BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

QUIMICO FARMACOBIÓLOGO

ÁREA DE FARMACIA

TESIS

"EVALUACION DE UNA PELICULA POLIMERICA POR MEDIO DE LA PRUEBA DE DISOLUCION "

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBIÓLOGO

PRESENTA: pQFB LEONOR LÒPEZ RAMOS

DIRECTOR: MC MARCO A. GONZÁLEZ CORONEL

ASESOR DE LA TESIS

DR. JOSE ALBINO MORENO RODRIGUEZ

COMISION REVISORA

MC. JOSE ALFREDO MARQUEZ LOPEZ

MC. PATRICIA MESTIZA ROJAS

MC. GENARO GUTIERREZ CARMONA

OCTUBRE 2015

AGRADECIMIENTOS

Leonor López Ramos.

*Dedico esta tesis a **Dios** quién supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban.*

*A mis padres con mucho cariño **Armando López Ratoni y Margarita Concepción Ramos De La Cruz** quienes son mi mayor tesoro de este mundo y a los cuales agradezco infinitamente por todos los sacrificios que hicieron para poder llegar a ser profesionista, por darme la vida, brindarme el verdadero amor y apoyo incondicional.*

*A mi abuela **Leonor Rodríguez Ratoni** quien en vida me daba palabras de aliento para llegar a la meta y aunque ya no está conmigo físicamente tengo la certeza de que se siente muy orgullosa de mí y desde donde se encuentra me cuida y bendice.*

*Al mejor equipo (mis hermanos) **Mónica López Ramos** quien me puso el ejemplo a seguir de un excelente profesionista, **Erasmo López Ramos** por sus largas jornadas de trabajo para que no me faltara nada y a mi alma gemela **Nayelli López Ramos** por acompañarme "**SIEMPRE**" en las buenas y en las malas y nunca dejarme caer.*

*A mi amiga **Samantha Avilés Tenorio** que aún en la distancia me apoyo cuando el estrés, cansancio y sueño me vencía.*

*A mi director de tesis **M.C. Marco Antonio González Coronel** por su gran apoyo en el trabajo de investigación y consejos ya que sin ello este trabajo no hubiese sido posible.*

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN 4
1.1 DESARROLLO HISTÓRICO DEL RECUBRIMIENTO 4
1.2 OBJETIVO DEL RECUBRIMIENTO 5
1.3 CARCTERÍSTICAS DE LOS NÚCLEOS 6
1.4 TÉCNICAS DE RECUBRIMIENTO 7
1.4.1 COBERTURA CON AZÚCAR 7
1.4.1.1 PROCESO AISLANTE 8
1.4.1.2 PRECUBRIMIENTO 8
1.4.1.3 PULIDO 9
1.4.1.4 CUBIERTA DE COLOR 9
1.4.1.5 LUSTRADO 10
1.4.1.6 GRABADO 10
1.4.2 MICROENCAPSULACIÓN 10
1.4.3 RECUBRIMIENTO POR COMPRESIÓN 10
1.4.4 RECUBRIMIENTO POR PELÍCULA 11
1.4.4.1 PROBLEMAS CON EL RECUBRIMIENTO POR PELÍCULA 13
1.5 SUSTANCIAS QUE SE OCUPAN PARA RECUBRIR 14
1.5.1 POLIETILENGLICOL 17
1.5.2 POLIVINILPIRROLIDONA 20
1.6 DISOLUCIÓN 21
2. JUSTIFICACIÓN 24
3. OBJETIVOS 25
4. ESQUEMA DE TRABAJO 26
5. RESULTADOS 27
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS 44
7. CONCLUSIONES 45
8. SUGERENCIAS 45
9. BIBLIOGRAFÍA 46

I. INTRODUCCIÓN

1.1 DESARROLLO HISTÓRICO DEL RECUBRIMIENTO

El recubrimiento de comprimidos es uno de los procesos farmacéuticos más antiguos que todavía subsisten. Rhazes (850-932 d.C.) fue uno de los primeros que recubrieron comprimidos, utilizando el mucílago de las semillas de psyllium para recubrir píldoras de sabor desagradable. Posteriormente, Avicenna[1] recubrió píldoras con oro y plata. White[2] usó el talco finalmente dividido en lo que comúnmente se conocía como “cubierta perlada”, mientras que Kremers y Urdang[3] descubrieron la introducción de las píldoras revestidas con gelatina por Garot en 1838.

Los primeros productos recubiertos eran elaborados por el personal que trabajaba en farmacias, sobre todo cuando las preparaciones extemporáneas estaban a la orden del día, ahora esa responsabilidad ha sido asumida por la industria farmacéutica. Los primeros intentos para aplicar los recubrimientos originaron resultados variables y exigían la manipulación de píldoras una por una. Éstas se colocaban en una aguja o se sostenían con un par de pinzas, y se las sumergía en el líquido de revestimiento, un proceso que debía repetirse más de una vez para asegurarse de que el recubrimiento era completo. Luego, se las colocaba en el extremo de un tubo aspirador, se las sumergía y después se repetía el proceso para el otro lado de la píldora.

Las primeras píldoras recubiertas con azúcar que aparecieron en los Estados Unidos fueron importadas de Francia en 1842, mientras que Warner, un farmacéutico de Filadelfia, se convirtiera en uno de los primeros fabricantes estadounidenses en 1856.[4]

Los procesos farmacéuticos de recubrimiento en pailas derivaron de los que se empleaban en la industria de las golosinas. Hoy en día, la mayoría de las pailas se fabrican de acero inoxidable, pero las primeras eran de cobre, porque el secado se efectuaba por medio de una fuente de calor externa. El procedimiento actual

consiste en secar los comprimidos recubiertos con aire calentado, y eliminar el aire cargado de humedad y de polvo por medio de un sistema de extracción.

En los últimos 30 o 40 años, hubo algunos avances significativos en la tecnología del proceso de recubrimiento, sobre todo como resultado de la incesante evolución en el diseño de las pailas y del equipo auxiliar asociado.

En los primeros años de este desarrollo surgió una tecnología nueva por completo, la de recubrimiento con una película, al reconocer las deficiencias del proceso de recubrimiento con azúcar, los partidarios del recubrimiento con película lograban éxitos al utilizar sistemas de recubrimiento en los que participaban solventes orgánicos muy volátiles.

Estos solventes evitaban los problemas relacionados con la ineficiencia de la capacidad de secado del equipo convencional y permitían alcanzar cuotas de producción con reducciones significativas en los tiempos de procesamiento y en los materiales utilizados. Sin embargo, la desventaja de este enfoque siempre se asoció con los sistemas de solventes empleados, que a menudo eran materiales inflamables y tóxicos.

1.2 OBJETIVO DEL RECUBRIMIENTO

Las razones, que varían desde la estética hasta el deseo de controlar la biodisponibilidad del fármaco, comprenden:

1. Proteger el fármaco del medio ambiente (aire, humedad, luz) con miras a mejorar su estabilidad.
2. Enmascarar un sabor o un olor desagradable.
3. Facilitar la ingestión del producto por el paciente.
4. Mejorar la identificación del producto, desde la elaboración hasta su entrega al paciente, pasando por los intermediarios.

5. Facilitar la manipulación, sobre todo en las áreas de envasado y llenado de alta velocidad, y los contadores automáticos, donde el revestimiento reduce al mínimo la contaminación cruzada por eliminación de polvo.
6. Mejorar el aspecto del producto, en particular cuando hay diferencias de un lote a otro perceptibles en los principales componentes del comprimido.
7. Reducir el riesgo de interacción entre los componentes incompatibles. Para ello se usan formas farmacéuticas revestidas de uno o más de los componentes que ocasionan el problema (particularmente, compuestos activos).
8. Mejorar la mecánica del producto, ya que los productos recubiertos suelen ser más resistentes al maltrato (abrasión, desgaste, etc.).
9. Modificar la liberación del fármaco, como en los productos con cubierta entérica, de acción repetida y de liberación sostenida.
10. Puede disimular diferencias de color entre diferentes lotes de un mismo producto, lo cual ocasionaría desconfianza por parte del consumidor.

1.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS NÚCLEOS

Condiciones de los núcleos para el recubrimiento:

- Deben tener una forma convexa (sin esquinas u orillas afiladas).
- Los núcleos deben tener un peso menor a 0.5g, y sus superficies no deben ser rugosas, ni deben tener polvo adherido, además éstos no deben absorber gases.
- Los núcleos quebrados se deben eliminar.
- No deben ser porosos.
- Ser de dureza tal que permita soportar toda la manipulación y ser suficientemente impermeable para que no absorba los solventes utilizados en el recubrimiento.
- Tener muy baja friabilidad.
- Tener una velocidad de disolución óptima.

1.4 TÉCNICAS DE RECUBRIMIENTO

Hay cuatro técnicas principales para aplicar cubiertas a formas farmacéuticas sólidas[5]:

1) Cobertura con azúcar

2) Microencapsulación

3) Recubrimiento por compresión

4) Recubrimiento por película

1.4.1 COBERTURA CON AZÚCAR

Se considera que el recubrimiento con azúcar es el método más antiguo para revestir comprimidos, que consiste en el depósito, a partir de una solución acuosa, de coberturas basadas en su mayor parte en sacarosa como materia prima. Las grandes cantidades de material de recubrimiento que se aplican y la habilidad que a menudo requieren los operarios, hacen que el proceso sea largo y tedioso. Sin embargo, la introducción de formulaciones y técnicas de procesamiento mejoradas dio como resultado, una reducción significativa en los tiempos de procesamiento.

Este tipo de cobertura se basa sobre todo en la utilización de sacarosa. La razón principal de esta elección es que la sacarosa es uno de los pocos materiales que permite producir cubiertas lisas de alta calidad, que en ausencia están secas y libres de punteados al finalizar el proceso.

Pese a ciertas dificultades perfectamente asociadas con el recubrimiento con azúcar, los productos revestidos aún figuran entre los mejor presentables.

Como se trata de un proceso de etapas múltiples, en el que la estética del producto final es un objetivo importante, este proceso ha dependido en gran medida, y en muchas compañías aún depende, de la mano de obra especializada.

