



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN ALIMENTOS

**Evaluación de Polímeros Eudragit en la Microencapsulación de
Diclofenaco de Sodio (DCS) mediante Secado por Aspersión.**

Trabajo de Titulación, modalidad 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: Oscar Paúl Rodríguez Conterón.

Tutor: Orestes Dario López Hernández, PhD.

Ambato – Ecuador

Noviembre-2016

APROBACIÓN DEL TUTOR

Orestes Dario López Hernández, PhD.

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,30 junio de 2016.



Orestes López Hernández, PhD.
TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

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

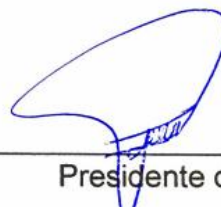


OSCAR PAÚL RODRIGUEZ CONTERÓN
C.I. 180354174-5
AUTOR

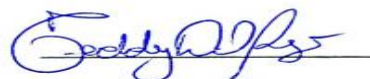
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

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

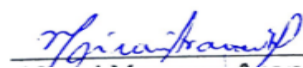
Para constancia firman:



Presidente del Tribunal



Freddy Geovanny del Pozo León, PhD.
C.I. 180244627-6



Mirari Yosune Arancibia Soria, PhD.
C.I. 180214246-1

Ambato, 11 de octubre 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 la línea patrimoniales de mi Proyecto, con fines de difusión, además apruebo la reproducción de este Proyecto dentro de las regulaciones de Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.



OSCAR PAÚL RODRIGUEZ CONTERÓN
C.I. 180354174-5
AUTOR

"Tell me and I forget, teach me and I may remember, involve me and I learn".

Benjamin Franklin

Un agradecimiento a la vida por haberme encaminado en éste sitio de constante aprendizaje y de manera especial al Dr. Orestes López, por su apoyo, paciencia y enseñanza.

ÍNDICE DEL CONTENIDOS

| | |
|--------------------|---|
| Introducción | 1 |
|--------------------|---|

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

| | |
|-----------------------------------|---|
| 1.1. Tema..... | 4 |
| 1.2. Justificación | 4 |
| 1.3. Objetivos..... | 5 |
| 1.3.1. Objetivo general..... | 5 |
| 1.3.2. Objetivos específicos..... | 6 |

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

| | |
|---|----|
| 2.1. Antecedentes investigativos | 7 |
| 2.2. Hipótesis | 13 |
| 2.3. Señalamiento de variables de la hipótesis..... | 13 |

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

| | |
|-----------------------|----|
| 3.1. Materiales | 14 |
| 3.2. Métodos..... | 14 |

| | |
|--|----|
| 3.2.1. Estudio de microencapsulación | 14 |
| 3.2.2. Procedimiento experimental..... | 14 |
| 3.2.3. Cálculo del rendimiento..... | 15 |
| 3.2.4. Cálculo de la eficiencia de microencapsulación..... | 15 |
| 3.2.5. Cálculo del contenido de principio activo | 15 |
| 3.2.6. Determinación cualitativa de la encapsulación por Calorimetría de Barrido Diferencial(DSC) | 16 |
| 3.2.7. Caracterización de las micropartículas obtenidas mediante microscopía de barrido electrónico(SEM) | 16 |
| 3.3. Análisis Estadístico | 17 |

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

| | |
|--|----|
| 4. Análisis y discusión de los resultados | 18 |
| 4.1. Resultados del proceso de microencapsulación mediante secado por aspersión..... | 18 |
| 4.1.1. Rendimiento y Eficiencia de microencapsulación | 18 |
| 4.1.2. Contenido del principio activo | 20 |
| 4.1.3. Evaluación de la eficiencia de enmascaramiento por DSC..... | 21 |
| 4.1.4. Morfología de las microcápsulas y distribución del tamaño de partícula | 23 |
| 4.2. Análisis Estadístico | 24 |
| 4.3. Verificación de hipótesis | 26 |

