



Universidad Austral de Chile

Facultad de Ciencias

Escuela de Química y 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**

“ESTUDIOS DE EROSIÓN E HINCHAMIENTO EN COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE DICLOFENACO SÓDICO 100 mg, ELABORADOS A PARTIR DE MATRICES HIDROFÍLICAS DE ALGINATO DE SODIO AL 20% Y 30%”

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

**ANNY EVELYN SANTANA OJEDA
VALDIVIA – CHILE
2007**

*Al creador de todo lo que existe,
Dios
A mi madre
Al que espero sea mi compañero el
resto de la vida, Nicolás*

I. AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mis agradecimientos al profesor Alejandro Jerez, por todo su tiempo, paciencia y consejos entregados, por haber sido uno de los pilares fundamentales en la realización de este trabajo.

Agradezco a la tía Paty por toda su entrega, dedicación y cariño brindado.

Agradezco a la profesora Edda costa, por permitir la realización de este estudio en nuestra Universidad.

Gracias a la profesora Annemarie Nielsen por la paciencia y orientación brindada.

Gracias al Dr Humberto Dôlz, por toda la entrega y pasión por nuestra carrera, por sus enseñanzas que sin lugar a dudas son aplicables a la vida profesional y personal.

Gracias a Joel y a don Eduardo por la entrega y amabilidad con que realizan su trabajo diariamente.

Gracias a mi familia por su apoyo, su incondicional cariño y su perseverancia, al permitir culminar con esta etapa de la vida.

Gracias a mi amigo de la universidad Rodrigo por los momentos compartidos, te deseo el mayor de los éxitos en el futuro.

Agradezco a todos quienes de alguna u otra forma han contribuido con la realización de este sueño.

Finalmente me queda agradecer a Nicolás por todo el amor, la paciencia, compañía, tiempo, amistad y momentos vividos, deseo desde lo más profundo de mi corazón que Dios permita que podamos estar juntos hasta el final, Te amo mi vida.

II. ÍNDICE

I. AGRADECIMIENTOS.....	3
II. ÍNDICE.....	4
III. ÍNDICE DE TABLAS	6
IV. ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
V. ABREVIATURAS	10
VI. RESUMEN	11
VII. SUMMARY	12
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. SISTEMAS MATRICIALES PARA LIBERACIÓN CONTROLADA	16
1.2. MATRICES INERTES O INSOLUBLES:	17
1.3. MATRICES LIPÍDICAS:.....	17
1.4. MATRICES HIDROFÍLICAS	18
1.5. MATRICES HIDROFÍLICAS DE ALGINATO DE SODIO	21
1.6. CAMBIO DE PH TRACTO GASTROINTESTINAL	23
1.7. FÁRMACO MODELO	25
2. HIPÓTESIS.....	29
3. OBJETIVOS	29
3.1. OBJETIVO GENERAL	29
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29

4. MATERIALES Y MÉTODOS	30
4.1. MATERIALES.....	30
4.2. METODOLOGÍA.....	32
4.3. PERFILES DE HINCHAMIENTO Y EROSIÓN	34
5. RESULTADOS	42
5.1. ENSAYO CON DOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN (USP 29).....	42
5.2. ENSAYO CON CAMBIO GRADUAL DE PH (DAS AND GUPTA)	48
6. DISCUSIONES	55
6.1. HINCHAMIENTO Y EROSIÓN DE LAS MATRICES DE ALGINATO 20 Y 30% EN MEDIO USP.....	55
6.2. HINCHAMIENTO Y EROSIÓN DE LAS MATRICES DE ALGINATO 20 Y 30% EN MEDIO CON CAMBIO GRADUAL DE PH.....	59
7. CONCLUSIONES	61
8. BIBLIOGRAFIA CITADA.....	62
9. ANEXOS.....	66
9.1. ANEXOS N° 1: FIGURAS Y ESQUEMAS.....	66
9.2. ANEXOS N° 2: TABLAS	71

III. INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Composición de los comprimidos de diclofenaco sódico con alginato de sodio 20%, expresada en porcentaje.....	34
Tabla 2: Composición de los comprimidos de diclofenaco sódico con alginato de sodio 30%, expresada en porcentaje.....	34
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%.	35
Tabla 4: Tiempos de muestreo para los ensayos de hinchamiento y erosión con dos medios de disolución.....	36
Tabla 5: Condiciones experimentales utilizadas para la determinación de los perfiles de erosión e hinchamiento de matrices hidrofílicas de alginato de sodio al 20 y 30%.	38
Tabla 6: Porcentaje de hinchamiento axial húmedo determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a dos medios de disolución (USP 29).....	42
Tabla 7: Porcentaje de hinchamiento axial seco determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a dos medios de disolución (USP 29).....	44
Tabla 8: Porcentaje de hinchamiento radial húmedo determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a dos medios de disolución (USP 29):.....	45
Tabla 9: Porcentaje de hinchamiento radial seco determinado para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a dos medios de disolución (USP 29).....	46
Tabla 10: Porcentaje de erosión determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a dos medios de disolución (USP 29):	47

Tabla 11: Porcentaje de hinchamiento radial húmedo determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a un medio con cambio gradual de pH.	49
Tabla 12: Porcentaje de hinchamiento radial seco determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a un medio con cambio gradual de pH.....	50
Tabla 13: Porcentaje de hinchamiento axial húmedo determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a un medio de disolución con cambio gradual de pH.....	51
Tabla 14: Porcentaje de hinchamiento axial seco determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a un medio de disolución con cambio gradual de pH.	52
Tabla 15: Porcentaje de erosión determinado para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a un medio con un cambio gradual de pH (Das and Gupta):.....	53

IV. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°1 Gráfico del porcentaje de hinchamiento axial húmedo determinados para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en medio de disolución de USP 29.....	43
Figura N°2 Gráfico del porcentaje de hinchamiento axial seco determinado para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en medio de disolución de USP 29.....	44
Figura N°3 Gráfico del porcentaje de hinchamiento radial húmedo determinado para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en medio de disolución de USP 29.....	45
Figura N°4 Gráfico del porcentaje de hinchamiento radial seco determinado para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en medio de disolución de USP 29.....	46
Figura N°5 Gráfico del porcentaje de erosión determinados para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en medio de disolución de USP 29.	47
Figura N°6: Gráfico del porcentaje de hinchamiento radial húmedo determinados para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en un medio con cambio gradual de pH.....	49
Figura N° 7: Gráfico del porcentaje de hinchamiento radial seco determinados para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en un medio con cambio gradual de pH.....	50
Figura N° 8: Gráfico del porcentaje de hinchamiento axial húmedo determinados para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en un medio con cambio gradual de pH.....	51
Figura N° 9: Gráfico del porcentaje de hinchamiento axial seco determinados para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en un medio con cambio gradual de pH.....	52

Figura N° 10: Gráfico del porcentaje erosión determinados para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en un medio con cambio gradual de pH.**54**

V. ABREVIATURAS

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

Cm: Centímetro

Col: Colaboradores

FDA: Food and Drug Administration

G: Ácido α -L-gulurónico

g: Gramos

Ge: Grado de erosión

h: Hora

HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa

M: Ácido β -D-manurónico

Mg: Miligramos

mL: Mililitro

mm: Milímetros

nm: Nanómetros

RPM: Revoluciones por minuto

SCB: Sistema de clasificación Biofarmacéutica

SD: Desviación estándar

USP: Farmacopea de los Estados Unidos

VI. RESUMEN

En este trabajo fueron determinados y evaluados los perfiles de hinchamiento y erosión para matrices hidrofílicas de alginato de sodio al 20 y 30%. Se utilizaron dos medios de disolución: uno propuesto por la USP 29 y otro caracterizado por un cambio gradual de pH (Das y Gupta, 1988).

Cuando los comprimidos son sometidos a dichas condiciones experimentales, los resultados proponen una relación inversa entre el grado de erosión e hinchamiento y la proporción de alginato presente en las matrices, es decir, a mayor cantidad de alginato menor es el porcentaje de hinchamiento y erosión determinado, en las primeras etapas del estudio.

Se observó que se relacionan los perfiles de hinchamiento y erosión, determinados para las matrices de alginato, con los perfiles de liberación de diclofenaco sódico propuesto por Maldonado (2006), al utilizar las condiciones experimentales descritas por la USP 29 y un medio de disolución con un cambio gradual de pH.

VII. SUMMARY

Swelling and erosion profiles for hydrophilic Sodium Alginate of 20% and 30% matrices were evaluated in this job.

Two means of dissolution were used: one of them, proposed by 29 USP, and the other one characterized for a gradual pH change (Das and Gupta 1988).

When tablets are put into those experimental conditions, the results propose to us an inverse relationship between the swelling and erosion degree, and the Alginate proportion in the matrices, that is to say, the more Alginate is, minor is the percentage of swelling and erosion determined, in the first steps of the study.

It was observed that the Alginate swelling and erosion profiles are related with the sodium diclofenac profiles proposed by Maldonado (2006), when the experimental conditions described by the 29 USP are used, and with a dissolution medium with a gradual pH change.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los avances en el área de la tecnología farmacéutica y la biofarmacia han contribuido notablemente al mejoramiento de los procedimientos para administrar medicamentos, mediante el desarrollo de sistemas terapéuticos diferentes de las formas farmacéuticas convencionales.

Cada vez, las formas farmacéuticas se han hecho más sofisticadas en su diseño y en su capacidad para liberar los principios activos que contienen. Estas nuevas formas de administración de medicamentos se denominan sistemas de liberación controlada o sistemas terapéuticos.

Estos pueden definirse como formas farmacéuticas o dispositivos que entregan uno o varios principios activos a velocidades predeterminadas durante un tiempo preestablecido y su comportamiento puede ser dependiente o no del medio circundante donde se aplican (García, 2002).

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 y col. 1983; Costa. 2001; Habib y col. 1995).

Algunos 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 y col. 1983; Habib y col. 1995; Delgado y col, 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. Algunos de estos sistemas de liberación retardada contienen más de una dosis del fármaco, los cuales son liberados en forma intermitente. (Habib y col. 1995; Delgado y col, 1991).

Estos sistemas de administración oral son, en la actualidad, objeto de investigación en todo el mundo debido a que permiten resolver muchos problemas que se plantean con la administración de medicamentos en formas farmacéuticas convencionales. Entre las múltiples ventajas que ofrecen, se destacan (Costa 2001, García 2002):

- Se reduce la fluctuación en los niveles plasmáticos del fármaco, manteniéndolos dentro del margen terapéutico, de este modo se minimizan o se eliminan los efectos adversos provocados por una liberación rápida del principio activo.
- Se reduce la acumulación del fármaco en tratamientos prolongados, puesto que se utilizan menores cantidades de principio activo en las formulaciones, esto debido a que no es necesario aumentar la dosis total para obtener niveles adecuados del fármaco por un periodo prolongado.
- Mejor adherencia al tratamiento, debido a la disminución en la frecuencia de administración del medicamento, especialmente en tratamientos crónicos o muy prolongados.

