

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**DESARROLLO DE TABLETAS DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA DE DICLOFENACO SÓDICO A  
PARTIR DE UNA MATRIZ HIDROFÍLICA**

**POR  
QCB. PERLA GIOVANNA SILVA FLORES**

**Como requisito parcial para obtener el Grado de  
MAESTRÍA en CIENCIAS con Orientación en  
Farmacia**

**Enero del 2012**

**DESARROLLO DE TABLETAS DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA DE DICLOFENACO SÓDICO A PARTIR DE  
UNA MATRIZ HIDROFÍLICA**

**Aprobación de la Tesis:**

---

**Dra. PATRICIA GONZÁLEZ BARRANCO**

Presidente

---

**Dra. SANDRA LETICIA GRACIA VÁSQUEZ**

Secretario

---

**Dra. MAGDALENA GÓMEZ SILVA**

Vocal

---

**Dra. MARÍA TERESA GARZA GONZÁLEZ**

Subdirector de Estudios de Posgrado

# **DESARROLLO DE TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE DICLOFENACO SÓDICO A PARTIR DE UNA MATRIZ HIDROFÍLICA**

## **Revisión de la Tesis:**

---

**Dra. PATRICIA GONZÁLEZ BARRANCO**

Asesora

---

**Dra. SANDRA LETICIA GRACIA VÁSQUEZ**

Co-asesor

---

**Dra. MAGDALENA GÓMEZ SILVA**

Asesor externo

---

**Dra. IVONNE A. CAMACHO MORA**

Comité tutorial

---

**Dra. ELIZABETH OROZCO BELTRÁN**

Comité tutorial

---

**Dr. JESÚS ALBERTO GÓMEZ TREVIÑO**

Comité tutorial

---

**Dra. MARÍA TERESA GARZA GONZÁLEZ**

Subdirector de Estudios de Posgrado

## RESUMEN

**Q.C.B. Perla Giovanna Silva Flores**

**Fecha de graduación:** Enero del 2012

**Universidad Autónoma de Nuevo León  
Facultad de Ciencias Químicas**

**Título del estudio:**

**DESARROLLO DE TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE DICLOFENACO SÓDICO A PARTIR DE UNA MATRIZ HIDROFÍLICA**

**Número de páginas:** 119

Candidato para la obtención del grado de Maestría en Ciencias con orientación en Farmacia

**Área de estudio:**

Tecnología Farmacéutica

**Propósito y Método de estudio:** La administración oral de fármacos es la vía de elección para la mayoría de las aplicaciones farmacoterapéuticas. La forma galénica y las condiciones de elaboración desempeñan un importante papel en relación con la liberación y velocidad de absorción en el organismo del principio activo. El presente trabajo surge como resultado del interés de desarrollar tabletas de diclofenaco sódico que presentarán una liberación prolongada, mediante el empleo de matrices hidrofílicas, evitando la liberación del principio activo en fluido gástrico. Las propiedades farmacotécnicas fueron evaluadas y se comparó la cinética de liberación del producto desarrollado y la presentada por un medicamento de referencia del mercado nacional, mediante un método espectrofotométrico previamente validado según los criterios de la NOM-177-SSA-1998. Para ambos medicamentos, se calcularon los porcentajes disueltos en función del tiempo, los cuales fueron comparados matemáticamente, mediante el cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ) para determinar la posible semejanza *in vitro* de los mismos.

**Contribuciones y Conclusiones:** Con base en los resultados se concluyó que las tabletas producidas presentaron las propiedades farmacotécnicas esperadas. Se determinó que la presencia de excipientes como almidón y lactosa, así como el mayor porcentaje de matriz hidrofílica empleada, mejoraron la fluidez y la compresión de la mezcla de polvos. La liberación del diclofenaco sódico fue mayormente influenciada por la presencia de hidroxipropilmetilcelulosa como matriz polimérica hidrofílica, el sistema matricial evitó la liberación del principio activo en medio ácido. Se estableció que a medida que el pH del medio de disolución aumenta, también aumenta la liberación del principio activo, presentando las tabletas D-03H una liberación del 97% al término de doce horas, un tiempo de liberación mayor al propuesto en el trabajo. Así mismo, el patrón de liberación presentado fue más prolongado que el del medicamento de referencia comparado.

FIRMA DEL PRESIDENTE DE TESIS

---

Dra. PATRICIA GONZÁLEZ BARRANCO

*Dedico esta tesis a mi querida familia, por su amor y apoyo  
incondicional.*

*A mi padre quien con su ejemplo y disciplina me obliga a  
superarme día a día. A mi madre quien con su amor y  
paciencia me invita a ser mejor persona.*

*A mis hermanas por su hermosa compañía.*

*A José Luis, mi gran amigo y compañero, por siempre estar  
conmigo y ser una parte importante de mi vida.*

## AGRADECIMIENTOS

*Gracias a Dios*, por darme vida, salud y fuerza para seguir adelante siempre y así, poder realizar uno de mis mayores deseos.

A *Ipharma, S.A. de C.V.* que bajo la dirección del *Dr. Everardo Piñeyro Garza*, son parte de mi historia, gracias por las facilidades brindadas para conseguir este sueño.

Al *C.P. Pedro Hugo Guerra Gómez*, por escucharme, por su constante apoyo y su ayuda siempre que la he necesitado. Pero sobretodo, por creer en mí. La palabra gracias no describe mi agradecimiento hacia ti, un millón de gracias.

A la *Dra. Magdalena Gómez Silva*, por darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo, por compartir su sabiduría y su experiencia conmigo.

A la *Dra. Rosalba Ramírez Durón*, por su cariño, por su ayuda y por sus valiosos consejos. Gracias por su amistad.

A mis asesoras la *Dra. Sandra Gracia* y la *Dra. Patricia González*, por darme un pedacito de su preciado tiempo durante estos dos años, y prepararme día tras día. Para mí es un placer haberlas conocido.

A mis grandes amigas *Perla* y *Claudia*, por su amistad incondicional, su amor, su paciencia y por estar conmigo en los momentos difíciles. Las quiero mucho.

**A mi amigo *Nelson***, por sus palabras de apoyo y sus regaños que me hicieron seguir adelante y ser más fuerte.

**A la pequeña *Caty***, por su compañía, colaboración y ayuda en el laboratorio en esos maratónicos días de disoluciones. Gracias.

**A mis *compañeros*** y todos aquellos a quienes no he nombrado, pero que estuvieron presentes cuando los necesité.

***De todo corazón, muchas gracias.***

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
<b>1. INTRODUCCIÓN . . . . .</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Sistemas de liberación modificada . . . . .</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Sistemas matriciales de liberación modificada . . . . .</b>	<b>11</b>
<b>1.3 Matrices poliméricas hidrofílicas . . . . .</b>	<b>18</b>
1.3.1 Alginato de sodio . . . . .	21
1.3.2 Hidroxipropilmetilcelulosa . . . . .	24
1.3.3 Polivinilpirrolidona . . . . .	26
<b>1.4 Diclofenaco sódico . . . . .</b>	<b>28</b>
1.4.1 Química . . . . .	28
1.4.2 Farmacología . . . . .	29
1.4.3 Farmacocinética . . . . .	31
1.4.3.1 Absorción . . . . .	31
1.4.3.2 Distribución . . . . .	32
1.4.3.3 Metabolismo . . . . .	32
1.4.3.4 Eliminación . . . . .	33
1.4.4 Efectos adversos . . . . .	33
<b>1.5 Control de calidad biofarmacéutico . . . . .</b>	<b>35</b>
1.5.1 Pruebas farmacotécnicas . . . . .	36

Capítulo	Página
1.5.2 Validación del método analítico . . . . .	42
1.5.3 Perfiles de disolución . . . . .	45
<b>1.6 Antecedentes . . . . .</b>	<b>48</b>
<b>1.7 Justificación . . . . .</b>	<b>52</b>
<b>1.8 Hipótesis . . . . .</b>	<b>53</b>
<b>1.9 Objetivos . . . . .</b>	<b>54</b>
1.9.1 Objetivo general . . . . .	54
1.9.1 Objetivos específicos . . . . .	54
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS . . . . .</b>	<b>55</b>
<b>2.1 Material . . . . .</b>	<b>55</b>
2.1.1 Equipos e instrumentos . . . . .	55
2.1.2 Materias primas . . . . .	56
2.1.3 Reactivos . . . . .	56
2.1.4 Material de referencia . . . . .	57
<b>2.2 Métodos . . . . .</b>	<b>57</b>
2.2.1 Desarrollo galénico . . . . .	57
2.2.1.1 Desarrollo de tabletas . . . . .	58
2.2.1.2 Análisis farmacotécnico de las tabletas . . . . .	60
2.2.2 Desarrollo analítico . . . . .	69
2.2.2.1 Validación del método analítico . . . . .	69

2.2.2.2 Estudio de intercambiabilidad por perfiles de disolución . . . . .	76
<b>3. RESULTADOS . . . . .</b>	<b>80</b>
<b>3.1 Formulaciones magistrales . . . . .</b>	<b>80</b>
<b>3.2 Resultados farmacotécnicos . . . . .</b>	<b>82</b>
<b>3.3 Validación del método analítico . . . . .</b>	<b>91</b>
3.3.1 Parámetros de la validación del sistema . . . . .	91
3.3.2 Parámetros de la validación del método . . . . .	93
3.3.3 Resumen de la validación analítica . . . . .	96
<b>3.4 Estudio de intercambiabilidad por perfiles de disolución . . . . .</b>	<b>97</b>
3.4.1 Perfiles de disolución . . . . .	97
3.4.2 Comparación matemática de los perfiles de disolución . . . . .	100
<b>4. DISCUSIÓN . . . . .</b>	<b>101</b>
<b>4.1 Desarrollo galénico . . . . .</b>	<b>101</b>
<b>4.2 Desarrollo analítico . . . . .</b>	<b>106</b>
<b>5. CONCLUSIONES . . . . .</b>	<b>109</b>
<b>6. REFERENCIAS . . . . .</b>	<b>111</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1 Representación gráfica de los niveles plasmáticos en diferentes sistemas de liberación . . . . .	5
2 Representación esquemática del proceso de difusión de un principio activo desde una matriz inerte . . . . .	13
3 Representación esquemática del proceso de erosión de un principio activo desde una matriz lipídica . . . . .	14
4 Representación esquemática del proceso de liberación de un principio activo desde una matriz hidrofílica . . . . .	15
5 Representación esquemática de una matriz hidrofílica después de un determinado tiempo de exposición en agua . . . .	20
6 Estructura de alginato que muestra residuos tanto de ácido $\beta$ -D manurónico y de ácido $\alpha$ -L gulurónico . . . . .	22
7 Estructura de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) . . . . .	25
8 Fórmula del polímero 1-vinil-2-pirrolidona . . . . .	26
9 Estructura química del diclofenaco . . . . .	29
10 Esquema de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico . . . . .	30
11 Vías de desintegración y disolución de las formas de dosificación sólidas para la absorción del fármaco . . . . .	39

Figura

Página

12 Espectro de absorción de la solución de referencia de diclofenaco sódico y la solución problema del medicamento de prueba . . . . . 96

## LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica	Página
1 Porcentajes disueltos promedio en etapa ácida a los diferentes tiempos de muestreo . . . . .	87
2 Porcentajes disueltos promedio en etapa amortiguada a los diferentes tiempos de muestreo . . . . .	.89
3 Perfiles de disolución en cambio de pH 1.2 a pH 7.5 a los diferentes tiempos de muestreo . . . . .	.90
4 Curva de regresión ajustada de la prueba de linealidad del sistema . . . . .	92
5 Curva de regresión ajustada de la prueba de linealidad del método . . . . .	.93
6 Porcentajes disueltos promedio en etapa ácida del medicamento de referencia y del medicamento de prueba D-03H . . . . .	98
7 Porcentajes disueltos promedio en etapa amortiguada del medicamento de referencia y del medicamento de prueba D-03H . . . . .	98
8 Perfiles de disolución del medicamento de referencia y del medicamento de prueba D-03H . . . . .	.99

## LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Ventajas de las formas de dosificación de liberación prolongada . . . . .	8
2	Condiciones experimentales de los perfiles de liberación . . . . .	77
3	Formulaciones magistrales desarrolladas con la matriz hidrofílica alginato de sodio . . . . .	80
4	Formulaciones magistrales desarrolladas con la matriz hidrofílica hidroxipropilmetilcelulosa . . . . .	81
5	Formulaciones magistrales desarrolladas con la matriz hidrofílica poliviilpirrolidona . . . . .	81
6	Resultados de aspecto observados en las tabletas producidas . . . . .	82
7	Resultados de la prueba de variación de peso expresados en porcentaje (%) . . . . .	83
8	Resultados de la prueba de dureza expresados en kilopondios (kp) . . . . .	84
9	Resultados de la prueba de friabilidad expresados en porcentaje (%). . . . .	84
10	Resultados del tiempo de desintegración expresados en minutos (min) . . . . .	85
11	Resultados de valoración de contenido expresados en porcentaje (%) . . . . .	85

Tabla	Página
12	Porcentajes de liberación de principio activo en fluido gástrico pH $1.2 \pm 0.05$ . . . . . 87
13	Porcentajes de liberación de principio activo en fluido intestinal pH $7.5 \pm 0.1$ . . . . . 88
14	Absorbancias obtenidas y factores respuesta calculados en la prueba de linealidad del sistema . . . . . 92
15	Concentraciones y porcentajes de recobro calculados en la prueba de linealidad del método . . . . . 94
16	Porcentajes de recobro calculados para el parámetro de reproducibilidad interdía . . . . . 95
17	Resumen de la validación analítica para cuantificar diclofenaco sódico disuelto en tabletas . . . . . 96
18	Porcentajes disueltos promedio del medicamento de referencia y del medicamento de prueba D-03H . . . . . 97
19	Resultado de la comparación matemática de los perfiles de disolución . . . . . 100

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

<b>ABS</b>	Absorbancia
<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>C.V.</b>	Coefficiente de variación
<b>Conc.</b>	Concentración
<b><math>f_2</math></b>	Factor de similitud
<b>FDA</b>	Food & Drug Administration
<b><math>F_R</math></b>	Factor respuesta
<b>FEUM</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
<b>HPMC</b>	Hidroxipropilmetilcelulosa
<b>kp</b>	Kilopondio
<b>min</b>	Minutos
<b>mg</b>	Miligramos
<b>mL</b>	Mililitros
<b>nm</b>	Nanómetros
<b>r.p.m.</b>	Revoluciones por minuto
<b>Q</b>	Porcentaje disuelto (%)
<b>Dsv. Std.</b>	Desviación estándar
<b>USP</b>	United States Pharmacopeia
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta-Visible

## **CAPÍTULO 1**

# **INTRODUCCIÓN**

En la década de los años sesenta del pasado siglo, el gran objetivo del Farmacéutico era garantizar que el producto final contuviese exactamente la dosis necesaria y suficiente para ejercer los efectos terapéuticos pretendidos.

Una vez reconocida la actividad biológica del principio activo, la gran preocupación residía en garantizar la existencia de métodos capaces de controlar las propiedades físicas, químicas y tecnológicas de la respectiva forma farmacéutica que asegurasen la presencia de una dosis precisa y uniforme del principio activo, su estabilidad fisicoquímica y biológica durante todo el tiempo exigido para su consumo por el paciente (Viseras y col., 2010).

En el último cuarto de siglo XX, se identificaron numerosos casos de alteración de la biodisponibilidad farmacéutica debida a diversas modificaciones tecnológicas, llegando a la conclusión de que la idea de eficacia farmacológica

de un medicamento dependía exclusivamente de las características del principio activo, era objetivamente errónea, y tomó relevancia la formulación y la tecnología de fabricación sobre la respuesta fisiológica a la administración del medicamento (Viseras y col., 2010).

En las últimas décadas se ha incrementado el desarrollo de sistemas o dispositivos que permiten que un principio activo pueda liberarse de manera controlada o bien orientarse a una región determinada del cuerpo (Costa y col., 2004).

En la actualidad existen en el mercado numerosos productos formulados para administración oral y parenteral que entregan el principio activo en forma controlada. Sin embargo, muchos de estos preparados emplean tecnologías muy sofisticadas en su elaboración, difícilmente alcanzables en países en desarrollo y con mercados reducidos, lo que hace que éstos sean dependientes de la compra de tecnología (Pertuso y col., 2007).

Es así como la investigación en preparados farmacéuticos de liberación modificada ha experimentado un desarrollo importante en los últimos años, avalada tanto por el conocimiento farmacocinético de los principios activos como por los grandes avances en la obtención de polímeros biocompatibles, produciendo un sistema de liberación que optimice la seguridad y la eficacia de los tratamientos, simplificando así su posología (Costa y col., 2004; Doménech y col., 1998).

El objetivo principal de estos sistemas es la liberación controlada del principio activo, para este propósito y basado en las características de disolución de los principios activos se han desarrollado métodos "*in vitro*" de control de calidad biofarmacéutico, que se correlacionan con las características de absorción de principio activo en el humano, bajo condiciones determinadas.

La prueba de disolución permite evaluar en forma rápida las características de disolución del principio activo a través de la velocidad a la cual se disuelve éste desde una forma farmacéutica sólida, lo cual permite predecir, con cierta exactitud, las características de absorción de estos principios (Cid, 1992).

Los perfiles de disolución, son empleados como pruebas de intercambiabilidad que permiten demostrar que un medicamento genérico intercambiable es equivalente al medicamento innovador u original, con la certeza de que la eficacia del producto desarrollado puede ser garantizada.

## 1.1 SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Sin duda, la propiedad más importante de una forma farmacéutica la constituye su capacidad para liberar su principio activo en el organismo de modo que éste pueda ser absorbido en óptimas condiciones, llegando por este mecanismo, al sitio de acción y finalmente lograr el efecto terapéutico (Cid, 1992).

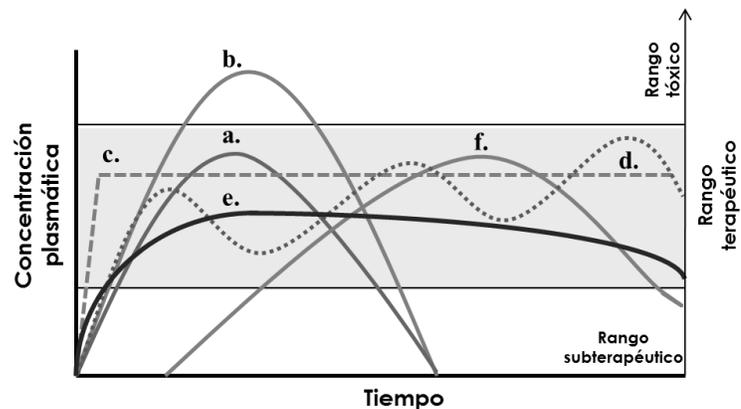
Con la mayoría de los sistemas convencionales para la administración de un principio activo, el nivel de dicha sustancia en el organismo, alcanza un valor máximo y después disminuye hasta un mínimo, por lo tanto cuando se desea mantener un efecto terapéutico a través del tiempo, se intentará mantener la concentración sanguínea del fármaco el mayor tiempo posible por encima del nivel de eficacia; para lograr esto a intervalos regulares, el paciente recibirá una nueva dosis de medicamento (Figura 1). Sin embargo, si se espera que la dosis precedente sea totalmente eliminada para administrar una nueva, las concentraciones sanguíneas volverán a descender regularmente por debajo del nivel de eficacia y se observarán fallos terapéuticos (Saéz y col., 2002).

El diseño y aplicación de sistemas de dosificación controlada de medicamentos y los sistemas de dirección localizada de la actividad de un

determinado principio activo es actualmente uno de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicación (Saéz y col., 2002).

El término de formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM) se emplea para describir a aquellas formas farmacéuticas que tienen sus características de liberación basadas en el tiempo, el curso y/o el sitio de liberación, las cuales están diseñados para alcanzar un logro terapéutico u objetivos de conveniencia no ofrecidos por las formas convencionales o de liberación inmediata (Ansel y col., 1999).

Las formas farmacéuticas de liberación modificada Se pueden clasificar como se ilustra en la Figura 1.



