

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica I



**Desarrollo y evaluación de formulaciones orales de cesión
prolongada de Diclofenaco Sódico**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Antonia Navarro Leiva

Directora

Paloma Ballesteros Papantonakis

Madrid 2005

ISBN: 978-84-8466-899-2

© Antonia Navarro Leiva, 1994

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

"DESARROLLO Y EVALUACION "IN VITRO" DE
FORMULACIONES DE CESION PROLONGADA DE
DICLOFENACO SODICO"

Memoria presentada para optar
al grado de Doctora en
Farmacia por:
ANTONIA NAVARRO LEIVA
Madrid, Marzo 1.994.

Deseo expresar mi agradecimiento al Dr. D. José Luis Lastres por haber permitido que se realice esta Tesis Doctoral en el Departamento que está a su cargo así como su continuo interés durante la realización de la misma.

De un modo muy especial, quiero hacer constar mi agradecimiento a la Dra. Dña. M^a Paloma Ballesteros Papantonakis por su orientación, ayuda y constante estímulo durante el desarrollo del presente trabajo y sin cuyo apoyo no hubiera sido posible la realización del mismo.

Agradezco a la Dra. Dña Gloria Frutos Cabanillas su orientación y ayuda en la realización de los estudios de DSC y en el tratamiento estadístico de los datos.

Mi agradecimiento a Laboratorios Knoll, S.A. por su contribución en la realización de este trabajo.

Finalmente, quiero agradecer la ayuda y amistad de todos los compañeros del Departamento y muy en especial a los de Tecnología.

A mis padres.

INDICE

INDICE

OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO.....	1
-------------------------------	---

PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO 1. FORMAS DE DOSIFICACION DE LIBERACION PROLONGADA ADMINISTRADAS POR VIA ORAL. ESTUDIO DE DICLOFENACO SODICO

1.1	Introducción	5
1.2	Definiciones	6
1.3	Características que ha de poseer un principio activo para ser formulado en un sistema de liberación prolongada	12
1.4	Métodos farmacotécnicos utilizados para la obtención de formulaciones orales de liberación prolongada..	15
1.5	Diclofenaco sódico	20
1.5.1	Justificación a su formulación en formas galénicas de liberación prolongada.....	20
1.5.2	Revisión de formulaciones de liberación prolongada publicadas	23

**CAPITULO 2. TECNOLOGIA DE OBTENCION DE COMPRIMIDOS
MATICIALES Y DE PELETS**

2.1	Estudios de preformulación y formulación.....	32
2.2	Comprimidos matriciales de liberación prolongada	35
2.2.1	Generalidades	35
2.2.2	Clasificación de sistemas matriciales ..	35
2.3	Pelets de liberación prolongada	39
2.3.1	Definiciones	39
2.3.2	Interés de los pelets como forma de liberación prolongada	40
2.3.3	Excipientes utilizados en peletización..	42
2.3.4	Mecanismos de formación y crecimiento de pelets	46
2.3.5	Técnicas de obtención de pelets	54
2.3.5.1	Esferización y recubrimiento en pailas convencionales y especiales	54
2.3.5.2	Extrusión-Esferización	60
2.3.5.3	Centrifugación	64
2.3.5.4	Otros procesos	67
2.3.6	Evaluación y caracterización de pelets..	69

**CAPITULO 3. EL ENSAYO DE DISOLUCION COMO METODO DE
EVALUACION DE FORMULACIONES DE LIBERACION PROLONGADA**

3.1	Generalidades	72
3.2	Conceptos teóricos del proceso de disolución en formas de dosificación sólidas	75
3.3	Mecanismos de cesión del principio activo en sistemas de liberación prolongada	79
3.4	Métodos utilizados para la realización del ensayo de disolución	81
3.4.1	Métodos oficiales	81
3.4.1.1	Método del cestillo	82
3.4.1.2	Método de la paleta	84
3.4.1.3	Consideraciones generales comunes a los métodos del cestillo y de la paleta.....	86
3.4.1.4	Aparato de disgregación modificado	93
3.4.1.5	Cilindro recíproco	93
3.4.1.6	Celda de flujo continuo	95
3.4.1.7	Botellas rotatorias	96
3.4.2	Métodos no oficiales	98
3.5	Factores a considerar en la elección del método de disolución	99
3.6	Factores que influyen en el ensayo de disolución	100

3.7	Expresión de los resultados obtenidos en el ensayo de disolución	101
3.8	Estudios de bioequivalencia	102
3.9	Correlaciones "in vitro" - "in vivo"	103

PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO 4. CARACTERIZACIÓN Y CUANTIFICACION DE DICLOFENACO SODICO. VALIDACION DE LOS METODOS ANALITICOS

4.1	Introducción	104
4.2	Materiales y equipo	105
4.2.1	Materiales	105
4.2.2	Equipos	106
4.3	Caracterización y cuantificación de diclofenaco sódico	107
4.3.1	Características organolépticas	107
4.3.2	Tamaño de partícula	107
4.3.3	Densidad aparente	109
4.3.4	Identificación	109
4.3.5	Pérdida por desecación	114
4.3.6	Determinación del contenido	114
4.3.7	Solubilidad	115

4.4	Validación de los métodos de análisis	119
4.4.1	Métodos	119
4.4.1.1	Parámetros de validación	119
4.4.1.2	Condiciones del método por HPLC	123
4.4.1.3	Condiciones del método espectrofotométrico	135

CAPITULO 5. ESTUDIOS DE PREFORMULACION

5.1	Introducción	153
5.2	Materiales	156
5.3	Equipos	156
5.4	Métodos	157
5.4.1	Estudio térmico por DSC	157
5.4.2	Estudio térmico en condiciones aceleradas.....	159
5.4.2.1	Preparación de las muestras y condiciones de almacenamiento.....	159
5.4.2.2	Observación del aspecto de las muestras	159
5.4.2.3	Determinación de humedad	160
5.4.2.4	Determinación por espectrofotometría.....	160
5.4.2.5	Determinación por HPLC	160
5.5	Resultados y comentarios	161

CAPITULO 6. ESTUDIOS DE FORMULACION

6.1	Introducción	178
6.2	Material y métodos	179
6.2.1	Materiales	179
6.2.2	Métodos de elaboración	180
6.2.2.1	Preparación y caracterización de pelets	180
6.2.2.2	Ensayos realizados en pelets	184
6.2.2.3	Preparación y caracterización de comprimidos matriciales	186
6.2.2.4	Ensayos realizados en comprimidos matriciales	188
6.2.2.5	Resultados y comentarios	188

CAPITULO 7. ESTUDIO COMPARATIVO DEL ENSAYO DE DISOLUCION DE TRES FORMULACIONES DE DICLOFENACO SODICO

7.1	Introducción	211
7.2	Materiales	213
7.3	Métodos	214
7.4	Resultados y comentarios.....	217
	CONCLUSIONES.....	262
	BIBLIOGRAFIA.....	265

OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO

OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO

En la elaboración de los sistemas de liberación prolongada, la vía oral es la que ha recibido una mayor atención ya que su fácil administración y relativa inocuidad hacen que sea la más utilizada. El tipo de forma galénica empleada más a menudo, cuando se trata de formulaciones de liberación prolongada, es la forma clásica de comprimidos, denominados en general sistemas matriciales, si bien es cada vez más frecuente recurrir al empleo de sistemas multiparticulares constituidos por pelets ya sea para su administración en forma de sobres monodosis o de su inclusión en el interior de cápsulas. En cuanto a los métodos de elaboración en el caso de los sistemas matriciales, se trata del proceso clásico de compresión mientras que generalmente en los denominados pelets, o sistema multipartícula, el método más utilizado es el recubrimiento. Generalmente los excipientes empleados para ambos sistemas son comunes destacando el papel que desempeñan aquellos cuya función es retardar la velocidad de disolución del principio activo, se puede afirmar que los de tipo metacrílico y celulósico son los

más utilizados en la actualidad, tanto si se trata de sistemas de tipo comprimido matricial o de tipo pelet.

La utilidad de estos sistemas de liberación prolongada se encuentra ampliamente justificada cuando se desean obtener formulaciones de diclofenaco sódico, ya que es un principio activo, perteneciente al grupo de los analgésicos no esteroídicos, que reúne las características recomendadas para ser formulado en un sistema de liberación prolongada, debido a su semivida plasmática corta así como a su toxicidad e inactivación a nivel gástrico.

Nos ha parecido interesante pues realizar el estudio de las posibilidades que ofrecen distintos sistemas de liberación prolongada si se aplican a la obtención de formulaciones de diclofenaco sódico, ya que este principio activo, si bien es muy utilizado en la actualidad, no se encuentra recogido en ninguna monografía oficial.

Indicadas la importancia de la forma de dosificación y del principio activo, hemos de destacar, necesariamente, el papel que juega el ensayo de disolución como método de evaluación y control de las formas de liberación prolongada siendo cada vez más extenso su ámbito de aplicación ya que, además de ser utilizado para garantizar la homogeneidad de la producción realizada, es empleado, cada vez con más interés, a la hora de efectuar

estudios de bioequivalencia y correlaciones "in vitro"-
"in vivo".

En la presente memoria efectuaremos la puesta a punto de la metódica a seguir en la obtención de formulaciones de liberación prolongada en general, aplicada al caso concreto del diclofenaco sódico; para esto, en primer lugar es imprescindible realizar la puesta a punto de los métodos analíticos así como los estudios de preformulación del principio activo, ya que en esta etapa se pondrán de manifiesto diversos condicionantes a considerar en etapas sucesivas.

A continuación se estudiarán diversos procedimientos con objeto de controlar la liberación del principio activo, utilizando como agente retardante un polímero acrílico. Estos procedimientos básicamente serán de dos tipos: obtención de pelets y de comprimidos matriciales, estudiando además el efecto que produce la adición de diversos excipientes.

En base a todo lo expuesto, el planteamiento de esta memoria es el siguiente:

Consta de una parte general en la que, distribuidos en tres capítulos, hemos realizado el estudio teórico necesario para desarrollar la parte experimental de la misma.

De esta manera, en el primer capítulo, se estudian generalidades acerca de las formulaciones orales de

liberación prolongada junto con datos de interés de diclofenaco sódico.

En el segundo capítulo, se abordan los temas relacionados con la preformulación y formulación de sistemas matriciales y de pelets.

El estudio de los aspectos más importantes del ensayo de disolución como sistema de evaluación "in vitro" de formulaciones de liberación prolongada, se lleva a cabo en el tercer capítulo.

La parte experimental de la memoria está compuesta por cuatro capítulos.

En el capítulo cuarto se realiza el estudio de caracterización y cuantificación de diclofenaco sódico junto con la validación de los métodos analíticos empleados.

Los datos obtenidos en los estudios de preformulación se detallan en el capítulo quinto.

En el capítulo sexto se recogen los estudios de formulación realizados.

Finalmente en el capítulo séptimo se efectúa un estudio comparativo de tres formulaciones mediante los datos obtenidos en los distintos ensayos de disolución efectuados.

PARTE GENERAL

CAPITULO 1. FORMAS DE DOSIFICACION DE LIBERACION
PROLONGADA ADMINISTRADAS POR VIA ORAL.
ESTUDIO DE DICLOFENACO SODICO

1.1 INTRODUCCION

Es cada vez más frecuente recurrir al desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas con la finalidad de optimizar las características farmacocinéticas y la biodisponibilidad de los principios activos. Ello es debido a que el desarrollo de nuevas formulaciones, partiendo de sustancias activas conocidas, es más económico que la búsqueda de nuevas sustancias y conlleva además menos riesgos pues son productos cuya toxicidad y efectos secundarios han sido ya estudiados.

El interés que presentan en la actualidad las formas galénicas orales de liberación prolongada puede explicarse gracias a las ventajas que proporcionan frente a las formas de dosificación convencionales. Entre estas

ventajas se pueden citar las siguientes, (1-2):

- la reducción en el número de tomas
- la regularización del perfil de la curva plasmática
- el control del lugar de liberación
- la liberación independiente de factores fisiológicos, . etc.

Entre los factores que más han contribuido a la aparición de estas nuevas formas de dosificación, hay que citar el desarrollo de nuevos excipientes, particularmente de tipo polimérico, la utilización de nuevas tecnologías y en algunos casos el perfeccionamiento de procesos tecnológicos ya existentes.

1.2 DEFINICIONES

Dado que existen diversos términos para referirse a este tipo de formulaciones, según hemos podido comprobar en la bibliografía consultada, (3-6), creemos interesante hacer un breve análisis de los términos más comúnmente empleados y de las definiciones de los mismos. Así por ejemplo, según la Farmacopea Europea 2ª Ed., dentro de la denominación de "liberación modificada" (modified release) se incluyen aquellas formulaciones que han sido

diseñadas para modificar la velocidad o el lugar de disolución del principio activo. El término "gastroresistente" (gastro-resistant) lo utilizan para referirse a las formulaciones que son capaces de resistir la acción del jugo gástrico pasando a liberar el principio activo en el intestino.

La USP sin embargo utiliza el término "liberación modificada" (modified release) para referirse a formas de dosificación en las cuales las características de disolución del medicamento en el tiempo y/o en el espacio son escogidas para cumplir objetivos terapéuticos no alcanzables con formas de dosificación convencionales. Dentro de este término se incluyen tanto formas de "liberación retardada" (delayed release), cuya definición indica que son formulaciones que no liberan el medicamento inmediatamente después de ser administradas (en este grupo se incluyen las formulaciones entéricas) como las de "liberación extendida" (extended release), (USP XXII); que son aquellas que reducen al menos en la mitad la frecuencia de las dosis si se comparan con una forma convencional.

En la USP XXII existen 18 monografías correspondientes a formulaciones denominadas "delayed release" mientras que de las conocidas como "extended release" se recogen únicamente 5; en ambos casos se incluyen tanto la forma de comprimidos como de cápsulas.

Según la British Pharmacopoeia, las formas de "liberación modificada" (modified release) son aquellas formas recubiertas o no que contienen sustancias auxiliares o que están preparadas mediante procedimientos que, separada o conjuntamente, se han diseñado para modificar la velocidad o el lugar en el que se libera el principio activo.

Citando ahora la Farmacopea Francesa 10ª Ed. indicaremos que el término "liberación modificada" (libération modifiée) se refiere tanto a las formulaciones de liberación diferida, tales como las gastrorresistentes, como a las formas de liberación retardada (libération ralentie). Estas últimas pueden ser subdivididas en formas de liberación repetida, por ejemplo comprimidos multicapa, y formas de liberación prolongada, tales como los comprimidos matriciales u osmóticos y los sistemas flotantes, (7).

Las formas de liberación repetida son obtenidas por división de la dosis unitaria total en fracciones que liberan el principio activo en distintos tiempos, mientras que las formulaciones de liberación prolongada aseguran la disminución de la liberación de la dosis total o su división en el seno del sistema que controla la velocidad de disolución. De esta manera, los microgránulos y las microcápsulas pueden según el caso ser formas de liberación repetida o prolongada, si comprenden o no

muchas subunidades recubiertas de forma diferente. Las nuevas denominaciones de estos esferoides medicamentosos son respectivamente minigránulos (fabricados por recubrimientos sucesivos o extrusión-esferización) y los microgránulos, estos últimos comprenden las microcápsulas (con cubierta) y los microsferas (matriciales), (8).

En las Figuras 1 a 3 se representan distintas formas de liberación retardada (ralentie). En la Figura 1, se pueden distinguir tres categorías diferentes de comprimidos matriciales: inertes, hidrofílicos y erosionables en función de su comportamiento en contacto con los líquidos digestivos. Los diferentes tipos de gránulos medicamentosos: ya sean del tipo minigránulo o microgránulo y tanto si son formas recubiertas o matriciales, se representan en la Figura 2.

En la Figura 3 se recoge el esquema de un comprimido multicapa, un comprimido osmótico y una cápsula flotante.

Otros términos citados en la bibliografía consultada (9-11), son: "liberación lenta" (slow release), "liberación prolongada" (prolonged release), "liberación sostenida" (sustained release)...

En la Figura 4 se representa una clasificación de formas farmacéuticas administradas por vía oral, en función del tipo de liberación, (12).

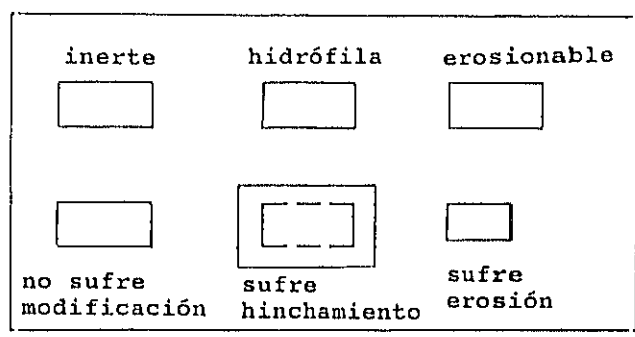


Figura 1. Clasificación de comprimidos matriciales en función de su comportamiento en contacto con los líquidos digestivos

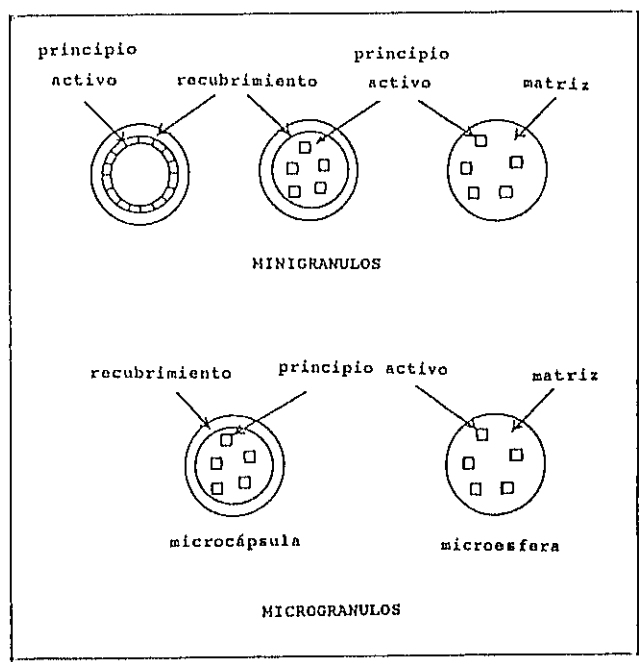


Figura 2. Diferentes tipos de gránulos de liberación prolongada

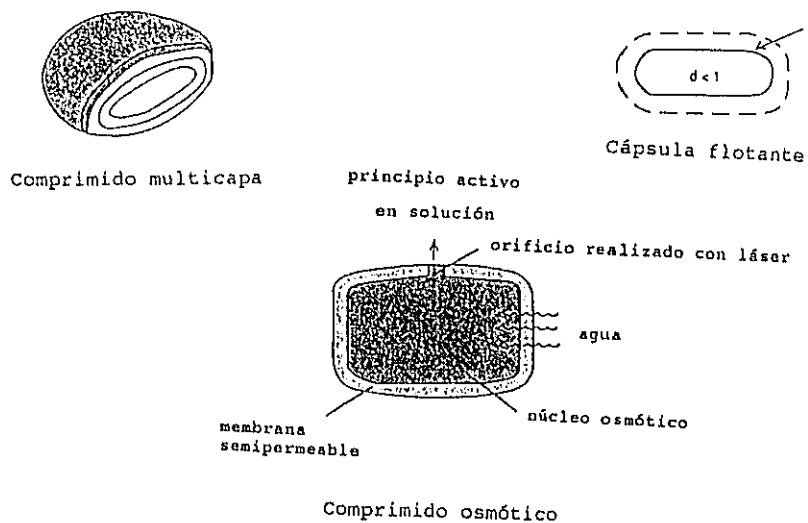


Figura 3. Representación esquemática de un comprimido multicapa, un comprimido osmótico y una cápsula flotante

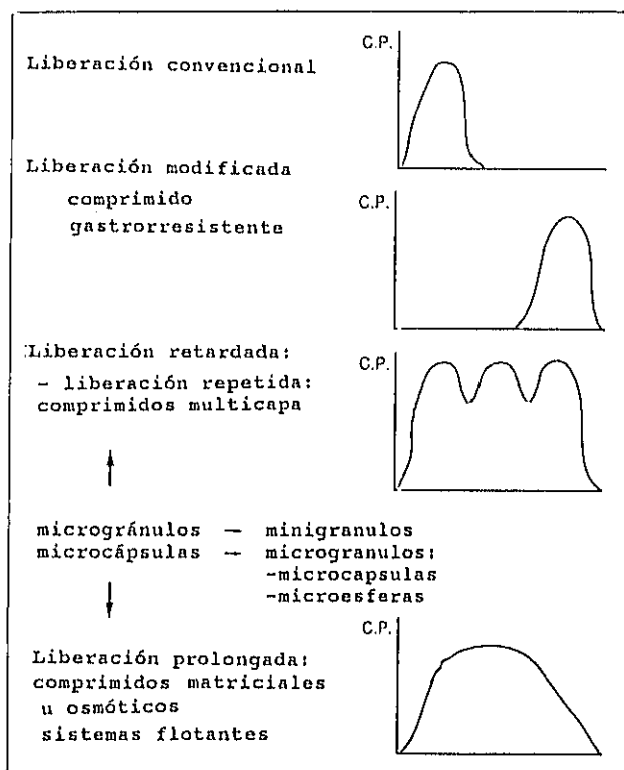


Figura 4. Clasificación de formas farmacéuticas utilizadas por vía oral en función del tipo de cesión

Finalmente indicaremos que para referirnos a este tipo de formulaciones hemos adoptado el término "liberación prolongada", recomendado por "CPMP working party on quality of medicinal products" (13), por considerar que es un término más amplio que engloba todas las aplicaciones descritas anteriormente.

Se define una formulación de "liberación prolongada" como aquella en la cual la velocidad de liberación de la sustancia activa ha sido reducida con el objeto de mantener la actividad terapéutica, reducir efectos tóxicos o por otras razones terapéuticas.

1.3 CARACTERISTICAS QUE HA DE POSEER UN PRINCIPIO ACTIVO PARA SER FORMULADO EN UN SISTEMA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Desde el punto de vista biofarmacéutico, los principios activos deben cumplir una serie de características físico-químicas para poder ser formulados en sistemas de liberación prolongada. Entre estas características, cabe citar las siguientes, (14):

. Peso molecular inferior a 1000, ya que este parámetro puede limitar el paso a través de las membranas biológicas.

. Es preciso conocer la dependencia de la solubilidad de la sustancia en relación con el pH del tracto gastrointestinal, ya que si la solubilidad es inferior a 0,1 mg/ml, cabe esperar una biodisponibilidad escasa y variable.

. El valor del pK_a debe ser tal que del 0,1% al 1% del principio activo se encuentre no ionizado en el rango de pH de la zona de administración, (1-7,8 para el tracto gastrointestinal)

. Coeficiente de reparto: un coeficiente de reparto favorable a la fase lipídica facilita el flujo a través de membranas de muchos medicamentos. Este parámetro también debe tenerse en cuenta a la hora de diseñar un sistema de liberación. Por ejemplo, un principio activo con un coeficiente de reparto favorable a la fase lipídica, incluido en una matriz lipófila, puede dar lugar a una liberación incompleta. Esta característica es también utilizada como base de muchos sistemas.

. La absorción debe responder a un mecanismo pasivo de difusión y ésta debe producirse a lo largo del tracto gastrointestinal.

Si el lugar de absorción es limitado cabe esperar una disminución y variaciones en la absorción del principio activo (efecto ventana).

Las características farmacocinéticas que un principio activo debe presentar para poder ser formulado en un sistema de liberación prolongada deben ser las siguientes, (15-16):

. Semivida de eliminación: los principios activos con $t_{1/2}$ de 1-8 h son los candidatos ideales. Si la $t_{1/2}$ fuese menor de 1 h, la cantidad requerida por dosis, para mantener el efecto 12-24 h, sería demasiado grande para ser incorporado en una forma de dosificación.

. El clearance total no debe ser dosis dependiente.

. Efecto de primer paso: un principio activo que sufre un fuerte efecto de primer paso no es un buen candidato ya que su biodisponibilidad puede reducirse al disminuir la velocidad de liberación.

. La biodisponibilidad absoluta F deberá ser superior al 75%.

. La constante de absorción K_a debe ser mucho mayor que la velocidad de liberación

. Cuanto mayor sea la diferencia entre la concentración tóxica y la CME más segura será la forma de dosificación.

1.4 METODOS FARMACOTECNICOS UTILIZADOS PARA LA OBTENCIÓN DE FORMULACIONES ORALES DE LIBERACION PROLONGADA

El control de la velocidad de cesión del principio activo puede ser alcanzado mediante el desarrollo de la formulación adecuada, siendo frecuente la utilización de sistemas constituidos por materias grasas o polímeros en los que la liberación de la sustancia es retardada ya sea por un sistema matricial o por una forma recubierta.

La elección de la formulación depende de numerosos factores que incluyen: la naturaleza de la sustancia activa, la dosis a administrar, el coste de la forma de dosificación, el tipo de sistema mono o multipartícula, el perfil farmacocinético requerido, etc.

Cuando se elabora una forma oral de liberación prolongada, ya sea en forma de comprimidos o cápsulas y tanto si se trata de un sistema monolítico como multipartícula, se ha de tener en cuenta que la liberación del principio activo ha de transcurrir, habitualmente, en dos etapas, en primer lugar se ha de liberar una porción de medicamento, de forma más o menos inmediata, con lo que se establezca un nivel inicial eficaz y posteriormente se ha de producir la liberación gradual del mismo de forma que se mantengan los niveles terapéuticos durante el tiempo prescrito.

En cuanto a los procedimientos habitualmente empleados para conseguir la disminución de la velocidad de disolución del principio activo, se pueden citar, entre otros, los siguientes, (17),

1. Cápsulas de material polimérico que contienen principio activo en estado líquido o sólido o también dispersado en una suspensión, en las cuales el principio activo es cedido por difusión a través de la pared de la cápsula
2. Una dispersión o disolución de las partículas del principio activo en una matriz sólida que puede ser biodegradable o no y en la cual la liberación de la sustancia se produce por difusión, erosión o por una combinación de ambos procesos
3. La utilización de láminas o películas poliméricas que contienen el principio activo el cual va a ser cedido por difusión o erosión
4. La microencapsulación líquido-líquido del medicamento en una disolución polimérica, en cuyo caso la liberación del medicamento se produce por difusión
5. Bombas osmóticas que controlan la liberación del medicamento química o mecánicamente
6. Microgránulos o pelets, de la sustancia activa, recubiertos que tienen una densidad aparente

inferior a la de los jugos gástricos, lo cual facilita su flotación y por tanto prolonga su permanencia en el tracto digestivo

También es frecuente recurrir a la modificación físico-química del principio activo produciendo complejos poco solubles mediante los cuales se disminuye la solubilidad del principio activo. El procedimiento seguido suele ser la formación de complejos con una resina de intercambio iónico que generalmente es un polímero reticulado insoluble en agua y que contiene grupos funcionales capaces de formar sales, (18). Fundamentalmente se trata de derivados de estireno y de ácidos acrílicos y metacrílicos sustituidos. La liberación del principio activo se efectúa por intercambio de éste con los iones presentes en el tracto gastrointestinal. La liberación gradual del medicamento es controlada por las propiedades de la resina, tales como su pK_a efectivo y su grado de reticulación.

En cuanto a la utilización de sistemas de tipo monolítico o multipartícula, algunos autores se inclinan por la utilización de sistemas multipartícula destacando sus ventajas frente a las formas monolíticas ya que se puede asegurar un mejor tránsito gastrointestinal con la posibilidad de diversificar los lugares de absorción, (19).

En la Figura 5 se puede apreciar la permanencia gástrica de un comprimido y de microgránulos, mientras que el paso de los microgránulos del medio gástrico al intestinal es gradual, lo que permite una mayor distribución en los lugares de absorción; en las formas monolíticas el paso se produce de una vez.

Además en los microgránulos la distribución gástrica sigue una ley normal, Figura 6, lo que permite regularizar la cinética de liberación de un principio activo. Parece que el parámetro que más afecta al paso de los microgránulos a través del píloro no es su tamaño sino su densidad. También se puede destacar que, en el caso de pelets, existe una menor dependencia del contenido gástrico que en los comprimidos. La Figura 7 muestra las diferencias para un estómago en ayunas, con una comida ligera y una comida abundante, (20).

Otros autores, sin embargo, mencionan las ventajas de un sistema monolítico frente a uno multipartícula, como pueden ser: su mayor simplicidad de fabricación, la facilidad de controlar el perfil de liberación y el hecho de que pueden ser retenidos mayor tiempo en el estómago si se administran con alimentos, (21).

En capítulos sucesivos estudiaremos las formas de dosificación del tipo comprimido matricial y pelet por ser éstas las elegidas para efectuar el desarrollo de la parte experimental de la presente memoria.

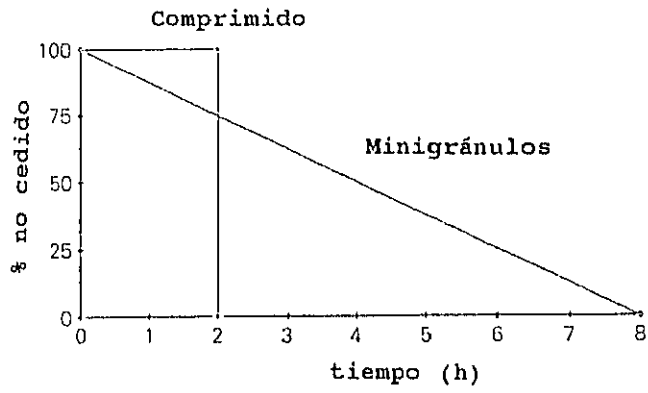


Figura 5. Permanencia gástrica de comprimidos y de microgránulos.

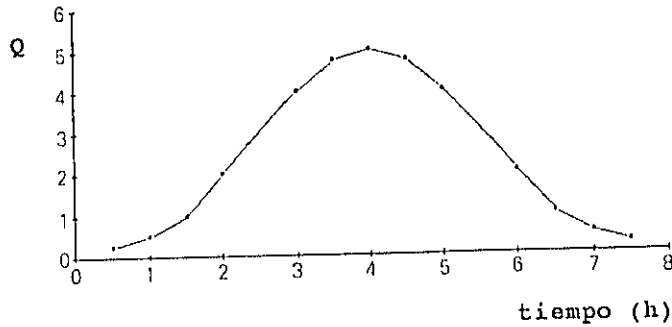


Figura 6. Distribución gástrica de microgránulos

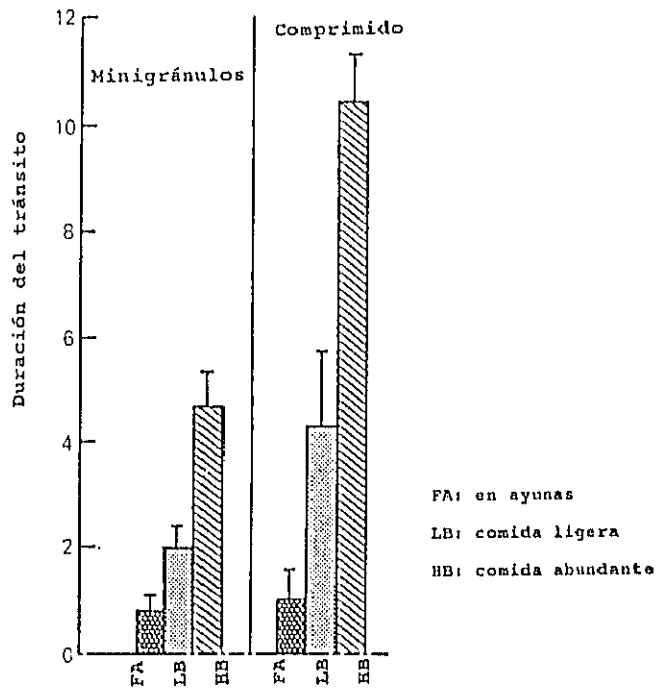
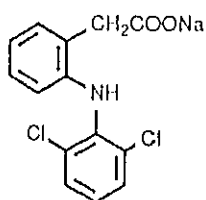


Figura 7. Influencia de la presencia de alimentos en el vaciamiento gástrico

1.5 DICLOFENACO SODICO

1.5.1 Justificación a su formulación en formas galénicas de liberación prolongada

Diclofenaco sódico fue introducido en Japón en 1974. Su denominación química es: acetato de (o-((2,6-dicloro-fenil) amino)fenil) sodio. Su fórmula molecular desarrollada es:



Fórmula empírica: $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$

Peso molecular: 318.13

Es un ácido débil de pK_a 4 y coeficiente de reparto n-octanol/tampón pH 7,4 de 13,4, (22).

Es uno de los antiinflamatorios más utilizados en el mundo. Pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroídicos (AINE) y como otros medicamentos de este grupo posee propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, (23).

Los AINE son medicamentos que reducen los signos y síntomas de la inflamación precisando una administración continuada para ejercer su efecto. La supresión del

tratamiento se acompaña de la reaparición de los síntomas.

El mecanismo de acción de diclofenaco sódico, junto con el resto de AINE, es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en los tejidos inflamados, afectando a la actividad farmacológica mediada por el ácido araquidónico de diversas formas:

- actuando como un potente inhibidor de la ciclooxigenasa, disminuyendo de esta manera la producción de prostaglandinas y tromboxano

- disminuyendo la síntesis de leucotrieno posiblemente como consecuencia de la inhibición de la lipooxigenasa

- inhibiendo la liberación y estimulando la recaptación del ácido araquidónico.

En cuanto a las reacciones adversas hay que destacar su toxicidad gastrointestinal, ya que como otros analgésicos no esteroídicos, y debido fundamentalmente a su mecanismo de acción como inhibidor de las prostaglandinas, en algunos casos puede dar lugar a lesiones en la mucosa digestiva de distinta intensidad, desde simples irritaciones a la producción de úlceras pépticas o perforaciones intestinales, (24).

Prácticamente la absorción por vía oral es total detectándose concentraciones plasmáticas de 0,5 a 2 horas después de la ingestión de diclofenaco por vía oral y

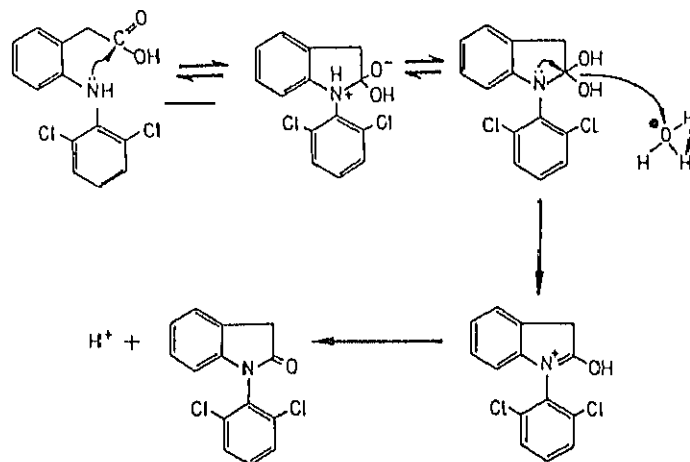
alcanzándose la concentración plasmática máxima al cabo de 1,5 a 2,5 horas, (25-26).

Se fija en un 99% a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina y su volumen de distribución es de $0,17 \pm 0,11$ l/Kg.

Es metabolizado fundamentalmente en el hígado dando lugar a cuatro metabolitos, el principal de los cuales es el 4'-hidroxi-diclofenaco que parece ser activo en humanos.

La semivida plasmática de diclofenaco es de 1,2 a 1,8 horas, su eliminación se realiza por vía renal (65% de la dosis) y por vía fecal (35%).

El diclofenaco sódico es susceptible de sufrir una ciclación intramolecular en medio ácido según el siguiente esquema, (27):



En soluciones ácidas, el grupo amino existente se encuentra en forma de base libre y el grupo carboxilo está ionizado. El producto resultante de esta ciclación tiene una estructura lactámica. Debido a ello es recomendable evitar que el producto se encuentre en medio ácido ya que esto conduce a la inactivación del mismo.

Por las razones argumentadas, semivida plasmática corta, ciclación intramolecular en medio ácido y producción de irritación gástrica, diclofenaco sódico es un principio activo idóneo para ser formulado en formas de cesión prolongada con un doble objetivo, controlar el lugar de cesión del mismo y prolongar su liberación en el tiempo. Por todo lo expuesto hemos seleccionado este principio activo para obtener diferentes tipos de formulaciones de liberación prolongada.

1.5.2 Revisión de formulaciones de liberación prolongada publicadas

Hasta el momento se comercializan tanto formulaciones orales resistentes al medio gástrico como las indicadas para mantener niveles plasmáticos del medicamento durante varias horas.

Hemos realizado una revisión bibliográfica de los tipos de formulaciones realizadas y publicadas hasta el momento, destacando el uso de los materiales empleados para prolongar la liberación del medicamento bien en zonas concretas o bien en períodos preestablecidos.

Existen referencias acerca de la obtención tanto de comprimidos de tipo matricial como de gránulos y microcápsulas.

En uno de los trabajos, (28), se indica que, debido a la mala aptitud para la compresión de diclofenaco sódico, se necesitan adyuvantes para efectuar la compresión directa del mismo. Se destaca que la mezcla de diclofenaco con etilcelulosa y Pevikon presenta buenos índices de cohesión mientras que si se efectúan mezclas del principio activo con Eudragit RS los índices de cohesión son inferiores, siendo preferible pues la primera opción.

En una segunda parte de la publicación anterior, (29), se cita la utilización de etilcelulosa y Pevikon en la obtención de matrices inertes que dan lugar a cinéticas de disolución del principio activo de orden cero.

También se describe el uso de distintas proporciones de etilcelulosa en la obtención de microcápsulas que dan lugar a un perfil de disolución del medicamento de acuerdo con una cinética que sigue el modelo propuesto por Higuchi, (30).

Se obtienen gránulos de diclofenaco sódico por un

proceso de esferización utilizando Avicel pH 101 como diluyente, (31). Los gránulos elaborados son recubiertos con diversas proporciones de etilcelulosa con o sin dibutilftalato como plastificante. Los ensayos efectuados, tanto in vitro como in vivo, indican que las formulaciones se comportan como sistemas de liberación prolongada.

Se menciona el uso de Eudragit L 30D en la obtención de microcápsulas que posteriormente son procesadas en comprimidos adicionando distintas proporciones de neocel y flo-starch. Los comprimidos entéricos obtenidos cumplen las exigencias de la USP XXI (en medio ácido se libera menos del 10% y en medio entérico la cesión del principio activo es superior al 75%), (32).

Se describe el uso de lecitina de soja hidrogenada y colesterol, (33), para obtener gránulos que ceden el principio activo por el proceso de difusión propuesto por Higuchi.

Otro material empleado es chitosan ((1-4)-2-amino-2-desoxi-beta-D-glucan)) utilizado para la obtención de comprimidos de liberación prolongada, (34). Se obtienen comprimidos tanto por compresión directa como por granulación por vía húmeda. Para los de compresión directa se hacen varios lotes con distintas proporciones de diclofenaco sódico, chitosan y lactosa. En los de granulación vía húmeda, se mezcla diclofenaco sódico con

soluciones de distinta proporción de chitosan en ácido cítrico como aglutinante. Se hace un estudio comparativo de los perfiles de disolución, ajustando los datos obtenidos, en forma de porcentaje disuelto, a diez modelos cinéticos diferentes.

De similares características que el excipiente anterior la quitina (chitin), ((1-4)-2-acetamido-2-desoxi-beta-D-glucan)), es empleada para la obtención, por compresión directa, de comprimidos de liberación prolongada. Igual que en el trabajo anterior los perfiles de disolución son ajustados a diez modelos cinéticos diferentes, (35).

Se indica la obtención de formulaciones de cesión sostenida a partir de fosfolípidos hidrogenados de soja que siguen el proceso de cesión por difusión propuesto por Higuchi. La administración de estas formulaciones a perros muestra perfiles de disolución acordes con una formulación de cesión prolongada, (36).

Se relata también el empleo de lecitina y metil palmitato para la obtención de sistemas matriciales en forma de esferas, de 10 mm de diametro, que dan lugar a perfiles de disolución del principio activo de alrededor del 50% en 24 horas. Para aumentar la velocidad de disolución del principio activo se incorpora manitol al sistema matricial. Al aumentar la proporción de manitol la velocidad de disolución del principio activo aumenta

sin que se produzca la disgregación del gránulo, (37).

Se cita un estudio comparativo de dos formulaciones en forma de comprimidos matriciales, una que contiene alcohol cetoestearílico y otra con hidroxipropilmetilcelulosa. En el primer caso el perfil de disolución se ajusta a una cinética de difusión típica de Fick, mientras que en el segundo se observa un mejor ajuste a una cinética de disolución de orden cero, (38).

Los mismos autores efectúan un estudio en el que destacan la discrepancia entre los datos obtenidos en el ensayo de disolución, según varios procedimientos, y la biodisponibilidad in vivo de dos formulaciones matriciales, una de tipo céreo (alcohol cetoestearílico) y otra de tipo hidrogel (hidroxipropilmetilcelulosa), (39).

También se han obtenido microcápsulas con cubierta entérica, efectuadas a base de acetofalato de celulosa y de parafina, que se procesan en forma de comprimidos. El estudio comparativo de la disolución de las microcápsulas y de los comprimidos revela una mayor atenuación en la disolución de los comprimidos debido a la formación de una estructura hidrofóbica. Los datos obtenidos en los ensayos de disolución se ajustan a diferentes modelos cinéticos encontrando los mejores coeficientes de correlación en el caso de una regresión parabólica, (40).

En otro trabajo se cita la obtención de comprimidos

de pectina con diclofenaco sódico, tanto por compresión directa como por granulación por vía húmeda, (41). El proceso de liberación del medicamento sigue una cinética que se ajusta a la ley de Fick. Debido al carácter ácido de una solución al 6% de pectina en agua (pH 4) al adicionar una solución al 2% de diclofenaco sódico se observa la precipitación del principio activo. Esto parece demostrar que la cantidad de polímero no es lo que controla la liberación de diclofenaco sino que este proceso puede estar relacionado con el pH de la capa de difusión. De esta observación podría concluirse que la pectina no parece ser recomendable para ser formulada con diclofenaco sódico dadas las características de este principio activo de carácter aniónico fuertemente influenciado por el pH y prácticamente insoluble en pH ácido.

Se ha formulado diclofenaco sódico con acetato de celulosa obteniendo microcápsulas por un proceso de emulsificación. Se obtiene buena correlación entre el porcentaje de material de recubrimiento, el espesor de la cubierta y la velocidad de disolución de diclofenaco. La liberación de la sustancia activa sigue un proceso de difusión y se ajusta a una cinética de disolución de primer orden, (42).

Para finalizar esta revisión citaremos dos publicaciones, (43-44), en las que se efectúan estudios

comparativos de formulaciones de diclofenaco de liberación prolongada ya comercializadas en distintos países. En el primero de los trabajos se compara una formulación de tipo matricial (alcohol cetílico) y otra en forma de cápsulas que contienen pelets (Eudragit RL y acetofalato de celulosa), se efectúan ensayos con distintos aparatos y distintos medios de disolución concluyendo que la liberación de diclofenaco sódico en las dos formulaciones depende de la composición del medio de disolución asimismo destacan que la formulación en forma de pelets es más sensible a los cambios en los parámetros de disolución que la formulación en forma matricial. En el segundo trabajo se comparan cinco formulaciones, cuatro de ellas son comprimidos recubiertos y una de ellas son cápsulas que contienen micropellets. Se emplean dos aparatos distintos y se utiliza un gradiente de pH (1.2, 2.5, 4.5, 5.3, 6.5 y 7.2) como medio de disolución. Se concluye que la formulación en forma de pelets presenta una mayor velocidad de disolución que las otras cuatro.

El las Tablas I y II se indican de forma resumida las diferentes formas de dosificación citadas en la revisión bibliográfica, junto con los materiales usados para conseguir el efecto retardante de las mismas así como las características del método seguido en el ensayo de disolución y el modelo cinético propuesto en cada caso.

Tabla I. Revisión de formulaciones de diclofenaco sódico publicadas

FORMA DE DOSIFICACION	AGENTE RETARDANTE	ENSAYO DE DISOLUCION
Matrices (28-29)	Etilcelulosa Pevikon Eudragit RS	Aparato: 2 USP r.p.m.: 50 - 130 Medio: pH 1.2/6.8 Cinética: Orden cero
Microcápsulas (30)	Etilcelulosa	Aparato: USP r.p.m.: 100 Medio: pH 1.2/7.4 Cinética: Higuchi
Pelets recubiertos (31)	Etilcelulosa	---
Microcápsulas y matrices (32)	Eudragit L30D	Aparato: 2 USP r.p.m.: 50 Medio: pH 1.2/6.8
Gránulos (33)	Lecitina-colesterol	Aparato: JPX r.p.m.: 100 Medio: pH 6.8 Cinética: Higuchi
Matrices (34)	Chitosan	Aparato: 2 USP y celda de flujo continuo r.p.m.: 50 Medio: pH 6.8
Matrices (35)	Chitin	Aparato: 2 USP y celda de flujo continuo
Matrices (36)	Fosfolípidos hidrogenados de soja	Aparato: Propio Medio: pH 1.2/6.8 Cinética: Higuchi
Esferas de 10 mm (37)	Lecitina-metil palmitato	Aparato: 1 JPX Medio: pH 6.8 Cinética: Higuchi

Tabla II. Revisión de formulaciones de diclofenaco sódico publicadas

FORMA DE DOSIFICACION	AGENTE RETARDANTE	ENSAYO DE DISOLUCION
Matrices (38-39)	Alcohol cetoestearílico	Aparatos: 1,2 USP r.p.m.: 25 - 250 Medio: pH 6.8
Microcápsulas y matrices (40)	Parafina Acetofalato de celulosa	Aparato: 2 USP y celda de flujo continuo Medio: pH 1/6.8 Cinética: regresión parabólica
Matrices (41)	Pectina	Aparato: 1 USP r.p.m.: 100 Medio: agua Cinética: Orden uno
Microcápsulas (42)	Acetato de celulosa	Cinética: Orden uno
Matrices (43)	Alcohol cetílico	Aparatos: 2 USP y celda de flujo continuo r.p.m.: 100 Medios: pH 1,6.8 y 7.4
Pelets recubiertos (43)	Eudragit RL Acetofalato de celulosa	r.p.m.: 100 Medios: pH 1,6.8 y 7.4
Matrices y pelets (44)	---	Aparato: 2 USP y celda de flujo continuo r.p.m.: 100 Medios: 1.5,5.3, 6.5 y 7.2 Cinética: Orden uno

CAPITULO 2. TECNOLOGIA DE OBTENCION DE COMPRIMIDOS MATRICIALES Y DE PELETS

2.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACION Y FORMULACION

Un principio activo no constituye un sistema terapéutico hasta que es formulado en una forma de dosificación. Por este motivo es fundamental llevar a cabo previamente los estudios encaminados a conocer las características físico-químicas del medicamento (estudios de preformulación) y también a elegir la formulación adecuada (estudios de formulación).

Mediante los estudios de preformulación se van a poner de manifiesto las consideraciones de tipo físico-químico necesarias para obtener una buena formulación.

Además, es preciso conocer las propiedades de tipo secundario o derivadas que van a tener una influencia directa en la optimización de la formulación tales como: la estabilidad, el análisis granulométrico, la solubi-

lidad así como la compatibilidad y estabilidad de mezclas binarias realizadas con los excipientes clásicamente utilizados en la formulación de medicamentos.

En la Tabla III se recoge un esquema de las propiedades que han de ponerse de manifiesto durante un estudio de preformulación así como del método general para la realización del ensayo, (45).

En cuanto a los estudios de formulación es preciso destacar que la optimización de una fórmula se puede efectuar actuando a tres niveles fundamentales: a nivel del principio activo actuando sobre su cristalización, su estado de solvatación o sobre su granulometría; a nivel del proceso utilizado, por ejemplo para formas orales, por granulación seca o húmeda o por compresión directa y a nivel de la elección de excipientes, (46).

A la hora de efectuar la elección de excipientes las características biofarmacéuticas de estos van a ser decisivas cuando se trata de efectuar formulaciones de liberación prolongada, (47), así por ejemplo en el caso de comprimidos de tipo matriz hidrófila utilizando hidroxipropilmetilcelulosa, es preciso destacar las características biofarmacéuticas de este polímero ya que se trata de un polímero biocompatible y no biodegradable tras su administración por vía oral, es un polímero inerte frente a moléculas ionizadas o no del tracto

gastrointestinal y que además presenta una interacción característica con el agua y los medios acuosos gastrointestinales a 37°C ya que, mediante su hidratación, da lugar a estructuras de tipo gelatinoso a través de las cuales se posibilita la difusión controlada del principio activo.

Tabla III. Propiedades a estudiar durante la etapa de preformulación

Propiedades fundamentales	Métodos
1. Solubilidad	a) En agua, perfil de solubilidad en función del pH
2. Constantes de ionización	Formación de sales
3. Coeficiente de reparto	
4. Disolución	Solubilidad intrínseca
5. Estabilidad	Tanto en disolución como en estado sólido
6. Higroscopicidad	Exposición de la muestras a distintas humedades
7. Polimorfismo	Punto de fusión, análisis térmico,
Propiedades derivadas	
8. Tamaño de partícula	Microscopía
9. Humectabilidad	
10. Compatibilidad de excipientes	Análisis térmico, DSC
11. Aptitud a la compresión	Angulo de reposo, densidad, compactación

2.2 COMPRIMIDOS MATRICIALES DE LIBERACION PROLONGADA

2.2.1 Generalidades

Un comprimido matricial es, básicamente, un sistema monolítico en el cual el principio activo se encuentra distribuido de manera uniforme en unos excipientes que constituyen el soporte, a través del cual el medicamento es liberado por difusión.

