



## **Universidad Austral de Chile**

Facultad de Ciencias  
Escuela de Química y Farmacia

**PROFESOR PATROCINANTE:** Alejandro Jerez M.  
**INSTITUCIÓN:** Universidad Austral de Chile  
**FACULTAD:** Ciencias

**PROFESOR CO-PATROCINANTE:** Edda Costa C.  
**INSTITUCIÓN:** Universidad de Chile  
**FACULTAD:** Ciencias Químicas y Farmacéuticas

**“EVALUACIÓN DEL MECANISMO DE LIBERACIÓN DE DICLOFENACO SÓDICO  
DESDE UNA MATRIZ HIDROFÍLICA A BASE DE ALGINATO DE SODIO”**

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

**MARIO ESTEBAN SOTO GUZMÁN**

VALDIVIA – CHILE

2007

A mí querida familia y  
a mis tres mujeres,  
Delta, Belen y Yaque.

## I. AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia por todo el cariño y amor que me han entregado, y especialmente a mi madre, cuyo esfuerzo e incondicional apoyo, hizo posible realizar mi sueño universitario. Además, agradezco a mi tía Marcela quien cariñosamente me apoyo desde el comienzo de esta etapa.

Gracias a mi profesor Alejandro Jerez, por brindarme la oportunidad de trabajar en este proyecto y por todo el apoyo recibido durante este proceso, destacando su gran calidad humana.

Gracias a la profesora Edda Costa, docente del Departamento de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Chile, una persona de gran corazón, a quien agradezco infinitamente que me haya acogido y apoyado. Además, agradezco a todas las personas que allí trabajan, quienes en todo momento me hicieron sentir parte de ese lugar.

Gracias a todos los profesores del Instituto de Farmacia de la Universidad Austral de Chile, quienes con mucha dedicación han contribuido a mi desarrollo personal y profesional.

Gracias a todos mis compañeros y amigos, por haber compartido innumerables momentos que sin duda recordare por siempre.

Gracias Yaque, por que tu amor ilumina mi vida.

Mario Esteban Soto Guzmán

## II. ÍNDICE

I. AGRADECIMIENTOS .....	3
II. ÍNDICE .....	4
III. ABREVIATURAS.....	7
IV. RESUMEN .....	8
V. SUMMARY.....	9
1. INTRODUCCIÓN .....	10
1.1.SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.....	11
1.2.SISTEMAS MATRICIALES DE LIBERACIÓN CONTROLADA.....	15
1.3.MATRIZ HIDROFÍLICA DE ALGINATO DE SODIO.....	18
1.4.FENÓMENO DE HINCHAMIENTO Y EROSIÓN EN MATRICES HIDROFÍLICAS .....	20
1.5.FÁRMACO MODELO.....	22
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	24
3. OBJETIVOS .....	24
3.1.Objetivos generales .....	24
3.2.Objetivos específicos .....	24
4. MATERIALES Y MÉTODOS .....	25
4.1.MATERIALES .....	25
4.1.1. Equipos.....	25
4.1.2. Materiales de laboratorio y reactivos: .....	25
4.1.3. Muestra.....	26
4.2.METODOLOGÍA .....	27

4.2.1. Equipo de disolución.....	27
4.2.2. Procedimiento previo a la utilización del equipo de disolución .....	28
4.2.3. Método de cuantificación .....	29
4.2.4. Cinéticas de disolución .....	34
4.2.6. Erosión e hinchamiento .....	42
4.2.7. Perfiles de hinchamiento y erosión .....	45
4.2.8. Factores de similitud (f2) y diferencia (f1).....	46
5. RESULTADOS .....	48
5.1 Curva de calibración .....	48
5.1.1. Linealidad .....	49
5.1.2 Precisión .....	50
5.1.3. Exactitud .....	52
5.2. Comprimidos de alginato de sodio al 37,5% .....	53
5.3. Ensayos de disolución .....	54
5.3.1. Cinética de disolución según USP 27 .....	54
5.3.2. Cinética con cambio gradual de pH .....	55
5.4. Cinéticas y mecanismos de liberación .....	56
5.4.1. Cinéticas y mecanismos de liberación en matrices sometidas a las condiciones según USP 27.....	56
5.4.2. Mecanismos y cinéticas de liberación en matrices sometidas a un gradiente de pH. ....	58
5.5. Perfiles de hinchamiento y erosión .....	59
6. DISCUSIÓN .....	75

6.1. Validación del método de cuantificación .....	75
6.2. Perfiles de disolución .....	75
6.2.1. Cinéticas de disolución en condiciones USP 27 .....	75
6.2.2. Cinéticas de disolución en un cambio gradual de pH. ....	77
6.3. Cinéticas y mecanismos de liberación .....	78
6.4. Erosión e hinchamiento y su relación con los perfiles de disolución de Diclofenaco, en matrices de alginato al 37,5%. ....	79
6.4.1. Ensayos en condiciones USP .....	79
6.4.2. Ensayos en un medio con cambio gradual de pH.....	82
7. CONCLUSIONES.....	84
8. REFERENCIAS.....	85
9. ANEXOS .....	89

### III. ABREVIATURAS

**CME:** Concentración mínima efectiva.

**CMT:** Concentración mínima tóxica.

**CPA:** Coeficiente de partición aparente.

**CV:** Coeficiente de variación.

**F1:** Factor de diferencia.

**F2:** Factor de similitud.

**FDA:** *Food & Drug Administration.*

**HPMC:** Hidroxipropilmetilcelulosa

**IT:** Índice Terapéutico

**M:** Acido Manurónico

**RPM:** Revoluciones por minuto

**SD:** Desviación Estándar

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**UE:** Unión Europea

**USP:** *United States Pharmacopeia*

## IV. RESUMEN

En este trabajo fueron determinados y evaluados los perfiles de liberación de diclofenaco sódico 100 mg y los perfiles de hinchamiento y erosión, a partir de matrices hidrofílicas de alginato de sodio al 37,5%. Se utilizaron dos medios de disolución: uno propuesto por la USP 27 y otro caracterizado por un cambio gradual de pH.

La técnica usada en la cuantificación fue espectrofotometría UV a 276 nm y fue validada de acuerdo a criterios de la ICH QB2. Los resultados obtenidos en la validación del método analítico para los parámetros de especificidad, linealidad, precisión y exactitud cumplieron exitosamente con los requisitos establecidos.

Se evaluó el mecanismo de liberación, utilizando los modelos matemáticos propuestos por Higuchi e Hixson-Crowell, y se determinó el orden cinético del proceso de liberación.

En los ensayos en condiciones USP, coexisten fenómenos difusionales y erosivos, dado por los altos coeficientes de determinación determinados para los modelos de Hixson-Crowell e Higuchi.

Se determinó que existe una relación entre los perfiles de hinchamiento y erosión, con los perfiles de liberación del diclofenaco desde la matriz hidrofílica, y que todos estos parámetros están condicionados al pH del medio.



## V. SUMMARY

The profiles of release of sodium diclofenac (100 mg) from a hydrophilic matrix containing sodium alginate 37,5% were determined and evaluated. Two dissolution media were used: one proposed on USP 27, and other characterized by a gradual change of pH.

The method used in the quantification was UV spectrophotometry to 276 nm and the validation agrees to criteria of the ICH QB2. The results obtained in the validation of the analytical method for the parameters of specificity, linearity, precision and accuracy complies successfully with the established requirements.

The release mechanism was evaluated using the mathematical models proposed by Higuchi and Hixson-Crowell and it was determined the kinetics order of liberation process.

In the test under USP condition, coexist diffusional and erosional phenomena, due to high coefficient of determination found for the models of Hixson-Crowell and Higuchi.

It was determined that a relation exist between swelling and erosion profiles, with the liberation profiles from the hydrophilic matrix, and all of these parameters are adjustable and conditioned to the pH of the dissolution media.

# 1. INTRODUCCIÓN

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

A partir de la década del 60' se comenzaron a realizar múltiples estudios, que finalmente demostraron el papel que cumple el proceso de disolución en la eficacia terapéutica, desde entonces la disolución ha sido un aspecto de gran importancia para la industria farmacéutica cuando desarrolla nuevas formas farmacéuticas, nuevas formulaciones o mejora las ya existentes (Cid y col. 1992).

Actualmente, el tratamiento de enfermedades crónicas o agudas se realiza principalmente mediante la administración de fármacos formulados en formas farmacéuticas de liberación rápida o convencional, tales como comprimidos, cápsulas, supositorios, cremas, líquidos, aerosoles e inyectables, que hoy en día son las más utilizadas y ocupan el primer lugar de ventas en el mercado farmacéutico. Si bien, estas formas farmacéuticas son terapéuticamente eficaces, para que éstas alcancen y mantengan concentraciones de fármaco dentro del margen terapéutico, es necesaria la administración de estos sistemas varias veces al día, lo cual conlleva a una considerable fluctuación de los niveles plasmáticos y un riesgo de incumplimiento por parte del paciente (Doménech y col. 1998).

Mediante el uso de sistemas orales de liberación controlada, es posible obviar los inconvenientes de las formas farmacéuticas de liberación rápida, facilitando la posología, garantizando la eficacia e incluso mejorando, en algunos casos, la seguridad del medicamento administrado (Doménech y col. 1998).

### **1.1. SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA**

El término “sistemas de liberación controlada” es el adoptado por la FDA, y consecuentemente en Chile, para definir aquellos sistemas de liberación de fármacos en los que se modifica su velocidad de liberación y/o el lugar donde se liberan, de forma que con ellos se alcanzan objetivos terapéuticos que no pueden conseguirse con los sistemas convencionales. En la terminología adoptada por la Unión Europea a los sistemas de liberación controlada se les denomina “sistemas de liberación modificada”. Dentro de este grupo se definen dos tipos de sistemas, los de liberación prolongada y los sistemas de liberación retardada, además la UE define un tercero, los sistemas de liberación lenta (Doménech y col. 1998).

- *Los sistemas de liberación prolongada* son aquellos sistemas que permiten una reducción de la frecuencia de dosificación de, por lo menos, dos veces un intervalo de dosificación con respecto a un sistema convencional (Aiache y col. 1983; Doménech y col. 1998; Saez y col. 2003).

- *Los sistemas de liberación retardada* son aquellos sistemas que no liberan el fármaco inmediatamente después de su administración (por ejemplo, un comprimido recubierto, a fin de que el fármaco no se libere en el estómago (Aiache y col. 1983; Doménech y col. 1998; Saez y col. 2003).
- *Los sistemas de liberación lenta (en nomenclatura de la UE)* son aquellos que liberan el fármaco más lentamente que un sistema convencional, pero cuya velocidad de liberación no es lo suficientemente lenta como para permitir reducir la frecuencia de administración (Doménech y col. 1998).

El objetivo fundamental de las formas de liberación controlada, es disponer de un sistema de liberación de fármaco que optimice la seguridad y la eficacia de los tratamientos, simplificando su posología, es decir, alcanzar y mantener niveles plasmáticos eficaces en estado de equilibrio estacionario, con las mínimas fluctuaciones posibles y con intervalos de dosificación de 12 o 24 horas (Doménech y col. 1998).

Para explicar lo anterior se debe definir el concepto de índice terapéutico (IT), el cual no es más que una relación entre la concentración mínima tóxica (CMT) y la concentración mínima efectiva (CME) (Escobar y col. 2002)

$$I.T. = CMT/CME$$

donde CMT es la concentración sobre la cual, el fármaco origina la aparición de efectos secundarios, resultando tóxico para el organismo, y la CME, bajo la cual las dosis administradas no tienen valor terapéutico y el fármaco resulta totalmente ineficaz

(Escobar y col. 2002), por lo tanto, todo fármaco en el organismo debe mantenerse dentro de este intervalo de concentraciones plasmáticas.

Tras la administración de un medicamento de dosis única, la concentración del fármaco aumenta hasta un valor máximo para luego disminuir debido a la excreción y/o conversión metabólica (ver anexo Figura I) (Escobar y col. 2002; Saez y col. 2004)

Cuando se desea mantener un efecto terapéutico en el tiempo, se intentará mantener la concentración sanguínea el mayor tiempo posible por encima del nivel de eficacia, por lo tanto, a intervalos regulares, el paciente recibirá una nueva dosis de medicamento, sin embargo, si se espera que la dosis precedente sea totalmente eliminada para administrar una nueva, las concentraciones sanguíneas volverán a descender regularmente por debajo del nivel de eficacia y se observaran fallos terapéuticos. Por lo tanto, una mayor frecuencia de dosificación puede conducir a una acumulación tóxica del fármaco o por el contrario una frecuencia menor puede conducir a una eficacia temporal reiterada (Aiache y col. 1983; Saez y col. 2004).

Los de sistemas de liberación prolongada son una solución a la problemática anterior, ya que estos son capaces de mantener los niveles plasmáticos dentro del margen terapéutico, por un tiempo más largo y sin las fluctuaciones de los niveles plasmáticos (Aiache y col. 1983; Escobar y col. 2002; Saez y col. 2004).

Dado que los sistemas de liberación controlada presentan casi siempre un mayor costo que los sistemas convencionales, su diseño y posterior comercialización está justificado

siempre y cuando presenten una serie de ventajas clínicas o prácticas (Aiache y col. 1983; Doménech y col. 1998; Goodman & Gillman):

- *Reducen la frecuencia de administración a lo largo del tratamiento:* la simplificación de la posología tiene una incidencia muy directa en el mejor cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, en especial en tratamientos de larga duración.
- *Disminuye la fluctuación de los niveles plasmáticos:* al disminuir las fluctuaciones de los tratamientos convencionales, se logra prevenir, por una parte, los efectos secundarios indeseables, y por otra, el periodo de infradosificación.
- *Incrementa los intervalos de dosificación:* con esto se evita, por ejemplo, las administraciones nocturnas, es así como intervalos de 12 o 24 h resultan muy convenientes para este fin.
- *Efecto terapéutico más uniforme:* conseguir una respuesta más uniforme es uno de los principales objetivos de los sistemas de liberación controlada, y la mejoría de los perfiles farmacológicos es la consecuencia de la uniformidad de los niveles plasmáticos del fármaco.
- *Reducción de la irritación del tracto intestinal y otros efectos secundarios indeseables relacionados con dosis elevadas.*

Una forma de clasificar a los sistemas de liberación controlada, es según el mecanismo de liberación del principio activo al medio, es así como existen (Gordon y col. 2003):

- Sistemas difusionales
- Sistemas controlados por disolución
- Sistemas controlados por difusión y disolución
- Sistemas controlados osmóticamente
- Sistemas de intercambio iónico
- Otros sistemas
  - Formulaciones pH-independientes
  - Formulaciones con densidad alterada

## **1.2. SISTEMAS MATRICIALES DE LIBERACIÓN CONTROLADA**

Los sistemas matriciales se caracterizan por llevar el fármaco uniformemente disperso, desde donde se libera principalmente por mecanismos difusionales, y cuya gran ventaja es que el producto farmacéutico se puede obtener mediante tecnologías convencionales (Costa y col. 2004).

La manufactura de fármacos embebidos en tabletas matriciales, que involucra la compresión directa de una mezcla de principio activo, agentes retardantes y aditivos,

es una de las aproximaciones menos complicadas para desarrollar sistemas que liberen fármacos en el tiempo.

