

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA UNAN-LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CARRERA: FARMACIA



“A la Libertad por la Universidad”

**MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TITULO DE LICENCIADO
QUÍMICO FARMACEUTICO.**

**DISEÑO Y ELABORACIÓN DE TABLETAS DE DICLOFENAC SÓDICA 100mg
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA.**

AUTORES:

- Br. Jorge Luis León Hernández
- Br. Jarling Josué Moncada Romero
- Br. Kolver Rafael Munguía Turcios

TUTOR:

Dr. José Calero Montoya

ASESOR:

Msc. Fernando Emilio Baca Escoto

León, noviembre de 2011



INDICE

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	7
MARCO TEÓRICO	8
Clasificación de las fflm	11
Ventajas de las fflm sobre las formas farmacéuticas convencionales	13
Posibles limitaciones de las formas farmacéuticas orales de liberación modificada.....	14
Factores Que Condicionan Las Estrategias De Diseño	15
1.Factores fisiológicos del aparato digestivo.....	15
2.Factores fisicoquímicos del fármaco	19
Componentes de una fflm.	20
Diseño de sistemas de liberación modificada para la administración oral de fármacos...21	
Métodos de formulación para modificar la liberación del fármaco.....	21
Uso de polímeros para una fflm.....	21
Sistemas De Liberación Del Fármaco	24
Sistemas monolíticos o matriciales.....	25
Clasificación de los sistemas matriciales.....	26
Matrices hidrofílicas	26
Modulación de la liberación del fármaco a partir de matrices hidrófilicas.....	29
RESULTADOS Y ANÁLISIS	43
CONCLUSIONES	55
RECOMENDACIONES.....	56
BIBLIOGRAFÍA	57
ANEXOS	60



DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo investigativo a Dios por la dicha de brindarnos la vida, salud, conocimiento y la oportunidad de culminar nuestros estudios.

A nuestros padres por su apoyo incondicional en todo momento, su amor inmenso y responsabilidad durante nuestra vida.

A nuestros familiares por su gran afecto y a nuestros amigos por su amistad incondicional y calor humano.



AGRADECIMIENTO

A Dios, nuestro padre celestial por darnos paciencia, fortaleza y sabiduría para realizar nuestro trabajo monográfico, brindarnos la oportunidad de vivir y culminar nuestros estudios.

A nuestros padres, que han sido pilares fundamentales de nuestras vidas, brindándonos su amor y apoyo incondicional a lo largo de nuestra preparación, cuyos ejemplos han marcado nuestra formación integral; y que con su esfuerzo y dedicación han logrado guiarnos para que nuestras metas se realicen.

A nuestro tutor Dr. José Calero Montoya y asesor MSc. Fernando Baca Escoto quienes con su paciencia, dedicación y conocimientos lograron ayudarnos a culminar este estudio.

Al Lic. Ronald Chamorro por brindarnos apoyo incondicional a lo largo de la realización de nuestra investigación.

A todas aquellas personas que de una u otra manera contribuyeron a la formación profesional, sin ningún reproche.

A nuestros amigos y compañeros de estudio por formar parte de nuestra vida.



INTRODUCCIÓN

La eficacia de un fármaco requiere la utilización de concentraciones adecuadas del mismo en unas dosis diarias lo menos frecuentes posibles. Sin embargo, las técnicas de dosificación convencionales utilizadas frecuentemente mantienen un control muy pobre de las concentraciones de las sustancias en plasma y el tiempo de residencia; sólo se puede aumentar si se hace lo mismo con la cantidad o la frecuencia de las dosis; ninguno de estos caminos es conveniente porque se puede superar el nivel mínimo de toxicidad, ocasionando con ello efectos nocivos para el organismo.¹

El diseño y aplicación de sistemas de dosificación controlada de medicamentos es actualmente uno de los aspectos de mayor relevancia, durante muchos años en la industria químico-farmacéutica se han dedicado grandes esfuerzos para diseñar sistemas de dosificación que eliminen o reduzcan las oscilaciones de la concentración plasmática presentadas por los sistemas de administración convencionales y con los regímenes posológicos habituales. Producto de ese esfuerzo nacen las denominadas **Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM)**, las cuales presentan un mejor perfil en comparación con las formas clásicas de dosificación.^{1,7}

Las FFLM son aquéllas en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas son diferentes al de las formas farmacéuticas convencionales, administradas por la misma vía.⁸

Los sistemas de liberación sostenida son FFLM que permiten liberar el fármaco durante un período de tiempo mayor, prolongando el efecto terapéutico o bien disminuyendo los picos de concentración característicos de los sistemas convencionales.

Uno de los primeros productos de liberación sostenida que se comercializó fue Dexedrine Spansules®, elaborado por Smith Kline & French. Posteriormente llegaron al mercado muchos otros productos de liberación sostenida. Todos estos sistemas de administración



intentaban evitar las oscilaciones cíclicas de la concentración plasmática del fármaco observadas con los sistemas de administración convencionales.¹

En Nicaragua actualmente no se producen medicamentos de liberación modificada, ni tampoco se han efectuado estudios de sistemas de liberación sostenida. A nivel internacional se fabrican una gran variedad de productos de liberación sostenida.

El propósito del presente estudio es el diseño y elaboración de comprimidos de liberación sostenida de diclofenac sódica de 100 mg, a partir de la formación de un sistema monolítico o matricial (polímeros hidrófilos) que forman una matriz hidrofílica que rodea al Principio Activo atrapándolo y liberándolo gradualmente, obteniéndose una liberación controlada del mismo y un efecto farmacológico más duradero.

Hemos elegido trabajar con sistemas de liberación sostenida porque ofrecen múltiples ventajas en comparación con las formas farmacéuticas convencionales. La diclofenac sódica diseñada bajo esta forma farmacéutica tiene como objetivo principal **facilitar el tratamiento sintomático** de enfermedades asociadas a dolores crónicos y agudos, con este sistema se puede mantener la acción terapéutica de un fármaco durante toda la noche sin dosis adicionales, haciendo más cómoda (en lo posible) la vida de pacientes que padecen de dolores crónicos, especialmente los que padecen de artritis reumatoide.

Actualmente existen en el mercado numerosos productos formulados para administración oral que entregan el principio activo en forma modificada; muchos de estos preparados emplean tecnologías muy sofisticadas para su elaboración y altamente costosas, difícilmente alcanzables para países en vías de desarrollo como el nuestro.² No obstante no todos los preparados de liberación modificada o controlada tienen que ser elaborados bajo estas técnicas altamente sofisticada y costosas. Siendo de particular interés para países con recursos limitados, el desarrollo de formulaciones donde el principio activo se encuentre contenido en matrices (el cual se encuentra uniformemente disperso), logrando una liberación sostenida, cuyo método de elaboración no es tan complejo y el coste económico de producción es relativamente bajo.



OBJETIVOS

Objetivo General

- Diseñar y elaborar comprimidos de diclofenac sódica 100 mg de liberación sostenida.

Objetivos Específicos

- Pre-formular comprimidos de diclofenac sódica 100 mg de liberación sostenida.
- Diseñar la matriz de Sistema de liberación sostenida de diclofenac sódico.
- Producir las fórmulas pilotos de cada una de las formulaciones involucradas en el diseño factorial.
- Identificar la fórmula óptima en base a los perfiles de disolución de diclofenac sódica para sistemas de liberación sostenida establecidos por la USP XXXII obtenida de las fórmulas pilotos.
- Elaborar la fórmula óptima de diclofenac sódica de 100 mg de liberación sostenida.



MARCO TEÓRICO

La instauración de una terapia racional consiste en adecuar la administración del medicamento a las necesidades de la situación de tal forma que, empleando unas cantidades óptimas y mínimas del principio activo, sea posible curar o controlar un estado patológico. Esto supone que, en algunas situaciones, tendrá lugar una intensa liberación por un corto periodo de tiempo, mientras que en otras circunstancias será necesario prolongar en el tiempo los niveles plasmáticos eficaces.⁴

En muchas enfermedades, el régimen posológico ideal sería aquel con el cual se consiga inmediatamente una concentración terapéutica aceptable del fármaco en el lugar o lugares de acción y esta concentración se mantuviera constante (liberación sostenida) durante el tiempo de tratamiento deseado. Siempre que el tamaño de la dosis y la frecuencia de administración sean correctos, se pueden alcanzar y mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas.¹

Cuando un medicamento se administra a un organismo incluido en una forma de dosificación convencional, ésta tiene que liberar el principio activo que contiene para que, previa disolución, se absorba y aparezca en los fluidos circulantes; posteriormente, y por un proceso de distribución en el organismo, alcance su lugar de acción. La llegada de principio activo al lugar de acción puede ser insuficiente o bien este puede distribuirse a ciertos tejidos que determinan la aparición de efectos indeseables. En estos casos la optimización terapéutica pasa por una modificación de las características de distribución del medicamento la cual puede obtenerse por procedimientos tecnológicos.⁴

Actualmente existen en la industria farmacéutica diferentes formas de dosificación orales, las que se han elaborado con el objetivo de resolver diferentes problemas que se presentan durante la absorción del principio activo, para mejorar la biodisponibilidad de estos en el organismo o reducir el intervalo de dosis al mínimo. Con el objetivo de mejorar la absorción de los medicamentos, se han introducido las ***Formas Farmacéuticas de***



Liberación Modificada (FFLM) lográndose grandes avances en su diseño, incorporándose una amplia gama de polímeros para modificar su liberación.¹

A continuación se mencionaran las limitaciones de las Formas Farmacéuticas orales convencionales y luego se presentaran las ventajas y limitaciones de las FFML.

Entre las limitaciones de las formas farmacéuticas orales convencionales tenemos:

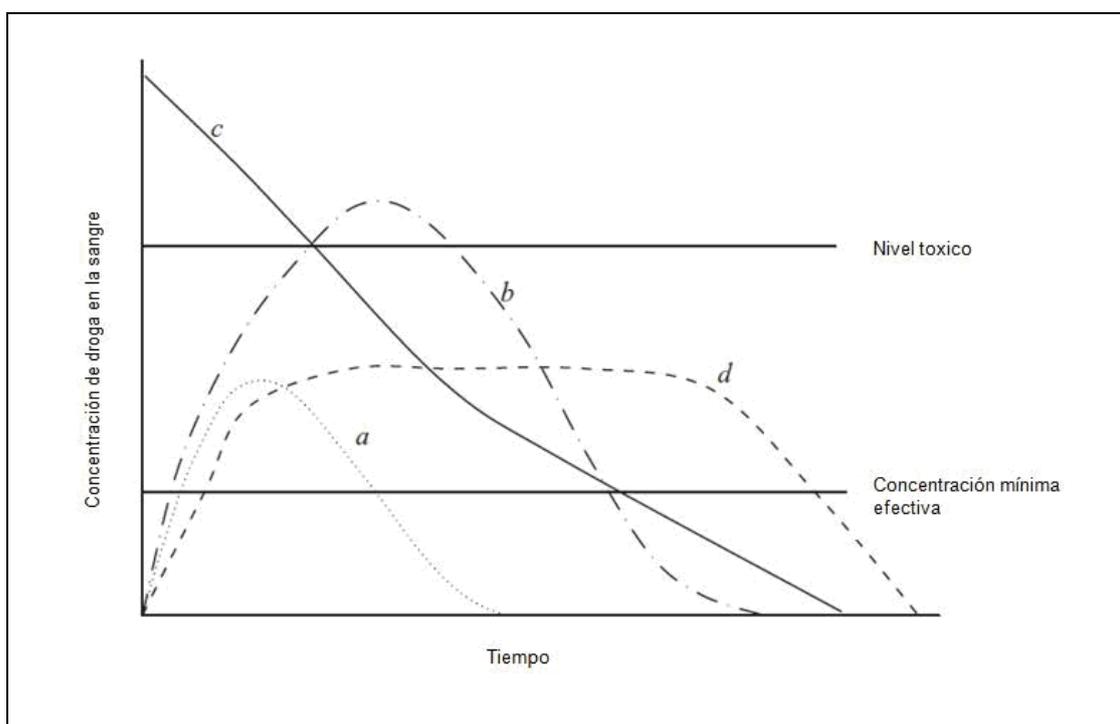
1. La concentración del fármaco en el plasma y, por tanto en el lugar o lugares de acción del fármaco, varía en intervalos entre dosis sucesivas. Por tanto, no es posible mantener una concentración terapéutica que se mantenga constante en el lugar o lugares de acción durante todo el tratamiento. Como mucho se puede conseguir que la media de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas obtenidas tras cada dosis sucesiva se mantenga constante a lo largo del tratamiento.¹
2. Las inevitables fluctuaciones de las concentraciones del fármaco, pueden hacer que el paciente esté sobremedicado o submedicado en algunos momentos, si las cifras de $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ aumentan o disminuyen, respectivamente, por encima o por debajo de la ventana terapéutica del fármaco.¹
3. Los fármacos con semivida biológica corta requieren dosis frecuentes para mantener las concentraciones plasmáticas dentro de niveles terapéuticos. Con estos fármacos, el mal cumplimiento por parte del paciente, más probable en los regímenes que exigen la administración frecuente de formas farmacéuticas convencionales, es una de las causas más importantes de ineficacia o fracaso terapéutico. Es evidente que por muy perfecto que sea el diseño de un régimen posológico, éste no conseguirá alcanzar y mantener concentraciones clínicamente eficaces del fármaco en el lugar de acción si el paciente no lo sigue adecuadamente.¹

Estas limitaciones y exigencias estimularon la investigación de preparados de Liberación modificada (LM) para administrar moléculas terapéuticamente activas. En realidad, los investigadores trataron de reducir el control de la medicación por el paciente, y en cierta



medida por el médico, y ponerlo en manos del propio sistema de administración del fármaco.¹

En la siguiente figura se observan las concentraciones plasmáticas después de la administración de varias formas de dosificación: (a) Dosificación oral tradicional; (b) Sobredosificación; (c) Inyección IV; (d) Sistema de liberación Sostenida.