Un factor fundamental en la obtención de este tipo de comprimidos es la elección del material que va a constituir la estructura matricial. También son factores importantes la cantidad de medicamento a dosificar, los adyuvantes de la formulación, la dureza de los comprimidos, la porosidad y la forma de los mismos (48).

2.2.2 Clasificación de sistemas matriciales

Adoptaremos un método de clasificación sencilla basada en el tipo de material que constituye la estructura matricial, por tanto citaremos tres tipos de sistemas, (49):

- Matrices lipídicas
- Matrices inertes
- Matrices hidrófilas
- Matrices recubiertas

Matrices lipídicas

Tanto si se trata de un comprimido como de una cápsula de tipo matricial, los excipientes empleados son los mismos. Fundamentalmente se trata de triglicéridos tales como aceite de ricino hidrogenado, triestearina y trimiristina, también monoestearinas de ácidos esteárico y palmítico, alcoholes estearílico y cetílico, ceras blanca y de carnauba...

El método habitual de obtención de este tipo de comprimidos es la fusión de las sustancias, (50). En otros se recurre al uso de solventes orgánicos para disolver los excipientes lipídicos, (51).

Posteriormente las soluciones obtenidas se pueden dosificar en cápsulas o efectuar la compresión del producto solidificado después de ser tratado adecuadamente.

Matrices inertes

Se trata de matrices insolubles constituidas por excipientes cuya toxicidad ha sido específicamente estudiada. La etilcelulosa y los derivados acrílicos son los más utilizados para realizar la estructura matricial.

La obtención de un granulado mediante la utilización de un disolvente, generalmente orgánico, capaz de solidi-

ficar o gelificar el principio activo, es el método más utilizado, (52-53). En algunos casos se recurre a procesos de extrusión.

El interés de este tipo de formulaciones reside en la posible incorporación de grandes dosis de principio activo en el seno de los gránulos y por otra parte de su insensibilidad a la naturaleza del medio de disolución.

La liberación del principio activo se produce por la penetración del medio circundante en la estructura matricial lo cual facilita la disolución y cesión del medicamento a través de los poros creados.

Suelen utilizarse adyuvantes que faciliten la cesión del principio activo tales como tensoactivos, también se intenta aumentar la cohesión entre gránulos mediante el empleo de celulosa microcristalina, así como excipientes lipídicos que, por su poder lubricante y gelificante, permiten la extrusión de los polímeros, (54).

Matrices hidrófilas

Habitualmente se utilizan tres tipos de materiales para la realización de este tipo de comprimidos: derivados celulósicos, polisacáridos no celulósicos y polímeros del ácido acrílico. El principio activo es mezclado con los agentes gelificantes. En contacto con los fluidos digestivos, después de una disolución rápida

de la porción superficial, se producirá la hidratación y la gelificación progresiva de las partículas del excipiente para formar un lecho viscoso a través del cual la sustancia es liberada tras su disolución, (55-56).

Los métodos habituales recurren a la mezcla en seco de los constituyentes de la formulación, a la granulación o también a la extrusión. Se suele recurrir, para establecer un mejor control de la difusión del principio activo, a la adición de adyuvantes tales como sustancias lipídicas o también se suele proceder a la reticulación del agente gelificante.

La difusión es el procedimiento seguido para la liberación del principio activo pero hay que destacar además que algunas de estas estructuras también tienen la capacidad de flotar. Este fenómeno se debe a que el sistema hinchado tiene una menor densidad que el jugo gástrico, o bien porque el anhídrido carbónico producido en dicho medio permanezca aprisionado en el gel. Lo que se persigue con estas formulaciones es una mayor permanencia en el medio gástrico aumentando el tiempo disponible para que se realice la absorción. Este procedimiento es interesante si las sustancias son estables en medio ácido, si son poco solubles en este medio y si presentan una débil absorción o poseen una ventana de absorción a nivel gástrico.

Otros procedimientos hoy en estudio para aumentar el tiempo de permanencia, es la utilización de polímeros hidrófilos susceptibles de adherirse a la superficie mucoepitelial del tracto gastrointestinal, (57).

Matrices recubiertas

Son sistemas mixtos en los cuales el control de la liberación del medicamento ejercido por el sistema matricial es reforzado por la acción de una cubierta.

2.3 PELETS DE LIBERACION PROLONGADA

2.3.1 Definiciones

Se definen los pelets como unas partículas esféricas o casi esféricas, generalmente recubiertas, de tamaño comprendido entre 0,5 y 1,5 mm, obtenidas por agregación de materiales finamente divididos y con buenas propiedades reológicas, (58).

Los procesos de elaboración de pelets se denominan "peletización" y se podría simplificar diciendo que son una forma especial de granulación seguida generalmente de un posterior recubrimiento de los aglomerados.

Otros autores, (59), se refieren a estas formas esféricas denominándolas "esferoides", y distinguen dos tipo de esferoides medicamentosos: los minigránulos y los microgránulos. Los minigránulos poseen un tamaño comprendido entre 1 y 2,8 mm mientras que los microgránulos son inferiores a 1 mm. Estos últimos a menudo se recubren posteriormente para modificar la cinética de disolución del principio activo.

Los minigránulos son obtenidos por técnicas físicas y mecánicas tales como el recubrimiento o la extrusión y la esferización, mientras que los microgránulos son obtenidos por técnicas de separación en medio líquido.

2.3.2 Interés de los pelets como forma de liberación prolongada

En la actualidad existe una gran tendencia a la formulación de pelets como sistemas de cesión prolongada, tanto si van a ser administrados en sobres monodosis o en cápsulas, como si se efectúa su compresión. Entre las razones que han motivado el interés creciente de este tipo de formulaciones se pueden citar las siguientes, (60):

- Al ser sistemas de administración multipartícula se consigue disminuir la variabilidad en la velocidad de cesión del principio activo y por ello se obtienen

concentraciones plasmáticas más constantes que con formas de administración monopartícula.

- Disminuye la posibilidad de aparición de errores o defectos en la velocidad de cesión que puedan dar lugar a problemas de sobredosificación.

- Existe una menor dependencia del contenido gástrico que en los comprimidos. Disminuye el efecto del vaciamiento gástrico, por lo que la velocidad de cesión se hace más constante e independiente de la alimentación. Por otro lado, según la densidad de los pelets se puede prolongar el tiempo de tránsito en el aparato digestivo, y en general al disminuir la densidad se prolonga el tiempo de tránsito

- Frente a los gránulados los pelets presentan una superficie regular, lisa y fácilmente medible. Esto facilita la aplicación de cubiertas y asegura la homogeneidad de las mismas.

- Se pueden combinar pelets con distinta velocidad de cesión. Esta técnica permite conseguir lotes homogéneos fácilmente y además regular el perfil de liberación de muy diversas formas.

- Debido a su forma esférica tienen buenas propiedades de flujo, por lo que se facilita su dosificación.

2.3.3 Excipientes utilizados en peletización

Los excipientes empleados en peletización son prácticamente los mismos que los utilizados en procesos de granulación y compresión, pueden ser clasificados según su función principal en los siguientes grupos, (61-66):

- Diluyentes:

Modifican el volumen final del producto. Presenta un especial interés la utilización de núcleos inertes de sacarosa que tienen en su composición sacarosa (60-90%) y almidón (10-40%). Se utilizan como soporte (USP XXII). Otros ejemplos de diluyentes serían: lactosa, celulosa microcristalina, etc.

- Aglutinantes:

Se trata de materiales de propiedades adhesivas que van a conferir resistencia e integridad a los pelets. Pueden ser aglutinantes líquidos o secos. Generalmente, se utilizan en forma líquida, preferiblemente en soluciones acuosas, aunque también pueden utilizarse en soluciones orgánicas. Su concentración final en los pelets varía entre 2-10% p/p, aunque puede ser mayor si

se requiere. La elección del aglutinante depende de la viscosidad final de la solución y del proceso de formación de los pelets. Su importancia es crucial al ser el responsable de la unión entre las partículas y, por ello, de la dureza y friabilidad final de los pelets. Entre los aglutinantes más utilizados en los procesos de peletización están: HPMC, PVP, gelatina, etc.

- Lubrificantes:

Disminuyen la fricción de las partículas entre sí y con distintas superficies. Según el método de elaboración de los pelets es importante su utilización o no. En procesos de compactación (compresión y extrusión) es muy importante, y sin embargo, no es imprescindible su utilización en sistemas de esferización centrifugación. Como ejemplos, podemos citar los siguientes: estearato magnésico, estearato cálcico, polietilenglicol, glicerina, etc.

- Agentes separadores:

Se utilizan para evitar la aglomeración por exceso de líquidos o cuando exista una gran carga electrostática en las partículas. Ejemplo: caolín, talco, etc.

- Disgregantes:

Van a favorecer la fragmentación del pelet cuando se encuentre en contacto con un líquido de ataque. Se utilizan para neutralizar la acción del aglutinante, ya que al captar humedad por absorción e hinchamiento producen una inestabilidad física, aumenta la superficie específica y la velocidad de disolución. Su acción disminuye en presencia de otros componentes hidrosolubles. Entre los más utilizados están: almidón modificado, crospovidona, etc.

- Reguladores de pH:

Se utilizan para mejorar la estabilidad y la solubilidad de algunos principios activos durante el proceso de elaboración de los pelets. Se pueden emplear distintas soluciones tampón como citratos, fosfatos, etc.

- Tensoactivos:

Favorecen la humectación, la formación y el crecimiento de los núcleos, aunque, al reducir la tensión interfacial debilitan las uniones por puentes líquidos y hacen que aumente la friabilidad de los pelets. Entre los tensoactivos más utilizados se pueden citar los poli-

sorbatos, lauril sulfato sódico, etc.

- Promotores y favorecedores de la peletización:

Facilitan la formación de los pelets, sobre todo en procesos de esferización, ya que aumentan la plasticidad y las fuerzas de unión entre las partículas. La elección del promotor dependerá de las características que posea el principio activo, siendo uno de los más utilizados las celulosas microcristalinas (Avicel).

- Modificadores de la cesión:

Son aquellas sustancias que se emplean para recubrir los núcleos y van a ser responsables de la distinta velocidad de cesión del principio activo. El proceso de recubrimiento puede ser posterior al de formación de los pelets o estar incluido en el mismo proceso (formación y recubrimiento a la vez). Los modificadores se dividen en dos grupos según su naturaleza:

a) Hidrosolubles: generalmente aumentan la velocidad de cesión: por ejemplo, moléculas de bajo peso molecular, tensoactivos, disgregantes...

b) Insolubles en agua: retrasan la velocidad de cesión. Antes se utilizaban productos naturales como goma laca, almidón, azúcares, ceras. Ahora se tiende a utilizar

productos de semisíntesis (etilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas) o de síntesis (derivados poliméricos del ácido metacrílico).

Además de los polímeros antes mencionados se pueden añadir otras sustancias tales como polietilenglicoles, u otros plastificantes, que pueden modificar las características de las membranas de recubrimiento.

2.3.4 Mecanismos de formación y crecimiento de pelets

Si bien las condiciones y tipo de proceso de peletización tienen un papel importante en la formación de pelets, son fuerzas físicas las que van a dar lugar a las uniones entre las partículas y a iniciar el proceso de peletización, (67-68). Para que estas fuerzas puedan ser eficaces, las partículas deben acercarse por medios mecánicos. La facilidad para que se establezcan las uniones físicas entre las partículas y las fuerzas de estas uniones dependerán, en gran medida, de las propiedades físico-químicas de los componentes de las formulaciones. Por todo ello es obvio que estas fuerzas físicas junto con los mecanismos de crecimiento van a ser las que determinen la dureza y calidad de los pelets y deben tenerse en cuenta durante el diseño y desarrollo de los mismos.

Los mecanismos de formación y crecimiento de aglomerados son los que en una primera fase van a dar lugar a la formación de los pelets. Estos mecanismos se pueden considerar en dos niveles distintos:

- A)- Fuerzas elementales de unión entre partículas
- B)- Mecanismos básicos de crecimiento de aglomerados

A)- Fuerzas elementales de unión entre partículas

Son las mismas que en el caso de granulados convencionales.

Las fuerzas físicas se pueden dividir en cuatro tipos y se encuentran representadas en la Tabla IV.

Uniones por puentes líquidos

Estas fuerzas van a iniciar los procesos de cohesión entre partículas en cualquier proceso de granulación por vía húmeda y luego, al secarse, formarán uniones por puentes sólidos. Los mecanismos de enlace en el estado húmedo están relacionados con el desarrollo de fuerzas capilares o interfaciales entre las partículas. El líquido interparticular puede situarse en diversas disposiciones, originando, según el grado de humectación del polvo, unos "estados" denominados pendular,

Tabla IV. Distintos tipos de fuerzas de unión entre partículas

1. **Por puentes líquidos**
 - * De baja viscosidad
 - Capas de adsorción
 - Estado pendular
 - Estado funicular
 - Estado capilar
 - Estado goticular (recubrimiento total)
 - * De alta viscosidad
 - Aglutinantes viscosas
2. **Por puentes sólidos (fuerzas estáticas)**
 - Cristalización (baja viscosidad)
 - Endurecimientos de aglutinantes (alta viscosidad)
 - Fusión
 - Reacciones químicas (polimerización)
3. **Por otras fuerzas interparticulares**
 - Fuerzas moleculares
 - Fuerzas electrostáticas
 - Fuerzas magnéticas
4. **Por enlaces de trabazón mecánica**

funicular, capilar y goticular (o de total recubrimiento). Cada uno de estos estados representa un incremento progresivo en la cantidad de líquido presente en el lecho pulverulento con sus correspondientes cambios en las tensiones capilares, asumiendo que en el estado goticular sólo la tensión superficial mantiene la integridad de la gota y no existen en él fuerzas interfaciales internas.

En la Figura 8 se representan los distintos "estados" de unión que se pueden formar entre las partículas sólidas.

Uniones por puentes sólidos

Son las más importantes y decisivas para dar cohesión y resistencia. Generalmente se forman a partir de uniones por puentes líquidos. Pueden ser: por cristalización de sustancias solubilizadas en el medio líquido resultantes de la eliminación del disolvente de los puentes líquidos de baja viscosidad, o bien por endurecimiento de aglutinantes en el caso de que los líquidos tuvieran alta viscosidad. Otros tipos de uniones por puentes sólidos que pueden existir, aunque menos frecuentes en procesos de peletización en Farmacia son: fusión (productos fundidos que solidifican al enfriar) y reacciones químicas (polimerización), etc.

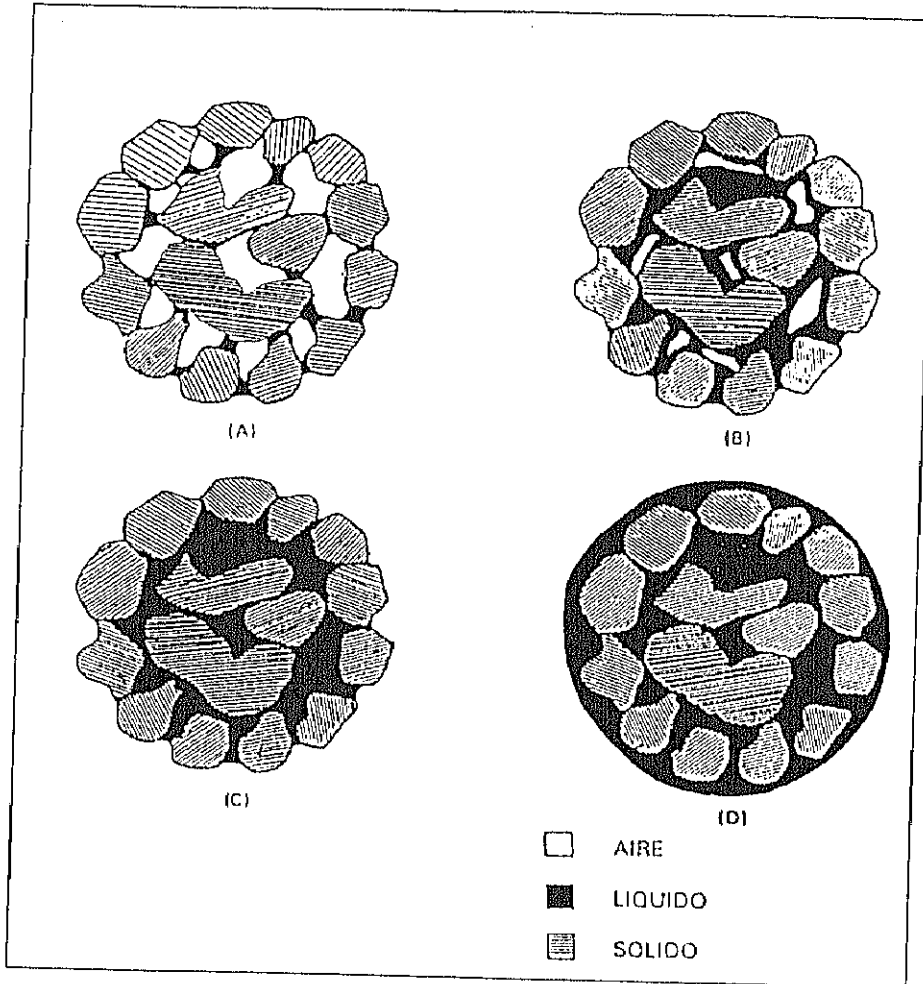


Figura 8. Acción de los líquidos en la unión entre partículas sólidas. Fases A) Pendular, B) Funicular, C) Capilar y D) Goticular, (61).

Uniones por otras fuerzas interparticulares

Son fuerzas de atracción entre partículas sólidas. Pueden ser de naturaleza molecular, electrostáticas o magnéticas. Estas fuerzas provocan la adhesión de partículas que ya están muy próximas y la fuerza disminuye al aumentar el tamaño de partícula y la distancia.

Uniones por enlace de trabazón mecánica

Por último, también se pueden formar uniones por enlace de trabazón mecánica. Dependen de las características de la superficie de las partículas y pueden aparecer como resultado de la agitación, compresión de las partículas, etc.

B)- Mecanismos básicos de crecimiento de aglomerados

Admitida la formación de los núcleos de aglomeración, el proceso continúa de forma indefinida por el desarrollo de cuatro mecanismos fundamentales, que se representan de forma simplificada en la Figura 9.

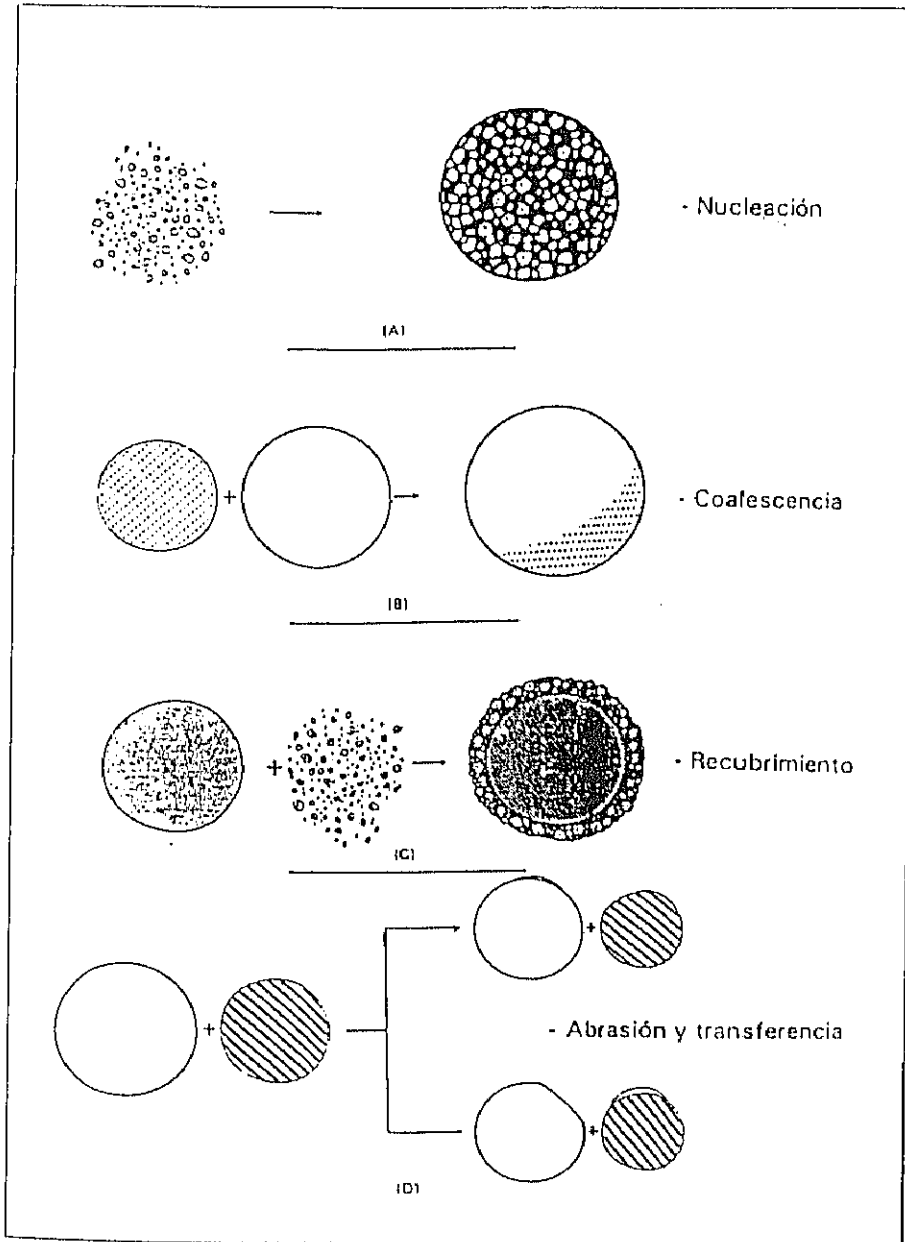


Figura 9. Mecanismos básicos de crecimiento de aglomerados. A) Nucleación, B) Coalescencia, C) Recubrimiento y D) Abrasión y transferencia (61)

Nucleación: se forma un sistema trifásico (aire, agua y núcleo sólido), en el que las partículas individuales se unen entre sí por uniones por puentes líquidos y luego, al secarse, por puentes sólidos.

Coalescencia: se forma por choques entre partículas y núcleos ya definidos que tienen un exceso de humedad en su superficie.

Recubrimiento: en peletización se le puede considerar como el mecanismo de crecimiento más interesante. Se forman capas sobre un núcleo mediante la adición de material seco (productos pulverulentos) o líquido (solución o suspensión). El crecimiento debe ser lento, y las partículas añadidas menores en diámetro que los núcleos. Tienen varias etapas en las que se realiza pulverización y secado posterior dando origen a la aparición de puentes sólidos. Cuando el material es de naturaleza pulverulenta, primero se adicionan los aglutinantes y a continuación los polvos que se adhieren por puentes líquidos. Durante el secado hay recristalizaciones y se forman uniones por puentes sólidos.

Abrasión y transferencia: mediante procesos de reducción de tamaño, como puede ser por rozamiento, rotura o desmoronamiento de los agregados, se forman pequeñas partículas. Estas partículas pueden unirse a otras y contribuir al crecimiento de otros aglomerados.

2.3.5 Técnicas de obtención de pelets

En cuanto a las técnicas de obtención empleadas habitualmente en la Industria Farmacéutica se pueden citar las siguientes, (69-74):

- Esferización y recubrimiento en paila
- Extrusión/Esferización
- Centrifugación
- Otros

2.3.5.1 Esferización y recubrimiento en pailas convencionales y especiales

Según el sistema de aireación utilizado, se pueden clasificar las pailas como convencionales o especiales.

a)- Convencionales

Los procesos de peletización en paila convencional comenzaron a utilizarse a comienzos de los años 50, fecha de la que data la primera patente de peletización (propiedad de la empresa multinacional SKF). En las primeras aplicaciones se utilizaban las pailas de gragear para formar unos núcleos inertes con sacarosa, seguidamente se añadía el principio activo en forma de

producto pulverulento, junto con aglutinantes líquidos, y posteriormente se procedía al recubrimiento de los pelets.

Este tipo de paila es más apropiado para el recubrimiento de comprimidos que para la formación de pelets, pero debido a que son asequibles y a que es un equipo ya existente en muchos laboratorios, se emplea con asiduidad. Son además muy versátiles ya que se pueden utilizar para recubrimientos con soluciones/suspensiones y también adicionar sustancias en polvo directamente.

La paila puede ser de distintas formas y tamaños. Las primeras que se utilizaron fueron de cobre, pero hoy en día se han sustituido por otros materiales más inertes. Las pailas pueden tener una camisa termostaticada para controlar la temperatura del interior de la misma. El movimiento del producto que se encuentra en el interior de la paila se suele definir como de "cascada", y es el que está representado en la Figura 10. Para conseguir este movimiento se deben ajustar las siguientes variables:

- . Angulo de inclinación (aprox. 25°)
- . Velocidad de rotación (aprox. 50 rpm)
- . Tamaño de carga adecuado

Para favorecer el movimiento si las paredes son lisas y para evitar que resbalen se colocan sobre las mismas contracorrientes, también conocidas como

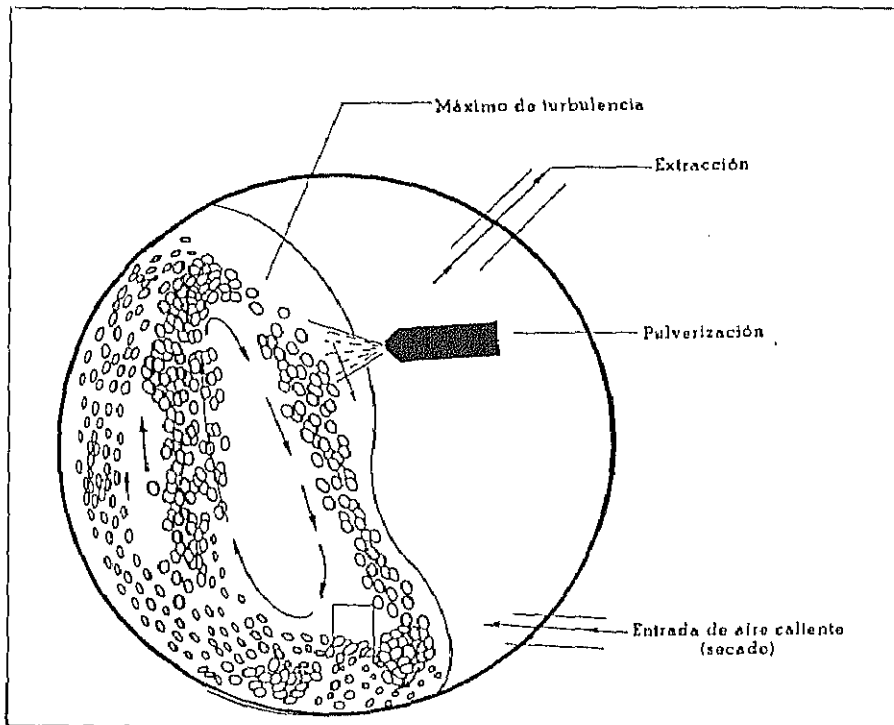


Figura 10. Movimiento típico del producto en el interior de una paila y localización de los distintos sistemas accesorios, (69)

"costillas". Otro sistema que se suele utilizar para favorecer el movimiento de cascada y evitar que la carga en el interior de la paila resbale es lo que se conoce como "preparación de la superficie" y consiste en realizar un recubrimiento previo de la superficie de la paila, bien con el principio activo o con el producto que se va a utilizar como agente de recubrimiento. Una vez que este producto se ha secado en la superficie de la paila, ésta queda rugosa, por lo que normalmente se evita que el producto resbale y se favorece el movimiento en cascada.

Entre los accesorios que se utilizan en las pailas convencionales destacan el sistema de aireación y el uso de pistolas nebulizadoras.

El sistema de aireación está formado por un sistema de entrada de aire y un sistema de extracción de aire para favorecer el secado.

La entrada de aire suele estar localizada en la parte inferior de la paila. Como el proceso de secado es bastante ineficaz en una paila convencional, normalmente se suele parar de vez en cuando la paila, se extrae el producto y se seca en una estufa o lecho fluido; a continuación se vuelve a introducir en la paila y se continúa el proceso de peletización.

La salida de aire se sitúa en el tercio superior, y tiene como finalidad evitar contaminaciones y disminuir

la humedad. El flujo de aire que se extrae suele ser aproximadamente el doble que el de entrada de aire.

Las pistolas pulverizadoras se sitúan en el tercio superior de la paila, a unos 25 cm del producto. Se usan para pulverizar soluciones o suspensiones sobre el producto en el interior de la paila. Según el sistema de presión que va a originar la pulverización se pueden clasificar los sistemas de pulverización en neumáticos (utilizan aire) o hidráulicos (sin aire). El tamaño de gota pulverizada depende de la forma, orificio y tamaño de la boquilla del pulverizador. Los sistemas neumáticos son preferibles a los hidráulicos cuando se trabaja con velocidades de aplicación lentas, como es el caso de los lotes pequeños en procesos de I+D. Tienen como inconveniente el riesgo de atomización que se puede producir por secado de la gota pulverizada antes de llegar al producto en el interior de la paila. En parte por este motivo, en procesos con grandes lotes se usan sistemas hidráulicos por ser más uniformes y fáciles de controlar (no hay secado durante la aplicación y se evita el riesgo de atomización). Los sistemas hidráulicos tienen dos inconvenientes, uno es que al modificar la velocidad de aplicación se varía el tamaño de gota, y otro problema es que no son útiles para la aplicación de sistemas acuosos del tipo látex o pseudolatex.

Otros sistemas alternativos de pulverización son las

pistolas nebulizadoras por ultrasonidos, en los que el líquido se pulveriza en la boquilla por acción de ultrasonidos, aunque como inconvenientes están que la velocidad de salida de la pistola es lenta y el alcance corto, por lo que la zona de recubrimiento es pequeña.

Las boquillas deben ser fácilmente desmontables para facilitar su limpieza y prevenir obturaciones, ya que debido al carácter de las soluciones o suspensiones utilizadas éstas son relativamente frecuentes y se deben intentar evitar, por ejemplo reduciendo la viscosidad, dado que en caso contrario se originan problemas en la calidad del recubrimiento.

b)- Especiales

Las pailas convencionales se han modificado para tener un mayor flujo de aire (entrada y salida lateral o en el fondo de la paila); se consiguen tiempos de secado más cortos y un mejor movimiento del producto (núcleos). Se utilizan principalmente en comprimidos, en pelets es útil para el recubrimiento con soluciones o suspensiones, pero tapando las aberturas de los sistemas de aireación con mallas (de diámetro inferior a 0,25 mm) para evitar la pérdida de pelets.

Existen distintos equipos: Pellegrini. Accela-Cota, Hi-Coater, Driacoater, Glatt-coater, Dumoulin Coater, etc.

La diferencia fundamental entre ellos estriba en la localización de los sistemas de entrada y salida de aire y en el sistema de nebulización.

2.3.5.2 Extrusión-Esferización

Los procesos de extrusión/esferización comprenden las siguientes etapas:

- . Mezcla
- . Granulación
- . Extrusión
- . Esferización
- . Secado

La etapa de esferización es la que lo diferencia en mayor medida con un proceso de granulación convencional por vía húmeda. En comparación con un granulado convencional, el obtenido por extrusión/esferización es más denso, más esférico y tiene un tamaño de partícula más uniforme.

a)- Extrusión

Se define el proceso como la aplicación de presión a una masa para forzarla a pasar a través de un orificio (es parecido a la granulación convencional, pero con más humedad y tamices más resistentes). El extrudado debe ser

cohesivo y plástico (deformable). Se deben evitar adherencias, obstrucciones y bloqueos de los tamices. Lo ideal es que sea una masa plástica, cohesiva y con cierto poder lubricante para evitar que el calor dañe la malla y los pelets.

Los aparatos utilizados para este proceso pueden ser de distintos tipos y según el sistema de movimiento del producto y la formación del extrudado se pueden clasificar en:

- . Tornillo
- . Tamiz
- . Rodillos

El proceso de extrusión es, al menos en parte, similar a la compresión. Durante la extrusión se puede estudiar cómo se modifican los valores de presión que se necesitan para forzar a una masa a pasar por un tamiz. Se pueden obtener así unas gráficas de presión frente a desplazamiento que tienen tres fases: compresión, fase estacionaria y fase forzada. Interesa que la duración de las fases de compresión y forzado sean mínimas. La fase estacionaria, en la que se consigue un desplazamiento del producto utilizando poca presión es el estado óptimo.

b)- Esferización

Se empezó a utilizar a finales de los años 60. En un principio se denominó marumerizador al primer prototipo que se utilizó con este fin.

Los componentes básicos están representados en la Figura 11 y son:

- . Cilindro vertical con sistemas de descarga
- . Plato o base circular de fricción que según su tamaño y superficie puede originar distintos tipos de pelets
- . Motor rotatorio de velocidad variable

En el proceso de esferización una mezcla de productos sólidos pulverulentos o extrudados (que se trocean) se añaden al recipiente y se humectan. El disco de la base gira a gran velocidad y la fuerza centrífuga mantiene el producto en los bordes del rotor, donde la diferencia de velocidad entre éste y las paredes estáticas obliga a la masa a girar y romperse, formando partículas (pelets) esféricas.

Las etapas del proceso son:

- 1) Rotura de segmentos cilíndricos o extrudados que se produce por interacción del producto con el plato, la pared y entre otras partículas. En un principio, la velocidad del plato debe ser alta para reducir el tamaño de los extrudados (trocear).

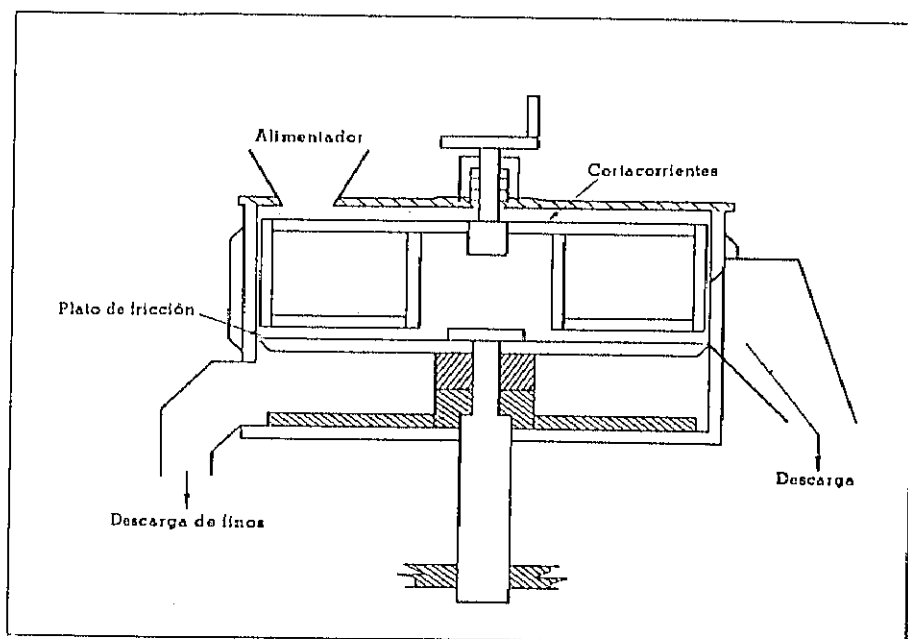


Figura 11. Representación de un esferizador, (69).

2) Aglomeración y alisado. Se disminuye la velocidad de giro del plato. Se produce un alisado de la superficie de los pelets. Por último, y de forma opcional, las partículas se pueden secar por un dispositivo de aire caliente procedente de una cámara localizada en la parte inferior del esferizador. Otra posible opción en los esferizadores es la inclusión de un sistema de nebulización, con lo que se podría utilizar en procesos de granulación por vía húmeda y recubrimiento.

La inclusión en los esferizadores de sistemas de aireación y secado, así como de sistemas de nebulización, ha dado lugar a la aparición de equipos de tipo centrifugación que son los que comentaremos en el apartado siguiente.

2.3.5.3 Centrifugación

Se puede considerar como una variante del lecho fluído. Comenzaron a utilizarse a finales de los años 70 y principios de los 80. Existen distintos tipos según las marcas comerciales. Entre las distintas variantes disponibles están Ultracoater (Aeromatic), CF Granulador, Glattrotor (Glatt), Spir a Flow (Vector), etc. En la Figura 12 , se representa un prototipo del tipo Ultra-Coater (Aeromatic).

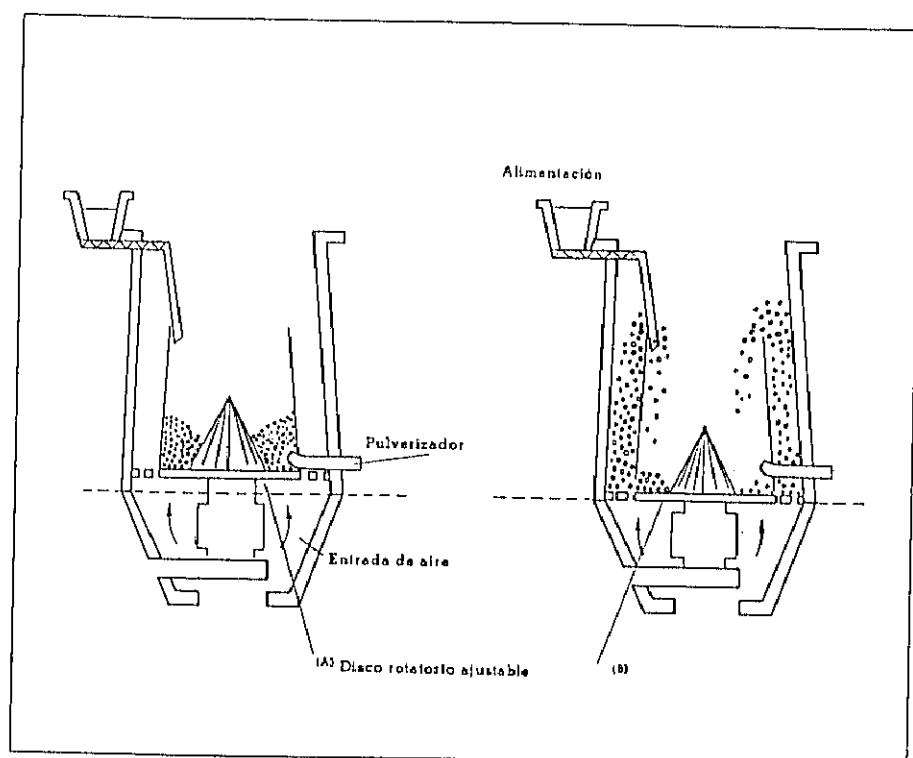


Figura 12. Representación de un equipo Ultracoater (Aeromatic), (69).

El equipo comprende un sistema de aireación (no incluido en la figura), que es similar al de un equipo convencional de lecho fluido, al igual que los sistemas de control y seguridad con que cuenta. De hecho, estos equipos se diferencian de los convencionales de lecho fluido, en la cámara intermedia. En dicha cámara se sitúa un disco giratorio (igual que el visto en los equipos de esferización) y un sistema de pulverización. Este sistema de pulverización es tangencial al movimiento del plato y está situado en la pared de la cámara intermedia, a diferencia de los equipos convencionales de lecho fluido, en los que el pulverizador suele estar o bien en la parte superior (granulación en lecho fluido) o en la parte inferior de la cámara (sistema Wurster de recubrimiento). El funcionamiento de este sistema de peletización se puede resumir en dos fases: pulverización y secado. En la primera fase, a los núcleos situados sobre el disco se les incorpora, generalmente mediante pulverización, diversas sustancias en forma de soluciones o suspensiones. Para evitar una humedad excesiva que pudiera originar una aglomeración incontrolada es necesario alternar los procesos de pulverización con procesos de secado.

En los procesos de secado, al bajar la altura del disco giratorio se permite el paso del producto que se

encuentra en el interior de la cámara al exterior de la misma. En esta etapa existen tres fuerzas que van a originar un movimiento del producto. En primer lugar una fuerza centrífuga originada por el disco que está girando. El movimiento giratorio de este disco de superficie ondulada da lugar a la formación de aglomerados esféricos que impulsados por la fuerza centrífuga se dirigen a la parte externa de la cámara. En esta cámara se encuentran con una segunda fuerza originada por el aire de secado y que da lugar a una fluidificación del producto. Por último, cuando el producto llega a una determinada altura cae a la cámara interna por acción de la gravedad.

Las ventajas de estos sistemas sobre los vistos anteriormente son su versatilidad y fácil automatización; asimismo, se disminuye la duración del proceso al optimizarse la aplicación de líquidos y sólidos y al acortar la duración de la etapa de secado. Sin embargo, el coste inicial y de instalación es bastante elevado.

2.3.5.4 Otros procesos

Otros procesos de peletización, aunque menos frecuentes en la industria farmacéutica, son los de globulación, compresión y microencapsulación.

Los procesos de globulación se pueden dividir en:

- . Nebulización y secado (atomización)
- . Nebulización y congelación

En nebulización y secado se nebulizan soluciones o suspensiones, y por secado se obtienen partículas más o menos esféricas. Generalmente se usan para aumentar la velocidad de disolución.

En procesos de nebulización y congelación el principio activo se funde, dispersa o disuelve en ceras, ácidos grasos o goma fundida. A continuación se nebuliza en una cámara de aire, en la cual la temperatura es inferior al punto de fusión, con lo que se obtienen partículas sólidas esféricas con distintas características de velocidad de cesión.

En procesos de compresión se comprimen mezclas de principios activos y excipientes para obtener pelets. Las características y propiedades de los pelets obtenidos de esta manera son las de pequeños comprimidos de forma esférica.

Finalmente citaremos las técnicas de microencapsulación ya que son muy utilizadas en la obtención de pelets o microesferas de cesión prolongada. Mediante las técnicas de microencapsulación se efectúa el recubrimiento de las partícula de principio activos por distintos procedimientos tales como el recubrimiento por nebulización de soluciones, la coacervación, la policon-

densación interfacial, (75), etc. Entre los materiales más empleados podemos destacar el uso de albúmina, gelatina, etilcelulosa, polímeros acrílicos, etc.

2.3.6 Evaluación y caracterización de pelets

Una vez obtenidos los pelets, es necesario tipificarlos. Desde el punto de vista galénico las características más importantes son, (76):

a) Medida y distribución del tamaño de partícula

Es interesante la evaluación del tamaño de partícula de los pelets, así como su distribución de tamaños ya que si esta es homogénea se obtendrán pelets con muy pequeñas variaciones en el grosor de las cubiertas, además de facilitar su mezclado y la dosificación de los mismos.

Para determinar tanto el tamaño como la distribución se utilizan diversas técnicas de análisis granulométrico entre las cuales cabe destacar la tamización ya que es un método separativo rápido y sencillo. En ocasiones también se utiliza la microscopía lo cual nos proporciona la ventaja adicional de poder comprobar si los pelets se han formado a partir de un sólo núcleo inicial o por aglomeración de varios núcleos.

b) Superficie específica y porosidad

Es importante conocer su aspecto, porosidad y rugosidad, ya que estos factores pueden influir en la velocidad de cesión.

La superficie específica se puede calcular a partir de diámetros estadísticos o por métodos basados en la adsorción de gases (generalmente N_2 a varias presiones), aplicando la ecuación de BET.

La porosidad se puede determinar de forma cualitativa mediante microscopía electrónica de barrido o cuantitativa mediante la utilización de prosímetros de mercurio

c) Densidad

Afecta a los procesos de mezclado, dosificación y recubrimiento. Se puede determinar la densidad aparente o la real. La densidad aparente se analiza mediante la utilización de probetas (con o sin apelmazamiento). La densidad real se puede conocer mediante técnicas de desplazamiento de líquidos en picnómetros o mediante el uso de densímetros de helio.

d) Resistencia a la fractura y friabilidad

Deben poseer valores adecuados de ambas para facilitar la manipulación de los pelets. En general dependen de los aglutinantes y del proceso de peletización. La resistencia se puede estudiar con distintos aparatos (fracturómetros y friabilómetros).

e) Cesión y disolución

Al igual que en otras formas farmacéuticas de administración oral, es necesario conocer la velocidad de cesión del principio activo para intentar predecir cual puede ser el comportamiento en el organismo. Normalmente se estudian según las condiciones de la farmacopea con distintos medios (generalmente tamponados) para intentar simular las condiciones de pH en las que se va a encontrar en distintos lugares del aparato digestivo. Esta velocidad dependerá de diferentes variables, como son el método de producción, los excipientes y el tipo de polímero utilizados para formar el recubrimiento.

CAPITULO 3. EL ENSAYO DE DISOLUCION COMO METODO DE EVALUACION DE FORMULACIONES DE LIBERACION PROLONGADA

3.1 GENERALIDADES

El ensayo de disolución es básicamente un método de análisis utilizado en el desarrollo de diversas formas farmacéuticas y en el control de la calidad de las mismas. Pero su uso no se limita sólo a estas áreas, sino que también se utiliza con mucha frecuencia hoy en día en el estudio de bioequivalencia de diversas formas farmacéuticas, (77).

También hay que destacar el papel que juega este ensayo para comprobar la calidad de la producción realizada, siendo un procedimiento de estandarización utilizado por el departamento de control de calidad de los laboratorios para efectuar el seguimiento del correcto cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. Si un lote difiere ampliamente de otros en

sus características de disolución, o si los tiempos de disolución de los lotes de producción muestran diferencias entre sí es seguro que algún factor en las materias primas, en la formulación o en el proceso de fabricación está fuera de control, (78-79).

Los datos de disolución son también útiles en la fase de desarrollo de medicamentos puesto que, en las primeras etapas de la investigación, se pueden tomar medidas con objeto de optimizar los factores que tendrán influencia en la biodisponibilidad.

En los años cuarenta se admitía que sin la disgregación de los comprimidos o píldoras en pequeños agregados, no podía existir una absorción eficaz siendo utilizado el ensayo de disgregación como único procedimiento de control de la liberación del principio activo; hoy prácticamente se cree innecesario este ensayo pasando a considerar que lo que indica verdaderamente la disponibilidad del principio activo es su disolución.

Si bien este ensayo es exigible en la actualidad a todas las formulaciones de administración por vía oral, ya sean de cesión inmediata o de liberación prolongada, es en estas últimas donde se vienen efectuando un mayor número de estudios relacionados con los factores que pueden influir en el ensayo y también con los distintos aparatos utilizables, asimismo son numerosos los intentos

de establecer correlaciones "in vitro" - "in vivo"(80).

Cuando se efectúa el desarrollo de una formulación de cesión prolongada, junto con la problemática de la elección adecuada de excipientes, métodos de fabricación, etc. es preciso realizar la puesta a punto del método de disolución así como la interpretación de los resultados obtenidos siendo en la actualidad numerosas las referencias al respecto. En apartados sucesivos de este capítulo se abordará el estudio de aquellos factores que consideramos más importantes a la hora de planificar e interpretar dicho ensayo.

Otra importante consideración a tener en cuenta cuando se efectúa el ensayo de disolución de un principio activo incorporado en una forma farmacéutica, es que éste debe ser precedido necesariamente por la puesta a punto de un método de análisis adecuado. El método de análisis ha de ser específico, reproducible y sensible en el intervalo de concentración previsto por las condiciones de disolución del medicamento. Con el fin de asegurar la fiabilidad de los métodos de análisis empleados, existe actualmente la exigencia de validar los métodos de análisis utilizados, existiendo un gran número de publicaciones y recomendaciones oficiales al respecto, (81).

3.2 Conceptos teóricos del proceso de disolución en formas de dosificación sólidas

La velocidad de disolución puede ser definida como la cantidad de ingrediente activo disuelto en la unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas.

La expresión matemática que implica esta definición es la debida a Noyes-Whitney (82-83), modificada por Underwood y Cadwallader:

$$\frac{dW}{dt} = KS(C_{sat} - C_{sol})$$

donde,

dW/dt = velocidad de disolución

k = constante de disolución

S = superficie del sólido

C_{sat} = concentración de la solución saturada

C_{sol} = concentración en un momento dado

Mientras que se efectúa el ensayo de disolución se debe garantizar que el volumen de disolvente ha de ser tal que la concentración máxima de sustancia disuelta será de cinco a diez veces inferior a la concentración de saturación. Esto se denomina mantener unas condiciones "sink". El mantenimiento de las condiciones "sink" es uno de los principales parámetros a controlar durante el ensayo de disolución.

Underwood y Cadwallader, aproximan la superficie del sólido expuesto al solvente a una constante y reducen la ecuación:

$$\frac{dW}{dt} = K'$$

Para definir la constante de disolución, k' , han sido estudiados diversos sistemas para mantener constante la superficie. Figura 13.