Los sistemas matriciales pueden ser divididos en tres grupos (Costa y col. 2004; Selim y col. 2003):

- **Matrices plásticas:** las matrices inertes, denominadas comúnmente matrices plásticas o insolubles, forman una red sólida porosa compuesta de sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal. Ellas se eliminan en forma intacta junto con las heces. Entre los polímeros que se utilizan en la elaboración de matrices inertes se incluyen: cloruro de polivinilo, polietileno, copolímeros de acrilato. El proceso de liberación de fármaco ocurre por difusión a través de los poros de la matriz y depende de la concentración del fármaco, su solubilidad, los aditivos y la naturaleza de los líquidos de la granulación.
- **Matrices lipídicas o hidrofóbicas:** las matrices lipídicas son a menudo llamadas “matrices insolubles” o “matrices céreas” a causa de su apariencia, o “matrices erosionables”. Los excipientes de este tipo de matrices están constituidos por glicéridos, principalmente saturados (mono-, di- y triglicéridos), ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y de alcoholes de bajo peso molecular y ceras constituidas principalmente por ésteres de alcoholes y de ácidos grasos superiores. La liberación del principio activo se produce de acuerdo a las características del excipiente lipídico: si el lípido no es digerible, la matriz no se destruye durante el tránsito



gastrointestinal, en cambio un lípido digerible se destruye por erosión lenta debido a la hidrólisis de los componentes grasos. La liberación de fármaco desde este tipo de matriz es controlada por la hidrólisis grasa pero también por un mecanismo de difusión.

- Matrices hidrofílicas: estas son obtenidas por la compresión de una mezcla que contiene un principio activo relativamente soluble y un polímero no digerible que actúa como un agente gelificante. Este polímero se hidrata e hincha cuando entra en contacto con los líquidos digestivos. De esta manera hay formación de una capa gelificada, cuyo espesor aumentará con el tiempo, actuando como barrera controlando la liberación del fármaco, que difunde progresivamente a través de esta capa gelificada.

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

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

Por eso, las matrices hidrofílicas, pueden ser una alternativa más accesible para los pacientes. Dentro de los excipientes que se utilizan en la elaboración de estas matrices se encuentran: hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), goma guar, carbomer y el alginato de sodio, recurso natural de amplia disponibilidad en nuestro país.

### **1.3. MATRIZ HIDROFÍLICA DE ALGINATO DE SODIO**

En los recientes años, la industria farmacéutica y biomédica, ha mostrado un creciente interés por el uso de biopolímeros, particularmente alginato. Los polímeros de alginato presentes en la naturaleza, han sido ampliamente usados en la industria alimentaria como espesante, formador de geles y agente estabilizador de coloides. Además, del amplio uso como aditivo en alimentos, el alginato posee distintas características que lo convierten en el biopolímero adecuado para el desarrollo de sistemas de liberación controlada. La hidratación de una matriz de alginato de sodio, lleva a la formación de una capa gelatinosa, la cual puede actuar como una barrera de difusión de fármacos. (Celine y col. 2005)

El alginato comercial se extrae a partir de algas pardas, principalmente el género *Lessonia*, *Macrocystis*, *Pyriferas*, *Durvillea Antártica*, *Laminaria*, *Ascophyllun*, etc. algas ampliamente distribuidas en nuestro país, especialmente en el sur de Chile (Celine y col. 2006).

El alginato está formado por dos tipos de monosacáridos, el ácido  $\beta$ -D manurónico (M) y el ácido  $\alpha$ -L gulurónico (G), los cuales se agrupan en bloques de secuencias MM, MG,

unidos por enlaces glucosídicos  $\beta$  1-4 y bloques GG, GM, unidos por enlaces glucosídicos  $\alpha$  1-4 (ver anexo figura 2) (Celine y col. 2006).

El porcentaje de bloque G-M del alginato, varía según la especie o género del alga del cual fue extraído y determina las características de estos geles; por ejemplo, alginatos con alto porcentaje de bloques G, forman geles rígidos, con baja capacidad de unión de agua y tendencia a la sinéresis, en cambio, un alto porcentaje de bloques M forman geles elásticos, con baja tendencia a la sinéresis y capacidad de experimentar deformaciones (Celine y col. 2006).

El alginato en presencia de sales de calcio, forma un gel de estructura rígida insoluble en agua. Esta característica se explica mediante el modelo denominado “*egg-box*” (caja de huevos), el cual se basa en la formación de una unidad dimérica entre los iones calcio y las cadenas del bloque G (ver anexo figura 3), 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 éste es incluido en ella. (Celine y col. 2006; Giunchedi y col. 2000).

Una característica muy importante, es que el ácido algínico, es capaz de absorber 200 a 300 veces su peso en agua, por lo tanto, es importante disponer de un lugar de almacenamiento adecuado, a fin de que el alginato no supere su contenido habitual de humedad (Merck, 1999).

## **1.4. FENÓMENO DE HINCHAMIENTO Y EROSIÓN EN MATRICES HIDROFÍLICAS**

### ***1.1.1. Hinchamiento***

Las matrices hidrofílicas o hidrogeles están constituidas por un material de base polimérico, caracterizado por su capacidad para absorber agua y diferentes fluidos, hinchándose sin perder su forma. Esta propiedad de absorber agua, les convierte en materiales de enorme interés, principalmente en el área biomédica como sistema de liberación controlada de principios activos (Saez y col. 2003; Escobar y col. 2002).

En estos sistemas, el grado de hinchamiento (y, por lo tanto, la cantidad de fármaco liberado) depende del balance hidrófilo/hidrófobo de la matriz polimérica y del grado de entrecruzamiento. La migración del fármaco al medio acuoso desde un sistema de esta naturaleza, implica un proceso de absorción de agua y otro simultáneo de desorción del compuesto bioactivo por un mecanismo de difusión, controlado por el hinchamiento que sufre el polímero (Saez y col. 2004).

### ***1.1.2. Erosión***

El término erosión, hace referencia a un proceso que se asocia con cambios macroscópicos aparentes: cambio en las propiedades físico-químicas del material polimérico, procesos físicos como hinchamiento, deformación o desintegración estructural, pérdida de peso y pérdida eventual de funciones. En la literatura se han descrito dos tipos de erosión (Saéz y col. 2004).

- *Erosión en volumen:* en función de la velocidad de penetración del agua en la matriz polimérica, esta será más o menos soluble en agua. Por lo tanto, subsiguiente a la absorción de agua, continúa el proceso de erosión que ocurre en todo el volumen del sistema polimérico sólido. Dependiendo de la aplicación para la que se vaya utilizar, la tendencia habitual de este tipo de erosión de producir una rápida ruptura en pequeños pedazos puede ser una desventaja, ya que la cantidad de fármaco liberado no puede ser controlada adecuadamente mientras el sistema se desintegre en fragmentos aleatorios (Saéz y col. 2004).
- *Erosión superficial:* en este tipo de erosión, la velocidad a la cual el agua penetra en el sistema polimérico, es más lenta que la velocidad de transformación del polímero en un material soluble en agua, y por lo tanto, esta última se ve limitada por la cara superficial del sistema sólido. El polímero va perdiendo grosor con el tiempo, y a su vez mantiene la integridad estructural durante todo el periodo del proceso de erosión (Saéz y col. 2004).

Los principales factores que afectan al proceso de erosión son: la estabilidad química de las cadenas de polímero, la hidrofobia de la matriz polimérica, la morfología del polímero, el grado de hinchamiento de la matriz, el proceso de fabricación, etc. (Saéz y col. 2004).

## 1.5. FÁRMACO MODELO

Es importante evaluar cuidadosamente las propiedades fisicoquímicas de un fármaco que es un potencial candidato para su empleo en sistemas de liberación controlada. Esta evaluación se relaciona con las características del sistema de liberación y en la fisiología y/o anatomía de la zona de aplicación en el organismo (Saéz y col. 2003).

- *Solubilidad*: en general, para que un fármaco sea absorbido, debe presentarse en forma de solución acuosa en el lugar de absorción.
- *Peso molecular*: aproximadamente más del 95% de los fármacos, son transportados a través de membranas por difusión, y la mayoría presentan pesos moleculares entre 200 y 500 g/mol. La absorción está limitada para fármacos de pesos moleculares de 1000 g/mol o superiores.
- *pKa*: muchos fármacos son electrolitos débiles, lo que significa que se ionizan a ciertos valores de pH. El porcentaje de ionización depende del valor del pKa y puede ser descrito por la ecuación de Henderson-Hasselbalch.
- *Punto isoeléctrico*: los compuestos anfóteros, como los péptidos, tienen un punto isoeléctrico que se define como el pH al cual la concentración zwitteriónica es máxima y el movimiento de las moléculas es mínimo. En estos casos, el pH en el punto de absorción debe estar alejado una o dos unidades del punto isoeléctrico.
- *Coefficiente de partición aparente (CPA)*: también denominado coeficiente de partición lípido/agua, es la relación entre la concentración de fármaco, en dos

fases parcialmente inmiscibles. Los principios activos que se absorben por difusión, deben presentar un CPA mínimo, aquellos con CPA alto penetran más en los tejidos grasos, y penetran con mayor facilidad en el SNC.

El principio activo que se utilizó como modelo para el estudio de los comprimidos matriciales fue el diclofenaco sódico.

El diclofenaco de sodio, cuya fórmula empírica es  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , posee un peso molecular de 318,13 g/mol (USP 27). Este fármaco, de amplio uso en nuestro país, pertenece a la familia de los AINE, y se utiliza principalmente como analgésico y antiinflamatorio, actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas las cuales desempeñan una acción importante respecto de la aparición de la inflamación, dolor y fiebre (P.R. Vademécum 2007). El diclofenaco se absorbe bien por vía oral ( $t_{máx}$  de 2-3 horas) y rectal, aunque el fenómeno del primer paso hepático limita su biodisponibilidad al 50 %. Se une a proteínas en el 99% y se elimina por orina (65%) y por la bilis (35%) (Flórez y col. 1997). Su semivida de eliminación es de 1-2 horas. Pasa al líquido sinovial, donde alcanza concentraciones menores que las plasmáticas, pero más mantenidas, lo cual explica que la duración de sus efectos sea más prolongada que lo que se deduciría de su semivida (Flórez y col. 1997).

## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

*“El mecanismo de liberación de diclofenaco desde la matriz de alginato al 37,5% es controlado en el tiempo y se explica a través de modelos matemáticos”.*

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. OBJETIVOS GENERALES**

Evaluar el mecanismo de liberación de diclofenaco sódico desde una matriz hidrofílica a base de alginato de sodio al 37,5%.

### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Desarrollar y evaluar el perfil de liberación de un comprimido matricial de diclofenaco sódico, elaborado a partir de una matriz de alginato de sodio al 37,5%.



2. Evaluar erosión e hinchamiento en los comprimidos de diclofenaco sódico utilizando el medio de disolución especificado en la USP 27 y medios que permitan un cambio gradual de pH.
3. Determinar la influencia del pH del medio de disolución en el grado de erosión e hinchamiento de los comprimidos.

## **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **4.1. MATERIALES**

#### **4.1.1. Equipos**

- Equipo de Disolución: Pharma Test PTW S 3
- Espectrofotómetro: Spectronic Génesis
- Medidor de pH
- Balanza analítica

#### **4.1.2. Materiales de laboratorio y reactivos:**

- Material de vidrio clase A
- Estufa
- Baño termo regulado
- Pie de metro
- Papel Filtro: Advantec MFS. Inc. N°5A

- Carbonato de sodio Fluka Chemica®
- Bicarbonato de Sodio, Fluka Chemica®
- HCl 37% Merck®
- NaOH (sólido) Merck®

#### 4.1.3. Muestra

Comprimidos de diclofenaco sódico 100mg, elaborados a partir de una matriz hidrofílica de alginato de sodio al 37,5%, los excipientes utilizados se detallan en la siguiente tabla.

**Tabla 1:** Formulación de los comprimidos de Diclofenaco sódico en una matriz de alginato de sodio 37,5%, expresada en porcentajes.

Materias primas	Cantidad (g)	Porcentaje
Diclofenaco sódico	0,1	24,21
Celulosa microcristalina PH 200	0,115	27,85
Alginato de sodio	0,155	37,53
Glicerofosfato de calcio	0,037	8,96
Estearato de magnesio	0,006	1,45
<b>Total</b>	0,413	
<b>Peso promedio</b>	0,413 g	

Los comprimidos fueron elaborados por el Laboratorio Farmacéutico de la Dirección Nacional de las Fuerzas Armadas – D.N.S. FF.AA., Montevideo, Uruguay.

## **4.2. METODOLOGÍA**

La metodología empleada para el estudio un comprimido matricial, se basa principalmente en lo estipulado en la USP 27, donde se establecen los métodos de análisis y condiciones a las cuales debe someter la forma farmacéutica en estudio.

El método sugerido por la USP 27 estipula el uso de un equipo de disolución, para generar la liberación del fármaco modelo desde la matriz, y la técnica de espectrofotometría UV como método de cuantificación.

Con el fin de obtener resultados reproducibles, previo al análisis, se deben cumplir una serie de requisitos tanto para el equipo de disolución, como para el método de cuantificación.

### **4.2.1. Equipo de disolución**

El equipo de disolución utilizado es un Modelo Pharma test PTW, el cual cuenta con los requerimientos básicos para su funcionamiento (ver anexo figura 4).

- Módulo agitador
- Módulo calefactor
- Vasos de disolución
- Paletas agitadoras: según la USP 27, para el estudio de comprimidos de liberación controlada de diclofenaco sódico se debe utilizar el aparato 2.

#### **4.2.2. Procedimiento previo a la utilización del equipo de disolución**

Con el fin de asegurar resultados óptimos, antes de utilizar el equipo de disolución, se debe comprobar su correcto funcionamiento y verificar ciertos parámetros que podrían influir en los resultados posteriores, tales como:

- a) Comprobar que el equipo se encuentra nivelado y no experimenta vibración.
- b) Control de la verticalidad de los ejes: estos 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
- c) Control del centrado de los vasos.

- d) Control de la linealidad de los vástagos: estos 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 de las paletas, según indicaciones de la USP se debe mantener la velocidad especificada en la monografía con una desviación máxima de  $\pm 4\%$ .
- g) Revisión de la temperatura del medio, esta temperatura debe ser  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  en cada vaso y durante todo el periodo que dura el ensayo.

#### **4.2.3. Método de cuantificación**

La USP 27 establece que el método de cuantificación para el diclofenaco es espectrofotometría UV, por lo tanto es indispensable disponer de una curva de calibración confiable y que cumpla con ciertos parámetros como linealidad, precisión y exactitud.

##### ***Elaboración de la curva de calibración:***

Pesar 125 mg de estándar de diclofenaco de sodio, los que se disuelven en 100 mL de tampón fosfato tribásico pH 6,8 (preparado según las indicaciones de la USP 27 y ajustado a  $\text{pH } 6,8 \pm 0,05$  utilizando HCl 2 N a una temperatura ambiente de  $25^{\circ}\text{C}$ ), de esta forma se obtiene una solución de concentración 1,25 mg/mL.

De la solución anterior se toma una alícuota de 1 mL, mediante una micropipeta p-1000, y se realiza una nueva mezcla 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 se considera como la solución madre *stock* para la elaboración de la curva de calibración.

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

La elaboración de los estándares para la curva de calibración se realiza 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.

***Linealidad:***

Con el fin de obtener resultados directamente proporcionales a la concentración del analito a lo largo del intervalo del método analítico, se mide el parámetro de linealidad, para ello se debe leer por triplicado las soluciones estándar en el espectrofotómetro y luego determinar la curva de regresión (ICH, 2005).

$$y = bx + a$$

Para la determinación del parámetro de linealidad se utiliza la curva de calibración preparada en el rango de concentraciones: 2,50; 5,00; 7,50; 10,00, y 12,50 µg/mL.

El intervalo de concentraciones se determina estimando la concentración máxima a obtener en las cinéticas de disolución, considerando las diluciones necesarias para mantenerse dentro del intervalo de linealidad de la curva.

La cuantificación se realiza por análisis de la absorbancia de la muestra, determinada a 276 nm, contra la concentración del estándar. Se determina por triplicado cada concentración.