**Figura 1.** Representación gráfica de los niveles plasmáticos en diferentes sistemas de liberación. a) Liberación inmediata, b) Liberación inmediata doble dosis, c) Liberación a velocidad constante, d) Liberación repetida, e) Liberación prolongada y f) Liberación retardada.

En contraste con las formas convencionales (liberación inmediata), los productos de liberación modificada proporcionan tanto la forma de liberación retardada como prolongada de fármacos (Ansel y col., 1999).

Los sistemas de *liberación retardada* son aquellos sistemas que permiten modificar el tiempo o el lugar donde se va a producir la liberación, sin prolongar su efecto terapéutico (Lastres, 2002).

Los sistemas en los que el principio activo se libera a una velocidad constante con el objetivo de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos, son llamados de *acción sostenida o de velocidad constante* (Sáez y col, 2003).

Los sistemas de *acción repetida* son formulaciones que proporcionan inicialmente una dosis simple de principio activo, y a un tiempo posterior, otra dosis similar. Son sistemas que logran suministrar dos o más dosis de principio activo a determinados intervalos de tiempo (Llabot y col, 2006).

Los *sistemas de liberación lenta* son aquellos que liberan el principio activo más lentamente que un sistema convencional, pero cuya velocidad de liberación no es lo suficientemente lenta como para permitir reducir la frecuencia de administración (Doménech y col. 1998).

La Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) define como forma farmacéutica de *liberación prolongada* a aquella que permite una reducción en la frecuencia de dosificación comparada con la presentada por una forma de dosificación convencional.

Los sistemas de liberación prolongada son capaces de mantener los niveles plasmáticos dentro del margen terapéutico, por un tiempo más largo y sin las fluctuaciones de los niveles plasmáticos de larga duración (FDA, 1997; Escobar y col. 2002; Sáez y col. 2004).

En función del grado de control sobre la liberación y, por tanto, sobre la absorción del principio activo deseado, el diseño de productos orales de liberación modificada (LM) persigue uno de los siguientes objetivos (Doménech y col. 1998):

1. Obtener con rapidez una concentración plasmática del principio activo que se mantenga más o menos constante y dentro de la ventana terapéutica del mismo durante un periodo de tiempo suficiente.
2. Obtener con rapidez una concentración plasmática del principio activo que, aunque no permanezca constante, disminuya lo suficientemente despacio como para mantenerse dentro de la ventana terapéutica del principio activo durante un periodo de tiempo suficiente.

Las características enunciadas anteriormente hacen que este tipo de sistemas presenten múltiples ventajas como las que se mencionan en la Tabla 1 (Aiache y col. 1983; Doménech y col, 1998):

<b>Reducción en el nivel de fluctuaciones en la sangre</b>	Controlando el rango de liberación del principio activo, eliminando “picos y valles” en los niveles del principio activo en sangre.
<b>Reducción en la frecuencia de dosificaciones</b>	Debido a que el principio activo se distribuye durante más tiempo que el presentado por las dosis convencionales.
<b>Mayor comodidad y satisfacción en el paciente</b>	Con menor frecuencia de administración de dosis, es menos probable que un paciente olvide tomar la dosis.
<b>Reducción en los efectos adversos colaterales</b>	Debido a que son menos los picos del nivel de principio activo en sangre fuera del rango terapéutico.
<b>Reducción en los costos del cuidado de la salud</b>	Reducción en el costo del tratamiento debido a beneficios terapéuticos, pocos efectos colaterales y la reducción del tiempo de tratamiento.

**Tabla 1.** Ventajas de las formas de dosificación de liberación prolongada.

Los sistemas de liberación modificada creados para la administración oral pueden clasificarse según el mecanismo de liberación del principio activo en:

- Sistemas monolíticos o matriciales.
- Sistemas reservorio o controlados por membrana.
- Sistemas controlados osmóticamente.

Estos sistemas siguen un principio básico, una sustancia activa en disolución difundirá de una región de alta concentración a una región de baja concentración. Esta diferencia de concentración es la fuerza que impulsa la difusión de un principio activo hacia el exterior del sistema (Aulton, 2007).

Otros sistemas de LM que pueden elaborarse, pero que son menos usados son:

- Sistemas de intercambio iónico.
- Formulaciones pH-independientes.
- Formulaciones con densidad alterada.

La utilización de materiales poliméricos como soportes de principios activos para regular y dosificar su liberación en aplicaciones específicas es una perspectiva que ha adquirido gran interés (Saéz y col., 2002).

El empleo de estos materiales supone un gran avance en la administración de principios activos, debido a que si se tienen en cuenta los sistemas conocidos hasta ahora, los perfiles de actuación son muy diferentes. Con la mayoría de los sistemas convencionales para la administración de un principio activo, se requiere la aplicación de una nueva dosis en un corto periodo de tiempo (Saéz y col., 2002).

Además, si el máximo o el mínimo de concentración del principio activo en el medio se sitúan por encima del nivel de toxicidad o por debajo del nivel mínimo efectivo, se puede producir de forma alternante períodos de toxicidad y de ineficacia.

En este punto, los sistemas poliméricos matriciales presentan la ventaja ya que son capaces de mantener la concentración de principio activo entre esos dos niveles a partir de una única dosis, así como de liberarla de una forma continua en un tiempo determinado (Saéz y col., 2004).

## 1.2 SISTEMAS MATRICIALES DE LIBERACIÓN MODIFICADA

El progreso alcanzado en la manufactura de los sistemas matriciales deriva directamente de los avances en la ciencia de los polímeros y del conocimiento cada vez más exacto de los factores que influyen el comportamiento de estos sistemas. Éstos pueden ser considerados actualmente como una de las formas más sencillas y de menos inversión económica que permiten controlar la liberación de los principios activos (Pertuso y col., 2007; Costa y col., 2004).

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 principio activo, 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 principio activo (Sáez y col., 2002).

Los sistemas matriciales contienen el principio activo uniformemente disperso, retardan y regulan la liberación del principio activo, mediante un proceso que sigue las leyes de difusión (Costa y col., 2004).

Según sus características, se pueden distinguir tres tipos de matrices (Costa y col., 2004):

1. Matrices inertes, plásticas o insolubles.
2. Matrices lipídicas.
3. Matrices hidrofílicas.

Las **matrices inertes**, denominadas comúnmente *matrices plásticas o insolubles*, forman una red sólida porosa compuesta de sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal. Ellas se eliminan en forma intacta junto con las heces (Costa y col., 2004).

El número de excipientes que pueden utilizarse para obtener este tipo de matrices es amplio gracias al desarrollo de la química moderna.

Estos deben cumplir varias exigencias:

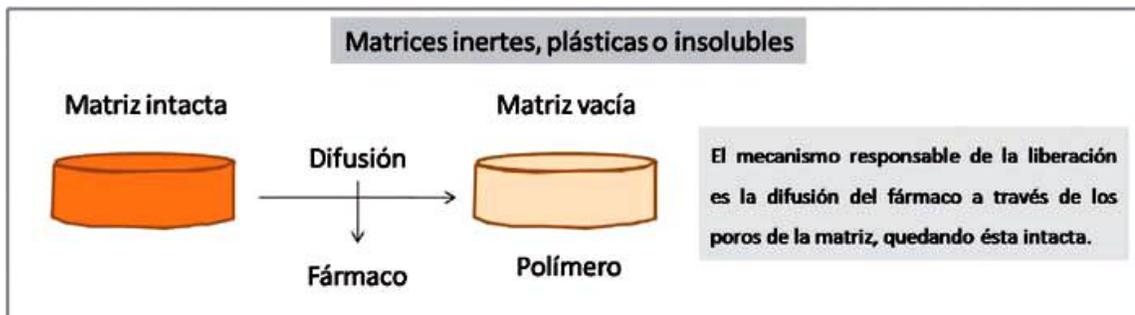
- La formación de una red porosa no desintegrable después de la compresión.
- Insolubilidad en los fluidos del tracto gastrointestinal.
- Compatibilidad con principio activos y otros componentes.
- No tóxicos.

Entre los polímeros que se utilizan en la elaboración de matrices inertes se incluyen: cloruro de polivinilo, polietileno y copolímeros de acrilato, por mencionar algunos (Costa y col., 2004).

En el proceso de elaboración de la matriz, el principio activo se granula con los diferentes excipientes de acuerdo a los procesos clásicos (granulación seca o húmeda) o se disuelve en la sustancia plástica y luego se comprime (Navarro, 1994).

El proceso de liberación de principio activo ocurre por difusión a través de los poros de la matriz y depende de la concentración del principio activo, su solubilidad, los aditivos y la naturaleza de los líquidos de la granulación (Costa y col., 2004).

Los líquidos penetran la red porosa del sistema por capilaridad, el principio activo se disuelve y luego difunde a través de los canalículos llenos de líquido (Figura 2) (Costa y col., 2004; Viseras y col., 2010).



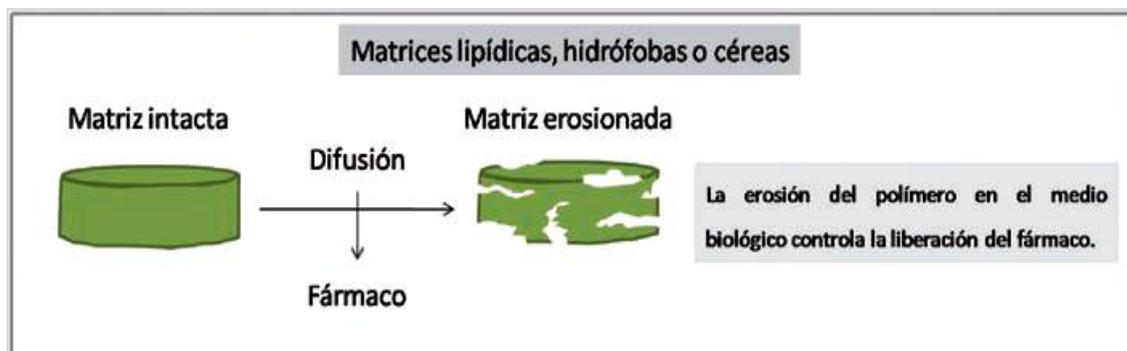
**Figura 2.** Representación esquemática del proceso de difusión de un principio activo desde una matriz inerte.

Las **matrices lipídicas** son a menudo llamadas *matrices insolubles* o *matrices céreas* a causa de su apariencia, o *matrices erosionables* (Costa y col., 2004).

El principio activo se suspende en un excipiente lipídico, en el que queda atrapado o incrustado (Costa y col., 2004).

Los excipientes de este tipo de matrices están constituidos por glicéridos, principalmente saturados (mono, di y triglicéridos), ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y de alcoholes de bajo peso molecular y ceras constituidas principalmente por ésteres de alcoholes y de ácidos grasos superiores. Estos excipientes, generalmente de origen natural, son bien tolerados fisiológicamente (Costa y col., 2004).

La liberación del principio activo se produce de acuerdo a las características del excipiente lipídico: si el lípido no es digerible, la matriz no se destruye durante el tránsito gastrointestinal, en cambio un lípido digerible se destruye por erosión lenta debido a la hidrólisis de los componentes grasos (Costa y col., 2004). La liberación está controlada por la hidrólisis grasa pero también por un mecanismo de difusión (Figura 3) (Viseras y col., 2010).

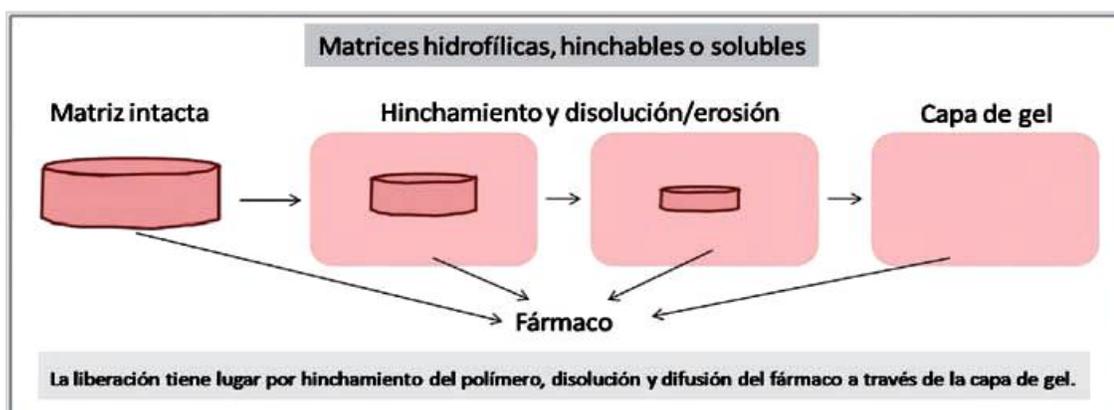


**Figura 3.** Representación esquemática del proceso de erosión de un principio activo desde matriz lipídica.

La difusión del principio activo se da a través de los canales formados en el esqueleto lipídico, como resultado de la penetración del medio de disolución, el cual disuelve el principio activo y los componentes hidrosolubles (Suñé, 1997).

Las **matrices hidrofílicas** son obtenidas por la compresión de una mezcla que contiene un principio activo relativamente soluble y un polímero no digerible que actúa como un agente gelificante. Este polímero, al entrar en contacto con agua, forma rápidamente un gel en toda su superficie. Este gel establece una barrera de difusión para las moléculas del principio activo que entran en estado de disolución (Selim y col., 2003).

De esta manera hay formación de una capa gelificada, cuyo espesor aumentará con el tiempo, controlando la liberación del principio activo, que difunde progresivamente a través de esta capa gelificada (Figura 4) (Costa y col., 2004; Suñé, 1997; Viseras y col., 2010).



**Figura 4.** Representación esquemática del proceso de liberación de un principio activo desde una matriz hidrofílica.

Estas matrices hidrofílicas son de especial interés en la industria farmacéutica, y particularmente en nuestro país, para la elaboración de sistemas de liberación controlada, debido a que presentan las siguientes ventajas (Costa y col., 2004):

1. La liberación del principio activo es poco o no influenciada por las variaciones de las condiciones fisicoquímicas y fisiológicas en el tracto gastrointestinal.
2. El proceso de manufactura es a menudo sencillo y económico, y numerosos excipientes muy conocidos pueden usarse por su buena tolerancia.

Dentro de los excipientes que se utilizan en la elaboración de estas matrices se encuentran los derivados de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); polisacáridos de tipo no celulósicos como galactomananos a partir de goma guar, goma de algarroba, alginato de sodio, recurso natural de amplia disponibilidad en nuestro país, y polímeros acrílicos como carbomer (Chiappetta y col., 2006).

La sofisticación de los excipientes que pueden usarse y la cantidad de trabajo llevada a cabo para su selección durante el desarrollo permiten apreciar cómo han evolucionado los sistemas primitivos en lo que concierne a su concepción, diseño y propiedades biofarmacéuticas.

Por esta razón, las matrices hidrofílicas, pueden- ser una alternativa más accesible para los pacientes (Costa y col., 2004).

Hoy en día, los sistemas matriciales ocupan un lugar importante entre las formas de dosificación de liberación prolongada, debido a la poca influencia de las variables fisiológicas sobre su comportamiento de liberación y su idoneidad para la fabricación, suponiendo su utilización, un gran avance en la administración de principios activos.

### 1.3 MATRICES POLIMÉRICAS HIDROFÍLICAS

Las matrices hidrofílicas son uno de los sistemas de liberación controlados más empleados a nivel mundial. El reconocido éxito global de este tipo de sistemas está ligado a su manufactura por medio de tecnología convencional para la obtención de comprimidos.

Varios autores han estudiado los diferentes estados del agua dentro de una matriz, así como los cambios en los estados de los materiales en el tiempo, con el fin de estudiar los mecanismos de cesión de los activos a partir de las matrices, así como para buscar modelos matemáticos que describan la evolución de la concentración en el tiempo (Sandoval y col., 2008).

Las matrices hidrófilas que contienen polímeros hinchables se denominan matrices hidrogel, sistemas de liberación controlada hinchables o tabletas matriz hidrofílica.

La liberación del principio activo a partir de estos sistemas matriciales se debe a la contribución de diversos procesos, detallados a continuación (Sandoval y col., 2008):

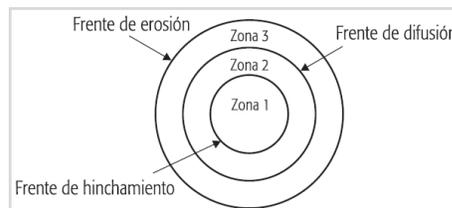
1. Al contacto del comprimido con el medio acuoso (*in vivo* o *in vitro*), existe

una interacción alta en la interfase agua/polímero, que conduce a un elevado grado de imbibición del agua hacia el interior de la matriz. El agua actúa como un plastificante y reduce la temperatura de transición vítrea del sistema. Las cadenas de polímero sufren un cambio pasando del estado vítreo a un estado parecido al de la goma. Concomitantemente, el principio activo que yace en la superficie del comprimido matricial se libera de manera inmediata (dosis de carga inicial).

2. Debido a la imbibición del agua, la matriz hidrofílica se hincha, dando como resultado un cambio dramático tanto en la concentración del polímero como del activo e incrementando las dimensiones del soporte. La interacción agua/polímero que promueve el cambio del hidrocóide al estado parecido al de la goma, ocasiona el fenómeno de la coalescencia (o unificación) de las diferentes partículas de polímero que se están hidratando sobre la superficie en la capa inferior adyacente de la matriz. Como resultado final de este proceso se tiene la formación de una capa de gel a través de la cual se difunden las moléculas del principio activo y de agua, ya sea hacia el interior del comprimido (medio de disolución o fluido biológico) o hacia el exterior (principio activo y excipientes solubles) del sistema.
3. A través de la capa de gel conformada, continuamente se difunde agua hacia el interior del comprimido, la cual en contacto con el principio activo

ocasiona dos fenómenos: a) disolución del activo y saturación alrededor del cristal del principio activo, y b) posterior difusión (impulsada por presión osmótica o gradiente de concentración generado alrededor de los cristales del principio activo) desde el interior hacia el exterior del gel.

A partir de los procesos detallados anteriormente, existen tres mecanismos involucrados en el control de la velocidad de liberación del principio activo: difusión, hinchamiento y erosión, los cuales se representan en la Figura 5 (Viseras y col., 2010).



**Figura 5.** Representación esquemática de una matriz hidrofílica después de un determinado tiempo de exposición en agua.

La velocidad de liberación depende de la consistencia del gel polimérico y la solubilidad acuosa del fármaco, cuando el gel es muy débil o la solubilidad del principio activo muy baja, la influencia de la difusión será escasa y la liberación depende de la velocidad de erosión de la matriz (Viseras y col., 2010).

Una serie de polímeros han sido investigados para desarrollar sistemas de formación de gel *in situ* debido a la capacidad de éstos de liberar un principio activo atrapado en medio acuoso y regular la liberación del mismo por el control del hinchamiento y la reticulación (Bravo y col., 2002).

Los polímeros hidrofílicos empleados en el presente trabajo son: alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona, los cuales se describen a continuación.

### **1.3.1 Alginato de sodio**

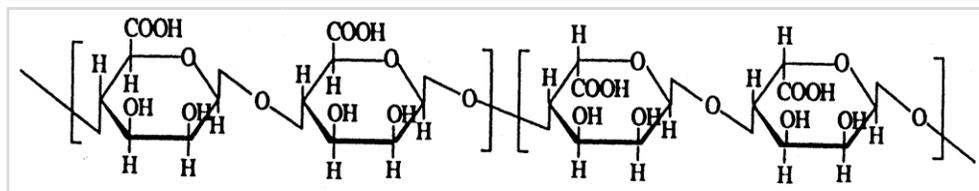
El alginato, también llamado ácido algínico o algín, es un biopolímero natural que encuentra cada vez mayores aplicaciones en la industria farmacéutica y biotecnología. Ha sido ampliamente usado en la industria alimentaria como espesante, formador de geles y agente estabilizador de coloides.

Además del amplio uso como aditivo en alimentos, el alginato posee distintas características que lo convierten en un biopolímero adecuado para el desarrollo de sistemas de liberación controlada, como las que se mencionan a continuación (Rodríguez-Llimos y col., 2003; Liew y col., 2006):

- a) Ambiente acuoso relativamente inerte dentro de la matriz.
- b) Proceso de encapsulación que ocurre a temperatura ambiente, y no requiere solventes orgánicos tóxicos.