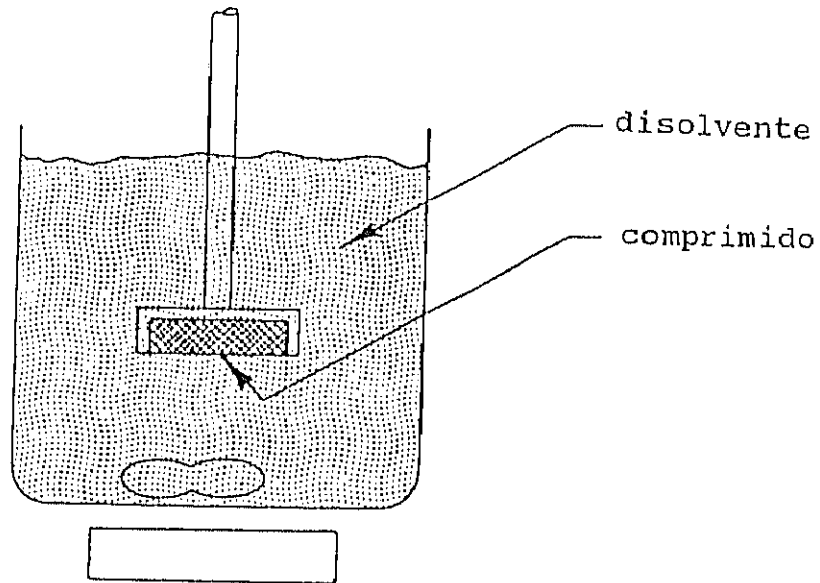


Figura 13. Dispositivo empleado para estudiar la velocidad de disolución manteniendo constante la superficie

El sistema reflejado en la Figura 13 es utilizado para estudiar la solubilidad intrínseca, la cual es definida como la masa disuelta de un sistema con una superficie constante. La solubilidad intrínseca se expresa en términos de $\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$.

A pesar de la utilidad del conocimiento de la velocidad de disolución intrínseca en el estudio de las características de una sustancia, este parámetro tiene poco valor práctico para describir el comportamiento de una forma de dosificación sólida durante el ensayo de disolución porque, en muchos de los casos, la superficie cambia con el tiempo. Por este motivo, la disolución aparente parece ser más significativa y se define como la cantidad de masa de sólido disuelta en la unidad de tiempo.

En la Figura 14 se puede apreciar un esquema del proceso de disolución donde se indica la diferencia existente entre una forma de dosificación homogénea no disgregable y un sistema en el cual se produce una disminución gradual de su tamaño debido a la disgregación progresiva del mismo.

Si bien ésta es una teoría que explica en general el proceso de disolución, en el caso de formulaciones de liberación prolongada, se han enunciado diversas teorías que intentan aproximarse más a la realidad de este tipo de sistemas.

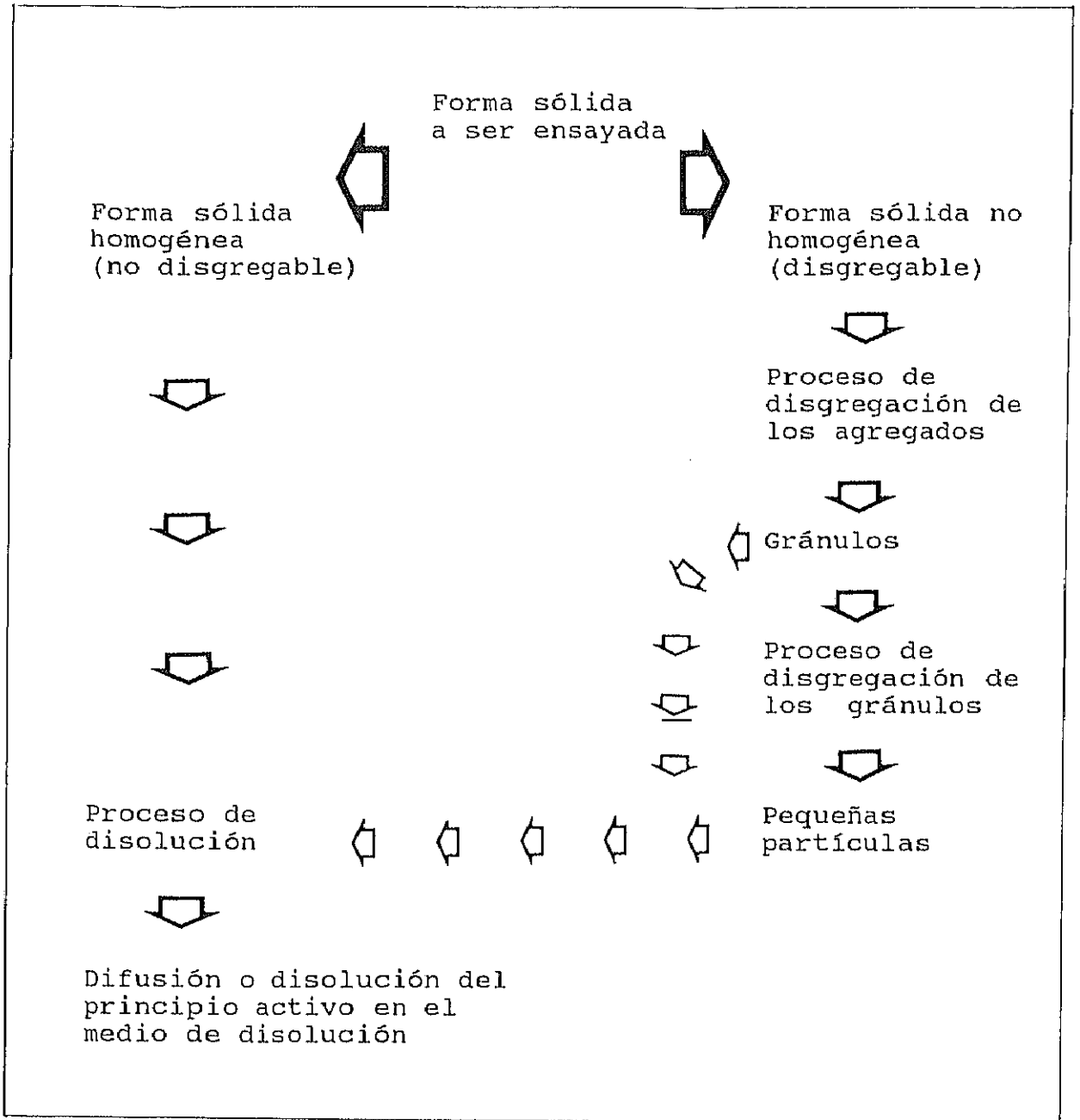


Figura 14. Esquema general del proceso de disolución de formas sólidas disgregables y no disgregables.

3.3 Mecanismos de cesión del principio activo en sistemas de liberación prolongada

En la gran mayoría de formas farmacéuticas de liberación prolongada, es la velocidad de difusión de la sustancia activa en el seno de la forma farmacéutica lo que va a condicionar la utilidad de la formulación. La cesión del medicamento se produce por un proceso de difusión simple a través de una película polimérica (sistemas reservorio) o de una red polimérica compleja (sistemas matriciales).

En la mayoría de los casos, la modelización de los sistemas de liberación prolongada está basada en la ley de Fick, (84) expresada por la ecuación:

$$J = -D \frac{dc}{dx}$$

En esta expresión: J representa el flujo de masa que difunde (moles/cm².s o g/cm².s), D es el coeficiente de difusión del principio activo (cm²/s), c es la concentración del soluto (mol/cm³ o g/cm³), y x corresponde al espacio recorrido en la difusión; el signo negativo indica que el vector flujo J tiene un sentido opuesto al vector gradiente de concentración.

La cantidad total de medicamento liberado a partir de una matriz homogénea plana fue sugerida por Higuchi

según la ecuación Ec. 1, (85), donde la cantidad de medicamento liberado al cabo de un tiempo t por unidad de superficie es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo t ,

$$\frac{W_t}{t^{1/2}} = S \left[DC_s \left(\frac{2W_0}{V} - C_s \right) \right]^{1/2} \quad \text{Ec. 1}$$

donde D es el coeficiente de difusión, C_s es la solubilidad del medicamento en la sustancia matricial, W_t es la cantidad de medicamento liberada en el tiempo t , W_0 es la cantidad de medicamento, S es el área de difusión efectiva, V es el volumen efectivo de la matriz.

La ecuación análoga para la liberación de un medicamento a partir de la superficie de una matriz insoluble o granular es:

$$\frac{W_t}{t^{1/2}} = S \left[\frac{D\epsilon C_s}{\tau} \left(\frac{2W_0}{V} - \epsilon C_s \right) \right]^{1/2}$$

donde ϵ es la porosidad de la matriz y τ es la tortuosidad de dichos poros. En este modelo, el principio activo es cedido por disolución en el fluido que penetra en la matriz a través de finos capilares y la velocidad de disolución del medicamento depende de la velocidad de difusión.

3.4 Métodos utilizados para la realización del ensayo de disolución

En los últimos años, se han propuesto numerosos dispositivos para efectuar el ensayo de disolución de formas galénicas sólidas de liberación prolongada, (86-88). Entre estos dispositivos dos son recomendados por la mayoría de las Farmacopeas, se trata de los denominados de "cestillos" y de "paletas", un tercer método recomendado últimamente es el de la "celda de flujo continuo".

Además de estos métodos oficialmente admitidos, se han citado otros procedimientos que describiremos brevemente, entre los que se pueden citar aquellos que incluyen la utilización de los métodos denominados oficiales pero con alguna modificación adicional.

3.4.1 Métodos oficiales

Adoptaremos la nomenclatura recomendada por la USP XXII para referirnos a los métodos oficiales propuestos,

- Métodos básicos
- . Método 1: Método del cestillo rotatorio (Aparato 1)
- . Método 2: Método de paletas (Aparato 2)

- Métodos alternativos:
 - . Aparato de disgregación modificado (Método 3)
 - . Cilindro recíproco (reciprocating)
(Aparato 3), (Bio-Dis)
 - . Celda de flujo continuo (Aparato 4)
 - . Botellas rotatorias (Rotating bottle) (NF XIII)

3.4.1.1 Método del cestillo

Fue el primer método oficial propuesto, año 1970, (USP XVIII / NF XIII). Esencialmente consiste en un cestillo constituido por una malla de acero inoxidable de tamaño 40 mallas , que tiene la posibilidad de girar de 25 a 150 rpm.

Este método en la actualidad se denomina Aparato 1 y se puede observar en la Figura 15.

Por distintas razones, se admiten una serie de modificaciones:

Recubrimiento de oro: el cestillo está realizado a base de acero inoxidable de alta calidad, tipo 316, no obstante si se requiere un material más resistente, por ejemplo a ácidos fuertes, se admite la posibilidad de que sea de oro de 2,5 μm de espesor.

En algunos casos, por ejemplo en determinaciones fluorimétricas, pueden existir interferencia de los iones níquel y cromo que necesariamente van incluidos en la

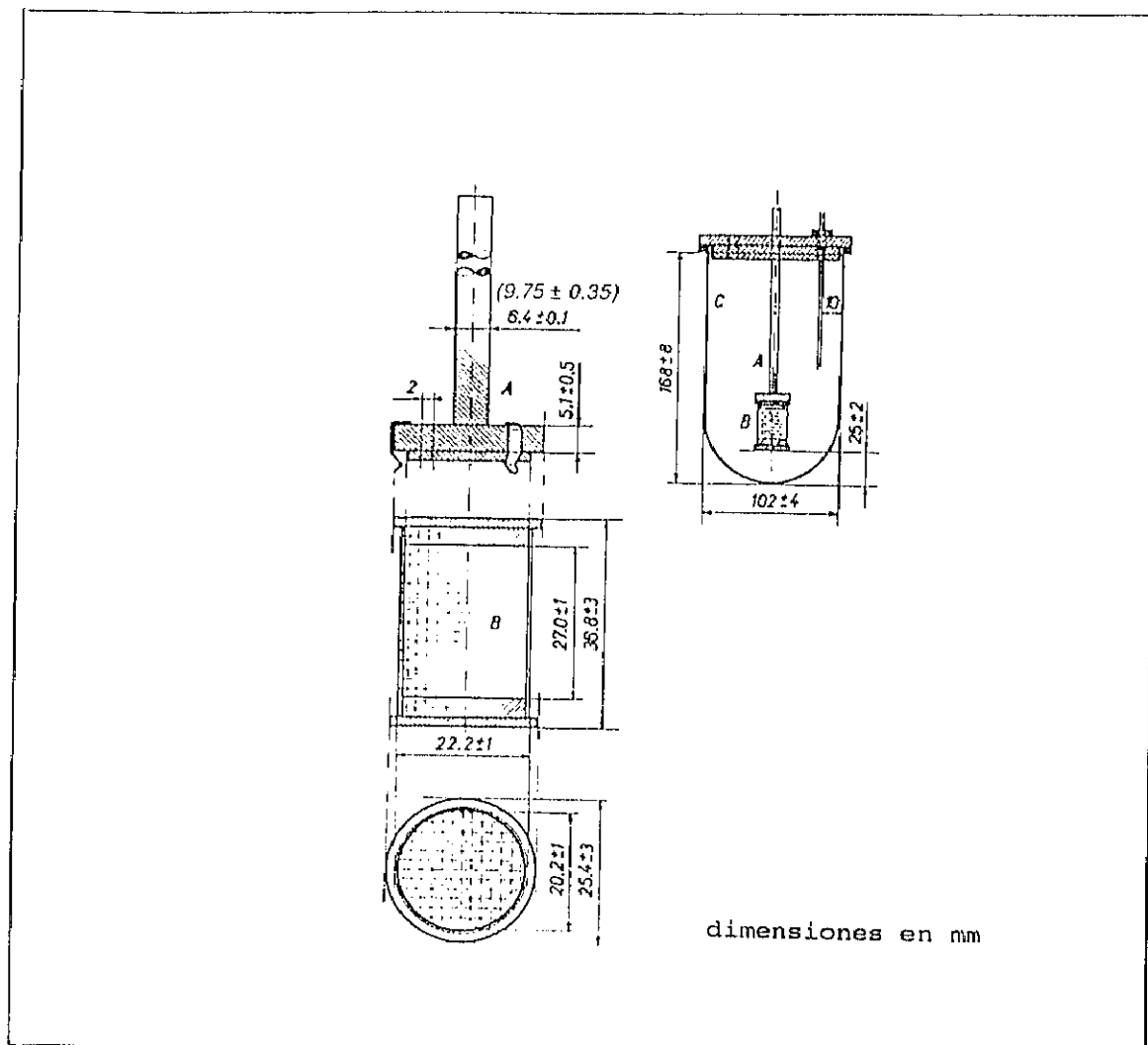


Figura 15. Esquema del Aparato 1, (cestillo).

composición del acero inoxidable tipo 316. En estos casos la presencia, incluso a nivel de trazas, de estos metales puede interferir en los resultados, por ello se recubren de oro tanto el cestillo como el vástago que lo mantiene. Modificaciones en el tamaño de la malla: la medida exigida es de 40 mallas si no se especifica nada adicional en la monografía. Sin embargo se han estudiado posibles mejoras utilizando 10, 20 o 30 mallas.

3.4.1.2 Método de la paleta

El método de paletas o Aparato 2, fue originalmente desarrollado por Poole en 1969.

Las especificaciones son idénticas a las del Aparato 1, excepto en que el cestillo rotatorio es aquí sustituido por una paleta. En la Figura 16, se puede apreciar un esquema con las características de este sistema.

En algunos casos se admite hacer una serie de modificaciones:

- . La utilización de una cubierta de polifluorocarbono en la paleta.

- . En el caso de sistemas flotantes se admite la utilización de una espiral de material no reactivo, usualmente acero inoxidable tipo 316, que se usa para colocar la forma de dosificación, sin embargo existen

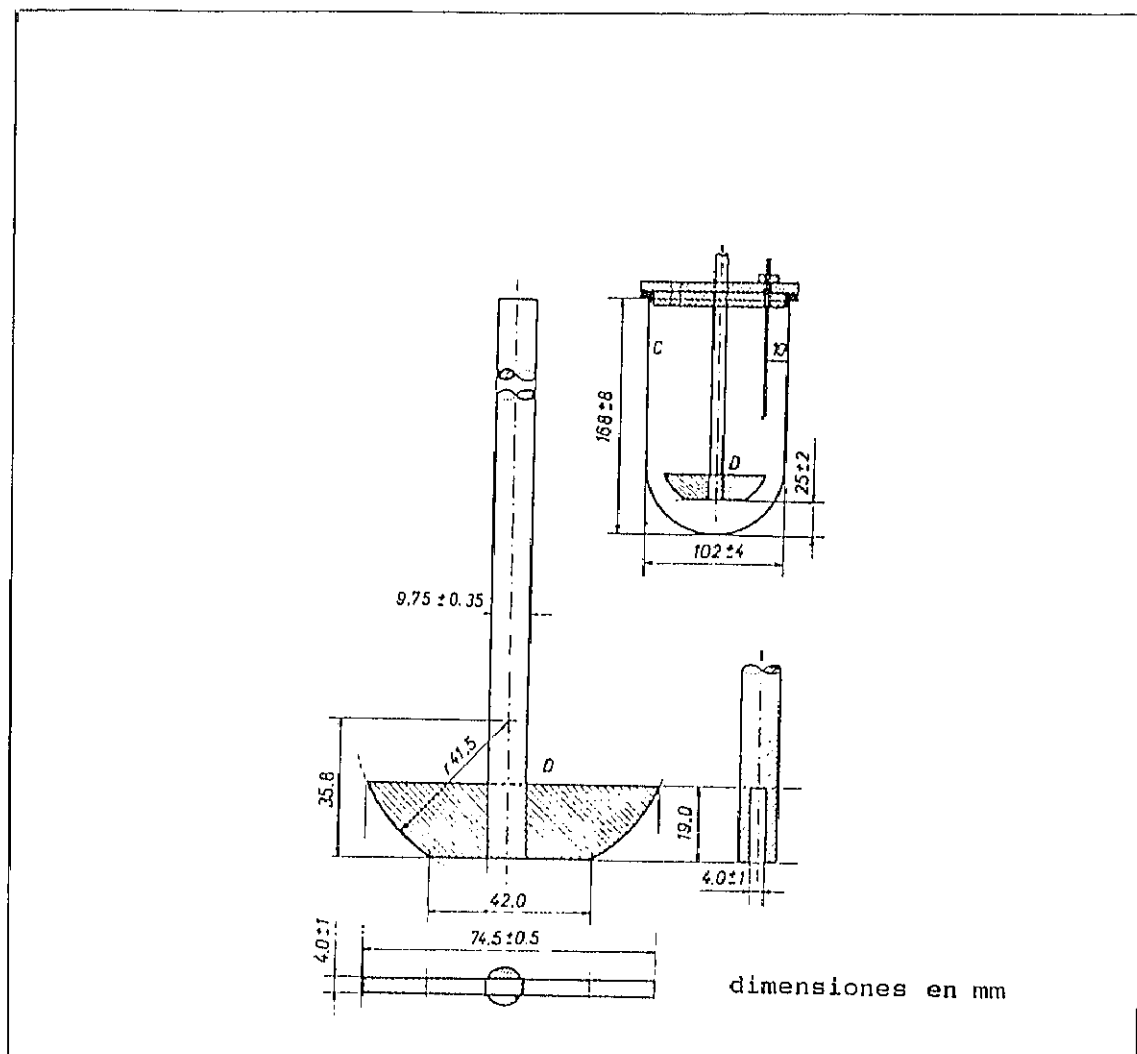


Figura 16. Esquema del Aparato 2 (paleta)

numerosas críticas a este procedimiento, pues se cree que no resuelve el problema de la flotación.

Algunos investigadores han sugerido diversas soluciones al problema de las formas flotantes, entre las cuales la más generalizada es la utilización de cestillos en lugar de paletas.

3.4.1.3 Consideraciones generales comunes a los métodos del cestillo y de la paleta

Ante la exigencia de asegurar resultados reproducibles en cualquier ensayo de disolución, es preciso efectuar una revisión de todos aquellos factores que en un momento determinado podrían inducir a error en la interpretación de los resultados, (89-90).

Con este objetivo se introduce la utilización de comprimidos cuyas características de disolución han sido previamente contrastadas por un organismo oficial para efectuar la calibración de los equipos empleados en el ensayo disolución. La calibración de los aparatos se realiza utilizando comprimidos disgregables (de prednisona) y no disgregables (de ácido salicílico).

En la Tabla V, se indican cuales son los factores que pueden influir en la adecuada realización del ensayo de disolución junto con los márgenes admitidos y los métodos de control de los mismos.

Tabla V. Variables que influyen en el ensayo de disolución

CONTROL DE VARIABLES DEL ENSAYO DE DISOLUCION				
VARIABLE	MAXIMO PERMITIDO	EXCESO OBSERVADO	EFECTO DEL EXCESO	METODO DE CONTROL
Excentricidad	+/-2 mm	2-5 mm	+4%-8%	gufa de alineación
Vibración	0,1	0,2-0,9	+5%-10%	eliminar las fuentes
Alineación	1,5° a la perpendicular	2°-7°	+2%-25%	ajustar la alineación
Centrado	+/-2 mm	+/-2-6 mm	+/-2%-13%	centrado de los vasos individualmente
Velocidad de agitación	+/-4%	+/-10%	lineal	
Gases disueltos	desgasificado	formación de burbujas	+/-50%	desgasificar
pH del medio	0,00 de precisión	+/-0,05	+/-10%	comprobación de tampones y calibración del pHmetro
Contaminación	p.p.m	iones, tensoactivos	importante	control del medio
Evaporación	ninguna	2%-5%	lineal	vasos tapados
Temperatura (°C)	+/-0,5	1°-2°	lineal	control de la T de cada vaso
Turbulencias	no debe existir	introducción de muestreadores	importante	eliminar muestreadores en vasos
Lugar de la toma de muestra	media altura a 1 cm pared	+/-0,5 cm	pequeña	
Filtros	no absorbentes	bloqueos importantes	importante	mantener flujo bidireccional
Detección	utilizar estándares	interferencias	considerable	utilizar estándares
Adsorción	no debe existir	considerable	significativa	comprobar los materiales

a) Geometría y alineación

El eje rotatorio debe coincidir con el eje axial del vaso de disolución en un intervalo de ± 2.0 mm. Desviaciones de este valor pueden influir en la velocidad de disolución especialmente en el sistema de paletas.

b) Velocidad de agitación

En general se recomienda que cuando se usa el cestillo la velocidad de rotación sea de 100 rpm mientras que con la paleta se aconsejan 50 rpm. Se establece que los límites deben estar comprendidos entre $\pm 4\%$.

c) Excentricidad

No deben observarse vibraciones significativas del rotor.

d) Posición vertical

Se establece que debe haber una distancia de 2.5 cm ± 0.2 cm desde el fondo del vaso a la paleta o al cestillo.

e) Vasos de disolución

El tipo de vaso es común al sistema de cestillos y paletas. Las dimensiones están definidas en las distintas Farmacopeas.

Se suelen utilizar de vidrio y de plástico siempre que se garantice que no hay fenómenos de adsorción o reacción del material con las sustancias activas.

f) Punto de muestreo

Se recomienda que la toma de muestra se efectúe en una posición aproximada a la mitad del vaso desde el fondo y que no se sobrepase en 1 cm la distancia a la pared del vaso.

g) Medio de disolución

En cada monografía se especifica el medio de disolución a emplear.

Se recomienda, en general, utilizar agua o una disolución tampón adecuada.

Es preciso considerar que se deben mantener las condiciones "sink" durante todo el ensayo. En cuanto al volumen de medio a emplear se establece que ha de ser entre 500 ml y 1000 ml.

Se debe considerar la interferencia de gases disueltos en el medio de disolución recomendando que se efectúe su desgasificación.

h) Criterios de aceptación

Los criterios de aceptación para formas de liberación prolongada incluidos en la USP XXII, diferencian las formulaciones de liberación retardada (delayed-release) de las de liberación extendida (extended-release).

A continuación se establecen los diferentes criterios exigidos para el cumplimiento del ensayo de disolución. Es preciso aclarar que el término Q se refiere a la cantidad establecida que ha de disolverse en un tiempo determinado.

Formas de liberación retardada

a) Medio ácido: constituido por 750 ml de HCl 0.1 N durante 2h +/- 2%.

1. Las 6 formas de dosificación analizadas no deben exceder el 10% de Q disuelto; si esto no se cumple se ha de efectuar un ensayo adicional.

2. Se efectúa un nuevo ensayo y debe comprobarse que la media de las 12 formas de dosificación no sea superior al

10% de Q, y ninguna de ellas ha de desviarse en más del 25% de Q; si esto no se cumple se ha de efectuar un nuevo ensayo de disolución.

3. Esta vez se analizarán 12 unidades más: el valor medio de la totalidad de unidades analizadas, 24, no ha de ser superior al 10% de Q; y ninguna de ellas ha de desviarse en más del 25% de Q.

b) Medio intestinal: una vez obtenidas las muestras que corresponden al medio ácido se adicionan 250 ml de fosfato sódico tribásico 0,2 M para ajustar a un pH de 6,8 +/- 0,05 a 37°. Se continúa la disolución durante 0,75 h (o según la monografía). Se analizan las muestras, siendo Q la cantidad prescrita total disuelta en medio ácido y básico.

1. Se analizan 6 unidades: cada unidad no debe ser inferior a $Q+5\%$, si no es así se ha de efectuar un ensayo adicional.

2. Se analizan 6 unidades más: el valor medio de las 12 unidades ha de ser mayor o igual que Q, ninguna unidad debe ser inferior a $Q - 15\%$, si no es así se efectuará un ensayo adicional.

3. Se analizan 12 unidades: el valor medio de las 24 unidades ha de ser mayor o igual que Q; 2 unidades no deben ser inferiores a $Q - 15\%$; ninguna unidad ha de ser inferior a $Q - 25\%$.

Formas de liberación extendida (extended-release)

Se extraerán muestras según se indique en la monografía a intervalos de tiempo que no excedan en +/- 2%.

En general se especifican tres períodos. Cada monografía indica la cantidad de principio activo que ha de disolverse en cada intervalo de tiempo.

1. Se analizan 6 unidades y ninguna de ellas ha de estar fuera del valor establecido; al final del ensayo ninguna unidad ha de estar por debajo del valor exigido. Si no es así se efectuará un nuevo ensayo.

2. Se analizan otras 6 unidades y se ha de comprobar que el valor medio de las 12 unidades está dentro del intervalo exigido y al finalizar el ensayo ninguna unidad debe estar por debajo del mínimo exigido; ninguna unidad ha de variar en más del 10% del valor prescrito y ninguna ha de estar por debajo del 10% al final del ensayo, si no es así se realizará un nuevo ensayo.

3. Se analizan 12 unidades y se comprueba que el valor medio de las 24 está dentro del rango establecido; no más de 2 unidades pueden estar por encima del 10% del valor establecido o por debajo del 10% del valor final; ninguna unidad debe ser mayor del 20% en cada período o estar por debajo del valor final establecido.

3.4.1.4 Aparato de disgregación modificado

Este procedimiento se denomina en la USP XXII Método 3, únicamente existe una monografía que lo utiliza, concretamente en el caso de cápsulas de indometacina.

3.4.1.5 Cilindro recíproco

Este sistema se denomina Aparato 3, ha sido propuesto por la USP Review, 1990, como un método alternativo para el análisis de formas de liberación extendida. El aparato consiste en un cilindro transparente que posee una malla de acero inoxidable tipo 316 en el fondo. La forma de dosificación es encerrada en el cilindro el cual posee un movimiento de sube y baja en el medio contenido en un tubo de vidrio sumergido en un baño de agua termostaticada. El líquido fluye en el interior del cilindro actuando sobre la interfaz de la forma de dosificación produciendo así la disolución del principio activo. Este aparato realmente es una modificación del aparato de disgregación. Figura 17.

El sistema, también denominado "Bio-Dis", ha sido muy estudiado recientemente y se ha encontrado que existe una buena correlación con el aparato de botellas rotatorias (rotating bottle), (91).

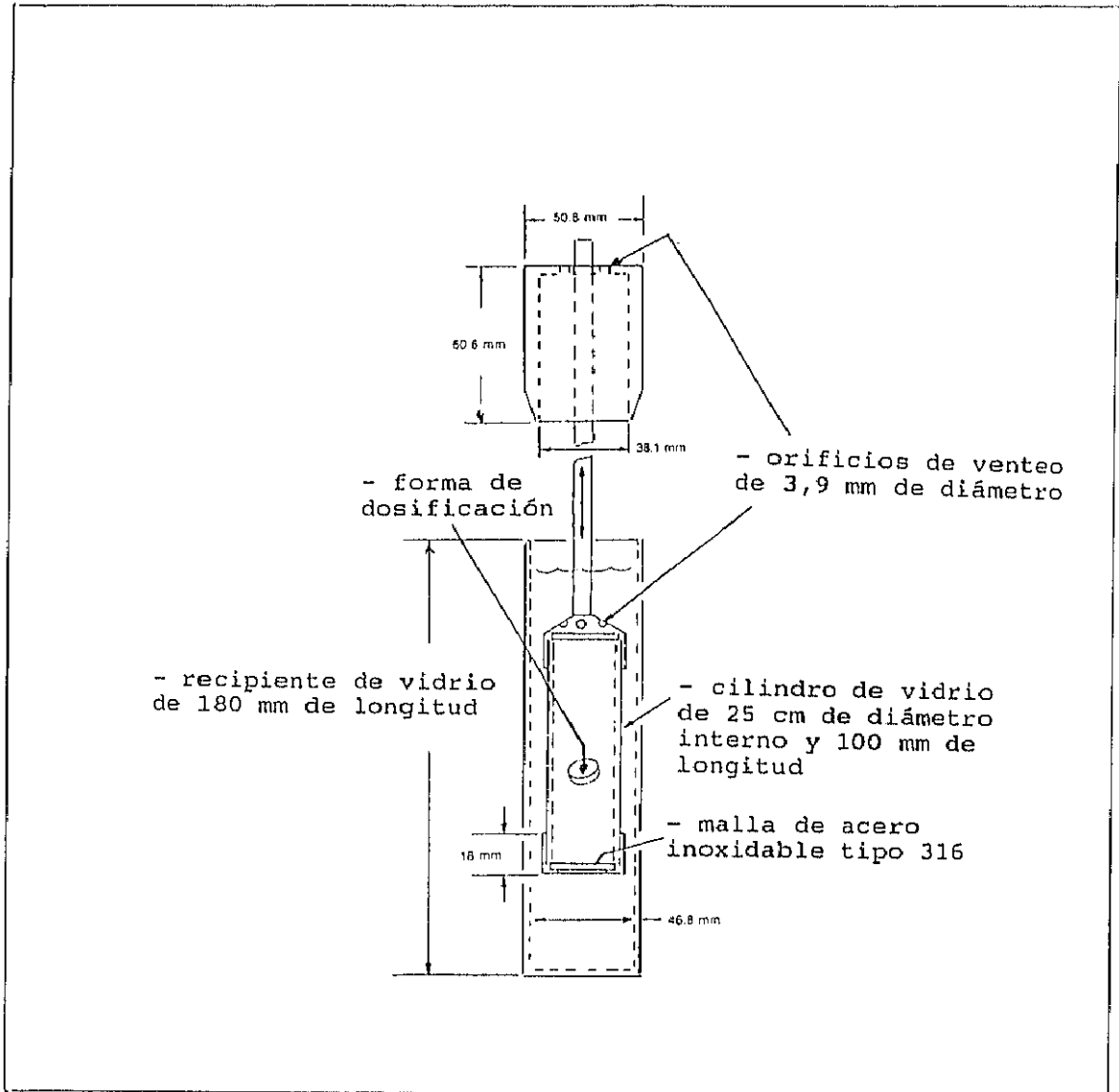


Figura 17. Esquema del cilindro recíproco.

3.4.1.6 Celda de flujo continuo

La celda de flujo continuo fue desarrollada por Ciba-Geigy bajo la dirección del Dr. F. Langenbucher en 1989. En la actualidad se recoge como un método oficial en diversas Farmacopeas.

En este procedimiento, la forma galénica a controlar está mantenida en el seno de una celda cilíndrica y vertical en donde el medio de disolución fluye de abajo hacia arriba. La celda está sumergida en un baño maría termostatzado a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, Figura 18.

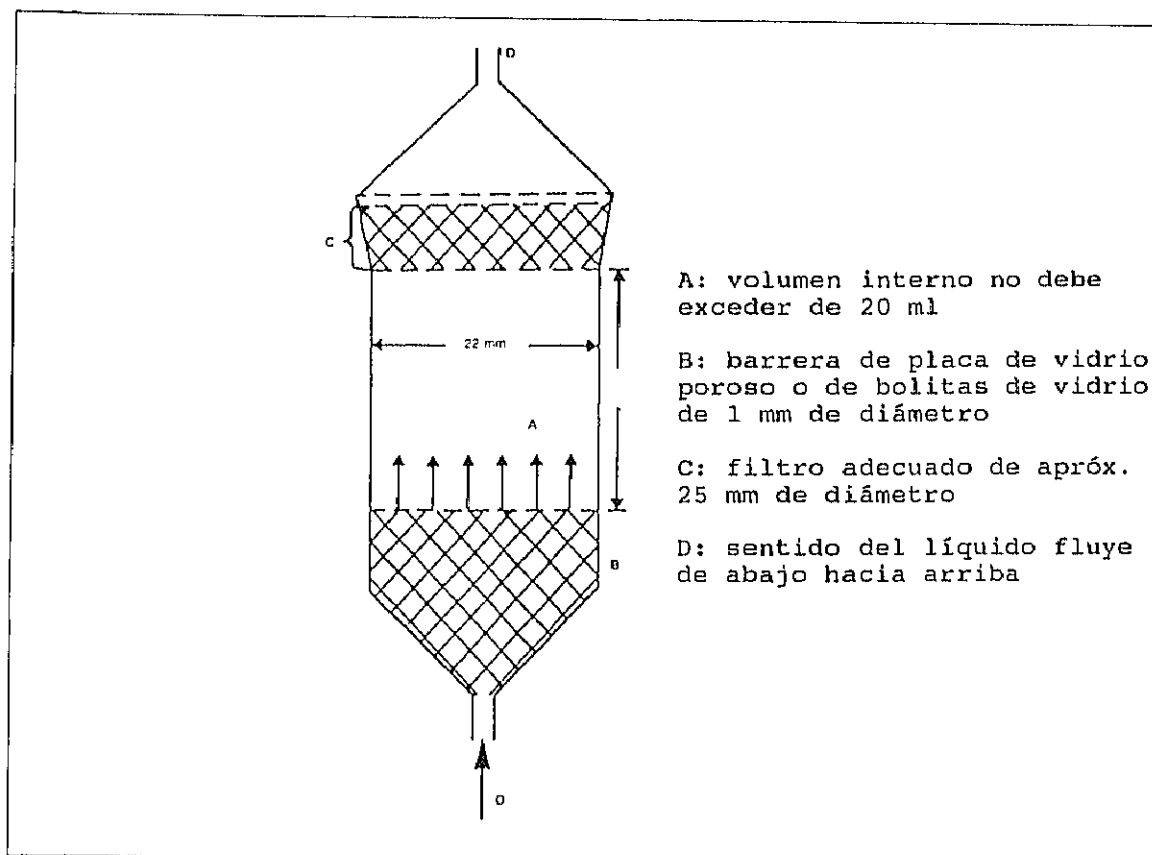


Figura 18. Esquema de la celda de flujo continuo

Este procedimiento presenta una serie de ventajas frente a otros procedimientos oficiales:

- . la disolución sin reciclado del medio permite, en el caso de principios activos poco solubles, respetar las condiciones "sink"

- . es fácil establecer un gradiente de pH

También se han indicado algunos inconvenientes como por ejemplo:

- . la obstrucción de los dispositivos de filtración del soluto puede afectar el paso del medio de disolución

- . se pueden provocar turbulencias en la celda debido al caudal con que fluya el medio de disolución lo cual puede conducir a la modificación de la solubilidad del principio activo

3.4.1.7 Botellas rotatorias

El sistema más conocido en la actualidad, que está basado en la botellas rotatorias descritas en el NF XIV, se denomina "Diffutest", Figura 19 .

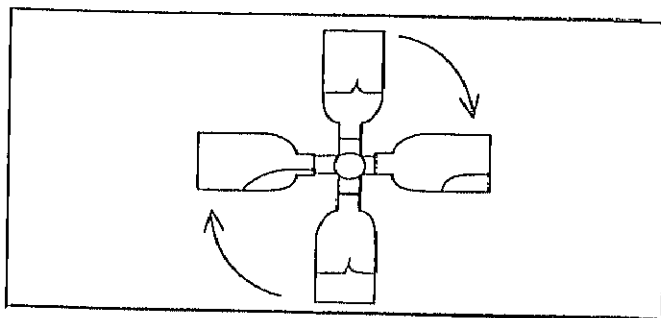


Figura 19. Esquema del aparato de botellas rotatorias.

El aparato consiste en una cámara termostaticada a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, que contiene cuatro brazos rotatorios a una velocidad de 30 rpm y en los cuales se fijan unos recipientes con forma de botella que contienen el medio de disolución y la forma farmacéutica a ensayar.

El aparato ha sido diseñado fundamentalmente para el control de microgránulos.

3.4.2 Métodos no oficiales

En este apartado nos referimos a las modificaciones efectuadas sobre los sistemas básicos de cestillos y paletas ya que si bien se encuentran en algunas referencias bibliográficas, no se ha observado su inclusión en ninguna publicación de tipo oficial.

A título de ejemplo se muestra a continuación una modificación que combina el cestillo y la paleta, (92), Figura 20.

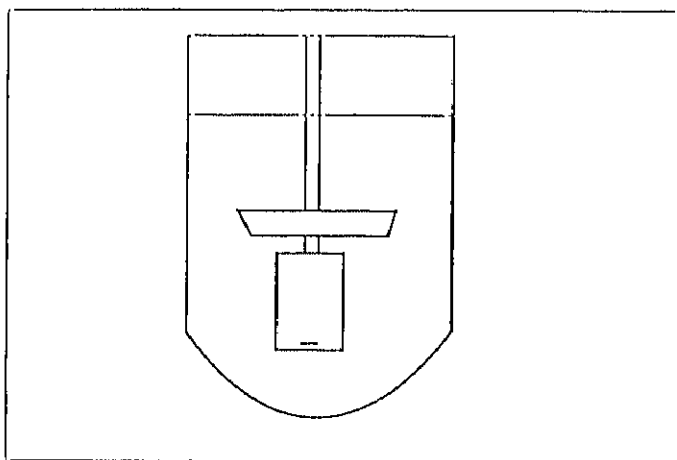


Figura 20. Esquema de sistema cestillo/paleta

3.5 Factores a considerar en la elección del método de disolución

Entre los factores a considerar cuando se va a efectuar la puesta a punto de un método de disolución destacaremos los siguientes,

- Aparato a emplear
- Velocidad de agitación
- Composición del medio de disolución y volumen del mismo
- Necesidad de desgasificar o no el medio de disolución
- Procedimiento analítico a emplear, necesidad de efectuar preparaciones de muestras, filtraciones etc
- Intervalo de muestreo
- Posibilidad de automatización del ensayo, (93-94)

En la actualidad es frecuente que se recurra al estudio de los diversos parámetros que influyen en el ensayo de disolución efectuando distintos ensayos ya sea modificando alguno de los parámetros o efectuando ensayos de comparación entre distintas formulaciones con la finalidad de determinar la influencia de los distintos factores en cada caso, (95-97).

3.6 Factores que influyen en el ensayo de disolución

Son numerosos los factores que influyen en la velocidad de disolución "in vitro" pudiendo ser clasificados en seis grupos, (98):

- Factores relacionados con las propiedades físico químicas del principio activo
- Factores relacionados con la formulación del principio activo
- Factores relacionados con la forma de dosificación
- Factores relacionados con el aparato de disolución
- Factores relacionados con diversos parámetros del método de disolución
- Otros

Existen numerosas referencias bibliográficas que utilizan el ensayo de disolución como método de estudio de la influencia de diversos factores relacionados con la formulación de formas sólidas, (99-105).

3.7 Expresión de los resultados obtenidos en el ensayo de disolución

Los resultados experimentales obtenidos en los ensayos de disolución "in vitro" permiten evaluar las cantidades de principio activo liberado en función del tiempo, por tanto se puede calcular el tiempo de disolución requerido para ceder un porcentaje determinado de medicamento mediante la representación gráfica de los perfiles de disolución, (106).

Un parámetro utilizado habitualmente para caracterizar la cinéticas de disolución es la eficacia de disolución (DE), (107).

$$ED_t \% = \frac{\int_0^t y dt}{y_{100} \cdot t} \cdot 100$$

El ajuste de los datos obtenidos en el ensayo de disolución a modelos matemáticos tales como los descritos por Wagner, Hixson y Crowell, Higuchi, etc., permite una comparación más directa refiriéndose a parámetros clásicos tales como intersecciones o pendientes de las rectas, (108-110). Es posible asimismo establecer una linearización no refiriéndose a ningún mecanismo de liberación preestablecido utilizando la función matemática de Weibull, (111).

3.8 Estudios de bioequivalencia

También es frecuente en la actualidad recurrir al ensayo de disolución para efectuar estudios comparativos de bioequivalencia de formulaciones, (112), comparando los datos *in vitro* de dos o más formulaciones con respecto a los datos *in vivo* de una de ellas.

Dos formulaciones diferentes que contienen un mismo principio activo, se consideran bioequivalentes si su velocidad de absorción no difiere más de un 20% , (113). Esta exigencia requiere que el método de disolución "*in vitro*" utilizado sea capaz de detectar diferencias "*in vivo*", por tanto es preciso predecir la cinética de absorción "*in vivo*" basándose en los datos obtenidos "*in vitro*".

Esta exigencia se aplica habitualmente para establecer relaciones de bioequivalencia entre distintas formulaciones realizadas por diferentes fabricantes.

3.9 Correlaciones "in vitro" - "in vivo"

En cuanto a la aplicación del ensayo de disolución como un sistema de predicción de la biodisponibilidad del principio activo contenido en una determinada forma de dosificación, son numerosos los intentos de establecer correlaciones "in vitro"- "in vivo", (114-116), pero existen discrepancias en cuanto a la posibilidad de correlacionar los datos obtenidos en todos los casos.

PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO 4. CARACTERIZACION Y CUANTIFICACION DE DICLOFENACO SODICO. VALIDACION DE LOS METODOS ANALITICOS

4.1 INTRODUCCION

Cuando se plantea la realización de estudios tanto de preformulación como de formulación, es imprescindible conocer previamente cuales son los métodos más adecuados para la identificación y cuantificación del principio activo objeto de estudio. Entre otros factores a tener en cuenta en la utilización de la metodología de análisis a emplear, es preciso considerar su especificidad dado que no deben encontrarse interferencias de excipientes o productos relacionados en la identificación o cuantificación de la sustancia estudiada.

En el presente capítulo se recogen los resultados obtenidos, tras la utilización de distintas técnicas de análisis, en el estudio de diclofenaco sódico. Se ha efectuado asimismo la puesta a punto de una metodología analítica aplicada a su estudio así como la validación de

los métodos de análisis espectrofotométrico y de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), dado que son éstas las técnicas más utilizadas en la realización de los diversos estudios recogidos en esta memoria.

4.2 MATERIALES Y EQUIPOS

4.2.1 MATERIALES

- Diclofenaco sódico. Impex Química. S.A. Barcelona.
- Sacarosa, lactosa, almidón de maíz, estearato magnésico. Garma.
- Avicel pH 101. FMC. USA.
- Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Pharmacoat 603. Shinetsu Chemical. Japón.
- Eudragit RS. Rhöm Pharma. BASF.
- Placas de cromatografía en capa fina. Merck.
- Metanol reactivo para análisis. Panreac.
- Tolueno reactivo para análisis. Panreac.
- Metanol grado HPLC. Panreac.
- Agua destilada para análisis y para HPLC.

4.2.2 EQUIPOS

- Cromatógrafo líquido de alta resolución de la firma Gilson constituido por: sistema de bombas binario modelo 305/306, detector ultravioleta modelo 116 e integrador modelo SP4270 de la firma Spectraphysics.
- Espectrofotómetro ultravioleta-visible Beckman DU 6.
- Espectrofotómetro de infrarrojos Perkin Elmer modelo 556.
- Desecador de infrarrojos Mettler:
 - . balanza, PM100
 - . desecador, LP16
- pHmetro Crison micro pH 2002
- Potenciometro modelo 686 de Methrom
- DSC Mettler TA3000 System
- Aparato de medida de puntos de fusión Buchi
- Balanza analítica Mettler AJ-100-L
- Analizador de tamaño de partículas Galai-Cis-1

4.3 CARACTERIZACIÓN Y DETERMINACION DE DICLOFENACO SODICO

METODOS, RESULTADOS Y COMENTARIOS

4.3.1. Características organolépticas

Se efectúa mediante la observación directa simple del producto.

El producto se presenta en forma de polvo muy fino de color blanco.

4.3.2 Tamaño de partícula

El análisis granulométrico del principio activo se realiza a partir de una dispersión del mismo en parafina líquida.

El equipo empleado es un analizador de tamaño de partículas marca Galai modelo CIS-1.

En la Figura 21 se indica la distribución del tamaño de partículas indicando los intervalos de tamaño en micras y el porcentaje de partículas correspondiente a cada intervalo. Esta misma información se representa en la misma figura en forma de gráfico de barras.

El tamaño medio es de 2,56 μm siendo el intervalo mayoritario el comprendido entre 0,5 y 5 μm .

Intervalo (μm)	%	% Acumulado
0.0 - 1.0	34.09	34.09
1.0 - 2.0	21.71	55.80
2.0 - 3.0	13.52	69.32
3.0 - 4.0	11.08	80.40
4.0 - 5.0	8.59	88.99
5.0 - 6.0	4.34	93.33
6.0 - 7.0	2.64	95.96
7.0 - 8.0	1.07	97.04
8.0 - 9.0	0.71	97.75
9.0 - 10.0	0.48	98.23
10.0 - 20.0	1.44	99.67
20.0 - 30.0	0.22	99.88
30.0 - 40.0	0.07	99.95
40.0 - 50.0	0.04	99.99
50.0 - 60.0	0.01	99.99
60.0 - 70.0	0.00	100.00
70.0 - 80.0	0.00	100.00
80.0 - 90.0	0.00	100.00
90.0 - 100.0	0.00	100.00
100.0 - 150.0	0.00	100.00

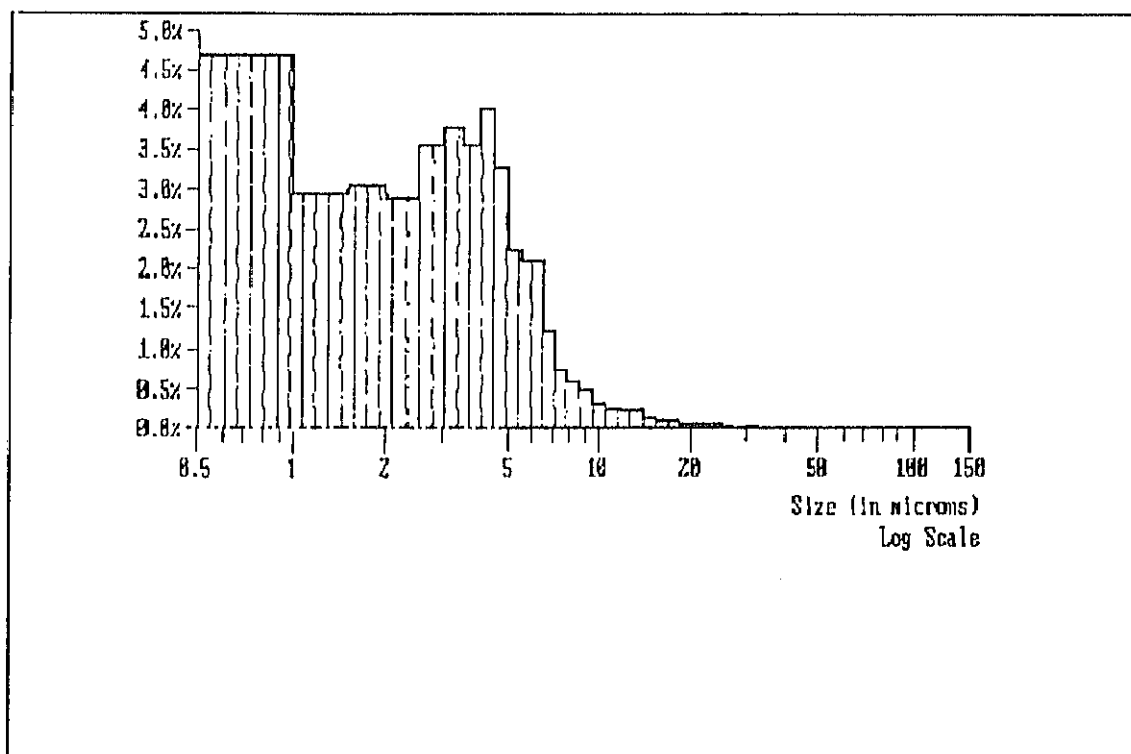


Figura 21. Distribución del tamaño de partículas de diclofenaco sódico.

4.3.3 Densidad aparente

Se realizó poniendo 10 g de producto en una probeta graduada de 25 ml compactándolo siempre de igual forma, repitiendo el ensayo 5 veces y calculando el valor medio.

La densidad aparente calculada fue de 0,66 g/ml.