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

Se calculan los coeficientes de correlación y determinación.

***Precisión:***

La precisión, es un 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 se expresa como de la siguiente manera (ICH, 2005).

La desviación estándar se calcula según:

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

El coeficiente de variación se determina 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.

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

La determinación de la repetibilidad, se lleva 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 establece mediante la evaluación de la absorbancia de una solución estándar de 10 µg/mL, en triplicado, y 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%.

***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 (ICH, 2005).

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

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

donde  $x_0$  es el valor verdadero y  $x_i$  es el valor medido.

Se determina 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 preparan soluciones de concentraciones 2,5; 7,5 y 10 µg/mL. Se analiza en triplicado y en condiciones de repetibilidad.

#### **4.2.4. Cinéticas de disolución.**

Con el fin de determinar la liberación de diclofenaco en función del tiempo, desde la matriz de alginato de sodio al 37,5%, y posteriormente evaluar el orden cinético del proceso y el mecanismo de liberación, se procede a realizar un test de disolución. Este test se realiza bajo dos condiciones experimentales, una establecida por la USP 27 y otra propuesta por Das and Gupta que sugiere un cambio gradual del pH del medio de disolución.

#### ***Cinética de disolución según USP 27***

Las condiciones experimentales utilizadas se presentan en la Tabla 2. La cinética se determina en duplicado, analizando un total de 12 unidades.

**Tabla 2:** Condiciones experimentales utilizadas para la determinación de los perfiles de liberación de diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de alginato de sodio al 37,5%.

<b>Tipo de aparato</b>	<b>USP 2 Paleta</b>
<b>Temperatura del medio de disolución</b>	37 ± 0,5°C
<b>Medio de disolución</b>	Medio A y B
<b>Tiempo total del ensayo</b>	8 horas
<b>Alícuota</b>	10 mL
<b>Volumen total del medio de disolución</b>	900 mL

<b>Numero de muestras</b>	12
<b>Velocidad de rotación</b>	50 RPM
<b>Método de cuantificación</b>	Espectrofotométrica
<b>Longitud de onda</b>	276 nm
<b>Equipo</b>	Spectronic Genesis

Los medios de disolución se preparan según las indicaciones de la USP 27, siendo:

**Medio A: HCl 0,1 N.** Para su elaboración se diluyen 8,28 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 disuelven 76 g de fosfato tribásico de sodio en 1L de agua destilada y desaireada, de esta solución se toman 250 mL y se mezclan 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 2, la cinética de disolución fue dividida en dos etapas:

- Etapa A, en donde el medio de disolución es HCl, con una duración de 2 horas.
- Etapa B, en donde el medio de disolución es un tampón pH 6,8, con una duración de 6 horas.

Los tiempos de muestreo para las matrices de diclofenaco sódico fueron los siguientes:

**Tabla 3:** Tiempos de muestreo para las cinéticas de disolución según USP 27.

<b>TIEMPO MUESTREO</b>	<b>Tiempo real</b>	<b>Etapa</b>
<b>2 horas</b>	2 horas	A
<b>15 minutos</b>	2,25 horas	B
<b>30 minutos</b>	2,5 horas	B
<b>1 hora</b>	3 horas	B
<b>2 horas</b>	4 horas	B
<b>3 horas</b>	5 horas	B
<b>4 horas</b>	6 horas	B
<b>5 horas</b>	7 horas	B
<b>6 horas</b>	8 horas	B

#### **Etapa A:**

Antes de comenzar la cinética, se pesan los 6 comprimidos matriciales y se identifican adecuadamente, se llena cada vaso con 900 mL del medio ácido y se equilibra 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 A, B, C, D, E y F con una diferencia de tiempo de 3 minutos entre cada vaso.

Al cabo de 2 horas de cinética con este medio, se toma una alícuota de 10 mL, se agregan 0,2 mL de NaOH 5N, se mezcla y se deja reposar por 5 minutos.

Se cuantifica el fármaco por espectrofotometría UV a 276 nm, cuyo blanco es la mezcla de HCl 0,1N y NaOH 5N (900:20) y cuya solución estándar se prepara transfiriendo 68 mg de estándar de diclofenaco sódico USP a un matraz volumétrico de 100 mL, se adicionan 10 mL de NaOH 0,1N y se completa hasta el aforo con agua destilada y desaireada. Luego se transfieren 2 mL de esta solución a un segundo matraz volumétrico de 100 mL y se diluye con una mezcla de HCl 0,1N y NaOH 5 N (900:20). Esta solución estándar contiene alrededor de 13,6 µg/mL de diclofenaco sódico (USP 27).

Al finalizar la etapa ácida y luego de tomadas las alícuotas respectivas, se elimina todo el medio ácido, se retira con mucho cuidado cada comprimido y se deja sobre un papel absorbente limpio a la espera del comienzo de la etapa B. Es importante señalar que este tiempo no debe ser muy extenso, para evitar que la matriz se deshidrate en exceso y luego se desintegre.

#### **Etapa B:**

A cada vaso limpio y seco, se adicionan 900 mL de tampón fosfato, acondicionado previamente, mediante un baño termostático, a una temperatura aproximada de 36°C. Una vez alcanzada la temperatura exigida, se añaden nuevamente los comprimidos en los vasos correspondientes, se inicia la cinética y la primera alícuota de 10 mL se extrae a los 15 minutos desde cada uno de los vasos, inmediatamente se repone 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 utiliza una curva de calibración, previamente elaborada y validada, por espectrofotometría en el rango UV a 276 nm, utilizando como blanco el medio tampón.

### ***Cinética con cambio gradual de pH***

Las condiciones experimentales utilizadas son las mismas mostradas en la tabla 2, a diferencia que para este ensayo se utilizan tres medios de disolución.

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

**Medio A: HCl 0,05 N.** Para su elaboración se diluyen 4,28 mL de HCl concentrado (37% p/p,  $\delta = 1,19$  g/mL) en un litro de agua destilada y desaireada. Se determina que el pH de la solución final a la temperatura de trabajo (37° C) sea de  $1,35 \pm 0,05$ .

**Medio B: Tampón pH 9,30.** Se disuelven 40 g de carbonato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) más 50 g de carbonato ácido de sodio anhidro ( $\text{NaHCO}_3$ ) 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 g de carbonato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), más 20 g de carbonato ácido de sodio anhidro ( $\text{NaHCO}_3$ ), 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).

Para determinar el pH al cual son sometidas las matrices a lo largo de la cinética, se realiza previamente un ensayo de cambio gradual de pH (ver anexo Tabla I).

En un vaso con 900 mL de medio A, se extraen 10 mL de medio y se reemplaza por 10 mL de medio B hasta obtener un pH cercano a 6,8 tantas veces como tiempos de muestreo se utilicen. Una vez alcanzado este pH, se utiliza el medio C, de modo de hacer más gradual el cambio de pH. Así se obtiene un cambio gradual de pH en función del tiempo (Das y Gupta, 1988).

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

Antes de comenzar la cinética, se pesan los 6 comprimidos matriciales, se llena cada vaso con 900 mL del medio ácido y se equilibra 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 A, B, C, D, E y F con una diferencia de tiempo de 2 minutos entre cada vaso. La primera alícuota de 10 mL se extrae a la hora, desde cada uno de los vasos, inmediatamente se repone exactamente el mismo volumen con medio de disolución B obteniendo un cambio en el pH del medio, esta operación se repite cada una hora hasta obtener un pH de 6,9, luego el medio de reposición es la solución C, de modo de hacer más gradual el cambio de pH.

Posteriormente, se cuantifica el principio activo, utilizando como blanco el medio de disolución utilizado en cada tiempo de muestreo.

#### **4.2.5. Cinéticas de liberación (modelos matemáticos)**

Con el fin de determinar el orden cinético que rige el proceso de liberación del diclofenaco, desde una matriz hidrofílica de alginato de sodio al 37,5%, se estudian los perfiles de liberación aplicando los siguientes modelos matemáticos:

**Orden cero:** en este caso la liberación del fármaco desde la matriz es constante en el tiempo, es decir no depende de la concentración del fármaco. (Aiche y col. 1983).

$$\% Q = k_0 \times t$$

**%Q:** porcentaje de fármaco disuelto

**$k_0$ :** constante de velocidad del proceso

**t:** tiempo

**Primer Orden:** la liberación del fármaco es proporcional a la concentración de éste en la matriz, la liberación del principio activo desde la matriz es en forma exponencial (Aiche y col. 1983).

$$\% Q = 100(1 - e^{-kt})$$



**%Q:** porcentaje de fármaco disuelto

**k:** constante de velocidad del proceso

**t:** tiempo

Se utiliza el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) como criterio de comparación.

#### **4.2.6. Mecanismos de liberación**

Para determinar el mecanismo de liberación de diclofenaco sódico, desde las matrices hidrofílicas de alginato de sodio al 37,5%, se emplearon los modelos matemáticos propuestos por Higuchi y Hixson - Crowell. Se utiliza el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) como criterio de comparación.

*Modelo de Higuchi:*

Es un modelo cinético que explica que la liberación es controlada por un proceso de difusión desde matrices homogéneas y matrices granulares.

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

Donde:

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

*Modelo de Hixson - Crowell (Ley de la Raíz Cúbica):*

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

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

Donde:

- k: constante de velocidad de liberación del fármaco.

#### 4.2.7. Erosión e hinchamiento

##### *Perfiles de erosión e hinchamiento según USP 27*

Las condiciones experimentales son las mismas utilizadas en la determinación de la cinética de liberación (ver punto 1.1.3.1. Cinética de disolución según USP 27, tabla 3). El ensayo se determina en triplicado, analizando un total de 24 unidades.

Los tiempos de muestreo fueron los siguientes:

**Tabla 4:** Tiempos de muestreo para los perfiles de erosión e hinchamiento en medios USP.

TIEMPO MUESTREO	Tiempo Real	Etapa
1 h	1 h	A
2 h	2 h	A
1 h	3 h	B
2 h	4 h	B
3 h	5 h	B
4 h	6 h	B

<b>5 h</b>	7 h	B
<b>6 h</b>	8 h	B

**Etapa A:**

Antes de comenzar el ensayo de hinchamiento, se pesan 8 comprimidos y se identifican adecuadamente, se llena cada vaso con 900 mL de medio ácido y se equilibra 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 A, B, C, D, E y F con una diferencia de tiempo de 3 minutos entre cada vaso.

Al completar la primera hora del ensayo en el medio A, se retira cuidadosamente los comprimidos de los vasos A, B, C y se deja escurrir el exceso de líquido sobre un papel absorbente limpio, se mide el diámetro axial y radial de los comprimidos utilizando un pie de metro. Luego de ello, los comprimidos se dejan secando a temperatura controlada hasta peso constante, de modo de eliminar el medio de disolución, nuevamente se mide el diámetro axial y radial, y se registra el peso final de los comprimidos. Con el procedimiento anterior se obtienen resultados en triplicado, que en este caso corresponden al tiempo 1.

Posteriormente (transcurridas 2 horas de ensayo), se retiran los comprimidos de los vasos D, E y F, que corresponden al análisis en triplicado del tiempo 2, y se repite el procedimiento anterior.

Para los tiempos de muestreo siguientes (3,4,5,6,7 y 8 h), se procede de igual forma que en los tiempos anteriores, a diferencia que transcurridas 2 horas de ensayo, se extraen cuidadosamente todos los comprimidos de los vasos, se dejan sobre un papel absorbente limpio, luego se elimina el medio ácido y se prosigue con la etapa B.

#### **Etapa B:**

A cada vaso limpio y seco, se adicionan 900 mL de tampón fosfato acondicionado previamente a 36°C, se añaden los comprimidos retirados en la etapa A, a los vasos correspondientes, y se continúa con el ensayo.

Se retiran los comprimidos de los vasos A, B y C, a la hora de estar sometidos al nuevo medio de disolución. Se mide el diámetro axial y radial en condiciones de humedad y luego secarlos hasta peso constante. El mismo procedimiento se realiza con los comprimidos restantes (D, E y F que corresponden al triplicado del tiempo 4) y con los tiempos de muestreo posteriores.

#### ***Erosión e hinchamiento en un cambio gradual de pH.***

Las condiciones experimentales son las mismas utilizadas en la determinación de la cinética con cambio gradual de pH (ver punto 1.1.3.2.Cinética con cambio gradual de pH.). El ensayo fue determinado en triplicado.

Los tiempos de muestreo para los comprimidos matriciales fueron 1 h, 1,5 h, 2h, 2,5 h, 3h y 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.

De un vaso con 900 mL de medio A, se retiran 10 mL de medio y se reemplaza por 10 mL de medio B hasta obtener un pH cercano a 6,8 tantas veces como tiempos de muestreo se utilizaron. Una vez alcanzado este pH, se utiliza 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).

#### 4.2.8. Perfiles de hinchamiento y erosión

El grado de hinchamiento axial (GHa) y radial (GHR) se obtiene calculando la diferencia entre el diámetro axial ó radial inicial del comprimido, determinado bajo condiciones normales de temperatura, y el diámetro axial ó radial del comprimido luego de ser sometido al medio de disolución a un tiempo t, determinado una vez seco el comprimido a peso constante.

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

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

Por otro lado, el grado de erosión (Ge) que experimenta la matriz, se obtiene 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:

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

Donde:

$M_o$  = peso inicial del comprimido

$M_t$  = peso del comprimido a tiempo t

#### 4.2.9. Factores 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:

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

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

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%.

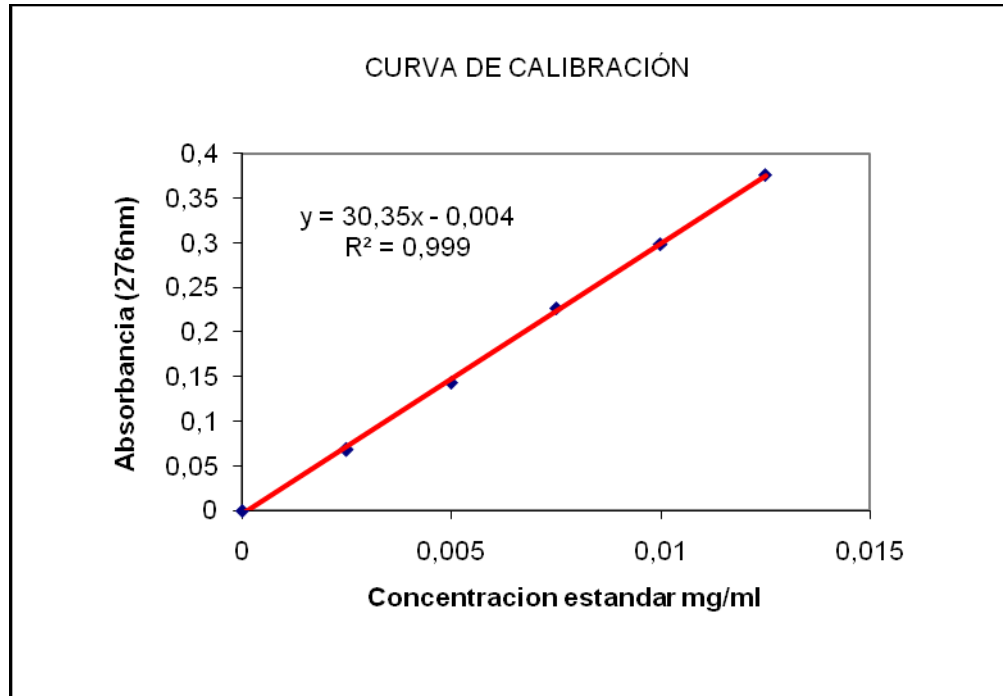
## **5. RESULTADOS**

### **5.1 CURVA DE CALIBRACIÓN**

El siguiente gráfico muestra la curva de calibración con la cual se cuantificó la cantidad de diclofenaco a los distintos tiempos de muestreo.