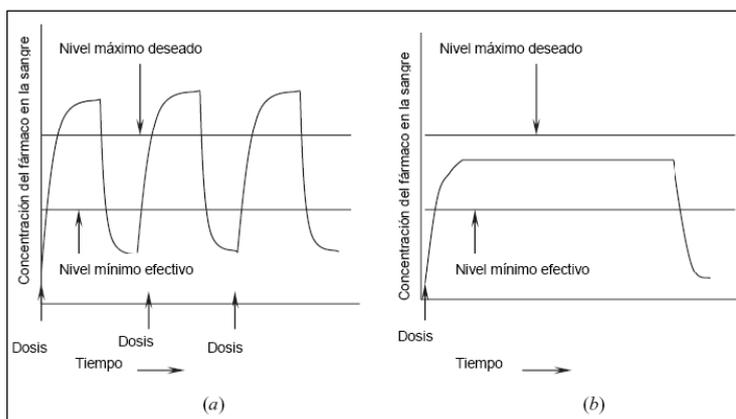
Tomado de: Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes

El término liberación modificada se utiliza para describir formas farmacéuticas orales que liberan el fármaco a velocidades suficientemente controlada como para proporcionar periodos prolongados de acción terapéutica tras la administración de cada dosis.

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP 30, 2007) describe a las FFLM como: “aquellas en las cuales se eligen las características de la liberación en el curso del tiempo y/o en la localización para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia que no ofrecen las formas farmacéuticas convencionales”.⁹



En la siguiente figura se observan perfiles comparativos entre una forma de dosificación convencional (a) y una forma de liberación modificada (b). En la cual se distingue que en la dosificación convencional se utiliza mayor número de tomas con respecto a una de liberación modificada, y que la forma convencional algunas veces sobrepasan el nivel máximo deseado llegando a niveles tóxicos, en cambio la de liberación modificada posee una concentración plasmática constante dentro del margen terapéutico deseado con una sola dosis.



Fuente: Pharmaceutical Manufacturing Handbook:
Production and Processes

CLASIFICACIÓN DE LAS FFLM

Las modificaciones tecnológicas dieron lugar a la aparición de las FFLM, dentro de las que se pueden diferenciar, con una terminología, aún muy confusa y numerosa, las siguientes categorías: ⁴

- **Formas farmacéuticas de liberación sostenida o prolongada:** (Liberación prolongada término usado por la FDA, y Liberación Sostenida empleada por la USP.) Indica que el fármaco puede ser absorbido durante un tiempo más prolongado que cuando se administra con una forma farmacéutica convencional. Indica que la liberación inicial del fármaco es suficiente para que se obtenga el efecto terapéutico poco después de la administración y posteriormente la liberación es gradual a lo largo de un periodo extendido.^{1,4}



La USP 30 las define como: “una forma que permite al menos una reducción a la mitad en la frecuencia de administración respecto de las formas farmacéuticas convencionales”.

Permiten una reducción en la frecuencia, disminuyendo la velocidad de liberación del fármaco o el tiempo de tránsito de la forma farmacéutica a través del tracto gastrointestinal. Son diseñadas para alcanzar y mantener en el tiempo niveles óptimos del principio activo sanguíneos o tisulares.⁹

- **Formas farmacéuticas de liberación retardada:** indica que el fármaco no se libera inmediatamente después de la administración sino más tarde, por ejemplo, comprimido con revestimiento entérico, cápsulas de liberación pulsátil.¹

La USP 30 las define de la siguiente manera: “forma farmacéutica que libera los principios activos a un determinado tiempo que es diferente al de aquellas que lo liberan inmediatamente después de la administración”.

La demora puede estar basada en el tiempo o en la influencia de las condiciones del entorno, como por ejemplo: el pH gastrointestinal, la presencia de enzimas, etc. Generalmente, son cápsulas, comprimidos o sistemas particulados con recubrimiento entérico, diseñados para pasar inalterados por el estómago y luego liberar el principio activo en el tracto intestinal.⁹

- **Liberación diferida:** Es aquella en la que el principio activo se libera en determinados tiempos o en determinadas zonas a partir de unidades de liberación inmediata, las cuales constituyen una única forma de dosificación. Este sería el caso de una capsula que contiene gránulos recubiertos cuya cubierta se disgregan a diferentes tiempos o en diferentes tramos del aparato digestivo.⁴

Indica que se libera una dosis poco después de su administración y que más tarde se liberan intermitentemente una segunda o tercera dosis.¹



Ventajas de las FFLM sobre las formas farmacéuticas convencionales

1. Mejor control de la concentración plasmática terapéutica del fármaco lo que permite:
 - a. Tratar mejor muchas enfermedades crónicas cuyos síntomas se reactivan cuando la concentración plasmática del fármaco cae por debajo de la concentración mínima.
 - b. Mantener la acción terapéutica de un fármaco durante el período nocturno sin dosis adicionales, por ejemplo el tratamiento del dolor durante la noche en enfermos terminales permite mejorar el sueño.
 - c. Reducir la incidencia y gravedad de efectos secundarios sistémicos indeseables relacionados con concentraciones plasmáticas máximas excesivamente elevadas.
 - d. Reducir la cantidad total de fármaco administrada a lo largo del tratamiento. Esto contribuye a reducir la incidencia de efectos secundarios sistémicos y locales.¹
 - e. Paso de fármacos a través de barreras fisiológicas poco permeable, por ejemplo la piel.⁴
2. Posibilidad de reducir la formación de metabolitos tóxicos.
3. Disminución de trastornos asociados con la intolerancia gástrica cuando se recurre a la administración oral
4. Mejoran el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, gracias a una administración más fácil, más adecuada y menos frecuente para mantener la respuesta terapéutica deseada, contribuye a obtener mejores concentraciones terapéuticas que el producto convencional.^{1,4}
5. Se produce una disminución de la incidencia y gravedad de los efectos secundarios digestivos localizados producidos por la liberación rápida de fármacos irritantes a partir de las formas farmacéuticas convencionales.¹



6. Incremento en la seguridad del fármaco al emplearse, en muchos casos dosis menores y menor distribución del principio activo a órganos y tejidos no involucrados en la respuesta farmacológica.⁴
7. Se ha afirmado que las FFLM reducen el coste económico al mejorar el tratamiento de la enfermedad. Por regla general, cuestan más por unidad de dosis que las formas farmacéuticas convencionales que contienen el mismo fármaco. Sin embargo, con las FFLM se suelen necesitar menos unidades.¹

Posibles limitaciones de las formas farmacéuticas orales de liberación modificada

1. Diversos factores fisiológicos, como el pH gastrointestinal, la actividad enzimática la velocidad de tránsito gástrico e intestinal, los alimentos y la gravedad de la enfermedad, que a menudo influyen sobre la biodisponibilidad del fármaco a partir de formas farmacéuticas orales convencionales, también pueden interferir con el control preciso de la liberación y absorción del fármaco a partir de las FFLM. La acción del fármaco y su mantenimiento dependen de este control.¹
2. Posible desarrollo de tolerancia cuando un medicamento se administra en forma continua durante un largo periodo de tiempo.⁴
3. Los productos de LM que tienden a mantenerse íntegros pueden quedar detenidos en algún punto del tubo digestivo. Si sucede esto, la liberación constante del fármaco puede dar lugar a una elevada concentración en un punto que puede irritar localmente la mucosa gastrointestinal. Los productos de LM formulados para dispersarse en los líquidos gastrointestinales no suelen causar este problema.¹
4. No todos los tipos de fármacos pueden incorporarse en formulaciones orales de LM. Por ejemplo, fármacos con semividas biológicas de 1 hora o menos son difíciles de formular en FFLM. La rápida eliminación de estos fármacos del organismo obligaría a emplear dosis de mantenimiento extremadamente altas para obtener 8-12 horas de tratamiento continuo tras única administración. Dejando a un lado los posibles riesgos de la administración de dosis tan altas, el tamaño físico de la FFLM



la haría tragar. Los fármacos con semivida biológica entre 4 y 6 horas son buenos candidatos a la inclusión en formulaciones de LM. Además de la semivida biológica, existen otros factores que pueden impedir la formulación de un fármaco en formas que pueden impedir la formulación de un FFLM. Los fármacos con requisitos especiales para ser absorbidos del tubo digestivo son malos candidatos. Para lograr una duración suficiente del tratamiento es necesario que el fármaco se absorba bien en todas las regiones del tubo digestivo por donde pase la forma farmacéutica.¹

5. Los productos de LM suelen contener una cantidad total de fármaco mayor que la dosis administrada habitualmente con las formas farmacéuticas convencionales. Existe la posibilidad de que se produzca una sobredosificación si un producto de LM está mal elaborado y todo el fármaco contenido se libera a la vez o en un plazo de tiempo demasiado breve. Por ello no es aconsejable administrar fármacos muy potentes con este tipo de formulaciones.¹

FACTORES QUE CONDICIONAN LAS ESTRATEGIAS DE DISEÑO

Tras tomar la decisión de formular FFLM para su administración por vía oral es necesario tener en cuenta: la fisiología del tubo digestivo, las propiedades fisicoquímicas del fármaco, el diseño de la forma farmacéutica, el mecanismo de liberación del fármaco, factores relacionados con la enfermedad y las propiedades biológicas del fármaco. Todos estos factores pueden influir o interactuar entre sí.¹

1. Factores fisiológicos del aparato digestivo.

El aparato digestivo es un tubo muscular de unos 6 mts de longitud y de diámetro variable. Se extiende desde la boca hasta el ano y se divide en cuatro zonas anatómicas principales: esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso o colon. La estructura de la pared del tubo digestivo es básicamente similar a lo largo de toda su longitud.⁵



El esófago: La boca es el punto de entrada de la mayoría de los fármacos (llamados de administración oral o a través de la boca). El pH de la luz esofágica suele oscilar entre 5 y 6. Los alimentos se desplazan a lo largo del esófago con la deglución. El tránsito esofágico de los preparados farmacéuticos es extremadamente rápido, generalmente del orden de 10-14 segundos.⁵

El estómago: La porción siguiente del tubo digestivo a donde pasan los alimentos y los fármacos es el estómago. El que actúa como reservorio temporal de los alimentos ingeridos y transferidos al duodeno a una velocidad controlada y convierte los sólidos ingeridos en una pasta uniforme, conocida como quimo, mediante la acción del ácido y la digestión enzimática.

Al contrario de lo que suele creerse, la absorción farmacológica gástrica es muy escasa debido a su pequeña superficie en comparación con la del intestino delgado.⁵

El intestino delgado: El intestino delgado es la porción más larga (4-5 m) y contorneada del tubo digestivo. Se extiende desde el esfínter pilórico del estómago hasta la unión ileocecal, donde se continúa con el intestino grueso.⁵

Sus principales funciones son:

Digestión: el proceso de digestión enzimática, que comenzó en el estómago, se completa en el intestino delgado.

Absorción: el intestino delgado es la región donde se absorben la mayor parte de los nutrientes y otras sustancias.⁵

El colon: Es la porción final del aparato digestivo. Se extiende desde la unión ileocecal hasta el ano y constituye aproximadamente los últimos 1,2m de los 6m del tubo digestivo.

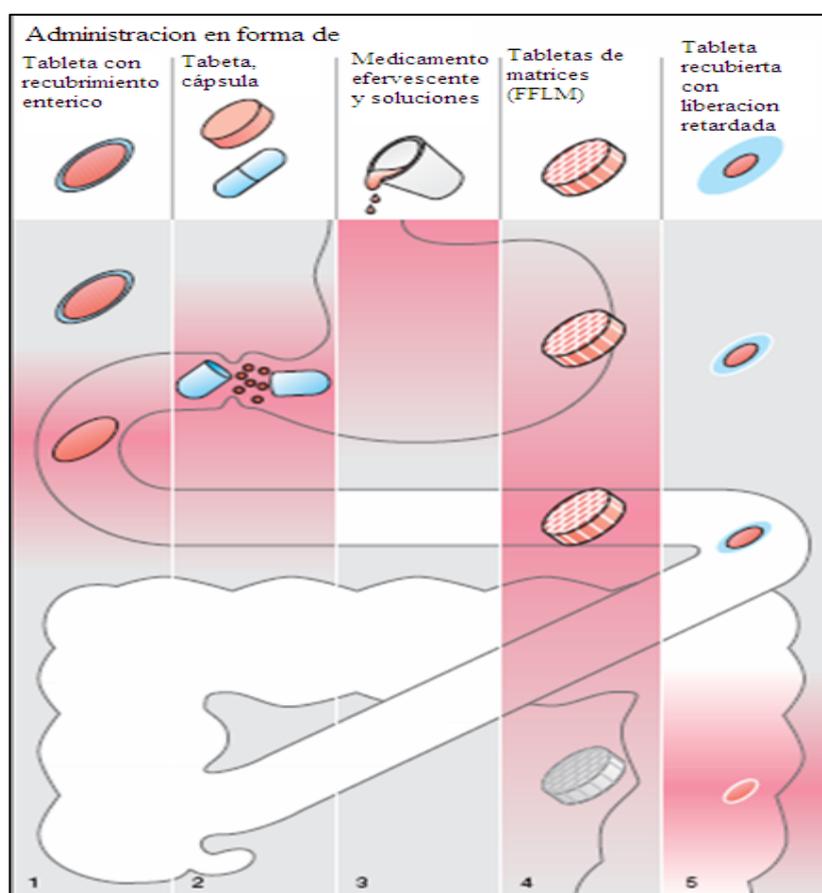
Las principales funciones del colon son: La absorción de iones sodio y cloruro y agua a partir de la luz, en intercambio por iones bicarbonato y potasio y, el almacenamiento y compactación de las heces.⁵

Tránsito de los Preparados Farmacéuticos por el Tubo Digestivo: Dado que la vía oral es la más empleada para administrar la mayoría de los fármacos, es importante conocer



cómo se comportan estos productos durante su paso a lo largo del tubo digestivo. El intestino delgado es el principal lugar de absorción farmacológica y, por tanto el tiempo que permanezca un fármaco en esta parte del tubo digestivo tiene gran importancia. En el diseño de formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida o controlada hay que tener en cuenta factores que afectaran su actividad, sobre todo los tiempos de tránsito a través de ciertas regiones del tubo digestivo.⁵

En la siguiente figura se puede observar una comparación entre diferentes formas farmacéuticas orales dentro del tracto gastrointestinal.



