

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**PROPUESTA DE UN METODO PARA LA ELABORACION DE
MICROESFERAS MATRICIALES DE ACIDO ACETILSALICILICO
UTILIZANDO ALGINATO DE SODIO
POR LA TECNICA DE GELIFICACION IONICA**

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR:

LYA CRISTABEL LOPEZ CORADO

MARVIN ALEX Y VILLALTA HERNANDEZ

**PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA**

SEPTIEMBRE DE 2009

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MSc. RUFINO ANTONIO QUEZADA SANCHEZ

SECRETARIO GENERAL

LIC. DOUGLAS VLADIMIR ALFARO CHAVEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIA

MSc. MORENA LIZETTE MARTINEZ DE DIAZ

COMITE DE TRABAJOS DE GRADUACION

COORDINADORA GENERAL

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo

**ASESORA DE AREA DE INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y
VETERINARIA.**

Licda. Ana Cecilia Monterrosa Fernández

**ASESORA DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS.**

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

DOCENTE DIRECTOR

Lic. René Antonio Rodríguez Soriano

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos:

A Dios todo poderoso y a la Virgen Santísima por iluminarnos, por guiarnos, ampararnos, protegernos y por habernos permitido llegar hasta esta etapa tan importante en nuestras vidas.

A nuestros padres, por su amor, sacrificio, abnegación y el esfuerzo económico, ya que sin ellos no hubiera sido posible el logro de tan anhelada meta.

A nuestros hermanos, por la comprensión y apoyo brindado.

A nuestros abuelos, tíos/as y demás familia, por el apoyo, comprensión y ayuda ofrecida.

A nuestro docente director de tesis Lic. René Antonio Rodríguez Soriano por guiarnos en este trayecto, por sus sabios consejos, apoyo y conocimientos proporcionados.

Al Dr. José Calero, por su interés, sus consejos y atenciones que nos llegaron con tanta calidez desde Nicaragua.

A nuestros amigos, por el apoyo manifestado.

A Bayer Schering Pharma y Academia de Alta Cocina Le Bouquet, por la materia prima donada; a Laboratorios Especializados en Control de Calidad (LECC) por sus atenciones y servicios, los cuales han sido esenciales para el culmen de este estudio.

Con cariño,

Lya y Alexy

DEDICATORIA

Dedico este logro:

A Dios por iluminarme siempre.

A mis padres, abuelos, hermanos, tíos/as y demás familia. Sin su ayuda no hubiese logrado tan anhelada meta.

Los quiero,

Lya

DEDICATORIA

Al que Es, por permitirme recorrer el sendero de mi vida en compañía de grandes ejemplos de templanza y fuerza, como lo han sido mis padres (Albertina y Jesús), de amor filial que ha sido orgullo y cariño reflejado en mis hermanos (Bladimir y Jordan), a mi familia (a mami Adela, en especial) que como diferentes hilos se han entrettejido para formar un manto que ha sido calor en los momentos de frio, a todos aquellos que me han permitido el llegar hasta este punto mi camino personal, a los que estuvieron y a los que aun están, gracias amigos.

Alexy

INDICE

	Pág.
Resumen	
Capítulo I	
1.0 Introducción	xx
Capítulo II	
2.0 Objetivos	23
Capítulo III	
3.0 Marco Teórico	25
3.1 Formas farmacéuticas de liberación modificada de administración oral	25
3.1.1 Definición de forma farmacéutica de liberación modificada	25
3.2 Clasificación de las formas farmacéuticas de liberación modificada según mecanismo general de acción	25
3.3 Clasificación de las formas farmacéuticas de liberación modificada según el tipo de liberación	26
3.3.1 Formas farmacéuticas de liberación sostenida	26
3.3.2 Formas farmacéuticas de liberación prolongada	27
3.3.3 Formas farmacéuticas de liberación repetida	27
3.3.4 Formas farmacéuticas de liberación retardada o diferida	28
3.4 Sistemas matriciales o sistemas poliméricos	29

	Pág.
3.4.1 Definición	29
3.4.2 Mecanismo de acción de los sistemas matriciales o poliméricos	29
3.4.3 Sistema de matriz monolítica	30
3.5 Microesferas	38
3.5.1 Relación entre microesferas y micropartículas	41
3.6 Métodos de recubrimiento	44
3.6.1 Coacervación o separación de fases	45
3.6.2 Extracción-evaporación del disolvente	51
3.6.3 Polimerización interfacial	51
3.6.4 Atomización y atomización-congelación	52
3.6.5 Suspensión en aire o recubrimiento en lecho fluido	53
3.6.6 Gelificación iónica	54
3.7 Polímeros	55
3.7.1 Clasificación de los polímeros	58
3.8 Alginatos	60
3.8.1 Estructura Química	61
3.8.2 Propiedades de los Alginatos	62
3.8.3 Transición de alginatos de Sol a Gel	63
3.8.4 Propiedades de la solución de Alginato de sodio	66

	Pág.
3.9 Controles de calidad para microesferas	68
3.9.1 Tamaño	68
3.9.2 Morfología	70
3.9.3 Rendimiento de producción	71
3.9.4 Contenido de principio activo	72
3.9.5 Eficacia de encapsulación	72
Capítulo IV	
4.0 Diseño Metodológico	74
4.1 Tipo de estudio	74
4.2 Investigación bibliográfica	74
4.3 Parte experimental	75
4.3.1 Determinaciones previas a la elaboración de las microesferas matriciales	75
4.3.4 Elaboración de las microesferas matriciales de ácido acetilsalicílico utilizando alginato de sodio y cloruro de calcio	75
Capítulo V	
5.0 Resultados	94
5.1 Resultados obtenidos en la investigación bibliográfica	94
5.2 Resultados de las determinaciones previas a la elaboración de las microesferas matriciales.	94

	Pag
5.2.1 Especificación del instrumento óptimo de goteo	94
5.2.2 Determinación de las condiciones de goteo de la solución de alginato de sodio y concentración de cloruro de calcio óptimas	94
5.2.3 Determinación de temperatura de encapsulación óptima	96
5.3 Resultados e interpretación de resultados de la elaboración de microesferas matriciales de ácido acetilsalicílico utilizando alginato de sodio y cloruro de calcio	97
5.3.1 Resultados obtenidos en parámetros cualitativos morfología y tamaño	102
5.3.2 Resultados de los parámetros cuantitativos	103
Capítulo VI	
6.0 Conclusiones	107
Capítulo VII	
7.0 Recomendaciones	111
Bibliografía	
Glosario	
Anexos	

INDICE DE ANEXOS

Anexo N°

- 1 Monografía del alginato de sodio
- 2 Monografía de cloruro de calcio
- 3 Monografía del ácido acetilsalicílico
- 4 Monografía del alginato de calcio
- 5 Métodos para determinar el tamaño y frecuencia de las partículas
- 6 Informe de análisis de microesferas de alginato de calcio
conteniendo aspirina. Lote PROD01
- 7 Informe de análisis de microesferas de alginato de calcio
conteniendo aspirina. Lote PROD02
- 8 Ejemplos de cálculos

INDICE DE CUADROS

Cuadro N°		Pág.
1	Especificación del instrumento óptimo de goteo	95
2	Determinación de las condiciones de goteo de la solución de alginato de sodio y concentración de cloruro de calcio óptimas.	96
3	Determinación de temperatura de encapsulación óptima	97
4	Elaboración de microesferas matriciales de ácido acetilsalicílico utilizando alginato de sodio y cloruro de calcio. Ensayo 1	98
5	Elaboración de microesferas matriciales de ácido acetilsalicílico utilizando alginato de sodio y cloruro de calcio. Ensayo 2	99
6	Elaboración de microesferas matriciales de ácido acetilsalicílico utilizando alginato de sodio y cloruro de Calcio. Ensayo 3	100
7	Resultados obtenidos en los controles de los parámetros cualitativos (morfología y tamaño)	102
8	Resultados de la determinación del rendimiento de producción	103
9	Resultados obtenidos en la determinación de eficacia de encapsulación	104

INDICE DE FIGURAS

Figura N°		Pág.
1	Perfiles de concentración plasmática	28
2	Representación esquemática de la liberación de fármacos en un sistema de liberación modificada a través del tiempo	30
3	Representación de una matriz de gel verdadero	36
4	Representación de una matriz de gel viscolizada	37
5	Ilustración de microesferas	39
6	Ilustración de nanoesferas	39
7	Diferencias estructurales entre microcápsulas, microesferas y microcápsulas homogéneas.	41
8	Estructuras típicas de microcápsulas y microesferas	42
9	Formación de alginato de calcio	54
10	Imagen representativa de una microesfera de alginato de calcio	55
11	Clasificación de polímeros según su estructura	59
12	Disposición de las unidades monoméricas de los copolímeros	60
13	Componentes del ácido algínico	62

Figura N°		Pág.
14	Segmentos de bloque homopoliméricos	63
15	Gráfico viscosidad versus concentración de Ca^{2+}	64
16	Modelo de transición de sol a gel alginato de sodio versus alginato de calcio	65
17	Estructura química del ácido acetilsalicílico	Anexo N° 3
18	Esquema de funcionamiento de un equipo por el método de tamices	Anexo N° 5
19	Esquema hipotético de un tamiz de malla número 4	Anexo N° 5
20	Esquema de funcionamiento del impactador de cascada	Anexo N° 5
21	Esquema de funcionamiento del método de sedimentación	Anexo N° 5
22	Esquema de la relación entre determinaciones	Anexo N° 8
23	Esquema de la relación entre los volúmenes de la solución de cloruro de calcio y volúmenes de la solución de alginato de sodio.	Anexo N° 8

INDICE DE TABLAS

Tabla N°		Pág.
1	Comparación entre diferentes tipos de matriz hidocoloide	38
2	Métodos de microencapsulación	44
3	Tipos de coacervación	46
4	Cantidad de cloruro de calcio a utilizar según el porcentaje peso/volumen de la solución a obtener	79
5	Cantidad de cloruro de calcio y agua desmineralizada necesaria para preparar las concentraciones evaluadas	80
6	Sólidos pesados	86
7	Líquidos medidos	86
8	Controles en proceso	88
9	Controles en producto terminado	89
10	Cantidad de materia prima y productos obtenidos en la elaboración de Lote PROD01	Anexo N° 8

ABREVIATURAS

ASA:	Ácido Acetilsalicílico
ASTM:	American Society for Testing and Materials
APV:	Ácido Polivinílico
CAS:	Chemical Abstracts Service
FFLM:	Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada
FQF:	Facultad de Química y Farmacia
HPLC:	High Performance Liquid Chromatography
HPMC:	Hidroxipropilmetilcelulosa
LD ₅₀ :	Dosis Letal Media
LECC:	Laboratorios Especializados de Control de Calidad
PI:	Punto Isoeléctrico
SB:	British Standards
UCA:	Universidad Centroamericana José Simeón Cañas
UES:	Universidad de El Salvador
UNSSA:	Universidad Nueva San Salvador
USAM:	Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer
USP:	United States Pharmacopeia
PROD01:	Ensayo N° 3
PROD02:	Ensayo N° 4
PROD03:	Ensayo N° 5

RESUMEN

Actualmente las formas farmacéuticas de liberación modificada son una de las presentaciones más utilizadas en la administración de fármacos, dentro de éstas se encuentran las recubiertas por diferentes medios poliméricos que proporcionan múltiples ventajas físicas, químicas y farmacológicas. Las formas farmacéuticas recubiertas de aspirina disminuyen la epigastralgia y pueden mejorar su biodisponibilidad; a pesar de la importancia de dichas formulaciones actualmente en El Salvador no se han elaborado antecedentes relativos a esta temática.

El estudio realizado consistió en proponer un método para la microencapsulación por gelificación iónica, el cual se basa en la dispersión del compuesto que se va a encapsular, para el caso la aspirina, en una solución de alginato de sodio, adicionando dicha mezcla mediante goteo, sobre una solución de cloruro de calcio, produciéndose una gelificación instantánea. Con esto se obtienen esferas matriciales de alginato de calcio que al ser secadas adoptan un diámetro de aproximadamente 1mm, las cuales son insolubles pero permeables en medio acuoso.

Para la elaboración de dichas esferas fue necesario realizar una serie de determinaciones previas, por ejemplo instrumento óptimo de goteo, condiciones de goteo de la solución de alginato de sodio y concentración de cloruro de calcio óptimas.

Las microesferas obtenidas cumplieron con las especificaciones morfológicas; en cuanto al contenido de ácido acetilsalicílico (ASA) encapsulada fue evaluado en high performance liquid chromatography (HPLC), obteniéndose un rendimiento del 72.79 % de activo disperso en la muestra analizada, lo que indica que el método funciona, pero que es relativamente bajo en comparación a la declaración de potencia expresada en la monografía de tabletas de aspirina de liberación retardada contenida en la United States Pharmacopeia (USP) 31. La gelificación iónica es un método sencillo para sustancias estables en medio acuoso, pero complejo para aquellas inestables en dicho medio, por lo que se recomienda la validación del método de fabricación y del análisis del principio activo, para mejorar los resultados obtenidos.

I. INTRODUCCIÓN

1.0 INTRODUCCIÓN

En la actualidad las formas farmacéuticas de liberación modificada son de las más utilizadas en la administración de fármacos, debido a sus múltiples ventajas, como podemos mencionar: proteger al principio activo de agentes degradantes, enmascaramiento de características organolépticas desagradables, reducir el efecto irritante, etc. Es por tal motivo que el farmacéutico debe estar a la vanguardia de los métodos de fabricación de dichas formas farmacéuticas, ya que ayudan a una farmacoterapia efectiva y a que el paciente se sienta más cómodo al administrarse su medicamento.

El presente trabajo pretende colaborar proporcionando conocimientos generales sobre los diferentes métodos utilizados para la fabricación de dichas formulaciones y propone un método de elaboración de microesferas matriciales de ácido acetilsalicílico (ASA) a partir de alginato de sodio y cloruro de calcio, el cual fue adaptado a las condiciones del laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia (FQF) de la Universidad de El Salvador (UES), utilizando la técnica de gelificación iónica por goteo, que consiste en suspender o disolver el compuesto que se va a encapsular (en este caso aspirina) en una solución de alginato de sodio, adicionando la mezcla, mediante goteo, sobre una solución de cloruro de calcio, produciéndose una gelificación instantánea, obteniéndose así una membrana o cubierta de alginato de calcio sobre dicha mezcla. De esta forma se contribuye no solo a disminuir la irritación gástrica y el sabor desagradable que provoca la administración de la aspirina en

formas farmacéuticas sólidas sin recubrir, sino también se proporciona un apoyo bibliográfico a estudiantes y personal docente de dicha facultad.

Se presenta en este documento una clasificación respecto a Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM), asimismo una serie de antecedentes en relación al ácido acetilsalicílico y una amplia información referente a los métodos de microencapsulación, haciendo énfasis en el método propuesto, de igual forma se plantea un procedimiento por medio del cual se realiza la microencapsulación de la aspirina, el cual puede ser tomado como referencia para recubrir otros principios activos tomando en cuenta las características propias de dicho activo, ya que esta técnica es considerada como una de las prácticas de microencapsulación de fácil aplicación y bajo costo económico.

El tiempo para la realización de este proyecto fue de 12 meses partiendo de Septiembre de 2008 a Septiembre de 2009.

II. OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Proponer un método para la elaboración de microesferas matriciales de ácido acetilsalicílico utilizando alginato de sodio por la técnica de gelificación iónica.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1 Recopilar bibliográficamente los métodos de fabricación de las formas farmacéuticas de liberación modificada, así como información referente a microencapsulación.
- 2.2.2 Elaborar un procedimiento para la obtención de microesferas matriciales a partir de alginato de sodio y ácido acetilsalicílico
- 2.2.3 Realizar los controles de los parámetros cualitativos (tamaño y morfología) y cuantitativos (rendimiento de encapsulación, eficacia de encapsulación y contenido de principio activo) de las microesferas obtenidas.
- 2.2.4 Presentar un informe de resultados del procedimiento realizado para la obtención de microesferas.

III. MARCO TEÓRICO

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Formas farmacéuticas de liberación modificada de administración oral

3.1.1 Definición de forma farmacéutica de liberación modificada

Forma farmacéutica obtenida por la aplicación de procesos tecnológicos a una sustancia química determinada para modificar su interacción con el medio en el cual será utilizada, con el fin de controlar el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción.⁽²⁾

3.2 Clasificación de las formas farmacéuticas de liberación modificada según mecanismo general de acción ⁽²⁾

Las formas farmacéuticas de liberación modificada a menudo se han descrito en la bibliografía bajo la denominación de formas retardadas. Esta denominación es inapropiada, por cuanto las formas de liberación modificada no sólo están destinadas a retardar el efecto terapéutico del principio activo medicamentoso, sino también a prolongar su acción. En efecto, la liberación modificada de fármacos en el tracto digestivo implica, suministrar dicho activo en el organismo mediante una forma farmacéutica, que actúe como un dispositivo con un perfil de cesión determinado, generando como consecuencia un mecanismo de acción conocido, el cual puede ser catalogado en una de las siguientes categorías:

- Sistemas que liberan el principio activo durante un periodo prolongado de tiempo de acuerdo con una cinética predecible, con el fin de retardar el tiempo en que se obtiene un nivel plasmático dentro de la zona terapéutica.
- Sistemas diseñados para modificar la velocidad de tránsito de la forma farmacéutica a lo largo del tracto.⁽²⁾

3.3 Clasificación de las formas farmacéuticas de liberación modificada según el tipo de liberación

La terminología utilizada para definir las formas farmacéuticas orales de liberación modificada es amplia y confusa. No obstante, ha habido diversos intentos de clasificación, siendo quizás el más clarificador el propuesto por Ballard y Nelson (1970), que las dividen en las siguientes:⁽²⁰⁾

3.3.1 Formas farmacéuticas de liberación sostenida

Liberan inicialmente la cantidad necesaria de fármaco para conseguir tener la respuesta farmacológica deseada de forma rápida y, posteriormente, en una cantidad adecuada y constante para que la velocidad de absorción del fármaco sea igual a la velocidad de eliminación durante un tiempo prolongado, normalmente de 10 a 24 horas.⁽²⁰⁾ Presentando así, una cinética de liberación del principio activo de orden cero, con lo que se consigue que el nivel plasmático del fármaco se mantenga constante. Un ejemplo de estos sistemas son los comprimidos osmóticos.

3.3.2 Formas farmacéuticas de liberación prolongada

En estas formulaciones el fármaco se libera inicialmente en la cantidad suficiente para producir la acción terapéutica o incluso en un pequeño exceso nunca nocivo para el organismo, para después continuar liberándolo de forma lenta pero a una velocidad que no siempre es igual a la velocidad de eliminación. Es decir, presentan una liberación lenta pero no constante, observándose un nivel plasmático que varía dentro de la zona terapéutica, describiendo una curva amplia. Un ejemplo de ello serían los comprimidos matriciales, tanto hidrófilos como lipófilos. ⁽²⁰⁾

3.3.3 Formas farmacéuticas de liberación repetida

Son aquellas formas farmacéuticas que inicialmente proporcionan una dosis simple de fármaco y a un tiempo posterior liberan otra dosis similar; en el intervalo de tiempo entre la liberación de una dosis y otra, no existe liberación de principio activo. Se trata de liberar el fármaco en dos o más dosis iguales espaciadas en el tiempo. Puede diseñarse un medicamento de liberación repetida introduciendo tres tipos de minigránulos (“pellets”) del fármaco en una cápsula dura de gelatina, de manera que cada tipo se disgregue a un tiempo distinto una vez administrada la cápsula. Igualmente sucede si se diseña un comprimido consistente en un núcleo que contiene la que será la segunda dosis, rodeado por una película gastrorresistente y, cubriendo ésta, otra película

gastrosoluble conteniendo la primera dosis: la primera dosis se liberará en el estómago y la segunda dosis no se liberará hasta llegar al intestino delgado. ⁽²⁰⁾

3.3.4 Formas farmacéuticas de liberación retardada o diferida

Liberan el principio activo después de transcurrido un tiempo de latencia, por lo que no se obtienen niveles plasmáticos del fármaco hasta que la forma farmacéutica se encuentre en la zona del tracto digestivo en donde se desea que se active el sistema. Ejemplos de ello lo constituyen los clásicos comprimidos gastrorresistentes y los sistemas colónicos (sistemas de liberación de fármacos en la primera porción del colon). ⁽²⁰⁾

Con el fin de una mejor ilustración de lo anterior, la siguiente figura representa los diferentes perfiles de concentración plasmática obtenidos a partir de distintos tipos de formas farmacéuticas orales de liberación modificada.

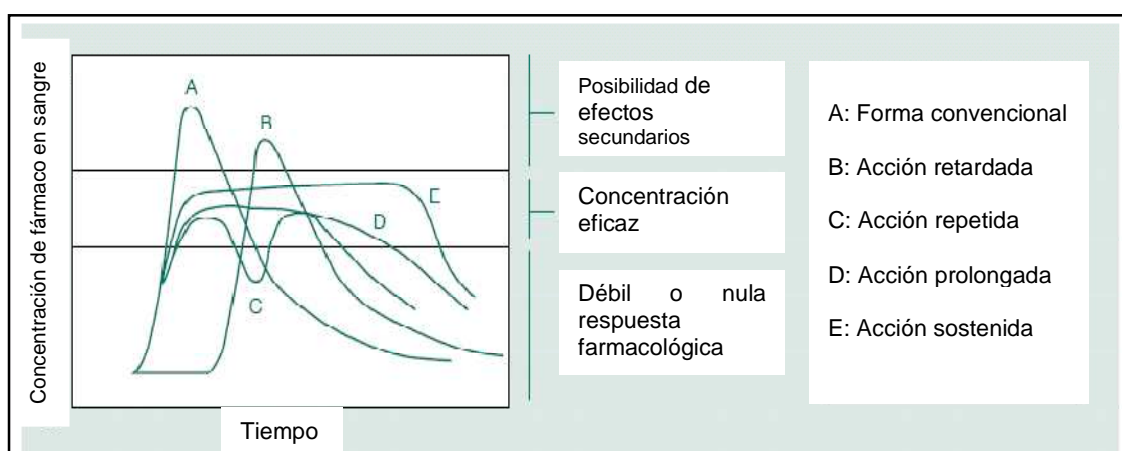


Figura N°1 Perfiles de concentración plasmática

3.4 Sistemas matriciales o sistemas poliméricos

3.4.1 Definición

Un sistema matricial es aquel en el cual el fármaco se dispersa como partículas sólidas dentro de una matriz porosa formada por un polímero insoluble, como cloruro de polivinilo. ⁽²⁾

3.4.2 Mecanismo de acción de los sistemas matriciales o poliméricos

Inicialmente las partículas del fármaco situadas en la superficie de la unidad de liberación se disolverán en distancias sucesivas mayores desde la superficie de la unidad de liberación y se liberará por difusión en los poros hacia el exterior de la unidad de liberación. En consecuencia, la distancia de difusión del fármaco disuelto aumentará a medida que avance el proceso de liberación y la liberación del fármaco será proporcional a la raíz cuadrada del tiempo, es decir, $M=kt^{1/2}$, si se expresa como cantidad acumulada del fármaco (M) liberada desde una matriz en la que están suspendidas las partículas del fármaco. ⁽²⁾ (Ver Figura N° 2).

Los principales factores de la formulación por los cuales puede controlarse la velocidad de liberación desde el sistema matricial son:

- La cantidad de fármaco que hay en la matriz
- La porosidad de la unidad de liberación
- La longitud de los poros en la unidad de liberación y de la tortuosidad del poro)

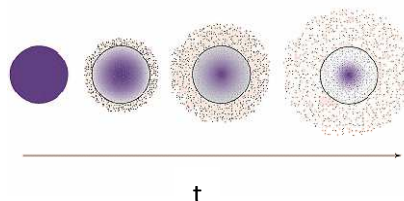


Figura N° 2. Representación esquemática de la liberación de fármaco en un sistema de liberación modificada a través del tiempo.

- La solubilidad del fármaco (que regula el gradiente de concentración)

Aunque los sistemas matriciales se han diseñado tradicionalmente como sistemas unitarios, normalmente comprimidos preparados por tableteo, también se usan otros procedimientos de preparación, en especial para unidades de liberación más pequeñas que los comprimidos. Ejemplo de estas técnicas son la extrusión, la solidificación por vaporización y la formación de bastoncillos.⁽²⁾

3.4.3 Sistema de matriz monolítica

Estos sistemas pueden dividirse en dos grupos: ⁽²⁾

- Aquellos con las partículas farmacológicas dispersadas en una matriz soluble que va liberando el fármaco al disolverse, o al hincharse y disolverse (matrices de coloide hidrófilo).
- Aquellos con las partículas farmacológicas dispersadas en una matriz insoluble y en donde el fármaco se libera cuando un solvente penetra en la

matriz y disuelve las partículas (matrices lipídicas y matrices de polímeros insolubles).

