



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN
MODIFICADA DE NAPROXENO CON UNA MATRIZ HÍBRIDA
DE SILICIO-TITANIO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INGENIERO QUÍMICO

P R E S E N T A:

YEPEZ MARQUEZ MARIA GABRIELA



DIRECTOR DE TESIS: QFB ERIK ABEL DE LOS SANTOS MATA

CIUDAD DE MÉXICO

SEPTIEMBRE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme la oportunidad de formar parte de esta institución, porque en ella encontré una segunda casa.

A mis padres, por su enorme esfuerzo dedicación y apoyo incondicional, porque han estado conmigo en todo momento y me han apoyado en todas mis decisiones, esta es una manera de demostrarles lo mucho que los amo y lo agradecida que estoy con ellos, este trabajo es dedicado a ellos.

A mis hermanos Mario Erika y Jessica porque a pesar de las peleas siempre contaré con ellos en todo momento y siempre estaremos juntos.

A mis sobrinos Balam, Regina y Adrian porque su inocencia es tan grande que hacen su amor tan sincero, porque con ellos no existen los malos momentos y siempre me sacan una gran sonrisa.

A mi esposo Erik por impulsarme siempre para seguir adelante, por todo su apoyo su comprensión y por su gran amor, que aunque no me demuestre se que siempre estará conmigo y yo con él, porque mis logros también son de él, porque juntos somos una familia y un gran equipo y porque sin el este trabajo no hubiera sido posible por todo gracias te amo.

A mis amigos de la facultad Itzel, Oscar, Diego, Memo, Giovanni, Brian, Alan, Nery y Uriel por todos los buenos momentos que pasamos juntos por que con el paso del tiempo se vuelven algo más que amigos.

A mis amigos Rubén, Gaby, Karen y Dennis por brindarme su amistad y por siempre darme los mejores consejos para mi vida.

A Susana Calva por toda su confianza, sus consejos y cariño por que siempre confió en mí y me enseñó nunca darme por vencida.

A mis sinodales, Eduardo Vázquez por sus consejos sus enseñanzas y su amistad, a la Dra. Marina Caballero por su confianza y porque es un gran ejemplo para mi, al Dr. Roberto Mendoza por compartirme sus conocimientos y el Dr. Ángel Rojas por su dedicación y su apoyo en este trabajo y durante toda mi licenciatura.

A mis profesores: Víctor Corvera, Francisco Mandujano, Blas Maldonado, Víctor Romo, ya que fueron parte fundamental durante todo el tiempo que estuve en la facultad y día a día me enseñaron a luchar por mis metas

A Paty y Gustavo por abrirme las puertas de su casa y de su corazón.

Agradecimiento por el financiamiento a la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS DEL PERSONAL ACADÉMICO, DGAPA UNAM, por el proyecto PAPIME PE102816: “Elaboración de un libro multidisciplinario sobre biomateriales en apoyo a la actividad docente en las carreras de Ingeniería Química, Biología, y Química Farmacéutico Biológica”. Y proyecto PAPIIT IN114516: “Separación selectiva empleando membranas sintetizadas por el proceso Sol-Gel”.



1. RESUMEN.....	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
3. OBJETIVOS.	8
4. MARCO TEÓRICO.....	9
4.1 MEMBRANAS.....	10
4.1.1. CLASIFICACIÓN DE MEMBRANAS.....	12
4.1.2. GENERALIDADES DEL PROCESO SOL-GEL.....	15
4.2 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.....	18
4.2.1 ANTECEDENTES DE LA LIBERACIÓN CONTROLADA.....	18
4.2.2 CLASIFICACIÓN.....	20
4.2.3 FORMAS FARMACEUTICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.....	22
4.2.4 VENTAJAS DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.....	27
4.3 AINES.....	28
4.3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	28
4.3.2 CARACTERÍSTICAS DE NAPROXENO.....	31
4.4 ANÁLISIS GENERALES DEL SISTEMA DE LIBERACIÓN MODIFICADA.....	33
4.4.1DISOLUCIÓN.....	33
4.4.2 LIBERACIÓN CONTROLADA.....	42
4.4.3VOLUMETRÍA.....	43
4.4.4CARACTERIZACIÓN.ESPECTROMETRÍA DE ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO.....	43
5.- DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	46
5.1 SÍNTESIS DE MEMBRANAS CON EL API.....	46
5.1.1 METODOLOGÍA.....	46
5.1.2 MATERIALES Y RECURSOS.....	49
5.2 METODOLOGÍA PARA LA VALORACIÓN DE NAPROXENO.....	49
5.2.1METODOLOGÍA.....	49
5.2.1 REACTIVOS Y RECURSOS.....	51
6.- RESULTADOS.....	52
6.1 RESULTADOS DE LA SÍNTESIS DE LA MATRIZ CON API.....	52
6.2 RESULTADOS LA VALORACIÓN DE NAPROXENO.....	55
7. CONCLUSIONES.....	58
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1. ESQUEMA DEL PRINCIPIO DEL PROCESO SOL-GEL APLICADO A LA PREPARACIÓN DE MEMBRANAS INORGÁNICAS (GUIZARD C, 1999).....	17
FIGURA 2. PERFILES DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA.....	23
TABLA 1. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE LOS AINE Y LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES.....	28
TABLA 2. PRINCIPALES GRUPOS DE AINES.	30
FIGURA 3. ESTRUCTURA QUÍMICA DE NAPROXENO.	31
TABLA 3: CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.....	32
FIGURA 4. MODELO DE CAPA DE DIFUSIÓN TEORÍA DE LA PELÍCULA (REMINGTON A, 2013).....	35
FIGURA 5. CURVA DE DISOLUCIÓN CON FORMA DE S DE PREPARADOS SÓLIDOS.	39
FIGURA 6. EFECTO DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS SOBRE LA DISOLUCIÓN DE DROGAS DE PREPARADOS DE SÓLIDOS.....	39
FIGURA 7. ESPECTRO DE ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO DE UNA PELÍCULA DELGADA DE POLIESTIRENO OBTENIDO CON UN MODERNO ESPECTROFOTÓMETRO DE IR. OBSÉRVESE QUE LA ESCALA DE ABCISAS CAMBIA A PARTIR DE 2.000CM ⁻¹ (SKOOG DA, 2000).	45
FIGURA 7. DIAGRAMA DE BLOQUES DE LA SÍNTESIS DE MATRICES.....	48
TABLA 4: LISTA DE EQUIPO PARA LA VALORACIÓN DE NAPROXENO.....	51
FIGURA 8.- MATRIZ HOMOGÉNEA SINTETIZADA SIO ₂ -TIO ₂	52
FIGURA 9. API CON MATRIZ HOMOGÉNEA.	52
FIGURA 10.- MATRICES HOMOGENEAS, EN LA PARTE SUPERIOR EL SISTEMA TEOS-TI(OBU) ₄ , CENTRO TEOS-TI(OPRN) ₄ , INFERIOR TEOS-TI(OPR) ₄	53
FIGURA 11.- ESPECTRO DE FTIR DE LA MATRIZ HIBRIDA CON EL API, SIN INTERACCIÓN MOLÉCULAR.....	54
TABLA 5. RESULTADOS DE LA CONCENTRACIÓN DEL BIIFALATO DE POTASIO Y DEL HIDRÓXIDO DE SODIO.....	55
FIG.12 DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE NAPROXENO.....	56
FIG. 13 GRÁFICA DEL PORCIENTO DE DISOLUCIÓN OBTENIDO DE LA VALORACIÓN DE NAPROXENO CONTENIDO EN LA MATRÍZ SILICIO-TITANIO.	57

1. RESUMEN.

La investigación farmacéutica está optimizando los nuevos medicamentos para que sean más eficaces, un sistema de liberación modificado satisface muchos de los lineamientos de la nueva generación de medicamentos. Por esta razón se propone al Naproxeno Base como fármaco, para incluirse en una matriz de SiO_2 - TiO_2 , como un dispositivo de liberación modificada, los inconvenientes de incluir a este fármaco es la estabilidad y compatibilidad fisicoquímica entre el fármaco y la matriz. Para determinar la estabilidad del sistema, se evaluó la interacción del Naproxeno con la matriz, determinando degradación física, química y fisicoquímica en tres precursores de Titanio (Propoxido, isoPropoxido y Butoxido).

El uso de matrices como sistema de liberación modificada reduce el riesgo en la salud, ya que las formas farmacéuticas convencionales se caracterizan porque liberan sus componentes activos de manera inmediata hacia el lugar de absorción, esto implica que la velocidad de liberación es mayor que la de absorción y, por lo tanto, es esta última la que gobierna el suministro de fármaco. Sin embargo, en las formas de liberación modificada, la constante de absorción es mayor que la constante de liberación. Para el diseño de la matriz, se utilizará el método sol-gel con precursores de Titanio (Propoxido, Isopropoxido y Butoxido) y Silicio (TEOS), ya que esta síntesis permite incorporar el Naproxeno a una temperatura de 25°C , además de tener una distribución homogénea del tamaño de poro.

En este trabajo se presenta la estabilidad y compatibilidad, entre el Naproxeno y la matriz sintetizada, la degradación de todo el sistema, deberá ser evaluada antes de la implementación como un sistema de liberación modificada.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En los últimos años debido a la necesidad de implementar nuevas tecnologías, los sistemas de liberación modificada se fabrican a partir de membranas o matrices, ya que estas se caracterizan por su eficacia en la separación y en la transferencia de masa, existen diferentes tipos de membranas: orgánicas, inorgánicas, mixtas etc. La elección y la síntesis del material de una membrana se hacen en función de su aplicación para cada proceso, de acuerdo a sus condiciones de operación.

Elaborar una membrana orgánica mediante el proceso Sol-Gel donde se incluya un API para evaluar un sistema de liberación modificada ya que son parte de la última generación de medicamentos, cada vez es más importante y necesario en el área farmacéutica, se requiere prolongar el tiempo de acción terapéutica con la máxima eficacia y el mínimo riesgo, incorporando moléculas que regulen la difusión del API hacia el sitio de acción, manteniendo la concentración y extendiendo el tiempo de la dosis. Todo esto tiene la finalidad de diseñar nuevas presentaciones farmacéuticas y aplicarlas en los sistemas de liberación modificada.



3. OBJETIVOS.

OBJETIVO PARTICULAR:

Diseñar y evaluar un sistema de liberación modificada con Naproxeno como API y como membrana una matriz de Silicio-Titanio.

OBJETIVO ESPECÍFICOS:

- Incorporar homogéneamente el API con la matriz.
- Determinar la compatibilidad física y química de los componentes del sistema de liberación modificada.
- Medir la cinética de difusión del sistema de liberación modificada, con el método de disolución.

4. MARCO TEÓRICO.

Las formas farmacéuticas convencionales se caracterizan por que liberan sus componentes activos de manera inmediata hacia el lugar de absorción, implicando que la velocidad del principio activo de liberación es mayor que la absorción y por lo tanto, es esta última la que gobierna el suministro del fármaco. Los sistemas de liberación retardada son aquellos sistemas que no liberan el fármaco inmediatamente después de administrarlos.

En las últimas tres décadas, los sistemas de liberación se sustituyen o modifican clasificándolos generalmente como membranas, matrices o sistemas híbridos. Para cada una de estas categorías existen diversas oportunidades de desarrollo e innovación tecnológica, por ejemplo, en los sistemas de membrana, en general se incluye un núcleo con el Ingrediente Farmacéutico Activo (*API*) cubierto por una membrana, donde usualmente el rango de control es el elemento tecnológico. Pero en estos sistemas se incluyen las tabletas recubiertas, micro cápsulas o cápsulas recubiertas y mecanismos como la bomba osmótica. Los sistemas de matrices se diseñan para disolver o dispersar el *API* en la matriz, que generalmente no es soluble o susceptible la erosión. Las matrices monolíticas se utilizan comúnmente para la liberación del *API* con un número diferente de mecanismos, incluido la difusión, disolución, erosión y por cambios en la geometría. La combinación de materiales poliméricos solo puede ser usada en la tecnología de síntesis de matices. En los sistemas híbridos se utilizan características de membranas y matrices, pero el reto es la manufactura.

Los antiinflamatorios no esteroideos *AINEs*, son medicamentos comúnmente usados por su seguridad, pero en algunos casos los efectos adversos o las interacciones son peligrosos para la salud. Cerca de 1100 personas mueren cada año, debido a complicaciones asociadas directamente a tratamientos con *AINEs*.

4.1 MEMBRANAS.

Las primeras membranas a nivel industrial se desarrollaron en los años sesenta, después ellas han conocido un gran desarrollo y son la base de un gran número de procesos de separación.

Dos grandes categorías de materiales se utilizan en los procesos con membranas:

- Las membranas orgánicas que se obtienen a partir de polímeros orgánicos.
- Las membranas inorgánicas que se obtienen a partir de materiales cerámicos, de vidrios, de carbón o de metales.

Una tercera categoría se está desarrollando a partir de materiales híbridos mineral/orgánicos. Estas se conocen como membranas mixtas orgánicas

Las membranas deben responder a las exigencias siguientes:

- Ser eficaces en la separación: tener un umbral de separación bien definido y relacionado con el tamaño de los poros y la estructura química de la membrana.
- Flujo: Una permeabilidad intrínseca alta relacionada con la estructura porosa o densa así como con el espesor de la capa activa.
- Resistencia mecánica, química y térmica: que depende de la naturaleza química del material utilizado y que se debe adaptar al proceso de filtración escogido.