4.3.4. Identificación

Espectro infrarrojo

Se trituraron aproximadamente 2 mg de producto con 250 mg de KBr, previamente desecado, y se comprimió la mezcla. Se registró el espectro de la pastilla obtenida utilizando un espectrofotómetro infrarrojo Perkin Elmer modelo 554.

En la Figura 22 se recoge el espectro obtenido.

Punto de fusión

Se determinó por el método del capilar utilizando un aparato de la firma Buchi.

El punto de fusión encontrado fue de 283°C.

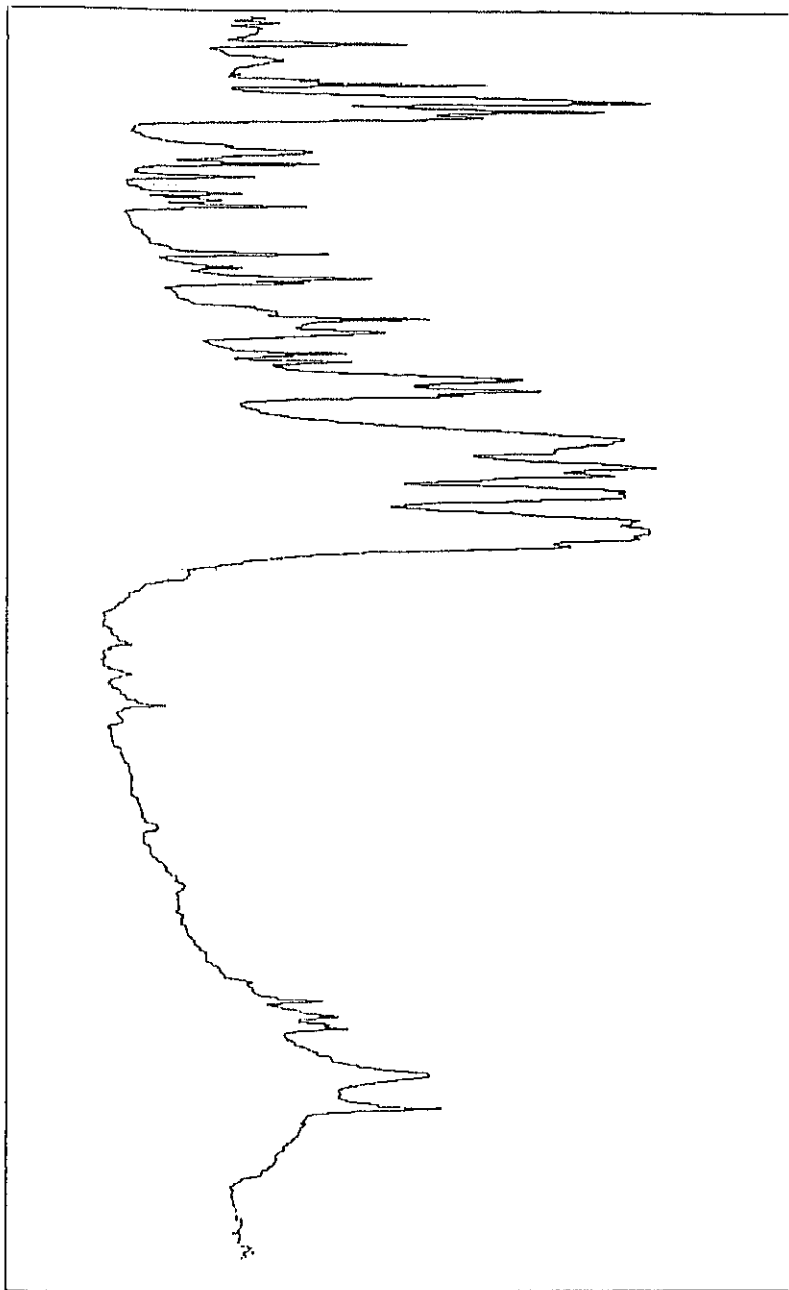


Figura 22. Espectro infrarrojo de diclofenaco sódico.

Calorimetría diferencial de barrido

Para la obtención del termograma característico de diclofenaco sódico se pesaron 5 mg en una cápsula de aluminio utilizando un equipo de DSC de la firma Mettler.

En la Figura 23 se representa el termograma obtenido.

Espectro ultravioleta

Se obtuvieron los espectros de diclofenaco sódico de una solución metanólica y de una solución en Na(OH) 0,01N. En ambos casos la concentración fue de 10 $\mu\text{g/ml}$ y la lectura fue efectuada en celdas de 1 cm de paso óptico.

Se utilizó un espectrofotómetro Beckman DU 6.

En la Figura 24 se representan ambos espectros.

Cromatografía en capa fina

Se partió de una solución al 1 % de diclofenaco sódico en metanol.

Condiciones cromatográficas:

Placas de cromatografía de gel de sílice Merck 60F254 de 0,2 mm de espesor de capa

Técnica de separación: Unidimensional ascendente.

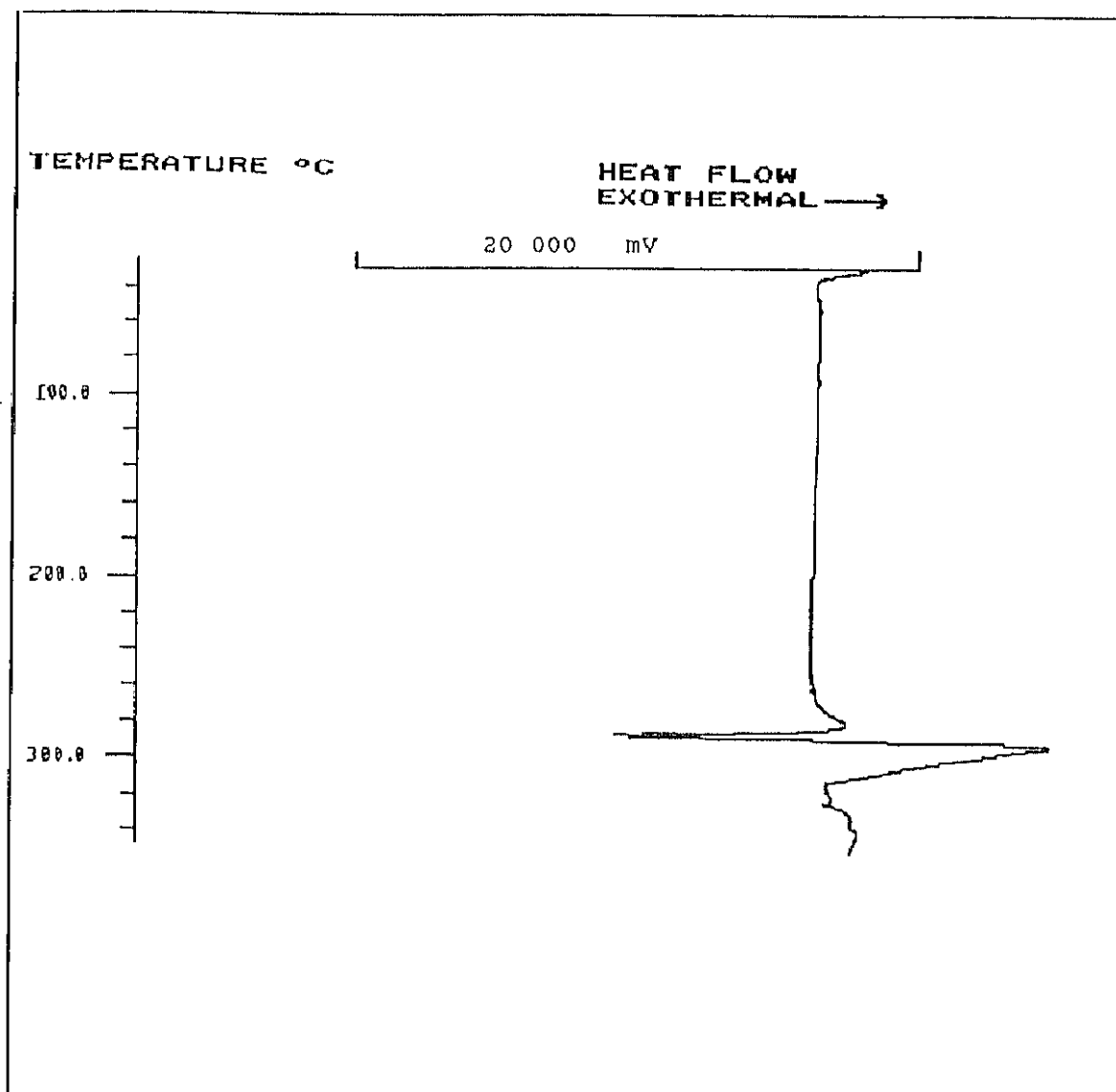


Figura 23. Termograma de diclofenaco sódico.

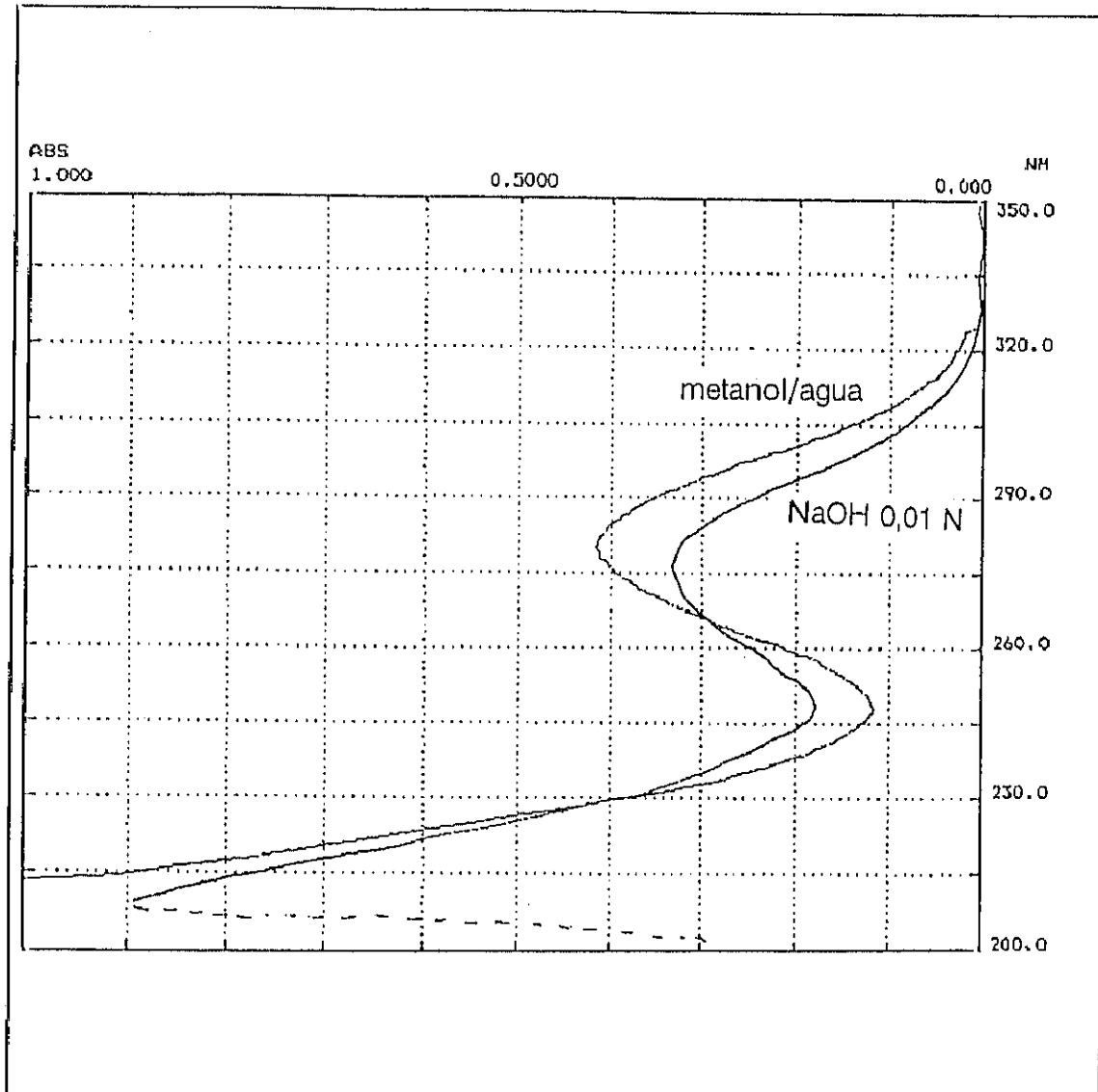


Figura 24. Espectro ultravioleta de una disolución de 10 µg/ml de diclofenaco sódico en NaOH 0,01 N y en metanol/agua.

Cantidad aplicada: 5 μ l

Eluyente: Tolueno:Metanol (60:40)

Revelado a 254 nm

El revelado de las placas de cromatografía en capa fina dio lugar a una mancha de diclofenaco sódico con un Rf aproximado de 0,6.

4.3.5 Pérdida por desecación

Se realizó sobre una muestra de 1 g de producto utilizando una estufa de desecación de infrarrojos de la firma Mettler.

La pérdida por desecación fue del 0,5%.

4.3.6 Determinación del contenido

La valoración del contenido se efectuó por titulación potenciométrica en medio anhidro.

La titulación se efectuó con ácido perclórico 0,1 N.

Se empleó un valorador automático modelo Methrom 686 con un electrodo de referencia Ag/AgCl, con solución de LiCl saturado en etanol como electrolito interno, y un electrodo de medición de pH.

La titulación es de tipo dinámico y la evaluación del contenido se calculó por la técnica del punto final.

Procedimiento: consistió en disolver 250 mg del producto desecado, exactamente pesados en 50 ml de ácido acético.

Se efectuó un ensayo de un blanco en las mismas condiciones.

La determinación del contenido dió lugar a un valor del 100,1%.

4.3.7 Solubilidad

Se han efectuado estudios de solubilidad del principio activo en los diferentes medios utilizados en los ensayos de disolución. Se ha determinado la solubilidad de diclofenaco sódico a 37°C en HCl 0,1N (pH 1) , tampón fosfato pH 3, pH 6,8 y pH 7,4 y en agua destilada (pH 5,5).

En todos los casos la solubilidad se ha determinado mediante la adición de un exceso de diclofenaco sódico en un volumen fijo de cada una de las soluciones. Las muestras fueron agitadas continuamente durante el ensayo que se prolongó hasta 24 horas.

La determinación cuantitativa de diclofenaco sódico se realizó espectrofotométricamente a 275 nm utilizando celdas de 1 cm de paso óptico.

Los datos obtenidos en los estudios de solubilidad se indican en la Tabla VI. Se comprueba como destaca la

Tabla VI. Solubilidad de diclofenaco sódico en diferentes disoluciones

Disolución	Temperatura	Solubilidad (mg/ml)	Concentración del tampón
Agua destilada (pH 5.5)	37°C	15.580	----
pH 6.8	37°C	0.830	0.15 M
pH 7.4	37°C	1.310	0.04 M
pH 3	37°C	0.002	0.04 M
HCl 0.1 N (pH 1)	37°C	0.002	----

influencia del pH en la solubilidad de diclofenaco sódico, siendo prácticamente insoluble en medio ácido, pH 1 y 3, y mejorando considerablemente la solubilidad en los medios de pH superior a los anteriormente citados. En dicha tabla se recogen además las concentraciones de las diferentes soluciones tampón estudiadas ya que existe relación entre este dato y la solubilidad de diclofenaco sódico. Comparativamente se puede apreciar que la solubilidad del principio activo en agua es mucho mayor que en las disoluciones tampón ensayadas, siendo además dicha solubilidad menor cuanto más concentrado es el medio de disolución.

En la Tabla VII, se indican a modo de resumen, los resultados analíticos obtenidos en el estudio de diclofenaco sódico.

Tabla VII. Resultados encontrados en la analítica de diclofenaco sódico

DETERMINACION	RESULTADO
Características organolépticas	Polvo cristalino fino de color blanco.
Tamaño de partícula.....	2,56 μm
Densidad aparente	0,66 g/cc
Espectro infrarrojo.....	Corresponde al estándar
Punto de fusión	283 $^{\circ}\text{C}$
DSC	Fusión a 286.1 $^{\circ}\text{C}$ con descomposición
Espectro ultravioleta	NaOH 0,01N, máx. 275 nm Metanol/agua, máx 280 nm
Cromatografía en capa fina ...	Una mancha con $R_f=0,6$
Pérdida por desecación	0.5%
Contenido	100.1%

4.4. VALIDACION DE LOS METODOS DE ANALISIS

Para la validación de los métodos analíticos hemos seguido las recomendaciones recogidas en la bibliografía consultada, (117-119).

En primer lugar se describe el procedimiento empleado para el cálculo de los distintos parámetros de validación, comunes para los métodos cromatográfico y espectrofotométrico, indicando en apartados sucesivos las condiciones analíticas y los resultados obtenidos.

4.4.1 METODOS

4.4.1.1 Parámetros de validación

Selectividad

La comprobación práctica de la selectividad del método se efectúa analizando muestras con principio activo y muestras con excipientes y los distintos disolventes utilizados con el fin de detectar si existen o no interferencias en la determinación analítica del principio activo.

Linealidad

El ensayo de linealidad se realiza a partir de cuatro muestras de concentraciones comprendidas entre 5 y 30 $\mu\text{g/ml}$ que se analizan por triplicado.

Se determina la curva de calibración que relaciona respuestas (absorbancias o áreas) con concentración o cantidad de analito. Se halla la recta de regresión por el método de "mínimos cuadrados". La recta de calibración es del tipo:

$$y = b \cdot x + a$$

siendo x la concentración, y la respuesta, b el valor de la pendiente y a el término independiente (ordenada en el origen).

Se realiza el tratamiento estadístico de los datos analíticos, con el fin de evaluar la linealidad y la proporcionalidad. La interpretación estadística de la regresión se efectúa determinando:

- a) El coeficiente de correlación
- b) El test de linealidad, para lo cual se calculan:
 - I. Coeficiente de variación de los factores respuesta (f)
 - II. Significación estadística de la varianza de la pendiente b

c) Test de proporcionalidad

Precisión del sistema instrumental (repetibilidad)

Se determina analizando una misma muestra seis veces consecutivas. La repetibilidad o precisión del sistema instrumental se indica por el coeficiente de variación existente entre las distintas lecturas.

Precisión del Método (reproducibilidad y solidez)

El cálculo de la reproducibilidad del método se determina analizando tres muestras con la misma concentración, preparadas independientemente y analizadas posteriormente por triplicado. La reproducibilidad del método se demuestra mediante el coeficiente de variación entre muestras.

La solidez del método se determina analizando, por triplicado, alícuotas de una misma muestra durante tres días consecutivos. También, en el método cromatográfico, se estudia la solidez del método tomando como variable el pH del eluyente comprobando la influencia de ligeras variaciones de este, (pH 3.5, pH 4 y pH 4,2), en los resultados obtenidos expresados por áreas. Como en el caso anterior la solidez del método se asegura si se obtiene un valor aceptable de coeficiente de variación

entre las distintas muestras.

Exactitud

Se determinó la exactitud del método mediante el cálculo de la cantidad de principio activo recuperada frente a la teóricamente añadida, efectuando un test de *t* de Student para determinar si el valor medio hallado y el valor considerado verdadero no difieren significativamente para $P=0,05$.

Límite de detección

El cálculo del límite de detección se realizó preparando muestras de muy baja concentración y comprobando cual era la mínima concentración que permitía obtener respuesta claramente diferenciable del ruido del aparato.

Límite de cuantificación

Se prepararon muestras de baja concentración y se determinó mediante la lectura de las mismas la concentración mínima que se podía analizar con un coeficiente de variación aceptable.

4.4.1.2 Condiciones del metodo por HPLC

Se ha desarrollado un método mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) capaz de determinar cualitativa y cuantitativamente diclofenaco sódico como principio activo aislado y en diversas formulaciones farmacéuticas.

Condiciones experimentales

Columna de separación: C18 de fase reversa con partículas de 10 μm de diámetro como fase interna, la longitud de la columna es de 200 mm y el diámetro interno 4.6 mm.

Temperatura: ambiente

Composición del eluyente: Metanol/Tampón fosfato pH 4, (75:25)

Modo elución: isocrático

Flujo: 1.5 ml/min

Longitud de onda: 275 nm

Volumen de inyección: 20 μl .

Duración del cromatograma: 10 minutos.

Preparación de las muestras: se realiza la disolución de diclofenaco sódico o de las distintas mezclas y formulaciones estudiadas en metanol/agua (50:50). Las muestras se filtran a través de un filtro de 0.45 μm de tamaño de poro.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Se ha validado un procedimiento de HPLC para el análisis de diclofenaco sódico. Después de comprobar la selectividad se concluye que el método es específico de diclofenaco sódico y capaz de separarlo de los excipientes. La identificación de los picos se ha realizado comparando los tiempos de retención de soluciones patrón frente a las distintas soluciones de ensayo analizadas. En la Figura 25 se recoge el cromatograma típico obtenido.

En la Tabla VIII se representan los valores individuales, medios y coeficientes de variación, expresados por áreas, de cada una de las muestras analizadas para verificar la linealidad del método; asimismo se indica la ecuación de la recta obtenida mediante el ajuste por mínimos cuadrados.

El coeficiente de correlación de la ecuación resultante es superior a 0.999. En las tablas de r que dan el grado de significación del valor obtenido para el coeficiente de correlación se observa que para $n-2$ grados de libertad ($12-2=10$), el valor obtenido, 0.999, supone una correlación positiva con una probabilidad superior al 99.9% (significativa al 1 por mil) ya que $r(10, 0.001) = 0.823$ y $r^2 = 0.998$. La variable independiente explica un

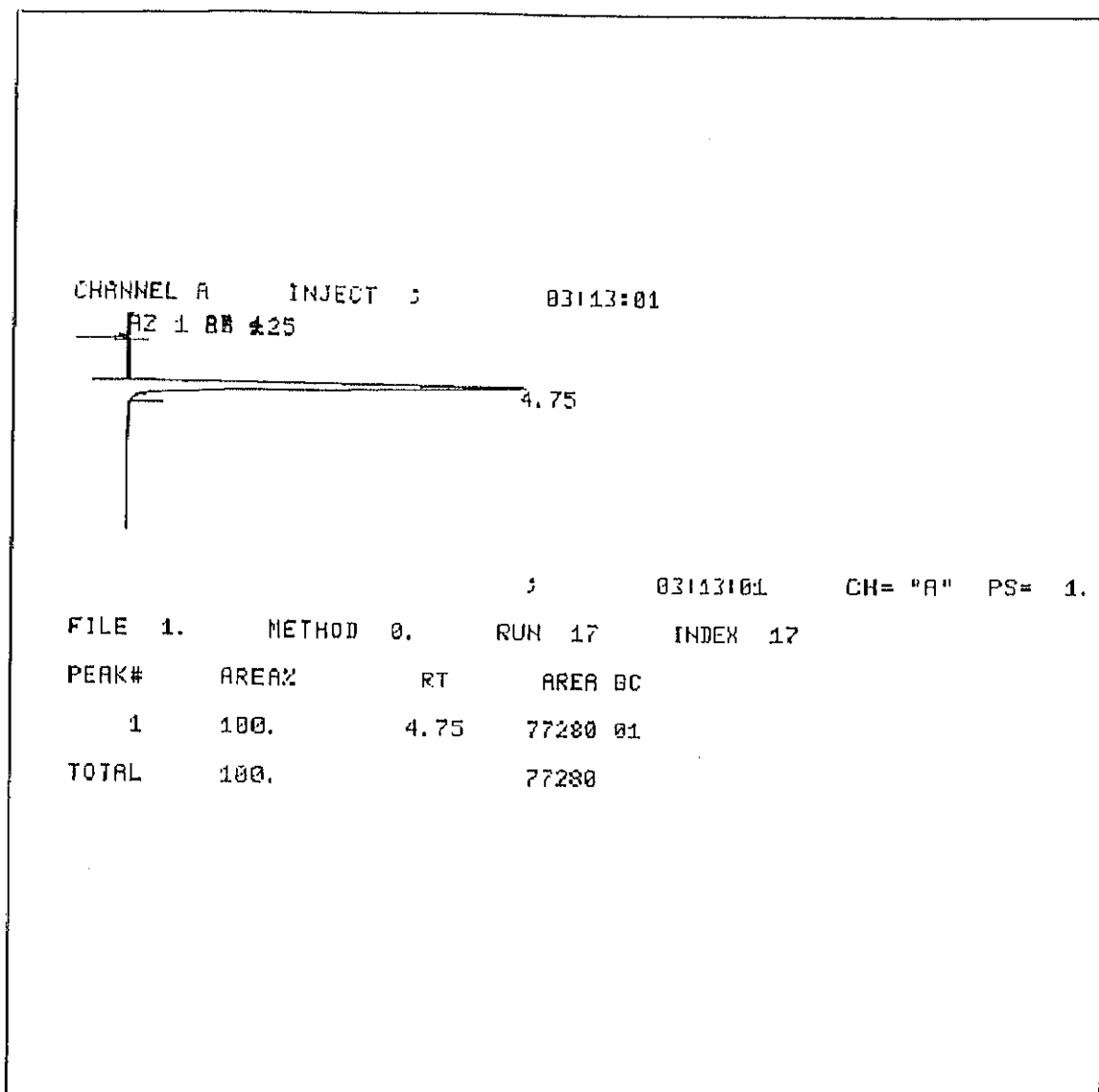


Figura 25. Cromatograma característico de diclofenaco sódico

Tabla VIII. Resultados de cada una de las cuatro concentraciones empleadas para estudiar la linealidad del método expresados por áreas

$\mu\text{g/ml}$	area 1	area 2	area 3	media	c.v.
5	34354	34218	34312	34294	0.20
10	71387	72128	69896	71137	1.59
20	142714	140751	142055	141840	0.70
30	213706	213257	213816	213593	0.14

$$r = 0.999; a = -1051; b = 7154.93$$

99,8% de la varianza total de y . La representación gráfica de la recta de regresión se indica en la Figura 26.

En la Tabla IX se indican los valores de los factores respuesta comprobando que los coeficientes de variación están dentro del valor requerido (inferior al 5%).

En la Tabla X se muestra la significación estadística de la varianza de la pendiente b , así como el test de proporcionalidad.

En las Tablas XI a XIV, se recogen los datos de precisión (repetibilidad, reproducibilidad y solidez), en todos los casos se obtienen valores de coeficientes de variación aceptables.

En la Tabla XV, se recogen los datos obtenidos en el ensayo de exactitud. Mediante el cálculo de la t de Student se comprueba que los valores obtenidos de t_{exp} son, en el caso de las concentraciones 10, 20, y 30 $\mu\text{g/ml}$, inferiores a t_{tab} por lo que se concluye que los valores hallados no difieren significativamente de los verdaderos (para $P=0,05$).

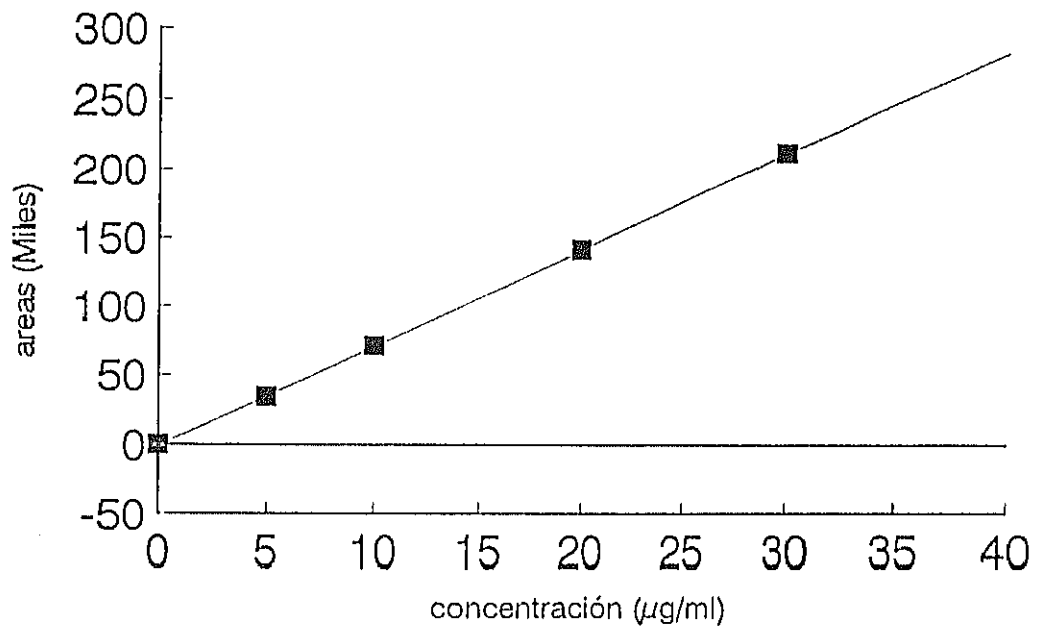


Figura 26. Recta de regresión de diclofenaco sódico (Método HPLC)

Tabla IX. Coeficiente de variación de los factores respuesta expresados por áreas

x ($\mu\text{g/ml}$)	y (areas)	f(x/y)
5	34354	6870.8
5	34218	6843.6
5	34312	6862.4
10	71387	7138.7
10	72128	7212.8
10	69896	6989.6
20	142714	7135.7
20	140751	7037.5
20	142055	7102.7
30	213706	7123.5
30	213257	7108.5
30	213816	7127.2
		$\bar{X} = 7046.08$
		c.v. = 1.77

Tabla X. Significación estadística de la varianza de la pendiente b y test de proporcionalidad.

Significación estadística de la varianza de la pendiente

$$s^2_{(y,x)} = 44210.531$$

$$s_{(y,x)} = 210.263$$

$$s^2_{(b)} = 44.1 \quad s_{(b)} = 6.64 \quad s_{b(\text{rel})} = 0.09\%$$

$$b \pm t \cdot s_b = 7154.93 \pm 2.228 \cdot 6.64$$

$$\text{límites de confianza de } b = (7169.72 - 7140.14)$$

Test de proporcionalidad

$$s^2_a = 5236.875; \quad s_n = 72.36$$

$$\begin{aligned} \text{límites de confianza de } a &= -1051 \pm 2.228 \cdot 72.36 = \\ &= (-1212.18) - (-889.782) \end{aligned}$$

Tabla XI. Resultados obtenidos para comprobar la repetibilidad del sistema instrumental

$\mu\text{g/ml}$ n	5	10	20
1	34354	71387	142714
2	34218	72128	140751
3	34312	69896	142055
4	34253	70323	141728
5	34801	71423	142032
6	34932	72030	141937
Area media	34478	71197	141856
+/- s	+/-307	+/-906	+/-714
c. v. (%)	0,9	1,3	0,5

Tabla XII. Reproducibilidad entre distintas muestras de la misma concentración (5 $\mu\text{g/ml}$)

n 1	n 2	n 3	Area media +/-s	C.V. %
35939	37123	38501	37172 +/-1110	3
36145	37530	38467		
35589	37003	38254		

Tabla XIII. Solidez del método: reproducibilidad entre distintos días (misma muestra, concentración = 5 $\mu\text{g/ml}$)

día 1	día 2	día 3	Area media +/-s	C.V. %
35939	34253	35281	35300 +/-596	1,7
36145	34809	35231		
35589	34846	35605		

Tabla XIV. Solidez del método: reproducibilidad entre distintos valores de pH (misma muestra, concentración = 5 $\mu\text{g/ml}$)

pH 4,2	pH 4	pH 3,5	Area media +/-s	C.V. %
36532	36020	35671	36045 +/-321	0,9
36106	35536	36260		
35917	35981	36835		

Tabla XV. Exactitud del método, test de t de Student

teórico μg/ml		hallado μg/ml		Media	s
5	4,95	4,93	4,94	4,93	0,01
10	10,12	10,22	9,92	10,08	0,15
20	20,09	19,82	20,00	19,97	0,14
30	30,01	29,95	30,03	29,99	0,04

m = valor teórico

$$t_{exp} = \frac{(m - \bar{x}) \sqrt{n}}{S}$$

\bar{x} = valor medio encontrado

n = nº de determinaciones

S = desviación estándar

$$t_{lab} (P=0,05, GL = 3-1=2) = 4,30$$

$$t_{exp} 10 = 0,90$$

$$t_{exp} 20 = 0,37$$

$$t_{exp} 30 = 0,43$$

El límite de detección se fijó en 0,01 μg y el límite de cuantificación en 0,02 μg .

A partir de los datos obtenidos en cada uno de los ensayos realizados se concluye que el método por HPLC utilizado es adecuado para la determinación de diclofenaco sódico.

4.4.1.3. Condiciones del método espectrofotométrico

Hemos de diferenciar la validación espectrofotométrica de diclofenaco sódico en las condiciones analíticas utilizadas durante los ensayos de determinación de contenido de las distintas mezclas y formulaciones y el método seguido para efectuar la cuantificación de las muestras obtenidas en los ensayos de disolución.

Las diferencias entre ambos métodos de determinación estaban en la longitud de onda de medida y en el disolvente utilizado para la preparación de las soluciones de ensayo. El equipo empleado fue un espectrofotómetro Beckman DU 6, las muestras fueron leídas en celdas de 1 cm de paso óptico, en todos los casos.

A continuación se detallan las condiciones de ambos procedimientos:

a) Determinación del contenido en mezclas y formulaciones

Longitud de onda: 280 nm

Preparación de muestras: las muestras fueron disueltas en una mezcla metanol/agua (50/50).

b) Análisis de las muestras obtenidas en los ensayos de disolución

Longitud de onda: 275 nm

Preparación de muestras: las muestras fueron diluidas convenientemente en Na(OH) 0,01N

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Se han validado dos procedimientos de análisis espectrofotométrico para la cuantificación de diclofenaco sódico tanto en determinaciones cuantitativas del principio activo sólo como en diversas mezclas y formulaciones. La diferencia consiste únicamente en el medio de disolución empleado, metanol/agua o NaOH 0,01N, y en la longitud de onda, 280 nm y 275 nm, respectivamente.

En la Tablas XVI y XVII, se representan los valores individuales, los valores medios y los coeficientes de variación, expresados en absorbancias, de cada una de las muestras analizadas para verificar la linealidad del método, asimismo se indica la ecuación de la recta obtenida mediante el ajuste por mínimos cuadrados.

El coeficiente de correlación de las ecuaciones resultante es superior a 0.999. En las tablas de r

Tabla XVI. Resultados de cada una de las cuatro concentraciones empleadas para estudiar la linealidad del método espectrofotométrico utilizando NaOH 0,01N.

$\mu\text{g/ml}$	abs. 1	abs. 2	abs. 3	media	c.v.
5	0.168	0.168	0.167	0.167	0.30
10	0.332	0.332	0.332	0.332	0.00
20	0.648	0.651	0.651	0.650	0.20
30	0.974	0.974	0.974	0.974	0.00

$$r = 0.999; a = 0,0073; b = 0,032$$

Tabla XVII. Resultados de cada una de las cuatro concentraciones empleadas para estudiar la linealidad del método espectrofotométrico utilizando metanol/agua

$\mu\text{g/ml}$	abs.1	abs.2	abs.3	media	c.v.
5	0,203	0,204	0,204	0,203	0,30
10	0,410	0,410	0,410	0,410	0.57
20	0,791	0,797	0,794	0,794	0.40
30	1,263	1,260	1,259	1,260	0.20

$$r = 0.999; a = -0.014; b = 0,0419$$

que dan el grado de significación del valor obtenido para el coeficiente de correlación se observa que para $n-2$ grados de libertad ($12-2=10$), el valor obtenido, 0.999, supone una correlación positiva con una probabilidad superior al 99.9% (significativa al 1 por mil) ya que $r(10,0.001) = 0.823$ siendo $r^2 = 0.998$. La variable independiente explica un 99.8% de la varianza total de y .

La representación gráfica de las rectas de regresión se indica en las Figuras 27 y 28.

En las Tablas XVIII y XIX se muestran los valores de los factores respuesta comprobando que los coeficientes de variación están dentro del valor requerido (inferior al 5%).

En las Tablas XX y XXI se recogen los datos de la significación estadística de la varianza de la pendiente b , así como el test de proporcionalidad.

Los resultados obtenidos en los ensayos de precisión (repetibilidad, reproducibilidad y solidez) se muestran en las Tablas XXII a XXVII, comprobando que en todos los casos se obtienen valores de coeficientes de variación aceptables.

En las Tablas XXVIII y XXIX, se recogen los datos obtenidos en el ensayo de exactitud. Mediante el cálculo de la t de Student se comprueba que los valores obtenidos de t_{exp} son inferiores a t_{tab} (no difieren significativamente $P=0,05$).

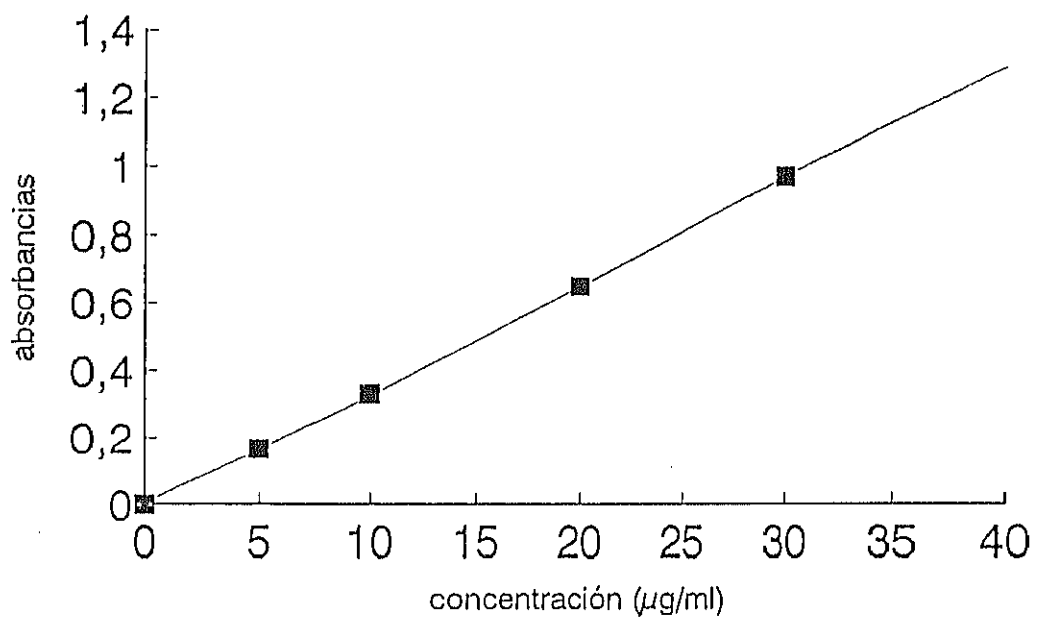


Figura 27. Recta de regresión de diclofenaco sódico (Método espectrofotométrico, NaOH 0,01 N)

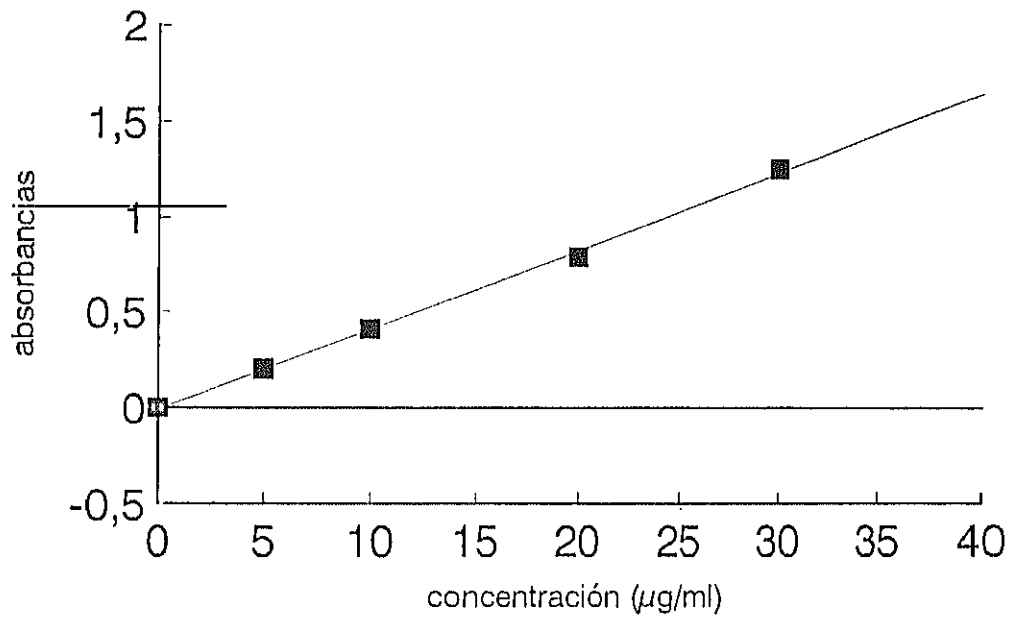


Figura 28. Recta de regresión de diclofenaco sódico (Método espectrofotométrico, metanol/agua))

Tabla XVIII. Coeficiente de variación de los factores respuesta utilizando NaOH 0,01N

x ($\mu\text{g/ml}$)	y (absor.)	f(x/y)
5	0,168	33,60
5	0,168	33,60
5	0,167	33,40
10	0,332	33,20
10	0,332	33,20
10	0,332	33,20
20	0,648	32,40
20	0,651	32,55
20	0,651	32,55
30	0,974	32,46
30	0,974	32,46
30	0,974	32,46
		$\bar{X} = 32,92$
		c.v. = 1,46

Tabla XIX. Coeficiente de variación de los factores respuesta utilizando metanol

x ($\mu\text{g/ml}$)	y (absor.)	f(x/y)
5	0,203	40,60
5	0,204	40,80
5	0,204	40,80
10	0,410	41,00
10	0,410	41,00
10	0,410	41,00
20	0,791	39,55
20	0,797	39,85
20	0,794	39,70
30	1,263	42,10
30	1,260	42,00
30	1,259	41,96
		$\bar{X} = 40,86$
		c.v. = 2,12

Tabla XX. Significación estadística de la varianza de la pendiente b y test de proporcionalidad

Significación estadística de la varianza de la pendiente
(NaOH 0,01N)

$$s^2_{(y,x)} = 2,8604 \cdot E-03$$

$$s_{(y,x)} = 0,0534$$

$$s_b^2 = 2,5856E-06; s_b = 1,608 \cdot E-03$$

$$\text{límites de confianza} = 0,032 \pm 2.228 \cdot 1,608E-03 =$$

$$(0,0355 - 0,0284)$$

Test de proporcionalidad

$$s_a^2 = 9,2112E-04; s_a = 0,030$$

$$\text{límites de confianza} = 7,389E-03 \pm 2.228 \cdot 0,03 =$$

$$(0,0742 - 0,059)$$

Tabla XXI. Significación estadística de la varianza de la pendiente b y test de proporcionalidad

Significación estadística de la varianza de la pendiente
(Metanol/Agua)

$$s^2_{(y,x)} = 5,815E-04$$

$$s_{y,x} = 0,0241$$

$$s^2_b = 5,256E-07; \quad s_b = 7,250E-04$$

$$\text{límites de confianza} = 0,0419 \pm 2.228.7,250E-04 = \\ (0,0402 - 0,0435)$$

Test de proporcionalidad

$$s^2_a = 1,872E-04; \quad s_a = 0,01368$$

$$\text{límites de confianza} = -0,014 \pm 2.228.0,01368 = \\ (0,0164 - 0,0444)$$

Tabla XXIII. Repetibilidad, (NaOH 0,01 N)

$\mu\text{g/ml}$ n	5	10	20
1	0,168	0,332	0,648
2	0,168	0,332	0,651
3	0,167	0,332	0,651
4	0,168	0,332	0,651
5	0,168	0,332	0,651
6	0,167	0,332	0,651
Area media	0,168	0,332	0,651
+/- s	+/-5,16E-04	+/-0	+/-1,47E-03
c. v. (%)	0,9	0	0,5

Tabla XXIII. Repetibilidad (metanol/agua)

$\mu\text{g/ml}$	5	10	20
n			
1	0,203	0,410	0,791
2	0,204	0,410	0,797
3	0,204	0,410	0,794
4	0,203	0,410	0,792
5	0,205	0,410	0,794
6	0,204	0,410	0,792
Area media	0,204	0,410	0,793
+/- s	+/-7,5E-04	+/-0	+/-2,16E-03
c. v. (%)	0,9	0	0,3

Tabla XXIV. Reproducibilidad entre distintas muestras (NaOH), (concentración 10 $\mu\text{g/ml}$)

n 1	n 2	n 3	Area media +/-s	C.V. %
0,335	0,332	0,333		
0,335	0,332	0,334	0,333	0,4
0,335	0,332	0,334	+/-0,001	

Tabla XXV. Solidez del método: Reproducibilidad entre distintos días (misma muestra), (NaOH), (concentración = 10 $\mu\text{g/ml}$)

día 1	día 2	día 3	Area media +/-s	C.V. %
0,332	0,335	0,333		
0,332	0,334	0,333	0,333	0,3
0,332	0,335	0,333	+/-0,001	

Tabla XXVI. Reproducibilidad entre distintas muestras (Metanol/Agua), (concentración 10 $\mu\text{g/ml}$)

n 1	n 2	n 3	Area media +/-s	c.v. %
0,392	0,387	0,410		
0,395	0,388	0,410	0,397	2,5
0,394	0,388	0,409	+/-0,01	

Tabla XXVII. Solidez del método: Reproducibilidad entre distintos días (misma muestra), (metanol/agua), (concentración = 10 $\mu\text{g/ml}$)

día 1	día 2	día 3	Area media +/-s	c.v. %
0,387	0,382	0,394		
0,388	0,382	0,393	0,387	1,3
0,388	0,382	0,393	+/-4,9E-03	

Tabla XXVIII. Exactitud del método, test de t de Student. (NaOH)

teórico μg/ml		hallado μg/ml		Media	s
5	4,99	4,99	4,96	4,98	0,02
10	10,02	10,03	10,01	10,02	0,01
20	19,89	19,98	19,98	19,95	0,05
30	30,01	30,01	30,02	30,01	0,06

$$t_{exp} = \frac{(m - \bar{x}) \sqrt{n}}{S}$$

m = valor teórico

\bar{x} = valor medio encontrado

n = nº de determinaciones

S = desviación estándar

$$t_{tab} (P=0,05, GL = 3-1=2) = 4,30$$

$$t_{exp} \ 5 = 1,73$$

$$t_{exp} \ 10 = 3,46$$

$$t_{exp} \ 20 = 1,73$$

$$t_{exp} \ 30 = 0,28$$

Tabla XXIX . Exactitud del método, test de t de Student.
(metanol/agua)

teórico μg/ml		hallado μg/ml		Media	s
5	5,1	5,1	5,2	5,1	0,01
10	9,8	9,7	9,9	9,8	0,10
20	20,1	20,2	20,0	20,1	0,10

$$t_{\text{exp}} = \frac{(m - \bar{x})\sqrt{n}}{S}$$

m = valor teórico
 \bar{x} = valor medio encontrado
 n = nº de determinaciones
 S = desviación estándar

$$t_{\text{tab}} (P=0,05, GL = 3-1=2) = 4,30$$

$$t_{\text{exp}} \ 5 = 2,90$$

$$t_{\text{exp}} \ 10 = 3,46$$

$$t_{\text{exp}} \ 20 = 1,73$$

El límite de detección se fijó en 1 $\mu\text{g/ml}$ y el límite de cuantificación en 2 $\mu\text{g/ml}$.

A partir de los datos obtenidos en cada uno de los ensayos realizados se concluye que los procedimientos espectrofotométricos utilizados son adecuados para la determinación cuantitativa de diclofenaco sódico.

CAPITULO 5. ESTUDIOS DE PREFORMULACION

5.1 INTRODUCCION

En los estudios de preformulación efectuados en el desarrollo de formas farmacéuticas, es necesario realizar ensayos para conocer las posibles interacciones entre el principio activo y los diversos adyuvantes empleados en la formulación. Fundamentalmente se vienen utilizando dos métodos generales para efectuar dichos estudios: el análisis térmico de las muestras, utilizando técnicas como la calorimetría diferencial de barrido, y la determinación cuantitativa del principio activo después de ser sometido a condiciones de degradación aceleradas.

Entre las ventajas que se apuntan a la calorimetría diferencial de barrido (DSC), cabe destacar el hecho de que las mezclas de excipientes y principios activos son estudiadas sin necesidad de ser sometidas a largos

períodos o condiciones especiales de almacenamiento. Si bien son numerosas las referencias (120-124) acerca de la posible utilización de esta técnica en los estudios de preformulación es preciso considerar su utilidad en cada caso concreto ya que, en función de la naturaleza de los materiales en estudio, su posible aplicación puede ser o no interesante tal y como comentaremos posteriormente.

En cuanto al estudio en condiciones de degradación aceleradas, el procedimiento consiste en que el principio activo y los adyuvantes se mezclan y almacenan en envases abiertos o cerrados. Las reacciones de degradación se aceleran mediante la aplicación de calor, la adición de agua en sistemas cerrados, la exposición de las mezclas a elevadas humedades relativas en sistemas abiertos y en algunos casos la aplicación de radiaciones (125 y 127).

Los métodos de predicción de estabilidad en condiciones aceleradas precisan largos períodos de tiempo y requieren que los métodos de análisis sean específicos tanto para los principios activos como para los productos de degradación.