Los fármacos dispersados en una matriz soluble se liberan de forma sostenida gracias a la lenta disolución de la matriz. Los excipientes empleados para obtener una matriz soluble suelen ser los mismos que se utilizan para elaborar revestimientos solubles. También pueden emplearse grasas y ceras de disolución lenta. Se han empleado polímeros sintéticos, como poliésteres y polianhídridos. Estos sufren erosión superficial escasa o nula erosión central. Si la matriz se presenta con geometría convencional de un comprimido, la superficie de la matriz disminuye progresivamente al contactar con los medios de disolución y, por tanto, disminuye la liberación del fármaco.

Las partículas farmacológicas pueden incorporarse en una matriz insoluble. El fármaco se libera de estas matrices cuando penetra en ellas el líquido, que disuelve las partículas y hace posible su difusión a través de poros llenos de líquidos. Este tipo de sistema de administración no es adecuado para la liberación de compuestos insolubles o de baja solubilidad acuosa.

En la preparación de matrices insolubles se puede utilizar polímeros hidrófobos como acetato de polivinilo, etilcelulosa y algunas ceras.⁽²⁾

a. Sistema de matriz lipídica.

Las matrices de cera se basan en un concepto sencillo. Son fáciles de elaborar mediante compresión directa, compactación con rodillos o granulación en caliente.

La matriz se prepara a partir de mezcla de los componentes en polvo. El compuesto activo queda contenido en una matriz hidrófoba que se mantiene intacta durante la liberación del fármaco. La liberación se produce cuando un medio acuoso disuelve el agente formador de canales, que se escurre hacia fuera de la matriz. El agente activo se disuelve en el medio acuoso y difunde hacia el exterior de la matriz a través de estos capilares rellenos de agua.

Las matrices de cera constituyen un sistema sencillo y poco sofisticado que controla de forma no muy precisa la velocidad y magnitud de la liberación del fármaco. La liberación no suele seguir una cinética de orden cero, por lo que hay pocas posibilidades de modificarla.

Estas matrices no se utilizan muy a menudo, aunque es interesante conocerlas.⁽²⁾

b. Sistemas de matriz de polímeros insolubles (matriz inerte)

En los sistemas de matriz inerte el fármaco está incrustado en un polímero inerte insoluble en los líquidos gastrointestinales. La liberación del fármaco a partir de las matrices inertes se ha comparado con el escurrido de una esponja. La velocidad de liberación depende de la difusión de las moléculas del fármaco,

disueltas en una solución acuosa, a través de una red de capilares formada entre las partículas de polímero compactadas. Las matrices permanecen intactas durante el tránsito gastrointestinal, lo que ha provocado inquietud por la posible impactación en el intestino grueso y por la posibilidad de que los pacientes se asusten al ver restos de la matriz en las heces.

La velocidad de liberación de un fármaco a partir de una matriz inerte puede modificarse cambiando la porosidad y tortuosidad de la matriz, es decir, su estructura porosa. La adición de sales o solutos hidrófilos formadores de poros influirá mucho, al igual que la manipulación de distintas variables durante la elaboración.

La fuerza de compresión determina la porosidad de la matriz, que a su vez determinará la liberación del fármaco. En general, cuanto más rígida y menos porosa sea una matriz, más lenta será la liberación del fármaco, en relación con una matriz menos compacta.⁽²⁾

c. Sistema de matriz colóide hidrófila

Estos sistemas se denominan también matrices hinchables-solubles. En general se componen de una mezcla de fármaco y un polímero hidrófilo que puede hincharse con el agua. Estos sistemas se hinchan, sufren erosión por formación de gel y se disuelven en medios acuosos.

Su comportamiento contrasta con el de un hidrogel verdadero que se hincha en contacto con el agua, pero no se disuelve.⁽²⁾

- **Fundamento del diseño de matrices hidrófilas**

Este sistema se compone de una mezcla de fármaco, coloide hidrófilo, algún modificador de la liberación y un lubricante/deslizante. Al entrar en contacto con el agua, el coloide hidrófilo se hincha formando una capa de matriz hidratada, controlando así, la difusión del agua hacia la matriz. Y la difusión del fármaco a través de la capa de matriz hidratada controla la velocidad de liberación. La capa de matriz hidratada externa acaba erosionándose y disolviéndose; la velocidad de erosión depende de la naturaleza del coloide.

Los geles de coloide hidrófilo pueden considerarse como una red de fibrillas de polímero que se entrelazan de alguna manera. Existe también una fase continua en los intersticios que dejan las fibrillas y a través de ella difunde el fármaco. Estos intersticios están interconectados y son similares a los capilares tortuosos de las matrices de cera.

La tortuosidad de la vía de difusión y la “microviscosidad” e interacciones en el espacio intersticial controlan la difusión del fármaco a través de la capa de gel hidrato y, por tanto, controlan también la liberación del fármaco.⁽²⁾

- **Mecanismo de acción de los sistemas de matriz hidrófila**

Cuando una matriz de fármaco/polímero cristalino se introduce en un medio acuoso, el agua penetra en la red del polímero. Al aumentar la cantidad de agua se produce una transición de un estado cristalino a un estado parecido a la goma, debido a la baja de la temperatura de cristalización por la presencia de

agua a temperatura ambiente. La entrada del solvente (agua) induce tensiones en el polímero de la matriz. Con el tiempo, el polímero de la matriz se relaja, lo que se manifiesta como hinchazón. Es posible diferenciar tres “frentes” durante la hidratación: erosión, difusión e hinchazón.

El mecanismo preciso de liberación del fármaco depende de las contribuciones relativas de la hinchazón y la disolución. La liberación del fármaco a partir de matrices solubles hinchables es constante cuando los frentes de hinchazón y erosión se sincronizan, pero no es lineal cuando no sucede esto. Se ha investigado la liberación del diclofenaco sódico a partir de matrices de APV y de HPMC. Se observó que si los frentes se sincronizaban cuando el grosor de la capa de gel tendía a aumentar y disminuía la cantidad de fármaco liberado, dando lugar a una cinética no lineal.⁽²⁾

- Tipos de matrices hidrófilas

Geles verdaderos

Estos sistemas interaccionan en presencia de agua formando una estructura polimérica entrelazada y dejando una fase continua atrapada en los intersticios de la red. Los enlaces cruzados son más que simples enlaces de hidrógeno al azar entre cadenas poliméricas adyacentes (por ejemplo, ácido algínico en presencia de cationes di o trivalentes, gelatina): en este caso limitan la movilidad de las cadenas poliméricas y confieren estructura al gel (Figura N° 3).

Los enlaces cruzados pueden ser enlaces químicos o físicos, por ejemplo, formaciones de triple hélice en los geles de gelatina, basados en enlace de hidrógeno. Las porciones de las cadenas poliméricas situadas entre los enlaces cruzados pueden moverse, pero estos puentes limitan el movimiento global de las cadenas.

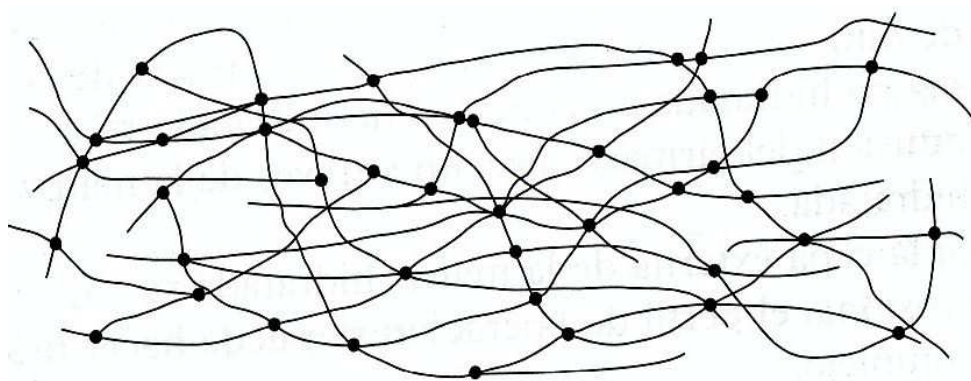


Figura N° 3. Representación de una matriz de gel verdadero.

Matrices viscosas o “viscolizadas”

En presencia de agua estos sistemas forman una matriz cuya viscosidad aumenta simplemente debido al enredamiento de cadenas poliméricas adyacentes, sin auténticos puentes entre ellas (Figura N° 4). Se trata de una estructura dinámica. Las cadenas pueden moverse entre sí y el fármaco difunde a través de la fase intersticial, pero las vías no son fijas. Ejemplo de este tipo de matriz son las de hidroxipropilmetilcelulosa y alginato sódico en agua.⁽²⁾

- **Comparación entre los diferentes tipos de matrices coloides**

Las diferencias entre los distintos tipos de matrices hidrocoloides se resumen en la Tabla Nº 1. Hay que tener en cuenta que se han simplificado. En general, la viscosidad del material no es un buen indicador de la funcionabilidad de cada sistema. Puede servir como control de calidad de los materiales formadores de matrices.⁽²⁾

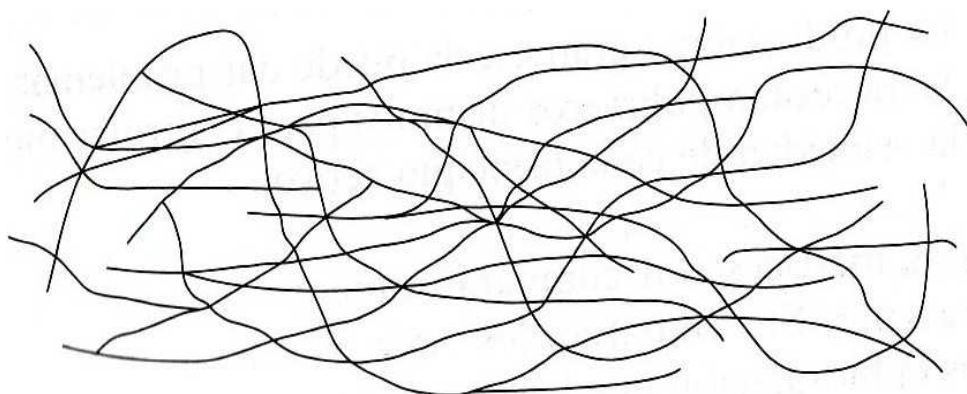


Figura Nº 4. Representación de una matriz viscolizada.

- **Ventajas de los sistemas de matriz hidrófila⁽²⁾**

- *Su concepto es relativamente sencillo*
- *Los excipientes suelen ser baratos y considerados seguros*
- *Pueden llevar grandes cargas de fármaco*
- *Son erosionables, lo que reduce la aparición de restos de matriz en las heces.*
- *Son fáciles de fabricar con equipos fácilmente accesibles, mediante compresión directa, granulación húmeda o compactación con rodillos.*

TABLA N° 1. COMPARACIÓN ENTRE DIFERENTES TIPOS DE MATRIZ HIDROCOLOIDE₍₂₎

Geles verdaderos	Matrices viscosas
La difusión se produce a través de la fase continua de los intersticios del gel	La difusión se produce a través de la fase continua atrapada entre cadenas poliméricas adyacentes
Los puentes cruzados son más o menos “fijos” una vez formado el gel	No existen enlaces cruzados “fijos”
La viscosidad global del gel deriva de la estructura de las cadenas poliméricas entrecruzadas con una contribución de la fase continua	La viscosidad global se relaciona con el rendimiento de cadenas poliméricas adyacentes que se mueven libremente dentro de la fase continua
La viscosidad global generalmente no se relaciona con la difusión	La viscosidad global puede relacionarse con la difusión
La viscosidad en el gel se relaciona con la “microviscosidad”	

3.5 Microesferas

La microencapsulación de medicamentos, desde el punto de vista tecnológico, podría definirse como el proceso de recubrimiento de medicamentos, bajo la

fórmula de moléculas, partículas sólidas o glóbulos líquidos, con materiales de distinta naturaleza, para dar lugar a partículas de tamaño micrométrico. El producto resultante de este proceso tecnológico recibe la denominación de "micropartículas", "microcápsulas" o "microesferas" (Figura N° 5), sistemas que se diferencian en su morfología y estructura interna, si bien todos ellos presentan como característica común su tamaño de partícula, el cual es siempre inferior a 1mm. Cuando las partículas poseen un tamaño inferior a $1\mu\text{m}$, el producto resultante del proceso de microencapsulación recibe la denominación de "nanoesferas" o "nanopartículas" (Figura N° 6).

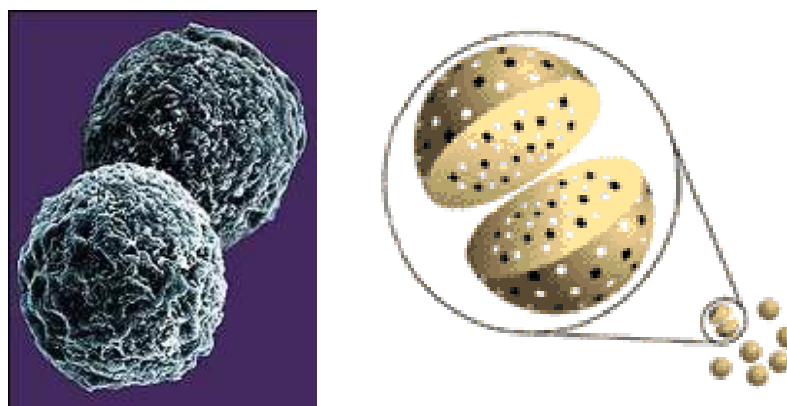


Figura N° 5. Ilustración de microesferas

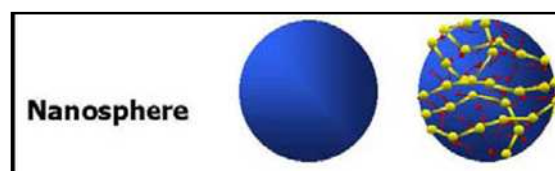


Figura N° 6. Ilustración de nanoesferas

El producto resultante de la microencapsulación ha recibido diferentes denominaciones que atienden a su morfología y estructura interna, existiendo como factor común el tamaño micrométrico. Las microesferas se diferencian de las micropartículas por la forma esférica de las primeras. Además, las microesferas y micropartículas pueden presentar una estructura de tipo capsular o matricial.⁽⁶⁾ Para entender mejor lo anterior se presentan las siguientes definiciones:⁽¹⁰⁾

- *Microcápsulas*: partículas esféricas constituidas por un recubrimiento sólido que contiene en su interior una sustancia sólida, líquida o pastosa. Cada microcápsula constituye un sistema reservorio que da lugar a un estado de heterogeneidad máximo.
- *Microesferas*: partículas esféricas constituidas por una red continua de material soporte o polimérico en el cual la sustancia a encapsular está dispersada al estado molecular (solución sólida) o al estado particular (dispersión sólida). Esta estructura, en estado de homogeneidad máximo, constituye un sistema matricial.
- *Microcápsulas Homogéneas (formas multinucleares) o microesferas heterogéneas (dispersiones particulares)*: son sistemas intermedios entre los dos estados posibles de heterogeneidad (microcápsulas) y homogeneidad (microesferas). Se identifican por la presencia de zonas ricas y pobres en principio activo y por tener una estructura interna de tipo dispersión cristalina.⁽¹⁰⁾

Para ilustrar lo mencionado se presenta la Figura N° 7.

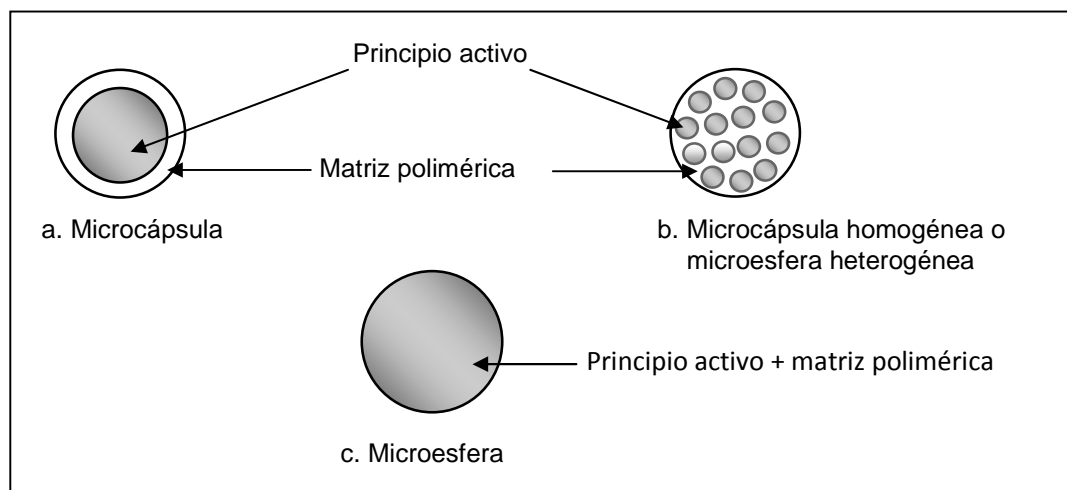


Figura N° 7. Diferencias estructurales entre microcápsulas, microesferas y microcápsula homogénea.

3.5.1 Relación entre microesferas y micropartículas

Las microesferas se diferencian de las micropartículas por la forma esférica de las primeras. Además, las microesferas y micropartículas pueden presentar una estructura de tipo capsular o matricial. En el primer caso, el principio activo se encuentra incluido en una especie de reservorio, que puede ser de naturaleza líquida o sólida, el cual se haya envuelto por una fina película del material de recubrimiento. En el segundo caso, el principio activo se encuentra altamente disperso, bajo la forma de diminutas partículas o de moléculas, en el material de recubrimiento.⁽²⁰⁾

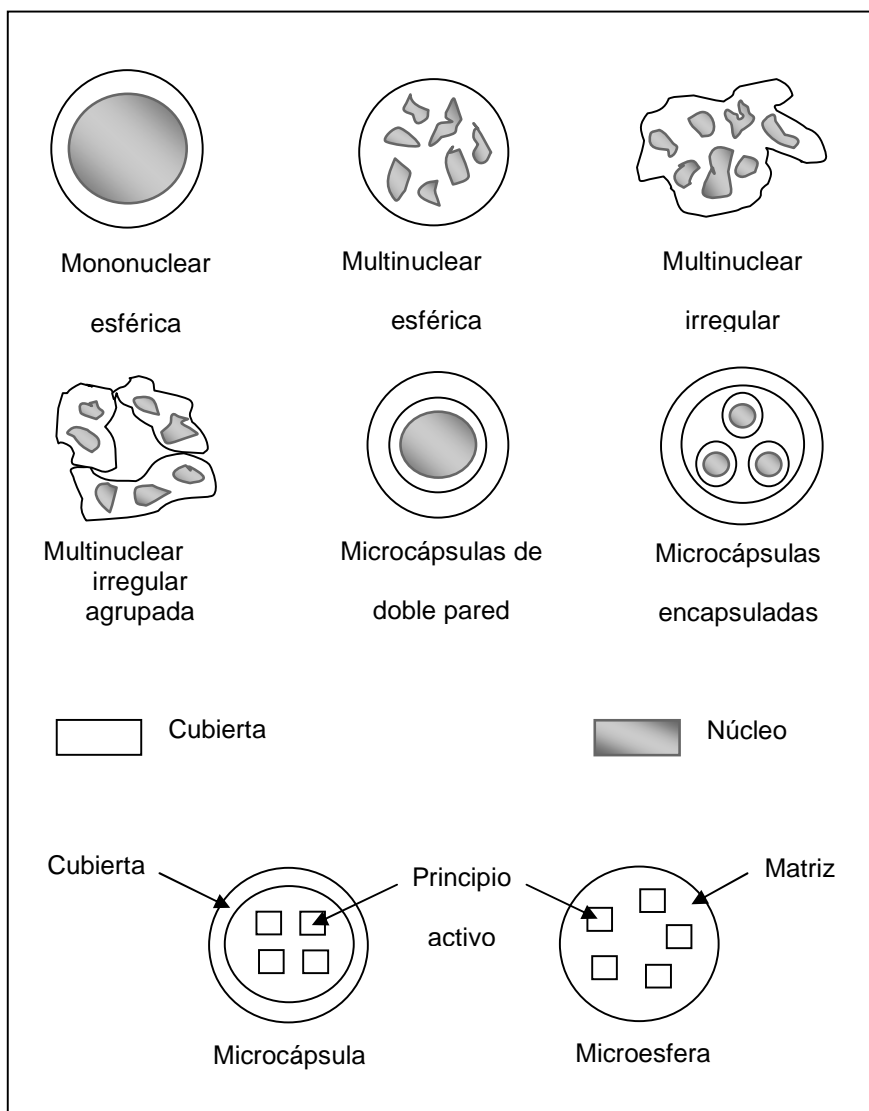


Figura N° 8. Estructuras típicas de microcápsulas y microesferas

Dependiendo del método de microencapsulación que se emplee, se obtendrán microcápsulas con una u otra estructura (Figura N° 8), aunque el tipo más comúnmente obtenido son esferas con un solo núcleo.⁽⁶⁾

Tanto las micropartículas como las microcápsulas pueden constituir por sí mismas una forma farmacéutica o bien pueden ser acondicionadas en una forma farmacéutica secundaria. De este modo, las micropartículas pueden administrarse bajo la forma de suspensión o incluidas en una cápsula o en un comprimido, estando la forma farmacéutica final condicionada por la vía de administración.

La mayoría de las microcápsulas presentes hoy en día en el mercado están destinadas a administración oral; no obstante, existe un número en previsible crecimiento de microcápsulas administrables por vía parenteral.

Hay muchas razones que justifican la microencapsulación de fármacos:⁽⁶⁾

- Asegurar una protección del principio activo frente a los agentes atmosféricos que comportarían su degradación. Es el caso de las vitaminas A y K, que son sensible a la luz.
- Enmascarar características organolépticas desagradables de ciertos principios activos como tetraciclinas, cisteína, ampicilina.
- Reducir el efecto directo irritante causado por algunos medicamentos en la mucosa gástrica; se ha visto que preparaciones de liberación controlada de ácido acetilsalicílico reducen significativamente el daño gástrico en comparación con formulaciones convencionales.
- Modificar la solubilidad de un fármaco.
- Proteger principios activos incompatibles entre sí.

- Conseguir una liberación sostenida o controlada del principio activo a partir de la forma farmacéutica. Esta es, en la actualidad, la aplicación más frecuente de la microencapsulación.

3.6 Métodos de recubrimiento

En la actualidad, el número de métodos de microencapsulación patentados asciende a varios centenares y es previsible que ese número siga creciendo en la medida en que vayan apareciendo nuevos materiales de microencapsulación y surjan nuevos principios activos que requieran procesamientos específicos para su microencapsulación.⁽²⁸⁾ No obstante, la mayoría de los métodos que hoy se desarrollan a nivel industrial podrían agruparse en las categorías que se presentan en la Tabla N° 2.

TABLA N° 2. MÉTODOS DE MICROENCAPSULACIÓN

MÉTODO	MEDICAMENTO	TAMAÑO DE PARTICULA
Coacervación (Separación de fases)	Sólido - líquido	1 – 1000 µm
Polimerización interfacial	Sólido - líquido	1 – 1000 µm
Extracción/evaporación disolvente	Sólido - líquido	0,1 – 1000 µm
Atomización y atomización -congelación	Sólido - líquido	1 – 1000 µm
Suspensión en aire	Sólido	50 – 5000 µm
Gelificación iónica	Sólido	> 1000 µm

3.6.1 Coacervación o separación de fases

Bajo la denominación de “coacervación” o “separación” de fases se agrupa una serie de técnicas de microencapsulación que se basan en la inducción por algún procedimiento de la desolvatación del polímero que, a continuación, se deposita en forma de gotículas de coacervado alrededor del medicamento que se va a encapsular.