En esta figura se observa como atraviesan los medicamentos orales el TGI y el sitio donde se libera el P.A, haciendo hincapié en matrices del tipo inerte (4), notándose que atraviesan el intestino lugar donde se va liberando obteniendo una liberación sostenida del fármaco.

Fuente: Color atlas of Pharmacology.

Vaciamiento gástrico: Es el tiempo que una formulación tarda en atravesar el estómago; el vaciamiento gástrico de los preparados farmacéuticos es muy variable y depende de la formulación y del estado de repleción/ayuno del estómago. Los tiempos de permanencia



gástrica suelen oscilar entre 5 minutos y 2 horas, aunque se han observado tiempos mucho más prolongados (más de 12 horas), sobre todo con unidades de gran tamaño.⁵

Por tanto, en estado **postprandial**; los líquidos, granulados y comprimidos desintegrados tenderán a vaciarse con el alimento, mientras las formulaciones de liberación sostenida o controlada de gran tamaño pueden permanecer en el estómago durante un tiempo mayor.⁵

Numerosos factores influyen sobre el vaciamiento gástrico, además del tipo de formulación y la presencia de alimentos. Entre ellos están la postura, la composición de los alimentos, el efecto de los fármacos y la enfermedad. En general, los alimentos, sobre todo los grasos, retrasan el vaciamiento gástrico y, por tanto, la absorción de los fármacos.⁵

Tránsito del intestino delgado: Existen dos tipos principales de movimientos intestinales: propulsivos y de mezcla. Los movimientos propulsivos determinan el tiempo de tránsito intestinal y, por tanto, la permanencia del fármaco en el intestino delgado. El tránsito por el intestino delgado (entre el estómago y el ciego) es un factor importante para la biodisponibilidad del fármaco. El tiempo de tránsito por el intestino delgado es relativamente constante, de unas 3 horas.⁵

El tiempo de permanencia en el intestino delgado es especialmente importante en el caso de las formulaciones que liberan el fármaco con lentitud (los sistemas de liberación sostenida o prolongada) mientras recorren el tubo digestivo; de las presentaciones de revestimiento entérico que solo liberan el fármaco cuando llegan al intestino delgado; de los fármacos que se disuelven lentamente en los líquidos intestinales, y de los fármacos que se absorben mediante sistemas de transporte intestinal mediados por portadores.⁵

Tránsito colónico: El tránsito de los fármacos por el colon es prolongado y variable, dependiendo del tipo de presentación, la dieta, el tipo de comidas y la enfermedad.⁵

La actividad contráctil del colon puede ser de dos tipos:

- Contracciones propulsivas o movimientos masivos.



- Contracciones segmentarias o australes, que sirven para mezclar el contenido luminal.

El tránsito colónico se caracteriza, por episodios breves de gran actividad, seguidos por largos períodos de quietud. El movimiento es principalmente distal, es decir, hacia el ano. El tránsito colónico puede variar desde 2 hasta 48 horas. En la mayoría de los individuos el tránsito entre la boca y el ano tarda más de 24 horas.⁵

Salida de fármacos del intestino: Actualmente sabemos que existen proteínas contra-transportadoras que vuelven a expulsar de nuevo a ciertos fármacos hacia la luz del tubo digestivo después de haber sido absorbidos. Una de las principales proteínas contra-transportadoras es la glucoproteína. Distintos fármacos de estructuras muy diversas, pueden ser expulsados del intestino por la glucoproteína. Este fenómeno tiene un efecto negativo sobre la biodisponibilidad del fármaco. Estas proteínas contransportadoras expulsan a los fármacos de las células de modo similar a la absorción activa de nutrientes y fármacos a través de la membrana gastrointestinal.⁵

2. Factores fisicoquímicos del fármaco

Diversas propiedades fisicoquímicas del fármaco activo pueden influir sobre la forma farmacéutica escogida. Entre ellas están la solubilidad y estabilidad acuosa, el pKa, el coeficiente de partición (o, más precisamente los valores de permeabilidad) y el tipo de sal. La solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal de los compuestos farmacológicos son muy importantes.¹

Se ha establecido una clasificación de los fármacos en cuatro clases (Amidon y Cols., 1995):

Alta solubilidad y alta permeabilidad (ideal)

Alta solubilidad y baja permeabilidad

Baja solubilidad y alta permeabilidad

Baja solubilidad y baja permeabilidad (no ideal)



Consideraremos en primer lugar la influencia de la solubilidad. Un fármaco muy soluble al pH intestinal y que se absorba mediante difusión pasiva será el fármaco ideal para ser incluido en una FFLM. Sin embargo, puede ser difícil de realizar la formulación. En el otro extremo, los compuestos de baja solubilidad acuosa (<1 mg/mL) también pueden administrarse mediante sistemas de liberación sostenida debido a su baja solubilidad. La ventaja de la baja solubilidad acuosa en relación con la liberación modificada no serviría de nada si el fármaco también presentara una baja permeabilidad para atravesar membranas.¹

Los compuestos farmacológicos que satisfacen los requerimientos de solubilidad y permeabilidad deberían poseer, a ser posible:

- Una semivida biológica de entre dos y seis horas, para que no se acumule el fármaco en el organismo
- Ausencia de metabolitos farmacológicamente activos, por ejemplo procedentes del metabolismo de primer paso. Pueden emplearse sistemas de LM con fármacos que sufren metabolismos de primer paso, pero éste no debe ser tan intenso que sólo queden metabolitos inactivos después de la absorción.
- Una dosis no mayor de 125-325 mg, con el fin de limitar el tamaño del sistema de administración. En algunos casos se superará esta dosis.¹

COMPONENTES DE UNA FFLM.^{1,4,8}

Principio activo
Agente(s) controladores de liberación: Formadores de matriz, formadores de membranas.
Matriz o modificador de membrana, como agentes formadores de canales para las matrices de cera y solubilizantes y mechas para las matrices hidrófilas.
Solubilizante, modificador de pH o modificadores de densidad (si es necesario)
Lubricantes y favorecedores del flujo, como estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, estearil fumarato sódico, talco, dióxido de silicio coloidal.
Revestimientos suplementarios para prolongar la acción, disminuir aún más la liberación, etc. (si es necesario)



DISEÑO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA PARA LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE FÁRMACOS.

Métodos de formulación para modificar la liberación del fármaco: En el diseño de los sistemas de liberación modificada se utilizan diferentes estrategias dirigidas a optimizar la seguridad y eficacia de los tratamientos farmacoterapéuticos, simplificando la posología y/o disminuyendo los efectos adversos que puede presentar la terapia convencional.^{1,4}

Para diseñar FFLM orales son necesarias técnicas de formulación que permitan la liberación rápida de la dosis de impregnación, seguida por una liberación lenta de la dosis de mantenimiento.¹

Todas las FFLM utilizan una “barrera” química o física para hacer más lenta la liberación de la dosis de mantenimiento. Se han utilizado muchas técnicas de formulación para “Construir” esta barrera en la forma farmacéutica oral. Entre ellas están el uso de revestimientos, la inclusión del fármaco en una matriz, la microencapsulación, la fijación química a resinas de intercambio iónico y la incorporación en una bomba osmótica.¹

La liberación rápida de la dosis de impregnación inicial puede conseguirse incorporando esa porción del fármaco en una porción separada, de liberación rápida, de la forma farmacéutica, por ejemplo en forma de gránulos o bolitas no revestidos, de liberación rápida dentro de un comprimido o una cápsula de gelatina dura. Otro método para conseguir la liberación inmediata y rápida de la dosis de impregnación es situar esa fracción del fármaco en la superficie de una matriz polimérica.¹

Uso de polímeros para una FFLM⁷

La utilización de materiales poliméricos como soportes de fármacos para regular y dosificar su liberación en aplicaciones específicas es una perspectiva que ha adquirido gran interés. El objetivo principal de la liberación controlada es simple: conseguir la cantidad la correcta



del agente activo, en el momento adecuado y en el lugar preciso. Este método de liberación se usa habitualmente para prolongar el tiempo que la dosis terapéutica está presente de forma efectiva utilizando una única dosis.⁷

En un sistema de liberación controlada, el agente bioactivo es incorporado a un soporte que generalmente es un material polimérico o una combinación de varios (*Theeuwes 1975; Langer 1980; Baker 1987; Fassih y Ritschel 1993*).⁷

La velocidad de liberación del principio activo desde dicho sistema al medio que la rodea, viene determinada por las propiedades del propio polímero y, en menor medida, depende de los factores ambientales, como pueden ser el pH (*Katime et al.*), la temperatura (*Katime et al.*) y los fluidos del organismo (*Brannon-Peppas y Peppas 1980; Gehrke y Cussler 1989; Bae et al. 1991*). Por ello, los sistemas de liberación controlada deben ser capaces de permitir la administración de principios activos de una forma lenta y continua durante períodos dilatados de tiempo (*Wood et al. 1982; Collet et al. 1983; Pywell et al. 1986*).⁷

La eficacia de un fármaco en una aplicación específica requiere la utilización de concentraciones adecuadas del mismo en unas dosis diarias lo menos frecuentes posibles.⁷

Los materiales poliméricos permiten liberar de forma controlada fármacos permiten una gran variedad de rutas de administración (oral, parenteral, transdermal, nasal, ocular, etc.). En casos en los que la actividad de los fármacos convencionales se pierde o se ve disminuida en el medio corporal, la combinación con macromoléculas puede mejorar la eficacia de estos fármacos, aliviando la respuesta inmunológica del paciente y reduciendo la inactivación biológica del agente terapéutico.⁷

Los sistemas basados en materiales poliméricos diseñados para aplicaciones médicas tienen en cuenta una serie de factores tales como: la naturaleza de la enfermedad, las propiedades del fármaco, el tipo de terapia (puntual o crónica), la fisiología del paciente, la ruta de administración, la localización de la terapia, y las características del material polimérico empleado, incluyendo el mecanismo de liberación del fármaco.⁷



Los materiales poliméricos empleados en medicina incluyen polímeros sintéticos que imitan polímeros naturales con modificaciones químicas. Estas modificaciones se hacen para mejorar la biocompatibilidad, degradabilidad, o para introducir otras propiedades deseadas. También se suelen conjugar químicamente con los fármacos modificando eficazmente las características bioquímicas y farmacológicas del medicamento.⁷

La permeabilidad de los materiales poliméricos puede ser modificada y controlada, se les puede dar forma fácilmente y pueden ser empleados de forma relativamente sencilla con una gran variedad de métodos, Los ingredientes activos y los modificadores de propiedades pueden ser incorporados tanto física como químicamente.⁷

En general, los polímeros tienen muy baja o ninguna toxicidad.⁷

Las principales ventajas de los sistemas poliméricos de liberación controlada, considerados desde el punto de vista farmacológico son (*Langer y Peppas, 1981; Graham, 1990; Langer et al., 1990*):⁷

1. Los niveles de fármaco en plasma se mantienen de forma continua en el intervalo terapéutico deseado, pudiendo también ampliarse este período en el cuál la terapia es efectiva para disminuir así el número de dosis.
2. Los efectos no deseables, derivados de un metabolismo rápido o de una dosis excesiva, pueden reducirse e incluso eliminarse mediante una administración local a partir de un sistema polímero/fármaco.
3. Los fármacos que presentan "*in vivo*" unos tiempos pequeños de vida media pueden protegerse a la degradación. También pueden protegerse los tejidos corporales sensibles a determinados medicamentos, haciendo a la administración del fármaco menos invasiva.
4. El aprovechamiento del fármaco es más eficaz y, por tanto, con un coste inferior. Se puede disminuir la dosis necesaria.⁷



Sin embargo, estas ventajas deben evaluarse junto con las posibles desventajas que se pueden presentar en cualquier aplicación clínica específica (*Lyman y Rowland, 1985; Dumitriu, 1994*):⁷

1. Toxicidad o falta de biocompatibilidad del material polimérico usado.
2. Formación de productos secundarios nocivos procedentes del polímero, si éste es biodegradable.
3. Garantía de unas características de seguridad adecuadas, de forma que se eliminen fugas u otros factores que conduzcan a un control inadecuado.⁷

En general, y desde el punto de vista ideal, los polímeros deben estar libres de aditivos, impurezas, estabilizadores, residuos de catalizador o emulsionantes.