Por estos motivos, el procedimiento suele ser prolongado y tedioso. Sin embargo, los tiempos de procesamiento se redujeron de manera gradual en las últimas dos décadas por la adopción de técnicas modernas y la introducción de la automatización. El proceso de recubrimiento con azúcar se puede subdividir en seis pasos principales:

1) Aislante
2) Precubrimiento
3) Alisado
4) Coloreado
5) Pulido
6) Impresión

1.4.1.1 PROCESO AISLANTE

La cubierta aislante se aplica en forma directa sobre el núcleo del comprimido con el fin de separar sus componentes del agua, para asegurar la buena estabilidad del producto. Una función secundaria es fortalecer el núcleo del comprimido. Por lo general, las cubiertas aislantes son soluciones alcohólicas de resinas como laca, ceína, ftalatoacetato de celulosa y ftalatoacetato de polivinilo.

Históricamente, la laca fue el material más difundido aunque puede alterar la biodisponibilidad debido al cambio de las propiedades de la resina durante el almacenamiento. Este problema se resolvió al utilizar una formulación basada en laca que contiene una cantidad medida de polivinilpirrolidona (PVP).[6]

1.4.1.2 PRECUBRIMIENTO

El recubrimiento con azúcar es un proceso que suele generar un aumento de peso del 50 al 100%, que se produce en mayor parte en la etapa de precubrimiento. Tradicionalmente, el precubrimiento se lograba al aplicar una solución sobre la base de goma a los núcleos aislados del comprimido y una vez que ésta se distribuía de manera uniforme por toda la masa del comprimido; se espolvoreaba para disminuir la adherencia y favorecer la formación del

comprimido. Este procedimiento de aplicar la solución de goma, distribuirla, espolvorear y secar continúa hasta conseguir el tamaño requerido. Así el precubrimiento conforma una serie de capas alternas de goma y polvo.

1.4.1.3 PULIDO

A veces, puede ser necesario alisar más la superficie del comprimido antes de aplicar el recubrimiento de color, según como haya quedado el precubrimiento. Por lo general, el alisado se logra al aplicar una solución de jarabe simple. A menudo, los jarabes para alisado contienen un porcentaje bajo de dióxido de titanio como un opacificador. Esto puede ser particularmente útil cuando la formulación del recubrimiento de color ulterior usa sustancias hidrosolubles como colorantes, porque la capa debajo de ésta refleja más la luz, lo que determina un color final más brillante y limpio.

1.4.1.4 CUBIERTA DE COLOR

Esta etapa suele ser la más crítica y consiste en múltiples aplicaciones de soluciones de jarabe que contienen la sustancia colorante requerida. Los materiales colorantes se pueden dividir en dos clases: tinturas y pigmentos. La distinción entre ambos sólo es una cuestión de solubilidad en el líquido de la cubierta.

Las tinturas hidrosolubles, producen comprimidos azucarados más presentables dado que permiten obtener un color final más limpio y más vivo. Sin embargo, como las tinturas hidrosolubles son colorantes migratorios se debe proceder con gran cuidado al emplearlas, sobre todo si se necesitan tonos oscuros. De ahí que, hay que aplicar volúmenes pequeños de jarabe coloreado, que sean sólo suficientes para humedecer la superficie de cada comprimido del lote, y permitir después del secado de los comprimidos con lentitud.

La cubierta de color del comprimido con pigmentos, como proponen Tucker y col.[7], puede ofrecer algunas ventajas significativas. Ante todo, como los pigmentos son insolubles en agua, no presentan el problema de migración, porque

el colorante permanece donde se deposita. Además si el pigmento es opaco, o si se lo combina con un opacificador como el dióxido de titanio, se puede obtener más rápidamente el color deseado con una capa de colorante más delgada. Dado que ahora cada aplicación de jarabe coloreado seca en un lapso menor, se requieren menos aplicaciones y se puede reducir de manera significativa los tiempos y los costos de procesamiento.

1.4.1.5 LUSTRADO

Para dar brillo al producto final, los comprimidos recubiertos con azúcar deben ser pulidos. El lustrado se logra aplicando mezclas de ceras a los comprimidos en una paila de pulido. Estas mezclas se pueden aplicar como polvos o como dispersiones en diversos solventes orgánicos.

1.4.1.6 GRABADO

Para identificar los comprimidos revestidos con azúcar a menudo se los graba con tintas farmacéuticas, por medio del proceso de rotograbado offset.

1.4.2 MICROENCAPSULACIÓN

La microencapsulación es una forma modificada de recubrimiento con película, que sólo difiere en el tamaño de las partículas que van a ser recubiertas y en los métodos aplicados con este propósito. Se basa en métodos mecánicos, como el revestimiento en pailas, técnicas centrífugas con orificios múltiples y técnicas de secado al rocío modificadas, o bien, en técnicas fisicoquímicas que implican separación en fases de coacervación, en las que el material que va a ser recubierto se suspende en una solución del polímero. La separación en fases se favorece al agregar un polímero incompatible, no solvente, de sales inorgánicas, o por modificación de la temperatura del sistema.

1.4.3 RECUBRIMIENTO POR COMPRESIÓN

El recubrimiento por compresión incorpora el uso de máquinas de comprimidos modificadas, que permiten compactar un recubrimiento seco

alrededor del núcleo del comprimido producido por la misma máquina. Sin embargo, este proceso mecánicamente es complejo y no se han difundido como método para recubrir comprimidos. En tiempos recientes, la tecnología de compresión ha sido adoptada nuevamente como medio de implementación de recubrimientos especiales para nuevas aplicaciones de liberación de fármacos.

El recubrimiento por compresión implica la compactación de un material granular rodeando a un núcleo ya preformado usando un equipo de compresión similar utilizado para la elaboración del núcleo.

En la actualidad este tipo de metodología se utiliza para separar materiales químicamente incompatibles entre sí. A menudo cuando el contacto de las dos capas sigue siendo problemático es posible realizar un comprimido recubierto de tres capas con una intermedia inerte.

Las desventajas de este proceso radican en la relativa complejidad de las maquinas utilizadas para la manufactura de este tipo de comprimidos recubiertos.

1.4.4 RECUBRIMIENTO POR PELÍCULA

Este tipo de recubrimiento consiste en depositar una película delgada, pero uniforme, en la superficie del sustrato. A diferencia de lo que sucede con el recubrimiento con azúcar, la flexibilidad lograda en la cobertura con película permite considerar otros sustratos además de los comprimidos (polvo, gránulos, grageas, cápsulas). Básicamente, los recubrimientos se aplican de manera continua a un lecho móvil de material, en general con una técnica de rociado, aunque se utilizaron procedimientos de aplicación manual.

El recubrimiento de película puede considerarse como un proceso complejo donde se involucran diversos factores como: el comportamiento reológico de los polímeros, la velocidad de secado, la adhesión del polímero a la superficie del núcleo, la temperatura del equipo, etc.[8]

El recubrimiento con película fue introducida a principios de la década de 1950 para combatir las desventajas del proceso de recubrimiento con azúcar que predominaba en esa época. Su éxito se debe a numerosas ventajas que ofrece; por ejemplo:

- Aumento mínimo de peso (en general, el 2 al 3% del peso del núcleo del comprimido).
- Reducción significativa de los tiempos de procesamiento.
- Mayor eficiencia y rendimiento del proceso.
- Mayor flexibilidad en las formulaciones.
- Mejor resistencia al astillado de la cobertura.

En los primeros años del recubrimiento con película, las ventajas principales de este proceso se debían a la mayor volatilidad de los solventes orgánicos empleados, aunque su uso creó muchos problemas potenciales como:

- Riesgos de inflamación.
- Riesgos de toxicidad.
- Preocupación por la contaminación ambiental.
- Costo (relacionado con minimizar los problemas anteriores, o al costo de los solventes en sí).

Sin embargo, desde la introducción del recubrimiento con película, se lograron avances importantes en la tecnología del proceso y en el diseño del equipo. Ya no se pone énfasis en los solventes muy volátiles (para lograr un secado rápido), sino en obtener el mismo resultado final con el diseño de equipos con características de secado más eficientes.

Hubo una transición de las pailas convencionales hacia otras con ventilación lateral y al equipo de lecho fluido, con el consiguiente abandono del problemático proceso basado en solventes orgánicos a la adopción de sistemas acuosos.

1.4.4.1 PROBLEMAS DEL RECUBRIMIENTO CON PELÍCULA

A veces sucede que los comprimidos no son lo bastante fuertes o tienden a laminarse mientras se les aplica el revestimiento. Como las cubiertas de película son relativamente delgadas, su capacidad de ocultar defectos es mucho menor que la de las de azúcar. De ahí que, los comprimidos que tienen escasa resistencia a la abrasión pueden ser problemáticos, dado que las imperfecciones se pueden observar con facilidad después de la cobertura. Es muy importante identificar los comprimidos con propiedades sospechosas, tanto mecánicas como relacionadas con su función antes del proceso de recubrimiento, porque la recuperación posterior o volver a trabajarlas será muy difícil una vez que se les aplicó la cubierta.

Pueden presentarse diversos problemas relacionados con el proceso de aplicación de cubiertas con película. Un ejemplo es el picado, como consecuencia del suministro de líquido a una velocidad que supera la capacidad de secado del proceso: esto hace que los comprimidos se adhieran entre sí y después se fragmentan al separarlos. Otro ejemplo, la piel de naranja o aspereza, suele obedecer al secado prematuro de gotitas atomizadas de una solución o haber rociado una solución de recubrimiento demasiado viscosa, que dificulta la atomización efectiva.

El moteado, o falta de uniformidad de color, puede deberse a la distribución dispareja del color en la cubierta, un problema relacionado a menudo con el uso de colorantes solubles en una película acuosa, cuando el color puede migrar por evolución del solvente residual en la película, o por migración del plastificante en el cual el colorante puede ser soluble. La utilización de pigmentos en el proceso de recubrimiento con película minimiza la incidencia de este problema. Sin embargo, también se observa un color disparejo por la dispersión inadecuada del pigmento en la solución de recubrimiento.

Algunos problemas importantes son el resultado de la tensión interna que se genera dentro de la película a medida que ésta se seca. Un ejemplo, es el

agrietamiento, que tiene lugar cuando esta tensión supera la fuerza de la película. Este problema se puede complicar por la relajación de la tensión poscompactación que causa la expansión de los comprimidos. Otro ejemplo es el punteado del logo provocado cuando un componente de la fuerza interna puede superar la adhesión entre la cobertura y la superficie del comprimido, lo que hace que la película se separe, de modo que el monograma resulte ilegible.