En lo concerniente a la transferencia de masa a través de las membranas, los mecanismos dependen de la estructura de la misma. En el caso de los líquidos se distinguen dos mecanismos principales:

- Un mecanismo de convección en las membranas porosas
- Un mecanismo de solubilización-difusión en las membranas densas.

Las diferentes categorías de membranas son consecuencia de numerosos factores ligados a los tipos de materiales utilizados, a su modo de preparación, a su estructura y al modo de transporte de materia en la membrana.

Los materiales utilizados en la preparación de las membranas pueden ser de naturaleza orgánica, inorgánica o mixta inorgánica. En cuanto a las condiciones de operación, las membranas inorgánicas se prefieren sobre las orgánicas en los procesos que ocurren a altas temperaturas, en presencia de solventes orgánicos ó cuando se requieren condiciones de limpieza muy drásticas.

Los métodos de preparación de las membranas difieren en función del material escogido y de la técnica utilizada para obtener una geometría determinada de la membrana: plana, tubular o fibra hueca. También es posible obtener materiales porosos a partir de materiales densos. En este caso la porosidad se obtiene al atacar selectivamente al material mediante métodos físicos ó químicos. Otros métodos de preparación se aplican particularmente a los polímeros orgánicos como el estirado de películas preformadas, la inversión de fases a partir de soluciones de polímeros o la polimerización interfacial de una capa sobre un soporte poroso.

Muchos tipos de estructura de los materiales de las membranas resultan de diferentes métodos de preparación.

Se hace la distinción por un lado las membranas homogéneas densas y de las membranas heterogéneas porosas y por otro lado las membranas simétricas y asimétricas que pueden ser indiferentemente porosas ó densas. Finalmente se tienen las membranas de estructura compuesta que asocian materiales de estructuras y naturaleza distintas (Guizard C, 1999).

En cuanto a la estructura porosa de las membranas existen tres grandes grupos según el tamaño de los poros:

- Los macroporos de diámetro superior a 50 nm.
- Los mesoporos de diámetro entre 2 y 50 nm.
- Los microporos con un diámetro inferior a 2 nm.

4.1.1. CLASIFICACIÓN DE MEMBRANAS.

A. MEMBRANAS ORGÁNICAS

Los materiales de las membranas a base de polímeros se han beneficiado de los progresos realizados en el campo de los polímeros sintéticos en los últimos treinta años.

Las primeras membranas artificiales se prepararon a partir de la celulosa y de sus derivados.

Estas membranas se utilizan todavía pero presentan una resistencia limitada a los productos químicos y a la temperatura. Por el contrario, los polímeros sintéticos más recientes tienen una resistencia química y térmica más elevada que la de la celulosa.

B. MEMBRANAS CON ESTRUCTURA HETEROGENEA

Un primer método se basa en el fritado de granos de polímero bajo efecto de la temperatura.

El material se fabrica a partir de polvos con partículas de tamaño adaptado al tamaño de poros que se desea obtener. La consolidación del material se obtiene gracias a que los granos de polímero se pegan entre ellos bajo un efecto conjunto de la presión y de un aumento de la temperatura.

Los diámetros de poros que se obtiene son en general superiores a 0,2 μm . Este método se aplica particularmente a los polvos de polímeros fluorados. Debido a su carácter hidrófobo, estas membranas se utilizan para poner en contacto a líquidos

acuosos con gases, como por ejemplo en los procesos de oxigenación. (Guizard C, 1999).

C. MEMBRANAS CON ESTRUCTURA HOMOGENEA

Las membranas que presentan una estructura homogénea son membranas densas. Ellas se preparan generalmente por dos métodos:

- la extrusión y laminado de polímeros fundidos.
- el depósito de una película a partir de una solución de polímero.

Estas membranas se utilizan en la separación de gases y en la ósmosis inversa. En general estas películas se colocan sobre soportes porosos. (Guizard C, 1999).

D. MEMBRANAS CON ESTRUCTURA COMPUESTA

Estas membranas se preparan usando varios polímeros de composición y estructuras diferentes. Lo más común es usar un primer polímero con estructura macroporosa que sirve de soporte. El segundo polímero se utiliza para formar una capa activa sobre el soporte. Muchos métodos se pueden emplear para obtenerlas:

- Por inmersión del soporte en una solución de polímero, siendo el espesor ideal del depósito entre 50 y 100 nm.
- Por polimerización interfacial en la cual los dos monómeros que reaccionan se encuentran en dos solventes inmiscibles de manera que la reacción de polimerización se efectúe en la interfase entre los dos solventes.
- Por polimerización in situ de una capa de prepolímero por medio de un agente externo como un calentamiento o una irradiación UV.

E. MEMBRANAS INORGÁNICAS

La utilización de membranas inorgánicas es relativamente reciente y son actualmente objeto de desarrollos importantes. Esto es el resultado de las propiedades intrínsecas de las membranas inorgánicas que son más resistentes mecánicamente, térmicamente y químicamente que las membranas orgánicas. Las membranas cerámicas constituyen la categoría de membrana inorgánica más utilizada. Los otros tipos son las preparadas a partir de vidrio, de carbón ó de metal. Aquí se describirá particularmente el modo de preparación y las características estructurales de las membranas cerámicas.

Al igual que para las membranas orgánicas, la estructura de las membranas debe estar adaptada a los diferentes procesos de separación. Es más, estas membranas deben operar bajo condiciones muy exigentes para el material (altas temperaturas, solventes orgánicos, medios corrosivos). Por esta razón es que se utilizan principalmente las cerámicas refractarias preparadas a partir de la alúmina, el zirconio ó el óxido de titanio. De todas formas otros materiales como la cordierita, el carburo de silicio, el nitruro de silicio, el silicio y el vidrio borosilicato se han usado en la fabricación de membranas inorgánicas. Se debe señalar también que por limitaciones del material cerámico, la geometría tubular es la mejor adaptada en la fabricación de este tipo de membranas. Las membranas cerámicas presentan una estructura a la vez compuesta y asimétrica que resulta de la superposición de varias capas porosas depositadas sobre un soporte macroporoso.

La particularidad de las membranas cerámicas es que la estructura porosa se obtiene por fritado de granos cuyo tamaño está directamente relacionado con el diámetro de poros resultante.

Cuando se desea obtener un diámetro de poros más pequeño, como los mesoporos para la ultrafiltración o los microporos para la nanofiltración se deben utilizar una tecnología más reciente conocida como proceso sol-gel.

El interés de este proceso es que permite usar un gran número de precursores en solución, sales metálicas o compuestos órgano-metálicos, para obtener los materiales de las membranas con composiciones químicas bien adaptados a las condiciones de utilización. La estructura porosa de las membranas está ligada a la estructura de los geles obtenidos después del depósito sobre el soporte macroporoso. Por otro lado, este método permite injertar una parte orgánica en el material de la membrana para obtener membranas híbridas orgánicas-inorgánicas. En este caso el tratamiento térmico final se debe hacer a una temperatura inferior a la temperatura de descomposición de la parte orgánica del material (Guizard C, 1999).

4.1.2. GENERALIDADES DEL PROCESO SOL-GEL.

La definición del proceso sol gel se puede definir como la elaboración de materiales cerámicos, geles o vidrios, a partir de la preparación de un sol y remoción del disolvente empleado (CLAUSER H, 1990).

En general el proceso sol-gel implica la transición de un sistema líquido, “sol” (suspensión coloidal de partículas sólidas con tamaño manométrico que está en esta condición, gracias al movimiento browniano), a una fase denominada “Gel” (sólido constituido por al menos dos fases, con la fase líquida inmovilizada y atrapada por la fase sólida) las reacciones más importantes que ocurren en el seno del sistema, durante la formación del sol y su transición a Gel, son la hidrólisis y condensación (Brinker C, 1990).

Las técnicas sol-gel son empleadas principalmente para preparar vidrios monolíticos sin la utilización de los procesos de fusión. Estas técnicas han sido aplicadas tanto a la preparación de óxidos de vidrio simple incluyendo dióxido de silicio, como a la fabricación de materiales cerámicos, centrándose en dos problemas fundamentales (Sanchez J., 1994):

- El método de síntesis del material y la relación existente con su estructura final.
- La relación entre la estructura del material y sus propiedades físicas y químicas.

Los métodos tradicionales de síntesis no permiten un control a tan fina escala de la estructura y de las impurezas como las técnicas Sol-Gel, debido a que las síntesis de vidrios y cerámicas se efectúan con precursores sólidos de composición determinada. Los procesos tradicionales, además se realizan a temperaturas y presiones altas, dando como resultado materiales con tamaño de poro de unas cuantas micras y gran número de defectos cristalinos e impurezas. (Ulrich DR, 1992).

El conocimiento de este proceso y sus alcances ha permitido el estudio de los mecanismos de reacción involucrados en dicho proceso, así como la producción y diseño de materiales como: materiales híbridos, semiconductores, fotocatalizadores, materiales ópticos, películas delgadas, materiales de encapsulamiento para la liberación controlada de fármacos y biomateriales (López T, 2006).

Recientemente se ha mostrado gran interés en la producción de materiales con tamaños manométricos, estos materiales abren una gran brecha al área de la medicina con fines curativos de enfermedades tales como el cáncer y diabetes. La nanomedicina tiene como finalidad encapsular fármacos en nanodispositivos del orden de las enzimas, células, proteínas, e ir liberando dicho fármaco en forma controlada hasta llegar al órgano blanco de manera selectiva (López T, 2009).

La micro encapsulación es una tecnología versátil para controlar la liberación de los fármacos, diseñar tecnologías de liberación prolongada es cada vez mas importante y necesario en el área farmacéutica, ya que estas formas de liberación presentan ventajas de dosificación con respecto a otras formas farmacéuticas, entre ellas se encuentran la disminución de los efectos secundarios, el tiempo de actividad prolongado y el brindar protección a fármacos sensibles a ataques enzimáticos o degradación ácida debido al Ph local (Bottcher H,1998); un grupo de fármacos en los

cuales se presentan con mucha frecuencia reacciones adversas que causan irritación gástrica principalmente, corresponde a los denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINES), por lo cual es necesario su micro encapsulación para disminuir al mínimo dichas reacciones adversas.

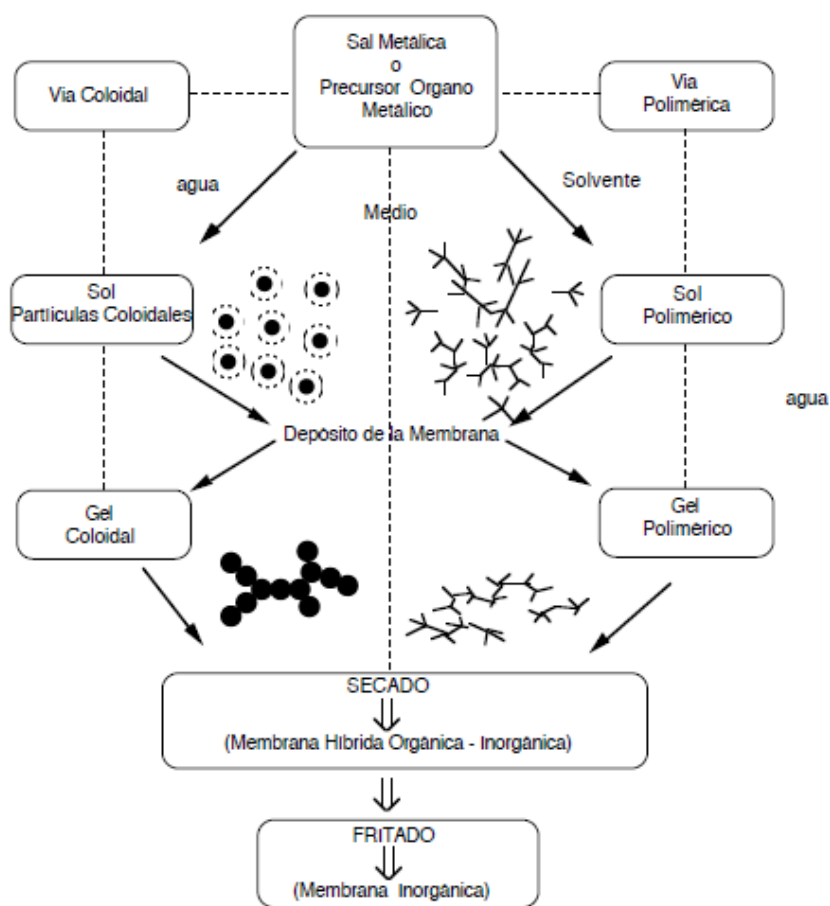


FIGURA 1. ESQUEMA DEL PRINCIPIO DEL PROCESO SOL-GEL APLICADO A LA PREPARACIÓN DE MEMBRANAS INORGÁNICAS (GUIZARD C, 1999).

4.2 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.