**Figura 1:** Curva de calibración





### 5.1.1. Linealidad

La tabla 8 muestra los valores de absorbancia obtenidos en triplicado para cada una de las concentraciones estándar preparadas.

**Tabla 4:** Resultados de cada una de las concentraciones empleadas para estudiar la linealidad del método espectrofotométrico.

Concentración mg/mL	Abs 1	Abs 2	Abs 3	Promedio
0	0	0	0	0
0,0025	0,088	0,059	0,057	0,068
0,0050	0,159	0,136	0,135	0,143
0,0075	0,239	0,23	0,212	0,227
0,0100	0,301	0,304	0,29	0,298
0,0125	0,372	0,38	0,377	0,376

La ecuación de la línea de tendencia es la siguiente:

$$\text{ABS} = 30,350 [\text{mg/mL}] - 0,004$$

y posee un coeficiente de correlación  $r^2=0,9994$ , por lo tanto, valores de  $r^2$  mayores a 0,98 demuestran linealidad.

### 5.1.2 Precisión

En las tablas 9,10 y 11, se muestran los resultados obtenidos para determinar el grado de precisión del método, considerando repetibilidad (tabla 9) y reproducibilidad (tabla 10 y 11).

**Tabla 5:** Resultados obtenidos en el parámetro de repetibilidad utilizando concentraciones estándares.

Conc. (mg/mL)	Absorbancia						X	D.S.	C.V.
<b>0,0025</b>	0,081	0,083	0,081	0,080	0,080	0,080	<b>0,082</b>	<b>0,0008</b>	1,00%
<b>0,0075</b>	0,235	0,232	0,237	0,240	0,230	0,240	<b>0,235</b>	<b>0,0018</b>	0,75%
<b>0,0100</b>	0,301	0,299	0,304	0,310	0,300	0,300	<b>0,302</b>	<b>0,0025</b>	0,82%

**Tabla 4:** Resultados obtenidos en el parámetro de reproducibilidad entre distintas muestras (estándar de 0,0100 mg/mL)

n	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
1	0,300	0,305	0,298
2	0,303	0,307	0,301
3	0,310	0,305	0,301
X	0,304	0,306	0,300
D.S.	0,005	0,001	0,001
C.V.	1,69%	0,38%	0,58%

**Tabla 7:** Resultados obtenidos para el parámetro de reproducibilidad entre distintos días (estándar de 0,0100 mg/mL).

n	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
1	0,306	0,304	0,304	0,301
2	0,307	0,304	0,302	0,300
3	0,307	0,303	0,302	0,301
X	0,307	0,304	0,303	0,301
D.S.	0,0006	0,0006	0,0010	0,0006
C.V.	0,19%	0,19%	0,38%	0,19%

El criterio de aceptación para el parámetro de precisión indica que la desviación estándar relativa no deberá ser mayor al 2%, lo cual se cumple en todos los casos, por lo tanto, el método posee una precisión aceptable y adecuada para la cuantificación.

### 5.1.3. Exactitud

**Tabla 8:** Resultados de los porcentajes de recuperación y concentraciones interpoladas para el parámetro de exactitud.

Conc. (mg/mL)	Abs	Conc. determinada	X	D.S.	C.V.	% de recobro
0,0025	0,081	0,00252	0,00253	3,29E-05	1%	101%
0,0025	0,082	0,00256				103%
0,0025	0,080	0,00249				100%
0,0075	0,233	0,00753	0,007493	5,03E-05	1%	100%
0,0075	0,230	0,00743				99%
0,0075	0,232	0,00750				100%
0,0100	0,315	0,01023	0,010117	1,16E-04	1%	102%
0,0100	0,308	0,01000				100%
0,0100	0,311	0,010106				101%
<b>Promedio</b>				7,18E-05	1%	101%

El criterio de aceptación para el parámetro de exactitud, indica que el porcentaje de recobro deberá encontrarse entre 98 – 102% de la concentración real, lo cual se cumple en todas las concentraciones estándares analizadas, por lo tanto, el método posee una exactitud adecuada para la cuantificación de diclofenaco.

## 5.2. COMPRIMIDOS DE ALGINATO DE SODIO AL 37,5%

La siguiente tabla muestra el peso promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

**Tabla 9:** Peso de los comprimidos de alginato de sodio 37,5%.

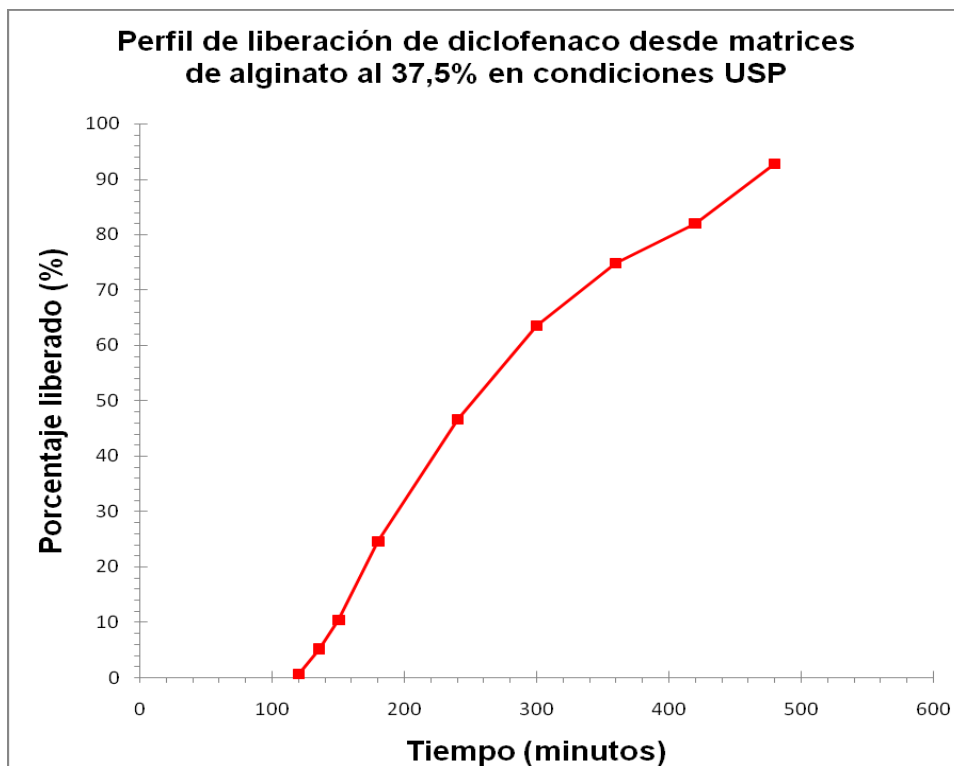
<b>Comprimidos 37,5%</b>	<b>Peso ( g)</b>
<b>1</b>	0,4138
<b>2</b>	0,4242
<b>3</b>	0,4215
<b>4</b>	0,4165
<b>5</b>	0,4231
<b>6</b>	0,4150
<b>X</b>	<b>0,4190</b>
<b>D.S.</b>	<b>0,0045</b>
<b>C.V.</b>	<b>1%</b>

La USP 27 establece que para comprimidos que contengan 50mg o más de principio activo, el peso de los comprimidos no deberá exceder una desviación estándar de 10%, lo cual se cumple para el caso de los comprimidos estudiados.

### 5.3. ENSAYOS DE DISOLUCIÓN

#### 5.3.1. Cinética de disolución según USP 27

**Figura 2:** Perfiles de liberación de diclofenaco desde matrices de alginato de sodio al 37,5%



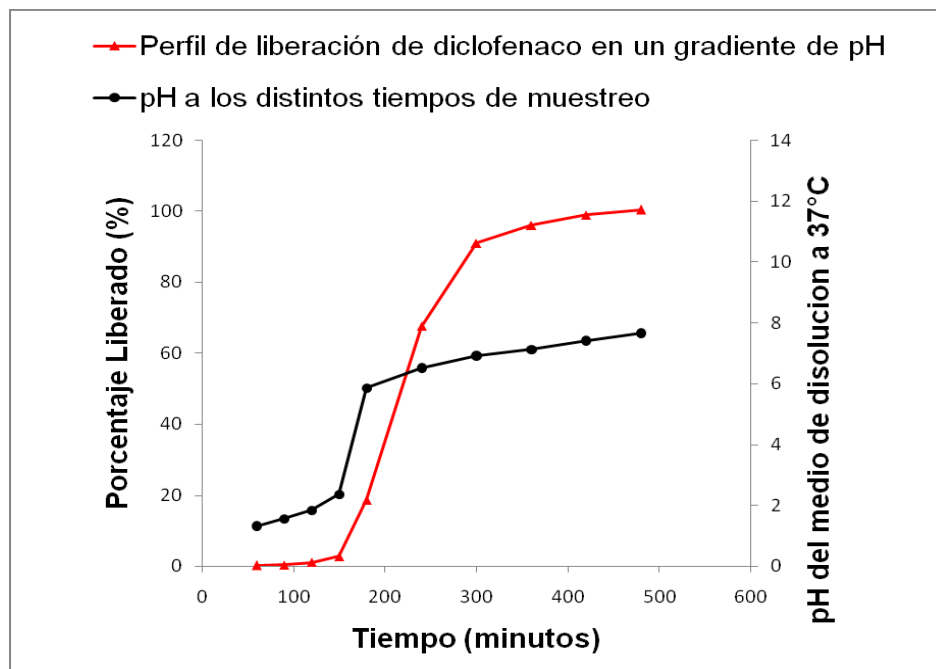
La figura 2 muestra los perfiles de disolución de diclofenaco sódico, desde una matriz de alginato de sodio al 37,5%.

El perfil de liberación de diclofenaco muestra que al término de la etapa A (2 horas) se liberó en promedio el 0,66% de diclofenaco desde la matriz, y al término de la etapa B se liberó en total un 92,7% de diclofenaco.

La constante de velocidad de liberación del fármaco fue de  $0,409 \pm 0,05 \text{ h}^{-1}$ , considerando un orden uno aparente.

### ***5.3.2. Cinética con cambio gradual de pH.***

**Figura 3:** Perfil de liberación de diclofenaco sódico desde una matriz de alginato de sodio al 37,5%, en un cambio gradual de pH.



Se observó que la liberación de diclofenaco desde la matriz, comenzó a ser significativa sólo a partir del pH 4, liberación que comenzó de forma drástica desde un 2,7% a pH 2,36 a un 18,7% a pH 5,86, a partir de este valor se generó un punto de inflexión en el perfil de liberación, donde la cesión de diclofenaco desde la matriz fue rápida, alcanzando un 100,43% ± 0,39% al término del estudio (8 horas).

## 5.4. CINÉTICAS Y MECANISMOS DE LIBERACIÓN

### 5.4.1. Cinéticas y mecanismos de liberación en matrices sometidas a las condiciones según USP 27



**Tabla 10:** Resultados obtenidos al aplicar distintos modelos matemáticos que describen la liberación de diclofenaco sódico desde una matriz de alginato al 37,5%, sometida a condiciones descritas por la USP 27

<b>Modelo Cinético</b>	<b>Constante de velocidad (k)</b>	<b>Coefficiente de correlación (r)</b>	<b>Coefficiente de determinación (r<sup>2</sup>)</b>
<b>Orden Cero</b>	<b>15,80 ± 0,06 mg/h</b>	0,9299	<b>0,8648</b>
<b>Orden Uno</b>	<b>0,409 ± 0,05 h<sup>-1</sup></b>	0,9993	<b>0,9987</b>
<b>Hixson-Crowell</b>	<b>0,439 ± 0,03 mg<sup>-1/3</sup>/h</b>	0,9990	<b>0,9982</b>
<b>Higuchi</b>	<b>67,38 ± 0,31 mg/h<sup>1/2</sup></b>	0,9979	<b>0,9960</b>

Ver anexo figuras V, VI, VII, VIII.

Los resultados de los coeficientes de determinación (r<sup>2</sup>), mostraron que el modelo matemático que mejor describió la liberación del principio activo desde la matriz, fue el modelo cinético de orden uno, el cual presentó un coeficiente de determinación de 0,9987.

Los resultados muestran que, el mecanismo de liberación puede describirse por el modelo matemático de Hixson–Crowell, que mostró un coeficiente de determinación de 0,9982, además, el modelo de Higuchi posee un coeficiente de determinación de 0,9960, el cual es lo suficientemente aceptable como para considerar que el mecanismo de liberación podría también explicarse a través de este modelo.

#### 5.4.2. Mecanismos y cinéticas de liberación en matrices sometidas a un gradiente de pH.

Para determinar el modelo matemático que mejor describe el proceso de disolución del principio activo en función del tiempo, se consideraron tiempos de muestreo donde la liberación de diclofenaco fue significativa, es decir, a partir de pH 4, hasta un punto por sobre el 85% liberado.

**Tabla 11:** Resultados obtenidos al aplicar distintos modelos matemáticos que describen la liberación de diclofenaco sódico desde una matriz de alginato al 37,5%, sometida a cambio gradual de pH.

Modelo Cinético	Constante de velocidad (k)	Coefficiente de correlación (r)	Coefficiente de determinación (r <sup>2</sup> )
Orden Cero	36,85 ± 0,66 mg/h	0,9030	0,8170
Orden Uno	0,97 ± 0,07 h <sup>-1</sup>	0,9540	0,9120
Hixson-Crowell	1,04 ± 0,03 mg <sup>-1/3</sup> /h	0,9810	0,9630
Higuchi	141,37 ± 2,84 mg/h <sup>1/2</sup>	0,9910	0,9830

El modelo que mejor se ajustó al perfil de liberación de diclofenaco desde la matriz hidrofílica fue el propuesto por Higuchi con un coeficiente de determinación de 0,9830.

El modelo cinético que mejor describió la disolución de Diclofenaco es el de orden uno con un coeficiente de determinación de 0,9120.

En general, ninguno de los modelos matemáticos estudiados, logró describir en forma satisfactoria la liberación de diclofenaco desde la matriz, cuando los comprimidos fueron sometidos a un cambio gradual de pH.

## 5.5. PERFILES DE HINCHAMIENTO Y EROSIÓN

### 5.5.1. Ensayos en condiciones según USP 27

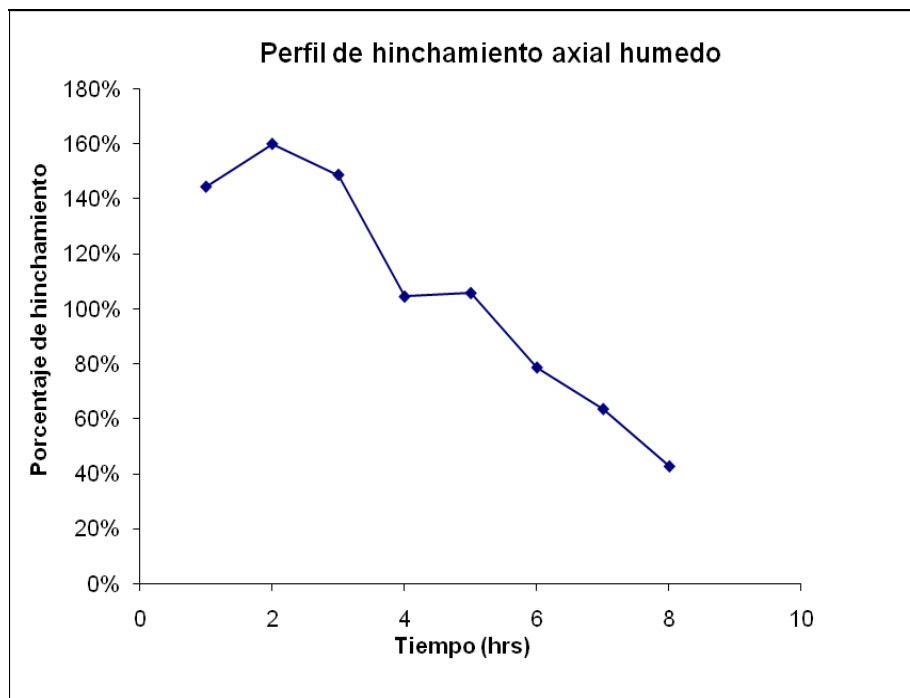
#### 5.5.1.1. *Perfiles de hinchamiento*

**Tabla 12:** Porcentaje de hinchamiento axial húmedo determinados en comprimidos matriciales de alginato 37,5%, luego de ser sometidos a condiciones experimentales estipuladas en USP 27.