El conocimiento de las propiedades de los diversos componentes usados en la formulación de la película, y de sus interacciones, permite evitar muchos de estos inconvenientes.[9]

1.5 SUSTANCIAS QUE SE OCUPAN PARA RECUBRIR

Los principales componentes de toda formulación de película para cobertura consisten en un polímero, plastificante, colorante y solvente (o vehículo).

Las características del polímero ideal son:

- Ser compatible con la mayoría de los pigmentos farmacéuticos.
- Ser estable a la luz, calor, humedad, aire y compatible con la formulación.
- Debe ser soluble en solventes de recubrimiento.
- Debe poder disolverse a pH del Tracto Gastrointestinal.
- Debe ser capaz de producir una capa continua, lisa y elegante.
- Ser atóxico e inerte.
- Tener o no sabor, además ser de color y olor aceptable.

Polímeros solubles en agua: El PEG y el PVP son muy higroscópicos a altas humedades relativas, esto se evita combinándolos con otros polímeros. El PEG se utiliza también como plastificante, incrementado el brillo y el PVP como estabilizante. Los polímeros que tienen grupos carboxilos como el CMC, HPMC, Shellac y los Copolimeros del ácido Metacrilico proveen películas frágiles y precipitan con el fluido estomacal. Los éteres de celulosa solubles en agua se

utilizan en productos de bajo peso molecular de baja viscosidad (2%) para aplicación en spray.

En 1965 Schroeter[10] dijo que la silicona antiespumante se puede utilizar para contrarrestar la espuma producida por CMC. Las tabletas recubiertas con celulosa se tragan más fácilmente que los núcleos y las cápsulas de gelatina porque no se pegan en el esófago como éstas. En general, mínimo el 90% de la solución de recubrimiento preparada debe quedar sobre la superficie de los núcleos.

Los éteres de celulosa son los polímeros preferidos para la cobertura con película, en particular, la hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC). Los sustitutos adecuados son hidroxipropil celulosa (HPC), que puede producir recubrimientos algo más adherentes, y metilcelulosa (MC), aunque se ha observado que esta retarda la disolución del fármaco, como citó Schwartz[11] en 1976. Las alternativas a los éteres de celulosa son ciertos acrílicos, como los copolímeros de metacrilato y de metilmetacrilato y los vinilos como el alcohol polivinílico.

El uso de mezclas de polímeros para el recubrimiento de formas sólidas es una poderosa herramienta para proporcionar una amplia variedad de patrones de liberación del fármaco en diferentes medios de disolución[12]. Variando la proporción de polímeros en la mezcla, se pueden obtener películas con propiedades particulares, para utilizarse en el control de la liberación. Por ejemplo Amighi[13] y col. en 1998, obtuvieron una liberación constante y completa de una base débil (fármaco) a lo largo del tracto gastrointestinal, mediante la mezcla de dos polímeros acrílicos como material de recubrimiento. Fan[14] y col. en 2001, desarrollaron tabletas recubiertas que exhibían un patrón de liberación pulsátil usando soluciones orgánicas de mezclas de etilcelulosa (EC) y Eudragit L.

Hjärtstam[15] y col. en 1990, usaron soluciones orgánicas de mezclas de EC y HPMC para recubrir pellets de succinato de metoprolol.

Para la mayoría de las aplicaciones de los recubrimientos con películas, en las que no se busca modificar las características de liberación fármacos, es típica

la utilización de polímeros en forma de soluciones acuosas (preferidas) o en solventes orgánicos.

Muchos de los polímeros utilizados con frecuencia se presentan en diversos grados de peso molecular, un factor que también hay que tomar en cuenta al seleccionar el proceso. El peso molecular puede ejercer una influencia importante sobre diversas propiedades del sistema de recubrimiento como la viscosidad de la solución, resistencia mecánica y la flexibilidad de la película resultante.

La incorporación de un plastificante a la formulación confiere flexibilidad a la cobertura, reduce el riesgo de agrietamiento de la película y quizá mejore la adherencia de esta al sustrato. Para asegurarse de que se obtengan estos beneficios, el plastificante debe mostrar un alto grado de compatibilidad con el polímero y debe ser retenido de modo permanente en la película, para que las propiedades del recubrimiento se mantengan constantes durante el almacenamiento. Entre los plastificantes típicos figuran glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, monoglicérido acetilado, ésteres de citrato y esteres de ftalato.

Los colorantes se utilizan para resaltar el aspecto del producto, así como para facilitar su identificación. Al igual que en el caso del recubrimiento con azúcar, los colorantes se pueden clasificar en tinturas hidrosolubles o pigmentos insolubles.

Los colorantes hidrosolubles no se pueden usar en películas basados en solventes orgánicos, porque no se disuelven en el sistema solvente. Así, el uso de los pigmentos, en particular, las lacas de aluminio, brinda el medio más útil para colorear sistemas de recubrimiento con película. Aunque puede parecer obvio el empleo de colorantes hidrosolubles en las formulaciones acuosas, se prefieren los pigmentos porque:

- Es improbable que interfieran con la biodisponibilidad, [16] como sucede con algunos colorantes hidrosolubles.
- Ayudan a reducir la permeabilidad de la cubierta a la humedad.[17]

- Sirven como agentes de masa para aumentar el contenido total de sólidos en la dispersión de cobertura.
- Tienden a ser más estables a la luz.

Los principales solventes usados en la cobertura con película pertenecen a alguna de estas clases: alcoholes, cetonas, esteres, hidrocarburos clorados y agua. Estos solventes cumplen una función importante en el proceso de cobertura con película porque facilitan la aplicación del revestimiento a la superficie del sustrato. Se requiere una buena interacción entre el solvente y el polímero para asegurar la obtención de las propiedades óptimas de la película cuando el recubrimiento se seca. Esta interacción inicial entre el solvente y el polímero determina la mayor extensión de la cadena del polímero y produce películas de una fuerza cohesiva máxima y por ende, se obtienen las mejores propiedades mecánicas. Asimismo, una función importante de los sistemas solventes es asegurar un depósito controlado del polímero en la superficie del sustrato para lograr una película coherente y adherente.

1.5.1 POLIETILENGLICOL

Son polímeros de óxido de etileno que se clasifican según su peso molecular en 600 (que son líquidos a temperatura ambiente y son excelentes plastificantes) y 1000 – 6000 (sólidos blancos a temperatura ambiente con características cerosas y buenos formadores de capas).[18]

En general son solubles en agua y líquidos gastrointestinales. Los recubrimientos producidos por PEG >1000 son duros, lisos, sin sabor y atóxicos. Son sensibles a altas condiciones de temperatura y la mayoría funde a temperaturas entre 40 y 65°C. Sus películas tienen buen grosor, tienen continuidad y ejercen una buena barrera a los gases para el control de olores.

Polímeros con bajo peso molecular pueden ser usados como disolventes no volátiles. PEG es soluble en agua, por lo que la mayoría de sus aplicaciones se

dan en disoluciones acuosas, siendo mayor esta solubilidad a mayor peso molecular del PEG. PEG posee baja inflamabilidad y baja presión de vapor. En comparación con otros disolventes alternativos, PEG es biodegradable, biocompatible y no tóxico. PEG puede ser recuperado y reciclado de la disolución por extracción o destilación directa.

FICHA DE INFORMACIÓN TÉCNICA

Descripción: Los polietilenglicoles son polímeros de condensación de óxido de etileno y agua. Cada polietilenglicol va seguido de un número que indica su peso molecular promedio aproximado. En la denominación INCI, el número indica el número de unidades de óxido de etileno promedio.

Polietilenglicol 4000: Sinónimos: Macrogol 4000. Polioxietilenglicol 4000. PEG 4000. INCI: PEG-80. Sólido blanco o casi blanco, de aspecto céreo o parafinico. Muy soluble en agua y en cloruro de metileno, prácticamente insoluble en etanol al 96%, en aceites grasos y en aceites minerales. Punto de fusión: 54 – 58 ºC. Fórmula empírica: CH2OH(CH2OCH2)nCH2OH, n=aprox. 69-93 Peso molecular: Aprox. 4000.

Propiedades y usos: Los macrogoles son ampliamente empleados en una gran variedad de preparaciones farmacéuticas tópicas, orales, rectales, oftálmicas, y parenterales. Son sustancias estables, hidrofílicas, e inocuas para la piel. Prácticamente no penetran en la piel, pero al ser solubles en agua.

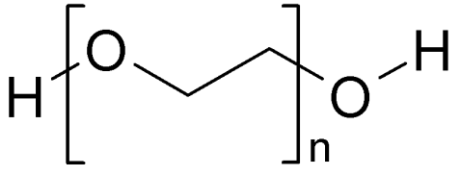
Se eliminan fácilmente por simple lavado, de aquí su uso como excipiente en algunas pomadas. Los sólidos como el PEG 4000 y el PEG 6000 se usan en preparaciones tópicas, ajustando la consistenia con los líquidos como el PEG 400. Las mezclas también se usan para supositorios y óvulos, presentando una serie de ventajas frente a las grasas: puntos de fusión altos y liberación del principio activo independiente de éstos, adecuados en climas cálidos, mayor estabilidad en el almacenaje, y fácilmente miscibles con los fluidos rectales y vaginales. Como desventajas tenemos que son más reactivos, requieren mayor atención durante la elaboración, la liberación de principios activos hidrosolubles disminuye con PEGs

de peso molecular elevado, y son más irritantes para las mucosas. Las soluciones acuosas de PEGs sirven como agentes suspensores aumentando la solubilidad en agua de principios activos poco solubles, o para ajustar la consistencia o viscosidad de otros vehículos suspendidos. Junto con emulsificantes, ayudan a estabilizar las emulsiones. Los PEGs líquidos se usan como disolventes hidrosolubles para el contenido de las cápsulas de gelatina blanda, aunque pueden endurecer la cápsula por una bsorción preferencial de humedad en la gelatina. Pueden formar parte del recubrimiento de comprimidos, aunque puede verse incrementada su permeabilidad al agua y reducir la protección frente a pH ácidos. También se usan como agentes plastificantes de productos microencapsulados, evitando la ruptura del recubrimiento cuando las microcápsulas se comprimen, y en la preparación de hidrogeles de uretano utilizados como agentes de liberación controlada. Efectos secundarios: Pueden causar prurito tras la aplicación tópica, especialmente sobre las membranas mucosas, así como reacciones de hipersensibilidad como urticaria y alergias tardías. Las reacciones más graves son hiperosmolaridad, acidosis metabólica, y fallo renal en pacientes quemados. El uso oral en grandes cantidades tiene efecto laxante. Precauciones: Utilizar con precaución sobre quemaduras extensas, heridas abiertas, o en pacientes con fallo renal. Interacciones: La actividad de bacitrina y de bencilpenicilina se ven disminuidas en una base de propilenglicol. Incompatibilidades: Algunos colorantes, yodo y yoduros, bismuto, mercurio, plata, penicilina, bacitracina, parabenos, compuestos de amonio cuaternario, fenol ácido tánico, ácido salicílico, sulfonamidas, antralina, sorbitol, y algunos plásticos (polietileno, fenolformaldehído, PVC, ésteres de celulosa…). Conservación: En envases bien cerrados. PROTEGER DE LA LUZ.