4.2.1 ANTECEDENTES DE LA LIBERACIÓN CONTROLADA.

Desde la más remota antigüedad, la administración de medicamentos siempre ha necesitado de una elaboración más o menos compleja que posibilitara la misma. Incluso con el avance que supuso la obtención de las sustancias medicamentosas químicamente puras, iniciada en el siglo XIX, era necesario dotar a dichas sustancias de una forma farmacéutica que permitiera su administración en una cantidad conocida y controlada (dosis terapéutica), por la vía más adecuada, de manera estable, segura y eficaz. De esta forma, la investigación galénica dio lugar a nuevas formas farmacéuticas que aseguraran dichas condiciones: la cápsula blanda de gelatina atribuida al farmacéutico Mothes en 1833, la cápsula dura de gelatina atribuida a Lehuby en 1846, el comprimido a finales del siglo XIX, etc.

A mediados del siglo XX se empezaron a plantear nuevas formas farmacéuticas en función de los nuevos conocimientos que generó el estudio de la farmacocinética del principio activo medicamentoso. A partir de entonces, un fármaco ya no se caracteriza únicamente por su acción sobre el organismo, es decir, por su farmacodinámica, sino también por el efecto que, a través de procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, ejerce sobre él el propio organismo. Surgió la Biofarmacia como nexo de unión entre la Farmacocinética y la Tecnología Farmacéutica, derivando la investigación galénica hacia la obtención de formas farmacéuticas que, además de desarrollar las funciones clásicamente definidas, logren que el fármaco se libere en el lugar adecuado del organismo y de tal forma que asegure la correcta absorción con el fin de obtener una curva de concentración plasmática que resulte óptima en cuanto a efecto y tolerancia. En el caso de sustancias activas medicamentosas de eliminación rápida, puede plantearse una forma farmacéutica que lentifique deliberadamente la absorción de dicha sustancia, de forma que las curvas de

concentración plasmática resultantes no presenten picos tóxicos y se mantenga largo tiempo en el sector o banda de área de concentración plasmática de eficacia. Igualmente, existen nuevas formas farmacéuticas cuyo fin fundamental es evitar el efecto de primer paso por el hígado, utilizando por ejemplo la piel como lugar de administración, liberación y absorción del fármaco. De esta manera, los objetivos que persigue el diseño de una forma farmacéutica se han visto considerablemente ampliados, pudiéndose señalar como los más importantes actualmente los siguientes

- Administración por la vía más adecuada y en la dosis exacta.
- Asegurar la estabilidad del producto durante un tiempo perfectamente estudiado y establecido (tiempo de caducidad o periodo de validez).
- Posibilitar una administración cómoda y lo menos desagradable posible (mejorar características organolépticas del fármaco), con el fin de favorecer el mantenimiento de la pauta terapéutica.
- Posibilitar la administración segura de principios activos utilizados en dosis muy reducidas, asegurando una homogeneidad de dosis en las distintas unidades.
- Proteger el fármaco de los agentes externos, tanto medio ambientales (oxígeno, humedad,...) como fisiológicos (jugo gástrico,...).
- Controlar la liberación y absorción de un principio activo.
- Dirigir selectivamente el principio activo a determinados órganos o tejidos.
- Optimizar acciones farmacológicas y reducir efectos colaterales (sistemas terapéuticos)

Así, la investigación y desarrollo en Tecnología Farmacéutica, posibilita la obtención de nuevas formas farmacéuticas adecuadas al paciente en concreto y patología a tratar, considerando la mejor forma de administración y actuación del medicamento

(conjunción de fármaco y forma farmacéutica) que dé lugar a la óptima eficacia y seguridad del fármaco y favorezca una mejor predisposición del enfermo y/o personal sanitario para usar realmente la medicación prescrita. Así, además de mejorar la acción terapéutica de cada principio activo, se consigue mejorar la cooperación del paciente se ofrece una aportación esencial al éxito terapéutico: son razones concluyentes para procurar la mejora de las formas farmacéuticas ya existentes y la creación de otras nuevas. Junto a ellas, la terapéutica específica de determinados órganos con la posibilidad de dirigir y localizar la concentración de fármaco libre en el tejido o lugar concreto del organismo, hacen de la investigación de nuevas formas farmacéuticas un puntal básico del futuro de la terapéutica medicamentosa.

Surge el concepto de sistema terapéutico formas de dosificación que liberan uno o más fármacos de forma continua, bajo una pauta preestablecida, en un lugar concreto y durante un período de tiempo determinado. Su aplicación a la práctica clínica ha supuesto un importante avance en el campo de la tecnología farmacéutica de tal forma que hoy en día ya se habla de formas farmacéuticas clásicas o convencionales y de nuevas formas farmacéuticas o de dosificación. Dentro de estas últimas, cabe distinguir entre los sistemas de liberación controlada y los sistemas de vectorización en el caso en que el principio activo sea dirigido hacia un determinado órgano o tejido (Rabasco A, 1997).

4.2.2 CLASIFICACIÓN.

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:

- 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. Por lo tanto, estas formas farmacéuticas presentan 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.

- Formas farmacéuticas de liberación prolongada: Corresponde a aquellas formulaciones en que 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, estas formas farmacéuticas 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.

- 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, que es en donde se deshará la película

gastroresistente posibilitando la disgregación del núcleo y liberación de la segunda dosis.

- 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 gastroresistentes y los sistemas colónicos, sistemas de liberación de fármacos en la primera porción del colon (Vila J, 1990).

4.2.3 FORMAS FARMACEUTICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.

○ ADMINISTRACIÓN ORAL

El concepto de liberación modificada es extremadamente amplio, pues hace referencia a la aplicación de un proceso tecnológico a una sustancia química definida 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. Hoy en día se aplican las técnicas más diversas para obtener una liberación modificada de compuestos químicos en campos tan distintos como la agricultura o la farmacia.

El estado actual de la técnica permite modificar y controlar la liberación de principios activos medicamentosos por cualquiera de las vías de administración, siendo las vías oral, transdérmica y parenteral subcutánea las que han tenido mayor éxito terapéutico.

La vía de administración oral sigue siendo la más utilizada en el ser humano y es por ello que goza de la mayor concentración de esfuerzos investigadores para hallar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada en el tracto gastrointestinal.

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, un suministro de fármaco en el organismo mediante una forma farmacéutica que actúa como un dispositivo con un perfil de cesión determinado, generado como consecuencia de un mecanismo conocido, el cual puede ser catalogado en una de las siguientes categorías:

- 1.- Sistemas que liberan el principio activo durante un periodo prolongado de tiempo de acuerdo con una cinética predecible, con el fin de prolongar el tiempo en que se obtiene un nivel plasmático dentro de la zona terapéutica.
- 2.- Sistemas diseñados para modificar la velocidad de tránsito de la forma farmacéutica a lo largo del tracto digestivo y/o liberar el principio activo en un área específica para obtener un efecto local o sistémico.

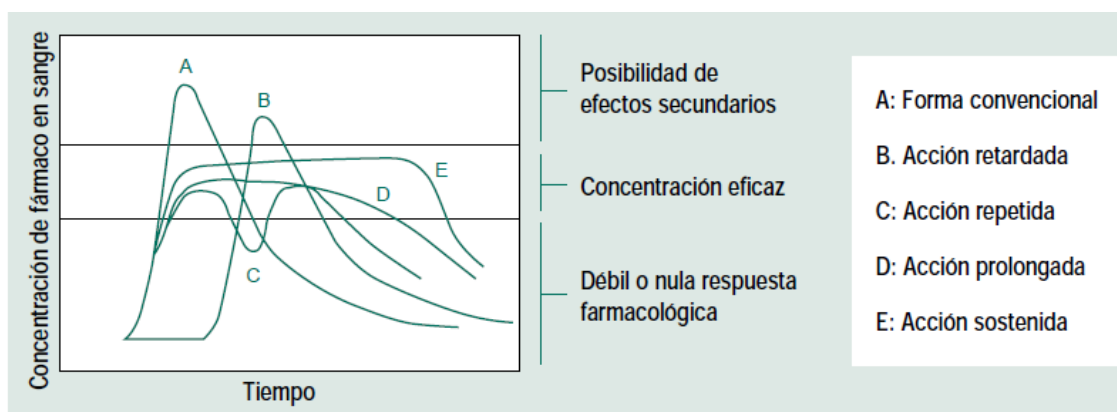


FIGURA 2. PERFILES DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA.

En la figura 2 se pueden observar los diferentes perfiles de concentración plasmática obtenidos a partir de distintos tipos de formas farmacéuticas orales de liberación modificada (Segot 1985).

- ADMINISTRACION TÓPICA: VIA TRANSDÉRMICA

La administración tópica de fármacos de acción sistémica es una práctica relativamente reciente. Al constituir la piel la barrera protectora del organismo, sólo se utilizaba para formas farmacéuticas dermatológicas de acción local. Posteriormente, debido a las intoxicaciones producidas por la absorción cutánea de sustancias de uso cotidiano, se ha puesto en evidencia su permeabilidad y la posibilidad de ser atravesada por determinados agentes.

De esta manera, la administración de fármacos a través de la piel con la finalidad de obtener un efecto sistémico, ha conducido al desarrollo de unas formas farmacéuticas conocidas con la denominación de sistemas transdérmicos o TTS (“Transdermal Therapeutic Systems”). Estos modernos sistemas permiten el control posológico y la liberación constante, sostenida y controlada del fármaco, definiéndose como un sistema destinado a su aplicación sobre una zona determinada de la piel, que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto general después de su liberación y paso a través de la piel. En los últimos años han despertado extraordinario interés, se utilizan como portadores de fármacos empleados en tratamientos de larga duración y actualmente se está estudiando la incorporación a los mismos de numerosos agentes terapéuticos.

Entre las principales ventajas de los sistemas transdérmicos, destacan las siguientes:

- Liberación controlada del principio activo.
- Obtención de niveles plasmáticos constantes y sostenidos.
- Reducción del efecto de primer pasó.
- Cumplimiento de la posología.
- Posibilidad de eliminación del sistema de administración de forma instantánea.

- Reducción de la frecuencia y magnitud de la dosis y de los efectos secundarios.
- Utilizable para sustancias activas de vida media muy corta.
- Disminución de las variaciones inter e intrapacientes.
- Comodidad en la administración.

Pero también cabe destacar la existencia de una serie de inconvenientes:

- Reducido número de fármacos con posibilidad de atravesar la piel.
- Aparición de reacciones alérgicas en la zona de administración. (Segot 1985).
 - ADMINISTRACIÓN PARENTERAL.

También en el campo de la medicación parenteral se han estudiado sistemas con el fin de proporcionar unos niveles plasmáticos eficaces de fármaco constantes y duraderos en el tiempo. Son clásicas las suspensiones de penicilina-G procaina y penicilina-G benzatina que hacen posible la administración de una inyección cada 24 ó 48 horas.

Actualmente, ya se dispone de productos de administración parenteral que posibilitan la liberación del fármaco durante largos periodos de tiempo (incluso meses), fundamentados en la administración de dispersiones líquidas o semisólidas o en la aplicación de implantes, conteniendo en todos los casos fármaco en forma de microcápsulas, microesferas o nanocápsulas. Se trata de recubrir los cristales de principio activo con sustancias biodegradables, con el fin de conseguir liberarlo de forma lenta y constante. Junto a estos sistemas, también se han desarrollado auténticas bombas osmóticas de implantación subcutánea que liberan el fármaco de forma controlada, al igual que comprimidos matriciales y cápsulas colocadas en pequeños tubitos que deben ser implantados subcutáneamente.

- ADMINISTRACIÓN OCULAR.



Si bien la forma farmacéutica mayoritariamente empleada para administrar por vía ocular es el colirio (seguida de la pomada oftálmica), debido a las peculiares características de la absorción ocular y a la inevitable pérdida de la dosis administrada, se hace que sea necesaria la instilación repetidas veces a lo largo del día, lo que genera el correspondiente malestar e incomodidad al paciente. Esta problemática ha intentado solventarse empleando colirios con altas concentraciones de fármaco, en la medida en que la tecnología farmacéutica pudiera hacer factible tal formulación y en que la manifestación de efectos secundarios fuera aceptable. Dadas las dificultades existentes para diseñar tal tipo de colirios concentrados, se desarrollaron nuevos sistemas de administración por vía ocular cuyo objetivo fundamental es la prolongación del tiempo de residencia del fármaco en la mucosa oftálmica o en la superficie corneal, con el mínimo de efectos secundarios y la máxima eficacia derivada del mantenimiento de concentraciones terapéuticas en la zona ocular (Rabasco A, 1997).

4.2.4 VENTAJAS DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.

- ❖ Mejor complicidad por parte del paciente.
 - Ampliación del intervalo de dosificación.
 - Menos invasivo.
- ❖ Reducción de la dosis TOTAL del fármaco: OPTIMIZAR.
 - Minimiza los efectos secundarios locales y sistémicos.
 - Disminuye la potenciación de la actividad del fármaco en uso crónico.
 - Disminuye la acumulación del fármaco en uso crónico.
- ❖ Mejora la eficacia del tratamiento.
 - Mejor control terapéutico por reducción de fluctuaciones plasmáticas.
 - Puede mejorar la biodisponibilidad.
- ❖ Ventajas económicas.
 - Considerando costes de fármacos, hospitalizaciones, análisis, control de efectos adversos, etc.
 - Patente, marketing (Fernández M. 2007).

4.3 AINES.

Fármacos analgésicos que poseen actividad anti-térmica y, en su mayoría, antiinflamatoria. Con frecuencia se los denomina por su acrónimo (AINE: AntiInflamatorios No Esteroideos). Fármacos antiinflamatorios con actividad antiartrítica. En virtud de su capacidad potencial de interferir en la evolución de ciertas enfermedades reumáticas de carácter crónico y progresivo, particularmente la artritis reumatoide y sus variantes, se los suele denominar fármacos modificadores de la evolución de la artritis reumatoide. Carecen por sí mismos de actividad analgésica.

