



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN ALIMENTOS
CARRERA DE INGENIERÍA BIOQUÍMICA



**Evaluación de polímeros Eudragit en la microencapsulación de ibuprofeno
mediante secado por aspersion.**

Trabajo de Titulación, modalidad de Proyecto de Investigación, previo a la obtención del Título de Ingeniero Bioquímico, otorgado por la Universidad Técnica de Ambato, a través de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos.

Autor: Pérez Toapanta Marco Javier
Tutor: Ph.D. López Hernández Orestes Darío

Ambato – Ecuador
Octubre-2016

APROBACIÓN DEL TUTOR

Ph. D. López Hernández Orestes Darío

CERTIFICA:

Que el presente trabajo de titulación ha sido prolijamente revisado. Por lo tanto, autorizo la presentación de este Trabajo de Titulación modalidad Proyecto de Investigación, el mismo que responde a las normas establecidas en el Reglamento de Títulos y Grados de la Facultad.

Ambato, 17 agosto de 2016.



Ph. D. López Hernández Orestes Darío

C.I.175478486-4

TUTOR

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Yo, Pérez Toapanta Marco Javier, manifiesto que los resultados obtenidos en el presente Proyecto de Investigación, previo la obtención del título de Ingeniero Bioquímico son absolutamente originales, auténticos y personales; a excepción de las citas.



Pérez Toapanta Marco Javier

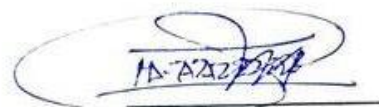
C.I. 180447281-7

AUTOR

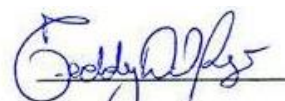
APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DE TRIBUNAL DE GRADO

Los suscritos profesores Calificadores, aprueban el presente Trabajo de Titulación modalidad Proyecto de Investigación, el mismo que ha sido elaborado de conformidad con las disposiciones emitidas por la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos de la Universidad Técnica de Ambato.

Para constancia firman:



Presidente del Tribunal



Ph. D. Freddy Geovanny del Pozo León

C.I.180244627-6



Ph. Dayana Cristina Morales Acosta

C.I.180413557-0

Ambato, 19 de septiembre de 2016.

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Proyecto de Investigación o parte de él, un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación, según las normas de la Institución.

Cedo los Derechos en línea patrimoniales de mi Proyecto, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de este Proyecto dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.



Pérez Toapanta Marco Javier

C.I. 180447281-7

AUTOR

AGRADECIMIENTO

Mi eterno agradecimiento al pilar de mi vida que sin ella no hubiese alcanzado tan anhelado logro académico, mi madre, de igual forma a mis hermanas que siempre estuvieron al pendiente de que esto sea posible, y al Dr. Orestes López por su paciencia y conocimientos en este proceso.

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

PÁGINAS PRELIMINARES

PORTADA.....	i
APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD.....	iii
APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL DE GRADO.....	iv
DERECHOS DE AUTOR.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	vi
ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS.....	vii
ÍNDICE DE TABLAS.....	x
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
RESUMEN EJECUTIVO.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
INTRODUCCIÓN.....	xiii

TEXTO

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1.1. Tema de la investigación.....	17
1.2. Justificación.....	17
1.3. Objetivos.....	18
1.3.1. Objetivo general.....	18
1.3.2. Objetivos específicos.....	19

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes investigativos.....	20
2.2. Hipótesis.....	26

2.3. Señalamiento de variables de la hipótesis	26
--	----

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Materiales	27
3.2. Métodos	27
3.2.1. Estudio de microencapsulación	27
3.2.2. Procedimiento experimental	27
3.2.3. Cálculo del rendimiento	27
3.2.4. Cálculo de la eficiencia.	28
3.2.5. Determinación del principio activo	28
3.2.6. Determinación cualitativa de la encapsulación por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	29
3.2.7. Determinación cualitativa de la encapsulación por Difractometría de Rayos X (DRX)	29
3.2.8. Caracterización de las micropartículas obtenidas mediante microscopía de barrido electrónico (SEM)	29
3.3. Análisis estadístico	30

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Análisis y discusión de los resultados	31
4.1.1. Resultados del proceso de microencapsulación	31
4.1.1.1. Rendimiento y eficiencia de microencapsulación	31
4.1.1.2. Contenido de principio activo	32
4.1.1.3. Evaluación de la Eficiencia de enmascaramiento por DSC	33
4.1.1.4. Evaluación de la encapsulación mediante DRX	34
4.1.1.5. Morfología, tamaño y superficie de las micropartículas	36
4.2. Verificación de hipótesis	37

4.2.1. Valoración de rendimiento y eficiencia de polímeros Eudragit en la microencapsulación de ibuprofeno mediante secado por aspersión.	37
--	----

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones	43
5.2. Recomendaciones.....	44

MATERIALES DE REFERENCIA

Referencias bibliográficas.....	45
Anexos.....	49

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Información de la disponibilidad y propiedades de disolución de los polímeros acrílicos Eudragit	21
Tabla 2: Comparación de costos de medicamentos AINEs: Ejemplos	25
Tabla 3: Rendimiento y eficiencia de microencapsulación mediante secado por aspersión.....	31
Tabla 4: Contenido de Principio activo de las micropartículas.....	32
Tabla 5: Cuadro de Análisis de varianza para rendimiento	38
Tabla 6: Cuadro de diferencia honestamente significativa (HSD) de Tukey para rendimiento	38
Tabla 7: Cuadro de comparación múltiple para rendimiento.....	39
Tabla 8: Cuadro de Análisis de varianza para eficiencia	40
Tabla 9: Cuadro de diferencia honestamente significativa (HSD) de Tukey para eficiencia	40
Tabla 10: Cuadro de comparación múltiple para eficiencia.....	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura Química Eudragit S-100.....	21
Figura 2: Estructura Química Eudragit L-100	22
Figura 3: Estructura Química Eudragit L 100-55	22
Figura 4: Estructura molecular del ibuprofeno	24
Figura 5. Rendimiento y eficiencia de los polímeros utilizados.....	31
Figura 6. Termogramas de calorimetría diferencial de barrido.....	33
Figura 7. Difractogramas de Rayos X.....	35
Figura 8. Micropartículas de Polímero-IBP	36
Figura 9. Distribución del tamaño de las microesferas obtenidas de la microencapsulación.....	37
Figura 10.Gráfico de Dispersión para rendimientos	39
Figura 11.Gráfico de medias y (HSD) de Tukey al 95% de confianza para rendimientos.....	40
Figura 12.Gráfico de Dispersión para eficiencias	41
Figura 13. Gráfico de medias y (HSD) de Tukey al 95% de confianza para eficiencias	42

RESUMEN EJECUTIVO

La percepción desagradable característico al principio activo de las formas farmacéuticas como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), y en especial el ibuprofeno, se ha convertido en un parámetro crítico en su desarrollo. El método de microencapsulación mediante secado por aspersión garantiza la neutralización del mal sabor del fármaco.

El objetivo de esta investigación fue microencapsular ibuprofeno con los polímeros Eudragit® S-100, Eudragit® L-100 y Eudragit® L-100-55 mediante secado por aspersión, lo cual se evidenció mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X (DRX).

Utilizando proporciones 1:1.8, fármaco-polímero en las dispersiones, se determinaron los rendimientos y eficiencias de la microencapsulación con temperaturas de entrada y salida de 150 y 85°C respectivamente en un mini spray dryer, siendo el mejor polímero Eudragit® S-100, ya que presentó un rendimiento de $90,180 \pm 1,452$ % y una eficiencia de microencapsulación de $57,762 \pm 0,462$ %.

Con ayuda de un microscopio electrónico de barrido se evidenció que las micropartículas obtenidas tenían forma esférica, de superficie lisa, compacta y con ausencia de poros, por lo que impide el contacto del fármaco con el ambiente ya que se puede descomponer en presencia de luz y puede reaccionar con el CO₂ atmosférico. Además, se evaluó la distribución del tamaño de las microesferas, siendo el valor medio de estas de $3,8315 \pm 1,761$ μm.

Palabras claves: AINEs, ibuprofeno, microencapsulación, polímeros Eudragit®, secado por aspersión.

Abstract

The unpleasant perception characteristic of the active substance dosage forms such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), particularly ibuprofen, has become a critical parameter in its development. The method of microencapsulation by spray drying ensures neutralization of the bad taste of the drug.

The aim of this research was to microencapsulate ibuprofen with Eudragit® S -100, Eudragit® L -100 and Eudragit® L - 100-55 polymers by spray drying, which was showed by Differential Scanning Calorimetry (DSC) and x-Ray diffractometry (XRD).

Using proportions 1: 1.8, drug - polymer dispersions, yields and microencapsulation efficiencies were determined with inlet and outlet temperatures of 150 and 85 ° C respectively in a mini spray dryer, having the best results with Eudragit® S - 100 polymer that presented a yield of 90.180 ± 1.452 % and an efficiency of 57.762 ± 0.462 microencapsulation %.

Using a scanning electron microscope, it was shown that the obtained microparticles were spherical, smooth, compact and without pores, thereby preventing contact of the drug with the environment as it can be decomposed in presence of light and avoiding any reaction with atmospheric CO₂. Moreover, the size distribution of the microspheres was evaluated, and the average value was 3.8315 ± 1.761 um.

Keywords: NSAIDs, ibuprofen, microencapsulation, Eudragit® polymers, spray drying.

INTRODUCCIÓN

Actualmente por la necesidad de la población mundial de dominar las enfermedades y prolongar el promedio de vida, existe un gran requerimiento de tecnologías efectivas tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de enfermedades. Las metodologías tradicionales presentan muchos inconvenientes para el tratamiento de las mismas, tales como la incapacidad de dirigir la droga al lugar de acción, incapacidad de mantener las concentraciones de la droga durante el tiempo y en los niveles terapéuticos requeridos, liberación prematura, o en su defecto son expulsadas del nicho celular luego de un tiempo determinado sin haber cumplido a cabalidad su tarea, por tales inconvenientes claramente definidos se busca progresar en terapias no convencionales que ayuden a la solución de las mismas. Por lo tanto, la microencapsulación de fármacos se convierte en una alternativa de solución a las irregularidades de las metodologías tradicionales (**Jaramillo, Paucar & García, 2014**).

La microencapsulación tiene diversas ventajas, entre las cuales podemos destacar la estabilización de moléculas, conversión de ingredientes activos líquidos en formas sólidas que son de fácil manipulación y almacenamiento, además de inclusión de principios activos incompatibles en una misma forma farmacéutica. En la dosificación oral nos permite el enmascaramiento de sabor y olor, incrementar el tiempo de vida media del fármaco y controlar su liberación en el sitio de acción, con lo cual se logra eliminar o disminuir las complicaciones gastrointestinales producidas por los AINEs (**García *et al.*, 2014**).

