



Determinación de la Influencia de variables de proceso en la disolución de microcápsulas gastroresistentes de diclofenac elaboradas por gelificación iónica mediante el uso de diseño factorial 2k

Mesa Aguirre Eveling; Calero José

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León (UNAN-León)
Facultad de Ciencias Químicas
Departamento de Tecnología Farmacéutica

Recibido: 26/01/2017

Aceptado: 17/03/2017

Resumen

Se evaluó la influencia de factores de proceso en la disolución de microcápsulas gastroresistentes de diclofenac como son: concentración del polímero, la altura del goteo y el tiempo de lavado. Para el estudio se utilizó un diseño de factorial de experimentos 2k, 3 factores a 2 niveles diferentes.

Palabras claves: Microcápsulas, Gastroresistentes, Diclofenac, Diseño de Experimentos, Polímero. Alginato de sodio, Cloruro de calcio

Abstract

The influence of process factors in the dissolution of gastro-resistant microcapsules of diclofenac were evaluated, such as: polymer concentration, drip height and washing time. For the study we used a 2k experiment factorial design, 3 factors at 2 different levels.

Keywords: Microcapsules, Gas-resistant, Diclofenac, Design of Experiments, Polymer. Sodium alginate, calcium chloride

1. INTRODUCCIÓN

La eficacia de diversas formas de dosificación (por ejemplo, sólidos.) se basan principalmente en la velocidad de disolución antes de su absorción y que estén disponibles en el sitio diana. Por lo tanto, se le da mucha importancia a las pruebas de disolución en la industria farmacéutica. Un número de factores han sido identificados que pueden influir o alterar la disolución de una forma de dosificación particular tanto in vitro como in vivo.

Desde hace mucho se sabe que la disolución tiene un efecto significativo sobre la biodisponibilidad y el rendimiento clínico, el análisis de la disolución de sólidos farmacéuticos, por lo cual se ha convertido en una de las pruebas más importantes en el desarrollo de productos y de fabricación, así como en la evaluación de regulación de la calidad del producto sólido farmacéutico.

El ensayo de disolución es un método normalizado para medir la tasa de liberación del fármaco desde una forma de dosificación. La función principal de la prueba de disolución es, entre otras, la optimización de la eficacia terapéutica durante el desarrollo de productos y la evaluación de la estabilidad, así como la evaluación rutinaria de la calidad de la producción para asegurar la uniformidad entre lotes de producción. (FDA, 2016)



La microencapsulación de fármacos ha servido para obtener sistemas de liberación modificada, enmascarar características organolépticas desagradables de algunos principios activos y proteger al fármaco contra factores nocivos como la oxidación, luz, volatilidad y para proteger la mucosa gástrica contra activos irritantes.

Durante la elaboración de las microcápsulas existen factores que pueden incidir en la disolución de dicha forma farmacéutica. Por tal motivo se realiza este estudio para determinar qué factores influyen la disolución de dichas microcápsulas, para lograr tal objetivo se aplicará el diseño factorial.

Diseño Factorial:

Es posible que las comparaciones entre los tratamientos se vean afectadas de manera sustancial por las condiciones en las que ocurren. Con frecuencia, las interpretaciones claras de los efectos para un factor de tratamiento deben tomar en cuenta los efectos de los otros factores. Para investigar más de un factor a la vez, se desarrolló un tipo especial de diseño de tratamientos, el **diseño factorial**.

Los diseños factoriales producen experimentos más eficientes, pues cada observación proporciona información sobre todos los factores, y es factible ver las respuestas de un factor en diferentes niveles de otro factor en el mismo experimento. La respuesta a cualquier factor observado en diferentes condiciones indica si los factores actúan en las unidades experimentales de manera independiente. La interacción entre factores ocurre cuando su actuación no es independiente.

El efecto de un factor es un cambio en la respuesta medida ocasionado por un cambio en el nivel de ese factor, los tres efectos de interés en un experimento factorial son los simples, los principales y los de interacción.

Los factores elegidos para el estudio y su dominio experimental se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Matriz del diseño de experimentos

Ensayo No.	Conc. Polímero (%)	Altura goteo (cm)	Tiempo lavado (min)
1	2.5	5	10
2	2.5	2.5	20
3	2.5	5	20
4	2.5	2.5	10
5	1.5	2.5	10
6	1.5	5	10
7	1.5	5	20
8	1.5	2.5	20

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Alginato de sodio, cloruro de calcio, agua destilada, diclofenac sódico; hidróxido de sodio; ácido clorhídrico; trisodio fosfato dodecahidratado. Todos los materiales fueron utilizados sin ningún tratamiento previo.

2.1 Preparación de las microcápsulas de Alginato

Se prepararon 200 mL de una solución de Alginato de sodio según la concentración establecida en la matriz del diseño de experimento: 3,0 g de Alginato se dispersaron en 100 mL de agua destilada y se aforaron a 200 mL. A la solución de Alginato de sodio se le adicionaron 4.0 g de diclofenac sódico bajo constante agitación.

Luego, igual cantidad de cloruro de calcio se dispersó uniformemente en 200 mL de agua destilada.



