



Universidad Austral de Chile

Facultad de Ciencias

Instituto de Farmacia

PROFESOR PATROCINANTE: Alejandro Jerez M.

INSTITUCION: Universidad Austral de Chile

FACULTAD: Ciencias

PROFESOR CO-PATROCINANTE: Edda Costa C.

INSTITUCION: Universidad de Chile

FACULTAD: Ciencias Químicas y Farmacéuticas.

**“EVALUACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE DICLOFENACO SÓDICO 100 mg DESDE
MATRICES HIDROFÍLICAS DE ALGINATO DE SODIO”**

**Tesis de grado presentada como
parte de los requisitos para optar
al título de Químico Farmacéutico.**

NICOLAS EMMANUEL MALDONADO ACOSTA

VALDIVIA – CHILE

2006

A mis Amados Padres Ana e Ivan

y a mi amada Anny

Sin ellos, nada hubiese sido posible

II. AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer en primer lugar a mi familia, ya que han sido mis ejemplos y mi soporte siempre, en todo momento.

A mi mamá y a mi papá, por todos aquellos momentos difíciles que han tendido que pasar para que me pudiera desarrollar como profesional. Gracias por su amor incondicional.

Gracias también a mi profesor guía, don Alejandro Jerez, un docente de excelencia y además un gran amigo, quien confió en mí y me dio la posibilidad de llevar a cabo este proyecto. Le agradezco cada minuto que dedicó a mi trabajo, cada conversación, cada e-mail, siempre sentí su apoyo y compromiso, sus palabras y consejos sin duda marcaran mi futura vida profesional.

Gracias a la Profesora Edda Costa, docente de la Universidad de Chile, su ayuda y compromiso fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo, su dedicación y responsabilidad me producen una gran admiración

Gracias al Dr. Humberto Dözl, Químico Farmacéutico de vocación y docente de una sabiduría y conocimientos inmensos, a quien respeto y admiro mucho. Doctor, estoy en deuda con usted, no solo por los conocimientos y experiencia que me ha entregado para desarrollarme como profesional, sino también por los consejos y cariño siempre me ha demostrado. Para mí ha sido un gran amigo, un ejemplo de vida digno de seguir e imitar. Le agradezco por su tiempo y sus largas conversaciones que sin duda han marcado mi concepto de profesional y de persona. Me admira de sobremanera el amor, la pasión y compromiso sin límites que demuestra en su rol de director de escuela de la carrera, su entrega al 110% por sus alumnos se percibe en cada gesto y palabra que brinda, peleando cada instancia por mejorar su amada carrera y nos empapa día a día con espíritu farmacéutico.

Gracias a la profesora Annemarie Nielsen, por su tiempo, por sus importantes consejos y por su preocupación.

Gracias a la profesora Adela Martinez, ya que sus enseñanzas y conocimientos significaron un gran cambio en mi vida.

Gracias a la Profesora Carin Akesson (Q.E.P.D.) que, aunque ya no este en este mundo, su presencia y ejemplo marcó la vida de muchos estudiantes, entre ellos a mi. Siempre recordaré su sonrisa y su cariño que nos demostraba en sus clases y fuera de las aulas.

Gracias al profesor Guido Ruiz, quien me ayudó en momentos que menos esperaba, gracias por su tiempo y generosidad.

Gracias a Joel y a Eduardo, sin su ayuda en el laboratorio todo hubiese sido mucho más difícil y tedioso. Su generosidad y preocupación han contribuido en que mi trabajo haya llegado a su final.

Gracias a la secretaria de la escuela de Química y Farmacia, mi tia Patty, una persona maravillosa, muchas gracias tía, ya que me ayudo en un momento muy difícil de mi vida, su cariño y aprecio lo sentía cada vez que trabajábamos juntos en la escuela. Cada palabra, siempre cariñosa, significa mucho para mi.

Gracias a mi único amigo de la U, Rodrigo, por tu alegría y compañía, por todos aquellos momentos gratos que vivimos en esta gran experiencia como es la universidad. Te deseo la mejor de las suertes en tu futura vida profesional.

Anny, mi amor, mi vida, te agradezco enormemente por tu amor, comprensión, paciencia y compañía en todo momento, sin ti, nada hubiese sido posible. Eres un ángel para mi vida, y doy gracias a Dios cada instante de mi vida compartido junto a ti, cada lágrima y cada alegría están guardados para siempre en mi corazón. Te amo con todas mis fuerzas.

Nicolas Maldonado Acosta

III. ÍNDICE

II. AGRADECIMIENTOS	3
III. ÍNDICE.....	5
IV. ÍNDICE DE TABLAS	7
V. ÍNDICE DE FIGURAS	9
VI. ABREVIATURAS	10
VII. RESUMEN	11
VIII SUMMARY.....	12
1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. <i>Sistemas matriciales para liberación controlada</i>	16
1.2. <i>Matrices inertes o insolubles</i>	17
1.3. <i>Matrices lipídicas</i>	17
1.4. <i>Matrices hidrofílicas</i>	18
1.5. <i>Matrices hidrofílicas de Alginato de sodio</i>	19
1.6. <i>Fármaco modelo: Diclofenaco sódico</i>	21
1.7. <i>Evaluación de formulaciones de liberación prolongada.</i>	24
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	26
3. OBJETIVOS.....	26
3.1. <i>Objetivo General</i>	26
3.2. <i>Objetivos Específicos</i>	26

4. MATERIALES Y MÉTODOS	27
4.1. <i>Materiales</i>	27
4.2. <i>Metodología</i>	29
5. RESULTADOS	46
5.1. <i>Curva de Calibración</i>	46
5.2. <i>Comprimidos de Alginato de sodio</i>	51
5.3. <i>Ensayos de disolución</i>	52
5.4. <i>Mecanismos de liberación</i>	59
6. DISCUSIÓN.....	63
6.1. <i>Método de cuantificación de Diclofenaco sódico</i>	63
6.2. <i>Perfiles de Liberación de Diclofenaco sódico</i>	63
6.3. <i>Mecanismos de Liberación</i>	66
7. CONCLUSIONES.....	68
8. BIBLIOGRAFIA CITADA	70
9. ANEXOS.....	73
9.1. <i>Anexos N° 1: Figuras y Esquemas</i>	73
9.2. <i>Anexos N° 2: Tablas</i>	79

IV. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Formulación final de matriz hidrofílica a base de Alginato de sodio al 20% y Diclofenaco sódico, expresada en porcentaje.....	36
Tabla 2: Formulación final de matriz hidrofílica a base de Alginato de sodio al 30% y Diclofenaco sódico, expresada en porcentaje.....	36
Tabla 3: Condiciones experimentales utilizadas para la determinación de los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de Alginato de sodio al 20 y 30%.	37
Tabla 4: Tiempos de muestreo para las cinéticas de disolución con dos medios de disolución. ..	38
Tabla 5: Condiciones experimentales utilizadas para la determinación de los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de Alginato de sodio al 20 y 30%.	40
Tabla 6: Resultados de cada una de las concentraciones empleadas para estudiar la linealidad del método espectrofotométrico	47
Tabla 7: Resultados de la absorbancia obtenida en el parámetro de repetibilidad, según los estándares utilizados.....	48
Tabla 8: Resultados de absorbancias para el parámetro de reproducibilidad entre distintas muestras (estándar de concentración 0,0100 mg/mL).....	48
Tabla 9: Resultados de absorbancias para el parámetro de reproducibilidad entre distintos días (misma muestra, estándar de concentración 0,0100 mg/mL).....	48
Tabla 10: Valores de los porcentajes de recuperación y concentraciones interpoladas para el parámetro de exactitud.	49

Tabla 11: Pesos promedio, desviaciones estándar y coeficientes de variación de las matrices elaboradas con Alginato de sodio a una concentración de 20% y 30%.	51
Tabla 12: Resultado de los modelos cinéticos: orden cero, orden uno, modelo de Hixson - Crowell (ley de la raíz cúbica), modelo de Higuchi para la matriz hidrofílica de Alginato de sodio al 20% sometida a dos medios de disolución (HCl 0,1 N y tampón pH 6,8).	59
Tabla 13: Resultado de los modelos cinéticos: orden cero, orden uno, modelo de Hixson - Crowell (ley de la raíz cúbica), modelo de Higuchi para la matriz hidrofílica de alginato de sodio al 30% sometida a dos medios de disolución (HCl 0,1 N y tampón pH 6,8).	60
Tabla 14: Resultado de los modelos cinéticos: orden cero, orden uno, modelo de Hixson - Crowell (ley de la raíz cúbica), modelo de Higuchi para la matriz hidrofílica de alginato de sodio al 20% sometida a un medio con cambio gradual de pH.....	61
Tabla 15: Resultado de los modelos cinéticos: orden cero, orden uno, modelo de Hixson - Crowell (ley de la raíz cúbica), modelo de Higuchi para la matriz hidrofílica de alginato de sodio al 30% sometida a un medio con cambio gradual de pH.....	62

V. ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 : Curva de calibración de Diclofenaco sódico	46
FIGURA 2: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde comprimidos matriciales de Alginato de sodio al 20% determinado por duplicado.	52
FIGURA 3: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde comprimidos matriciales de Alginato de sodio al 30%.	53
FIGURA 4: Gráfico comparativo entre los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de Alginato de sodio al 20% y 30%	54
FIGURA 5: Perfil del cambio gradual de pH a que fueron sometidos los comprimidos matriciales de alginato de sodio.....	55
FIGURA 6: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde los comprimidos matriciales de Alginato de sodio al 20% luego de ser sometido a un cambio gradual de pH. Se indica el cambio gradual de pH.....	56
FIGURA 7: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde los comprimidos matriciales de Alginato de sodio al 30% luego de ser sometido a un cambio gradual de pH. Se indica el cambio gradual de pH.....	57
FIGURA 8: Gráfico comparativo entre los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de Alginato al 20% y 30%, sometidas a un medio con cambio gradual de pH.	58

VI. ABREVIATURAS

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

CME: Concentración mínima efectiva

CMT: Concentración mínima toxica

Col: Colaboradores

CV: Coeficiente de variación

f1: Factor de Diferencia o Disimilitud

f2: Factor de Similitud

FDA: Food and Drug Administration

G: Acido α -L-gulurónico

HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa

IT: Índice terapéutico

M: Acido β -D-manurónico

Nm: Nanómetros

RPM: Revoluciones por minuto

SCB: Sistema de clasificación Biofarmacéutica

SD: Desviación estándar

USP: Farmacopea de los Estados Unidos

VII. RESUMEN

En este trabajo fueron determinados y evaluados los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico 100 mg a partir de matrices hidrofílicas de Alginato de sodio al 20 y 30%. Se utilizaron dos medios de disolución: uno propuesto por la USP XXVII y otro caracterizado por un cambio gradual de pH (Das y Gupta, 1988). Se postuló un mecanismo de liberación del fármaco desde la matriz hidrofílica, utilizando modelos matemáticos (difusional (Higuchi), erosional (Hixson – Crowell), Peppas, orden cero y orden uno) y se determinó el factor f_1 y f_2 (diferencia y similitud) como método de comparación entre las formulaciones.

En el medio de disolución de la USP, la constante de velocidad de liberación de diclofenaco (k) fue de $0.499 \pm 8.31\% \text{ h}^{-1}$ y $0.319 \pm 2.83\% \text{ h}^{-1}$ para las matrices de alginato al 20 y 30% respectivamente. Estos resultados proponen una proporcionalidad inversa entre la velocidad de liberación y la proporción de alginato presente en las matrices.

En el caso del cambio gradual de pH se encontró que la liberación del principio activo está directamente relacionada con el aumento del valor de pH.

Los valores de liberación obtenidos en los medios de disolución propuestos por la USP XXVII para los comprimidos de Alginato 20% y 30% se ajustan principalmente a los modelos erosional y difusional, por otro lado, utilizando un medio con cambio gradual de pH no fue posible establecer con precisión un ajuste satisfactorio a los modelos estudiados, para los comprimidos de Alginato al 20 y 30%.

VIII. SUMMARY

The profiles of release of sodium diclofenac (100 mg) from a hydrophilic matrix containing sodium alginate (20 and 30%) were determined and evaluated. Two dissolution media were used: one proposed on USP XXVII, and other characterized by a gradual change of pH (Das and Gupta, 1988). Mathematical models (difusional (Higuchi), erosional (Hixson - Crowell), Peppas, order zero and order one) were used to postulate the release mechanism, and the factors f_1 and f_2 (difference and similarity) for comparison between formulations.

In the USP medium, the release speed constants (k) were $0.499 \pm 8.31\% \text{ h}^{-1}$ and $0.319 \pm 2.83\% \text{ h}^{-1}$ for alginate matrix 20 and 30% respectively. Then, an inverse proportionality between speed release and alginate proportion was postulated. Otherwise, in the pH changing medium, diclofenac release was directly related with the pH value.

The release values obtained using USP medium was in clear concordance with erosional and diffusional models. On the other hand, using the pH changing medium it was not possible to establish an accurate matching of the alginate 20 and 30% tablets values with the models studied.

1. INTRODUCCIÓN

Para toda sustancia farmacológicamente activa existen dos concentraciones límites, que dependen de la naturaleza del fármaco y las interacciones con el organismo, las cuales deben estar correctamente determinadas. Estas son: la concentración mínima efectiva (CME) y la concentración mínima tóxica (CMT) (Katzung B., 2002).

La CME es un límite que, por debajo de ella, las dosis administradas no presentan valor terapéutico, por lo tanto el fármaco resulta totalmente ineficaz y la CMT, que indica que sobre ella el fármaco resulta tóxico para el organismo (Florez y col., 1997).

Con ambos límites se define el índice terapéutico (IT), que relaciona la CMT con la CME:

$$\frac{\textit{Concentración Mínima Tóxica}}{\textit{Concentración Mínima Efectiva}} = \textit{Índice Terapéutico}$$

La dosificación de un determinado fármaco siempre debe situarse entre estos límites, cuanto más alto sea el valor del índice terapéutico, mayor será la tolerancia y las posibilidades de dosificación de un fármaco (Katzung B., 2002).

Luego de la administración de un fármaco de dosis única, la concentración del fármaco aumenta hasta un valor máximo y luego disminuye debido a procesos farmacocinéticos como la excreción y/o biotransformación metabólica (Florez y col., 1997). Para obtener un nivel terapéutico efectivo durante un amplio periodo de tiempo se requieren altas dosis, pero la concentración del fármaco siempre debe mantenerse bajo la concentración mínima tóxica, lo cual, en muchos casos no es posible.

La solución a este problema radica en la utilización de sistemas de liberación modificada, lo que permite administrar fármacos que se liberan paulatinamente en el tiempo, con lo que se obtienen concentraciones constantes de fármaco en el organismo.

Los preparados de liberación modificada están constituidos por un sistema que contiene al fármaco en su interior y son capaces de modular la liberación y localización en el tracto gastrointestinal. Estos sistemas se dividen en sistemas de liberación prolongada y sistemas de liberación retardada. (Aiache, J-M y col. 1983; Costa, E. 2001; Habib, M. y col. 1995).

Los sistemas de liberación prolongada inicialmente liberan una dosis de fármaco suficiente para ejercer el efecto deseado, luego la cantidad de fármaco restante es liberado en forma paulatina y lenta, a una velocidad no mayor a la de eliminación, de esta manera se consigue aumentar el tiempo de duración del efecto en comparación a los sistemas de liberación convencionales. (Aiache, J-M. y col. 1983; Habib, M. y col. 1995; Delgado, M. y Vila, J-M 1991).

Los sistemas de liberación retardada, mediante un recubrimiento que debe ser destruido mediante hidrólisis o disolución, liberan el fármaco de su interior después de un tiempo de haber sido ingerido, de este modo retarda la liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal. La mayoría de estos sistemas de liberación retardada contienen más de una dosis del fármaco, los cuales son liberados en forma intermitente. (Habib, M y col. 1995; Delgado, M. y Vila J. 1991).

Estos sistemas de liberación controlada ofrecen variadas ventajas, entre las que se pueden mencionar (Navarro, A. 2005):

- Mejora en la administración de fármacos que presentan escasa solubilidad en agua, fármacos sensibles a pH ácido, que presentan efectos adversos a nivel del tracto gastrointestinal o que es necesario mantener concentraciones estables en un largo periodo de tiempo.
- Mejora en el cumplimiento del tratamiento dado que:
 - o Simplifica la posología al aumentar los intervalos de administración.

- Se reduce los riesgos de olvidos evitando problemas relacionados con el incumplimiento de los pacientes.
- Se logran mantener niveles sanguíneos constantes dentro del margen terapéutico, de este modo se minimizan o se eliminan los efectos adversos provocados por una liberación rápida, como ocurre en algunos sistemas de liberación convencional.
- Se utilizan menos cantidades de principios activos, ya que no es necesario aumentar la dosis total para obtener niveles elevados del fármaco en un tiempo prolongado.
- Mejoran la absorción de fármacos que cursan procesos de absorción saturables, puesto que son liberados lentamente desde la forma farmacéutica.

No es posible dejar de considerar algunos inconvenientes que pueden aparecer con el uso de estos sistemas de liberación controlada, entre los que se pueden encontrar (Virginia M. 2006):

- Es posible observar riesgo de acumulación si la velocidad de eliminación de un fármaco es lenta y la forma farmacéutica de liberación controlada está formulada para mantener la liberación del fármaco por veinticuatro horas.
- Existe una dificultad para eliminar rápidamente el fármaco en caso de una intoxicación grave o cuando se presenta intolerancia.
- No es recomendado para formulaciones de fármacos que presenten un índice terapéutico bajo, por el riesgo que significa para el paciente la liberación repentina del principio activo.
- Requiere una educación al paciente en la forma de uso, ya que será modificado el esquema de liberación si la forma farmacéutica se mastica, se rompe y se ingiere, pudiéndose presentar una sobredosificación que puede ser peligrosa.