En el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales, el enmascaramiento del sabor se ha convertido en un parámetro crítico en dicho desarrollo ya que tal procedimiento neutraliza el potencial desagradable inherente al principio activo, repercutiendo así a nivel sanitario y económico, ya que entre mayor sea la aceptación por el cliente, mayor será su adherencia al tratamiento, además de que la neutralización del sabor puede marcar la diferencia entre el éxito y el fracaso comercial (**Suárez *et al.*, 2015**).

El enmascaramiento del sabor desagradable del principio activo se lo realiza con la producción de micropartículas, para lo cual existen diversos métodos, tales como procesos físicos, procesos químicos y procesos físico-químicos, dentro de los cuales el secado por aspersion que es de naturaleza física es el método a utilizar ya que es efectivo y económico (**Lopretti et al., 2011**).

Dentro de los fármacos con los que se pueden producir micropartículas se encuentra el ibuprofeno (ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico) que pertenece al grupo de los **Anti Inflamatorios No Esterooidales (**AINEs**) que son utilizados generalmente para el alivio sintomático del dolor de cabeza, dental, muscular, neurológico de carácter leve y síndrome febril. El Ibuprofeno (**IBP**) posee un tiempo de vida media en la sangre de 1,8 a 2 horas. Se descompone en presencia de luz y puede reaccionar con el CO₂ atmosférico. Al ser un AINE la irritación gástrica es una de las mayores reacciones adversas tras su administración por vía oral (**García et al., 2014**).**

Los AINEs son drogas denominadas “tipo aspirina” con función analgésica, antipirética y antiinflamatoria que cumple la función de inhibir la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la enzima cicloxigenasa que es la responsable de producirlas, ya que las prostaglandinas son las encargadas de la producción de fiebre, dolor e inflamación (**Malgor, 2013**).

Para microencapsular los AINEs se requiere de una matriz polimérica como los Poli(met)acrilatos o más conocidos como polímeros Eudragit® a nivel comercial en la industria farmacéutica, y estos son copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico que permiten que el activo en su forma de dosificación sólida actúe durante el paso por el cuerpo humano. Estos polímeros al revestir el fármaco permiten el perfil de liberación deseado del principio activo en el sitio de acción y en el tiempo correcto. Además, permiten la protección contra el entorno como la humedad y sobre todo ayuda a enmascarar el sabor del material encapsulado para evitar desagrado en los pacientes en el momento de su administración oral (**Evonik Industries, 2011**).

Las propiedades fisicoquímicas de las diferentes presentaciones de Eudragit[®] son determinadas por sus grupos funcionales (R). Estos polímeros se encuentran disponibles en diferentes formas físicas; dispersiones acuosas, soluciones orgánicas, gránulos y polvos. Los polímeros Eudragit[®] en presentación en polvo son los polímeros Eudragit[®] S-100, polímeros Eudragit[®] L-100 y polímeros Eudragit[®] L-100-55, los cuales se utilizan como matriz polimérica para microencapsular el IBP **(Evonik Industries, 2011)**.

Los polímeros Eudragit[®] L y S son los polímeros adecuados si de proteger el principio activo del fluido gástrico se trata mediante el recubrimiento del fármaco, además de mejorar su eficacia. Estos polímeros además permiten alcanzar áreas específicas del intestino, se disuelven a valores de pH crecientes, y si se quiere lograr que se disuelvan a un determinado valor de pH se puede combinarlos entre sí, de tal forma que la liberación del principio activo se realice en el área intestinal deseada. El polímero Eudragit[®] L-100-55 se disuelve a valores de pH por encima de 5.5, el polímero Eudragit[®] L-100 a valores por encima de 6,0 y los polímeros Eudragit[®] S-100 a valores por encima de 7 **(Evonik Industries, 2011)**.

El presente trabajo de investigación tiene la finalidad de estudiar el proceso de microencapsulación de ibuprofeno (ácido propiónico) con polímeros Eudragit[®] (ácido metacrílico): Eudragit[®] S-100, Eudragit[®] L-100 y Eudragit[®] L-100-55 mediante secado por aspersion, para enmascarar el sabor y eliminar o disminuir las complicaciones gastrointestinales.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1.1. Tema de la investigación

“Evaluación de polímeros Eudragit en la microencapsulación de ibuprofeno mediante secado por aspersión”

1.2. Justificación

Los AINEs son los de mayor consumo por la sociedad debido a sus características analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias (Malgor, 2013). Estos fármacos están ubicados entre los de mayor consumo a nivel mundial con un valor de más de 20 billones de dólares en ventas, y esto se debe a que estos productos en su mayoría se venden sin ningún tipo de prescripción médica (Vladislavovna, 2006).

El IBP es un fármaco ubicado dentro de los AINEs y es un derivado del ácido propiónico, su acción es antiinflamatorio no esteroidal, utilizado frecuentemente para el alivio sintomático del dolor de cabeza, dental, muscular, etc. Así como también para tratar cuadros inflamatorios, como los que se presentan en artritis, artritis reumatoide y artritis gotosa (Manrique & Martínez, 2007). En niños se utiliza en forma de suspensión oral y uno de los defectos de la suspensión es el sabor picante que aparece en la garganta tras su administración, por tal razón este trabajo de investigación es de mucho interés pues en el transcurso del tiempo se ha tratado de mejorar el enmascaramiento del IBP con el uso de sabores sin lograr el éxito esperado. Una de las aplicaciones de la microencapsulación es el enmascaramiento de sabores lo cual puede lograrse mediante secado por aspersión.

Dicho esto, el sabor se convierte en un parámetro crítico en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales por el potencial desagradable inherente al principio activo al ser administrados sin ningún tipo de enmascaramiento o revestimiento con una matriz polimérica, por lo cual al enmascarar el sabor desagradable se aumenta la

aceptación y cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y además de garantizar la sustentabilidad del producto (Suárez *et al.*, 2015).

Con la microencapsulación se puede recubrir compuestos como el ADN, fármacos, proteínas, probióticos, etc., que poseen actividad biológica bajo la forma de moléculas, partículas sólidas o glóbulos líquidos con materiales de distinto tipo o naturaleza, con el cual se da lugar a partículas de tamaño micrométrico (Lopretti *et al.*, 2011). Además, se puede evitar la pérdida de ciertas sustancias bioactivas al ser introducidas en una matriz, con la formación de la misma se protege a las sustancias de que reaccionen con otro tipo de compuestos presentes en el medio y a su vez también se evitan reacciones de oxidación. La microencapsulación es como un tipo de empaque a nivel microscópico en el cual un material específico es cubierto o microencapsulado con la finalidad de protegerlo del medio (López *et al.*, 2009).

La microencapsulación posee procesos de distinta naturaleza siendo estos de naturaleza física, química y físico-química, dentro de los procesos de naturaleza física se encuentran el secado por aspersión, extrusión y recubrimiento por aspersión. Los procesos de naturaleza química son coacervación simple, coacervación compleja y atrapamiento en liposomas, mientras que los procesos de naturaleza físico-química son polimerización interfacial e inclusión molecular, de los cuales el secado por aspersión es el método comúnmente utilizado en la industria farmacéutica por el motivo de que es un método efectivo y económico para la protección de materiales a microencapsular (Lopretti *et al.*, 2011).

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Estudiar el proceso de microencapsulación de ibuprofeno con polímeros Eudragit® S-100, Eudragit® L-100 y Eudragit® L-100-55 mediante secado por aspersión.

1.3.2. Objetivos específicos

- Determinar el rendimiento del proceso de microencapsulación de ibuprofeno con cada uno de los polímeros.
- Determinar cualitativamente la eficiencia de la microencapsulación.
- Caracterizar las micropartículas obtenidas mediante microscopía de barrido electrónico.

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes investigativos

Se han realizado diversas investigaciones para desarrollar sistemas de transporte de fármacos que poseen alta especificidad y actividad en el lugar de aplicación sin desarrollar efectos secundarios tras su administración. Las partículas poliméricas utilizadas en la administración de fármacos se pueden dividir en función de su tamaño en micropartículas y nanopartículas, en el cual las micropartículas son partículas poliméricas esféricas con tamaños que oscilan desde 1 a 250 μm y las nanopartículas son sistemas poliméricos submicrómicos ($< 1 \mu\text{m}$). A través del uso de sistemas poliméricos biodegradables se ha logrado importantes avances en la liberación controlada de agentes bioactivos.

Al hablar de sistemas poliméricos se hace referencia al término biomaterial que engloba en su totalidad a los materiales que se introducen en los tejidos corporales con fines terapéuticos específicos, de diagnóstico o de prevención. Y la característica más importante que deben poseer estos biomateriales es que deben ser biocompatibles para que de esa manera no provoquen ningún tipo de respuesta adversa de relevancia al medio fisiológico, tras su administración e interacción con los tejidos y fluidos corporales.

Los materiales de recubrimiento pueden ser polímeros biodegradables, polímeros biocompatibles o polímeros sintéticos. Los polímeros acrílicos Eudragit[®] son polímeros biocompatibles (**Lopretti *et al.*, 2011**), se los usa a menudo en la industria farmacéutica por sus perfiles de liberación en sitios de acción específicos debido a sus propiedades de disolución (Tabla 1), además proporcionan total flexibilidad de formulación para sus formas farmacéuticas sólidas orales (**Evonik Industries, 2011**).

Tabla 1: Información de la disponibilidad y propiedades de disolución de los polímeros acrílicos Eudragit®

Polímero Eudragit®	Disponibilidad	Propiedades de disolución
S-100 (Figura 1)	Polvo	Disolución a pH por encima de 7.0
L-100 (Figura 2)	Polvo	Disolución a pH por encima de 6.0
L-100-55 (Figura 3)	Polvo	Disolución a pH por encima de 5.5

Fuente: Evonik Industries AG. (2011). EUDRAGIT® Polímeros Acrílicos para Formas Farmacéuticas Sólidas Orales. Recuperado de: <http://eudragit.evonik.com/sites/lists/HN/Documents/evonik-brochure-eudragit-ES.pdf>.