Una vez dispersado el fármaco se inició el goteo desde la altura determinada en la matriz sobre la solución de cloruro de calcio obteniéndose las microcápsulas. Las microcápsulas así obtenidas, se procedieron a lavar durante el tiempo determinado en la matriz del diseño de experimentos, se secaron en horno de bandeja a una temperatura de 40 °C hasta obtención de peso constante.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 El objetivo de este estudio fue determinar cómo algunos factores de proceso afectan la disolución de las microcápsulas mediante la evaluación de algunos factores importantes y sus interacciones durante el proceso de preparación de las microcápsulas. Mientras las microcápsulas estaban siendo procesadas, se evaluó el impacto de diferentes factores al hacer cambios en sus magnitudes. Se eligieron tres factores de los más significativos que se eligieron como variables independientes. Como siguiente paso, se determinó los niveles altos y bajos de cada factor, y los resultados se muestran en la tabla 2. Según el diseño factorial 2^3 y considerando estas tres variables, se realizaron 8 experimentos (tabla 1). Se determinó el porcentaje de disolución. Los resultados más altos se obtuvieron con dos experimentos donde estaban con dos concentraciones más altas y una concentración baja y un experimento donde estaban los tres factores en sus concentraciones más altas.

Tabla 2. Resultados de disolución de microcápsulas de Diclofenac

Ensayo No.	Conc. Polímero (%)	Altura goteo (cm)	Tiempo lavado (min)	Disolución (%)
1	2.5	5	10	86.42
2	2.5	2.5	20	94.29
3	2.5	5	20	98.16
4	2.5	2.5	10	98.40
5	1.5	2.5	10	81.24
6	1.5	5	10	90.66
7	1.5	5	20	98.39
8	1.5	2.5	20	92.97

La principal parte del análisis fue realizada usando el programa Design Expert (DE). Este programa es capaz de evaluar cada factor en dependencia de su importancia en la disolución basado en las respuestas obtenidas. Además, examina las interacciones entre las variables que afectan el porcentaje disuelto en las microcápsulas. También este programa sugiere, de acuerdo con los resultados finales, las concentraciones idóneas para obtener los más altos porcentajes de disolución. El programa, por lo tanto, considerando los datos obtenidos (tabla 2), distingue la eficacia de cada factor, y su interrelación, también. El parámetro B puede ser considerado que posee el efecto más grande en la disolución.

En la figura 1 se han representado los valores obtenidos de disolución en el dominio experimental.

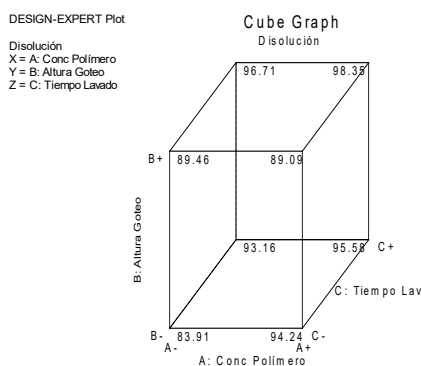


Figura 1. Resultados obtenidos en los experimentos del diseño factorial completo 2^3 .



Tabla 3. Cálculo de los efectos. Concentración del polímero (CP), Altura del goteo (AG), tiempo de lavado (TL). Resultados obtenidos en los experimentos del diseño factorial completo 2^3 .

Efecto		Valor
Promedio	b_0	92.57
Conc. Polím.	b_{cp}	-4.195
Tiempo Lavado	b_{ag}	3.39
Altura Goteo.	b_{tl}	11.625
Cp x Ag	b_{cpxag}	2.385
Cp x TL	b_{cpxtl}	12.66
Ag x TL	b_{agxtl}	-2.93
Cp x Ag x TL	$b_{cpxagxtl}$	-10.840

4. CONCLUSIONES

Valor promedio de Disolución.

El valor 92.57 ± 6.23 indica el valor promedio de disolución de los experimentos, cumpliendo de manera satisfactoria la especificación de la USP para el fármaco diclofenac cuya tolerancia es de No menos del 75% (Q) de la cantidad declarada se disuelve en 60 minutos.

Los factores que intervienen en la disolución de las microcápsulas de diclofenac son la altura del goteo y el tiempo de lavado, estos factores afectan positivamente la disolución de las microcápsulas. De los dos factores anteriores, la altura del goteo afecta más positivamente que el tiempo de lavado. En cambio, la concentración del polímero afecta negativamente la disolución, ya que al aumentar la concentración se disminuye la disolución. También se determinó que la interacción concentración del polímero (CP) x Tiempo de Lavado (TL) afecta positivamente la disolución del diclofenac en las microcápsulas.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Fda.gov. (2016). *Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*. [online] Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm> [Accessed 16 Sep. 2016].
2. Mazinger.sisib.uchile.cl. (2016). Factores que influyen en la Biodisponibilidad. [online] Available at: http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmacenticas/cide02/capitulo06/02.html [Accessed 16 Sep. 2016].
3. Remington: Farmacia, Volumen 1. [Alfonso R. \(DRT\) Gennaro](#). Ed. Médica Panamericana, 2003. Pag 1157
4. Martín Villena MJ, Morales Hernández, ME, Gallardo Lara V y Ruiz Martínez MA. Técnicas de microencapsulación: una propuesta para microencapsular probióticos.
5. [Alginate in Drug Delivery Systems](#). Hanne Hjorth Tønnesen and Jan Karlsen. [Drug Development and Industrial Pharmacy](#) Vol. 28, Iss. 6, 2002
6. Juan Ramón García. Introducción a los diseños factoriales. <http://documents.mx/documents/introduccion-a-los-disenos-factoriales-558dd67d035b9.html>. Consultada 18 septiembre de 2016.