- c) Alto grado de porosidad que permite una alta velocidad de difusión para macromoléculas.
- d) Posibilidad de controlar dicha difusión con simples procedimientos de recubrimiento.
- e) Disolución y biodegradación del sistema bajo condiciones fisiológicas normales.

Los alginatos son extraídos primariamente de tres especies de algas pardas o marrones, *Laminaria hyperborea*, *Ascophyllum nodosum* y *Macrocystis pyrifera*. Pertenecen a una familia de polisacáridos lineales no ramificados que contienen cantidades variables de ácido  $\beta$ -D manurónico (M) y de ácido  $\alpha$ -L gulurónico (G), los cuales se agrupan en bloques de secuencias de ácido  $\beta$ -D manurónico-ácido  $\beta$ -D manurónico (MM), unidos por enlaces glucosídicos  $\alpha$  1-4; y bloques de secuencias de ácido  $\beta$ -D manurónico-ácido  $\alpha$ -L gulurónico (MG), unidos por enlaces glucosídicos  $\beta$  1-4 (Figura 6) (Rodríguez-Llimos y col., 2003; Gombotz y col., 1998).



**Figura 6.** Estructura de alginato que muestra residuos tanto de ácido  $\beta$ -D manurónico y de ácido  $\alpha$ -L gulurónico.

La composición de las moléculas de alginato, especialmente en términos de la estructura de los bloques de las regiones, depende de la naturaleza de las algas así como de los tejidos, y tiene un papel esencial en la determinación de sus características de gelificación y propiedades funcionales como matriz de inmovilización.

Los residuos pueden variar ampliamente en su composición y extensión de las secuencias, estas características y el peso molecular determinan las propiedades físicas de los alginatos (Rodríguez-Llimos y col., 2003; Liew y col., 2006).

En presencia de cationes como plomo, cobre, cadmio, calcio y sodio, la selectividad de unión y las propiedades de formación de gel pueden variar con la composición del polímero. El alginato de sodio es la sal sódica del ácido algínico (Gennaro, 2004).

La razón por la que es un excipiente idóneo en comprimidos de liberación prolongada es su capacidad para convertirse en un hidrocoloide en condiciones acuosas con pH ácido, como en el estómago, y por lo tanto, constituir una membrana hinchada que actúa como una barrera de difusión para disminuir la migración de los principios activos contenidos en la forma farmacéutica.

### 1.3.2 Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

La celulosa es un polímero lineal de unidades de  $\beta$ -anhidro glucosa, cada una de las cuales contiene tres grupos hidroxilo.

Los éteres de la celulosa constituyen un grupo de excipientes que proceden de la eterificación, con halogenuros de alquilo, de los grupos hidroxilos primarios y secundarios de las moléculas de glucosa.

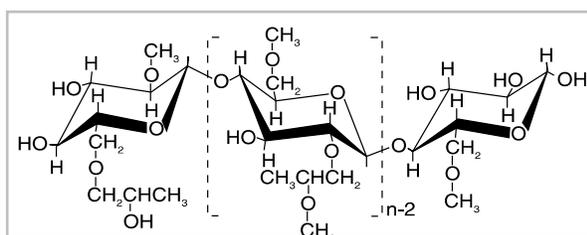
El proceso de semisíntesis de estos éteres consiste en hacer reaccionar celulosa purificada con diferentes agentes químicos en presencia de una base, dando lugar a diversas macromoléculas dependiendo de los reactivos que se utilicen.

Son polímeros hidrofílicos ampliamente utilizados en el desarrollo de sistemas de liberación prolongada, siendo biológicamente compatibles y no tóxicos (Sandoval y col., 2008).

Además de estas ventajas son altamente compresibles, se hidratan rápidamente a la temperatura del cuerpo humano y pueden estar presentes en bajas cantidades como agentes conformadores de matriz (Viseras y col., 2010).

Posiblemente, el éter de la celulosa que mayor interés ha despertado como excipiente es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y entre los más conocidos están hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetil celulosa sódica (CMCNa), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC) y acetato ftalato de celulosa (Sandoval y col., 2008).

La HPMC es el polímero hidrofílico más empleado en la preparación de sistemas de liberación modificada, es un éter de celulosa con grupos metilo e hidroxipropilo y su estructura se presenta en la Figura 7 (Sandoval y col., 2008; Viseras y col., 2010).



**Figura 7.** Estructura de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). R indica un grupo metilo o hidroxipropilo.

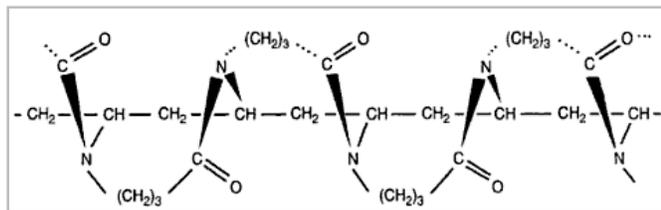
Una de sus características más importantes es el alto grado de hinchamiento, el cual tiene un efecto significativo en la cinética de liberación del principio activo a partir del comprimido (Sandoval y col., 2008).

Los grados o tipos de HPMC dependen de la relación y distribución de los grupos funcionales presentes en la molécula, de tal manera que dependiendo del contenido en grupos metoxi (-OCH<sub>3</sub>), grupos hidroxipropoxi

(-OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>) y el peso molecular total, pueden diferenciarse tipos de HPMC con propiedades y comportamiento distintos (Viseras y col., 2010).

### 1.3.3 Polivinilpirrolidona (PVP)

La polivinilpirrolidona (PVP), también llamada polividona, es una mezcla de polímeros sintéticos esencialmente lineales de 1-vinil-2 pirrolidona con diferentes longitudes de cadena y distintos pesos moleculares (Figura 8) (Martindale, 2003; Velilla y col., 2002; Gennaro, 2004).



**Figura 8.** Estructura de la polivinilpirrolidona (PVP).

La clasificación de la PVP se puede hacer en función de su peso molecular el cual se encuentra comprendido entre 10.000 y 700.000. Sus propiedades físicas varían en función de dicho peso molecular (Martindale, 2003).

Debido a la presencia del grupo amido, presenta propiedades análogas a las proteínas en cuanto a retención de agua y absorción de productos fisiológicos y no fisiológicos.

Dada su hidrofiliidad, no-toxicidad, alta solubilidad en agua y facilidad para formar complejos, se utiliza en variadas áreas: en medicina como sustituto del plasma de la sangre, en área farmacéutica para prolongar la acción de los fármacos, además de otros usos en industrias textiles y de alimentos (Velilla y col., 2002).

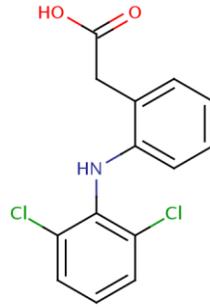
## 1.4 DICLOFENACO SÓDICO

El principio activo que se utilizó para el desarrollo de tabletas de liberación prolongada fue la sal sódica del diclofenaco. Este principio activo, de amplio uso en nuestro país, pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son ampliamente utilizados por sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas; siendo el ácido acetilsalicílico (AAS) fármaco prototipo, aunque en la actualidad se dispone de un gran número de ellos que, aunque pertenezcan a diferentes familias químicas, se agrupan bajo el término AINE (Lagarto y col., 2008; Flórez, 1997).

### 1.4.1 Química

El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético, cuyo nombre químico es *ácido 2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acético*. Su fórmula empírica es  $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$  y su fórmula molecular desarrollada se presenta en la Figura 9 (Córdoba y col., 2004):



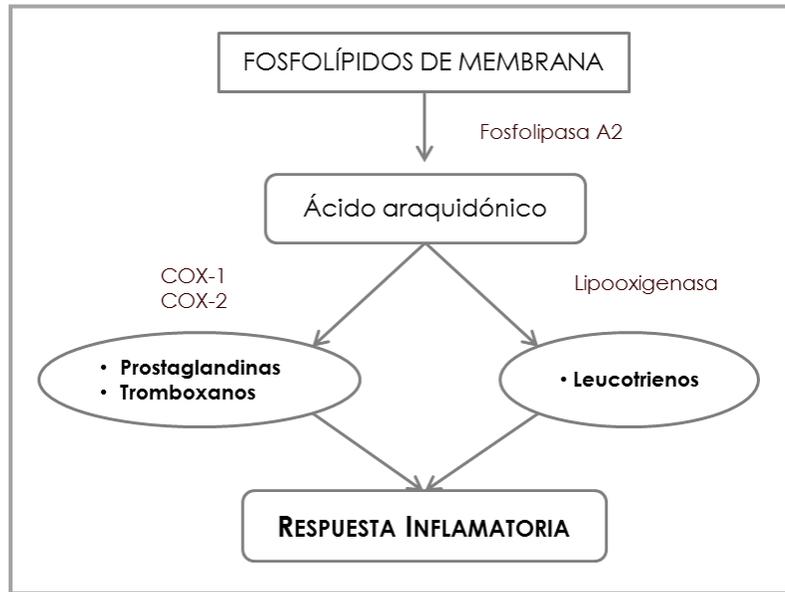
**Figura 9.** Estructura química del diclofenaco.

### 1.4.2 Farmacología

El diclofenaco posee actividad farmacológica antiinflamatoria no esteroidea, presentando además propiedades analgésicas y antipiréticas.

Los mecanismos exactos no se han establecido claramente, pero muchas de las acciones parecen estar asociadas principalmente con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, las cuales desempeñan un papel importante en la aparición de la inflamación, el dolor y la fiebre (Goodman, 1996).

El diclofenaco inhibe la enzima ciclooxigenasa (COX), responsable de la síntesis de prostaglandinas, como la  $\text{PGF}_2\text{a}$  y la  $\text{PGE}_2$  a partir de ácido araquidónico que se desprende por acción de la fosfolipasa A2, desde los fosfolípidos de membrana (Figura 10).



**Figura 10.** Esquema de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico.

Se han descrito al menos dos isoformas de las COX, una denominada ciclooxigenasa-1 o COX-1 descrita como la responsable de la biosíntesis de prostaglandinas importantes en la homeostasis de ciertas funciones fisiológicas como la citoprotección, principalmente en el tracto gastrointestinal, o en la regulación del flujo sanguíneo renal, y la ciclooxigenasa-2 o COX-2 que es inducida como respuesta a un daño tisular o estímulo inflamatorio (Lagarto y col., 2008).

Aunque los mecanismos exactos no se han establecido claramente, los AINEs parecen ejercer actividad antiinflamatoria, analgésica, y antipirética principalmente a través de la inhibición de la isoenzima COX-2.

El diclofenaco inhibe tanto la isoenzima COX-1 como la COX-2. La inhibición de COX-1 también disminuye la producción de prostaglandinas del epitelio del estómago, haciéndolo mucho más vulnerable a la corrosión por los ácidos gástricos, siendo éste el principal efecto secundario del diclofenaco (Katzung, 2007).

Sin embargo, el diclofenaco presenta una preferencia de bloquear la isoenzima COX-2, y se cree que debido a eso posee una baja incidencia de bloquear la isoenzima COX-1 y por lo tanto de presentar efectos negativos gastrointestinales, como irritabilidad, en comparación con los mostrados por otros AINES, como la indometacina y la aspirina (Katzung, 2007).

### **1.4.3 Farmacocinética**

#### **1.4.3.1 Absorción**

El diclofenaco es rápido y casi completamente absorbido en el tracto gastrointestinal; sin embargo, sufre metabolismo de primer paso hepático, limitando su biodisponibilidad, ocasionando que solo un 50 a 60% de la dosis alcance circulación sistémica al cabo de 1.5 a 2.5 horas (Flórez, 1997).

Los alimentos disminuyen la absorción del diclofenaco, resultando en retardo y disminución de las concentraciones plasmáticas (Martindale, 2003).

#### 1.4.3.2 Distribución

El diclofenaco se distribuye en los tejidos del cuerpo. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina y su volumen de distribución es de 0.12 a 0.17 L/kg. Pasa a líquido sinovial alcanzando concentraciones máximas de 2 a 4 horas tras la obtención del pico de los valores en plasma.

La vida media aparente de eliminación en líquido sinovial es de 3 a 6 horas (Fernández y col., 2003).

#### 1.4.3.3 Metabolismo

El destino metabólico exacto del diclofenaco no se ha elucidado totalmente. El fármaco es rápida y completamente metabolizado en el hígado, sufriendo biotransformación en parte por glucuronidación de la molécula intacta pero ante todo por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación que producen varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 4',5-dihidroxi-, y 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco) la mayoría convertidos en conjugados glucurónidos (Martindale, 2003).

De los metabolitos conjugados, el 4'-hidroxi-diclofenaco parece ser activo en humanos.

#### 1.4.3.4 Eliminación

Su semivida plasmática es de 1.2 a 1.8 horas. Cuatro de los metabolitos, inclusive el metabolito activo, tienen también vidas medias cortas en plasma de una a tres horas. El metabolito 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco, tiene una vida media plasmática mucho mayor (Flórez, 1997).

Aproximadamente un 65% del fármaco se excreta por vía renal y un 35 % se excreta en heces fecales (Martindale, 2003).

#### 1.4.4 Efectos adversos

El riesgo de efectos adversos potencialmente serios debe ser considerado en pacientes que reciben terapia crónica con diclofenaco.

El diclofenaco tiene efectos adversos principalmente por su mecanismo de acción, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que es mediada a través de las isoenzimas COX-1 y COX-2.

Las reacciones adversas más comunes producidas por los antiinflamatorios no esteroideos son afecciones gastrointestinales, dermatológicas y del sistema nervioso central (Gennaro, 2004).

Las alteraciones gastrointestinales incluyen molestia y dolor epigástrico y/o abdominal, náusea, anorexia, diarrea, vómito y flatulencia. El diclofenaco rara vez produce ulceraciones gástricas y duodenales con sangrado, úlceras pépticas con perforación y diarrea con sangre (Lagarto y col., 2008).

Dentro de los efectos adversos dermatológicos se encuentran las reacciones de resolución espontánea, como exantemas o prurito. Entre las reacciones más graves atribuidas al diclofenaco se encuentran la dermatitis ampollosa y el eritema multiforme (Martindale, 2003).

En ocasiones la ingesta del diclofenaco puede afectar el sistema nervioso central ocasionando cefalea, mareo o vértigo. En casos aislados, se pueden producir trastornos de la sensibilidad, inclusive parestesias, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica (Gennaro, 2004).

## 1.5 CONTROL DE CALIDAD BIOFARMACÉUTICO

Sin duda, en esta última década se ha logrado un gran progreso en el control de calidad de productos farmacéuticos, con el objetivo de garantizar la efectividad de cada lote de fabricación en la industria farmacéutica (Cid, 1992).

Los comprimidos son las formas farmacéuticas que más se administran debido a las diversas ventajas que presentan frente a las demás, una de ellas es la fácil fabricación a gran escala a nivel industrial. Según el método de obtención, los comprimidos se pueden clasificar en: comprimidos obtenidos por compresión directa y comprimidos obtenidos previa granulación (García, 1993).

Algunas de las ventajas que presenta la compresión directa frente a la granulación son la economía del proceso, reducción en el número de aparatos y los tiempos de fabricación, es decir simplifica el proceso de obtención de comprimidos lo cual hace que mejore la reproducibilidad del método, así como la calidad microbiológica del producto final (García, 1993).

Entre las desventajas de origen tecnológico se encuentran la separación de la mezcla de polvos; lo cual conlleva a la necesidad de estudiar las características tecnológicas de la misma durante la fase de preformulación para poder lograr una fórmula correcta (Córdoba y col., 1997).

Todo comprimido debe poseer una serie de requisitos que indiquen un nivel de calidad óptimo, por este concepto es conveniente dividir los procedimientos de evaluación de la calidad en dos grandes categorías; aquellos que son requisito en un compendio oficial, y aquellos que, aunque no son oficiales, son ampliamente utilizados en la industria farmacéutica.

Las distintas pruebas de control de calidad se describen a continuación.

### **1.5.1 Pruebas farmacotécnicas**

#### *a) Aspecto*

La evaluación del aspecto de las tabletas hace referencia a la descripción visual de la forma y textura que presentan las mismas, así mismo de alguna característica especial como color y olor.

#### *b) Variación de peso*

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) establece que los requisitos de variación de peso deben aplicarse si el producto a analizar contiene 50 mg o más del principio activo, y si éste constituye el 50 por ciento o más de la forma farmacéutica.

Por tal motivo, los resultados obtenidos en esta prueba de control de calidad, son de carácter informativo con la finalidad de obtener el peso promedio de las tabletas fabricadas así como la variabilidad obtenida en cada lote producido.

c) *Dureza*

La dureza de una tableta ha sido definida como la fuerza requerida para fracturar una tableta en un ensayo de compresión diametral, expresada en kilopondios (kp) en el presente trabajo. En general, las tabletas requieren una cierta cantidad de dureza para resistir el choque mecánico producido por la manipulación durante su fabricación, empaque y distribución; pero no deben presentar problema alguno en la desintegración y/o disolución después de ser deglutidas (Farhat y col., 2003).

d) *Friabilidad*

Otra medida de la fuerza que presentan las tabletas es la friabilidad. Ésta evalúa la resistencia de las mismas a la fuerza tangencial y a la abrasión, la cual indica la capacidad de las tabletas de resistir la abrasión en la manipulación, envasado y transporte.

La friabilidad, expresada como pérdida de peso, se calcula como porcentaje del peso inicial. En general, las tabletas que pierden

menos del 1% del peso se consideran aceptables (Farhat y col., 2003).

e) *Valoración de contenido*

La valoración del contenido de las tabletas indica la efectividad de una forma farmacéutica ya que es esencial que ésta contenga la cantidad de principio activo indicada en el marbete. Esta prueba se lleva a cabo según lo indicado en la monografía individual del principio activo contenida en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª edición.

Generalmente se lleva a cabo empleando 20 tabletas, determinando al mismo tiempo la cantidad promedio de ingrediente activo expresado en porcentaje (Gracia, 2002).

La uniformidad de contenido puede variar por tres factores: a) distribución no uniforme del principio activo en la mezcla de polvos, b) segregación de la mezcla de polvos, y c) variación de peso de las tabletas (Farhat y col, 2003; FEUM, 9ª ed. 2008).

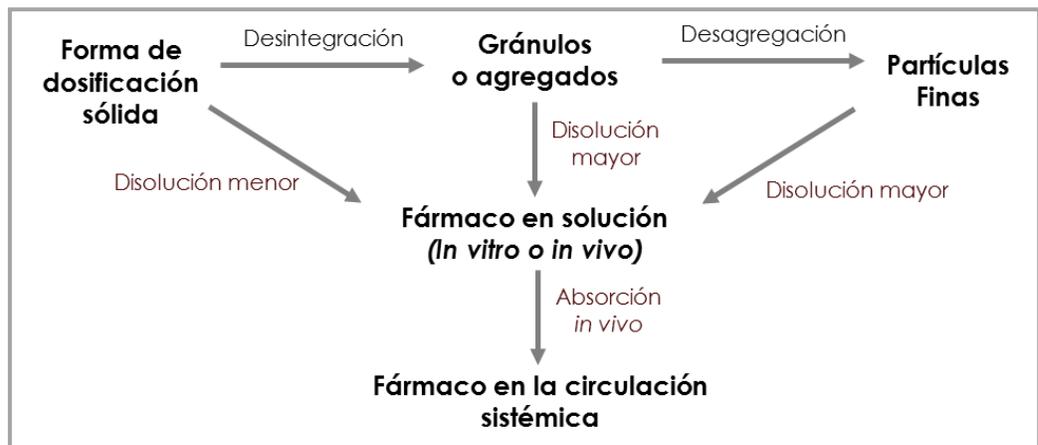
f) *Tiempo de desintegración*

La prueba de desintegración es una parte importante de las pruebas de control durante los procesos de formulación y producción.

Para que el principio activo presente en las tabletas pueda estar disponible para la absorción, primeramente la tableta debe desintegrarse y liberar el fármaco a los fluidos corporales para su disolución.