Se obtienen dos fases líquidas, una rica (coacervado) y otra pobre en coloides (sobrenadante). La coacervación es una etapa intermedia entre disolución y precipitado; es decir, conlleva una desolvatación parcial en contraposición a la desolvatación exhaustiva asociada al proceso de precipitación. Cualquier factor que induzca la desolvatación del polímero producirá el fenómeno de coacervación. Entre los procedimientos inductores de la coacervación se puede destacar un cambio en la temperatura, una modificación del pH y la adición de un “no solvente”, una sal o un polímero incompatible. ⁽²⁸⁾

a. Etapas del proceso de microencapsulación por coacervación ⁽²⁸⁾

El proceso de microencapsulación por coacervación consta de las siguientes etapas:

- Dispersión mediante agitación adecuada del compuesto que se va a encapsular (líquido o partículas sólidas) en una solución del polímero/s formador/es de cubierta.

- Inducción de la coacervación por alguno de los procedimientos señalados. Se observa que el sistema sufre una opalescencia y, al microscopio óptico, las gotículas de coacervado presentan una apariencia semejante a la de una emulsión.
- Deposición (adsorción) de las gotículas de coacervado alrededor de los núcleos que va a encapsular. El sobrenadante, en principio turbio, se va clarificando a medida que transcurre el proceso de coacervación. La deposición continuada de la cubierta es promovida por una reducción de la energía libre interfacial del sistema, debido a una disminución del área superficial durante la coalescencia de las gotículas líquidas poliméricas.
- Coalescencia de las gotículas de coacervado para formar una cubierta continua alrededor de los núcleos.
- Endurecimiento de la cubierta de coacervado, sometiendo al sistema a un enfriamiento y añadiendo (de manera opcional) un agente reticulante. Finalmente, las microcápsulas (estructura de tipo reservorio) obtenidas son aisladas por centrifugación o filtración.

– **Tipos de coacervación**₍₂₈₎

TABLA Nº 3. TIPOS DE COACERVACIÓN

EN FASE ACUOSA	EN FASE ÓRGANICA
Simple	Inducida por un cambio de temperatura
Compleja	Inducida por la adición de un “no solvente”
	Inducida por la adición de un polímero incompatible

– **Coacervación en fase acuosa**

Esta técnica implica la utilización de agua como disolvente y un polímero soluble en agua como material de recubrimiento y permite la encapsulación de medicamentos insolubles en dicho líquido. El principio activo es dispersado directamente en la solución polimérica o en un aceite que, a su vez, es emulsificado en la solución polimérica.

La principal ventaja de este método es que transcurre en un medio totalmente acuoso y que los polímeros utilizados (de origen natural) carecen de toxicidad.⁽²⁸⁾

Coacervación simple

Este procedimiento se basa en la utilización de un único polímero para formar la cubierta y de una sal o de un “no solvente” del polímero para inducir la coacervación. El polímero empleado es normalmente la gelatina, cuyas soluciones gelifican (a concentraciones superiores al 1.00 %) a temperaturas inferiores a 30 °. Para inducir la coacervación se puede añadir un “no solvente” miscible con el agua (disolvente polar: acetona, etanol, isopropanol) o una sal (sulfato sódico, sulfato amónico). Otras combinaciones polímero/agente inductor utilizadas en la práctica para microencapsular medicamentos son agar/acetona, alcohol polivinílico/propanol, metilcelulosa/acetona y pectina/isopropanol.⁽²⁸⁾

Coacervación compleja

Coacervación compleja es el proceso de separación de fases que tiene lugar de forma espontánea cuando en un medio acuoso se mezclan dos o más coloides que presentan carga opuesta (policación y polianión), como consecuencia de la atracción electrostática que sufren. En los procedimientos de microencapsulación por coacervación compleja se utilizan generalmente combinaciones de una proteína y un polisacárido, en concreto gelatina y goma arábica (goma acacia). La gelatina es una proteína anfotérica (presenta carga positiva a valores de pH inferiores a su punto isoeléctrico -PI-, y carga negativa a valores de pH superiores que deriva del colágeno y resulta muy adecuada para la coacervación debido a que su especial configuración facilita la oclusión de una considerable cantidad de agua. La goma arábica presenta carga negativa en todo el rango de pH. En consecuencia, a pH inferiores a su PI, la gelatina está cargada positivamente e interacciona con las moléculas de goma arábica, con lo que se produce una neutralización de cargas y una desolvatación de la mezcla polimérica, que se separa en una fase líquida o coacervado complejo. En el proceso de microencapsulación por coacervación, el aspecto más importante que hay que tener en cuenta es el control del pH, ya que determina la ionización de ambos coloides, así como la proporción relativa en que se mezclan éstos y la concentración polimérica total.⁽²⁸⁾

– **Coacervación en medio no acuoso**

Esta técnica se utiliza principalmente para la microencapsulación de medicamentos solubles en agua. Para formar la cubierta, se utilizan polímeros solubles en disolventes orgánicos, entre los que se destacan la etilcelulosa y los polímeros de la familia del poli(ácido láctico). El polímero se disuelve bajo determinadas condiciones en un disolvente orgánico de naturaleza apolar y el material que se va a encapsular se suspende o emulsifica en la solución polimérica. A continuación, por un procedimiento determinado se produce la desolvatación del polímero que se deposita alrededor del núcleo. ⁽²⁸⁾

– **Coacervación en fase orgánica**

Coacervación por un cambio de temperatura

El procedimiento de microencapsulación por un cambio de temperatura implica la utilización de un polímero que es soluble en un disolvente orgánico a una temperatura elevada e insoluble en el mismo disolvente a temperatura ambiente. Generalmente, se utiliza la etilcelulosa que, siendo insoluble en ciclohexano a temperatura ambiente, se solubiliza a temperaturas próximas a la de ebullición de dicha sustancia (78°-80°). El procedimiento consiste en suspender el principio activo que se va a encapsular en una solución al 2% de etilcelulosa en ciclohexano a 80°. A continuación se procede al enfriamiento gradual, bajo agitación, de la solución hasta temperatura ambiente, lo que provoca la insolubilización o separación del polímero en forma de una fase

líquida y su deposición alrededor de las partículas del material que se va a encapsular. A temperatura próxima a la ambiente, la cubierta se solidifica, obteniéndose las microcápsulas, que son recogidas por filtración o centrifugación y secadas. ⁽²⁸⁾

Coacervación por adición de un “no solvente”

En este procedimiento de microencapsulación, la separación de fases es inducida por la lenta adición de un “no solvente” sobre una solución del polímero formador de cubierta en un disolvente orgánico adecuado, que contiene el material que va a encapsularse en suspensión. Se entiende por “no solvente” aquel disolvente que es miscible con el disolvente del polímero y en cual el polímero es insoluble. A medida que se adiciona el “no solvente”, se provoca la insolubilización del polímero que se deposita alrededor de las partículas en suspensión. Al final del proceso, se añade un volumen elevado del “no solvente” con la finalidad de endurecer las microcápsulas. ⁽²⁸⁾

Adición de un polímero incompatible

Se basa en inducir la separación de fases añadiendo un polímero “incompatible” con el polímero formador de cubierta. Es incompatible el polímero que presenta una mayor solubilidad en el disolvente que el propio polímero de recubrimiento, no teniendo, en cambio, afinidad por el material que se va a encapsular. Por lo tanto, a medida que se añade el polímero incompatible, se produce la

desolvatación de recubrimiento, que se separa y deposita alrededor de las partículas suspendidas en el medio. ⁽²⁸⁾

3.6.2 Extracción-evaporación del disolvente

Esta denominación ha sido normalmente asignada a un conjunto de procedimientos en los que se da como circunstancia común la formación de una emulsión que puede ser de tipo O/W y también O/O. En ambos casos, la fase interna de la emulsión es un disolvente orgánico que presenta una solubilidad limitada en la fase externa de la emulsión que puede ser agua o aceite. Además, es fundamental la incorporación de un agente tensioactivo en la fase externa de la emulsión. Una vez formada la emulsión, se puede extraer el disolvente con otro líquido el cual es soluble en el disolvente o evaporar el disolvente para conseguir la precipitación gradual del polímero a medida que se va eliminando el disolvente, dando lugar a las microesferas. ⁽²⁸⁾

3.6.3 Polimerización interfacial

Este proceso se produce en el seno de una emulsión en cuya interfaz se desarrolla un proceso de polimerización, lo que da lugar a la formación de las microcápsulas. Este método es muy utilizado en otros ámbitos; sin embargo, en el campo de los medicamentos o materiales biológicos, su interés ha sido muy escaso. Merece la pena destacar únicamente el método propuesto por Chang para la formación de microcápsulas de poliamida (nylon) como consecuencia de

la reacción interfacial de los monómeros hexametilendiamina y cloruro de sebacoilo.⁽²⁸⁾

3.6.4 Atomización y atomización-congelación

Estos dos métodos de microencapsulación, que transcurren en una etapa única, presentan la ventaja de su extraordinaria rapidez y sencillez, lo que los convierte en muy útiles para la producción industrial de micropartículas.⁽²⁸⁾

a. Atomización

El principio activo se disuelve o dispersa en una solución del polímero en un disolvente adecuado y la mezcla se pulveriza en una cámara en cuyo interior circula aire caliente (150°-200°) capaz de suministrar la temperatura de vaporización necesaria para eliminar el disolvente del material de cubierta, con lo que se obtiene el producto microencapsulado.⁽²⁸⁾

b. Atomización-congelación

Este procedimiento se diferencia del anterior en que, en lugar de atomizar el material formador de cubierta disuelto, éste es sometido a un proceso de fusión, pulverizándose a continuación (a una temperatura suficientemente elevada) la masa fundida en una cámara en la que circula una corriente de aire frío (20°) o un gas previamente enfriado. El principio activo va incorporado en la masa fundida, disuelto o dispersado en la misma. Los materiales utilizados para

formar la cubierta son productos de bajo punto de fusión entre los que se destacan las ceras, las grasas y los ácidos grasos, los cuales, si bien son sólidos a temperatura ambiente, se funden a una temperatura relativamente baja (40°-50°). Es una técnica muy adecuada para la encapsulación de compuestos termolábiles.⁽²⁸⁾

3.6.5 Suspensión en aire o recubrimiento en lecho fluido

Se trata de un procedimiento de microencapsulación físico o mecánico que se limita únicamente al recubrimiento de partículas sólidas de medicamento con un material determinado, lo que da lugar a estructuras tipo reservorio. El proceso transcurre en unos aparatos denominados “aparatos de recubrimiento en lecho fluido” de los cuales el más difundido es el sistema *Wurster*. Este sistema consta de una malla metálica en la que se colocan las partículas de medicamento que se desean recubrir. Las mismas se mantienen en suspensión gracias a la circulación de una corriente de aire en sentido ascendente a través de la malla metálica. A su vez, desde la parte inferior del sistema se introduce la solución del material de recubrimiento dispersada bajo la forma de muy finas gotículas, las cuales se depositan sobre las partículas de medicamento. La corriente de aire desplaza a las partículas recubiertas hacia la parte superior del sistema donde se produce la solidificación de la cubierta y, finalmente, caen de nuevo en la malla metálica del sistema, pudiendo repetirse sucesivas veces este ciclo de recubrimiento.⁽²⁸⁾

3.6.6 Gelificación iónica

En esta técnica la formación de la cubierta de las microcápsulas tiene lugar por una reacción de gelificación iónica entre un polisacárido y un ión de carga opuesta.

Generalmente, se recurre a la gelificación de alginato sódico (polianión) con cloruro cálcico (catión). El método consiste en suspender el compuesto que se va a encapsular en una solución acuosa de alginato sódico, adicionando la mezcla, mediante goteo, sobre una solución acuosa de CaCl_2 que se encuentra sometida a una velocidad de agitación adecuada. Al entrar la gota de alginato sódico en contacto con Ca^{2+} , se produce la gelificación instantánea de la misma, obteniéndose una membrana o cubierta de alginato cálcico que es insoluble en agua pero permeable.⁽²⁸⁾

La reacción que tiene lugar es:

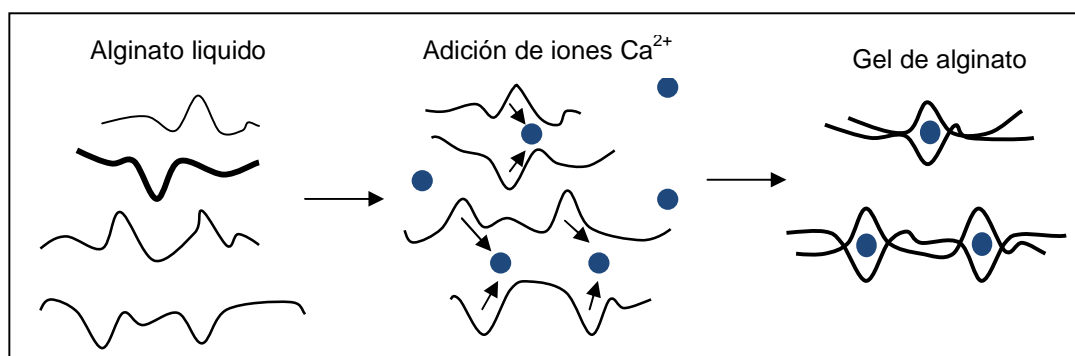
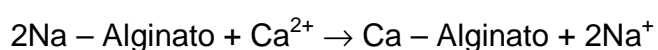


Figura N° 9. Formación de alginato de calcio

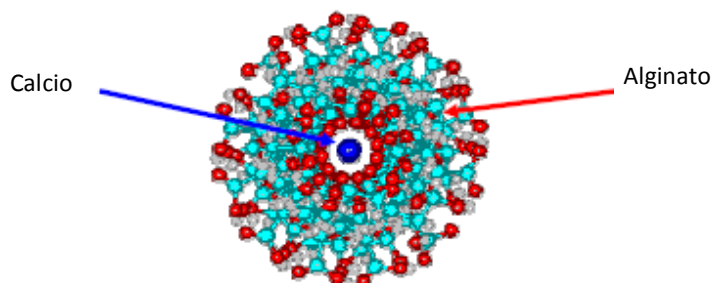


Figura N° 10. Imagen representativa de una microesfera de alginato de calcio

3.7 Polímeros

Los polímeros son macromoléculas formadas por la unión covalente de pequeñas unidades moleculares conocidas como monómeros. Estas macromoléculas pueden estar formadas por un único tipo de monómero, y se denominan como homopolímeros, o por varios tipos de monómeros, en cuyo caso se conocen como copolímeros.⁽¹²⁾

En la actualidad, tanto el diseño como la elaboración de medicamentos de acción controlada y/o sostenida suelen ir asociados al empleo de materiales poliméricos como excipientes, aunque no son los únicos.

Los polímeros naturales y sintéticos (biodegradables o no) han sido propuestos y examinados como sistemas de liberación de fármacos (*Coaveur, 1985; Vanderhoff y El-Aasser, 1989; Lamas y col., 1998*).

Fue Speiser (*Speiser y Rirenbach, 1977*) el primero que preparó cápsulas esféricas hechas de material polimérico capaces de vehiculizar un principio

activo. El método se basó en la polimerización micelar de monómeros tales como acrilamina o metil-metacrilato. Desde estos primeros ensayos, han crecido casi exponencialmente el número de monómeros usados en este campo, así como las rutas de polimerización empleadas.

La poliacrilamida o polimetilmetacrilato tiene el inconveniente importante de no ser biodegradable. Su estabilidad en fluidos biológicos no solamente retrasa la liberación del principio activo, puede también inducir la acumulación de material tóxico, particularmente a nivel hepático. De ahí, que se han realizado esfuerzos importantes para el descubrimiento de polímeros biodegradables, el polialquilcianocrilato ha sido usado durante muchos años en cirugía como adhesivo de tejidos y hemostático. El polímero puede ser preparado de forma rápida y fácil por polimerización aniónica, y además, dependiendo de la longitud de la cadena alquil (de uno a siete átomos de carbono), es diferente la velocidad de degradación, esto permite el sistema con varias velocidades de liberación.

Desde el principio de los años setenta (Doelker, 1985) ha sido de gran interés el uso de polímeros de ácido láctico. Los copolímeros de ácido láctico/glicólico, son los más prometedores transportadores de fármacos que existen porque son biodegradables en el organismo. Son degradados en forma de monómeros por desesterificación hidrolítica y, finalmente, dispersados en el organismo.

Más tarde, se investigaron con gran interés gran números de polímeros dispersos (*Vanderhoff y El-Aasser, 1989*) llamados pseudolátex. Como es

sabido, un látex (o látex verdadero) está hecho por polimerización de un monómero, normalmente emulsionado en un medio acuoso en presencia (en algunos casos, no siempre) de un tensioactivo aniónico o catiónico. En el caso de los pseudolátex, la ruta de preparación comienza por disolver un polímero ya existente, como la etilcelulosa, en un disolvente conveniente y emulsificar los monómeros en agua usando un emulgente, por ejemplo laurilsulfato sódico.

Para uso farmacéutico, se prefieren pseudolátex a base de celulosa, ya que han sido aprobados para uso interno. Dos de los más usados son el Aquacoat® y el Aquateric® (ambos registrados por FMC Corp., USA), de gran utilidad en formas farmacéuticas de liberación controlada.

Estos polímeros poseen las características de un látex verdadero en cuanto a estabilidad coloidal, uniformidad en el tamaño de partícula, propiedades filmógenas, etc. Además, presentan la ventaja de estar libres de monómeros residuales debido a que se obtienen a partir de polímeros ya formados, por eso pueden utilizarse en el organismo sin riesgo de toxicidad (*Banker y Rhodes, 1990; Croswell y Becker, 1974*).

Las dispersiones acuosas de etilcelulosa se caracterizan por tener un elevado contenido de sólidos, baja viscosidad, un aspecto blanquecino y lechoso con olor típico a etilcelulosa. Es importante destacar la principal aplicación farmacéutica de estas dispersiones: la formación de películas. Estas películas se originan cuando se evapora el disolvente, debido a un aumento en la

viscosidad y a una mayor proximidad entre las cadenas de polímero, que se alinean formando la película cohesiva.

Finalmente se menciona el uso de polímeros naturales, que son principalmente de naturaleza polisacárida, de origen animal y vegetal; entre ellos destacan el alginato, el dextrano, la goma arábica (goma acacia), el quitosano, albumina, caseína o gelatina. Las partículas de albumina han sido ensayadas satisfactoriamente como vehículos de fármacos. También han dado resultados prometedores microsferas de gelatina, en liberación controlada, por ejemplo, en la hormona del crecimiento o quimioterapia de tumores sólidos.

La elección del polímero se debe realizar teniendo en cuenta su toxicidad así como su solubilidad según la vía de administración y el lugar de absorción del principio activo. Los polímeros utilizados para microencapsular deben cumplir requisitos tales como permitir la formación de una buena película cohesiva, ser químicamente compatible y no reaccionar con el material que forma el núcleo.

La técnica de microencapsulación empleada dependerá de las características del núcleo y del polímero que forme parte de la cubierta.⁽⁶⁾

3.7.1 Clasificación de los polímeros:

Tanto los homopolímeros como los copolímeros de acuerdo a su estructura pueden ser clasificados en:⁽¹⁸⁾

- A) Lineales
- B) Ramificados
- C) Reticulados

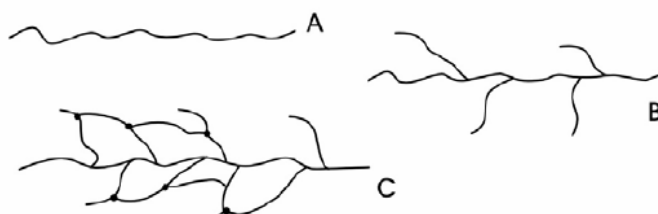


Figura N° 11. Clasificación de polímeros según su estructura

A su vez los copolímeros pueden clasificarse por la disposición de sus unidades monoméricas en: ⁽¹²⁾ (Ver Figura N° 12)

1. Alternados
2. En bloque
3. Al azar
4. Injertados

Como ya se menciono anteriormente las matrices poliméricas pueden dividirse en: ⁽²⁾

- Matrices lipídica
- Matrices de polímeros insolubles (matriz inerte)
- Matrices de coloide hidrófila

Las matrices de coloide hidrófilas, resultan de la compresión de un polímero hidrofílico no digerible con un principio activo de relativa solubilidad. El polímero se hincha por hidratación al ponerse en contacto con los líquidos del aparato digestivo lo que produce una disminución de la velocidad de liberación del principio activo hasta un valor fijo y teóricamente constante. La liberación del

principio activo dependerá de su poder de difusión a través de la red formada por el gel, de la capacidad de erosionarse de la matriz o de la combinación de ambos procesos.⁽²⁾

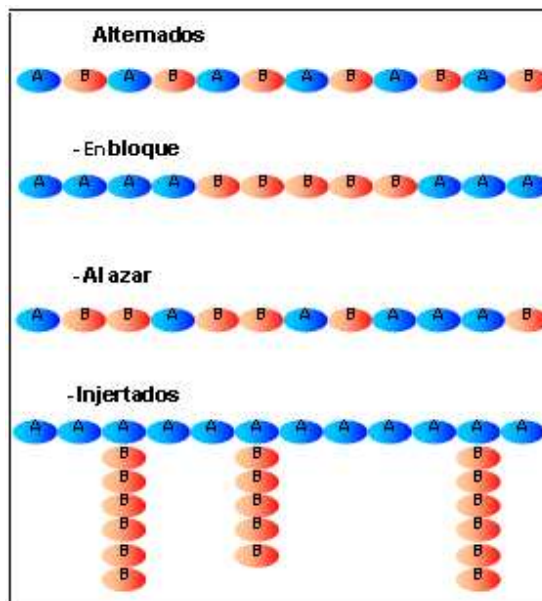


Figura N° 12. Disposición de las unidades monoméricas de los copolímeros:
A: Monómero A
B: Monómero B

3.8 Alginatos

El "alginato" es un polisacárido, que se encuentra en gran cantidad en las algas marinas pardas, representando el 30 % a 60 % de su peso (base seca).

El ácido algínico se acumula en las algas marinas en forma de "cuerpos gelatinosos" después de combinarse con las sales del agua de mar. Estos "cuerpos gelatinosos" llenan las células de las algas. La flexibilidad de las algas

que crecen en el océano es el resultado de la flexibilidad de estos cuerpos gelatinosos, es decir, los alginatos dándole al alga su estructura típica.

En 1883, el Dr. E.C.C. Standford, científico escocés, fue el primero en aislar y en poner nombre al ácido algínico. Desde entonces, el ácido algínico y sus derivados se han utilizado, en forma de hidrocoloide, para diversas aplicaciones tales como la fabricación de aditivos alimentarios, productos farmacéuticos, cosméticos y textiles. Los alginatos pertenecientes al grupo de sustancias denominadas "biopolímeros marinos" están llamando cada vez más la atención debido a la diversidad de sus aplicaciones. ⁽⁵⁾

3.8.1 Estructura Química

El ácido algínico, un polisacárido, está compuesto de dos especies de ácidos urónicos: la unidad de ácido manurónico (M) y la unidad de ácido gulurónico (G) (Figura N° 13), los cuales forman tres tipos de segmentos de bloque de homopolímeros. (Figura N° 14)

Las diferencias de la relación M/G y la configuración de bloque explica las diferencias de las propiedades y funcionalidad del alginato, en especial, la capacidad gelificante y la fuerza de gel. A modo de referencia, la relación M/G depende de factores tales como la especie de la alga marina, la parte del alga marina utilizada, la ubicación costera y la estación de cosecha.

El grupo carboxilo, dentro de las unidades M y G, intercambia iones con facilidad, y puede reaccionar con varios tipos de cationes. Esto se traduce en

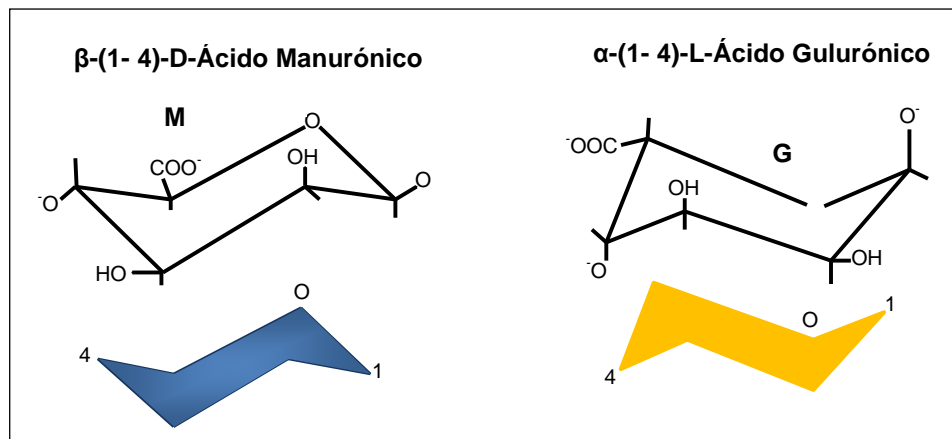


Figura N^o 13. Ácidos urónicos componentes del ácido alginico

cambios de las propiedades y la funcionalidad del alginato.