Generalmente, son sintetizados por procesos de polimerización que conducen a elevadas conversiones, son químicamente inertes y esto hace que su uso en Medicina sea posible.⁷

SISTEMAS DE LIBERACIÓN DEL FÁRMACO

Existen diferentes criterios para clasificarlas según la vía de suministro, el mecanismo de liberación o de acuerdo con el sistema tecnológico utilizado (Laza Loaces et al., 2001). Según este último criterio, los principales sistemas pueden dividirse en: monolíticos o matriciales, sistemas reservorio o controlados por membranas, de bomba osmótica y de intercambio iónico.

El método de sistemas matriciales (matriz hidrofílica) fue seleccionado para la liberación del principio activo en nuestra formulación de las cuales abordaremos a continuación.

A continuación se describen las principales características de los sistemas matriciales puestos que trabajaremos con ellos y obviaremos los otros sistemas que modifican la liberación de fármaco:

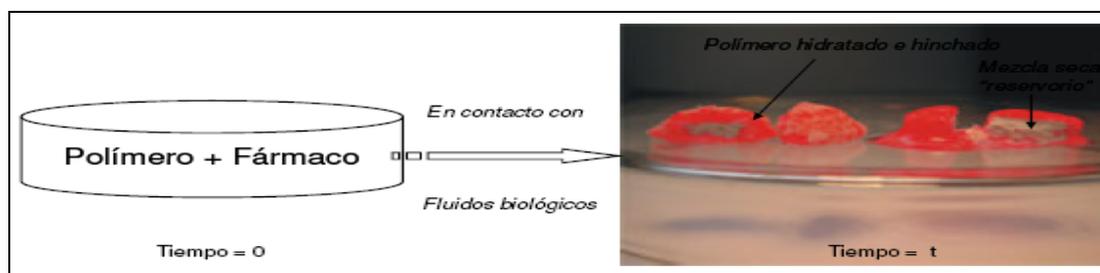


SISTEMAS MONOLÍTICOS O MATRICIALES ^{1, 3, 4, 6, 8, 9, 10}

Se conocen como monolíticos: a las formas farmacéuticas constituidas por una única unidad: Comprimidos matriciales, recubiertos, insertos, cápsulas. Estos sistemas retardan y regulan la liberación del principio activo mediante un proceso que sigue las leyes de la difusión.⁸

En los sistemas matriciales el fármaco se encuentra disperso homogéneamente en una matriz polimérica (Sáez et al., 2004, Varma et al., 2004). La gran ventaja de estos sistemas matriciales es que el producto farmacéutico se puede obtener mediante tecnologías convencionales, preparados por compresión de una mezcla homogénea de polvos constituida por uno o más polímeros y el o los principios activos.

En la siguiente figura se observa un sistema antes y después del contacto con fluidos biológicos.



Tomado del documento del Dr. Alvaro Jiménez-Kairuz, Curso de actualización profesional “Tendencias Tecnológicas en el diseño de formas farmacéuticas” Formas Farmacéuticas para la vía Oral

Sistemas matriciales: “ventajas”^{6, 8,}

- Manufactura sencilla
- Mezclado de los sólidos (polímero y fármaco) y compresión directa
- Preparación por granulación húmeda
- Unidades de liberación única o sistemas de dosis múltiples



- Propiedades de liberación confiables y seguras
- Versatilidad y flexibilidad
- Puede constituir diversos sistemas farmacéuticos (reservorio, gránulos en una cápsula, etc.)
- Sistemas bio-adhesivos

Sistemas matriciales: “limitaciones”⁸

- Dosis del fármaco
- Dificultad para lograr cinéticas de orden cero

CLASIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS MATRICIALES

Según su característica pueden distinguirse tres tipos de matrices: ^{2, 4, 6, 7, 8}

1. Matrices inertes
2. Matrices lipofílicas
3. Matrices hidrófilicas

MATRICES HIDROFILICAS ^{2, 4, 6, 7, 8}

Las matrices hidrofílicas son las más frecuentemente producidas y utilizadas para la administración oral en formas de dosificación de liberación sostenida.⁶

Los polímeros hidrofílicos fueron introducidos y utilizados en 1963 por primera vez en una matriz de liberación sostenida. Los ingredientes de una matriz hidrofílica pueden ser directamente comprimidos o granulados.⁶

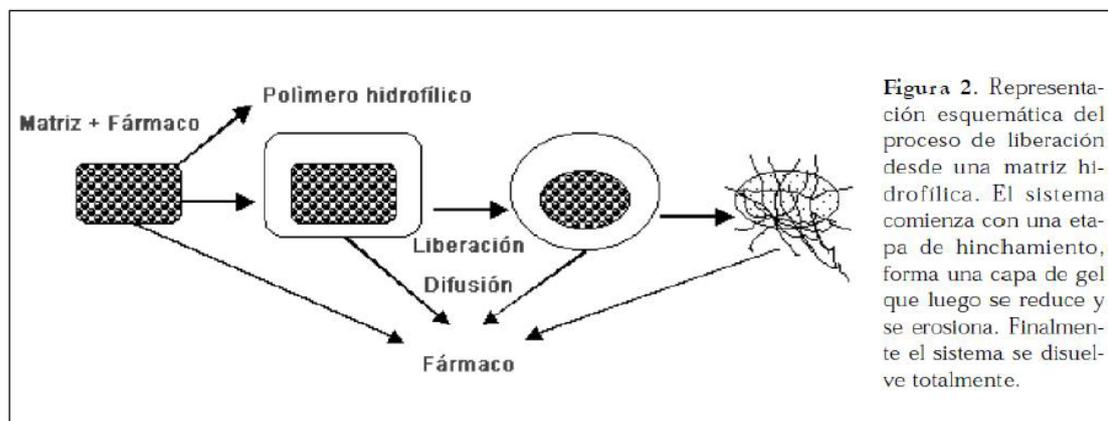
Estas son preparadas por la compresión de una mezcla que contiene un principio activo relativamente soluble y un polímero no digerible que actúa como un agente gelificante y otros excipientes auxiliares de la formulación. Este polímero se hidrata e hincha cuando entra en contacto con los líquidos digestivos. De esta manera hay formación de una capa



gelificada, cuyo espesor aumentará con el tiempo. El fármaco tiene que difundir progresivamente a través de esta capa gelificada.^{2, 4, 6, 7, 8}

La liberación del principio activo puede describirse pasos no consecutivos:

- En la fase inicial el agua disuelve el principio activo que se encuentra en la superficie, lo que provoca su liberación inmediata. La penetración del líquido del medio de disolución o del tracto gastrointestinal en el comprimido junto con la disolución simultánea de una cantidad pequeña de fármaco que se encuentra en la superficie externa de la forma farmacéutica.⁴
- Hinchamiento del polímero hidrófilico por adsorción de agua y formación de una barrera gelificada, la capa de gel no constituye necesariamente una capa de gel continua, especialmente cuando las partículas son relativamente grande.^{2, 4, 6}
- En la segunda etapa o estacionaria, que abarca del 60 al 70% del proceso, hay una penetración de los líquidos circundantes en la profundidad de los comprimidos por difusión a través de la capa de gel y disolución del fármaco. Durante la misma, la liberación del principio activo está controlada por el proceso de difusión del fármaco disuelto a través de la barrera gelificada y no por el de disolución del principio activo o por la velocidad de penetración del líquido en el sistema.^{2, 4}
- El periodo final o de agotamiento comienza cuando el frente ha alcanzado el centro del sistema y la concentración de principio activo ha caído por debajo de su coeficiente de solubilidad, esta etapa se caracteriza por una reducción gradual de la velocidad de liberación del principio activo.⁴



Fuente: Tomado del documento Dr. Edda COSTA “Sistemas Matriciales”

Este tipo de matriz presenta las siguientes ventajas:

1. La liberación del fármaco es poco o no influenciada por las variaciones de las condiciones físico-químicas y fisiológicas en el tracto gastrointestinal.²
2. El proceso de manufactura es a menudo simple y barato, y numerosos excipientes muy conocidos pueden usarse por su buena tolerancia

Los polímeros usados en la producción de matrices hidrofílicas pueden ser usados solos o en combinación entre ellos se pueden clasificar como:^{2,6}

- Derivados de celulosa como: hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Metilcelulosa (MC), Carboximetilcelulosa (NaCMC), Hidroxipropilcelulosa (HPC)
- Polisacáridos de tipo no celulósicos como galactomananos a partir de goma guar, goma de algarroba, ácido algínico y derivados del ácido carragénico.
- Polímeros acrílicos como carbomero.

En las matrices hidrofílicas, es posible modificar el ambiente de disolución del fármaco para controlar la velocidad de liberación creando un “micro-pH” en la matriz con el uso de sustancias apropiadas para estos fines.²



MODULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DEL FÁRMACO A PARTIR DE MATRICES HIDRÓFILICAS.³

Para lograr efecto prolongado de un principio activo o fármaco, se debe modular su liberación desde la forma farmacéutica. Una forma de modulación es a través de matrices sólidas y dentro de ellas se incluyen las matrices hidrofílicas.¹⁰

Una amplia gama de polímeros naturales y sintéticos han sido utilizados como matrices hidrófilas en formas de dosificación monolítica para lograr la liberación del fármaco sostenida (LS).^{2, 3, 6}

Una tableta de matriz hidrofílica es el método más simple y rentable para fabricar una forma de dosificación oral sólida de liberación sostenida (LS).^{3, 6}

La mayoría de las formulaciones disponibles en el mercado están en forma de matriz (comprimidos matriciales HPMC), y su método de fabricación es similar a las formulaciones de tabletas convencionales: granulación, mezcla, compresión y recubrimiento. En su forma más simple, una formulación matricial típica de LS consiste en una droga, uno o más polímeros hidrofílicos hinchables en agua, excipientes, tales como aglutinantes, deslizantes y un lubricante. Otros ingredientes funcionales, tales como agentes tampón, estabilizantes, solubilizantes y tensioactivos, también se pueden incluir para mejorar u optimizar la liberación y/o funcionamiento de la estabilidad del sistema de formulación.^{3, 6}

Varios polímeros solubles en agua o hinchable en agua con alto peso molecular se han utilizado en las matrices hidrófilas, como hipromelosa o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y el óxido de etileno (PEO).^{3, 6}

El HPMC es el polímero más popular en aplicaciones de la matriz debido a una serie de características y ventajas:^{3, 6}

- Aprobación de la normativa mundial.^{3, 6}



- Excelente estabilidad y la naturaleza no-iónica (resultando en un desempeño independiente del pH).^{3,6}
- Facilidad de fabricación a través de la compresión directa o de granulación.³
- La versatilidad y la idoneidad de diversas drogas y los perfiles de liberación (a causa de diferencias químicas y grados de viscosidad disponibles).^{3,6}
- Inodoro e insípido.³
- Extensivamente estudiado y comprendido.^{3,6}
- Fácilmente disponible.³

Los éteres de celulosa son polímeros solubles en agua, no iónicos, la posibilidad de interacción química o de complejos con otros componentes de la formulación es muy reducida y producen matrices de liberación de fármaco independiente del pH. Además, las soluciones acuosas de HPMC son estables en un amplio rango de pH y son resistentes a la degradación enzimática.³

Normalmente, cuando la matriz del comprimido está expuesta a una solución acuosa o a los fluidos gastrointestinales, la superficie de la tableta se humecta y el polímero se hidrata de forma que una estructura gelatinosa rodea la matriz, que se conoce comúnmente como la “capa de gel”. A este proceso también se le llama transición del estado vítreo a goma polimérica (capa superficial). El núcleo de la tableta sigue siendo esencialmente seco en esta etapa.^{3,6}

En el caso de drogas altamente solubles, de altas dosis, este fenómeno puede conducir a una liberación inicial explosiva debido a la presencia de la droga en la superficie y la periferia de la matriz del comprimido.³

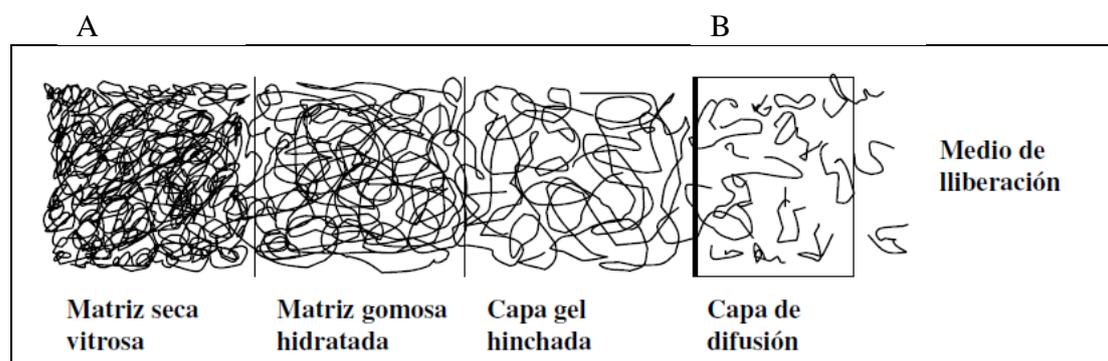
La capa de gel (estado parecido a la goma) crece con el tiempo a medida que penetra más agua en el núcleo de la matriz, aumentando el espesor de la capa de gel y proporciona una barrera de difusión para la liberación del fármaco.³



Al mismo tiempo, como la capa externa se vuelve completamente hidratada, las cadenas de polímeros se relajan por completo y ya no puede mantener la integridad de la capa de gel, lo que desenreda y erosiona la superficie de la matriz.³

