasta el afore.
- ✚ Luego se transfirieron 20 ml de esta solución a un segundo balón aforado de 100 ml y se diluyó a volumen con una mezcla de ácido clorhídrico 0.1 N e hidróxido de sodio 5N (900: 20) y se mezcló.

Etapa amortiguada

Medio : Solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8

Aparato: 2 (paletas) a 50 rpm.

Se analizaron las cápsulas por cada uno de los 3 lotes elaborados. Al final de un período de 45 minutos se determinó la cantidad disuelta de diclofenac sódico a partir de las absorbancias UV a la longitud de onda de máxima absorción aproximadamente a 276 nm de porciones filtradas de la solución en análisis, diluidas apropiadamente en medio de disolución, en comparación con una solución estándar, la cual se preparó del siguiente modo:

- ✚ Se transfirieron aproximadamente 68 mg del estándar de referencia Diclofenac Sódico (materia prima) USP, pesados con exactitud a un balón aforado de 100 ml.



- ✚ Se agregó 10.0 ml de hidróxido de sodio 0.1 N, se diluyó a volumen con agua destilada y se mezcló.
- ✚ Luego se transfirió 3.0 ml de esta solución a un segundo balón aforado de 100 ml y se diluyó a volumen con medio de disolución. Según se obtuvo en la etapa amortiguada y se mezcló.

Operacionalización de variable

Variable	Subvariable	Indicador
Propiedades de las microcápsulas	Características morfológicas	Forma esférica
	Tamaño de las partículas	1 - 5 mm
	No .Tamiz: 2.5 mm	< 1%
	1.6 mm:	50-80 %
	1 mm :	15-30 %
	0.63 mm:	< 1%
	< 0.630 mm:	< 5%
Rendimiento de producción		Mayor al 70 %*
Eficacia de encapsulación		Mayor al 80 %*
Contenido de principio activo		Mayor al 35 % *
Disolución		Q > 75 % +5% en 45 min.

* El criterio de aceptación teórico para el Rendimiento de producción y Eficacia de encapsulación se tomó del artículo: " Evaluación de microcápsulas de ácido acetilsalicílico preparadas con eftalato de acetilcelulosa, etilcelulosa o sus mezclas, mediante una técnica de adición de emulsión no disolvente. "

*El criterio de aceptación teórico para el contenido de principio activo se tomó como referencia el artículo: " Micropartículas de alginato conteniendo paracetamol.

Plan de análisis

El cálculo de los datos y los respectivos gráficos se realizarán a través del programa Excel.



I. MATERIAL

Reactivos:

- ✚ Agua Destilada.
- ✚ Alginato de Sodio.
- ✚ Cloruro de Calcio.
- ✚ Diclofenac Sódico.
- ✚ HCL (ácido clorhídrico)
- ✚ NaOH (Hidróxido de sodio)
- ✚ Trisodio fosfato dodecahidrato.

II. EQUIPOS

- ✚ Balanza analítica Adventurer D, Taus.
- ✚ Ultrasonido marca Branson B₃- R
- ✚ Horno: Lab – Line Instrumentns. Inc HEET – CAB N° 3525
- ✚ Agitador Eléctrico – T – Line Laboratory Stirrer.
- ✚ Cocina Eléctrica marca CORNING HOT PLATE PC – 10
- ✚ Disolutor SR8 Plus.
- ✚ Agilent 843 UV – Visible Spectroscopy System.
- ✚ Balones de aforo 25, 50, 100, 1000 ml
- ✚ Beaker de 250 ml, 600 ml, 1000 ml
- ✚ Pipetas de aforo de 1, 2, 5, y 10 ml
- ✚ Espátulas.
- ✚ Mortero y Pilón
- ✚ Termómetro 3 ”, MM JAPAN
- ✚ Tubos de ensayo.
- ✚ Probeta INOX de 100 y 50 ml
- ✚ Bureta Pirex N° 2122 A 25 ml.
- ✚ Papel de Aluminio.
- ✚ Bandeja de Aluminio.
- ✚ Agitador de vidrio manual.
- ✚ Tamiz PLOLABO PARIS 05019315 INOX AFNOR ouverture 2.5 mm, 1.6 mm 1mm, 0.63 mm
- ✚ Papel filtro.
- ✚ Colador de plástico.
- ✚ Magnetic stirring bars marca fisher brand.



RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS





Ensayo de las características morfológicas de las microcápsulas

Las características morfológicas de las microcápsulas de Diclofenac sódico se estudiaron con la ayuda de un microscopio en la que se logró observar que la microcápsula presenta una forma esférica