En el presente capítulo estudiaremos, en primer lugar, el comportamiento térmico por DSC tanto del principio activo como de los excipientes y de las mezclas efectuadas como un método rápido para conocer las posibles interacciones de diclofenaco sódico con una serie de excipientes habituales en formulaciones orales

sólidas. La compatibilidad se puede predecir mediante las siguientes observaciones, (128-129):

- las diferencias en los calores de fusión del principio activo sólo y de su mezcla con excipientes. El método asume que el área del pico de fusión del medicamento en la mezcla disminuye cuando se produce una incompatibilidad.

- el pico de fusión y el calor de fusión deberían permanecer invariables si la mezcla principio activo-excipiente fuese compatible. El grado potencial de incompatibilidad es proporcional a la disminución en el calor de fusión.

- la eliminación o aparición de un pico endotérmico o exotérmico.

- cambios en la forma del pico, en las temperaturas máximas de pico y en las alturas relativas de los picos.

En segundo lugar se abordará el estudio, en condiciones aceleradas, de la estabilidad térmica de diclofenaco sódico sólo y en mezclas binarias principio activo/excipiente. Las muestras fueron sometidas a diversas condiciones de almacenamiento en sistemas cerrados, a 45°C, 60°C y 80°C, y en sistemas abiertos a 45°C y 75% H.R. La determinación cuantitativa del principio activo se realizó por espectrofotometría

ultravioleta y por cromatografía líquida de alta resolución.

5.2 MATERIALES

- Diclofenaco sódico. Impex química. Barcelona. España.
- Sacarosa, lactosa, almidón de maíz, estearato magnésico. Garma.
- Avicel pH 101, FMC. USA.
- Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Pharmacoat 603. Shinetsu chemical. Japon.
- Eudragit RS. Rhöm Pharma. BASF.
- Metanol grado HPLC. Panreac.
- Agua destilada / grado HPLC

5.3 EQUIPOS

- Espectrofotómetro UV. Beckman DU 6
- DSC METTLER TA3000 System
- Balanza Mettler AJ-100-L
- HPLC, Gilson: bombas modelos 305/306, detector modelo 116 e integrador SP4270

METODOS

1. Estudio térmico por DSC

Las muestras de diclofenaco sódico, sólo y en combinación con los distintos excipientes fueron pulverizadas y mezcladas en un mortero de vidrio en diversas proporciones que quedan reflejadas en la Tabla XXX.

El método consistió en someter a tratamiento térmico distintas muestras comenzando en 25°C y terminando en 300°C.

En todos los casos (excipientes, principio activo y mezclas) se pesaron 5 mg en cápsulas de aluminio. La temperatura de calentamiento fue de 7°K/minuto. Los análisis se efectuaron en presencia de nitrógeno.

Se realizaron al menos tres determinaciones de cada muestra.

Tabla XXX. Composición de las mezclas utilizadas para efectuar los estudios de compatibilidad

Producto	Proporciones
Diclofenaco sódico	100
Diclofenaco sódico/Sacarosa	50/50
Diclofenaco sódico/Lactosa	50/50
Diclofenaco sódico/Avicel	50/50
Diclofenaco sódico/Almidón maíz	50/50
Diclofenaco sódico/HPMC	50/50
Diclofenaco sódico/Estearato magnésico	80/20
Diclofenaco sódico/Eudragit RS	50/50

5.4.2. Estudio térmico en condiciones aceleradas

5.4.2.1 Preparación de las muestras y condiciones de almacenamiento

Las muestras fueron pulverizadas y mezcladas en un mortero de vidrio en diversas proporciones que quedan reflejadas en la Tabla XXX, posteriormente fueron depositadas en viales de vidrio incoloro de 2.5 cm de diametro y 5.5 cm de altura.

Se efectuaron estudios a temperatura ambiente, a 45°C, 60°C, 80°C y 45°C y 75% HR. Las muestras fueron analizadas a distintos intervalos de tiempo durante 12 semanas realizando la observación de sus propiedades organolépticas y efectuando determinaciones de humedad en algunos casos y de contenido en principio activo tanto por espectrofotometría como por HPLC.

5.4.2.2 Observación del aspecto de las muestras

Se trata de comprobar mediante observación directa simple, si las muestras sufren transformaciones visibles de sus propiedades organolépticas.

5.4.2.3 Determinación de humedad

Este ensayo se efectuó utilizando un desecador de infrarrojos de la firma Mettler. La determinación de humedad se llevó a cabo sobre 1 g de producto, expresando la humedad en % de pérdida de peso tras someter las muestras a 105°C hasta peso constante.

5.4.2.4 Determinaciones por espectrofotometría

La preparación de las muestras para su análisis espectrofotométrico consistió en su disolución en una mezcla metanol/agua (50:50). La lectura de las mismas se efectuó en celdas de 1 cm de paso óptico a 280 nm.

5.4.2.5 Determinaciones por HPLC

La preparación de las soluciones de ensayo se efectuó disolviendo una cantidad exactamente pesada de las muestras en una mezcla metanol/agua (50:50). Posteriormente fueron filtradas por filtro de 0,45 μm .

5.5 RESULTADOS Y COMENTARIOS

Los termogramas obtenidos a partir de diclofenaco sódico, excipientes y mezclas se indican en las Figuras 29 a 37.

Las muestras de diclofenaco sódico, Figura 29, presentan un pico endotérmico a 286.1°C seguido por un pico exotérmico por lo que se deduce que se produce fusión seguida de descomposición. Debido al elevado punto de fusión de diclofenaco sódico, muy alejado de la mayoría de los excipientes habitualmente empleados, y debido también a la descomposición producida inmediatamente después de la fusión, resulta difícil obtener, en algunos casos, y en otros interpretar los termogramas efectuados a partir de las distintas mezclas.

En el caso de sacarosa, Figura 30, se observan dos picos endotérmicos uno a 188.9°C y otro a 230°C, a temperaturas superiores a 260°C la muestra se descompone; el termograma obtenido a partir de la mezcla de sacarosa con diclofenaco sódico, Figura 31, podría indicar una posible interacción ya que se produce una total transformación del termograma de diclofenaco sódico, desapareciendo el pico típico de fusión de éste.

El termograma obtenido a partir de Eudragit RS, Figura 32, no presenta cambios térmicos apreciables en el

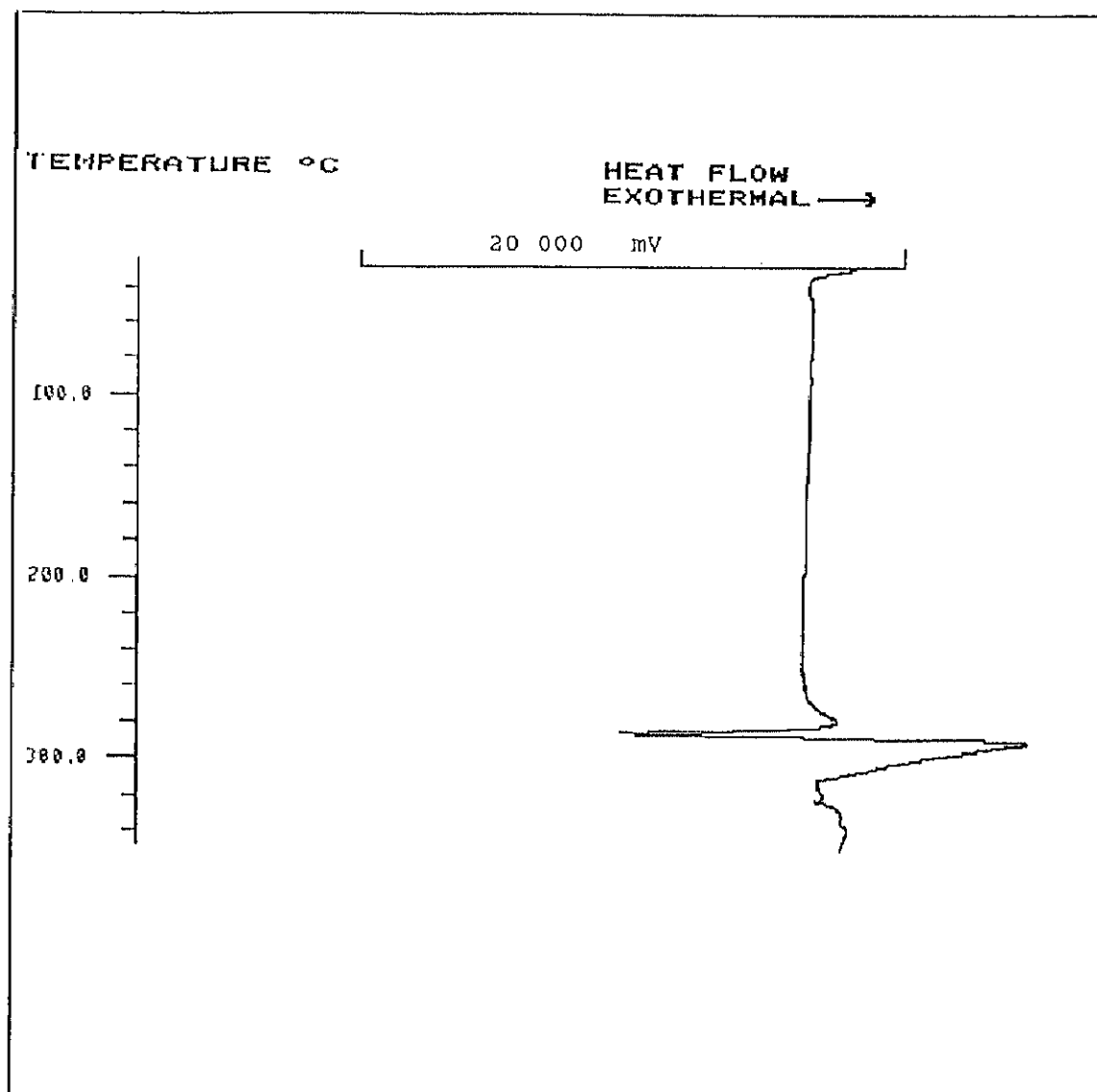


Figura 29. Termograma de diclofenaco sódico.

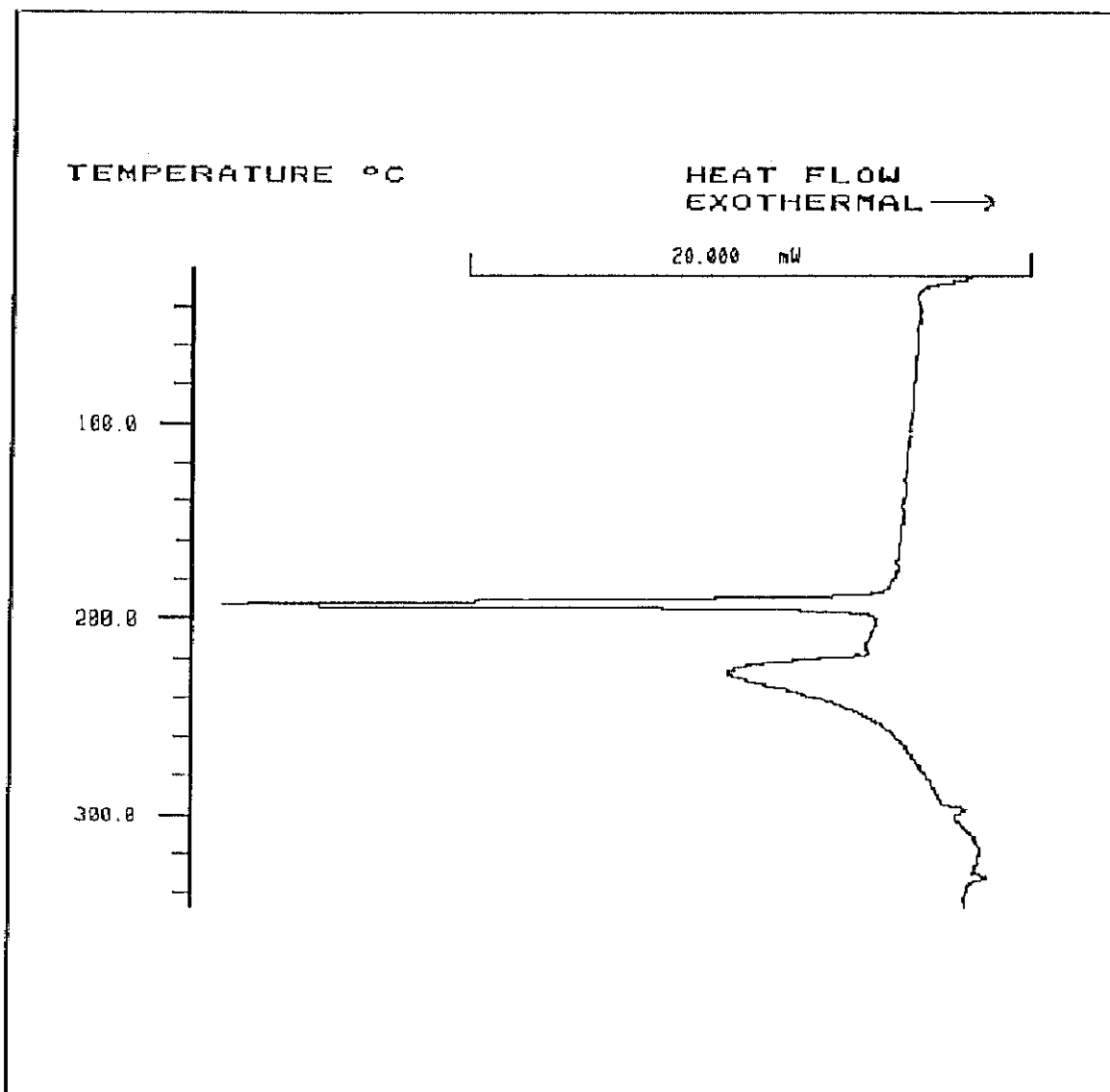


Figura 30. Termograma de sacarosa.

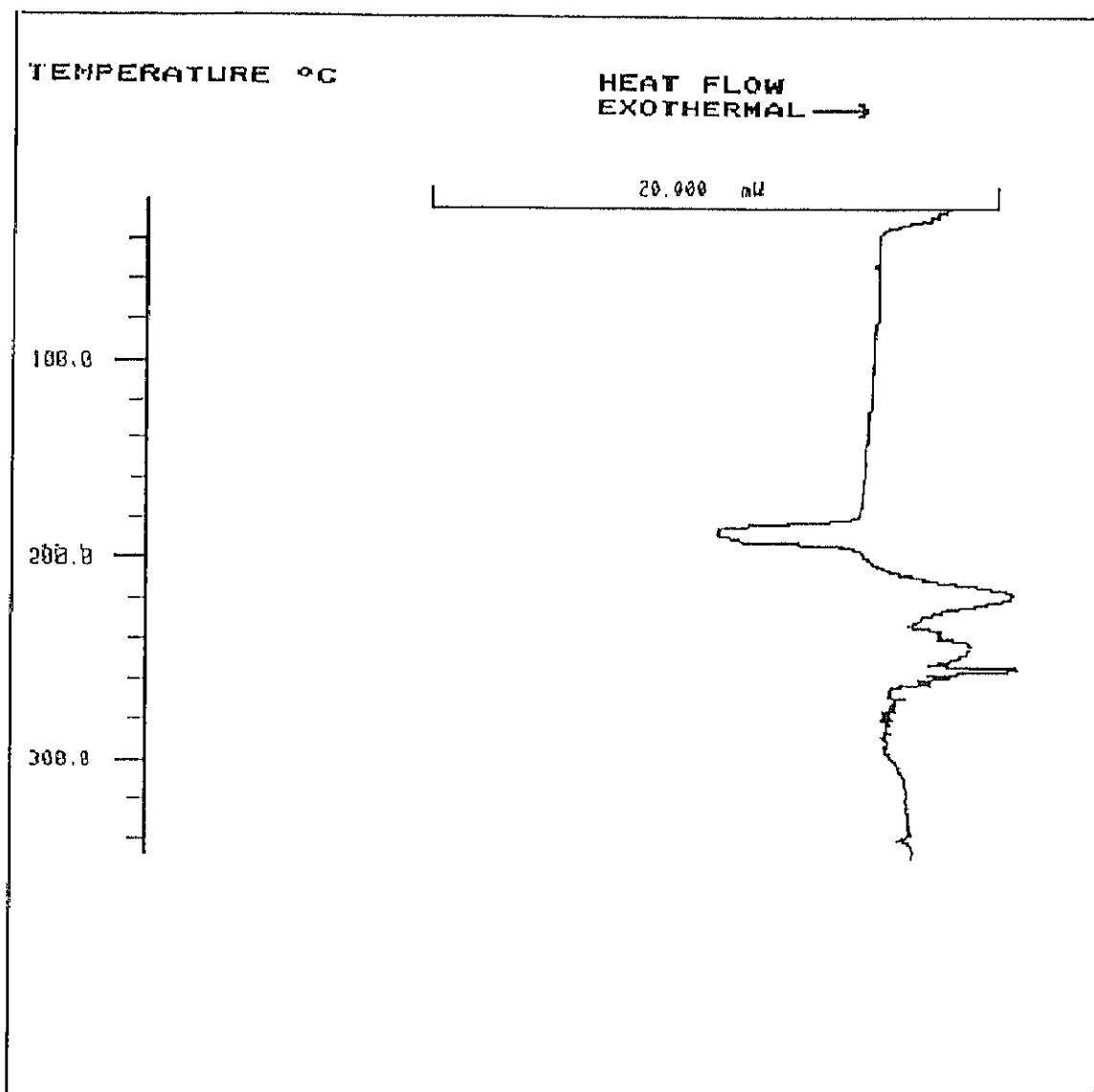


Figura 31. Termograma de la mezcla de diclofenaco sódico y sacarosa

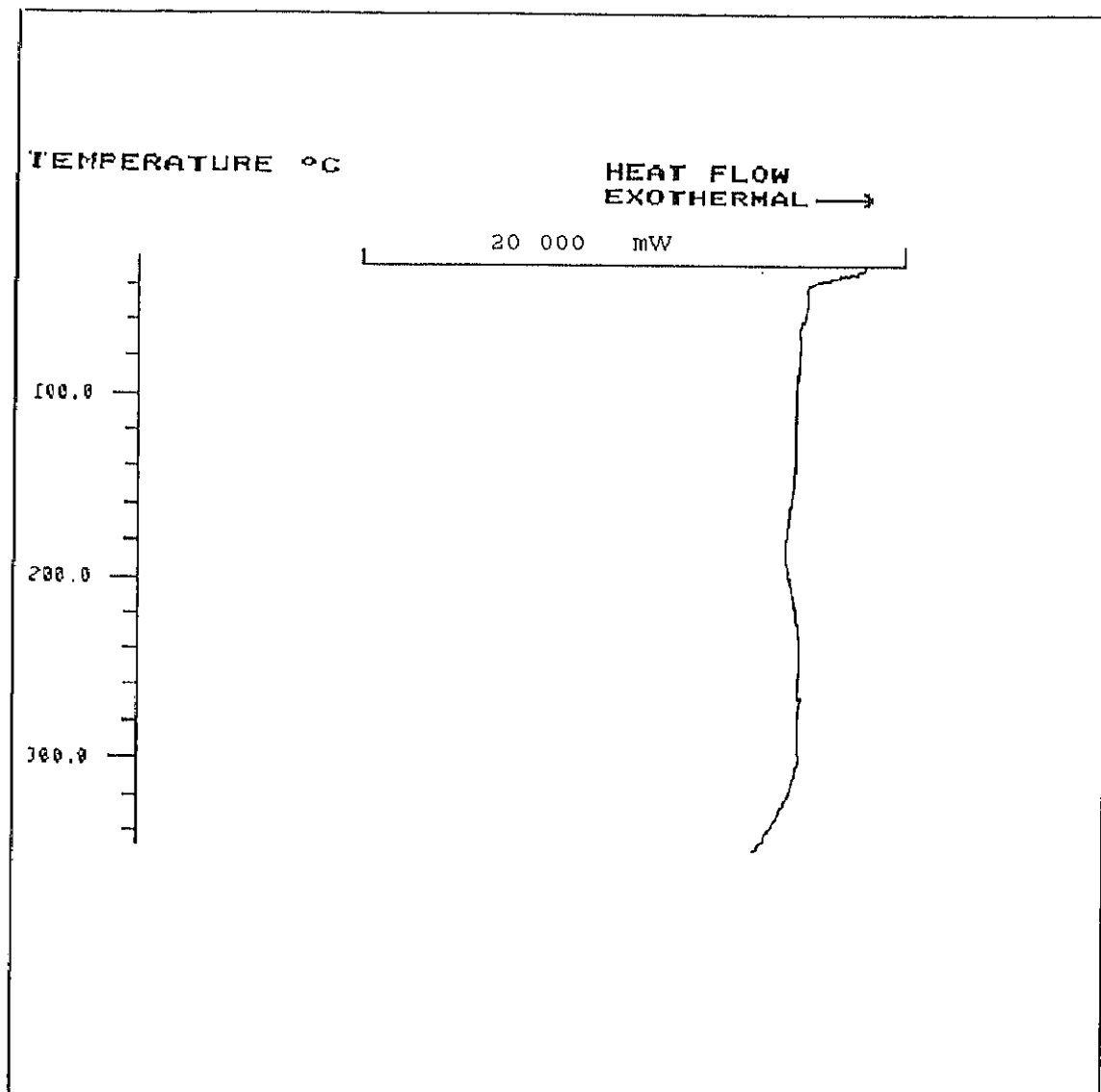


Figura 32. Termograma de Eudragit RS.

intervalo de temperatura estudiado. El termograma obtenido a partir de la mezcla, Figura 33, presenta el pico de fusión típico de diclofenaco sódico no observando variaciones que justifiquen una posible inestabilidad de la mezcla.

En el caso de Avicel, Figura 34, se observa un pico endotérmico a 321°C. En el termograma de la mezcla, Figura 35, se aprecian cambios que podrían justificar una posible interacción ya que el pico de fusión de diclofenaco sódico aparece excesivamente disminuido de tamaño.

El termograma obtenido a partir de Estearato magnésico, Figura 36, presenta un pico endotérmico a 114,1°C. El termograma de la mezcla, Figura 37, no parece indicar posibles interacciones.

En el ensayo térmico de hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa y almidón de maíz se observó una descomposición súbita de las muestras que impidió la obtención de termogramas aceptables, es por ello por lo que no podemos presentar conclusiones acerca del comportamiento térmico de dichos excipientes y de las mezclas efectuadas con diclofenaco sódico.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto podemos concluir que algunas modificaciones en los picos ya sea en formas, máximos de temperatura, etc. puede que no indiquen una interacción propiamente dicha sino

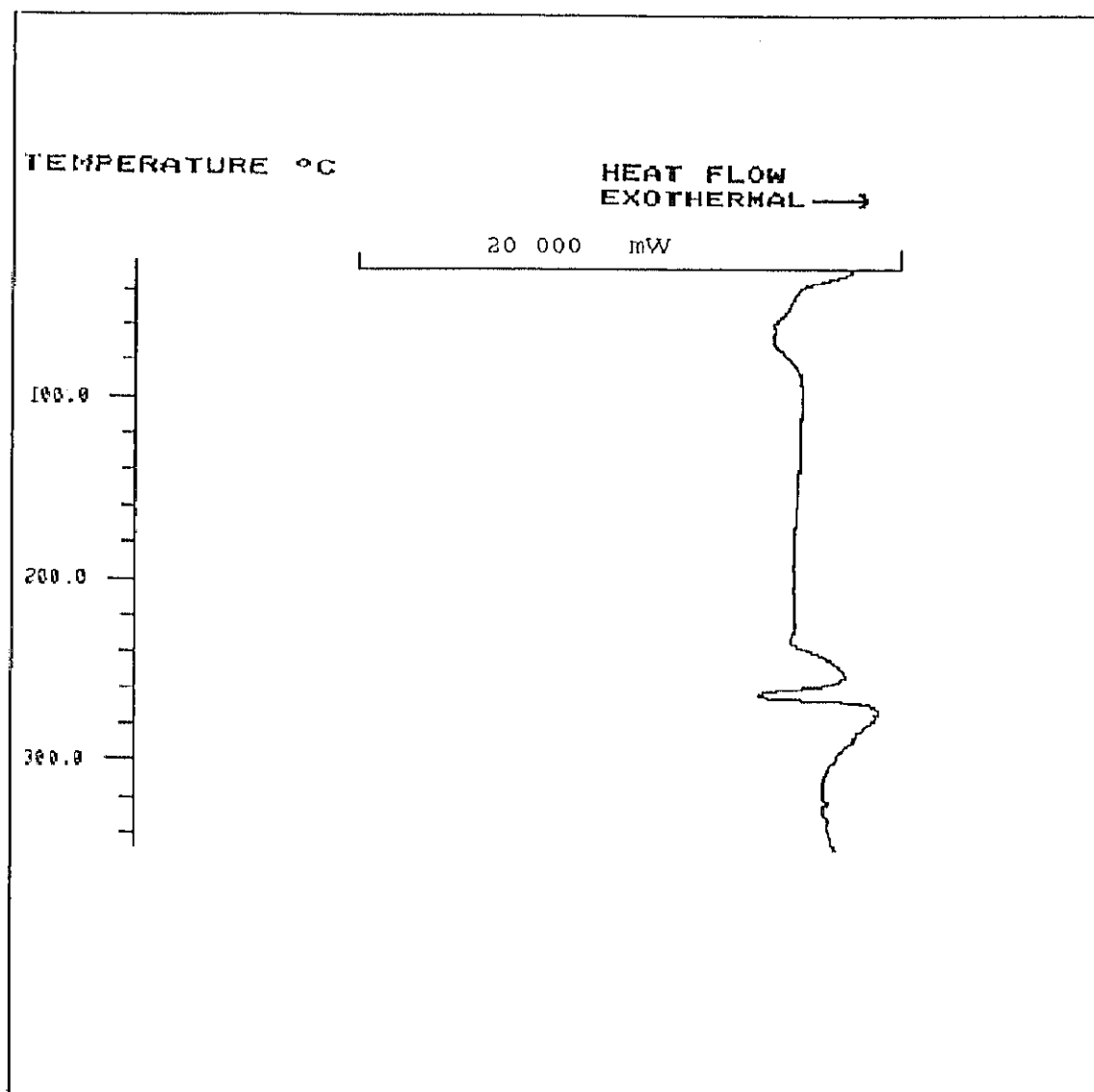


Figura 33. Termograma de la mezcla de diclofenaco sódico y Eudragit RS

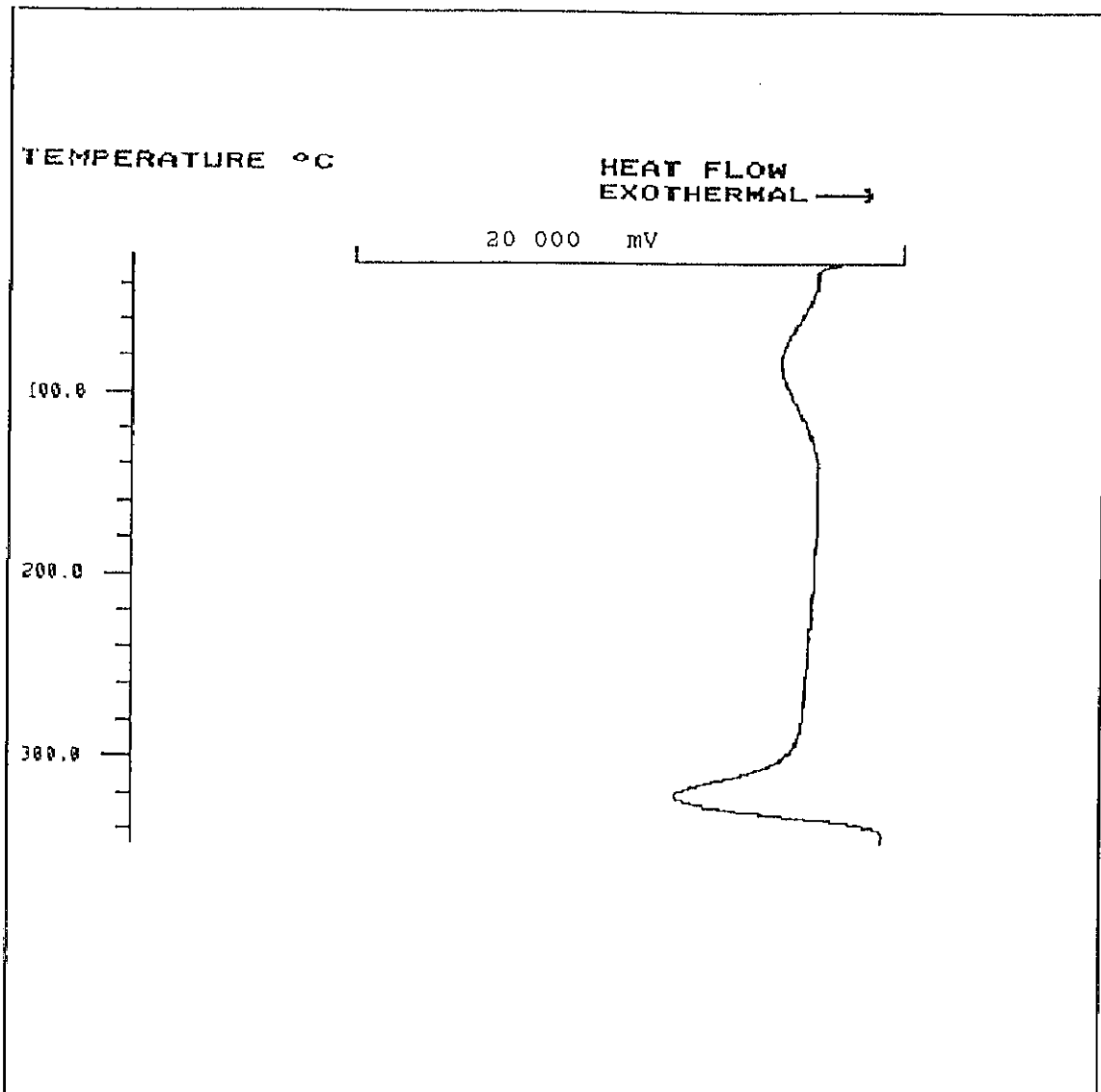


Figura 34. Termograma de Avicel

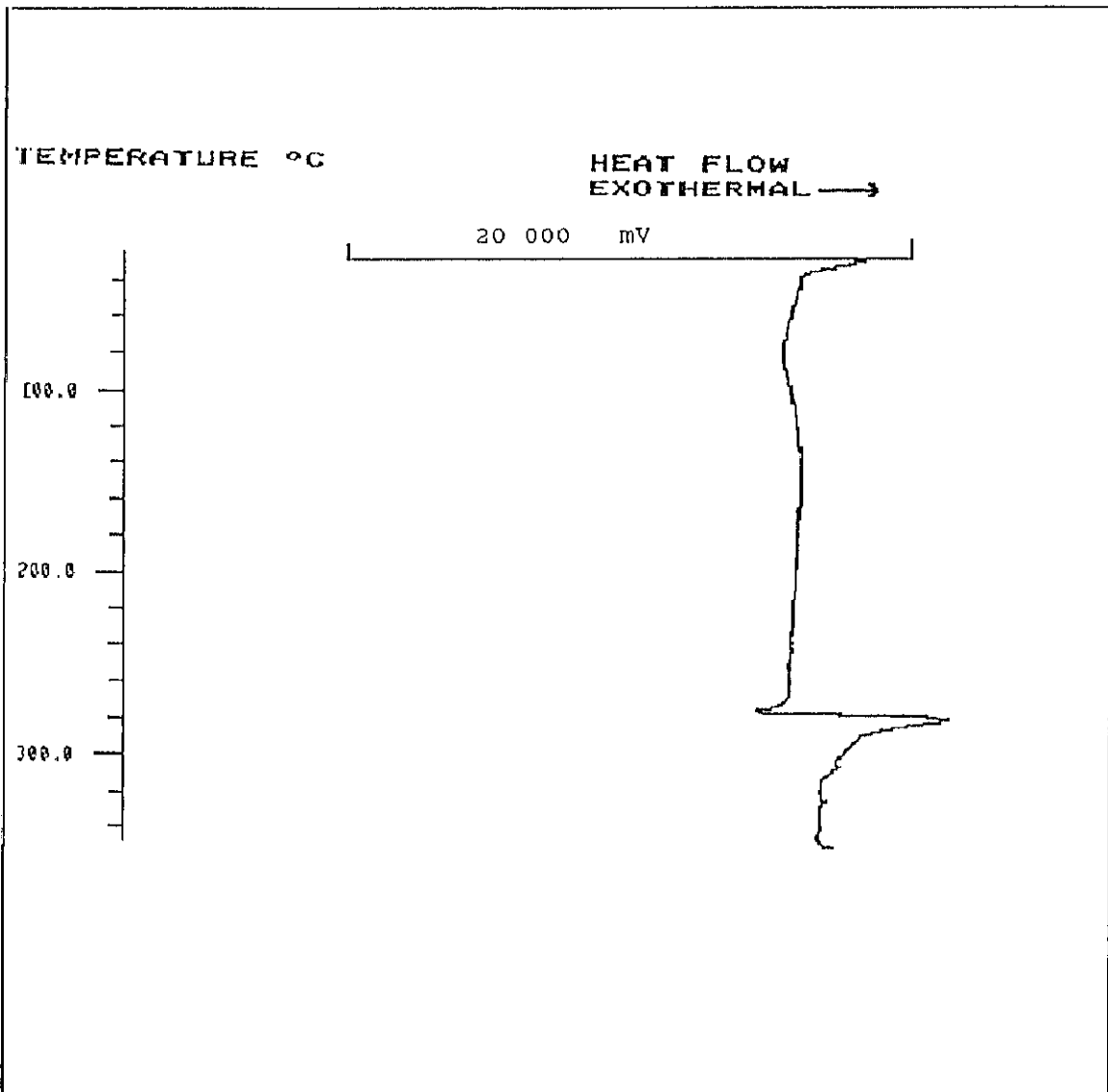


Figura 35. Termograma de diclofenaco sódico y Avicel

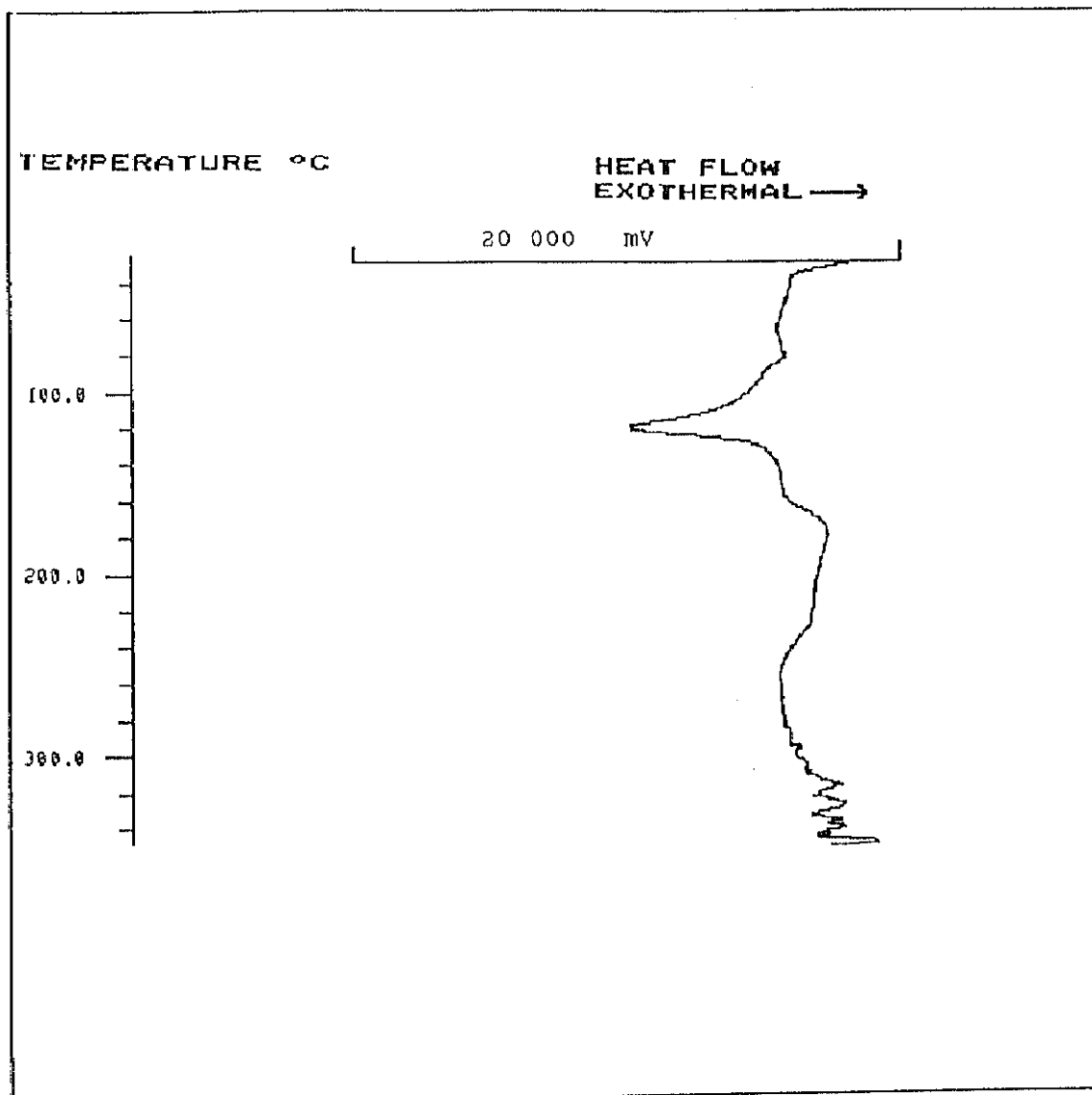


Figura 36. Termograma de estearato magnésico

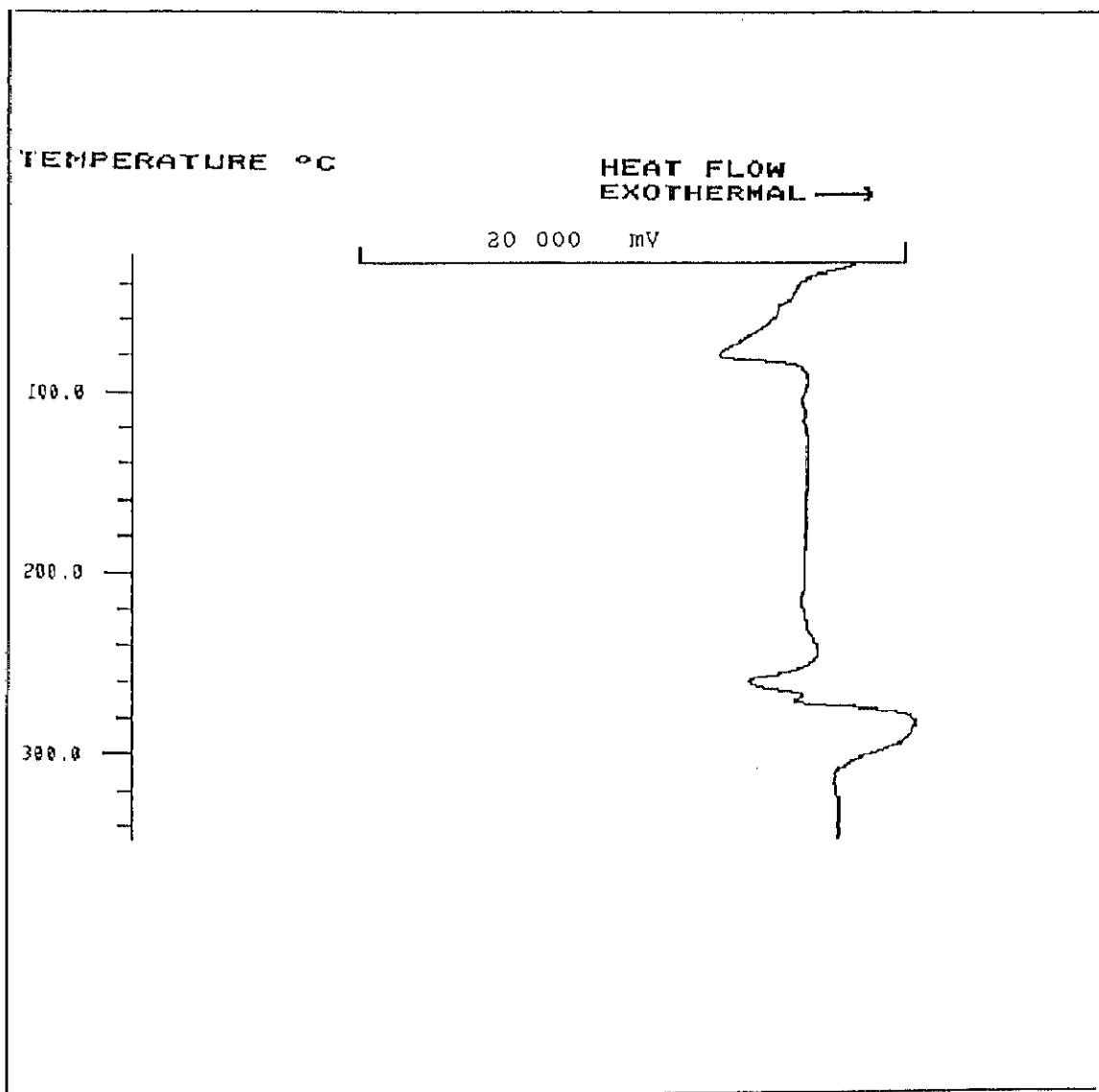


Figura 37. Termograma de la mezcla de diclofenaco sódico y estearato magnésico

simplemente una mezcla de componentes, hecho que se encuentra destacado en la bibliografía consultada, (130).

Dado que no consideramos concluyentes los datos obtenidos en los estudios por DSC a la hora de determinar posibles interacciones entre las sustancias estudiadas, y de acuerdo con las recomendaciones de algunos autores, (131), creemos necesario basar nuestras conclusiones acerca de la estabilidad del principio activo, tanto aislado como en mezclas con distintos excipientes, en los estudios de degradación en condiciones aceleradas.

En cuanto a las determinaciones realizadas en los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas, destacaremos en primer lugar la observación a simple vista del aspecto de las muestras al cabo de los tres meses.

Se comprobó que la temperatura ejercía una influencia decisiva en el cambio de aspecto de las muestras de tal manera que si bien a 45°C no se observaron cambios en la tonalidad, cuando la temperatura de almacenamiento fue de 60°C tanto las muestras de diclofenaco sódico-lactosa como la de diclofenaco sódico-Avicel aparecieron ligeramente coloreadas.

Finalmente a 80°C la tonalidad cambió en todas las mezclas, no observando efecto alguno en la muestra de diclofenaco sódico sólo y en la mezcla de diclofenaco sódico-sacarosa.

Conservando las muestras a 45°C y 75% HR, se comprobó que tanto diclofenaco sódico sólo como las mezclas de diclofenaco sódico-lactosa, diclofenaco sódico-Avicel, diclofenaco sódico-almidón y diclofenaco sódico-Eudragit RS mantuvieron inalteradas su tonalidad con respecto a la situación inicial. Sin embargo las mezclas de diclofenaco sódico-sacarosa, diclofenaco sódico-HPMC y diclofenaco sódico-estearato magnésico sufrieron un ligero cambio de tonalidad. Hemos de señalar que como consecuencia de la elevada humedad soportada por las muestras en todos los casos se observó apelmazamiento de las mismas.

En la Tabla XXXI, se reflejan los datos obtenidos en la observación de las muestras.

De todo lo expuesto podemos concluir que el factor más influyente en los cambios de tonalidad fue la temperatura, mientras que la humedad no influyó de forma decisiva en el cambio de color de las muestras en nuestras condiciones experimentales.

Los resultados obtenidos en la determinación de la humedad inicialmente y a los 3 meses en cada una de las condiciones de reposición quedan indicados en la Tabla XXXII. Destacaremos en este punto la elevada higroscopicidad, 21%, de diclofenaco sódico manifestada cuando se sometieron las muestras a 45°C y 75% de humedad relativa.

Tabla XXXI. Observación a los tres meses de las muestras de diclofenaco sódico (D.s.) y de las distintas mezclas sometidas a las diferentes condiciones de reposición

Producto	45°C	60°C	80°C	45°C/75%HR(*)
D.s.	i	i	i	i
D.s./Sac.	i	i	i	s
D.s./Lac.	i	a	aa	i
D.s./Avi.	i	p	pp	i
D.s./Alm.	i	i	o	i
D.s./HPMC	i	i	p	v
D.s./E.Mg	i	i	s	g
D.s./E.RS	i	i	ss	i

i= inalterado

a= ligeramente amarillento aa= amarillo intenso

p= ligeramente pardo pp= pardo intenso

s= ligeramente salmón ss= salmón intenso

v= verde

g=gris

o=ocre

(*) en todas las muestras se observó apelmazamiento

Tabla XXXII. Determinación de la humedad de diclofenaco sódico (D.s.), de los excipientes y de las mezclas inicialmente y en reposición (a 45°C, 60°C, 80°C y 45°C y 75% HR) a los tres meses

Producto	Inicial	45°C	60°C	80°C	45°C/75%HR
	%	%	%	%	%
D.s.	0.5	0.8	0.9	1.0	21.0
Sacarosa	0.4	--	--	--	--
D.s./Sac.	0.9	0.3	0.0	0.0	8.9
Lactosa	0.6	--	--	--	--
D.s./Lac.	0.9	0.3	0.0	0.0	9.9
Avicel	5.1	--	--	--	--
D.s./Avi.	2.9	1.9	1.9	2.0	13.9
Almidón	11.3	--	--	--	--
D.s./Alm.	6.0	5.1	5.1	5.2	16.9
HPMC	3.3	--	--	--	--
D.s./HPMC	1.9	2.0	1.9	2.0	12.9
E. magnésico	2.4	--	--	--	--
D.s./E.mg	1.0	1.0	0.7	0.0	17.9
Eudragit RS	1.5	--	--	--	--
D.s./E.RS	1.9	0.6	0.9	0.9	13.0

La captación de humedad de las mezclas es debida, fundamentalmente, al comportamiento higroscópico del principio activo, presentando una mayor pérdida por desecación aquellas mezclas procedentes de la combinación de diclofenaco con excipientes que ya de partida tenían elevada humedad, almidón de maíz, o como en el caso de la mezcla constituida por estearato magnésico y diclofenaco sódico en la cual la elevada proporción de diclofenaco sódico frente al excipiente (80/20) conduce a que se mantengan los niveles de humedad del principio activo.

Los datos obtenidos en la determinación cuantitativa tanto por espectrofotometría como por HPLC, en los distintos tiempos y a distintas temperaturas, indican que en ninguna de las condiciones de reposición se produce degradación química del principio activo. Dado que no se detectó disminución en el contenido de diclofenaco sódico, ni aislado ni en ninguna de las mezclas, no ha sido posible establecer una cinética de degradación del mismo. Esta observación coincide con un trabajo recientemente publicado, (132), en el que se efectúa un estudio en condiciones aceleradas (90°C y 55% de humedad durante 20 días) de diclofenaco sódico como materia prima y de diversas formulaciones entéricas de este principio activo. Una vez efectuado el análisis de las muestras, tanto por HPLC como por cromatografía en capa fina, no se detectaron productos de degradación en el caso de

diclofenaco sódico aislado pero sí se encontró un derivado de tipo indólico, debido a la ciclación de diclofenaco, en las formulaciones entéricas.

CAPITULO 6. ESTUDIOS DE FORMULACION

6.1 INTRODUCCION

El interés creciente en la obtención de formas farmacéuticas capaces de controlar la liberación del principio activo, tanto en el tiempo como en zonas concretas del tracto gastrointestinal, nos ha llevado a realizar diversas formulaciones basándonos en distintos métodos de elaboración así como en la selección y combinación de excipientes, intentando adecuar los perfiles de disolución de la forma farmacéutica a exigencias previamente establecidas. Los requisitos mencionados están ampliamente justificados cuando se desean obtener formulaciones de diclofenaco sódico ya que sus características fisicoquímicas y farmacodinámicas, le hacen ser un candidato idóneo para ser formulado en un sistema de liberación prolongada.

Se han obtenido distintas formulaciones, multi-partículas y monolíticas, fijando como requisito previo conseguir la disolución controlada del principio activo.

Entre los distintos métodos de elaboración utilizados en la preparación de formas de cesión prolongada, hemos seleccionado la obtención de comprimidos de tipo matricial y la peletización.

Además de los excipientes habituales en las formas sólidas, se han empleado otras sustancias cuya finalidad es el control de la disolución del principio activo, como es el caso de algunos derivados acrílicos (Eudragit RS) y celulósicos (Pharmacoat 603).

6.2 MATERIAL Y METODOS

6.2.1 MATERIALES

Diclofenaco sódico. Impex Química, S.A. Barcelona.

Eudragit RS 12.5%. Röhm Pharma, GmbH Darmstadt. Alemania.

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Shinetsu Chemical Company. Japón.

Lactosa, Estearato magnésico, Almidón de maíz. Garma. S.A. Madrid.

Sacarosa. Uso alimentario. Ebro. Madrid.

Cab-o-sil. Cabot Corporation. Illinois. U.S.A.

Triacetina. Panreac. Madrid.