El proceso por el que una tableta se desintegra es el siguiente: a) la tableta se sumerge, b) el líquido de disolución penetra por los espacios de los poros, c) el agente desintegrante absorbe agua y se hincha, y d) este hinchamiento causa la ruptura de la tableta en gránulos.

La Figura 11 muestra las vías de desintegración y disolución de las formas de dosificación sólidas para la absorción de los fármacos.



**Figura 11.** Vías de desintegración y disolución de las formas de dosificación sólidas para la absorción del fármaco.

*g) Ensayo de liberación del fármaco*

Como se mencionó anteriormente, para que un fármaco se absorba debe liberarse y disolverse a partir de la forma farmacéutica que lo contiene (Cid, 1992).

La disolución es el proceso dinámico por el cual el principio activo se disuelve en un disolvente y se caracteriza por un determinado porcentaje disuelto (Q%) por unidad de tiempo (Gracia, 2002).

La prueba de disolución es una prueba física puntual en la cual se mide la capacidad que tiene tanto un fármaco puro, como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un tiempo y medio determinado bajo condiciones experimentales controladas (Farhat y col., 2003; FEUM 9ª ed., 2008).

La velocidad de disolución del principio activo, en general, se considera como una de las fases más importantes, puesto que, salvo algunas excepciones, resulta ser el factor limitante de la liberación, y por ende, de la absorción.

Por este motivo, en la mayoría de las farmacopeas se exige llevar a cabo estudios de velocidad de disolución de distintos lotes

farmacéuticos que se presentan como formas sólidas de administración oral (Doménech y col, 1998).

Las monografías farmacopeicas de cada producto farmacéutico describen el medio de disolución, el tipo de aparato, la velocidad de agitación y el porcentaje de fármaco que deberá disolverse en un tiempo determinado, bajo condiciones especificadas según las propiedades intrínsecas del principio activo y su comportamiento de disolución.

Existen varios métodos para determinar la velocidad de disolución, los métodos básicos y métodos alternativos establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), siendo los métodos básicos los más empleados, estos comprenden el método de canastilla o aparato 1 y el método de paleta o aparato 2 (USP, 2009; Gracia, 2002).

Los resultados obtenidos de los ensayos de disolución son útiles en el control de calidad en la fase de desarrollo de medicamentos puesto que, en las primeras etapas de la investigación, se pueden tomar medidas de reformulación, con el objetivo de optimizar los factores que tendrán influencia en la biodisponibilidad *in vivo* (Navarro, 1994).

### 1.5.2 Validación del método analítico

La FEUM 9ª edición establece que el método de análisis para el diclofenaco sódico es espectrofotometría UV-Vis, por lo tanto es indispensable disponer de un método de cuantificación del principio activo disuelto confiable y que cumpla con ciertos parámetros como linealidad, precisión y exactitud.

#### a) *Linealidad*

Es la capacidad del método analítico para obtener resultados directamente proporcionales a la concentración o cantidad del analito en un rango definido. Se determina mediante el tratamiento matemático de los resultados obtenidos en el análisis del analito a diferentes cantidades o concentraciones. La selección del rango y del número de puntos experimentales está estrictamente relacionada con la aplicación del método (Castillo y col., 1997).

La curva de regresión se determina sobre los puntos individuales sin promediar por el método de los mínimos cuadrados. En el eje de las "x" aparecerá la concentración del analito y en el eje "y", la respuesta analítica (absorbancia para métodos espectrofotométricos).

b) *Precisión*

Refleja la medida en que los valores de una serie repetida de ensayos analíticos que se realizan sobre una muestra homogénea son semejantes entre sí (Castillo y col., 1997).

La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1998 divide la determinación de la precisión en repetibilidad y reproducibilidad (NOM-177-SSA-1998).

- *Repetibilidad.* Refleja la precisión de un método, cuando se desarrolla bajo las mismas condiciones, utilizando la misma muestra, analizada por el mismo analista, en el mismo laboratorio, con los mismos equipos y reactivos y durante una misma sesión de trabajo en un período corto.

El parámetro estadístico que caracteriza a este estudio es la desviación estándar o preferiblemente el coeficiente de variación (desviación estándar relativa). Este parámetro permite evaluar la incertidumbre en la estimación de la media, es decir, el error aleatorio que se corresponde con la dispersión de los datos alrededor de la media.

- *Reproducibilidad.* Es la medida de la precisión de los resultados de ensayos realizados sobre la misma muestra homogénea, pero ejecutados por diferentes analistas en días diferentes y se expresa con los mismos parámetros matemáticos empleados en repetibilidad.

El coeficiente de variación en el estudio de la reproducibilidad debe ser igual o mayor que el obtenido en el estudio de repetibilidad para la misma cantidad o concentración debido a la mayor fuente de error que existe en la reproducibilidad.

c) *Exactitud*

Indica la capacidad del método analítico para obtener resultados lo más próximos posibles al valor verdadero. A diferencia de la precisión, que refleja el error aleatorio, la exactitud refleja el error sistemático (Castillo y col., 1997).

d) *Selectividad*

Se define como la capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente el analito sin interferencias de impurezas, productos de degradación o excipientes que pueden estar presentes en la muestra. Se expresa como el grado de inexactitud del método.

La evaluación de este parámetro es especialmente importante en el caso de los métodos analíticos diseñados para la cuantificación del analito en formulaciones y en estudios de estabilidad. La selectividad se determina comparando los resultados del análisis de muestras con los resultados del análisis de las muestras en presencia de productos relacionados (Castillo y col., 1997).

### **1.5.3 Perfiles de disolución**

El ensayo de disolución es un método de análisis utilizado en el desarrollo de diversas formas farmacéuticas y en el control de la calidad de las mismas.

Pero su uso no se limita sólo a estas áreas, sino que también se utiliza con mucha frecuencia hoy en día en el estudio de bioequivalencia de diversas formas farmacéuticas (Navarro, 1994).

La NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas, indica a los perfiles de disolución como una de ellas, la cual determina de manera experimental la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica (NOM-177-SSA1-1998).

El objetivo de los perfiles de disolución es hallar una característica *in vitro* de una posible formulación que refleje su rendimiento *in vivo*. Una disolución en ácido clorhídrico a pH 1.2 puede simular el ácido gástrico y una solución amortiguada con fosfato a pH 7.5 puede simular el líquido intestinal (Aulton, 2007).

Los perfiles de disolución de las formas sólidas de liberación inmediata pueden compararse realizando un análisis modelo independiente basado en el cálculo de los factores de diferencia ( $f_1$ ) y de similitud ( $f_2$ ), propuestos por la “Guía para la Industria: Pruebas de Disolución de Formas Sólidas de Dosificación Oral de Liberación Inmediata” (FDA, 1997).

Para la comparación de los perfiles de disolución del medicamento de referencia y del medicamento desarrollado, se emplea el enfoque independiente de modelo, el factor de similitud ( $f_2$ ), el cual es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado, y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre los perfiles de disolución (Moore y col., 1996).

El cálculo del factor de similitud puede ser empleado cuando el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los

tiempos subsecuentes; la comparación de los perfiles de disolución se lleva a cabo mediante la siguiente ecuación (NOM-177-SSA-1998):

$$f = 50 \text{ Log} \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 100$$

Donde:

$R_t$  = porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del medicamento de referencia.

$P_t$  = porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del medicamento de prueba.

Como criterio de aceptación se establece un valor de  $f_2$  igual o mayor a 50, el cual refleja similitud o equivalencia de los perfiles de disolución del medicamento de referencia seleccionado y el medicamento de prueba (FEUM 9<sup>a</sup> ed., 2008).

## 1.6 ANTECEDENTES

Los sistemas de liberación controlada a partir de matrices poliméricas hidrofílicas surgen como una necesidad de disminuir la frecuencia de dosificación, incrementando la duración del proceso de liberación de fármacos y consiguiendo que los niveles plasmáticos eficaces se mantengan durante más tiempo (Melgoza y col., 2002). Debido a lo anterior, las matrices poliméricas hidrofílicas han sido objeto de estudio en la última década. En la presente investigación se hace referencia a algunos estudios relacionados a dichas matrices, así como al fármaco de interés, el diclofenaco sódico.

En el año 2001, Sánchez y colaboradores, evaluaron la influencia de la composición de las matrices hidrofílicas sobre la liberación y absorción percutánea del diclofenaco sódico. Las matrices hidrofílicas fueron elaboradas con los polímeros metilcelulosa y carbómero 940. En este estudio se obtuvo como resultado que los geles de metilcelulosa y carbómero permitieron la liberación y posterior permeación de un fármaco iónico e hidrofílico como el diclofenaco sódico (Sánchez y col., 2001).

En el año 2002, Bravo y colaboradores desarrollaron tabletas de diclofenaco con matriz de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) sin recubrimiento, con las cuales evaluaron la relación e influencia de los diferentes niveles de

contenido de celulosa microcristalina (MCC), almidón y lactosa sometidos a granulación húmeda, con la finalidad de lograr un liberación de orden cero del diclofenaco sódico. Los investigadores concluyeron que la liberación del fármaco fue influenciada por la presencia de MCC, y por las diferentes concentraciones de almidón y lactosa.

La cinética de liberación del diclofenaco de estas formulaciones correspondió mejor a la cinética de orden cero; además, comparado con las tabletas convencionales, la liberación para el modelo de fármaco de las tabletas con matriz de HPMC fue prolongado (Bravo y col., 2002).

Levina y colaboradores, en el año 2004, evaluaron la influencia de excipientes comúnmente usados, lactosa por aspersión, celulosa microcristalina y almidón parcialmente pregelatinizado, sobre la liberación del fármaco contenido en un sistema matricial de hidroxipropilmetilcelulosa. El modelo de formulación contenía maleato de clorfeniramina, así como teofilina como principios activos. El estudio mostró que el uso de lactosa o celulosa microcristalina en las formulaciones proporcionó un perfil de liberación del fármaco más rápido. Además, se obtuvo como resultado que todas las formulaciones probadas con HPMC tuvieron un buen flujo de polvo, uniformidad del peso de la tableta y fuerza mecánica, con variables relativas entre cada excipiente estudiado (Levina y col., 2004).

En el 2007, Sangeetha y colaboradores, formularon nanoesferas de alginato de sodio que contenían anfotericina B mediante el método de gelificación controlada, y evaluaron el rol de las nanoesferas como un “acarreador pasivo” en la terapia antifúngica dirigida. Estudios de cinética de liberación *in vitro* revelaron que la liberación del fármaco a partir de las nanoesferas siguió la difusión Fickiana, mientras que estudios *in vivo* mostraron que las nanoesferas-dirigidas producían una eficacia antifúngica mayor que el fármaco libre, además de mostrar un liberación sostenida *in vitro* (Sangeetha y col., 2007).

En el 2008, Calero y colaboradores, obtuvieron microcápsulas de diclofenaco mediante gelificación iónica de una solución de alginato. Las microcápsulas obtenidas no fueron aptas para una liberación controlada, pero sí adecuadas para una formulación gastrorresistente que brindara protección a la mucosa gástrica, manteniendo las propiedades terapéuticas del fármaco, además estas microcápsulas podrían ser utilizadas para enmascarar el sabor desagradable del diclofenaco, así como para evitar incompatibilidades de éste con otros componentes de la formulación u otros principios activos (Calero y col., 2008).

Más recientemente, en el año 2009, Vendra y colaboradores, desarrollaron tabletas de liberación sostenida de clorhidrato de tramadol usando diferentes polímeros: hidroxipropilmetilcelulosa, goma Karaya (KG) y Carragenano (CG). Se observó que en las tabletas que contenían el polímero HPMC, la liberación sostenida fue exitosa, sobrepasando las 12 horas. La formulación que contenía

20% de HPMC y 80% de CG, siguió una cinética de orden cero, y el perfil de liberación fue comparable con el producto comercializado (Vendra y col., 2009).

Havaladar y colaboradores, diseñaron tabletas flotantes de atenolol, con el propósito de prolongar el tiempo de residencia gástrica del fármaco, y además estudiaron la influencia de diferentes polímeros (HPMC clase K4M y K100M, y goma Xanthan) sobre el rango de liberación del fármaco. Las tabletas flotantes de atenolol fueron preparadas por el método de compresión directa; fueron evaluados en dichas tabletas los parámetros farmacocinéticos, estudios de hinchamiento y uniformidad de contenido. Los estudios de hinchamiento de todas las tabletas mostraron que las que contenían goma Xanthan tenían índices de hinchamiento mayor que las que contenían HPMC, por lo que concluyeron que las formulaciones que mostraban mayores índices de hinchamiento, retardaban más la liberación que aquellas con índices de hinchamiento menores (Havaladar y col., 2010).

## 1.7 JUSTIFICACIÓN

Las formas farmacéuticas de liberación inmediata proveen una concentración plasmática del fármaco, de forma que sus niveles crecen rápidamente y luego decaen a medida que éste es metabolizado y/o excretado. El tiempo en el que se sostiene el nivel efectivo mínimo puede extenderse, aumentando la cantidad de dosis administradas. Sin embargo, este fenómeno puede producir efectos negativos en el paciente, ocasionando fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, riesgo de acumulación tóxica y, en ocasiones, la abrupta liberación accidental del fármaco.

El diclofenaco sódico es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo de amplio uso en nuestro país, con un tiempo de vida media corto y efectos gastrointestinales negativos ocasionados por su mecanismo de acción. Es un fármaco idóneo para ser formulado en formas de liberación prolongada con la finalidad de prolongar el tiempo de liberación evitando fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, controlar el lugar de liberación del mismo, y de esta manera reducir los efectos negativos.

Debido a lo mencionado anteriormente se considera una necesidad de primer orden el desarrollo de formas farmacéuticas de liberación modificada. Es así como la realización del presente trabajo para obtener tabletas de diclofenaco sódico de liberación prolongada es de vital importancia, ya que éstas permitirán mejorar los regímenes de dosificación, la adherencia de los pacientes a los tratamientos, así como reducir la posibilidad de aparición de efectos negativos ocasionados por el fármaco.

## 1.8 HIPÓTESIS

*“El diclofenaco sódico incorporado a una matriz hidrofílica presentará una liberación prolongada, por lo menos ocho horas, y evitará la liberación del principio activo en fluido gástrico”*

## **1.9 OBJETIVOS**

### **1.9.1 Objetivo general**

El objetivo del presente trabajo es desarrollar tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico que presenten un patrón de disolución de por lo menos ocho horas, evaluando diferentes matrices poliméricas hidrofílicas, que eviten la liberación del principio activo en fluido gástrico.

### **1.9.2 Objetivos específicos**

- Evaluar tres matrices poliméricas hidrofílicas y elegir la formulación que proporcione las características de liberación deseadas.
- Evaluar el aspecto, variación de peso, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y uniformidad de contenido de las tabletas obtenidas.
- Establecer y validar el método analítico para la cuantificación de diclofenaco sódico disuelto.
- Realizar el ensayo de liberación de principio activo a las formulaciones seleccionadas de cada matriz hidrofílica a probar.
- Realizar el estudio de intercambiabilidad por perfiles de disolución entre el medicamento de referencia Voltaren SR® y el producto farmacéutico desarrollado.

## CAPÍTULO 2

# MATERIAL Y MÉTODOS

## 2.1 MATERIAL

### 2.1.1 Equipos e instrumentos

- Balanza analítica (Sartorius<sup>®</sup>, modelo CP225D)
- Desintegrador (Pharma Test<sup>®</sup>, modelo PTZ-Auto2)
- Disolutor (Distek<sup>®</sup>, modelo Evolution 6100)
- Espectrofotómetro UV-Vis, (Agilent<sup>®</sup>, modelo 8453)
- Friabilizador (Vankel<sup>®</sup>, modelo 45-1200)
- Mezcladora (PHARMAG<sup>®</sup>, modelo PT-CMP12)
- Multiprobador (Pharma Test<sup>®</sup>, modelo PTB-411)
- Potenciómetro (HACH<sup>®</sup>, modelo Sens 378)

- Tableteadora (RIVA<sup>®</sup>, modelo MiniPress II)
- Ultrasonido (Branson<sup>®</sup>, modelo 2510UR)

### 2.1.2 Materias primas

*Principio activo:* diclofenaco sódico.

*Excipientes:* alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), almidón, celulosa microcristalina tipo pH 102, lactosa monohidratada, dióxido de silicio coloidal, y estearato de magnesio.

(Las materias primas cumplen con la calidad requerida para su empleo según FEUM 9ª edición)

### 2.1.3 Reactivos

<b>Reactivos</b>	<b>Grado</b>	<b>Marca comercial</b>
Ácido clorhídrico concentrado	ACS	CTR <sup>®</sup>
Cloruro de sodio	ACS	Fermont <sup>®</sup>
Estándar de referencia de diclofenaco sódico	Primario	USP <sup>®</sup>
Fosfato monobásico de potasio	ACS	JT Baker <sup>®</sup>
Hidróxido de sodio	ACS	JT Baker <sup>®</sup>
Metanol	HPLC	JT Baker <sup>®</sup>

#### **2.1.4 Medicamento de referencia**

Como medicamento de referencia (Ref) se utilizaron grageas con 75 mg de diclofenaco sódico (Voltaren SR<sup>®</sup>), fabricadas por Novartis, S.A. de C.V.; lote N0017 y fecha de caducidad en marzo de 2013.

## **2.2 MÉTODOS**

La metodología experimental se dividió en desarrollo galénico y desarrollo analítico.

### **2.2.1 Desarrollo galénico**

Mediante estudios de preformulación se establecen las consideraciones de tipo fisicoquímico necesarias para obtener una buena formulación.

La metodología empleada para el desarrollo galénico se dividió en dos etapas: *a)* desarrollo de tabletas y *b)* análisis farmacotécnico de las tabletas obtenidas.

### 2.2.1.1 Desarrollo de tabletas

El método utilizado para la obtención de tabletas fue la compresión directa, la cual se realizó en una tableteadora con punzones de 11 mm.

Se llevaron a cabo pruebas de formulación variando el porcentaje empleado de cada una de las matrices hidrofílicas a probar, seleccionando aquellas que durante la etapa de producción de tabletas presentaron mejores propiedades de fluidez de la mezcla de polvos y compresión.

Se partió de una formulación base, la cual contenía 75 mg de diclofenaco sódico como principio activo, almidón como aglutinante, celulosa microcristalina como disgregante, lactosa como diluyente, dióxido de silicio coloidal como deslizante y estearato de magnesio como lubricante, en diferentes proporciones en cada formulación.

Las matrices poliméricas retardadoras de la liberación del principio activo evaluadas en el presente estudio fueron alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y polivinilpirrolidona (PVP).

Cada materia prima empleada, fue pesada con exactitud, y posteriormente tamizada en una malla de cribado # 40.

Una vez que todos los componentes de las formulaciones fueron cribados, se procedió con las siguientes fases:

- a) *Fase de premezclado*: una vez que el principio activo, diclofenaco sódico, y la matriz polimérica a probar fueron cribados, se colocó la mezcla de polvos en el mezclador y se realizó el premezclado durante 5 minutos a una velocidad de 30 rpm.
- b) *Fase de mezclado*: una vez realizado el cribado, se adicionaron los excipientes restantes de la formulación base a la mezcla de polvos contenida en el mezclador, según el orden que se indicó en la formulación desarrollada. El tiempo de mezclado, según la adición de los excipientes se realizó por períodos de 15 minutos a una velocidad de 50 rpm, hasta observar que la mezcla fuera completamente homogénea.
- c) *Fase de tableteado*: terminada la fase de mezclado, la mezcla se vació en el alimentador de la tableteadora y se procedió a realizar la compresión usando un punzón de tableta redonda no ranurada de 11 mm. Se obtuvieron 100 tabletas/lote de producción.

Se procedió a realizar los pasos anteriores con cada una de las matrices poliméricas retardadoras de la liberación en estudio, haciendo las

modificaciones necesarias en cuanto a los excipientes, y la cantidad de los mismos, empleados en cada formulación.

Se desarrollaron diversas formulaciones para cuya identificación, se utilizó una nomenclatura basada en lo siguiente:

- a) La letra D que indica el principio activo, diclofenaco de sodio.
- b) Un número arábigo que representa el número de orden de las formulaciones ensayadas de cada matriz hidrofílica.
- c) Iniciales que hacen referencia a la matriz hidrofílica contenida:

AS: alginato de sodio.