Ensayo del Tamaño de las partículas

TABLA No. 1
Porcentajes de microcápsulas retenidas por cada tamiz

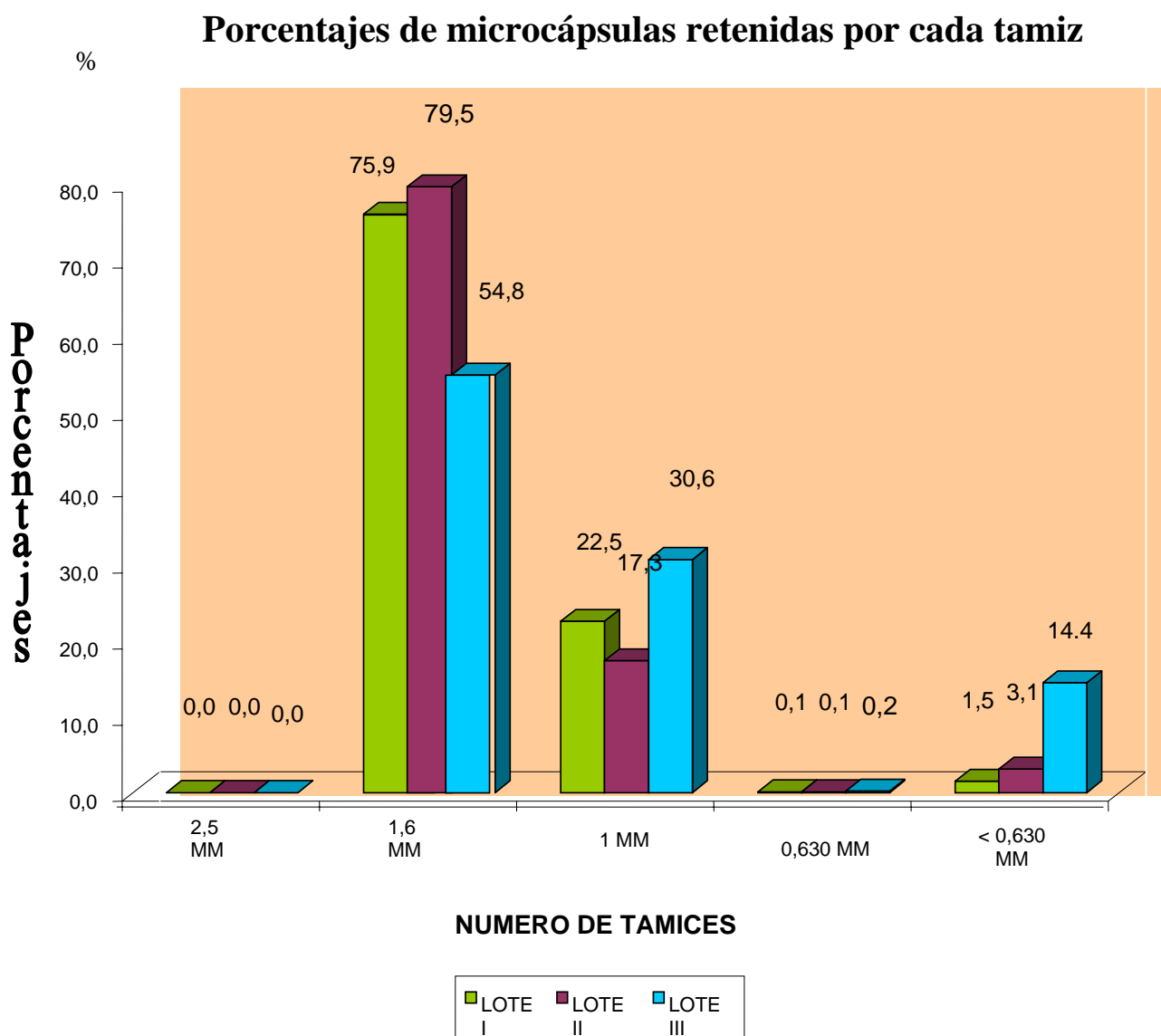
No. de Tamiz mm	Lote I (%)	Lote II (%)	Lote III (%)
2.5 mm	0	0	0
1.6 mm	75.9	79.5	54.8
1 mm	22.5	17.3	30.6
0.630 mm	0.1	0.1	0.2
< 0.630 mm	1.5	3.1	14.4*

El método de microencapsulación por gelificación iónica permite obtener microcápsulas en un rango de 1 mm a 5 mm. Según los resultados obtenidos la granulometría cumple con los criterios establecidos encontrándose que el mayor porcentaje de microcápsulas su tamaño está entre 1 mm y 1.6 mm

*En el tercer lote se hizo una variación en su elaboración, la solución de cloruro de calcio fue sustituida al observarse que las microcápsulas formadas eran débiles y aplanadas esto provocó que en el proceso de secado se tornaran más friables por lo que al ser sometidas a la tamización se pulverizaron aumentando así el porcentaje de fino recogido en el tamiz menor de 0.630 mm.