1.1. Sistemas matriciales para liberación controlada

Entre los diversos sistemas tecnológicos que existen actualmente para regular la liberación de un fármaco se encuentran los sistemas matriciales, los que se componen de un soporte o matriz inerte que puede presentarse en diversas formas y tamaños, desde micropartículas hasta comprimidos o cápsulas donde el fármaco se encuentra uniformemente disperso en el soporte como suspensión o disolución. Bajo las condiciones de inercia química de la matriz y en ausencia de interacciones entre el fármaco y la matriz, la liberación del fármaco generalmente se produce por mecanismos de disolución, difusión y/o erosión, siendo muy frecuente la existencia de dos o tres mecanismos que expliquen dicho proceso (García, J. 2002; Wai-Yip, T y Robinson, J. 1985). Los sistemas tecnológicos utilizados para la elaboración de formas farmacéuticas de liberación controlada basados en sistemas matriciales pueden ser subdivididos en tres grandes grupos:

- **Matrices inertes o insolubles:** forman una red porosa a través de la cual ingresa el medio de disolución, disuelve el principio activo y se libera por difusión a través de esta red. (Reza, S. y col. 2003).
- **Matrices lipídicas:** son matrices insolubles donde se agregan partículas de fármaco dispersadas, el cual, se libera cuando un solvente penetra en la matriz y disuelve las partículas de fármaco (Reza, S. y col. 2003).
- **Matrices hidrofílicas:** en ellas el fármaco es dispersado en una matriz soluble que va liberando el fármaco al disolverse, o al hincharse y disolverse la matriz (Reza, S. y col. 2003; Costa, E. 2001).

1.2. Matrices inertes o insolubles:

Son llamadas también matrices plásticas, Generalmente están constituidas por excipientes no tóxicos, no digeribles e insolubles en los fluidos gastrointestinales, razón por lo cual estas matrices se eliminan en forma intacta por las heces. Ejemplos de ellos son los derivados acrílicos, polietilenos y cloruro de polivinilo (Reza, S. y col. 2003).

1.3. Matrices lipídicas:

Son llamadas también matrices ceras o lipídicas, en donde el fármaco se suspende en un soporte lipídico, quedando incrustado en él. Al ser ingerido, la matriz se destruye lentamente por erosión, a causa del pH y la hidrólisis enzimática sobre los constituyentes grasos. De este modo el fármaco difunde hacia el exterior entre los espacios generados por el proceso erosivo. (Matthews, V. 2006; Navarro, A. 2005).

Entre las materias primas más utilizadas para la elaboración de matrices lipídicas se encuentran las ceras, compuestas principalmente por ácidos grasos, alcoholes grasos, ácidos grasos y sus ésteres, aceites hidrogenados, entre otros.

Otros excipientes que se destacan por su gran utilidad son los Gelucire[®] que corresponden a glicéridos poliglicólicos saturados, formados por mezclas definidas de glicéridos y mono y diésteres de polietilenglicol con ácidos grasos, dando origen a una serie de excipientes grasos de distintas propiedades. (Matthews V. 2006; Navarro A. 2005).

Estos excipientes son generalmente de origen natural, son bien tolerados por el tracto gastrointestinal e inclusive pueden ejercer una acción protectora sobre éste.

1.4. Matrices hidrofílicas

Una matriz hidrofílica o hidrogel es un término ampliamente utilizado para denominar a un material de naturaleza polimérica que se caracteriza por una extraordinaria capacidad de absorber agua u otros fluidos, hincharse y aumentar de tamaño sin perder su forma, esta propiedad de absorber agua les convierte en materiales de enorme interés industrial, especialmente a nivel farmacéutico, donde son utilizados como sistemas de liberación modificada de principios activos. (Escobar y col., 2002).

Estas matrices están formadas por un polímero o una goma hidrófila no digerible mezclado con un principio activo relativamente soluble. Entre los más utilizados se tienen: derivados de la celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polisacáridos no celulósicos como galactomananos a partir de goma guar, goma de algarroba, alginatos y derivados del ácido carragénico. (Escobar y col., 2002; Reza, S. y col. 2003; Costa, E. 2001).

En las matrices hidrofílicas, la liberación del principio activo puede describirse en cuatro pasos no consecutivos: la penetración del líquido del medio de disolución o del tracto gastrointestinal en el comprimido junto con la disolución simultánea de una cantidad pequeña de fármaco que se encuentra en la superficie externa de la forma farmacéutica; hinchamiento del polímero hidrófilo por absorción de agua y formación de una barrera gelificada; penetración de los líquidos circundantes en la profundidad de los comprimidos por difusión a través de la capa de gel y disolución del fármaco; difusión del fármaco disuelto a través de la barrera gelificada. (Costa E. 2001).

Los métodos tecnológicos actuales para la obtención de este tipo de sistemas matriciales van desde la mezcla en seco de los constituyentes y compresión directa (Giunchedi, P. y col. 2000) o granulación (Celine, V. y col. 2006).

1.5. Matrices hidrofílicas de Alginato de sodio

Entre los muchos biopolímeros utilizados para el diseño de matrices hidrofílicas, uno de gran utilidad son las sales de alginato, tanto por sus características físico-químicas como por su fácil y económica formulación (Giunchedi, P. y col. 2000; Celine, V. y col. 2006).

El ácido algínico es un polisacárido natural extraído de algas marinas “pardas”. El alginato comercial se extrae principalmente de especies de algas marinas *Laminaria Hyperborea*, *Ascophyllum nodosum* y *Macrocystis pyrifera*. Todas estas algas contienen entre un 20% y 30% de alginato sobre su peso seco (Giunchedi, P. y col. 2000; Celine V. y col. 2006; Dennis J. 2006). Este biopolímero está constituido por dos unidades monoméricas, el ácido β -D-manurónico (M) y el ácido α -L-gulurónico (G), los cuales se agrupan en bloques de secuencias MM, MG, unidos por enlaces glucosídicos β (1-4); y bloques GG, GM, unidos por enlaces glucosídicos α (Dennis J. 2006) (véase Anexos, Fig. 1, 2).

Las algas sintetizan el alginato inicialmente como un polímero de ácido manurónico, que posteriormente modifican transformando unidades de manurónico en gulurónico mediante una epimerización enzimática. El producto final contiene zonas formadas por gulurónico, zonas formadas por manurónico y zonas con gulurónico y manurónico alternados. (Dennis J. 2006)

El alginato, en forma de sal sódica, potásica o magnésica, es soluble en soluciones acuosas a pHs superiores a 3,5. También es soluble en mezclas de agua y solventes orgánicos miscibles con ella.

La viscosidad de las soluciones de alginato depende de la concentración, elevándose mucho a partir del 2%, y de la temperatura, disminuyendo al aumentar ésta. (Celine, V. y col. 2006; Dennis, J. 2006).

El alginato presenta una propiedad muy llamativa para la industria farmacéutica, ya que en presencia de calcio, el alginato puede formar una estructura conocida como "caja de huevos". En

esta estructura, los iones de calcio se sitúan como puentes entre los grupos con carga negativa del ácido gulurónico formando un gel rígido (véase Anexos, Fig. 2). Este modelo fue propuesto por Grant en 1973 (Grant, GT. y col. 1973) y se basa en la formación de una unidad dimérica entre los iones Calcio y las cadenas del polímero en forma de *bucles* (regiones de bloques GG) (Grant, GT. y col. 1973; Denno, J. 2006).

Las cadenas de alginato pueden asociarse en forma múltiple, dependiendo de la cantidad de calcio presente, dando más rigidez al gel. (Giunchedi, P. y col. 2000; Celine V. y col. 2006).

El calcio es el ión divalente de mayor empleo en la formación de geles de alginato, debido a que sus sales son económicas, de fácil disponibilidad y no tóxicas. Las más usadas son el carbonato, sulfato, cloruro, fosfato o tartrato de calcio. Para obtener un gel de características apropiadas, los iones calcio deben ser liberados lentamente en la solución del alginato; lo cual se logra empleando una sal de calcio de baja solubilidad, por ejemplo el citrato de calcio. De este modo, el alginato al interactuar con el ión calcio sirve de soporte para una matriz, generando una barrera física para la difusión de un fármaco, cuando este es incluido en ella. (Celine V. y col. 2006).

Varios son los estudios que han propuesto al alginato como base para la formulación de matrices hidrofílicas en formas farmacéuticas de liberación controlada (Giunchedi, P. y col. 2000; Celine V. y col. 2006), utilizándolo como agente principal o asociado con otros polímeros, tales como la hidroximetilcelulosa, entre otros (Giunchedi, P. y col. 2000).

Comercialmente, es posible obtener el ácido algínico y sus sales de sodio, calcio y potasio en distintas calidades, determinadas por los procesos de purificación y blanqueado que experimentan los productos durante su manufactura. (Giunchedi, P. y col. 2000).

Dichas calidades corresponden a:

- Calidad alimentaria: productos completamente libres de celulosa, de coloración blanca o ligeramente amarilla.
- Calidad farmacéutica: productos blancos, totalmente libres de celulosa.
- Calidad técnica: productos usualmente libres de celulosa (puede contener cierta proporción); color variable desde blanco a amarillo o marrón. Estos son empleados principalmente por la industria textil, de pinturas, papeles calco, maderas aglomeradas, y otros.

1.6. Fármaco modelo: Diclofenaco sódico

Desde un punto de vista biofarmacéutico, los principios activos susceptibles de ser formulados en sistemas de liberación prolongada deben cumplir una serie de condiciones y características físico-químicas, entre ellas cabe citar (Navarro, A. 1994):

- Peso molecular inferior a 1000, ya que este parámetro puede limitar el paso a través de las membranas biológicas.
- Una solubilidad adecuada en relación con el pH del tracto gastrointestinal, puesto que, si la solubilidad es inferior a 0,1 mg/mL, cabe esperar una biodisponibilidad escasa y variable.
- Un coeficiente de reparto favorable a la fase lipídica, de modo de facilitar el traspaso del fármaco a través de membranas. Es necesario considerar este parámetro cuando se desea diseñar un sistema de liberación controlada dado que un principio activo con un coeficiente de reparto favorable a la fase lipídica que sea incluido en una matriz lipofílica puede dar lugar a una liberación incompleta.

- Vida media de eliminación ideal de 1 a 8 horas. Si la vida media de eliminación fuese menor a 1 hora, la cantidad de fármaco requerida por dosis para mantener el efecto 12 o 24 horas sería demasiado grande.

La normativa vigente sugiere un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), una herramienta para clasificar fármacos en base a la solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal (FDA, 2000).

Según este sistema de clasificación se describen cuatro clases distintas:

Clase I: Fármacos con alta solubilidad y alta permeabilidad

Clase II: Fármacos con baja solubilidad y alta permeabilidad

Clase III: Fármacos con alta solubilidad y baja permeabilidad

Clase IV: Fármacos con baja solubilidad y baja permeabilidad

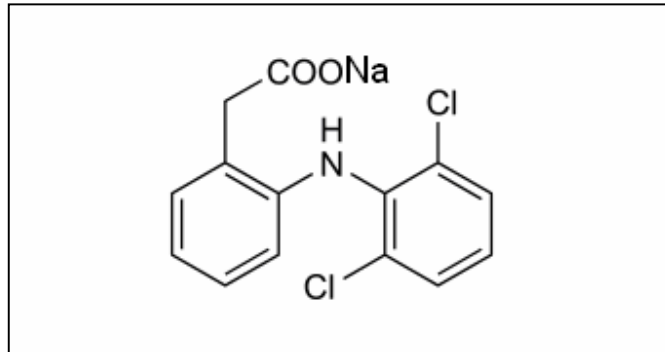
Esta descrito que la solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco en 250 mL o menos de tampón ajustado a un pH de entre 1,0 y 8,0. Se considera que un fármaco es altamente soluble cuando la dosis/volumen de solubilidad de la solución son menores de o igual a 250 mL.

Por otro lado, los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de absorción mayor del 90% el sistema gastrointestinal humano.

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución *in vitro* y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación *in vivo-in vitro* (IVIVC) exitosa, además, para eximir a un producto nuevo de los estudios *in vivo* considerando suficientes y válidos los estudios *in vitro*. Esto se conoce como bioexención (FDA, 2000).

El fármaco modelo que se utilizó para formular los comprimidos matriciales fue el Diclofenaco sódico, un AINE muy utilizado en la actualidad.

Su denominación química es: acetato de (o-((2,6-dicloro-fenil) amino) fenil) sódico. Su estructura desarrollada es:



En cuanto a su solubilidad, es prácticamente insoluble en medio ácido a pH entre 1 y 3, a medida que se incrementa el pH, la solubilidad mejora considerablemente. (Navarro, A. 1994).

Este AINE, actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas; éstas desempeñan una acción importante respecto de la aparición de la inflamación, dolor y fiebre (Katzung B., 2002)

Se absorbe en forma rápida, y sus concentraciones plasmáticas alcanzan un valor máximo al cabo de 20 a 60 minutos. La vida media plasmática del Diclofenaco es de 1,2 a 1,8 horas, se metaboliza en el hígado y se fija en un 99% a las proteínas séricas (albúminas). Se excreta 60% por orina en forma de metabolitos mientras que el resto se elimina por la bilis en las heces, (Katzung B., 2002)

Este fármaco es muy utilizado en tratamientos breves de las siguientes afecciones agudas: procesos inflamatorios postraumáticos, reumatismo extraarticular, infecciones dolorosas e inflamatorias de garganta, nariz, oído (ej.: faringoamigdalitis). Procesos dolorosos o inflamatorios en ginecología, anexitis, dismenorrea primaria. (Katzung B., 2002)

De acuerdo a sus características (corta vida media y otras) este principio activo cumple con los requisitos para ser formulado en formas farmacéuticas de liberación controlada, con el doble objetivo de controlar el lugar de liberación del mismo y prolongar su liberación en el tiempo.

1.7. Evaluación de formulaciones de liberación prolongada.

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación del principio activo desde el producto medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad a través del sistema gastrointestinal (FDA, 1995). Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante en la predicción del comportamiento *in vivo*. Basándose en ello es que se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* para las formas sólidas de dosificación oral, como comprimidos y cápsulas, para determinar los perfiles de liberación del fármaco desde la forma farmacéutica, con el fin último de: evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote; guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y asegurar la calidad de un producto después de ciertas modificaciones, tales como cambios en: la formulación, en el proceso de fabricación, entre otros (FDA, 1995) Sin embargo, 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. También es importante destacar el papel que juega este ensayo para comprobar la calidad de una producción, siendo un procedimiento de estandarización muy utilizado por el departamento de control de calidad de los laboratorios farmacéuticos, en el caso que el lote difiera ampliamente de otros en sus características de disolución, o si los tiempos de disolución de los lotes muestran diferencias entre si, es fácil concluir que algún factor en las materias

primas, en la formulación o en el proceso de fabricación no esta correctamente controlado (Navarro, A., 1994).

En este trabajo se estudiaron dos formulaciones que contienen 100 mg de Diclofenaco sódico y Alginato de sodio al 20 y 30%, respectivamente, como excipiente formador de matriz. Estas formulaciones, entre otros excipientes, contienen: celulosa microcristalina PH 200, fosfato de calcio y estereato de magnesio. Se analizaron los perfiles de liberación del fármaco modelo desde la matriz hidrofílica, considerando las sugerencias y exigencias de la Farmacopea Estadounidense (USP XXVII), posteriormente se determinó el posible mecanismo que explica la liberación del fármaco desde dicha matriz utilizando para ello algunos modelos matemáticos propuestos.

Es de extraordinaria importancia que el ensayo de disolución esté precedido de un método de análisis adecuado. Un método específico, reproducible y sensible en el intervalo de concentraciones previstas por las condiciones de disolución del medicamento.

2. Hipótesis de trabajo

Se postula como hipótesis que la proporción de Alginato de sodio que constituye la matriz, es proporcional al retraso en la liberación de Diclofenaco sódico desde comprimidos matriciales.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Evaluar los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico 100 mg desde matrices hidrofílicas

3.2. Objetivos Específicos

- 3.2.1. Desarrollar y evaluar los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico 100 mg a partir de matrices de Alginato de sodio al 20 y 30% en distintos medios de disolución.
- 3.2.2. Determinar el mecanismo de liberación del fármaco desde la matriz hidrofílica, mediante el empleo de modelos matemáticos.
- 3.2.3. Determinar el factor de diferencia y similitud (f_1 y f_2) como método de comparación entre las formulaciones.

4. Materiales y Métodos

4.1. Materiales

4.1.1. Reactivos

- Ácido Clorhídrico 37% Merck S.A.
- Agua destilada y desaireada.
- Bicarbonato de sodio anhidro Fluka Chemica®
- Carbonato de sodio anhidro Fluka Chemica®
- Diclofenaco sódico, Gentileza de Laboratorios Bagó
- Fosfato de sodio anhidro Merck S.A.
- Hidróxido de sodio Merck S.A.

4.1.2. Muestras

- Comprimidos de Diclofenaco y Alginato al 20%,
- Comprimidos de Diclofenaco y Alginato al 30%,

Los comprimidos utilizados en este estudio fueron elaborados por Laboratorio Farmacéutico de la Dirección Nacional de las Fuerzas Armadas - D.N.S.FF.AA, Montevideo, Uruguay.