CAPÍTULO V
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

| | |
|--------------------------------------|----|
| 5.1. Conclusiones | 27 |
| 5.2. Recomendaciones | 28 |
| | |
| VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 29 |
| ANEXOS..... | 35 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Propiedades de polímeros Eudragit [®] | 8 |
| Tabla 2. Información Físicoquímica del Diclofenaco de Sodio..... | 9 |
| Tabla 3. Riesgo relativo de complicaciones gastrointestinales ocasionados por AINES..... | 10 |
| Tabla 4: Rendimiento y eficiencia de microencapsulación mediante secado por aspersión. | 18 |
| Tabla 5: Análisis de varianza del rendimiento de microencapsulación de DCS | 20 |
| Tabla 6. Análisis de varianza de la eficiencia de microencapsulación de DCS | 24 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Estructura Química de DCS..... | 9 |
| Figura 2. Estructura de una micropartícula | 11 |
| Figura 3. Rendimiento y eficiencia del proceso de microencapsulación de DCS con polimeros Eudragit®. | 19 |
| Figura 4. Termogramas obtenidos mediante DSC..... | 22 |
| Figura 5. Microesferas de DCS microencapsuladas con Eudragit S100..... | 23 |
| Figura 6. Diámetro medio de microesferas de DCS..... | 23 |
| Figura 7. Rendimiento de microencapsulación mediante secado por aspersión de DCS con polímeros Eudragit S100, L100 y L100-55..... | 25 |
| Figura 8. Eficiencia de microencapsulación de DCS con polímeros de Eudragit S100, L100 y L100-55. | 26 |

Resumen

El propósito de esta investigación fue evaluar polímeros Eudragit® S100, Eudragit® L100 y Eudragit® L100-55 en la microencapsulación de Diclofenaco de Sodio (DCS). El DCS es un fármaco anti-inflamatorio no esterooidal que posee propiedades analgésicas, cuyo tratamiento periódico conlleva al apareamiento de lesiones gástricas. El estudio consistió en la preparación de microesferas de DCS empleando el método de secado por aspersion, utilizando temperaturas de entrada y salida de 150 y 85°C respectivamente y una relación fármaco-polímero de 1:3. Las micropartículas obtenidas fueron evaluadas mediante la determinación del rendimiento y eficiencia de microencapsulación. Para la caracterización cualitativa de las mismas se realizaron pruebas de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). Además, las microesferas de DCS también fueron sometidas a Microscopía Electrónica de Barrido (SEM), para obtener su caracterización morfológica y el tamaño de partícula. Las microesferas preparadas con Eudragit® S100, Eudragit® L100 y Eudragit® L100-55 presentaron rendimientos de $71,742 \pm 0,068\%$, $73,712 \pm 0,146 \%$ y $55,530 \pm 0,097\%$; además, de una eficiencia de microencapsulación de $81,4 \pm 0,223\%$, $67,80 \pm 0,506 \%$ y $65,65 \pm 0,180 \%$ respectivamente. El estudio reveló que la mejor formulación se logró al emplear Eudragit® S100, los termogramas de DCS microencapsulado mostraron la desaparición del pico de fusión del DCS puro. El tamaño medio de las micropartículas fue de $3,93 \pm 1,87 \mu\text{m}$, con forma esférica y superficie lisa, adecuada para el enmascaramiento de DCS.

Palabras clave: Microencapsulación, secado por aspersion, microesferas, DCS, Eudragit® S100, Eudragit® L100, Eudragit® L100-55.