Gráfico No. 1





Ensayo del rendimiento de la producción de microcápsulas

TABLA No. 2

Rendimiento de Producción de Microcápsulas de Diclofenac Sódico

Formulación	% Rendimiento
Lote I	77.23
Lote II	75.05
Lote III	67.24 *

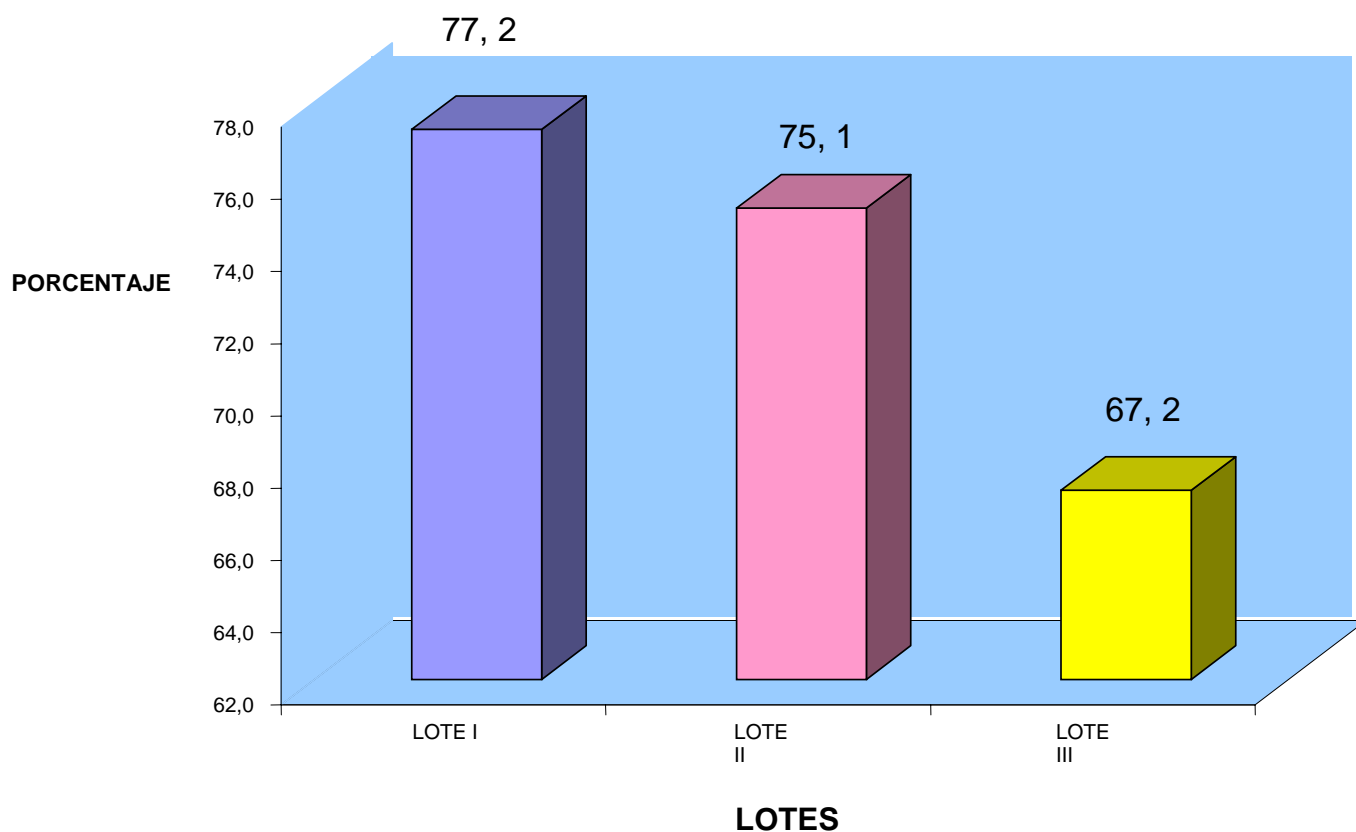
El porcentaje de rendimiento de producción obtenidos en los lotes 1 y 2 cumplen con el criterio de aceptación teórico siendo este mayor al 70 % lo que nos indica que se recupero parte del material que se empleo en para su elaboración.

* Con respecto al tercer lote donde el valor obtenido no cumple con el criterio de aceptación establecido esto se debe probablemente a que en su elaboración hubieran perdidas de los materiales durante el mezclado al quedar residuos de estos en la bureta, en el beaker, agitador eléctrico ocasionando que se obtuvieran menor cantidad de microcàpsulas, lo que no sucedió con los otros dos lotes.



Gráfico No. 2

Rendimiento de producción de microcápsulas de diclofenac sódico





Ensayo de eficacia de encapsulación

TABLA No. 3

Eficacia de Encapsulación del Diclofenac Sódico

FORMULACIÓN	% ENCAPSULACIÓN
Lote I	87.88
	86.88
	94.31
Promedio	89.69±4.03*
Lote II	91.86
	89.27
	87.17
Promedio	89.43 ± 2.34*
Lote III	61.69
	52.99
	58.35
Promedio	57.67 ± 4.38*

*Desviación estándar.

Los dos primeros lotes reflejan una buena eficacia de encapsulación del principio activo no así el tercer lote que aunque lo consideramos satisfactorio no se pudo alcanzar los rendimientos obtenidos con los dos primeros por las causas antes mencionadas.

* El valor de la desviación estándar del tercer lote nos indica que no hubo una distribución homogénea del principio activo obteniéndose un bajo porcentaje de encapsulación del diclofenac sodico