Al utilizar estas reacciones químicas y los cambios de funcionalidad asociados, los alginatos tienen numerosas aplicaciones comerciales en diversas categorías, tales como agente espesante, agente gelificante, estabilizante de dispersión, coagente de textura o bien, formador de filamentos o películas. ⁽⁵⁾

3.8.2 Propiedades de los Alginatos

La mayor ventaja de los alginatos es su comportamiento en solución acuosa. Una variedad de cationes se combina con los grupos carboxilos de alginatos, lo que se traduce en un cambio importante de sus propiedades y funcionalidad.

Los alginatos se transforman rápida y suavemente por reacciones de intercambio iónico con sales de metales divalentes. Esto se representa en el Figura N^o 15 que muestra el cambio de viscosidad a medida que se produce el intercambio iónico entre iones monovalentes por divalentes. Al inicio, la solución

de alginato tiene propiedades de flujo laminar, terminando en una estructura firme de gel.⁽⁵⁾

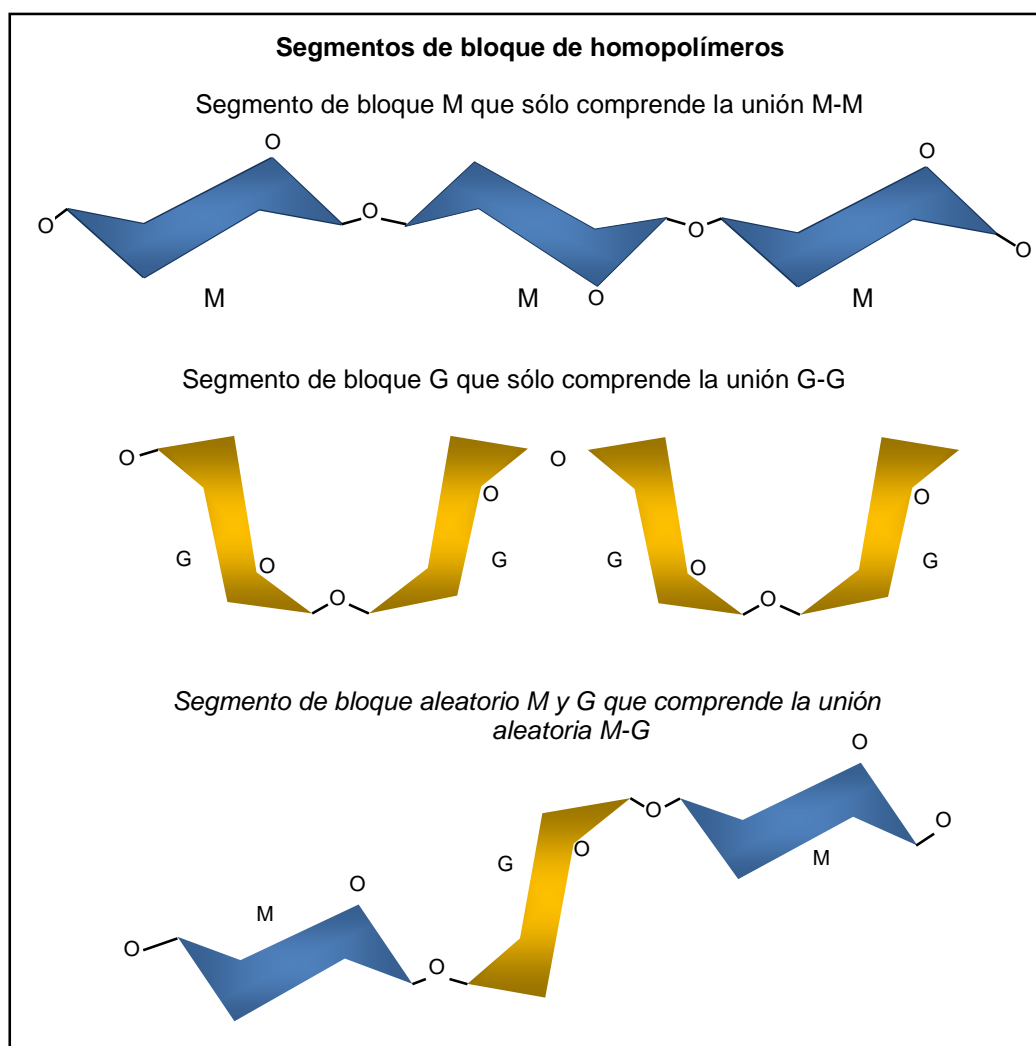


Figura N° 14. Segmentos de bloque de homopolímeros

3.8.3 Transición de alginatos de Sol a Gel

La transición de Sol (fluido viscoso) a Gel (cuerpo elástico) se observa a la vista. La masa gelificada es un co-polímero de dos tipos de segmentos, los

segmentos de bloque G entrelazados por interacciones intermoleculares y los segmentos de bloque M disueltos.

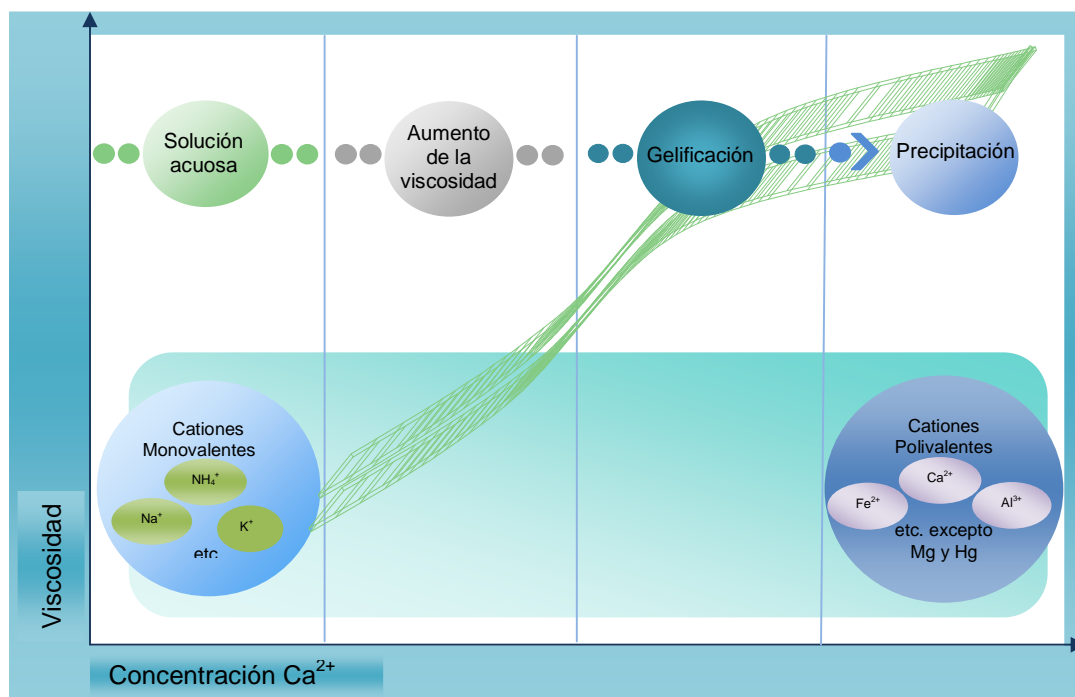


Figura N°15. Viscosidad vrs Concentración

Un segmento del polisacárido que esté formado por monómeros de ácido gulurónico (poliguluronato) presenta una forma similar a una cinta rizada, con hendiduras en las cuales encajan perfectamente los iones calcio, formando una estructura llamada "Modelo de Caja de Huevos". Estos enlaces cruzados se estructuran mediante la quelación de un sólo ión calcio a través de los grupos hidroxilo y carboxilo en cada uno de los pares de las cadenas de polímeros. (Figura N° 16)

Una gelificación inmediata se produce cuando los iones de calcio se contactan con los alginatos. Aprovechando esta característica, es posible producir una jalea esférica al dejar caer gota a gota una solución acuosa de alginato en una solución de calcio. También se puede producir una jalea con forma de hilo al dejar caer la solución de alginato en forma continua.

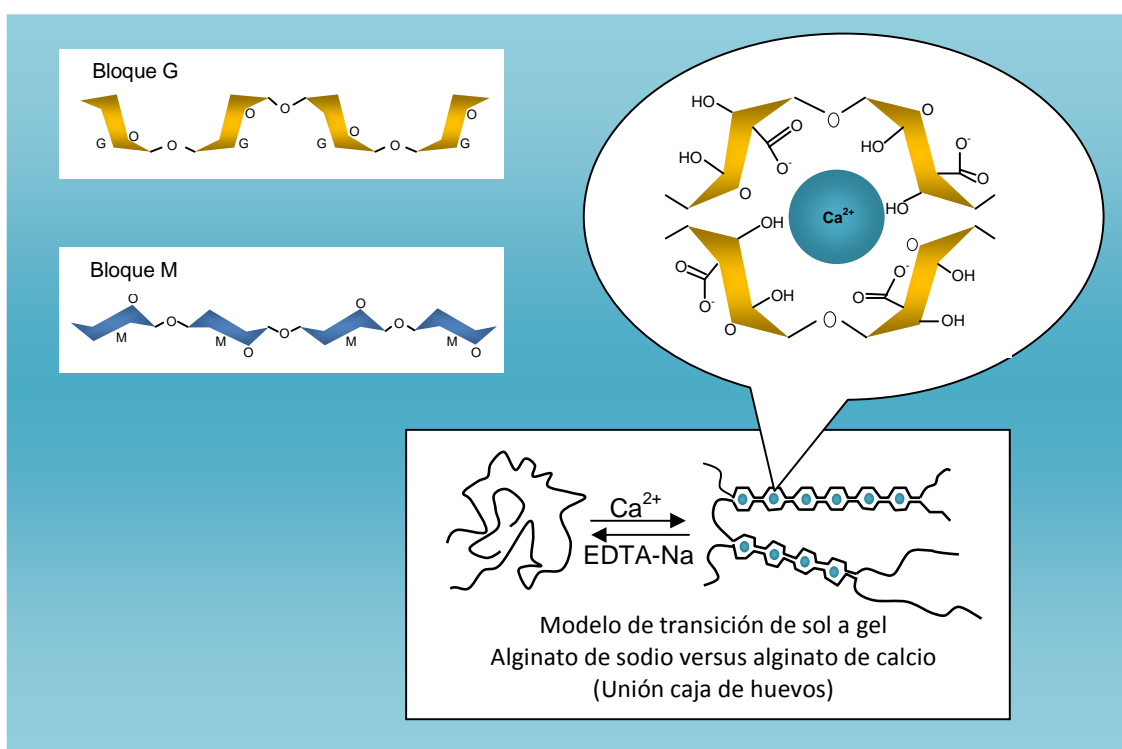


Figura N° 16. Modelo de Transición de sol a gel

Dado que el gel de alginato está compuesto de las uniones iónicas generadas por reacción entre los alginatos y los cationes divalentes/polivalentes, este gel permanece en una fase irreversible incluso bajo calor. No se produce ruptura cuando este gel de alginato es esterilizado al calor, calentado en un horno eléctrico o se aplican procesos de congelación/descongelación. (5)

La velocidad de reacción de la gelificación entre los alginatos y los iones calcio puede controlarse mediante el ajuste de la velocidad de ionización del calcio como se describe a continuación: ⁽⁵⁾

- Seleccionar un tipo adecuado de sal de calcio,
- Usar secuestrantes de combinación.
- Ajustar con un nivel de pH apropiado.

3.8.4 Propiedades de la solución de Alginato de sodio

El alginato de sodio es soluble en agua fría y caliente. Esta solución de pH neutro es un líquido suave y viscoso.

Puesto que el alginato de sodio tiene alta afinidad por el agua se debe tener extremo cuidado para preparar una solución homogénea. ⁽⁵⁾

Recomendaciones para preparar la solución de Alginato de sodio: ⁽⁵⁾

- Agregar polvo de alginato de sodio en forma gradual en agua agitada a alta velocidad.
- Antes de disolver, hacer una mezcla uniforme de polvo de alginato de sodio con, por ejemplo, azúcar, y agregar la mezcla al agua.
- Antes de disolver, preparar una premezcla de alginato de sodio con, por ejemplo, alcohol o glicerina y agregar la mezcla al agua.

Efecto del peso molecular

La viscosidad de la solución acuosa de alginato de sodio depende directamente del peso molecular, es decir, del grado de polimerización del alginato de sodio. ⁽⁵⁾

Efecto de la concentración:⁽⁵⁾

La viscosidad de la solución acuosa de alginato de sodio aumenta logarítmicamente a medida que aumenta la concentración del alginato de sodio.

Efecto de la temperatura

La viscosidad de la solución de alginato de sodio disminuye a medida que aumenta la temperatura. La temperatura no tiene mayores incidencias en las propiedades de congelación / descongelación.⁽⁵⁾

Efecto del pH

El descenso del pH de la solución provoca la transición del anión de alginato soluble en un ácido algínico insoluble y se traduce en una mayor viscosidad. A un pH 2,0 ó menor, el ácido algínico precipita.⁽⁵⁾

Efecto de un electrolito monovalente

Un electrolito inorgánico como el NaCl que libera cationes monovalentes, reduce la viscosidad de una solución acuosa de alginato de sodio, debido al aumento de fuerza iónica de la solución.⁽⁵⁾

Cationes polivalentes y el uso de secuestrantes

Una solución acuosa de alginato de sodio reacciona con los cationes polivalentes, tal como los iones de calcio, y fácilmente forma un gel. En el uso común, resulta inevitable encontrar contaminantes como el ión calcio. Estos contaminantes se encuentran en los productos lácteos, las aguas y los productos químicos, como los colorantes. Asimismo, estos contaminantes se encuentran en la materia prima del alginato; o sea, las algas.

Para evitar la contaminación no deseada de cationes polivalentes en el sistema, resulta efectivo usar los secuestrantes de manera combinada. Estos secuestrantes actúan para controlar la velocidad de la gelificación y la fluidez del producto fabricado.⁽⁵⁾

3.9 Controles de calidad para microesferas

3.9.1 Tamaño

Para determinar el tamaño y la distribución de frecuencia de las partículas se dispone en primera medida de **métodos directos** en los cuales se separan las partículas visualizadas en fracciones por tamaño o por peso referente a una escala. En los **métodos indirectos**, la medida del tamaño se basa en la medición de una propiedad física (ejemplo: volumen equivalente, volumen de sedimentación, masa, densidad, viscosidad, adsorción, etc.) relacionada con el tamaño de las partículas. Entre los métodos directos están el método de retención por tamices y el microscópico, este último además sirve para determinar la morfología de la partícula.⁽¹⁶⁾ (Anexo N°5)

– Método de retención por Tamices

Es uno de los métodos más sencillos para medir el tamaño y distribución de partículas. Consiste en hacer pasar 100 g (si el diámetro promedio de partícula está entre 500-1000 μM) del material a través de una serie de tamices circulares de cerca de 20 cm. de diámetro y 7 cm de altura; cada uno de diferente tamaño de poro organizado desde el más grande hasta el más

pequeño de manera que uno encaje en el otro herméticamente para minimizar la pérdida de polvo. Se debe tener en cuenta que los tamices deben quedar alineados en el mismo plano vertical. Los tamices se someten a vibración constante durante 10 minutos de manera que el material pase por todos los tamices y que al final de la prueba el material quede disperso en diversas fracciones entre los tamices y que no más del 5 % del material quede retenido en el más grueso y no más del 5 % pase por el más pequeño. En general los rangos de tamaños de los tamices utilizados oscilan entre No. 20 hasta 150.

En general se da por terminado el análisis cuando el residuo no varía en más de 0.1 %/min.

Por experiencia de laboratorio algunas de las formas apropiadas de colocar los tamices según su número de malla es la siguiente:⁽¹⁶⁾

1.	20	30	40	50	60	70	80
2.	20	40	60	80	100	120	
3.	20	60	80	100	140		

La determinación del tamaño de las microcápsulas se puede realizar utilizando un tamiz de malla conocida o por el método Coulter Counter (instrumento para conteo y determinación del tamaño de partículas).

Además también se puede utilizar el **Método por Sedimentación**, el cual es un método indirecto.

Este se basa en la velocidad de sedimentación de las partículas. Estas se suspenden en un fluido en movimiento (de baja densidad) que puede ser agua o aire. Aquí las partículas pequeñas se mueven hacia arriba y las grandes se dejan decantar por gravedad o centrifugación en la zona de retención. El conteo de partículas colectadas se puede hacer por el método microscópico o utilizando la ecuación de Stokes de sedimentación que dice que la velocidad de sedimentación de las partículas de igual densidad en un fluido en reposo es proporcional a su tamaño.

Esta técnica permite retirar a ciertos intervalos de tiempos volúmenes constantes del fluido, los que una vez secos se pesan y se obtiene una distribución por tamaños.

La centrifugación se puede utilizar cuando las partículas son inferiores a 1 micra y la velocidad de sedimentación es muy lenta.⁽¹⁶⁾

3.9.2. Morfología:

– Método Microscópico

Este método se basa en la medición de las partículas independiente de su forma contra un patrón de referencia para el tamaño. Para esto se toma alrededor de 0.2 g de muestra y se observa al microscopio de transmisión electrones, de barrido electrónico o de luz, en un campo cuadrulado con ayuda de un micrómetro. El tamaño de partícula detectado dependerá de la resolución del microscopio, llegando a ser del orden de 0.001 a 0.05 μM si se

utiliza un microscopio de transmisión de electrones. Para fines prácticos basta con un microscopio con objetivos de 40 a 100 X donde se puedan hacer conteos de tamaños de partículas desde 0.5 – 1000 μM . Esta técnica requiere experiencia del analista en la preparación y conteo de partículas. La ventaja del método es que es muy exacto porque no solo da información respecto al tamaño, sino que deduce la forma y el grosor predominante ya que permite fotografiar y hacer grandes barridos del material en tres dimensiones.⁽¹⁶⁾

La exactitud de este método depende de tomar un número de partículas representativas para el análisis con el objeto de eliminar los errores inherentes al método.⁽¹⁶⁾

3.9.3 Rendimiento de producción ⁽²⁸⁾

El rendimiento de producción refleja el porcentaje de microesferas obtenidas con respecto a la cantidad total de material (principio activo + polímero) empleado.

$$\text{Rendimiento de Producción} = \frac{M}{\text{ASA} + A + \text{CaCl}_2} \times 100$$

Donde:

ASA: es la cantidad en gramos utilizada de ácido acetilsalicílico

A: es la cantidad en gramos de alginato de sodio utilizado

CaCl₂: es la cantidad en gramos de cloruro de calcio utilizado

M: es la cantidad en gramos de microesferas obtenidas al final del proceso

3.9.4 Contenido en principio activo

El contenido en principio activo o capacidad de encapsulación hace referencia a la cantidad de medicamento encapsulado en la microesferas. Se calcula de la siguiente manera: ⁽²⁸⁾

$$\text{Contenido de p. a (\%)} = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Peso final de microesferas}} \times 100$$

3.9.5 Eficacia de encapsulación

El rendimiento o eficacia de encapsulación se calcula a partir de la relación entre el principio activo encapsulado y el teórico o en disposición de ser encapsulado, a partir de la expresión: ⁽²⁸⁾

$$\text{EE (\%)} = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Cantidad teórica de principio activo}} \times 100$$

IV. DISEÑO METODOLÓGICO

4.0. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de estudio:

- Bibliográfico:

Porque la investigación se inició desde una premisa teórica, buscando referencias en las bibliotecas de las universidades salvadoreñas que poseen la licenciatura en Química y Farmacia o carreras a fines, además de indagación electrónica vía internet.

- Investigación de campo:

Ya que los hechos ocurrieron en presencia del investigador, en condiciones controladas. La parte experimental fue realizada en los laboratorios de Tecnología Farmacéutica y Microbiología Aplicada correspondientes a la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador y también en Laboratorios Especializados de Control de Calidad (LECC).

- Prospectivo:

Debido a que el presente estudio proporciona la posibilidad de investigaciones futuras al respecto.

4.2 Investigación bibliográfica:

La investigación bibliográfica se llevó a cabo en las bibliotecas de las universidades salvadoreñas: Universidad de El Salvador (UES); Universidad Alberto Masferrer (USAM); Universidad Nueva San Salvador (UNSSA);

Universidad Centroamericana José Simeón Cañas (UCA); además de visitar otros recursos especializados de Internet.

4.3 Investigación de campo

La elaboración de microesferas se realizó en las instalaciones del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica; el control de calidad cualitativo (morfología y tamaño) de dichas microesferas se efectuó en las instalaciones del Laboratorio de Microbiología Aplicada de la Facultad de Química y Farmacia de la UES. En el Laboratorio Especializado de Control de Calidad (LECC) se realizaron los controles de calidad cuantitativos (contenido de principio activo).

Parte Experimental

4.3.1 Determinaciones previas a la elaboración de las microesferas matriciales.

Antes de ejecutar el proceso de elaboración de las microesferas se realizó una serie de experimentos relacionados a su preparación, con el objetivo de obtener microesferas con características adecuadas (morfología y tamaño). Para ello se llevaron a cabo las siguientes valoraciones:

- Especificación del instrumento óptimo de goteo
- Determinación de las condiciones de goteo de la solución de alginato de sodio y concentración de cloruro de calcio óptimas para la obtención de las microesferas.

- Evaluación de la altura óptima de goteo
- Determinación de temperatura de encapsulación óptima

- Especificación del instrumento óptimo de goteo

Respecto a las especificaciones del tamaño de las microesferas es siempre inferior a 1 mm ⁽²⁷⁾, pero el tamaño está relacionado con el tamaño de la gota, por lo que se evaluaron 2 dispositivos de goteo:

- Bureta
- Jeringa

- Determinación de las condiciones de goteo de la solución de alginato de sodio y concentración de cloruro de calcio óptimas para la obtención de las microesferas

La concentración adecuada para elaborar microesferas de alginato de sodio es de 1.5 % p/v⁽²⁴⁾ y la concentración adecuada de cloruro de calcio (CaCl₂) es de 1.3 % p/v; en estudios realizados⁽¹⁴⁾ se menciona que el rendimiento total de microesferas y encapsulación del activo mejoran a medida se aumenta la concentración de ión calcio. En base a esto se evaluaron tres concentraciones de cloruro de calcio:

- 1.3 % p/v
- 2.0 % p/v
- 2.7 % p/v

La obtención de una concentración óptima ayudó a obtener microesferas con características idóneas.