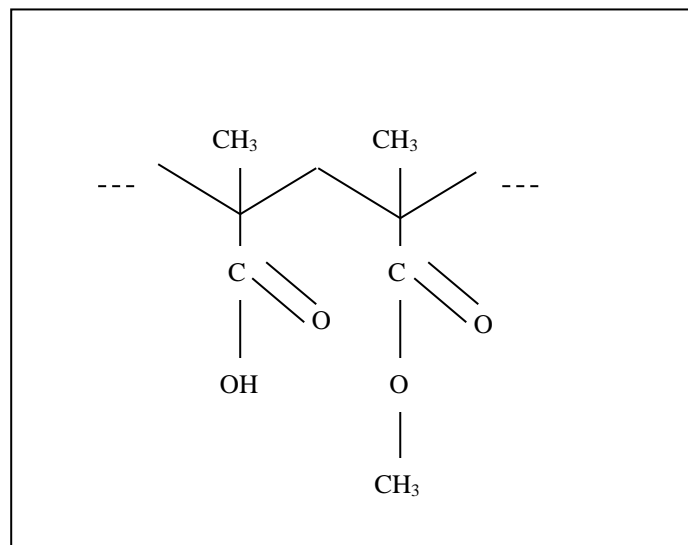


Figura 1: Estructura Química Eudragit® S-100: Molécula del Polímero Eudragit® S-100, utilizada para la microencapsulación de Ibuprofeno mediante secado por aspersión. Recuperado de: eudragit.evonik.com

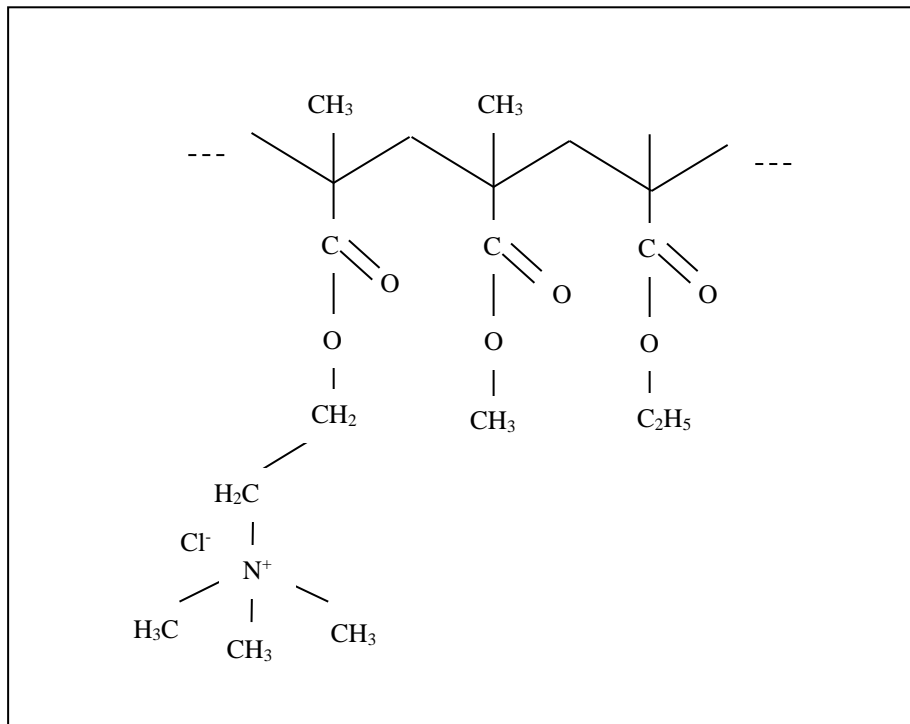


Figura 2: Estructura Química Eudragit® L-100: Molécula del Polímero Eudragit®

L-100 para la microencapsulación de Ibuprofeno mediante secado por aspersión.

Recuperado de: eudragit.evonik.com.

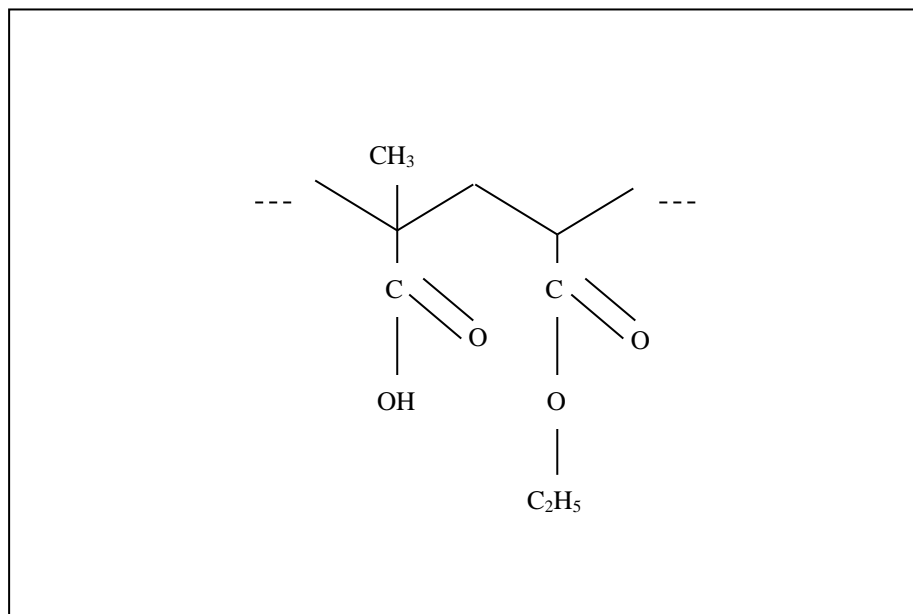


Figura 3: Estructura Química Eudragit® L-100-55: Molécula del Polímero Eudragit®

L-100-55 para la microencapsulación de Ibuprofeno mediante secado por aspersión.

Recuperado de: eudragit.evonik.com

Actualmente los polímeros acrílicos Eudragit® son utilizados para la microencapsulación de fármacos y es precisamente que entre los años de 1930-1940 fueron desarrollados los procesos de microencapsulación por la National Cash Register para la aplicación comercial de un tinte a partir de gelatina como agente encapsulante mediante un proceso de coacervación (**Lopretti et al., 2011**). Con la microencapsulación se puede proteger numerosos ingredientes o materiales sólidos, líquidos o gaseosos, estos materiales se microencapsulan con la finalidad de protegerlos del ambiente, de la reacción con otros compuestos, para evitar que ocurran reacciones de oxidación debido a la presencia de luz u oxígeno y a nivel farmacéutico para enmascarar sabores (**López, 2010**). Un parámetro crítico en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales es el sabor, ya que en estas formulaciones farmacéuticas el sabor no solo influye en la aceptación del paciente y por ende en el cumplimiento de su tratamiento a cabalidad, sino también en cuestiones de marketing del producto (**Suárez et al., 2015**). El secado por atomización o aspersion ha sido de gran utilidad en el desarrollo de productos preformulados y data sus inicios a comienzos del siglo XX (**López, 2010**).

Es así que por los requerimientos de la sociedad actual de poseer dominio sobre las enfermedades y alargar el tiempo de vida de la persona, busca nuevas tecnologías efectivas para reducir o eliminar las irregularidades que presentan las metodologías tradicionales, como es la posible aparición de efectos secundarios como las complicaciones gastrointestinales por lo que la microencapsulación de fármacos se convierte en una alternativa de solución. **García** entre otros en **2014** estudiaron el recubrimiento de microesferas de quitosano-ibuprofeno con un complejo interpolimérico pH dependiente en donde en el proceso de obtención de las micropartículas de quitosano y quitosano-ibuprofeno hubo un rendimiento de 69 ± 1 % y $54,4 \pm 0,8$ % respectivamente. La eficiencia de encapsulación resultó de $46,8 \pm 0,7$ %. Las micropartículas recubiertas presentaron una superficie rugosa.

La microencapsulación de fármacos como los AINEs se lo realiza para reducir o eliminar la posible aparición de efectos secundarios. El IBP (Figura 4) posee un riesgo relativo de 1 de producir complicaciones gastrointestinales, siendo la escala de riesgos de 0 a 3, de menor a mayor severidad. Así, en el grado cero no existe lesiones

endoscópicas, grado 1 con presencia de múltiples petequias sin lesiones erosivas de la mucosa, grado 2 con erosiones de la mucosa y grado 3 en donde existe la presencia de úlceras (Muriel, Santos & Sánchez, 2007). Por dichas reacciones adversas tras su administración oral, la microencapsulación en una matriz polimérica resulta una estrategia apropiada para la protección de fármacos en función del entorno y aún más para reducir las complicaciones gastrointestinales (García *et al.*, 2014).

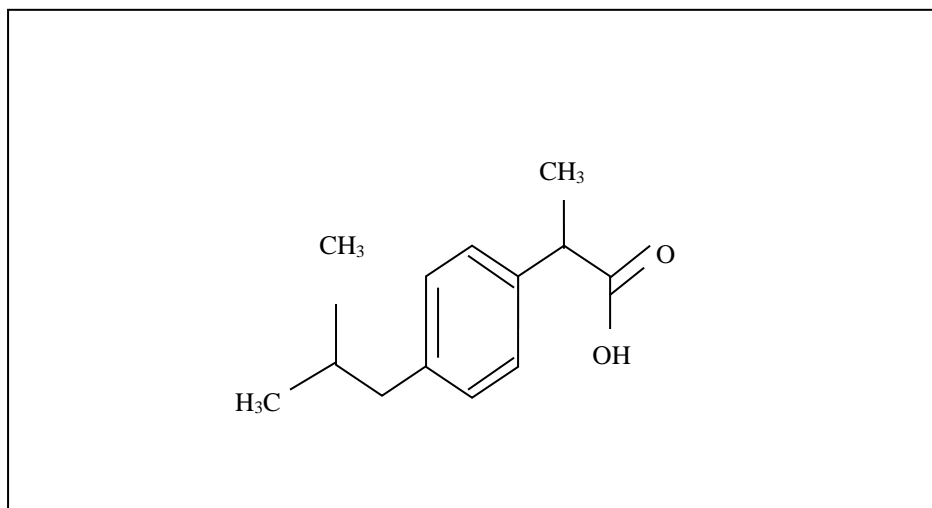


Figura 4: Estructura molecular del ibuprofeno: Molécula del fármaco Ibuprofeno que será microencapsulado con polímeros Eudragit[®] S-100, L-100 y L-100-55 mediante secado por aspersión. Fuente: Gómez, Martínez J., Martínez F., 2010.

Los AINEs son los analgésicos ubicados entre los más consumidos en el mundo, con un comercio anual de más de 20 billones de dólares. Diariamente son consumidos por alrededor de 30 millones de personas para aliviar sus dolores agudos o crónicos, de entre los cuales alrededor del 50% son personas mayores de 50 años de edad. Anualmente en Estados Unidos se otorgan 70 millones de prescripciones de AINEs, en Inglaterra 20 millones y en Canadá 10 millones, corriendo el riesgo por un uso prolongado de estas de desarrollar efectos secundarios, como daños a nivel digestivo, cardiovascular y renal, por lo que se desarrollan tecnologías para reducir o eliminar estos daños colaterales (Vladislavovna, 2006). En la Tabla 2 se detallan los costos de medicamentos AINEs.