Gráfico No 3

Eficacia de encapsulación del diclofenac sódico

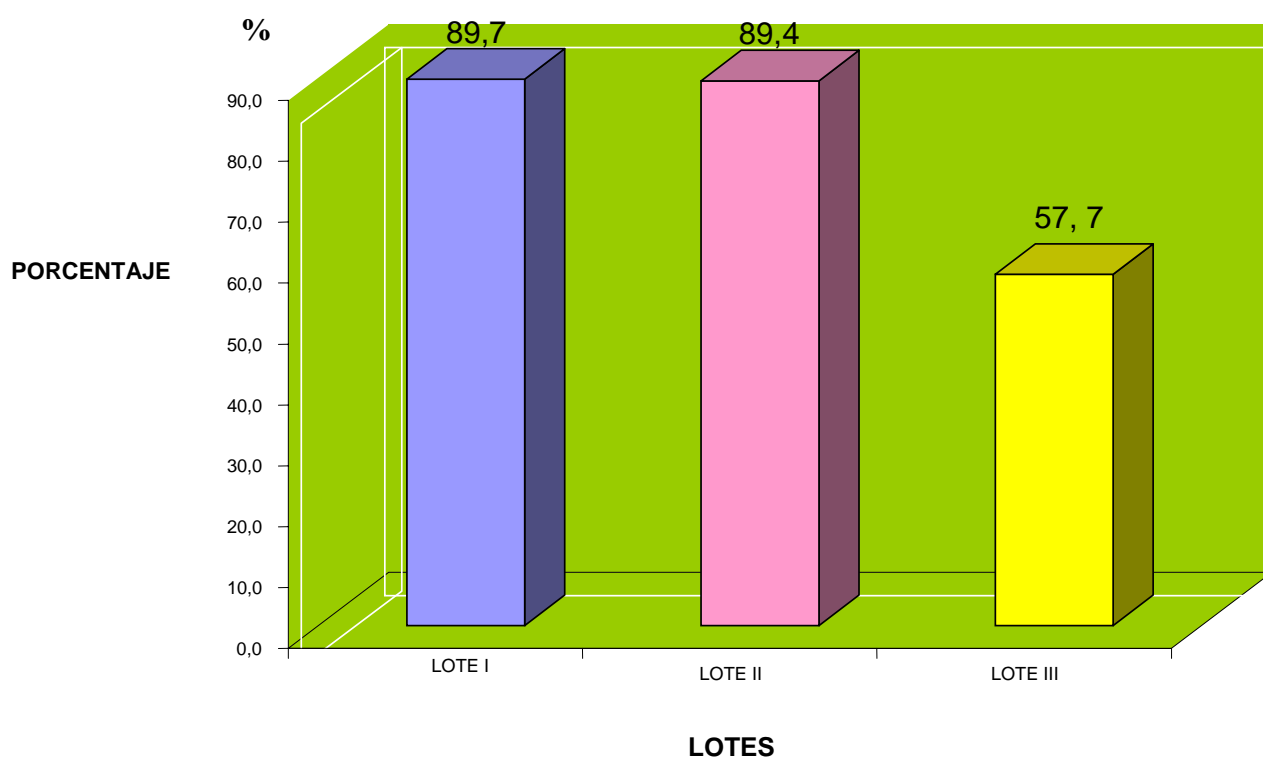




TABLA No. 4

Ensayo de Contenido Principio Activo de las Microcápsulas.

FORMULACIÓN	Cuantificación (%)
Lote I	49.36
	48.81
	52.98
Promedio	50.38 ± 2.26*
Lote II	53.12
	51.12
	51.63
Promedio	51.7 ± 1.03*
Lote III	39.79
	34.18
	37.64
Promedio	37.20 ± 2.83*

*Desviación estándar.

En el ensayo de contenido de principio activo los tres lotes cumplen con el criterio que hemos establecido que sea mayor al 35 % en base a artículos consultados de trabajos similares de microcápsulas, en donde ellos se han establecido como un contenido aceptable.

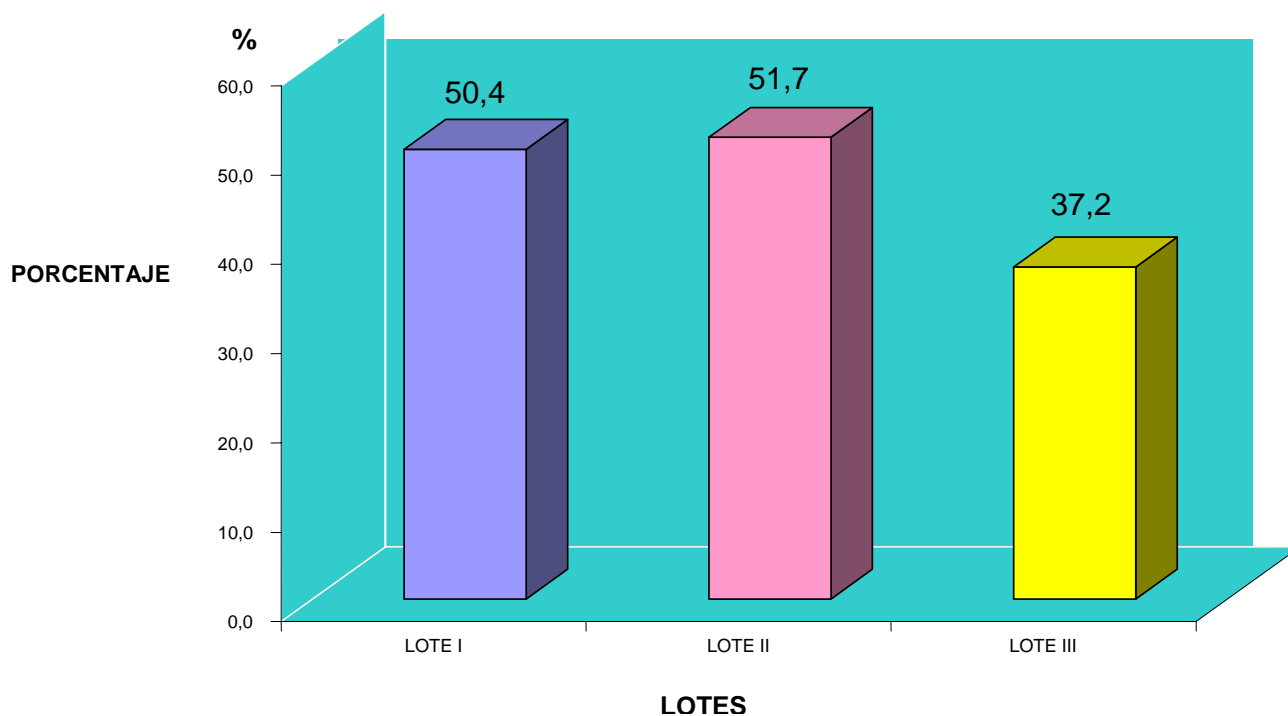
*Se observa que el tercer lote a pesar de que según el criterio de aceptación cae dentro del límite de aceptación, el valor se encuentra un poco alejado de los dos primeros lotes.