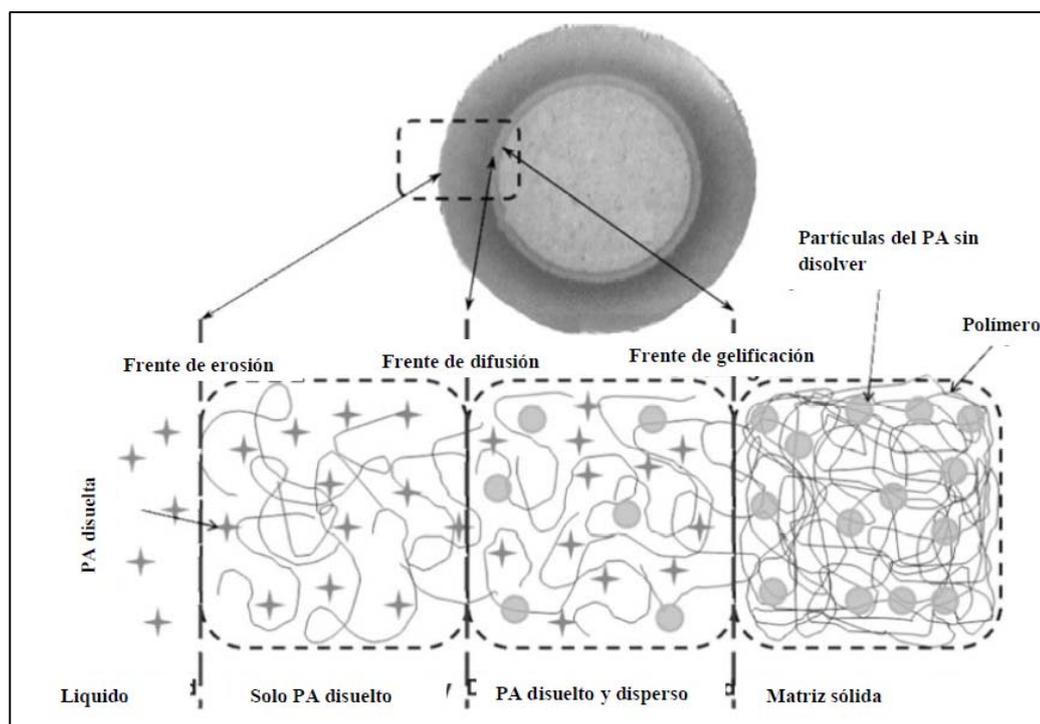
El agua continúa penetrando hacia el núcleo de la tableta, a través de la capa de gel, hasta que ha sido completamente erosionada (**Mecanismos de liberación del fármaco explicados anteriormente en matrices hidrofílicas**).³

En la siguiente figura puede observarse la liberación del medicamento que se encuentra dentro de una matriz, donde puede notarse que dentro de esta en un dado periodo de tiempo el núcleo se encuentra íntegro (A), pero más a la derecha el polímero se va hidratando (B) liberándose así el fármaco contenido dentro de la matriz esta liberación sigue a lo largo de un tiempo hasta que toda la matriz es disuelta.



Fuente: tomado del documento del Dr. Alvaro Jiménez-Kairuz, Curso de actualización profesional "Tendencias Tecnológicas en el diseño de formas farmacéuticas" Formas Farmacéuticas para la vía Oral

En la siguiente figura se puede observar cómo se da gradualmente la liberación del fármaco, mientras el líquido humedece el polímero.



Fuente: tomado de oral extended release hydrophilic matrices: formulation and design en oral controlled release formulation design and drug delivery (Wen, X., Nokhodchi, A.)

Para una LS exitosa de medicamentos, ya sea soluble o insoluble, es esencial que la hidratación del polímero y la formación de la capa superficial del gel sean rápidas y coherentes para evitar la desintegración del comprimido inmediata y de liberación del fármaco prematura. Por esta razón, los polímeros hidrofílicos para las matrices se pueden suministrar en pequeños rangos de tamaño de partículas para garantizar una mejor hidratación rápida y la formación constante de la capa de gel en la superficie de la tableta.^{3, 6}

Una formulación adecuada de LS necesita considerar una serie de variables que influyen en los perfiles de liberación del fármaco, así como la fabricación y transformación de estas matrices.³

La velocidad de liberación de la matriz depende de factores tales como tipo de polímero y nivel de viscosidad; solubilidad del fármaco y la dosis; proporción de la droga, el tipo de



relleno, la proporción de polímero de relleno, el tamaño de las partículas del fármaco y del polímero, la porosidad y la forma de la matriz.^{3,6}

La solubilidad de las drogas es un factor importante que determina el mecanismo de liberación del fármaco desde las matrices hidrófilicas de HPMC ya que influye en la elección de la viscosidad del polímero y los excipientes.³

El uso de un grado adecuado de viscosidad permitirá una formulación adecuada para el diseño de matrices basado en la difusión, difusión y erosión, o mecanismos de erosión.³

HPMC se utiliza normalmente como el polímero principal en estos sistemas, pero su funcionalidad puede ser aumentada por una variedad de otros polímeros, por ejemplo, HPMC de diferentes grados de viscosidad se ha combinado con polímeros iónicos o no iónicos para modular la liberación del fármaco.³



FARMACOFICHA

DESCRIPCION DEL PRODUCTO

Nombre genérico: Diclofenac sódico

Nombre patentado: Diclo ER máx

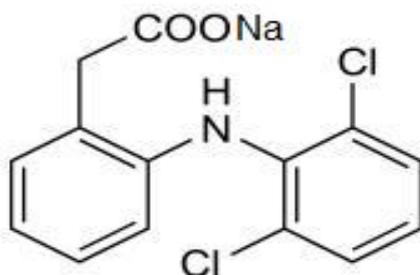
Nombre(s) químico(s):

- Sal monosódica del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]-bencenoacético
- Sodio [o-(2,6-dicloroanilino)fenil] acetato

Peso molécula: 318.13

Formula química: C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂

Formula estructural:



Propiedades físicas y químicas:

Breve descripción del principio activo:

Cristales blancos, higroscópico

Propiedades organolépticas

Color: blanco o ligeramente amarillento.

Olor: característico.

Sabor: amargo.

pK_a: 4.2.

pH: entre 7.0 y 8.5.



Solubilidad: soluble en agua, soluble en alcohol; prácticamente insoluble en cloroformo y en éter, soluble en alcohol metílico.

Punto de fusión: alrededor de 284°C

Coefficiente de partición: 4.5

Conservar en envases herméticamente cerrados.

Propiedades farmacológicas:

Sus indicaciones terapéuticas cubren un espectro que abarca desde el tratamiento agudo y crónico de los signos artritis reumatoide, espondilolartitis anquilopoyética, artrosis, espondiloartritis, reumatismo extra articular, tratamiento sintomático del ataque agudo de gota, de inflamaciones y tumefacciones postraumáticas.

- Tratamiento. Sintomático del dolor asociado a cólico renal, dolor musculoesquelético.
- Tratamiento. Sintomático del dolor agudo intenso asociado a dolor lumbar, dolores postoperatorios y postraumáticos
- Tratamiento. Sintomático de dolores leves a moderados (dolor de cabeza, dentales, menstruales, musculares o de espalda). Alivio de los síntomas del resfriado y la gripe, incluyendo estados dolorosos como dolor muscular y de garganta.

Incompatibilidades:

No han sido reportadas incompatibilidades



MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO:

Es un estudio de desarrollo tecnológico en el que se evalúa el perfil de disolución en la elaboración de sistemas de liberación sostenida de 100 mg de diclofenac sódico por el método de vía húmeda, utilizando para ello el Diseño Experimental 2^n+1 .

UNIVERSO:

Son las 5 formulaciones presentadas en el diseño experimental.

MUESTRA:

Se trabajo con el universo, debido a que el número de formulaciones son pocas.

UNIDAD DE OBSERVACIÓN:

<u>Formulación</u>	<u>L1</u>	<u>L2</u>	<u>L3</u>	<u>L4</u>	<u>L5</u>
<u>Diclofenac sódica</u>	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%
<u>HPMC</u>	40,00%	40,00%	42,12%	42,12%	41,06%
<u>MC</u>	18,05%	18,30%	18,05%	18,30%	18,18%
<u>Avicel ph 102</u>	2,12%	1,87%	0,00%	0,25%	0,93%
<u>PVP</u>	3,50%	3,50%	3,50%	3,50%	3,50%
<u>Talco</u>	2,00%	2,00%	2,00%	1,50%	2,00%
<u>Estearato de Magnesio</u>	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%



OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable	Concepto	Método	Indicador	
Uniformidad de peso	Es el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos, el cual debe ajustarse a los límites de tolerancia según la farmacopea.	Se pesan 10 tabletas y se obtiene la media y deben ajustarse a los límites de tolerancia ajustados.	7.5%	
Dureza	Es la resistencia que presentan las tabletas frente a la presión, la tracción, los golpes, rotura, agitación y abrasión, para permanecer indemnes	Colocar comprimidos en el durómetro de forma vertical y aplicar fuerza hasta rotura de los mismos.	3.5-4.5 kg	
Prueba de disolución	Ensayo de simulación de las condiciones fisiológicas que evalúan la cantidad de PA que entra en solución.	Se prepara medio de disolución según la USP XXXII de buffer de fosfato, pH 7.5, a un volumen de 900 ml, utilizando el	Tiempo	% liberado
			1 hora	no más de 28%
			2 hora	Entre 20 y 40%
			4 hora	Entre 35 y 60%



		aparato 2, agregando 6 comprimidos en los vasos del disolutor, operar a 50 rpm, en un tiempo de 10 horas, luego leer en espectrofotómetro	6 hora 10 hora	Entre 50 y 80% No menos del 65%
--	--	--	-----------------------	---

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

El proceso a utilizar en la preparación del sistema de liberación sostenida de diclofenac es por método de vía húmeda.

METODO DE PREPARACIÓN:

1. Pesar las cantidades correspondientes de principio activo y excipientes.
2. Mezclar el principio activo con Hidroxipropilmetilcelulosa y Metilcelulosa por 20 minutos. Hacerlo manualmente en una bolsa plástica.
3. Agregar Avicel pH 102 (material de relleno) y mezclar por 5 minutos más.
4. Agregar PVP (el PVP al 15%, utilizando de solvente agua)
5. Secar durante 5 minutos en el horno de 35 a 40° C.
6. Tamizar.
7. Agregar el talco y estearato de magnesio y mezclar por 5 minutos
8. Comprimir usando un punzón de 10 mm de diámetro en la Tableteadora a un peso de 300mg.
9. Almacenar en frascos plásticos.



Fórmula cuali-cuantitativa

Componente	Función	Concentración usada %
Diclofenac sódica	Principio activo	33.33 %
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	Polímero formador de matriz	42.12 %
Metilcelulosa (MC)	Polímero formador de matriz	18.05 %
Polivinilpirrolidona (PVP)	Aglutinante	3.5 %
Avicel ph 102	Diluente	0 %
Talco	Lubricante	2 %
Estearato de magnesio	Lubricante	1 %

Matriz del experimento

Datos expresados en miligramos (mg)

Formulación	L1	L2	L3	L4	L5
Diclofenac sódica	100	100	100	100	100
HPMC	120	120	126,36	126,36	123,18
MC	54,15	54,9	54,15	54,9	54,525
Avicel ph 102	6,35	5,6	0	0,74	2,795
PVP	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5
Talco	6	6	6	4,5	6
Estearato de Magnesio	3	3	3	3	3



Condiciones para la prueba de disolución según la USP XXXII

Medio: Buffer de fosfato 0.05M; pH 7,5; 900 mL.

Aparato 2: 50 rpm,

Tiempos: 1, 2, 4, 6, 10

Procedimiento: determinar la cantidad de Diclofenac sódica disuelta, empleando la absorción UV a una longitud de onda máxima de 276 nm, en porciones previamente filtradas de la muestra, diluyéndolo con el medio si es necesario. Y comparándolo con una solución estándar de concentración conocida disuelta en el mismo medio.

Tolerancia: Los porcentajes de concentración remanente de diclofenac sódica disuelta a tiempos especificados conforme a la tabla de aceptación:

Tiempo (horas)	Concentración remanente
1	No mas del 28%
2	Entre 20 y 40%
4	Entre 35 y 60%
6	Entre 50 y 80%
10	No menos del 65%

MATERIAL Y EQUIPOS

Materiales

- Beacker de 50 y 250 ml
- Espátula
- Mortero y pilón
- Vidrio de reloj
- Mezclador (bolsas plásticas de 2 y 10 libras)
- Tamiz
- Frasco plástico color ámbar 120 ml Pana plástica.



EQUIPOS

- Tableteadora

Marca: Stockes

Modelo: FKJ596S

Serie: 554RBD

Voltaje: 110v

Ubicación: Departamento de Tecnología Farmacéutica 3er piso. Campus Medico.

Utilización: Compresión de polvo

Fabricación: Acero inoxidable y metal

Requerimiento: Energía eléctrica.

- Balanza analítica

Marca: OHAUS

Modelo: 5457

Voltaje: 110v

Ciclaje: 60 Hz

Ubicación: Departamento de Tecnología Farmacéutica, 3er piso. Campus Medico

Utilización: Pesar cantidades pequeñas de materiales

Requerimiento: Energía eléctrica

- Disolutor

Marca: Hanson Research, SR8 Plus. Dissolution Test Station

Modelo: 64-705-058

Serie: 1199-2009

Voltaje: 115v

Ciclaje: 60Hz



Ubicación: Departamento de Industria Farmacéutica, 2do piso. Campus médico.

