



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

INFLUENCIA DE PARAMETROS DE PROCESO EN LA DISOLUCIÓN DE
MICROCÁPSULA DE DICLOFENAC ELABORADAS POR GELIFICACIÓN IÓNICA,
APLICANDO DISEÑO FACTORIAL DE EXPERIMENTOS 2K



FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CARRERA: QUIMICA FARMACEUTICA

**MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO(A) EN: QUIMICA
FARMACEUTICA**

TÍTULO: Influencia de parámetros de proceso en la disolución de microcápsulas de Diclofenac elaboradas mediante la metodología de la gelificación iónica, aplicando diseño factorial de experimentos 2k, procesadas en el Laboratorio 110, Departamento de Química, Facultad de Ciencias e Ingenierías UNAN- Managua durante el año 2019.

Autores: Bra: Marling Esperanza Fletes Calderon

Tutor: PhD. Jose Calero

Asesor: Dra. Yanet Mora

Managua, julio, de 2019



Aspectos Generales



1. Título

TÍTULO: Influencia de parámetros de proceso en la disolución de microcápsulas de Diclofenac elaboradas mediante la metodología de la gelificación iónica, aplicando diseño factorial de experimentos 2k, procesadas en el Laboratorio 110, Departamento de Química, Facultad de Ciencias e Ingenierías UNAN- Managua durante el año 2019.



2. Dedicatoria

Este trabajo monográfico, se lo dedico primeramente a Dios por brindarme la vida, la fuerza, la sabiduría y ser mi principal guía para poder llegar a este momento tan importante de mi existencia.

A mis Padres por ser un pilar fundamental en mi crecimiento como persona, esforzándose día a día para darme todo lo necesario, principalmente su cariño y apoyo.



3. Agradecimientos:

Primeramente, le doy gracias a Dios, por estar presente en cada paso que doy, por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera por colocar en mi vida a personas que han sido de ayuda durante la realización de este trabajo.

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, por los valores que me inculcaron, por su gran motivación para no abandonar mis metas y por su absoluto apoyo en todo momento.

A los catedráticos por todo el apoyo brindado a lo largo de la carrera, por su amistad y por los conocimientos que me transmitieron, que hacen de mi una profesional capacitada para emprender y alcanzar nuevas metas.

Al Dr. José Calero tutor monográfico, por compartir todos sus conocimientos, por sus críticas constructivas, su perseverancia y por su excelente orientación para poder concluir este trabajo.

A la Dra. Yanet Mora por asesorarme al principio de la monografía y brindarme su apoyo y compartir su aprendizaje conmigo.

4. Carta Aval del Tutor.

Managua, de Enero de 2019

Tengo el agrado de dirigirme a ustedes, miembros que conforman el comité Directivo y Organizador para expresarle mis cordiales saludos y a su vez manifestar a través de la presente, yo, Jose Calero en calidad de tutor del trabajo de Grado titulado ***“Influencia de parametros de proceso en la disolución de microcapsulas de diclofenac elaboradas mediante la metodología de la gelificación iónica, aplicando diseño factorial de experientos 2k realizado en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica UNAN - Managua. - 2019”***

Ha sido realizada con legitimidad por la bachiller Marling Esperanza Fletes Calderón con número de carnet 15041492, para optar al título de Licenciada en Química Farmacéutica.

Considero que dicho trabajo investigativo reúne los requisitos y expectativas suficientes para ser sometidos a presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe y con los requisitos y méritos suficientes para su aprobación.

No omito manifestar que este trabajo tecnológico es de gran importancia para la industria por los problemas que presentan algunos activos con la característica de causar irritación gástrica lo que conlleva a que los pacientes no completen su terapia por tan molesta y nociva reacción adversa.

Atentamente,

Dr. José Calero
Departamento de Química
UNAN-Managua



5. Resumen

Se elaboró una nueva forma farmacéutica en forma de microcápsulas cuyo principio activo es el Diclofenac y en donde se evaluaron dos parámetros de proceso que influyan en la disolución de esta nueva forma de administración de medicamentos.

Se logró formular y optimizar la fórmula para elaborar las microcápsulas mediante el empleo del diseño factorial de experimentos donde se evaluaron los siguientes parámetros de proceso: concentración del polímero y número de lavadas a las microcápsulas determinándose que ambos factores inciden en la disolución de las microcápsulas y así como también en la capacidad de encapsulación.

Los excipientes que se utilizaron para elaborar para elaborar las microcápsulas: Alginato de sodio, Cloruro de calcio y como principio activo, el Diclofenac sódico, logrando cumplir con los controles de calidad requeridos como lo son: capacidad de encapsulación y disolución principalmente, además del diámetro de partícula y características organolépticas El método de elaboración elegido fue la Gelificación Iónica, método sencillo y de gran utilidad para elaborar lotes pequeños de este tipo de nueva forma de administración de medicamentos.

De esta manera se logra dar solución a una de las principales reacciones adversas del Diclofenac sódico como es la irritación de la mucosa gástrica, lográndose una gastroprotección con estas microcápsulas gastrorresistentes.



6. Índice

Aspectos Generales	2
1. Título	3
2. Dedicatoria	4
3. Agradecimientos	5
4. Carta aval del tutor	6
5. Resumen	7
6. Índice	8
Capítulo I	11
7. Introducción	12
8. Planteamiento del problema	14
9. Justificación	15
10. Objetivos	17
10.1. Objetivo General	17
10.2. Objetivos Específicos.	17
Capítulo II	18
11. Marco Referencial	19
11.1. Antecedentes	19
11.2. Formas farmacéuticas de liberación modificada	21
11.3. Clasificación según el mecanismo general de acción	21
11.4. Clasificación según el tipo de liberación	22
11.4.1. Formas farmacéuticas de liberación sostenida	22
11.4.2. Formas farmacéuticas de liberación prolongada	22
11.4.3. Formas farmacéuticas de liberación repetida	22
11.4.4. Formas farmacéuticas de liberación retardada	23
11.5. Microencapsulación	24
11.5.1. Técnicas para la obtención de microcápsulas	26
11.5.2. Gelificación iónica	26
11.5.3. Material usado en la microencapsulación	27
11.5.4. Componentes usados en el estudio	29
11.5.5. Caracterización de las microcápsulas	29
11.6. Diseño de Experimentos	30
11.6.1. Aplicaciones del diseño experimental	30
11.6.2. Tipos de experimentos	32



11.6.2.1. Diseño completamente aleatorizado	32
11.6.2.2. Diseño en bloque o con un factor bloque	33
11.6.2.3. Diseño con dos o más factores bloque	33
11.6.2.4. Diseño con dos o más factores	34
11.6.2.5. Diseño factoriales a dos niveles	35
11.7. Diseño factorial completo 2k	36
11.7.1. Construcción de un diseño factorial completo 2k	36
11.7.2. Generalidades de los diseños factoriales 2k	37
11.7.3. Diseño y definiciones 2 ²	38
11.8. Diclofenac Sódico	41
11.8.1. Características fisicoquímicas del Diclofenac	41
11.8.2. Características farmacológicas	42
11.8.2.1. Mecanismo de acción	42
11.8.2.2. Indicaciones	42
11.8.2.3. Dosificación	43
11.8.2.4. Precauciones	43
11.8.2.5. Contraindicaciones	43
11.8.2.6. Reacciones adversas	43
11.8.2.7. Interacciones	43
11.9. Marco Legal	43
12. Preguntas directrices	44
Capítulo III	45
13. Diseño Metodológico	46
13.1. Población y Muestra	46
13.1.1. Población	46
13.1.2. Muestra	46
13.2. Criterios de inclusión	46
13.3. Criterios de exclusión	46
13.4. Variables	46
13.4.1. Variables independientes	46
13.4.2. Variables dependientes	47
13.5. Operacionalización de variables	47
13.6. Materiales y equipos utilizados	48
13.7. Propiedades de las microcápsulas	49
13.8. Ensayo de disolución	49
13.8.1. Etapa ácida	50
13.8.2. Etapa amortiguada	50



13.9. Reactivos usados en el desarrollo de la investigación	51
13.10. Equipos usados en el desarrollo de la investigación	52
13.11. Plan de análisis	52
13.12. Método	53
13.12.1. Matriz Experimental	53
13.12.2. Matriz de los lotes a elaborar	53
13.13. Componentes de la formulación	53
13.13.1. Calculos de Diclofenac a usar	53
13.14. Especificaciones del producto	54
Capitulo IV	55
14. Resultados y análisis de resultados	56
14.1. Características y análisis morfológico	56
14.2. Tamaño de partícula	56
14.3. Características organolépticas	56
14.4. Eficacia de encapsulación	56
14.5. Ensayo de disolución	56
Capitulo V	59
15. Conclusiones	60
16. Recomendaciones	61
17. Bibliografía	62
18. Anexos	64
18.1. Glosario	65
18.2. Flujograma	66
18.3. Fotos de la investigación	67



Capitulo I





7. Introducción

La microencapsulación es un método mediante el cual pequeñas partículas, gotas de líquido o gases se envuelven con un material de cobertura para dar lugar a microcápsulas o micropartículas agregadas. Esta tecnología es considerada como una de las microtecnologías aplicadas con éxito en el ámbito alimentario y en biotecnología (Nazzaro et al., 2011).

Para preparar las microcápsulas existen numerosas técnicas, y se ha sugerido que podrían identificarse más de 200 métodos; en la literatura (Brazel, 1999) existen muchas técnicas que permiten llevar a cabo la microencapsulación de diversos compuestos y microorganismos, dentro de los cuales se pueden citar, el secado por aspersión, extrusión, lecho fluidizado, coacervación simple o compleja, liposomas, inclusión en complejos, recubrimiento por aspersión, polimerización interfacial, y la gelación iónica (Yañez et al., 2002; Gouin, 2004. La gelación iónica utiliza biopolímeros aniónicos como material pared, que en combinación con iones divalentes como el calcio induce la formación del gel, que finalmente origina la microcápsula (González et al., 2014).