Esto se debe a que la cubierta de las microcápsulas quedaron más duras lo que influyó en que las microcápsulas no liberaran en su totalidad el principio activo.



Gráfico No. 4

ENSAYO DE CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO DE LAS MICROCÁPSULAS





Ensayo de disolución

TABLA No. 5

Porcentajes disueltos de las microcápsulas de Diclofenac Sódico.

FORMULACIÓN	% DISUELTO
Lote I	93.42
	87.57
	80.24
Promedio	87.07±6.60*
Lote II	92.12
	88.81
	99.37
Promedio	93.43 ± 5.40*
Lote III	82.78
	95.82
	104.24
Promedio	94.28 ± 10.81*

*Desviación estándar.

El ensayo de disolución que se le realizó a las microcápsulas de diclofenac sódico, cumple con la especificación establecida que es $Q >$ al 75 % + 5 % en un periodo de 45 min. en la etapa amortiguadora, indicando que las microcápsulas presentan una buena disolución.

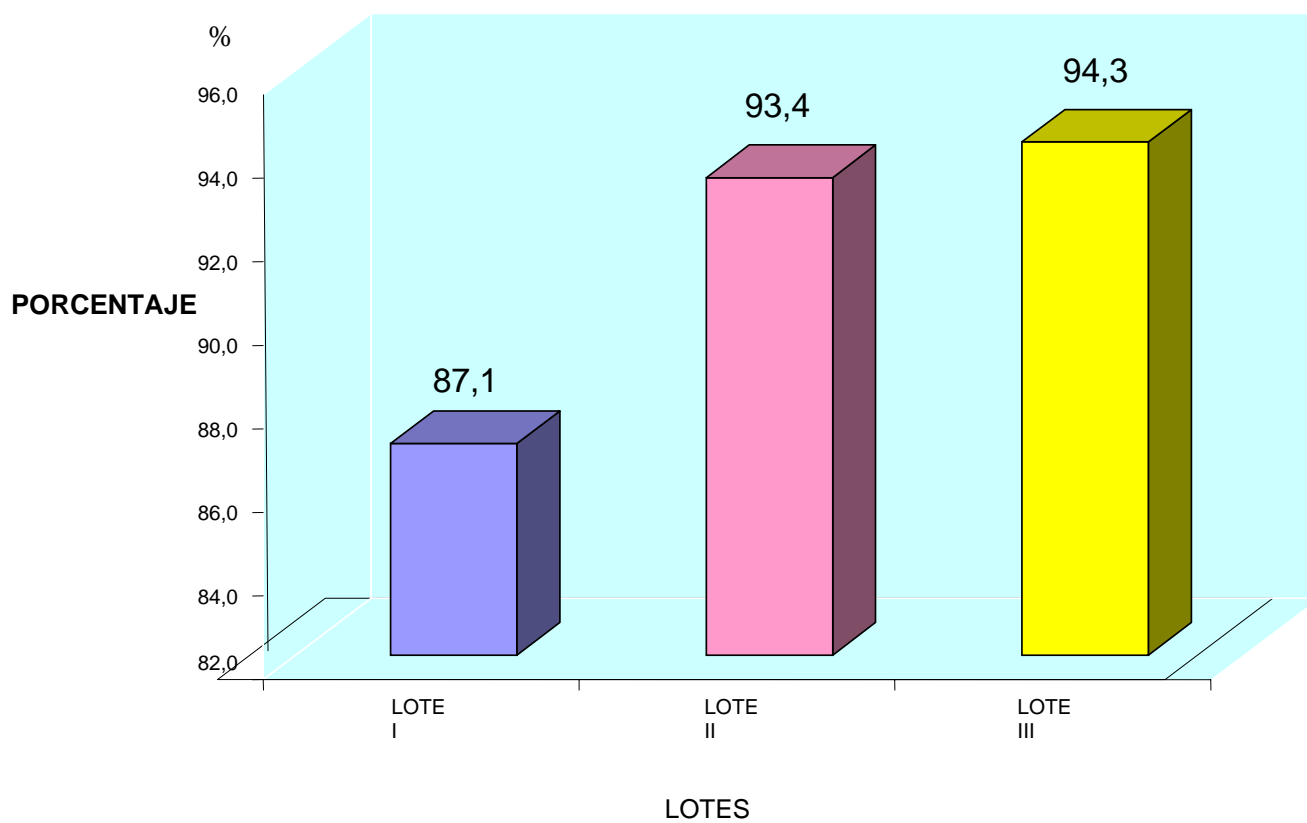
En la etapa ácida a la cual fueron sometidas las microcápsulas, estas no se disolvieron lo que nos demuestra que la cubierta de las microcápsulas es gastroresistentes.