H: hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa.

PVP: polivinilpirrolidona.

#### 2.2.1.2 Análisis farmacotécnico de las tabletas

Todas las fórmulas magistrales elaboradas fueron sometidas a pruebas farmacotécnicas evaluando los siguientes parámetros: aspecto, variación de peso, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y valoración de contenido.

Se seleccionó la formulación de cada matriz hidrofílica, cuyas tabletas presentaron las mejores propiedades farmacotécnicas, y dichas tabletas

fueron sometidas a un ensayo de liberación del fármaco, para evaluar los patrones de liberación de diclofenaco sódico en dos etapas, ácida y amortiguada.

a) *Aspecto*

*Procedimiento.* Se seleccionaron aleatoriamente 10 tabletas de cada lote formulado y se observó la apariencia, color y textura que presentaba cada lote producido.

*Criterio de aceptación.* Las tabletas deben presentar un aspecto uniforme y textura lisa.

b) *Variación de peso*

*Procedimiento.* Se pesaron con exactitud 20 tabletas, seleccionadas al azar de cada lote fabricado, en balanza analítica. Se determinó el peso promedio así como la desviación estándar y el coeficiente de variación obtenido para cada lote fabricado.

*Criterio de aceptación.* La variación de peso en las tabletas debe estar entre  $\pm 10\%$  del peso promedio.

c) *Dureza*

*Procedimiento.* Se determinó la dureza de 10 tabletas, seleccionadas al azar de cada lote producido. Se calculó el valor promedio obtenido en kilopondio (kp), la desviación estándar y el coeficiente de variación.

d) *Friabilidad*

*Procedimiento.* Se pesó con exactitud una muestra de 10 tabletas de cada formulación magistral desarrollada. Posteriormente, cada muestra se colocó en el friabilizador y se inició la prueba bajo las siguientes condiciones: 25 rpm durante 4 min.

Transcurrido el tiempo de la prueba, se retiraron las tabletas y, con ayuda de una brocha, se retiró el polvo de la superficie de las mismas, se pesaron nuevamente en la balanza analítica, y se determinó la diferencia de peso y el porcentaje de pérdida de peso.

*Criterio de aceptación.* Las tabletas no deben perder más del 1% del peso.

e) *Tiempo de desintegración*

*Procedimiento.* Se seleccionaron aleatoriamente 6 tabletas de cada lote producido. Se colocó una tableta en cada tubo de la canastilla y se accionó el equipo sumergiendo cada tableta en 900 mL de agua bidestilada a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$  durante 30 minutos. Se registró el tiempo (min) necesario para que las 6 tabletas sometidas a la prueba se desintegraran, transcurrido el tiempo de desintegración, se elevaron las canastillas y se observó la integridad de las tabletas.

*Criterio de aceptación.* Todas las tabletas deben desintegrarse en los 30 minutos de prueba.

f) *Valoración*

Se procedió según se indica en el MGA 0361 de la FEUM 9ª edición.

*Preparación de referencia.* Se pesó una cantidad equivalente a 12.5 mg de diclofenaco sódico, se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL, agregando 5 mL de metanol, se agitó hasta disolver, posteriormente se adicionaron 0.5 mL de solución de hidróxido de sodio 1.0 N, se aforó con agua bidestilada y se mezcló.

Se pasó una alícuota de 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, se aforó con solución de hidróxido de sodio 0.01 N y se mezcló perfectamente. Esta solución contenía 0.050 mg/mL de diclofenaco sódico.

- *Preparación de la muestra.* Se pesaron 20 tabletas y se determinó su peso promedio, posteriormente se trituraron hasta polvo fino. Se pesó una cantidad de polvo fino equivalente a 100 mg de diclofenaco sódico, se transfirió a un matraz de aforación de 200 mL, se agregaron 40 mL de metanol y 2 mL de solución de hidróxido de sodio 1.0 N, se calentó la solución a 40 °C durante 15 minutos con agitación constante.

Inmediatamente después se agregó agua en porciones, agitando después de cada adición, se dejó enfriar; se aforó con agua bidestilada y se mezcló perfectamente. Se filtró la solución a través de un papel filtro desechando los primeros 30 mL del filtrado.

Se transfirió una alícuota de 10 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL, se aforó con solución de hidróxido de sodio 0.01 N y se mezcló hasta homogeneizar.

- *Preparación del blanco.* Se transfirió una alícuota de 1.0 mL de metanol a un matraz volumétrico de 50 mL, se aforó con solución de hidróxido de sodio 0.01 N y se mezcló.
- *Procedimiento.* Se transfirió por separado a correspondientes matraces de 25 mL, alícuotas de 5 mL de la preparación de referencia, 5 mL de la preparación de la muestra y 5 mL del blanco.

Se agregaron 10 mL de la solución de ácido nítrico 5 N, se mezcló y se dejó reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente.

Se determinaron las absorbancias de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra en el intervalo de 10 minutos a la longitud de onda de 380 nm, y la solución del blanco para ajustar la lectura del aparato.

Se calculó la cantidad de diclofenaco sódico en las tabletas.

*Criterio de aceptación.* Las tabletas deben contener no menos de 90% y no más de 110% del principio activo.

Una vez evaluados los parámetros farmacotécnicos anteriores se procedió a seleccionar un lote de tabletas producidas con cada matriz polimérica hidrofílica en estudio, las tabletas seleccionadas fueron sometidas a la prueba de liberación del principio activo, para elegir la matriz polimérica que brindará las condiciones de liberación deseadas.

*g) Liberación del principio activo*

Con el fin de determinar los patrones de liberación de diclofenaco sódico en función del tiempo, de las diferentes formulaciones magistrales desarrolladas, se procedió a realizar ensayos de disolución a las tabletas obtenidas según se indica en el MGA 0291, FEUM 9ª edición 2008.

Preparación de medios de disolución

- *Medio 1. Fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2 ± 0.05.*

Se pesaron con exactitud 2 g de cloruro de sodio (NaCl), se disolvieron en 7 mL de ácido clorhídrico y suficiente agua hasta

aforar a 1000 mL. Esta solución tiene un pH de aproximadamente  $1.2 \pm 0.05$ .

- *Medio 2. Fluido intestinal simulado sin enzima pH  $7.5 \pm 0.1$ .*  
Se pesaron con exactitud 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 250 mL de agua, se mezclaron y agregaron 190 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 N y 400 mL de agua, agitando perfectamente. Se aforó a 1000 mL con agua bidestilada. Se ajustó la solución resultante con solución de hidróxido de sodio 0.2 N a un pH de  $7.5 \pm 0.1$ .

Ambos medios de disolución fueron perfectamente desgasificados según se indica en la FEUM 9ª edición, fueron calentados a  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  filtrando inmediatamente al vacío a través de un filtro de porosidad de  $0.45\text{ }\mu\text{m}$ , agitando vigorosamente y continuando la agitación al vacío durante 5 minutos.

- *Preparación de solución de referencia.* Se pesó con exactitud una cantidad de estándar de referencia de diclofenaco sódico equivalente a 25 mg, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se disolvió y llevó al aforo con el medio de disolución 2, se mezcló perfectamente. Esta solución contenía 0.50 mg/mL de diclofenaco sódico.

- *Preparación de soluciones de trabajo.* Se transfirieron por separado a matraces de aforación de 10 mL, alícuotas de 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 y 3.0 mL, respectivamente de la preparación de referencia, se llevaron al aforo con medio de disolución 2 y se mezclaron. Estas soluciones contenían 0.025, 0.050, 0.075, 0.100, 0.125 y 0.150 mg/mL de diclofenaco de sodio, respectivamente.

*Procedimiento.* Se colocó cada tableta en el aparato de disolución con 600 mL de medio de disolución 1 a una temperatura de  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se accionó a 30 rpm durante 60 minutos. Se filtró inmediatamente una porción del medio bajo prueba a través de un filtro de  $0.45\text{ }\mu\text{m}$ , los muestreos fueron realizados a los 5, 15, 30 y 60 minutos de prueba.

Posteriormente, se procedió a drenar del aparato disolutor el medio de disolución 1 y sustituirlo por 600 mL del medio de disolución 2 a una temperatura de  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se accionó el aparato a 30 rpm durante ocho horas adicionales.

Se realizaron los muestreos correspondientes a 60, 120, 240, 360, 480 y 600 minutos de prueba, filtrando inmediatamente una porción del medio bajo prueba a través de un filtro de  $0.45\text{ }\mu\text{m}$ , en los tiempos establecidos.

Se obtuvieron las absorbancias de las soluciones muestras en cada medio de disolución a la longitud de máxima absorción determinada en la previa validación del método analítico.

Para cuantificar el diclofenaco sódico disuelto se utilizó una curva de calibración en el rango de concentración de 0.025 a 0.150 mg/mL. Se aplicó la técnica analítica de espectrofotometría UV-Vis a la longitud de onda de máxima absorción y utilizando como blanco de ajuste, el respectivo medio de disolución.

*Criterio de aceptación.* No más del 10% del principio activo debe ser liberado en la etapa ácida a los 60 minutos, y entre 52% a 82 % (Q), debe ser disuelto en la etapa amortiguada a las ocho horas de prueba. (FEUM, 9ª ed., 2008)

Con la finalidad de seleccionar aquella formulación que presente las características de liberación esperadas, se evaluaron los patrones de liberación que presentaron los lotes de tabletas seleccionados de cada matriz polimérica hidrofílica sometida al ensayo.

## 2.2.2 Desarrollo analítico

La metodología empleada para el desarrollo analítico del estudio se dividió en dos etapas: a) validación del método analítico y b) estudio de intercambiabilidad por perfiles de disolución.

### 2.2.2.1 Validación del método analítico

Previo al estudio de intercambiabilidad por perfiles de disolución, se llevó a cabo la validación del método analítico para la cuantificación de diclofenaco sódico en el medio de disolución.

Se validó el método analítico en un rango de concentración de 0.025 a 0.150 mg/mL, según los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-1998.

Los parámetros evaluados fueron los siguientes: influencia del filtro, linealidad y precisión del sistema y del método, exactitud, precisión como repetibilidad y reproducibilidad, selectividad y estabilidad del fármaco en el medio de disolución.

a) *Parámetros de la validación del sistema*

**Linealidad**

Se determinó preparando, por duplicado, curvas de calibración de seis niveles de concentración preparadas con estándar de referencia de diclofenaco sódico.

El intervalo de concentración fue de 0.025 a 0.150 mg/mL (equivalentes a concentraciones de 20 a 120% del principio activo).

Procedimiento.

*Preparación de soluciones de trabajo.* Se transfirieron por separado a matraces de aforación de 10 mL, alícuotas de 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 y 3.0 mL, respectivamente de la preparación de referencia, se llevaron a aforo con medio de disolución 2 y se mezclaron.

Estas soluciones contenían 0.025, 0.050, 0.075, 0.100, 0.125 y 0.150 mg/mL de diclofenaco sódico, respectivamente. Se realizó el análisis espectrofotométrico de las soluciones a una longitud de onda de 276 nm.

*Criterio de aceptación.* Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por duplicado, con un

coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

### **Precisión**

De los datos de linealidad se calculó el factor respuesta en cada nivel de concentración. Como criterio de aceptación se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

#### *b) Parámetros de la validación del método*

### **Linealidad**

Se determinó mediante la preparación de tres curvas de calibración de seis niveles de concentración empleando la técnica de estándar adicionado.

Se empleó estándar de referencia y macerado de tabletas de diclofenaco sódico, empleando aquellas que presentaron mejores propiedades farmacotécnicas.

*Preparación de solución problema.* Se pesó una cantidad equivalente a 25 mg de diclofenaco sódico, a partir de un macerado de 10 tabletas de la formulación seleccionada, se transfirió a un matraz de aforación de 50 mL, se disolvió en el medio de disolución y se mezcló perfectamente.

Posteriormente se aforó a volumen con el medio de disolución. Esta solución tenía una concentración de 0.5 mg/mL de diclofenaco sódico.

*Procedimiento.* Se prepararon por triplicado niveles de concentración con macerado de tabletas en el intervalo de concentración de 0.025 a 0.150 mg/mL (equivalentes a concentraciones de 20 al 120% del principio activo disuelto). Se tomaron 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, y 1.5 mL de la solución de referencia, y se transfirieron a matraces de aforación de 10 mL; así mismo se tomaron las cantidades iguales de la solución problema, y se depositaron en el matraz de aforación correspondiente. Se llevaron al aforo con medio de disolución y se mezclaron. Se realizó el análisis espectrofotométrico de las soluciones.

*Criterio de aceptación.* El método debe demostrar linealidad con al menos 5 puntos (excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 3%.

## **Exactitud**

*Procedimiento.* Se realizó empleando los datos obtenidos en la determinación de linealidad del método. Se calcularon los porcentajes recuperados, el promedio y la variación en porcentaje respecto a la cantidad nominal para cada nivel de concentración.

*Criterio de aceptación.* El promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.

## **Precisión**

La evaluación de la precisión del método se llevó a cabo mediante la determinación de la repetibilidad y la reproducibilidad del método.

- *Repetibilidad*

*Procedimiento.* A partir de los porcentajes de recuperación calculados en la determinación de exactitud, se obtuvo el coeficiente de variación global.

*Criterio de aceptación.* El coeficiente de variación global del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.

- *Reproducibilidad*

Se evaluó el efecto de la variabilidad interdía en la precisión del método analítico, por lo que la determinación fue dividida en día 1 y día 2.

*Procedimiento.* Se tomaron 2.5 mL de la solución de referencia y se transfirieron a un matraz de aforación de 10 mL, y se adicionaron 4 mL de la solución problema, se aforó con medio de disolución y se mezcló perfectamente hasta homogeneizar.

Esto se realizó por triplicado de manera independiente, con una concentración de 0.125 mg/mL. De igual manera se realizó lo anterior, por triplicado de manera independiente, para el día 2.

Se calcularon los promedios, desviación estándar y coeficientes de variación de cada día de prueba, así como el coeficiente de variación global interdías.

*Criterio de aceptación.* El coeficiente de variación no debe ser mayor al 3%.

## Estabilidad de la muestra

### *Procedimiento.*

- Etapa 1. Se preparó una solución por triplicado de manera independiente, tal como se indica para la prueba de reproducibilidad.

Se realizó el análisis espectrofotométrico de las soluciones, se obtuvo el promedio tanto de la concentración en mg/mL como del porcentaje de recuperación obtenido; se consideró la concentración obtenida como la concentración en tiempo cero horas. Posteriormente se almacenaron las muestras a temperatura ambiente de  $23 \pm 2$  °C durante 24 horas.

- Etapa 2. Después de 24 horas de almacenamiento, se realizó el análisis espectrofotométrico de las soluciones, tomando la concentración obtenida en tiempo cero horas como la concentración inicial.

Se calculó el coeficiente de variación de los porcentajes de recuperación obtenidos en la etapa 1 y en la etapa 2.

*Criterio de aceptación.* El coeficiente de variación entre el porcentaje de recuperación de la muestras en tiempo inicial (t cero h) y el obtenido en el tiempo de almacenaje (t 24 h), no debe ser mayor a 3%.

### **Selectividad**

*Procedimiento.* Se tomaron 2.5 mL, de manera independiente, de la solución de referencia y de la solución problema, en un matraz de aforación de 10 mL, se aforaron con medio de disolución y se mezclaron. Se realizó el análisis espectrofotométrico de las soluciones.

*Criterio de aceptación.* Se debe demostrar selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

#### 2.2.2.2 Estudio de intercambiabilidad por perfiles de disolución

Se procedió según indican las especificaciones descritas en el método general de análisis MGA 0291 de la FEUM, así como con la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.

Las condiciones experimentales para la realización de los perfiles de disolución del principio activo se mencionan en la Tabla 2.

<i>Tipo de aparato</i>	Aparato I (Canastillas)
<i>Velocidad de agitación</i>	30 rpm
<i>Medio de disolución</i>	<i>Etapa ácida.</i> Fluido gástrico simulado sin enzima pH $1.2 \pm 0.05$ <i>Etapa amortiguada.</i> Fluido intestinal simulado sin enzima pH $7.5 \pm 0.1$
<i>Método de desgasificación del medio</i>	Calentar el medio a 45° C filtrando inmediatamente al vacío a través de un filtro de porosidad de 0.45 $\mu\text{m}$ , agitando vigorosamente y continuando la agitación en el vacío durante 5 minutos.
<i>Temperatura del medio</i>	37 °C $\pm$ 0.5 °C
<i>Volumen del medio</i>	600 mL
<i>Tiempo de muestreo</i>	5, 15, 30, 60, 120, 180, 300, 420, 540, 660 y 780 min.
<i>Volumen de muestreo</i>	3.0 mL (Aprox. 5.5% del volumen total)
<i>Tipo de filtro</i>	Acrodiscos de ultra alto peso molecular de 0.45 $\mu\text{m}$ .
<i>Número de muestras</i>	12
<i>Método de cuantificación</i>	Espectrofotometría UV-Vis
<i>Longitud de onda</i>	276 nm

**Tabla 2.** Condiciones experimentales de los perfiles de disolución.

Los medios de disolución empleados tanto en la etapa ácida como en la etapa amortiguada, se prepararon tal como se indica en el ensayo de liberación del principio activo mencionado anteriormente.

*Procedimiento.* Se colocó cada tableta en el aparato disolutor con 600 mL de medio de disolución 1 a una temperatura de  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se accionó a 30 rpm durante 1 hora. Se filtró inmediatamente, en cada tiempo de muestreo establecido, una porción del medio bajo prueba a través de un filtro de nylon de  $0.45\text{ }\mu\text{m}$ .

Se procedió a drenar del aparato de disolución el medio de disolución 1 y sustituirlo por 600 mL del medio de disolución 2 a una temperatura de  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se accionó el aparato a 30 rpm durante 12 horas adicionales.

Se realizaron los muestreos correspondientes a los 60, 120, 240, 360, 480, 600 y 720 minutos de prueba en fluido intestinal, filtrando inmediatamente una porción del medio bajo prueba a través de un filtro de nylon de  $0.45\text{ }\mu\text{m}$ , en los tiempos establecidos.

Se obtuvieron las absorbancias de las soluciones muestreadas en cada medio de disolución a la longitud de máxima absorción determinada en la previa validación del método analítico.

*Cálculos.* Para cuantificar el diclofenaco sódico disuelto se utilizó una curva de calibración en el rango de concentración de 0.025 a 0.150 mg/mL, tal como se indica en las pruebas de liberación del principio activo.

Se aplicó la técnica analítica de espectrofotometría UV-Vis a la longitud de onda de máxima absorción, utilizando como blanco de ajuste el medio de disolución. Se reportaron los porcentajes disueltos promedio de cada medicamento, en cada etapa de la prueba.

Mediante el cálculo del factor de similitud  $f_2$ , se evaluó la similitud del perfil del producto de prueba con el medicamento de referencia, aplicando la siguiente ecuación:

$$f = 50 \text{ Log } \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 100$$

Donde:

$R_t$  = porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del medicamento de referencia.

$P_t$  = porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del medicamento de prueba.

*Criterio de aceptación.* Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.

## CAPÍTULO 3

# RESULTADOS

### 3.1 FORMULACIONES MAGISTRALES

Las formulaciones desarrolladas empleando alginato de sodio, como matriz polimérica hidrofílica, se presentan en la Tabla 3.

<i>Componentes</i>	<i>Alginato de sodio</i>					
	<i>D-01AS</i>		<i>D-02AS</i>		<i>D-03AS</i>	
	<i>mg</i>	<i>%</i>	<i>mg</i>	<i>%</i>	<i>mg</i>	<i>%</i>
<i>Diclofenaco sódico</i>	75	19.7	75	15.0	75	13.9
<i>Alginato de sodio</i>	65	17.1	115	23.0	115	21.3
<i>Lactosa monohidratada</i>	70	17.5	50	10.0	75	13.9
<i>Almidón</i>	-	-	90	18.0	105	19.4
<i>Celulosa microcristalina</i>	165	43.4	165	33.0	165	30.6
<i>Dióxido de silicio</i>	3.0	0.8	3.0	0.6	3.0	0.6
<i>Estearato de magnesio</i>	2.0	0.5	2.0	0.4	2.0	0.3
<i>Peso tableta (mg)</i>	<b>380</b>		<b>500</b>		<b>540</b>	

**Tabla 3.** Formulaciones magistrales desarrolladas con la matriz hidrofílica alginato de sodio.

Las formulaciones desarrolladas con la matriz polimérica hidrofílica, hidroxipropilmetilcelulosa, se muestran en la Tabla 4.