- Evaluación de la altura óptima de goteo

De manera similar al tamaño, la morfología de la microesfera, está relacionada con la altura de goteo, para evaluar este efecto se utilizaron 3 alturas de goteo, desde la superficie de la solución CaCl_2 hasta el origen de la gota:

10.0 cm

5.0 cm

2.5 cm

- Determinación de temperatura de encapsulación óptima

La viscosidad disminuye a medida que se aumenta la temperatura⁽⁵⁾, por lo que se dedujo que si se disminuía la temperatura a la hora de estar en contacto con el ión calcio las microesferas se tornarían más viscosas y por tanto obtendrían una mejor morfología. Para comprobar esto se evaluaron 2 temperaturas:

$25.0^\circ \pm 2^\circ$

$5.0^\circ \pm 2^\circ$

- Procedimiento para las determinaciones previas a la elaboración de microesferas matriciales:

Materiales :

- 3 Vasos de precipitados de 400 mL
- 2 Vasos de precipitados de 600 mL
- 3 Probetas de 50 mL
- 4 Agitadores de vidrio
- 2 Buretas de 25 mL

- 2 Soportes para bureta
- 2 Pinzas para buretas
- 2 Jeringas de 10.0 mL
- 34 Contenedores plásticos incoloros transparentes y descartables
- Toallas blancas
- Papel toalla blanco

Materias primas:

Cantidad total de soluciones a utilizar para las determinaciones previas a la elaboración de microesferas matriciales: (Ver Anexo N° 7)

383.25 mL de solución de alginato de sodio al 1.5 % p/v

262.50 mL de solución de cloruro de calcio al 1.3 % p/v

252.00 mL de solución de cloruro de calcio al 2.0 % p/v

252.00 mL de solución de cloruro de calcio al 2.7 % p/v

1300.00 mL de agua desmineralizada

Cálculos:

- *Cantidad de alginato de sodio para preparar la solución al 1.5 % p/v*

Alginato de sodio	solución
1.5 g.....	100.00 mL
X g.....	383.25 mL

$$X = (1.5 \text{ g})(383.25 \text{ mL})/100$$

$$X = 5.7488 \text{ g} \approx 5.75 \text{ g de alginato de sodio}$$

- Cantidad de cloruro de calcio (CaCl_2) para preparación de 262.50 mL al 1.3 % p/v:

1.3 g de CaCl_2100.00 mL de solución

X g.....262.50 mL

$$X = ((1.3 \text{ g})(262.5 \text{ mL}))/100 \text{ mL}$$

$$X = 3.4125 \text{ g} \approx 3.41 \text{ g de } \text{CaCl}_2$$

Del mismo modo se obtienen las cantidades de cloruro de calcio para lograr las concentraciones para 252.00 mL de solución al 2.0 % p/v y de 252.00 mL de solución al 2.7 % p/v, obteniéndose:

TABLA Nº 4. CANTIDAD DE CaCl_2 A UTILIZAR SEGÚN EL % P/V DE LA SOLUCIÓN OBTENIDA

Concentración de las soluciones de CaCl_2 a obtener (% p/v)	Cantidad de CaCl_2 utilizar (g)
2.0	5.04
2.7	6.80

Pesar:

5.75 g de alginato de sodio

15.25 g de cloruro de calcio dividido en 3 porciones:

Primera porción: 3.41 g de cloruro de calcio

Segunda porción: 5.04 g de cloruro de calcio

Tercera porción: 6.80 g de cloruro de calcio

- Procedimiento

- Requisición de materia prima y equipo
- Limpiar y sanitizar el área de trabajo y equipo
- Preparar 383.25 mL de solución de alginato de sodio 1.5 % p/v:

Rotular un vaso de precipitados de 600 mL con la leyenda: alginato de sodio 1.5 % p/v. Adicionar 5.75 g alginato de sodio en 25 mL de agua desmineralizada; agitar mecánicamente hasta formar una pasta marrón homogénea, incorporar el agua restante en porciones de aproximadamente 50 mL, agitando constantemente.

- Preparar las soluciones de cloruro de calcio:

Disolver la cantidad de cloruro de calcio especificada en la Tabla N° 2, en su respectivo volumen de agua desmineralizada. Cada solución debe prepararse en vasos de precipitados de 400 mL, excepto la de 1.3 % p/v en la que se utiliza uno de 600 mL, filtrar por gravedad cada solución utilizando un embudo y papel filtro de poro fino.

TABLA N° 5. CANTIDAD DE CLORURO DE CALCIO (CaCl₂) Y AGUA DESMINERALIZADA NECESARIAS PARA PREPARAR LAS CONCENTRACIONES A EVALUAR

Concentración de CaCl ₂ deseada (% p/v)	Cantidad de CaCl ₂ a pesar (g)	Cantidad de agua desmineralizada (mL)
1.3	3.41	262.0
2.0	5.04	252.0
2.7	6.80	252.0

- Realizar las determinaciones siguientes:

Determinación del instrumento óptimo de goteo

- Esta determinación se evalúa simultáneamente con la altura y la concentración óptima de goteo.

Determinación de la altura y la concentración óptima de goteo

- Seleccionar 9 contenedores plásticos y ordenar en 3 series de 3 contenedores cada serie.
- Rotular los contenedores como sigue:

El primer número corresponde a la serie, el segundo a la altura de goteo en cm y el tercero a la concentración de cloruro de calcio en % p/v.

Primera serie:

Primer contenedor	1-10-1.3
Segundo contenedor	1-10-2.0
Tercer contenedor	1-10-2.7

Segunda serie:

Primer contenedor	2-5-1.3
Segundo contenedor	2-5-2.0
Tercer contenedor	2-5-2.7

Tercera serie:

Primer contenedor	3-2.5-1.3
Segundo contenedor	3-2.5-2.0
Tercer contenedor	3-2.5-2.7

- Seleccionar el contenedor 1-10-1.3 y se adicionar 20 mL de solución de cloruro de calcio al 1.3 % p/v
- Adicionar 10 mL de solución de alginato de sodio 1.3 % p/v a una bureta de 25 mL.
- Medir con una regla 10 cm desde la superficie de la solución de cloruro de calcio del contenedor 1-10-1.3, hasta la punta del instrumento de goteo.
- Gotear los 10 mL de solución de alginato de sodio al 1.3 % p/v sobre la solución de cloruro de calcio al 2.0 % p/v.
- Dejar reposar por 2 horas
- Repetir el proceso hasta completar la serie 1 y posteriormente las demás series, variando las alturas de goteo (para la serie 2 a 5.0 cm y para la serie 3 a 2.5 cm de altura) y la concentración de la solución de cloruro de calcio según corresponda.
- Extraer las microesferas obtenidas con ayuda de un tamiz malla N° 16
- Observó y se obtener datos
- Descartar el producto obtenido

Determinación de temperatura óptima de encapsulación

Una vez determinadas las condiciones adecuadas de instrumento, altura, así como la concentración adecuada de cloruro de calcio, se procede a la evaluación de la temperatura de encapsulación:

- Seleccionar 12 contenedores y ordenar en 4 series de 3 contenedores cada una.
- Rotular los contenedores de la siguiente manera:

Considerar la letra A como las dos series originales y las dos series B como confirmación de los datos de la serie A, por otro lado, el primer número indica la temperatura de producción en grados centígrados, el segundo número indica el número correlativo del contenedor.

Primera serie:

Primer contenedor	A-5-1
Segundo contenedor	A-5-2
Tercer contenedor	A-5-3

Segunda serie:

Primer contenedor	A-25-4
Segundo contenedor	A-25-5
Tercer contenedor	A-25-6

Tercera serie:

Primer contenedor	B-5-1
Segundo contenedor	B-5-2
Tercer contenedor	B-5-3

Cuarta serie:

Primer contenedor B-25-4

Segundo contenedor B-25-5

Tercer contenedor B-25-6

- Adicionar a cada uno de los 12 contenedores 20 mL de solución de cloruro de calcio 2.0 % p/v.
- Colocar la primera serie (A-5) y la tercera serie (B-5) en baño de hielo, hasta que alcancen una temperatura igual a $5^{\circ} \pm 2^{\circ}$
- Seleccionar la segunda serie(A-25) y la cuarta serie (B-25), las cuales se encuentran a temperatura ambiente y gotear 10 mL de una solución de alginato de sodio 1.5 % p/v, usando una jeringa de 10.0 mL con aguja hipodérmica calibre 25 G X 5/8", desde una altura oscilante entre 2.5 cm y 5.0 cm.
- Reposar por 2 horas
- Extraer las microesferas obtenidas con ayuda de un tamiz de malla N° 16
- Observar y se obtener datos
- Descartar el producto obtenido

4.3.2 Elaboración de las microesferas matriciales de ácido acetilsalicílico utilizando alginato de sodio y cloruro de calcio.

Procedimiento:

- Requisición de material y equipo

Material:

- 1 Vaso de precipitados de 1000 mL
- 1 Vaso de precipitados de 600 mL
- 2 Vasos de precipitados de 100 mL
- 1 Vaso de precipitados de 50 mL
- 1 Vaso de precipitados de 10 mL
- 1 Probeta de 500 mL
- 1 Probeta de 100 mL
- 1 Probeta de 50 mL
- 1 Probeta de 10 mL
- 2 Agitadores de vidrio
- 1 Embudo de vidrio
- 2 Jeringas de 10 mL
- 2 Aguja hipodérmicas de calibre 25 G X 5/8"
- 2 Contenedores grandes, incoloros transparentes.
- Toallas blancas
- Papel toalla blanco
- Detergente

Equipo:

Trípode

Horno secador de bandeja

Balanza semianalítica

Agitador eléctrico

Tamices

- Limpieza y sanitización del área de trabajo y equipo.

(Para la sanitización del área de trabajo se utiliza: agua, papel toalla, texapón al 2.0 % p/v y una solución de cloruro de benzalconio al 2.0 % v/v)

- Pesar los sólidos, utilizando balanza semianalítica.

TABLA Nº 6. SÓLIDOS A PESAR

Materia Prima	Cantidad a pesar
Alginato de sodio	7.5 g
Cloruro de calcio	20 g
Ácido acetilsalicílico	1 g

- Medir los líquidos, en el área de trabajo

TABLA Nº 7. LÍQUIDOS A MEDIR

Materia Prima	Cantidad a medir
Agua desmineralizada	1500 mL
Alcohol etílico	20 mL

- Tanque A: Preparación de la solución de alginato de sodio al 1.5 % p/v.
En un vaso de precipitados de 600 mL se colocan 500 mL de agua desmineralizada, a temperatura ambiente, en ella se dispersan poco a poco 7.5 g de alginato de sodio con agitación eléctrica a 750 rpm, hasta dispersión completa.
- Tanque B: Preparación de la solución de cloruro de calcio 2.0 % p/v.
En un vaso de precipitados de 1000 mL, disolver poco a poco 20 g de cloruro de calcio (CaCl_2) en 1000 mL de agua desmineralizada, agitando mecánicamente después de cada adición.
- Filtrar por gravedad la solución de cloruro de calcio utilizando papel filtro de poro fino.
- Incorporar el ácido acetilsalicílico al Tanque A (Solución de alginato de sodio):
Solubilizar con agitación mecánica 1 g de ácido acetilsalicílico en 20 mL de alcohol y luego agregar a la solución que contiene alginato de sodio agitando eléctricamente a 750 rpm, por 1 minuto.
- Microencapsulación:
 - Colocar 10.0 mL de la solución de alginato de sodio y de ácido acetilsalicílico (Tanque A) en el émbolo de una jeringa de 10.0 mL, colocar a una altura oscilante de 2.5 cm a 5.0 cm y gotear constantemente sobre la solución de cloruro de calcio, utilizando una aguja hipodérmica de calibre 25

G y una longitud de 5/8" y así sucesivamente hasta terminar la solución de alginato de sodio.

- Dejar reposar por dos horas.
- Extraer las microesferas obtenidas del seno de la solución, utilizando un tamiz de malla N° 16.
- Secar las microesferas utilizando para ello, un horno secador de bandeja a 100 ° por 1.5 horas (Ver Anexo N° 3 y N° 4)
- Realizar los siguientes controles en proceso

TABLA N° 8. CONTROLES EN PROCESO

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Altura de goteo*	≥ 2.5 cm y ≤ 5.0 cm	
Tiempo de contacto con ión calcio	120 min	
Tiempo de sedimentación de las microesferas	120 min	
pH en la solución de alginato de sodio con ácido acetilsalicílico	5.0	

*Nota: La especificación se estableció experimentalmente

- Realizar los controles de producto terminado (Microesferas)

TABLA N° 9. CONTROLES EN PRODUCTO TERMINADO

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Tamaño	1.0 mm	
Morfología	Esféricas	
pH	5	
Rendimiento de producción	80%-100 %	
Eficacia de encapsulación y contenido de principio activo	≥95 % y ≤105.5 %	

Controles de producto terminado**Morfología y Tamaño:**

Tomar 0.1 g de muestra y observar al microscopio de luz con objetivos de 40 a 100X, en un campo cuadrulado cuyo tamaño de cuadrícula es de 1mm.

Rendimiento de producción

Calcular con la siguiente fórmula:

$$\text{Rendimiento de Producción} = \frac{M}{\text{ASA} + A + \text{CaCl}_2} \times 100$$

Donde:

ASA: es la cantidad en gramos utilizada de ácido acetilsalicílico

A: es la cantidad en gramos de alginato de sodio utilizado

CaCl₂: es la cantidad en gramos de cloruro de calcio utilizado

M: es la cantidad en gramos de microesferas obtenidas al final del proceso

Cantidad de principio activo encapsulado

Para medir la cantidad de principio activo se utiliza la siguiente relación matemática:

$$\text{Contenido p. a (\%)} = \frac{\text{Cantidad de p. a encapsulado}}{\text{peso final de microesferas}} \times 100$$

Eficacia de encapsulación:

El contenido en principio activo o capacidad de encapsulación hace referencia a la cantidad de medicamento encapsulado en la microesferas. Calculándose de la siguiente manera: ⁽²⁷⁾

$$\text{EE (\%)} = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Cantidad teórica de principio activo}} \times 100$$

Liberación de principio activo:

La realización de dicho control de calidad, se basa en el ensayo de aspirina para tabletas de liberación retardada, el cual utiliza el método de Cromatografía Líquida (HPLC), debido a que las microesferas matriciales de alginato de calcio conteniendo aspirina, se encuentran dentro de la clasificación de forma farmacéutica de liberación retardada.

Esta prueba se realizó en los Laboratorios Especializados de Control de Calidad (LECC), dado a las limitantes en cuanto a equipo y reactivos necesarios para realizarse dentro de la institución.

Ensayo de aspirina tabletas de liberación retardada

Equipo:

- Cromatógrafo: ELITE LACHROM

Procedimiento: ⁽²³⁾

- *Preparación de la Fase móvil*

Disolver 2 g de 1-heptanosulfonato de sodio en una mezcla de 850 mL de agua y 150 mL de acetonitrilo y ajustar con ácido acético glacial a un pH de 3.4.

Solución de dilución ---- Preparar una mezcla de acetonitrilo y ácido fórmico (99:1).

Preparación estándar ---- Disolver una cantidad de ER aspirina USP pesada con exactitud en la solución de dilución para obtener una solución que contenga una concentración conocida de aproximadamente 0.5 mg por mL.

Preparación de la valoración ---- Transferir una cantidad del polvo pesado con exactitud que equivalga aproximadamente a 100 mg de aspirina, a un recipiente adecuado. Agregar 20.0 mL de solución de dilución y aproximadamente 10 perlas de vidrio. Agitar vigorosamente durante aproximadamente 10 minutos y centrifugar (*solución madre*). Diluir cuantitativamente un volumen medido con exactitud de solución madre con 9 volúmenes de solución de dilución. Reservar

la porción restante de la solución madre para la prueba de *límite de ácido salicílico libre*.

Sistema cromatográfico (ver *Cromatografía* '621') ---- Equipar el cromatógrafo de líquidos con un detector a 280 nm y una columna de 4.0 mm X 30 cm rellena con material L1. La velocidad de flujo es de aproximadamente 2 mL por minuto. Cromatografiar la preparación estándar y registrar el cromatograma según se indica en el procedimiento: el factor de asimetría no es mayor de 2.0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2.0 %.

Procedimiento ---- Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ L) de la preparación estándar y de la preparación de valoración, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de aspirina ($C_9H_8O_4$) en la porción de muestra tomada, por la fórmula:

$$200C(r_u/r_s)$$

En donde C es la concentración, en mg por mL, de ER aspirina USP de la preparación estándar; y r_u y r_s son las respuestas correspondientes a los picos de aspirina obtenidos a partir de la preparación de valoración y de la preparación estándar, respectivamente.⁽²³⁾

V. RESULTADOS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1 Resultados obtenidos en la investigación bibliográfica

A pesar de que en la actualidad las Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada, están adquiriendo mayor realce, El Salvador hasta la fecha no cuenta con documentación específica respecto al tema, por lo tanto, la mayoría de documentos recopilados, fueron adquiridos mediante una indagación a nivel virtual, obteniendo trabajos relacionados de países como Argentina y España, entre otros.

5.2. Resultados de las determinaciones previas a la elaboración de las microesferas matriciales.

5.2.1 Especificación del instrumento óptimo de goteo

Para esta determinación se evaluaron dos instrumentos de goteo, una bureta y una jeringa con aguja hipodérmica calibre 25G x 5/8", dando como resultado que el instrumento óptimo para la realización de microesferas fue la jeringa, ya que se obtuvo un tamaño de gota adecuado, el cual al ser secado nos proporcionó el tamaño de microesferas especificado. (Ver CUADRO N° 1)

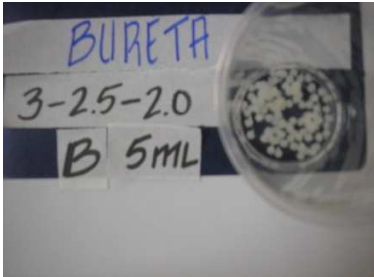
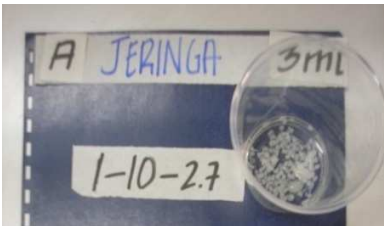
5.2.2 Determinación de las condiciones de goteo de la solución de alginato de sodio y concentración de cloruro de calcio óptimas

Al evaluar tres concentraciones diferentes de cloruro de calcio (para mayor información sobre este compuesto ver Anexo N° 2) se observó que las

microesferas con mejor morfología se encontraban en el rango de concentración de 2.0 a 2.7 % p/v, no advirtiendo diferencias significativas entre ellas, por lo que se optó por la concentración de 2.0 % p/v, con la finalidad de ahorrar materia prima.

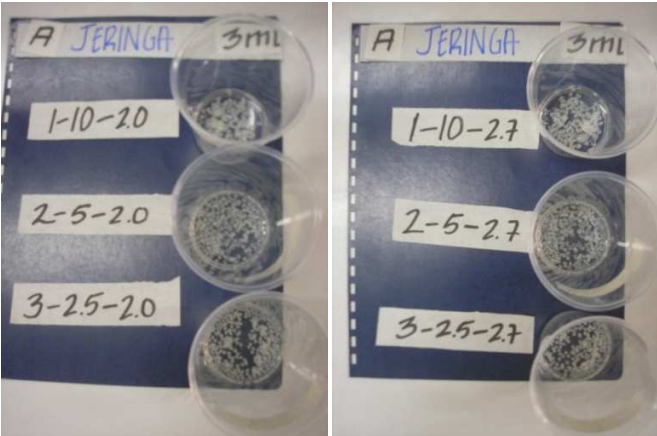
En cuanto a la altura óptima de goteo se observó que entre el rango de 2.5 cm y 5.0 cm se obtenían microesferas con mejores características morfológicas. (Ver CUADRO N° 2)

CUADRO N° 1: ESPECIFICACIÓN DEL INSTRUMENTO ÓPTIMO DE GOTEO

Instrumento de goteo evaluado	Diámetro de gota (mm)	
Bureta de 25.0 mL	>1.0	
Jeringa de 10.0 mL con aguja hipodérmica calibre 25G x 5/8"	≤1.0	

CUADRO Nº 2: DETERMINACIÓN DE LAS CONDICIONES DE GOTEO DE LA SOLUCIÓN DE ALGINATO DE SODIO Y CONCENTRACIÓN DE CLORURO DE CALCIO ÓPTIMAS

Concentración de Cloruro de Calcio (% p/v)	Altura de goteo (cm)	Morfología esférica
1.3	10.0	No
	5.0	Sí
	2.5	Sí
2.0	10.0	No
	5.0	Sí
	2.5	Sí
2.7	10.0	No
	5.0	Sí
	2.5	Sí



5.2.3 Determinación de temperatura de encapsulación óptima

Se evaluaron 2 temperaturas de la solución de cloruro de calcio 2.0 % p/v, a una altura oscilante entre 2.5 y 5.0 cm, observando que la formación de

microesferas no sufre cambios significativos al evaluar ambas temperaturas, por lo que se decide trabajar a la temperatura de 25 °, para el ahorro de tiempo y energía.



CUADRO N° 3: DETERMINACIÓN DE TEMPERATURA DE ENCAPSULACIÓN ÓPTIMA

Temperatura	Morfología esférica
5 ° ± 2°	Sí
25 ° ± 2°	Sí

5.3 Resultados e interpretación de resultados de la elaboración de microesferas matriciales de ácido acetilsalicílico utilizando alginato de sodio y cloruro de calcio.

Para tener un mejor criterio de la elaboración de microesferas se realizaron cinco ensayos, con materia prima de diferentes proveedores, los últimos tres fueron realizados con materia prima donada por la Academia de Alta Cocina Le Bouquet (alginato de sodio) y otras adquirida con recursos propios. En los siguientes cuadros se resumen las observaciones.


CUADRO Nº 4: ELABORACIÓN DE MICROESFERAS MATRICIALES DE ÁCIDO ACETILSALÍCILICO UTILIZANDO ALGINATO DE SODIO Y CLORURO DE CALCIO. ENSAYO 1

Observación	Comentario
<p>Baja dispersión del alginato de sodio (para mayor información sobre este compuesto ver Anexo Nº 1) en agua</p>	<p>Debido a la baja mojabilidad del alginato de sodio en el agua, este no pudo ser disperso de forma mecánica, por lo que se utiliza un agitador eléctrico a 750 rpm.</p> 
<p>La solución de alginato de sodio presenta como características físicas un color amarillo claro y una viscosidad moderada. Por otra parte la solución de cloruro de calcio es incolora y transparente.</p>	<p>El alginato de sodio utilizado en este ensayo no coincidía con la apariencia especificada en la bibliografía.</p> 
<p>No se ve cambio significativo en el pH de la solución de alginato de sodio al agregar el ácido acetilsalicílico (para mayor información sobre este compuesto ver Anexo Nº 3).</p>	<p>El viraje del papel indicador pH se encuentra dentro del rango establecido (3 a 5 unidades de pH), por lo que no es necesario el ajuste de pH de la solución que contiene alginato de sodio y aspirina.</p>

CUADRO Nº 4: CONTINUACIÓN

Observación	Comentario
La formación de las microesferas se dió lentamente, además de ser poco definidas morfológicamente, de coloración blanca y se aglutinaron unas con otras (posible carga estática)	Para evitar dicha aglutinación se propuso que para la realización del segundo ensayo se laven con una solución hidroalcohólica al 50 % v/v y a una temperatura de 5.0 ± 2.0 °

CUADRO Nº 5: ELABORACIÓN DE MICROESFERAS MATRICIALES DE ÁCIDO ACETILSALÍCILICO UTILIZANDO ALGINATO DE SODIO Y CLORURO DE CALCIO. ENSAYO 2

Observación	Comentario
No es necesario el ajuste de pH de la solución que contiene alginato de sodio y aspirina.	Al igual que en el ensayo anterior no se dio la necesidad de ajustar el pH de la solución de alginato de sodio y ácido acetilsalicílico.
Al lavar las microesferas obtenidas con la solución hidroalcohólica al 50% y a una temperatura de 5.0 ± 2.0 °, se obtienen microesferas mejor definidas y disminuyó considerablemente la carga estática.	<p>Esto debido a que los alginatos en general presenta una relativa insolubilidad en agua fría y etanol, como se sabe, al disminuir la temperatura la viscosidad aumenta, por lo que se obtuvieron microesferas con mejor consistencia y se presume que disminuyó la carga estática, ya que se percibe una menor aglutinación.</p> 



Resultados de los ensayos 3, 4 y 5

A partir del tercer ensayo se utilizó otra materia prima. Además a los productos obtenidos en estas pruebas se les realizaron los controles de calidad para producto terminado, debido a los buenos resultados obtenidos con la materia prima utilizada. De igual forma que en los ensayos anteriores, se toman en cuenta las observaciones previas. En el Cuadro N° 6 se resumen los resultados obtenidos.