Utilización: Ensayo de disolución

Requerimiento: Energía eléctrica

- Vernier
- Durómetro
- Horno

REACTIVOS

- Diclofenac Sódico
- Hidroxipropilmetilcelulosa
- Metilcelulosa
- PVP
- Avicel ph 102
- Estearato de magnesio
- Talco
- Hidróxido de sodio
- Fosfato monobásico de sodio
- Agua destilada



RESULTADOS Y ANÁLISIS

Linealidad: Para saber el tipo de regresión aplicar se hizo un estudio de homocedasticidad, mediante el Test de Hartley de la absorbancia obtenidas al leer 6 veces una solución estándar de diclofenac de concentración menor (nivel 25.09% de la concentración nominal) y 3 veces una solución estándar diclofenac de concentración mas alta (150.54% de la concentración nominal), los resultados de absorbancias y del Test de Hartley se muestran en la tabla 1, siendo el Valor de r calculado menor al r de tabla, por lo que la regresion es simple.

Nº	Absorbancias de la concentración al 25.09%	Absorbancias de la concentración al 150.54%
1	0.11283	0.65556
2	0.111	0.6552
3	0.11117	0.65475
4	0.11022	0.65313
5	0.11191	0.65476
6	0.11021	0.65467
Varianza	1.02783E-06	6.9174E-07
R	1.48586408	
r _{tab(0.95,2)}	7.15	

Tabla 1. Absorbancias para el estándar de más baja concentración y más alta concentración.

Los coeficiente de regresión obtenidos a partir de las curvas de calibración elaborada durante los 3 días se muestra en la tabla 2.

Pendiente	0.0307	Var. Res.	2.6691E-07
Intercepto	-0.0168	Sbo	0.000480959
r ²	0.9991	sb1	3.40781E-05

Tabla 2. coeficientes de regresión

La tabla 2 nos indica que existe una buena linealidad (99.91%).



La normalidad de los residuales se muestran en la grafica 1, se puede observar que los residuales se distribuyen aleatoriamente y no reflejan ninguna tendencia.

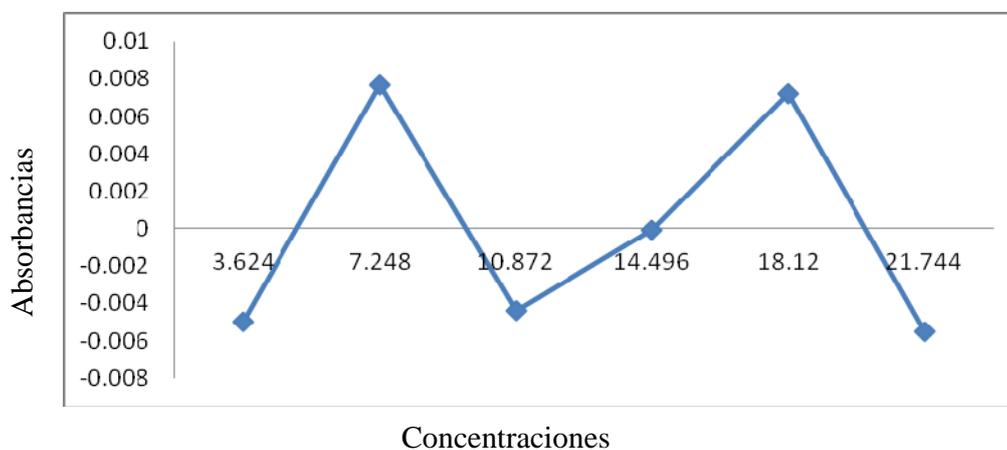


Figura 1. Gráficos de residuales

Para verificar la validez del modelo, se aplicó el Análisis de varianza (ANOVA). El resultado para el análisis de la varianza, para verificar el ajuste del modelo se presenta en la tabla 3. Donde se observa que el modelo se ajusta a una línea recta ya que el F_c es mayor al F de tabla.

<i>Verificaciones</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F_c</i>	<i>F_{tabl}</i>
Regresión	3	682.029545	227.343182	19.7272831	3.09839122
Residuos	20	230.486054	11.5243027		

Tabla 3. Resultado de ANOVA para la verificar la validez del modelo



La curva de calibración se muestra en el figura 2.

$$y = 0.0307x - 0.0168$$

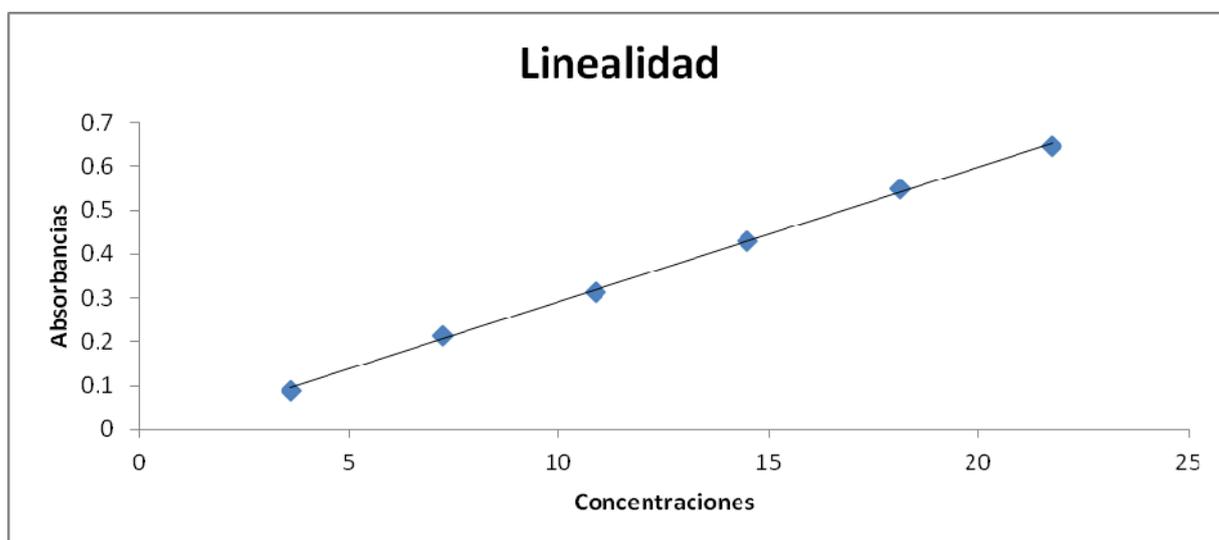


Figura 2. Curva de calibración

Se evaluó la pendiente y el intercepto con la t de estuden al 95% , obtuviéndose que existe una pendiente significativamente distinta de cero y una orden estadísticamente igual a cero, lo que quiere decir que no hay sesgo en el modelo. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Pendiente	texp	ttbl
	900.8721586	2.78
Límites de la pendiente al 95%	LS	LI
	0.030794737	0.03060526
Intercepto	Texp	ttbl
	34.93017903	2.78
Límites del intercepto la 95%	LS	LI
	-0.01546293	-0.01813707

Tabla 4. Resultado de la evaluación de la pendiente y intercepto



Límite de detección y cuantificación

El límite de detección y cuantificación calculados a partir de la desviación estándar de la residual y pendiente de la curva normal del patrón se muestran en la tabla 5.

Parámetro	Valor
Desviación estándar residual	0.00051663
Pendiente	0.0307
LD (mcg/ml)	0.055365592
LC (mcg/ml)	0.168284473

Tabla 5. Resultados de límite de detección y cuantificación.

Repetibilidad y Precisión intermedia de las mediciones Analíticas (INSTRUMENTAL)

Para el estudio de la Repetibilidad y Precisión intermedia de las mediciones analíticas, se prepararon soluciones estándar de Diclofenac, a una concentración de 14 mcg/ml y se midieron a 276 nm por 2 días, los resultados se muestran en la tabla 6.

Concentración	D1	D2
14	0.4616	0.44336
14	0.45845	0.45328
14	0.45533	0.45293
14	0.45541	0.44893
14	0.45541	0.44824
14	0.45475	0.44751
14	0.45114	0.44959
14	0.46948	0.44721
14	0.46784	0.44667
14	0.45211	0.43885

Tabla 6. Absorbancias del estándar de diclofenac sódica



Para estudiar la Repetibilidad de las mediciones analíticas se demostró la homogeneidad en las varianzas y para identificar si existen diferencias significativas de los resultados entre los días se realizó ANOVA de un factor. El valor calculado del test de Hartley para el estudio de la homogeneidad de las varianzas es de 0.49 siendo el de tabla al 95% de 4.3 por lo que las varianzas entre los días son homogéneas y por lo tanto hay Repetibilidad entre las mediciones.

La tabla 7 muestra los resultados para el análisis de varianzas, se puede observar que no existe diferencia significativa entre los días.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Ambientales	0.0053061	2	0.00265308	79.9758247	3.35413083
Repetibilidad	0.0008957	27	3.3174E-05		
Total	0.0062019	29			

Tabla 7 ANOVA para el estudio de la Repetibilidad y precisión intermedia de las Mediciones Analíticas

La repetibilidad y la precisión intermedia de las mediciones analíticas calculados a partir de sus desviación estándar, expresada como %RSD es de 1.29 % y 3.85 %. según el porcentaje de desviación estándar relativa el sistema es capaz de producir resultados precisos, esto es debido a que a estas concentraciones el %RSD es de 11%, para espectrofotómetro uv –vis.

Para identificar los cambios en el proceso de medición en el tiempo, y llevar un control de la calidad en las mediciones de rutina, se ha elaborado la carta de control para la exactitud en las mediciones del sistema. La figura 3, se presenta el gráfico de control para los promedios estándar para los 2 días. Se puede observar que los promedios de los resultados por día, se encuentran dentro de los límites de control establecidos.

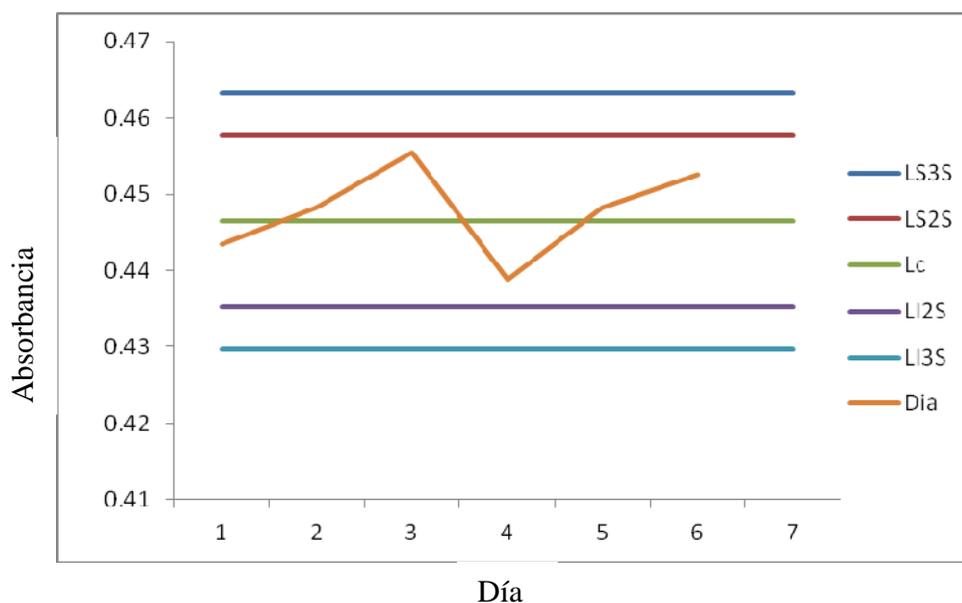


Figura 3. Intensidad de la señal de la respuesta instrumental (exactitud).

Repetibilidad y Precisión intermedia del método

Para el estudio de la Repetibilidad y precisión intermedia del método, se preparó una muestra de diclofenac (tabletas) en solución buffer a una concentración de 14 mcg/ml, se midieron las absorbancias por 2 días consecutivos, los resultados se muestran en la Tabla 8.

Concentración	D1	D2
14	0.35431	0.35431
14	0.35571	0.35571
14	0.35583	0.35583
14	0.35487	0.35487
14	0.35532	0.35532
14	0.35512	0.35512
14	0.35702	0.35702
14	0.35355	0.35355
14	0.35288	0.35288
14	0.35269	0.35269

Tabla 8 Absorbancias para la muestra de diclofenac sódica.



Para estudiar la Repetibilidad del método, se demostró la homogeneidad en las varianzas. Para estudiar la homogeneidad de la varianza se utilizó el Test de Hartley y para ver la diferencia entre los días se aplicó el análisis de varianza de un factor (ANOVA).

El valor calculado del test de Hartley para el estudio de la homogeneidad de las varianzas es de 1.0 siendo el de tabla al 95% de 4.3, por lo que las varianzas entre los días son homogéneas y por lo tanto hay Repetibilidad entre las mediciones.

La tabla 9 muestra los resultados para el análisis de varianza, se puede observar que no existe diferencia significativa entre los días.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre días	-6.7763E-21	1	-6.7763E-21	-3.5691E-15	4.4138734
Dentro de los días	3.4174E-05	18	1.8986E-06		
Total	3.4174E-05	19			

Tabla 9 ANOVA para el estudio de la Repetibilidad y precisión intermedia del método.

La repetibilidad y la precisión intermedia del método, expresada como %RSD es de 0.388 % y 0.368 % respectivamente. Según los %RSD el método es hábil de dar resultados precisos.