Propiedades PEG 4000

- Densidad: 1.080 g/cm^3
- Punto de fusión: 53-59°C
- Punto de congelación: 56-61°C

- Viscosidad: 110-170 mPas
- pH: 4.5-7.5 (solución acuosa al 5%)



1.5.2 POLIVINILPIRROLIDONA

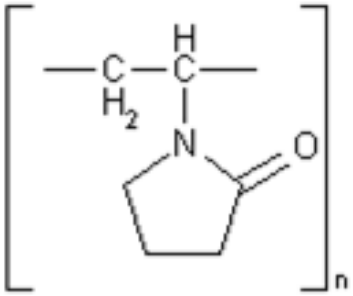
FICHA DE INFORMACIÓN TÉCNICA

Sinónimos: Povidona. Crospovidona. Polividona. PVP. INCI: PVP. Formula Molecular: (C6H9NO)n Peso Molecular: 2.500 – 3.000.000 Descripción: Polímero lineal de la 1-vinil-2-pirrolidinona. Los diferentes grados de viscosidad que generan sus soluciones acuosas se designan con la letra K. En este caso se trata de la povidona K-30. Datos Físico-Químicos: Polvo o escamas, de color blanco o blanco-amarillento, higroscópico. Fácilmente soluble en agua, en etanol al 96 por ciento y en metanol, muy poco soluble en acetona. Punto de fusión: se reblandece a 150 ºC. Propiedades y usos: Se emplea principalmente como componente de formas de dosificación sólidas, para recubrimiento en procesos de granulación húmeda y en comprimidos. También se usa como agente dispersante, suspensor, y estabilizante de soluciones y suspensiones. Sus soluciones se pueden usar también como lágrimas artificiales y preparados para el cuidado de las lentes de contacto. Las soluciones se pueden esterilizar al autoclave. Dosificación: Como agente aglutinante, diluyente para comprimidos, y agente de recubrimiento, al 0,5 – 5 %. Como agente dispersante y suspensor, hasta el 5 %. En colirios, al 2 – 10 %. Incompatibilidades: Sulfatiazol, ácido salicílico y sodio salicilato, fenobarbital, taninos, y conservantes como el timerosal. Observaciones: Las soluciones acuosas son fácilmente contaminables, se recomienda añadir un conservante. Conservación: En envases hermeticamente cerrados.

Es soluble en agua y un amplio rango de solventes orgánicos, también como en los fluidos gástricos e intestinales, sus capas cuando se secan son claras, brillantes y duras. El talco ayuda a que sus capas no sean pegajosas cuando se sequen. Para contrarrestar su higroscopicidad, se combina con otros polímeros evitando el peelíng y la descamación de la capa. Como es soluble en los fluidos ácidos, y básicos puede unirse al ácido poliacrílico, ácido tánico, copolimero de vinil etil eter y anhídrido maléico para producir películas de naturaleza entérica.

Propiedades PVP[20]

- Densidad: 1.180 g/cm^3
- Punto de fusión: 150°C
- pH: 3.0-7.0 (Solución acuosa al 5%)



poly(vinyl-pyrrolidone)

1.6 PRUEBA DE DISOLUCIÓN

La prueba de Disolución es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de este, en el medio de prueba.

Este método se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución en tabletas o cápsulas establecidos en la monografía individual.

Importancia de la prueba de disolución

- Puede ser un indicador del desempeño “in vivo”.
- Sirve como una prueba de control de calidad que provee evidencia sobre la consistencia física del producto y el proceso de fabricación.
- Sirve como una herramienta de aseguramiento de calidad en la evaluación de lote a lote.
- Es útil durante las primeras etapas del desarrollo del producto y de su formulación. Ayuda en la selección de la formulación más deseable para desarrollo.
- Utilizada ampliamente para probar la estabilidad del producto.

Recomendaciones para la prueba de disolución

Debido a la naturaleza de la prueba y para asegurar resultados confiables y reproducibles es necesario:

- Evitar la presencia de gases disueltos en el medio de disolución desgasificando el medio: Por ejemplo, calentar el medio a 45ºC, filtrar al vacío con 0.45 micras, agitando vigorosamente por 5-10 minutos.
- Ninguna parte del equipo debe contribuir significativamente con movimiento, agitación o vibración ajena al que produce la rotación del agitador.
- Revisar vasos y detectar rayones en la superficie del vidrio.
- Las canastillas sin deformaciones o sucias.

- Las paletas sin deformaciones o sucias.
- Mantener la temperatura del medio de disolución contenido en los vasos, en forma constante y homogénea, durante el tiempo de uso del equipo, con una desviación no mayor a ± 0.5 °C.
- Emplear volumen del medio especificado en la monografía individual.
- Extracción de muestras en tiempo y volumen correctos.
- Jeringa individual para recolectar muestra en cada vaso.
- Material y equipo limpios sin deformaciones.
- Los materiales no deben reaccionar o interferir con la muestra.
- Métodos analíticos validados.
- Trabajar Buenas Prácticas de Laboratorio.
- Equipo de disolución calificado.

Factores que influyen en la disolución de formas farmacéuticas sólidas

- Características físicas de las formas farmacéuticas sólidas.
- Capacidad de humectación de la forma farmacéutica.
- Capacidad de penetración en el medio de disolución.
- Proceso de hinchazón.
- Desintegración.
- Disgregación.
- Propiedades físico-químicas del fármaco.

II. JUSTIFICACIÓN

Actualmente en la industria farmacéutica, una de las investigaciones que requiere más énfasis es la recubierta de medicamentos sólidos; algunos laboratorios de desarrollo farmacéutico se están enfocando a probar mezclas de este tipo de sustancias con éxito, tal es el caso de la empresa farmacéutica ISP Pharmaceuticals[21], que tiene patentado un sistema de recubierta a base de polivinilpirrolidona que al entrecruzar con acetato de vinilo obtiene buenos resultados en dicho proceso. Nuestro proyecto es una mezcla de sustancias a base de polietilenglicol 4000 y de polivinilpirrolidona que tienen la ventaja de ser solubles en agua y que tradicionalmente se han utilizado en los procesos de cobertura de tabletas en la industria farmacéutica, las cuales se van a combinar y al mismo tiempo, evaluar la cobertura obtenida por medio de la prueba de disolución, en un proceso de recubierta que realizaremos con núcleos que tienen Diclofenaco sódico.

Es importante mencionar que en este trabajo no pretendemos reproducir la tecnología de ISP Pharmaceuticals, ya que esta incluye un agente entrecruzado, el cual permite la unión de la polivinilpirrolidona con otro polímero. Además esta propuesta de mezcla de polímeros no se encuentra en el mercado.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Recubrir núcleos que contienen Diclofenaco sódico por medio de una mezcla de polietilenglicol 4000 y de polivinilpirrolidona y evaluar por medio de la prueba de disolución.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar la investigación bibliográfica
- Investigar características físico-químicas de los polímeros.
- Realizar pruebas físicas para evaluar el control de calidad de los núcleos (peso promedio, friabilidad).
- Elaborar la mezcla de PEG-PVP para el proceso de recubrimiento.
- Llevar a cabo el recubrimiento de los núcleos.
- Evaluar el recubrimiento mediante la prueba de disolución.[22]

IV. ESQUEMA DE TRABAJO

V. RESULTADOS

Peso Promedio

El peso promedio se determinó pesando individualmente los comprimidos en una balanza analítica, para después calcular el promedio de las piezas utilizadas. Antes de iniciar con el proceso de recubrimiento se realizó el peso promedio a 30 núcleos, mostrando los siguientes resultados:

No.	Peso (mg)	No.	Peso (mg)	No.	Peso (mg)
1	359.3	11	358.7	21	362.4
2	364.7	12	364.9	22	360.0
3	360.8	13	365.7	23	362.5
4	361.8	14	358.9	24	362.8
5	359.9	15	356.9	25	358.4
6	355.7	16	362.7	26	364.3
7	362.9	17	360.7	27	364.9
8	364.7	18	358.6	28	360.1
9	362.5	19	355.8	29	359.3
10	362.0	20	361.1	30	362.4
Promedio	**361.4**	**Promedio**	**360.4**	**Promedio**	**361.7**

Promedio Total = 361.2 mg

Después de haber llevado a cabo el recubrimiento, se volvió a determinar el peso promedio, obteniendo lo siguiente:

No.	Peso (mg)	No.	Peso (mg)	No.	Peso (mg)
1	362.3	11	359.5	21	365.4
2	359.3	12	362.9	22	364.1
3	354.6	13	369.6	23	362.7
4	363.5	14	359.1	24	363.1
5	361.5	15	362.6	25	364.8
6	355.2	16	359.1	26	366.3
7	357.6	17	362.5	27	366.4
8	363.1	18	363.0	28	358.9
9	365.9	19	362.3	29	366.3
10	361.3	20	358.1	30	364.9
Promedio	**360.43**	**Promedio**	**361.87**	**Promedio**	**364.3**

Promedio Total = 362.2 mg

Una vez obtenidos tanto el peso inicial de los núcleos sin recubrir, así como después del recubrimiento, se hace la diferencia entre ellos para obtener el aumento que se tuvo al aplicar la película.

Peso Inicial (mg)	Peso Final (mg)	Diferencia (mg)	Aumento (%)
361.2	362.2	1.0	0.28

Como se puede observar, el aumento en peso fue de sólo 1 mg, lo que se traduce en porcentaje en un 0.28%.