Tiempo (horas)	Porcentaje de hinchamiento axial húmedo
----------------	---

1	144%
2	160%
3	149%
4	104%
5	106%
6	79%
7	64%
8	43%

**Figura 4:** Perfil de hinchamiento axial húmedo de comprimidos matriciales de alginato de sodio al 37,5%, sometidos a condiciones experimentales estipuladas en USP 27.



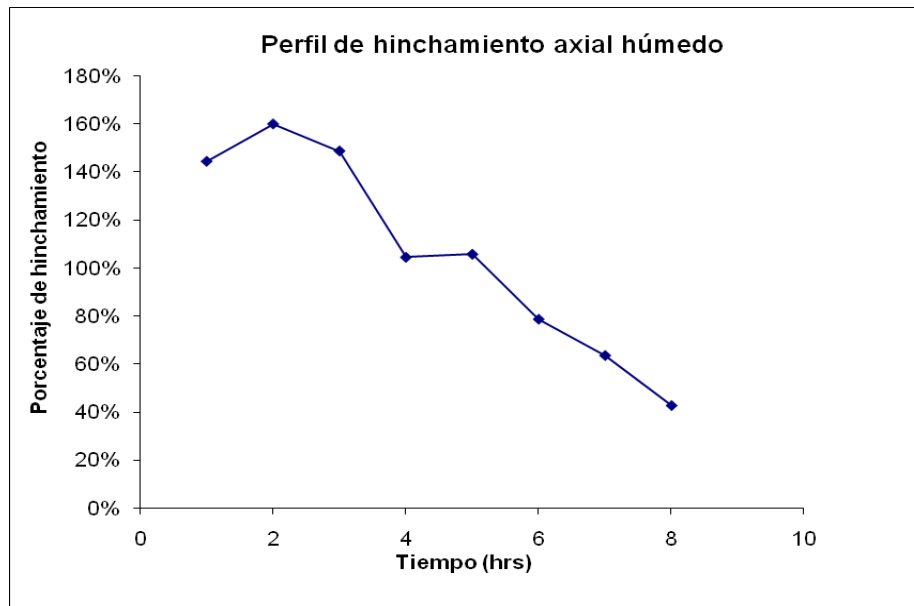
El perfil de hinchamiento axial húmedo, muestra que durante las primeras dos horas de ensayo, que corresponden al tratamiento con medio ácido, los comprimidos matriciales experimentaron un fenómeno de hinchamiento que

alcanzó un 160% a las dos horas, a partir de este momento los comprimidos fueron sometidos a un medio pH 6.8, observándose una disminución del tamaño de los comprimidos, que se traduce en un porcentaje de hinchamiento de 43% a las 8 horas de ensayo. Cabe señalar que la disminución del porcentaje de hinchamiento en la segunda etapa del ensayo, es irregular en el tiempo, fenómeno que se explicará en las discusiones posteriores.

**Tabla 13:** Porcentaje de Hinchamiento axial seco determinados en comprimidos matriciales de alginato 37,5%, luego de ser sometidos a condiciones experimentales estipuladas en USP 27.

Tiempo (horas)	Porcentaje de hinchamiento axial seco
1	99%
2	129%
3	84%
4	78%
5	82%
6	56%
7	53%
8	26%

**Figura 5:** Perfil de hinchamiento axial seco de comprimidos matriciales de alginato de sodio al 37,5%, sometidos a condiciones experimentales estipuladas en USP 27.

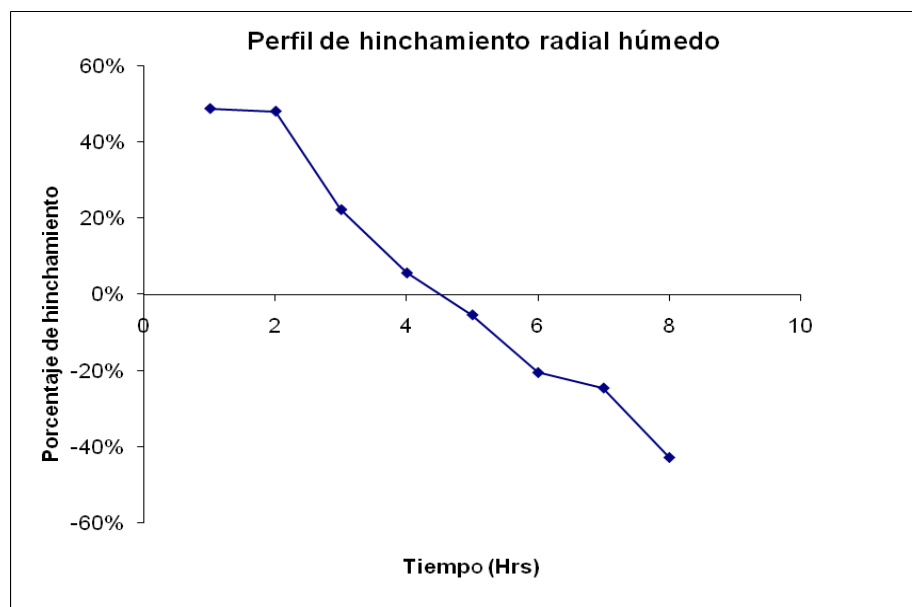


El perfil de hinchamiento axial, obtenido a partir del análisis de los comprimidos que fueron sometidos a una temperatura de 40°C hasta peso constante, muestra que las primeras 2 horas de ensayo, correspondientes a la etapa A, los comprimidos experimentaron un aumento de tamaño, que se traduce en un porcentaje de hinchamiento de 129% al término de esta etapa. En la etapa B, en la que el medio de disolución tuvo un pH 6,8, se observó una disminución del porcentaje de hinchamiento a través del tiempo, alcanzando un porcentaje de hinchamiento de 26% a las 8 horas de ensayo.

**Tabla 14:** Porcentaje de Hinchamiento radial húmedo determinados en comprimidos matriciales de alginato 37,5%, luego de ser sometidos a condiciones experimentales estipuladas en USP 27.

Tiempo (horas)	Porcentaje de hinchamiento radial húmedo
1	49%
2	48%
3	22%
4	6%
5	-5%
6	-20%
7	-24%
8	-43%

**Figura 6:** Perfil de hinchamiento radial húmedo de comprimidos matriciales de alginato de sodio al 37,5%, sometidos a condiciones experimentales estipuladas en USP 27.



El perfil de hinchamiento radial húmedo, muestra que durante las primeras dos horas de ensayo, los comprimidos experimentaron un hinchamiento que alcanzó

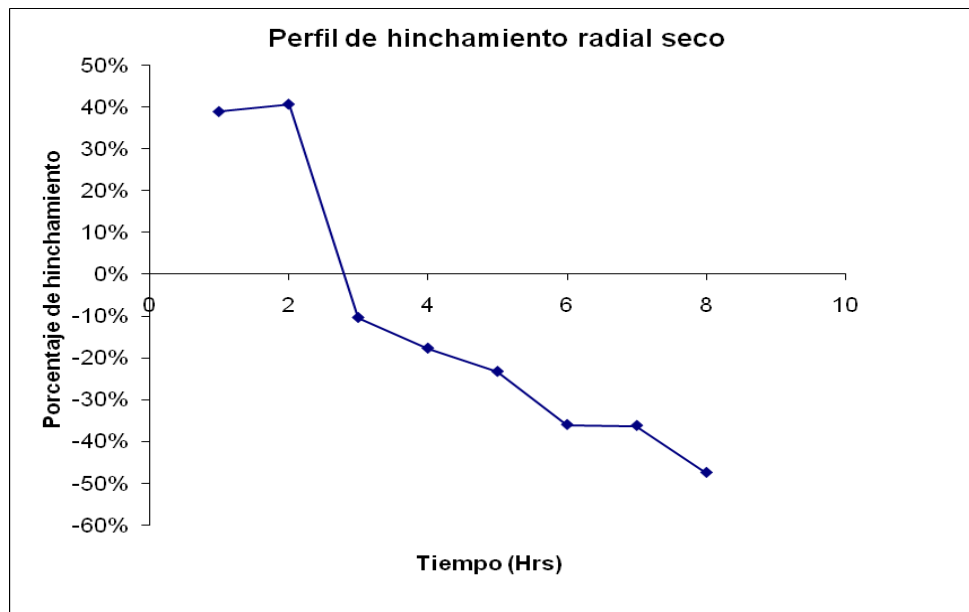
su máximo valor a la primera hora de ensayo, con un porcentaje de hinchamiento de 49% y un 48% a las dos horas, a partir de este momento los comprimidos fueron sometidos a un medio pH 6,8, observándose una disminución de tamaño, que se traduce en un porcentaje de hinchamiento de -43% a las 8 horas de ensayo.

**Tabla 15:** Porcentaje de hinchamiento radial seco determinados en comprimidos matriciales de alginato 37,5%, luego de ser sometidos a condiciones experimentales estipuladas en USP 27.

Tiempo (horas)	Porcentaje de hinchamiento radial seco
1	39%
2	41%
3	-10%
4	-18%
5	-23%
6	-36%
7	-36%
8	-48%



**Figura 7:** Perfil de hinchamiento radial seco de comprimidos matriciales de alginato de sodio al 37,5%, sometido a condiciones experimentales estipuladas en USP 27.



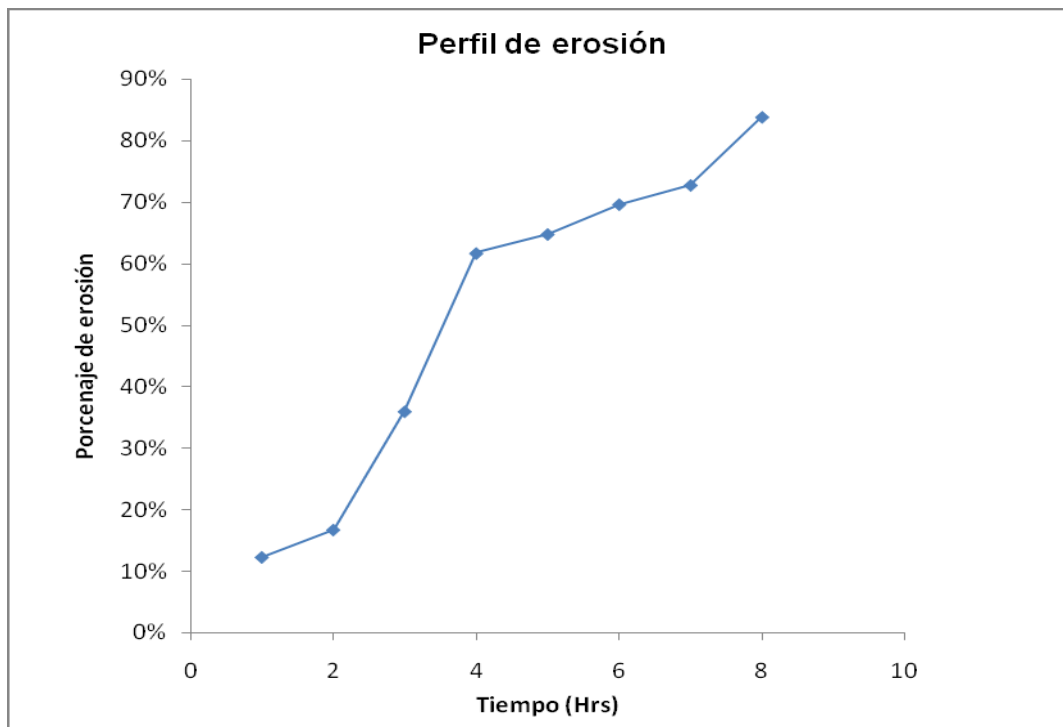
El perfil de hinchamiento radial seco, muestra que las primeras 2 horas de ensayo, correspondientes a la etapa A, los comprimidos experimentaron un aumento de tamaño, que se traduce en un porcentaje de hinchamiento de 41% al término de esta etapa. En la etapa B, en la que el medio de disolución tuvo un pH 6,8, se observó una disminución del porcentaje de hinchamiento a través del tiempo, alcanzando un porcentaje de hinchamiento de -48% a las 8 horas de ensayo.

#### **5.5.1.2. Perfiles de erosión**

**Tabla 16:** Porcentaje de erosión determinado en comprimidos matriciales de alginato 37,5%, luego de ser sometidos a condiciones experimentales estipuladas en USP 27.

Tiempo	Erosión
1	12%
2	17%
3	36%
4	62%
5	65%
6	70%
7	73%
8	84%

**Figura 8:** Perfil de erosión de comprimidos matriciales de alginato de sodio al 37,5%, sometido a condiciones experimentales estipuladas en USP 27.



Durante la etapa ácida, los comprimidos experimentaron un fenómeno de erosión que alcanzó un 17% al término de las 2 horas, a partir de este momento, correspondió la etapa B, en donde el proceso erosivo aumentó significativamente en relación a la etapa A, alcanzando un porcentaje de erosión de 84% al cabo de 8 horas de exposición al medio de disolución.

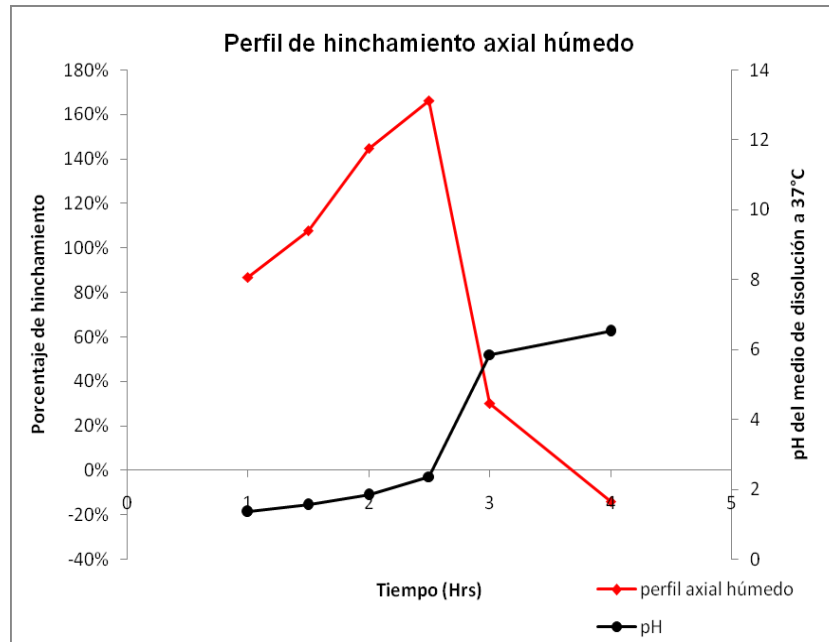
## 5.5.2. Ensayos en un cambio gradual de pH

### 5.5.2.1 Perfiles de hinchamiento

**Tabla 17:** Porcentaje de hinchamiento axial húmedo determinado en comprimidos matriciales de alginato 37,5%, luego de ser sometidos a un cambio gradual de pH.