A pesar de que las microcápsulas cumplieron con el ensayo de disolución, las desviaciones estándar nos reflejan que hay variación en los datos obtenidos en el I y III lote, debido probablemente a que unas microcápsulas tenían la cubierta mas dura y liberaron más tardíamente el diclofenac sódico.



Grafico No. 5

PORCENTAJE DISUELTO DE LAS MICROCÁPSULAS DE DICLOFENAC SÓDICO





CONCLUSIÓN

Se logró elaborar las microcápsulas de diclofenac sódico por el método de gelificación iónica siendo este uno de los métodos de microencapsulación más sencillo para la formulación de microcápsulas

Los excipientes usados en la elaboración de las microcápsulas fueron los idóneos ya que las microcápsulas cumplieron con los ensayos fisicoquímicos a que fueron sometidas.

Las microcápsulas cumplieron las especificaciones que habían sido establecidas previamente para su aceptación, excepto el tercer lote que aunque no cumplió con los criterios de aceptación teórico en algunos de los ensayos que se le realizó esto no influyó en el ensayo de disolución el cual cumple con el parámetro establecido.



RECOMENDACIONES

- Es necesario estandarizar el método de microencapsulación por gelificación iónica para así obtener mejores resultados en todos los controles que se le realizan a las microcápsulas .
- Realizar el perfil de disolución a las cápsulas de diclofenac sódico.



BIBLIOGRAFÍA

- ✚ Vila Jato José Luís “Tecnología Farmacéutica” Volumen II, formas farmacéuticas Editorial SINTESIS Mayo 2001, Pág.: 55, 56, 135.
- ✚ Vila Jato José Luís “Tecnología Farmacéutica” Volumen I Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas, capítulo 10.
- ✚ USP 2006 farmacopea de los Estados Unidos de América Pág. 747 – 748
- ✚ Internet “Microencapsulación”
<http://www.scielo.br/pdf/qn/v27n47200795pdf>.
- ✚ “Propiedades de la Solución de Alginato de Sodio” –
www.kimica.jp/spanish/pag09htm-5
- ✚ Farmacia practica de Rémington 17 a edición editorial Médica panamericana Pág. 1140
- ✚ “Evaluación de microcápsulas de ácido acetilsalicílico preparadas con eftalato de acetilcelulosa, etilcelulosa o sus mezclas, mediante una técnica de adición de emulsión no disolvente.”
www.farmacia.ugr.es/ars/pdf/241.pdf
- ✚ “ Micropartículas de alginato conteniendo paracetamol.”
www.farmacia.ugr.es/ars/pdf/



GLOSARIO

Microencapsulación de medicamentos.- Proceso de recubrimiento de medicamentos bajo la forma de moléculas, partículas sólidas o glóbulos líquidos con materiales de distinta naturaleza para dar lugar a partículas de tamaño micrométrico.

Microcápsula.- Producto resultante de la microencapsulación de medicamento, denominado también como microesferas, micropartículas.

Materia Prima.- Toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto farmacéutico excluyendo los materiales de emvasado.

Principio activo.- sustancia que tiene propiedades farmacológicas y que actúa para conseguir un efecto terapéutico.

Excipiente.- Componente auxiliar de una fórmula empleada para dar una forma, consistencia o condición adecuada a un producto farmacéutico.

Lote.- Cantidad definida de materia prima, material de emvasado o producto fabricado en un solo proceso o una serie de procesos de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo.

Formulación.- Es el diseño de la fórmula y los procedimientos para fabricar una forma farmacéutica dosificada.

Tamización.- Es una técnica de análisis granulométrico se basa en la utilización de tamices que actúan como barreras mecánicas al paso de partículas de determinados tamaños.

Forma farmacéutica.- Producto medicinal que ha sido procesado hasta llegar a una forma en la dosis requerida que garantice el efecto esperado por la vía de administración indicada.

Especificaciones.- Documento que describen detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación.



ANEXOS



Diclofenac Sódico

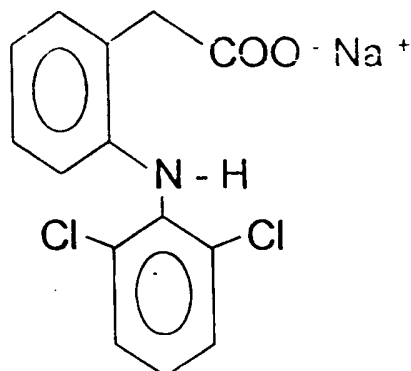
Nombre Químico:

1. [2 – (2-6-dicloroanilina) fenil] acetato
2. Ácido bencenacético -2 [(2,6-diclorofenil) amino] -sal monosódico.

Peso Molecular: 318.1

Fórmula Química: $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$

Fórmula Estructural:



Propiedades Físicas y Químicas

Características:

Existen en cristales o formas cristalinas, blancas inodora, escaso poder higroscópico. Funde a 283 – 285°C, tiene un pKa de 4 – 5, coeficiente de reparto = 3.4 anillos aromáticos girados sobre sí mismos. Estas tres últimas características determinan no sólo la farmacocinética de este tipo de moléculas (absorción, unión a las proteínas plasmáticas, distribución en el organismo y excreción), sino en las propiedades farmacodinámicas.



Solubilidad

Es soluble en agua y solventes polares, poco soluble en solventes no polares.