Isopropanol, acetona y etanol. Jaber, S.A. Madrid.

Pelets inertes constituidos por almidón de maíz y sacarosa. Knoll AG. Ludwigshafen. Alemania.

6.2.2 METODOS DE ELABORACION

Dividimos este apartado en dos secciones:

- PREPARACION Y CARACTERIZACION DE PELETS
- PREPARACION Y CARACTERIZACION DE COMPRIMIDOS MATRICIALES

6.2.2.1 PREPARACION Y CARACTERIZACIÓN DE PELETS

Se siguieron tres procedimientos diferentes para la obtención de pelets siendo el equipo empleado común para los tres métodos. Dicho equipo consta de los siguientes elementos:

- paila modelo Erweka de 26 cm de diametro.
- bomba peristáltica tipo Eyela MP-3.
- pistola Water-pillot: con un tamaño del orificio de nebulización de 0,5 mm.
- sistema de secado por impulsión de aire caliente
- conjunto de tamices, marca C.I.S.A. Barcelona, de las siguientes luces de malla: 0.417, 0.50, 0.59, 0.71, 0.84, 1.00, 1.19 y 1.40 mm.

PROCEDIMIENTOS DE OBTENCION DE PELETS

PRIMER METODO: Obtención de pelets a partir de una mezcla pulverulenta de excipientes y principio activo

Se partió de 200 g de una mezcla constituida por: diclofenaco sódico (50%), sacarosa (35%) y almidón de maíz (15%). Los materiales mencionados se introdujeron en una paila y fueron sometidos a rotación. La solución aglutinante y retardante, Eudragit RS al 10% en isopropanol/acetona (50:50), fue aplicada mediante nebulización de modo intermitente. La proporción de polímero aplicada constituyó el 10%, expresada en polímero seco, frente a la cantidad total del lote. Los gránulos obtenidos fueron tamizados y separados en distintas fracciones granulométricas: 417 μm - 500 μm ; 500 μm - 590 μm y 590 μm - 710 μm , denominadas G-1, G-2 y G-3 respectivamente. Las tres fracciones granulométricas fueron evaluadas realizando ensayos de densidad aparente, ángulo de reposo y contenido de principio activo.

Siguiendo este mismo procedimiento se efectuó un lote partiendo de diferentes cantidades de materiales: Diclofenaco sódico (30%), almidón de maíz (25%) y sacarosa (45%). La cantidad de polímero aplicada fue de

aproximadamente el 7% sobre la totalidad de sólidos del lote. Este lote se denomina G-4.

SEGUNDO METODO:Recubrimiento de pelets inertes con principio activo en polvo

Se toman 200 g de pelets inertes comerciales, de aproximadamente 0,7 mm de diametro medio, y se someten a rotación en una paila, aplicándoles una mezcla constituida por 70 g de diclofenaco sódico y 0.7 g de Cab-o-sil; este último excipiente fue adicionado para mejorar la distribución del principio activo sobre la superficie de los gránulos. La adhesión del producto sólido sobre los pelets se efectuó mediante la incorporación de 300 ml de una solución al 5% de Eudragit RS en etanol con un 10% de triacetina (p/p polímero seco). Se aplicaron, de forma alternada, la solución aglutinante y el principio activo en polvo suministrando aire caliente antes de una nueva aplicación para conseguir que el principio activo se adhiriese a los pelets; se continuó de esta forma hasta que se aplicó la totalidad de la solución y de la mezcla de sólidos.

A lo largo del proceso se añaden pequeñas porciones de talco para facilitar la lubricación de los pelets evitando así la adhesión de los mismos tanto a las paredes de la paila como a otros pelets.

Estos pelets fueron posteriormente recubiertos con diferentes cantidades de polímero, 5% para la primera cubierta y 6% para la segunda, con objeto de comprobar el efecto retardante de dicha cubierta en la liberación del principio activo. El lote se denomina G-5 si bien es preciso diferenciar tres fases: sin cubierta, con cubierta 1 y con cubierta 2. Para efectuar los ensayos se selecciona la fracción granulométrica comprendida entre 1 y 1,19 mm. En cada una de estas fases se efectuó la determinación del contenido y el ensayo de disolución. Únicamente en los pelets obtenidos con cubierta 2 se realizaron el resto de los ensayos.

TERCER METODO: Recubrimiento de pelets inertes con principio activo en suspensión alcohólica

En esta ocasión se parte igualmente de 200 g de pelets inertes comerciales, de las mismas características que en el procedimiento anterior, sometidos a rotación en una paila; esta vez la adición de principio activo no es en forma de polvo sino que se aplica una suspensión de 70 g de diclofenaco sódico y 0.7 g de Cab-o-sil en 300 ml de disolución de Eudragit RS al 5% en etanol con un 10% de triacetina.

El método de obtención consistió en primer lugar en la aplicación de aire caliente sobre el lecho de pelets

en rotación y posteriormente la nebulización de la suspensión del principio activo. De igual forma que en el segundo procedimiento se adicionaron pequeñas cantidades de talco con objeto de mejorar la lubricación de los pelets durante el proceso.

Una vez efectuada la adición de la totalidad de la suspensión se secaron los núcleos con aire caliente y se procedió como en el caso del segundo método, recubriendo los pelets con una primera y segunda cubiertas (5 % y 6% respectivamente). El lote se denomina G-6 diferenciando tres fases: sin cubierta, con cubierta 1 y con cubierta 2. Para efectuar los ensayos se selecciona la fracción granulométrica comprendida entre 1 y 1,19 mm. En cada una de estas fases se efectuó la determinación del contenido en principio activo y el ensayo de disolución. Únicamente en los pelets obtenidos con cubierta 2 se realizaron el resto de los ensayos.

6.2.2.2 ENSAYOS REALIZADOS EN PELETS

Densidad aparente

Se realizó poniendo 10 g de pelets en una probeta graduada de 25 ml compactándolos siempre de igual forma, repitiendo el ensayo al menos 5 veces y calculando el valor medio y el coeficiente de variación.

Angulo de reposo

Se determinó siguiendo el procedimiento del cono fijo. Se efectuaron cinco ensayos calculando el valor medio y el coeficiente de variación.

Observación óptica

Utilizando una lupa Olympus, modelo OM-System 330978, se tomaron fotografías de los pelets de los distintos lotes obtenidos.

Valoración del contenido

La valoración cuantitativa del principio activo se llevó a cabo a una longitud de onda de 275 nm utilizando un espectrofotómetro Beckman DU-6. La preparación y dilución de las muestras se realizó utilizando como disolvente NaOH 0,01N. El desarrollo de la validación del método analítico se detalló en el capítulo primero.

Velocidad de disolución

El ensayo de disolución de las diversas formulaciones, tanto en forma de pelets como de comprimidos, fue realizado siguiendo las recomendaciones

de la Farmacopea Europea 2ª Ed., utilizando el aparato tipo 1 (cestillos) y una velocidad de giro de 100 rpm. El medio de disolución estaba constituido por tampón fosfato pH 6.8. El volúmen utilizado fue de 900 ml y la temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

La toma de muestras se efectuó a intervalos de 1 hora. La cantidad extraída en cada toma fue de 2 ml reponiendo dicho volumen con el medio empleado.

La lectura de las muestras se realizó por espectrofotometría y en los casos en que era necesario se efectuaron diluciones con NaOH 0,01N.

6.2.2.3. PREPARACION Y CARACTERIZACION DE COMPRIMIDOS MATRICIALES

El método seguido para la obtención de las distintas formulaciones fue la compresión de pelets con la adición de sustancias modificadoras de la velocidad de disolución en algunos casos y de estearato magnésico al 1% en todas las formulaciones.

El proceso de compresión se realizó con una máquina de comprimir excéntrica de dos punzones de J. Bonals.

Comprimidos T-1, T-2 y T-3.

Estas formas farmacéuticas fueron elaboradas por compresión de cada una de los tres lotes de pelets: G-1, G-2 y G-3.

Comprimidos T-4.

Para su elaboración se selecciona la fracción granulométrica de tamaño comprendido entre 0,500-0,840 mm del lote de pelets G-4.

Comprimidos L-10, L-30, L-50, HPMC-10, HPMC-30 y HPMC-50.

Estos comprimidos matriciales están constituidos por pelets de diclofenaco sódico y excipientes adicionales.

Se parte de un lote de pelets cuya composición corresponde con la de los lotes G-1, G-2 y G-3. El tamaño granulométrico está comprendido entre 0,417 y 0,710 mm. A partir de estos pelets se obtienen seis tipos de comprimidos que se diferencian en el excipiente adicionado, lactosa (L) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y en la proporción del mismo 10:1, 10:3 y 10:5, (pelets:excipientes).

6.2.2.4 ENSAYOS REALIZADOS EN COMPRIMIDOS MATRICIALES

Los comprimidos obtenidos de cada lote se someten a los distintos controles físico-químicos habituales:

- fractura (Durómetro Erweka TBT-6)
- dimensiones: diámetro y espesor (calibre)
- peso medio (Balanza Mettler)
- contenido de principio activo, por espectrofotometría. Beckman DU 6.
- ensayo de disolución. Método 1. Farm. Eur. 2ª Ed.

6.2.2.5 RESULTADOS Y COMENTARIOS

En la Tabla XXXIII, se indican los resultados correspondientes a los ensayos de valoración del contenido, densidad aparente y ángulo de reposo de los pelets obtenidos, lotes G-1 a G-6, teniendo en cuenta que en el caso de los lotes G-5 y G-6, elaborados mediante el 2º y 3º procedimiento respectivamente, sólo se han tipificado los pelets obtenidos en la última etapa de recubrimiento.

Las Figuras 38 a 41, recogen las fotografías en las que se puede observar el aspecto que presentan los diferentes tipos de pelets. Se comprueba fácilmente que los pelets de la formulación G-4, Figura 38, obtenidos por el primer procedimiento, poseen una forma más irregular

Tabla XXXIII. Caracterización de pelets. Lotes G-1 a G-6.

FORMULA	TAMAÑO GRANULOMETRICO (mm)	CONTENIDO (%)	DENSIDAD APARENTE (g/cm ³)		ANGULO DE REPOSO	
			\bar{X}	CV	\bar{X}	CV
G-1	0.417-0.500	41.7	0.44	0.2	31.9	1.0
G-2	0.500-0.590	40.8	0.42	0.4	30.3	1.6
G-3	0.590-0.710	46.1	0.40	0.3	30.6	3.8
G-4	0.500-0.840	25.8	0.72	0.5	34.6	2.5
G-5	1.000-1.190	18.6	0.52	0.5	25.3	2.0
G-6	1.000-1.190	15.0	0.51	0.4	25.3	1.3

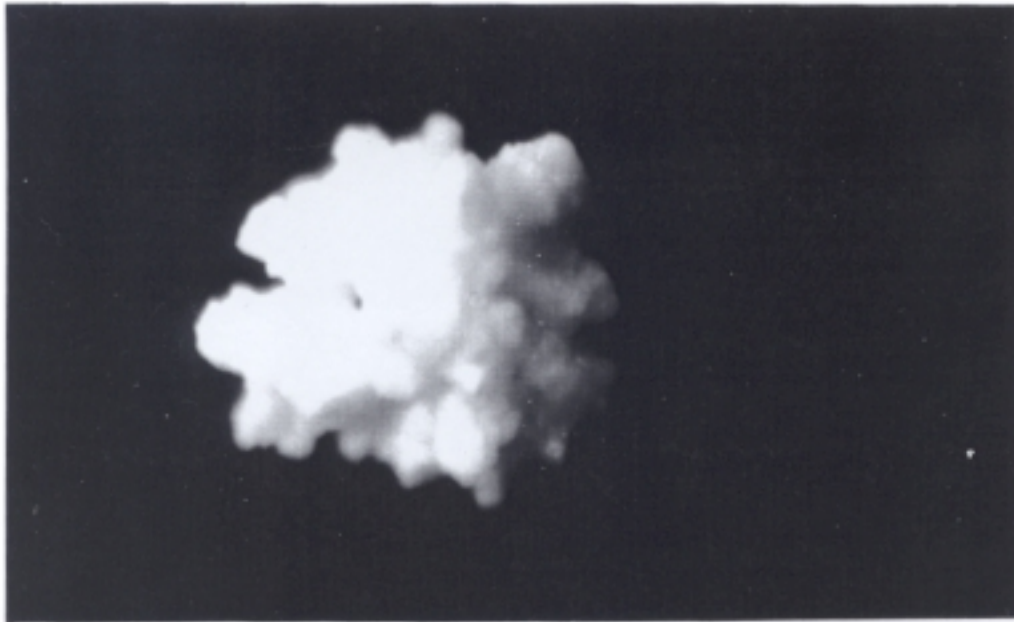


Figura 38. Pelets obtenidos por peletización del principio activo y excipientes, (G-4)

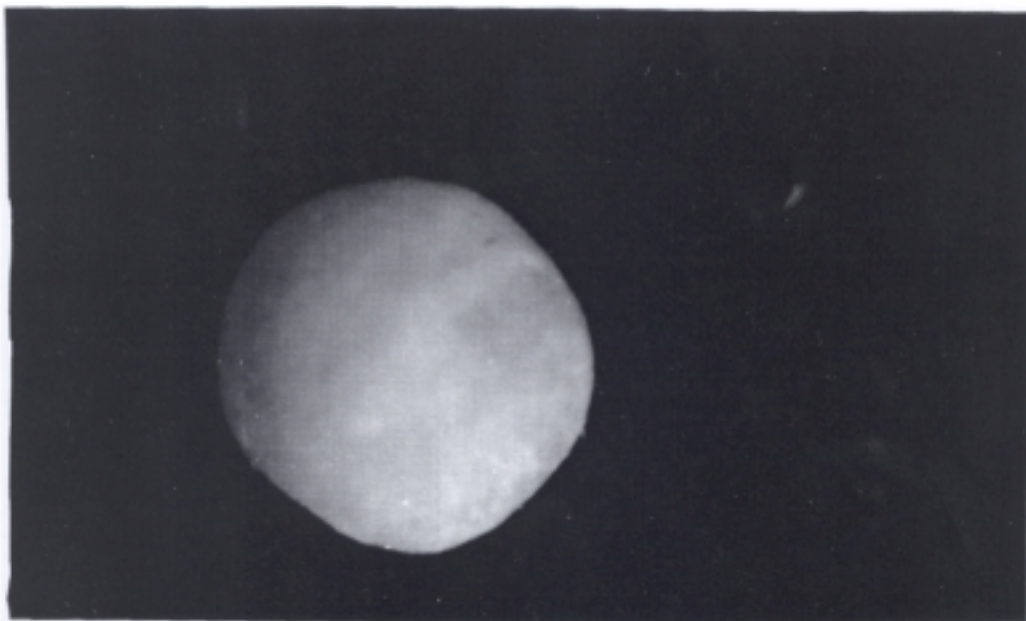


Figura 39. Pelet inerte utilizado como soporte para la obtención de las formulaciones G-5 y G-6.

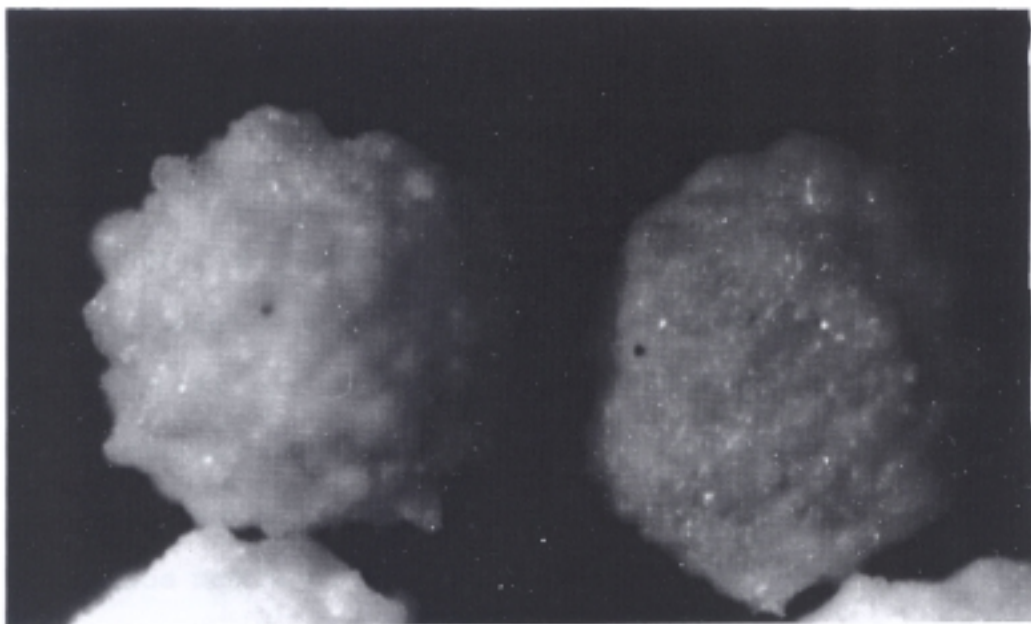


Figura 40. Pelets obtenidos por recubrimiento de pelets inertes con principio activo en polvo, (G-5)

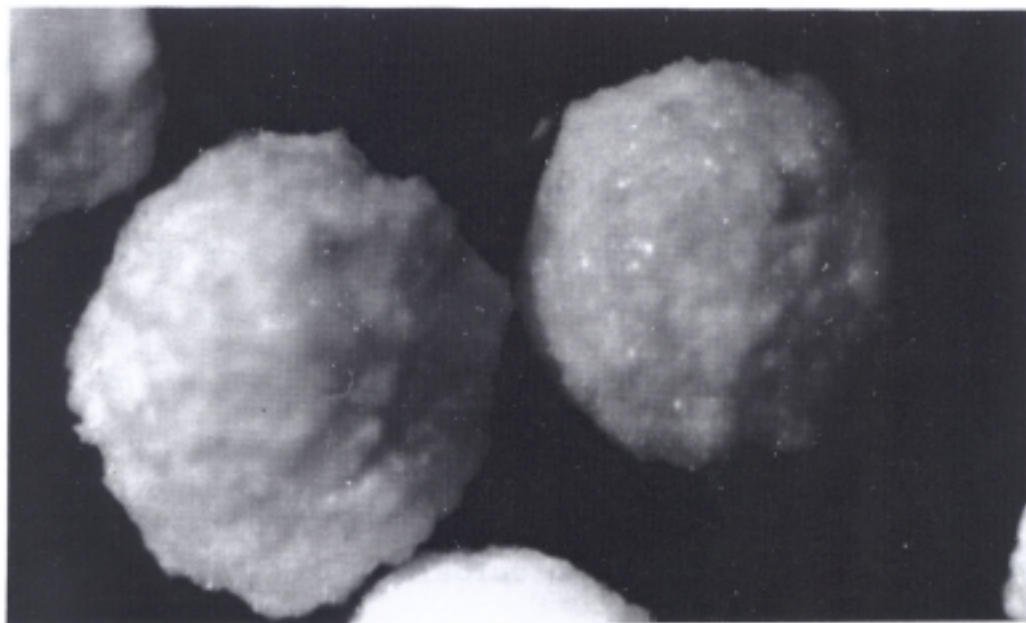


Figura 41. Pelets obtenidos por recubrimiento de pelets inertes con principio activo en suspensión (G-6)

que los otros dos tipos, Figuras 40 y 41, debido a que en nuestras condiciones de trabajo con este método de elaboración no se han podido conseguir formas esféricas de superficie regular. En el caso del 2º y 3º procedimiento, lotes G-5 y G-6, resulta menos complicado obtener formas esféricas puesto que los pelets de partida son ya prácticamente esféricos, Figura 39, sin embargo hemos de destacar que el aspecto de la superficie de los pelets obtenidos mediante el segundo procedimiento es más rugoso que en los del 3º método; esto es debido al modo de aplicación del principio activo, en polvo o en suspensión, dando lugar en este último caso, a superficies más regulares debido a que el principio activo va vehiculado en una solución polimérica que, al secarse sobre la superficie del gránulo, forma una película de distribución más homogénea que cuando el principio activo se aplica al estado sólido.

Las características de las formulaciones matriciales, T-1, T-2 y T-3, obtenidas a partir de la compresión directa de las distintas fracciones de gránulos, G-1, G-2 y G-3, se indican en la Tabla XXXIV.

En la Tabla XXXV se reflejan los porcentajes de disolución tanto para los lotes de pelets, G-1 a G-4, como para los comprimidos, T-1 a T-4.

Los perfiles de disolución se observan en las Figuras 42 y 43, destacando que en las formulaciones G-1 a

TABLA XXXIV. Caracterización de comprimidos matriciales.

Lotes T-1 a T-4.

FORMULA	PESO (mg)	CONTENIDO mg	FRACTURA (Kg)	DIAMETRO (mm)	ESPEJOR (mm)
T-1	207.4	97.0	5	8	4.3
T-2	198.9	96.3	5	8	4.5
T-3	211.3	104.0	3	8	4.2
T-4	390.0	100.0	7	13	2.3

Tabla XXXV. Porcentajes de diclofenaco sódico cedidos de las formulaciones G-1 a G-4 y T-1 a T-4.

TIEMPO	G-1	G-2	G-3	G-4	T-1	T-2	T-3	T-4
1 h	62.0	64.0	80.0	74.0	8.0	8.5	9.0	12.5
2 h	69.7	73.7	82.9	99.2	13.5	13.0	12.4	20.8
3 h	--	--	--	--	18.0	17.0	18.5	28.9
4 h	--	--	--	--	21.2	20.9	18.8	36.5
5 h	--	--	--	--	21.0	22.0	22.5	43.2
6 h	--	--	--	--	24.7	24.5	23.1	51.0
7 h	--	--	--	--	26.0	27.0	26.5	58.4
8 h	--	--	--	--	28.6	28.5	27.1	65.4

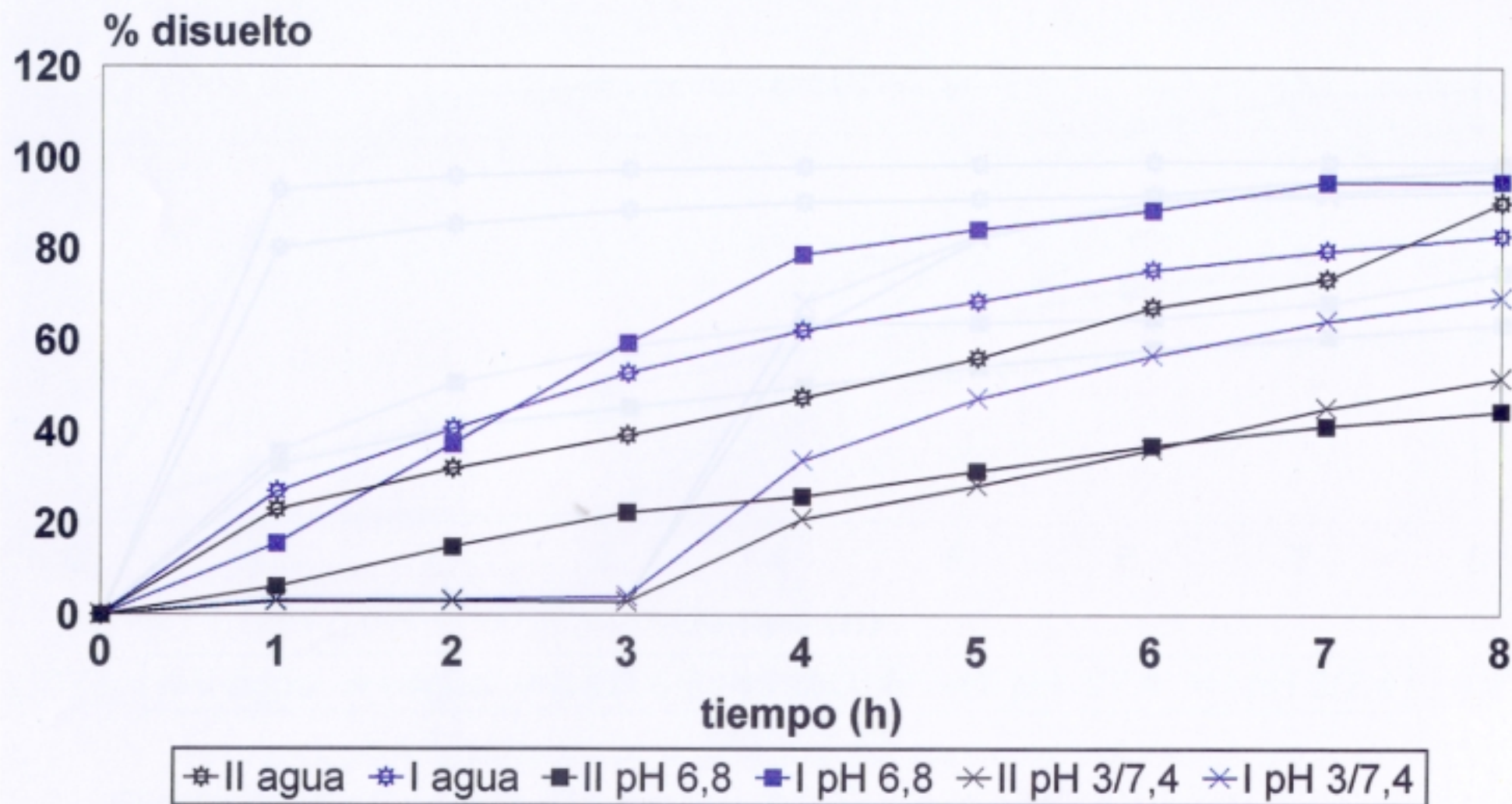


Figura 48. Representación gráfica de los porcentajes disueltos de diclofenaco sódico en la formulación F-1.

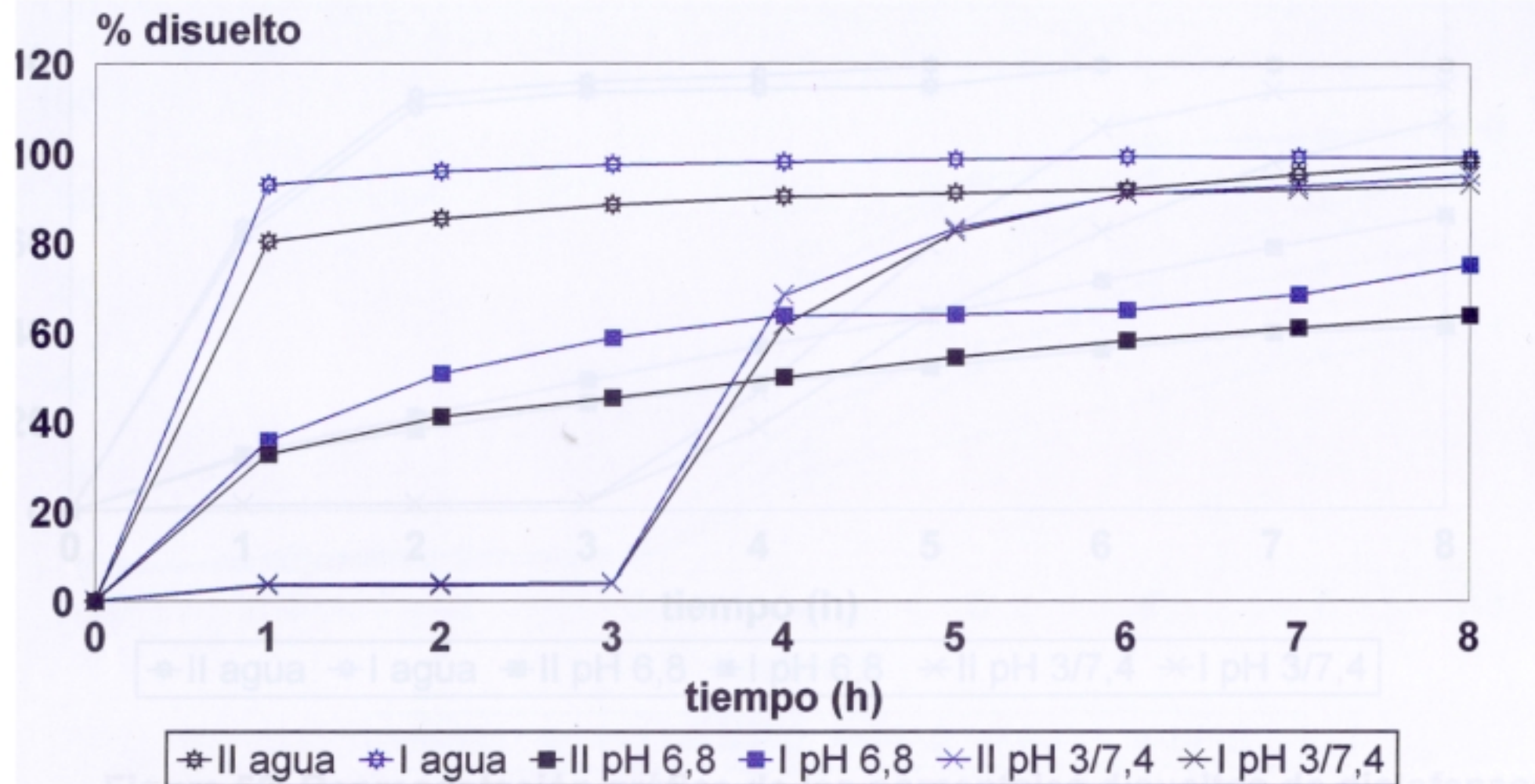


Figura 49. Representación gráfica de los porcentajes disueltos de diclofenaco sódico en la formulación F-2.

G-4 el ensayo se realiza durante 2 horas solamente dado que, en este corto periodo de tiempo, el porcentaje de cesión era muy elevado. Se observó además que al efectuar el recubrimiento de los mismos con diferentes cantidades de polímero no se conseguía retardar la cesión debido, como ya se apuntó, a la irregularidad de la superficie de los mismos que impide el depósito homogéneo de la película polimérica. Por ello consideramos que el sistema de retardar la velocidad de disolución del principio activo en estas formulaciones era la compresión de las mismas. En la Figura 42 se representan comparativamente los perfiles de cesión de las formulaciones G-1, G-2 y G-3 de pelets y los de los lotes T-1, T-2 y T-3 de comprimidos. El comportamiento de los lotes G-4 y T-4 es análogo a lo indicado para los anteriores (G-1 a G-3 y T-1 a T-3) en la Figura 43 se pueden observar las curvas de disolución de los lotes G-4 y T-4.

Los pelets obtenidos por los procedimientos 2º y 3º, lotes G-5 y G-6, presentan propiedades de cesión similares como se puede comprobar en la Tabla XXXVI y en las Gráficas 44 y 45. De la observación de dichas gráficas se concluye que la cantidad de polímero aplicada durante el proceso de incorporación del principio activo no es suficiente como para comunicar propiedades retardantes a los pelets (sin cubierta), mientras que el efecto retardante se consigue al aplicar una cubierta posterior

TABLA XXXVI. Porcentajes de diclofenaco sódico cedidos de las formulaciones G-5 y G-6 a distintos tiempos

TIEMPO	G-5 (s.c)	G-5 (c.1)	G-5 (c.2)	G-6 (s.c)	G-6 (c.1)	G-6 (c.2)
1 h	87.0	64.2	49.8	94.0	70.4	60.0
2 h	95.0	75.1	62.1	99.0	82.0	66.1
3 h	--	83.3	69.7	--	88.5	70.0
4 h	--	85.0	74.0	--	91.8	74.0
5 h	--	88.0	84.5	--	93.2	76.6
6 h	--	--	87.5	--	--	83.1
7 h	--	--	95.0	--	--	86.4
8 h	--	--	99.0	--	--	88.0

s.c = sin cubierta

c.1 = con cubierta 1

c.2 = con cubierta 2

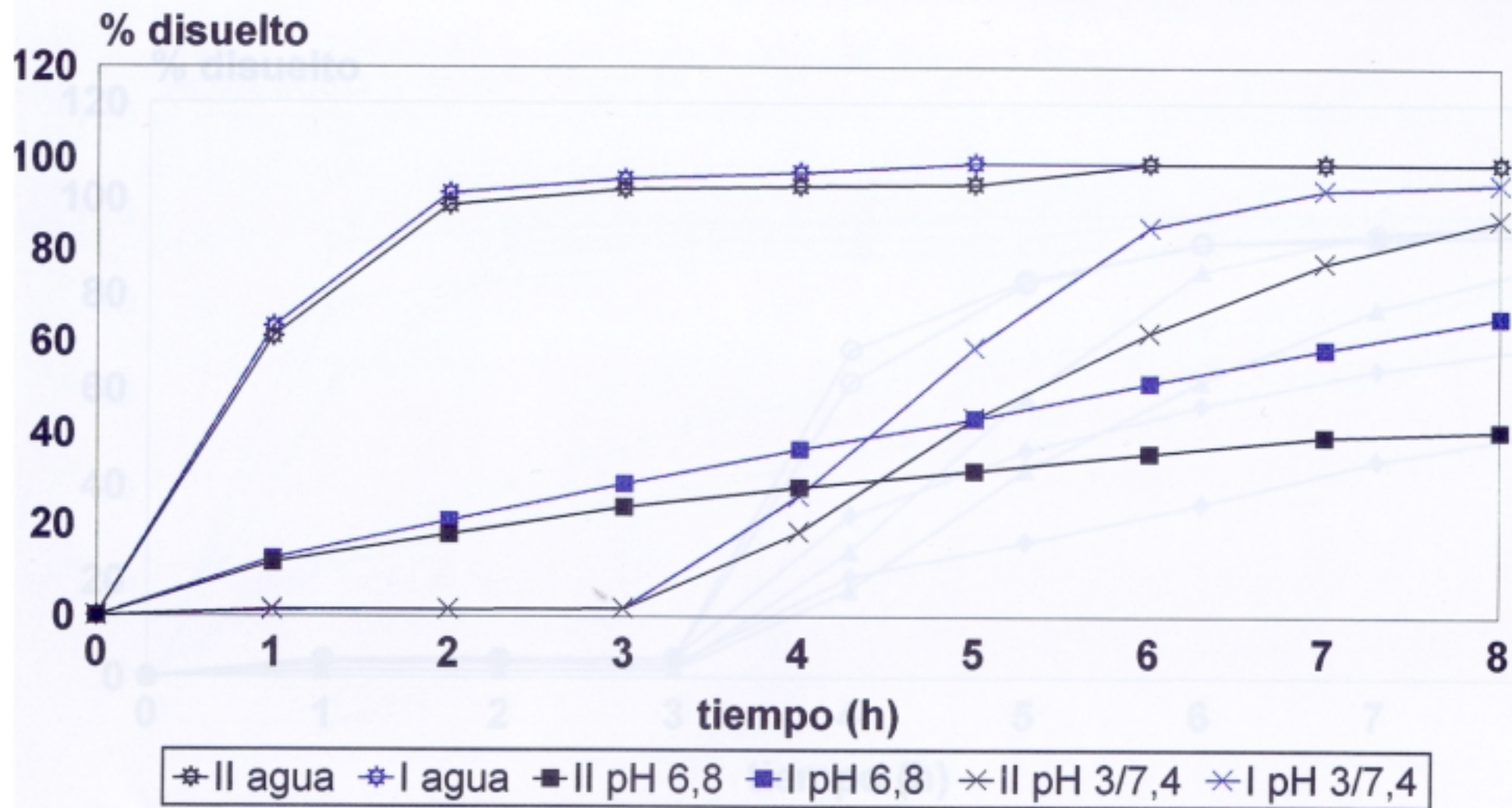


Figura 50. Representación gráfica de los porcentajes disueltos de diclofenaco sódico en la formulación F-3.

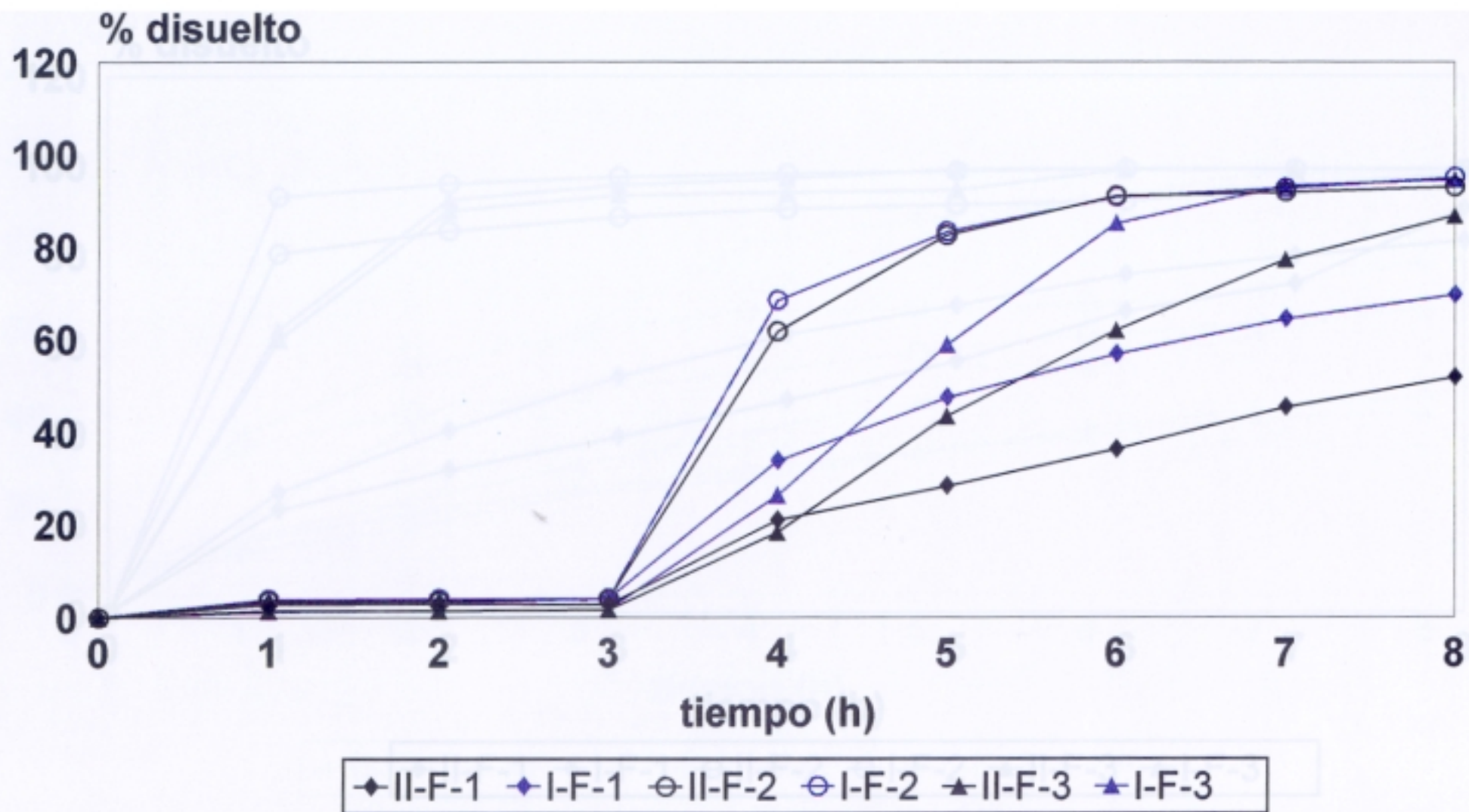


Figura 51. Representación gráfica de los porcentajes disueltos de diclofenaco sódico en las formulaciones F-1, F-2 y F-3 en medio pH 3/7,4.

(cubierta 1), comprobando que pequeños incrementos en la cantidad de polímero aplicado conducen a notables retrasos en la cesión, (cubierta 2). Estas observaciones nos permiten concluir que mediante estos dos procedimientos es fácil conseguir perfiles de disolución previamente establecidos gracias a la incorporación de películas poliméricas.

De la observación de los perfiles de disolución de los sistemas matriciales se puede concluir que la liberación del medicamento disminuye con respecto a las formulaciones de los gránulos si bien los perfiles de las tres formulaciones matriciales no presentan entre sí diferencias estadísticamente significativas.

La razón por la cual la velocidad de cesión disminuye se debe a que en los gránulos el polímero retardante, Eudragit RS, tiene una distribución discontinua y el principio activo es cedido con facilidad al medio de disolución mientras que, al comprimir los gránulos, se forma una estructura matricial de naturaleza hidrofóbica, debido a las propiedades del polímero (insoluble en medios acuosos neutros, ácidos o básicos), que dificulta la libre difusión del principio activo.

En este punto hemos de destacar que se ha seleccionado la formulación T-4 para efectuar un estudio comparativo con dos formulaciones comerciales debido a que el perfil de disolución se acerca más al comportamiento de

estas que el resto de las formulaciones realizadas. El desarrollo de dicho estudio se recoge en el Capítulo 7.

En la Tabla XXXVII, se reflejan las características de los comprimidos matriciales con adición de excipientes, formulaciones L-10, L-30, L-50, HPMC-10, HPMC-30 y HPMC-50.

Se puede observar que la fractura es mayor en las formulaciones que poseen HPMC que en las que presentan lactosa pero ello no tiene influencia en las propiedades de cesión del principio activo ya que se produce una liberación más rápida del mismo en las formulaciones en cuya composición se encuentra HPMC. Los porcentajes disueltos en cada formulación se indican en la Tabla XXXVIII y en las Figuras 46 y 47.

En dichas gráficas se observa que los perfiles de disolución para ambos grupos de formulaciones son distintos. En las formulaciones que poseen lactosa en su composición, Figura 46, se aprecia que a medida que se incrementa su proporción se aumenta la liberación del medicamento. Ninguna de las formulaciones con lactosa alcanza el 60% de medicamento disuelto después de 8 horas.

Los comprimidos que poseen HPMC, Figura 47, muestran inicialmente cesión lenta de principio activo pero la velocidad de disolución aumenta con el tiempo debido probablemente al hinchamiento de la estructura provocado

Tabla XXXVII. Caracterización de las formulaciones L-10, L-30, L-50, HPMC-10, HPMC-30 y HPMC-50

Formula	Peso		Conten.		Fractur.		Diametro (mm)	Espesor	
	(mg)		(mg)		(Kg)			(mm)	
	\bar{x}	cv	\bar{x}	cv	\bar{x}	cv		\bar{x}	cv
L-10	177.0	3	75.8	2	5.5	9	8	3.7	3
L-30	204.0	2	77.0	3	4.7	7	8	3.9	2
L-50	228.5	2	75.0	2	3.0	5	8	4.2	3
HPMC-10	180.2	4	76.4	3	7.2	6	8	3.8	1
HPMC-30	205.1	3	78.0	1	10.6	3	8	4.0	1
HPMCH-50	230.2	3	77.5	2	9.0	8	8	4.3	1

Tabla XXXVIII. Porcentajes de disolución de diclofenaco sódico en las formulaciones L-10, L-30, L-50, HPMC-10, HPMC-30 y HPMC-50

Tiempo (h)	L-10 (%)	L-30 (%)	L-50 (%)	HPMC-10 (%)	HPMC-30 (%)	HPMC-50 (%)
1 h	9,3	12,7	23,2	24,6	21,8	24,0
2 h	13,8	19,6	23,2	24,6	21,8	24,0
3 h	17,3	26,0	30,2	34,7	30,9	32,8
4 h	23,0	31,4	35,5	39,9	41,2	44,5
5 h	23,9	36,7	40,7	49,1	60,9	72,3
6 h	27,6	45,0	47,5	60,1	89,0	84,0
7 h	31,2	46,1	51,5	68,0	97,3	87,5
8 h	32,6	49,4	54,5	71,6	97,9	99,9

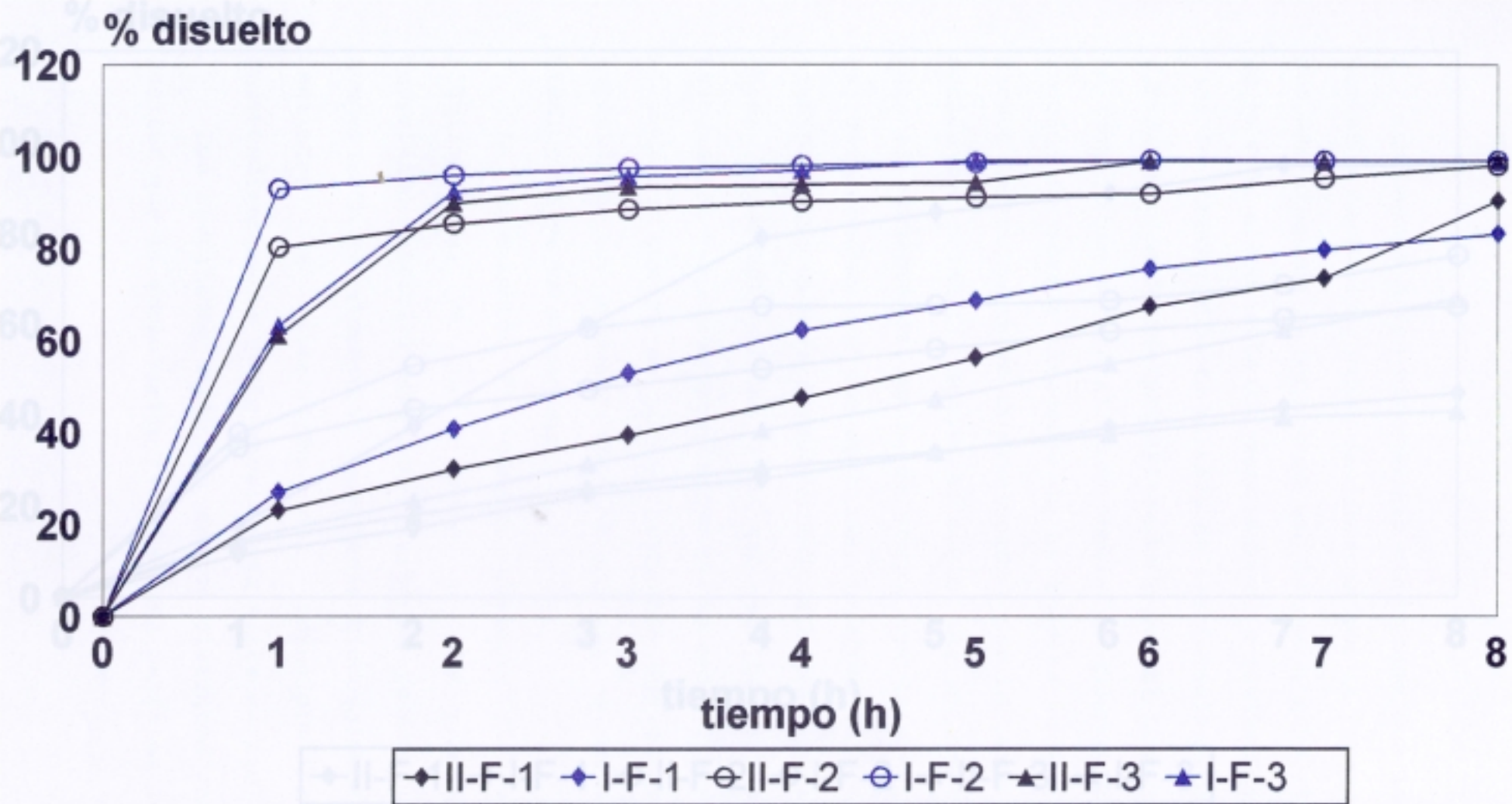


Figura 52. Representación gráfica de los porcentajes disueltos de diclofenaco sódico en las formulaciones F-1, F-2 y F-3 en agua.