Las condiciones de elaboración se detallan más adelante, los comprimidos fueron almacenados a 8°C hasta su utilización.

4.1.3. Materiales de laboratorio y Equipos

- Balanza Analítica digital Denver Instrument Company® Modelo AAA 250LE, Máx. 250 mg \pm 0,1 mg.
- Balanza semi analítica ACCULAB V- 200, Máx. 200 g \pm 0,01 g.
- Baño termorregulado
- Equipo de disolución Erweka, modelo DT-600
- Espectrofotómetro Unicam UV- VIS modelo Helios α
- Estufa WTC Binder
- Material de laboratorio: matraces, pipetas y otros.
- Medidor de pH Hanna Instrument® modelo HI9321.

4.2. Metodología

4.2.1. Equipo de disolución Erweka DT-600

El equipo de disolución utilizado es un Modelo ERWEKA, aparato 2 de la USP, el cual está constituido por:

Módulo agitador: es un motor que permite regular la velocidad de agitación (expresada en RPM) de las paletas, según indicaciones de la USP se debe mantener la velocidad especificada en la monografía con una desviación máxima de $\pm 4\%$.

Módulo Calefactor: permite obtener la temperatura especificada para el baño en el cual se sumergen los vasos con el medio de disolución.

Vasos de disolución: vasos cilíndricos de policarbonato, con fondo semiesférico. Tienen 160 a 175 mm. de altura y 98 a 106 mm de diámetro interno, con una capacidad nominal es de 1 litro. En ellos se introduce el medio de disolución y es donde se realiza el test de disolución o la cinética.

Los seis vasos se sumergen parcialmente en el baño de agua con lo cual el medio de disolución se mantiene a una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Paletas agitadoras: están formadas por un aspa y un vástago. Éstas deben cumplir con requisitos de verticalidad y posición especificada en la USP, donde se exige que no debe experimentar una desviación más de 2 mm del eje principal del vaso, debiendo agitar suavemente y sin desplazamiento

Medio de disolución: se debe utilizar el especificado en la monografía. Si el medio de disolución es una solución tampón, el pH debe ser ajustado al indicado $\pm 0,05$.

Es de extraordinaria importancia **eliminar los gases disueltos** en el medio de disolución, ya que la presencia de ellos altera los resultados de un ensayo cinético. Un método sencillo para obtener

agua desaireada es hervir agua destilada por 15 minutos y envasarla en caliente en un recipiente hermético.

Ante la exigencia de asegurar resultados reproducibles en cualquier ensayo de disolución, es preciso efectuar una revisión de todos aquellos factores que podrían inducir a error en la obtención e interpretación de los resultados (Navarro, A. 1994).

El equipo se considera calibrado si los resultados obtenidos con estos comprimidos están dentro de los límites especificados por la USP.

El equipo de disolución utilizado en este trabajo cumple con las exigencias que indica la USP XXVIII para su utilización.

Procedimiento para la utilización del equipo de disolución:

Pasos previos: se verifica que el equipo cumpla con ciertos requisitos, entre ellos:

- a) Comprobar que el equipo se encuentra nivelado y no experimenta vibración.
- b) Control de la verticalidad de los ejes.
- c) Control del centrado de los vasos.
- d) Control de la linealidad de los vástagos. Deben estar ubicados a 2,5 cm. del fondo.
- e) Revisión del medio de disolución, el cual no debe presentar gases disueltos.
- f) Control de la velocidad de agitación.
- g) Revisión de la temperatura del medio es de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ en cada vaso.

4.2.2. Curva de Calibración:

Para la cuantificación del Diclofenaco sódico presente en los comprimidos estudiados, se elaboró una curva de calibración, a la que se le determinaron distintos parámetros para validar la metodología analítica.

4.2.2.1. Elaboración de la curva de calibración:

Se pesaron 125 mg de estándar de Diclofenaco de sodio, los que se disolvieron en 100 mL de tampón fosfato tribásico pH 6,8 (preparado según las indicaciones de la USP XXVII y ajustado a $\text{pH } 6,8 \pm 0,05$ utilizando HCl 2 N a una temperatura ambiente de 25° C). De esta forma se obtuvo una solución de concentración 1,25 mg/mL.

De la solución anterior se tomó una alícuota de 1 mL, mediante una micropipeta p-1000, y se realizó una nueva disolución con el medio correspondiente hasta un volumen exacto de 100 mL. Se obtiene una solución de concentración 0,0125 mg/mL o 12,5 µg/mL, la cual fue considerada la solución madre *stock* para la elaboración de la curva de calibración.

La solución *stock* fue almacenada a 21° C hasta realizar los análisis, protegida de la luz y excesiva humedad. Los estándares de trabajo fueron preparados diariamente por dilución de la solución *stock* con tampón fosfato pH 6,8.

La elaboración de los estándares para la curva de calibración se realizaron tomando de la solución *stock* (solución de concentración 12,5 µg/mL) alícuotas de 2, 4, 6, 8 y 10 mL respectivamente, mediante una pipeta aforada de volumen exacto y transferido a matraces volumétricos de 10 mL aforando con el tampón fosfato. De esta manera se consiguen soluciones estándares de 2,5, 5,0, 7,5, 10 y 12,5 µg/mL.

A continuación se definen los parámetros que fueron evaluados para validar el método analítico que se utilizará en la determinación cuantitativa de Diclofenaco sódico.

4.2.2.2. Linealidad:

La linealidad de un método analítico de cuantificación es un parámetro que indica la capacidad de producir resultados directamente proporcionales a la concentración de analito a lo largo del intervalo del método analítico (Navarro A., 1994).

Se establece por medio de un método estadístico apropiado, por ejemplo, cálculo de regresión por cuadrados mínimos.

Para establecer la linealidad del método se debe analizar un mínimo de cinco concentraciones (Quattrochi y col., 1992). Los datos obtenidos a partir de la mejor recta son útiles para estimar matemáticamente el grado de linealidad.

Las soluciones designadas fueron leídas en el espectrofotómetro por triplicado y se determinó la curva de regresión $y = bx + a$.

Para la determinación del parámetro de linealidad se usó la curva de calibración preparada en el rango de concentraciones: 2,50; 5,00; 7,50; 10,00, y 12,50 $\mu\text{g/mL}$. La curva de calibración fue elaborada con estándar de Diclofenaco sódico a partir de diluciones de la solución *stock*.

El intervalo de concentraciones se determinó estimando la concentración máxima a obtener en las cinéticas de disolución, considerando las diluciones necesarias para no salirse del intervalo de linealidad de la curva.

Según literatura, el Diclofenaco sódico presenta un máximo de absorbancia, en un medio levemente alcalino, a los 276 nm (Navarro, A. 1994; Clark`s CD, 2004).

La cuantificación fue realizada por análisis de la absorbancia de la muestra determinada a 276 nm contra la concentración del estándar. Se determinó por triplicado cada concentración.

La determinación se realizó en condiciones de repetibilidad, es decir, único analista, mismo instrumento y reactivos, mismo día y cortos intervalos de tiempo entre cada análisis.

Se calcularon los coeficientes de correlación y el grado de significación con una tabla de prueba de coeficiente de correlación (Quattrochi y col., 1992).

4.2.2.3. Precisión:

La precisión es otro parámetro que indica el grado de concordancia entre los resultados del ensayo individual cuando un método cuantitativo se aplica repetidamente a varias alícuotas de una muestra homogénea. La precisión de un método analítico generalmente se expresa como la desviación estándar (SD) o el coeficiente de variación (CV) de una serie de mediciones (Quattrochi y col., 1992).

La desviación estándar se calcula según:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Donde X_i es el valor medido en el ensayo i , n es el número de medidas, y \bar{x} es el promedio, calculado como:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Por otro lado, el coeficiente de variación se calcula según:

$$CV = \frac{SD}{\bar{x}}$$

La precisión de un método analítico se determina mediante el análisis de un número suficiente de alícuotas de una muestra homogénea, lo que permite un cálculo estadísticamente válido de la desviación estándar.

La precisión fue considerada en dos niveles: repetibilidad y reproducibilidad:

La repetibilidad es la medida de la precisión de un método efectuado en las mismas condiciones, sobre la misma muestra, por un mismo analista, en el mismo laboratorio, con los

mismos aparatos y reactivos y en el curso de la misma serie de análisis efectuados, generalmente, en un corto intervalo de tiempo.

La reproducibilidad es la medida de la precisión de los resultados de un método analítico efectuado sobre la misma muestra pero en condiciones diferentes (diferentes analistas, aparatos, días, entre otros.) (Navarro A., 1994).

Para determinar la precisión se utilizaron estándares de Diclofenaco sódico.

A partir de la solución *stock* se prepararon soluciones de concentraciones 2,5; 7,5 y 10 µg/mL.

La determinación de la repetibilidad se llevó a cabo evaluando la dispersión de 6 mediciones por cada nivel de concentración en condiciones de repetibilidad, es decir, único analista, mismo instrumento y reactivos, mismo día y cortos intervalos de tiempo entre cada análisis.

La determinación de la reproducibilidad se estableció mediante la evaluación de la absorbancia de una solución de estándar 10 µg/mL en triplicado en cuatro días diferentes consecutivos, determinándose posteriormente el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Los estimadores de la precisión del sistema instrumental fueron la desviación estándar y el coeficiente de variación, que permiten evaluar la incertidumbre (error aleatorio) en la estimación de la medida.

Los criterios de aceptación para la precisión de un análisis de control de calidad de productos farmacéuticos consideran un coeficiente de variación de hasta un 1%.

4.2.2.4. Exactitud:

La exactitud de un método analítico se define como la proximidad entre el resultado obtenido y el valor real. Si la diferencia entre el valor hallado y el valor verdadero es pequeña, la exactitud es buena. Una gran diferencia entre ellos indica que la exactitud es inadecuada y revela la existencia de errores que deben corregirse.

La exactitud debe establecerse en todo el intervalo especificado para el método analítico, cuando se desea la valoración de una sustancia, puede determinarse por la aplicación del método analítico a una muestra de pureza conocida (como por ejemplo una sustancia de referencia) o por comparación de los resultados del método analítico propuesto con los de otro método cuya exactitud haya sido establecida (Quattrochi y col., 1992).

Para la determinación del porcentaje de recuperación se utiliza la siguiente fórmula:

$$R_i = \frac{x_i}{x_0} 100$$

Donde x_0 es el valor verdadero y x_i es el valor medido (Navarro A., 1994).

Se determinó la exactitud del método mediante el cálculo de la cantidad de principio activo recuperado frente a la teóricamente añadida. A partir de la solución *stock* se prepararon soluciones de concentraciones 2,5; 7,5 y 10 $\mu\text{g/mL}$. Se analizó en triplicado, en condiciones de repetibilidad.

4.2.3. Ensayos de disolución

Se estudió la liberación de Diclofenaco sódico desde una matriz hidrofílica previamente preparada, con distintas proporciones de Alginato de sodio (20 y 30%). Los comprimidos fueron almacenados en envases de vidrio, a una temperatura uniforme de 8°C, hasta el momento de su utilización.

Las matrices utilizadas en este estudio fueron elaboradas por el Laboratorio Farmacéutico de La Dirección Nacional de las Fuerzas Armadas, Montevideo, Uruguay. Las formulaciones se presentan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1: Composición de los comprimidos de Diclofenaco sódico con Alginato de sodio 20%, expresada en porcentajes.

Materias Primas	Cantidad (g)	Porcentaje
Diclofenaco sódico	0,1000	26,76%
Celulosa microcristalina PH 200	0,1537	41,8%
Alginato de Sodio	0,0735	20,00%
Fosfato de Calcio* 2H ₂ O	0,0367	9,99%
Estereato de Magnesio	0,00367	1,00%
Peso Promedio	0,3676	

Tabla 2: Composición de los comprimidos de Diclofenaco sódico con Alginato de sodio 30%, expresada en porcentajes.

Materias Primas	Cantidad (g)	Porcentaje
Diclofenaco sódico	0,1000	26,9%
Celulosa microcristalina PH 200	0,1200	32,28%
Alginato de Sodio	0,1110	29,86%
Fosfato de Calcio* 2H ₂ O	0,0370	9,95%
Estereato de Magnesio	0,0037	1,00%
Peso Promedio	0,3717	

Para determinar los perfiles de disolución del fármaco se desarrollaron dos tipos de cinéticas con condiciones experimentales distintas, detalladas a continuación:

4.2.3.1. Cinética con dos medios de disolución:

Las condiciones experimentales utilizadas se presentan en la Tabla 3. La cinética fue determinada en duplicado, analizando un total de 12 unidades.

Tabla 3: Condiciones experimentales utilizadas para la determinación de los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de Alginato de sodio al 20 y 30%.

Tipo de Aparato	USP II Paleta
Temperatura del medio de disolución	$37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
Medio de disolución	Medio A y B
Tiempo total del ensayo	8 horas
Alícuota	10 mL
Volumen total del medio de disolución	900 mL
Numero de Muestras	12
Velocidad de rotación	50 RPM
Método de cuantificación	Espectrofotométrica
Longitud de Onda	276 nm
Equipo	Unicam UV- Vis Helius α

Los medios de disolución fueron preparados según las indicaciones de la USP XXVII, siendo:

Medio A: HCl 0,1 N. Para su elaboración se diluyeron 4,25 mL de HCl concentrado (37% p/p, $\delta = 1,19 \text{ g/mL}$) en un litro de agua destilada y desaireada.

Medio B: Tampón Fosfato pH 6,8. Se disolvieron 76,00 g de fosfato tribásico de sodio en 1 litro de agua destilada y desaireada, de esta solución se tomaron 250 mL y se mezclaron con 750 mL de HCl 0,1 N, posteriormente se ajusta el pH con HCl 2 N ó NaOH 2 N hasta $6,8 \pm 0,05$.

Tal como se indica en la Tabla 3, la cinética de disolución fue dividida en dos etapas: etapa A, en donde el medio de disolución fue HCl, con una duración de 2 horas y otra etapa, B, en donde el medio de disolución fue un tampón pH 6,8, con una duración de 6 horas.

De esta manera, los tiempos de muestreo para las matrices de Diclofenaco sódico fueron los siguientes:

Tabla 4: Tiempos de muestreo para las cinéticas de disolución con dos medios de disolución.

TIEMPO MUESTREO	Tiempo Real	Etapa
2,00 horas	2,00 horas	A
15 minutos	2,25 horas	B
30 minutos	2,5 horas	B
1 hora	3 horas	B
2 horas	4 horas	B
3 horas	5 horas	B
4 horas	6 horas	B
5 horas	7 horas	B
6 horas	8 horas	B

Primera parte: etapa A:

Antes de comenzar la cinética, se pesaron los 6 comprimidos matriciales y se identificaron adecuadamente, se llenó cada vaso con 900 mL del medio ácido y se equilibró el equipo hasta una temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Una vez alcanzada la temperatura se adicionaron los comprimidos a cada vaso identificado como 1, 2, 3, 4, 5 y 6 con una diferencia de tiempo de 3 minutos entre cada vaso.

Cuando se completaron las 2 horas de la cinética con este medio, se tomó una alícuota de 10mL, se agregaron 0,2 mL de NaOH 5N, se mezcló y se dejó reposar por 5 minutos.

Se cuantificó el fármaco por espectrofotometría UV a 276 nm, cuyo blanco fue la mezcla de HCl 0,1 N y NaOH 5 N (900:20).

La USP XXVII indica que se debe comparar con una solución estándar cuya forma de elaboración está indicada en la monografía respectiva: se transfieren 68,00 mg de estándar de Diclofenaco sódico USP a un matraz volumétrico de 100 mL, se adicionan 10 mL de NaOH 0,1 N y se completa hasta el aforo con agua destilada y desaireada. Luego se transfieren 2,0 mL de esta solución a un segundo matraz volumétrico de 100 mL y se diluye con una mezcla de HCl 0,1 N y NaOH 5 N (900:20). Esta solución estándar contiene alrededor de 13,6 $\mu\text{g/mL}$ de Diclofenaco sódico (USP XXVII).

Al finalizar la etapa ácida y luego de tomada las alícuotas respectivas, se elimina todo el medio ácido, se retira con mucho cuidado cada comprimido y se deja sobre un papel absorbente limpio.

Segunda parte: **etapa B:**

A cada vaso limpio y seco, se adicionó 900 mL de tampón fosfato acondicionado previamente a $35,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Una vez alcanzada la temperatura exigida, se añadieron nuevamente los comprimidos en los vasos correspondientes, se inició la cinética y la primera alícuota de 10 mL se extrajo a los 15 minutos desde cada uno de los vasos, inmediatamente se repuso exactamente el mismo volumen con medio de disolución, se repite a los 30 minutos, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h y 6 h.

Para cuantificar el Diclofenaco sódico se utilizó una curva de calibración, previamente elaborada y validada, por espectrofotometría en el rango UV a 276 nm, utilizando como blanco el medio tampón.

4.2.3.2. Cinética con cambio gradual de pH.

Las condiciones experimentales utilizadas se presentan en la tabla 4.

Tabla 5: Condiciones experimentales utilizadas para la determinación de los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de Alginato de sodio al 20 y 30%.

Tipo de Aparato	USP II Paleta
Temperatura del medio de disolución	$37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
Medio de disolución	Medio A, B y C
Tiempo total del Test	8 horas
Alícuota	10 mL
Volumen total del medio de disolución	900 mL
Numero de Muestras	12
Velocidad de rotación	50 RPM
Método de cuantificación	Espectrofotométrica
Longitud de Onda	276 nm
Equipo	Unicam UV- Vis Helios α

Los medios de disolución fueron preparados según las indicaciones descritas por Das and Gupta, siendo (Das and Gupta, 1988):

Medio A: HCl 0,1 N. Para su elaboración se diluyeron 4,25 mL de HCl concentrado (37% p/p, $\delta = 1,19 \text{ g/mL}$) en un litro de agua destilada y desaireada. Se determinó que el pH de la solución final a la temperatura de trabajo (37°C) fue de $1,35 \pm 0,05$.