CUADRO N° 6: ELABORACIÓN DE MICROESFERAS MATRICIALES DE ÁCIDO ACETILSALÍCILICO UTILIZANDO ALGINATO DE SODIO Y CLORURO DE CALCIO. ENSAYO 3 (PROD01)

Observación	Comentario
<p>La solución de alginato de sodio ostenta como características físicas, una coloración más tenue y transparente; una viscosidad alta, por lo que se presenta mayor dificultad al momento de gotearla. La solución de cloruro de calcio no presenta mayores observaciones.</p>	<p>Las diferencias de la relación entre los ácidos manurónico y gulurónico (en mayor proporción) y la configuración de bloque explica las diferencias de las propiedades y funcionalidad del alginato, en especial, la capacidad gelificante y la fuerza de gel. Por lo que se presume que el alginato de sodio utilizado en este ensayo, probablemente, contiene una mayor proporción de ácido gulorónico</p>
<p>A pesar de haber incrementado las cantidad de aspirina, no se presenta un cambio significativo en el pH de la solución de la mezcla (alginato de sodio + aspirina).</p>	<p>No fue necesario ajuste de pH</p>

CUADRO Nº 6: CONTINUACIÓN

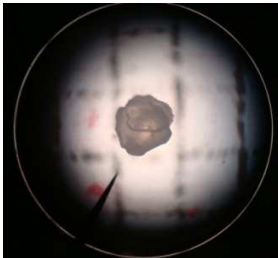
Observación	Comentario
<p>Al estar en contacto las gotas de solución de alginato de sodio más ácido acetilsalicílico con la solución de cloruro de calcio, la formación de las microesferas es considerablemente rápida en comparación con los ensayos anteriores, además son transparentes, bien definidas, y sin carga eléctrica.</p>	<p>No fue necesario lavarlas utilizando la solución hidroalcohólica para separarlas.</p> 
<p>El producto final obtenido, es esférico y de color crema. Además se ve incrementado de manera significativa el porcentaje de rendimiento, en comparación con los ensayos anteriores, aclarando que esto no se debe al incremento de las cantidades de materia prima, ya que se realiza un cálculo proporcional a las cantidades utilizadas en ensayos anteriores.</p>	<p>Debido a esto se decidió utilizar esta materia prima para ensayos posteriores</p> 

En cuanto a los ensayos 4 (PROD02) y 5 (PROD03), no se dieron mayores observaciones, tomando en cuenta lo anterior, se propone procedimiento indicado en la parte experimental para la elaboración de microesferas.

5.3.1 Resultados obtenidos en parámetros cualitativos morfología y tamaño.

Los parámetros cualitativos (morfología y tamaño) fueron realizados en el laboratorio de Microbiología Aplicada de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador; utilizándose un microscopio de luz marca Reschert Scientific Instrument, etiquetado como equipo N° 10, para la observación de la morfología; en cuanto al tamaño, el microscopio se equipó con una cuadrícula de 1mm de luz.

CUADRO N° 7: RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS CONTROLES DE LAS PARÁMETROS CUALITATIVOS MORFOLOGÍA Y TAMAÑO

Parámetro	Resultado	
Morfología	Esferoides	
Tamaño	≤ 1.0 mm	

Las microesferas observadas presentaron una morfología esférica a simple vista, pero a la luz del microscopio presentan una forma esferoide e irregular.

En cuanto al tamaño, las microesferas cumplen con la especificación reportadas en la bibliografía.

5.3.2 Resultados de los parámetros cuantitativos

Para la cuantificación de ASA se adaptó el método de disolución (el cual cuantifica por absorción ultravioleta) basándose en la monografía de las tabletas de liberación retardada; para ello se utilizó el equipo e instalaciones del laboratorio de la cátedra de control de calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, se llevó a cabo una prueba utilizándose las microesferas obtenidas en el ensayo número cinco, pero por conveniencia y tiempo, se decidió realizar el análisis en un laboratorio privado (LECC), utilizando HPLC y los ensayos tres y cuatro.

CUADRO Nº 8: RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DEL RENDIMIENTO DE PRODUCCIÓN

Nº Lote *	Peso de microesferas (g)	Peso de aspirina (g)	Peso de alginato de sodio (g)	Peso de cloruro de calcio (g)	Peso de aspirina + alginato de sodio + C cloruro de calcio(g)	Rendimiento de producción (%)
PROD01	9.27	1.00	7.50	20.00	28.50	32.53
PROD02	9.73	1.00	7.50	20.00	28.50	34.14
Media	9.50	1.00	7.50	20.00	28.50	33.33

*La denominación de lote de producción PROD01 y PROD02 corresponde a las microesferas obtenidas en los ensayo 3 y 4 respectivamente.

El bajo rendimiento de producción podría ser mejorado con la validación del método.

La forma del recipiente que contiene la solución de cloruro de calcio afecta el rendimiento de producción, dado que la profundidad debe ser mínima, pero

suficiente para permitir que las microesferas floten en el seno de la solución sin que se peguen en el fondo, esto permite usar un menor volumen de solución de cloruro de calcio, mejorando por ende el rendimiento de producción.

CUADRO Nº 9: RESULTADOS OBTENIDOS EN LA DETERMINACION DE EFICACIA DE ENCAPSULACION

Nº de Lote*	Aspirina utilizada (% p/v)	Cantidad de aspirina encapsulada (%)	Eficacia de encapsulación (%)
PROD01	0.20	0.15	74.78
PROD02	0.20	0.14	70.79
Media	0.20	0.15	72.79

*La denominación de lote de producción PROD01 y PROD02 corresponde a las microesferas obtenidas en los ensayo 3 y 4 respectivamente.

El rendimiento de encapsulación es relativamente bajo si se compara con los límites de 95.0 al 105.0 por ciento sobre lo rotulado dados en la monografía de tabletas de aspirina de liberación retardada de la USP 31₍₂₃₎.

Se realizaron análisis de ácido salicílico libre, para cuantificar la degradación del ácido acetilsalicílico, obteniéndose la conformidad de la USP 31₍₂₃₎, además el pico que corresponde al ácido salicílico no se registra en el cromatograma, por lo que se intuye que no ha habido degradación del activo (ver Anexo Nº 5 y Nº 6).

El porcentaje de compensación por pérdida del principio activo en el proceso de encapsulación es, en promedio, 27.21 %, por lo que si se quiere obtener una determinada concentración de principio activo será necesario adicionar un exceso de igual proporción.

VI. CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Por sus múltiples ventajas, en la actualidad, las Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM) están teniendo mucho auge a nivel mundial; por lo que con esta investigación se pretende brindar una referencia bibliográfica y experimental en dicha área, a la industria farmacéutica nacional y a la sociedad salvadoreña en general.
2. Para realizar el procedimiento adecuado de elaboración de microesferas, se determinaron los siguientes parámetros: especificación del instrumento óptimo de goteo, determinación de las condiciones de goteo de la solución de alginato de sodio y concentración de cloruro de calcio óptimas para la obtención de las microesferas. Además, se logró determinar la evaluación de la altura óptima de goteo y la determinación de temperatura de encapsulación óptima, lo que ayudó a obtener microesferas idóneas.
3. Se utiliza como instrumento óptimo de goteo una jeringa con aguja hipodérmica calibre 25 G X 5/8" de largo; ya que su reducido diámetro interno favorece la obtención de microesferas del tamaño especificado.
4. La velocidad de gelificación entre el alginato y el ión calcio se ve favorecida por la concentración de una solución ideal de cloruro de calcio al 2.0 % p/v,

en comparación con la concentración de 1.3 % p/v, permitiendo además el ahorro de materia prima, ya que no se percibió un cambio significativo, en comparación a la concentración de 2.7 % p/v.

5. De acuerdo a los resultados obtenidos se determinó que la altura ideal de goteo de la solución de alginato de sodio para obtener un buen rango morfológico es entre 2.5 y 5 cm sobre el nivel de la superficie, ya que debajo de este rango aumenta la posibilidad de que la aguja contacte la solución de cloruro de sodio, obstruyéndose el sistema de goteo.
6. Una mayor proporción de ácido gulónico en el alginato de sodio, permite obtener mayor disponibilidad de los bloques que reaccionan con el ión calcio por lo que las microesferas obtienen una morfología adecuada.
7. El proceso de elaboración de microesferas puede llevarse a cabo a temperatura ambiente ($25^{\circ} \pm 2^{\circ}$), los resultados satisfactorios fueron obtenidos realizando el proceso a dicha temperatura. A bajas temperaturas implica utilizar más recursos sin obtener un resultado con diferencias significativas.
8. Según los resultados experimentados las microesferas matriciales obtenidas cumplen con las especificaciones de morfología y tamaño, de acuerdo a la

bibliografía consultada, dada su forma esferoide y su diámetro menor ó igual 1mm.

9. El rendimiento de producción de las microesferas obtenidas es de 33.33 %, que es relativamente bajo, debido a que no reacciona completamente el cloruro de calcio con el alginato de sodio.

10. La eficacia de encapsulación según los resultados obtenidos es de 72.79 %, lo que indica que el método funciona, pero que es relativamente bajo en comparación a lo declarado en la monografía de tabletas de liberación retardada contenida en la USP 31, debido a la poca saturación de la solución de alginato de sodio con aspirina.

VII. RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. En futuras investigaciones se realicen estudios relacionados a la elaboración de formas farmacéuticas de liberación modificada.
2. Realizar futuras investigaciones relacionadas a formas farmacéuticas de liberación modificada con técnicas diferentes como por ejemplo la polimerización interfacial y comparar los parámetros cualitativos y cuantitativos con los obtenidos en este trabajo.
3. Que en estudios en los que se emplee la técnica de gelificación iónica debe optimizarse el sistema de goteo, con lo que se mejore probablemente el rendimiento de producción y el tiempo que se invierte en este proceso.
4. Realizar las mediciones de pH a la solución de alginato de sodio que contiene aspirina, a través de un potenciómetro, para darle una mayor exactitud al proceso de producción.
5. Tomar en cuenta para estudios posteriores, el porcentaje de compensación por pérdida de ácido acetilsalicílico que es del 27.21 %, esto significa que si se quiere elaborar microesferas que rotulen 100 mg

de aspirina deben adicionarse realmente 127.21 mg con una pureza del 100%.

6. Implementar la técnica de gelificación iónica como práctica de laboratorio en la cátedra de Tecnología Farmacéutica o cátedras afines, como alternativas de investigación de uso práctico y económico, para que los estudiantes se familiaricen con dichas técnicas.
7. Que la Industria Farmacéutica apoye proyectos relativos a la elaboración de formas farmacéuticas de liberación modificada, con el fin de incentivar la investigación académica-científica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
8. Validar el procedimiento de elaboración de microesferas matriciales de ácido acetilsalicílico utilizando alginato de sodio por la técnica de gelificación iónica.
9. Realizar un estudio de costos para evaluar su factibilidad económica.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Asociación de Cooperativas Farmacéuticas, s.c.l. 1996. CALCIO, FICHAS DE INFORMACION TECNICA. Productos Químicos. Disponible en: http://www.acofarma.com/bd/ficheros/fichas_tecnicas/calcio.htm. Fecha de consulta: Marzo 2008
2. Aulton M.E. 2004. FARMACIA: LA CIENCIA DEL DISEÑO DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS. Segunda Edición. Elsevier España.
3. Clarke E.G.C. 1986. CLARKE'S ISOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS IN THE PHARMACEUTICALS BODY FLUIDS AND POSTMORTEM MATERIALS, second edition, The Pharmaceuticals Society of Great Britain, London.
4. Comité Internacional de expertos del IPCS. 1994. FICHAS INTERNACIONALES DE SEGURIDAD QUIMICA. ACIDO o-ACETILSALICILICO. ICSC: 0822. Disponible en: www.mtas.es/insht/ipcsnspn/nspn0822.htm. Fecha de consulta: Enero 2008.
5. Kimica Corporation. ALGINATO. Kimica. C2008. Chile. Pág. 02-. Disponible en: www.kimica.jp/spanish/pag02_vease.htm. Fecha de consulta: Nov 2007 – Mar/2008

6. López Gines, G. 2008. DISEÑO DE FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR. Tesis Doctoral. España. Universidad de Granada. Pág. 32-52, Pág. 57-59

7. Merck Chemicals. 2007. 102378 CLORURO DE CALCIO. FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD. Disponible en: <http://chemdat.merck.de/documents/sds/emd/esp/es/1023/102378.pdf>. Fecha de Consulta: Marzo 2008

8. Merck Chemicals. C2008. PAGINA PRINCIPAL- ACIDO ACETILSALICILICO. Disponible en: http://www.merck-chemicals.com/isBin/INTERSHOP.enfinity/WFS/Merck-International-Site/es ES/USD/ViewProductDetail-Start;Sid=DXlxxIB3IFRzxMhCBL5kkyi33nr02hjylaixwVo-nr021_N0iGai xwVo?CatalogCategoryID=&ProductUUID=d9Cb.s1OqNoAAAEW6tfVhTI. Fecha de consulta: Enero 2008

9. Moneada, S. 1997. AVENTURAS EN FARMACOLOGÍA: VEINTE AÑOS DE CASUALIDAD Y DISEÑO. Revista Hondureña de Neurociencias 1997; 1: 41-74. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RHN/pdf/1997/pdf/Vol1-1-1997-6.pdf>. Fecha de Consulta: Junio 2008

10. Murillo M. y otros. 2001. LIBERACIÓN CONTROLADA DE PRINCIPIOS ACTIVOS MEDIANTE EL EMPLEO DE FORMULACIONES GALÉNICAS; Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Departamento de Microbiología. Universidad de Navarra; 34 REV MED UNIV NAVARRA/VOL. 45, N° 4, 2001, 19-34

11. Panreac Química, S.A.U. 2006. 373059 SODIO ALGINATO PB. FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD. Disponible en: www.panreac.es/new/esp/Fds/ESP/X373059.htm. Fecha de Consulta: Enero 2008.

12. Pertuso, S. y Otros. 2007. MATRICES HIDROFILICAS COMO AGENTES MODULADORES DE LIBERACIÓN DE FARMACOS, SALUD MILITAR – Vol.29 N° 1 – Abril 2007.

13. Quanyka. C2008. SODIO ALGINATO PB. Disponible en: www.quanyka.com.mx/catalogo/Especificaciones/S/373059.htm Fecha de consulta: Enero 2008

14. Rodríguez AC y otros. 2003. MICROESFERAS DE ALGINATO PARA USO DERMATOFARMACÉUTICO; Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina *ARS Pharmaceutica*, 44:3; 215-224.

15. Rodríguez AC y otros. 2003. MICROPARTÍCULAS DE ALGINATO CONTENIENDO PARACETAMOL. Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina ARS Pharmaceutica, 44:4, 327-333.

16. Rojas J. 2004. FARMACOTECNIA I. Facultad de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquía. Medellín-Antioquía. Colombia. Disponible en: <http://docencia.udea.co/qf/farmacotecnia/02/intro.html> Fecha de consulta: Mayo 2008

17. Rowe, RC y otros. 2006. HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. Fifth edition. Development editor Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London, UK

18. Ruiz A. 2005. EVALUACIÓN DE LA LIBERACIÓN IN VITRO-VIVO DE TEOFILINA A PARTIR DE COMPRIMIDOS MATRICIALES ELABORADOS CON COPOLÍMEROS DE METACRILATO DE METILO Y DERIVADOS ALMIDONADOS. Universidad de Sevilla. España.

19. Scharlau Chemie. 2005. FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD-MSDS. REFERENCIA: AC0355 ACIDO ACETILSALICILICO, PURISIMO. Ph Eur. USP. BP. Pág. 1-4. Disponible en: http://server.scharlau.com/Scharlau/MSDS/es/AC0355_ES.pdf. Fecha de consulta: Enero 2008
20. Suñé JM^a. 2003. NUEVAS APORTACIONES GÁLENICAS A LAS FORMAS DE ADMINISTRACIÓN. Barcelona.
21. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2002. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA TWENTY-SEVENTH REVISION. USP 27. The National Formulary Twenty-second Edition. NF 20. USA.
22. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2007. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA THIRTIETH REVISION. USP 30. The National Formulary Twenty-fifth Edition. NF 25. USA.
23. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2008. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA THIRTIETH REVISION. USP 31. The National Formulary Twenty-sixth Edition. NF 26. USA.

24. Universidad de Sevilla Facultad de Farmacia Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. 2005. CUADERNO DE PRÁCTICAS FARMACIA GALÉNICA GENERAL CURSO 2005–06. Disponible en <http://tecnofar.us.es/> Fecha de consulta Noviembre 2007.
25. Universidad de Wageningen. Licenciaturas de Tecnologías de los alimentos y Seguridad Alimentaria. C2008. E401: ALGINATO DE SODIO. FOOD-INFO. Disponible en: www.food-info.net/es/e/e401.htm. Fecha de consulta: Enero 2008
26. Valdés Lizama, O. 2005. DISEÑO DE SOPORTES COMBINADOS A BASE DE POLÍMEROS NATURALES Y SINTÉTICOS PARA SU EVALUACIÓN EN CULTIVOS CELULARES Y LA LIBERACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS. Tesis Magistral. Cuba. Universidad de la Habana.
27. Vila Jato, JL. 1997. TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. Madrid. Editorial Síntesis, 1997.

ANEXOS

ANEXO N°1

MONOGRAFÍA DEL ALGINATO DE SODIO

Monografía del Alginato de sodio

Nombre: Alginato de sodio

Sinónimos: Sal sódica del ácido algínico ⁽¹¹⁾

Nº CAS: [9005-38-3]₍₁₃₎

Descripción: Polvo blanco a color crema.₍₁₃₎

El alginato de sodio es el carbohidrato purificado producto de la extracción de las algas marinas de color marrón con un álcali diluido. Consiste principalmente en la sal sódica del ácido algínico, un ácido poliurónico compuesto por residuos del ácido β -D-manurónico unidos, de manera que el grupo carboxilo de cada unidad está libre mientras que el grupo aldehído está protegido por una unión glicosídica. Contiene no menos del 90,8 por ciento y no más de 106,0 por ciento de alginato de sodio de peso equivalente promedio de 222,00, calculado con respecto a la sustancia seca.₍₂₃₎

Solubilidad: Soluble en agua, insoluble en alcohol.₍₁₃₎

Identificación₍₂₂₎

A: A 5 mL de una solución (1 en 100), agregar 1 mL de cloruro de calcio SR: inmediatamente se forma un precipitado voluminoso y gelatinoso.

B: A 10 mL de una solución (1 en 100), agregar 1 mL de ácido sulfúrico 4N. Se forma un precipitado abundante y gelatinoso.

Función y características: Agente espesante y emulsificante.₍₂₆₎

Ingesta diaria admisible: No especificada.₍₂₆₎

Efectos colaterales: No se conocen efectos colaterales en las concentraciones usadas en los alimentos. Las altas concentraciones conllevan a la discapacidad para la asimilación de hierro, debido a que este mineral se halla enlazado, no siendo disponible.⁽²⁶⁾

Almacenamiento: Recipientes bien cerrados. Ambiente seco. Temperatura ambiente.⁽¹¹⁾

Estabilidad y reactividad:

Materias que deben evitarse: Agentes oxidantes fuertes. Ácidos fuertes. Bases fuertes.

Productos de descomposición peligrosos: Monóxido de carbono. Dióxido de carbono.⁽¹¹⁾

Identificación de los peligros: Sustancia no peligrosa según Directiva 67/548/CEE.⁽¹¹⁾

Manipulación: Sin indicaciones particulares.⁽¹¹⁾

Controles de exposición/protección personal:

Protección respiratoria: En caso de formarse polvo, usar equipo respiratorio adecuado.

Protección de las manos: Usar guantes apropiados.

Protección de los ojos: Usar gafas apropiadas.

Medidas de higiene particulares: Quitarse las ropas contaminadas. Lavarse las manos antes de las pausas y al finalizar el trabajo.

Controles de la exposición del medio ambiente: Cumplir con la legislación local vigente sobre protección del medio ambiente.

El proveedor de los medios de protección debe especificar el tipo de protección que debe usarse para la manipulación del producto, indicando el tipo de material y, cuando proceda, el tiempo de penetración de dicho material, en relación con la cantidad y la duración de la exposición.⁽¹¹⁾

Primeros auxilios:

Indicaciones generales: En caso de pérdida del conocimiento nunca dar a beber ni provocar el vómito.

Inhalación: Trasladar a la persona al aire libre. En caso de que persista el malestar, pedir atención médica.

Contacto con la piel: Lavar abundantemente con agua. Quitarse las ropas contaminadas.

Ojos: Lavar con agua abundante (mínimo durante 15 minutos), manteniendo los párpados abiertos. En caso de irritación, pedir atención médica.

Ingestión: Beber agua abundante. Provocar el vómito. Pedir atención médica.⁽¹¹⁾

Medidas de lucha contra incendio:

Medios de extinción adecuados: Agua. Dióxido de carbono (CO₂). Polvo seco. Espuma.

Riesgos especiales: En caso de incendio pueden formarse vapores tóxicos.⁽¹¹⁾

Medidas a tomar en caso de vertido accidental:

Precauciones individuales: Evitar el contacto con la piel, los ojos y la ropa.

Precauciones para la protección del medio ambiente: Prevenir la contaminación del suelo, aguas y desagües.

Métodos de recogida/limpieza: Recoger en seco y depositar en contenedores de residuos para su posterior eliminación de acuerdo con las normativas vigentes. Limpiar los restos con agua abundante.⁽¹¹⁾

ANEXO Nº 2

MONOGRAFÍA DE CLORURO DE CALCIO

Monografía del Cloruro de Calcio

Nombre: Cloruro de calcio

Sinónimos: Calcio cloruro (cristal)

N° CAS: 10043-52-4

Descripción: Cristales translúcidos, incoloros, de aspecto húmedo, muy delicuescentes, inodoros.

Fórmula empírica: $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Peso molecular: 219.09

5.47 g de calcio cloruro cristal equivalen a 1 g de calcio.

Solubilidad: Agua Soluble (1:1)

Etanol Soluble (1:4)₍₁₎

Almacenamiento: Bien cerrado. Seco. Temperatura de almacenamiento: sin limitaciones.

Estabilidad y reactividad:

Condiciones a evitar: Humedad.

Materias a evitar: Reacción exotérmica con: boro trifluoruro, éter vinilmetílico, agua (disolución exotérmica con agua).

Desprendimiento de gases o vapores peligrosos con: metales, cinc (formación de hidrógeno)

Productos de descomposición peligrosos: En caso de incendio puede producirse: cloruro de hidrógeno.

Información complementaria: Extremadamente higroscópico.

Identificación de peligros: Irrita los ojos.

Manipulación: Almacenar en lugar seco y en recipiente bien cerrado. Sin otras exigencias.

Controles de exposición/protección personal:

Protección personal: Los tipos de auxiliares para protección del cuerpo deben elegirse específicamente según el puesto de trabajo en función de la concentración y cantidad de la sustancia peligrosa.

Protección respiratoria: necesaria en presencia de polvo. Filtro P 2

Protección de los ojos: Usar gafas apropiadas.

Primeros auxilios

Tras inhalación: Aire fresco.

Tras contacto con la piel: aclarar con abundante agua. Eliminar la ropa contaminada.

Tras contacto con los ojos: aclarar con abundante agua y párpados abiertos. Llamar al oftalmólogo.

Tras ingestión: Beber abundante agua y llamar al médico.

Medidas de lucha contra incendios

Medios de extinción adecuados: Adaptar a los materiales en el contorno.

Riesgos especiales: Incombustible. Posibilidad de formación de vapores peligrosos por incendio en el entorno. En caso de incendio puede producirse: cloruro de hidrógeno.

Medidas a tomar en caso de vertido accidental

Medidas de precaución relativas a las personas: Evitar la inhalación de polvo.

Evitar el contacto con la sustancia. Proceder a ventilación en lugares cerrados.

Medidas de protección del medio ambiente: No lanzar por el sumidero.

Procedimientos de recogida/limpieza: Recoger en seco y proceder a la eliminación de residuos. Aclarar. Evitar la formación de polvo.⁽⁷⁾

ANEXO N° 3

MONOGRAFÍA DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Monografía del Acido Acetilsalicílico

Nombre: Ácido acetilsalicílico

Sinónimos: Acetato del ácido salicílico, ácido O-acetilsalicílico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido acetilsalicílico, aspirina.⁽⁴⁾

N° CAS 50-78-2⁽⁸⁾

Peso Molecular: 180.15 g/mol⁽⁸⁾

Formula molecular: C₍₉₎H₈O₄

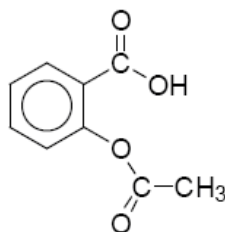


Figura N° 17. Estructura química del ácido acetilsalicílico

Descripción: cristales incoloros o blancos, o polvo cristalino blanco, o granulado. Estable al aire seco, pero se hidroliza gradualmente en contacto con la humedad en ácido acético y ácido salicílico.

Valor de pH a 2.5 g/l H₂O (20 °) ~ 3.5⁽⁸⁾

Punto de Fusión: cerca de 143 °⁽⁸⁾

Temperatura de ignición: 500 °⁽⁸⁾

Punto de inflamación: 250 °⁽⁸⁾

Limite de exposición: bajo 15 g/m³⁽⁸⁾

Presión de vapor: Reducida⁽⁸⁾

Densidad 20 °C: 1.35 g/cm³⁽⁸⁾

Solubilidad: 1 g en 300 mL de agua, 5 mL de etanol, 17mL de cloroformo, 1 en 10-15 mL de éter; soluble en soluciones de acetatos y citratos y, con descomposición, en soluciones de alcalinas de hidróxidos y de carbonatos.