Propiedades farmacológicas

El Diclofenac sódico contiene sustancias no esteroideas y no opiáceas, por lo tanto no muestra los efectos secundarios de estos. Es una sustancia químicamente nueva entre los antirreumáticos. El diclofenac sódico es apropiado para tratar las afecciones reumáticas, inflamatorias y degenerativas, así como las inflamaciones y tumefacciones postraumáticas.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de primera línea en el artritis reumatoide y enfermedades asociadas: artrosis, síndrome doloroso originado en la columna vertebral.

Artritis gotosa y pseudogotosa.

Tratamiento de los trastornos no reumáticos asociados a dolor, inflamaciones como los cólicos nefríticos y biliares, tratamiento de trastornos post-traumáticos con esquinces y torceduras, tratamiento de dismenorrea primaria, dolor, edema e inflamación post operatoria.

Farmacodinamia

Como los demás AINES, el diclofenac sódico ejerce su acción fundamentalmente a través de una inhibición de la enzima ciclooxigenasa que transforma el ácido araquidónico en prostaglandina, prostaciclina y tromboxanos.

Farmacocinética

Absorción.- Se absorbe por vía oral en el TGI sufre un metabolismo de primer paso tras su administración oral y aproximadamente un 60% de la dosis alcanza la circulación sistémica sin modificaciones, se alcanza en concentraciones plasmáticas máximas en 2 – 3 horas, su ingestión con alimentos disminuye la velocidad de absorción pero no altera su grado.

Distribución.

El volumen de distribución en personas sanas es aproximadamente de 0.12 – 0.17 lt/Kg. Se une instantáneamente a las proteínas del suero en intervalos de concentración de 0.2 – 100 µg/ml. La proporción unida a las proteínas del suero asciende al 99%.

Penetra el líquido sinovial donde se obtiene una concentración plasmática, después de alcanzar el equilibrio se mantienen concentraciones más elevadas de diclofenac sódico en el líquido seminal que en el plasma.



Metabolización y eliminación

Se elimina por metabolización extensa y rápida dentro del hígado y excreción biliar y renal posterior de los metabolitos en forma de glucoronatos o sulfatos; únicamente un 0.7% de la dosis es eliminada por la orina, se compone de diclofenac sódico libre, los conjugados del PA sin modificar representa un 5 – 10% de la dosis recuperada en orina y menos del 5% de la dosis se elimina por bilis.

Interacciones farmacológicas

El diclofenac sódico puede elevar las concentraciones plasmáticas del litio y digoxina si se administra con preparados que contengan estos principios activos.

La unión a las proteínas del diclofenac se reduce de forma significativa por el ácido salicílico y por la aspirina. El uso concomitante del antiácido hidróxido de aluminio o de magnesio puede retrasar la absorción del diclofenac sódico pero no modifica la cantidad total del principio activo que se absorbe.

Precauciones de uso

- ✚ Embarazo (hay posibilidad del cierre prematuro del conducto arterioso).
- ✚ Insuficiencia renal.
- ✚ Edad
- ✚ Pacientes con asma
- ✚ Pacientes con epilepsia
- ✚ Pacientes con parkinsonismo.

Contraindicaciones:

- ✚ Pacientes con úlcera gastroduodenal.
- ✚ Pacientes con úlcera péptica.
- ✚ Pacientes con hipersensibilidad a los AINES
- ✚ Pacientes con asma bronquial.
- ✚ Embarazo.
- ✚ Lactancia.

Reacciones adversa.

- ✚ Trastornos gastrointestinales.
- ✚ Afecciones cutáneas.
- ✚ Edemas.
- ✚ Efectos sobre el SNC



Cloruro de Calcio (Anhidro)

Aspecto:

Cristales higroscópicos, Incoloros e inodoros.

Propiedades físicas:

Punto de ebullición : 1935°C
Punto de fusión : 772°C
Densidad relativa : (agua = 1) = 2.16
Solubilidad en agua : g/100ml a 20°C; 74.5

Peligros Químicos

La sustancia se descompone al calentarla intensamente a altas temperaturas y al arder, produciendo humos tóxicos y corrosivos. La disolución en agua es una base débil. Ataca al cinc en presencia de agua, produciendo un gas inflamable de hidrógeno. Se disuelve violentamente en el agua con liberación de gran cantidad de calor.

Vías de exposición

La sustancia se puede absorber por inhalación del aerosol.

Riesgo de inhalación

La evaporación a 20°C es despreciable, sin embargo, se puede alcanzar rápidamente una concentración nociva de partículas en el aire cuando se dispersa.

Efectos de exposición de corta duración

La sustancia irrita la piel y el tracto respiratorio.

Efectos de exposición prolongada o repetida

El contacto prolongado o repetido con la piel puede producir dermatitis. La sustancia puede afectar a la mucosa nasal, dando lugar a ulceraciones

Usos: Tratamiento de hipocalcemia, antiespasmódico.