Medio B: Tampón pH 9,30. Se disolvieron 40,00 g de carbonato de sodio anhidro (Na_2CO_3) más 50 g. de carbonato ácido de sodio anhidro (NaHCO_3) en un litro de agua desaireada y destilada. Se obtuvo una solución con un pH final de $9,30 \pm 0,05$ a la temperatura de trabajo (37°C).

Medio C: Tampón pH 9,25. Se disolvieron 10,00 g. de carbonato de sodio anhidro (Na_2CO_3) más 20 g de carbonato ácido de sodio anhidro (NaHCO_3) en un litro de agua desaireada y

destilada. Se obtuvo una solución con un pH final de $9,25 \pm 0,05$ a la temperatura de trabajo (37°C).

Para determinar el pH al cual fueron sometidas las matrices a lo largo de la cinética se realizó previamente un ensayo de cambio de pH.

En un vaso con 900 mL de medio A, se fueron retirando 10 mL de medio y reemplazando por 10 mL de medio B hasta obtener un pH cercano a 6,80 tantas veces como tiempos de muestreo se utilizaron. Una vez alcanzado este pH, se utilizó el medio C, de modo de hacer más gradual el cambio de pH. Así se obtiene un perfil de cambio de pH en función del tiempo. (Das y Gupta, 1988)

Los tiempos de muestreo para los comprimidos matriciales fueron 1 h, 1,50 h, 2h, 2,50 h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, y 8h.

Antes de comenzar la cinética, se pesaron los 6 comprimidos matriciales, se llenó cada vaso con 900 mL del medio ácido y se equilibró el equipo hasta una temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Una vez alcanzada la temperatura se adicionaron los comprimidos a cada vaso identificado como 1, 2, 3, 4, 5 y 6 con una diferencia de tiempo de 2 minutos entre cada vaso. La primera alícuota de 10 mL se extrajo a la hora, desde cada uno de los vasos, inmediatamente se reposo exactamente el mismo volumen con medio de disolución B obteniendo un cambio en el pH del medio, esta operación se repitió cada una hora hasta cuando se obtuvo un pH de 6,90, luego el medio de reposición fue la solución C de modo de hacer más gradual el cambio de pH, generando de este modo un medio de disolución con las mismas condiciones de pH que las determinadas en el ensayo previo.

Para cuantificar el Diclofenaco sódico se utilizó una curva de calibración previamente elaborada, determinando la absorbancia por espectrofotometría en el rango UV a 276 nm y utilizando como blanco el medio de disolución utilizado en cada tiempo de muestreo.

4.2.4. Mecanismos de liberación

Para determinar el mecanismo de liberación de Diclofenaco sódico desde las matrices hidrofílicas de Alginato de sodio al 20 y 30% se emplearon modelos matemáticos descritos en la literatura, que consideran la liberación del fármaco como procesos cinéticos de orden cero, de primer orden o bien, por los mecanismos de liberación propuestos por Higuchi, Hixson y Crowell y Peppas. Se utilizó el coeficiente de determinación (R^2) como criterio de comparación.

4.2.4.1. Modelo cinético de Peppas:

Permite estimar mecanismos de liberación de un fármaco, desde una película polimérica, bajo difusión a contracorriente de un agente de hinchamiento, este proceso puede ajustarse a la ecuación (Sáez, V. y col. 2004; Korsmeyer R. y col. 1983, Peppas N. y col. 1986):

$$\frac{M_t}{M_i} = kt^n$$

donde:

- M_t es la cantidad de fármaco liberado al cabo de un tiempo t .
- M_i es la cantidad total de fármaco retenido inicialmente en el sólido.
- K es una constante relacionada con el coeficiente de difusión D .
- n es el exponente relacionado con el transporte del fármaco dentro de la matriz polimérica.

4.2.4.2. Modelo cinético de Higuchi:

Es un modelo cinético que explica la liberación controlada por un proceso de difusión desde matrices homogéneas y matrices granulares (Celine, V. y col. 2006; Moore, J. y Flanner, H. 1996).

$$\%Q = kt^{0,5}$$

Donde:

- %Q : porcentaje de fármaco disuelto
- k: constante de velocidad de Higuchi.

4.2.4.3. Modelo cinético de Hixson - Crowell (Ley de la Raíz Cúbica):

Modelo cinético utilizado para describir la liberación de un principio activo desde matrices isométricas que experimentan erosión.

$$(\% \text{ no disuelto})^{1/3} = 1 - kt$$

Donde:

- k: constante de velocidad de liberación del fármaco.

4.2.4.4. Factor de Similitud (f2) y Diferencia (f1)

Para el estudio comparativo de perfiles de disolución que estime la relevancia de las diferencias entre ellos, se utiliza el criterio de la FDA que consta de un factor de diferencia (f1) y un factor de similitud (f2) (FDA, 2005).

El factor de diferencia (f1) calcula la diferencia porcentual (%) entre dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre dos curvas.

El factor de similitud (f_2) 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 dos curvas (FDA, 2005).

Se utiliza para determinar si los perfiles de liberación de un fármaco desde una forma farmacéutica son comparables con una referencia. Los perfiles de disolución serán considerados similares en virtud del estudio del perfil completo o bien en forma puntual a cada tiempo de muestreo.

De la siguiente manera se expresan algorítmicamente estos dos conceptos:

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] / \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} 100$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} 100 \right\}$$

en donde,

- n = número de puntos.
- R_t = valor de disolución del producto de referencia o producto I, a cada tiempo.
- T_t = valor de disolución del producto a ensayar o producto II, a cada tiempo.

Para que las curvas se consideren similares, los valores de f_1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f_2 deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de f_1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f_2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del comportamiento de los productos de prueba y referencia (FDA, 2005).

Sin embargo, se deben tener en cuenta las siguientes restricciones:

- La coincidencia de los tiempos de muestreo en todos los casos.
- La comparación no puede tomar más de un dato por perfil cuando se supera en este caso el valor de disolución del 85%.

- El C.V. no debe ser mayor del 10% en todos los tiempos salvo a tiempos menores de una hora, donde se permite un C.V. hasta del 20%.

4.2.5. Análisis Estadístico

El tratamiento estadístico de los valores de las constantes de velocidad de liberación promedio de Diclofenaco sódico desde las matrices hidrofílicas en estudio se realizó mediante análisis de varianza (ANOVA) y t de Student con un nivel de confianza de 95% mediante el *software* Origin

5.0

5. Resultados

A continuación se presentan los resultados obtenidos:

5.1. Curva de Calibración:

Se determinaron distintos parámetros para establecer la validez de la curva de calibración que es utilizada para la cuantificación de Diclofenaco sódico.

La curva de calibración utilizada en este estudio se presenta en la Figura 1:

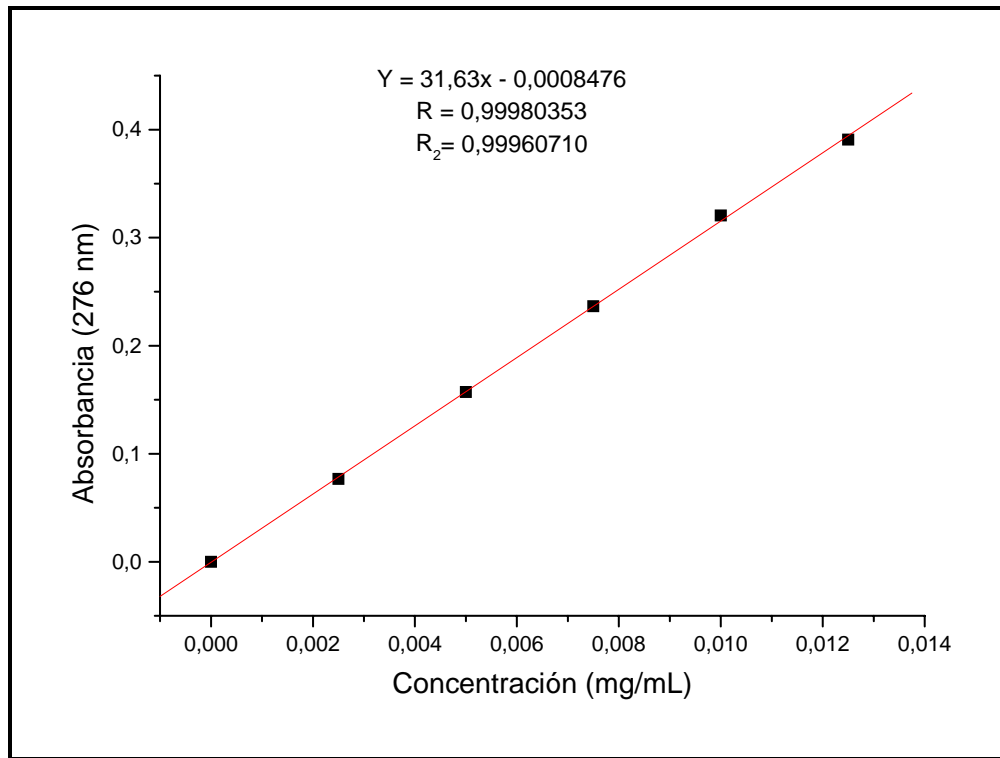


Figura 1 : Curva de Calibración de Diclofenaco sódico

5.1.1. Linealidad:

En la Tabla 6 se presentan los valores individuales, los valores medios y los coeficientes de variación, expresados en absorbancia, de cada una de las muestras analizadas para determinar la linealidad del método, así mismo, se indica también la ecuación de la recta, obtenida mediante el ajuste de los cuadrados mínimos.

Tabla 6: Resultados de cada una de las concentraciones empleadas para estudiar la linealidad del método espectrofotométrico.

Concentración (mg/mL)	Absorb. 1	Absorb. 2	Absorb. 3	Promedio	D.S.	C.V.
0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,00000	0,000%
0,0025	0,0762	0,0772	0,0767	0,0767	0,00050	0,652%
0,0050	0,1562	0,1566	0,1588	0,1572	0,00140	0,891%
0,0075	0,2367	0,2371	0,2358	0,2365	0,00067	0,281%
0,0100	0,3199	0,3210	0,3205	0,3205	0,00055	0,172%
0,0125	0,3901	0,3896	0,3923	0,3907	0,00144	0,368%

$R=0,99980403$, $R^2=0,99960811$, $a = 31,63$, $b=-0,0008476$

$$y = a + bX$$

$$\text{Abs} = 31,63 [\text{mg/mL}] - 0,0008476$$

El coeficiente de correlación que se obtiene de la ecuación es superior a 0,999, con lo que se tiene que la curva de calibración es lineal en el rango de concentraciones de Diclofenaco sódico utilizadas en este estudio.

5.1.2. Precisión:

Los resultados obtenidos en los ensayos de precisión (repetibilidad, reproducibilidad) se muestran en las Tablas 7, 8 y 9.

Se detallan los valores de concentración (mg/mL), promedio de los valores determinados, la desviación estándar de las medidas y el coeficiente de variación.

Tabla 7: Resultados de la absorbancia obtenida en el parámetro de repetibilidad, según los estándares utilizados.

Conc. (mg/mL)	Absorbancia determinada						X	D.S.	C.V.
	0,0025	0,077	0,078	0,078	0,077	0,078			
0,0075	0,236	0,237	0,237	0,238	0,238	0,237	0,2372	0,0007528	0,32%
0,01	0,321	0,319	0,32	0,321	0,321	0,32	0,3203	0,0008165	0,25%

Tabla 8: Resultados de absorbancias para el parámetro de reproducibilidad entre distintas muestras (estándar de concentración 0,0100 mg/mL)

n	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
1	0,3220	0,3190	0,3200
2	0,3210	0,3180	0,3200
3	0,3220	0,3190	0,3200
D.S.	0,00058	0,00058	0,00000
C.V.	0,18%	0,18%	0,00%

Tabla 9: Resultados de absorbancias para el parámetro de reproducibilidad entre distintos días (misma muestra, estándar de concentración 0,0100 mg/mL)

n	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
1	0,3210	0,3210	0,3190	0,3210
2	0,3210	0,3190	0,3200	0,3200
3	0,3200	0,3200	0,3210	0,3200
D.S.	0,00058	0,00100	0,00100	0,00058
C.V.	0,18%	0,31%	0,31%	0,18%

En todos los casos se obtienen coeficientes de variación dentro de los rangos permitidos, por lo tanto se puede decir que el método posee una precisión aceptable y adecuada para la cuantificación.

5.1.3. Exactitud:

En la Tabla 10 se indican los resultados obtenidos en el ensayo de exactitud.

Para el cálculo del porcentaje de recuperación de cada una de las inyecciones se usó la siguiente fórmula:

$$R_i = \frac{x_i}{x_0} 100$$

Donde X_i corresponde al valor de concentración entregado por el equipo y X_0 al valor verdadero.

Tabla 10: Valores de los porcentajes de recuperación y concentraciones interpoladas para el parámetro de exactitud.

Conc. (mg/mL)	Absorb.	Conc. determinada	X	D.S.	C.V.	% de rec.
0,0025	0,076	0,0025				100%
0,0025	0,077	0,0026				104%
0,0025	0,077	0,0025	0,00253	5,77E-05	2%	100%
0,0075	0,237	0,0076				101%
0,0075	0,236	0,0075				100%
0,0075	0,237	0,0076	0,00756	5,77E-05	1%	101%
0,0100	0,321	0,0101				101%
0,0100	0,320	0,01				100%
0,0100	0,321	0,0102	0,0101	0,0001	1%	102%
Promedio				7,18E-5	1,33%	101%

Además se aplicó el método de t de Student para comprobar lo anterior.

El t tabulado para $p = 0,05$ y $n-1$ ($3-1 = 2$) grados de libertad es de 2,920 (Ver anexos, Tabla VI)

Según la siguiente fórmula:

$$t_{\text{exp}} = \frac{(100 - r)\sqrt{n}}{C.V.}$$

Donde R es el porcentaje de recuperación obtenido, n el total de determinaciones realizadas y C.V., el coeficiente de variación.

$$T_{\text{exp}}(0,0025) = 1,13$$

$$T_{\text{exp}}(0,0075) = 1,73$$

$$T_{\text{exp}}(0,0100) = 1,73$$

El t tabulado es de 2,920 para $p = 0,05$ y 2 grados de libertad y el t experimental, para cada una de las concentraciones analizadas, arrojaron valores inferiores para el t tabulado, con ello se tiene que el método posee una exactitud adecuada para la cuantificación de Diclofenaco sódico.

5.2. Comprimidos de Alginato de sodio

En la Tabla N° 10 y 11 se presentan el promedio, desviaciones estándar y coeficientes de variación de los pesos de los comprimidos matriciales utilizadas en el estudio.

La USP XXVII establece tolerancias para el peso medio de formas farmacéuticas sólidas, las que rigen cuando comprimidos o tabletas contienen 50 mg o más del principio activo o cuando este representa el cincuenta por ciento o más del peso total de dicha forma farmacéutica. Dicha tolerancia acepta que la desviación estándar alcance un valor de hasta un 10% en dependencia con el valor medio del peso de la forma farmacéutica.

Tabla 11: Pesos promedio, desviaciones estándar y coeficientes de variación de las matrices elaboradas con Alginato de sodio a una concentración de 20% y 30%.

Comprimidos (20%)	Peso (g)	Comprimidos (30%)	Peso (g)
1	0,3654	1	0,376
2	0,3669	2	0,3761
3	0,3701	3	0,3813
4	0,3703	4	0,3849
5	0,3653	5	0,3811
6	0,3675	6	0,3828
X	0,3676	X	0,38037
D.S.	0,00220	D.S.	0,00361
C.V.	1%	C.V.	1%

Esta verificación se realiza con el objetivo de determinar si el peso de los comprimidos se encuentra dentro de los rangos permitidos y establecer que es posible determinar los perfiles de liberación del fármaco de la matriz sin error asociado a la formulación inicial.

Analizando los valores de peso de los comprimidos, se observa que estos están dentro del rango de aceptación establecidos por la USP XXVII. Con ello es posible seguir la determinación de los perfiles de disolución de Diclofenaco.

5.3. Ensayos de disolución

Se realizó el estudio de cinética de disolución a los comprimidos matriciales de Alginato de sodio en distintas proporciones, 20 y 30%, durante ocho horas bajo dos condiciones experimentales (véase Tabla 3 y 5). Los perfiles de liberación obtenidos se determinaron en duplicado.