Evaluación de la exactitud del método

Estudio del efecto de matriz: Se preparó una curva de calibración normal de la muestra a 6 niveles de concentración y una curva de adición patrón. El gráfico 4 muestra las curvas, y los parámetros de regresión para las curvas se muestran en la tabla 10.

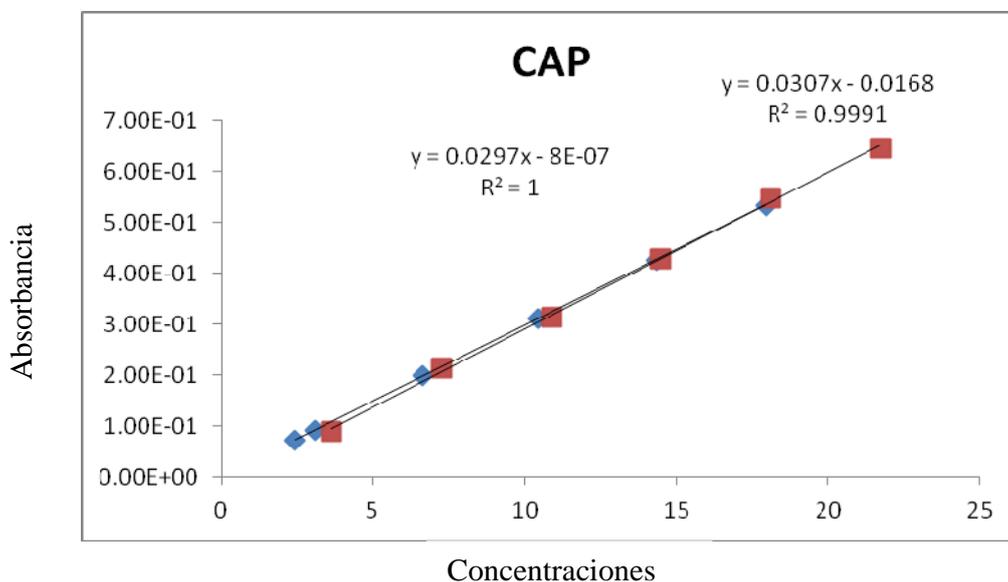


Gráfico 4. Curva de calibración normal (CCN)

Parámetro	Calibración normal (CCN)	Calibración adición patrón (CAP)
Pendiente (b1)	0.0307	0.0267
Intercepto(b0)	-0.0168	-8E-07

Tabla 10. Parámetros de las curvas de calibración.

La estimación de recobro se puede hacer por comparación de pendientes entre curvas adición patrón y normal, en la que se demuestra que existen un efecto intensificador de la matriz dando la razón de las pendientes 1.059, con un porcentaje de recobro de 105.86.



ENSAYO DE DISOLUCIÓN

Tabla 1: Resultados del experimento

Fórmula	Concentración		Variables						
	MC	HPMC	Dureza	Peso	Disolución tiempo en horas				
					1	2	4	6	10
1	54,15	120	4	305	22,14	37,99	67,08	69,12	107,75
2	54,9	120	3.5	303	22,08	37,88	67,18	67,87	108,37
3	54,15	126,36	4.5	299	20,00	36,63	45,94	63,04	90,00
4	54,9	126,36	4	297	19,94	36,52	46,04	61,79	90,62
5	54,525	123,18	3.5	295	21,04	37,26	56,56	65,45	99,19
Media			3,9	299,8	21,04	37,26	56,56	65,45	99,19
CV			0,11	0,01	0,05	0,02	0,19	0,05	0,09

* MC: Metilcelulosa

*HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa

De la tabla 1 y gráfico 1 se observan que de las 5 formulaciones pilotos realizadas las: 3, 4 y 5 cumplen con los parámetros del ensayo de disolución para Diclofenac sódica de liberación sostenida, establecidos por la USP-32.

Gráfico1

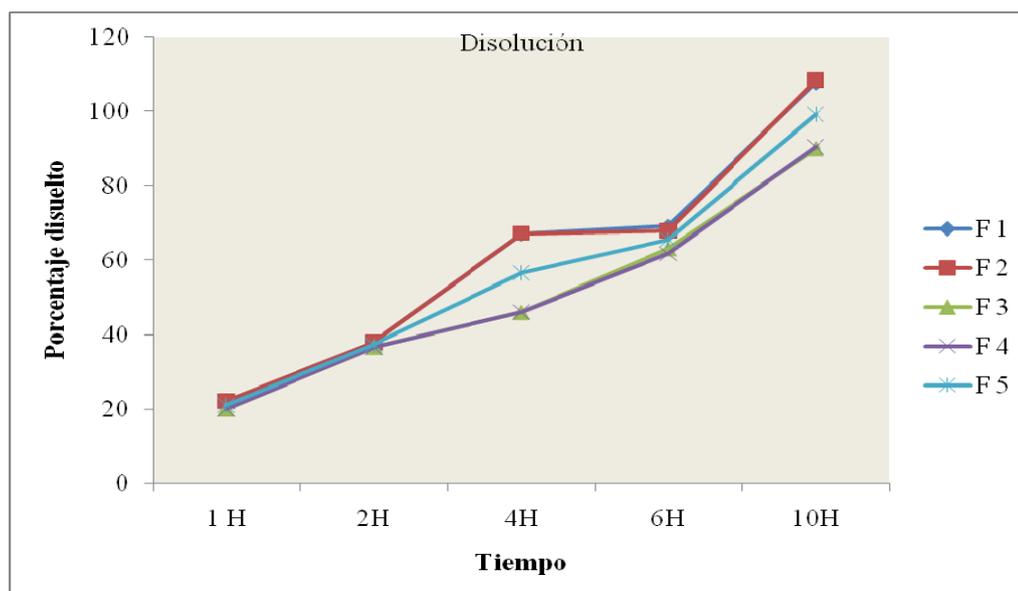




Tabla 2: Criterio de selección de la fórmula óptima

Formulación	r
F 1	0,9726
F 2	0,968
F 3	0,9839
F 4	0,9808
F 5	0,9818

De las formulaciones (f3, f4, f5) que cumplen con los parámetros USP, la formulación 3 fue seleccionada como óptima, ya que presenta un coeficiente de correlación (r) más alto.

<i>Variable</i>	<i>Especificación</i>		<i>Resultado</i>
Dureza	3 – 4.5 kg		Cumple
Uniformidad de contenido	90.0% – 110.0%		Cumple
Disolución	Tiempo	Concentración	
	1 h	No más de 28%	Cumple
	2 h	Entre 20 y 40%	Cumple
	4 h	Entre 35 y 60%	Cumple
	6 h	Entre 50 y 80%	Cumple
	10 h	No menos 65%	Cumple

Tabla 3: Resultados de las variables lote óptimo.

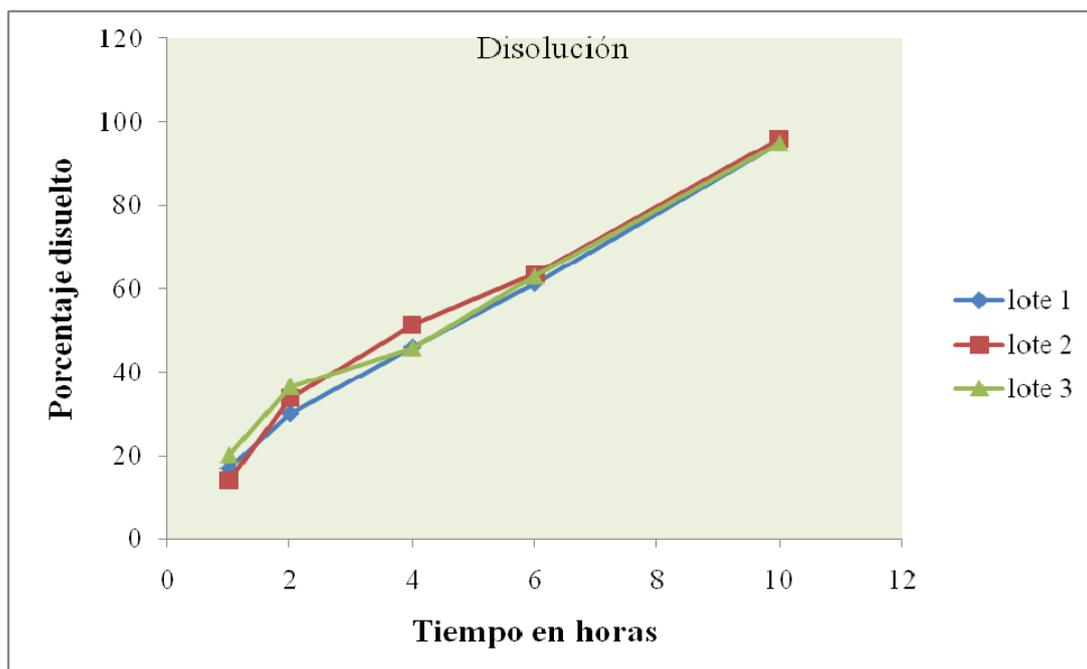
Con respecto a las especificaciones establecidas en la USP-32, la formulación óptima cumple con los siguientes parámetros: dureza, uniformidad de peso y disolución.



Tabla 4: Optimización de la formulación 3 por triplicado.

Fórmula	Concentración		Variables						
	MC	HPMC	Dureza	Peso	Disolución tiempo en horas				
					1	2	4	6	10
1	54,15	120	4	302	17,02	30,07	46,08	61,19	95,00
2	54,9	120	4	303	14,21	33,84	51,37	63,50	95,99
3	54,15	126,36	4.5	300	20,34	36,63	45,94	63,04	95,00
Media			4,17	301,67	17,19	33,51	47,80	62,58	95,33
CV			0,069	0,005	0,18	0,10	0,06	0,02	0,01

Gráfico 2: Disolución del triplicado de la formulación óptima



En la tabla 4 y gráfico 2 se observa que la formulación optimizada cumple con los parámetros USP XXXII de disolución para sistema de liberación sostenida.

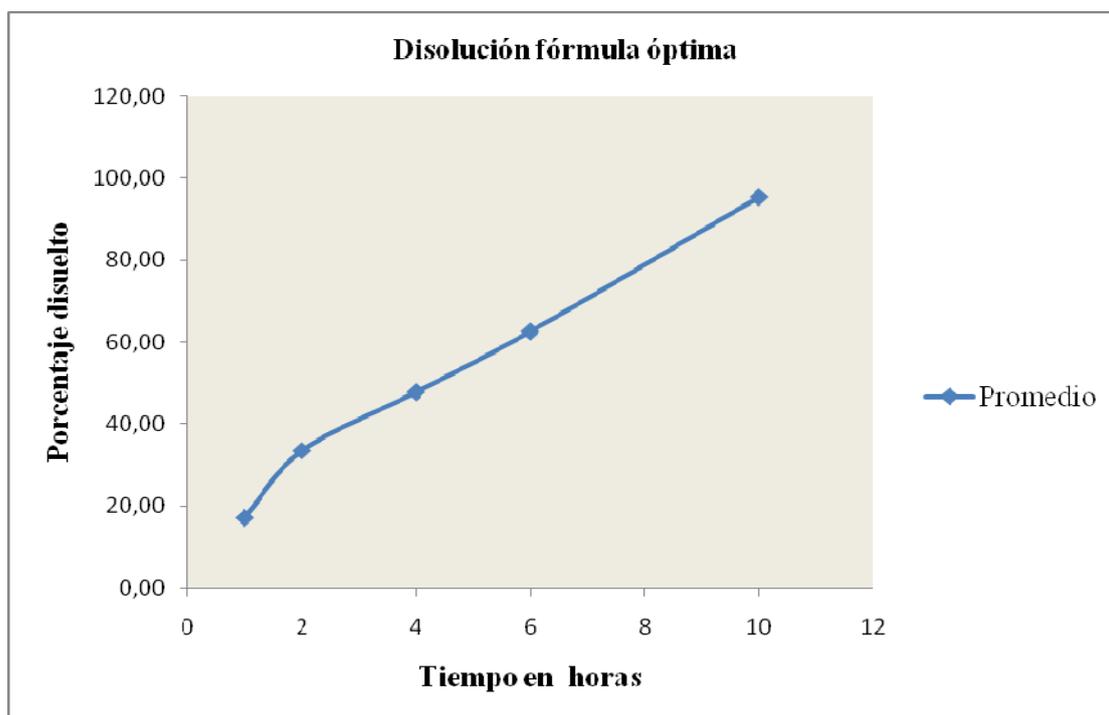


Tabla 5: Factores que afectan

Variable	Disolución				
	1 hora	2 hora	4 hora	6 hora	10 hora
MC	-	-	-	-	-
HPMC	X	X	X	X	X

Mediante el programa estadístico Minitab (versión 15), se analizaron los datos obtenidos para una mejor comprensión de la influencia que tuvieron los factores sobre cada variable de estudio, teniendo como resultado: que el HPMC es el factor que afecta en la velocidad de disolución, logrando la retención del principio activo dando lugar a una liberación sostenida.

Gráfico 4: Disolución de la fórmula óptima



Del gráfico 4 se puede deducir que la cinética de liberación pertenece a una cinética de orden cero.



CONCLUSIONES

- La matriz diseñada para la formulación de Diclofenac Sódica de liberación sostenida 100mg, es una matriz hidrofílica compuesta por dos polímeros; Metilcelulosa (MC) y hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
- Con la utilización del diseño experimental 2^k con un punto central, llevamos a cabo la producción de cada una de las formulaciones piloto.
- De acuerdo al ensayo de disolución realizado a cada una de las formulaciones y obteniendo los resultados, logramos determinar la formulación óptima ya que esta cumplía con los parámetros de disolución establecidos en la USP-32, para luego llevar a cabo la producción del mismo.
- El factor que afecta positivamente en la liberación del fármaco, es la hidroxipropilmetilcelulosa HPMC, es decir que encontramos que hay influencia de una vía. Por lo tanto esto permite la liberación del fármaco sostenidamente.