Tiempo (horas)	Porcentaje de hinchamiento axial húmedo
1	87%
1,5	108%
2	145%
2,5	166%
3	30%
4	-14%

**Figura 9:** Perfil de hinchamiento axial húmedo de comprimidos matriciales de alginato de sodio al 37,5%, sometido a un cambio gradual de pH.

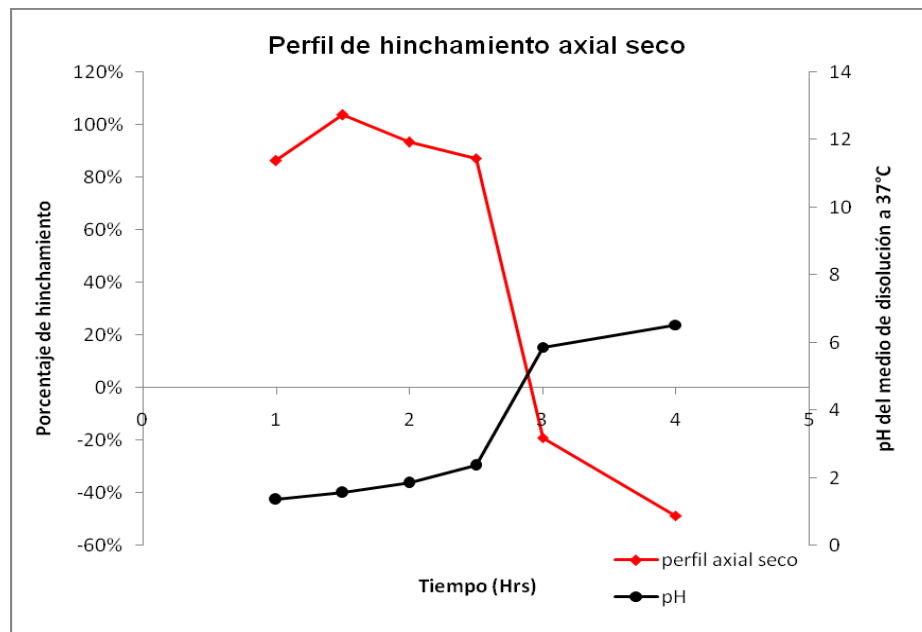


La figura 9 muestra que a pH ácido, se observó un aumento del porcentaje de hinchamiento axial, alcanzando su máximo valor a las 2,5 horas, a partir de este momento el pH cambió desde 2,36 hasta 5,86 a las 3 horas y se observó un abrupto descenso del porcentaje de hinchamiento, alcanzando un -14% al término del ensayo.

**Tabla 18:** Porcentaje de hinchamiento axial seco determinado en comprimidos matriciales de alginato 37,5%, luego de ser sometidos a un cambio gradual de pH.

Tiempo (horas)	Porcentaje de hinchamiento axial seco
1	86%
1,5	104%
2	93%
2,5	87%
3	-19%
4	-49%

**Figura 10:** Perfil de hinchamiento axial seco de comprimidos matriciales de alginato de sodio al 37,5%, sometido a un cambio gradual de pH.

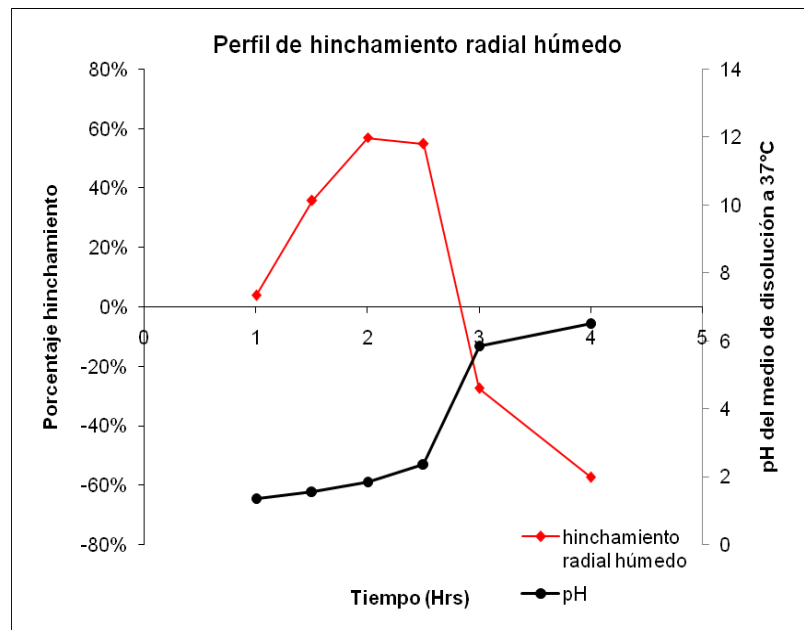


Al eliminar la interferencia del medio de disolución, se observó que la variación del porcentaje de hinchamiento alcanza su mayor valor a las 1,5 horas de ensayo, de aquí en adelante la variación del hinchamiento fue poco significativa hasta las 2,5 horas, a partir de este momento el porcentaje de hinchamiento disminuyó significativamente y alcanzó un -49% a las 4 horas de ensayo.

**Tabla 19:** Porcentaje de hinchamiento radial húmedo determinado en comprimidos matriciales de alginato 37,5%, luego de ser sometidos a un cambio gradual de pH.

Tiempo (horas)	Porcentaje hinchamiento radial húmedo
1	4%
1,5	36%
2	57%
2,5	55%
3	-28%
4	-57%

**Figura 11:** Perfil de hinchamiento radial húmedo de comprimidos matriciales de alginato de sodio al 37,5%, sometido a un cambio gradual de pH.

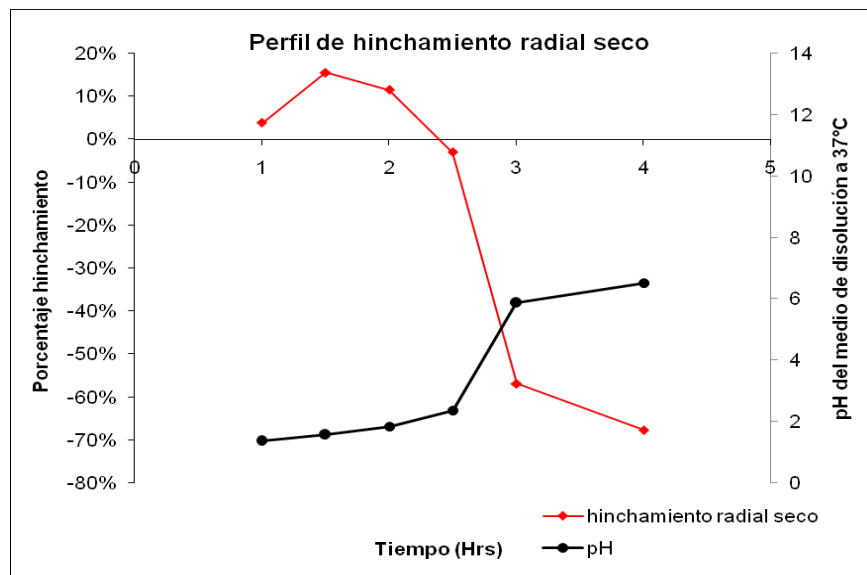


En el perfil de hinchamiento radial, se observó que el comportamiento de los comprimidos matriciales, cuando fueron expuestos a un gradiente de pH, mantuvieron la tendencia de los perfiles anteriores, es decir, durante pH ácido las matrices experimentaron un paulatino aumento de su hinchamiento radial alcanzando su máximo valor a las 2 horas, valor que a partir de 2,5 horas disminuyó drásticamente producto del cambio de pH que experimenta el medio.

**Tabla 20:** Porcentaje de hinchamiento radial seco determinado en comprimidos matriciales de alginato 37,5%, luego de ser sometidos a un cambio gradual de pH.

Tiempo (horas)	Porcentaje hinchamiento radial seco
1	4%
1,5	16%
2	12%
2,5	-3%
3	-57%
4	-68%

**Figura 12:** Perfil de hinchamiento radial seco de comprimidos matriciales de alginato de sodio al 37,5%, sometido a un cambio gradual de pH.





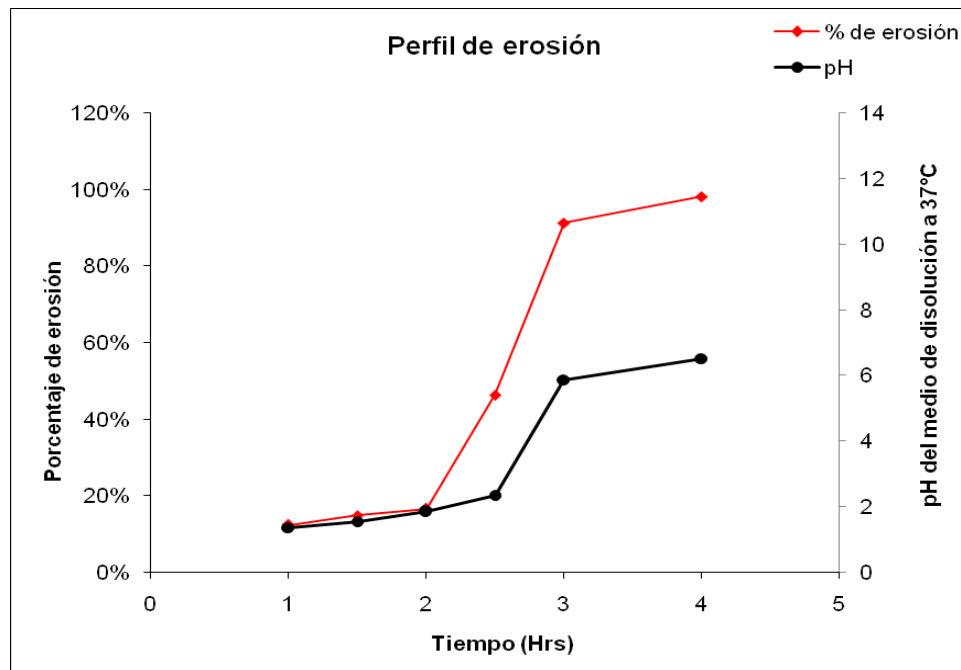
Al eliminar la interferencia del medio de disolución, se observó que el valor máximo de hinchamiento ocurrió a las 1,5 horas y este disminuyó paulatinamente hasta las 2,5 horas, a partir de este momento no se altera significativamente la tendencia observada en el perfil de hinchamiento radial húmedo.

#### **5.5.2.2. Perfil de erosión**

**Tabla 21:** Porcentaje de erosión determinado en comprimidos matriciales de alginato 37,5%, luego de ser sometidos a un cambio gradual de pH.

<b>Tiempo (horas)</b>	<b>Porcentaje de erosión</b>
<b>1</b>	<b>12%</b>
<b>1,5</b>	<b>15%</b>
<b>2</b>	<b>17%</b>
<b>2,5</b>	<b>46%</b>
<b>3</b>	<b>91%</b>
<b>4</b>	<b>98%</b>

**Figura 13:** Perfil de erosión de comprimidos matriciales de alginato de sodio al 37,5%, sometido a un cambio gradual de pH.



El perfil de erosión muestra que la variación del porcentaje de erosión fue proporcional al aumento del pH del medio durante el tiempo de ensayo.

A pH ácido, la variación del porcentaje de erosión fue baja, sólo a partir de las 2 horas de ensayo se observó un incremento del proceso erosivo, el cual adquiere protagonismo a raíz del aumento del pH del medio desde 2,36 a 5,86, alcanzando un 98% a las 4 horas de ensayo.

## **6. DISCUSIÓN**

### **6.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN**

Los resultados obtenidos muestran que el método de cuantificación cumplió con los requisitos necesarios para obtener resultados precisos y exactos, dentro del intervalo de concentraciones y en las condiciones experimentales utilizadas en este estudio.

### **6.2. PERFILES DE DISOLUCIÓN**

#### **6.2.1. Cinéticas de disolución en condiciones USP 27**

Analizando los resultados obtenidos, se observó que durante la etapa A, que corresponde a las primeras 2 horas con medio ácido, la liberación de diclofenaco fue baja, esto debido a que, a pH ácido el diclofenaco sódico se encuentra en su forma no ionizada, y por lo tanto, prácticamente insoluble en el medio, por lo que permaneció precipitado al interior de la matriz, además un fenómeno similar ocurrió con los grupos funcionales de los ácidos  $\beta$ -D-manurónico y  $\alpha$ -L-gulurónico, constituyentes de la matriz de alginato de sodio, que al estar expuestos a medio ácido, se encontraron en su forma no ionizada, manteniéndose precipitados y protegiendo al diclofenaco sódico de la acción del medio de disolución.

En la etapa B, donde el medio de disolución fue un buffer fosfato pH 6,8 a 37°C, se observó un progresivo incremento de la liberación de diclofenaco desde la matriz, esto debido a que a pH 6,8 el diclofenaco se encontró como una sal sódica, la que es soluble en el medio, de este modo se obtuvo una liberación de 92,7% al cabo de 8 horas de ensayo.

Estudios realizados anteriormente (Maldonado, 2006), en donde se evaluó la liberación de diclofenaco sódico 100 mg a partir de una matriz hidrofílica de alginato de sodio al 20% y 30%, en las mismas condiciones experimentales de este trabajo, mostraron que la liberación del principio activo, al cabo de ocho horas de ensayo, fue de un 95,3% y 86,1%, respectivamente, por lo tanto, se mostró una relación directa entre la proporción de alginato presente en la matriz y el retraso en la liberación del principio activo desde ella. De acuerdo a esto, se esperaba que la liberación de diclofenaco desde comprimidos de alginato de sodio al 37,5%, se viera más retrasada con respecto a la matriz de alginato al 30%. Sin embargo, los resultados obtenidos mostraron que la matriz de alginato al 37,5%, liberó un 92,7% de principio activo al término del ensayo, por lo tanto, no se observó la misma relación de los estudios anteriores. Esto podría atribuirse, posiblemente, a que el alginato de sodio, en su carácter de matriz hidrofílica, hubiese captado humedad del ambiente y haber influido directamente sobre la dureza de los comprimidos, y haber influenciado el retraso de la liberación de diclofenaco desde la matriz (ver anexo figura VIII).

Los parámetros  $f_1$  y  $f_2$  determinados al comparar los perfiles de liberación, entre la matriz de alginato al 37,5% con respecto a la de 20%, muestra valores de  $f_1=7,33$  y  $f_2=68,1$ , y al comparar la matriz al 37,5% con respecto a la de 30%, se obtienen valores de  $f_1=8,87$  y  $f_2=67,16$ , por lo tanto, en base a  $f_1$  y  $f_2$ , no existe diferencia estadística entre la formulación con alginato al 37,5 y la de 20 y 30%.

### **6.2.2. Cinéticas de disolución en un cambio gradual de pH.**

Al analizar los resultados obtenidos al someter los comprimidos a distintos pH (simulando el gradiente de pH que los comprimidos podrían experimentar *in vivo*), se mantiene la misma tenencia observada en los comprimidos sometidos a condiciones según USP 27, es decir, a pH ácido (menor a 2,36) no se observó liberación de diclofenaco o es muy poco significativa, debido a que este pH no favorece la disolución del principio activo y, por lo tanto, permaneció precipitado al interior de la matriz.