Los resultados obtenidos se detallan a continuación:

5.3.1. Cinética con dos medios de disolución:

El perfil de liberación de Diclofenaco sódico en los comprimidos matriciales de Alginato de sodio al 20% se presenta en la Figura 2:

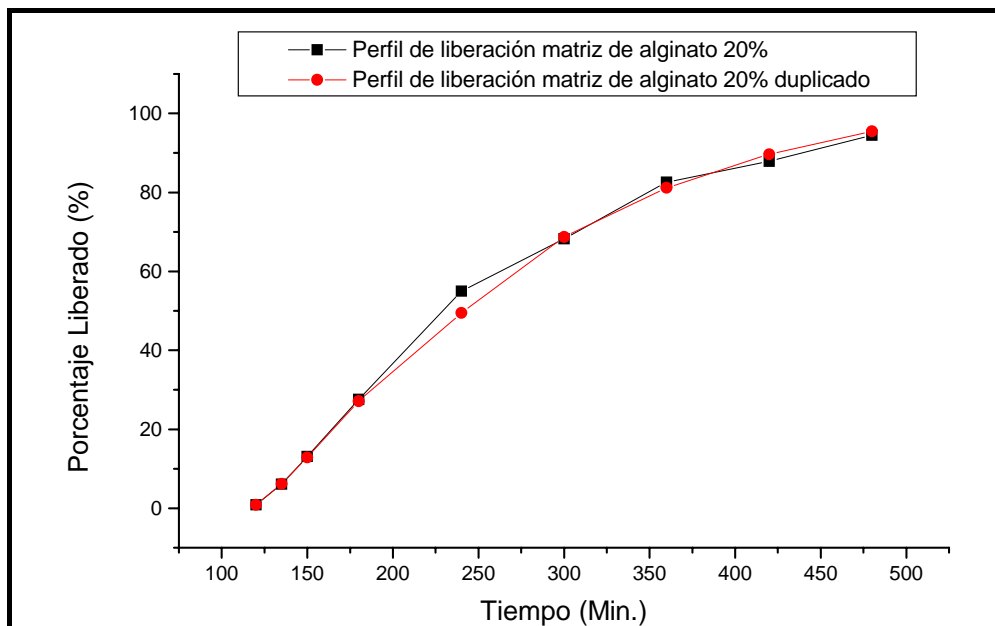


Figura 2: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde comprimidos matriciales de alginato de sodio al 20% determinado por duplicado.

En esta figura se observa que a las dos horas de exposición de la matriz a un medio ácido la liberación del Diclofenaco desde la matriz no fue significativa, determinándose menos de un 1% ($0,89\% \pm 0,11\%$).

Una vez que cambia las condiciones del medio de disolución a una solución tampón pH 6,8 el proceso de liberación del fármaco aumenta paulatinamente, obteniendo un $95,53\% \pm 1,4\%$ de liberación del Diclofenaco al finalizar el proceso de disolución (8 horas).

El análisis de f_1 y f_2 para las curvas determinadas en duplicado otorgan un factor de diferencia de 2,91 y un factor de similitud de 82.68, valores que se encuentran dentro del rango esperado.

El análisis de los porcentajes de liberación de Diclofenaco desde la matriz hidrofílica mediante ANOVA demuestra que no existe diferencia significativa entre ambas curvas, y se pueden considerar estadísticamente similares ($p > 0,05$).

El perfil de liberación de Diclofenaco sódico obtenido en los comprimidos matriciales de Alginato de sodio al 30% se presenta en la Figura 3.

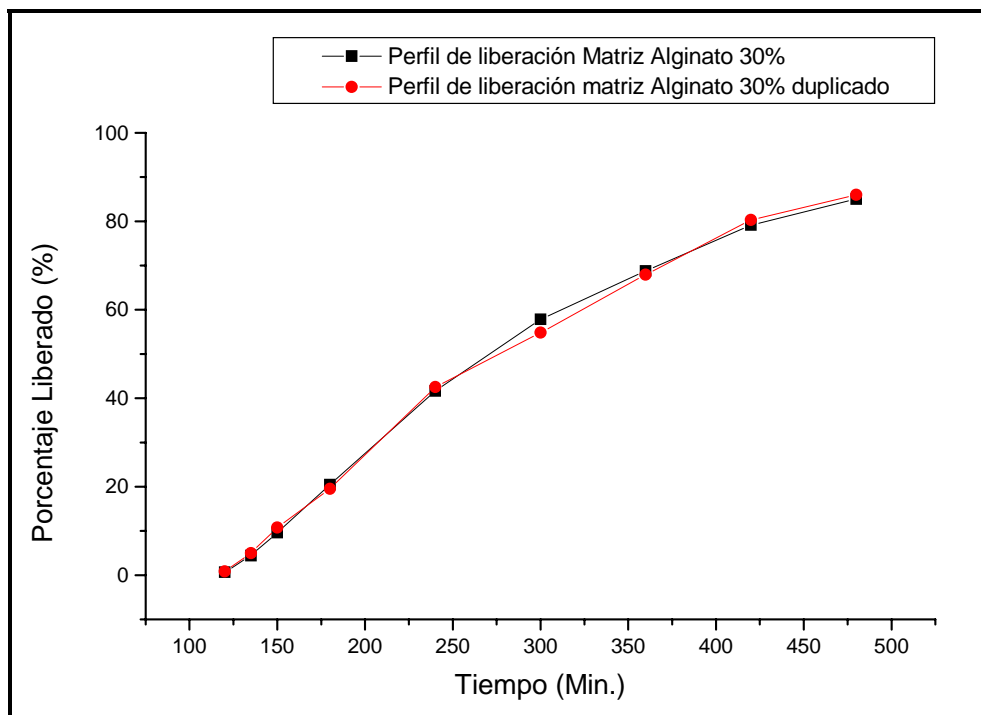


Figura 3: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde comprimidos matriciales de alginato de sodio al 30%.

En la figura es posible apreciar, que tampoco se detecta liberación de Diclofenaco significativa cuando la matriz de Alginato 30% fue sometida a un medio de disolución ácido por 2 horas.

Al finalizar el ensayo, se observa un $86,1\% \pm 1,16\%$ de liberación del principio activo desde la matriz hidrofílica, que es un porcentaje menor que la determinada en el perfil de liberación de matrices de Alginato 20%.

El análisis de f1 y f2 para las curvas determinadas en duplicado otorgan un factor de diferencia de 2.66 y un factor de similitud de 89.78, valores que se encuentran dentro del rango esperado.

El análisis de los porcentajes de liberación de Diclofenaco desde la matriz hidrofílica mediante ANOVA demuestra que no existe diferencia significativa entre ambas curvas, y se pueden considerar estadísticamente similares ($p > 0,05$).

En la Figura 4 se muestran ambos perfiles de liberación de Diclofenaco desde las matrices hidrofílicas de Alginato 20 y 30%.

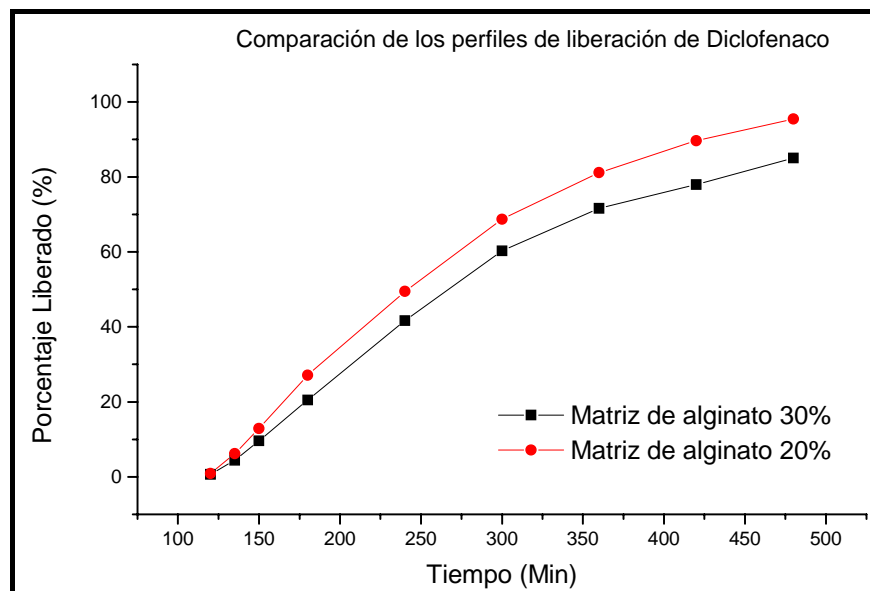


Figura 4: Grafico comparativo entre los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de alginato de sodio 20% y al 30%.

En este caso, al observar detalladamente los perfiles obtenidos se tiene que la constante de velocidad de liberación del fármaco desde la matriz considerando un orden uno aparente fue de $k = 0,499 \pm 0,04 \text{ h}^{-1}$ para la matriz hidrofílica de Alginato 20% y de $k = 0,319 \pm 0,009 \text{ h}^{-1}$ para las matrices de Alginato 30%, valores que, a través de ANOVA, se determina que son estadísticamente diferentes ($p < 0,05$).

El análisis de f1 y f2 para los perfiles determinados otorgan un factor de diferencia de 18,96 y un factor de similitud de 49.68, valores que indican que existe diferencia entre los perfiles obtenidos de la formulación con alginato 20% y la formulación con alginato 30% en el medio de disolución descrito en la USP XXVII.

5.3.2. Cinética con cambio gradual de pH.

5.3.2.1. Perfil de cambio de pH.

Los comprimidos de Alginato fueron sometidos a un gradiente de pH, lo que se muestra en la Figura 5

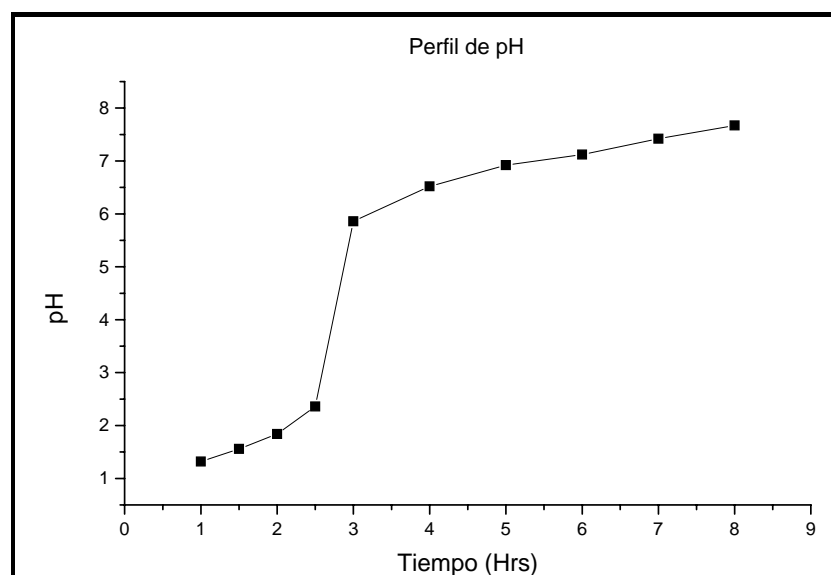


Figura 5: Perfil del cambio gradual de pH a que fueron sometidos los comprimidos matriciales de alginato de sodio.

5.3.2.2. Perfiles de liberación.

El perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde los comprimidos matriciales de alginato de sodio al 20% luego de ser sometido a un cambio gradual de pH se presenta en la Figura 6, los valores de pH a los distintos tiempos de muestreo se presentan en la Tabla I (véase Anexos).

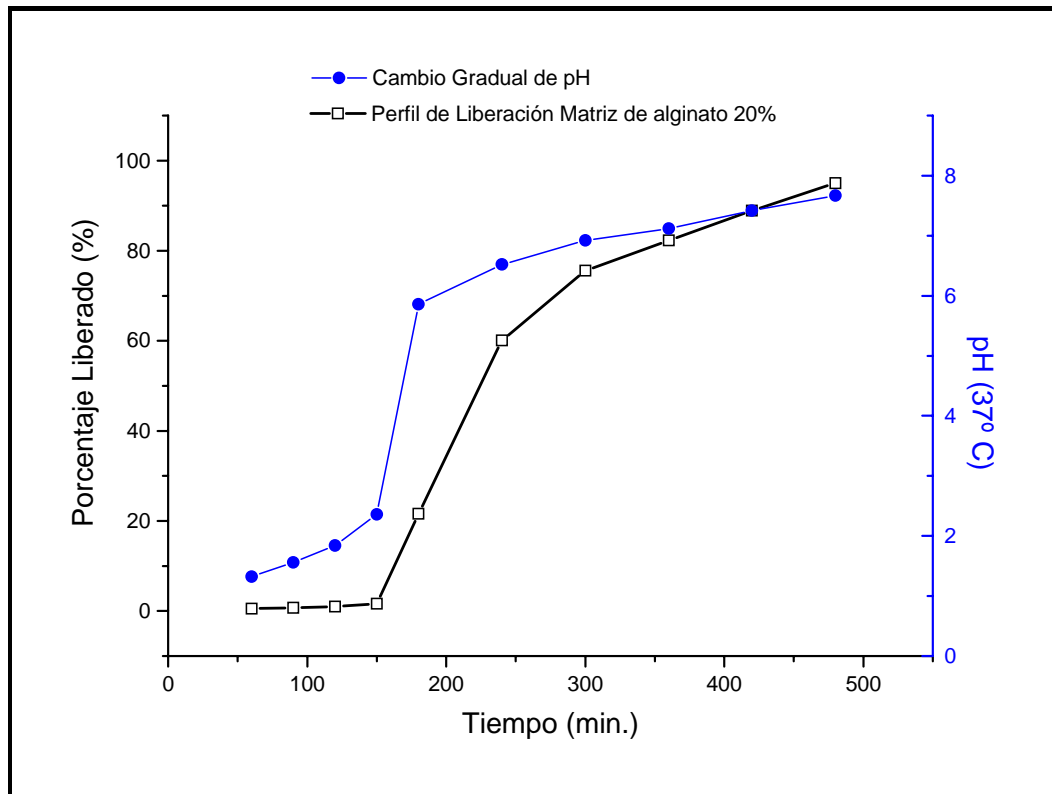


Figura 6: El perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde los comprimidos matriciales de Alginato de sodio al 20% luego de ser sometido a un cambio gradual de pH. Se indica el cambio gradual de pH.

En la figura se observa que, en los tiempos en que se mantuvo un pH inferior a 4, la liberación del Diclofenaco sódico no fue significativa, e incluso podría dar cuenta de fármaco que se encuentra en la superficie del comprimido.

Una vez que comienza a aumentar el pH, a valores superiores a 4,0, la liberación del Diclofenaco desde la matriz se incrementa, determinándose un $21,58\% \pm 4,52\%$ cuando se somete a un pH 5,90 aumentando drásticamente cuando este valor de pH es superado.

Con ello se logra una inflexión en la liberación del fármaco desde la matriz, considerando el tiempo cero de la cinética, cuando el comprimido se encuentra enfrentado a un medio de disolución ácido, hasta que alcanza un pH que favorece la disolución del Diclofenaco. Finalmente, a las ocho horas, se observa un $95,01\% \pm 1,71\%$ de liberación.

El perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde los comprimidos matriciales de Alginato de sodio al 30% se presenta en la Figura 7, los valores de pH a los distintos tiempos de muestreo se presenta en la Tabla I (véase anexos).

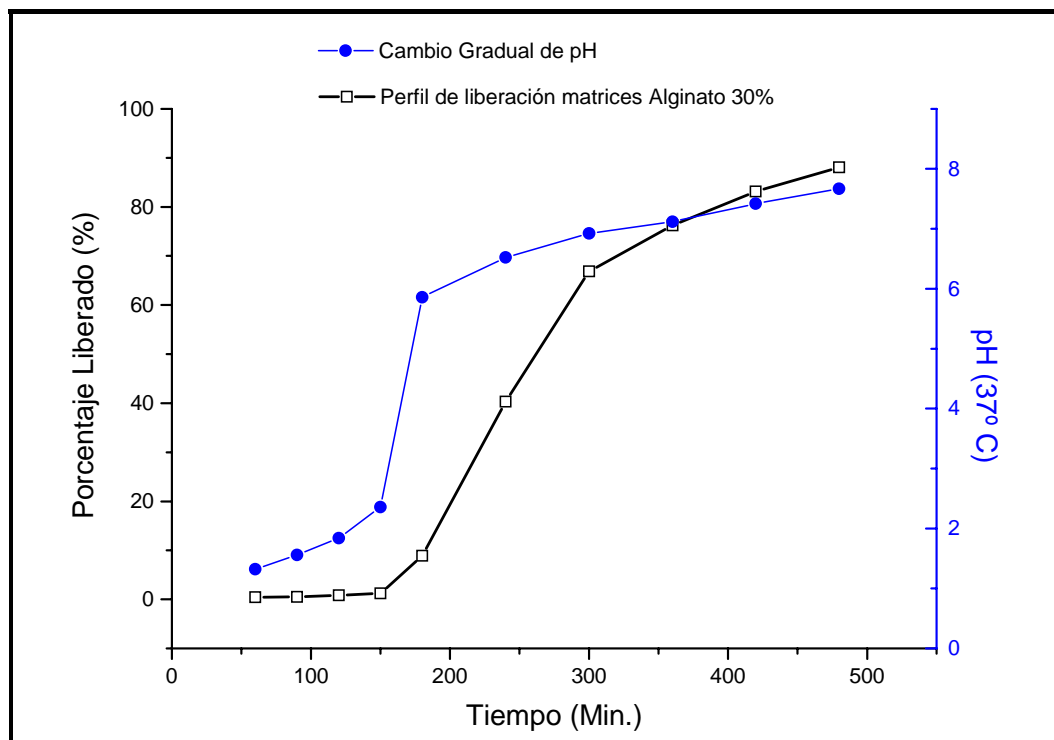


Figura 7: El perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde los comprimidos matriciales de Alginato de sodio al 30% luego de ser sometido a un cambio gradual de pH. Se indica el cambio gradual de pH.

En la Figura 7 se observa que la matriz se comporta en forma similar a la matrices con un 20% de Alginato, no detectándose liberación de Diclofenaco cuando el medio posee un pH inferior a 4.

A las ocho horas de ensayo, existe un $88,01\% \pm 1,57\%$ de liberación de Diclofenaco desde la matriz.