Constante de disociación pK_a : 3.5 (25 °)

Disposición en el cuerpo: se absorbe rápidamente después de una administración oral y se hidroliza rápidamente a ácido salicílico el cual es el agente activo. El ácido salicílico es conjugado con el ácido glucorónico y glicina para formar acil y éteres glucorónicos y ácido salicilúrico, algunas hidroxilaciones también pueden ocurrir para dar dihidroxi y trihidroxi derivados del ácido salicílico, es excretado casi enteramente por la orina con cerca del 50% al 80% de la dosis como ácido salicilúrico, 10% al 30% como salicil orto-glucoronido. 5% como éster salicilglucoronido, y 5% al 10% como ácido salicílico libre, juntos con pequeñas cantidades de ácido gentísico, ácido gentisúrico, y droga sin cambio, los salicilatos son reabsorbidos por túbulos renales desde la orina ácida y la diuresis alcalina aumentan la proporción de eliminación.

Concentraciones terapéuticas: 20-100 $\mu\text{g/mL}$ de ácido salicílico en plasma para analgesia, 150-300 $\mu\text{g/mL}$ de ácido salicílico en plasma para efecto antiinflamatorio.

Toxicidad: El estimado de dosis letal mínima es de 15 g. Las concentraciones plasmáticas mayores a 300 $\mu\text{g/mL}$ son propensas a producir reacciones tóxicas

y concentraciones mayores a 500 µg/mL están asociadas a intoxicaciones de moderadas a severas.

Vida media: la vida plasmática media, del ácido acetilsalicílico es de cerca de 17 minutos, la del ácido salicílico es dosis dependiente (2-4 horas después de la dosis es de menos de 3 g incrementando a 19 horas después de grandes dosis)

Volumen de distribución: Ácido acetilsalicílico es de cerca de 0.15 L/Kg, ácido salicílico es de aproximadamente 0.1 a 0.2 L/Kg (dosis dependiente)

Unión a proteínas: en plasma, ácido salicílico aproximadamente 90 %, a concentraciones debajo de 100 µg/mL; decrece a 50 %, a concentraciones arriba de 400 µg/mL⁽³⁾

Almacenamiento: Bien cerrado. Seco. De +15 ° a + 25 °.⁽⁸⁾

Estabilidad y reactividad:⁽⁸⁾

Condiciones a evitar: Calentamiento fuerte.

Materias a evitar: Posibles reacciones violentas con: oxidantes, ácidos fuertes, fuerte bases.

Información complementaria: Sensible a la humedad; incompatible con sustancias alcalinas.

Válido en general para sustancias y preparaciones orgánicas combustibles: en caso de división fina, en estado arremolinado, debe contarse en general con peligro de explosión.

En caso de fuerte calentamiento pueden producirse mezclas explosivas con el aire.

Identificación de los peligros: Nocivo por ingestión.

Manipulación: Almacenar protegido de disolventes.

Controles de exposición/protección personal:

Protección personal: Los tipos de auxiliares para protección del cuerpo deben elegirse específicamente según el puesto de trabajo en función de la concentración y cantidad de la sustancia peligrosa.⁽⁸⁾

Protección respiratoria: necesaria cuando se genera polvo.

Protección de las manos: necesaria.

Protección ocular: necesaria.

Protección cutánea: Se recomienda protección cutánea preventiva.

Medidas de higiene particulares: Cambiar la ropa contaminada. Lavarse las manos tras trabajar con la sustancia.⁽¹⁹⁾

Primeros auxilios:

Tras inhalación: aire fresco.

Tras contacto con la piel: aclarar con abundante agua. Eliminar ropa contaminada.

Tras contacto con los ojos: aclarar con abundante agua, manteniendo abiertos los párpados. En caso necesario llamar al oftalmólogo.⁽⁸⁾

Tras ingestión: hacer beber inmediatamente agua abundante. Llamar al médico.

Medidas de lucha contra incendio:

Medios de extinción adecuados: agua, dióxido de carbono, espuma, polvo.

Riesgos especiales:

Combustible. En caso de incendio posible formación de gases de combustión o vapores peligrosos. Riesgo de explosión del polvo.

Referencias adicionales:

Precipitar los vapores emergentes con agua. Evitar la penetración del agua de extinción en acuíferos superficiales o subterráneos.⁽⁸⁾

Medidas a tomar en caso de vertido accidental:

Medidas de precaución relativas a las personas: Evitar el contacto con la sustancia. Evitar la formación de polvo; no inhalar el polvo. Proceder a ventilación en lugares cerrados.

Medidas de protección del medio ambiente: No lanzar por el sumidero.

Procedimientos de recogida/limpieza: Recoger en seco y proceder a la eliminación de residuos. Aclarar. Evitar la formación de polvo.⁽⁸⁾

ANEXO N° 4

MONOGRAFÍA DEL ALGINATO DE CALCIO

Monografía del alginato de calcio⁽¹⁷⁾

Nombre: Alginato de calcio

Sinónimos: Sal cálcica del ácido algínico, algin, CA33, algin calc, polimauronato cálcico, calginato, E404, Kaltostat.

Nº de CAS: Alginato de calcio [9005-35-0]

Descripción: El alginato de calcio es un polvo o fibra de color blanco a amarillo pálido-marrón, inodoro e insípido.

Propiedades típicas:

Contenido de humedad: pierde no más del 22 % de su peso en el secado.

Solubilidad: prácticamente insoluble en cloroformo, etanol, éter, agua y otros solventes orgánicos. Soluble en soluciones diluidas de citrato de sodio, bicarbonato de sodio y en soluciones de cloruro de sodio. Soluble en soluciones alcalinas o en soluciones de sustancias que se combinen con calcio.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento:

El alginato de calcio puede ser esterilizado por autoclave a 115 ° por 30 minutos o por calor seco a 150 ° por 1.0 hora. El alginato de calcio debe ser almacenado en contenedores bien cerrados.

Seguridad:

El alginato de calcio es ampliamente utilizado en formulaciones orales y tópicas y en alimento.

En 1974 la Organización Mundial para la Salud estableció que el estimado aceptable de la ingesta diaria de alginato de calcio es arriba de 25 mg, como ácido algínico, por kilogramo de masa corporal.

Cuando se calienta hasta su descomposición, emite un humo acre e irritante.

LD₅₀ (rata, IP):1.41g/Kg

LD₅₀ (rata, IV):0.06 g/Kg

Estatus regulatorio:

El alginato de calcio aparece en el listado GRAS. Es aceptado para el uso como aditivo en alimentos en Europa. Está incluido en la guía de ingredientes inactivos (tabletas orales). Además está incluido en las medicinas no parenterales con licencias en el Reino Unido.

ANEXO N°5

**MÉTODO PARA DETERMINAR EL TAMAÑO Y LA DISTRIBUCIÓN DE
FRECUENCIA DE LAS PARTÍCULAS**

Métodos para determinar el tamaño y la distribución de frecuencia de las partículas.

Métodos Directos₍₁₆₎

1. Método de retención por Tamices: Es uno de los métodos más sencillos para medir el tamaño y distribución de partículas. Consiste en hacer pasar 100 g (si el diámetro promedio de partícula está entre 500-1000 μM) del material a través de una serie de tamices circulares de cerca de 20 cm. de diámetro y 7 cm de altura; cada uno de diferente tamaño de poro organizado desde el más grande hasta el más pequeño de manera que uno encaje en el otro herméticamente para minimizar la pérdida de polvo. Se debe tener en cuenta que los tamices deben quedar alineados en el mismo plano vertical. Los tamices se someten a vibración constante durante 10 minutos de manera que el material pase por todos los tamices y que al final de la prueba el material quede disperso en diversas fracciones entre los tamices y que no más del 5 % del material quede retenido en el más grueso y no más del 5 % pase por el más pequeño. En general los rangos de tamaños de los tamices utilizados oscilan entre No. 20 hasta 150. Sin embargo para la prueba se pueden utilizar tamices que se pasen de este rango siempre y cuando la progresión de incremento de tamaños sea proporcional.

Su gran desventaja es encontrar proveedores que garanticen un tamaño uniforme de poro en todo el tamiz, al igual que el posible taponamiento que se puede presentar cuando las muestras tienen humedades superiores al 5 %.

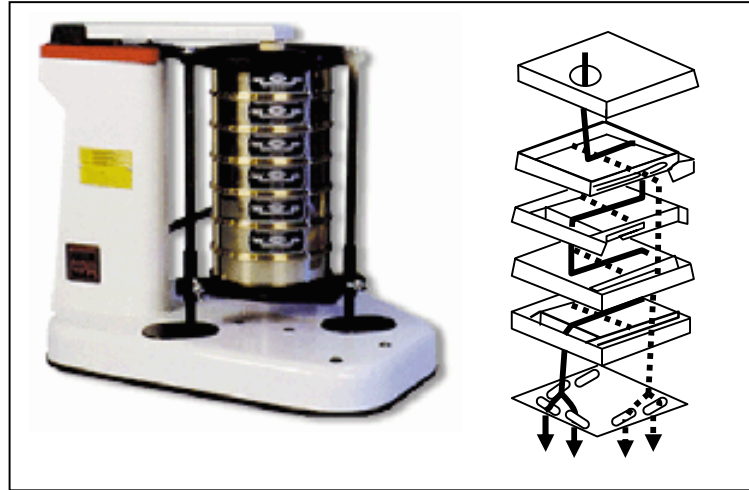


Figura N° 18. Esquema del funcionamiento de un equipo por el método de tamices.

Otras desventajas son el excesivo ruido y desgaste que se genera en la ejecución de las pruebas. Los modelos electromagnéticos evitan la acumulación de finos en los orificios.

Los orificios de los tamices pueden ser ovalados, redondos y rectangulares. Los entramados pueden ser planos, cruzados y en forma trenzada. El número de tamiz se refiere al número de orificios por pulgada lineal que estos posean y éstos se relacionan con los sistemas americanos (ASTM E11) y británicos (BS410) de clasificación basados en la progresión de raíz cuarta de dos. Por ejemplo un tamiz No. 200 indica que tiene 200 orificios/pulgada y es equivalente a un tamaño de poro de $75 \mu\text{M}$ según el sistema británico y americano. Estas clasificaciones también son compatibles con la escala internacional ISO No. 3310/1, 2591.

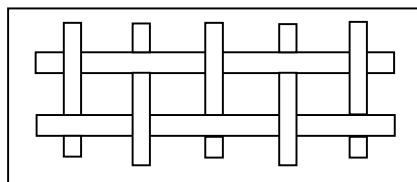


Figura N° 19. Esquema hipotético de un tamiz de malla N°4

En general se da por terminado el análisis cuando el residuo no varía en más de 0.1 %/min.

En general el proceso de tamizaje siempre es seco, aunque también existe el tamizaje húmedo, el cual se utiliza cuando se requiere eliminar el material contaminante de las muestras, cuando existen partículas muy finas adheridas electrostáticamente en las paredes del tamiz, o cuando el material reacciona con el agua con el oxígeno. En este tipo de tamizaje, se suspende el material a tamizar con tamaños del orden de 10 μM en agua o algún solvente orgánico y se coloca en tamices muy finos los cuales impiden que se elimine el material, pero facilitan la eliminación de sus impurezas al realizar los lavados respectivos. Cuando se requieren las partículas finas, se procede a decantar el material y a evaporar el agua con ayuda de un corriente de aire caliente. La dificultad de este método es encontrar tamices confiables con tamaños de orificio inferiores a 50 micras.

Los tamices con número de malla inferior a 200 no se recomiendan utilizar porque se desgastan muy fácilmente llevando a resultados erróneos. La

eficiencia se aumenta cuando se recurre a técnicas de tamizaje por vía húmeda.

Su limitante es que los tamices que son de número de malla mayor que 200 dan cierta incertidumbre en los resultados, ya que estos tamices se deterioran fácilmente debido al taponamiento y deformación de los alambres. Entre las fuentes de error de este método están:

- Sobrecarga de los tamices
- Tamaño de partícula menores a 50 micras
- Fuerzas electrostáticas entre los finos
- Humedad mayor al 5 %

2. Método Microscópico: Este método se basa en la medición de las partículas independiente de su forma contra un patrón de referencia para el tamaño. Para esto se toma alrededor de 0.2 g de muestra y se observa al microscopio de transmisión electrones, de barrido electrónico o de luz, en un campo cuadrulado con ayuda de un micrómetro. El tamaño de partícula detectado dependerá de la resolución del microscopio, llegando a ser del orden de 0.001 a 0.05 μM si se utiliza un microscopio de transmisión de electrones. Para fines prácticos basta con un microscopio con objetivos de 40 a 100 X donde se puedan hacer conteos de tamaños de partículas desde 0.5 – 1000 μM . Esta técnica requiere experiencia del analista en la preparación y conteo de partículas. La ventaja del método es que es muy exacto porque no solo da información respecto al tamaño, sino que deduce la forma y el grosor

predominante ya que permite fotografiar y hacer grandes barridos del material en tres dimensiones.

La exactitud de este método depende de tomar un número de partículas representativas para el análisis con el objeto de eliminar los errores inherentes al método.

Métodos Indirectos⁽¹⁶⁾

En general estos equipos están acoplados con un software especial para el análisis automatizado de los datos obtenidos. Entre éstos métodos están:

1. Método de absorción de gases: Se basa en el principio de adsorción de un gas (Ne, Kr, N₂) en el material a analizar, a ciertas condiciones de presión y temperatura (generalmente baja). El volumen del gas adsorbido se haya como una función de la presión del gas en una curva. En la inflexión de ésta curva se forma una monocapa en el soluto. Con el uso ecuaciones matemáticas se relaciona la cantidad de gas adsorbido con la densidad verdadera del material, su tamaño de partícula, su superficie específica y número de partículas.

2. Técnica de impactación: Un ejemplo de este sistema es el golpeador de cascada que es un equipo cilíndrico dispuesto con placas intermedias. El material se somete a un chorro de aire a altas velocidades haciendo que este pase a través de una serie de placas, siendo la velocidad en cada una más grande que las anteriores. Como consecuencia, el choque ocurre por etapas, donde las partículas más grandes quedan depositadas en las placas superiores

y las más pequeñas y livianas en las inferiores. El conteo de partículas se hace electrónicamente con ayuda de un software especializado.

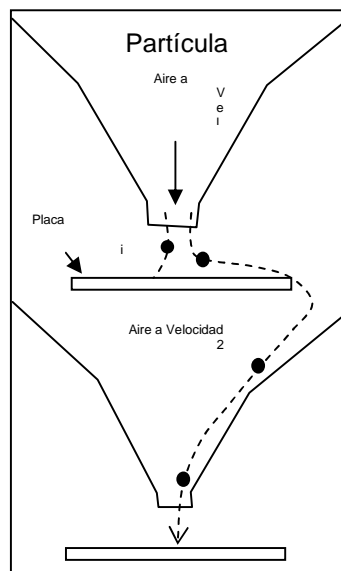


Figura N° 20. Esquema de funcionamiento del impactador de cascada

3. Contadores automatizados: Existen equipos automáticos que miden la cantidad de partículas que haya en una solución acuosa. Un ejemplo de éstos es el Coulter Counter que es un equipo que determina el número de partículas electrolíticas inferiores a $25 \mu\text{M}$ suspendidas en una solución. En este equipo el volumen de solución electrolítica que se desplaza por las partículas causa un cambio en la resistencia eléctrica entre los electrodos que es proporcional al volumen de la partícula. Posteriormente estos cambios de voltaje se traducen en tamaños comparados con una solución patrón que tiene tamaños de partículas conocidas⁽¹⁶⁾.

4. Métodos por Sedimentación: Esta es una técnica que se basa en la velocidad de sedimentación de las partículas. Estas se suspenden en un fluido en movimiento (de baja densidad) que puede ser agua o aire. Aquí las partículas pequeñas se mueven hacia arriba y las grandes se dejan decantar por gravedad o centrifugación en la zona de retención. El conteo de partículas colectadas se puede hacer por el método microscópico o utilizando la ecuación de Stokes de sedimentación que dice que la velocidad de sedimentación de las partículas de igual densidad en un fluido en reposo es proporcional a su tamaño.

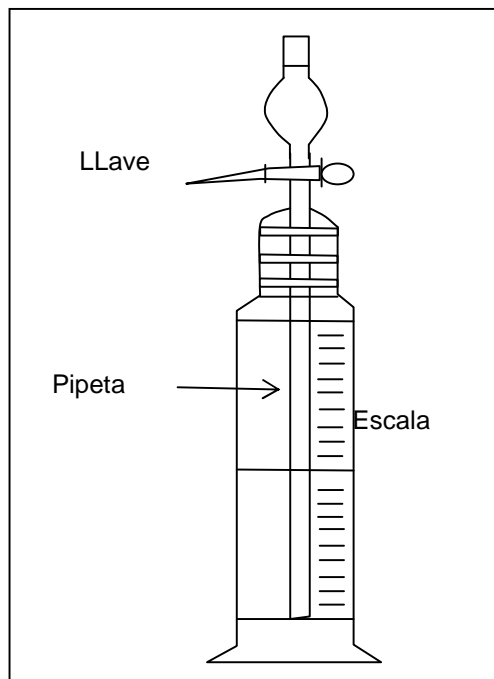


Figura N° 21. Esquema de funcionamiento del método de sedimentación

Esta técnica permite retirar a ciertos intervalos de tiempos volúmenes constantes del fluido, los que una vez secos se pesan y se obtiene una distribución por tamaños.

La centrifugación se puede utilizar cuando las partículas son inferiores a 1 micra y la velocidad de sedimentación es muy lenta.

5. Otros Métodos: Actualmente, a nivel de investigación se están implementando las técnicas de rayos X, ultrasonidos, esparcimiento de luz láser y métodos electrostáticos para el conteo de partículas.

TAMIZAJE A NIVEL INDUSTRIAL:

A nivel industrial el tamizaje es prácticamente una operación continua donde constantemente se carga el equipo. Aquí los tamices pueden ser perforados, de barras trenzadas o con ranuras etc. En general se combinan los movimientos tanto rotacionales como los vibratorios horizontal y vertical. Estos movimientos no pueden ser tan amplios porque no le daría tiempo a las partículas pequeñas para pasar por las aperturas ni tan corto que no permita el desplazamiento de las partículas por todo el área del tamiz para lograr la desaglomeración. Se debe evitar sobrecargar los tamices porque se haría más ineficiente el proceso haciendo que los orificios se obstruyan.

Debido a la dificultad en la separación de los tamaños de partícula, los procesos de tamizaje a nivel industrial son un poco lentos. Por esta razón la mayor parte

del tamizaje se logra por etapas en procesos de tamizaje continuos. Su capacidad se puede expresar en los siguientes términos: kg/h y kg/hm.²

En los equipos la mayoría de las mallas finas están soportadas sobre mallas gruesas para evitar que éstas cedan por el peso del material; esto obviamente le da algo de ineficiencia al proceso debido al posible taponamiento de las mallas, especialmente en los tamices de hueco redondo. En general con éstos equipos se pueden lograr partículas hasta un tamaño de 50 µM. Entre los tipos de equipos más utilizados están:

1. Tamiz reciproco giratorio: Consiste de una banda transportadora un poco inclinada con mallas que transportan el material en un recorrido continuo. El material fino pasa a través de él a una segunda y tercera banda transportadora acoplada también con tamices. Algunos equipos en sus tamices tienen pequeñas bolas que se encargan de desobstruir los tamices con ayuda de un movimiento vibratorio.
2. Tamiz vibratorio circular: Consiste de un cilindro con un eje rotor vertical y mallas de diferentes tamaños acoplados alrededor de la carcasa. El movimiento rotatorio hace que las partículas grandes se colecten en la parte superior y las restantes pasen por la malla fina en la parte inferior.

Factores que influyen la eficiencia del tamizaje:

- Condiciones de operación (velocidad de carga, intensidad de la vibración, etc)

- Propiedades del material a tamizar (tamaño, forma, densidad, humedad, etc).
- Aspectos del tamiz (forma del orificio, grosor, área, trenzado, etc).

ANEXO N°6

**INFORME DE ANÁLISIS DE MICROESFERAS DE ALGINATO DE CALCIO
CONTENIENDO ASPIRINA. LOTE PROD01**



Laboratorios Especializados en Control de Calidad

ESEBESA S.A. DE C.V.

Inscripción en C.S.S.P. No. 357.

Calle San Antonio Abad No. 1965, San Salvador, El Salvador. C.A.

Telefax: (503)2226-5223 • 2226-7042 • 2235-4836 • www.lecc.com.sv • e-mail: lablecc@telesal.net

INFORME DE ANÁLISIS

NOMBRE DE LA MUESTRA:	MICROESFERAS DE ALGINATO DE CALCIO CONTENIENDO ASPIRINA	CONTROL:	46,306
PROCEDENCIA:	LYA CRISTABEL LOPEZ / MARVIN ALEX Y VILLALTA HERNANDEZ	LOTE:	PROD01
REFERENCIA:	USP 31 NF 26,2008	F. FAB.:	20/10/08
DESCRIPCIÓN:	Granulos de color café claro, con apariencia humeda.	F. ANALISIS:	06/05/09
		F. EMISION:	06/05/09

RESULTADOS

DETERMINACIÓN	RESULTADO	ESPECIFICACIONES	MÉTODO
Identificación de Acido Acetil Salicilico	Conforme	El Cromatograma de la muestra corresponde al estándar	HPLC
Contenido de Acido Acetil Salicilico por 100g	0.15g	--	

OBSERVACIONES: El informe corresponde a la muestra remitida y ensayada.

Pag. 1 de 1

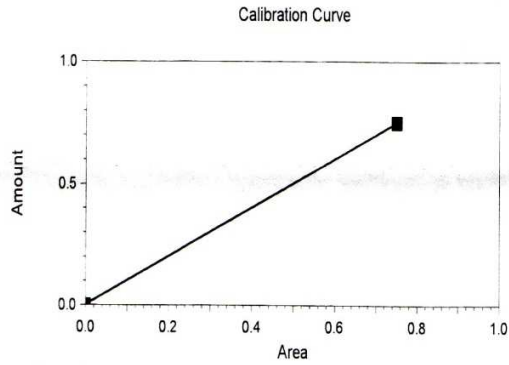

Dra. Elizabeth Banegas de Salazar
Directora Técnica.

Dra. ELIZABETH BANE GAS DE SALAZAR
QUIMICO FARMACEUTICO
Insc. J. V. P. Q. F. No. 427

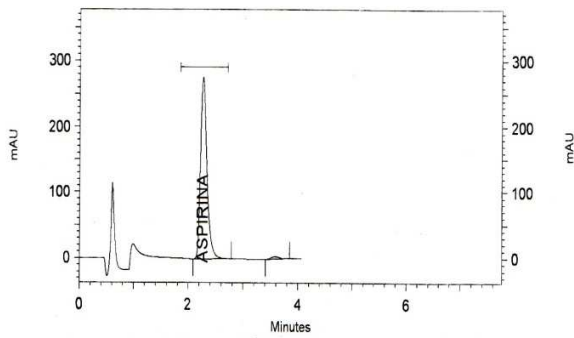
REPUBLICA DE EL SALVADOR
C. S. S. P.
LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN
CONTROL DE CALIDAD
No. de Inscricpción 357
Prop. ESEBESA, S.A. DE C.V.
San Salvador, Depto. San Salvador

LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD
(L.E.C.C.)

LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD (LECC)
INSTRUMENTO: Detector UV
USUARIO: System
FECHA DE ANALISIS: 06/05/2009 11:05:46 a.m.
analista : J:M EQUIPO : ELITE LACHROM
SC:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Default\MAYO 2009\ASPIRINA 46306
46449 OK.seq



CROMATOGRAMA



UV Results

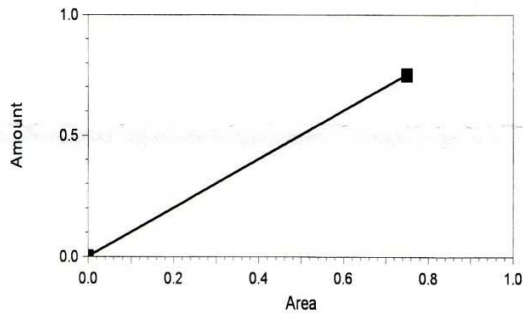
Pk #	Retention Time	Area	Height	ESTD concentration
1	2.265	9001089	1108375	99.700 CAL
Totals		9001089	1108375	99.700 CAL



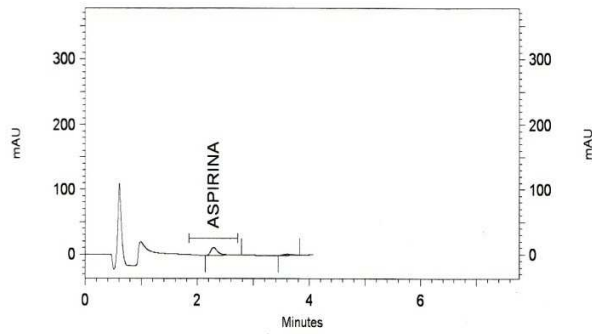
LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD
(L.E.C.C.)

LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD (LECC)
INSTRUMENTO: Detector UV
USUARIO: System
FECHA DE ANALISIS: 06/05/2009 11:37:45 a.m.
analista : J:M EQUIPO : ELITE LACHROM
SC:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Default\MAYO 2009\ASPIRINA 46306
46449 OK.seq

Calibration Curve



CROMATOGRAMA



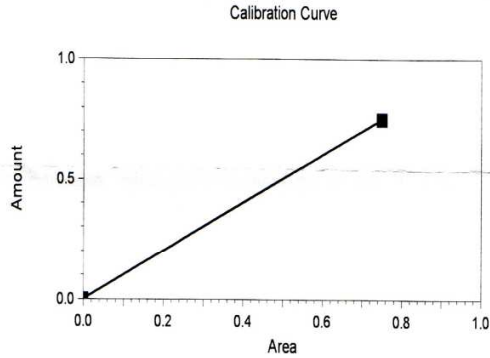
UV Results

Pk #	Retention Time	Area	Height	ESTD concentration
1	2.287	452899	48842	5.022
Totals		452899	48842	5.022

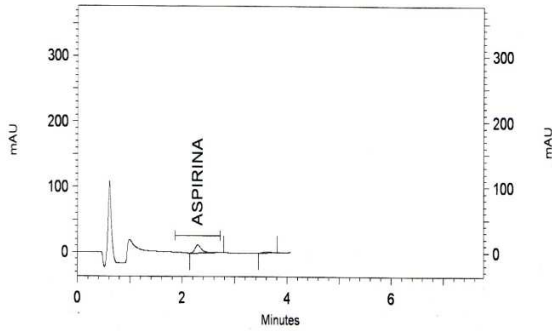


LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD
(L.E.C.C.)

LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD (LECC)
INSTRUMENTO: Detector UV
USUARIO: System
FECHA DE ANALISIS: 06/05/2009 11:43:05 a.m.
analista : J:M EQUIPO : ELITE LACHROM
SC:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Default\MAYO 2009\ASPIRINA 46306
46449 OK.seq



CROMATOGRAMA



UV Results

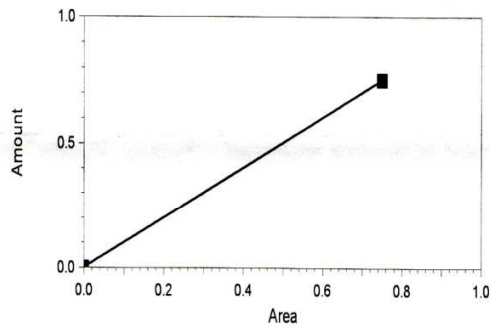
Pk #	Retention Time	Area	Height	ESTD concentration
1	2.289	449405	48901	4.983
Totals		449405	48901	4.983



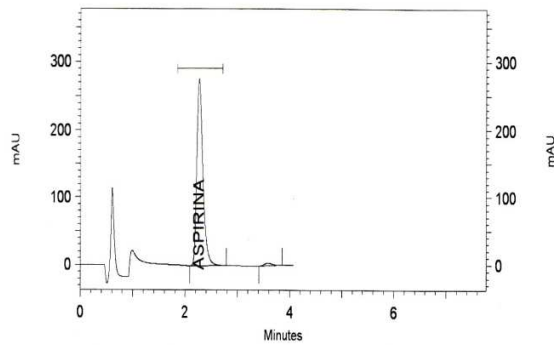
LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD
(L.E.C.C.)

LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD (LECC)
INSTRUMENTO: Detector UV
USUARIO: System
FECHA DE ANALISIS: 06/05/2009 11:05:46 a.m.
analista : J:M EQUIPO : ELITE LACHROM
SC:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Default\MAYO 2009\ASPIRINA 46306
46449 OK.seq

Calibration Curve



CROMATOGRAMA



UV Results

PK #	Retention Time	Area	Height	ESTD concentration
1	2.265	9001089	1108375	99.700 CAL
Totals		9001089	1108375	99.700 CAL



ANEXO N° 7

INFORME DE ANÁLISIS DE MICROESFERAS DE ALGINATO DE CALCIO

CONTENIENDO ASPIRINA. LOTE PROD02



Laboratorios Especializados en Control de Calidad

ESEBESA S.A. DE C.V.

Inscripción en C.S.S.P. No. 357.

Calle San Antonio Abad No. 1965, San Salvador, El Salvador. C.A.

Telefax: (503)2226-5223 • 2226-7042 • 2235-4836 • www.lecc.com.sv • e-mail: lablecc@telesal.net

INFORME DE ANÁLISIS


NOMBRE DE LA MUESTRA:	MICROESFERA DE ALGINATO DE CALCIO CONTENIENDO ASA.	CONTROL:	46,449
PROCEDENCIA:	LYA CRISTABEL LOPEZ / MARVIN ALEX Y VILLALTA HERNANDEZ	LOTE:	PROD02
REFERENCIA:	USP 31 NF 26, 2008.	F. FAB.:	27/10/08
DESCRIPCIÓN:	Granulos de color café claro, con apariencia humeda.	F. ANALISIS:	06/05/09
		F. EMISION:	06/05/09

RESULTADOS

DETERMINACIÓN	RESULTADO	ESPECIFICACIONES	MÉTODO
Identificación de Acido Acetil Salicilico	Conforme	El Cromatograma de la muestra corresponde al estándar	HPLC
Contenido de Acido Acetil Salicilico por 100g	0.142g	---	

OBSERVACIONES: El informe corresponde a la muestra remitida y ensayada.

Pag. 1 de 1


Dra. Elizabeth Banegas de Salazar
Directora Técnica.

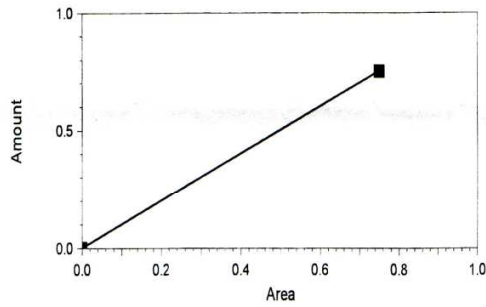
Dra. ELIZABETH BANE GAS DE SALAZAR
QUIMICO FARMACEUTICO
Insc. J. V. P. Q. F. No. 427

REPUBLICA DE EL SALVADOR
C. S. S. P.
LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN
CONTROL DE CALIDAD
No. de Inscrición 357
Prop. ESEBESA, S.A. DE C.V.
San Salvador, Depto. San Salvador

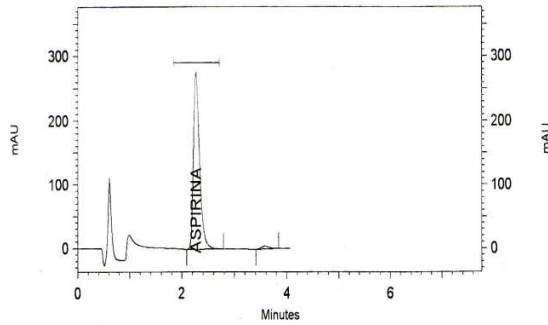
LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD
(L.E.C.C.)

LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD (LECC)
INSTRUMENTO: Detector UV
USUARIO: System
FECHA DE ANALISIS: 06/05/2009 11:11:05 a.m.
analista : J:M EQUIPO : ELITE LACHROM
SC:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Default\MAYO 2009\ASPIRINA 46306
46449 OK.seq

Calibration Curve



CROMATOGRAMA



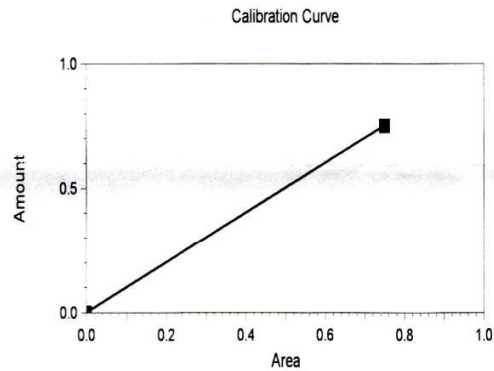
UV Results

Pk #	Retention Time	Area	Height	ESTD concentration
1	2.267	8980952	1107078	99.700 CAL
Totals		8980952	1107078	99.700 CAL

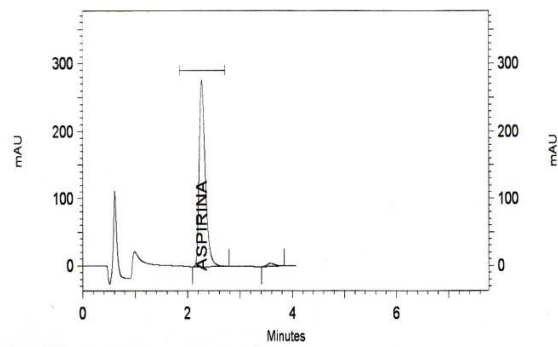


LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD
(L.E.C.C.)

LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD (LECC)
 INSTRUMENTO: Detector UV
 USUARIO: System
 FECHA DE ANALISIS: 06/05/2009 11:11:05 a.m.
 analista : J:M EQUIPO : ELITE LACHROM
 SC:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Default\MAYO 2009\ASPIRINA 46306
 46449 OK.seq



CROMATOGRAMA



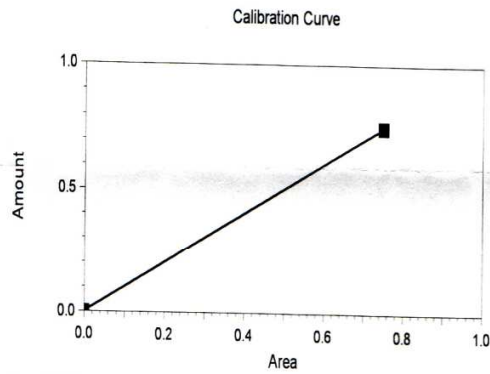
UV Results

Pk #	Retention Time	Area	Height	ESTD concentration
1	2.267	8980952	1107078	99.700 CAL
Totals		8980952	1107078	99.700 CAL

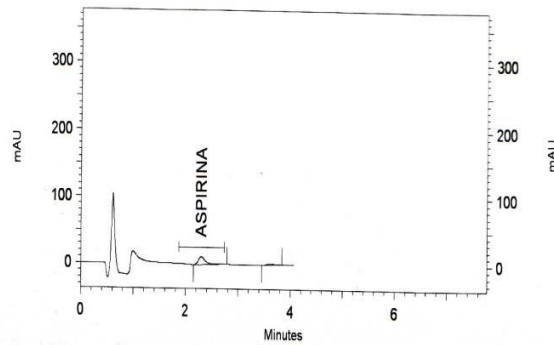


LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD
(L.E.C.C.)

LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD (LECC)
 INSTRUMENTO: Detector UV
 USUARIO: System
 FECHA DE ANALISIS: 06/05/2009 11:58:56 a.m.
 analista : J:M EQUIPO : ELITE LACHROM
 SC:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Default\MAYO 2009\ASPIRINA 46306
 46449 OK.seq



CROMATOGRAMA



UV Results

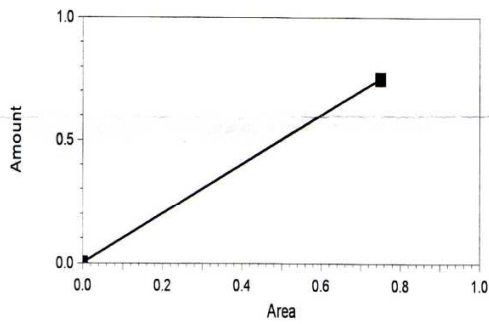
Pk #	Retention Time	Area	Height	ESTD concentration
1	2.296	426155	45953	4.726
Totals		426155	45953	4.726



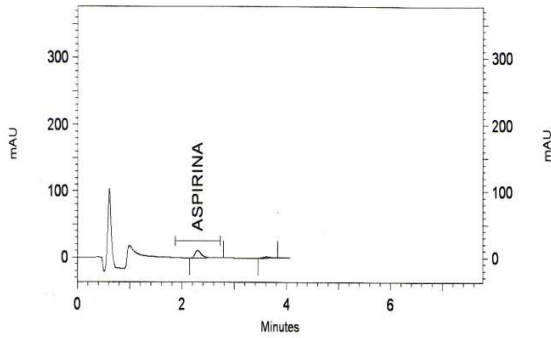
LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD
(L.E.C.C.)

LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD (LECC)
 INSTRUMENTO: Detector UV
 USUARIO: System
 FECHA DE ANALISIS: 06/05/2009 12:04:15 p.m.
 analista : J:M EQUIPO : ELITE LACHROM
 SC:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Default\MAYO 2009\ASPIRINA 46306
 46449 OK.seq

Calibration Curve



CROMATOGRAMA



UV Results

Pk #	Retention Time	Area	Height	ESTD concentration
1	2.294	428995	46087	4.757
Totals		428995	46087	4.757



ANEXO N° 8
EJEMPLOS DE CALCULOS

CÁLCULOS PARA LAS DETERMINACIONES PREVIAS A LA ELABORACIÓN DE LAS MICROESFERAS MATRICIALES

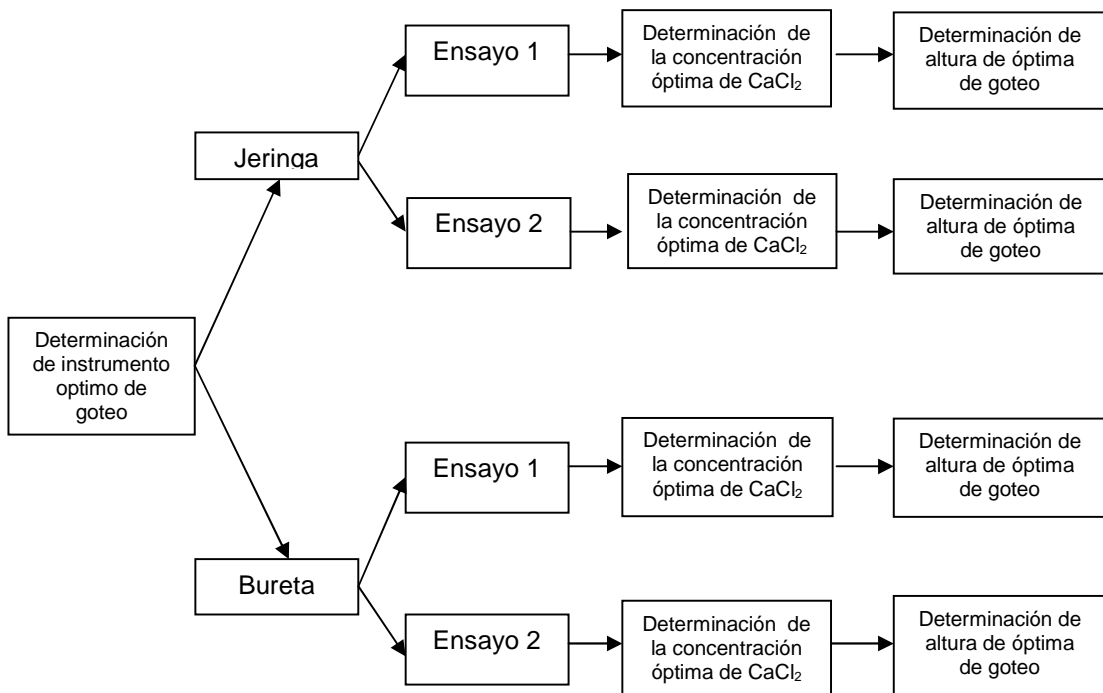


Figura N° 22: Esquema de la relación entre determinaciones

Este esquema representa el orden con el que fueron sucedidos los ensayos de las determinaciones previas, sin incluir la evaluación de temperatura óptima, a la elaboración de las microesferas matriciales, aunque la determinación de la concentración óptima de la solución de cloruro de calcio y la altura de goteo fueron evaluadas al mismo tiempo.

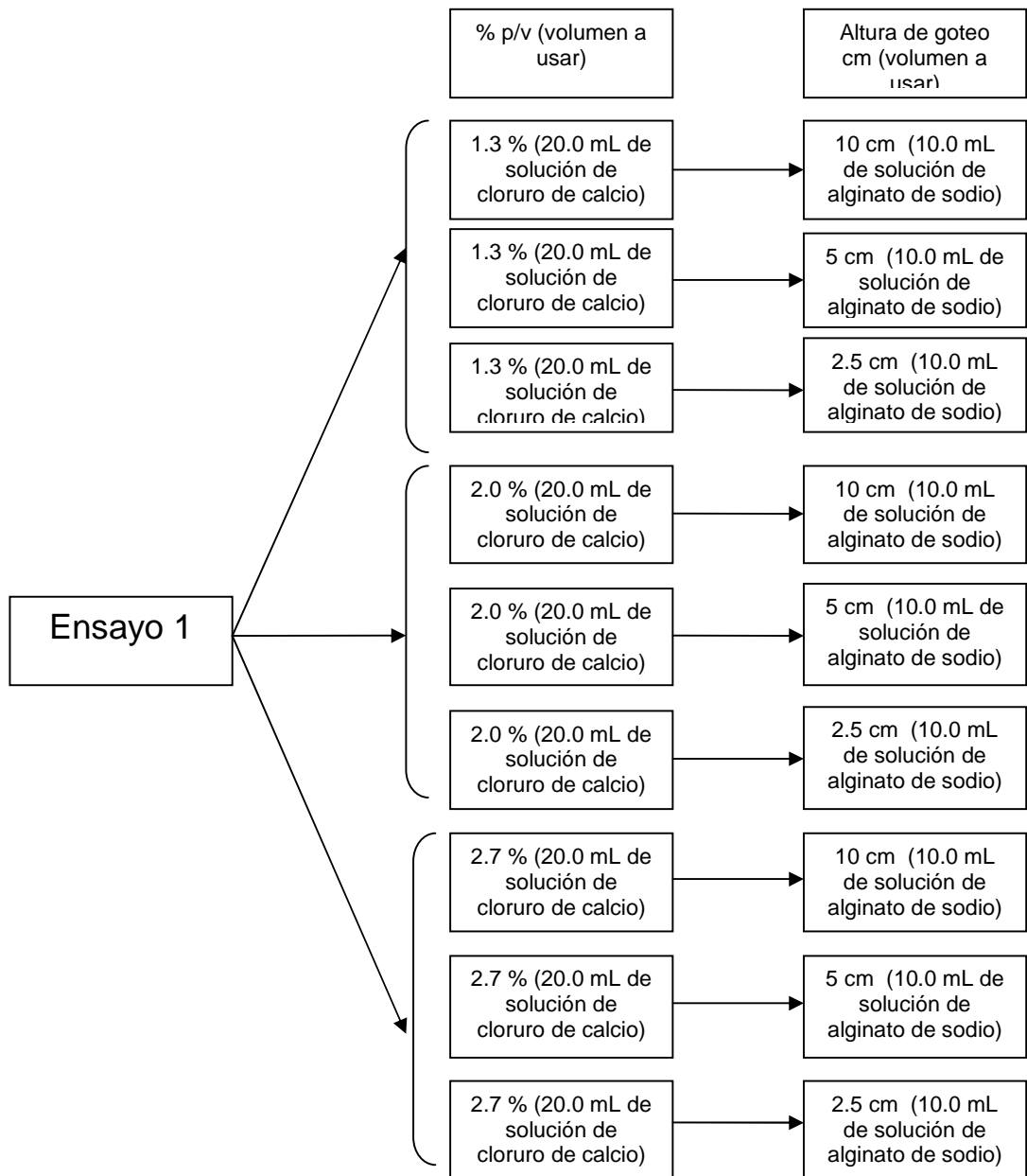


Figura N° 23: Esquema de relación entre volúmenes de solución de cloruro de calcio y volúmenes de solución de alginato de sodio.

Según el esquema anterior se utilizan por cada ensayo:

9 contenedores

90 mL de solución de alginato de sodio al 1.5 % p/v

60 mL de solución de cloruro de calcio al 1.3 % p/v

60 mL de solución de cloruro de calcio al 2.0 % p/v

60 mL de solución de cloruro de calcio al 2.7 % p/v

Si se tiene en cuenta que son 2 ensayos con 2 instrumentos diferentes, hacen un total 4 ensayos, dado que todos los ensayos se realizan con volúmenes idénticos tenemos que las cantidades totales son :

90 mL de solución de alginato de sodio al 1.5 % p/v x 4 ensayos = 360 mL

De la misma manera se realiza el cálculo para el resto de las soluciones obteniendo:

360 mL de solución de alginato de sodio al 1.5 % p/v

240 mL de solución de cloruro de calcio al 1.3 % p/v

240 mL de solución de cloruro de calcio al 2.0 % p/v

240 mL de solución de cloruro de calcio al 2.7 % p/v

Dado que el ensayo se realiza en pequeña escala se adiciona un exceso de 5%, quedando finalmente:

383.5 mL de solución de alginato de sodio al 1.5 % p/v

262.0 mL de solución de cloruro de calcio al 1.3 % p/v

252.0 mL de solución de cloruro de calcio al 2.0 % p/v

252.0 mL de solución de cloruro de calcio al 2.7 % p/v

Es necesario aclarar que las soluciones de alginato de sodio 1.5% p/v y la de cloruro de calcio 1.3 % p/v presentan un exceso de 5.0 mL y 10.0 mL, respectivamente, debido a la realización de una prueba de velocidad de goteo cuyos resultados no fueron incluidos por considerarse poco mesurables y de poca ayuda.

RENDIMIENTO DE PRODUCCIÓN

Se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{Rendimiento de Producción} = \frac{M}{\text{ASA} + A + \text{CaCl}_2} \times 100$$

Donde:

ASA: es la cantidad en gramos utilizada de ácido acetilsalicílico

A: es la cantidad en gramos de alginato de sodio utilizado

CaCl₂: es la cantidad en gramos de cloruro de calcio utilizado

M: es la cantidad en gramos de microesferas obtenidas al final del proceso

Rendimiento de producción para lote PROD01:

TABLA N° 10 : CANTIDADES DE MATERIA PRIMA Y PRODUCTO OBTENIDO EN LA ELABORACIÓN DE LOTE PROD01

ASA	1.00 g
A	7.50 g
CaCl ₂	20.0 g
M	9.27 g

$$\text{Rendimiento de Producción} = \frac{9.27}{1.00 + 7.50 + 20.00} \times 100$$

$$\text{Rendimiento de Producción} = \frac{9.27}{28.50} \times 100$$

$$\text{Rendimiento de Producción} = 0.325263 \times 100$$

$$\text{Rendimiento de Producción} = 32.5263$$

$$\text{Rendimiento de Producción} \approx 32.53$$

CANTIDAD DE PRINCIPIO ACTIVO ENCAPSULADO

Estas cantidades fueron dadas por laboratorios LECC donde se determinó la cantidad de principio activo encapsulado.

Para el caso del lote PROD01 es de 0.15 %

EFICACIA DE ENCAPSULACION

El contenido en principio activo o capacidad de encapsulación hace referencia a la cantidad de medicamento encapsulado en la microesferas. Calculándose de la siguiente manera: ⁽¹⁷⁾

$$EE (\%) = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Cantidad teorica de principio activo}} \times 100$$

La cantidad teórica de principio activo para este caso se deduce de la siguiente manera:

Se dispersó 1.003 g de ASA en 500 mL de una solución de alginato de sodio al 1.5 % p/v, dando como resultado una concentración de 0.2006 % p/v de ASA en solución de alginato de sodio

$$EE (\%) = \frac{0.0015 \text{ g}}{0.002006 \text{ g}} \times 100$$

$$EE (\%) = 0.747757 \times 100$$

$$EE (\%) = 74.7757$$

$$EE (\%) = 74.78$$