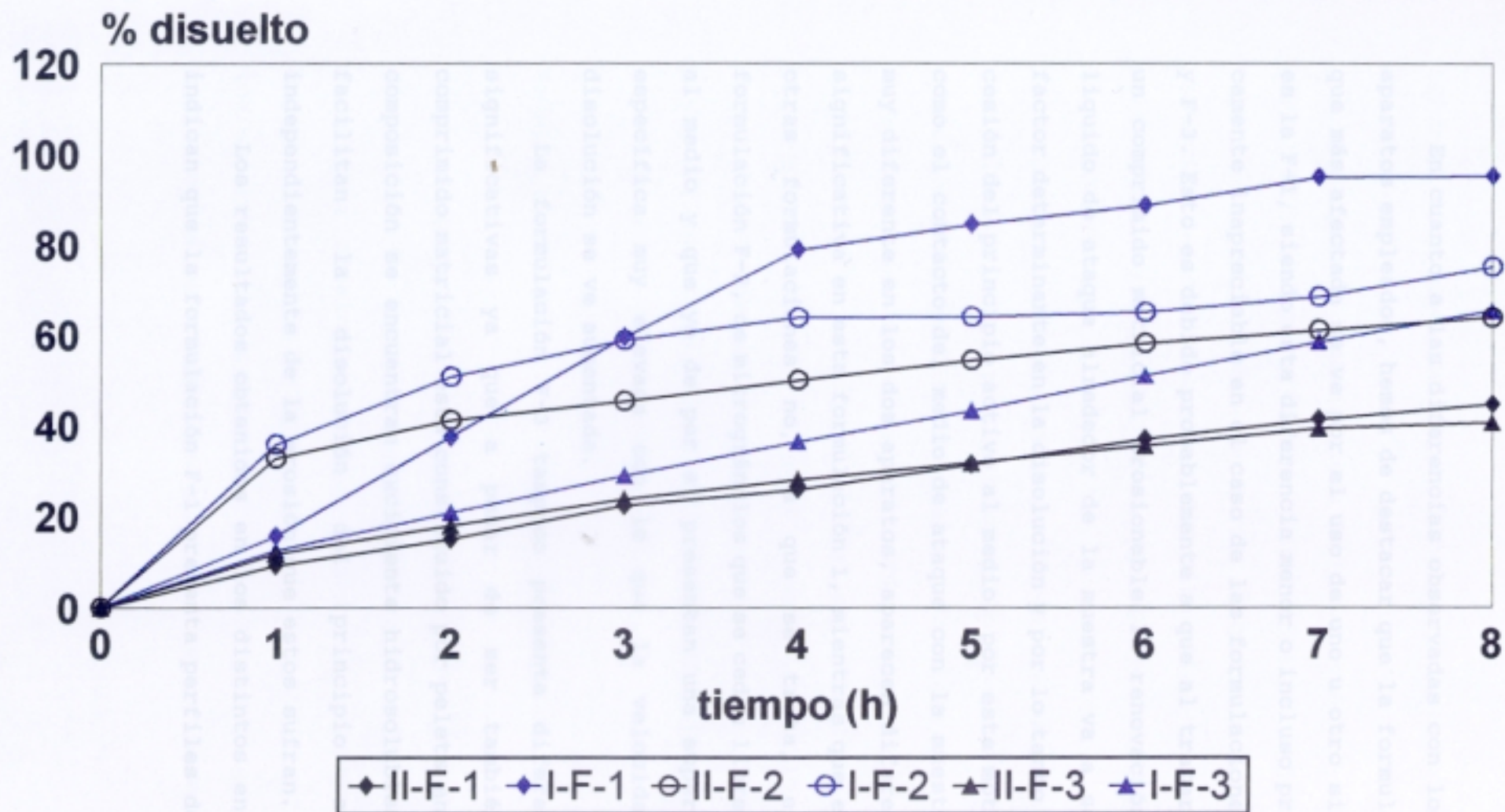


Figura 53. Representación gráfica de los porcentajes disueltos de diclofenaco sódico en las formulaciones F-1, F-2 y F-3 en medio pH 6,8.

por la HPMC. Dicho hinchamiento conduciría a la formación de una estructura gelatinosa que facilita la difusión del principio activo. En las primeras cuatro horas no existen diferencias entre las tres formulaciones de HPMC, sin embargo de la cuarta a la octava hora se aprecian diferencias entre la formulación HPMC-10 y las otras dos. Por tanto el incremento en la velocidad de disolución está en función de la cantidad de HPMC pero esto sólo se observa a partir de la 4ª hora porque como ya se mencionó el comportamiento de las tres formulaciones es prácticamente idéntico en las 4 primeras horas.

Con respecto a la disgregación de las distintas formulaciones, se comprobó que ninguna de ellas sufrió disgregación durante el tiempo que duró el ensayo de disolución (8 horas). Se observó no obstante un ligero hinchamiento en las formulaciones con HPMC.

Para caracterizar la curvas de disolución, se calculó la eficacia de disolución, (DE), de cada formulación, Tabla XXXIX. Las mayores DE se encontraron para las formulaciones G-5, G-6 y HPMC-10, HPMC-30 y HPMC-50, obteniendo valores comprendidos entre 72.20% y 41.28%. Las formulaciones con lactosa, L-10, L-30 y L-50 presentaron una DE comprendida entre 20.43% y 34.06% mientras que los comprimidos matriciales T1, T-2 y T-3 dieron lugar a una DE del 17%.

Tabla XXXIX. Eficacias de disolución, (DE), de las distintas formulaciones a las 8 horas

FORMULA	DE 8 h (%)
G-5	72,20
G-6	70,91
T-1	16,84
T-2	16,66
T-3	17,37
T-4	35,61
L-10	20,43
L-30	30,39
L-50	34,06
HPMC-10	41,28
HPMC-30	50,69
HPMC-50	51,20

Se estudiaron también los modelos cinéticos de cada una de las formulaciones, Tabla XL, para lo cual los datos obtenidos en los diversos ensayos de disolución se ajustaron a tres modelos cinéticos: orden cero, primer orden e Higuchi. La mejor linealidad, con coeficientes de correlación superiores a 0.99 fue para las formulaciones T-4, L-50 y HPMC-10 en el caso del ajuste a una cinética de orden cero. Cuando los valores fueron ajustados a cinética de orden uno, la mejor correlación fue para la formulación HPMC-30. Finalmente en el caso del modelo de Higuchi, prácticamente todas las formulaciones alcanzaron coeficientes de correlación superiores a 0.99.

Tabla XL. Coeficientes de correlación de los distintos modelos cinéticos estudiados para las diferentes formulaciones elaboradas.

FORMULA	ORDEN CERO	PRIMER ORDEN	HIGUCHI
G-5	0.989	0.971	0.993
G-6	0.993	0.988	0.993
T-1	0.978	0.908	0.995
T-2	0.982	0.915	0.998
T-3	0.986	0.921	0.999
T-4	0.999	0.966	0.993
L-10	0.989	0.957	0.995
L-30	0.989	0.957	0.994
L-50	0.993	0.960	0.998
HPMC-10	0.996	0.980	0.989
HPMC-30	0.978	0.993	0.948
HPMC-50	0.985	0.966	0.974

CAPITULO 7. ESTUDIO COMPARATIVO DEL ENSAYO DE
DISOLUCION DE TRES FORMULACIONES DE
DICLOFENACO SODICO

7.1 INTRODUCCION

El ensayo de disolución es una determinación necesaria en el control de calidad de la fabricación de diversas formas farmacéuticas, sobre todo en las de cesión prolongada; también es de gran aplicación en estudios comparativos entre distintos tipos de formulaciones así como en el diseño de nuevas formas de dosificación. Sin embargo, en el caso del principio activo utilizado en nuestro estudio (diclofenaco sódico), y a pesar de que es un medicamento de elevado consumo en distintos países, en diversos tipos de formulaciones sólidas de liberación prolongada, no existen hasta el momento en la bibliografía consultada normas oficiales que regulen los métodos analíticos y ensayos necesarios para el control de las distintas formas farmacéuticas

comercializadas. Debido a ello, creemos interesante estudiar los principales factores que influyen en el ensayo de disolución "in vitro" de diclofenaco sódico.

El objetivo de este capítulo es evaluar la influencia de la formulación, del medio y del aparato en la disolución de diclofenaco sódico contenido en tres formas de cesión prolongada con el fin de determinar las condiciones idóneas para la realización de dicho ensayo. Las formulaciones estudiadas han sido dos comerciales Voltaren^R y Dolotren^R retard y una elaborada en nuestro departamento cuya composición y procedimiento de fabricación se detallan en este mismo capítulo y dentro del apartado de Métodos. Los ensayos se realizan en tres medios diferentes: agua, solución tampón pH 6.8 y solución tampón pH 3 seguida de solución tampón pH 7.4.

Los aparatos de disolución empleados responden a los descritos en la Farmacopea Europea II Edición y denominados como Aparato 1 (cestillos) y Aparato 2 (paletas).

Se comparan los datos obtenidos en los diferentes ensayos y se ajustan a diversos modelos cinéticos: orden cero, orden uno, tratamientos de Higuchi y de Weibull.

Finalmente se calculan las eficacias de disolución a las ocho horas y se realiza un tratamiento estadístico de los datos.

7.2 MATERIALES

Las tres formulaciones estudiadas contienen la misma cantidad de principio activo (100 mg), y en su composición se incluyen diversos excipientes.

Las formulaciones comerciales son:

- Voltaren^R retard, de Ciba-Geigy, Nº de lote D-30. Comprimidos matriciales. Denominada F-1.

- Dolotren^R retard, de Faes. Nº de lote E-3. Cápsulas de gelatina dura que contienen pelets. Denominada F-2.

- La formulación elaborada en nuestro departamento se denomina F-3 y está compuesta por las siguientes sustancias:

- Diclofenaco sódico, Impex Química, S.A. Barcelona. España.

- Eudragit^R RS 12.5, Röhm Pharma, GmbH Darmstadt. Alemania.

- Almidón de maíz, sacarosa y estearato magnésico, GARMA. Madrid. España.

- Isopropanol y acetona. Jaber, S.A. Madrid.

- Reactivos: fosfato monopotásico, ácido ortofosfórico, hidróxido sódico, ácido cítrico, fosfato disódico. MERCK.

7.3 METODOS

Preparación de la formulación F-3.

Se elaboran gránulos de diclofenaco sódico, sacarosa, almidón de maíz y Eudragit RS 12.5 por un método de esferización en paila. La proporción de las sustancias empleadas fue:

- Diclofenaco sódico 30%
- Sacarosa 45%
- Almidón de maíz 25%
- Eudragit RS 12.5, 7% (sobre el peso de los materiales anteriores)

El proceso de obtención de los gránulos se efectuó por mezclado y adición de la solución aglutinante y retardante, Eudragit RS. Dicha solución aglutinante se realizó disolviendo Eudragit RS en una mezcla de isopropanol/acetona (50:50), en una proporción del 7% expresado en porcentaje de polímero seco en relación al peso total de los restantes componentes de la formulación. La aplicación de esta solución se llevó a cabo mediante una pistola Water-pilot.

Los gránulos obtenidos fueron tamizados seleccionando la fracción granulométrica comprendida

entre 0.500-0.840 mm a la cual se añadió un 1% de estearato magnésico y se procesó, en una máquina de comprimir excéntrica Bonals, dando como resultado un lote de comprimidos cuyas características se detallan en la Tabla XLI.

Tabla XLI. Características de los comprimidos de la formulación F-3

- fractura:	7 Kg
- diámetro:	13.0 mm
- espesor:	2.3 mm
- contenido de principio activo:	100.0 mg
- peso:	390.0 mg

Ensayo de disolución

Los estudios de disolución "in vitro" fueron realizados utilizando los Métodos 1 (cestillos) y 2 (paletas). Las velocidades de rotación empleadas para el Método 1 fueron 100 rpm y para el Método 2, 50 rpm, según se recomienda en la bibliografía consultada, (133).

El ensayo de disolución tuvo una duración de 8 horas y los medios de disolución fueron los siguientes:

- (A)- 8 horas con agua destilada
- (B)- 8 horas a pH 6.8
- (C)- 3.5 horas a pH 3 seguido de 4.5 horas a pH 7.4

Composición de los medios de disolución:

- pH 3: fosfato monopotásico / ácido ortofosfórico.
Merck
- pH 7.4 : fosfato monopotásico / ácido ortofosfórico / hidróxido sódico. Merck
- pH 6.8: fluido intestinal artificial.
Ph. Eur. II Ed.

El volumen del medio de disolución fue 900 ml en todos los casos.

La toma de muestras se realizó cada hora desde la 1ª a la 8ª hora sustituyendo la cantidad extraída por el mismo volumen del medio correspondiente. Las muestras fueron diluidas convenientemente para su determinación espectrofotométrica en celda de paso óptico de 1 cm.

Método analítico

La determinación de Diclofenaco sódico se realizó por espectrofotometría directa a 273-275 nm utilizando un espectrofotómetro Beckmann DU-6. La validación del método analítico se detalla en el Capítulo 4.

7.4 RESULTADOS Y COMENTARIOS

Perfiles de disolución

Los valores medios de disolución de las tres formulaciones, expresados en porcentaje de medicamento disuelto, se reflejan en las Tablas XLII, XLIII y XLIV, haciendo constar que cada resultado es la media de al menos tres determinaciones.

Las Figuras 48 a 53 indican los perfiles de disolución de las formulaciones en los tres medios empleados y para cada uno de los dos aparatos.

En la Figura 48 se reflejan los perfiles de disolución de la formulación 1 en los dos aparatos y en los tres medios ensayados. Las Figuras 49 y 50 son análogas a la 1 pero para las formulaciones 2 y 3 respectivamente. Es preciso indicar que para las tres formulaciones, cuando el medio de disolución es de pH 3/7.4 e independientemente del sistema empleado, no se ceden cantidades apreciables de diclofenaco sódico durante las tres primeras horas. Esto se debe a que este principio activo es prácticamente insoluble en medio ácido. En la Figura 51 además podemos apreciar que nuestra formulación a pesar de no tener cubierta entérica se comporta de forma análoga a las otras dos formulaciones, aumentando la cesión notablemente cuando se produce el cambio de pH.

Tabla XLII. Porcentajes de disolución de diclofenaco sódico cedidos en los distintos ensayos efectuados en la formulación F-1

t (h)	agua/II %	agua/I %	6.8/II %	6.8/I %	3/II %	3/I %
1	23.0	26.9	9.2	15.6	2.9	3.1
2	32.0	40.7	15.0	37.4	3.0	3.2
3	39.3	52.8	22.4	59.4	2.9	4.0
4	47.5	62.2	26.0	78.8	21.0	33.7
5	56.2	68.6	31.5	84.4	28.3	47.3
6	67.3	75.5	37.1	88.6	36.3	56.7
7	73.5	79.7	41.4	94.8	45.3	64.3
8	90.4	83.1	44.7	95.0	51.8	69.6

Tabla XLIII. Porcentajes de disolución de diclofenaco sódico cedidos en cada uno de los ensayos efectuados en la formulación F-2.

t (h)	agua/II %	agua/I %	6.8/II %	6.8/I %	3/II %	3/I %
1	80.3	92.9	32.8	35.8	3.8	3.5
2	85.4	95.9	41.2	50.7	3.9	3.5
3	88.5	97.4	45.4	58.8	4.0	3.9
4	90.3	98.0	50.0	63.8	68.3	61.7
5	91.1	98.6	54.5	64.0	83.2	82.5
6	91.9	99.1	58.2	65.0	90.7	91.0
7	95.3	99.0	61.1	68.4	92.6	91.8
8	98.0	99.0	63.9	75.0	94.9	93.0

Tabla XLIV. Porcentajes de disolución de diclofenaco
sódico cedidos en cada uno de los ensayos efectuados en
la formulación F-3

t (h)	agua/II %	agua/I %	6.8/II %	6.8/I %	3/II %	3/I %
1	61.12	63.19	11.77	12.5	1.5	1.2
2	89.86	92.3	18.0	20.8	1.5	1.5
3	93.35	95.5	23.9	28.9	1.7	1.7
4	94.0	96.9	28.2	36.5	18.4	26.2
5	94.43	99.0	31.9	43.2	43.4	58.7
6	99.0	99.0	35.7	51.0	62.0	85.0
7	99.0	99.1	39.4	58.4	77.3	93.1
8	99.0	99.0	40.7	65.4	86.8	94.5

Como las cesiones finales son de aproximadamente el 100%, podemos asegurar que durante las 3.5 h que permanece el diclofenaco sódico en medio ácido no sufre degradación en ningún caso. Es preciso aclarar que a pesar de que en la Figura 51 se observa que la formulación F-1 a las 8 horas no ha alcanzado el 100%, se comprobó que prolongando el ensayo hasta 24 horas se consiguen cesiones totales de diclofenaco sódico.

Cuando el medio de disolución es agua, Figura 52, principalmente en el caso de las formulaciones F-2 y F-3 es preciso tener en cuenta que la liberación de casi el 100% del principio activo se realiza en las dos primeras horas mientras que en la F-1 la liberación es más lenta debido, probablemente, a la naturaleza altamente lipofílica de algunos de los componentes de la formulación.

En el caso de que el medio de disolución sea de pH 6.8, Figura 53, las tres formulaciones muestran perfiles de liberación sostenida en el tiempo de forma más acusada que en los otros medios de disolución, esto indica que el efecto retardante de la formulación en la disolución de diclofenaco sódico no sólo es debido a la forma de dosificación influyendo en gran medida el medio de disolución empleado, hecho destacado en el Capítulo 4 cuando se trató la solubilidad de diclofenaco sódico en diversos medios de disolución.

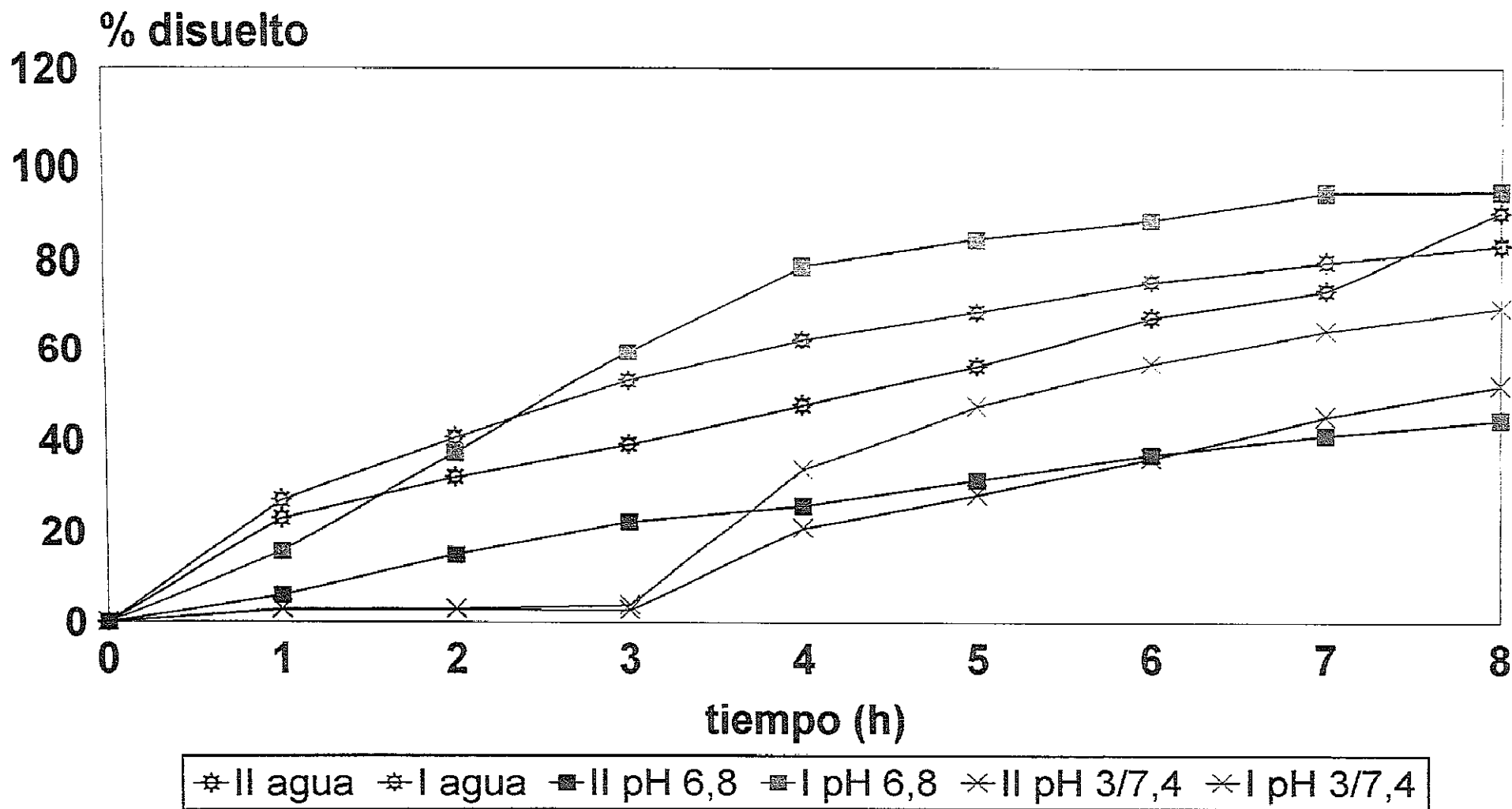


Figura 48. Representación gráfica de los porcentajes disueltos de diclofenaco sódico en la formulación F-1.

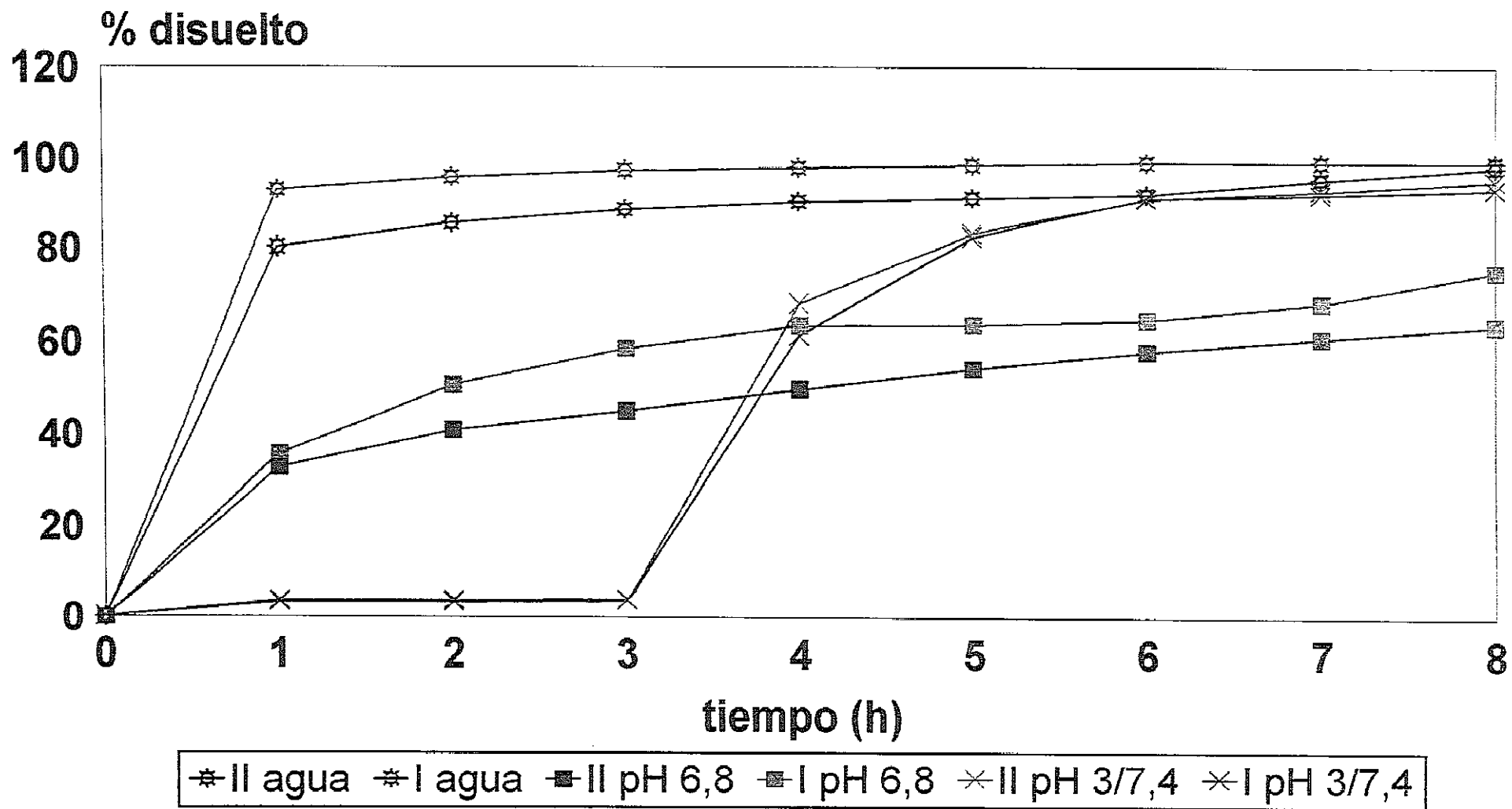


Figura 49. Representación gráfica de los porcentajes disueltos de diclofenaco sódico en la formulación F-2.

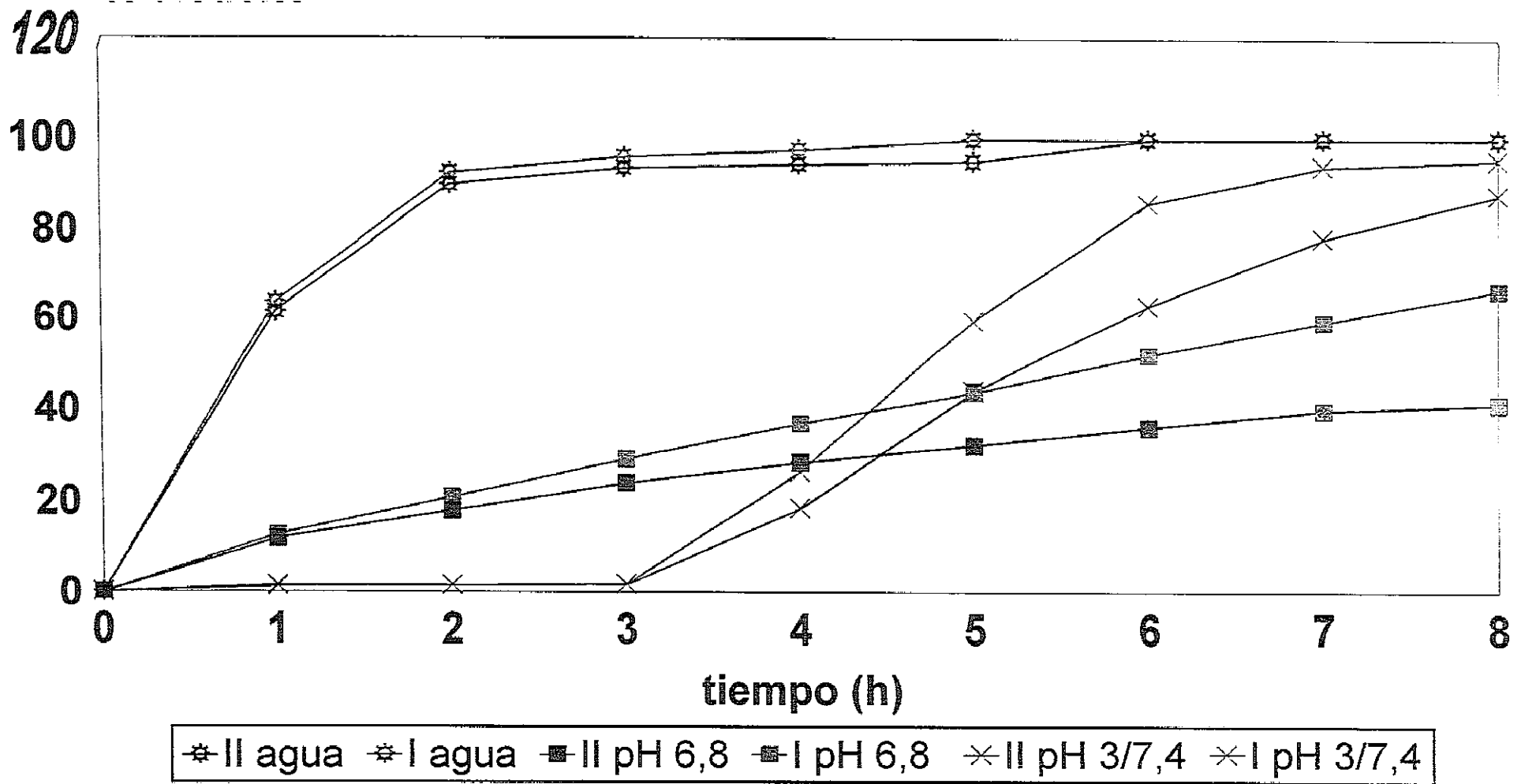


Figura 50. Representación gráfica de los porcentajes disueltos de diclofenaco sódico en la formulación F-3.

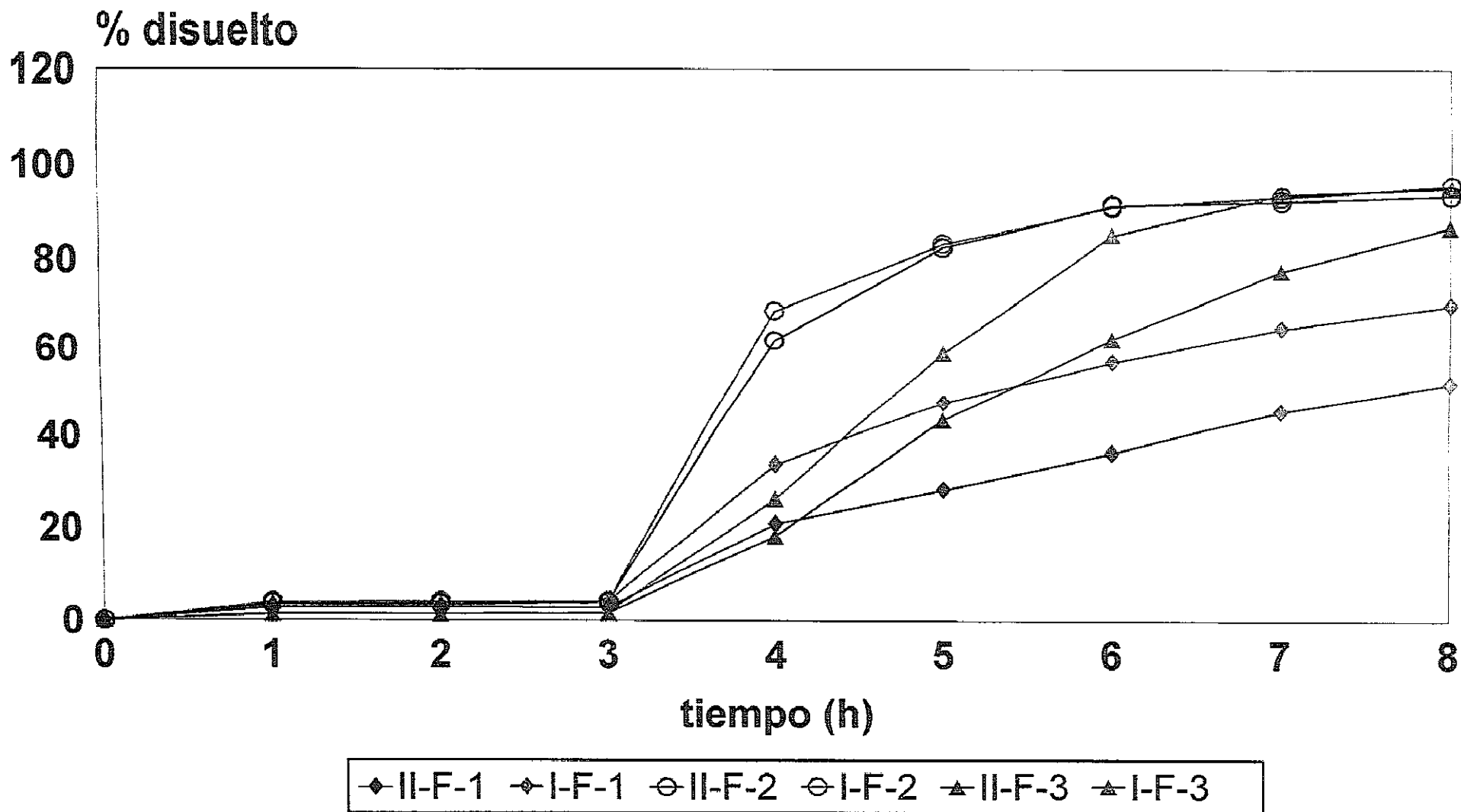


Figura 51. Representación gráfica de los porcentajes disueltos de diclofenaco sódico en las formulaciones F-1, F-2 y F-3 en medio pH 3/7,4.

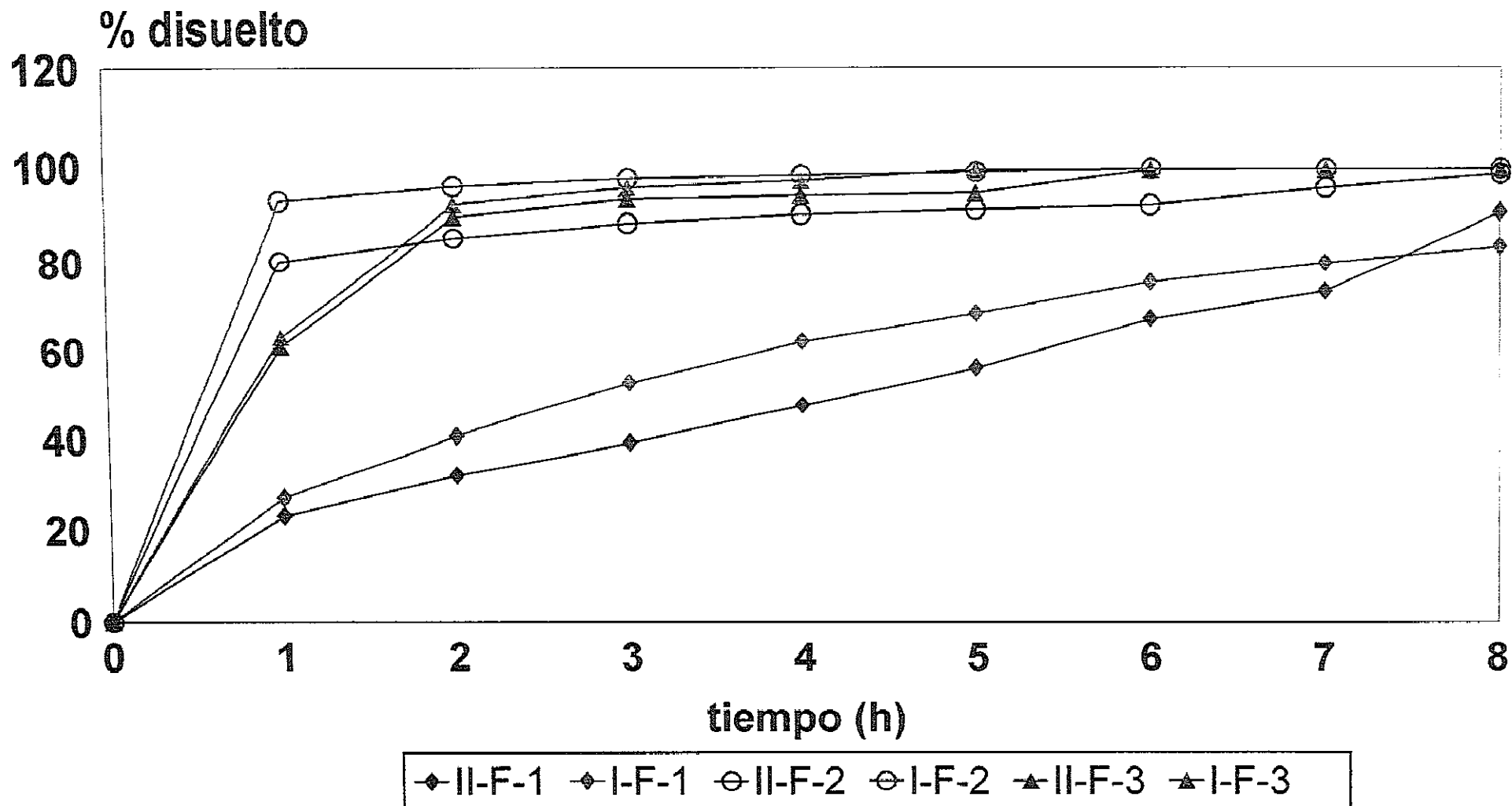


Figura 52. Representación gráfica de los porcentajes disueltos de diclofenaco sódico en las formulaciones F-1, F-2 y F-3 en agua.

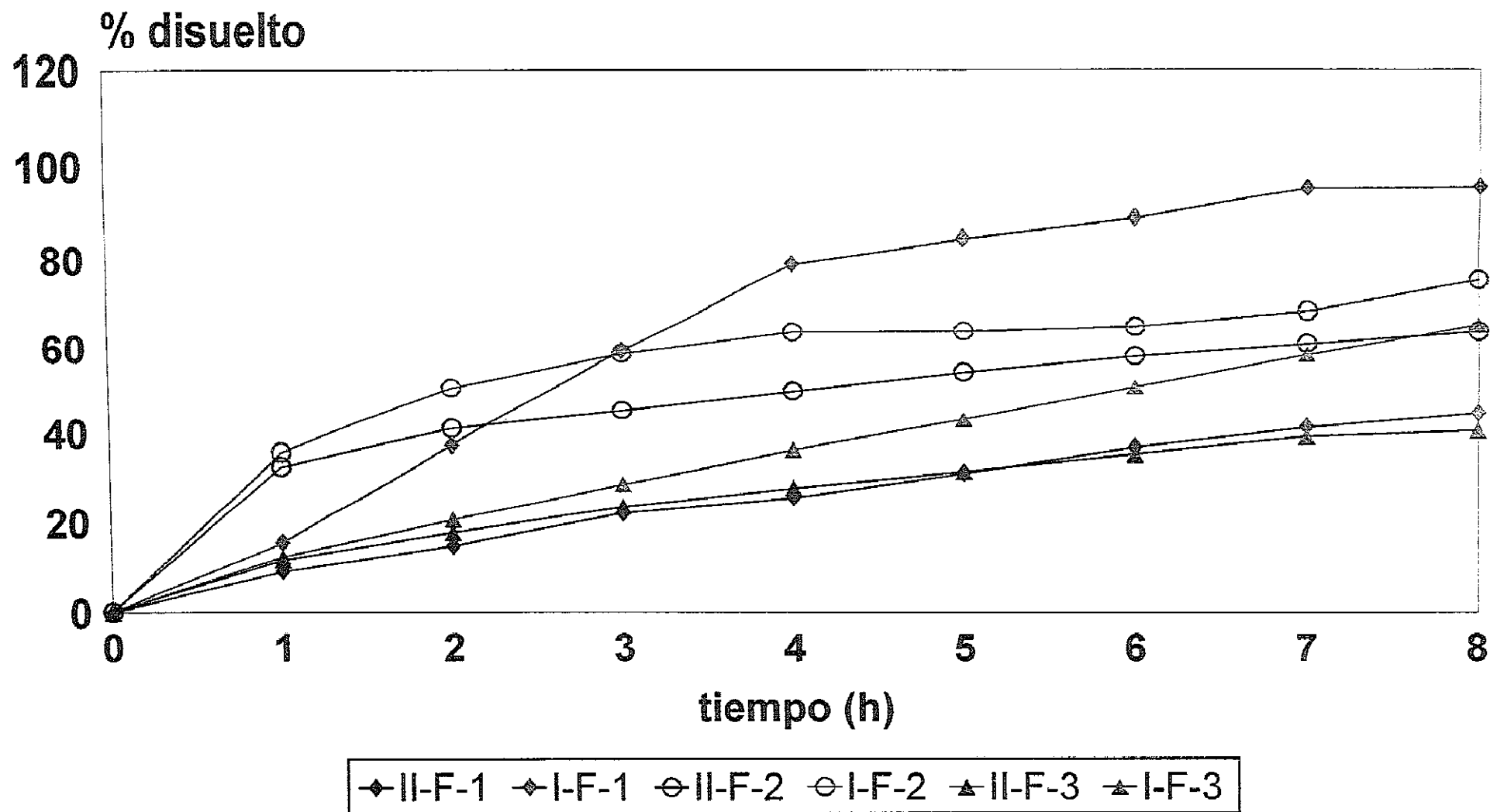


Figura 53. Representación gráfica de los porcentajes disueltos de diclofenaco sódico en las formulaciones F-1, F-2 y F-3 en medio pH 6,8.

En cuanto a las diferencias observadas con los dos aparatos empleados, hemos de destacar que la formulación que más afectada se ve por el uso de uno u otro sistema es la F-1, siendo esta diferencia menor o incluso prácticamente inapreciable en el caso de las formulaciones F-2 y F-3. Esto es debido probablemente a que al tratarse de un comprimido matricial erosionable la renovación del liquido de ataque alrededor de la muestra va a ser un factor determinante en la disolución y por lo tanto en la cesión del principio activo al medio, por este motivo y como el contacto del medio de ataque con la muestra es muy diferente en los dos aparatos, aparecen diferencias significativa en esta formulación 1, mientras que en las otras formulaciones no, ya que se trata, en la formulación F-2, de microgránulos que se ceden libremente al medio y que ya de por sí presentan una superficie específica muy elevada con lo que la velocidad de disolución se ve aumentada.

La formulación F-3 tampoco presenta diferencias significativas ya que a pesar de ser también un comprimido matricial está constituido por pelets en cuya composición se encuentran excipiente hidrosolubles que facilitan la disolución del principio activo independientemente de la erosión que estos sufran.

Los resultados obtenidos en los distintos ensayos indican que la formulación F-1 presenta perfiles de

liberación gradual de diclofenaco sódico en todos los casos.

Todo parece indicar, como ya hemos apuntado, que la formulación 1 es altamente lipofílica e impide la penetración rápida del medio de ataque, y la salida posterior del diclofenaco ya disuelto en él, por eso el perfil de disolución nos indica una liberación gradual en todos los casos.

Cuando se estudia la formulación F-2 se comprueba que sólo utilizando pH 6.8 como medio de disolución es posible obtener perfiles de cesión controlada, por tanto esta formulación parece ser extraordinariamente sensible a los cambios en la composición del medio de disolución. En la formulación F-3 se puede observar que sólo en el caso del agua los perfiles de disolución se controlan con mayor dificultad ya que la mayoría del principio activo se libera en la primera hora.

Modelos cinéticos

Los datos obtenidos en los distintos ensayos de disolución de cada formulación fueron ajustados a diferentes modelos cinéticos: orden cero, orden uno, Higuchi y Weibull. Las tablas XLV, XLVI Y XLVII reflejan los valores de las pendientes, ordenadas en el origen y coeficientes de correlación para los tres primeros

Tabla XLV. Resultados de los modelos cinéticos: orden cero, orden uno y tratamiento de Higuchi para la formulación F-1.

ORDEN CERO

MEDIO	APARATO	a	b	r
pH 3 / 7.4	II	-20.078	9.294	0.983
pH 3 / 7.4	I	-21.568	12.263	0.949
pH 6.8	II	5.399	5.114	0.996
pH 6.8	I	19.108	11.142	0.932
AGUA	II	12.343	9.181	0.994
AGUA	I	25.757	7.850	0.974

ORDEN UNO

MEDIO	APARATO	a	b	r
pH 3 / 7.4	II	0.500	0.480	0.853
pH 3 / 7.4	I	0.954	0.468	0.809
pH 6.8	II	0.281	0.212	0.956
pH 6.8	I	3.111	0.221	0.856
AGUA	II	1.331	0.080	0.990
AGUA	I	1.472	0.064	0.931

HIGUCHI

MEDIO	APARATO	a	b	r
pH 3 / 7.4	II	-68.232	5.535	0.992
pH 3 / 7.4	I	-86.612	7.387	0.968
pH 6.8	II	-12.234	2.574	0.996
pH 6.8	I	-22.952	5.840	0.971
AGUA	II	-17.932	4.534	0.975
AGUA	I	-2.622	4.035	0.996

Tabla XLVI. Resultados de los modelos cinéticos: orden cero, orden uno y tratamiento de Higuchi para la formulación F-2.

ORDEN CERO

MEDIO	APARATO	a	b	r
pH 3 / 7.4	II	-11.704	15.266	0.821
pH 3 / 7.4	I	-14.954	15.596	0.837
pH 6.8	II	31.577	4.285	0.987
pH 6.8	I	39.270	4.698	0.893
AGUA	II	80.268	2.184	0.935
AGUA	I	93.026	1.144	0.925

ORDEN UNO

MEDIO	APARATO	a	b	r
pH 3 / 7.4	II	1.299	0.479	0.716
pH 3 / 7.4	I	1.226	0.488	0.729
pH 6.8	II	1.523	0.038	0.966
pH 6.8	I	1.598	0.039	0.859
AGUA	II	1.906	0.010	0.965
AGUA	I	1.968	0.005	0.922

HIGUCHI

MEDIO	APARATO	a	b	r
pH 3 / 7.4	II	-96.453	9.407	0.856
pH 3 / 7.4	I	-101.330	9.599	0.872
pH 6.8	II	16.401	2.182	0.999
pH 6.8	I	22.614	2.379	0.957
AGUA	II	21.908	1.106	0.982
AGUA	I	91.065	0.409	0.921

Tabla XLVII. Resultados de los modelos cinéticos: orden cero, orden uno y tratamiento de Higuchi para la formulación F-3.

ORDEN CERO

MEDIO	APARATO	a	b	r
pH 3 / 7.4	II	-49.183	17.700	0.991
pH 3 / 7.4	I	-48.775	19.754	0.956
pH 6.8	II	10.063	4.145	0.987
pH 6.8	I	5.812	7.511	0.999
AGUA	II	65.370	7.020	0.757
AGUA	I	60.840	10.459	0.844

ORDEN UNO

MEDIO	APARATO	a	b	r
pH 3 / 7.4	II	-0.469	0.695	0.870
pH 3 / 7.4	I	-0.264	0.695	0.828
pH 6.8	II	1.103	0.072	0.946
pH 6.8	I	1.113	0.096	0.966
AGUA	II	1.812	0.039	0.745
AGUA	I	1.789	0.057	0.833

HIGUCHI

MEDIO	APARATO	a	b	r
pH 3 / 7.4	II	-140.148	10.500	0.996
pH 3 / 7.4	I	-152.743	11.855	0.972
pH 6.8	II	-4.608	2.110	0.999
pH 6.8	I	-19.690	3.756	0.993
AGUA	II	44.587	3.244	0.828
AGUA	I	36.079	4.277	0.892

modelos cinéticos y para cada una de las formulaciones F-1, F-2 y F-3 respectivamente. En la Tabla XLVIII se indican los parámetros de Weibull: factor de escala, factor de configuración, coeficiente de correlación y tiempo de disolución del 63.12%.

Orden cero

La mejor linealidad en el caso de cinéticas de orden cero, con coeficientes de correlación mayores de 0.99 la presenta la formulación F-1 utilizando el método de paletas tanto en agua como en medio de pH 6.8; también se obtiene un coeficiente de correlación satisfactorio en la formulación F-3 en el caso del método de cestillos y pH 6.8 como medio de disolución.

Orden uno

El mejor coeficiente de correlación es el de la formulación F-1 utilizando el método de paletas y agua como medio de disolución.

Higuchi

Aplicando el modelo cinético de Higuchi se consiguieron ajustes aceptables en la mayoría de los

Tabla XLVIII. Resultados del tratamiento de Weibull para las formulaciones F-1, F-2 y F-3.

FORMULACION F-1

MEDIO	APARATO	a	b	r	Td
pH 3/7.4	II	-1.9199	2.582	0.952	5.53
pH 3/7.4	I	-1.615	2.379	0.998	4.77
pH 6.8	II	-0.716	1.209	0.984	3.91
pH 6.8	I	-0.774	1.622	0.995	3.00
AGUA	II	-0.607	0.889	0.974	4.81
AGUA	I	-0.465	1.048	0.990	2.78

FORMULACION F-2

MEDIO	APARATO	a	b	r	Td
pH 3/7.4	II	0.255	0.526	0.997	0.32
pH 3/7.4	I	0.247	0.768	0.989	0.47
pH 6.8	II	-0.199	0.728	0.968	1.87
pH 6.8	I	-0.165	0.654	0.984	1.78
AGUA	II	0.211	0.353	0.969	0.60
AGUA	I	0.417	0.321	0.986	1.19

FORMULACION F-3

MEDIO	APARATO	a	b	r	Td
pH 3/7.4	II	-2.929	3.882	0.995	5.68
pH 3/7.4	I	-3.163	4.483	0.997	5.07
pH 6.8	II	-0.537	1.115	0.974	3.03
pH 6.8	I	-0.737	1.163	0.985	4.30
AGUA	II	0.031	0.732	0.937	0.90
AGUA	I	0.044	0.897	0.977	0.89

casos, salvo, excepcionalmente en algunos ensayos en los que el coeficiente de correlación no llega a 0.9, especialmente en las Formulaciones 1 y 2.

Weibull

Podemos concluir que, en general, el mejor ajuste se consigue aplicando el modelo cinético de Weibull ya que en todos los casos el coeficiente de correlación supera el 0,9.

Un aspecto importante que nos induce a considerar que la ecuación de Weibull refleja fielmente la cinética de disolución de diclofenaco sódico, es que las curvas teóricas obtenidas con la mencionada expresión se ajustan bien a los datos experimentales de cada uno de los ensayos. En la gráfica de la Figura 54 se representa, a título de ejemplo, las curvas correspondientes al ensayo de disolución de la formulación F-1 efectuado en pH 6.8 con el Método 1, cumpliéndose de igual manera para el resto de los casos.