4.3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES.

Se trata de un conjunto de fármacos analgésicos que, aun con matizaciones, presentan claras diferencias (tabla 1) en relación con otro gran grupo de analgésicos. El fármaco prototipo es el ácido acetilsalicílico (AAS), aunque en la actualidad se dispone de numerosos fármacos que, aunque pertenezcan a diferentes familias químicas, se agrupan bajo el término AINE (Florez J, 2008).

TABLA 1. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE LOS AINE Y LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES.

Acción farmacológica	AINES	OPIOIDES
Analgesia		
Lugar de acción	Preferentemente periférica	Preferentemente central
Eficacia	Moderada	intensa
Usos clínicos	Cefaleas, artralgias, mialgias o dolores moderados	Dolores viscerales o dolores intensos
Otras acciones	Antitérmica, antiinflamatoria y antiagregante	Narcosis, sueño, dependencia y tolerancia

Aunque la mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que lo definen (analgésica, antitérmica y antiinflamatoria), su eficacia relativa para cada una

de ellas puede ser diferente, es decir, un fármaco concreto puede mostrar mayor actividad antiinflamatoria o analgésica que otro. Asimismo, su toxicidad puede coincidir con la del grupo o ser más o menos específica, de ahí que su utilización clínica dependa tanto de su eficacia como de sus toxicidades relativas.

Por sus acciones farmacológicas características, con frecuencia se auto prescriben sin control médico para aliviar dolores moderados o para bajar la fiebre, bien como fármacos aislados o asociados, a veces sin base científica, a muchos otros. Como comparten una capacidad elevada de provocar reacciones adversas de intensidad y gravedad diversas, de las cuales no son conscientes generalmente los consumidores, su toxicidad aguda y crónica reviste interés epidemiológico y constituye un motivo de preocupación.

Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de los AINE pueden explicarse por su efecto inhibitor de la actividad de las ciclooxigenasas, enzimas que convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxano. Algunos d estos eicosanoides participan, en grado diverso, en los mecanismos patógenos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por los AINE sería responsable de su actividad terapéutica, aunque, dada su participación en determinados procesos fisiológicos, dicha inhibición sería también responsable de diversas reacciones adversas características de estos fármacos.

Es preciso destacar que los eicosanoides son sólo una parte de los mediadores celulares involucrados en la modulación de una determinada función o proceso patológico y que los AINE no inhiben el conjunto de la cascada biosintética que tiene su origen en el ácido araquidónico

Se comprende así la limitación que poseen estos fármacos en el control de procesos caracterizados por la intervención de numerosos mediadores.

El descubrimiento de la existencia de, al menos, dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), con localizaciones y funciones diferentes, ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas mediante el diseño de AINE que afecten selectivamente una u otra isoforma. COX-1 tiene características de enzima constitutiva, y su actividad tiene que ver con la participación de las PG y tromboxanos en el control de funciones fisiológicas. En cambio, la COX-2 tiene características de enzima inducible, en determinadas células, bajo circunstancias patológicas por el concurso de diversas citocinas y mediadores de la inflamación (Florez J, 2008).

TABLA 2. PRINCIPALES GRUPOS DE AINES.

Grupo farmacológico	Fármaco prototipo
<i>Ácidos</i>	
Salicílico	Ácido acetilsalicílico
Enólicos	
Pirazolonas	Metamizol
Pirazolidindionas	Fenilbutazona
Oxicams	Piroxicam y meloxicam
Acético	
Indolacético	Indometacina
Pirrolacético	Ketorolaco
Fenilacético	Diclofenaco
Piranoindolacético	Etodolaco
Propiónico	Naproxeno
Antranílico	Ácido mefenámico
Nicotínico	Clonixina
<i>No ácidos</i>	
Sulfoanilidas	Nimesulida
Alcanonas	Nabumetona
Paraaminofenoles	Paracetamol

4.3.2 CARACTERÍSTICAS DE NAPROXENO.

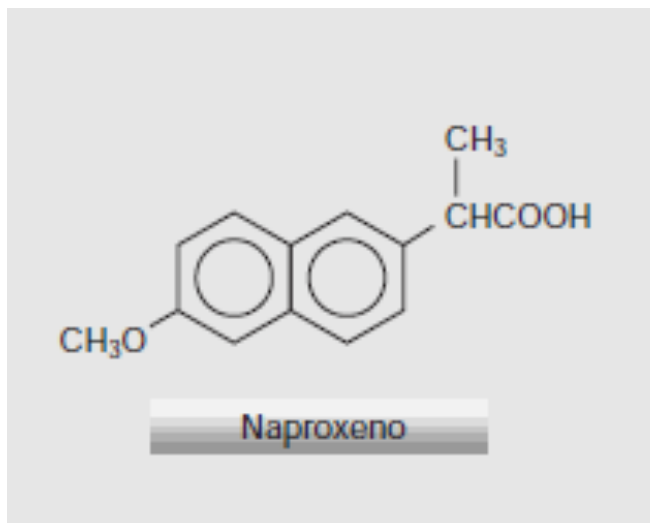


FIGURA 3. ESTRUCTURA QUÍMICA DE NAPROXENO.

Se absorbe completamente por vía oral (biodisponibilidad del 99%), uniéndose a proteínas plasmáticas en el 99,7 % (valor que disminuye en la artritis reumatoidea, cirrosis hepática, edad avanzada y si existe hipoalbuminemia). Su $t_{máx}$ es de 2-4 horas, aunque el de su sal sódica es de 1-2 horas y el de las formulaciones de liberación retardada de 4-9 horas.

Se metaboliza en el hígado por desmetilación y conjugación, eliminándose casi completamente por la orina (< 1 % sin metabolizar). Su semivida de eliminación es de 13-14 horas (tabla 22-4). Las reacciones adversas más frecuentes son las de localización gastrointestinal y las de origen neurológico, con frecuencia similar a la indometazina aunque menos intensas. Así, puede producir desde dispepsia leve y pirosis, hasta náuseas, vómitos y hemorragia gástrica. Sus efectos centrales incluyen desde somnolencia, cefalea y mareo, hasta fatiga, depresión y ototoxicidad.

Muy raramente ha producido ictericia, trombocitopenia y agranulocitosis.

Las preparaciones que contienen sodio deben utilizarse con precaución en pacientes con restricciones en la ingesta de este catión.

Entre sus indicaciones están el tratamiento de la inflamación, del dolor agudo leve/moderado y la dismenorrea: 500 mg, inicialmente, seguido de 250 mg/6-8 horas. En el tratamiento del ataque agudo de gota, 750 mg, inicialmente, seguido de 250 mg/8 horas hasta que remita el ataque.

Como antiirreumático, 250-500 mg/12 horas, por la mañana y por la noche (a largo plazo pueden ser suficientes dosis menores). Como antiirreumático, en niños, la dosis para las preparaciones de liberación inmediata es de 10 mg/kg/día, dividida en dos tomas (Florez J, 2008).

TABLA 3: CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Fármacos (%) ^a	Biodisponibilidad (%)	Metabolismo presistémico	t _{1/2} (h)	V _d (l/kg)	Unión a proteínas (%)	Cl (ml/kg/min)	Excreción urinaria
<i>Salicilatos</i>							
AAS	> 80	Alto	0,25-0,3	0,15	49	9,3	1,4
Diflunisal	90	–	8,4-12,5	0,10	99,9	0,10	6
Salicilato sódico (dosis elevadas)	100	–	2,4 15-30	0,17	95 80	0,88 0,18	2-30 (pH-depend)
<i>Paraaminofenoles</i>							
Paracetamol	75-90	20 %	1,5-3	0,95	< 20	5	3
<i>Pirazolonas</i>							
Metamizol	> 90	–	6-9	0,20	40-60		
Propifenazona	> 90		1-1,5				
Fenilbutazona	80-100	Escaso	49-142	0,097	99,4	0,023	< 1
<i>Ácidos propiónicos</i>							
Ibuprofeno	> 80	–	2-3	0,15	99	0,75	< 1
Naproxeno	99	5 %	14	0,16	99	0,13	< 1
Fenoprofeno	80-90	Escaso	1,4-2,9	0,10	99	0,5-1,1	2-5
Ketoprofeno	100	Escaso	1,8	0,15	99,2	1,2	< 1
Flurbiprofeno	92	–	5,5	0,15	99,5	0,35	2
Ácido tiaprofénico	90	–	1,7-4,2	–	98	–	60
Oxaprozina	95-100	–	21-25	0,14	> 99,5	0,028	< 1
<i>Ácidos acéticos</i>							
Indometazina	90-100	Escaso	1-6	0,29	90	1,4	15
Sulindaco	90		7-8	2	94	1,5	< 1
			16 (sulf.)				
Tolmetina	> 90	Escaso	5	0,54	99,6	1,3	7
Ketorolaco	80-100	Escaso	4-6	0,21	99,2	0,5	50
Diclofenaco	54	40 %	1-2	0,17	99,5	4,2	< 1
Aceclofenaco	100	–	4-5		99		
Etodolaco	73	–	6	0,36	99,1	0,78	< 1

4.4 ANÁLISIS GENERALES DEL SISTEMA DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

Los métodos generales de análisis (MGA) establecen la metodología analítica para identificar y valorar sustancias, así como pruebas límite y análisis oficiales, sobre los cuales se basan las monografías contenidas en la FEUM.

Debido a que la selección de un método de análisis se basa en criterios establecidos tales como la exactitud, precisión sensibilidad, límites de detección, costos, número de muestras a analizar, cantidad de muestra disponible, entre otros; en muchas ocasiones la interdependencia de estos parámetros hace difícil encontrar un equilibrio adecuado, por lo que es factible el empleo de otros métodos siempre y cuando se encuentren validados, y se demuestre ante la autoridad sanitaria, con fundamentos técnicos y científicos, que con estos métodos alternativos se obtienen resultados igualmente confiables y precisos. Estos métodos permiten asegurar la calidad de las materias primas e insumos para la salud en beneficio de la seguridad y eficiencia terapéutica (Secretaría de salud, 2011).

4.4.1 DISOLUCIÓN.

La prueba de velocidad de disolución aparente, también denominada “de disolución”, es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba. La prueba de disolución, implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en el interfaz sólido-líquido, el cual a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba. Por lo anterior, es de suma importancia la calificación o evidencia documentada, de la calibración mecánica del aparato realizada por personal capacitado y entrenado para ello y con una serie de herramientas e instrumentos cuya calibración y funcionamiento

sean trazables a un patrón de referencia sea nacional o internacional, mediante un certificado de calidad (Secretaría de salud, 2011).

En la difusión molecular se trabaja con el movimiento de las moléculas individuales a través de una sustancia debido a su energía térmica. La teoría cinética de los gases proporciona una forma de imaginar lo que sucede, esta teoría fue rápidamente aceptada gracias a la adecuada descripción en términos cuantitativos del fenómeno difusional. De acuerdo a la teoría cinética simplificada, se puede imaginar que una molécula viaja en línea recta con velocidad uniforme, que choca con otra molécula y que entonces cambia su velocidad tanto en magnitud como en dirección. El fenómeno de difusión molecular conduce finalmente a una concentración completamente uniforme de sustancias a través de una solución que inicialmente pudo haber sido no uniforme (Treybal R, 1980)

Si una solución es completamente uniforme con respecto a la concentración de sus componentes, no ocurre ninguna alteración; en cambio, si no es uniforme, la solución alcanzará espontáneamente la uniformidad por difusión, ya que las sustancias se moverán de un punto de concentración elevada a otro de baja concentración. (Welty J, 1997)

La disolución es el proceso por el cual un sólido con características de solubilidad relativamente buenas entra en solución. Es probable que la referencia preliminar a la solución consista en un artículo de Noyes y Whitney. Los autores sugerían que la velocidad de disolución de las sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de la solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida. Desarrollaron la relación matemática que correlaciona la velocidad de disolución con el gradiente de solubilidad del sólido.

A pesar de las desventajas de disolución se considera hoy en día una de las pruebas de control de calidad más importantes realizadas en los preparados farmacéuticos (Remington A, 2003).

Modelo de la capa de de difusión

Para poder examinar sus datos cuantitativamente, Noyes y Whitney desarrollaron una ecuación sobre la base de la segunda ley de Fick para descubrir el fenómeno de la disolución.

$$\frac{dc}{dt} = K(c_s - c_t) \text{ Ec.1}$$

Donde dc/dt es la velocidad de disolución de la droga, k es la constante de proporcionalidad, c_s es la concentración en el tiempo t y $c_s - c_t$ es el gradiente de concentración. La constante de proporcionalidad, k , también se le denomina constante de disolución y se ha demostrado que la ecuación sigue una cinética de primer orden.