- Mejor biodisponibilidad de algunos principios activos, particularmente en aquellos que presentan escasa solubilidad en agua o son sensibles en pH ácido.
- Mejor absorción de fármacos que cursan procesos de absorción saturables, puesto que son liberados lentamente desde la forma farmacéutica.

Sin embargo, estos sistemas presentan algunas desventajas que también es preciso mencionar, como por ejemplo:

- Se generan variaciones en el esquema de liberación cuando la forma farmacéutica se rompe, mastica o tritura, con el consecuente riesgo de acumulación si la velocidad de eliminación es lenta.
- 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.
- El o los principios activos formulados en estos sistemas terapéuticos debe cumplir con una serie de requisitos físico-químicos, por lo que no todos los fármacos son susceptibles de ser incorporados en estos sistemas de liberación controlada.

1.1. Sistemas matriciales para liberación controlada

La tecnología asociada a la modificación en la liberación de fármacos u otras sustancias activas a partir de preparaciones farmacéuticas, ha experimentado avances notorios en la tentativa de maximizar las ventajas que ofrecen los sistemas de liberación controlada. Una amplia variedad de técnicas están siendo estudiadas y utilizadas en la industria farmacéutica, entre ellos liposomas, bombas osmóticas, revestimientos entéricos, sistemas transdérmicos y los sistemas matriciales poliméricos, entre otros (García, 2002).

De manera particular, la utilización de sistemas matriciales, constituidos por diversos tipos de polímeros, está siendo una de las estrategias más empleadas en las formulaciones orales de liberación modificada, principalmente por las ventajas que estos sistemas ofrecen: eficacia, versatilidad, bajo costo y producción con equipamientos y técnicas convencionales.

Desde un punto de vista tecnológico, un sistema matricial está compuesto de un soporte o matriz inerte que puede presentarse en diversas formas y tamaños, desde micropartículas hasta comprimidos o cápsulas, en ellos 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, 2002; Wai-Yip y Robinson 1985).

Los sistemas matriciales pueden ser subdivididos en tres grandes grupos:

- **Matrices plásticas (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 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 y col. 2003; Costa, 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 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, 2006; Navarro, 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, 2006; Navarro, 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 (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 y col. 2003; Costa, 2001).

En las matrices hidrofílicas, la liberación del principio activo puede describirse en cuatro pasos no consecutivos (Costa, 2001):

1. 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
2. Hinchamiento del polímero hidrófilo por absorción de agua y formación de una barrera gelificada.
3. Penetración de los líquidos circundantes en la profundidad de los comprimidos por difusión a través de la capa de gel y disolución del fármaco
4. Difusión del fármaco disuelto a través de la barrera gelificada.

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

1.4.1. Hinchamiento de estructuras entrecruzadas:

La matriz hidrófilica, constituida por estructuras basadas en redes poliméricas tridimensionales, hidrofílicas, capaces de absorber grandes cantidades de agua o de fluidos biológicos (Giunchedi y col. 2000).

Estas redes están compuestas por homopolímeros o copolímeros insolubles, debido a la presencia de entrecruzamientos químicos (enlaces covalentes) o físicos (presentados por los complejos interpoliméricos y que se deben a interacciones secundarias no covalentes como interacciones de Van der Waals, hidrofóbicas, puentes

de hidrógeno y electrostáticas). Estos entrecruzamientos proporcionan la estructura de la red y su integridad física. (Pepas y col., 2000 y Peniche y col., 1998).

En los sistemas constituidos por matrices hidrofílicas, la cesión del principio activo está controlada por la entrada de moléculas de solvente, que producen el hinchamiento de la matriz polimérica tridimensional. Durante el hinchamiento, las cadenas que conforman la red asumen una configuración elongada y esta dilatación va acompañada de la aparición de una fuerza retráctil en oposición al proceso de hinchamiento, que actúa como una presión que las cadenas de la malla ejercen sobre el disolvente contenido en ella (Escobar y col. 2002).

En estos sistemas, los fármacos están disueltos o formando una dispersión en los polímeros. Inmediatamente después de ponerse en contacto con los fluidos, la matriz polimérica comienza a hincharse y se pueden observar dos fases distintas en el polímero: una fase interior cristalina y una fase plástica que se encuentra hinchada. Las moléculas de principio activo son capaces de difundir a través de la fase plástica del polímero. De este modo, la cesión del fármaco estaría controlada por la velocidad y posición de la interfase entre la parte cristalina y la plástica.

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 y col. 2000; Liew 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 y col. 2000; Celine y col. 2006; Dennis, 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 (véase anexo 1 figuras N° 1 y N° 2) (Dennis, 2006).

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, 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 y col. 2006; Dennis, 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. 3). Este modelo fue propuesto por Grant en 1973 (Grant 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 y col. 1973; Dennis, 2006).

Las cadenas de alginato pueden asociarse en forma múltiple, dependiendo de la cantidad de calcio presente, dando más rigidez al gel. (Giunchedi y col. 2000; Celine 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 interaccionar con el ión calcio sirve de soporte para una matriz, generando una barrera física para la difusión de un fármaco, cuando éste es incluido en ella. (Celine y col. 2006).

Entre los estudios que han propuesto al alginato como base para la formulación de matrices hidrofílicas en formas farmacéuticas de liberación controlada se encuentran Giunchedi y col. 2000; Celine y col. 2006; Maldonado, 2006.

1.6. Cambio de pH tracto gastrointestinal

El conocimiento que se tiene hasta el momento de la fisiología del tracto gastrointestinal proporciona información e indicios sobre cuáles pueden ser los factores causantes de fallos en un sistema de liberación prolongada. Uno de los más cruciales son las variaciones de pH que se presentan en el tracto gastrointestinal. Con ello, al momento de evaluar una matriz hidrofílica, es válido suponer variaciones en el comportamiento del polímero utilizado, en cuanto a su grado máximo de hinchamiento y la erosión que experimentará cuando varían las condiciones ambientales.

Es, por esta razón, importante mencionar algunos aspectos fundamentales de la fisiología gastrointestinal. El pH del tracto digestivo depende de si el individuo está en ayunas o ha ingerido algún alimento. En ayunas, el pH gástrico presenta valores que oscilan entre menos de 1 y 3,5 (Ashford, 2002). El pH intestinal es más alto que el pH gástrico y aumenta gradualmente desde el duodeno al íleon con valores medios de 4,9 a 7,4 respectivamente (Ashford, 2002).

Después de la ingestión de alimentos, el pH gástrico experimenta un incremento debido al efecto tamponante de la comida, con la liberación de jugo gástrico como respuesta a la ingestión el pH retorna gradualmente a los valores en ayunas en un periodo de 60 a 90 minutos. Al igual que el pH gástrico, el pH intestinal se incrementa

desde el duodeno hasta el ileón y, en este caso, los valores van de 5,2 a 7,5 (Ashford, 2002).

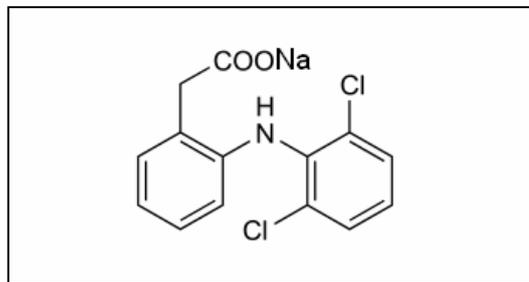
A pesar de que el ileón presenta valores alrededor de 7,4, éste disminuye nuevamente a valores entre 6 y 6,5 en la parte proximal del colon (Ashford, 2002). Esta disminución se relaciona con la acción de enzimas bacterianas que rompen a los carbohidratos no digeridos en ácidos grasos de cadena corta. El pH incrementa nuevamente a valores de 7,0 a 7,5 en la parte distal del colon (Ashford, 2002). A diferencia del tracto gastrointestinal superior, el pH del colon no se ve afectado si el individuo está en ayunas o no.

Basándose en estos cambios graduales de pH en el sistema gastrointestinal, es que se incluye en este trabajo de investigación, el estudio del grado de hinchamiento y erosión que experimentan comprimidos matriciales de alginato al 20 y 30%, cuando son sometidos a condiciones variables de pH. De esta manera se realiza una evaluación de calidad a los comprimidos estudiados, determinado los valores máximos de hinchamiento y evaluando ventajas y desventajas que ambos presentan al estar sometidos a estas variantes.

1.7. Fármaco modelo

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. La estructura molecular desarrollada es:



En cuanto a su solubilidad, es prácticamente insoluble en medio ácido a pH entre 1 y 3, mientras que al incrementar el pH, la solubilidad mejora considerablemente. (Navarro, 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, 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, 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, 2002).

De acuerdo a sus características (corta vida media, bajo peso molecular, buen balance hidrofílico-lipofílico) 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.

Investigaciones recientes han estudiado el comportamiento de comprimidos matriciales de alginato de sodio, donde fueron determinados y evaluados los perfiles de liberación de diclofenaco sódico a partir de matrices hidrofílicas de alginato de sodio al 20 y 30%. (Maldonado, 2006).

Entre los resultados de mayor relevancia en este estudio, se destacan la relación inversa entre la velocidad de liberación de diclofenaco sódico y la cantidad de alginato presente en las matrices hidrofílicas. Además, se propusieron los principales mecanismos involucrados en la liberación del fármaco desde las matrices, principalmente procesos erosionales y difusionales. (Maldonado, 2006).

Al analizar los perfiles de liberación obtenidos en dicho estudio, se tiene que para las matrices de alginato 20%, al ser sometidas a un medio de disolución ácido, prácticamente no se detecta liberación del fármaco, 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, obteniéndose casi un 100% de liberación al finalizar la disolución (Véase anexos, figura 6 y 7) (Maldonado, 2006).

Los resultados obtenidos en los perfiles de disolución para las matrices de alginato 30%, dan cuenta que no hay una liberación significativa del fármaco cuando está sometido a condiciones ácidas y 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%, obteniendo un retraso en la liberación de diclofenaco al aumentar la cantidad de alginato como excipiente formador de la matriz (Maldonado, 2006).

La explicación propuesta para tal observación surge considerando la capacidad del alginato de formar redes rígidas al contacto con el medio de disolución y con iones calcio presentes en la matriz, así se obtendría una barrera física para la difusión del fármaco desde el interior, de modo que, una menor concentración de alginato generará una barrera de difusión menos efectiva, la viscosidad del gel matricial formado será baja y el fármaco difundirá 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 (Maldonado, 2006).

Cuando las condiciones experimentales de dicha investigación cambiaron, es decir, se sometieron a un cambio gradual de pH, 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, y cuando la matriz enfrenta pHs que favorecen la disolución del diclofenaco, la liberación de éste comienza al aumentar, siendo mayor en los comprimidos que poseen menor cantidad de alginato. (Maldonado, 2006).

El empleo de modelos teóricos ha permitido establecer que el mecanismo de liberación del fármaco es una combinación de procesos de difusión, hinchamiento y erosión. Con ello, es necesaria la caracterización de tales procesos de hinchamiento y erosión que experimentan la matriz a lo largo del proceso difusional.