A medida que el pH aumenta, se favorece la solubilidad del diclofenaco. Es por esto que cuando el pH del medio varió desde 2,36 a 5,86 se observó una rápida liberación de diclofenaco desde la matriz, que al cabo de 8 horas de ensayo, alcanzó un valor de 100,43%

Trabajos anteriores, en donde se analizaron comprimidos de alginato de sodio al 20% y 30%, muestran la misma tendencia observada en los comprimidos al 37,5% cuando estos fueron sometidos a pH ácido (menor a 2,36) y posteriormente a pHs superiores, los comprimidos de alginato al 20% y 30% alcanzaron al término de las

8 horas de ensayo, una liberación de diclofenaco de 94,28% y 88,1% respectivamente, y los comprimidos al 37,5% liberaron a este tiempo, la totalidad de principio activo (100,43%), por lo tanto, no 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, debido a los posibles cambios que experimentaron los comprimidos durante su periodo de almacenamiento, los cuales fueron detallados en la sección anterior (ver sección 6.2.1. Cinéticas de disolución en condiciones USP 27)

### **6.3. CINÉTICAS Y MECANISMOS DE LIBERACIÓN**

Los resultados obtenidos al evaluar distintos modelos matemáticos que describen la liberación, muestran que el proceso siguió una cinética de orden uno, con un coeficiente de determinación de 0,9987, además, fue posible ajustar, principalmente, la liberación de diclofenaco al modelo de Hixson – Crowell con un coeficiente de determinación  $r^2=0,9982$  en todos los tiempos de muestreo, sin embargo, la liberación de diclofenaco también se ajusta al modelo de Higuchi con un coeficiente de determinación 0,996, por lo que la liberación del principio activo al medio de disolución, fue proporcional a la concentración de este en la matriz, y por otra parte, coexisten fenómenos de erosión y difusión a lo largo de todo el intervalo estudiado.

El análisis de los modelos matemáticos, en los perfiles de disolución de comprimidos que fueron sometidos a un cambio gradual de pH, indica que el

modelo que mejor se ajustó al perfil de liberación de diclofenaco desde la matriz hidrofílica fue el propuesto por Higuchi con un coeficiente de determinación de 0,983, sin embargo este coeficiente no es lo suficientemente aceptable como para que se pueda explicar la liberación del principio activo a través de este modelo.

## **6.4. Erosión e hinchamiento y su relación con los perfiles de disolución de diclofenaco, en matrices de alginato al 37,5%.**

### **6.4.1. ENSAYOS EN CONDICIONES USP**

Los fenómenos de hinchamiento y erosión, al igual que los perfiles de liberación de diclofenaco desde la matriz, manifestaron comportamientos muy distintos dependiendo el medio de disolución al que fueron expuestas, por lo tanto, con el fin de explicar de forma más clara los acontecimientos que allí ocurren, se analizaran en forma separada los fenómenos ocurridos en la etapa A y en la etapa B.

#### **Etapa A**

Los perfiles de hinchamiento, muestran que durante la etapa A, que correspondió a medio ácido (HCl 0,1N), se observó un paulatino incremento del tamaño de los comprimidos, predominando el hinchamiento axial por sobre el radial, alcanzando en ambos casos, el máximo valor de hinchamiento al término de esta etapa (2 horas).

Paralelamente, se observó un leve aumento del porcentaje de erosión, cuyo valor es de 17% a las 2 horas de ensayo. En relación al perfil de disolución de diclofenaco, el porcentaje liberado fue prácticamente nulo al término de esta etapa.

De los datos expuestos, se puede concluir que cuando los comprimidos matriciales fueron sometidos a un medio ácido, predominó el fenómeno de hinchamiento por sobre el erosivo, debido a que se produjo difusión del medio de disolución al interior de la matriz, lo que produjo el aumento de tamaño de los comprimidos. El medio ácido produjo que los grupos funcionales de los ácidos  $\beta$ -D-manurónico y  $\alpha$ -L-gulurónico, constituyentes de la matriz de alginato de sodio, se encuentren en su forma no ionizada, favoreciendo solo la elongación del polímero por efecto del ingreso de medio de disolución y, por lo tanto, un porcentaje de erosión moderado.

En relación a la liberación de diclofenaco desde la matriz, se esperaba que la difusión del medio de disolución al interior de esta, generaría la disolución del principio activo, lo cual no ocurrió, debido a que el pH ácido del medio (1,36) hizo que el diclofenaco se encuentre en su forma no ionizada y, por lo tanto, se mantenga precipitado al interior de la matriz.

## **Etapas B**

Después de transcurridas las 2 primeras horas en medio HCl 0,1N, los comprimidos fueron sometidos en un medio a pH 6,8, durante esta etapa se



observó que el porcentaje de hinchamiento, que alcanzó su máximo al término de la etapa A, luego comenzó a disminuir conforme transcurre el tiempo de ensayo, paralelamente el porcentaje de erosión aumentó significativamente y a partir de esta etapa comenzó a detectarse liberación de diclofenaco desde la matriz, que alcanzó un 92,7% terminada esta etapa. A la luz de los resultados, se observó que durante esta etapa predomina claramente el fenómeno de erosión por sobre la difusión.

A pH 6,8, los grupos funcionales del ácido algínico se encuentran cargados, lo que produjo repulsión entre las cadenas poliméricas del alginato, favoreciendo la destrucción de la matriz producto de un fenómeno erosivo, lo anterior, generó la exposición del principio activo al medio, produciéndose la liberación del diclofenaco desde la matriz, debido a que el pH del medio originó que el diclofenaco se encuentre como una sal sódica soluble.

En términos globales, la existencia de fenómenos difusionales y erosivos durante los ensayos en condiciones USP, se correlacionan con los resultados obtenidos al estudiar distintos modelos matemáticos que explican los mecanismos de liberación, en donde se encontraron coeficientes de determinación aceptables para el modelo de Hixson – Crowell y para el modelo de Higuchi, los cuales proponen que la liberación del principio activo se produce principalmente por fenómenos erosivos y difusionales respectivamente.

Estudios anteriores (Santana, 2007), muestran que comprimidos matriciales de alginato al 20% y 30%, que fueron sometidos a las mismas condiciones experimentales de este trabajo, presentaron comportamientos similares a los mencionados en el párrafo anterior, además, allí se observó que existe una proporción inversa entre la cantidad de alginato y el grado de hinchamiento y erosión que experimentaron los comprimidos matriciales al 20 y 30%, es decir, a mayor cantidad de alginato menor es el porcentaje de hinchamiento y erosión, lo cual concuerda con los resultados obtenidos, solamente en el parámetro de hinchamiento, el cual fue significativamente menor a los observados en las matrices al 20% y 30%, ya que el porcentaje de erosión, al término del ensayo, aumentó con respecto a las matrices anteriormente estudiadas. Lo anterior se podría atribuir, posiblemente, a que el alginato de sodio, en su carácter de matriz hidrofílica, captó humedad del ambiente y esto puede haber influido directamente sobre la dureza de los comprimidos, y consecuentemente sobre el porcentaje de erosión de la matriz.

#### **6.4.2. Ensayos en un medio con cambio gradual de pH**

Los comprimidos de alginato de sodio al 37,5%, al ser sometidos a un gradiente de pH, experimentaron el mismo comportamiento difusional y erosional observado en aquellos comprimidos sometidos a condiciones USP 27.

A valores de pH menores a 2,36, los comprimidos experimentaron principalmente difusión del medio de disolución al interior de la matriz, debido a que el pH

mantiene los grupos funcionales en un estado de ionización neutro(-COOH) y, por lo tanto, se produjo sólo la elongación de las cadenas poliméricas del alginato. A partir de este momento, el pH cambia desde 2,36 a 5,86, lo que produjo, por una parte, un significativo aumento del porcentaje de erosión, y por otra, marcó el comienzo de la liberación de diclofenaco, debido a que el pH generó la ionización de los grupos funcionales del alginato, y consecuentemente la repulsión iónica entre las cadenas poliméricas, favoreciendo la solvatación, tanto de la matriz, como del principio activo que a este pH se encuentra como una sal sódica.

En términos generales, no existió una variación significativa en el comportamiento de los comprimidos, cuando fueron sometidos a condiciones USP o a un cambio gradual de pH, por lo que los resultados, dan claros indicios de cual sería el comportamiento de las matrices "*in vivo*".

Un análisis integral de los resultados de este trabajo, comparado con estudios anteriores en donde se analizaron comprimidos con una menor proporción de alginato, indican que no existió una relación inversa entre la proporción de alginato contenida en las matrices, versus la liberación de diclofenaco, el porcentaje de hinchamiento y el porcentaje de erosión, debido posiblemente, a que el alginato de sodio en su carácter de matriz hidrofílica, captó humedad del ambiente y esto puede haber influido directamente sobre la dureza de los comprimidos. Sin embargo, los comprimidos al 37,5%, experimentaron los mismos fenómenos difusionales, erosionales y de disolución del principio activo, que las matrices al 20% y 30%, cuando fueron sometidas a las distintas condiciones experimentales.

## 7. CONCLUSIONES

- El modelo cinético que mejor describe el proceso de liberación de diclofenaco desde una matriz de alginato al 37,5%, es el modelo de orden uno, por lo tanto, la liberación del principio activo es proporcional a la concentración de este en la matriz.
- El mecanismo de liberación del principio activo, en comprimidos de alginato de sodio al 37,5%, se explica principalmente por el modelo de Hixson-Crowell y secundariamente por el modelo de Higuchi, por lo tanto, coexisten procesos de erosión y difusión sobre la matriz, cuando son sometidos a condiciones experimentales establecidas por la USP 27.
- Se observó que el predominio de los procesos de difusión o de erosión en los comprimidos analizados, está determinado principalmente por el pH del medio, es decir, a pH ácido no se afecta la integridad de los componentes de la matriz, observándose principalmente hinchamiento, a medida que el pH del medio aumenta, también aumenta la solubilidad del ácido algínico y consecuentemente el porcentaje de erosión.
- Se observó que no existe un retraso en la liberación del principio activo, con respecto a matrices de alginato al 20% y 30% estudiadas anteriormente, debido, posiblemente, a que el alginato de sodio en su calidad de matriz hidrofílica captó humedad, lo que influyó sobre la dureza de los comprimidos.

## 8. REFERENCIAS

- Aiache, J.M., Devissaguet, J. PH., Guyot-Hermann, A.M. (1983). Biofarmacia. México. D.F. El Manual Moderno. pp.163-190.
- Andreetta, H., (2003) Fármacos de acción prolongada: Mecanismos de liberación. Uso de distintos modelos. *Acta Farm. Bonaerense* 22(4): 355-364.
- Celine Valeria Liew, Lai Wah Chan, Ai Ling Ching, Paul Wan Sia Heng (2006) "*Evaluation of Sodium Alginate as Drug Release Modifier in Matrix Tables*" *Int. J. Pharm.* 309, 25-37.
- Cid, E. (1992) Control de calidad biofarmacéutico de medicamentos. Santiago, Chile.
- Costa, E., Arancibia, A., Aiache, J.M. (2004), Sistemas Matriciales. *Acta Farm. Bonaerense* **23** (2): 259 -65.
- Cuerda Correa, Eduardo M. Marín Bosca, María Teresa Valenzuela C. *Un modelo cinético de desorción para describir los procesos de liberación "in vitro"*. VI Congreso SEFIG y 3° Jornadas TF.
- Das S. and Gupta B. (1988) *Simulation of physiological pH - time profile in vitro dissolution study: relationship between dissolution rate and*

*bioavailability of controlled release dosage form.* Drug Dev. & Ind. Pharm. 14(4) 537 – 544

- Doménech, J. y Escribano, E. (1998). Preparados orales de cesión modificada: cinética. En: DOMÉNECH, J., MARTINEZ, J. y PLÁ J.M.(ED). *Biofarmacia y Farmacocinética.* España. Síntesis S.A. pp. 317-347.
- Escobar, J.L., García, D.M., Zaldívar, D. Katime, I. (2002) *Hidrogeles. principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos*”, Revista Iberoamericana de Polímeros, Volumen 3 (3), Julio 2002.
- Escobar, J.L., García, D., Bada, N. y Casquero, J.,(2003), *Estudio de un nuevo material para el desarrollo de formulaciones de liberación controlada por vía oral.* Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana, Memorias V Congreso de la Sociedad Cubana de Bioingeniería, Habana, 10 al 13 Junio.
- *United States Pharmacopeia 27*, (2004), CD-ROM
- *Food and drug administration*, (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.

- Flórez J., Armijo J., Mediavilla A. (1997) "Farmacología Humana". Tercera edición, Barcelona, España.
- Goodman & Gilman, (1996), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, novena edición, CD-ROM.
- Gordon L., Marival B. (2003) Biofarmacia Moderna V. 6.03, CD-ROM versión instalable.
- ICH (International Conference on Harmonization) (2005), "*Validation of analytical procedures: text and methodology*",
- 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.
- Merck & Co., Inc., (1999), Merck index CD-ROM, Whitehouse Station, NJ, USA.
- P. Giunchedi, E. Gavini, M. Luigi Moretti and Pirisino, G. (2000), *Evaluation of Alginate Compressed Matrices as Prolonged Drug Delivery Systems*. AAPS PharmSciTech, 1(3) article 19.
- Peppas, P., Ritger, N. (1986) A simple equation for description of solute release; I. Fickian non-fickian release from non-sweable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or disc. *Journal of Controlled Release*, 5 (1987) 23-36.

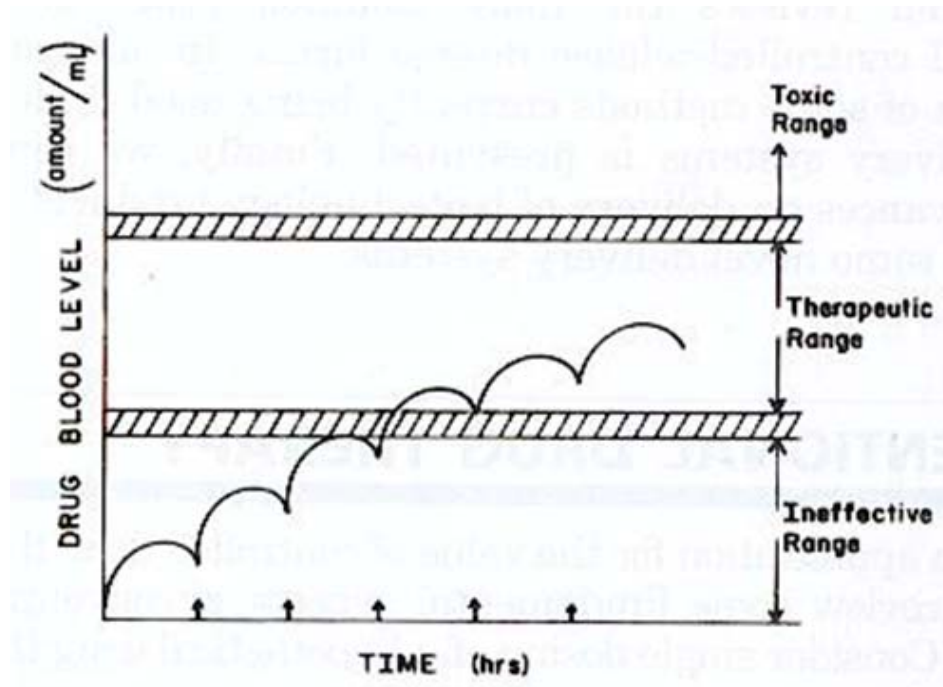
- P.R. Vademecum (2003) CD-ROM versión instalable.
- Sáez, V. Rehenes, E. L. Sanz Angulo, (2003), "*Liberación Controlada de Fármacos, Hidrogeles*", Revista Iberoamericana de Polímeros, Volumen 4 (1), Enero .
- Santana, A. (2007) "Estudios de erosión e hinchamiento en comprimidos de liberación controlada de diclofenaco sódico 100mg, elaborados a partir de matrices hidrofílicas de alginato de sodio al 20% y 30%". Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad austral de Chile.
- Selim, R., Mohiuddin, A. y Syed, S. (2003). Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 6(2):282-291.