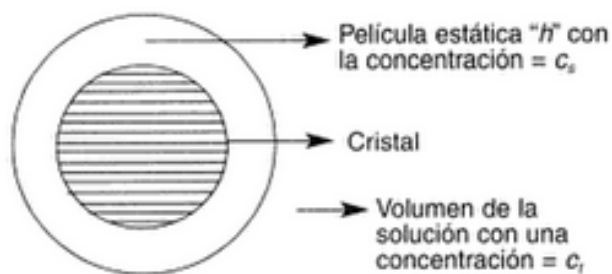


FIGURA 4. MODELO DE CAPA DE DIFUSIÓN TEORÍA DE LA PELÍCULA (REMINGTON A, 2013)

Noyes y Whitney mantuvieron un área de superficie constante por medio del uso de varillas de la sustancia insoluble. Sin embargo, dado que esta condición no siempre es aplicable, Brunner y Tolloczko modificaron la ecuación 1 para incorporar el área de superficie. S . Como una variable separada.

$$\frac{dc}{dt} = k_1 S(c_s - c_t) \text{ Ec. 2}$$

Para poder explicar el mecanismo de la disolución, en 1904 Nernst propuso la teoría del modelo de película. Bajo la influencia de fuerzas no reactivas o químicas, una partícula sólida sumergida en un líquido es sometido a dos pasos consecutivos (Remigton A, 2003).

1.- La solución del sólido es la interface, con la formación de una delgada capa estática o película h alrededor de la película.

2.- La difusión desde esa capa en el límite con la masa del líquido.

El primer paso, la disolución, es casi instantáneo; el segundo, la disolución, es mucho más lento y por lo tanto es el paso limitante de la velocidad.

Por medio de la primera ley de difusión de Fick y la reciente propuesta de Nernst, Brunner amplió la ecuación 2 para incluir el coeficiente de difusión D , el espesor de la capa de difusión estática, h , y el volumen del medio de disolución, v , llegando a

$$\frac{dc}{dt} = k_2 \frac{DS}{vh} (c_s - c_t) \text{ Ec. 3}$$

La constante de proporcionalidad k_2 se conoce como la constante de la velocidad de disolución intrínseca y es característica de cada compuesto químico. (Remigton A, 2003).

Condición de sumidero

El término condición de sumidero se originó en un hecho largamente conocido por los farmacólogos en cuanto a que la concentración de una droga a ambos lado de la capa epitelial de la pared intestinal se aproxima al equilibrio en un breve lapso al tracto gastrointestinal actúa como sumidero natural; es decir, la droga es absorbida en forma instantánea en el momento que se disuelve. Por lo tanto, en condiciones in vivo no hay

desarrollo de concentración y por consiguiente no se produce efecto retardador del gradiente de concentración sobre la disolución como predice la ecuación 1.

Para simular la condición de sumidero in vivo, las pruebas de disolución in vitro en general se llevan a cabo por medio del empleo de un gran volumen de medio de disolución o un mecanismo por el cual el medio de disolución es repuesto en forma constante con solvente fresco a una velocidad especificada, de modo que la concentración del soluto nunca llega a más del 10 o 15% de su solubilidad máxima. Si se mantiene este parámetro, se dice que la prueba de disolución está siendo realizada en condiciones de sumidero, es decir sin influencia del gradiente de concentración. La ecuación 3 se convierte en:

$$\frac{dc}{dt} = k_2 \frac{DS}{vh} c_s \text{ Ec. 4}$$

Dado que c_s y D son constantes para cada sustancia química específica, podrían ser incorporadas en k_2 y aparecer en la ecuación 5 como k_3

$$\frac{dc}{dt} = k_3 \frac{S}{vh} \text{ Ec. 5}$$

Si el volumen del medio de disolución y el área de superficie se mantienen constantes durante toda la prueba de disolución, entonces:

$$\frac{dc}{dt} = k \text{ Ec. 6}$$

La ecuación 6 predice una velocidad de disolución constante en condición de sumidero y representa unos procesos cinéticos de orden cero, es decir, la concentración de la droga aumenta linealmente con el tiempo. También se cree que la ecuación 6 se aproxima a la condición in vivo en cuyo caso la velocidad de disolución de drogas escasamente solubles desempeña un papel fundamental en la determinación de su biodisponibilidad (Remington A, 2003).

Ley de la raíz cubica para la disolución de Hixson y Crowell

En la ecuación 2 el área de superficie se consideraba constante durante toda la prueba de disolución. Si bien esto podría lograrse por medio del uso de un disco no desintegrante de la sustancia química, una técnica generalmente empleada para la determinación de la velocidad de disolución intrínseca no podía mantenerse lo mismo para un cristal en disolución o un preparado sólido común, en cuyo caso la desintegración completa es una prioridad. Por lo tanto, para desarrollar una ecuación de disolución sobre la base de un área de superficie cambiante, Hixson y Crowell modificaron la ecuación 2 para representar la velocidad de aparición del soluto en la solución por medio de la multiplicación de cada lado de la ecuación por v (volumen), dejando $k_1 v = k$

$$\frac{dW}{dt} = KS(c_s - c_t) \text{ Ec. 7}$$

Donde W es el peso del soluto en solución.

También consideraron que $S = kw^{2/3}$, donde k es una constante que contiene el factor de forma y la densidad de la partícula y w es el peso de las partículas no disueltas a tiempo t .

$$\frac{dW}{dt} = K(kw^{2/3})(c_s - c_1) \text{ Ec. 8}$$

Después de tratamientos matemáticos que involucran la aplicación de la primera ley de Fick y la integración bajo la condición de que w es igual a w_0 , es el peso inicial de la partícula a tiempo cero, la ecuación 9 resulta:

$$w_{0^{1/3}} - w^{1/3} = k_1 t \text{ Ec. 9}$$

La ecuación 9 se denomina ley de la raíz cúbica de Hixson y Crowell para la disolución.

Factores que afectan la velocidad de disolución.

Los factores que afectan la velocidad de disolución de los preparados de drogas pueden clasificarse en tres categorías principales.

Efectos de solubilidad sobre la disolución:

Las propiedades fisicoquímicas de la droga desempeñan un papel primario en el control de su disolución a partir del preparado. La ecuación Noyes y Whitney modificada, como se expresa en la ecuación 3, muestra que la solubilidad acuosa de la droga es el principal factor que determina su velocidad de disolución. Algunos estudios demostraron que los datos de solubilidad de las drogas podrían usarse como un grosero índice predictivo de la posibilidad de cualquier problema futuro con la biodisponibilidad, un factor que debe ser tenido en cuenta en el diseño del preparado.

Otros factores que afectan la velocidad de disolución incluyen el tamaño de partículas; es estado cristalino como el polimorfismo y el estado de hidratación, la solvatación, la formación de complejos, así como las sustancias tensoactivas y otros aditivos más reactivos. Otras propiedades físicas como la densidad, la viscosidad y la capacidad de humidificación contribuyen a los problemas generales de disolución de floculación, flotación y aglomeración (Remington A, 2003).

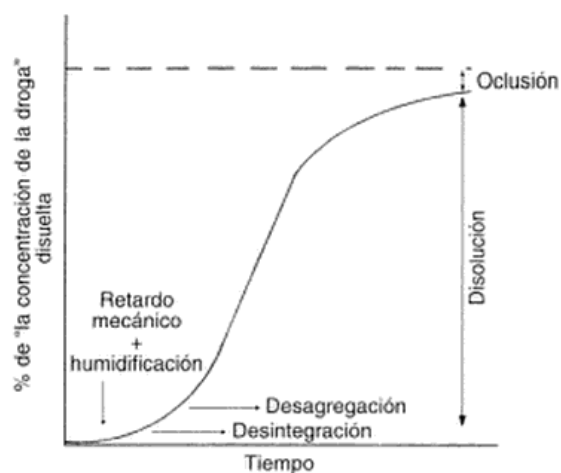


FIGURA 5. CURVA DE DISOLUCIÓN CON FORMA DE S DE PREPARADOS SÓLIDOS.

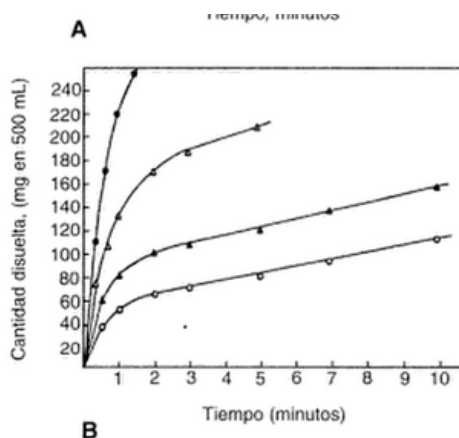


FIGURA 6. EFECTO DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS SOBRE LA DISOLUCIÓN DE DROGAS DE PREPARADOS DE SÓLIDOS.

Efecto del tamaño de las partículas sobre la disolución

La ecuación 3 muestra una relación directa entre el área de superficie de droga y su velocidad de disolución. Dado que el área de superficie aumenta con la disminución del tamaño de partículas, pueden lograrse velocidades de disolución mayores por medio de la reducción del tamaño de las partículas. Este efecto ha sido puesto de relieve por la velocidad de disolución superior observada después de la micronización de ciertas drogas escasamente solubles en oposición a la forma regularmente molida. La micronización aumenta el área de superficie expuesta al medio de disolución y por ende mejora la velocidad de disolución. Diversos investigadores han demostrado una mayor velocidad de absorción de la griseofulvina después de la micronización. Se han informado efectos similares con el cloranfenicol, las sales tetraciclinas, las silfadiazina y el acetato de noretisterona. En el caso del cloranfenicol los estudios demostraron que los preparados contenían partículas más pequeñas (50 a 200 μm) eran absorbidos más rápidamente que los preparados con partículas más grandes (400 a 800 μm). No obstante, debe reconocerse que el simple aumento del área de superficie de la droga no siempre garantiza un aumento equivalente de la velocidad de disolución más bien, es el aumento del área de superficie efectiva o el área expuesta al medio de disolución y no el área de superficie absoluta lo que es directamente proporcional a la velocidad de disolución.

Otra propiedad física de las partículas de droga además del tamaño también afecta en forma indirecta el área de superficie efectiva de la velocidad de deslizamiento del solvente nuevo que entra en contacto con el sólido. Estas propiedades incluyen la forma de las partículas y la densidad.

Otro mecanismo por el cual la reducción del tamaño de las partículas mejora la disolución es a través del incremento de la solubilidad de la droga (c_s). Debe señalarse que la ecuación 3 tiene una limitación inherente por cuanto asume que c_s es

independiente del tamaño de las partículas. En realidad, la c_s y el área de superficie pueden correlacionarse por medio de la ecuación de Ostwald-Freundlich.

$$\ln s = \frac{2M\gamma}{\rho RT} \cdot \frac{1}{r} = \frac{\alpha}{r} \text{ Ec. 10}$$

Donde M es el peso molecular, ρ es la densidad, γ es la tensión interfacial o la energía libre de superficie del sólido, r es el radio de la partícula y T es la temperatura.

De la ecuación 10

$$s = s_{\infty} \cdot e^{\alpha/r} \text{ Ec. 11}$$

La ecuación muestra que la solubilidad es inversamente proporcional al radio de la partícula. Por lo tanto, S podría considerarse como la solubilidad de las micropartículas. Sin embargo, es obvio que el radio de las partículas debe ser reducido a un micro nivel antes de que pueda producirse un cambio de la solubilidad. Esta reducción extrema del tamaño de las partículas no siempre puede lograrse por medio del molido usual o incluso procedimientos de micronización y por lo tanto se han aconsejado otros métodos (Remington A, 2003).

Preparación de liberación modificada

Es un término usado por los compendios para describir aquellos preparados para los cuales las características de liberación de la droga vs tiempo o las condiciones en el sitio de disolución o ambas cosas se eligen para llevar a cabo objetivos terapéuticos o de conveniencia no ofrecidos por los preparados convencionales como las soluciones, las pomadas o las capsulas y los comprimidos.

Dado que la solubilidad de las drogas depende de la temperatura, su control cuidadoso durante el proceso de disolución es muy importante y debe mantenerse dentro de un espectro 0.5 de grado. En general siempre se mantiene una temperatura de 37 grados durante las determinaciones de disolución. El efecto de las variaciones de la

temperatura del medio de disolución depende principalmente de las curvas de temperatura/solubilidad de la droga y los excipientes en el preparado. Para una molécula disuelta, el coeficiente de difusión D , depende de la temperatura T de acuerdo con la ecuación de Stokes.

Medio de disolución

La elección del líquido apropiado para las pruebas de disolución depende ampliamente de la solubilidad de la droga, así como de simples motivos económicos y prácticos.

pH del medio de disolución

En un primer momento se puso énfasis y esfuerzo en simular condiciones in vivo, en especial el pH, la tensión superficial, la viscosidad y la condición de sumidero. La mayoría de los estudios preliminares fueron llevados a cabo en soluciones con un Ph de 1.2. La solución ácida tiende a desintegrar los comprimidos algo más rápidamente que el agua y por tanto puede incrementar la velocidad de disolución por medio del aumento del área de superficie efectiva. (Remigton A, 2003).

4.4.2 LIBERACIÓN CONTROLADA.

Esta prueba permitirá evaluar el cumplimiento de los requisitos de liberación del principio activo de los medicamentos, en aquellos casos en los que se complementa esta prueba con el método de disolución que se aplica a las formas farmacéuticas sólidas tradicionales (comprimidos y cápsulas, así como supositorios), viene a complementar la metodología analítica para la evaluación de la liberación de los principios activos en formas farmacéuticas sólidas no convencionales (Secretaría de salud, 2011).

4.4.3VOLUMETRÍA.