2. HIPÓTESIS

Se postula como hipótesis que la proporción de alginato de sodio presente en los comprimidos matriciales, posee una relación inversa con respecto al grado de erosión e hinchamiento determinado para dichas matrices.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Evaluar el comportamiento de erosión e hinchamiento de matrices hidrofílicas de alginato de sodio en comprimidos que contienen como fármaco modelo diclofenaco sódico 100 mg.

3.2. Objetivos Específicos

3.2.1. Evaluar erosión e hinchamiento en comprimidos de diclofenaco sódico elaborados a partir de matrices de alginato de sodio al 20% y 30% en un medio de disolución con gradiente de pH.

3.2.2. Determinar la influencia del porcentaje de alginato en comprimidos de diclofenaco sódico sobre el proceso de hinchamiento y erosión.

3.2.3. Determinar la influencia del pH en el grado de erosión o hinchamiento de los comprimidos.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Materiales

4.1.1. Reactivos

- Agua destilada y desaireada
- Ácido clorhídrico 37% Merck S.A.
- Carbonato de sodio anhidro Fluka Chemica®
- Bicarbonato de sodio anhidro Fluka Chemica®
- Hidróxido de sodio Merck S.A.
- Fosfato de sodio anhidro Merck S.A.
- Comprimidos Matriciales:
 - Matrices de alginato al 20%,
 - Matrices de alginato al 30%,

Los comprimidos utilizados en la realización de este estudio fueron elaborados por el Laboratorio Farmacéutico de la Dirección Nacional de las Fuerzas Armadas - D.N.S.FF.AA, Montevideo, Uruguay. Estos fueron almacenados en envases de vidrios ámbar, protegidos de la luz, entre 2 a 8°C hasta su utilización.

- 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
 - Estufa WTC Binder
 - Material de laboratorio: matraces, pipetas, vidrio reloj y otros.
 - Medidor de pH Hanna Instrument® modelo HI9321.
 - Pie de metro
 - Pinzas metálicas
 - Papel milimetrado

4.2. Metodología

4.2.1. Equipo de disolución Erweka DT-600

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, 1994).

El equipo de disolución utilizado es un Modelo ERWEKA, aparato 2 (paleta) de la USP, constituido por (anexo 1, figura 5):

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. De 160 a 175 mm de altura y 98 a 106 mm de diámetro interno, con una capacidad nominal es de 1 litro.

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 respectiva del fármaco a estudiar. Si el medio de disolución es una solución tampón, el pH debe ser ajustado al indicado $\pm 0,05$.

El equipo de disolución utilizado en este trabajo cumple con las exigencias que indica la USP 29 para su utilización.

Para la óptima obtención de resultados, es necesario seguir una serie de pasos previos, que constan de verificación diaria que el equipo cumple con ciertos requisitos:

- i. Se comprueba que el equipo se encuentra nivelado y no experimenta vibración.
- ii. Se controla la verticalidad de los ejes, donde no debe experimentar una desviación más de 2 mm del eje principal del vaso
- iii. Se controla el centrado de los vasos.
- iv. Se controla de la linealidad de los vástagos. Deben estar ubicados a 2,5 cm. del fondo.
- v. Se revisa el medio de disolución el cual no debe presentar gases disueltos. Un método sencillo para obtener un medio de disolución desaireado es hervir agua destilada por 15 minutos y envasarla en caliente en un recipiente hermético, posteriormente preparar tales medios de disolución.
- vi. Se controla la velocidad de agitación, manteniendo la velocidad especificada en la monografía con una desviación máxima de $\pm 4\%$.
- vii. Se revisa que la temperatura del medio es de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ en cada vaso.

4.3. Perfiles de hinchamiento y erosión

Se estudiaron los perfiles de erosión e hinchamiento desde matrices hidrofílicas, 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 porcentaje.

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
Estearato 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 porcentaje.

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 erosión e hinchamiento de la matriz se desarrollaron dos tipos de ensayos con condiciones experimentales distintas, detalladas a continuación:

4.3.1. Ensayo de hinchamiento y erosión en dos medios de disolución (USP 29):

Las condiciones experimentales utilizadas se presentan en la Tabla 3. El ensayo fue determinado en triplicado, analizando un total de 24 unidades.

Tabla 3: Condiciones experimentales utilizadas para la determinación de los perfiles de hinchamiento y erosión en matrices hidrofílicas de alginato de sodio al 20 y 30%.

Tipo de Aparato	USP II Paleta
Temperatura del medio de disolución	37 ± 0,5°C
Medio de disolución	Medio A y B
Tiempo total del ensayo	8 horas
Volumen total del medio de disolución	900 mL
Velocidad de rotación	50 rpm

Los medios de disolución fueron preparados según las indicaciones de la USP 29, siendo:

Medio A: HCl 0,1 N. Para su elaboración se diluyeron 8,30 mL de HCl concentrado (37% p/p, $\delta = 1,19$ 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 2N ó NaOH 2N hasta $6,8 \pm 0,05$.

Tal como se indica en la Tabla 3, el ensayo de hinchamiento y erosión fue realizado en dos etapas: etapa A, en donde el medio de disolución fue HCl 0,1N, 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 los ensayos de hinchamiento y erosión con dos medios de disolución.

TIEMPO MUESTREO	Tiempo Real	Etapa
1 hr.	1 hr.	A
2 hrs.	2 hrs.	A
1 hrs.	3 hrs.	B
2 hrs.	4 hrs.	B
3 hrs.	5 hrs.	B
4 hrs.	6 hrs.	B
5 hrs.	7 hrs.	B
6 hrs.	8 hrs.	B

Primera parte: **Etapa A:**

Antes de comenzar el ensayo de hinchamiento, se pesaran 8 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, 6, 7 y 8 con una diferencia de tiempo de 3 minutos entre cada vaso.

Al completar la primera hora del ensayo en el medio A, se retiró cuidadosamente el comprimido del vaso 1, y se dejó escurrir el exceso de líquido sobre un papel absorbente limpio y se midió el diámetro axial y radial del comprimido utilizando papel milimetrado y pie de metro. Luego de ello, el comprimido se dejó secando a temperatura controlada hasta peso constante, de modo de eliminar el medio de disolución, nuevamente se midió el diámetro axial y radial y se registró el peso final del

comprimido. De esta manera se estimó el porcentaje de hinchamiento y el porcentaje de erosión que experimenta el comprimido luego de estar sometido en estas condiciones.

Posteriormente, se retiró el comprimido correspondiente al tiempo 2, se dejó escurrir el exceso de medio sobre un papel absorbente limpio y se midió el diámetro axial y radial de los comprimidos y se repitió el procedimiento anterior.

Finalmente se extraen cuidadosamente los comprimidos de los vasos restantes y se dejaron sobre un papel absorbente limpio. Se elimina todo el medio ácido y se prosigue con la siguiente etapa.

Segunda parte: **Etapas B:**

A cada vaso limpio y seco, se adicionaron 900 mL de tampón fosfato acondicionado previamente a $35,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Una vez alcanzada la temperatura exigida, se añadieron los comprimidos retirados anteriormente en los vasos correspondientes, y se continuó con el ensayo.

Se retiró el primer comprimido a la hora de estar sometido al nuevo medio de disolución, (de este modo se completó una hora de ensayo en medio buffer y tres horas de ensayo general), el comprimido se puso sobre papel absorbente limpio y se extrajo el exceso de humedad. Se midió el diámetro axial y radial. Luego de ello, el comprimido se dejó secando a temperatura controlada hasta peso constante, de modo de eliminar el medio de disolución, nuevamente se midió el diámetro axial y radial y se registró el peso final del comprimido. El mismo procedimiento se realizó con los comprimidos restantes, a las horas 4, 5, 6, 7 y 8.

4.3.2. Ensayo de hinchamiento y erosión con cambio gradual de pH.

Las condiciones experimentales utilizadas se presentan en la tabla 5.

Tabla 5: Condiciones experimentales utilizadas para la determinación de los perfiles de erosión e hinchamiento de 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	4 horas
Volumen total del medio de disolución	900 mL
Numero de Muestras	18
Velocidad de rotación	50 rpm

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

Medio A: HCl pH 1,35. 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) es de $1,35 \pm 0,05$.

Medio B: Tampón pH 9,30. Se disuelven 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 obtiene 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 disuelven 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 obtiene una solución con un pH final de $9,25 \pm 0,05$ a la temperatura de trabajo (37°C).

La elección de los tiempos de muestreo se realizó basándose en los resultados obtenidos en un trabajo anterior (Maldonado, 2006), relacionado con la liberación de diclofenaco sódico desde matrices de alginato sometidas a idénticas condiciones experimentales (medio con cambio gradual de pH). En dicho estudio se presentó un pH por sobre el cual la liberación de diclofenaco comienza a incrementarse en forma progresiva (véase anexo 2 tablas IV y V), esta inflexión se utilizó como punto medio para determinar el hinchamiento y la erosión de los comprimidos, determinando tiempos anteriores y posteriores a él. De este modo, los tiempos de muestreo para los comprimidos matriciales fueron 1 h, 1,45 h, 2h, 2,45 h, 3h, 4h.

Para determinar el pH al cual fueron sometidas las matrices a lo largo del ensayo se realizó previamente un perfil 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).

Antes de comenzar el ensayo, se pesaron 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 adicionan 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. El primer comprimido se retiró a la hora, y se extrae la primera alícuota de 10 mL, se repone exactamente el mismo volumen con medio de disolución B.

El comprimido matricial se deja reposar sobre papel absorbente limpio, retirando el exceso de medio de disolución, se pesaron y se midieron los diámetros radiales y axiales. Luego de ello, el comprimido se dejó secando a temperatura controlada hasta peso constante, de modo de eliminar el medio de disolución, nuevamente se midió el diámetro axial y radial y se registró el peso final del comprimido.

El mismo procedimiento se realizó con los comprimidos restantes a las 1,45 h, 2h, 2,45h, 3h y 4h, reponiendo exactamente la alícuota extraída con el buffer correspondiente.

4.3.3. Perfiles de hinchamiento y erosión:

Para determinar los perfiles de hinchamiento y erosión de las matrices hidrofílicas de alginato de sodio al 20 y 30%, fueron empleadas expresiones matemáticas descritas en la literatura:

El grado de hinchamiento axial (GHa) y radial (GHR) se obtuvo calculando la diferencia entre el diámetro axial ó radial inicial del comprimido, y el diámetro axial ó radial del comprimido luego de ser sometido al medio de disolución a un tiempo t,

De esta manera, el grado de hinchamiento axial queda definido como: (Pinzón y col. (2002), Escobar y col. (2002)):

$$G_{Ha} = \frac{A_t - A_o}{A_o} \times 100$$

Donde:

A_t = Diámetro axial a tiempo t

A_o = Diámetro axial inicial

Y el grado de hinchamiento radial:

$$G_{Hr} = \frac{R_t - R_o}{R_o} \times 100$$

Donde:

R_t = Diámetro radial a tiempo t

R_o = Diámetro radial inicial

Utilizando estas expresiones matemáticas se determinaron los grados de hinchamiento axial y radial de los comprimidos bajo dos condiciones experimentales:

1.- Hinchamiento axial o radial húmedo: calculado con los diámetros de los comprimidos inmediatamente después de retirados del medio de disolución, quitando sólo el exceso de líquido.