RECOMENDACIONES

A los estudiantes:

- A los interesados en este estudio que prueben con otros polímeros.
- Al realizar la prueba de disolución, utilizar el placebo como blanco en el espectrofotómetro ya que la matriz absorbe a la misma longitud de onda que el principio activo y por lo tanto da lecturas erróneas.
- Utilizar otras técnicas para análisis como el HPLC.
- Realizar formulaciones con otros principios activos y con otros tipos de matrices tales como inertes y lipofílica.

A la universidad:

- Apoyar futuras iniciativas en el desarrollo de investigaciones basadas en este tipo de estudio tales, como: facilidad de adquirir materia prima, asesoría y facilidad de usar los equipos necesarios para llevar a cabo el desarrollo de la investigación.
- Mejora de equipos de producción y análisis, ya que se encuentran en mal estado.



BIBLIOGRAFÍA

1. Collett, J. M, C., Forma farmacéutica oral de liberación modificada. En Farmacia La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas, 2^{da} ed. Aulton, M. Ed. Elsevier Science. Madrid, España, 2004. pág. 290-305.
2. Costa, E., Aiache, J., Sistemas Matriciales. “Acta farmaceutica bonarense”, vol. 23, 2004. pp. 260-264, (consultado: noviembre de 2010), disponible en:
http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/2/LAJOP_23_2_6_1_0PM30H5NDZ.pdf
3. Tiwari, S., Rajabi-Siahboomi, A. Extended release: Improving formulation of HPMC matrices, Reviews “Advancing process solutions pharmaceutical technology Europe”, September 2008. (consultado: diciembre de 2010), disponible en:
<http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/METHOC EL/English/PTEarticle.pdf>
4. Vila Jato, José Luis. Nuevas formas de administración de medicamentos. Tecnología Farmacéutica tomo II. Editorial Síntesis. Madrid, España. 2003. pág. 380-403.
5. Ashford, M., El aparato digestivo: Fisiología y absorción farmacológica. En Farmacia La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas, 2^{da} ed. Aulton, M. Ed. Elsevier Science. Madrid, España, 2004. Pág. 220-234.
6. Wen, X., Nokhodchi, A. Oral extended release hydrophilic matrices: formulation and design. En Oral controlled release formulation design and drug delivery theory to practice, edited by Hong Wen, Kinam Park. Published by John Wiley & Sons, Inc. New Jersey, USA, 2010. Pág. 89-97.



7. Saez et al. Sistema de liberación modificada. Revista Iberoamericana de Polímeros, sistemas de liberación. Volumen 3(3), Julio de 2002.
8. Jiménez-Kairuz, A. Formas Farmacéuticas de liberación modificada (FFLM) para la vía oral. Curso de actualización profesional: “Tendencias tecnológicas en el diseño de formas farmacéuticas”. (artículo en Internet). Publicado: Junio de 2009. (consultado: noviembre de 2010) pág. 2-22.
9. Ramirez Rigo, M. “Los sistemas de liberación modificada de fármacos” (consultado: diciembre de 2010), artículo disponible en http://www.criba.edu.ar/boletin/index.php?option=com_content&view=article&id=400&Itemid=553
10. Pertuso, S., Navarro, G., Matrices hidrofílicas como agentes moduladores de liberación de fármacos, “Salud militar”, vol. 29 N° 1, abril 2007. pág. 9-17 (consultado: diciembre de 2010), disponible en: <http://www.dnsffaa.gub.uy/revista/volumen29/matrices%20hidrofílicas.pdf>.
11. United States Pharmacopeia, USP 32, Inc. Rockville. (Version digital por Roydan).
12. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, Third edition, Pharmaceutical Press 2005. (Version digital)
13. Flórez, Jesús. Director. Armijo, Juan Antonio; Mediavilla, África. Directores asociados. Farmacología humana. 4º Edición. Barcelona. Editorial Masson. 2003.
14. Lüllman, H., Ziegler, H., Color atlas of Pharmacology 2nd edition, Pág. 11.
15. Rowe, R.C, et al. Handbooks and Pharmaceutical Excipients, 6th edition, 2009. Pág 129-132, 325-328, 404-406, 438-440, 581-585, 728-729.



16. Ortega, Leticia et al. Validación de métodos analíticos AEFI 2003.

17. E. Balladares, M. Fonseca. Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas Comprimidos. Consejo Nacional de Educación Superior. Editorial Pueblo y educación de la República de Cuba, pág 54-58.



ANEXOS

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	
Descripción	Carece de olor, polvo blanco o blanco cremoso.
Solubilidad	Soluble en agua fría, prácticamente insoluble en agua caliente, cloroformo y etanol.
Usos farmacéuticos	Es ampliamente usado en formulaciones farmacéutica, orales, oftálmicas, nasal, tópica, puede ser usado como aglutinante, formador de recubrimiento o formador de matriz en liberación sostenida entre otros.
Propiedades Físico-químicas	Densidad=1.326g/cm ³ ; pf: 190-200 °C
Incompatibilidad	Con oxidantes fuertes.

METILCELULOSA	
Descripción	Prácticamente sin olor, polvo blanco fibroso o granulado.
Solubilidad	Soluble en agua fría, ácido acético glacial, prácticamente insoluble en cloroformo y etanol.
Usos farmacéuticos	Es ampliamente usado en formulaciones farmacéutica, orales y tópica, puede ser usado como agente emulsificante, suspensor, desintegrante formador de recubrimiento o formador de matriz en liberación sostenida entre otros.
Propiedades Físico-químicas	Densidad=1.341g/cm ³ ; pf: 225-230 °C
Incompatibilidad	Con fenol, cloruro de mercurio, ácido tánico, nipagin y nipazol.



Estearato de Magnesio	
Descripción	Polvo fino, blanco, precipitado, impalpable, pulverizado de muy baja magnitud de densidad, tiene un extremado olor y color característico, la pulverización es craso al tacto.
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua, etanol y etanol (95%), éter. Ligeramente soluble en benceno y etanol caliente.
Usos farmacéuticos	Lubricante en cápsulas y tabletas, también la formulación de cosméticos y alimentos.
Propiedades Físico-químicas	Densidad=1.03-1.08g/cm ³ ; p.e=250°C, pf=88.5°C, Polimorfismo: trihidratado, forma acicular.
Incompatibilidad	Con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro, evitar mezclas con materiales de fuerte oxidación.

Talco	
Descripción	Es muy fino, color blanco o blanco parduzco, incoloro, impalpable, cristalino. Es adherible a la piel.
Solubilidad	Prácticamente insoluble en disolución ácida y alcalina, solventes orgánicos y agua.
Usos farmacéuticos	Diluyente y lubricante en tabletas y cápsulas, suavizante.
Propiedades Físico-químicas	pH= 6.5-10 para 20%p/v. Higroscopicidad: Absorbe insignificativamente cantidad de agua a 25 °C y humedad relativa 90%.Gravedad específica: 2.7
Incompatibilidad	Incompatible con compuestos de amonio cuaternario.

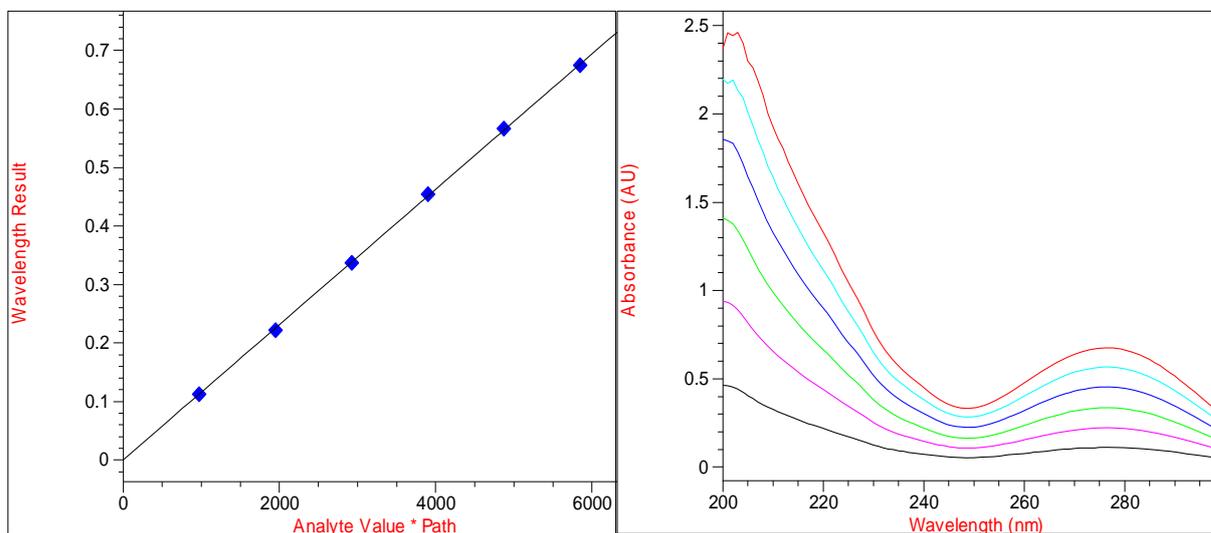


Avicel PH 102	
Descripción	Polvo blanco inoloro, o polvo cristalino.
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua y ácidos diluidos y demás solventes orgánicos
Usos farmacéuticos	Diluyente de comprimidos, adsorbente, agente suspensor
Propiedades Físico-químicas	D: 1.512-1.68g/ml, Pf: 260-270°C
Incompatibilidad	Incompatible con agentes oxidantes fuertes.

Polivinilpirrolidona (PVP)	
Descripción	Es polvo muy fino, color blanco o blanco parduzco, incoloro, impalpable.
Solubilidad	Ligeramente soluble en ácido, alcohol y agua.
Usos farmacéuticos	Desintegrante, aglutinante, agente suspensor,
Propiedades Físico-químicas	D: 1.18g/ml, Pf: 150°C,
Incompatibilidad	Con soluciones inorgánicas salinas, con resina sintéticas y naturales.



Curva de calibración



Concentraciones de los estándar

	Standard Name	Diclofenac Sódico (mcg/mL)	Abs<276nm>	%Error
1	Diclofenac sódico	3.624	0.11211	0.63
2	Diclofenac sódico	21.744	0.67499	0.28
3	Diclofenac sódico	14.496	0.45418	-0.65
4	Diclofenac sódico	18.12	0.56644	-0.42
5	Diclofenac sódico	7.248	0.22225	1.52
6	Diclofenac sódico	10.872	0.33668	0.52

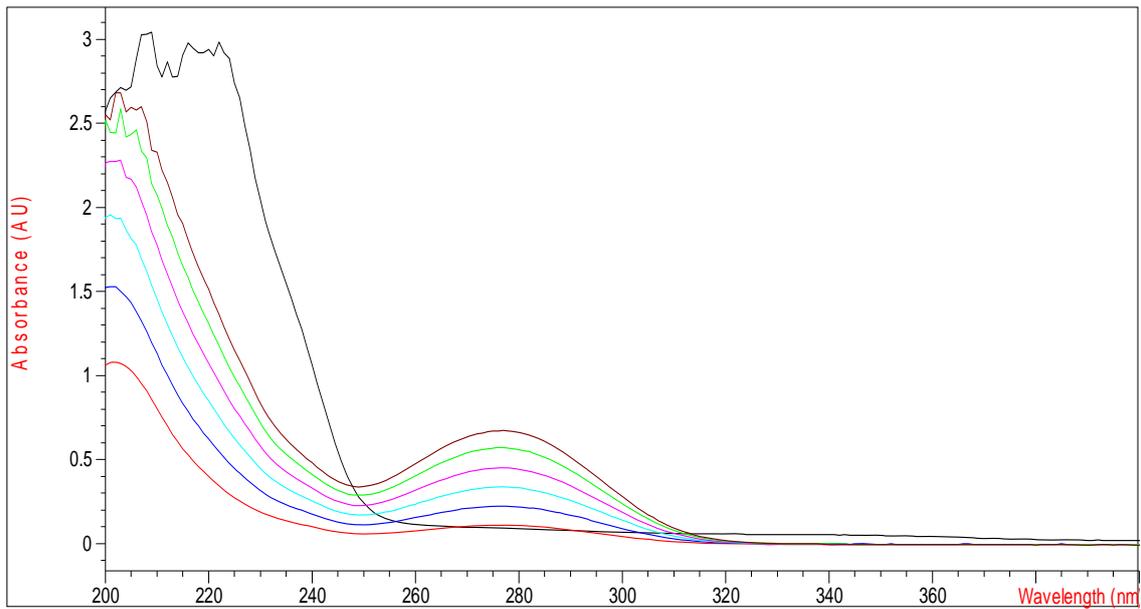


ENSAYO DE DISOLUCIÓN LOTE ÓPTIMO

Concentración del ensayo de disolución

Ensayo de disolución		
Tiempo	Concentration(mcg/ml)	Abs<276nm>
1	2.4466	7.95E-02
2	5.2812	0.17156
4	7.0231	0.22814
6	8.3842	0.27236
27	9.7981	0.31829

Espectro UV- Diclofenac sódico lote óptimo.





Equipos utilizados



Disolutor



pH-metro



Durómetro y vernier



Espectrofotómetro uv-vis y ordenador.



Tableteadora monopunzón