En la titulación volumétrica de una sustancia en solución, contenida en un recipiente adecuado, se utiliza la solución previamente valorada determinando electrométicamente el punto final, por medio de un medidor potencio métrico, o visualmente si se usa un indicador interno (Secretaría de salud, 2011).

4.4.4CARACTERIZACIÓN.ESPECTROMETRÍA DE ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO.

Los espectros de absorción, emisión y reflexión en el infrarrojo, de especies moleculares, se pueden explicar asumiendo que todos son el resultado de los distintos cambios energéticos producidos en las transiciones de las moléculas de los estados de energía vibracionales y rotacionales a otros. En este apartado se utilizara la absorción molecular para ilustrar la naturaleza de estas transiciones.

El gráfico que se muestra en la figura es una reproducción del registro obtenido con un espectrómetro de infrarrojo comercial de amplio uso. Como normalmente sucede, en la ordenada se representa una escala lineal de la transmitancia. En esta gráfica en la abscisa se representa una escala lineal de número de onda en unidades de cm^{-1} . La mayoría de los instrumentos modernos utilizan un microordenador con un software versátil capaz de producir diversos formatos de señales de salida, tales como transmitancia frente a la longitud de onda, y absorbancia frente a número de onda o longitud de onda.

La preferencia por la escala lineal de número de onda, en espectroscopia en el infrarrojo, se debe a la directa proporcionalidad que existe entre esta magnitud y la energía o la frecuencia. La frecuencia de la radiación absorbida coincide con la frecuencia de la vibración molecular, que en realidad es la responsable del proceso de absorción. Sin embargo, rara vez se utiliza la frecuencia como abscisa, debido al tamaño poco adecuado de las unidades; así, la escala de frecuencia en el espectro de

la figura debería extenderse desde 1.2×10^{14} a 2.0×10^{13} Hz. Aunque en muchas ocasiones se hace referencia a la escala en cm^{-1} como una escala de frecuencia, debe tenerse en cuenta que esta terminología no es del todo correcta ya que el número de onda sólo es proporcional a la frecuencia.

Por último, se debe destacar que la abscisa en la figura cambia de escala a partir de 2.000cm^{-1} , la distancia entre dos unidades es la mitad de la que separa dos unidades de número de onda cuando estos son inferiores a 2.000cm^{-1} . Esta discontinuidad se introduce por comodidad, dado que en los espectros de infrarrojo la mayoría de los detalles útiles, desde el punto de vista cualitativo, aparecen a números de onda inferiores a 2.000cm^{-1} .

Cambios en el dipolo durante las vibraciones y las rotaciones

La radiación en el infrarrojo no es lo suficientemente energética para produce la clase de transmisiones electrónicas que se dan cuando la radiación es ultravioleta, visible y de rayos X. La absorción de radiación en el infrarrojo se limita así, en gran parte, a especies moleculares para los cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales y rotacionales.

Para absorber radiación en el infrarrojo, una molécula debe sufrir un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia de su movimiento de vibración o de rotación. Solo en estas circunstancias, el campo eléctrico alterno de la radiación puede interaccionar con la molécula, y provocar cambios en la amplitud de alguno de sus movimientos (Skoog DA, 2000).

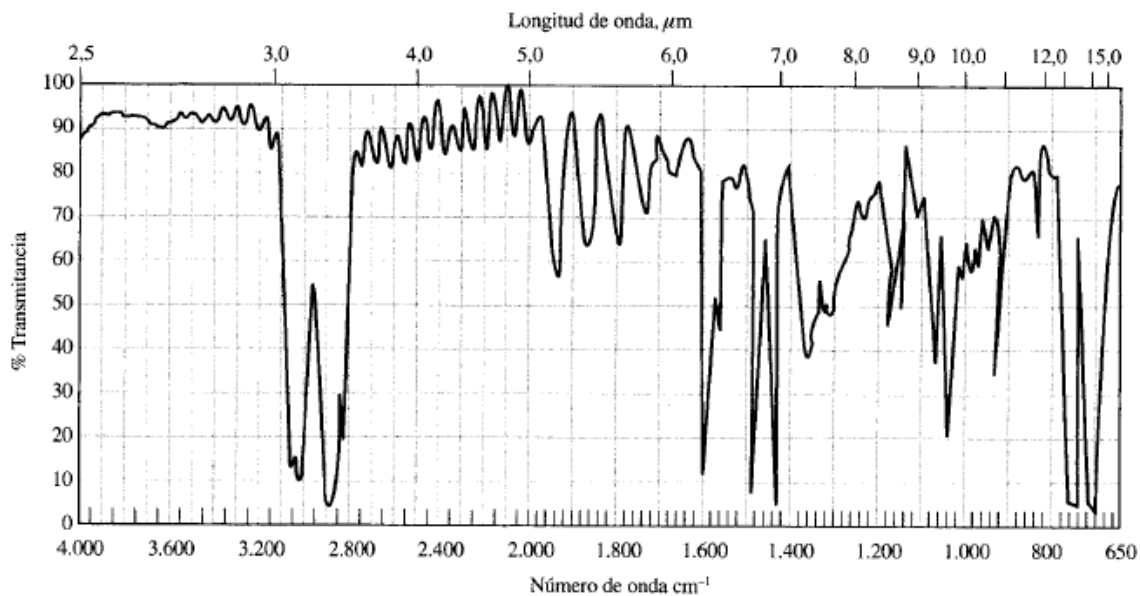


FIGURA 7. ESPECTRO DE ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO DE UNA PELÍCULA DELGADA DE POLIESTIRENO OBTENIDO CON UN MODERNO ESPECTROFOTÓMETRO DE IR. OBSÉRVESE QUE LA ESCALA DE ABSCISAS CAMBIA A PARTIR DE 2.000CM-1 (SKOOG DA, 2000).

5.- DESARROLLO EXPERIMENTAL.

5.1 SÍNTESIS DE MEMBRANAS CON EL API.

5.1.1 METODOLOGÍA

Para la síntesis de la matriz polimérica se preparó una disolución de tetraetoxisilano (TEOS, Aldrich, 98%), se agregan 11.4 mL de TEOS en un vaso de precipitados a una temperatura de 25°C.

Para el precursor de Titanio, en un vaso de precipitados se agregan 5.18 mL de acetil acetona (Aldrich, 99%) y 75.79 mL de Etanol Absoluto (Aldrich, 99.9%) a una temperatura de 25 °C, posteriormente se agregan 3.50 mL de Ti(OPr)₄ (Aldrich, 98%).

Se preparan en cantidades iguales, la acetil acetona y etanol, para adicionar Ti(OPr)₄ (Aldrich, 97%) y en otra disolución Ti(OBu)₄ (Aldrich, 97%).

Se adiciona la mezcla del precursor de Titanio a la mezcla de TEOS y se lleva al homogeneizador ultrasónico (Cole Parmer CPX 750) con una amplitud de onda del 60%, temperatura de 60 °C por 5 min.

Se adicionan con una pipeta automática, exactamente 1000 µL de la matriz en un tubo Eppendorf, se pesan 10.0 mg de Naproxeno Base y se adicionan a cada matriz (propoxido, isopropoxido y butoxido). Se agita la mezcla por 20 min a una temperatura de 25 °C con ausencia de luz en un baño de ultrasonido.

Se realizan espectros de FT-IR, con un equipo VARIAN 640IR con atenuador PIKE de celdas KBr, antes de agregar el API y después de agregarlo.

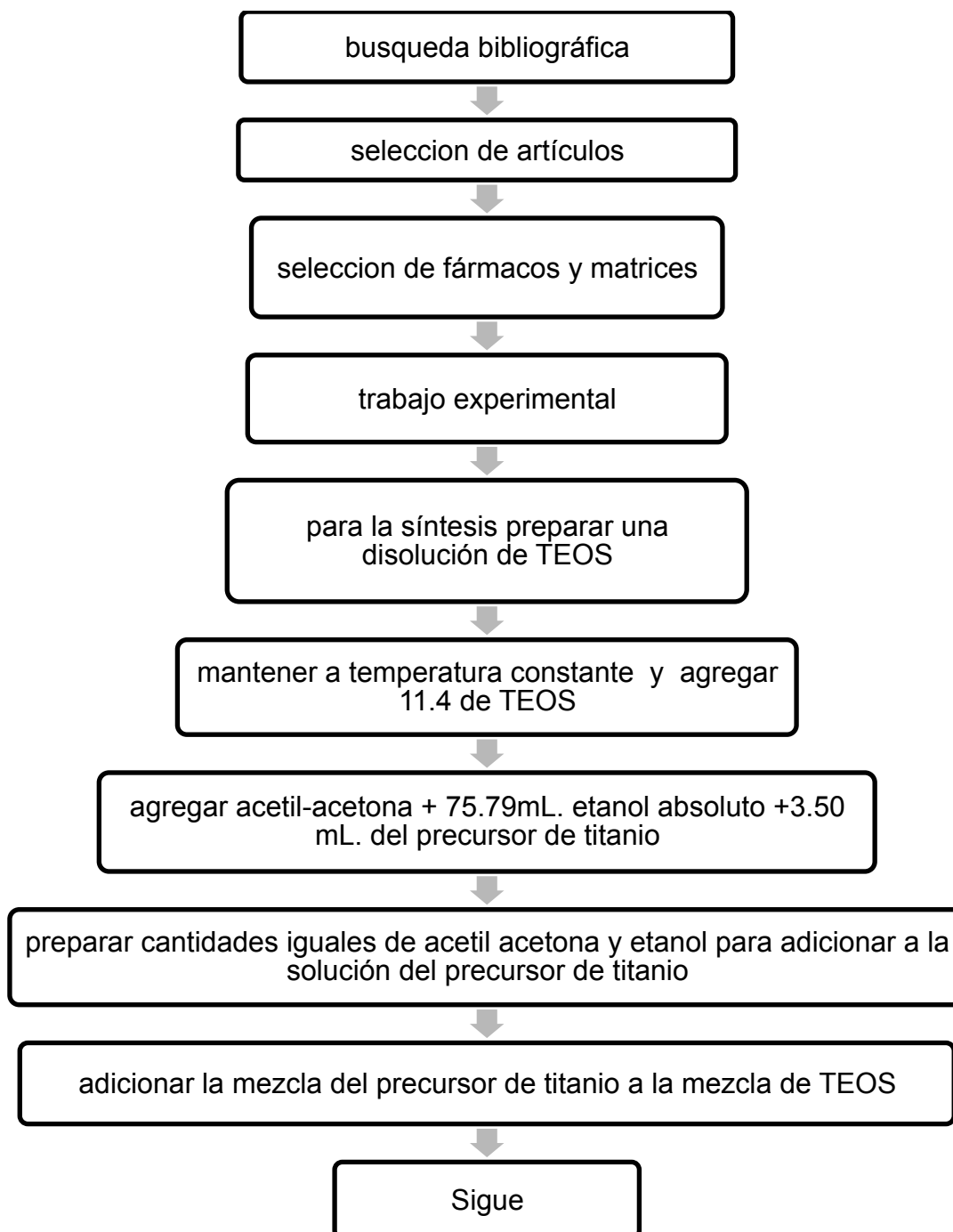
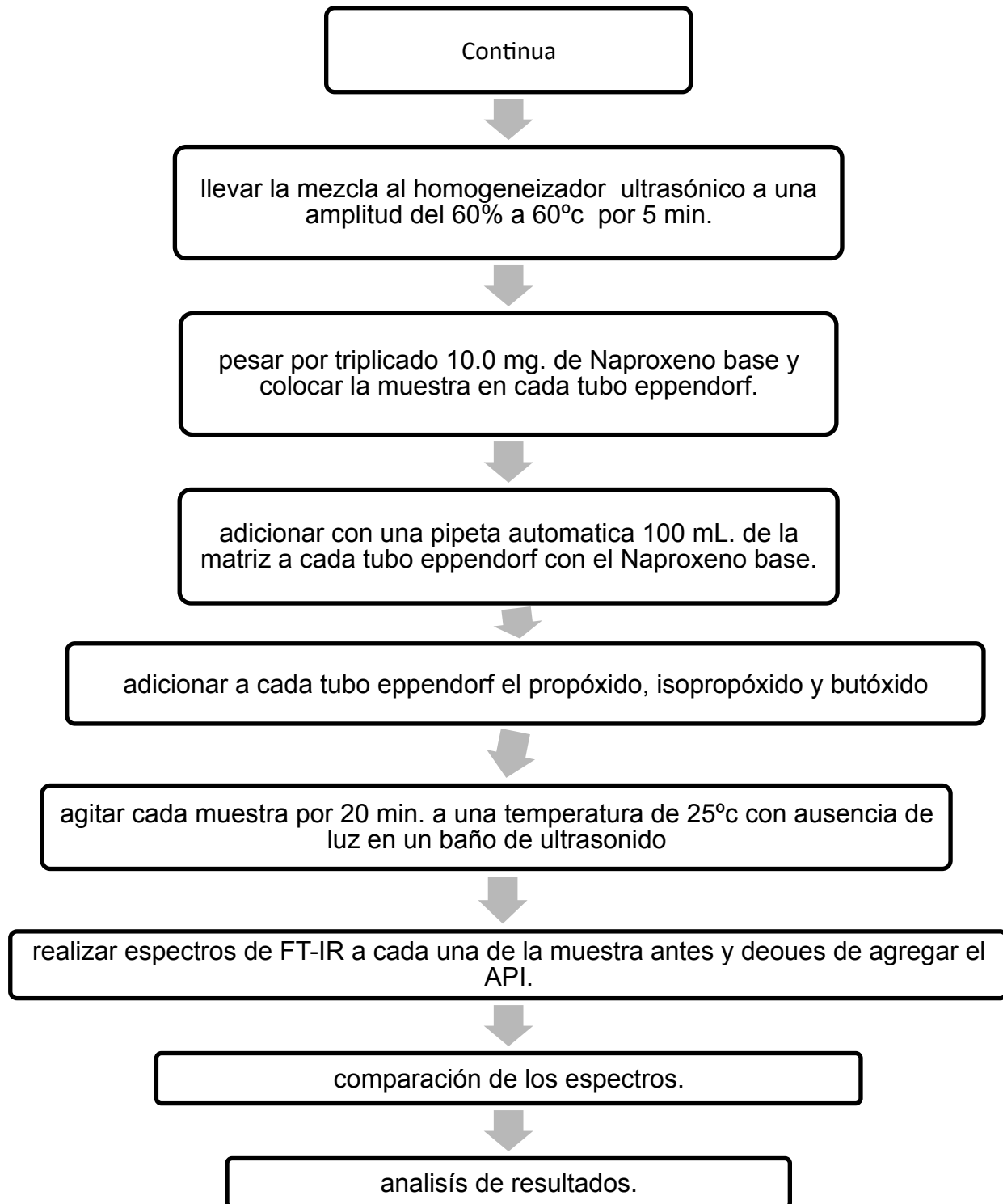


FIGURA 7. DIAGRAMA DE BLOQUES DE LA SÍNTESIS DE MATRICES.