Los polímeros naturales o sintéticos tales como almidones, maltodextrinas, lípidos, proteína animal y vegetal, goma arábiga, quitosano, entre otros, han sido ampliamente utilizados como aditivos en la industria farmacéutica, cosméticos y en agricultura, entre otras áreas. Entre las principales razones para la selección de una buena materia prima se encuentran las relacionadas a su costo, facilidad de obtención, aspectos de calidad, pureza, propiedades mecánicas, baja toxicidad, degradación en el medio ambiente y compatibilidad con otras sustancias (Murúa et al., 2009).



En este contexto, esta investigación tiene como objetivo, determinar el efecto de diferentes parámetros de procesos en la elaboración de microcápsulas en la cinética de liberación *in vitro* de las microcápsulas de diclofenaco sódico elaboradas mediante la técnica de gelificación iónica en una matriz sólida.



8. Planteamiento del problema

Anteriormente solo se producían tabletas de diclofenac de liberación inmediata y eso hacía que produjeran molestias gastrointestinales, tales como irritación de la mucosa gástrica, este malestar, hacía que los pacientes, a veces interrumpieran su terapia con este principio activo, no completando adecuadamente su tratamiento trayendo consigo una falla de la terapia.

Con la aparición de nuevas formas de administración de medicamentos de liberación retardada se ha logrado minimizar el problema. La formulación de microcapsulas es una forma nueva de administrar medicamentos que ha venido a minimizar dicho problema, haciendo que los pacientes puedan cumplir satisfactoriamente su terapia.

Para efectuar formulaciones de microcapsulas y conseguir su optimización, es necesario implementar previamente una investigación con un diseño de tipo experimental, el cual ha resultado ser una herramienta indispensable en el desarrollo de muchos procesos, para ello se hace necesario el uso de métodos y herramientas adecuadas para obtener así, resultados y conclusiones acordes a los procesos implementados.

Con la forma farmacéutica microcapsulas se evitan las molestias gastrointestinales como son la irritación de la mucosa gástrica y se favorece la absorción del principio al ser liberado en su zona de absorción, como es el pH de carácter básico que se da en la zona intestinal. Al disminuirse estos efectos adversos de este principio activo, se garantiza el cumplimiento de la terapia por parte del paciente.



9. Justificación

La mayoría de personas se quejan de irritación gástrica como consecuencia del consumo de medicamentos a base de diclofenac, por lo que se elabora este producto en forma de microcapsulas que tienen muchos más beneficios.

Uno de sus principales beneficios es que se evita la irritación de la mucosa gástrica, al ser liberado este principio en su zona de absorción como es la zona intestinal.

Este trabajo es de importancia relevante en el área tecnológica porque es una forma nueva de administrar medicamentos sobre todos los que son lesivos para la mucosa intestinal, favoreciendo al paciente al evitarse estas reacciones adversas, logrando que cumpla su terapia medicamentosa.

Los beneficios de la microencapsulacion son: (1) Reducción del efecto directo irritante causado por algunos medicamentos en la mucosa gástrica. (2) Enmascaramiento del olor y del sabor. (3) Conseguir una liberación sostenida o controlada del principio activo a partir de la forma farmacéutica.

El método de gelificación ionica es una tecnia bastante sencilla para ser desarrollada a nivel docente para investigación, para la elaboración de microcápsulas beneficiando directamente de esta manera al paciente que consume tabletas de Diclofenac evitándosele de esta manera la irritación gástrica que produce dicho principio activo, logrando así completar de manera satisfactoria su terapia medicamentosa.

Este estudio va a beneficiar a las personas que se les indica una terapia con este fármaco y como resultado les da afeccionecones en la mucosa gástrica e irritación, con esta nueva forma de administración se evita estas reacciones adversas medicamentosas y las personas pueden completar su terapia sin estos inconvenientes.



Actualmente en Nicaragua ha pesar de que la gelificación iónica es un método sencillo para la obtención de este producto con sus respectivos beneficios, no se elaboran en el país, ya que la mayoría de las universidades no toman en consideración la introducción en su pensum una asignatura que incluya las nuevas formas de administración de medicamentos.



10. Objetivos

10.1. General :

- Optimizar la técnica de elaboración de microcapsulas de diclofenac sódico usando el diseño factorial de experimentos, determinando la influencia de los parámetros de proceso en su disolución y capacidad de encapsulación.

10.2. Específicos :

- Definir la matriz de ensayos a desarrollar para la optimización de la formulación de Microcapsulas de diclofenac sódico usando el diseño experimental y aplicando el método de gelificación iónica.
- Elaborar los lotes de microcápsulas según la matriz del diseño experimental.
- Realizar los controles físico-químicos según el RTCA y la USP - NF 39 que demuestren el cumplimiento de las especificaciones requeridas en este tipo de formulación.



Capitulo II



11. Marco referencial

11.1. Antecedentes

La microencapsulación es una técnica ampliamente empleada en la industria farmacéutica y de alimentos que consiste en recubrir sustancias activas sólidas, líquidas o gaseosas mediante una película (Gharsallaoui, 2007). Los materiales empleados para el recubrimiento y formación de la película son materiales poliméricos entre ellos polisacáridos; lípidos, lecitinas y proteínas (Champagne y col., 2007; Yadav y col., 2007; Fuchs y col. 2006; Barbosa y col., 2005; Phillips y Williams, 2003).

In vitrogastrointestinal digestion of microencapsulated extracts of *Flourensia cernua*, *F. microphylla*, and *F. retinophylla*. D. Jasso de Rodríguez. Industrial Crops & Products, 138 (2019) 111444.

Recientemente, algunas especies del género *Flourensia* han sido identificadas por sus posibles efectos sobre la salud (por ejemplo, antiinflamatorios y apoptóticos). La encapsulación de extractos de plantas es un proceso que puede permitir una administración de dosis adecuada, así como para proteger los compuestos bioactivos y mejorar su liberación controlada en el sistema gastrointestinal (GI). Por lo tanto, los objetivos de este trabajo fueron: microencapsular los extractos de etanol de *F.cernua*, *F. microphylla*, y *F. retinofila*; y para evaluar la liberación controlada de los extractos microencapsulados en un sistema GI in vitro. los objetivos de este trabajo fueron: microencapsular los extractos de etanol de *F.cernua*, *F. microphylla*, y *F. retinofila*; y para evaluar la liberación controlada de los extractos microencapsulados en un sistema in vitro GI. La encapsulación se realizó mediante la técnica de gelificación, utilizando alginato. Se encontró que las microcápsulas tenían forma esférica y una dimensión de microescala en el rango de 2.1 a 68.8 μm . Por lo tanto, se demostró que la microcápsula de alginato protegió los extractos hasta que fueron entregados al sitio objetivo en el modelo GI.

Elaboración y caracterización de microcapsulas mediante gelificacion ionica externa, de la fracción alcaloidea de Ilex guayusa con alginato sódico, y su utilización en la formulación de una forma de dosificación solida, Hernández C. Ecuador. 2014.

La investigación consistió en elaborar microcápsulas mediante gelificación iónica externa de la fracción alcaloidea de Ilex guayusa L., y su presentación como forma farmacéutica, en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Se optó por cápsulas blandas de gelatina como forma farmacéutica donde las microcápsulas en los estudios de disolución demostraron poseer un comportamiento de gastroprotección en pH 2,0 y liberación modificada inmediata en pH 7,4. La metodología desarrollada en esta investigación es práctica de realizar, convirtiéndose en un sistema eficaz de elaboración de microcápsulas que cumplen con todos los ensayos de control de calidad realizados.

Preparación, actividad y estailidad operacional de Mexicaina atrapada en perlas de Alginato. Grisel Flores-Miranda. Advances in Bioresearch Adv. Biores., Vol 5 (2) June 2014:102-113©2014Society of Education, India.

El objetivo de este trabajo es mejorar la estabilidad operativa de la mexicanina atrapada en perlas de alginato de sodio, como una alternativa para su reutilización óptima en aquellos procesos donde se usa. Se evalúa la influencia de la concentración de alginato de sodio, la concentración de cloruro de calcio y el tiempo de endurecimiento en el atrapamiento de mexicain. La inmovilización enzimática se preparó de acuerdo con la metodología de superficie de respuesta con un diseño central compuesto con cinco repeticiones en el punto central con 13 corridas. Las variables de respuesta seleccionadas fueron: tamaño de la cápsula, resistencia, atrapamiento y actividad proteolítica.



Elaboración y evaluación de microcapsulas de Diclofenac sódico obtenidas por gelificación ionica. J. calero et al. Universitas (le on). Revista científica de la unan león 2(1) 27-30, 2008. Se obtuvieron microcápsulas de diclofenac por gelificación iónica de una solución de alginato. Se determinaron parámetros tales como morfología, distribución de tamaño de partícula, capacidad de encapsulación y estudios de liberación in vitro entre otros. La técnica desarrollada permitió obtener un sistema con características micrométricas y una buena eficacia de encapsulación.

11.2. Formas farmacéuticas de liberación modificada de administración oral.

Son formas farmacéuticas que se obtiene por la aplicación de uno o varios procesos tecnológicos que se aplican sobre la sustancia química de interés para modificar su liberación o interacción con el medio en el cual será utilizado, con el objetivo de controlar el lugar o momento, la duración y la magnitud de su acción.¹⁶ Aulton (1)

11.3. Clasificación según el mecanismo general de acción

Las formas solidas de liberación modificada están destinadas a retardar el efecto terapéutico del principio activo, o a su vez, prolongar la acción del medicamento.