2.- Hinchamiento axial o radial seco: calculado con los diámetros de los comprimidos luego de ser sometidos a un secado a temperatura controlada de 37° C hasta obtener un peso constante.

Por otro lado, el grado de erosión (Ge) que experimenta la matriz se obtuvo calculando la diferencia entre el peso inicial del comprimido, bajo condiciones ambientales normales y el peso del comprimido luego de ser sometido al medio de disolución por un tiempo t, determinándose cuando el comprimido queda seco a peso constante, así el grado de erosión queda descrito como: (Pinzón y col. (2002), Escobar y col. (2002))

$$Ge = \frac{(M_t - M_o)}{M_o} \times 100$$

Donde:

M_o = peso inicial del comprimido

M_t = peso del comprimido a tiempo t

5. RESULTADOS

5.1. Ensayo con dos medios de disolución (USP 29)

Se determinaron los perfiles de hinchamiento y erosión para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%.

5.1.1. Perfiles de Hinchamiento

El hinchamiento que experimentan las matrices de alginato fue determinado en función a dos parámetros: crecimiento axial y crecimiento radial. Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 6, 7, 8 y 9.

Tabla 6: Porcentaje de hinchamiento axial húmedo determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a dos medios de disolución (USP 29):

Tiempo (h)	Porcentaje de Hinchamiento Axial	
	Alginato 20%	Alginato 30%
1	195%	186%
2	212%	200%
3	194%	185%
4	173%	158%
5	138%	128%
6	123%	119%
7	89%	86%
8	41%	72%

La variación del porcentaje de hinchamiento axial en función del tiempo de exposición de los comprimidos a los medios de disolución se presenta en la Figura N° 1.

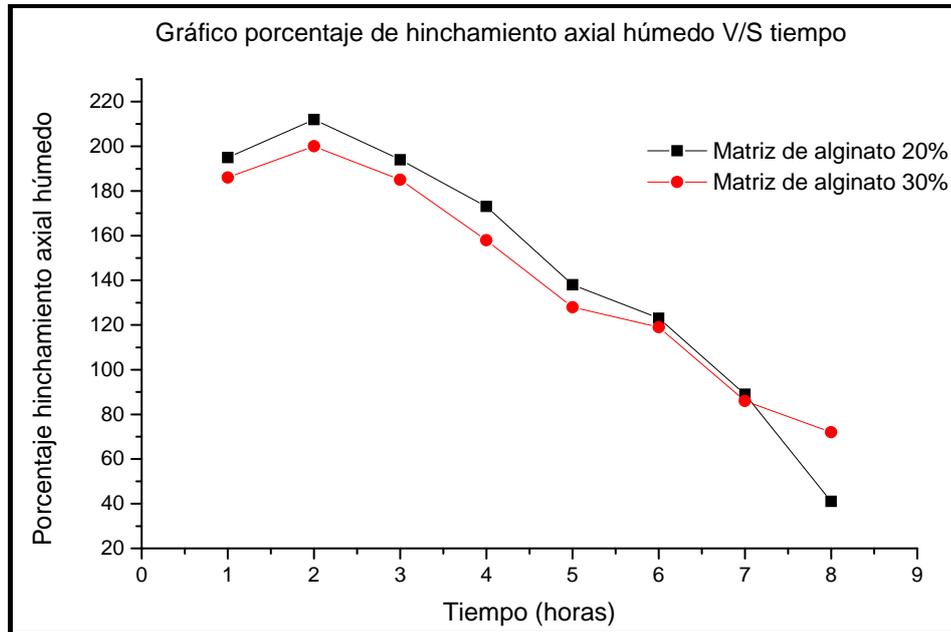


Figura N°1 Gráfico del porcentaje de hinchamiento axial húmedo determinados para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en medio de disolución de USP 29.

En la figura N° 1 se puede apreciar que el valor máximo de hinchamiento axial, para ambos tipos de comprimidos, se obtiene en las primeras 2 horas de ensayo, cuando los comprimidos se encuentran sometidos a un medio de disolución ácido, sin embargo, una vez que las matrices son expuestas al medio básico, el porcentaje de hinchamiento comienza a disminuir en forma gradual.

Comparativamente, los porcentajes de hinchamiento axial húmedo determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20% son mayores a los determinados para los comprimidos con alginato 30%.

Tabla 7: Porcentaje de hinchamiento axial seco determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a dos medios de disolución (USP 29):

Tiempo (h)	Porcentaje de Hinchamiento Axial	
	Alginato 20%	Alginato 30%
1	186%	175%
2	204%	192%
3	177%	170%
4	154%	144%
5	131%	113%
6	113%	104%
7	79%	71%
8	40%	56%

La variación del porcentaje de hinchamiento axial, determinado cuando los comprimidos fueron secados a peso constante, en función del tiempo de exposición a los medios de disolución se presenta en la figura N° 2.

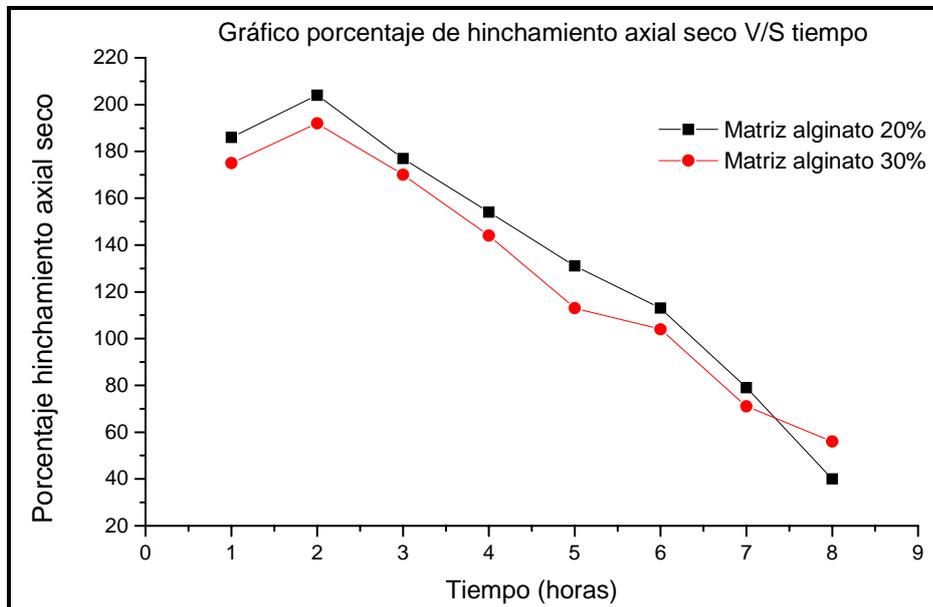


Figura N°2 Gráfico del porcentaje de hinchamiento axial seco determinado para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en medio de disolución de USP 29.

Al eliminar la posible interferencia dada por el exceso de medio de disolución remanente en los comprimidos, los resultados indican que el hinchamiento axial experimentado por los comprimidos de alginato 20% es mayor en todo el intervalo de tiempo en comparación con los comprimidos de alginato 30%.

Tabla 8: Porcentaje de hinchamiento radial húmedo determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a dos medios de disolución (USP 29):

Tiempo (h)	Porcentaje de Hinchamiento radial	
	Alginato 20%	Alginato 30%
1	45%	42%
2	43%	40%
3	35%	34%
4	29%	28%
5	24%	20%
6	12%	12%
7	3%	7%
8	-6%	1%

La variación del porcentaje de hinchamiento radial en función del tiempo de exposición de los comprimidos a los medios de disolución se presenta en la figura N° 3.

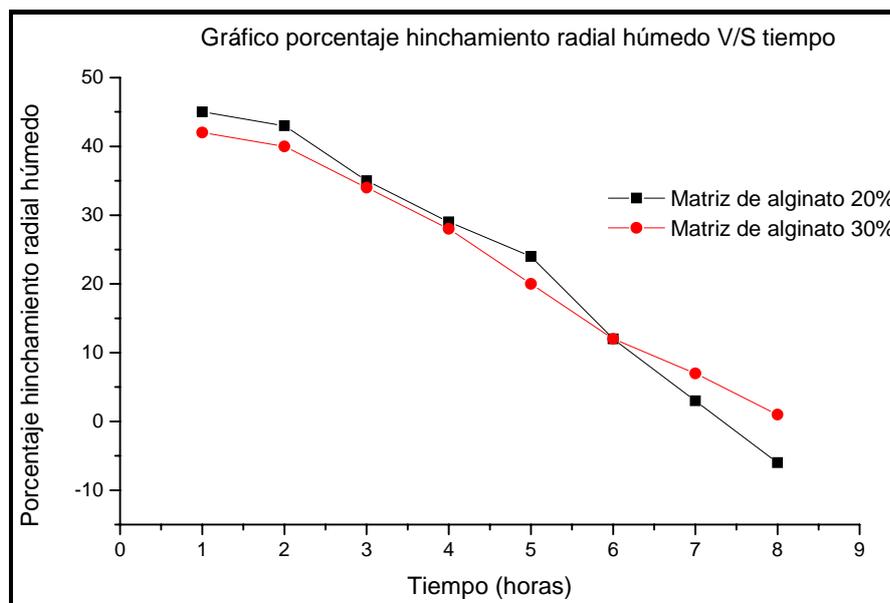


Figura N°3 Gráfico del porcentaje de hinchamiento radial húmedo determinado para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en medio de disolución de USP 29.

En la figura N° 3 se muestra que el hinchamiento radial observado en ambas matrices es similar en el intervalo estudiado, presentando valores levemente mayores en las matrices de alginato 20%, el grado de hinchamiento máximo se obtiene luego de una hora de exposición al medio de disolución.

Tabla 9: Porcentaje de hinchamiento radial seco determinado para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a dos medios de disolución (USP 29):

Tiempo (h)	Porcentaje de Hinchamiento radial	
	Alginato 20%	Alginato 30%
1	41%	41%
2	38%	36%
3	26%	31%
4	22%	24%
5	18%	15%
6	10%	8%
7	1%	2%
8	-6%	2%

En la figura siguiente se analiza la variación del porcentaje de hinchamiento radial, con comprimidos secos, en función del tiempo de exposición al medio de disolución.