Friabilidad

La friabilidad se relaciona con la capacidad de las tabletas para resistir los golpes y abrasión sin pérdida de material que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente. Estos defectos hacen perder elegancia, y aceptación por parte del consumidor creando suciedad en las áreas de recubrimiento y empaque además de problemas de uniformidad de dosis.

Esta prueba se realizó de la siguiente manera: para tabletas con un peso unitario igual o menor a 650 mg, que es nuestro caso, tomar una muestra de tabletas enteras correspondiente los más cercano posible a 6.5 g. Debe quitarse el polvo de las tabletas cuidadosamente antes de realizar la prueba, pesar con exactitud la muestra y colocarla en el tambor, hacer girar el tambor 100 veces, el cual está sujeto al eje horizontal de un dispositivo que rota a 25 ± 1 rpm, y retirar las tabletas. Quitar el polvo suelto de las tabletas como se hizo anteriormente y pesar con exactitud.[23]

Generalmente, la prueba se realiza una vez. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, segmentadas o rotas en la muestra después de la prueba, la muestra no ha pasado la prueba. Si los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida de peso es mayor que el esperado debe repetirse la prueba dos veces y determinar la media de las tres pruebas. Para la mayoría de los productos se considera aceptable una pérdida media máxima de peso de no más de 1.0 %

En nuestro caso la prueba cumple perfectamente, ya que tanto los núcleos como las tabletas recubiertas tienen una pérdida de peso menor a 1.0 %

Núcleos

PI	PF	%
6.8592	6.847	0.18

Tabletas recubiertas

PI	PF	%
6.4983	6.4756	0.35

Grosor de la película

Se llevó a cabo, como un dato complementario, la medición del grosor de la película a las tabletas recubiertas.

Esto fue mediante microscopía electrónica, se partió una tableta recubierta a la mitad, se colocó en el portaobjetos y se hizo la lectura en 12 diferentes puntos de la película que se le aplico a nuestros núcleos.

No.	Medida (micras)
1	89.94
2	97.84
3	80.16
4	52.40
5	65.73
6	58.60
7	30.08
8	39.22
9	43.66
10	75.43
11	66.40
12	64.40
Promedio	**63.66**

Tabla No. 1. Promedio del grosor de la película de PEG-PVP en 12 diferentes puntos de la tableta recubierta.

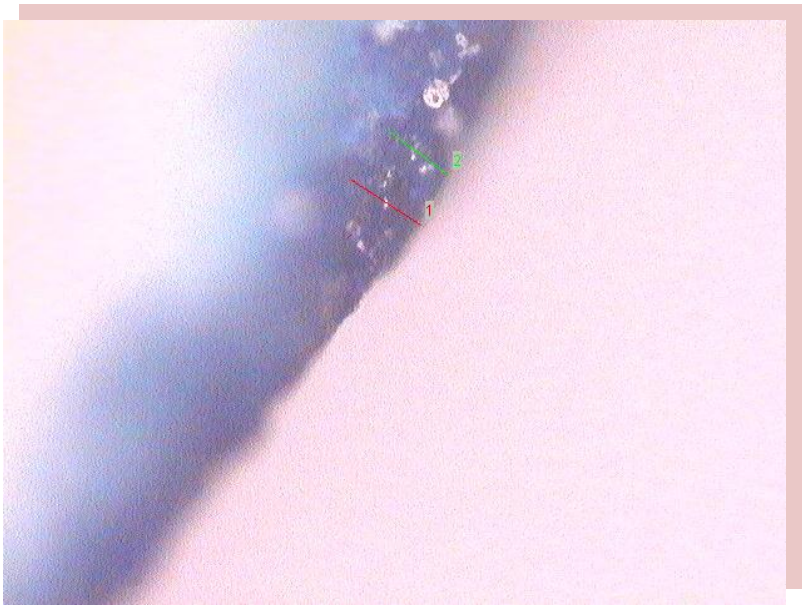


Imagen No. 1. Fotografía del grosor de la película de PEG-PVP mediante microscopía electrónica.

Disolución

Se realizó la prueba de disolución a 2 lotes diferentes de Diclofenaco sódico, tanto de muestras comerciales como el elaborado con la mezcla de PEG-PVP.

El método de disolución se basó en lo descrito en la *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, Novena edición: **Diclofenaco Sódico, grageas de liberación prolongada**, en el apartado de Liberación del principio activo. *MGA 0291.*

Se utilizaron dos medios de disolución:

- Medio de disolución 1. SR de Fluido gástrico simulado sin enzima.
- Medio de disolución 2. SR de Fluido intestinal simulado sin enzima.

El aparato utilizado fue: *Aparato I,* canastillas.

El procedimiento fue el siguiente: Colocar cada gragea en el aparato con 600 mL del medio de disolución 1 a una temperatura de 37°C ± 0.5°C, accionarlo a 30 rpm durante 1 h. Filtrar inmediatamente una porción del medio bajo prueba a través de un filtro inerte con un tamaño de poro no mayor que 10 µm. Drenar del aparato el medio de disolución 1 y sustituirlo por 600 mL del medio de disolución 2 a una temperatura de 37°C ± 0.5°C, accionar el aparato a 30 rpm durante 8 h adicionales. Filtrar inmediatamente a través de un filtro inerte con un tamaño de poro no mayor que 10 µm una alícuota de 5.0 mL de la solución de la muestra a las 2 h, 4h, 6 h y 8 h, en cada tiempo de muestreo reponer el volumen tomado con medio de disolución 2 a 37°C ± 0.5°C. Pasar una alícuota de 4 mL de cada filtrado a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar al aforo con medio de disolución 2 y mezclar. Obtener la absorbancia de la solución de trabajo y de la solución de la muestra en medio de disolución 1 como se indica en el *MGA 0361 de la FEUM.* A la longitud de onda de máxima absorbancia de 273 nm. De manera similar obtener la absorbancia de las soluciones de trabajo y de las soluciones de la muestra en medio de disolución 2, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 275 nm,

empleando celdas de 1 cm y como blanco de ajuste medio de disolución 1 y medio de disolución 2 respectivamente.

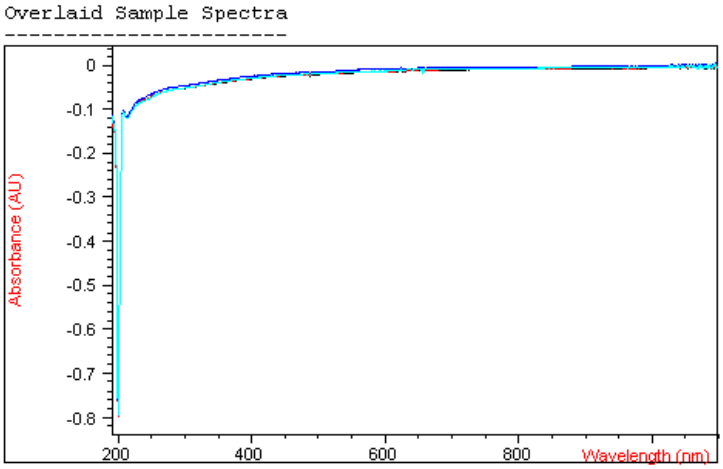
Cabe mencionar que para nuestro trabajo las alícuotas fueron tomadas cada hora, durante las 8 horas que duró la prueba.

El equipo utilizado fue:

- Disolutor marca Hanson, modelo SR8-Plus Dissolution Tester, numero de serie 1011-1839
- Espectrofotometro marca Agilent, modelo 8453, numero de serie CN22806778.

A continuación se presentan los espectros de cada hora, cabe mencionar que en él se encuentran 2 resultados de muestras comerciales, así como 2 de los elaborados con la mezcla PEG-PVP.

Resistencia gástrica

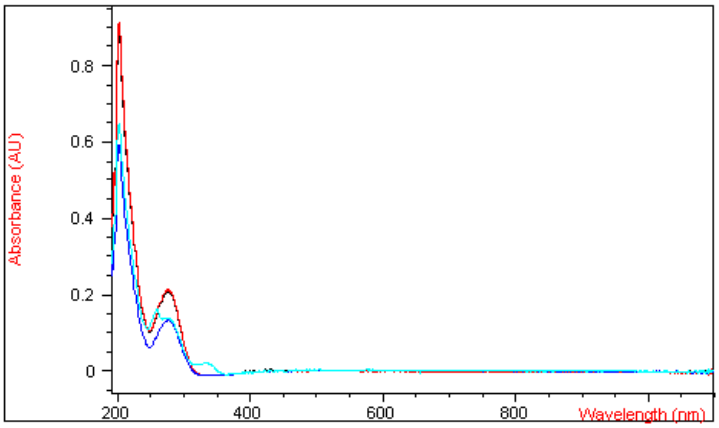


Sample/Result Table

#	Name	Dilut. Factor	DICLOFENACO(%)	Abs<276nm>
1	Resistencia M1	1.00000	-1.68760	-5.7180E-2
2	Resistencia M2	1.00000	-1.67500	-5.6752E-2
3	Resistencia C1	1.00000	-1.51740	-5.1414E-2
4	Resistencia C2	1.00000	-1.69250	-5.7346E-2

Disolución 1 hora

Overlaid Sample Spectra

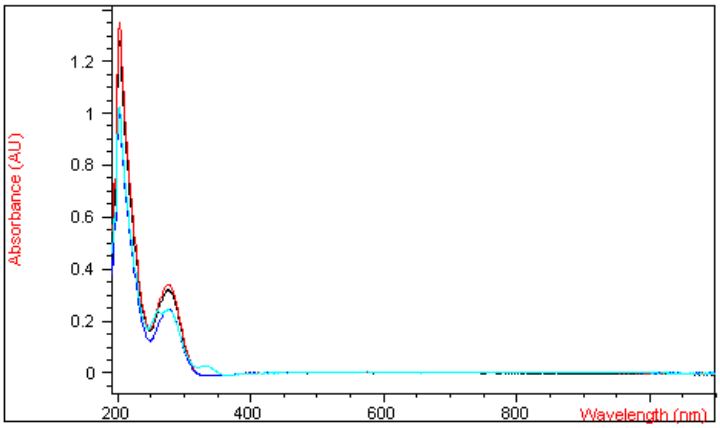


Sample/Result Table

#	Name	Dilut. Factor	DICLOFENACO(%)	Abs<276nm>
1	T. 1H Muestra 1	1.00000	6.14630	0.20825
2	T. 1H Muestra 2	1.00000	6.29100	0.21315
3	T. 1H Comercial	1.00000	3.92170	0.13288
4	T. 1H Comercial	1.00000	4.12590	0.13980