La liberación de estos fármacos en el tracto digestivo implica, integrar el activo determinado a una forma farmacéutica específica, que actúe como un dispositivo de control, brindar un perfil de cesión optima, se los pueden categorizar de la siguiente manera:

Fármacos que liberan el principio activo durante un período de tiempo prolongado, tienen una cinética predecible, con el objetivo de alargar el lapso tiempo para obtener un nivel plasmático dentro de la zona terapéutica.



Y sistemas diseñados para modificar la velocidad de tránsito del fármaco durante su transcurso por el tracto. 16

11.4. Clasificación según el tipo de liberación

La terminología utilizada para definir las formas farmacéuticas orales de liberación modificada es muy amplia, y para entenderlo más claro la dividimos.¹⁷ (17 SUÑÉ, J. (2003). Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración, pp. 2-10.)

11.4.1. Formas farmacéuticas de liberación sostenida

Estos fármacos liberan rápidamente la cantidad necesaria del principio activo para conseguir la respuesta farmacológica deseada y posteriormente, presenta una liberación constante de forma que la velocidad de absorción del principio activo sea igual a la velocidad de eliminación durante un tiempo prolongado.

Se trata normalmente de 10 a 24 horas, presentando una cinética de liberación orden cero, consiguiendo se mantenga constante a nivel plasmático. ¹⁷ (17 SUÑÉ, J. (2003). Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración, pp. 2-10.)

11.4.2. Formas farmacéuticas de liberación prolongada.

Presentan una liberación del fármaco lenta pero no constante, es decir con un pequeño exceso al mínimo necesario para ejercer el efecto terapéutico deseado, como ejemplo tenemos a comprimidos matriciales, de tipo hidrófilos o lipófilos.

11.4.3. Formas farmacéuticas de liberación repetida.

Estas formas farmacéuticas liberan una dosis conocida del fármaco y tras un período de tiempo liberan otra dosis semejante, se puede repetir dos o más veces. Y entre estos intervalos no existe liberación de principio activo.



Un ejemplo de este método es la elaboración de gránulos o núcleos de una misma forma farmacéutica, pero que posean diferentes recubrimientos que modifiquen los puntos de disolución en base a los diferentes pH del canal gástrico intestinal para su liberación.¹⁷ ((17 SUÑÉ, J. (2003). Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración, pp. 2-10.))

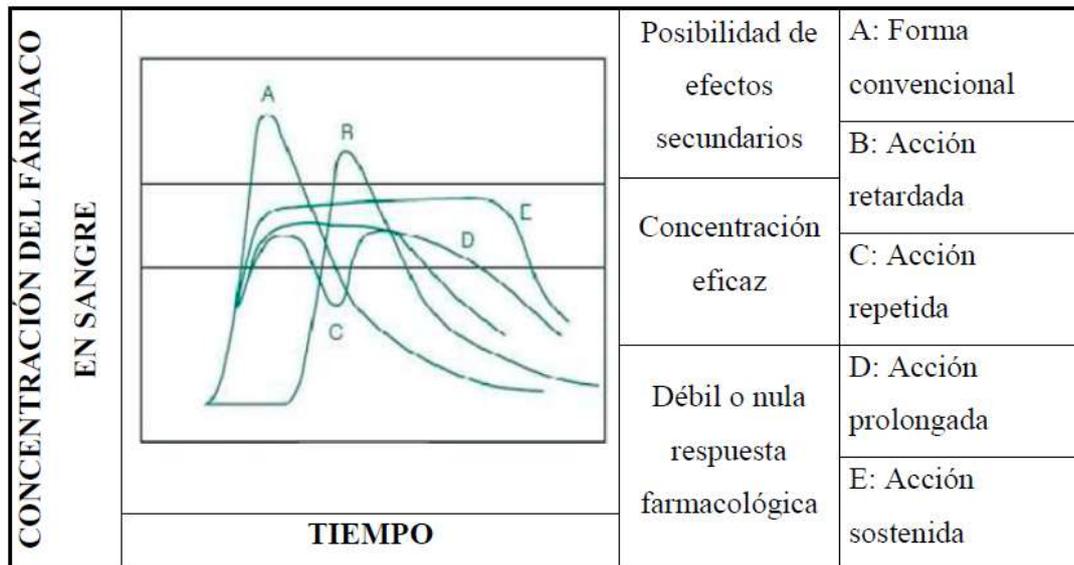
11.4.4. Formas farmacéuticas de liberación retardada.

Llamadas también de forma diferida, que se emplean para la liberación de principios activos en el tracto digestivo según el pH específico de la zona donde se desee obtener el efecto terapéutico.

Se aplica para comprimidos gastrorresistentes y en sistemas colónicos (liberación del principio activo en la primera porción del colon).¹⁷ (17 SUÑÉ, J. (2003). Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración, pp. 2-10.)

Para mejorar la ilustración de los métodos descritos anteriormente, la siguiente figura representa los diferentes perfiles de concentración plasmática obtenidos a partir de distintos tipos de formas farmacéuticas orales de liberación modificada.¹⁸ ((18 SUÑÉ, J. (2003). Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración, pp. 2-10.))

Grafico 1. Perfiles de concentración plasmática de fármacos.



11.5. Microencapsulación:

La microencapsulación de medicamentos desde el punto de vista tecnológico podría definirse como el proceso de recubrimiento de medicamentos bajo la forma de moléculas, partículas sólidas o glóbulos líquidos con materiales de distinta naturaleza, para dar lugar a partículas de tamaño micrométricos.

La microencapsulación es una técnica con una fuerte implementación en la industria farmacéutica que ha permitido la apertura de nuevas oportunidades para la administración de diferentes fármacos en distintos niveles de pacientes.

Una microcapsula posee una estructura morfológica relativamente simple, está compuesta por dos elementos claramente diferenciados, el núcleo activo que puede estar constituido de sustancias tanto de naturaleza sólida como líquida y una capa delgada polimérica que puede ser de origen natural o sintético.

El proceso de microencapsulación depende de diferentes factores y, a pesar de existir diferentes métodos, el principio básicamente se fundamenta en la deposición por etapa del material de recubrimiento sobre el agente a ser encapsulado.

En una primera fase el material de recubrimiento se presenta en estado líquido por efecto de haber sido sometido a una función o una disolución en un disolvente. Por su parte, la sustancias a encapsular se encuentra en este momento en forma de pequeñas partículas o gotas en el medio apropiado, que puede estar en fase líquida o gaseosa, atendiendo a las propiedades del agente a encapsular. En una fase posterior y por diversas técnicas el recubriente se deposita sobre la sustancia a encapsular y finalmente se produce la solidificación del material de recubrimiento.

La microencapsulación protege a los materiales encapsulados de factores como el calor y la humedad, permitiendo mantener su estabilidad y viabilidad, también se ha utilizado para mejorar el sabor y la estabilidad de medicamentos y como barrera contra malos olores y sabores. Ayuda, además, a que los materiales frágiles resistan las condiciones de procesamiento y empaque mejorando sabor, aroma, estabilidad, valor nutritivo y apariencia. En el caso de fármacos cuya liberación se lleve a cabo en el estómago o en el intestino, permite una máxima absorción de los compuestos con un mínimo de reacciones adversas. (Martín Villena MJ. Técnicas de microencapsulación: una propuesta para microencapsular probióticos)

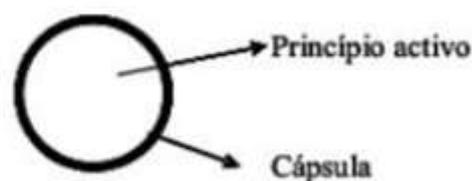
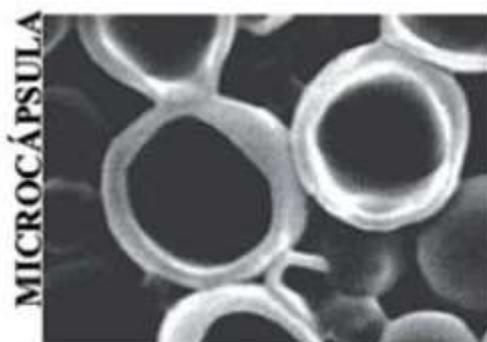


Ilustración de una microcápsula



11.5.1. Técnicas para la obtención de microcapsulas

Procesos físicos:

- Secado por aspersión
- Extrusion
- Recubrimiento por aspersión

Procesos químicos:

- Coacervación simple
- Coacervación compleja
- Polimerización interfacial
- Extracción o evaporación del solvente
- Atomización y atomización congelación
- Suspensión en el aire
- Gelificación iónica

11.5.2. Gelificación iónica:

En esta técnica la formación de la cubierta de las microcapsulas se da por una reacción de gelificación iónica entre un polisacárido y un ion de carga opuesta. El procedimiento respeta la viabilidad de las células encapsuladas, ya que las cubiertas obtenidas son permeables y permiten la libre difusión de pequeñas moléculas, del tipo de glucosa y otros nutrientes.

Generalmente se recurre a la gelificación de Alginato sódico (polianión) con cloruro de calcio (catión). Este método consiste en suspender el compuesto que se va capsular en una solución acuosa de Alginato de sodio, adicionando la mezcla mediante goteo, sobre una solución acuosa de cloruro de calcio que se encuentra sometida a una velocidad de agitación adecuada.



Al entrar la gota en contacto con el calcio se da la gelificación instantánea de la misma obteniéndose una membrana transitoria de Alginato calcio que es insoluble en agua, pero permeable.