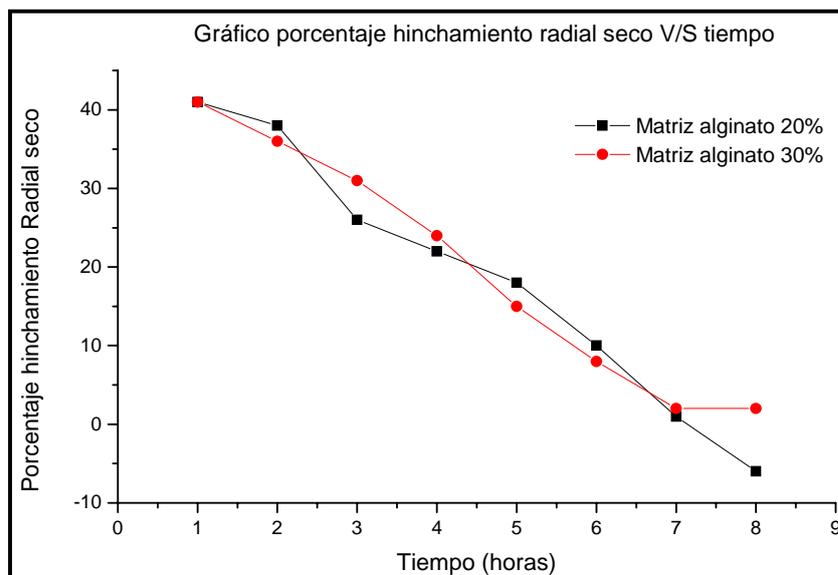


Figura N°4 Gráfico del porcentaje de hinchamiento radial seco determinado para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en medio de disolución de USP 29.

En la figura N° 4, el hinchamiento radial observado no presenta una gran diferencia entre ambas matrices, observándose un grado de hinchamiento variable y similar en todo el intervalo estudiado.

5.1.2. Perfiles de Erosión

Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 10:

TABLA 10: Porcentaje de erosión determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a dos medios de disolución (USP 29):

Tiempo (h)	Porcentaje de Erosión	
	Alginato 20%	Alginato 30%
1	2%	3%
2	7%	6%
3	17%	16%
4	33%	20%
5	45%	33%
6	53%	46%
7	61%	53%
8	73%	60%

El porcentaje de erosión en función del tiempo se presenta en la figura N° 5

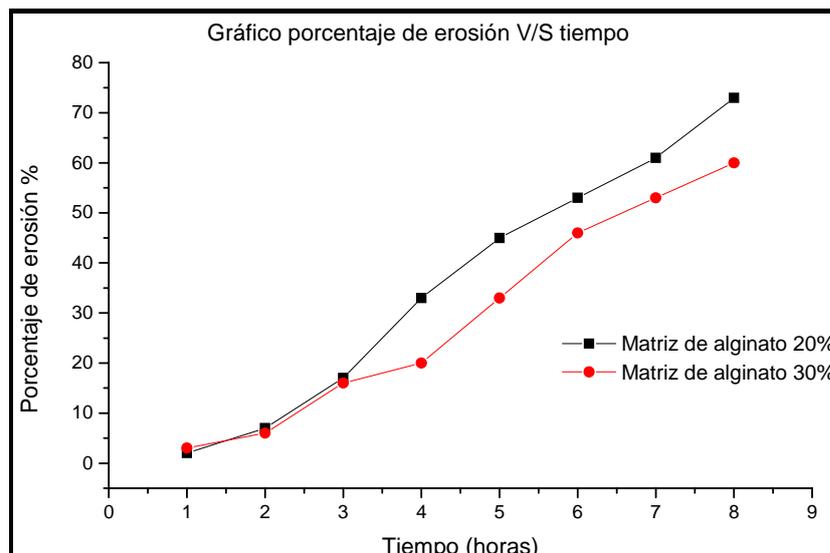


Figura N°5 Gráfico del porcentaje de erosión determinados para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en medio de disolución de USP 29.

En la figura 5, se aprecia el proceso de erosión que experimentan los comprimidos matriciales cuando son sometidos al medio de disolución.

En las dos primeras horas de ensayo, el grado de erosión es poco significativo y similar entre ambas matrices, luego que el pH del medio de disolución favorece la disolución del ácido algínico, (Hora 3 en adelante) la erosión se incrementa, observándose un promedio de 73% de erosión para las matrices de alginato 20% contra un 60% para las matrices de alginato 30% al cabo de 8 horas de exposición al medio de disolución.

5.2. Ensayo con cambio gradual de pH (Das and Gupta)

Se determinaron los perfiles de hinchamiento y erosión para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, utilizando las condiciones de cambio gradual de pH descritas en la metodología (véase tabla 5).

5.2.1. Perfiles de Hinchamiento

El hinchamiento que experimentan las matrices de alginato fue determinado en función a dos parámetros: crecimiento axial y crecimiento radial. Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 11, 12, 13 y 14.

Tabla 11: Porcentaje de hinchamiento radial húmedo determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a un medio con cambio gradual de pH.

Tiempo (h)	Porcentaje de Hinchamiento radial	
	Alginato 20%	Alginato 30%
1,00	38%	29%
1,75	40%	35%
2,00	48%	42%
2,75	37%	35%
3,00	31%	29%
4,00	24%	18%

En la figura N^o 6 se muestra el proceso de hinchamiento radial observado para ambas matrices a lo largo del ensayo, el valor máximo de hinchamiento radial se obtiene a las 2 horas de ensayo, determinándose un aumento de tamaño radial de un 48% para la matriz de alginato 20% y un 42% para la matriz de alginato 30%, posteriormente se detecta un declive progresivo del hinchamiento en ambas matrices.

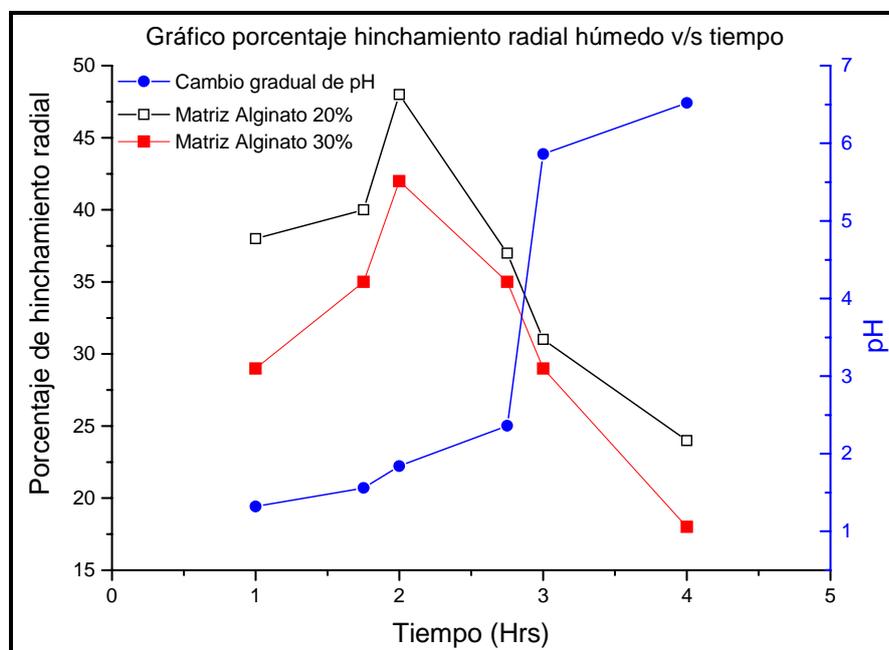


Figura N^o6: Gráfico del porcentaje de hinchamiento radial húmedo determinados para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en un medio con cambio gradual de pH.

Tabla 12: Porcentaje de hinchamiento radial seco determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a un medio con cambio gradual de pH.

Tiempo (h)	Porcentaje de Hinchamiento radial	
	Alginato 20%	Alginato 30%
1,00	33%	24%
1,75	37%	30%
2,00	40%	37%
2,75	31%	26%
3,00	23%	21%
4,00	13%	13%

La variación del porcentaje de hinchamiento radial en función del tiempo de exposición al gradiente de pH se presenta en la figura N°7.

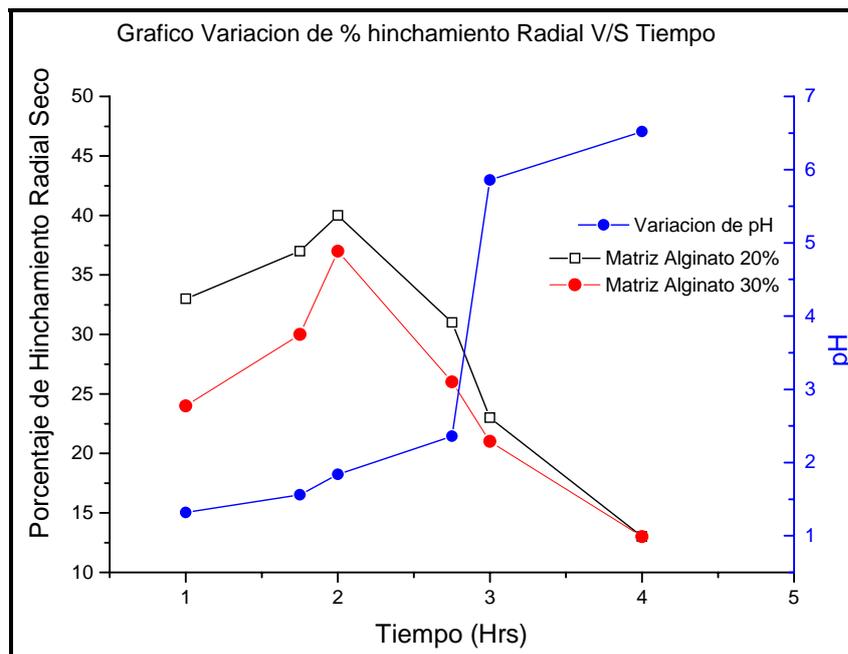


Figura N° 7: Gráfico del porcentaje de hinchamiento radial seco determinados para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en un medio con cambio gradual de pH.

Tabla 13: Porcentaje de hinchamiento axial húmedo determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a un medio de disolución con cambio gradual de pH.

Tiempo (h)	Porcentaje de hinchamiento axial	
	Alginato 20%	Alginato 30%
1,00	179%	149%
1,75	212%	181%
2,00	222%	190%
2,75	227%	175%
3,00	196%	167%
4,00	158%	160%

La variación del porcentaje de hinchamiento axial húmedo en función del tiempo de exposición al gradiente de pH se presenta en la figura N° 8.