Disolución 2 horas

Overlaid Sample Spectra

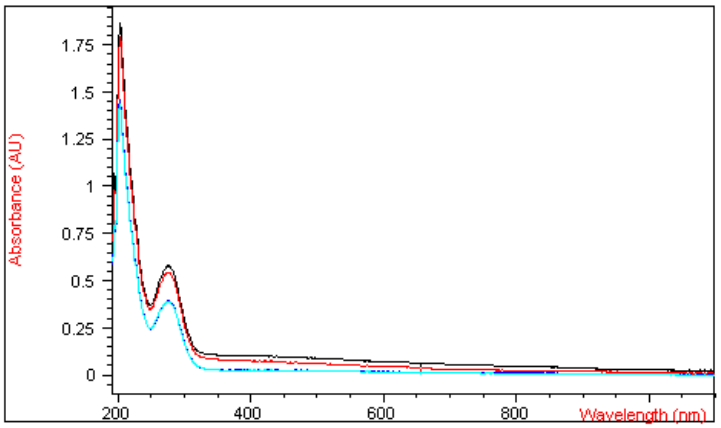


Sample/Result Table

#	Name	Dilut. Factor	DICLOFENACO(%)	Abs<276nm>
1	T. 2H Muestra 1	1.00000	9.43830	0.31979
2	T. 2H Muestra 2	1.00000	10.03100	0.33989
3	T. 2H Comercial	1.00000	7.21740	0.24454
4	T. 2H Comercial	1.00000	7.11430	0.24105

Disolución 3 horas

Overlaid Sample Spectra

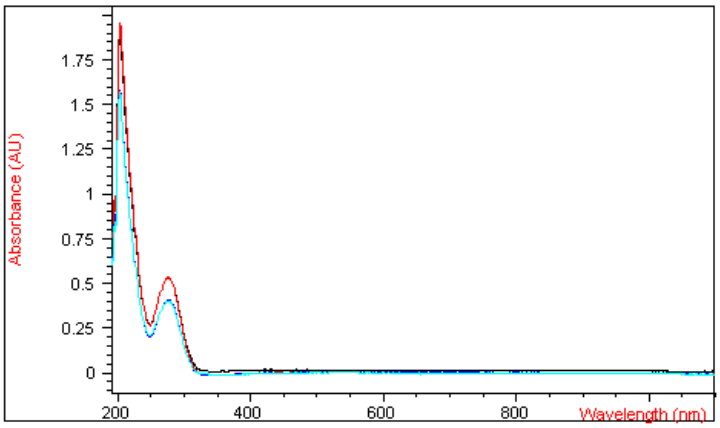


Sample/Result Table

#	Name	Dilut. Factor	DICLOFENACO(%)	Abs<276nm>
1	T. 3H Muestra 1	1.00000	17.11900	0.58002
2	T. 3H Muestra 2	1.00000	16.08100	0.54486
3	T. 3H Comercial	1.00000	11.62300	0.39381
4	T. 3H Comercial	1.00000	11.42600	0.38714

Disolución 4 horas

Overlaid Sample Spectra

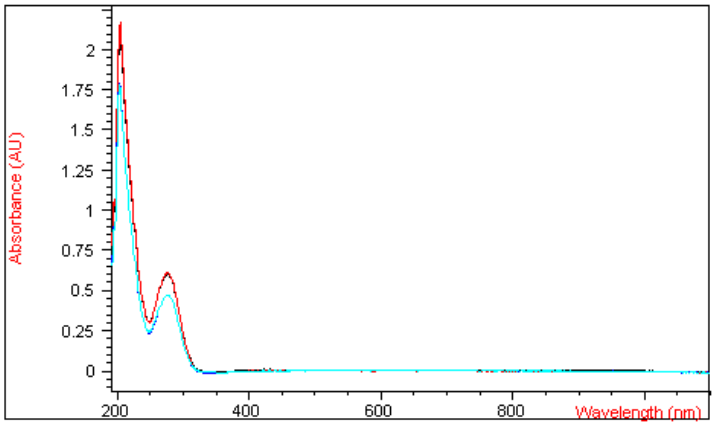


Sample/Result Table

#	Name	Dilut. Factor	DICLOFENACO(%)	Abs<276nm>
1	T. 4H Muestra 1	1.00000	15.67500	0.53111
2	T. 4H Muestra 2	1.00000	15.71300	0.53239
3	T. 4H Comercial	1.00000	12.06700	0.40886
4	T. 4H Comercial	1.00000	11.88000	0.40253

Disolución 5 horas

Overlaid Sample Spectra

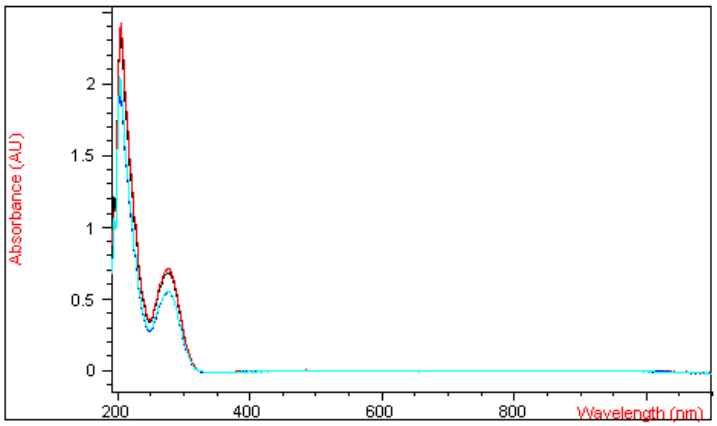


Sample/Result Table

#	Name	Dilut. Factor	DICLOFENACO(%)	Abs<276nm>
1	T. 5H Muestra 1	1.00000	17.79000	0.60278
2	T. 5H Muestra 2	1.00000	18.01000	0.61022
3	T. 5H Comercial	1.00000	13.96300	0.47309
4	T. 5H Comercial	1.00000	13.91800	0.47158

Disolución 6 horas

Overlaid Sample Spectra

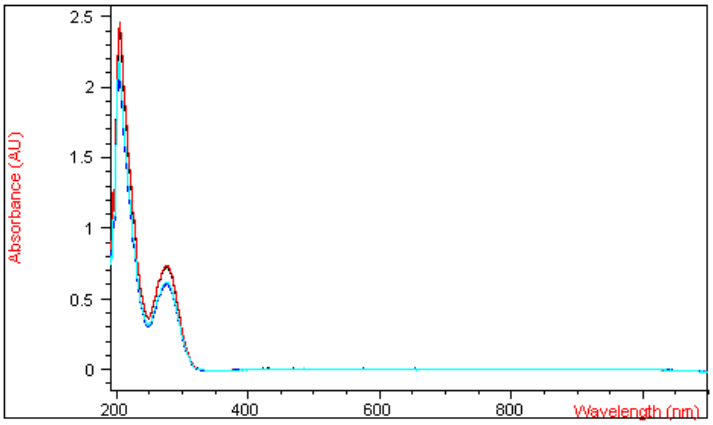


Sample/Result Table

#	Name	Dilut. Factor	DICLOFENACO(%)	Abs<276nm>
1	T. 6H Muestra 1	1.00000	20.20300	0.68453
2	T. 6H Muestra 2	1.00000	21.03600	0.71274
3	T. 6H Comercial	1.00000	16.25900	0.55089
4	T. 6H Comercial	1.00000	16.44500	0.55720

Disolución 7 horas

Overlaid Sample Spectra

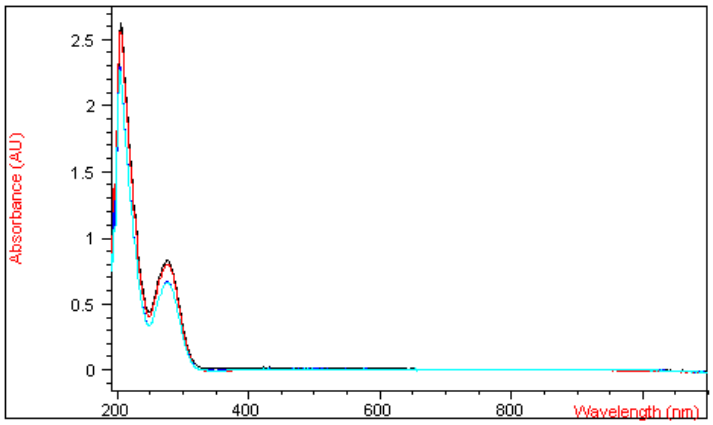


Sample/Result Table

#	Name	Dilut. Factor	DICLOFENACO(%)	Abs<276nm>
1	T. 7H Muestra 1	1.00000	21.26700	0.72058
2	T. 7H Muestra 2	1.00000	21.77800	0.73787
3	T. 7H Comercial	1.00000	17.72400	0.60054
4	T. 7H Comercial	1.00000	18.19400	0.61645