Componentes	<i>Hidroxipropilmetilcelulosa</i>					
	<b>D-01H</b>		<b>D-02H</b>		<b>D-03H</b>	
	mg	%	mg	%	mg	%
<i>Diclofenaco sódico</i>	75	27.8	75	18.4	75	15.6
<i>Hidroxipropilmetilcelulosa</i>	35	13.0	60	14.7	75	15.6
<i>Lactosa monohidratada</i>	60	22.2	-	-	40	8.3
<i>Almidón</i>	-	-	30	7.4	115	24.0
<i>Celulosa microcristalina</i>	95	35.2	234	57.4	166.5	34.7
<i>Dióxido de silicio</i>	2.5	0.93	6.5	1.6	5.0	1.0
<i>Estearato de magnesio</i>	2.5	0.93	2.5	0.6	3.5	0.7
<b>Peso tableta (mg)</b>	<b>270</b>		<b>408</b>		<b>480</b>	

**Tabla 4.** Formulaciones magistrales desarrolladas con la matriz hidrofílica HPMC.

Las formulaciones desarrolladas con la matriz polimérica hidrofílica, polivinilpirrolidona, se muestran en la Tabla 5.

Componentes	<i>Polivinilpirrolidona</i>			
	<b>D-01PVP</b>		<b>D-02PVP</b>	
	mg	%	mg	%
<i>Diclofenaco sódico</i>	75	21.2	75	18.75
<i>Polivinilpirrolidona</i>	45	12.7	75	18.75
<i>Lactosa monohidratada</i>	65	18.3	75	18.75
<i>Almidón</i>	50	14.1	45	11.25
<i>Celulosa microcristalina</i>	115	32.4	124	31.0
<i>Dióxido de silicio</i>	2.0	0.6	2.5	0.6
<i>Estearato de magnesio</i>	2.5	0.7	3.5	0.9
<b>Peso tableta (mg)</b>	<b>354.5</b>		<b>400</b>	

**Tabla 5.** Formulaciones magistrales desarrolladas con la matriz hidrofílica PVP.

## 3.2 RESULTADOS FARMACOTÉCNICOS

### a) Aspecto

La Tabla 6 muestra los resultados observados en la prueba de aspecto para las tabletas obtenidas con las formulaciones magistrales desarrolladas mostradas anteriormente. Se observó que las tabletas producidas con la formulación D-03H y D-03AS cumplieron con el criterio de aceptación para la prueba, presentando mejor apariencia física que el resto de las formulaciones.

<i>Formulación</i>	<i>Aspecto</i>		
	<i>Aspecto</i>	<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>
<i>D-01H</i>	<i>Erosionada</i>	<i>Lisa y uniforme</i>	<i>No cumple</i>
<i>D-02H</i>	<i>Eje radial fracturado</i>	<i>Lisa y uniforme</i>	<i>No cumple</i>
<i>D-03H</i>	<i>Lisa y uniforme</i>	<i>Lisa y uniforme</i>	<i>Cumple</i>
<i>D-01AS</i>	<i>Microcráteres</i>	<i>Lisa y uniforme</i>	<i>No cumple</i>
<i>D-02AS</i>	<i>Polvo suelto en la superficie</i>	<i>Lisa y uniforme</i>	<i>No cumple</i>
<i>D-03AS</i>	<i>Uniforme</i>	<i>Lisa y uniforme</i>	<i>Cumple</i>
<i>D-01PVP</i>	<i>Grietas y fracturas</i>	<i>Lisa y uniforme</i>	<i>No cumple</i>
<i>D-02PVP</i>	<i>Frágil</i>	<i>Lisa y uniforme</i>	<i>No cumple</i>

**Tabla 6.** Resultados de aspecto observados en las tabletas producidas.

### b) Variación de peso

La Tabla 7 muestra los resultados de la prueba de variación de peso realizada a las tabletas producidas expresado en porcentaje (%).

Las tabletas producidas con las formulaciones D-03H y D-03AS cumplieron con el criterio de aceptación para la prueba, presentando una variación de peso menor al 1%.

Formulación	Variación de peso (%)							
	D-01H	D-02H	D-03H	D-01AS	D-02AS	D-03AS	D-01P	D-02P
Peso promedio (mg)	270.0	407.9	480.0	380.2	499.8	540.0	354.0	400
Dsv. Std.	12.04	9.99	4.61	11.41	10.01	5.83	13.59	6.17
Variación de peso (%)	4.5	2.5	1.0	3.0	2.0	1.0	3.8	1.5

**Tabla 7.** Resultados de la prueba de variación de peso expresados en porcentaje (%).

### c) Dureza

En la Tabla 8 se aprecian los resultados de dureza de las tabletas desarrolladas expresada en kilopondios (kp).

No se establece un criterio de aceptación, sin embargo lo ideal es que se establezca un buen nivel de dureza para que las tabletas tengan una adecuada friabilidad y prueba de disolución.

### *Dureza (kp)*

<i>Formulación</i>	<i>D-01H</i>	<i>D-02H</i>	<i>D-03H</i>	<i>D-01AS</i>	<i>D-02AS</i>	<i>D-03AS</i>	<i>D-01P</i>	<i>D-02P</i>
<i>Dureza promedio (kp)</i>	2.9	8.0	9.6	4.6	8.5	9.0	4.0	8.5
<i>Dsv. Std.</i>	0.22	0.31	0.28	0.22	0.32	0.34	0.48	0.35
<i>% C.V.</i>	7.68	3.89	3.0	4.79	3.75	3.77	3.81	3.77

**Tabla 8.** Resultados de la prueba de dureza expresados en kilopondios (kp).

#### *d) Friabilidad*

Los resultados de la prueba de friabilidad mostrados en la Tabla 9 indican que las formulaciones D-03 tanto para la hidroxipropilmetilcelulosa como para el alginato de sodio, indican una buena resistencia a la abrasión o al desgaste por transporte, ya que ambas estuvieron dentro del criterio de aceptación establecido expresado en porcentaje (%).

### *Friabilidad (%)*

<i>Formulación</i>	<i>D-01H</i>	<i>D-02H</i>	<i>D-03H</i>	<i>D-01AS</i>	<i>D-02AS</i>	<i>D-03AS</i>	<i>D-01P</i>	<i>D-02P</i>
<i>Pérdida de peso (%)</i>	4.6	0.9	0.5	4.1	1.0	0.9	3.2	2.5
<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Las tabletas no pierden más del 1.0% del peso promedio.</i>							

**Tabla 9.** Resultados de la prueba de friabilidad expresados en porcentaje (%).

e) *Tiempo de desintegración*

La Tabla 10 muestra el tiempo necesario para que seis tabletas de cada lote producido se desintegren. Ninguna de las marcas rebasó el criterio de aceptación, sin embargo, las tabletas de las formulaciones D-01H, D-02H, D-01AS, D-01PVP Y D-02PVP, se desintegraron en un tiempo menor a los 15 minutos.

*Tiempo de desintegración (min)*

<i>Formulación</i>	<i>D-01H</i>	<i>D-02H</i>	<i>D-03H</i>	<i>D-01AS</i>	<i>D-02AS</i>	<i>D-03AS</i>	<i>D-01P</i>	<i>D-02P</i>
<i>Tiempo (min)</i>	5	15	22	12	20	20	4	14
<i>Criterio de aceptación</i>	<i>No menos de 6 tabletas se desintegran completamente en un tiempo de 30 minutos.</i>							

**Tabla 10.** Resultados del tiempo de desintegración expresados en minutos (min).

f) *Valoración de contenido*

Los resultados de la prueba de valoración de contenido se reportan en la Tabla 11. Se obtuvieron los porcentajes de diclofenaco sódico y se calcularon los miligramos por tableta de diclofenaco sódico (mg/tableta).

*Valoración de contenido (%)*

<i>Formulación</i>	<i>D-01H</i>	<i>D-02H</i>	<i>D-03H</i>	<i>D-01AS</i>	<i>D-02AS</i>	<i>D-03AS</i>	<i>D-01P</i>	<i>D-02P</i>
<i>% diclofenaco sódico</i>	104.2	99.4	100.9	99.8	102.1	101.1	98.1	99.1
<i>mg/tableta</i>	78.15	74.55	75.68	74.85	76.58	75.83	73.58	74.33
<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Las tabletas deben contener no menos de 90% y no más de 110% de diclofenaco sódico.</i>							

**Tabla 11.** Resultados de valoración de contenido expresados en porcentaje (%).

Una vez evaluados los parámetros farmacotécnicos anteriores se procedió a seleccionar el lote de tabletas producidas con cada una de las matrices poliméricas en estudio que presentaran las mejores propiedades, y éstas fueron sometidas a la prueba de liberación del principio activo, para seleccionar cual matriz polimérica proporcionó las condiciones de liberación deseadas.

#### *g) Liberación del fármaco*

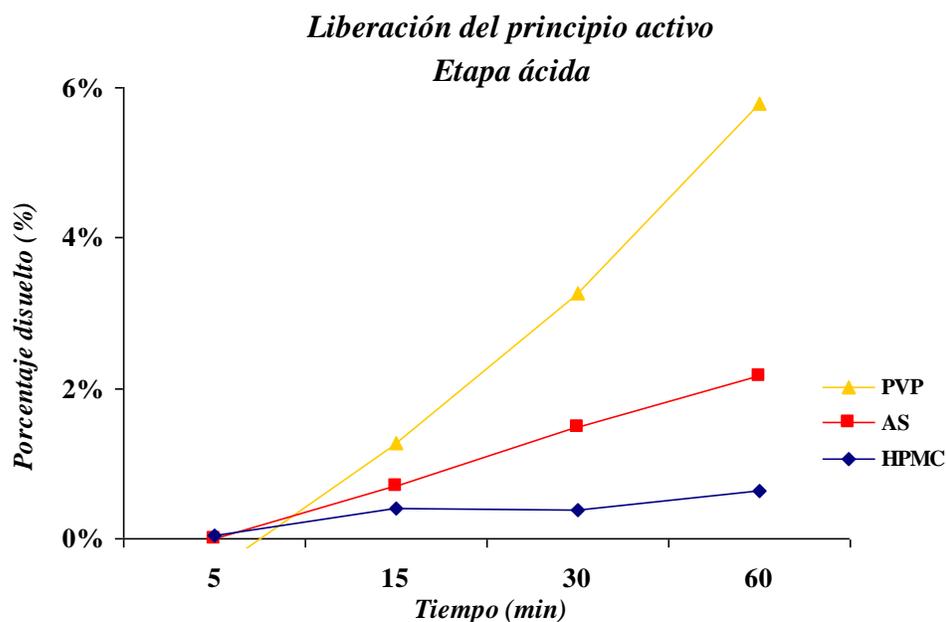
Las pruebas de liberación del fármaco *in vitro* se llevaron a cabo en dos etapas, una etapa ácida y una etapa amortiguada, bajo condiciones establecidas en la FEUM 9ª edición, empleando el lote de tabletas seleccionado de cada matriz polimérica hidrofílica.

- *Etapá ácida. Fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2 ± 0.05.*  
Se realizaron varios tiempos de muestreo con el objetivo de observar el comportamiento de las tabletas en medio ácido (Gráfica 1), sin embargo para fines de aceptación y rechazo, en la Tabla 12 se presentan solamente los porcentajes liberados (Q%) a los 60 minutos.

*Liberación del principio activo  
Etapa ácida*

	<i>Hidroxiopropil metilcelulosa</i>	<i>Alginato de sodio</i>	<i>Polivinilpirrolidona</i>
<i>Tiempo</i>	<b>D-03H</b>	<b>D-03AS</b>	<b>D-02PVP</b>
<i>5 min</i>	0.05	0.01	0.00
<i>15 min</i>	0.41	0.69	1.28
<i>30 min</i>	0.39	1.48	3.26
<i>60 min</i>	0.63	2.16	5.78
<b>Criterio de aceptación</b>	Q% 60 minutos: Porcentaje disuelto no es mayor del 5 por ciento.		

**Tabla 12.** Porcentajes de liberación de principio activo en fluido gástrico pH 1.2 ± 0.05.



**Gráfica 1.** Porcentajes disueltos promedio en etapa ácida a los diferentes tiempos de muestreo.

Como resultado de la prueba en fluido gástrico, se observó que la formulación D-02PVP con polivinilpirrolidona como matriz polimérica, presentó una liberación de diclofenaco sódico mayor al 5% a los 60 minutos, quedando fuera del criterio de aceptación establecido en la FEUM 9ª edición.

La formulación D-03H, que contenía HPMC como matriz hidrofílica, liberó menos del 1% del principio activo en medio ácido, lo cual fue de especial interés debido a que brindó la pauta de poder emplear las tabletas producidas sin la necesidad de algún tipo de recubrimiento entérico.

- *Etapa amortiguada. Fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5 ± 0.1.*

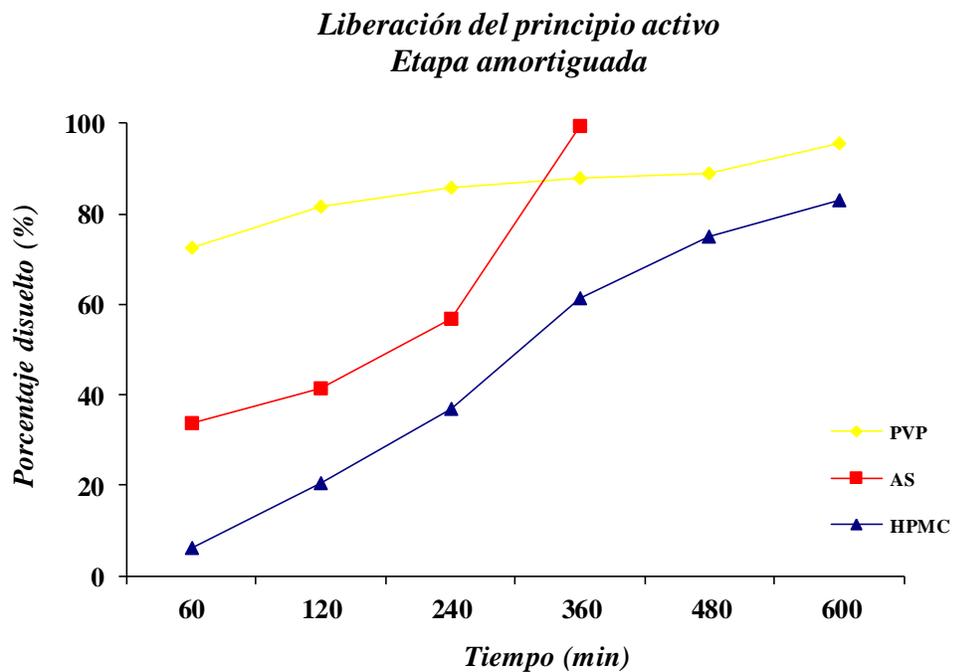
Una vez realizado el cambio de medio de disolución, se realizó el muestreo de las alícuotas y se obtuvieron los porcentajes disueltos de diclofenaco sódico en los tiempos mostrados en la Tabla 13.

*Liberación del principio activo  
Etapa amortiguada*

	<i>Hidroxipropil metilcelulosa</i>	<i>Alginato de sodio</i>	<i>Polivinilpirrolidona</i>
<i>Tiempo</i>	<b>D-03H</b>	<b>D-03AS</b>	<b>D-02PVP</b>
<b>1 h</b>	6.1	33.6	72.6
<b>2 h</b>	20.4	41.3	81.8
<b>4 h</b>	36.9	56.8	85.9
<b>6 h</b>	61.4	99.4	87.9
<b>8 h</b>	75.1	-	88.9
<b>10 h</b>	82.9	-	95.8
<b>Criterio de aceptación</b>	<i>Q%<sub>8 horas</sub>: Porcentaje disuelto no es menor del 52 por ciento y no es mayor al 82 por ciento a las 8 horas de prueba.</i>		

**Tabla 13.** Porcentajes de liberación de principio activo en fluido intestinal pH 7.5 ± 0.1.

En la Gráfica 2 se muestran los porcentajes disueltos promedio obtenidos en etapa amortiguada para cada formulación matricial en función del tiempo.



**Gráfica 2.** Porcentajes disueltos promedio en etapa amortiguada a los diferentes tiempos de muestreo.

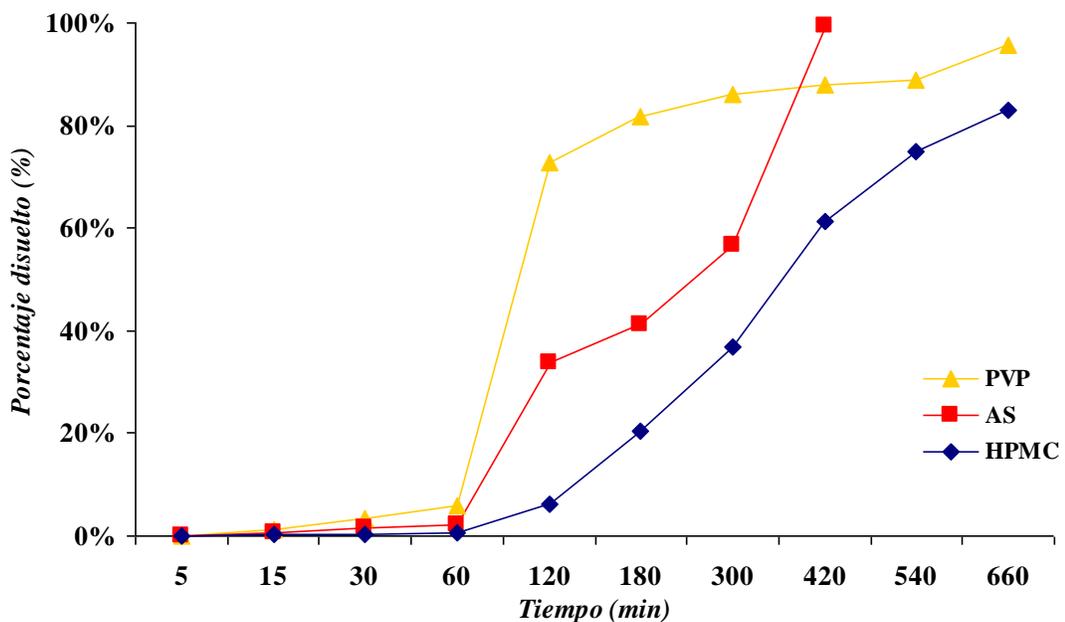
Con base en los resultados obtenidos, se pudo observar que tanto la formulación que contenía alginato de sodio D-03AS como matriz retardadora de la liberación así como la formulación D-03H con hidroxipropilmetilcelulosa como matriz hidrofílica, presentaban una liberación de principio activo en medio ácido menor al 5% establecido como criterio de aceptación (FEUM 9ª edición).

Sin embargo, la formulación D-03 H presentó mejor regulación de la liberación, liberando menos del 1% del principio activo en 60 minutos de prueba bajo las condiciones experimentales establecidas.

Así mismo, estas tabletas liberaron un 87% de diclofenaco sódico a las 10 horas de prueba en etapa amortiguada en comparación con la formulación D-02PVP, la cual liberó un mayor porcentaje en el mismo tiempo, alcanzando un 95.8% disuelto de diclofenaco.

La Gráfica 3 muestra los perfiles de disolución de diclofenaco sódico de las tabletas seleccionadas de las distintas matrices hidrofílicas, en un cambio de pH de medio de disolución de fluido gástrico pH 1.2 durante una hora a fluido intestinal pH 7.5 durante 10 horas.