En la Figura 8 se muestran ambos perfiles de liberación de Diclofenaco desde las matrices hidrofílicas de Alginato al 20 y 30%.

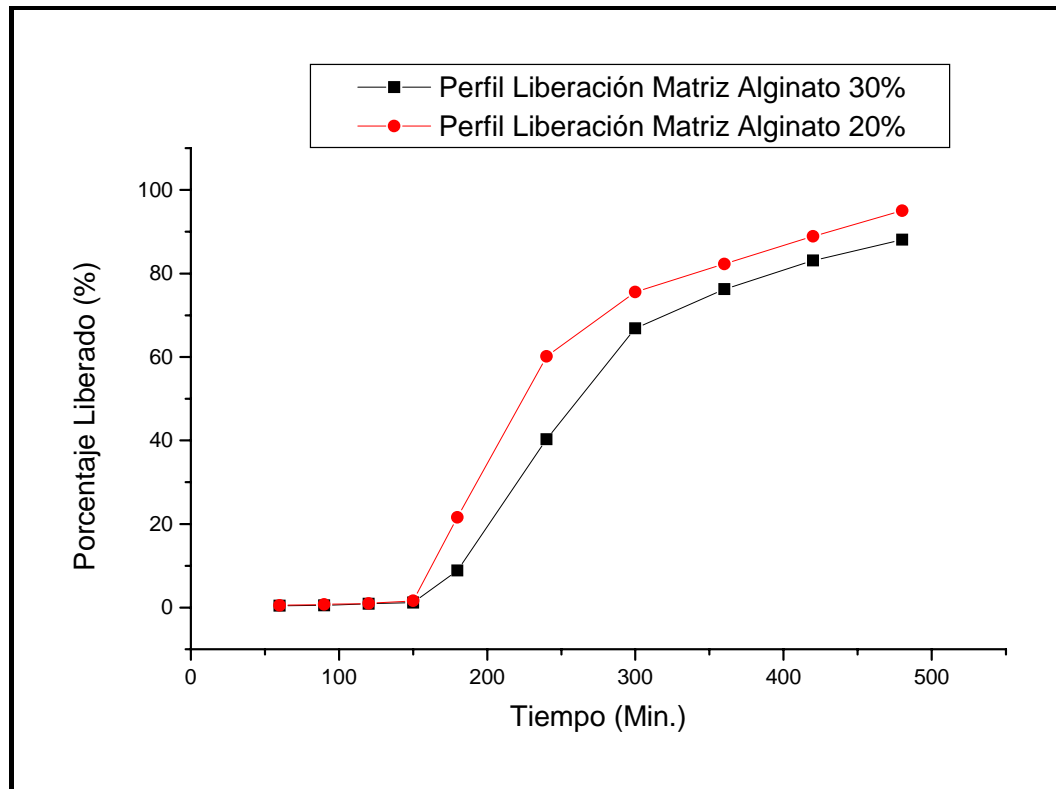


Figura 8: Grafico comparativo entre los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de Alginato al 20% y 30%, sometidas a un medio con cambio gradual de pH.

En los perfiles obtenidos se tiene que la constante de velocidad de liberación del fármaco desde la matriz, considerando un orden uno aparente, es de $k = 0,502 \pm 0,049 \text{ h}^{-1}$ para la matriz hidrofílica de Alginato 20% y de $k = 0,384 \pm 0,023 \text{ h}^{-1}$ para las matriz de Alginato 30%, valores que, a través de ANOVA, se determinó que fueron estadísticamente diferentes ($p < 0,05$).

El análisis de f_1 y f_2 para los perfiles determinados otorgan un factor de diferencia de 15,93 y un factor de similitud de 51.93, valores que proponen que existe diferencia entre los perfiles obtenidos de la formulación con alginato 20% y la formulación con alginato 30% en el medio de disolución con cambio gradual de pH.

Como los distintos comprimidos matriciales fueron sometidos a las mismas condiciones experimentales, estos resultados plantean que se produce una disminución en la velocidad de liberación cuando aumenta la concentración de Alginato que compone la matriz hidrofílica.

5.4. Mecanismos de liberación

5.4.1. Matrices hidrofílicas sometidas a dos medios de disolución

Para determinar los posibles mecanismos de liberación del principio activo desde los comprimidos matriciales se emplearon distintos modelos cinéticos disponibles para tal efecto: orden cero, orden uno, modelo de Hixson - Crowell (Ley de la Raíz Cúbica), modelo de Higuchi y ecuación de Peppas.

Los datos obtenidos en los distintos ensayos de disolución fueron ajustados a los modelos ya mencionados considerando hasta un punto sobre el 85% de disolución, tal como fue descrito en la metodología de trabajo. Los valores de las constantes de velocidad (pendientes), coeficiente de variación y coeficientes de correlación se detallan en las Tablas 11 y 12

Tabla 12: Resultado de los modelos cinéticos: orden cero, orden uno, modelo de Hixson - Crowell (Ley de la Raíz Cúbica), modelo de Higuchi para la matriz hidrofílica de Alginato de sodio 20% sometida a dos medios de disolución (HCl 0,1 N y Tampón pH 6,8).

Modelo Cinético	Constante de velocidad (k)	C.V. (%)	Coefficiente de correlación (R)	Coefficiente de determinación
Orden Cero	16,59 ± 0,47 mg/h	2,84	0,9866	0,9733
Orden Uno	0,499 ± 0,04 h⁻¹	8,31	-0,9956	0,9889
Erosional	16,59 ± 0,47 mg^{-1/3}/h	5,32	0,9764	0,9996
Higuchi	70,87 ± 1,89 mg/h^{1/2}	2,67	0,9985	0,9916
Peppas	2,71 ± 0,116	4,30	0,8871	0,7869

Los modelos que describe el mecanismo de liberación de Diclofenaco desde la matriz hidrofílica fueron el propuesto por Hixson - Crowell, con un coeficiente de determinación de 0,9995 y el modelo de Higuchi en donde se obtiene un coeficiente de determinación aceptable de 0,9916.

Sin embargo, es posible también ajustar la liberación de Diclofenaco a una cinética de orden uno, donde se obtiene un coeficiente de determinación de 0,9889, aunque este valor mejora a 0,9916 si sólo se consideran los puntos previo a que se alcance el 85% de liberación.

Tabla 13: Resultado de los modelos cinéticos: orden cero, orden uno, modelo de Hixson - Crowell (Ley de la Raíz Cúbica), modelo de Higuchi para la matriz hidrofílica de Alginato de sodio 30% sometida a dos medios de disolución (HCl 0,1 N y Tampón pH 6,8).

Modelo Cinético	Constante de velocidad (K)	C.V. (%)	Coefficiente de correlación (R)	Coefficiente de determinación
Orden Cero	14,86 ± 0,163 mg/h	1,10	0,9848	0,9699
Orden Uno	0,319 ± 0,009 h⁻¹	2,83	0,9982	0,9963
Erosional	0,373 ± 0,008 mg^{-1/3}/h	2,09	0,9991	0,9983
Higuchi	63,25 ± 0,66 mg/h^{1/2}	1,05	0,9954	0,9909
Peppas	2,85 ± 0,044	1,65	0,8992	0,8086

En el caso de la matriz de Alginato 30%, se observa que son dos los modelos que describen con mayor exactitud el mecanismo de liberación de Diclofenaco desde la matriz, el propuesto por Hixson - Crowell, con un coeficiente de correlación de 0,9952 y una cinética de orden uno, con un coeficiente de correlación de 0,9963. No obstante, la liberación de Diclofenaco es posible ajustarla al modelo de Higuchi, aunque con una mayor incertidumbre, obteniendo un coeficiente de correlación aceptable de 0,9857.

5.4.2. Matrices hidrofílicas sometidas a un medio de disolución con cambio gradual de pH.

Al igual que para las matrices sometidas a dos medios de disolución se utilizaron los mismos modelos cinéticos disponibles: orden cero, orden uno, modelo de Hixson - Crowell (Ley de la Raíz Cúbica), modelo de Higuchi y ecuación de Peppas.

Los datos obtenidos en los distintos ensayos de disolución fueron ajustados a dichos modelos considerando el intervalo de tiempo en que se observa liberación de Diclofenaco significativa, es decir, desde que se alcanza un pH superior a 4,0 (aprox. dos y media hora de ensayo) y hasta un punto sobre el 85% de disolución. Fue necesario realizar este ajuste ya que, a tiempos anteriores, no se observó liberación de Diclofenaco y no fue posible determinar adecuadamente los mecanismos de liberación del principio activo.

Los valores de las constantes de velocidad (pendientes), coeficiente de variación, coeficientes de correlación y de determinación se detallan en las Tablas 13 y 14

Tabla 14: Resultado de los modelos cinéticos: orden cero, orden uno, modelo de Hixson - Crowell (Ley de la Raíz Cúbica), modelo de Higuchi para la matriz hidrofílica de Alginato de sodio 20% sometida a un medio con cambio gradual de pH.

Modelo Cinético	Constante de velocidad (K)	C.V. (%)	Coefficiente de correlación (R)	Coefficiente de determinación
Orden Cero	16,97 ± 0,37 mg/h	2,18	0,9545	0,9111
Orden Uno	0,502 ± 0,049 h⁻¹	9,83	0,9932	0,9866
Erosional	0,508 ± 0,031 mg^{-1/3}/h	6,09	0,9848	0,9699
Higuchi	73,735 ± 1,61 mg/h^{1/2}	2,18	0,9701	0,9413
Peppas	3,14 ± 0,049	1,42	0,9413	0,8859

El modelo que mejor se ajusta al perfil de liberación de Diclofenaco desde la matriz hidrofílica es el propuesto por Hixson - Crowell, con un coeficiente de determinación de 0,9699 y orden uno,

con un coeficiente de determinación de 0,9866. Sin embargo, con un mayor error asociado, es posible lograr un ajuste al modelo de Higuchi si se permite un coeficiente de determinación de 0,9413.

Tabla 15: Resultado de los modelos cinéticos: orden cero, orden uno, modelo de Hixson - Crowell (Ley de la Raíz Cúbica), modelo de Higuchi para la matriz hidrofílica de alginato de sodio 30% sometida a un medio con cambio gradual de pH.

Modelo Cinético	Constante de velocidad (K)	C.V. (%)	Coeficiente de correlación (R)	Coeficiente de determinación
Orden Cero	16,65 ± 0,37 mg/h	2,20	0,9656	0,9324
Orden Uno	0,384 ± 0,023 h⁻¹	6,08	0,9929	0,9859
Erosional	0,437 ± 0,019 mg^{-1/3}/h	4,41	0,9883	0,9767
Higuchi	71,68 ± 1,56 mg/h^{1/2}	2,17	0,9777	0,9559
Peppas	3,22 ± 0,033	1,03	0,9492	0,9001

En este caso, el mejor ajuste de los valores de disolución a un modelo se obtiene con el propuesto por Hixson - Crowell, con un coeficiente de determinación de 0,9767 y la cinética de liberación de orden uno, con un coeficiente de determinación de 0,9859.

6. DISCUSIÓN

6.1. Método de cuantificación de Diclofenaco sódico:

Se validó un método de cuantificación para determinar la cantidad de Diclofenaco sódico liberado desde las distintas matrices hidrofílicas estudiadas.

La validación del método analítico fue necesaria por cuanto se debe establecer, por medio de estudios de laboratorio, que el método y las condiciones de trabajo son apropiadas para la cuantificación del principio activo, de este modo, el error asociado a la determinación del fármaco disminuye y los resultados obtenidos poseen una confiabilidad mayor.

La USP XXVII sugiere la validación e indica que es imprescindible para obtener resultados precisos y confiables.

Según el análisis de los datos obtenidos, la metodología utilizada cumple con los parámetros de linealidad ($R > 0,999$), precisión (reproducibilidad y repetibilidad) y exactitud exigidos a una metodología analítica, permitiendo obtener resultados precisos y exactos dentro del intervalo de concentraciones y en las condiciones experimentales utilizadas en este estudio (Véase Tabla N° 6-9).

6.2. Perfiles de Liberación de Diclofenaco sódico:

6.2.1. Liberación de Diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de Alginato 20 y 30% sometidas a los medios descritos en la USP XXVII

Analizando los resultados obtenidos en los perfiles de disolución para las matrices de Alginato 20% mostrados en la Figura 2 se tiene que, al ser sometida a un medio de disolución ácido, prácticamente no se detecta liberación del fármaco (menos de un 1% de liberación tras 2 horas de exposición al medio). Es posible explicar esta observación considerando que, una vez ingresa

medio de disolución a la matriz, el fármaco incluido en ella se enfrenta a condiciones de pH ácido (aprox. pH 1,35) y a pH bajo 3, el Diclofenaco se encuentra como ácido no ionizado, insoluble y, por lo tanto, se mantiene precipitado en el interior de la matriz.

Por otro lado, una vez que cambia el medio de disolución (solución tampón fosfato pH 6,8), el proceso de liberación del fármaco se incrementa paulatinamente, el Diclofenaco pasa a formar su sal sódica, la cual es soluble en el medio en que está incluido, observándose una liberación de un 95,53% finalizada la cinética, es decir, a las 8 horas.

Los resultados de f_1 y f_2 para los perfiles de liberación desde esta matriz analizada en duplicado indican que existe una similitud aceptable entre las curvas y la diferencia que se observa entre ellas no es significativa, por lo que se pueden considerar resultados equivalentes.

Cuando se analizan los resultados obtenidos en los perfiles de disolución para las matrices de Alginato 30% mostrados en la Figura 3 se observa que, al igual que en las matrices anteriores, no hay una liberación significativa del fármaco cuando esta sometido a condiciones ácidas, lo que refuerza la explicación anterior de tal observación.

Con el medio de disolución básico, se tiene que la liberación del Diclofenaco desde la matriz es un proceso más lento que la observada en la matriz de Alginato 20%, obteniéndose un 86,1% de liberación de Diclofenaco al cabo de las ocho horas de ensayo.

Al analizar las constantes de velocidad de liberación del fármaco desde las distintas matrices se obtiene que, desde la matriz de Alginato 20% ($k = 0,499 \pm 8,31\% \text{ h}^{-1}$) la velocidad es mayor que la determinada para las matrices hidrofílicas de Alginato 30% ($k = 0,319 \pm 2,83\% \text{ h}^{-1}$), lo que apoyaría la hipótesis que a mayor proporción de Alginato presente en los comprimidos matriciales, menor es la velocidad de liberación del Diclofenaco desde la matriz y por ende, mayor el retraso que experimenta el fármaco en su liberación.

La explicación propuesta para tal observación surge si se considera la capacidad del Alginato de formar redes rígidas al contacto con el medio de disolución y con iones calcio presentes en la matriz (Ver formulación, Tabla 1 y 2), con ello se obtiene una barrera física para la difusión del fármaco desde el interior de la matriz, de este modo, una menor concentración de Alginato genera una barrera de difusión menos efectiva, la viscosidad del gel matricial formado es baja y el fármaco difunde con mayor facilidad, por el contrario, incrementando la concentración de Alginato, la viscosidad del gel matricial aumenta, se forma una barrera de difusión que retrasa con mayor efectividad la liberación del fármaco.

Estos resultados concuerdan con los publicados por otros autores que han estudiado el comportamiento del Alginato en otras formas farmacéuticas sólidas. (Celine, V., 2006) y que postulan explicaciones similares al comportamiento observado en este tipo de formulaciones y en aquellas que utilizan Alginato como polímero hidrofílico.

6.2.2. Liberación de Diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de Alginato 20 y 30% sometidas a un gradiente de pH como medio de disolución.

Se ha realizado este cambio gradual de pH para observar el comportamiento de la matriz, en cuanto a la liberación del principio activo, luego que la forma farmacéutica se enfrenta a distintos valores de pH, intentando simular una situación mas próxima a la de un sistema biológico.

Se observa que, mientras la matriz se encuentre en un medio donde el pH no favorezca la disolución del principio activo, la liberación de éste es poco significativa y en algunos casos prácticamente nula, esto ya fue posible determinarlo en las matrices que fueron sometidas al medio ácido sugerido por la USP y solo confirma tal fenómeno.

Con ello entonces, a raíz de los resultados, se puede concluir que el pH ácido no afecta la integridad de los constituyentes de la matriz, ya que en el caso que así fuese, el comprimido experimentaría desintegración o algún proceso erosivo y la detección de Diclofenaco sería mayor. Ahora bien, cuando la matriz enfrenta pH que favorecen la disolución del Diclofenaco, la liberación de este comienza a aumentar, siendo mayor en los comprimidos que poseen menor cantidad de alginato (como se puede observar en la Figura 8, cuando se alcanza un pH de 5,86 a las 3 horas de disolución, la matriz de alginato 20% ha liberado un $21,58\% \pm 0,97\%$, mientras que la matriz de alginato 30%, a las mismas condiciones, solo un $8,87\% \pm 0,25\%$).

Esta situación permitiría utilizar la cantidad de alginato de sodio presente en los comprimidos como una herramienta para retrasar la liberación de un principio activo aún en condiciones variables de pH, a mayor cantidad de alginato utilizado, mayor será el retraso que se observaría en la liberación de un fármaco.

6.3. Mecanismos de Liberación

Para las matrices hidrofílicas de alginato 20%, es posible ajustar la liberación de Diclofenaco al modelo de Hixson – Crowell con un coeficiente de determinación aceptable en todo el intervalo estudiado, sin embargo, al analizar solo los primeros tiempos de muestreo, es decir, antes que se consiga un 85% de disolución, es posible explicar y ajustar la liberación del principio activo por la mayoría de los modelos utilizados, en especial por orden uno, erosional y Higuchi.