Disolución 8 horas

Overlaid Sample Spectra

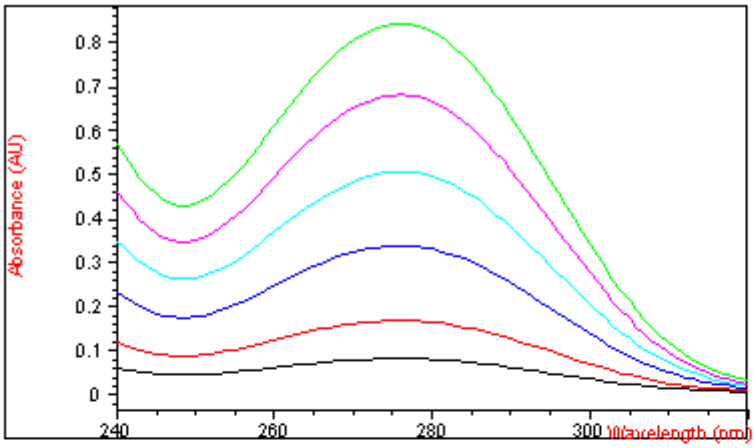


Sample/Result Table

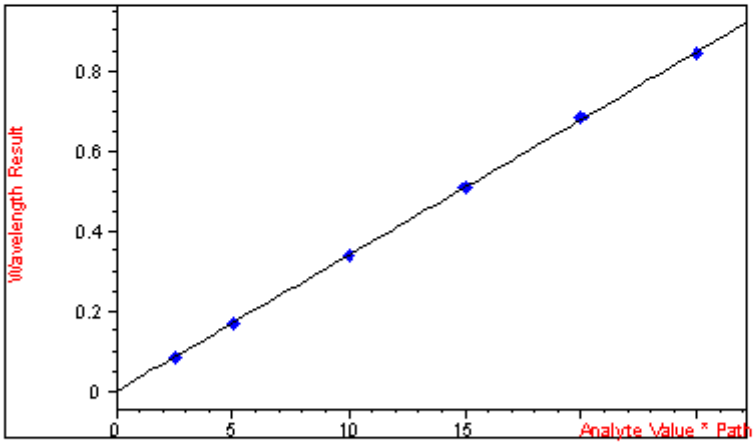
#	Name	Dilut. Factor	DICLOFENACO(%)	Abs<276nm>
1	T. 8H Muestra 1	1.00000	24.40400	0.82686
2	T. 8H Muestra 2	1.00000	23.67900	0.80231
3	T. 8H Comercial	1.00000	19.59000	0.66376
4	T. 8H Comercial	1.00000	19.53300	0.66184

Como estándar se utilizó materia prima de Diclofenaco Sódico, con el cual se hace la curva de calibración.

Processed Standard Spectra



Calibration Curve



Calibration Table

#	Standard Name	DICLOFENACO(%)	Abs<276nm>	%Error
1	DICLOFENACO SODI	2.50000	8.2928E-2	2.14
2	DICLOFENACO SODI	5.00000	0.16929	0.07
3	DICLOFENACO SODI	10.00000	0.33889	-0.02
4	DICLOFENACO SODI	15.00000	0.50739	0.17
5	DICLOFENACO SODI	20.00000	0.68194	-0.63
6	DICLOFENACO SODI	25.00000	0.84428	0.33

Se realizó el promedio de las dos repeticiones de las Absorbancias resultantes tanto para las muestras comerciales, como para los elaborados con la mezcla PEG-PVP.

MUESTRAS			
Hora	**Lote 1**	**Lote 2**	**Promedio Muestras**
1	0.20825	0.21315	0.2107
2	0.31979	0.33989	0.32984
3	0.58002	0.54486	0.56244
4	0.53111	0.53239	0.53175
5	0.60278	0.61022	0.6065
6	0.68453	0.71274	0.698635
7	0.72058	0.73787	0.729225
8	0.82686	0.80231	0.814585

Tabla No.2. Absorbancia de 2 lotes de tabletas recubiertas con una mezcla de PEG-PVP.

COMERCIALES			
Hora	**Lote 1**	**Lote 2**	**Promedio Comerciales**
1	0.13288	0.1398	0.13634
2	0.24454	0.24105	0.242795
3	0.39381	0.38714	0.390475
4	0.40886	0.40253	0.405695
5	0.47309	0.47158	0.472335
6	0.55089	0.5572	0.554045
7	0.60054	0.61645	0.608495
8	0.66376	0.66184	0.6628

Tabla No. 3. Absorbancia de 2 lotes de tabletas recubiertas comerciales.

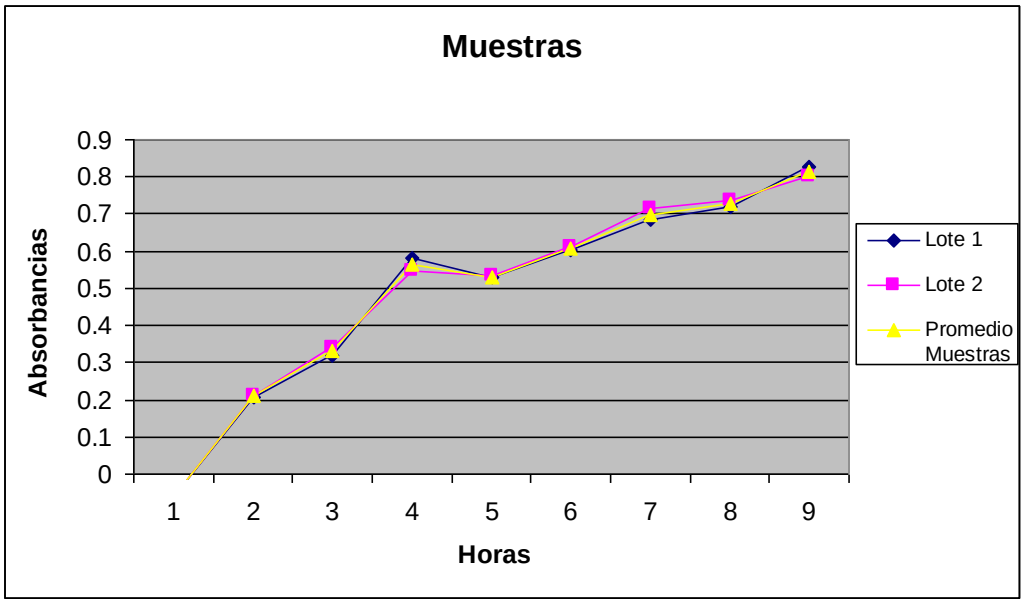


Grafico No. 1. Absorbancia de 2 lotes de tabletas recubiertas con una mezcla de PEG-PVP, además del promedio de las mismas.

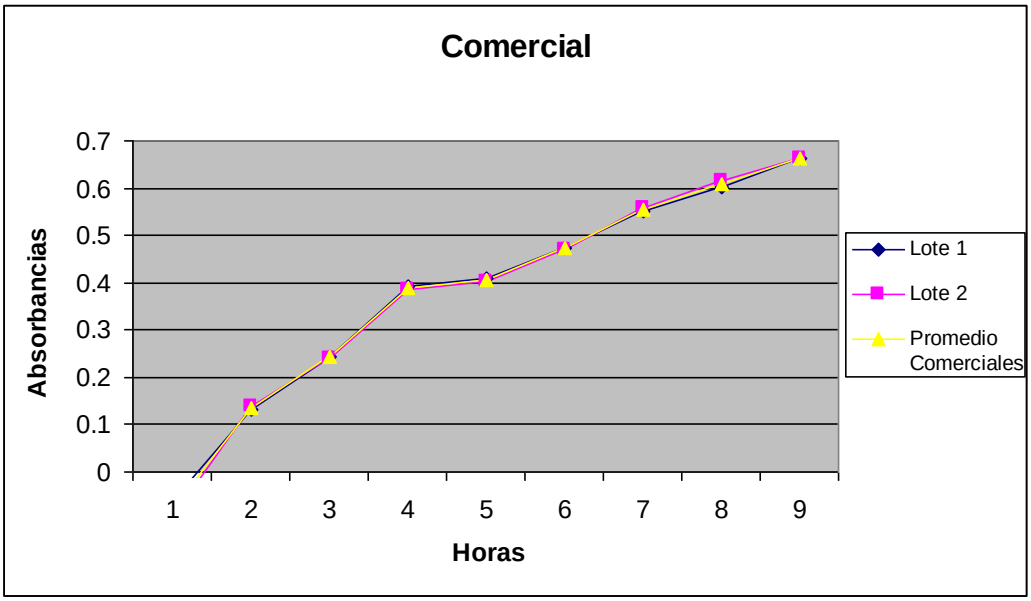


Grafico No. 2. Absorbancia de 2 lotes de tabletas recubiertas comerciales, además del promedio de las

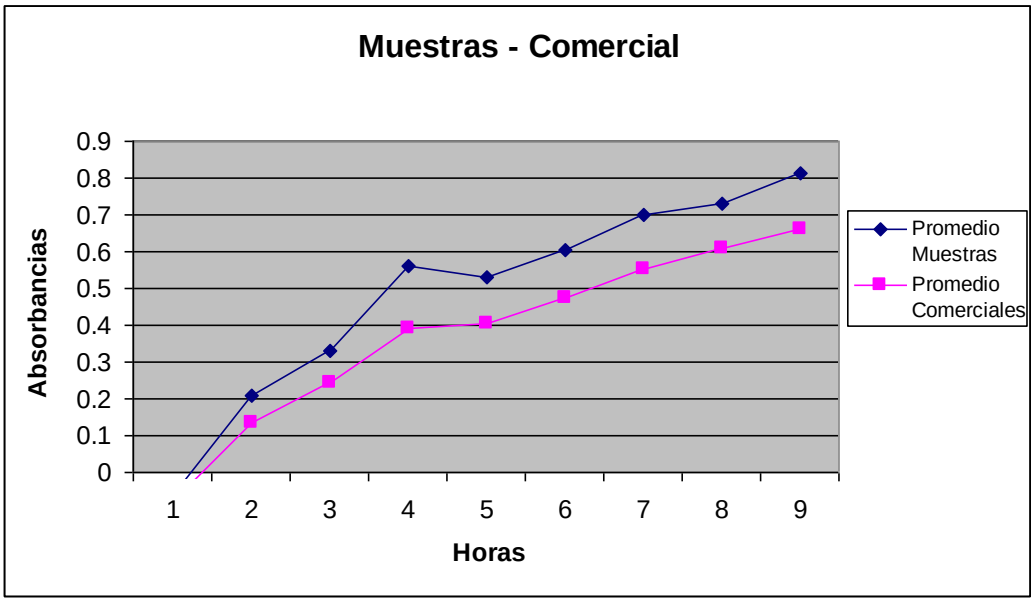


Grafico No. 3. Comparación de 2 lotes de tabletas recubiertas, una muestra comercial, y otra elaborada con

Para calcular el porcentaje de Diclofenaco sódico disuelto en el medio de disolución 1, se siguió la siguiente formula:

$$100CD(A_m/A_{ref})/M$$

Donde:

C= Cantidad por mililitro de la Sref de diclofenaco sódico en la solución de trabajo en medio de disolución 1.

D= Factor de dilución de la muestra.

A_m= Absorbancia obtenida en la solución de la muestra en medio de disolución 1.

A_{ref}= Absorbancia obtenida en la solución de trabajo en medio de disolución 1.