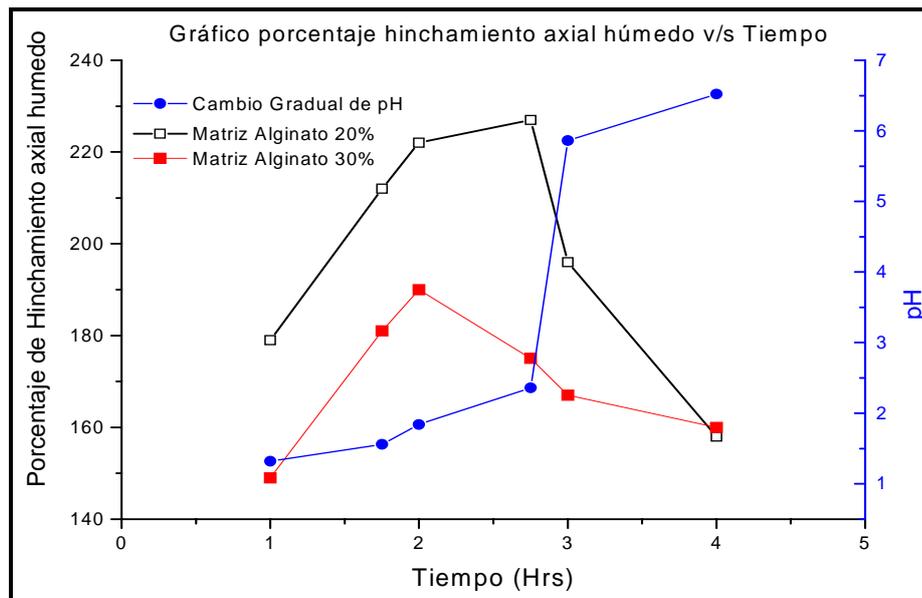


Figura N° 8: Gráfico del porcentaje de hinchamiento axial húmedo determinados para comprimidos matriciales de Alginato de sodio 20 y 30% en un medio con cambio gradual de pH.

En este caso, la figura N° 8 muestra la diferencia entre los porcentajes de hinchamiento obtenidos para las distintas matrices estudiadas. Comparativamente, el hinchamiento axial húmedo de la matriz de alginato al 30% (190%) es menor a la matriz al 20%

(222%) luego de 2 horas de ensayo. El máximo porcentaje de hinchamiento radial se obtiene cuando las matrices se encuentran sometidas a pH ácidos y disminuye conforme aumenta el pH de la solución.

Tabla 14: Porcentaje de hinchamiento axial seco determinados para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a un medio de disolución con cambio gradual de pH.

Tiempo (h)	Porcentaje de hinchamiento axial	
	Alginato 20%	Alginato 30%
1,00	165%	149%
1,75	181%	171%
2,00	200%	190%
2,75	198%	175%
3,00	167%	162%
4,00	147%	132%

La variación del porcentaje de hinchamiento axial en función del tiempo de exposición al gradiente de pH se presenta en la figura N° 9.

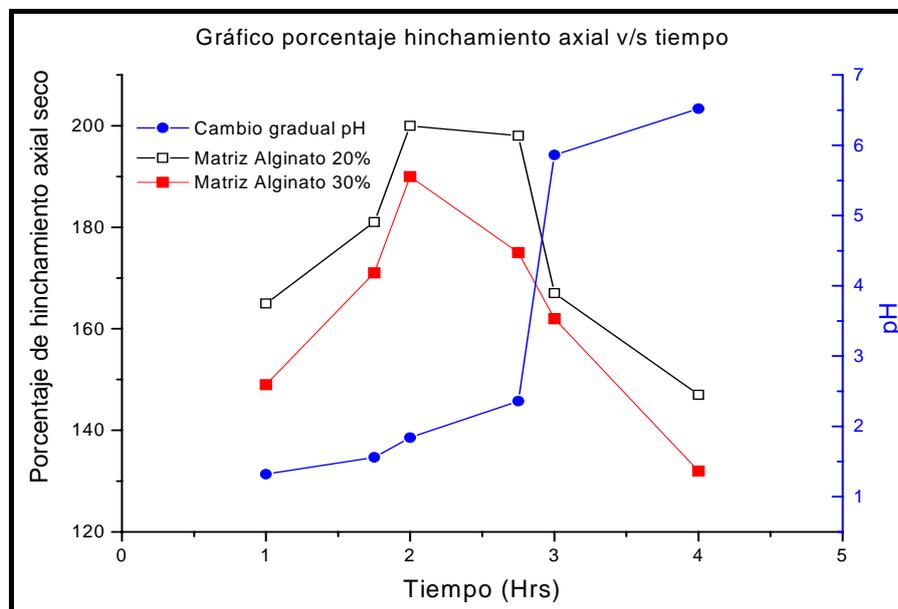


Figura N° 9: Gráfico del porcentaje de hinchamiento axial seco determinados para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en un medio con cambio gradual de pH.

Se mantiene la tendencia de los resultados anteriores, en donde la matriz de alginato al 20% experimenta mayor hinchamiento. En la figura se rescata principalmente la brusca disminución del hinchamiento axial de ambas matrices cuando las condiciones de pH varían de 2,4 a 5,6. Tal observación indica que existe una inflexión en el comportamiento de las matrices una vez alcanzado un pH que favorece la solubilidad del ácido algínico.

En el gradiente de pH, al igual que en condiciones experimentales de la USP, existe un claro predominio de hinchamiento axial por sobre el radial en todos los casos estudiados.

5.2.2. Perfiles de erosión

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 15

TABLA 15: Porcentaje de erosión determinado para los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, luego de ser sometidos a un medio con un cambio gradual de pH (Das and Gupta):

Tiempo (h)	Porcentaje de Erosión	
	% Erosión 20	% Erosión 30
1,00	1	1
1,75	12	5
2,00	16	8
2,75	23	20
3,00	31	27
4,00	45	39

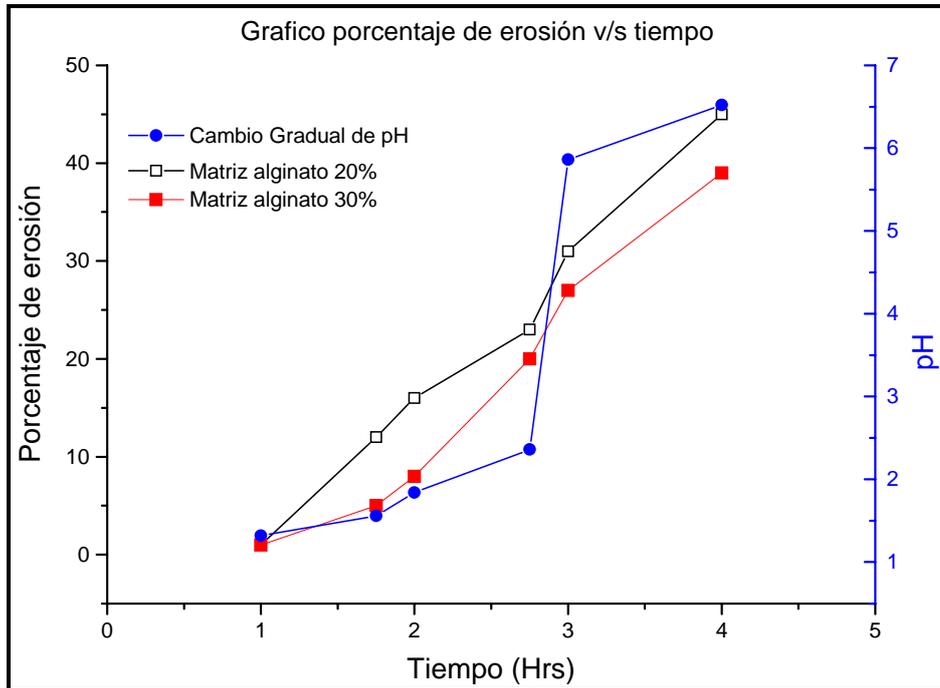


Figura N° 10: Gráfico del porcentaje erosión determinados para comprimidos matriciales de alginato de sodio 20 y 30% en un medio con cambio gradual de pH.

Los resultados presentados en las figuras N° 10 indican que el porcentaje de erosión experimentado en ambas matrices poseen una relación directa con el aumento de pH del medio de disolución. En las primeras horas del ensayo, el proceso erosivo es despreciable y solo se observa hinchamiento predominantemente axial, a medida que se incrementa el pH (se alcanzan pH superiores a 5,0), disminuye el proceso de hinchamiento y aumenta significativamente la erosión de los comprimidos matriciales.

En todos los casos, se observa una inflexión en la erosión y el hinchamiento cuando se someten al gradiente de pH entre 2,36 y 5,86.

6. DISCUSIÓN

6.1. Hinchamiento y erosión de las matrices de Alginato 20 y 30% en medio USP

Al analizar los resultados obtenidos en los perfiles de hinchamiento para las matrices estudiadas, se tiene que, en las primeras horas de ser sometidas a las condiciones descritas en la USP 29, la matriz experimenta un proceso de aumento de volumen, hinchamiento, sin pérdida importante de masa, por difusión de medio de disolución al interior de ella, lo que provoca una elongación y dilatación del polímero matricial.

Se observa principalmente un crecimiento axial, el cual predomina por sobre el hinchamiento radial en todos los casos estudiados.

Este hinchamiento detectado permite la disolución del principio activo contenido en la matriz, por ingreso de medio de disolución, y la posterior difusión de este desde el interior del comprimido.

Si se observan las figuras N° 2, 3, 6 y 7, los máximos valores de hinchamiento (indistintamente axial o radial) se obtienen en las primeras horas de exposición de las matrices a los medios de disolución, luego de ello, declina paulatinamente, debido principalmente a que comienza a predominar procesos erosivos en la matriz, conjuntamente con la liberación del principio activo desde ella.

La figura N° 7 muestra que el máximo grado de hinchamiento radial se obtiene cuando las matrices son sometidas a pH ácidos, en donde los grupos ionizables del alginato se encuentra en su forma no ionizada (Giunchedi y col. 2000; Liew y col. 2006), y solo experimenta elongación del polímero por efecto del ingreso de medio de disolución al

interior de la matriz, por otro lado, el hinchamiento radial muestra una relación inversamente proporcional al pH del medio de disolución, de este modo tenemos que a mayor pH, menor es el grado de hinchamiento que experimenta la matriz. Con los resultados se obtiene que pH superiores a 4,00 favorecen la solubilización del polímero de alginato, con la consecuente erosión de la matriz, resultados que concuerdan con investigaciones publicadas. (Giunchedi, y col. 2000; Liew y col. 2006; Maldonado, 2006),

Al relacionar el proceso de hinchamiento detectado con los resultados obtenidos en los perfiles de disolución para las matrices de alginato (véase anexos, tabla IV, V, VI y VII (Maldonado, 2006)) se tiene que, al ser sometida a un medio de disolución ácido, la matriz aumenta de tamaño, pero no se detecta liberación del fármaco (menos de un 1% tras 2 horas de exposición al medio). Esta observación es posible explicarla considerando que al ingresar 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 inferior a 3, el diclofenaco se encuentra como ácido no ionizado, insoluble y, por lo tanto, se mantiene precipitado en el interior de la matriz (Navarro, 1994; Maldonado, 2006).

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, puesto que existe un ingreso rápido de medio de disolución, debido a que el comprimido matricial se encuentra en su máximo tamaño, lo que favorece la formación de la sal sódica de diclofenaco, con lo que mejora considerablemente su solubilidad. Esta situación también se observa cuando son utilizados otros polímeros, entre ellos metacrilato de metilo y algunos derivados almidonados, resultados publicados por

diversos investigadores. (Navarro, 1994; Ruiz y col 2004; Giunchedi. y col. 2000; Celine y col. 2006, Maldonado, 2006).