11.5.3. Material utilizado en la Microcápsulación:

Como en todo procedimiento técnico es importante determinar y conocer el material con el cual se debe trabajar en el caso de la Microcápsulación la variedad de materiales varían según el método y del desarrollo de los nuevos biomateriales, para este método lo podemos clasificar en 3 categorías:

- a) Grasas: la cera de carnauba, el alcohol, ácido esteárico, y los glucidos son grasas que funden a una determinada temperatura y son erosionables por acción de las lipasas que existen a nivel gástrico.
- b) Proteínas: la gelatina fue el primer material utilizado el cual sigue siendo en la actualidad con importante potencial. La albumina es otra proteína usada en la Microcápsulación.
- c) Polímeros: debido a su gran versatilidad esta es la familia más utilizada en la Microcápsulación. Dentro de estas podemos distinguir naturales, sintéticos y Microcápsulas.

Los polímeros naturales son principalmente de naturaleza polisacáridos, de origen animal y vegetal (alginato, dextrano, goma arábica, goma acasia y quitosano) los polímeros sintéticos más utilizados son los derivados del acrílico y los poliésteres.

Dentro de los derivados acrílicos podemos mencionar: polímeros insolubles con diferentes grados de permeabilidad y variedades con solubilidad dependientes del pH ofreciendo amplias posibilidades para controlar la liberación del material encapsulado;

los poliésteres son polímeros de carácter biodegradables permitiendo su administración por vía parenteral.

Los polímeros sintéticos engloban los derivados celulosíticos de los cuales existen una amplia variedad en el mercado con diferentes características de solubilidad; el etilcelulosa y el acetobutirato de celulosa son polímeros insolubles, mientras que el acetofalato de células presenta una solubilidad dependiente del ph.

Para la selección de materiales de Microcápsulación se deben de seguir ciertos criterios, principalmente considerar la vía de administración, las características fisicoquímicas, la velocidad y el modo de liberación del principio activo encapsulado. Actualmente las Microcápsulas se administran por vial oral o parenteral, pero investigaciones recientes muestran un campo importante para la utilización de partículas en la administración sistémica de principios activos por vía intravenosa y nasal.

Para la vía subcutánea e intramuscular es importante que las partículas presenten forma esférica y un tamaño inferior a 100 micrómetros con el objetivo de facilitar su estabilidad

Estos requerimientos se agudizan cuando se trata de la vía intravenosa ya que es impredecible que las partículas tengan un tamaño microscópico con el objetivo de evitar la obstrucción de los capilares sanguíneos. No así en el caso de vía oral ya que el tamaño y la forma de las microcapulas carecen de relevancia.

Dependiendo de la vía de administración se procede a la selección del material de Microcápsulación. Cuando se trata de una vía parenteral es importante que el material sea biodegradable; mientras que en el caso de via oral se requiere que el material únicamente non cause daños gastrointestinales y que no se absorba sistémicamente. Los materiales que se encuentran en formulaciones parenterales actualmente solo los poli (ácido láctico) y con el ácido glicolido.



Por otro lado, el coeficiente de reparto, estabilidad de la molécula frente a temperaturas, disolvente orgánico, agitación, la estructura química de la molécula la que nos ayuda a deducir i predecir interacciones con el material de recubrimiento. Hay que tener presente que las propiedades fisicoquímicas de principio activo condicionan su distribución en el seno de Microcápsulas, aspecto también dependiente del proceso de Microcápsulación y del material de recubrimiento.

11.5.4. Componentes de las microcápsulas usados en el estudio.

Las microcápsulas para el presente estudio estarán hechas a base de Alginato de sodio y Cloruro de Calcio, conteniendo en su interior el principio activo que en este caso se empleará el Diclofenac sódico.

11.5.5. Caracterización de las Microcápsulas.

Las 29 microcápsulas obtenidas por cualquiera de los métodos antes mencionados deben ser caracterizadas y controladas de acuerdo a ensayos que aseguren su calidad e integridad, así como la actividad farmacológica para la cual fueron diseñadas, entre estas caracterizaciones tenemos las siguientes:

- a) Características morfológicas, tamaño de partículas y estructura interna
- b) Tamaño de la partícula
- c) Densidad aparente
- d) Rendimiento de producción
- e) Eficacia de encapsulación y contenido de principio activo
- f) Estudio de liberación de las moléculas activas
- g) Estado físico e interacciones polímeros-principio activo



11.6. DISEÑO DE EXPERIMENTOS

La industria farmacéutica es un sector dedicado a la investigación, fabricación y comercialización de productos químicos medicinales, donde el punto de partida está a cargo de investigaciones y desarrollo quienes tienen la tarea de implementar nuevos métodos experimentales mediante la introducción de diferentes métodos, materiales y condiciones de operación con el fin de mejorar la calidad del fármaco y asegurar la seguridad del paciente.

El diseño experimental consiste en determinar las pruebas y su método de aplicación para obtener datos de los estadísticamente se pueden adquirir conclusiones y decisiones que mejoren el desempeño del proceso, para:

- a) obtener la máxima información mediante los datos experimentales; en los casos objetivos no sean cuantificables, es decir, no se pueden representar en números, se trata predecir el resultado tratando de que exista una relación con una observación experimental que sea medible.
- b) Determinar condiciones óptimas para implementación de un determinado proceso experimental con el fin de obtener los mejores valores para variable dependiente, mediante la variación de diversas variables independientes

11.6.1. Aplicaciones del diseño experimental:

- Caracterización y optimización de formulaciones con énfasis en material que presenten limitaciones en su calidad
- En el estudio de compatibilidad de excipientes en el trabajo de preformulación, analizando los posibles mecanismos de degradación, y su interacción tanto con el principio activo como son ellos mismos
- A través de perfiles de disolución observar la influencia de distintos recubrimientos en gránulos variando los componentes de dicho recubrimiento



- Estimación de porcentaje de liberación de principio activo a partir de comprimidos elaborados con excipientes modificados
- Puesta a punto de una formulación. Estas son por definición mezclas de distintos componentes, por lo que el diseño experimental permite estudiar la influencia de, las diferentes proporciones de los componentes, por lo que el diseño experimental permite estudiar la influencia de las diferentes proporciones de los componentes, distintas composiciones en la mezcla de excipientes, diferentes fracciones granulométricas, o en el caso de la forma farmacéutica sólida, distintas fuerzas de comprensión
- Optimización de una formulación de liposomas con problemas de inestabilidad a causa de diferentes factores, donde la respuesta elegida son el grado de estabilidad y el porcentaje de atropamiento en los liposomas
- Mejorar las características reológicas y farmacotécnicas de una formulación estudiando la influencia de unos determinados excipientes en diversos test de formulación
- Validación de un ensayo de disolución evaluando posibles factores influyentes in vitro de cualquier sustancia.

Para poder llevar a cabo la aplicación del diseño experimental es necesario hacer uso de modelos matemáticos. En estos se pretenden encontrar una función que relacione de la mejor manera posible, las diferentes variables aplicada en un proceso (x_i) con una respuesta deseada (y), e incluso determinar las interacciones.

Esta función debe ser hipotetizada por el investigador antes de poner en práctica un diseño.

Existen distintos tipos de modelos matemáticos los cuales dependen de:

- La naturaleza de la planificación experimental



- El tipo y el número de experimentos a realizar
- La clase de información obtenida.

11.6.2. Tipos de Experimentos

En la historia de la investigación Campbell y Stanley (1963) revolucionaron la forma en que se planteaban y se llevaban a cabo las investigaciones. Ellos identificaron tres categorías generales de diseños experimentales: a) Experimentos verdaderos, b) Cuasi – experimentos y c) Pre – experimentos. En el siguiente cuadro se muestran las principales diferencias entre estos tipos de experimentos. La principal diferencia radica en el grado de control que se imponen a las variables que se están estudiando.

Cuadro 1. Diferencias entre los diferentes tipos de experimentos

Característica	Pre- experimentos	Cuasi- experimentos	Experimentos
Presencia de grupo control	En algunos casos	Si	Si
Selección aleatoria de sujetos	No	Si, pero restringida	Si
Asignación aleatoria de los sujetos a los grupos	No	No	Si
Asignación aleatoria de tratamientos a grupos	No	Si es posible	Si
Grado de control sobre variables externas	Bajo	Moderado	Alto

Entre los tipos de diseños experimentales podemos mencionar los siguientes:

11.6.2.1. Diseño completamente aleatorizado:

El experimentador asigna las unidades experimentales a los tratamientos al azar. La única restricción es el número de observaciones que se toman en cada tratamiento. De hecho, si n_i es el número de observaciones en el i -ésimo tratamiento, $i = 1, \dots, I$, entonces, los valores n_1, n_2, \dots, n_I determinan por



completo las propiedades estadísticas del diseño. Naturalmente, este tipo de diseño se utiliza en experimentos que no incluyen factores bloque.

11.6.2.2. Diseño en bloque o con un factor bloque

En este diseño el experimentador agrupa las unidades experimentales en bloques, a continuación determina la distribución de los tratamientos en cada bloque y, por último, asigna al azar las unidades experimentales a los tratamientos dentro de cada bloque.

En el análisis estadístico de un diseño en bloques, éstos se tratan como los niveles de un único factor de bloqueo, aunque en realidad puedan venir definidos por la combinación de niveles de más de un factor nuisance.

El modelo matemático de este diseño es:

$$\text{Respuesta} = \text{Constante} + \text{Efecto Bloque} + \text{Efecto Tratamiento} + \text{Error}$$

El diseño en bloques más simple es el denominado diseño en bloques completos, en el que cada tratamiento se observa el mismo número de veces en cada bloque.

El diseño en bloques completos con una única observación por cada tratamiento se denomina diseño en bloques completamente aleatorizado o, simplemente, diseño en bloques aleatorizado.