*Liberación del principio activo en cambio de  
pH 1.2 a pH 7.5*



**Gráfica 3.** Perfiles de disolución en cambio de pH 1.2 a pH 7.5 a los diferentes tiempos de muestreo.

### 3.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

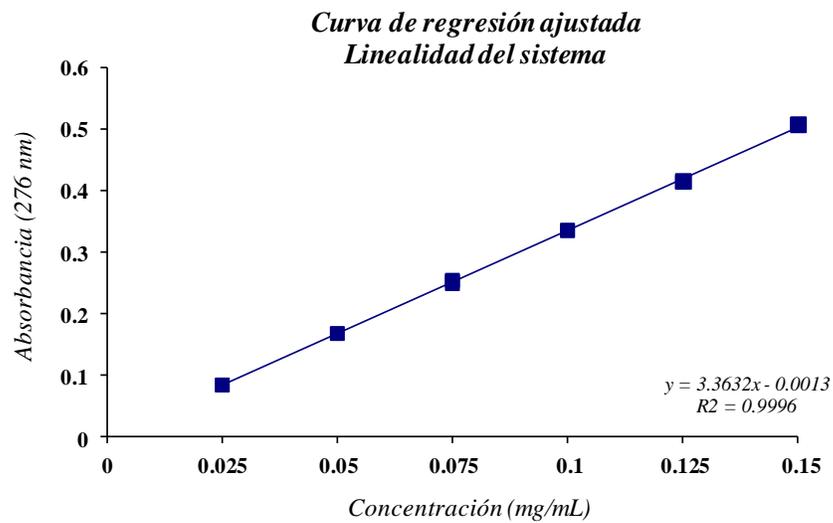
Previo al estudio de intercambiabilidad por perfiles de disolución, se llevó a cabo la validación del método analítico en el rango de concentración de 0.025 a 0.150 mg/mL.

#### 3.3.1 Parámetros de la validación del sistema

##### a) Linealidad

La Tabla 14 muestra los valores de absorbancia obtenidos en duplicado para cada uno de los niveles de estándar preparados. La Grafica 4 muestra la curva de regresión ajustada obtenida.

<b><i>Linealidad del sistema</i></b>	
<b><i>Ecuación de la recta</i></b>	$y = 3.3632x - 0.0013$
<b><i>Coefficiente de regresión (<math>r^2</math>)</i></b>	0.9996
<b><i>Error relativo de la regresión (<math>S_{y/x}</math>)</i></b>	0.30
<b><i>% Coeficiente de variación (C.V.)</i></b>	1.02



**Gráfica 4.** Curva de regresión ajustada de la prueba de linealidad del sistema.

*b) Precisión*

De los datos de linealidad se calculó el factor respuesta y el coeficiente de variación de los mismos (Tabla 14).

**% C.V.= 0.81**

<i>n</i>	<b>Linealidad</b>				<b>Precisión</b>				
	<b>Concentración (mg/mL)</b>	<b>Abs1 (276 nm)</b>	<b>Abs2 (276 nm)</b>	$r^2$	$S_{y/x}$	<b>% C.V.</b>	$f_{R1}$	$f_{R2}$	<b>% C.V.</b>
1	0.025	0.0837	0.0850	<b>0.99964</b>	<b>0.30</b>	<b>1.02</b>	3.3478	3.3980	<b>0.81</b>
2	0.050	0.1661	0.1672				3.3226	3.3430	
3	0.075	0.2502	0.2508				3.3363	3.3437	
4	0.100	0.3354	0.3346				3.3535	3.3458	
5	0.125	0.4149	0.4137				3.3192	3.3094	
6	0.150	0.5079	0.5069				3.3857	3.3795	

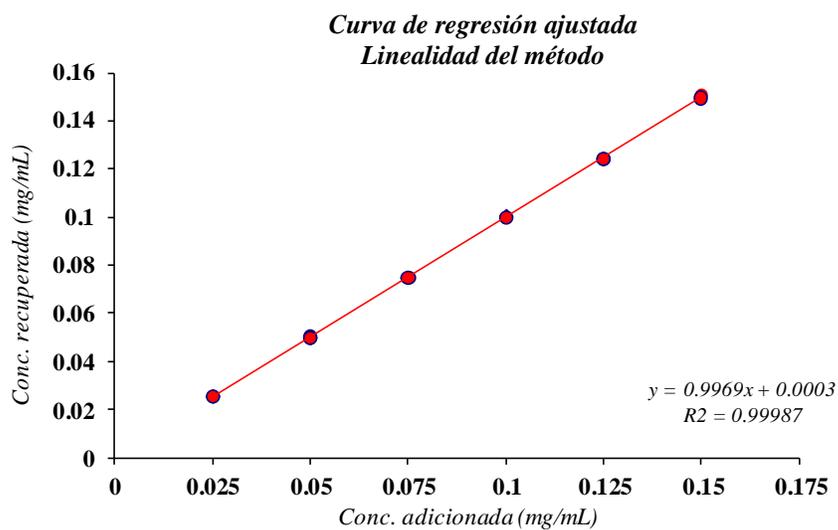
**Tabla 14.** Absorbancias obtenidas y factores respuesta calculados en la prueba de linealidad del sistema.

### 3.3.2 Parámetros de validación del método

#### a) Linealidad

La Tabla 15 muestra las concentraciones recuperadas en triplicado para cada uno de los niveles de concentración preparados. La Grafica 5 muestra la curva de regresión ajustada obtenida.

<b>Linealidad del método</b>	
<b>Ecuación de la recta</b>	$y = 0.9969x - 0.0003$
<b>Coefficiente de regresión (<math>r^2</math>)</b>	0.99987
<b>Error relativo de la regresión (<math>S_{y/x}</math>)</b>	0.052
<b>% Coeficiente de variación (C.V.)</b>	0.60



**Gráfica 5.** Curva de regresión ajustada de la prueba de linealidad del método.

b) *Exactitud*

Los porcentajes de recobro calculados se presentan en la Tabla 15.

<b>Exactitud</b>			
<b>n</b>	<b>Concentración (mg/mL)</b>	<b>Promedio % Recobro</b>	<b>% Variación</b>
1	0.025	101.38	1.38
2	0.050	99.98	0.02
3	0.075	99.92	0.08
4	0.100	100.45	0.45
5	0.125	99.33	0.67
6	0.150	100.14	1.00

<b>Linealidad</b>					<b>Exactitud</b>			<b>Repetibilidad</b>	
<b>n</b>	<b>Conc. Adic.</b>	<b>Conc. Rec. 1</b>	<b>Conc. Rec. 2</b>	<b>Conc. Rec. 3</b>	<b>% Rec. 1</b>	<b>% Rec. 2</b>	<b>% Rec. 3</b>	<b>% Variación</b>	<b>% C.V. global</b>
1	0.025	0.0254	0.0253	0.0253	101.6	101.4	101.1	<b>1.38</b>	<b>0.70</b>
2	0.050	0.0501	0.0500	0.0498	100.3	100.0	99.7	<b>0.02</b>	
3	0.075	0.0752	0.0749	0.0747	100.2	99.9	99.7	<b>0.08</b>	
4	0.100	0.1008	0.1006	0.1000	100.8	100.6	100.0	<b>0.45</b>	
5	0.125	0.1243	0.1240	0.1242	99.4	99.2	99.3	<b>0.67</b>	
6	0.150	0.1509	0.1503	0.1495	100.6	100.2	99.7	<b>1.00</b>	

**Tabla 15.** Concentraciones y porcentajes de recobro calculados en la prueba de linealidad del método.

c) *Precisión*

- *Repetibilidad*

El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad se reporta en la Tabla 15.

$$\% \text{ C.V.} = 0.70$$

- *Reproducibilidad*

Los resultados obtenidos en la determinación día 1 y día 2 para el parámetro de reproducibilidad se muestran en la Tabla 16.

$$\% C.V. = 0.60$$

<b>Reproducibilidad</b>					
<i>n</i>	<i>Día 1</i>	<i>Día 2</i>	<i>Promedio</i>	<i>Dsv. Std.</i>	<i>% C.V.</i>
1	98.67	100.15			
2	100.40	99.86	<b>99.77</b>	<b>0.60</b>	<b>0.60</b>
3	99.94	99.61			

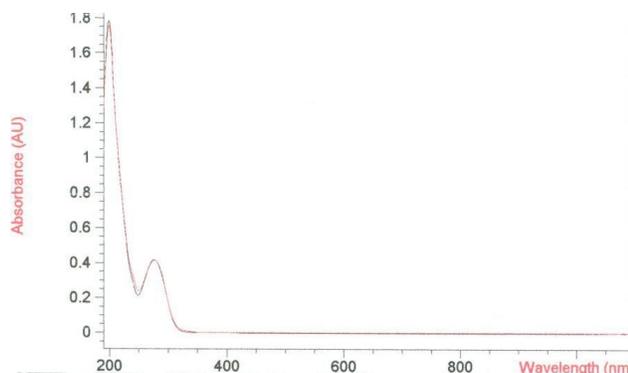
**Tabla 16.** Porcentajes de recobro calculados para el parámetro de reproducibilidad interdía.

*d) Estabilidad*

El diclofenaco sódico demostró estabilidad analítica en condiciones de temperatura ambiente durante 24 horas, debido a que el coeficiente de variación calculado fue menor al establecido como criterio de aceptación (Tabla 17).

*e) Selectividad*

No se presentó ninguna interferencia en los espectros de absorción a 276 nm, demostrando la selectividad del método (Figura 12).



**Figura 12.** Espectro de absorción de la solución de referencia de diclofenaco sódico y la solución problema del medicamento de prueba.

### 3.3.3 Resumen de la validación del método analítico.

<b>Parámetros</b>	<b>Criterio de aceptación (NOM-177-SSA-1998)</b>	<b>Resultado</b>
<b>Validación del sistema</b>		
<b>a. Linealidad</b>	Coefficiente de regresión mayor o igual a 0.99	0.9996
	Error relativo debido a la regresión menor al 2%	0.30
<b>b. Precisión</b>	% Coeficiente de variación menor al 2%	0.81
<b>Validación del método</b>		
<b>a. Linealidad</b>	Coefficiente de regresión mayor o igual a 0.99	0.99987
	Error relativo debido a la regresión menor al 3%	0.052
<b>b. Exactitud</b>	% Coeficiente de variación menor al 3%	Menor al 3%
<b>c. Precisión</b>		
<b>Repetibilidad</b>	% Coeficiente de variación menor al 3%	0.70%
<b>Reproducibilidad</b>	% Coeficiente de variación menor al 3%	0.60%
<b>d. Estabilidad</b>	% Coeficiente de variación menor al 3%	0.54%
<b>e. Selectividad</b>	No debe presentarse interferencia alguna en el espectro de absorción del medicamento probado y la solución de referencia.	No se presentó ninguna interferencia en el espectro de absorción.

**Tabla 17.** Resumen de la validación analítica para cuantificar diclofenaco sódico disuelto en tabletas.

### 3.4 ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD POR PERFILES DE DISOLUCIÓN

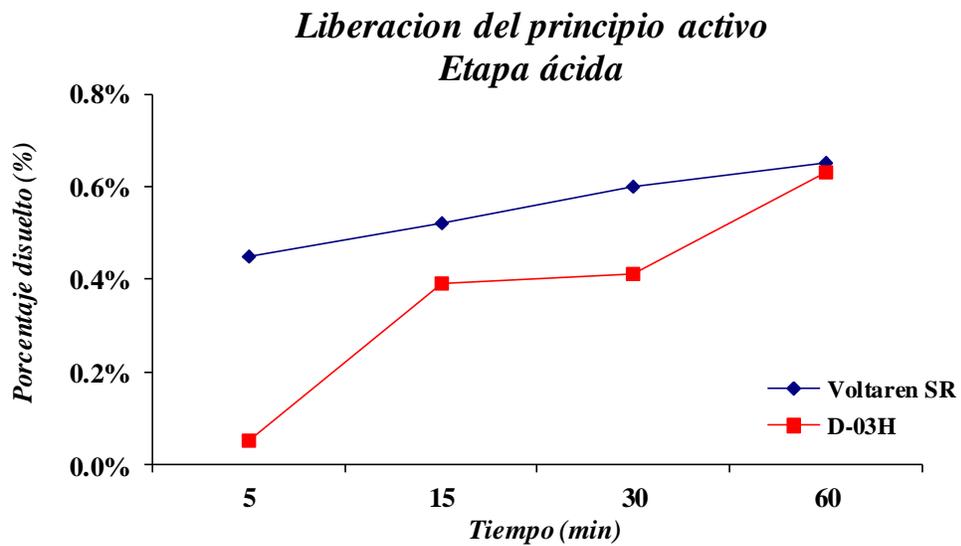
#### 3.4.1 Perfiles de disolución

Los porcentajes disueltos promedio del medicamento de referencia Voltaren SR® y del medicamento de prueba desarrollado D-03H se muestran en la Tabla 18.

<i>Porcentajes disueltos promedio por tiempo de muestreo</i>											
<i>Tiempo (min)</i>	<i>5</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>60</i>	<i>120</i>	<i>180</i>	<i>300</i>	<i>420</i>	<i>540</i>	<i>660</i>	<i>780</i>
<i>Voltaren SR®</i>	<i>0.45</i>	<i>0.52</i>	<i>0.60</i>	<i>0.65</i>	<i>25.53</i>	<i>51.79</i>	<i>92.33</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
<i>D-03H</i>	<i>0.05</i>	<i>0.41</i>	<i>0.39</i>	<i>0.63</i>	<i>6.13</i>	<i>20.38</i>	<i>36.93</i>	<i>61.35</i>	<i>75.07</i>	<i>82.91</i>	<i>97.00</i>

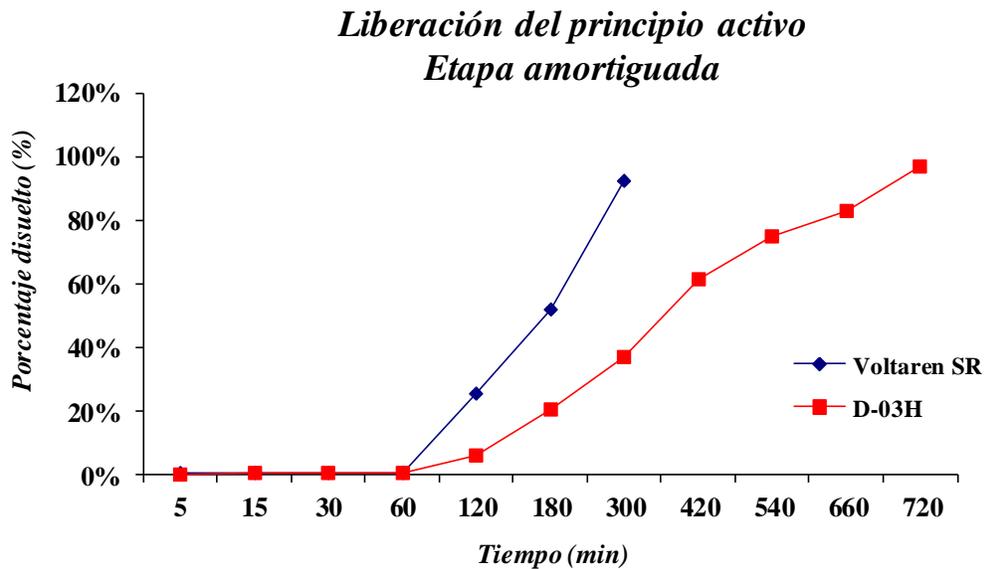
**Tabla 18.** Porcentajes disueltos promedio del medicamento de referencia y del medicamento de prueba D-03H.

La Gráfica 6 muestra la cinética de disolución presentada por los medicamentos de referencia y de prueba D-03H en etapa ácida.



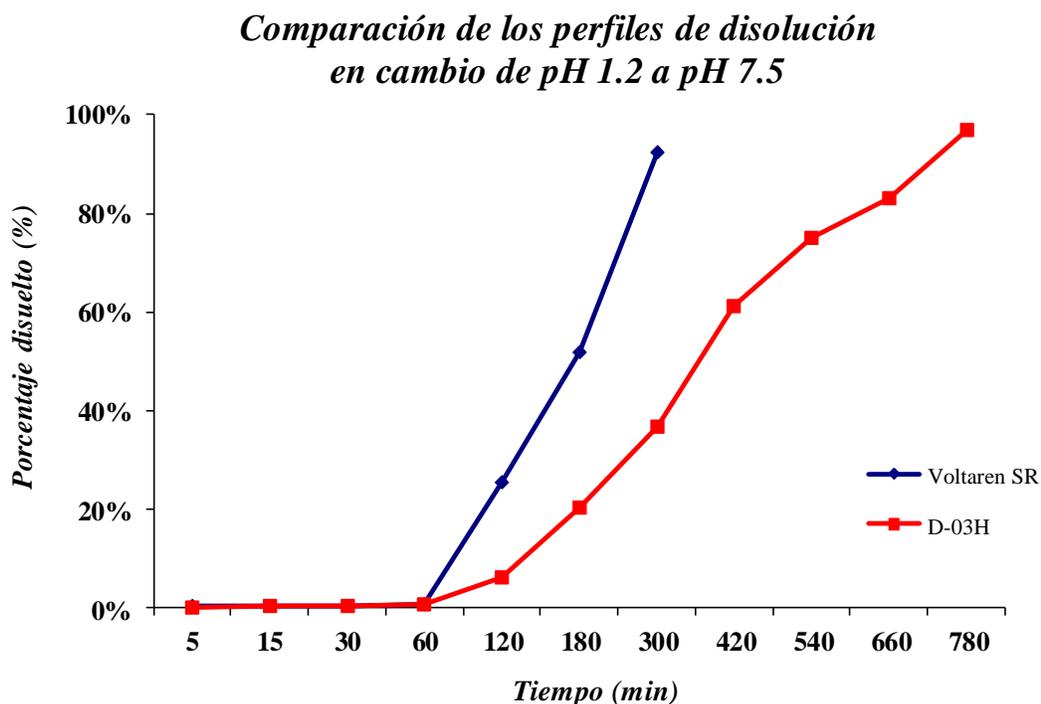
**Gráfica 6.** Porcentajes disueltos promedio en etapa ácida del medicamento de referencia y del medicamento de prueba D-03H.

Los porcentajes disueltos promedio obtenidos en etapa amortiguada se muestran en la Gráfica 7.



**Gráfica 7.** Porcentajes disueltos promedio en etapa amortiguada del medicamento de referencia y del medicamento de prueba D-03H.

La Gráfica 8 muestra la comparación de los perfiles de disolución del medicamento de referencia y del medicamento de prueba tanto en etapa ácida como amortiguada.



**Gráfica 8.** Perfiles de disolución del medicamento de referencia y del medicamento de prueba.

El perfil de disolución del medicamento de referencia muestra que al término de la etapa ácida (60 minutos) se liberó en promedio un 0.65% de diclofenaco sódico, mientras que en etapa amortiguada se liberó en total un 92.3% de principio activo al término de cinco horas de prueba.

En comparación con el medicamento de prueba desarrollado D-03H, las tabletas producidas liberaron un total de 0.63% de diclofenaco sódico a

los 60 minutos de prueba en etapa ácida, presentando una liberación de diclofenaco sódico significativa en etapa amortiguada alcanzando un 97% de liberación del principio al término de 720 minutos de prueba en fluido intestinal (780 minutos de prueba).

### 3.4.2 Comparación matemática de los perfiles de disolución

Las curvas de disolución del medicamento de referencia y del medicamento de prueba fueron significativamente diferentes en la etapa amortiguada (pH 7.5 ± 0.1) de la prueba, sin embargo, con carácter informativo, se calculó el factor de similitud ( $f_2$ ).

<b>Tiempo (min)</b>	<b>% disuelto promedio referencia</b>	<b>% disuelto promedio prueba</b>	<b>R-P</b>	<b>(R-P)<sup>2</sup></b>	<b>Factor de similitud (<math>f_2</math>)</b>
5	0.45	0.05	0.4	0.2	<b>30.1</b>
15	0.52	0.41	0.1	0.0	
30	0.60	0.39	0.2	0.0	
60	0.65	0.63	0.0	0.0	
120	25.53	6.13	19.4	376.0	
180	51.79	20.38	31.4	986.5	
300	92.33	36.93	55.4	3069.2	
420	100.00 <sup>1</sup>	61.35	38.7	1493.8	
540	100.00 <sup>1</sup>	75.07	24.9	621.7	
660	100.00 <sup>1</sup>	82.91	17.1	292.1	
780	100.00 <sup>1</sup>	97.00	3.0	9.0	

<sup>1</sup> Debido a que el medicamento de referencia liberó un 92.3% de diclofenaco sódico a los 300 minutos de prueba, para fines de comparación, se asume un 100% disuelto en los tiempos subsecuentes.