Al analizar comparativamente los resultados obtenidos en las figuras N° 2, 3, 4, 6, 7 y 8 se tiene que el hinchamiento detectado para los comprimidos matriciales de alginato 20% es mayor que las matrices de alginato 30%, esto debido a que existe una menor proporción de alginato de sodio en estas matrices, la densidad de las cadenas poliméricas es menor, lo que se traduce en un mayor aumento de tamaño, un mayor ingreso de medio de disolución y consecuentemente, una barrera de difusión menos efectiva. Estos resultados concuerdan con los perfiles de disolución (véase anexos tabla II, III y IV), en donde se observó que existe una menor liberación del diclofenaco sódico desde las matrices que contienen una mayor proporción de alginato de sodio.

Los porcentajes de erosión determinados en los ensayos se relacionan con las hipótesis publicadas en diversas investigaciones, las cuales proponen que la disolución lenta y progresiva de la matriz es parte primordial en el proceso de liberación del fármaco, la que puede estar o no acompañada de otros fenómenos físicos. (Giunchedi y col. 2000; Liew y col. 2006).

Cuando los comprimidos matriciales fueron sometidas a un medio ácido, experimentaron procesos de hinchamiento sin destrucción de la matriz, posteriormente, al realizar el cambio de medio de disolución, el proceso erosivo aumentó, incrementándose en función del tiempo de exposición de las matrices.

El pH ácido permite que los principales grupos carboxilos (COOH) del ácido alginico permanezcan en su estado no ionizado, favoreciendo sólo la elongación del polímero por efecto del ingreso de medio de disolución, formándose una estructura de

gel rígida e intensamente hidratada. Por el contrario, cuando el medio de disolución cambia, el pH del medio buffer favorece la disminución de la viscosidad del gel de alginato, los grupos químicos comienzan a cargarse y la repulsión de las cadenas poliméricas favorece el proceso erosivo de la matriz con la consecuente liberación del fármaco incluido en el comprimido. (Dennis, 2006)

Los perfiles de erosión obtenidos coinciden con el principal mecanismo de liberación del fármaco desde la matriz, un proceso erosional, determinado matemáticamente en el estudio de los perfiles de disolución de diclofenaco (Maldonado, 2006), por ajuste al modelo de Hixon - Crowell. De esta forma se correlaciona experimentalmente el aumento de la liberación del fármaco con un aumento en la erosión de la matriz.

6.2. Hinchamiento y erosión de las matrices de alginato 20 y 30% en medio con cambio gradual de pH.

El análisis de los perfiles de hinchamiento de las matrices estudiadas en un medio de disolución con un cambio gradual de pH tiene por objetivo estudiar la relación entre la variación del pH y el comportamiento del polímero de alginato y correlacionarlo con los datos de liberación de diclofenaco sódico.

Considerando que nuestro sistema fisiológico no posee un pH constante a lo largo de su extensión, es necesario realizar pruebas que estimen el comportamiento que tendrán las matrices cuando sean sometidas a estas condiciones.

A la luz de los resultados se tiene que, a pH ácidos, la matriz sólo experimenta procesos de hinchamiento por ingreso de medio de disolución, lo que indicaría que estas condiciones no alteran la integridad de los componentes de la matriz, no favorecen la destrucción o erosión de ella ni la liberación del fármaco.

Por otro lado, a medida que aumenta el pH del medio de disolución en que se encuentra el alginato de sodio, los procesos erosivos aumentan gradualmente y el hinchamiento de la matriz comienza a disminuir. Nuevamente es posible aplicar la teoría anterior que explica tal observación por aumento de la repulsión molecular de las cadenas del polímero debido a efectos repulsivos de los grupos carboxilos cargados negativamente (COO^-), los que mantienen extendidas las cadenas del polímero e incrementan su capacidad de unión de moléculas de agua, la solubilidad del alginato aumenta, el comprimido matricial lentamente se va desintegramiento y liberando poco a poco el diclofenaco sódico, el medio de disolución que ingresa a la matriz promueve la

formación de la sal soluble del diclofenaco, lo que promueve la liberación progresiva del fármaco desde la matriz. (Giunchedi y col. 2000; Liew y col. 2006; Dennis 2006, Maldonado, 2006).

Finalmente, los resultados indican que, el cambio gradual de pH no afecta en forma importante el comportamiento de las matrices en cuanto al hinchamiento y erosión si se compara con las condiciones indicadas con la USP. Esta situación permitiría correlacionar el comportamiento determinado in vitro con el comportamiento in vivo de la forma farmacéutica en cuanto a la liberación del principio activo y a los perfiles de hinchamiento y erosión, fundamentales en el proceso de cesión del fármaco.

Por último, en forma global se propone una relación inversa entre la cantidad de alginato con el grado de hinchamiento y erosión que experimentan comprimidos matriciales de alginato y además, se correlacionan estos comportamientos con los perfiles de liberación determinados para estas matrices.

7. CONCLUSIONES

- Se observó que existe una proporción inversa entre la cantidad de alginato y el grado de hinchamiento y erosión que experimentan los comprimidos matriciales de alginato 20 y 30%, es decir, a mayor cantidad de alginato menor es el porcentaje de hinchamiento y erosión, cuando las condiciones experimentales fueron las descritas por la USP 29 y para el medio de disolución con un cambio gradual de pH, por lo tanto, se confirma la hipótesis planteada.
- Se observó que existe relación entre los perfiles de hinchamiento y erosión determinados para las matrices de alginato de sodio y los perfiles de liberación de diclofenaco sódico, cuando las condiciones experimentales utilizadas son las descritas por la USP 29 y un medio de disolución con un cambio gradual de pH.
- Se observó que el pH ácido no afecta la integridad de los componentes de la matriz, mientras que pH superiores a 5,0 favorecen la erosión de ella, por aumento de la solubilidad del ácido algínico.

8. BIBLIOGRAFÍA CITADA

- Aiache, J., Devissaguet J., Guyot-Hermann, A. (1983) "Biofarmacia" Mexico D.F., Ed. Manual Moderno 1 – 14.
- Ashford, M. (2002). The gastrointestinal tract-physiology and drug absorption. En aulton, M.E. (Ed) *Pharmaceutics;The science of dosage form desing* Edinburgh Churchill livingstone, 217-233
- Clarke`s (2004) *Analysis of drugs and poisons*. Version CD instalable.
- Costa, E. (2001) 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.
- 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., Villa, J. (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. (2006) *Production, Properties and Uses of Alginates*. Department of Chemistry, University College. University of New South Wales. Australian Defence Force Academy. Campbell, ACT 2600, Australia.
- Escobar, J.L., García, D.M., Zaldivar, D., Katime, I., (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).
- Farmacopea Estadounidense USP 29.
- 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].

- Florez, J., Armijo, J., Mediavilla, A., (1997) Farmacología Humana. Tercera edición, Barcelona, España.
- García, J. (2002) Nuevos sistemas orales de liberación modificada. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmaceutica. Universidad Complutense de Madrid. 63 – 71.
- Giunchedi, P., Gavini, E., Moretti, M., Pirisino, G. (2000) Evaluation of Alginate Compressed Matrices as Prolonged Drug Delivery Systems. *Pharmaceutical Science Technology*, 1 (3) article 19.
- Grant, G., Morris, E., Rees, D., .Smith, P., Thom, D.(1973) Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: the egg box model. FEBS Letter.
- Habib, M., Mesue, R. (1995) “Development of controlled release formulations of ketoprofen for oral use. *Drug Dev. Ind. PHarm.* 21 (12); 1463 – 1475.
- Katzung, MD, PHD, Bertram G. (2002). Farmacología básica y clínica.
- Korsmeyer R, Gumy 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.
- Liew C., Chan L., Ching L., Sia P. (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.
- Maldonado, N. (2006) Evaluación de la liberación de diclofenaco sódico 100 mg desde matrices hidrofílicas de alginato de sodio. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad Austral de Chile.
- 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., Flanner, H. (1996), Mathematical Comparison of Dissolution Profiles. *Pharmaceutical Technology*, 20 (6):64-74.
- Peppas, N., Sahlin, J. (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.
- Pinzón, N., Espinosa, A., Perilla, J., Hernández, E., Katime E. (2002) Modelamiento del Hinchamiento y Difusión de Solutos en Hidrogeles. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 3(2).
- Reza, A. (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); 282 – 291.
- Whistler, R., Miller, J. (1959) INDUSTRIAL GUMS, Polysaccharides and their derivatives. *Academic Press*, New York & London.
- Sáez V., Hernáez E., Sanz, A. (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).
- Shah, V y col. (1989) In Vitro Dissolution Profile of Water Insoluble Drug Dosage Forms in the Presence of Surfactants. *Pharmaceutical Research*, 6: 612-618.

- Suñé, J (2005) Nuevas Aportaciones Galénicas a las Formas de Administración. Facultad de Farmacia Universidad de Barcelona. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. 3 ,2 ; 34-37
- Wai-Yip, T., Robinson, J. (1985) Controlled-release drug-delivery systems. Remington`s Pharmaceutical Science. 17^a Ed. Mack Publishing Company. Pensilvania 903 – 929.

9. ANEXOS

9.1. Anexos N° 1: Figuras y Esquemas

Figura N° 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).

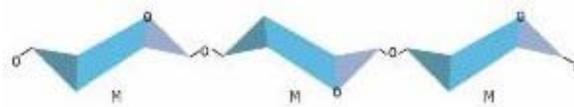


Figura N° 2: ácido α -L-gulurónico (G), unidades monoméricas constituyentes del ácido algínico, se agrupan en bloques de secuencias GG, unidos por enlaces glucosídicos α (1-4)

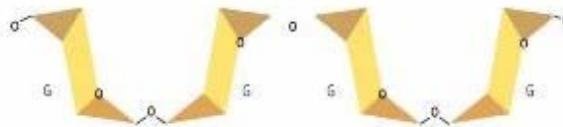


Figura N° 3: Estructura de “Caja de Huevos” formada entre las cadenas del ácido algínico e iones de calcio, los que se sitúan como puentes entre los grupos con carga negativa del ácido gulurónico formando un gel rígido.

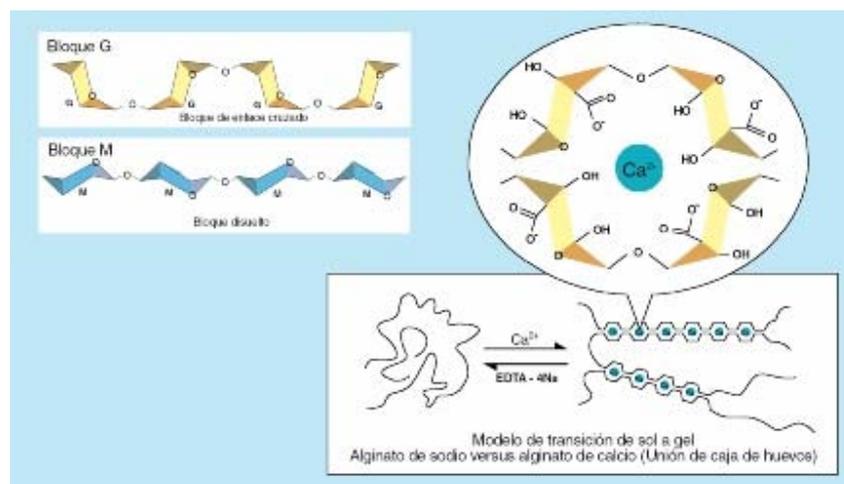


Figura N° 4: Descripción de la relajación de un polímero durante la entrada de un medio de disolución a un sistema en forma de bloque (A), y en el nivel molecular (B). Las regiones sombreadas representan las regiones poliméricas cristalinas (Brazel y Peppas, 1999).