Tabla 2: Comparación de costos de medicamentos AINEs: Ejemplos

Nombre genérico	Dosis (mg)	Marca(s)	Medicamento genérico	Frecuencia de dosis	Costo promedio por suministro mensual
Celecoxib	100	Celebrex	No	2	\$ 132
Celecoxib	200	Celebrex	No	2	\$ 214
Diclofenac	50	Voltarén, Cataflam	No	3	\$ 212
Diclofenac	50	Genérico	Si	3	\$ 62
Diclofenac de a.p.	100	Voltarén-XR	No	1	\$ 166
Diclofenac de a.p.	100	Genérico	Si	1	\$ 73
Etodolac	200	Lodine	No	3	\$ 170
Etodolac	200	Genérico	Si	3	\$ 84
Flurbiprofeno	100	Ansaid	No	3	\$ 282
Flurbiprofeno	100	Genérico	Si	3	\$ 63
Ibuprofeno	400	Motrín	No	3	\$ 34
Ibuprofeno	400	Genérico	Si	3	\$ 26
Ibuprofeno	200	Advil	FVL	6	\$ 14
Ibuprofeno	600	Genérico	Si	3	\$ 29
Ibuprofeno	800	Motrín	No	3	\$ 53
Ibuprofeno	800	Genérico	Si	3	\$ 30
Indometacina l.c.	75	Indocin SR	No	2	\$ 151
Indometacina l.c.	75	Genérico	Si	2	\$ 68
Ketoprofeno	75	Orudis	No	2	\$ 60
Ketoprofeno	75	Genérico	Si	2	\$ 48
Meloxicam	7.5	Mobic	No	1	\$ 111
Meloxicam	15	Mobic	No	1	\$ 157
Naproxeno	500	Naprosyn	No	3	\$ 187
Naproxeno	500	Genérico	Si	3	\$ 50
Naproxeno	220	Aleve	FVL	6	\$ 20
Salsalato	750	Disalcid	No	3	\$ 74
Salsalato	750	Genérico	Si	3	\$ 26
Salsalato	750	Genérico	Si	4	\$ 35
Sulindac	200	Clinoril	No	2	\$ 94
Sulindac	200	Genérico	Si	2	\$ 41
Tolmetín	400	Tolectín DS	No	3	\$ 151
Tolmetín	400	Genérico	Si	3	\$ 101

Fuente: www.CRBESTBUYDRUGS.ORG (2005). Cómo tratar la osteoartritis y el dolor: Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroides. Comparación de la eficacia, seguridad y precio. Recuperado de: <http://espanol.consumerreports.org/content/dam/CRE/pdf/nsaids-spanish.pdf>.

2.2. Hipótesis

2.2.1. Valoración de rendimiento y eficiencia de polímeros Eudragit® en la microencapsulación de ibuprofeno mediante secado por aspersion.

Hipótesis Nula

No existe diferencia significativa en cuanto al porcentaje de rendimiento y eficiencia de los polímeros Eudragit® en la microencapsulación de ibuprofeno.

Hipótesis Alternativa

Existe diferencia significativa en cuanto al porcentaje de rendimiento y eficiencia de los polímeros Eudragit® en la microencapsulación de ibuprofeno.

2.3. Señalamiento de variables de la hipótesis

Variables dependientes:

- Rendimiento de microencapsulación de IBP con los polímeros Eudragit®.
- Eficiencia de microencapsulación de IBP con los polímeros Eudragit®.

Variables independientes:

- Tipo de polímero.

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Materiales

Ibuprofeno (Merck, Alemania); Polímeros Eudragit[®] S-100; Polímeros Eudragit[®] L-100; Polímeros Eudragit[®] L-100-55 (EVONIK INDUSTRIES, Argentina), Hidróxido de Sodio.

3.2. Métodos

3.2.1. Estudio de microencapsulación

Para esta técnica se prepararon dispersiones del fármaco en los polímeros Eudragit[®] S-100, Eudragit[®] L-100 y Eudragit[®] L-100-55 empleando una relación fármaco-polímero de 1-1.8, las muestras se secaron en un mini spray dryer (Büchi B-191, Alemania) empleando un flujo de aire de atomización de 600 L/h y temperaturas de entrada y salida de 150 y 85 °C respectivamente. En las muestras colectadas se determinó el rendimiento del proceso y eficiencia de enmascaramiento para seleccionar el mejor polímero (HPLC).

3.2.2. Procedimiento experimental

Se prepararon dispersiones de los polímeros Eudragit[®] (S-100; L-100 y L-100-55), 5 g con 0,65 g de NaOH en agua (142 mL), se agitaron hasta total dispersión, y seguidamente se adicionó el fármaco IBP previamente pesado (2,7 g).

3.2.3. Cálculo del rendimiento

El rendimiento se determinó por la relación entre la masa de polvo obtenido y la de sólidos alimentados al secador, expresándola en porcentaje. Es decir, utilizando la Ecuación 1, enunciada por **Calero *et al.* (2008)**.

$$R = \frac{\text{masa de polvo obtenido (g)}}{\text{masa de sólidos en la alimentación (g)}} \times 100 \quad \text{Ecuación 1}$$

3.2.4. Cálculo de la eficiencia.

La eficiencia se determinó por la relación entre el % real de principio activo microencapsulado y el % teórico de principio activo microencapsulado. Es decir, utilizando la ecuación 2 adaptada de **Calero *et al.* (2008)**.

$$E = \frac{\% \text{ Real Principio activo microencapsulado}}{\% \text{ Teórico Principio activo microencapsulado}} * 100 \quad \text{Ecuación 2}$$

3.2.5. Determinación del principio activo

Para la determinación del principio activo se utilizó un sistema cromatográfico compuesto por una bomba Smartline-1000 conectada a un detector de Arreglo de Fotodiodos 2600 (Knauer, Alemania.), con un volumen de inyección de 20- μ L y la señal procesada por el software Clarity Chrom. La fase móvil óptima, consistió en una mezcla desgasificada de Acetonitrilo: Buffer Fosfato de Potasio monobásico 0.05 M (15:85) (v/v). Para la separación cromatográfica se utilizó una columna de Luna, 5 μ m RP C18, 250 x 4,0 mm. Se estableció una longitud de onda de 263 nm. La elución fue llevada a cabo isocráticamente con un flujo de 0.8 mL/min y una temperatura de 37 °C.

Preparación del estándar para la cuantificación del principio activo: Se pesaron exactamente 10 mg de IBP en un matraz aforado de 100 mL. Se tomó una alícuota exactamente medida de 1 mL y se trasvasó a un matraz de 10 mL y se completó a volumen con una solución de Metanol 75%. Esta solución se inyectó al HPLC a las condiciones establecidas en 3.2.5. El área del estándar permite calcular la cantidad de IBP encapsulado.

Preparación de la muestra: Se preparó una solución que contenía aproximadamente 10 μ g/mL de IBP microencapsulado en una solución de Metanol 75%.

3.2.6. Determinación cualitativa de la encapsulación por Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC).

Se determinó cualitativamente la microencapsulación con un calorímetro diferencial DSC (60 Shimadzu, España), en el cual para el barrido se emplearon 2 mg muestra en atmósfera de nitrógeno en crisoles de aluminio, barriendo un intervalo de 0 a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 2 °C/min.

3.2.7. Determinación cualitativa de la encapsulación por Difractometría de Rayos X (DRX).

En el Laboratorio de Biotecnología de la Facultad de Ciencias Exactas de la ESPE (Escuela Superior Politécnica del Ejército-Quito) se determinó cualitativamente la encapsulación por Difractometría de Rayos X con un Difractómetro automático (Bruker D8 Advance, España). Se obtuvieron espectros del ibuprofeno sin microencapsular, del polímero y del ibuprofeno microencapsulado en el polímero correspondiente para lo cual se utilizó una pequeña cantidad de dichas muestras, mismas que se las colocaron en la placa porta muestras del equipo en el cual se obtuvieron los espectros.

3.2.8. Caracterización de las micropartículas obtenidas mediante microscopía de barrido electrónico (SEM).

En el Laboratorio de Biotecnología de la Facultad de Ciencias Exactas de la ESPE (Escuela Superior Politécnica del Ejército-Quito) se caracterizó las micropartículas obtenidas, para lo cual se prepararon las muestras colocando una pequeña cantidad de las mismas sobre una placa metálica circular, posteriormente se trasladó la placa con la muestra fijada a un metalizador al vacío (Q150R, United Kingdom) para recubrirla con oro a 20 nm de espesor, a tiempo seguido la muestra recubierta con el metal fue introducida al microscopio electrónico de barrido (TESCAN, Alemania).

3.3. Análisis estadístico

Los ensayos que se realizaron en el presente trabajo de titulación para la determinación tanto de rendimiento y eficiencia de microencapsulación se lo hicieron por triplicado. El análisis estadístico se lo realizó con un análisis de varianza simple (ANOVA simple) empleando el software Statgraphics Centurion con $p \leq 0.05$.

CAPÍTULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Análisis y discusión de los resultados

4.1.1. Resultados del proceso de microencapsulación

4.1.1.1. Rendimiento y eficiencia de microencapsulación.

En los ensayos de microencapsulación los resultados fueron satisfactorios, ya que no se encontró adhesión del material microencapsulado en las paredes de la cámara ni el ciclón, los rendimientos y eficiencias de cada polímero se detallan en la Tabla 3 y Figura 5:

Tabla 3: Rendimiento y eficiencia de microencapsulación mediante secado por aspersión.

Polímero	Temperatura de entrada (°C)	Temperatura de salida (°C)	Rendimiento (%)	Eficiencia (%)
S-100	150	85	90,180 ± 1,452	57,762 ± 0,462
L-100	150	85	76,766 ± 0,634	25,629 ± 1,213
L-100-55	150	85	47,425 ± 1,677	25,476 ± 1,107

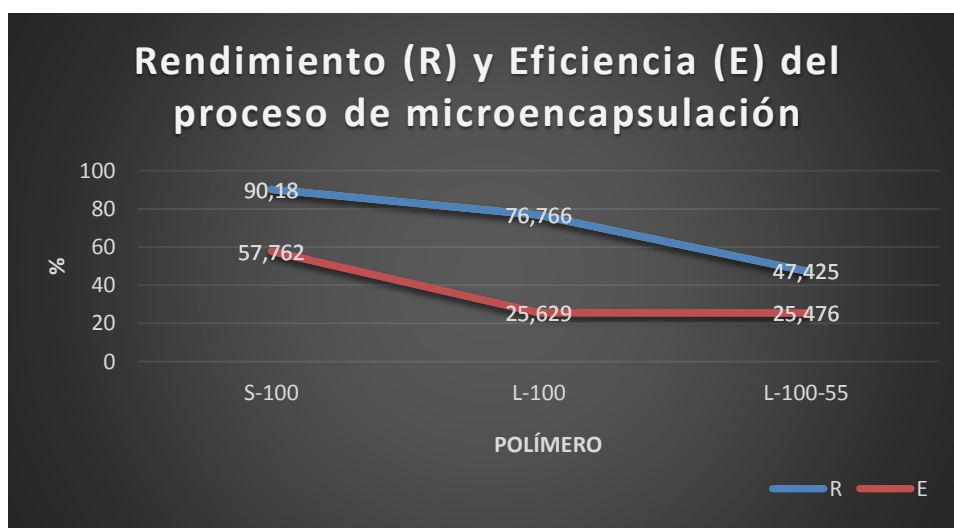


Figura 5. Rendimiento y eficiencia de los polímeros utilizados. R y E de los polímeros Eudragit® S-100, L-100 y L-100-55 para la determinación del mejor en el proceso de microencapsulación.