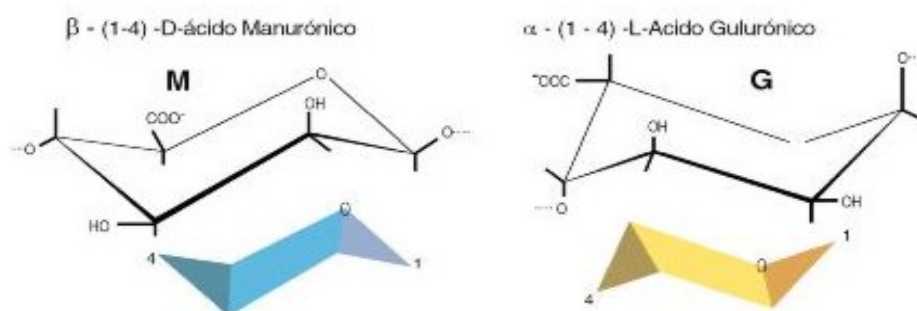


Alginato de sodio

Alginato es un polisacárido, que se encuentra en gran cantidad en las algas marinas pardas, representando el 30% a 60% de su peso (base seca). El alginato de sodio es soluble en agua fría y caliente.

Esta solución de pH neutro es un líquido suave y viscoso.

Estructura química



Categoría funcional

Funciona como agente estabilizante, agente suspensor, desintegrante de tabletas y capsulas agente que incrementa la viscosidad.

Aplicaciones en tecnología y formulaciones farmacéuticas

El Alginato de sodio es usado en una variedad de formulaciones farmacéuticas orales actuales. En formulaciones de tabletas, el alginato de sodio puede ser usado como aglutinante y desintegrante. El alginato de sodio a sido también usado en la preparación de formulaciones orales de liberación prolongada desde que puede retardar la disolución de la droga de las tabletas y suspensiones acuosas.

En las formulaciones actuales el alginato de sodio es ampliamente usado como agente suspensor y espesante en una variedad de pastas, cremas y geles y como agente estabilizante para emulsiones aceite en agua. Recientemente el alginato de sodio ha sido usado para la microencapsulación de drogas acuosas.

El Alginato de sodio ha sido usado terapéuticamente como agente hemostático en vendas quirúrgicas, el alginato de sodio es usado también en cosméticos y productos alimenticios.



Propiedades Típicas

Solubilidad: Prácticamente insoluble en etanol, éter y etanol mezclas de agua en la cual el contenido de etanol es mayor del 30%. También es prácticamente insoluble en otros solventes orgánicos y ácidos en el cual el ph de la solución resultante es menor que ph3 lentamente soluble en agua formando soluciones viscosas coloides.

Viscosidad: Puede variar dependiendo de la concentración y el ph y la temperatura o la presencia de iones metálicos Principalmente a ph10 la viscosidad disminuye.

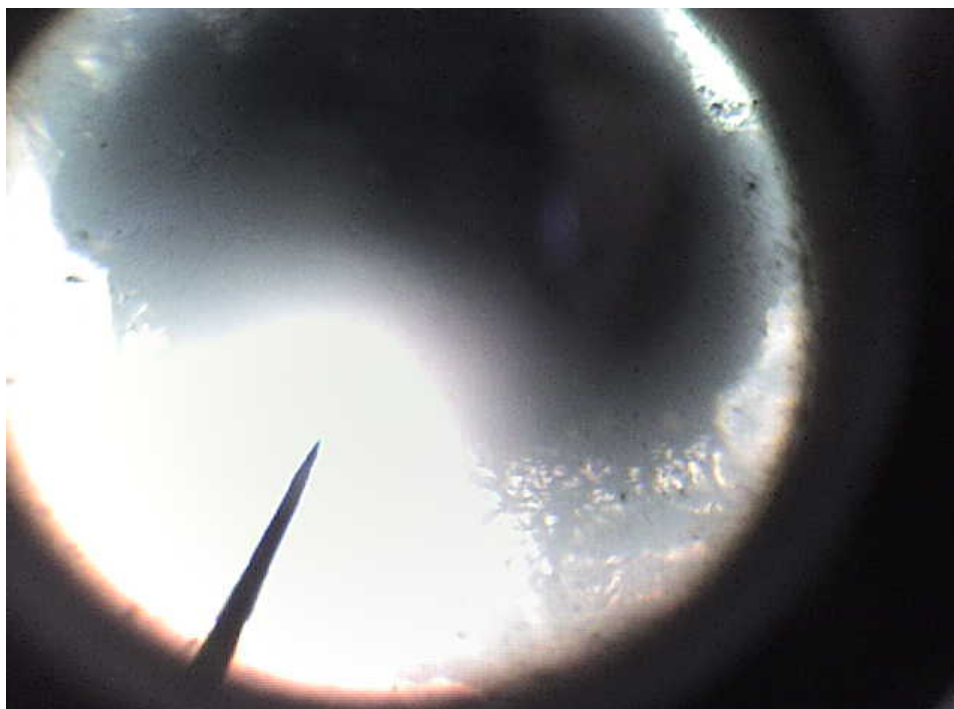
Ph: Un ph aproximado de 7.2 para el 1% de soluciones acuosas w/v.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento

El Alginato de sodio es un material higroscopico.En soluciones acuosas el alginato de sodio es mas estable entre un ph 4 -10, debajo de un ph3 el acido alginico precipita. Al 1% w/v de las soluciones acuosas de alginato de sodio expuesto a diferentes temperaturas tiene una viscosidad de 60 – 80% del valor original después de almacenado por 2 años. Las soluciones no deben ser almacenadas en contenidos metálicos.



Características morfológicas de las microcápsulas de diclofenac sódico





Microcápsulas de diclofenac sódico húmedas recién elaboradas





Microcápsulas de diclofenac sódico secas