Cuando el tamaño del bloque es inferior al número de tratamientos no es posible observar la totalidad de tratamientos en cada bloque y se habla entonces de diseño en bloques incompletos.

11.6.2.3. Diseño con dos o más factores bloque

En ocasiones hay dos (o más) fuentes de variación lo suficientemente importantes como para ser designadas factores de bloqueo. En tal caso, ambos factores bloque pueden ser cruzados o anidados.



Los factores bloque están cruzados cuando existen unidades experimentales en todas las combinaciones posibles de los niveles de los factores bloques.

Diseño con factores bloque cruzados. También denominado diseño fila-columna, se caracteriza porque existen unidades experimentales en todas las celdas (intersecciones de fila y columna).

El modelo matemático de este diseño es:

Respuesta = Constante + Efecto Bloque Fila + Efecto Bloque Columna + Efecto Tratamiento + Error

Los factores bloque están anidados si cada nivel particular de uno de los factores bloque ocurre en un único nivel del otro factor bloque.

11.6.2.4. Diseños con dos o más factores

En algunas ocasiones se está interesado en estudiar la influencia de dos (o más) factores tratamiento, para ello se hace un diseño de filas por columnas. En este modelo es importante estudiar la posible interacción entre los dos factores. Si en cada casilla se tiene una única observación no es posible estudiar la interacción entre los dos factores, para hacerlo hay que replicar el modelo, esto es, obtener k observaciones en cada casilla, donde k es el número de réplicas.

El modelo matemático de este diseño es:

Respuesta = Constante + Efecto Factor Fila + Efecto Factor Columna + Efecto Interacción + Error

Generalizar los diseños completos a más de dos factores es relativamente sencillo desde un punto de vista matemático, pero en su aspecto práctico tiene el inconveniente de que al aumentar el número de factores aumenta muy rápidamente el número de observaciones necesario para estimar el modelo. En la práctica es muy raro utilizar diseños completos con más de factores.



11.6.2.5. Diseño factoriales a dos niveles

En el estudio sobre la mejora de procesos industriales (control de calidad) es usual trabajar en problemas en los que hay muchos factores que pueden influir en la variable de interés.

La utilización de experimentos completos en estos problemas tiene el gran inconveniente de necesitar un número elevado de observaciones, además puede ser una estrategia ineficaz porque, por lo general, muchos de los factores en estudio no son influyentes y mucha información recogida no es relevante. En este caso una estrategia mejor es utilizar una técnica secuencial donde se comienza por trabajar con unos pocos factores y según los resultados que se obtienen se eligen los factores a estudiar en la segunda etapa.

Los diseños factoriales 2^k son diseños en los que se trabaja con k factores, todos ellos con dos niveles (se suelen denotar + y -). Estos diseños son adecuados para tratar el tipo de problemas descritos porque permiten trabajar con un número elevado de factores y son válidos para estrategias secuenciales.

Si k es grande, el número de observaciones que necesita un diseño factorial 2^k es muy grande ($n = 2^k$). Por este motivo, las fracciones factoriales 2^{k-p} son muy utilizadas, éstas son diseños con k factores a dos niveles, que mantienen la propiedad de ortogonalidad de los factores y donde se suponen nulas las interacciones de orden alto (se confunden con los efectos simples) por lo que para su estudio solo se necesitan 2^{k-p} observaciones (cuanto mayor sea p menor número de observaciones se necesita pero mayor confusión de efectos se supone).

(http://www.est.uc3m.es/esp/nueva_docencia/getafe/ciencias_estadisticas/disen_o_experimentos/materialest/IntroDE.pdf)

11.7. Diseño Factorial Completo 2k

Cuando el objetivo es medir cómo influyen k factores en un proceso y descubrir si interaccionan entre ellos, el **diseño factorial completo 2k** es la estrategia experimental óptima [2]. Este diseño permite explorar una zona escogida del dominio experimental y encontrar una dirección prometedora para la optimización posterior [3,4]. En [2] utilizamos un diseño factorial 2^2 para estudiar

como un cambio de temperatura o de tiempo de reacción afectaban al rendimiento de una reacción. El ejemplo permitió introducir los conceptos de efecto principal y de interacción entre factores. Hoy profundizaremos en el uso de los diseños 2k.

Veremos cómo construirlos y cómo calcular e interpretar los efectos y las interacciones cuando se estudian tres factores a dos niveles. Estas herramientas ya son generales y se pueden aplicar a cualquier número de factores.

11.7.1. Construcción de un diseño factorial completo 2k

Por su sencillez, una matriz de experimentos factorial completa 2k no requiere un software especializado para construirla ni para analizar sus resultados. En estos diseños, cada factor se estudia a sólo dos niveles y sus experimentos contemplan todas las combinaciones de cada nivel de un factor con todos los niveles de los otros factores. La Tabla 1 muestra las matrices 2^2 , para el estudio de 2 factores respectivamente. La matriz comprende 2k filas ($2 \cdot 2 \dots \cdot 2 = 2^k$ experimentos) y k columnas, que corresponden a los k factores en estudio. Si se construye en el orden estándar, cada columna empieza por el signo -, y se alternan los signos - y +.



Tabla 1. Matriz de experimentos para los diseños factoriales completos 2^2

X_1	X_2
-	-
+	-
-	+
+	+

11.7.2. Generalidades de los diseños factoriales $2k$

Los diseños factoriales $2K$ son una clase especial de los diseños factoriales en los que se tienen k factores de interés a dos niveles cada uno. Son especialmente útiles en las etapas iniciales de la investigación para determinar, de un gran número de factores candidatos, cuales son los que realmente influyen sobre la variable respuesta.

Se llaman diseños factoriales $2k$ porque se quiere investigar la forma como influyen k factores sobre una variable respuesta y en cada factor se consideran dos niveles solamente. La réplica completa de un diseño de este tipo requiere $2 \times 2 \times \dots \times 2 = 2^k$ observaciones y recibe el nombre de **diseño factorial $2k$** .

El diseño $2k$ son muy útiles en las primeras etapas del trabajo experimental, cuando se investiguen muchos factores pero, probablemente todos ellos no influyen realmente sobre la variable respuesta. Este diseño proporciona el número más pequeño de corridas para estudiar simultáneamente k factores en un diseño factorial completo.

Dado que sólo existen dos niveles para cada factor, es necesario suponer que la respuesta es aproximadamente lineal sobre el rango de los niveles seleccionados para el factor. Así, este tipo de diseño experimental es la forma más económica de estudiar el efecto combinado de k factores.

Los niveles de cada factor pueden ser cualitativos o cuantitativos y se denotan como Alto y Bajo o mas (+) y menos (-).

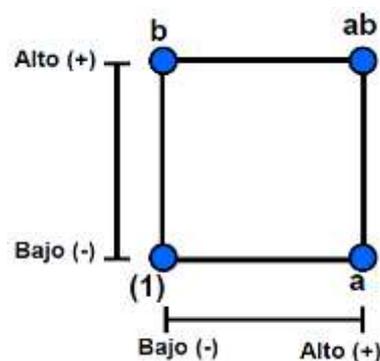
A continuación se enumeran algunas de las razones por las cuales se estudian los diseños factoriales 2^k por separado:

- Es la forma más económica y barata de estudiar el efecto de k factores de interés sobre una variable respuesta.
- Existen procedimientos especiales que simplifican los cálculos matemáticos en los diseños 2^k
- Los diseños 2^k se pueden fraccionar. Esta característica permite correr solo una fracción (la mitad, la cuarta parte, etc) del diseño completo y responder algunas inquietudes del fenómeno que se estudia.
- Constituyen la base de otros diseños más complejos que se verán más adelante en el curso.
- El modelo de regresión lineal para un diseño 2^k es muy fácil de obtener a partir del ANOVA.

11.7.3. Definiciones y diseño 2^2

Es el tipo más sencillo de diseño experimental 2^k . En este diseño se tienen dos factores A y B, cada uno con dos niveles. Lo usual es considerar estos niveles como los niveles bajo y alto del factor. El diseño 2^2 se suele representar por un cuadrado como el que se ilustra en la Figura 6.1

Figura 6.1 Representación geométrica del diseño 2^2





A esta representación se le conoce como representación geométrica del diseño 2^2 . En esta representación, cada vértice del cuadrado corresponde a una combinación diferente de tratamientos (niveles) en el diseño factorial.

En la Figura 6.1 se aprecia una notación especial para etiquetar las combinaciones de tratamiento en el diseño 2^2 . Esta notación de letras minúsculas se utiliza, en general, para todos los diseños 2^k y se conoce como notación de Yates. Si una letra está presente, el factor correspondiente se corre con el nivel alto en dicha combinación de tratamiento; si está ausente, el factor se corre con su nivel bajo. Por ejemplo, la combinación de tratamiento *a* indica que el factor A está en el nivel alto, y el factor B en el nivel bajo. La combinación de tratamiento donde ambos factores tienen el nivel bajo está representado por (1). Esta notación se emplea en todas las series de diseños 2^k . Por ejemplo, la combinación de tratamiento en un diseño 2^4 con A y C en el nivel alto, y B y D en el nivel bajo, se denota por *ac*.