**Tabla 19.** Resultado de la comparación matemática de los perfiles de disolución por el cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ).

## **CAPÍTULO 4**

# **DISCUSIÓN**

### **4.1 DESARROLLO GALÉNICO**

Se analizaron los porcentajes de las matrices hidrofílicas reportados en estudios anteriores (Bravo, 2002; Soto, 2007; Reza, 2003), realizando las modificaciones necesarias, según lo observado durante el desarrollo galénico. Diferentes concentraciones de matrices hidrofílicas se utilizaron, eligiendo la concentración óptima de cada matriz, en base a los resultados farmacotécnicos obtenidos.

Durante las pruebas de formulación se observó que las características de flujo se vieron altamente influenciadas con la adición de almidón como aglutinante y lactosa como diluyente, mejorando éstos la fluidez y la compresión de la mezcla de polvos. Además, la lactosa jugó un papel importante

disminuyendo la tortuosidad y porosidad que presentaban algunas tabletas, de acuerdo a lo mencionado en estudios anteriores (Bravo, 2002).

Dentro de las pruebas farmacotécnicas, las tabletas D-03AS y D-03H, con alginato de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa, como matrices hidrofílicas respectivamente, fueron las tabletas que presentaron los mejores resultados farmacotécnicos.

Las tabletas presentaron un aspecto liso y uniforme, ya que, aunque éste no determine la eficacia del mismo, es importante desde el punto de aceptación por parte de un paciente potencial.

Estas tabletas presentaron una dureza deseable, y en la prueba de friabilidad no perdieron más del 1% del peso promedio, demostrando su capacidad para resistir los golpes y la abrasión que pudiera presentarse durante su fabricación, empaque y/o transportación (Tablas 8 y 9).

La valoración de contenido indica la efectividad de la forma farmacéutica, ya que es esencial que ésta contenga la cantidad de principio activo indicada en el marbete, siendo las tabletas D-03H y D-03AS las que presentaron una valoración de contenido cercana al 100% de diclofenaco sódico, según se muestra en la Tabla 11.

Una vez valoradas las propiedades farmacotécnicas, y en base a los resultados anteriormente mencionados, se procedió a realizar el ensayo de liberación del principio activo en las tabletas de los lotes D-03AS, D-03H y D-02PVP.

El ensayo se realizó en dos etapas, una etapa ácida y una amortiguada, esto con la finalidad de evaluar el comportamiento *in vitro* de las tabletas en fluido gástrico y fluido intestinal, y observar cuál presenta la cinética de disolución planteada como objetivo en el presente trabajo.

Se observó que durante la etapa ácida correspondiente a los primeros 60 minutos en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2, las tabletas D-03AS y D-03H presentaron una liberación de diclofenaco sódico baja, liberando menos del 5% establecido como criterio de aceptación, esto puede ser debido a que, a pH ácido el diclofenaco sódico se encuentra en su forma no ionizada, y por lo tanto, es prácticamente insoluble en el medio ácido, por lo que permaneció precipitado al interior de la matriz.

Además, en las tabletas que contenían como matriz hidrofílica el alginato de sodio, un fenómeno similar ocurre con los grupos funcionales de los ácidos  $\beta$ -D manurónico y  $\alpha$ -L gulurónico, constituyentes de la matriz, que al estar expuestos a medio ácido, se encontraron en su forma no ionizada, manteniéndose precipitados y protegiendo al diclofenaco sódico de la acción del

fluido gástrico simulado sin enzima, fenómeno analizado en estudios anteriores (Soto, 2007).

En etapa amortiguada, donde el medio de disolución fue fluido intestinal pH 7.5, las tabletas D-03AS alcanzaron una liberación del 97% del principio activo a las seis horas de la prueba, por lo que dicha formulación estaba fuera del objetivo planteado en el estudio. Mientras que las tabletas D-02PVP, no fueron aptas para una liberación prolongada, debido a que se observó una liberación acelerada del diclofenaco sódico, liberando un 70% del mismo inmediatamente después del cambio de pH del medio ácido a fluido intestinal pH 7.5, presentando más bien, una liberación retardada del principio activo.

Los resultados obtenidos en el ensayo de liberación para las tabletas D-03H, mostraron que durante la etapa ácida éstas liberaron menos del 1% del diclofenaco sódico, una vez realizado el cambio de medio de disolución pH 7.5, liberaron paulatinamente el principio activo alcanzando una liberación de 97% de diclofenaco sódico al término de 12 horas.

En un estudio realizado anteriormente (Bravo y col, 2002), se evaluó la liberación de diclofenaco sódico a partir de una matriz hidrofílica de HPMC, reportando una liberación del 70% del principio activo, al cabo de ocho horas de ensayo, resultado comparable al obtenido en el presente estudio en ese tiempo de muestreo.

Con base en las cinéticas de disolución obtenidas en etapa ácida y etapa amortiguada, se puede observar un progresivo incremento de la liberación de diclofenaco sódico en etapa amortiguada, esto puede ser debido a que a pH 7.5, el diclofenaco se encuentra como una sal sódica, siendo soluble en el medio de disolución, obteniéndose los resultados que se detallan en la Tabla 13.

Una vez que el principio activo fue soluble en el medio, la liberación fue influenciada por la matriz polimérica hidrofílica empleada en cada lote analizado, observando una relación directa entre el grado de hinchamiento de la matriz hidrofílica y el tiempo de liberación del principio activo.

## 4.2 DESARROLLO ANALÍTICO

Para la validación del método analítico empleado para la cuantificación del diclofenaco sódico disuelto existen diferentes criterios de aceptación, sin embargo se puede generalizar en base a los resultados obtenidos que el método analítico cuantitativo cumplió con los criterios establecidos en la NOM-177-SSA-1998, necesarios para demostrar que el método empleado demostró ser lineal, exacto, reproducible y repetible en un rango de concentración (0.025 a 0.150 mg/mL); y selectivo al principio activo, al no presentar interferencia alguna en los espectros de absorción de la solución de referencia y la solución del medicamento de prueba (Tabla 17).

Una vez analizados los resultados obtenidos de las pruebas farmacotécnicas y en los ensayos de liberación del principio activo, se seleccionaron las tabletas D-03H como medicamento de prueba para el estudio de intercambiabilidad por perfiles de disolución, debido a la baja liberación del principio activo en medio ácido y la prolongada liberación del diclofenaco sódico en etapa amortiguada.

Se investigó la posible similitud entre los perfiles de disolución del medicamento de prueba seleccionado y un medicamento de referencia adquirido en el mercado nacional, que presentara la misma dosis, que

contuviera el mismo principio activo del medicamento de prueba, pero que podría tener diferentes excipientes, y a través del factor de similitud ( $f_2$ ) se comprobó si sus perfiles de disolución eran semejantes. El medicamento de referencia seleccionado fue el Voltaren SR<sup>®</sup> con 75 mg de diclofenaco sódico.

El medicamento de referencia Voltaren SR<sup>®</sup> presentó una similitud en la curva de liberación del diclofenaco sódico en etapa ácida liberando menos del 1% en un lapso de 60 minutos.

Sin embargo, el producto de referencia presentó un patrón de disolución diferente al presentado por el medicamento de prueba, ya que el Voltaren SR<sup>®</sup> alcanzó un porcentaje de liberación de principio activo del 93% en etapa amortiguada en tan sólo cuatro horas de prueba, tiempo de liberación menor al del producto desarrollado, como se muestra en las Gráficas 6, 7 y 8.

Una vez observadas las cinéticas de disolución presentadas por los medicamentos en estudio, es evidente que no existe similitud entre las curvas de disolución de ambos medicamentos en etapa amortiguada, ya que el producto farmacéutico producido presenta una liberación más prolongada del diclofenaco sódico que el medicamento de referencia.

Sin embargo, con carácter informativo, se empleó el cálculo del factor de similitud para comparar los perfiles de disolución, obteniendo como resultado un

$f_2= 30$ , resultado fuera del criterio de aceptación, lo cual nos permite establecer que ambos medicamentos con principio activo de diclofenaco sódico tienen un comportamiento diferente *in vitro* de acuerdo a lo mencionado anteriormente.

## CAPÍTULO 5

### CONCLUSIONES

- Se desarrollaron exitosamente formulaciones matriciales con hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio y polivinilpirrolidona, matrices poliméricas hidrofílicas reguladoras de la liberación.
- Se determinó que la presencia de excipientes como almidón y lactosa, así como el mayor porcentaje de matriz hidrofílica empleada, mejoraron la fluidez y la compresión de la mezcla de polvos, obteniendo tabletas que presentaban las propiedades fisicoquímicas esperadas.
- Dados los resultados fisicoquímicos mencionados en el estudio, se puede establecer que el método de compresión directa empleado permitió la obtención de tabletas matriciales, de manera rápida y sencilla, empleando tecnología convencional y de fácil acceso, a diferencia de lo presentado en el trabajos anteriores (Bravo, 2002), donde se emplea el método de granulación

húmeda para la obtención de tabletas con buenas características fisicoquímicas.

- Los resultados obtenidos muestran que el método analítico de cuantificación cumplió con los criterios de aceptación establecidos para obtener resultados precisos y exactos, dentro del intervalo de concentraciones, además de presentar selectividad al principio activo en cuestión, bajo las condiciones experimentales utilizadas en el presente trabajo.
  
- La liberación del diclofenaco sódico fue mayormente influenciada por la presencia de hidroxipropilmetilcelulosa como matriz polimérica hidrofílica; el sistema matricial evitó la liberación del principio activo en medio ácido. Se estableció que a medida que el pH del medio de disolución aumenta, es decir de fluido gástrico (pH 1.2) a fluido intestinal (pH 7.5), aumenta la liberación del principio activo obteniendo una liberación del 97% al término de 12 horas, un tiempo de liberación mayor al propuesto en el presente trabajo.
  
- Así mismo, al efectuar un estudio de intercambiabilidad por perfiles de disolución se pudo comprobar que las tabletas D-03H presentaron diferencias significativas en la cinética de disolución en etapa amortiguada, en comparación con la presentada por el producto de referencia, mostrando un patrón de liberación más prolongado que el del medicamento de referencia comparado, superando el objetivo planteado en el presente estudio.

## CAPÍTULO 6

### REFERENCIAS

- Aiache J., Devissaguet J., Guyot-Hermann A.; *Biofarmacia*. Ed. El Manual Moderno, México. D.F., 1983: 163-190, 276-319.
- Ansel H., Allen L., Popovich N.; *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 7ª edición. Ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 1999: 229-242.
- Aulton, M.E. Aulton's *Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 3ª Edición. Ed. Churchill Livingstone, Edimburgo, 2007.
- Bravo S., Lamas M., Salomón C.; *In vitro* studies of diclofenac sodium controlled-release from biopolymeric hydrophilic matrices, *Journal Pharm Pharmaceutics Sci*, 2002, 5(3): 213-219.

- Cid, E. Control de calidad biofarmacéutico de medicamentos. Chile, 1992.
  
- Chiappetta D., Gergic E., Legaspi M. et al; Comprimidos bioadhesivos formulados con excipientes hidrofílicos para uso bucofaríngeo. *Acta Farm. Bonaerense*, 2006, 25(3): 360-365.
  
- Calero J, Sánchez Y, Tórriz R, et al; Elaboración y caracterización de microcápsulas gastrorresistentes de diclofenaco obtenidas por gelificación iónica. *Revista Universitas UNAN-León*, 2008, 1(2): 27-30.
  
- Castillo B., González R.; Protocolo de validación de métodos analíticos para la cuantificación de fármacos. *Rev. Cubana Farm.*, 1997, 30(1).
  
- Córdoba B., Córdoba D., Córdoba D.; Influencia sobre las propiedades farmacotécnicas de la norfloxacin por preformulación con diferentes tipos de excipientes modernos de compresión directa. *Industria Farmacéutica*, 1997, 2(6): 91-96.
  
- Córdoba A., Rodríguez M. Oliver R.; Degradación electroquímica del diclofenaco en disolución acuosa. *Escola Universitaria d'Enginyeria Tècnica Industrial de Barcelona*, España, 2004.

- Costa, E., Arancibia, A., Aiache, J.M.; Sistemas matriciales. *Acta Farm. Bonaerense*, 2004, 23(2): 259 -265.
  
- Diario Oficial de la Federación, Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas (1999).
  
- Doménech, J., Escribano E.; Preparados orales de cesión modificada: cinética, en *Biofarmacia y Farmacocinética*. Ed., Síntesis S.A., España, 1998: 317-347.
  
- Escobar J.L., García D.M., Zaldívar D., et al.; Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos, *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 2002, 3(3).
  
- Fernández A., Martínez L., Amancio O., et al.; Perfil farmacocinético del diclofenaco. *Rev. Med. Hosp. Gen. Mex.*, 2003, 66(2): 83-89.
  
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 9ª edición, Secretaria de Salud, México D.F, 2008.

- Farhat R., Bedmar M., Cerezo A.; Elaboración y caracterización de comprimidos de diazepam y piridoxina. *Tecnología farmacéutica. Universidad de Granada*, 2003: 107-110.
- Flórez J., Armijo J., Mediavilla A.; *Farmacología Humana*. 3ª edición, Ed. Masson, S.A., Barcelona, España, 1997: 355-387.
- Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, 1997.
- García J., Domínguez-Gil A., Preformulación de medicamentos en *Tratado de Farmacia Galénica*. 1ª edición. Editorial Luzán 5, S.A., España, 1993: 103.
- Gennaro A., Rudnic E., Porter S., et al; Excipientes y otros productos para la elaboración farmacéutica en *Remington Farmacia*, 20ª edición, Ed. Médica Panamericana, México D.F, 2004: 998-1036, 1040-1045, 1179, 1196-1197,1731.
- Gracia S.; Comparación de perfiles de disolución de y tabletas de patente y genéricas de tolbutamida y de productos comerciales de metformina. *Tesis de maestría, Universidad Autónoma de Nuevo León*, 2002.

- Gombotz W.R., Wee S.F.; Protein release from alginate matrices. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1998, 31: 267-285.
  
- Goodman A., Hardman J., Limbird L., et al; The pharmacological basis of therapeutics. Goodman & Gilman's, 9ª edición, Ed. McGraw-Hill Interamericana, 1996.
  
- Havaladar V., Kulkarni A., Dias R., et al.; Floating matrix tablets of atenolol: Formulation and *in vitro* evaluation. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2009, 3(4): 286-291.
  
- Katzung B., Furst D.; Farmacología básica y clínica, 9ª edición, Editorial Manual Moderno, México DF, 2007.
  
- Lagarto A., Bueno V., Martínez A., et al.; Irritación gástrica producida por diclofenaco de sodio: Estudio comparativo de tabletas de liberación controlada en conejos. *Revista de Toxicología*, 2008, 25(1): 32-37.
  
- Lastres García, JL. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. *Schironia*, 2002; (1).

- Llabot J., Palma S., Allemandi D.; Tendencias farmacológicas en la administración de fármacos: sistemas bioadhesivos. *Nuestra Farmacia. Farmacotecnia*, 2006, 47: 20-27.
- Levina M., Rajabi-Siahboomi A.; The influence of excipients on drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2004, 93(11): 2746-2754.
- Liew C., Wah Chan L., Ling Ching Ai., et al; Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 2006, 309: 25-37.
- Magosso E, Yuen K, Choy W, et al; Comparative bioavailability study of a generic sustained release diclofenaco sodium tablet; *Medicine Journal Malaysia*, 2004, 59(3): 352-356.
- Melgoza L., Contreras L., Rodríguez S., González M.; Sistemas matriciales de liberación controlada; *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 2002, 33(4): 58-67.
- Moore, J., Flanner H.; Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharmaceutical Technology*, 1996, 20(6): 64-74.

- Navarro A., 1994; Desarrollo y evaluación “in vitro” de formulaciones de cesion prolongada de diclofenaco sódico. *Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid*, 1994.
- Pertuso S., Navarro G.; Matrices hidrofílicas como agentes moduladores de liberación de fármacos. *Salud Militar*, 2007, 29(1): 9-17
- Rodríguez-Llimós A., Bregni C., De los Santos-Carvallido C.; Microesferas de alginato para uso dermatofarmacéutico. *Ars. Pharmaceutica*, 2003, 44(3): 215-224.
- Sáez V., Hernáez E., Sanz L.; Sistemas de liberación controlada de medicamentos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 2002, 3(3).
- Sáez V., Hernáez E., López L.; Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 2003, 4(2).
- Saéz V, Hernáez E, Sanz L.; Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales polímeros. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 2004, 5(3).
- Sandoval P., Baena Y., Aragón M., et al; Mecanismos generales de cesión de principios activos a partir de matrices monolíticas hidrofílicas

preparadas con éteres de celulosa, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 2008, 37(2): 105-121.

- Sánchez V., Carreño P., Castelleto M.; Liberación y permeación de diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas; *Acta Farm. Bonaerense*, 2001, 20(2): 1-4.
- Sangeetha S., Nagasamy D., Adhiyaman R.; Formulation of sodium alginate nanospheres containing amphotericin B for the treatment of systemic candidiasis. *Tropical Journal of Pharmaceutical*, 2007, 6(1): 653-659.
- Selim R., Mohiuddin A., Syed S.; Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled release drug delivery. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 2003, 6(2): 282-291.
- Soto M., Evaluación del mecanismo de liberación de diclofenaco sódico desde una matriz hidrofílica a base de alginato de sodio. *Tesis de licenciatura. Universidad Austral de Chile*, 2007.
- Suñé N., Miñarro M., Pacheco J., et al; Aspectos tecnológicos de las formas farmacéuticas de liberación modificada de administración oral: sistemas matriciales, flotantes y bioadhesivos. *Cienc. Pharm.*, 1997, 7(3): 113-121.

- Sweetman C. S.; Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en *Martindale: The Complete Drug Reference*, 33<sup>a</sup> edición (1<sup>a</sup> edición española); Ed. Pharma Editores, España, 2003.
  
- Velilla T.; Propiedades termodinámicas de macromoléculas en solución; caso de estudio: polivinilpirrolidona. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci. Chile*, 2002
  
- Vendra R., Sagar G., Tarun P.; Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of tramadol hydrochloride. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2009, 1(1): 60-71.
  
- Viseras C., Sánchez R., Damas R., et al.; Uso de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en liberación modificada de fármacos. *Farmespaña Industrial*, 2010: 48-51.
  
- USP 32. Unites States Pharmacopoeia 31 and National Formulary 27. Pharmacopoeia Convention, Rockville, 2009.

## **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

**Perla Giovanna Silva Flores**  
**Candidato para el Grado de**  
**Maestro en Ciencias con orientación en Farmacia**

**Título de la Tesis:** Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico a partir de una matriz hidrofílica

### **Biografía:**

#### **Datos Personales:**

Lugar y Fecha de Nacimiento: Monterrey, Nuevo León, México, el 13 de Agosto de 1985.

#### **Escolaridad:**

Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con el título profesional Químico Clínico Biólogo en el 2007.

#### **Experiencia profesional:**

Becario docente del departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la U.A.N.L en el 2005. Becario investigador del departamento de Química Analítica de la Facultad de Medicina de la U.A.N.L de 2005 a 2007. Químico analista del Instituto de Investigación Clínica y Experimental, Ipharma, S.A. de C.V. desde 2007 a la fecha.

Presentación de trabajos de investigación en congresos nacionales:

- *Determinación de aloína en productos herbales mediante HPLC y CCF; Validación y comparación de métodos. Cuarta*

Reunión Nacional de Productos Naturales, Facultad de Medicina y la Facultad de Ciencias Químicas. Aula Magna, UANL, 2007.

- *Control de Calidad de Productos Herbales Mediante Cromatografía en Capa Fina.* XXIV Congreso Nacional de Investigación Biomédica y Horizontes de la Medicina, Facultad de Medicina, 2007.

**Distinciones:**

Reconocimiento de aprovechamiento escolar de la Licenciatura Químico Clínico Biólogo por la Facultad de Medicina de la U.A.N.L., durante el ciclo escolar 2005-2006 y el ciclo escolar 2006-2007.