M= Cantidad de Diclofenaco sódico indicada en el marbete.

Para calcular el porcentaje de Diclofenaco sódico disuelto en el medio de disolución 2, se siguió el siguiente procedimiento:

Corregir las absorbancias de las muestras por medio de los siguientes factores:

Factor 1= (A_m 2h) 5/600

Factor 2= (A_m 2h + A_m 4h) 5/600

Factor 3= (A_m 2h + A_m 4h + A_m 6h) 5/600

Absorbancias corregidas.

A_m 2h

A_m 4h + factor 1

A_m 6h + factor 2

A_m 8h + factor 3

Donde:

A_m= Absorbancias obtenidas a las 2h, 4h, 6h y 8h.

Graficar las absorbancias de las soluciones de trabajo en el eje de las ordenadas y la concentración en el eje de las absisas. Interpolar las absorbancias corregidas de las soluciones de la muestra para determinar la concentración. Calcular el porcentaje de Diclofenaco sódico disuelto a cada tiempo de muestreo, por medio de la siguiente formula:

$$(3.75)(X_1) + \text{por ciento obtenido en el medio de disolución 1}$$

Donde:

X_1= Concentración obtenida mediante interpolación de las absorbancias corregidas en la curva de calibración.

Al realizar los cálculos obtenemos:

a) Para las muestras hechas con PEG-PVP

Tiempo	Abs promedio	K	X1		% disol 1	%
2 horas	0.3298	3.75	9.7	+	0.1	**36**
4 horas	0.5345	3.75	15.8	+	0.1	**59**
6 horas	0.7058	3.75	20.6	+	0.1	**77**
8 horas	0.8276	3.75	24.4	+	0.1	**92**

b) Para las muestras comerciales

Tiempo	Abs promedio	K	X1		% disol 1	%
2 horas	0.2428	3.75	7.1	+	0.1	**27**
4 horas	0.4077	3.75	12.0	+	0.1	**45**
6 horas	0.5594	3.75	16.5	+	0.1	**62**
8 horas	0.6728	3.75	19.7	+	0.1	**74**

Haciendo una comparación entre ambas muestras tenemos:

Hora	Muestras	Comerciales
2	36 %	27 %
4	59 %	45 %
6	77 %	62 %
8	92 %	74 %

Tabla No. 4. Porcentajes de liberación de fármaco cada dos horas tanto de las muestras comerciales como de las recubiertas con una mezcla de PEG-PVP

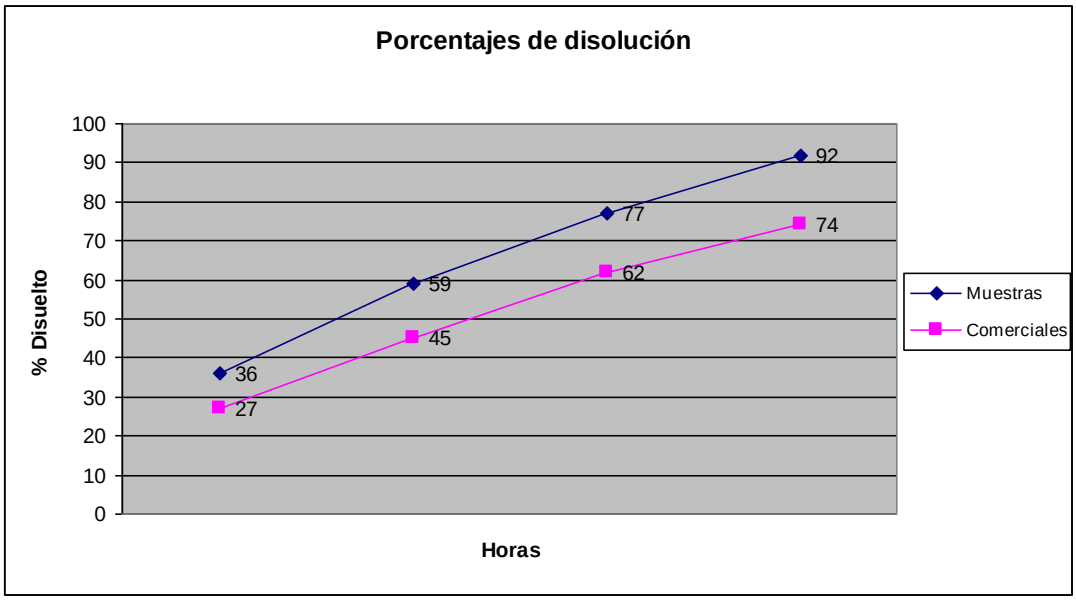


Grafico No. 4. Comparación de los porcentajes de liberación del fármaco entre las muestras comerciales y las tabletas recubiertas con PEG-PVP

VI. DISCUSION DE RESULTADOS

Para probar la película de PEG 4000 y PVP 30000 que se elaboró y que es objeto de nuestro proyecto, se aplico a 50 núcleos de Diclofenaco sódico, los cuales fueron recubiertos con un total de 4 capas de la película (el proceso esta descrito en la metodología), posteriormente se tomaron 6 de ellos y se colocaron en un disolutor marca Hanson, el equipo usado fue el de canastillas, el medio de disolución usado fue de fluido intestinal y el número de repeticiones del experimento fue de dos.

Para calcular el porcentaje disuelto del fármaco, se tomaron alícuotas de 5 mL cada hora hasta completar 8 horas, los resultados obtenidos se obtuvieron a partir de la lectura de las absorbancias de las muestras.

Los gráficos del apartado de resultados nos muestran el comportamiento que tiene cada una de las corridas y el color amarillo nos muestra el promedio del perfil de liberación del fármaco y en ella se destaca que desde la hora uno, la liberación del fármaco es constante y así a la hora 8 encontramos que la liberación del fármaco de nuestra muestra es del 92 %.

Por otra parte las tabletas recubiertas comerciales denominadas Atalak-retard®, se realizo un comparativo con un lote de estas tabletas, cabe mencionar que también se hicieron dos corridas con ellas, en las condiciones descritas para nuestras tabletas muestra y los resultados mostrados en la tabla No. 4 se ven reflejados en la grafica No. 4, lo que nos muestra que nuestra película aparentemente tiene una mejor liberación del fármaco a lo largo de la realización de la prueba, incluso a las 8 horas, sigue siendo mucho mejor la liberación del fármaco ya que en esa hora la liberación es del 92 % y la de las comerciales es del 74 %

Además se realizó la prueba de peso promedio donde se concluye que el recubrimiento cumple con el requisito, lo cual indica un buen proceso al momento de recubrir, ya que no quedaron grumos o excesiva película adherida al comprimido que hiciera que aumentara significativamente el peso.

En base a los resultados anteriores podemos, decir que nuestra película tiene una liberación controlada del fármaco.

VII. CONCLUSIONES

1. La película elaborada con PEG 4000 y PVP 30000, cumple con modificar la liberación del fármaco. En este caso con Diclofenaco sódico.
2. El número de capas aplicadas (4), que forma la película son adecuadas para modificar la liberación del fármaco.
3. El recubrimiento cumple con el requisito de aumento mínimo de peso, lo cual indica un buen proceso al momento de recubrir
4. La prueba de disolución nos muestra que nuestra película libera el fármaco mucho mejor que las tabletas comerciales Atalak-retard.®

VIII. SUGERENCIAS

1. Se sugiere buscar métodos analíticos que nos ayuden a caracterizar la película, para asegurar su eficacia.
2. Se sugiere trabajar con otro fármaco, para evaluar dicha película.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Urdang G. 1945. *What's New*, through *Journal of the American Pharmacists Association*; 34: 135.

2. White RC. 1922. *Journal of the American Pharmacists Association*; 11: 345.

3. Kremers E, Urdang G. 1940. *History of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, p 20, 319.

4. Warner WR. 1902. *American Journal of Pharmacy*; 74: 32.

5. Remington. 2003. *Farmacia*, 20ª Ed. V1 Ed. Medica Panamericana, Buenos Aires, pp. 1036-1046.

6. Signorino CA. US Pat 3,738,952 and 3,741,795 (June, 1973).

7. Tucker SJ, et al. 1958. *Journal of the American Pharmacists Association*; 47: 849.

8. Hernández B, et al. 2007. *Caracterización del alcohol polivinílico usado en recubrimientos de base acuosa*. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, abril-junio, año/vol. 38, número 002. Pp. 15-25.

9. Rowe RC. 1981. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 33: 423.

10. Schroeter, L. C. 1965. *Coating of tablets, capsules and pills*. In Remington's Pharmaceutical sciences, 13 ed. (E. Martin, ed), Mack Publishing company, Easton, Pa., p. 604.

11. Schwartz JB, Alvino TP. 1976. *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 65: 572.

12. Lecomte F., et al. 2003. *Blends of enteric and GIT-insoluble polymers used for film coating: physicochemical characterization and drug release patterns*. Journal of Controlled Release, 89:457-471.

13. Amighi K., et al. 1998. *Peroral sustained-release film coated pellets as a means to overcome physicochemical and biological drug-related problems. In vitro*

development and evaluation. Drug Development and Industrial Pharmacy, 24:509-515.

14. Fan T. Y., et al. 2001. *An investigation of pulsatile release tablets with ethyl cellulose and Eudragit L as film coating materials and cross-linked polyvinylpyrrolidone in the core tablets*. Journal of Controlled Release, 77:245-251.

15. Hjärtstam J., et al. 1990. *The effect of tensile stress on permeability of free films of ethylcellulose containing hydroxypropyl methylcellulose*. International Journal of Pharmaceutics, 61:101-107.

16. Prillig EB. 1969. *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 50: 1245.

17. Porter SC. 1998. *Pharmaceutical Technology;* 4: 67.

18. Schroeter, L. C.1965. *Coating of tablets, capsules and pills*. In Remington's Pharmaceutical sciences, 13 ed. (E. Martin, ed), Mack Publishing company, Easton, Pa., p. 604.

19. Rowe RC. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 15 ed. Pharmaceutical Press.

20. Aldrich. 2008. *Catálogo de Químicos* Finos.

21. ISP. 2010. *Apuntes Nuevas Tecnologías de Recubrimiento*.

22. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2004. Octava edición, Volumen 1, México.

23. USP 35-NF30 en español. 2012. Volumen I. Friabilidad.