Los efectos de interés en el diseño 2^2 son los efectos principales A y B, y la interacción entre los dos factores AB. Si suponemos que las letras (1), *a*, *b* y *ab* representan los totales de todas las *n* observaciones tomadas en los puntos de diseño, es sencillo estimar los efectos de estos factores. Para estimar el efecto principal de A, se promedian las observaciones del lado derecho del cuadrado de la Figura 6.1, donde A tiene el nivel alto, y se resta de éste el promedio de las observaciones que están en el lado izquierdo del cuadrado, donde A tiene el nivel bajo, o

$$A = \bar{y}_{A+} - \bar{y}_{A-} = \frac{a+ab}{2n} - \frac{b+(1)}{2n} = \frac{1}{2n} [a+ab-b-(1)] \quad (6-1)$$

De igual forma, el efecto principal de B se obtiene al promediar las observaciones de la parte superior del cuadrado, donde B tiene el nivel alto, y se resta de éste el promedio



de las observaciones que están en la parte inferior del cuadrado, donde B tiene el nivel bajo:

$$B = \bar{y}_{B+} - \bar{y}_{B-} = \frac{b+ab}{2n} - \frac{a+(1)}{2n} = \frac{1}{2n} [b+ab-a-(1)] \quad (6-2)$$

Finalmente, la interacción AB se estima tomando la diferencia en los promedios de la diagonal de la Figura 6.1, o

$$AB = \frac{ab+(1)}{2n} - \frac{a+b}{2n} = \frac{1}{2n} [ab+(1)-a-b] \quad (6-3)$$

Debido a que la cantidad dentro de corchetes cuadrados en las ecuaciones (6-1), (6-2) y (6-3) aparece con frecuencia en los diseños 2², resulta conveniente hacer las siguientes definiciones:

$Contraste_A = [a+ab-b-(1)]$	(6-4)
$Contraste_B = [b+ab-a-(1)]$	(6-5)
$Contraste_{AB} = [ab+(1)-a-b]$	(6-6)

La manera practica de calcular los contrastes de cualquier efecto (principal o de interacción) es a partir de la tabla de signos. Esta tabla, para el diseño 2² se muestra a continuación:

Tabla 6.1 Tabla de signos para el diseño 2²

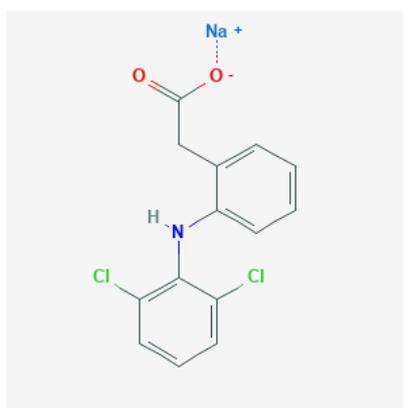
A	B	AB
-	-	+
+	-	-
-	+	-
+	+	+

11.8. DICLOFENAC SÓDICO:

El Diclofenac Sódico es un analgésico y antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) que posee una potencia comparable pero menores efectos adversos que otros AINEs, es un medicamento inhibidor relativamente no selectivo de la cicloxigenasa indicado en la reducción de inflamaciones y como analgésico, pues reduce dolores causados por heridas menores y dolores tan intensos como los de la artritis.

11.8.1. CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DEL DICLOFENAC SÓDICO

1. Nombre Químico: 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acético- sal sódica
2. Estructura Química:



- | | |
|----------------------------|--|
| 3. Formula Química: | C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NO ₂ Na |
| 4. Peso Molecular: | 318.1 |
| 5. Punto de Fusión: | 283°C a 285 °C |
| 6. pKa: | 4 - 5. |
| 7. Coeficiente de Reparto: | 13.4 |

8. Solubilidad: La solubilidad del Diclofenac sódico dependerá del pH del medio, aumentara según lo hagan los valores de pH, es soluble en agua, en solventes polares y poco soluble en solventes no polares. La presencia de cationes (iones sodio y potasio) afecta su solubilidad.



9. Formas Físicas: Existen en cristales o forma cristalina blanca, inodoro, escaso poder giroscópicos. Anillos aromáticos girados sobre si mismos.

11.8.2. CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:

11.8.2.1. Mecanismo de Acción del Diclofenac sódico.

La acción farmacológica del Diclofenac sódico se debe a su efecto inhibidor sobre la actividad de las cicloxigenasa, enzimas que convierten el acido araquidonico en endoperoxidos cíclicos inestables los cuales se transforman en prostaglandinas y tromboxanos. Las prostaglandinas son las implicadas en la aparición del dolor, inflamación y fiebre. Tiene una absorción rápida, cuenta con una excelente biodisponibilidad y una unión a las proteínas del 99.5%, se excreta por la orina y la bilis, Además interfiere menos en la agregación plaquetaria que la mayoría de los AINES.

11.8.2.2. Indicaciones del Diclofenac sódico

- En el tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de:
- Artritis reumatoidea
- Artrosis
- Espondilitis anquilosante
- Dolor agudo (debido a procesos inflamatorios no reumáticos).
- Infecciones dolorosas e inflamatorias de oído, nariz y garganta
- Procesos dolorosos e inflamatorios de ginecología, anexitis, dismenorrea primaria
- Estados dolorosos postoperatorios
- Reduce de forma significativa el desgaste a nivel muscular, retrasa la fatiga y aumenta, por lo tanto, el rendimiento físico.



11.8.2.3. Dosificación del Diclofenac sódico

Adultos: dosis inicial de 100 a 150mg, que se distribuirán de 2 a 3 tomas diarias. En dismenorrea primaria la dosis suele ser de 50 a 150mg, con una dosis máxima debe ser hasta 200 mg.

11.8.2.4. Precauciones del Diclofenac sódico

En pacientes con trastornos gastrointestinales o con antecedentes de úlceras pépticas, en pacientes embarazadas, asmáticos, epilepsia y con mal de Parkinson.

11.8.2.5. Contraindicaciones del Diclofenac sódico

Úlcera duodenal, hipersensibilidad al fármaco y en pacientes en que el ácido acetilsalicílico desencadena ataques de asma ó artritis.

11.8.2.6. Reacciones adversas del Diclofenac sódico

Entre las principales están las gastrointestinales, como el dolor epigástrico, náuseas, vómito, diarrea y las afecciones cutáneas como las alergias, urticaria, edema.

11.8.2.7. Interacciones del Diclofenac sódico

- Administrado en conjunto con Litio o Digoxina, puede elevar el nivel plasmático de estos.
- Inhiben el efecto de los Diuréticos.
- En combinación con los anticoagulantes se producen hemorragias.
- Pueden aumentar la concentración de Metotrexato y elevar su toxicidad.
- Es un potenciador de la nefrotoxicidad de la Ciclosporina.

11.9. Marco de Legal:

- Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.47.07
- USP 39 – NF 34



12.PREGUNTAS DIRECTRICES

¿Cuáles variables de la formulación pueden afectar del desempeño de una forma farmacéutica solida?

¿Cuál es la matriz experimental mas optima según el diseño factorial 2k?

¿Cual lote según la matriz del diseño experimental, es el que presenta las mejores características de desempeño?

¿Que controles según el RTCA y la USP cumple los lotes elaborados según la matriz experimental?



Capitulo III

13. Diseño metodológico

Ámbito de estudio: El estudio es realizado en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica del departamento de Química, ubicado en el pabellón 11 del recinto universitario Ruben Dario, en la UNAN Managua. Este laboratorio está diseñado para impartir docencia práctica a varias carreras que ofrece la facultad de química e ingenierías.

Tipo de estudio: Es un estudio de carácter experimental, cuantitativo y longitudinal, manipulando variables para evaluar su influencia en la disolución de dichas microcapsulas.

13.1. Poblacion y muestra:

13.1.1. Población: Se toman 4 formulaciones o lotes derivadas de la aplicación del diseño factorial de experimentos

13.1.2. Muestra: se toma como muestra las 4 formulaciones obtenida a travez del diseño experimental, ya que la población es pequeña.

13.2. Criterios de inclusión: todas las formulas obtenidas mediante la aplicación del diseño factorial de experimentos.

13.3. Criterios de exclusión: formulas no generadas en la matriz del diseño experimental.

13.4. Variables:

13.4.1. Variables independientes

Variables	Valor bajo	Valor alto
Concentración del polímero	1.5 %	2.5 %
Número de lavadas	10 lavadas	20 lavadas

13.4.2. Variables dependientes:

Eficacia de la encapsulación

Disolución

13.5. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES:

Tabla 4. Operacionalización de variables.

VARIABLES	CONCEPTO	INDICADOR	VALOR	UNIDAD DE MEDIDA
Concentración del polímero	Cantidad elegida para obtener una solución a la concentración deseada	Concentración	1.5 – 2.5	%
Número de lavadas	Numero de veces que se somete a lavada las microcápsulas obtenidas	Lavadas	5 - 10	veces
Contenido de principio activo (%)	Cantidad contenido en una determinada cantidad de microcápsulas	Porcentaje	≥ 90	%
% de Disolución	Cantidad de fármaco disuelto en el periodo establecido por la farmacopea	Porcentaje	80 - 100	%



Características organolépticas	Descripciones de las características físicas que tiene la materia en general	<input type="radio"/> Color <input type="radio"/> Olor <input type="radio"/> Sabor	Características	
Características morfológicas	Características físicas de las microcápsulas	<input type="radio"/> Forma <input type="radio"/> Tamaño	Cumple/ No cumple	Esfericas Mm

Fuente: autora

13.6. MATERIALES Y EQUIPOS UTILIZADOS:

Tipo de estudio.- Es un desarrollo tecnológico en el que se va a aplicar una técnica de microencapsulación para elaborar microcápsulas de diclofenac sódico se realizaron 4 lotes. Es de tipo experimental de corte transversal.

Para elaborar las microcápsulas de diclofenac sodico se eligió el método de microencapsulación por gelificación iónica el cual se realizó de la siguiente manera, tomando como ejemplo el trabajo publicado por Calero et al, Universitas

Pesar los componentes de la formulación:

Diclofenac Sódico (Principio Activo).

Alginato de Sodio (Polímero).

Cloruro de Calcio (catión).