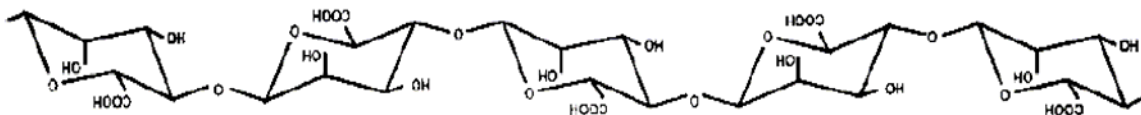
## 9. ANEXO

### 9.1. Figuras

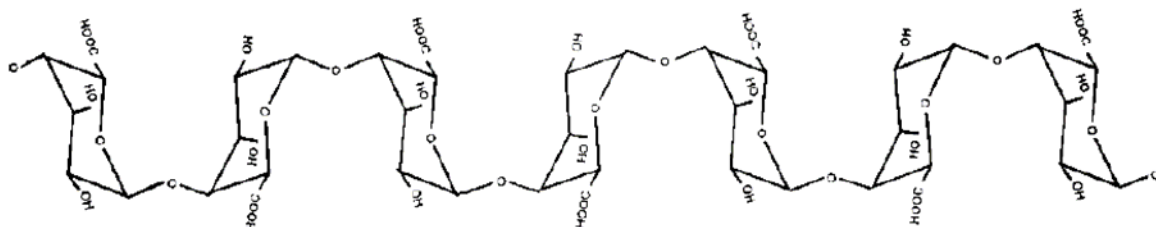
**Figura I.** Fluctuación de la concentración plasmática de un principio activo, al utilizar una terapia oral multidosis



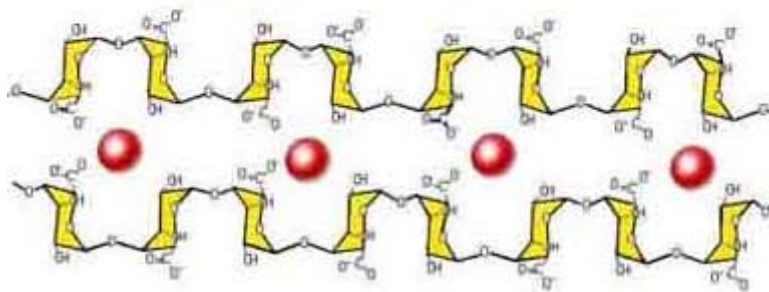
**Figura II-A.** Ácido  $\beta$ -D-manurónico (M), unidades monoméricas constituyentes del ácido algínico, agrupados en bloques de secuencias MM, unidos por enlaces glucosídicos  $\beta$  (1-4).



**Figura II-B:** ácido  $\alpha$ -L-gulurónico (G), unidades monoméricas constituyentes del ácido alginico, se agrupan en bloques de secuencias GG, unidos por enlaces glucosídicos  $\alpha$  (1-4)



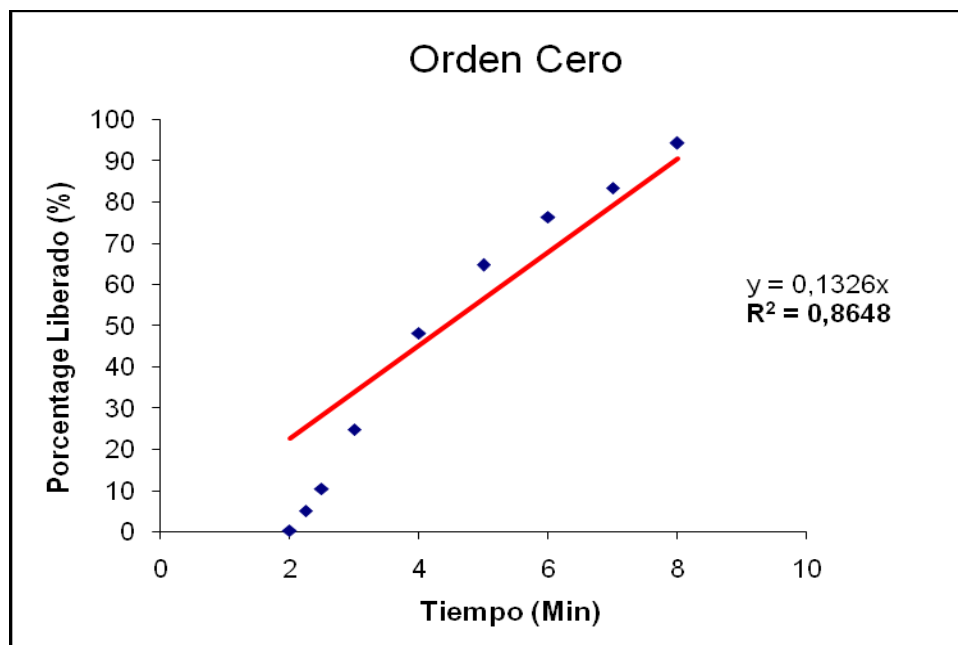
**Figura III.** Modelo “Caja de huevos”, que explica la interacción de las cadenas de alginato con el ion calcio.



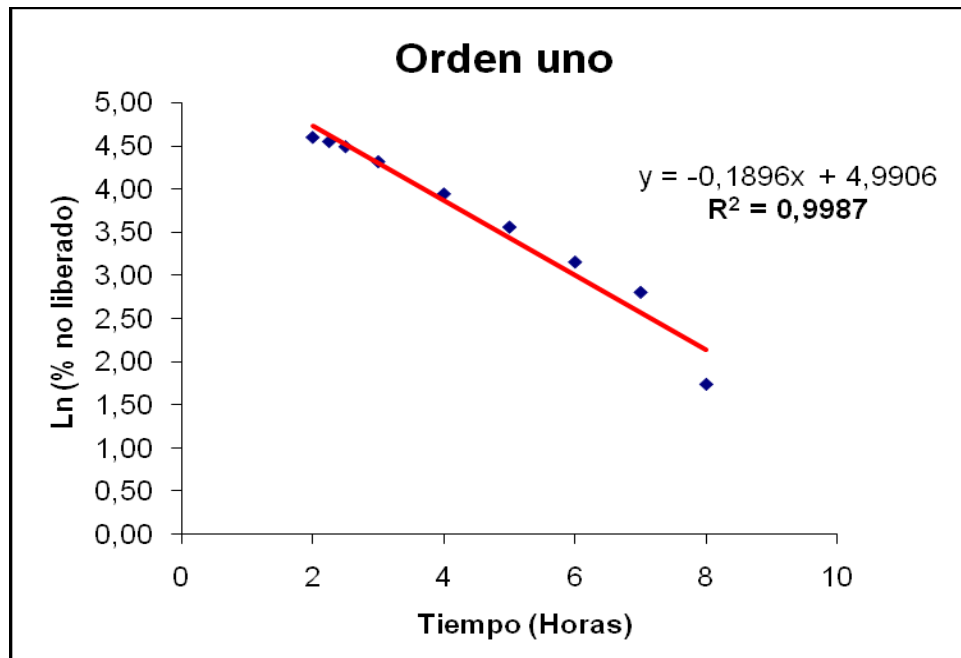
**Figura IV.** Equipo de disolución Pharma Test PTW



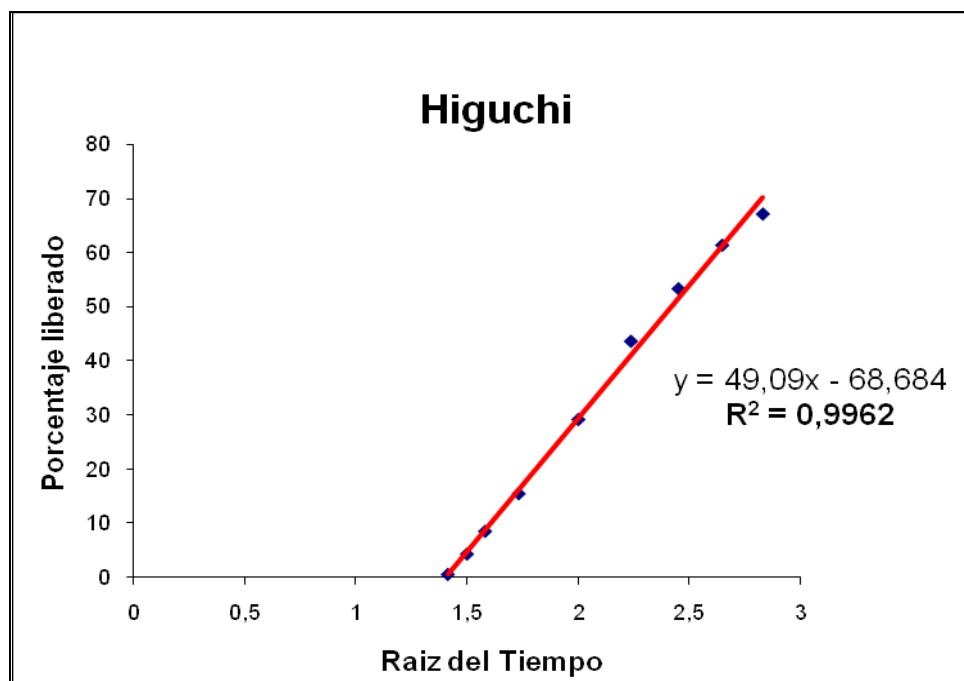
**Figura V.** Perfil de liberación de diclofenaco sódico desde matrices de alginato de sodio al 37,5%, ajustado a una cinética de orden cero.



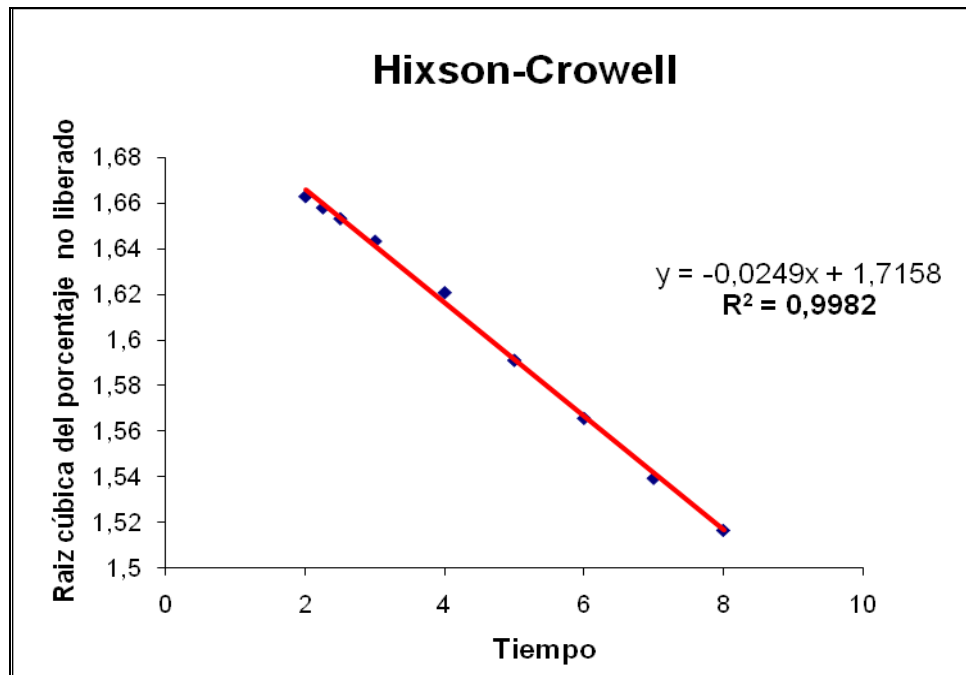
**Figura VI.** Perfil de liberación de diclofenaco sódico desde matrices de alginato de sodio al 37,5%, ajustado a una cinética de orden uno.



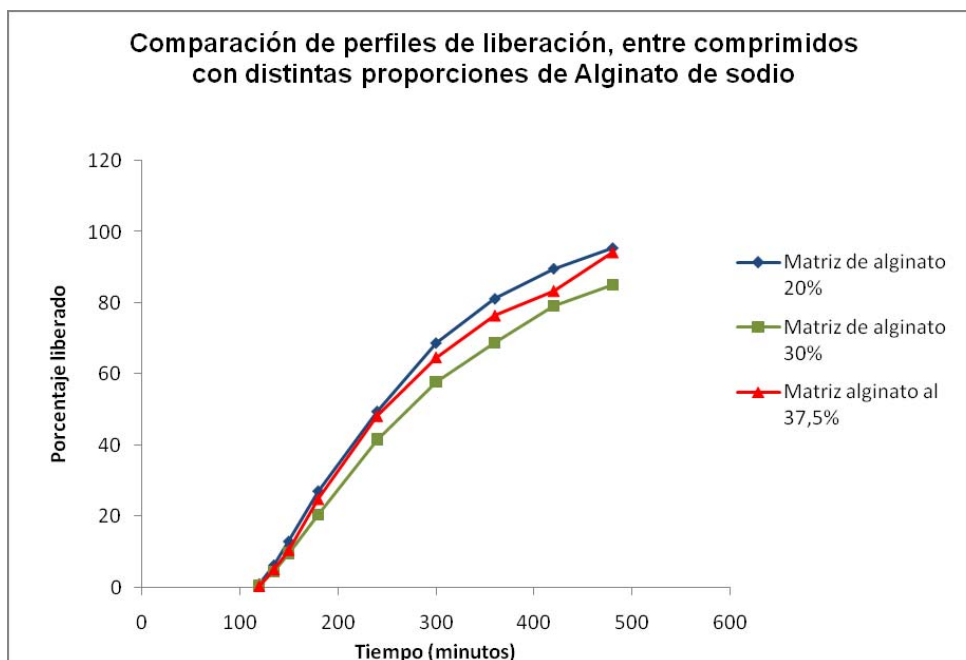
**Figura VII.** Perfil de liberación de diclofenaco sódico desde matrices de alginato de sodio al 37,5%, ajustado al mecanismo de liberación propuesto por Higuchi.



**Figura VII.** Perfil de liberación de diclofenaco sódico desde matrices de alginato de sodio al 37,5%, ajustado al mecanismo de liberación propuesto por Hixson-Crowell.



**FiguraVIII:** Perfiles de disolución de comprimidos de alginato de sodio al 20%, 30% y 37,5%.



## 9.2. Tablas

**Tabla I.** Valores de pH a distintos tiempos de muestreo, al someter los comprimidos a condiciones propuestas por Das & Gupta.

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

**Tabla II:** Porcentaje promedio de diclofenaco sódico liberado en función del tiempo desde las matrices de alginato al 37,5%, sometidas condiciones USP.

Tiempo	% liberado promedio	D.S.	C.V.
120	0,66	0,08	11,7%
135	5,13	1,70	33,0%
150	10,38	3,30	31,8%
180	24,56	4,49	18,3%
240	46,56	3,64	7,8%
300	63,50	2,46	3,9%
360	74,77	0,58	0,8%
420	81,97	2,21	2,7%
480	92,70	3,91	4,2%

**Tabla III:** Porcentaje promedio de diclofenaco sódico liberado en función del tiempo desde las matrices de alginato al 37,5%, sometidas cambio gradual de pH.

<b>Tiempo</b>	<b>% liberado promedio</b>	<b>S.D</b>	<b>C.V.</b>
<b>60</b>	0,16	0,06	40,6
<b>90</b>	0,37	0,17	47,2
<b>120</b>	1,05	0,94	89,9
<b>150</b>	2,70	0,44	16,3
<b>180</b>	18,70	4,70	25,2
<b>240</b>	67,63	6,13	9,1
<b>300</b>	91,07	2,40	2,6
<b>360</b>	96,10	0,16	0,2
<b>420</b>	99,04	0,47	0,5
<b>480</b>	100,43	0,40	0,4