Con estos resultados se puede concluir que los mecanismos involucrados en la liberación del principio activo desde la matriz serían alternadamente un proceso difusional y un proceso erosional, y en los tiempos iniciales, seguiría una cinética de liberación de orden uno aparente.

En el caso de la matriz de Alginato 30%, se observa que son dos los modelos que describen de mejor manera el mecanismo de liberación de Diclofenaco desde la matriz, es el propuesto por Hixson - Crowell, con un coeficiente de correlación de 0,9952 y la liberación del fármaco sigue una cinética de orden uno, con un coeficiente de correlación de 0,9967. No obstante, la liberación de Diclofenaco puede ajustarse al modelo de Higuchi, aunque asociado a mayor error, obteniendo un coeficiente de correlación aceptable de 0,9857.

Los mecanismos que explican la liberación de Diclofenaco desde estas matrices son similares en ambos casos, es decir, coexiste un proceso difusional y erosional en la mayor parte del intervalo, solo se obtiene un mejor ajuste a la cinética de orden cero para la matriz de alginato 30%.

En el caso de las matrices que son sometidas a un medio con cambio gradual de pH, el ajuste a los distintos modelos experimentales de liberación es más complejo, no pudiendo obtener coeficientes de determinación totalmente aceptables para ninguno de los modelos utilizados y siendo necesario utilizar más de uno en forma simultanea para poder explicar la liberación del principio activo.

Esto daría cuenta que no serian las mejores condiciones experimentales para determinar cuales son los mecanismos involucrados en la liberación de Diclofenaco sódico desde esta formulación matricial, a pesar ellas simulan una situación más real a la que será sometida tal forma farmacéutica en el momento de su administración.

7. CONCLUSIONES

- Se observó una relación directa entre la proporción de Alginato presente en la matriz y el retraso en la liberación del principio activo desde ella, cuando las condiciones experimentales fueron las descritas por la USP XXVII y para el medio de disolución con un cambio gradual de pH, por lo tanto, se confirma la hipótesis planteada.
- El mecanismo de liberación del principio activo, para los comprimidos con Alginato al 20%, se explica principalmente por el modelo de Hixson – Crowell y secundariamente por el modelo de Higuchi, con ello se tiene que coexisten procesos de difusión del principio activo y erosión de la matriz, cuando son sometidos a los medios de disolución descritos en la USP XXVII.
- El mecanismo de liberación del principio activo, para los comprimidos con Alginato al 30%, se explica principalmente por el modelo de Hixson – Crowell y secundariamente por el modelo de Higuchi, con ello se tiene que coexisten procesos de difusión del principio activo y erosión de la matriz, cuando son sometidos a los medios de disolución descritos en la USP XXVII.
- La determinación de los mecanismos de liberación del principio activo desde matrices de Alginato sometidas a un cambio gradual de pH es compleja, siendo necesario la utilización conjunta de dos o más modelos para obtener una explicación satisfactoria.

- Se observó una diferencia entre los perfiles obtenidos de la formulación con Alginato 20% y la formulación con Alginato 30% en el medio de disolución descrito en la USP XXVII, según f1 y f2.
- Se presentaron diferencias entre los perfiles obtenidos de la formulación con Alginato 20% y la formulación con Alginato 30% en el medio de disolución con gradiente de pH, según f1 y f2.

8. BIBLIOGRAFIA CITADA

- Aiache, J.M, Devissaguet, J. PH y Guyot-Hermann, A. (1983) “Biofarmacia” Mexico D.F., Ed. Manual Moderno. Pp. 1 – 14.
- Celine Valeria Liew, Lai Wah Chan, Ai Ling Ching, Paul Wan Sia Heng. (2006) “Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets” Department of Pharmacy, Faculty of Science, National University of Singapore. *International Journal of Pharmaceutics* 309, 25–37.
- Clarke`s (2004) “Analysis of drugs and poisons” Version CD instalable.
- Costa, E. “Estudio de sistemas matriciales a base de glicéridos y evaluación biofarmaceutica. Tesis (Magíster en ciencias farmacéuticas). Universidad de Chile, Facultad de ciencias Químicas y Farmacéuticas, 2001.
- Das, S. Gupta, B (1988) “Simulation of physiological pH-Time profile in “In vitro” dissolution study: relationship between dissolution rate and bioavailability of controlled release dosage form”. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 14 (4):557 – 544.
- Delgado, M. B. y Villa, J. L.(1991) “In vitro study of prolonged-release formulation containing amoxicillin and Gelucire[®] 64/02. *S.T.P. Pharma Science*, 1 (5):300 – 306.
- Dennis, J. McHugh. "Production, Properties and Uses of Alginates". Department of Chemistry, University College. University of New South Wales. Australian Defence Force Academy. Campbell, ACT 2600, Australia.
- Díaz, P., Fernández, P. (2002) “Determinación del tamaño muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación lineal”. *Cad. Aten. Primaria* 9, 209-211.
- Díaz, P., Fernández, P. (2002) “Métodos paramétricos para la comparación de dos medias. t de Student”. *Cad. Aten. Primaria* 8, 37-41.
- Escobar J.L., García D.M., Zaldivar D., Katime Issa (2002) “Hidrogeles, principales características en el diseño de sistemas de liberación modificada de fármacos” Centro de Biomateriales, Universidad de la Habana. Cuba. *Revista Iberoamericana Polímeros* 3(3) Julio 2002.
- Farmacopea Estadounidense USP XXVII (2004).

- FDA, (1995), Center for Drug Evaluation and Research, “Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation” [SUPAC-IR], Noviembre de 1995.
- Florez, J., Armijo J., Mediavilla A. (1997) “Farmacología Humana”. Tercera edición, Barcelona, España.
- Garcia, J (2002) “Nuevos sistemas orales de liberación modificada”. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid. pp. 63 – 71.
- Giunchedi P., Gavini E., Luigi Moretti M., Pirisino G. (2000) “Evaluation of Alginate Compressed Matrices as Prolonged Drug Delivery Systems”. *Pharmaceutical Science Technology*, 2000; 1 (3) article 19.
- Grant GT, Morris ER, Rees DA, .Smith PJC, Thom D.(1973) “Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: the egg box model”. *FEBS Letter.* ; 32:195-198.
- Habib, M. J. y Mesue, R. (1995) “Development of controlled release formulations of ketoprofen for oral use. *Drug Dev. Ind. PHarm.* 21 (12); p.p 1463 – 1475.
- Katzung, MD, PHD, Bertram G. (2002). *Farmacología básica y clínica.*
- Korsmeyer R., Gummy R., Doelker E., Buri P., Peppas N. (1983) “Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers” School of Pharmacy, University of Geneva, Geneva (Switzerland). *International Journal of Pharmaceutics*, 15 ; 25-35.
- Matthews V. (2006) “Efecto de un agente dispersante sobre la liberación de fármacos desde una matriz lipídica”. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad de Chile.
- Moore, J. W. y H. H. Flanner. (1996), "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles", *Pharmaceutical Technology*, 20 (6):64-74.
- N.A. Peppas, J.J. Sahlin, (1986) “A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation”, *International Journal. Pharmaceutics.* 57 169–172.
- Navarro A. (1994) “Desarrollo y evaluación “in vitro” de formulaciones de cesión prolongada de Diclofenaco sódico” Tesis para optar al grado de Doctora en farmacia, Departamento de Farmacia y tecnología farmacéutica, Universidad complutense de Madrid.

- Navarro A. (2005) "Optimización de la liberación de ketoprofeno desde una matriz lipídica." Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Chile.
- Quattrochi, O. A., Abelaira de Andrizzi, S.I., Laba, R. F. (1992). Introducción a HPLC aplicación y práctica. Buenos Aires, Argentina.
- Reza Arshady. (1996) "Desk Reference of Functional Polymers Syntheses and Applications". Ed. American Chemical Society, Washington DC.
- Reza, S., Quadir, M., Haider S. (2003) "Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery. *Journal Pharm Pharmaceutical Sci.* 6 (2); pp. 282 – 291.
- Roy L. Whistler; James N. Be Miller. (1959) "INDUSTRIAL GUMS, Polysaccharides and their derivatives". *Academic Press*, New York & London.
- Sáez V., Hernáez E., Sanz Angulo L. (2004) "Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales polímeros" Departamento de Química Física. Facultad de Ciencia y Tecnología. Universidad del País Vasco, España. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 5(1), Marzo de 2004.
- Shah, V. P. y col., (1989) "In Vitro Dissolution Profile of Water Insoluble Drug Dosage Forms in the Presence of Surfactants", *Pharmaceutical Research*, 6: 612-618.
- Wai-Yip, T., Robinson, J. (1985) "Controlled-release drug-delivery systems. Remington's Pharmaceutical Science. 17ª Ed. Mack Publishing Company. Pensilvania. Pp 903 – 929.

9. ANEXOS

9.1. Anexos N° 1: Figuras y Esquemas

Figura 1: ácido β -D-manurónico (M), unidades monoméricas constituyentes del ácido algínico, agrupados en bloques de secuencias MM, unidos por enlaces glucosídicos β (1-4).

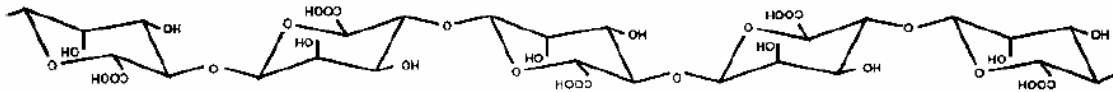


Figura 2: ácido α -L-gulurónico (G), unidades monoméricas constituyentes del ácido algínico, se agrupan en bloques de secuencias GG, unidos por enlaces glucosídicos α (1-4)

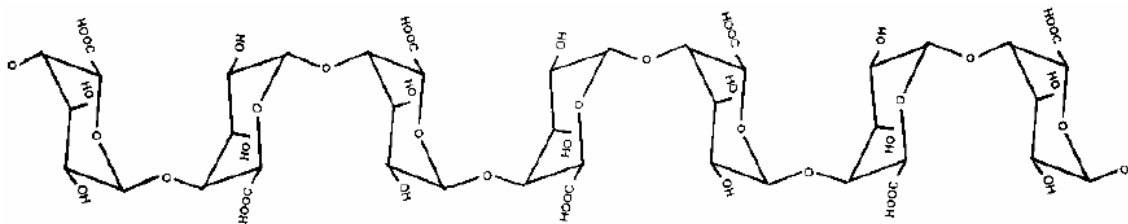


Figura 3: Estructura de “Caja de Huevos” formada entre las cadenas del ácido algínico e iones de calcio, los que se sitúan como puentes entre los grupos con carga negativa del ácido gulurónico formando un gel rígido. Modelo propuesto por Grant en 1973 (“egg-box model”) basado en la formación de una unidad dimérica entre los iones calcio y las cadenas del polímero en forma de bucles (regiones de bloques GG).

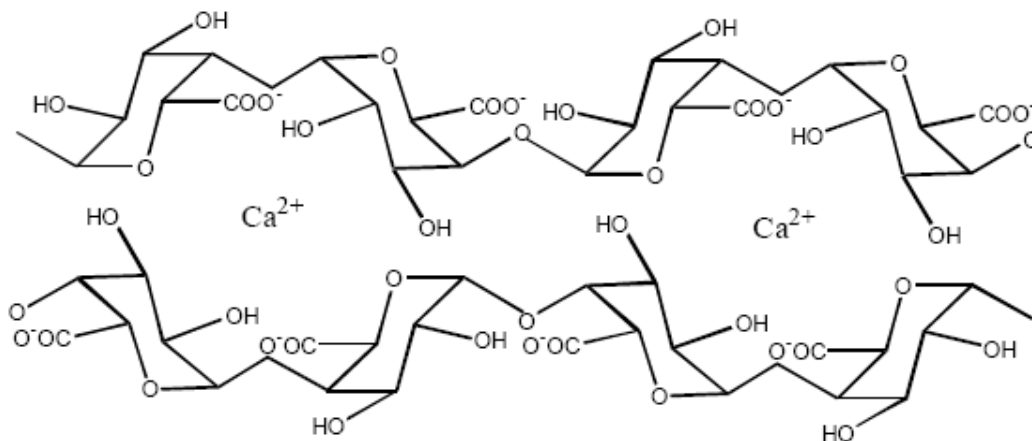


Figura 4 Formación del gel rígido del Alginato al interactuar con iones calcio.

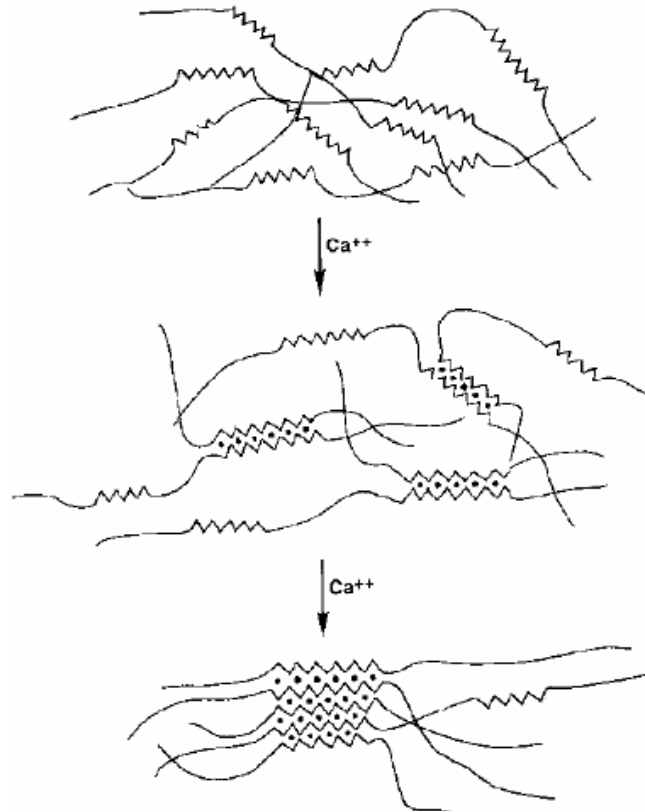


Figura 5: Representación del Equipo de disolución Erweka utilizado en este estudio.



Figura 6: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices de Alginato 20% sometidos a los medios de disolución descritos en USP XXVII y según ajuste al modelo cinético orden cero.

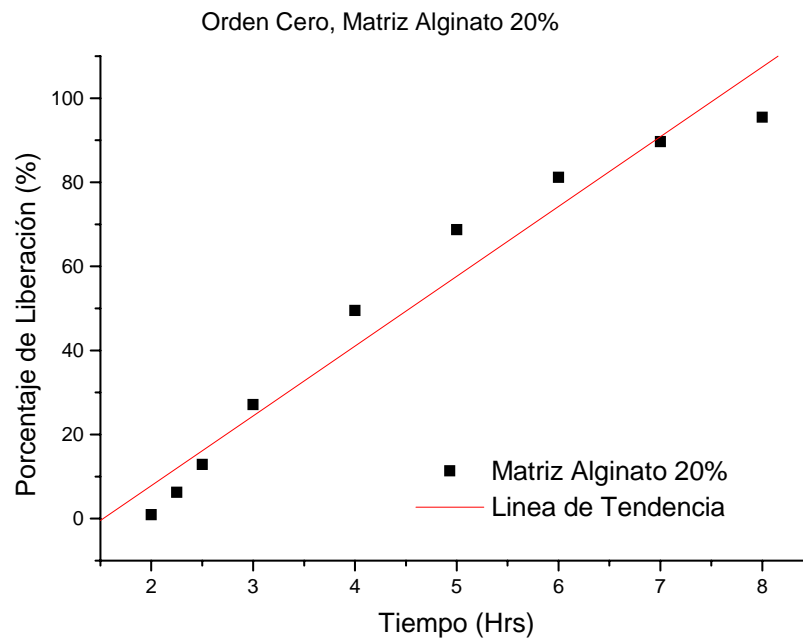


Figura 7: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices de Alginato 20% sometidos a los medios de disolución descritos en USP XXVII y ajuste al modelo cinético orden uno.

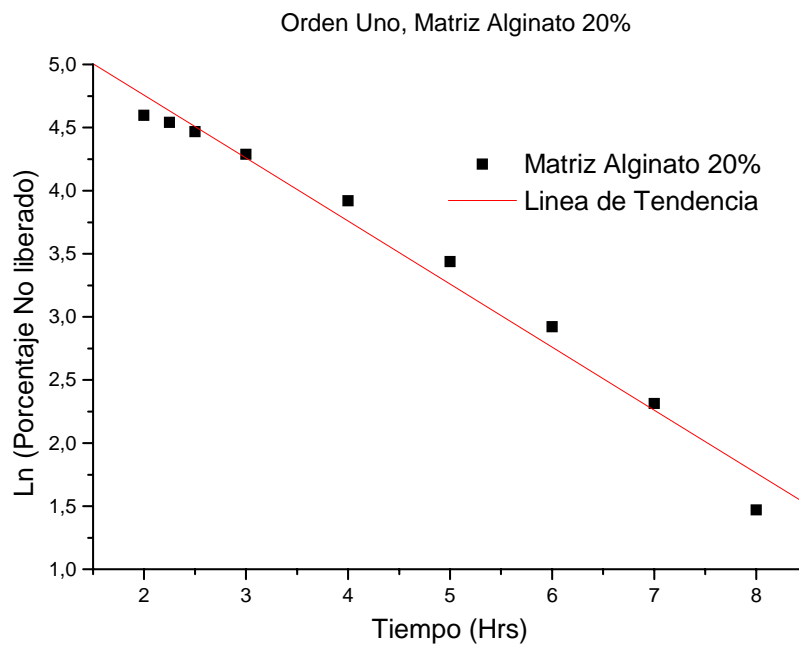


Figura 8: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices de Alginato 20% sometidos a los medios de disolución descritos en USP XXVII y ajuste al modelo difusional de Higuchi.