Agua destilada (Vehículo).

- Colocar en un beaker el alginato de sodio con agua destilada, esperar unos minutos hasta que se hinchen las partículas de alginato.
- Mediante la utilización de un agitador eléctrico se disuelve el alginato de sodio hasta la formación de una solución viscosa y transparente, luego durante



agitación constante vertimos el Diclofenac sódico a la solución de alginato de sodio poco a poco hasta su completa disolución.

- En un beaker conteniendo agua destilada disolvemos el cloruro de calcio, se introduce el magneto, y se coloca el beaker en un magneto a una velocidad moderada.
- En una bureta se agrega la mezcla conteniendo alginato de sodio más Diclofenac Sódico, dejamos caer gota a gota sobre la solución de cloruro de calcio que esté en agitación.
- Una vez obtenidas las microcápsulas se pasan por un tamiz y se lavan con agua destilada, posteriormente se colocan en una bandeja para ser secadas en el horno a una temperatura ambiente.

A las microcápsulas obtenidas se les realizaron los controles fisicoquímicos que serán nuestras variables, los que se describen a continuación:

13.7. Propiedades de las microcápsulas:

Características morfológicas.- Se colocan las microcápsulas obtenidas en un portaobjeto y se observa por inspección visual.

Tamaño de las partículas.- Se toma una muestra de las microcápsulas y se miden con una regla milimetrada.

13.8. Ensayo de disolución:

Es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve. La USP describe los métodos de disolución y según nuestra forma farmacéutica que hemos elaborado, el ensayo de disolución se realizó en 2 etapas: Etapa Ácida y la etapa amortiguada.



13.8.1. Etapa Acida.

Medio : Ácido clorhídrico 0.1N.

Aparato: 1 (canastilla) a 50 rpm.

Se analizaron las cápsulas por cada uno de los 3 lotes elaborados. Al final de un período de 2 horas, retirar las canastillas conteniendo las microcápsulas. Al ácido clorhídrico 0.1N que queda en cada vaso se agregó 20.0 ml de Hidróxido de sodio 5N y se mezcló durante 5 minutos para determinar la cantidad de Diclofenac Sódico disuelto a partir de las absorbancias UV. a la longitud de onda de máxima absorción aproximadamente a 276 nm, de porciones filtradas de la solución en análisis, la cual se comparó con una solución estándar que se preparó de la siguiente manera:

Se transfirieron aproximadamente 68 mg del estándar de referencia que es el Diclofenac Sódico (Materia prima) USP, pesados con exactitud a un balón aforado de 100 ml.

Se agregó 10.0 ml de Hidróxido de sodio 0.1 N.

Se mezcló y se diluyó a volumen con agua destilada hasta el afore.

Luego se transfirieron 20 ml de esta solución a un segundo balón aforado de 100 ml y se diluyó a volumen con una mezcla de ácido clorhídrico 0.1 N e hidróxido de sodio 5N (900:20) y se mezcló.

13.8.2. Etapa amortiguada

Medio : Solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8

Aparato: 2 (paletas) a 50 rpm.

Se analizaron las cápsulas por cada uno de los 3 lotes elaborados. Al final de un período de 45 minutos se determinó la cantidad disuelta de diclofenac sódico a partir de las absorbancias UV a la longitud de onda de máxima absorción aproximadamente a

276 nm de porciones filtradas de la solución en análisis, diluidas apropiadamente en medio de disolución, en comparación con una solución estándar, la cual se preparó del siguiente modo:

Se transfirieron aproximadamente 68 mg del estándar de referencia Diclofenac Sódico (materia prima) USP, pesados con exactitud a un balón aforado de 100 ml. Se agregó 10.0 ml de hidróxido de sodio 0.1 N, se diluyó a volumen con agua destilada y se mezcló.

Luego se transfirió 3.0 ml de esta solución a un segundo balón aforado de 100 ml y se diluyó a volumen con medio de disolución. Según se obtuvo en la etapa amortiguada y se mezcló.

13.9. Reactivos usados en el desarrollo de la investigación

Tabla 2. Reactivos utilizados en el desarrollo de la investigación

Reactivo	Grado	Proveedor
Diclofenac sódico	100 %	Lab. Generifar
Alginato de sodio	100 %	Lab. Unan León
Cloruro de Calcio	100 %	Lab. Unan León
Agua destilada		Lab. Unan Managua
Acido clorhídrico	36.5 %	Control calidad lab Unan león.
Hidróxido de sodio	98%	Control calidad lab Unan león.
Trifosfato sódico 12.H ₂ O	100%	Control calidad lab Unan león.

Fuente: Autora

13.10. Equipos usados en el desarrollo de la investigación

Tabla 3: Equipos utilizados en el desarrollo de la investigación

Nombre	Marca	Modelo
Balanza analítica	Taus	Adventurer D
Ultrasonido	Branson	B3 – R
Horno	Lab – Line Instruments	HEET – CAB No. 3525
Agitador eléctrico	T- Line	Laboratory stirrer
Disolutor	Hanson Research	SR8 Plus
Espectrofotómetro	Agilent	843 UV – visible
Balones aforación	Pyrex	25, 50, 100, 1000 ml
Beaker	Pyrex	250, 600, 1000 ml
Pipetas	Assistent	1, 2, 5, 10 ml
Espátulas		Acero inoxidable
Termómetro	H – B instruments	Durac Plus
Probetas	Inox	50, 100 ml
Bureta	Pyrex No. 2122	50 ml
Papel aluminio	Reynols	
Agitador manual		Vidrio
Tamiz	Prolabo Paris Inox	1.6 mm

Fuente: Autora

13.11. Plan de análisis

La información fue presentada por medio de uso de tablas (Marco de referencia, Diseño Metodológico, anexos), gráficos de control (Análisis de Resultados), diagrama de flujos (Análisis de Resultados, anexos) y diseño experimental (Factorial 2k) y procesada con la ayuda de software: Microsoft Office Word 2013, Microsoft Office Power Point 2016, Microsoft Office Excel 201, Stat Design 6.0.



13.12. Método

13.12.1. Matriz experimental

Experimentos	X ₁	X ₂	X ₁ X ₂
1	-	-	+
2	+	-	-
3	-	+	-
4	+	+	+

Fuente: Autora

13.12.2. Matriz de los lotes a elaborar

Experimentos	Alginato de sodio	Número de lavadas
1	1.5	5
2	2.5	5
3	1.5	10
4	2.5	10

Fuente: autora

13.13. COMPONENTES DE LA FORMULACION:

Diclofenac sódico	Principio activo
Alginato de Sodio	Polímero
Cloruro de Calcio	Catión
Agua destilada	Disolvente

13.13.1. Calculos para determinar la cantidad de Diclofenac a usar.

Para preparar un fármaco en solución se toma como referencia un volumen de 5 ml, por lo tanto, se ha hecho la siguiente relación:

$$\begin{array}{rcl}
 125 \text{ mg diclofenac} & \text{-----} & 5 \text{ ml} \\
 X & \text{-----} & 50 \text{ ml} \\
 X = 1,250 \text{ mg (1.25 g)} & &
 \end{array}$$



13.14.ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO:

Parámetro	Rango
Morfología	Forma esférica irregular
Tamaño de la partícula	mayor del 70% entre 1-2mm
Cuantificación	entre 90%-110%
Disolución (etapa acida)	$Q \leq 10\%$ en 45 minutos
Disolución (etapa Buffer)	$Q \geq 75\%$ en 45 minutos



Capitulo IV



14. Resultados y Análisis de Resultados

14.1. Ensayo de las características morfológicas de las microcápsulas

Las características morfológicas de las microcápsulas de Diclofenac sódico se estudiaron visualmente en la que se logró observar que la microcápsula presenta una forma esférica ligeramente achatada.

Ensayo del Tamaño de las partículas

El tamaño de las microcápsulas obtenidas rondan los 1 – 2 mm, lo cual es un tamaño aceptable para ser encapsulado en cápsulas duras para su posterior evaluación cuantitativa y administración al paciente.

Características organolépticas de las microcápsulas

Olor: inodoro

Sabor: ligeramente salado

Color: café parduzcas.

Eficacia de Encapsulación del Diclofenac Sódico

Los 4 lotes reflejan una buena eficacia de encapsulación del principio rondando todos ellos más del 90% de encapsulación del principio activo que se había establecido como mínimo para ser valorado como ideal. Es de hacer notar que estos ensayos fueron realizados en la unan león debido a la falta de equipos en el departamento.

Ensayo de disolución

El ensayo de disolución que se le realizó a las microcápsulas de diclofenac sódico, cumple con la especificación establecida que es $Q > 75\% + 5\%$ en un periodo de 45 min. en la etapa amortiguadora, indicando que las microcápsulas presentan una buena disolución. Es de hacer notar que estos ensayos fueron realizados en la unan león debido a la falta de equipos en el departamento.



Tabla No. 6: Resultados de los análisis de las microcápsulas.

Experimento	Polimero (%)	Num.de lavadas (veces)	Disolución (%)	Contenido de p.a en 100 mg de microcápsulas
1	1.5	10	98.39	100.65
2	2.5	10	98.18	99.24
3	2.5	5	86.42	108.4
4	1.5	5	90.66	101.34

Fuente: autora

En el cuadro anterior se observa que el porcentaje de disolución ronda el rango de 86.42 – 98.39 %, lo cual supera ampliamente la especificación de la USP que es de mayor del 80 % en 45 minutos en la etapa amortiguada.

Con respecto a la cantidad de principio activo microencapsulado, se observa que fue mayor del 95%, considerándose un buen rendimiento de la microencapsulación.

Gráfico1: Influencia de la concentración del polímero en la encapsulación del principio activo. Se observa claramente que a mayor concentración del polímero mayor capacidad de encapsulación del activo. Fuente: autora.