Como se puede evidenciar en la Tabla 3 y Figura 5 el polímero que presentó mejor rendimiento y eficiencia en la microencapsulación es el S-100, ya que se obtuvo un rendimiento de $90,180 \pm 1,452\%$ y una eficiencia de $57,762 \pm 0,462\%$, seguido de los polímeros L-100 y L-100-55 con menor porcentaje tanto en rendimiento y eficiencia a pesar de ser evaluados bajo las mismas condiciones y parámetros. En otro estudio que utilizaron el mismo fármaco (IBP), evaluaron el recubrimiento de microesferas de quitosano-ibuprofeno con un complejo interpolimérico pH dependiente en donde en el proceso de obtención de las micropartículas de quitosano y quitosano-ibuprofeno hubo un rendimiento de $69 \pm 1 \%$ y $54,4 \pm 0,8 \%$ respectivamente. La eficiencia de encapsulación resultó de $46,8 \pm 0,7 \%$, valores que se asemejan poco con los establecidos en la Tabla 3 debido a que no se utilizaron la misma matriz polimérica para la encapsulación en cada caso (**García et al., 2014**).

4.1.1.2. Contenido de Principio activo

Mediante HPLC se pudo cuantificar la cantidad de fármaco contenido en las microesferas, como se puede evidenciar en la Tabla 4.

Tabla 4. Contenido de Principio activo de las micropartículas

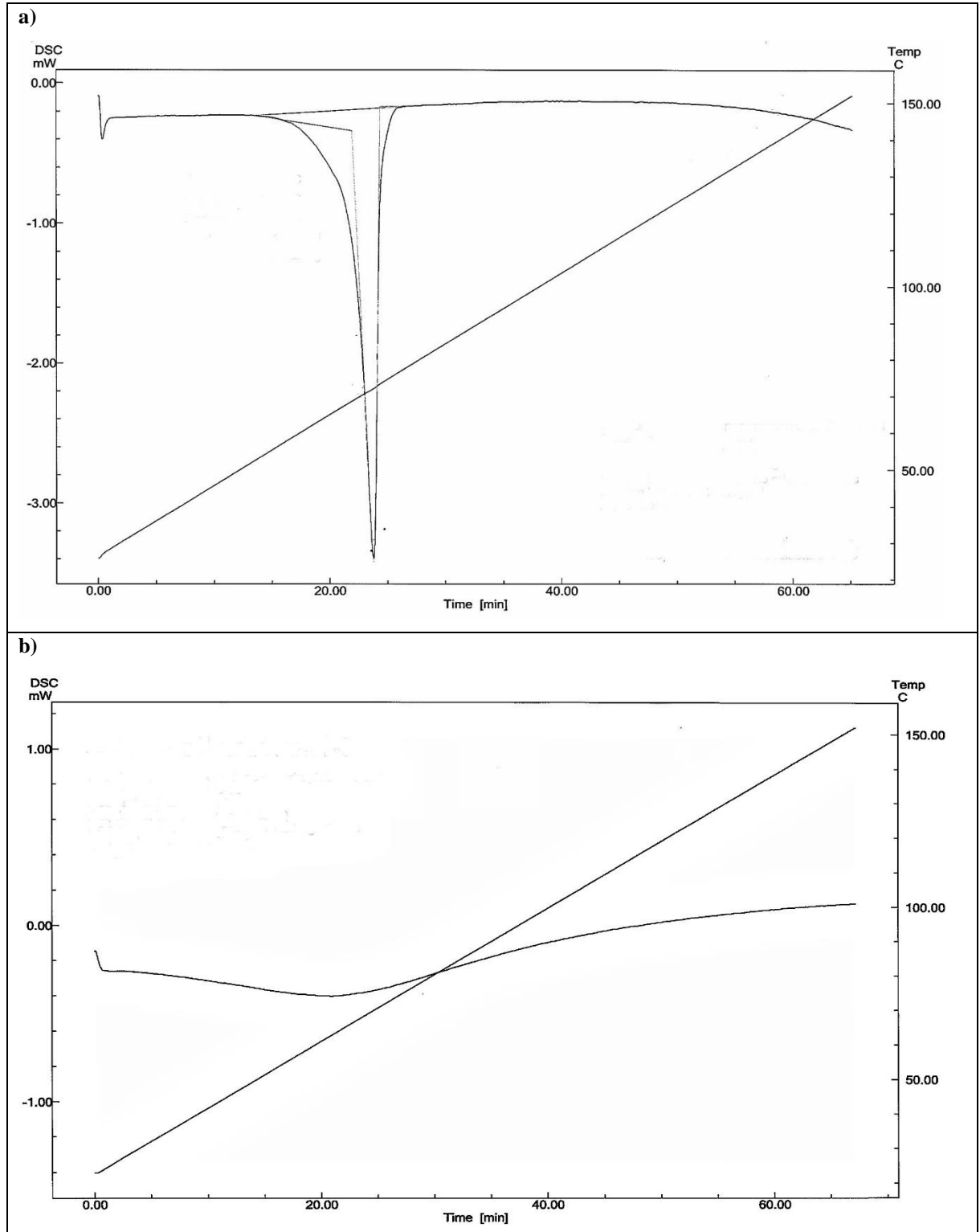
Polímero	Cpa %
S-100	$20,216 \pm 0,161$
L-00	$8,97 \pm 0,424$
L-100-55	$8,916 \pm 0,387$

*Cpa: contenido de principio activo

Las micropartículas que presentaron mayor contenido de IBP fueron las formuladas con Eudragit® S-100 con un valor promedio de las réplicas de $20,216 \pm 0,161 \%$, mientras que los polímeros Eudragit® L-100 y Eudragit® L-100-55 presentaron una cantidad menor de IBP en comparación a la obtenida para el polímero S-100 pero similar entre ambas, por ende, el polímero Eudragit® S-100 es el mejor ya que engloba mayor cantidad de principio activo.

4.1.1.3. Evaluación de la eficiencia de enmascaramiento por DSC

En la Figura 6 se muestran los termogramas del ibuprofeno sin microencapsular y microencapsulado en cada uno de los polímeros: S-100, L100 y L-100-55.



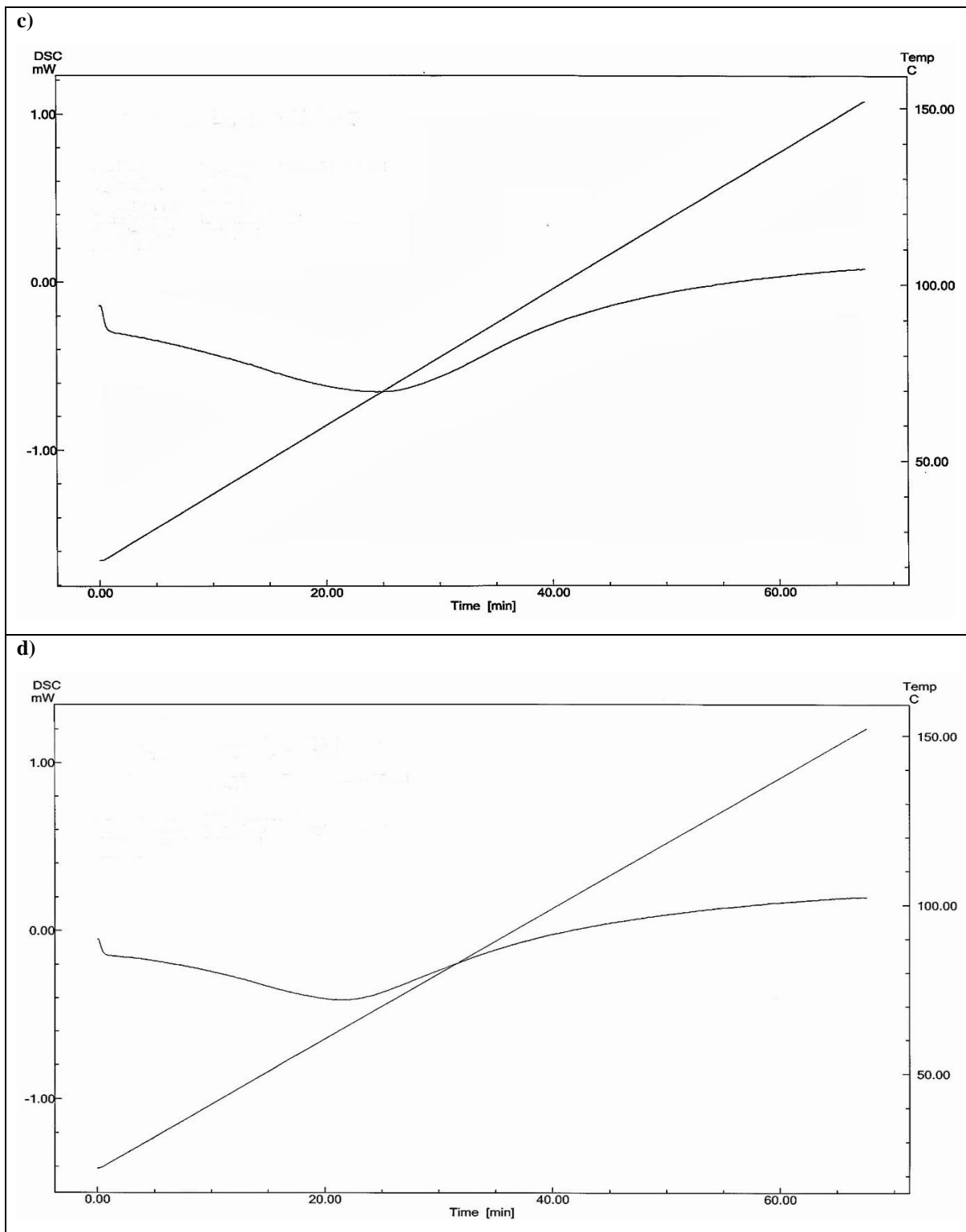
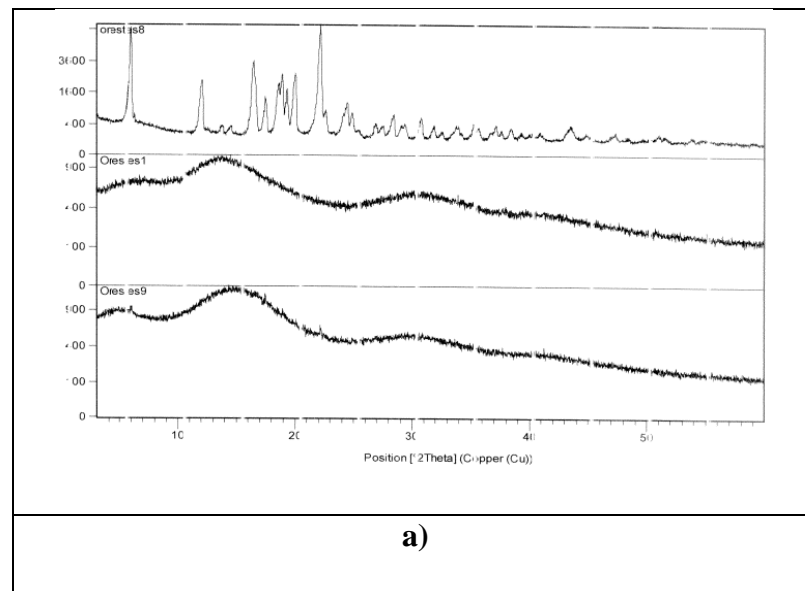


Figura 6. Termogramas de calorimetría diferencial de barrido: a) Ibuprofeno, b) Ibuprofeno - Eudragit[®] S-100, c) Ibuprofeno - Eudragit[®] L-100, d) Ibuprofeno - Eudragit[®] L-100-55

Como se puede observar, el termograma del ibuprofeno presenta su pico de fusión claramente prolongado y definido mientras que las imágenes de IBP con los polímeros Eudragit® S-100, L100 y L-100-55 no lo presentan, entendiéndose así que el fármaco está microencapsulado en cada polímero. **Hernández** entre otros en **2010** establecieron en su estudio el secado por aspersión en aplicaciones de microencapsulación y secado de productos farmacéuticos, que con una sustancia pura se observa un pico característico de la fusión, el mismo que no se evidencia en el termograma en presencia de una matriz polimérica enmascarando así dicha sustancia.