5.1.2 MATERIALES Y RECURSOS.

Los materiales y reactivos utilizados para la síntesis de la membrana, se describen en la tabla 4.

Tabla 4: lista de equipo para la síntesis y caracterización de la matriz.

MATERIALES	REACTIVOS	EQUIPO
Matraz bola	Etanol absoluto	homogeneizador ultrasónico
Termómetro	Acetil-acetona	Caña de ultrasonido
Vaso de precipitados	Tetraetoxisilano (TEOS)	Parrilla de agitación
Pipetas graduadas	Etanol	Mantilla de calentamiento
Pipetas volumétricas	Propóxido de titanio	Gato hidráulico
Pipeta automática	Isopropóxido de titanio	Espectrofotómetro FT-IR varian
Agitador magnético	Butóxido de titanio	
Tubos eppendorf	Naproxeno base	
Soporte universal		
Pinzas de tres dedos con nuez		

5.2 METODOLOGÍA PARA LA VALORACIÓN DE NAPROXENO.

5.2.1 METODOLOGÍA.

Para la valoración del Naproxeno se utiliza agua libre de CO₂ con una caña ultrasónica por 5 min. Con una energía de 14408 Jouis.



Pesar Hidróxido de Sodio en una balanza granataria para hacer la disolución con el agua ya libre de CO₂.

En la balanza analítica pesar diez veces 0.1020 g de Biftalato de Potasio para hacer la valoración.

Colocar cada muestra en un matraz con 5 mL de agua libre de CO₂ con el indicador de fenolftaleína.

Valorar cada muestra con el hidróxido de sodio.

Determinar el coeficiente de variación y la concentración de Hidróxido de Sodio.

Colocar la solución valorada de Hidróxido de Sodio en una bureta

Colocar los 30 mg de Naproxeno incorporados con la matriz de Silicio-Titanio en un vaso de precipitados y añadir a la matriz 10 mL de una mezcla Metanol-Agua 75-25 y agitar.

Tomar una muestra de 5 mL cada 5 minutos y valorarla con el Hidróxido de Sodio previamente estandarizada, reponer 5 mL de la mezcla Metanol-Agua.

Calcular la concentración de Naproxeno en la matriz Silicio-Titanio.

5.2.1 REACTIVOS Y RECURSOS.

TABLA 4: LISTA DE EQUIPO PARA LA VALORACIÓN DE NAPROXENO.

MATERIALES	REACTIVOS	EQUIPO
Matraz de 100 mL	Metanol	Balanza analítica.
Matraz aforado de 250 mL	Biftalato de potasio	Caña de ultrasonido
Vaso de precipitado de 1L	Hidróxido de sodio	Parrilla de agitación
Embudo de tallo largo	Agua alcalina	Balanza granataria.
Pipetas volumétricas	Fenolftaleína.	Gato hidráulico
Matraz de 500 mL		
Agitador magnético		
Perilla de succión.		
Soporte universal		
Pinzas de tres dedos con nuez.		

6.- RESULTADOS.

6.1 RESULTADOS DE LA SÍNTESIS DE LA MATRIZ CON API.

La matriz híbrida de SiO_2 y los precursores de TiO_2 no presentó interacción física visible, es decir, se incorporó homogéneamente, tampoco presentó cambio de color y no existió separación de fases en el sistema (Figura 8). Por otra parte, el análisis físico al incorporar el Naproxeno fue favorable, ya que la matriz no presentó separación de fases (Figura 9).

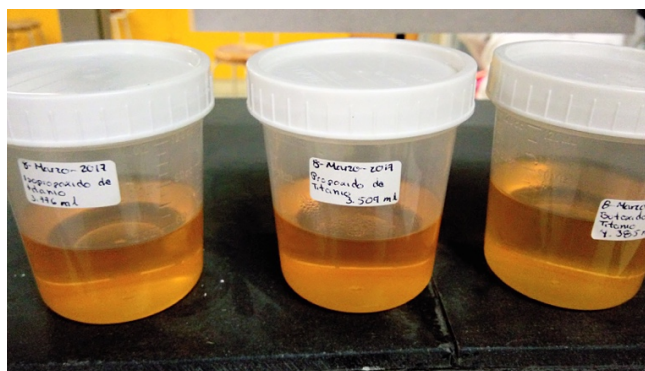


FIGURA 8.- MATRIZ HOMOGÉNEA SINTETIZADA SiO_2 - TiO_2 .

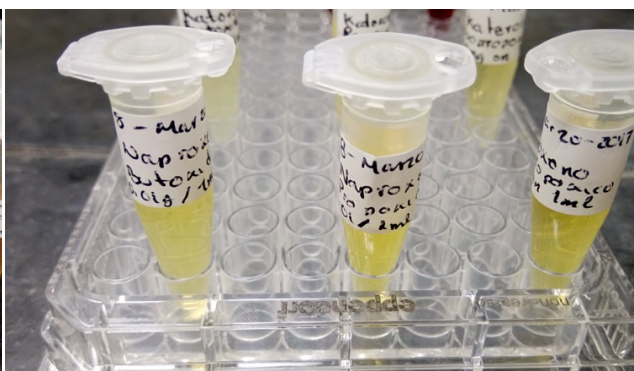


FIGURA 9. API CON MATRIZ HOMOGÉNEA.

Las mezclas de Si y Ti se lograron, ya que se aplicó una energía de 13493 J para el $\text{Ti}(\text{OPr})_4$, 10414 J para el $\text{Ti}(\text{OPr}^n)_4$ y 14612 J para el $\text{Ti}(\text{OBu})_4$, así el sistema quedó homogéneo, se corroboró con análisis de espectrofotometría *FTIR*, se observa la incorporación de los dos metales en la matriz (Figura 9).

Las regiones características a destacar son: Si-O 794 cm^{-1} , Si-OH 950 cm^{-1} , Ti-O 700 cm^{-1} , EtOH 1050 cm^{-1} .

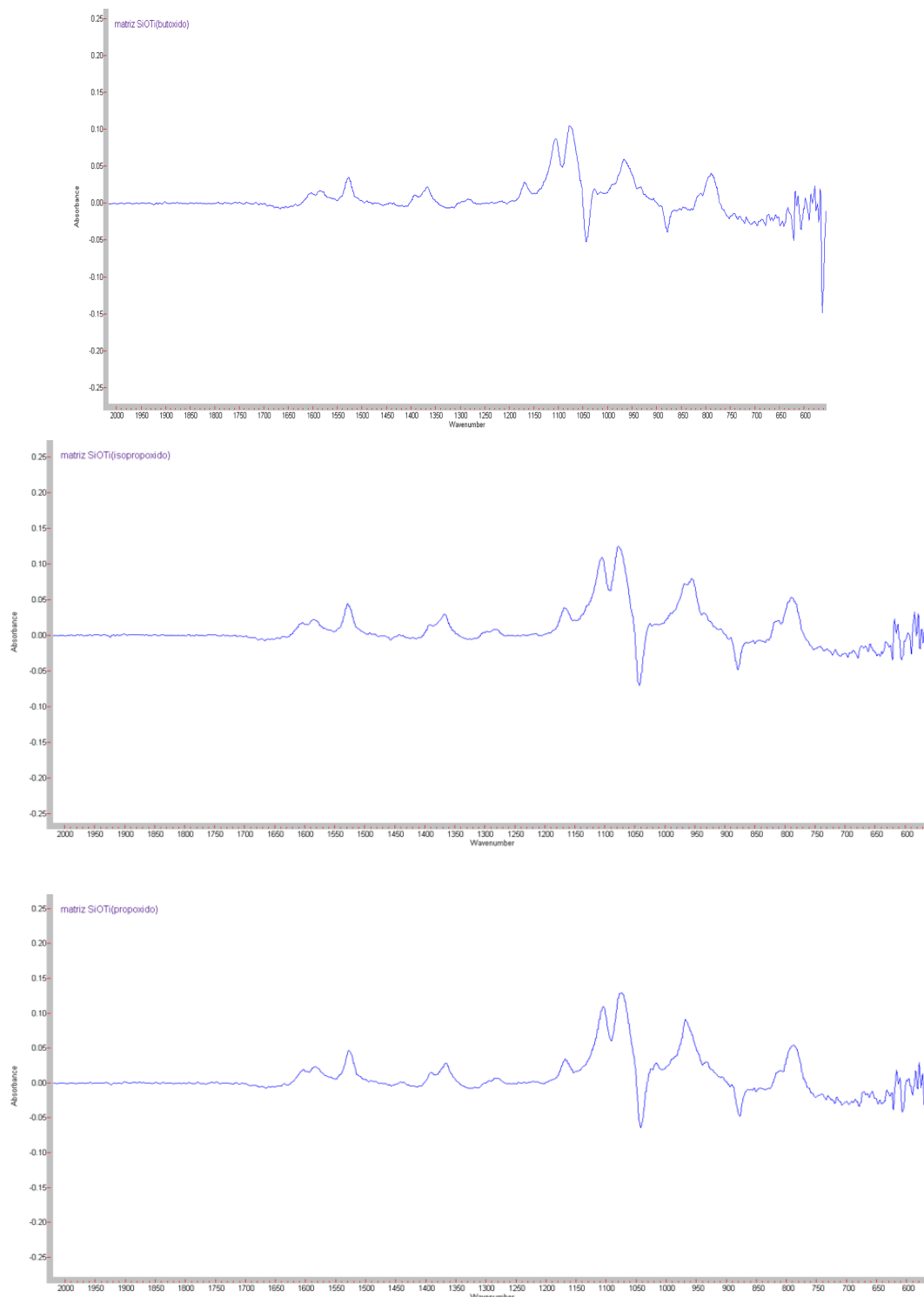


FIGURA 10.- MATRICES HOMOGENEAS, EN LA PARTE SUPERIOR EL SISTEMA TEOS-Ti(OBU)4, CENTRO TEOS-Ti(OPRN)4, INFERIOR TEOS-Ti(OPR)4

Las bandas características del Naproxeno se presentaron sin interactuar con la matriz, es decir no se enlazaron en el ácido carboxílico del naproxeno (la parte más reactiva de la molécula), que no reaccionó, ni presento interacción de la matriz con el fármaco (Figura 11). Las regiones a destacar en el espectro son: Naproxeno 2200-2400 cm^{-1} , Si - Ti 1100 - 1050 cm^{-1} .

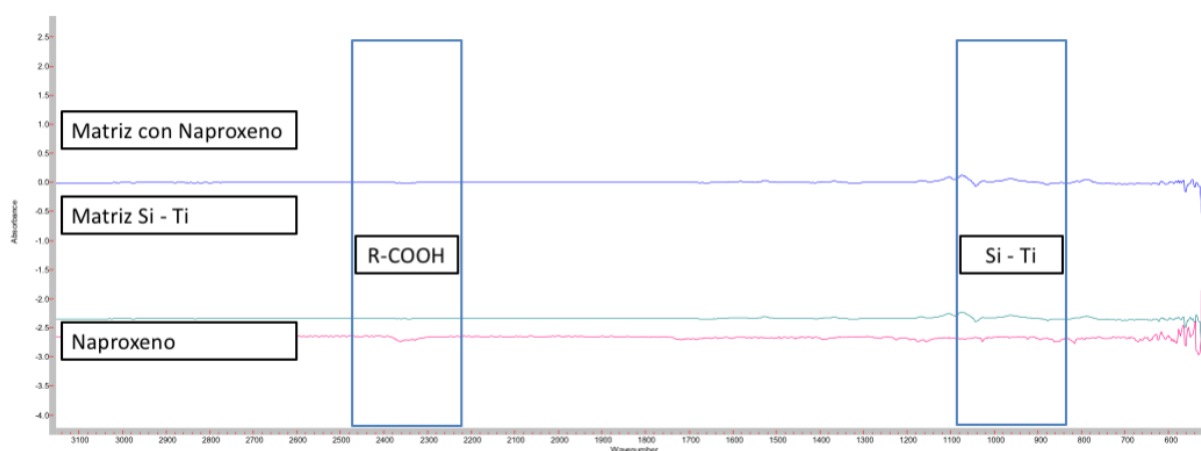


FIGURA 11.- ESPECTRO DE FTIR DE LA MATRIZ HIBRIDA CON EL API, SIN INTERACCIÓN MOLÉCULAR.