En todos los ensayos se ha considerado una única cinética pero en algunos casos, especialmente en las formulaciones F-2 y F-3 utilizando agua como medio de disolución, probablemente sería más correcto considerar dos cinéticas diferentes la primera de 0 a 1 hora y la segunda de la 1 a la 8 hora en la que el proceso de

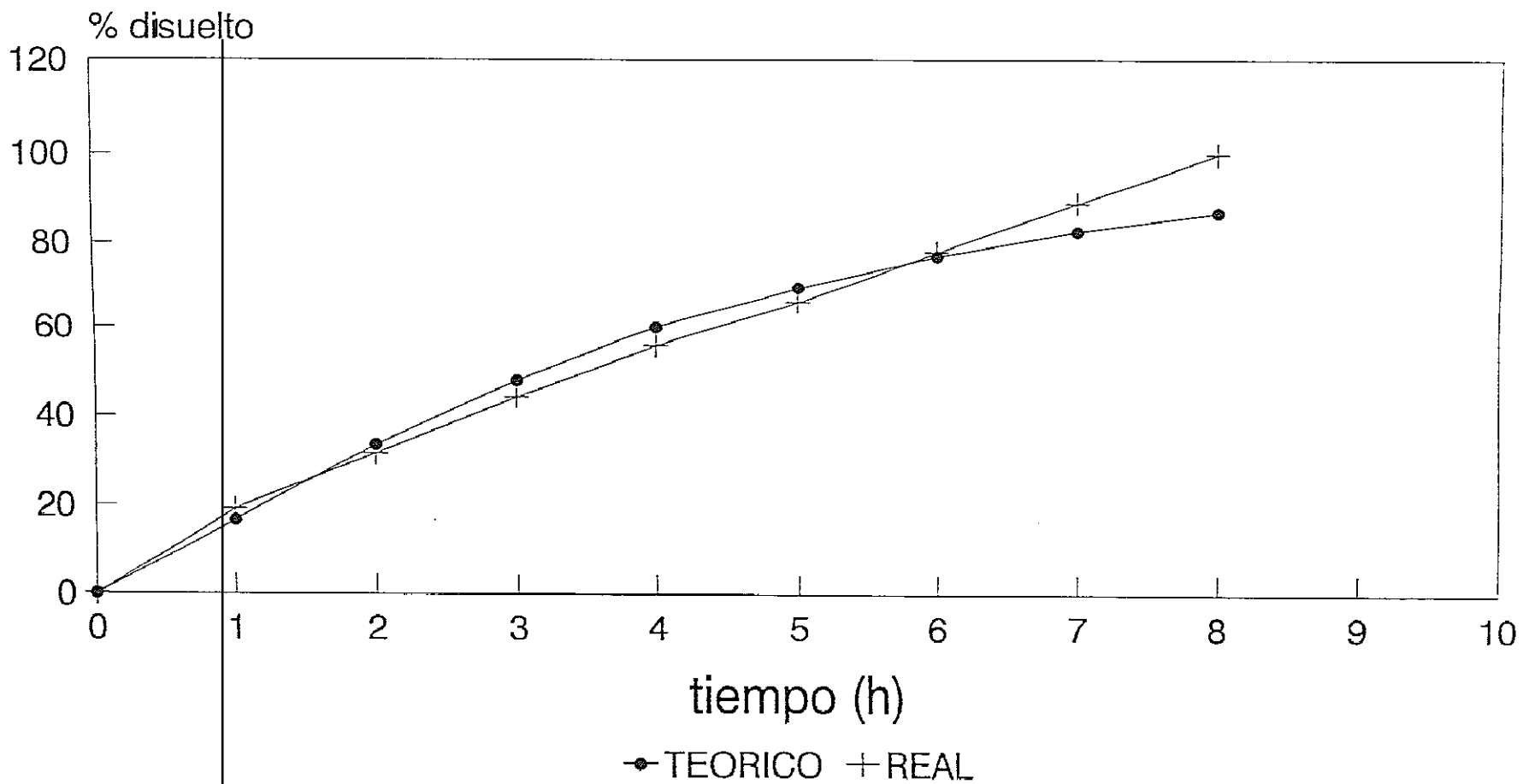


Figura 54. Representación gráfica del ajuste de Weibull realizado para la formulación F-1

disolución disminuye considerablemente.

Eficacias de disolución

Otro parámetro utilizado para la evaluación de la disolución "in vitro" es la eficacia de disolución (DE). Por esta razón se calculó la DE(8h) de las tres formulaciones en cada ensayo de disolución, Tabla II. De la observación de los datos se deduce que las formulaciones que presentan menor DE son la F-1 y la F-3. Con relación a los distintos medios de disolución se obtienen valores más elevados en el caso de utilizar agua y en cuanto al uso de un sistema u otro de disolución el método de paletas proporciona siempre valores inferiores de DE que el de cestillos.

Con objeto de obtener información acerca de la influencia de los factores estudiados en la eficacia de disolución, se ha realizado un análisis de varianza, (134). Para ello se asume que la variable aleatoria, eficacia de disolución, tiene tres fuentes de variación: la formulación, con tres niveles: F-1, F-2 y F-3; el medio de disolución, también con tres niveles pH 3/7.4 (3), agua (5) y pH 6.8 (6) y el aparato de disolución con dos niveles, aparato 1 (I) y aparato 2 (II).

Tabla II. Eficacias de disolución de las formulaciones F-1, F-2 y F-3.

FORMULACION	APARATO	MEDIO	% DE
F-1	II	pH 3 / 7.4	20.76
F-1	I	pH 3 / 7.4	30.84
F-1	II	pH 6.8	25.63
F-1	I	pH 6.8	63.50
F-1	II	AGUA	48.09
F-1	I	AGUA	56.80
F-2	II	pH 3 / 7.4	49.26
F-2	I	pH 3 / 7.4	48.34
F-2	II	pH 6.8	47.31
F-2	I	pH 6.8	55.89
F-2	II	AGUA	85.13
F-2	I	AGUA	92.77
F-3	II	pH 3 / 7.4	31.00
F-3	I	pH 3 / 7.4	39.38
F-3	II	pH 6.8	26.32
F-3	I	pH 6.8	35.61
F-3	II	AGUA	86.46
F-3	I	AGUA	87.64

El esquema que representa el diseño de la experiencia, podría ser el siguiente:

FORMULACIONES						
	F-1		F-2		F-3	
	APARATOS					
	I	II	I	II	I	II
MEDIOS						
3	F1I3	F1II3	F2I3	F2II3	F3I3	F3II3
5	F1I5	F1II5	F2I5	F2II5	F3I5	F3II5
6	F1I6	F1II6	F2I6	F2II6	F3I6	F3II6

Para cada combinación de factores se han realizado tres experiencias.

El modelo matemático que expresa la relación entre los efectos es de tipo factorial como se indica en la siguiente ecuación:

$$Y_{ijklm} = \mu + A_i + B_j + C_k + (AB)_{ij} + (AC)_{ik} + (BC)_{jk} + i_{jkm}$$

siendo:

Y_{ijklm} = observación m -ésima realizada en la
formulación i con el medio j y con el
aparato k

μ = media de todas la medias

A_i = efecto principal de la formulación

B_j = efecto principal del medio

C_k = efecto principal del aparato

$(AB)_{ij}$ = efecto cruzado formulación-medio

$(AC)_{ik}$ = efecto cruzado formulación-aparato

$(BC)_{jk}$ = efecto cruzado medio-aparato

Los tres factores se cruzan entre sí ya que se prueban todas las variaciones posibles entre niveles; $E_m(ijk)$ expresa el error experimental.

Las hipótesis contrastadas son:

a) H_0 : la eficacia de disolución no depende de la formulación

H_1 : la eficacia de disolución varía con la formulación

b) H_0' : la eficacia de disolución no depende del medio

H_1' : la eficacia de disolución varía con el medio

c) H_0^* : la eficacia de disolución no depende del aparato

H_1^* : la eficacia de disolución varía con el aparato

d) el modelo es aditivo, es decir la interacción entre los factores es cero.

Los resultados obtenidos en el ANOVA de dos vías aplicado se reflejan en la Tabla L.

Tabla L. Resultados obtenidos en el ANOVA de dos vías

Fuentes de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
A	2	35930.77	17965.39	136.37
B	2	131.67	65646.26	496.31
AB	4	28893.59	7223.40	54.83
C	1	10423.09	10423.09	79.12
AC	2	4296.02	2148.00	16.30
BC	2	3554.34	1777.17	13.49
ABC	4	3886.16	971.54	7.37
ERROR	36	592.82	16.47	
TOTAL	53	218869.38		

Siendo:

- A - influencia del factor formulación
- B - influencia del factor medio
- AB - influencia de la interacción de ambos
- C - influencia del factor aparato
- AC - influencia de la interacción de los factores formulación-aparato
- BC - influencia de la interacción de los factores medio aparato
- ABC - influencia de la interacción de los tres factores
- F - F de Snedecor

Los valores de la F de Snedecor, para un nivel de significación $P=0.05$, indican que existen diferencias altamente significativas en todos los casos, presentándose además interacciones significativas entre los distintos efectos.

Debido a la existencia de interacciones significativas entre los distintos factores, se continúa la comparación de las medias de los distintos ensayos mediante análisis de varianza, estudiando por separado el comportamiento de cada una de las formulaciones y de cada uno de los medios. Para el estudio comparativo del efecto de los dos aparatos se calcula la t de Student.

Se efectúan 12 análisis de varianza de una vía, tal y como se indica en el esquema siguiente:

Se compara el efecto del factor medio para cada formulación, manteniendo fijo el aparato:

F1-I	F1-II	F2-I	F2-II	F3-I	F3-II
3	3	3	3	3	3
5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6

Asímismo se compara el efecto del factor formulación para cada medio manteniendo fijo el aparato:

3-I	3-II	5-I	5-II	6-I	6-II
F1	F1	F1	F1	F1	F1
F2	F2	F2	F2	F2	F2
F3	F3	F3	F3	F3	F3

Cada uno de los doce tratamientos propuestos se ajustan al modelo lineal:

$$Y_{ij} = \mu + T_i + E_{ij}$$

siendo:

Y_{ij} = observación m-ésima realizada para cada formulación y cada medio

μ = media de las medias

T_i = efecto principal formulación o medio

E_{ij} = expresa el error experimental

Los resultados obtenidos en el ANOVA para cada ensayo se indican en las Tablas LI a LXII, incluyendo además un test de rangos múltiples para un nivel de confianza del 95%. También se indica en las tablas citadas los datos obtenidos en el test de homogeneidad de varianzas de Bartlett.

Tabla LI. F-1, Aparato II, comparación de los tres medios

Fuente de variación	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
Entre grupos	2	10238.90	5119.45	110.57
En los grupos	6	34.72	5.79	
Total	8	10273.62		

Test de homogeneidad de varianzas:

- Test de Bartlett: $B=1.29$ $P(1.28) = 0.52$

Test de rangos múltiples:

Nivel	Media	Grupos homogéneos
3	20.76	X
6	25.63	X
5	48.09	X

Contraste	Diferencia	+/- Límites
3-5	- 27.44*	1.70
3-6	- 5.01*	1.70
5-6	22.41*	1.70

Tabla LII. F-2, Aparato II, comparación de los tres medios

Fuente de variación	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
Entre grupos	2	21770.01	10885.00	84.94
En los grupos	6	96.10	16.02	
Total	8	21866.11		

Test de homogeneidad de varianzas:

- Test de Bartlett: $B=2.88$ $P(5.20) = 0.07$

Test de rangos múltiples:

Nivel	Media	Grupos homogéneos
6	47.33	X
3	49.26	X
5	85.13	X

Contraste	Diferencia	+/- Límites
3-5	- 35.87*	2.83
3-6	1.95	2.83
5-6	37.58*	2.83

Tabla LIII. F-3, Aparato II, comparación de los tres medios

Fuente de variación	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
Entre grupos	2	51146.90	25572.35	125.00
En los grupos	6	106.33	17.72	
Total	8	21866.12		

Test de homogeneidad de varianzas:

- Test de Bartlett: $B=1.02$ $P(0.12) = 0.93$

Test de rangos múltiples:

Nivel	Media	Grupos homogéneos
6	26.32	X
3	31.00	X
5	86.46	X

Contraste	Diferencia	+/- Límites
3-5	- 54.06*	2.97
3-6	4.67*	2.97
5-6	58.73*	2.97

Tabla LIV. F-1, Aparato I, comparación de los tres medios

Fuente de variación	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
Entre grupos	2	14089.70	7044.85	50.81
En los grupos	6	105.46	17.58	
Total	8	14195.16		

Test de homogeneidad de varianzas:

- Test de Bartlett: $B=1.11$ $P(0.53) = 0.76$

Test de rangos múltiples:

Nivel	Media	Grupos homogéneos
3	30.84	X
5	56.80	X
6	63.50	X

Contraste	Diferencia	+/- Límites
3-5	- 25.43*	2.96
3-6	- 32.60*	2.96
5-6	- 7.17*	2.96

Tabla LV. F-2, Aparato I, comparación de los tres medios

Fuente de variación	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
Entre grupos	2	27612.02	13806.01	86.21
En los grupos	6	120.11	20.02	
Total	8	27732.13		

Test de homogeneidad de varianzas:

- Test de Bartlett: $B=1.63$ $P(2.41) = 0.29$

Test de rangos múltiples:

Nivel	Media	Grupos homogéneos
3	48.34	X
6	55.89	X
5	92.77	X

Contraste	Diferencia	+/- Límites
3-5	- 44.83*	3.16
3-6	- 7.63*	3.16
5-6	37.19*	3.16

Tabla LVI. F-3, Aparato I, comparación de los tres medios

Fuente de variación	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
Entre grupos	2	42769.08	21384.54	123.28
En los grupos	6	130.10	21.68	
Total	8	42899.18		

Test de homogeneidad de varianzas:

- Test de Bartlett: $B=1.07$ $P(0.34) = 0.84$

Test de rangos múltiples:

Nivel	Media	Grupos homogéneos
6	35.61	X
3	39.38	X
5	87.64	X

Contraste	Diferencia	+/- Límites
3-5	- 49.47*	3.29
3-6	4.21*	3.29
5-6	53.68*	3.29

Tabla LVII. Medio pH 3/7,4, Aparato II, comparación de las tres formulaciones

Fuente de variación	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
Entre grupos	2	10063.13	5031.56	124.64
En los grupos	6	30.28	5.04	
Total	8	10093.41		

Test de homogeneidad de varianzas:

- Test de Bartlett: $B=2.72$ $P(4.92) = 0.08$

Test de rangos múltiples:

Nivel	Media	Grupos homogéneos
1	20.76	X
2	31.00	X
3	49.26	X

Contraste	Diferencia	+/- Límites
1-2	- 28.59*	1.59
1-3	- 10.34*	1.59
2-3	18.25*	1.59

Tabla LVIII. Medio pH 6,8, Aparato II, comparación de las tres formulaciones

Fuente de variación	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
Entre grupos	2	11349.34	5674.67	24.20
En los grupos	6	175.87	29.31	
Total	8	11525.21		

Test de homogeneidad de varianzas:

- Test de Bartlett: $B=1.16$ $P(0.75) = 0.68$

Test de rangos múltiples:

Nivel	Media	Grupos homogéneos
1	35.61	X
3	55.89	X
2	63.50	X

Contraste	Diferencia	+/- Límites
1-2	- 7.69*	3.82
1-3	- 29.63*	3.82
2-3	21.94*	3.82

Tabla LIX. Medio 5 (agua), Aparato II, comparación de las tres formulaciones

Fuente de variación	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
Entre grupos	2	21918.55	10959.27	68.84
En los grupos	6	119.39	19.90	
Total	8	22037.94		

Test de homogeneidad de varianzas:

- Test de Bartlett: $B=1.07$ $P(0.36) = 0.83$

Test de rangos múltiples:

Nivel	Media	Grupos homogéneos
1	48.09	X
3	86.46	X
2	85.13	X

Contraste	Diferencia	+/- Límites
1-2	- 37.04*	3.15
1-3	- 36.98*	3.15
2-3	0.06	3.15

Tabla LX. Medio pH 3/7.4, Aparato I, comparación de las tres formulaciones

Fuente de variación	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
Entre grupos	2	3616.04	1808.02	13.42
En los grupos	6	101.04	16.84	
Total	8	3717.08		

Test de homogeneidad de varianzas:

- Test de Bartlett: $B=1.19$ $P(0.85) = 0.65$

Test de rangos múltiples:

Nivel	Media	Grupos homogéneos
1	30.84	X
3	39.38	X
2	48.34	X
Contraste	Diferencia	+/- Límites
1-2	- 17.28*	2.90
1-3	- 7.18*	2.90
2-3	10.09*	2.90

Tabla LXI. Medio pH 6.8, Aparato I, comparación de las tres formulaciones

Fuente de variación	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
Entre grupos	2	7266.29	3633.15	31.13
En los grupos	6	87.52	14.59	
Total	8	7353.82		

Test de homogeneidad de varianzas:

- Test de Bartlett: $B=1.27$ $P(1.18) = 0.55$

Test de rangos múltiples:

Nivel	Media	Grupos homogéneos
3	25.63	X
2	26.32	X
1	47.33	X

Contraste	Diferencia	+/- Límites
1-2	- 21.63*	2.70
1-3	- 0.66	2.70
2-3	20.97*	2.70

Tabla LXII. Medio 5 (agua), Aparato I, comparación de las tres formulaciones

Fuente de variación	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
Entre grupos	2	18798.08	9399.04	89.52
En los grupos	6	78.75	13.37	
Total	8	18876.82		

Test de homogeneidad de varianzas:

- Test de Bartlett: $B=1.09$ $P(0.45) = 0.79$

Test de rangos múltiples:

Nivel	Media	Grupos homogéneos
1	56.80	X
3	87.64	X
2	92.77	X

Contraste	Diferencia	+/- Límites
1-2	- 36.68*	2.56
1-3	- 31.22*	2.56
2-3	5.46*	2.56

Comparación de medias de los distintos ensayos efectuados en los aparatos I y II mediante la t de Student, ($t_{lab}=2.57$):

Ensayo	\bar{X} (DE)	t_{exp}
F1-(3)-II	20.76	
F1-(3)-I	30.84	7.91*
F1-(6)-II	25.63	
F1-(6)-I	63.50	41.51*
F1-(5)-II	48.09	
F1-(5)-I	56.80	5.98*
F2-(3)-II	49.26	
F2-(3)-I	48.34	1.81
F2-(6)-II	47.33	
F2-(6)-I	55.89	4.07*
F2-(5)-II	85.13	
F2-(5)-I	92.77	5.47*
F3-(3)-II	31.00	
F3-(3)-I	39.38	5.49*
F3-(6)-II	26.32	
F3-(6)-I	35.61	4.28*
F3-(5)-II	86.46	
F3-(5)-I	87.64	1.63

En las comparaciones de las eficacias de disolución efectuadas, cuyos resultados se reflejan en las Tablas LI a LXII, se observa que no existen diferencias significativas en los casos indicados a continuación:

- Formulación F-2, aparato 2, no existen diferencias cuando se comparan el medio de disolución 3 y 6.

Tabla LIII

- Medio pH 6.8, aparato 2, no existen diferencias si se comparan las formulaciones 1 y 3. Tabla LVIII

- Medio 5 (agua), aparato 2, no existen diferencias entre las formulaciones 2 y 3. Tabla LIX

En el resto de los casos las diferencias son altamente significativas.

Cuando se compara el efecto del aparato en cada formulación para cada medio mediante la t de Student, se comprueba que no existen diferencias significativas en el ensayo de la formulación 2 utilizando el medio 3 y en el ensayo de la formulación 3 efectuado en medio 5. Hay que destacar que las diferencias más significativas, en cuanto al uso de uno u otro aparato, se observan en el caso de la formulación 1.

La observación de los diversos estudios de disolución efectuados nos permite deducir, desde el punto de vista tecnológico, las condiciones más idóneas para la

realización de los estudios de liberación gradual de diclofenaco sódico.

En primer lugar, consideramos inadecuado el medio de disolución pH 3/7.4 debido a que no podemos objetivar una cesión controlada durante las tres primeras horas en las que la forma farmacéutica se encuentra a pH ácido ya que el principio activo no es soluble a ese pH. Por este mismo motivo tampoco sería posible, en el caso de que la forma de dosificación tuviese cubierta gastrorresistente comprobar la eficacia la misma.

Si consideramos el agua como medio de disolución es preciso destacar que dada la gran diferencia existente en las cantidades disueltas en las distintas formulaciones, cabe esperar que en función de la naturaleza de los excipientes el comportamiento de la formulación varíe, como es el caso de las estudiadas. En nuestras condiciones la utilización del medio de disolución de pH 6.8 parece ser el más idóneo puesto que presenta menos diferencias si comparamos unas formulaciones con otras asimismo creemos que podría ser más fácilmente extrapolable al comportamiento "in vivo" de la forma farmacéutica dada la mayor similitud de este medio con el medio biológico. En cuanto a aparatos se puede indicar que, el más recomendable es el cestillo por poder ser utilizado para estudiar diversos sistemas tanto uniparticulares (comprimidos y cápsulas) como multiparti-

culares (pelets y gránulos).

Por todo lo expuesto en este capítulo podemos concluir que las condiciones más idóneas para efectuar el ensayo de disolución del diclofenaco sódico son: medio de pH 6.8 y utilizando el Método 1 de la USP XXII / Farmacopea Europea 2ª Edición.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En el estudio de las propiedades físico-químicas de diclofenaco sódico, se ha podido comprobar que su solubilidad está fuertemente influenciada por la composición del medio de disolución, no sólo en cuanto a su pH sino también con respecto a la cantidad de iones presentes. Este será un factor a tener en cuenta a la hora del diseño y la evaluación de las formulaciones.
2. Se ha validado un método de análisis por HPLC y un método espectrofotométrico para la determinación de diclofenaco sódico.
3. Con respecto a los estudios de preformulación cabe destacar lo siguiente:
 - a) el diclofenaco sódico es altamente higroscópico
 - b) ni el producto puro ni sus mezclas con determinados excipientes sufren degradación, al menos en nuestras condiciones de ensayo.

4. Se han elaborado tres tipos de pelets cuyo procedimiento de fabricación ha sido diferente, en unos casos peletización del principio activo directamente y en otros recubrimiento de pelets inertes con principio activo.

La liberación del principio activo ha sido distinta en todos los casos, así como la técnica utilizada para controlar la disolución que, en unos casos consistió en la compresión directa de los pelets y en otros en la aplicación de capas adicionales de recubrimiento.

5. Se han elaborado comprimidos a partir de algunos de los pelets obtenidos, adicionando lactosa o HPMC en diferentes proporciones. La adición de dichos excipientes conduce, en todos los casos, al aumento de cesión del principio activo debido, probablemente, a la formación de una estructura matricial mixta hidrofoba-hidrofila. No obstante es preciso destacar que los perfiles de liberación son diferentes en ambos casos.

6. Como era de prever, prácticamente todas las formulaciones presentan buenos coeficientes de correlación en el ajuste efectuado al modelo cinético de Higuchi para matrices hidrófilas.

7. Al efectuar un estudio comparativo de la velocidad de disolución de una de las formulaciones elaborada y de dos formulaciones comerciales de liberación prolongada, se ha podido comprobar, mediante un riguroso análisis estadístico, que en general existen diferencias significativas en las eficacias de disolución entre las formulaciones ensayadas, los medios de disolución y los aparatos utilizados.

8. A la vista de los resultados obtenidos se propone como método más idóneo para llevar a cabo el ensayo de disolución de diclofenaco sódico en formulaciones de liberación prolongada el Método 1 de la USP XXII a 100 r.p.m utilizando como medio de disolución una solución tampón fosfato pH 6,8.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. CAPAS Y. Les formes pharmaceutiques orales solides à libération prolongée. Sci. Techn. Pharm. 13(1),43-47. 1984
2. SEGOT-CHICQ S., TEILLAUD E. y PEPPAS N.A. Les dispositifs a libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux. I. Intérêt et applications. S.T.P. Pharma 1(1), 25-36. 1985
3. USP XXII, The United States Pharmacopoeial Convention, Mack Printing Co., Rockville, 1990.
4. EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 2ª Edición. Ed. Maisonneuve, S.A. Sainte-Ruffine. Francia. 1991
5. BRITISH PHARMACOPOEIA. Her Majesty's Stationary Office. Londres, Inglaterra, 1988
6. BROSSARD C. y WOUESSIDJEWE D.- Contrôle de dissolution des formes pharmaceutiques orales solides à liberation ralentie. S.T.P. PHARMA 6 (10) 728-741. 1990
7. BURI P., PUISIEUX F., DOELKER E. y BENOIT J.P. Formes pharmaceutiques nouvelles. Lavoisier Technique et Documentación. París, 1985
8. ÖNAY-BASARAN S. y OLSEN J.L. Comparison of the dissolution characteristics of long-acting quinacrine

hydrochloride pellets using basket, paddle and continuous flow methods III. Drug Dev. Ind. Pharm., 12, (3), 431-441, 1986

9. GAUDY D., MUNIZ DE ALBURQUERQUE M., BAYLAC G., PUECH A. y JACOB M. Automatisation de la mesure de la lyodisponibilité des formes orales à libération ralentie. Cas de la théophylline. S.T.P. PHARMA 5 (11) 750-755 1989

10. TAKEUCHI H., HANDA T., KAWASHIMA Y. y LIN S.Y. Preparation of enteric-coated and sustained-release microspheres of theophylline for tableting by spray-drying technique. 4ème Congrès International de Technologie Pharmaceutique, 3-5, vol. 5, 171-176, París, Junio 1986

11. JAIN N.K. y NAIK S.U. Design of slow-release capsule using laser drilling.- J. Pharm. Sci., 73, 1806-1811, 1984

12. Farmacopea francesa. 10ª Edición. Adrapham, Maisonneuve, París, 1990

13. CPMP WORKING PARTY ON QUALITY OF MEDICINAL PRODUCTS: NOTE FOR GUIDANCE. Quality of prolonged release oral solid dosage forms. COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. III/3172/91-EN

14. Velázquez A. Estudio de nuevas formas farmacéuticas. XI Jornadas Nacionales de AEFI. Valladolid, 1990

15. RITSCHER W.A.- Biopharmaceutic and pharmacokinetic aspects in the design of controlled release peroral drug

- delivery systems. Drug Dev. and Ind. Pharm., 15, 1073-1103. 1989
16. ROBINSON J. R. y LEE V.H.L. Controlled drug delivery. Fundamentals and applications. págs. 139-177. 1987.
17. HUI H.W. y ROBINSON J.R.- Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems. págs. 373-421. 1987
18. MARTANI R., LE HUEDE E. y DUMAS J. Nouveau procédé d'obtention des formes pharmaceutiques à libération prolongée. EPO192909-A1. 1986
19. DAVIS S.S. The design and evaluation of controlled release dosage forms for oral delivery. S.T.P. Pharma, 3, (5), 412- 417. 1987
20. DAVIS S.S. Evaluation of the gastrointestinal transit of pharmaceutical dosage forms using the technique of gamma scintigraphy. S.T.P. Pharma, 2, (22), 1015-1022. 1986
21. VIAL-BERNASCONI A.C., DOELKER E. y BURI P. Gelules à libération prolongée: formes divisées et monolithiques S.T.P. PHARMA 4 (5), 397-409. 1988
22. ADEYEYE C.M. y LI P.K.-Analytical profiles of Drug substances. Diclofenac sodium. Volumen 19. Academic Press, San Diego, pág. 123-144, 1990
23. SKOUTAKIS V.A., CARTER C.A., MICKLE T.R., SMITH V.A., ARKIN C.R. y COL. Review of diclofenac and

evaluation of its place in therapy as a nonsteroidal antiinflammatory agent. *Inpharma* 10-12, 12, 1988

24. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO.- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Ficha de transparencia. 1987

25. GOODMAN y GILMAN'S. The Pharmacological basis of therapeutics. Pergamon Press, Inc. 8^o Ed. pág. 669. N. Y. 1990

26. MARTINDALE. Diclofenac sodium. Royal Pharm. Society of Great Britain. 1989

27. RACZ I. Drug formulation. Ed. J. Wiley, págs. 165-166. 1989

28. PEÑA ROMERO A., PONCET M., JINOT J.C. y CHULIA D.- Optimisation statistique d'une formule à libération contrôlée à base de diclofenac sodium sous forme de matrices inertes.-I. Aptitude à la compression et essais préliminaires. *Phar. Acta Helv*, 63, 11, 309-314, 1988

29. PEÑA ROMERO A., PONCET M., JINOT J.C. y CHULIA D. Optimisation statistique d'une formule à libération contrôlée à base de diclofenac sodium sous forme de matrices inertes.II. Optimisation statistique. *Phar. Acta Helv.*, 63, 12, 333-342. 1988

30. HASAN M., NAJIB N., SULEIMAN M. EL-SAYED Y. y ABDEL-HAMID M. In vitro and in vivo evaluation of sustained-release and enteric-coated microcapsules of diclofenac sodium. 18(18), 1981-1988. 1992

31. BHALLA H.L. y JATHAR S.R. Controlled release spherules of diclofenac sodium, *Proceed. Intern. Symp.*

- Control. Rel. Bioact. Mater., Controlled Release Society Inc. 18 576-577. 1991
32. LIN S.Y. y KAO Y.H.- Tablet formulation design of spray-dried sodium diclofenac enteric-coated microcapsules. Proceed. Inten. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 18, 155-156. 1991
33. HIROTANI Y., ARAKAWA Y., MAEDA Y., YAMAJI A., KAMADA A. y NISHIHATA T.-Preparation of Controlled-Release Granules of Sodium Diclofenac.-Chem. Pharm. Bull., 35, 7, 3049-3053, 1987
34. ACARTÜRK F.-Preparation of a prolonged-release tablet formulation of diclofenac sodium. Part 1: Using chitosan.-Pharmazie, 44, 547-549, 1989.
35. ACARTÜRK F.-Preparation of a prolonged-release tablet formulation of diclofenac sodium. Part 2: Using chitin.-Pharmazie, 44, 621-622, 1989.
36. NISHIHATA T., NAKAKO Y. y YAMAZAKI M.- Use of hydrogenated soya phospholipids as a diluent: preparation of sustained-release tablets of theophylline and sodium diclofenac. Chem. Pharm. Bull. 35 (10) 4271-4276. 1987
37. TAKAHASHI K., TAMAGAWA S., KATAGI T., YOSHITOMI H., NISHIHATA T. y KAMADA A.- Release of sodium diclofenac from vehicles prepared with hydrogenated soya lecithin and methyl palmitate. Chem. Pharm. Bull. 36 (2) 750-756. 1988

38. BAIN J.C., TAN S.B., GANDERTON D. y SOLOMON M.C.- Comparison of the in vitro release characteristics of a wax matrix and a hydrogel sustained release diclofenac sodium tablet. Drug Dev. and Ind. Ph., 17(2), 215-232. 1991
39. BAIN J.C., TAN S.B., GANDERTON D. y SOLOMON M.C.- The discrepancy between pharmacopoeial dissolution tests and bioavailability of diclofenac sodium sustained release tablets. 5th Congress International of Pharmaceutical Technology, vol I, págs. 349-355, 1989
40. PALOMO M.E., BALLESTEROS M.P. y FRUTOS P. In vitro dissolution studies of diclofenac sodium microcapsules. S.T.P. PHARMA PRATIQUES 3(2) 93-97. 1993
41. ISMAIL F.A. y BORAIE N.A. Pectin, a possible matrix for oral sustained-release preparations of water-soluble drugs. S.T.P. Pharma Sciences, 2 (3), 227-234. 1992
42. CHOWDARY K.P. Preparation and evaluation of cellulose acetate microcapsules of Diclofenac for sustained release. Indian Drugs 29: 494-497 (8) 1992
43. VAN WILDER PH., DETAEVERNIER M.R. AND MICHOTTE Y. In vitro dissolution of two oral controlled release preparations of diclofenac sodium. Drug Dev. and Ind. Ph., 17(1), 141-148, 1991.
44. SALEH S.I., KHIDER S.H., AIACHE J.M., BEYSSAC E. AND CAMACHO R.- Comparative dissolution profiles of five internationally-available sustained-release diclofenac

dosage forms. S.T.P. PHARMA, 2 (3) 242-246 1992

45. STEAD J.A.- Preformulation studies: the derived properties and the choice of excipients. S.T.P. PHARMA 6(hors-série) 24-28. 1990

46. COHEN G.- Méthodologie des choix du galéniste: vers une optimisation de la formule. S.T.P. PHARMA 6 (hors-série), 20-23, 1990

47. VEILLARD M.- La formulation ou le choix des excipients. S.T.P. PHARMA 6 (hors-série) 29-36. 1990

48. ÇAPAN Y.- Influence of technological factors on formulation of sustained release tablets. Drug. Dev. and Ind. Phar., 15 (6-7), 927-956. 1989

49. BURI P. Definition et classification de systèmes matriciales. S.T.P. Pharma 3, 193-199. 1987

50. BOYMOND C. y HANS J.B. Etude de l'influence de l'ester palmitostéarique du glycérol sur la cinétique de libération et de dissolution du chlorhydrate d'éphédrine. Bull. Soc. Pharm. Strasbourg, 21, 203-217, 1978

51. PLAYFAIR M.L. Sustained release pharmaceutical. US Pat. 3 400 197, 1968

52. SALOMON J.L. y DOELKER E. Formulation de comprimés à libération prolongée. I. Matrices inertes.-Pharm. Acta Helv. 55, 174-182, 1980

53. GEORGARAKIS M., PANAGOPOULOU A., HATZIPANTOU P., ILIOPOULOS TH., KONDYLLIS M. y GREKAS D. Development of a new controlled release theophylline tablet: in vitro and

in vivo studies. Drug Dev. and Ind. Phar., 16(2), 315-329, 1990

54. LIN S.Y., KAO Y.H. Effect of Eudragit resins and dibasic calcium phosphate on the compaction and dissolution behavior of directly compressible controlled-release theophylline tablet. Drug Dev. and Ind. Phar., 16(5), 855-874, 1990

55. BORAIE N.A., EL-KHAWAS M. Y NAGGAR V.F. A study of the prolonged release kinetics of soluble drugs from various hydrophilic directly compressed cellulosic matrices. S.T.P. PHARMA 6(1)6-12, 1990

56. HUET DE BAROCHEZ B., LAPEYRE F. Y CUINE A. Oral sustained release dosage forms comparison between matrices and reservoir devices. Drug Dev. and Ind. Phar., 15(6-7), 1001-1020, 1989

57. CH'NG H.S., PARK H., KELLY P. Y ROBINSON J.R. Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery. II. Synthesis and evaluation of some swelling, water-insoluble bioadhesive polymers. J. Pharm. Sci. 74, 399-405, 1985

58. Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. "Vocabulario científico y técnico", Espasa Calpe. 1990

59. LEFORT DES YLOUSSES D. ET BROSSARD C. Techniques d'obtention et d'enrobage des minigranules. Symposium Capsugel. París, 1987

60. GEBRE-SELLASSIE I. "Pellets a General Overview".
Pharmaceutical Pelletization Technology. pág. 1-13.
Ghebre-Sellassie I, (ed), New York, Marcel Dekker, Inc.
1989
61. TORRADO J.J., BALLESTEROS M.P. y FRUTOS P. Los
pelets como nuevo sistema de administración oral de
medicamentos. Industria Farmacéutica. 11-12, 61-66. 1992
62. CHEONG WAN L.S. AND JEYABALAN T.- Operating condi-
tions for the formation of pellets. Chem. Pharm. Bull. 33
(12) 5449-5457. 1985
63. BATAILLE B., LIGARSKI K. y JACOB M.- Etude des
paramètres mouillage et vitesse de sphéronisation sur la
granulométrie et la dureté de minigranules obtenus par
extrusion/sphéronisation. Phar. Acta Helv. 65, 12, 334-
337. 1990
64. BATAILLE B., RAHMAN L. y JACOB M.- Etude des
paramètres de formulation sur les caractéristiques
physicotechniques de granules de théophylline obtenus par
extrusion/sphéronisation. Pharm. Acta Helv. 66, (8),
233-236. 1991
65. SALHI A., DELACOURTE A. y GUYOT J.C. Comment évaluer
les qualités d'un liant en granulation humide?. S.T.P.
PHARMA 3 (1) 41-47. 1987
66. RAHMAN L., BATAILLE B., GAUDY D., JACOB M., PUECH A.
y CASSANAS G.- Extrusion/sphéronisation. Influence de la
teneur en cellulose microcristalline sur les propriétés

- physiques et la lyodisponibilité de sphéroïdes à base de théophylline. S.T.P. PHARMA SCIENCES 1(5) 294-299. 1991
67. HARRIS M.R. y GEBRE-SELLASSIE I. Formulation variables. Pharmaceutical pelletization technology. págs. 217-240, Ghebre-Sellassie I, Ed. New York, Marcel Dekker Inc, 1989
68. SUMMERS M.P. Granulation. Pharmaceutics. The Science of Dosage form Design. págs. 616-628, Aulton ME, Ed. Edinburgo, Churchill Livingston, 1988
69. TORRADO J.J., BALLESTEROS M.P. y FRUTOS P. Equipos industriales de obtención de pelets y control de calidad de los mismos. Industria Farmacéutica. 1-2, 33-37. 1993
70. WOUESSIDJEWÉ D., DEVISSAGUET J.P. y CARTENSEN J.T. Effect of multiple film coverage in sustained release pellets. Drug Dev. and Ind. Phar., 17(1), 7-25, 1991
71. DURU C., MUNIZ DE ALBURQUERQUE M., GAUDY D. JACOB M. y PUECH A.- Réalisation de minigranules de théophylline à libération modifiée par enrobage lipidique. Pharm. Acta Helv. 67, (3) 80-85. 1992
72. HINDERER P.- Récents progrès de la technologie de la granulation classique appliquée à la conception et à l'enrobage de minigranules. Symposium Capsugel. Paris 1987
73. BATAILLE B., LIGARSKI K. y JACOB M.- Etude des paramètres mouillage et vitesse de sphéronisation sur la granulométrie et la dureté de minigranules obtenus par

extrusion/sphéronisation. Pharm. Acta Helv. 65 (12) 334-337. 1990

74. CUINE A.- Extrusion-Sphéronisation. Symposium Capsugel. París 1987

75. LEVY M.C. y ANDRY M.C. Microencapsulación: de la polycondensation interfaciale à la réticulation interfaciale. Sphéroïdes et voie orale. Symposium Capsugel. París, 1987

76. MEHTA A.M. Evaluation and Characterization of pellets. Pharmaceutical Pelletization Technology. Ghebre-Sellassie I, ed. New York, Marcel Dekker Inc. págs. 241-266, 1989

77. AIACHE J. M., AIACHE S., RENOUX R. y TURLIER M.- Place des essais de dissolution dans la formulation et le controle des formes galeniques solides.-Boll. Chim. Farm, 125,130-137, 1986.

78. GRAFFNER C. Testing delivery times. Manufacturing Chemist. 9, 50-53. 1989

79. THOMA K.- Pharmaceutical availability as an essential criterion of quality. La disponibilité pharmaceutique comme critère essentiel de qualité. S.T.P. PHARMA 3 (hors-série), 39-50. 1987

80. DAHL T., LING T., YEE J. y BORMETH A. Effects of various granulating system on the bioavailability of Naproxen sodium from polymeric matrix tablets. J of Ph. Scien. 79, 5, 389-392, 1990

81. EEC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. III/2244/87.-EN.Rev., 3 January 1989

82. BANAKAR U. V. Pharmaceutical dissolution testing. Dissolution of modified-release dosage forms. págs. 299-345. Marcel Dekker, Inc. New York, 1991

83. HANSON W.A., Handbook of dissolution testing. Theoretical concepts. Aster Publishing Corporation, págs. 13-26. 1990

84. BURI P., DOELKER E. y BENOIT J.P. Formes pharmaceutiques nouvelles. Cinétique et mécanismes de la libération contrôlée à partir des systèmes polymériques. Ed. Lavoisier Tec. and. Doc. págs. 65-70, 1985

85. ÇAPAN Y.- Influence of technological factors on formulation of sustained release tablets. Drug. Dev. and Ind. Phar., 15 (6-7), 927-956. 1989

86. HANSON W.A., Handbook of dissolution testing. Dissolution methods for solid dosage forms. Aster publishing Corporation, págs. 27-67, 1990

87. BROSSARD AND WOUESSIDJE D.-Contôle de dissolution des formes pharmaceutiques orales solides à libération ralentie. S.T.P. Pharma 6 (10) 728-741. 1990

88. COX D.C., WELLS C.E., FURMAN W.B., SABAGE T.S. y KING A.C. Systematic error associated with apparatus 2 of the USP Dissolution Test II: Effects of deviations in vessel curvature from that of a sphere. J. of Ph. Scien. 71, 4, págs. 395-399, 1982

89. PRASAD V.K., SHAH V.P., HUNT J., PURICH E., KNIGHT P. y CABANA B.E.- Evaluation of basket and paddle dissolution methods using different performance standards. J. of Ph. Scien. 72, 1, págs. 42-44, 1983

90. NIKOLIC L., DJURIC Z. y JOVANOVIC M.- Influence of In vitro test conditions on release of aspirin from commercial tablets. J. Phar. Sciences 81 (4) 386-391. 1992

91. ESBELIN B., BEYSSAC E., AIACHE J.M., SHIU G.K. y SKELLY J.P.- A new method of dissolution in vitro, the "Bio-Dis" Apparatus: Comparison with the rotating bottle method and in vitro:in vivo correlations. J. of Ph. Sciences, 80 (10), 991-994. 1991

92. LIN S., MENIG J. y SWARTZ C.J. Comparative evaluation of various dissolution apparatuses for capsule dosage forms. J. Phar. Sci. 989-994, 1970

93. FONKNECHTEN G., HORVATH S., SAUMON M. y DE JONG H.- Appareil de dissolution à pH variable automatisé. S.T.P. PHARMA 6 (8) 595-597. 1990

94. GAUDY D., MUNIZ DE ALBURQUERQUE M., BAYLAC G., PUECH A. y JACOB M. Automatisation de la mesure de lyodisponibilité des formes orales à libération ralentie. Cas de la théophylline. S.T.P. Pharma, 5 (11) 750-755, 1989

95. ABEBE A., CHULIA D. Y VERRAIN A.- Lyodisponibilité du paracétamol. I Etude de la cinétique de dissolution de quelques spécialités. Pharm. Acta Helv. 66 (2), 56-59. 1991

96. ABEBE A., CHULIA D. y VERAIN A.- Lyodisponibilité du paracétamol. II Influence de la porosité et des propriétés mécaniques de la forme galénique sur la dissolution. Pharm. Acta Helv. 66 (3), 83-87. 1991
97. PELLICER S., MARTIN C. y GOÑI M.- Estudio comparativo de tres métodos de disolución sobre comprimidos de hidrocortizida. Industria Farmacéutica. 11-12, 115-117. 1990.
98. BANAKAR. Factors that influence dissolution testing. Capítulo 5. Marcel Dekker, Inc. N.York 1991.
99. HALUSCA R.J., HELMS D.S. y PORTER S.C. Application of a barrier film coating to achieve zero-order release from hydrophilic matrix tablets. Proceed. Intem. Stmp. Control. Rel. Bioact. Mater., 19, págs. 12-13, 1992
100. HOLGADO M.A., FERNANDEZ-AREVALO M. y RABASCO A.M. Sistemas de Liberación Controlada (II). Métodos de obtención Farmacotécnicos. 3-4, 67-79. 1990
101. FEELY L.C. y DAVIS S.S. The influence of surfactants on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. Int. J. Pharm., 41, 83-90, 1988.
102. RAO K.V.R., DEVI K.P. y BURI P. Cellulose matrices for zero order release of soluble drugs. Drug Dev. Ind. Pharm., 14, 2299-2320, 1988.
103. WOUESSIDJEW D., DEVISSAGUET J.P. y CARSTENSEN J.T. Effect of multiple film coverage in sustained release pellets. Drug Dev. and Ind. Phar., 17(1), 7-25. 1991

104. PRAPAITRAKUL W. y WHITWORTH C.W.- Compression of microcapsules I: effect of excipients and pressure on drug release. Drug Dev. and Ind. Phar.15 (12), 2049-2053. 1989
105. PANAGOPOULOU A. y GEORGARAKIS M.- Effect of compression and diluent on drug release from mastix matrix tablets. A statistical analysis. Drug Dev. and Ind. Phar., 16(4), 637-649. 1990
106. REYNIER J.P., FONDARAI J. y BOVIS A.- Méthode d'interprétation statistique des résultats de tests de dissolution. Labo-Pharma- Problèmes et Techniques.-Nº 308-245-251. 1981
107. KHAN K.A. y RHODES C.T.-The concept of dissolution efficiency.-J. Pham. Pharmc, 27, 48-49, 1975.
108. GUEURTEN D. Analyse statistique de courbes de dissolution: cas des formes à libération contrôlée. Pharm. Acta Helv. 59, (9-10), 267-274, 1984
109. LLABRES M., EVORA C.M. Y SANCHEZ E. Multivariate analysis of variance of dissolution data in the development of oral sustained release formulations. Drug Dev. and Ind Phar., 16, (14), 2145-2152, 1990
110. BASTIDE R., MICHAUD P., ROUFFIAC R. y BONNET L. Interprétation des cinétiques de dissolution au moyen de l'analyse mutidimensionnelle. Application à des préparations de quinidine et de vincamine.-Pharm. Acta Helv., 53, 157-169, 1978

111. GIBASSIER D., SADO P., LE VERGE R. Y DEVISSAGUET J.Ph.-Tests de dissolution et fonction de Weibull. Labo-Pharma - Probl. Tech. 30, nº 319, 249-256. 1982
112. STEINIJANS V.W., DIETRICH R., TRAUTMANN H., SAUTER R. y BENEDIKI G. A novel Approach to the specification of in vitro dissolution boundaries based on regulatory requirements for bioequivalence. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 38(11), Nr. 8a, 1238-1240, 1988
113. BIOAVAILABILITY PROTOCOL GUIDELINE FOR ANDA AND NDA SUBMISSION; US FDA, Division of Biopharmaceutics, 3/30/77
114. CIVIALE C., RITSCHER W.A., SHIU G.K., AIACHE J.M. y BEYSSAC E. In vivo-in vitro correlations of salbutamol release from a controlled release osmotic pump delivery system. *Meth Find Exp. Clin-Pharmacol* 13(19): 491-498, 1991
115. SKELLEY J.P., AMIDON G.L., BARR W.H., BENET L.Z., CARTER J.E., ROBINSON J.R., SHAH V.P. y YACOBI L.Z. Report of the workshop on in vitro and in vivo testing and correlation for oral controlled/modified-release dosage forms. *J. Pharm. Sci*, 79, 849-854, 1990
116. MAGGI, G.C., TESTA E. y CRISCUOLI. Méthodes de contrôle in vitro et corrélation in vivo. Sphéroïdes et voie orale. Symposium Capsugel. París, Octubre 1987
117. CASTRO M., GASCON S., PUJOL M., SANS J.M. Y PLA L.V.- Validación de Métodos Analíticos. Monografía AEFI. 1989.

118. VALCARCEL M. Y RIOS A. La calidad en los laboratorios analíticos. Tratamiento estadístico de los datos analíticos. Ed. Reverté. Barcelona. págs. 39-104. 1992
119. CAMACHO SANCHEZ M.A., TORRES SUAREZ A.I., GIL ALEGRE M.E., OBREGON SANCHEZ M.M. y RUZ PALOMAR V. Validation protocol of analytical methods for finished pharmaceutical products. S.T.P. PHARMA PRATIQUES 3 (3) 197-202, 1993
120. BOTHA S.A., DU PREEZ J.L. y LOTTER A.P.- DSC screening for drug-excipient interactions in polypharmaceuticals intended for the alleviation of the symptoms of colds and flu. I. Drug Dev. and Ind. Phar., 12(6), 811-827, 1986
121. OKHAMAFE A.O. Y YORK P.- Thermal Characterization of Drug/Polymer and excipient/polymer interactions in some film coating formulation. J. Pharm. Pharmacol. 41, 1-6. 1987
122. GAZZANIGA A., GIORDANO F., SANGALLI M.E., BENELLI P., BETTINELLI G. y LA MANNA A. Interaction between acetaminophen and beta-cyclodextrin by powder compaction, 6th International Conference on Pharmaceutical Technology. V, págs. 394-400, París, Junio 1992
123. ISMAIL F.A., KHALAFALLA N.M. Y KHALIL S.A.- Monitoring indomethacin/adjuvant interactions using high pressure liquid chromatography and ultraviolet spectroscopy. S.T.P. PHARMA SCIENCES 2 (4) 342-346. 1992

124. SHIMADZU COOPORATION, International Marketing Div. Thermal Analysis. Applications in the Field of Pharmaceutical Industry. CA 160-904
125. AHLNECK C. Y LUNDGREN P.- Methods for the evaluation of solid state stability and compatibility between durg and excipient. Acta Phar. Suecica, 22 (6) 305-314. 1985
126. AHLNECK C. Y ALDERBORN G.- Solid state stability of acetylsalicylic acid in binary mixtures with microcrystalline and microfine cellulose. Acta Pharm. Sec. 25, 41-52. 1988
127. YOUNG W.R.- Accelerated temperature pharmaceutical product stability determinations. Drug Dev. and Ind. Pharm. 16 (4), 551-569, 1990
128. NEBULONI M.- Tecniche termoanalitiche per lo studio di prodotti farmaceutici. Boll. Chim. Farmaceutico, 3, 87-96. 1990
129. FORD J.L. y TIMMINS P. Pharmaceutical Thermal analysis techniques and applications. Capítulo 10, págs. 238-247, Ed. Ellis Horwood Limited, 1989
130. GERBER J.J. Y LOTTER A.P.- Compatibility study between propranolol hydrochloride and tablet excipients using differential scanning calorimetry. Drug Dev. and Ind. Phar., 19(5), 623-629. 1993

131. CHRZANOWSKI F.A., ULISSI L.A., FEGELY B.J. y NEWMAN A.C. Preformulation excipient compatibility testing. Application of a differential scanning calorimetric method versus a wet granulation simulating, isothermal stress method. Drug Dev. and Ind. Phar., 12(6), 783-800, 1986
132. KUBALA T., GAMBHIR B. AND BORST S.I.- A specific stability indicating HPLC method to determine diclofenac sodium in raw materials and pharmaceutical solid dosage forms. Drug Dev. and Ind. Phar. 19 (7), 749-757. 1993
133. ARMSTRONG N. A. AND JAMES K.C.- Understanding experimental design and interpretation in pharmaceuticals. Ed. Ellis Horwood. Chichester, págs 13-20, 1990.