4.1.1.4 Evaluación de la encapsulación mediante DRX

En la Figura 7 se muestran de forma comparativa, los difractogramas de rayos X, en orden descendente; el del ibuprofeno sin microencapsular, del polímero y del ibuprofeno microencapsulado en el polímero correspondiente.



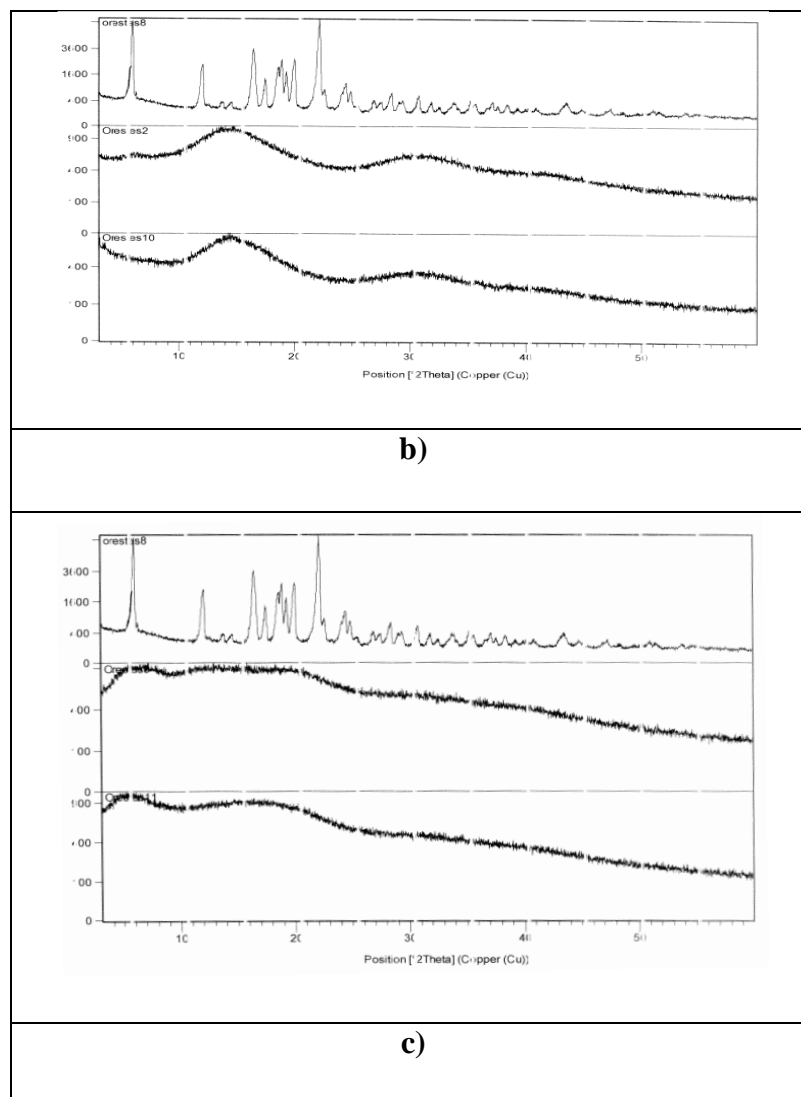


Figura 7. Difractogramas de Rayos X: a) Ibuprofeno - Eudragit® S-100, b) Ibuprofeno - Eudragit® L-100, c) Ibuprofeno - Eudragit® L-100-55

La eficiencia del enmascaramiento se evidencia por la ausencia de los máximos de difracción en el difractograma del ibuprofeno microencapsulado y polímero solo en comparación con el fármaco ya que este si presenta muchos picos; es decir que el ibuprofeno tiene una forma cristalina, mientras que el fármaco microencapsulado y el polímero solo, con una misma tendencia, tienen una forma amorfa y como lo estableció **Hernández** entre otros en **2010**, en su estudio el secado por aspersión en aplicaciones de microencapsulación y secado de productos farmacéuticos, la sustancia sin microencapsular presenta un difractograma con muchos máximos de difracción, mientras que con el polímero solo y la sustancia microencapsulada estos no aparecen, presentando una tendecia similar, ya que el polímero en ambos casos

esta expuesto a los Rayos X, por lo que el ibuprofeno microencapsulado no incide en el difractograma, es así que cualitativamente se demuestra que el fármaco se encuentra microencapsulado.

4.1.1.5. Morfología, tamaño y superficie de las micropartículas.

Con ayuda de un microscopio electrónico de barrido se pudo determinar la forma, tamaño y superficie de las micropartículas (Figura 8), se pudo evidenciar que las micropartículas obtenidas tienen una forma esférica, de superficie lisa, compacta y con ausencia de poros.

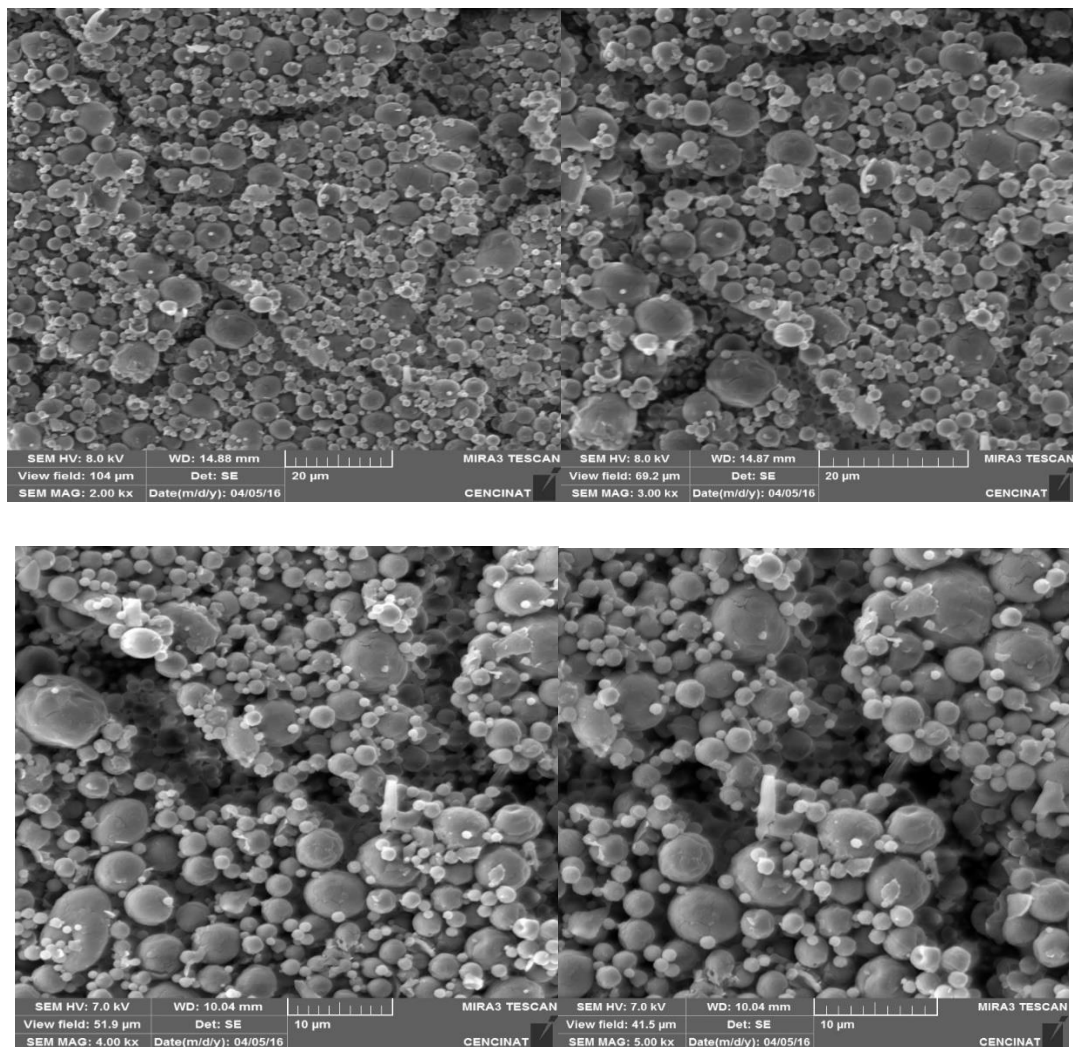


Figura 8. Micropartículas de Polímero-IBP. Evaluación de la forma, tamaño y superficie de las micropartículas de Polímero-IBP obtenidas mediante secado por aspersion, por microscopía electrónica de barrido (SEM). Imágenes del mejor tratamiento: Ibuprofeno - Eudragit® S-100.

De igual forma con el microscopio electrónico de barrido se pudo evaluar la distribución del tamaño de las microesferas obtenidas de la microencapsulación (Figura 9), siendo el valor medio de estas de $3,8315 \pm 1,761 \mu\text{m}$, con valores que oscilan de 1,54 a $7,7 \mu\text{m}$. Valores aceptables ya que **García** entre otros en **2014** evaluaron el recubrimiento de microesferas de quitosano-ibuprofeno con un complejo interpolimérico pH dependiente, en el cual el tamaño de dichas micropartículas oscilan alrededor de los $5 \mu\text{m}$.

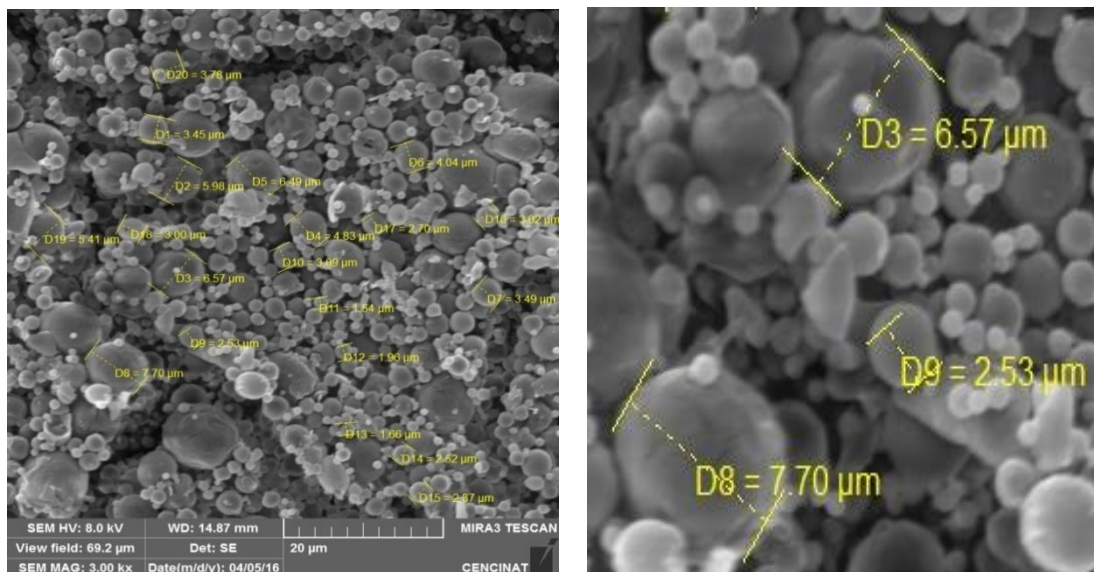


Figura 9. Distribución del tamaño de las microesferas obtenidas de la microencapsulación. Determinación del diámetro de las microesferas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM). Imágenes del mejor tratamiento: Ibuprofeno - Eudragit® S-100.