Con la espectroscopia FTIR se determinó que no existe interacción química, entre los componentes de la matriz (Si, Ti, Acetil Acetona) y el API (Naproxeno). La interacción y compatibilidad física tampoco se presentó, ya que la mezcla es homogénea y sin cambio de color. Por lo tanto, al ser compatible y estable la matriz con el API, se determina que es un buen dispositivo de liberación modificado, también es viable, ya que la matriz Sio_2-Tio_2 es bio activa en fluido corporal simulado, reportado por Salinas.

6.2 RESULTADOS LA VALORACIÓN DE NAPROXENO.

Para la estandarización del Hidróxido de Sodio se utilizó el método de pesadas en una valoración ácido base, con Biftalato de Potasio. La concentración promedio después de la valoración fue de 0.5615 N, con un coeficiente de variación de 1.83%. Los valores obtenidos de cada determinación se muestran en la tabla 6.

TABLA 5. RESULTADOS DE LA CONCENTRACIÓN DEL BIIFTALATO DE POTASIO Y DEL HIDRÓXIDO DE SODIO.

MUESTRA	CONCENTRACIÓN DEL BIFTALATO DE POTASIO (N)	GASTO (mL)	CONCENTRACIÓN DEL HIDRÓXIDO DE SODIO (N)
1	0.1004	8.9	0.0564
2	0.1003	9	0.0557
3	0.1003	9.1	0.0551
4	0.1000	9.1	0.0549
5	0.1005	9	0.0558
6	0.1007	9	0.0559
7	0.1004	8.9	0.0564
8	0.1007	8.8	0.0572
9	0.1003	9	0.0557
10	0.1004	8.6	0.0584

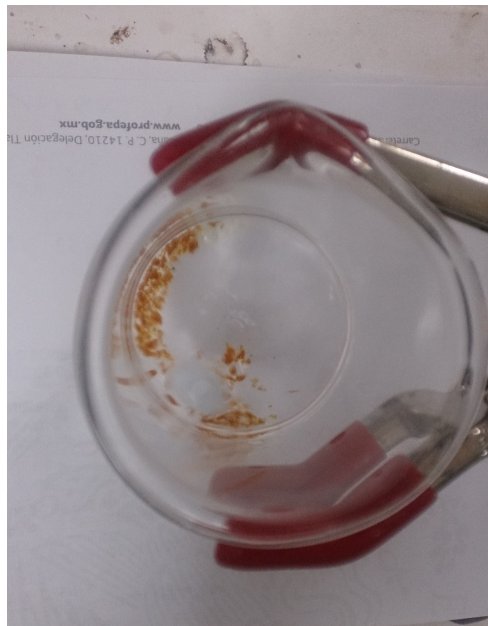


FIG.12 DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE NAPROXENO

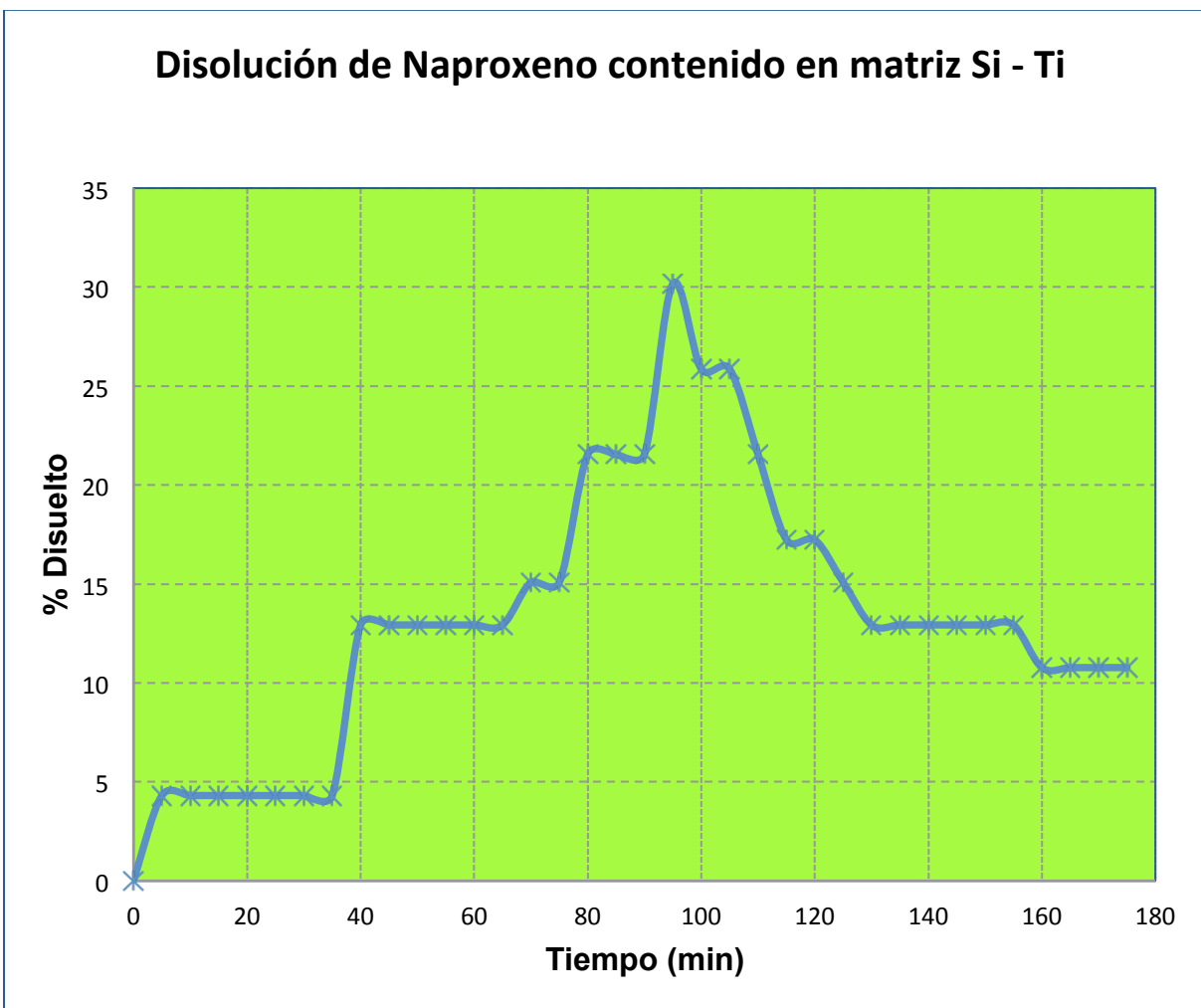


FIG. 13 GRÁFICA DEL PORCIENTO DE DISOLUCIÓN OBTENIDO DE LA VALORACIÓN DE NAPROXENO CONTENIDO EN LA MATRÍZ SILICIO-TITANIO.

7. CONCLUSIONES.

Con base a los objetivos planteados se logró sintetizar un sistema de Silicio-Titanio utilizando como precursor Butóxido de Titanio por el método de Sol-Gel, realizando algunos cambios en la síntesis, ya que se colocó en ultrasonido para acelerar el proceso de gelación, y así obtener una mezcla homogénea, es decir una sola fase y sin cambio en el color (Figura 8). Para corroborar la interacción química se realizó espectrofotometría infrarroja (Figura 10) la cual presento el enlace característico entre Silicio y Titanio en la región Si - Ti $1100 - 1050 \text{ cm}^{-1}$.

Una vez obtenido el sistema, se incorporo el principio activo (Naproxeno) en diferentes concentraciones logrando una estabilidad y compatibilidad física y química de los componentes, (Figura 9). Para corroborar se realizó espectrofotometría infrarroja a cada uno de los componentes de la matriz, es decir, al sistema y a la matriz con el API, donde se aprecian las bandas características del Naproxeno que se presentaron sin interaccionar con la matriz, es decir no se enlazaron en el ácido carboxílico del naproxeno, que no reaccionó, ni presento interacción de la matriz con el fármaco (Figura 11). Las regiones a destacar en el espectro son: Naproxeno $2200-2400 \text{ cm}^{-1}$, Si - Ti en $1100 - 1050 \text{ cm}^{-1}$. Se comparó el espectro FT-IR y las bandas características de Silicio-Titanio se presentan en un estudio de Yongxiang Z, 2004 también en la misma región.

Para poder comprobar la estabilidad y compatibilidad, entre el Naproxeno y la matriz sintetizada, la degradación de todo el sistema, y poder implementarlo como un sistema de liberación modificada, fue evaluado con el método modificado de disolución, es un método recomendado por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, con el cual se logró comprobar que la matriz tiene un tamaño de poro uniforme como se reporta en la síntesis por el método sol-gel (Abhijit R,2011) debido a que existió una difusión continua. De acuerdo Remigton A, 2003 en el capítulo de disolución desarrollaron la

relación matemática que correlaciona la velocidad de disolución con el gradiente de solubilidad del sólido. A pesar de las desventajas de disolución se considera hoy en día una de las pruebas de control de calidad más importantes realizadas en los preparados farmacéuticos y con base a esto el primer paso, la disolución, es casi instantáneo; el segundo, la disolución, es mucho más lento y por lo tanto es el paso limitante de la velocidad. Se comprobó experimentalmente que el API podía salir de la matriz con la prueba de disolución (Figura 12), y con el tratamiento de datos, se determinó la concentración en cada muestra en un intervalo de 180 min como se muestra en la Figura 13, el eje de las abscisas es el porcentaje de disolución de cada muestra tomada y el de las ordenadas el tiempo en que se tomo cada muestra, la relación de estas variables, es un área bajo la curva, característica de un sistema de liberación modificada (Figura 2), en donde la concentración máxima se sostiene por un período de 110 min.

El sistema Si-Ti con precursor de Butóxido de Titanio es una matriz con propiedades texturales definidas, esto es lo que garantiza el proceso sol-gel, sin embargo, estas propiedades se tendrán que determinar experimentalmente, para así definir el mecanismo de difusión y coeficiente de difusión.

La matriz evaluada con este API, es la premisa para un sistema de liberación modificado, ya que las propiedades físicas y químicas evaluadas sugieren una buena liberación al medio, estabilidad y compatibilidad entre los componentes y también bioactividad de la matriz, como se ha demostrado en diversos trabajos (Salinas, A, 2009).



8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Bottcher H, Sloowik P. Carrier Systems for Controlled Drug Delivery. Journal of Sol-Gel Science Technology 1998, pp.17-22.

Brinker CJ. Schere GW. Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing. Estados Unidos de America: Academic Press; 1990.

Clauser H. The Encyclopedia of Engineering Materials and Process. Barcelona: Labor S. A; 1990, pp 2903-2908.

Fernández M. sistemas de liberación controlada y Tecnología Farmacéutica Universidad de Sevilla, 2007.

Florez, J, Armiso J, Mediavila A. Farmacología humana. 5 ed. España: ELSEVIER Masson, 2008.

Guizard C. IEM, Clasificación de Membranas, Universidad Montpellier, Francia, 1999.

López T, et al. An Implatable Sol-Gel Derived Titannia-Silica Carrier System for the Controlled Release of Anticonvulsant. Materials Letters 2006 Octubre.

López T. et al. Cortisol Controlled Release by Mesoporous Silica. Nanotechnology, biology, and Medicine 2009 pp 170-177.

Rabasco A. Nuevas formas de administración de medicamentos. En Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas Farmacéuticas. Madrid, 1997: 383-445.

Remigton A. Farmacia. Volumen 1, 20º edición. Panamericana. 2003.

Salinas, A. J., Vallet-Regí, M., Toledo-Fernández, J. A., Mendoza-Serna, R., Piñero, M., Esquivas, L., Ramírez-Castellanos, J., González-Calbet, J. M., "Nanostructure and Bioactivity of Hybrid Aerogels", Chem. Mater, Vol. 21, p 41-47, 2009.



Sanchez J. Kinetics and Models of Silicon Alkoxide Polymerization (tesis doctoral). Universidad de Minnesota; 1994.

Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Decima Edición, México 2011.

Skoog DA, Holler F, Nieman T. Principios de Análisis Instrumental. McGraw-Hill 2000.

Treybal R. Operaciones de Transferencia de Masa. Mc-Graw Hill, USA 1980.

Ulrich DR, Hench LL. Ultrastructure Processing of Ceramics, Glases, and Composites. Elsevier 1992; pp.188.

Vila J, Seijo B, Alonso M, Torres D. Modernos métodos de administración de medicamentos. Farmaindustria. Madrid, 1990.

Welty J. Fundamentos de Transferencia de Momento, Calor y Masa. Universidad Estatal de Oregon. 1997.

Yongxiang Zhao, Linping Xu, Yongzhao Wang, Chunguang Gao, Diansheng Liu. Preparation of Ti-Si mixed oxides by sol-gel one step hydrolysis. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan, Shanxi 030006, China 2004.