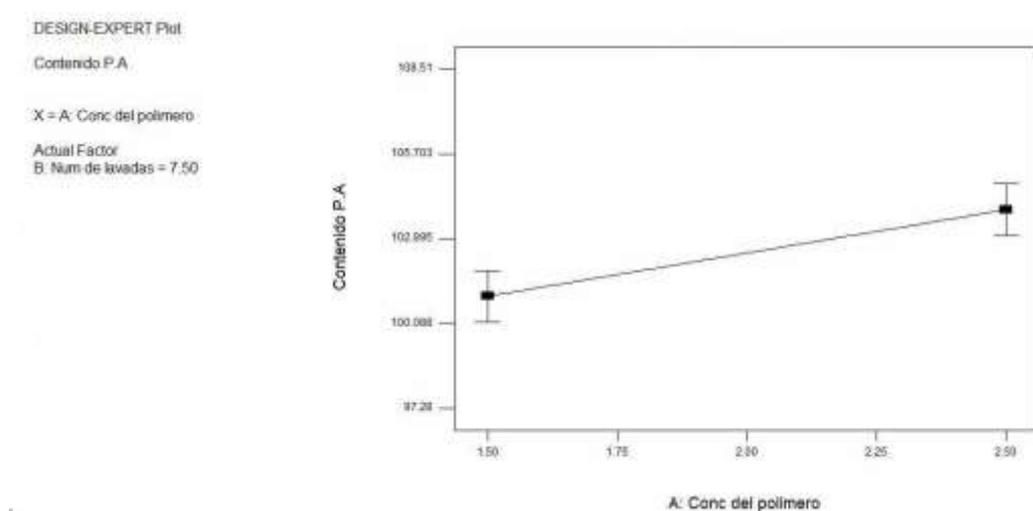


Gráfico 2:
Influencia
del número
de lavadas
en la

encapsulación del principio activo. Se observa claramente que a menor numero de lavadas mayor capacidad de encapsulación del activo. Fuente: autora.

DESIGN-EXPERT Plot

Contenido P.A

X = B: Num de lavadas

Actual Factor

A: Conc del polímero = 2.00

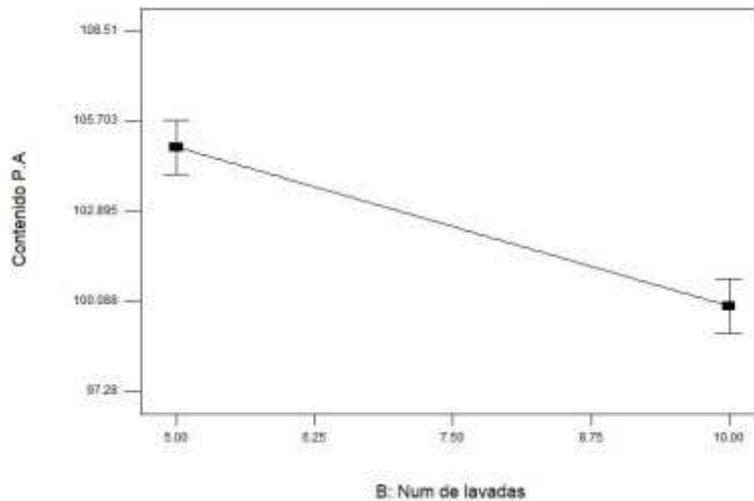


Gráfico 3: Influencia del número de lavadas en la disolución de las microcápsulas de diclofenac. Se observa claramente que a mayor numero de lavadas mayor porcentaje de disolución, esto tiene su explicación ya que en las lavadas, se quita parte del grosor de la microcápsula, lo que facilita su disolución en medio básico, liberándose mayor cantidad de principio activo. Fuente: autora

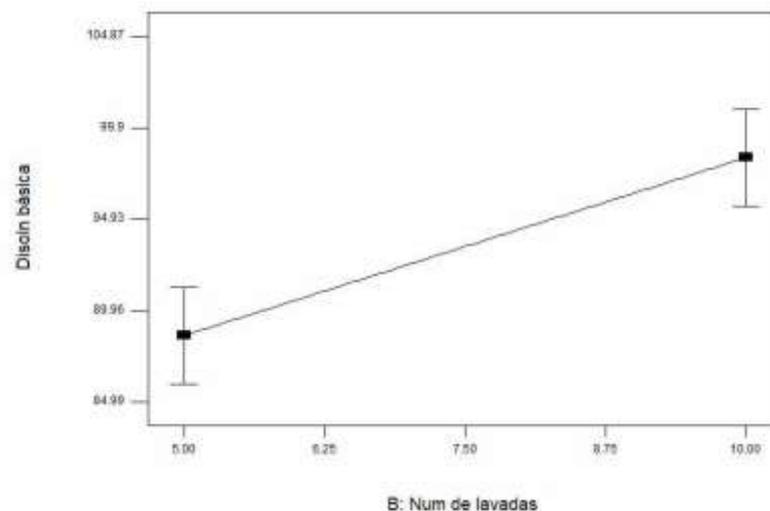
DESIGN-EXPERT Plot

Disoln básica

X = B: Num de lavadas

Actual Factor

A: Conc del polímero = 2.00





Capitulo V



15. Conclusiones

Se logró elaborar las microcápsulas de diclofenac sódico por el método de gelificación iónica siendo este uno de los métodos de microencapsulación más sencillo para la formulación de microcápsulas.

Los parámetros de proceso que influyen en la capacidad de encapsulación y de disolución de las microcápsulas son: en la capacidad de encapsulación influyen tanto la concentración del polímero como el número de lavadas como factores principales con una significancia estadística del 0.0048% y 0.0002 % respectivamente; también influye la interacción de ambos factores con una significancia estadística menor del 0.0004%. Con respecto a la disolución se encontró que solamente un factor principal interviene en aumentar la disolución y este es el número de lavadas con una significancia estadística del 0.0028%

Las microcápsulas cumplieron las especificaciones que habían sido establecidas previamente para su aceptación, obteniéndose microcápsulas esféricas ligeramente achatadas con un diámetro ≤ 2 mm; con las siguientes características organolépticas, color café parduzcas, olor inodoro y con sabor ligeramente salado. Con un porcentaje de encapsulación mayor del 90% y un porcentaje de disolución mayor del 80%, cumpliendo con la especificación que establece la farmacopea USP 39. Estos resultados están acordes a los obtenidos por Calero et al. 2008.



16. Recomendaciones:

1. Realizar más estudios similares evaluando otros factores de trabajo
2. Al departamento de Química, establecer un área de control de calidad que cuente con un HPLC o un espectrofotómetro y un Disolutor para realizar pruebas de disolución y cuantificación a las microcápsulas elaboradas en el laboratorio de tecnología farmacéutica.



17. BIBLIOGRAFIA

<https://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid>

www.geocites.ws-microcapsulas

farmaciaaguilar.blogspot.com/2009/02/la-microencapsulacion.html

<https://www.quiminet.com-articulos>

Gutiérrez pulido, Humberto y Vara Salazar, Roman. Análisis y diseño de experimentos. Editorial Mc Graw Hil. Mexico DF 2003

http://formacion.ainia.es/web/tecnoalimentalia/ultimas-tecnologias/-/articulos/rT64/content/por-que-tanto-interes-por-la-microencapsulacion-:-los-7-usos-mas-comunes?p_r_p_564233524_tag=alimentos+funcionales, consultada el 20-08-19

Brazel, C. Microencapsulation: offering solutions for the foods industry, Cer Foods World, 44,388-393 (1999)

Yañez, J. y otros cinco autores, Aplicaciones biotecnológicas de la microencapsulación, Avan y Persp, 21, 313-319 (2002)

González, R. y otros dos autores, Efecto de la microencapsulación sobre las propiedades reológicas y fisicoquímicas del yogurt blando, Inf. Tecnol, 25 (6), 45-56 (2014)

Murúa P, Beristain G. yMartínez B. 2009. Preparation of starch derivatives using reactive extrusion and evaluation of modified starches as shell materials for encapsulation of flavoring agents by spray drying. Journal of Food Engineering. 91: 380-386. 2009

Campbell, D. T. Stanley, J. Experimental and quasi experimental design for research on teaching. England, N. J. Métodos de investigación. 3 ed. Mexico: Prentice Hill.



Tipos de diseños experimentales.

http://www.est.uc3m.es/esp/nueva_docencia/getafe/ciencias_estadisticas/disenio_experimentos/materiales/IntroDE.pdf. Consultada el día 19 enero 2020.



Anexos

GLOSARIO

Microencapsulación de medicamentos.- Proceso de recubrimiento de medicamentos bajo la forma de moléculas, partículas sólidas o glóbulos líquidos con materiales de distinta naturaleza para dar lugar a partículas de tamaño micrométrico.

Microcápsula.- Producto resultante de la microencapsulación de medicamento, denominado también como microesferas, micropartículas.

Materia Prima.- Toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto farmacéutico excluyendo los materiales de embasado.

Principio activo.- sustancia que tiene propiedades farmacológicas y que actúa para conseguir un efecto terapéutico.

Excipiente.- Componente auxiliar de una fórmula empleada para dar una forma, consistencia o condición adecuada a un producto farmacéutico.

Lote.- Cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto fabricado en un solo proceso o una serie de procesos de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo.

Formulación.- Es el diseño de la fórmula y los procedimientos para fabricar una forma farmacéutica dosificada.

Forma farmacéutica.- Producto medicinal que ha sido procesado hasta llegar a una forma en la dosis requerida que garantice el efecto esperado por la vía de administración indicada.

Especificaciones.- Documento que describen detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación.



Flujograma