4.2. Verificación de hipótesis

4.2.1. Valoración de rendimiento y eficiencia de polímeros Eudragit® en la microencapsulación de ibuprofeno mediante secado por aspersion.

Hipótesis Nula

No existe diferencia significativa en cuanto al porcentaje de rendimiento y eficiencia de los polímeros Eudragit en la microencapsulación de ibuprofeno.

Hipótesis Alternativa

Existe diferencia significativa en cuanto al porcentaje de rendimiento y eficiencia de los polímeros Eudragit en la microencapsulación de ibuprofeno.

El análisis estadístico de los datos obtenidos de la microencapsulación mediante secado por aspersion de las dispersiones fármaco-polímero se lo realizó con un análisis de varianza simple (ANOVA simple) para determinar la influencia o efecto del tipo de polímero en el proceso de microencapsulación.

Tabla 5: Cuadro de Análisis de varianza para rendimiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	2868,76	2	1434,38	808,72	0,0000
Intra grupos	10,6419	6	1,77365		
Total (Corr.)	2879,4	8			

El cuadro de Análisis de varianza para rendimiento (Tabla 5) muestra que el valor-P de la prueba-F es menor que 0,05, es decir que existe diferencia estadísticamente significativa entre la media de Rendimiento % entre un nivel de Polímero y otro, con un nivel del 95,0% de confianza y para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras se obtuvo Pruebas de Múltiples Rangos (Tablas 6-7).

Tabla 6: Cuadro de diferencia honestamente significativa (HSD) de Tukey para rendimiento

Polímero	Casos	Media	Grupos Homogéneos
L-100-55	3	47,4253	X
L-100	3	76,7667	X
S-100	3	90,1797	X

Tabla 7: Cuadro de comparación múltiple para rendimiento

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
L-100 - L-100-55	*	29,3413	3,33646
L-100 - S-100	*	-13,413	3,33646
L-100-55 - S-100	*	-42,7543	3,33646

NOTA: *indica una diferencia significativa.

En el cuadro de diferencia honestamente significativa (HSD) de Tukey para rendimiento (Tabla 6) se determina cuáles medias son significativamente diferentes de otras, para lo cual se han identificado 3 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas, y estas al no estar alineadas o en la misma columna se establece que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias, y en el cuadro de comparación múltiple para rendimiento (Tabla 7) muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 3 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza.

En el gráfico de dispersión para rendimientos (Figura 10) se representan los valores de rendimiento de cada polímero con sus respectivas réplicas.

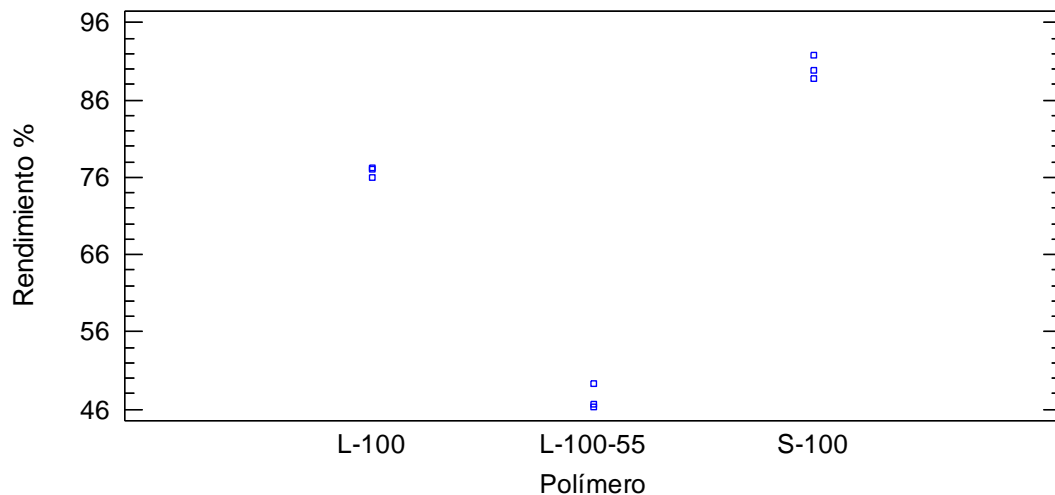


Figura 10. Gráfico de Dispersión para rendimientos

En el gráfico de medias y (HSD) de Tukey al 95% de confianza para el rendimiento (Figura 11), se representa las medias del rendimiento de cada polímero con sus respectivos rangos.

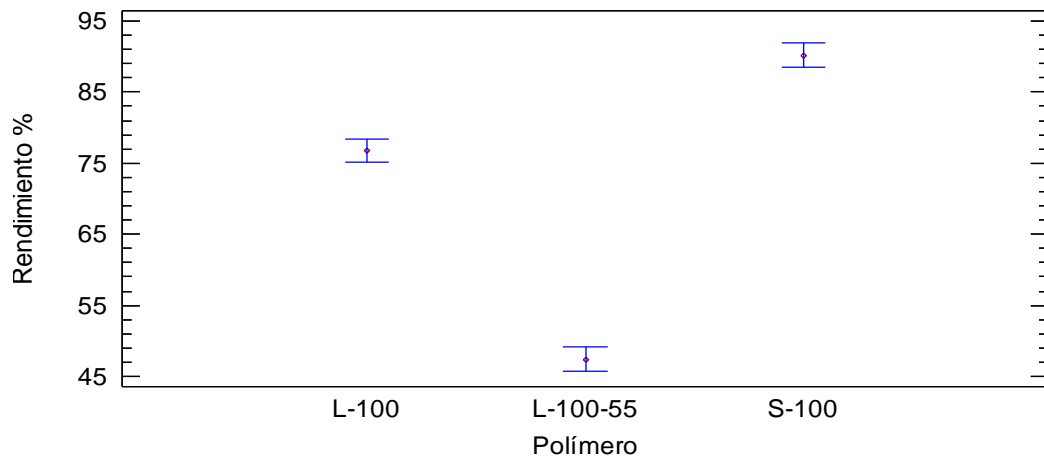


Figura 11. Gráfico de medias y (HSD) de Tukey al 95% de confianza para rendimientos

Tabla 8: Cuadro de Análisis de varianza para eficiencia

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	2074,96	2	1037,48	1070,64	0,0000
Intra grupos	5,81414	6	0,969024		
Total (Corr.)	2080,77	8			

El cuadro de Análisis de varianza para eficiencia (Tabla 8) muestra que el valor-P de la prueba-F es menor que 0,05, es decir que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Eficiencia % entre un nivel de Polímero y otro, con un nivel del 95,0% de confianza y para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras se obtuvo Pruebas de Múltiples Rangos (Tablas 9-10).

Tabla 9: Cuadro de diferencia honestamente significativa (HSD) de Tukey para eficiencia

Polímero	Casos	Media	Grupos Homogéneos
L-100-55	3	25,476	X
L-100	3	25,6287	X
S-100	3	57,762	X

Tabla 10: Cuadro de comparación múltiple para eficiencia

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
L-100 - L-100-55		0,152667	2,46615
L-100 - S-100	*	-32,1333	2,46615
L-100-55 - S-100	*	-32,286	2,46615

NOTA: *indica una diferencia significativa.

En el cuadro de diferencia honestamente significativa (HSD) de Tukey para eficiencia (Tabla 9) se determina cuáles medias son significativamente diferentes de otras, para lo cual se han identificado 2 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas, y estas al no estar alineadas o en la misma columna se establece que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias, y en el cuadro de comparación múltiple para eficiencia (Tabla 10) muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 2 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza.

En el gráfico de dispersión para eficiencias (Figura 12) se representa los valores de eficiencia de cada polímero con sus respectivas réplicas.

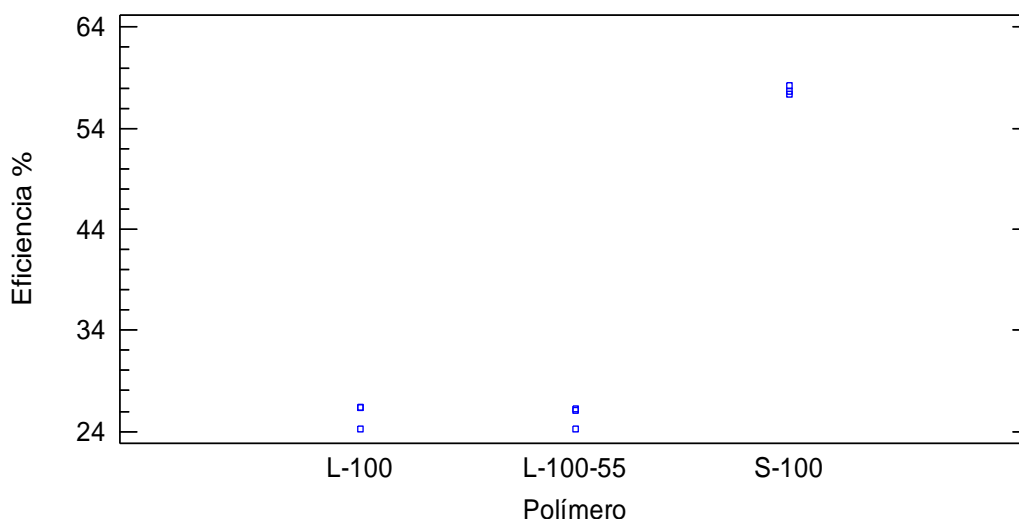


Figura 12. Gráfico de Dispersión para eficiencias

En el gráfico de medias y (HSD) de Tukey al 95% de confianza para eficiencias (Figura 13), se representa las medias de la eficiencia de cada polímero con sus respectivos rangos.