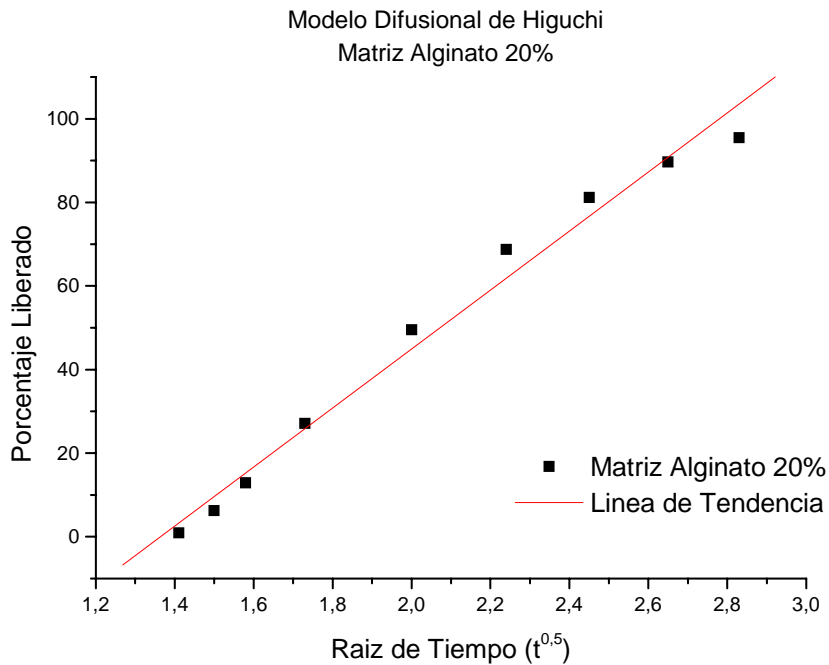


Figura 9: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices de Alginato 20% sometidos los medios de disolución descritos en USP XXVII y ajuste al modelo cinético erosional de Hixson – Crowell.

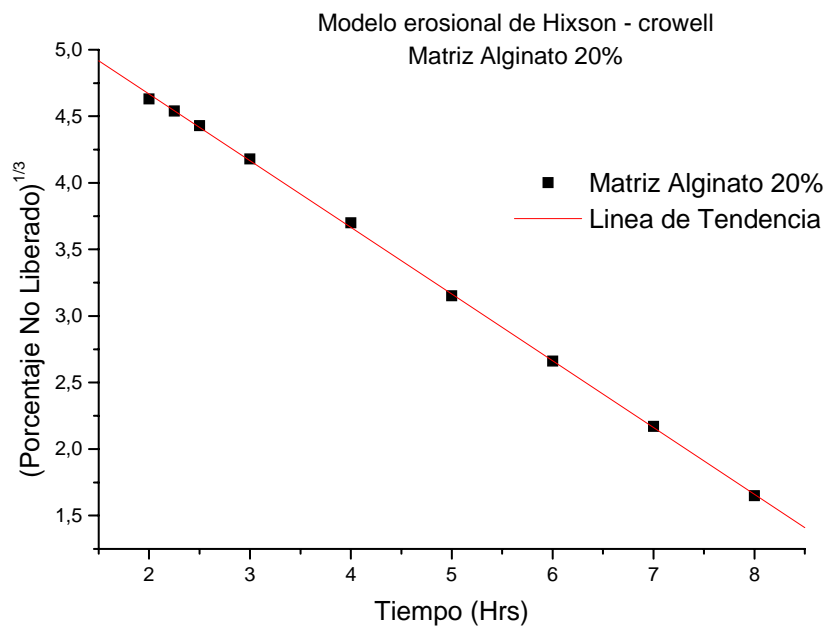


Figura 10: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices de Alginato 30% sometidos a los medios de disolución descritos en USP XXVII y ajuste al modelo cinético orden cero.

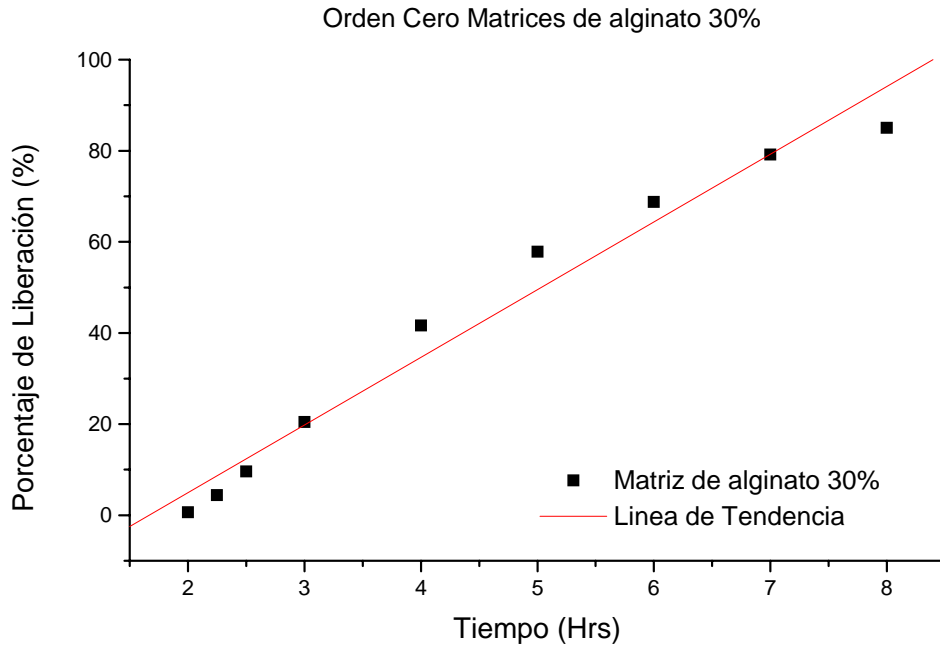


Figura 11: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices de Alginato 30% sometidos a los medios de disolución descritos en USP XXVII y ajuste al modelo cinético orden uno.

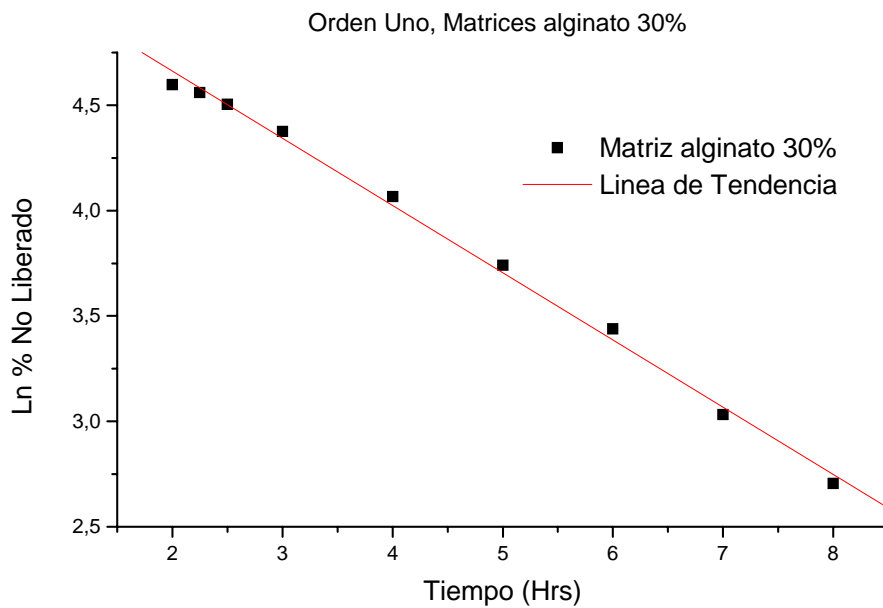


Figura 12: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices de Alginato 30% sometidos a los medios de disolución descritos en USP XXVII y ajuste al modelo difusional de Higuchi.

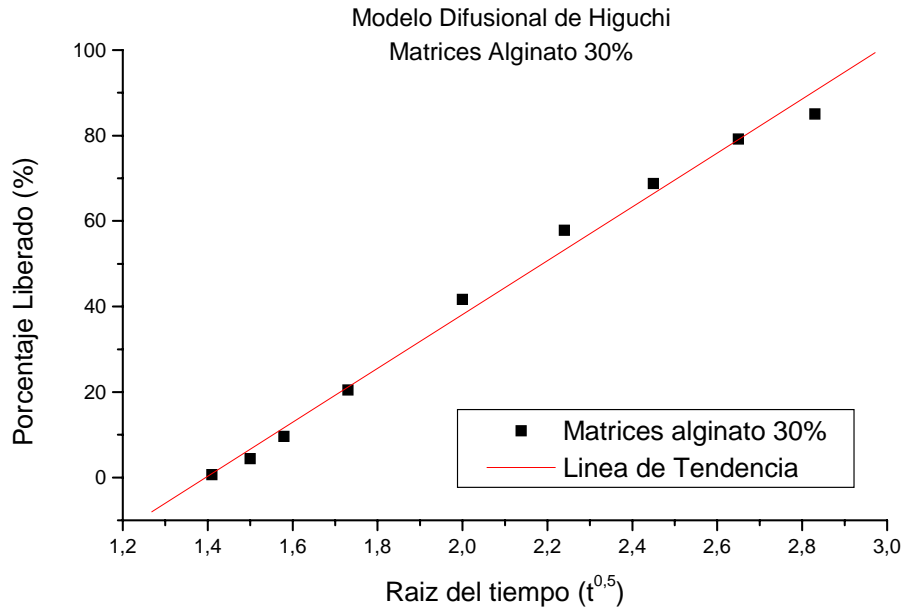
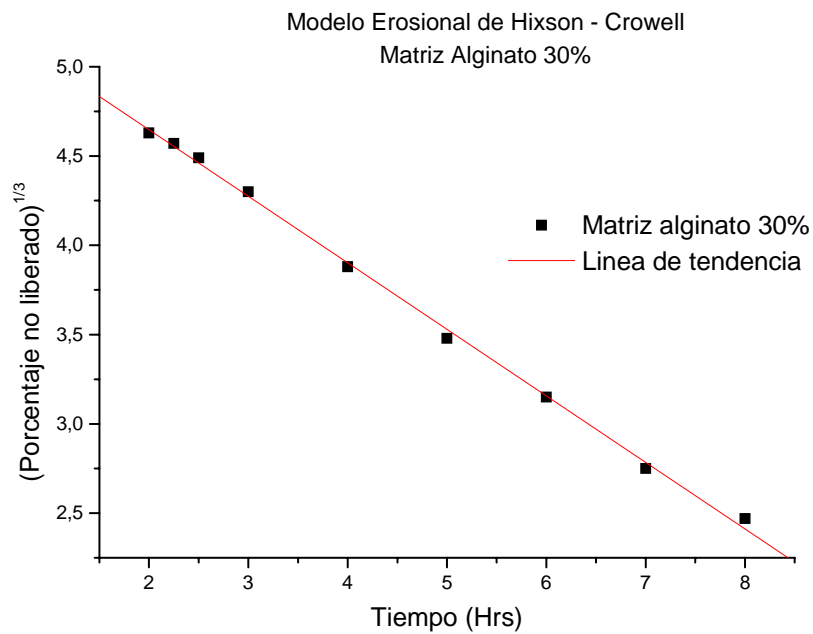


Figura 13: Perfil de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices de Alginato 30% sometidos a los medios de disolución descritos en USP XXVII y ajuste al modelo erosional de Hixson – crowell.



9.2. Anexos N° 2: Tablas

Tabla I: Cambio gradual de pH: Valores de pH a los que fueron sometidos los comprimidos de Alginato en los distintos tiempos de muestreo.

Tiempo	pH
1,00	1,32
1,50	1,56
2,00	1,84
2,50	2,36
3,00	5,86
4,00	6,52
5,00	6,92
6,00	7,12
7,00	7,42
8,00	7,67

Tabla II: Porcentaje promedio de Diclofenaco sódico liberado en función del tiempo desde las matrices de alginato al 20%, sometidas a dos medios de disolución distintos (Medio Ácido y Medio básico pH $6,8 \pm 0,05$).

Matrices de Alginato 20%				
Tiempo (h)	Tiempo (min)	Promedio (%)	D.S.	C.V.
2,00	120	0,89	0,11	12%
2,25	135	6,21	0,83	13%
2,50	150	12,91	1,41	11%
3,00	180	27,09	2,96	11%
4,00	240	49,51	3,08	6%
5,00	300	68,79	3,74	5%
6,00	360	81,25	3,87	5%
7,00	420	89,73	2,99	3%
8,00	480	95,53	1,93	2%

Tabla III Porcentaje promedio de Diclofenaco sódico liberado en función del tiempo desde las matrices de Alginato al 30%, sometidas a dos medios de disolución distintos (Medio Ácido y Medio básico pH $6,8 \pm 0,05$).

Matrices de alginato 30%				
Tiempo (h.)	Tiempo (min.)	Promedio (%)	D.S.	C.V.
2,00	120	0,68	0,08	12,17%
2,25	135	4,42	0,28	6,21%
2,50	150	9,60	0,51	5,26%
3,00	180	20,49	0,92	4,46%
4,00	240	41,66	1,99	4,72%
5,00	300	57,85	2,01	3,28%
6,00	360	68,80	1,63	2,25%
7,00	420	79,15	1,67	2,12%
8,00	480	85,01	1,45	1,69%

Tabla IV Porcentaje promedio de Diclofenaco sódico liberado en función del tiempo desde las matrices de alginato al 20%, sometidas a cambio gradual de pH.

Matrices de Alginato 20%				
Tiempo (h)	Tiempo (min)	Promedio (%)	D.S.	C.V.
1,00	60	0,51	0,10	20,66%
1,50	90	0,70	0,10	14,14%
2,00	120	0,97	0,06	6,16%
2,50	150	1,62	0,11	6,67%
3,00	180	21,41	0,98	4,57%
4,00	240	59,66	1,99	3,34%
5,00	300	75,02	2,52	3,36%
6,00	360	81,63	2,96	3,63%
7,00	420	88,21	2,51	2,85%
8,00	480	94,28	2,37	2,51%

Tabla V Porcentaje promedio de Diclofenaco sódico liberado en función del tiempo desde las matrices de Alginato al 30%, sometidas a cambio gradual de pH

Matrices de Alginato 30%				
Tiempo (h)	Tiempo (min)	Promedio (%)	D.S.	C.V.
1,00	60	0,43	0,02	5,70%
1,50	90	0,53	0,06	10,83%
2,00	120	0,85	0,09	11,23%
2,50	150	1,21	0,21	17,71%
3,00	180	8,87	0,25	2,82%
4,00	240	40,32	0,92	2,27%
5,00	300	66,86	1,81	2,71%
6,00	360	76,26	2,13	2,80%
7,00	420	83,12	2,16	2,59%
8,00	480	88,10	1,38	1,57%

Tabla VI: Probabilidad p asociada a Valores t de Student en función de los grados de libertad (GL)

gl	P (de una cola)									
	0.4	0.25	0.1	0.05	0.025	0.01	0.005	0.0025	0.001	0.0005
2	0.289	0.816	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925	14.089	22.326	31.596
3	0.277	0.765	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841	7.453	10.215	12.924
4	0.271	0.741	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604	5.598	7.173	8.610
5	0.267	0.727	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032	4.773	5.893	6.869
6	0.265	0.718	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	4.317	5.208	5.959
7	0.263	0.711	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499	4.029	4.785	5.408
8	0.262	0.706	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355	3.833	4.501	5.041
9	0.261	0.703	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	3.690	4.297	4.781
10	0.260	0.700	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169	3.581	4.144	4.587
11	0.260	0.697	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106	3.497	4.025	4.437
12	0.259	0.695	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055	3.428	3.930	4.318
13	0.259	0.694	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012	3.372	3.852	4.221
14	0.258	0.692	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977	3.326	3.787	4.140
15	0.258	0.691	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947	3.286	3.733	4.073
16	0.258	0.690	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921	3.252	3.686	4.015
17	0.257	0.689	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898	3.222	3.646	3.965
18	0.257	0.688	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878	3.197	3.610	3.922
19	0.257	0.688	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861	3.174	3.579	3.883
20	0.257	0.687	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845	3.153	3.552	3.850
21	0.257	0.686	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831	3.135	3.527	3.819
22	0.256	0.686	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819	3.119	3.505	3.792
23	0.256	0.685	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807	3.104	3.485	3.768
24	0.256	0.685	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797	3.091	3.467	3.745
25	0.256	0.684	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787	3.078	3.450	3.725
26	0.256	0.684	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779	3.067	3.435	3.706
27	0.256	0.684	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771	3.057	3.421	3.690
28	0.256	0.683	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763	3.047	3.408	3.674
29	0.256	0.683	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756	3.038	3.396	3.659
30	0.256	0.683	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750	3.030	3.385	3.646
40	0.255	0.681	1.303	1.684	2.021	2.423	2.704	2.971	3.307	3.551
60	0.254	0.679	1.296	1.671	2.000	2.390	2.660	2.915	3.232	3.460
120	0.254	0.677	1.289	1.658	1.980	2.358	2.617	2.860	3.160	3.373
Infinito	0.253	0.674	1.282	1.645	1.960	2.326	2.576	2.807	3.090	3.291