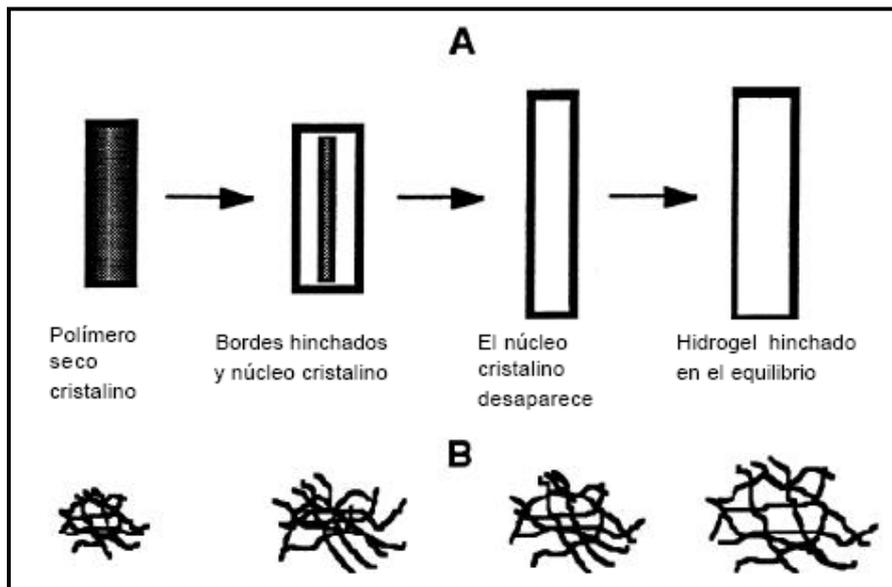


Figura N° 5: Representación del equipo de disolución Erweka utilizado en este estudio.



Figura N° 6: Perfiles de liberación de diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de alginato 20 y 30% sometidas a los medios de disolución indicado por la USP 29. (N. Maldonado, 2006).

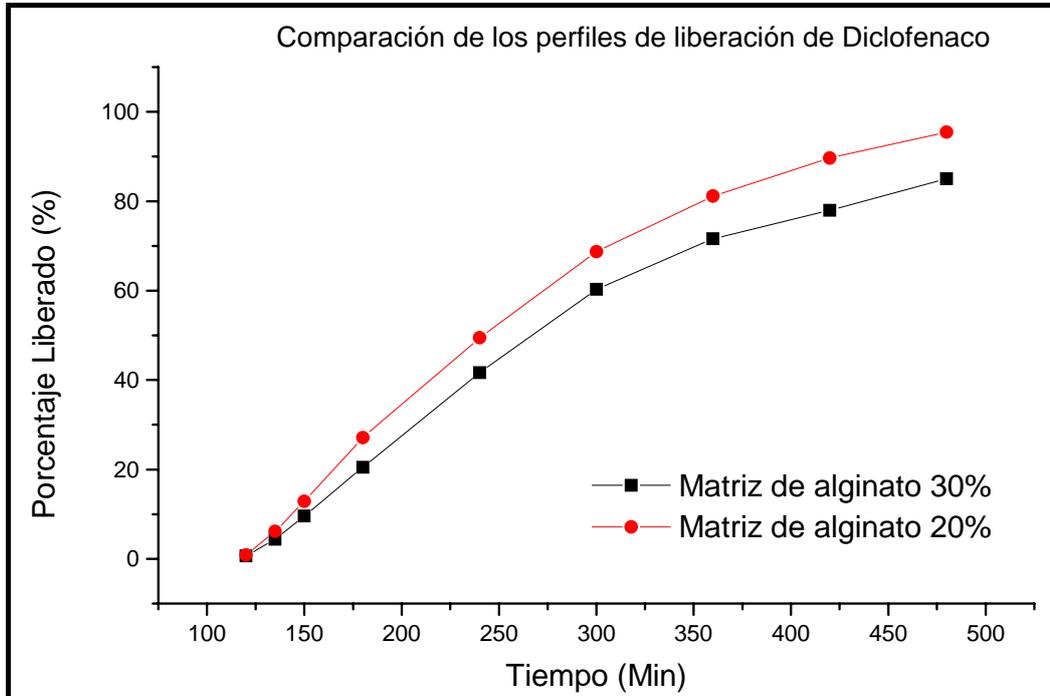


Gráfico comparativo entre los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de alginato de sodio 20% y al 30%, "EVALUACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE DICLOFENACO SÓDICO 100 mg DESDE MATRICES HIDROFÍLICAS DE ALGINATO DE SODIO" (Maldonado 2006).

Figura N° 7: Perfiles de liberación de Diclofenaco desde matrices hidrofílicas de Alginato al 20 y 30% sometidas a un medio de disolución con cambio gradual de pH. (Maldonado, 2006)

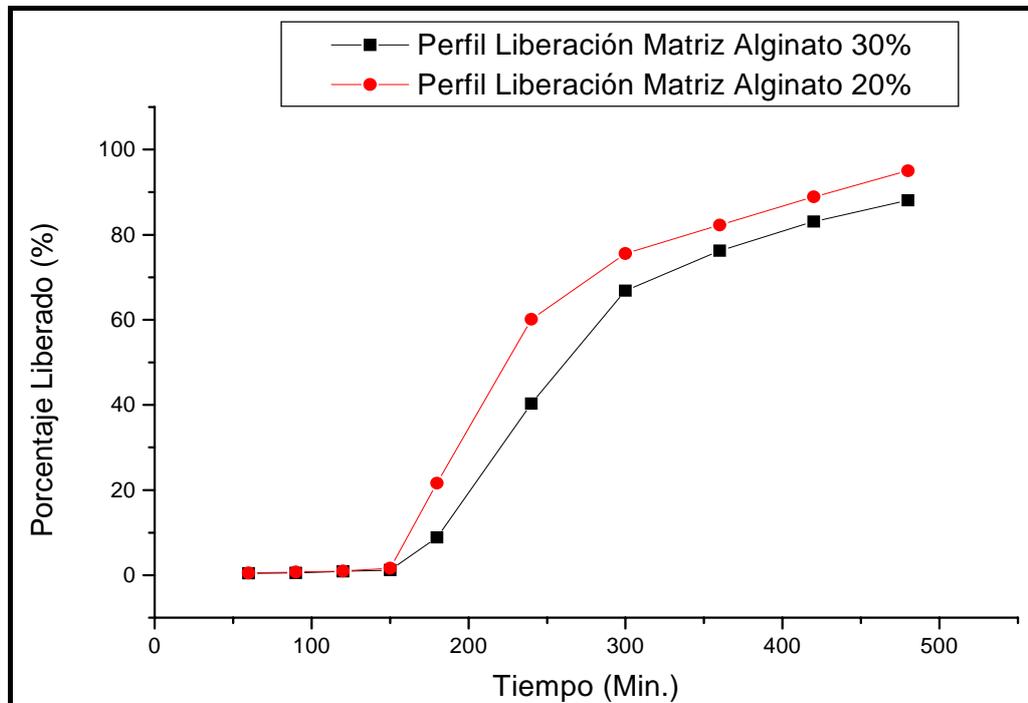
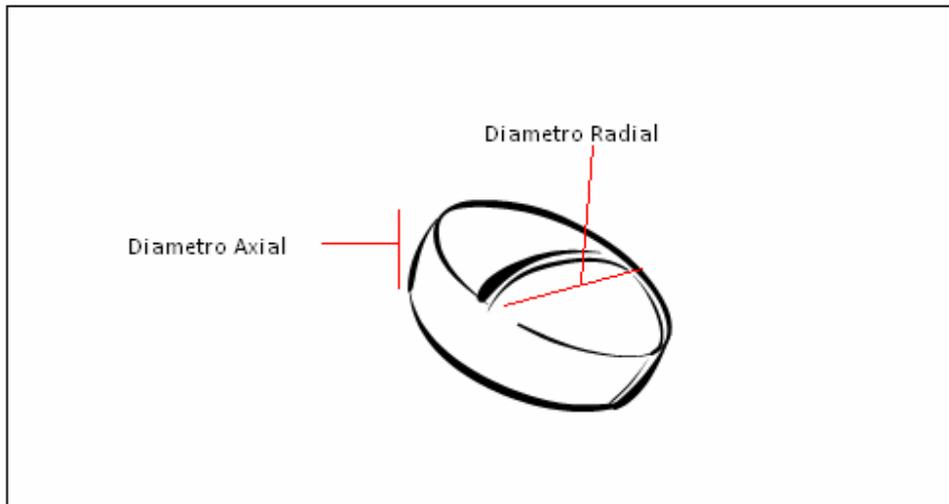


Grafico comparativo entre los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de Alginato al 20% y 30%, sometidas a un medio con cambio gradual de pH "EVALUACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE DICLOFENACO SÓDICO 100 mg DESDE MATRICES HIDROFÍLICAS DE ALGINATO DE SODIO" (Maldonado 2006)

Figura N° 8: Diagrama de los diámetros axial y radial determinados en los comprimidos matriciales de alginato de sodio.



9.2. Anexos Nº 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: Diámetro axial y radial de los comprimidos matriciales de alginato de sodio 20%, expresado en milímetros (mm).

Comprimido	Diámetro axial (mm)	Diámetro radial (mm)
1	5,5	9,9
2	5,4	9,8
3	5,4	9,9
Prom.	5,433	9,867

Tabla III: Diámetro axial y radial de los comprimidos matriciales de alginato de sodio 30%, expresado en milímetros (mm).

Comprimido	Diámetro axial (mm)	Diámetro radial (mm)
1	5,6	10
2	5,6	10
3	5,5	9,9
Prom.	5,567	9,967

Tabla IV: 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 $6,8 \pm 0,05$). (Maldonado, 2006)

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 V 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 $6,8 \pm 0,05$). (Maldonado, 2006)

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 VI Porcentaje promedio de Diclofenaco sódico liberado en función del tiempo desde las matrices de alginato al 20%, sometidas a cambio gradual de pH. (Maldonado N, 2006)

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 VII Porcentaje promedio de diclofenaco sódico liberado en función del tiempo desde las matrices de alginato al 30%, sometidas a cambio gradual de pH. (Maldonado N, 2006)

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%