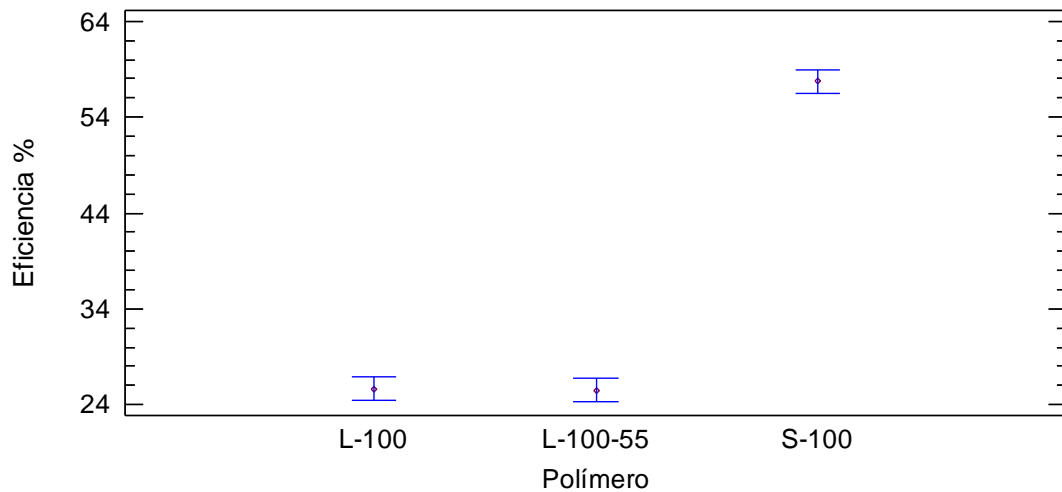


Figura 13. Gráfico de medias y (HSD) de Tukey al 95% de confianza para eficiencias

En las tablas de Anova tanto para el rendimiento y eficiencia (Tabla 5 y 8) el valor-P de la prueba-F es menor que 0,05 por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Rendimiento % y Eficiencia % entre un nivel de Polímero y otro, con un nivel del 95,0% de confianza por lo que se rechaza la hipótesis nula, aceptando así la hipótesis alternativa en donde se cumple que existe diferencia significativa en cuanto al porcentaje de rendimiento y eficiencia de los polímeros Eudragit® en la microencapsulación de ibuprofeno.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

Se microencapsuló ibuprofeno con los polímeros Eudragit® S-100, Eudragit® L-100 y Eudragit® L-100-55 mediante secado por aspersion, siendo el mejor polímero el S-100, ya que se obtuvo un rendimiento de $90,180 \pm 1,452$ y una eficiencia de microencapsulación de $57,762 \pm 0,462\%$, seguido de los polímeros L-100 y L-100-55 con menor porcentaje tanto en rendimiento y eficiencia a pesar de ser evaluados bajo las mismas condiciones y parámetros.

A través de la ausencia del pico de fusión en los termogramas (DSC) del IBP con los polímeros Eudragit® S-100, L100 y L-100-55, se determinó cualitativamente que el fármaco fue microencapsulado.

Se determinó cualitativamente la eficiencia de la microencapsulación mediante DRX, lo que demostró que el IBP se encuentra microencapsulado en los diferentes polímeros ya que en su difractograma, el fármaco solo presenta varios máximos de difracción, mismos que no aparecen ni en el polímero solo ni en el fármaco microencapsulado lo que demuestra que el fármaco está enmascarado.

Se caracterizaron las micropartículas obtenidas mediante microscopía de barrido electrónico, observándose que tienen una forma esférica y una superficie lisa y sin poros, presentando un valor medio de la distribución del tamaño de $3,8315 \pm 1,761$ μm .

5.2. Recomendaciones

Realizar estudios in vitro e in vivo para evaluar el efecto de la microencapsulación del ibuprofeno en el Eudragit[®] S-100, para de tal forma in vitro evaluar si el fármaco se libera al valor de pH correspondiente a la matriz polimérica e in vivo para determinar si se neutraliza el mal sabor del fármaco, ya que en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales, el enmascaramiento del sabor se ha convertido en un parámetro crítico en dicho desarrollo ya que entre mayor sea la aceptación por el cliente, mayor será su adherencia al tratamiento, además de que la neutralización del sabor puede marcar la diferencia entre el éxito y el fracaso comercial.

Referencias Bibliográficas

Aldana, A. S., Sandoval, E. R., & Quintero, A. F. (2005). Aplicación Del Análisis Por Calorimetría Diferencial De Barrido (Dsc) Para La Caracterización De Las Modificaciones Del Almidón. *Dyna*, 146, 45-53. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/dyna/v72n146/a04v72n146.pdf>(20/10/2015).

Ávila, M. (2014). *Magnetismo de defectos generados por irradiación electrónica en HOPG* (Trabajo de grado). Recuperado de: <http://www2.famaf.unc.edu.ar/institucional/biblioteca/trabajos/621/17050.pdf>(10/11/2015).

Calero, J., Sánchez, Y. F., Tórriz, R., Hernann, E., & López, K. (2008). Elaboración y Caracterización de microcápsulas gastrorresistentes de Diclofenac obtenidas por Gelificación Iónica. *UNAN-León, Editorial Universitaria.*, 27–30

Evonik Industries AG. (2011). EUDRAGIT® Polímeros Acrílicos para Formas Farmacéuticas Sólidas Orales. Recuperado de: <http://eudragit.evonik.com/sites/lists/HN/Documents/evonik-brochureeudragit-ES.pdf> (30/01/16).

García Couce, J., Bada Rivero, N., López Hernández, O. D., Nogueira Mendoza, A., Caracciolo, P. C., Abraham, G. A., & Peniche Covas, C. (2014). Recubrimiento de microesferas de quitosana-ibuprofeno con un complejo interpolimérico pH dependiente. *Revista Cubana de Farmacia*, 48(4), 646-657. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152014000400013&script=sci_arttext&tlng=en (20/01/2015).

Gómez, S. M., Martínez, J. A., & Martínez, F. (2010). Validación de un método analítico empleando cromatografía líquida de alta eficiencia para la determinación de ibuprofeno en medios biorrelevantes. *Quim. Nova*, 33(8), 1794-1799. Recuperado de: https://www.researchgate.net/profile/Fleming_Martinez/publication/262518722_

Validation_of_an_analytical_method_by_liquid_chromatography_for_determination_of_ibuprofen_in_biorelevant_media/links/54b6663c0cf2e68eb27e862f.pdf(20/10/2015).

Hernández, O. D. L., Morlá, A. G., Crespo, A. B., Izquierdo, S. S., Tur, M. I. R., Rodríguez, J. D., & Mendoza, A. N. (2010). El secado por aspersion en aplicaciones de micro-encapsulacion y secado de productos farmaceuticos. *LabCiencia*, (4), 4-7. Recuperado de:https://www.researchgate.net/profile/Orestes_Lopez_Hernandez/publication/215921290_El_secado_por_aspersin_en_aplicaciones_de_microencapsulacin_y_secado_de_productos_farmacuticos/links/54c644c70cf2911c7a5818ba.pdf (25/05/16).

Jaramillo, N., Paucar, C., & García, C. (2014). Nanopartículas de sílice: encapsulacion de fármacos y tratamiento de enfermedades. *Revista Colombiana de Materiales*, (5), 74-83. Recuperado de: <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/materiales/article/view/19345/16553> (05/02/16).

López Hernández, O. D. (2010). Microencapsulacion de sustancias oleosas mediante secado por aspersion. *Revista Cubana de Farmacia*, 44(3), 381-389. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152010000300013&script=sci_arttext 16/12/15).

López, O. D., Márquez, T., Mayo, O., Toledo, C., & Pérez, E. (2009). Características del aceite de semillas de *Cucurbita pepo* L. microencapsulado mediante secado por aspersion con maltodextrina y goma arábica. *Lat. Am. J. Pharm*, 28(4), 628-632. Recuperado de: http://www.latamjpharm.org/trabajos/28/4/LAJOP_28_4_2_11_JBX374IK8W.pdf (30/12/15).

Lopretti, M., Barriero, F., Fernández, I., Damboriarena, A., Ottati, C., & Olivera, A. (2011). Microencapsulación de compuestos de actividad biológica. *Revista del Laboratorio Tecnológico del Uruguay INNOTEC*, 2,19-23. Recuperado de: <http://ojs.latu.org.uy/index.php/INNOTEC/article/viewFile/22/18> (05/01/16).

Macassi, A. S., & de Ugaz, O. L. (2014). Secado por atomización (spray dryer). *Revista de Química*, 9(1), 39-48. Recuperado de: <http://www.revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/viewFile/8354/8661> (15/01/16).

Malgor, V. (2013). Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Drogas tipo aspirina. *Ckfinder*, (7), 112-132. Recuperado de: http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/0000cap7_a_ines.pdf (24/03/16).

Manrique, J., & Martínez, F. (2007). Solubilidad de Ibuprofeno en función de la temperatura en algunas mezclas cosolventes etanol + agua. *Latin American Journal of Pharmacy*, 26(3), 344-354. Recuperado de: http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/3/LAJOP_26_3_1_4_6YFYLM039U.pdf (25/01/16).

Muriel, C., Santos J., & Sánchez, F. (s/a). Farmacología de los analgésicos no opiáceos (AINEs). *Máster del dolor*, (6), 1-50. Recuperado de: <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%206.pdf> (10/02/16).

Penagos, J. I. C. (2013). Caracterización de materiales a través de medidas de microscopía electrónica de barrido (SEM). *Elementos*, 3(3), 133-146. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5085347> (20/01/16).

Rodríguez, P., San Martín, M. E., & González de la Cruza, G. (2001). Calorimetría diferencial de barrido y rayos-x del almidón obtenido por

nixtamalización fraccionada. *Superficies y Vacío. Soc. Mex. de Cien. Superficies y Vacío*, 13, 61-65. Recuperado de: <http://www.fis.cinvestav.mx/~smcsyv/supyvac/13/sv136101.pdf> (22/01/16).

Sáez, V., Hernández, E., Angulo, L. S., & Katime, I. (2004). Liberación controlada de fármacos. Micropartículas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 5(2), 87-101. Recuperado de: <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/OCT03/Virginia%204.pdf> (20/04/16).

Suárez, A. I. T., García, J. I. E., Tavares, D. F. F., Sánchez, A. I. F., Blanco, J. A., & Sabroso, C. M. (2015). Enmascaramiento de sabores en formas farmacéuticas sólidas orales. In *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 81(2), 116-128. Recuperado de: <http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1549/1670> (19/04/16).

Vladislavovna, S., & del Pilar, L. (2006). Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en la terapia del dolor. Orientación para su uso en el primer nivel de atención. *RevMedInstMex Seguro Soc*, 44(6), 565-572. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2006/im066k.pdf> (20/03/16).

www.CRBestBuyDrugs.org (2005). Cómo tratar la osteoartritis y el dolor: Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroides. Comparación de la eficacia, seguridad y precio. *ConsumersUnion*, NSA-01-0605-1. Recuperado de: <http://espanol.consumerreports.org/content/dam/CRE/pdf/nsaids-spanish.pdf> (19/04/16).

ANEXOS:

ANEXO A:

Fotografías de secado por aspersión



ANEXO B:

Fotografías de DSC



ANEXO C:

Fotografías de DRX



ANEXO D:

Fotografías de SEM



ANEXO E:

Fotografías de HPLC