Abstract

The purpose of this research was to evaluate Eudragit® S100, Eudragit® L100 and Eudragit® L100-55 polymers in the Diclofenac Sodium (DCS) microencapsulation. The DCS is a non-steroidal anti - inflammatory drug that has analgesic properties whose regular treatment leads to the appearance of gastric lesions. The current study consisted on preparing DCS microspheres by using the spray drying method, with an inlet and outlet temperature of 150 and 85 ° C respectively and a drug-polymer ratio of 1: 3. The microparticles obtained were evaluated by determining the yield and microencapsulation efficiency. For qualitative characterization of the microgranules , Differential Scanning Calorimetry (DSC) was performed. Such microspheres were also subjected to scanning electron microscopy (SEM) to obtain morphological characterization and particle size. The microparticles prepared with Eudragit® S100, Eudragit® L100 and Eudragit® L100-55 presented yields of 71.742 ± 0.068 %, 73.712 ± 0.146 % and 55.530 ± 0.097 %; and a microencapsulation efficiency of 81.4 ± 0.223 %, 67.80 ± 0.506 % and 65.65 ± 0.180 % respectively. The study revealed that the best formulation was achieved by using Eudragit® S100; DCS microencapsulated thermograms showed the disappearance of the melting peak of DCS pure. The average size of the microparticles was 3.93 ± 1.87 microns, with a spherical shape with a regular surface, suitable for masking DCS.

Key words: Microencapsulation, spray drying, microspheres, DCS, Eudragit® S100, Eudragit® L100, Eudragit® L100-5.

Introducción

Un sistema ideal de repartición de medicamento debe: ser una dosis simple para toda la duración del tratamiento, repartir el principio activo directamente al sitio de acción y poseer pocos posibles efectos secundarios. Estos requerimientos podrían ser conseguidos al elegir acertadamente un polímero para posteriormente recurrir a la utilización del proceso de microencapsulación del fármaco, dando como resultado una mejor presentación oral del medicamento y disminuyendo los efectos colaterales como infecciones gástricas y sabor amargo **(Joshi, 2013; Sonje & Chandra, 2013)**.

Un polímero, sea natural o sintético es una sustancia que puede ser combinada con cualquier fármaco para liberar el principio activo de manera prediseñada y poder brindarle protección al crear un revestimiento. La elección del mismo ha acarreado siempre problemas de no biocompatibilidad, no biodegradabilidad y de alto costo, hecho que puede ser resuelto con la utilización de un polímero con propiedades diferentes. La utilización de polímeros sintéticos para el recubrimiento del fármaco es de gran importancia, ya que además de formar una barrera protectora, también posee características inocuas, estables, biodegradables y de bajo costo **(Valenzuela, Hernández, Rodríguez, & Carrillo, 2013)**.

Más allá del enfoque que son alcanzados con la adecuada ayuda de la elección del polímero, al momento de hablar de la liberación del fármaco y enmascaramiento del sabor amargo, EUDRAGIT[®] es el producto más usado de la industria farmacéutica puesto que provee de flexibilidad para la dosificación oral sólida y ofrece una fuerte protección de contenidos sensibles, además que aumenta la conformidad del paciente **(Joshi, 2013)**. Con la utilización de estos polímeros como agentes de revestimiento se asegura la liberación del fármaco dependiente del pH, provee una alta protección a la mucosa gástrica, incrementa la efectividad del fármaco y enmascara sabor y olor **(Degussa, 2012)**.

Los polímeros EUDRAGIT[®] son polimetacrilatos que fueron creados por Evonik Degussa. Existen diferentes formas físicas en el mercado, ya sean como dispersiones acuosas, soluciones orgánicas, gránulos y polvos que son solubles en fluidos digestivos. Pertenecen a este grupo los polímeros Eudragit[®] de las series L,S, FS y E (**Joshi, 2013; Nikam et al., 2011**). Estos polímeros al entrar en contacto con ácido o grupos alcalinos hacen posible la liberación del principio activo en forma dependiente del pH (**Evonik, 2009**). Los polímeros EUDRAGIT[®] L y S por su disposición sólida en forma de polvo muestran mejores características de enmascaramiento (**Nikam et al., 2011**).

Muchos fármacos han sido microencapsulados para reducir las infecciones gástricas y otras irritaciones en el tracto gastrointestinal, y la mayoría de ellos pertenecen a los fármacos oralmente administrados del grupo de los Anti Inflamatorios No Esteroideos (AINE), por ser irritantes a la mucosa gástrica al ser tomados por un periodo de tiempo prolongado (**Moreira V. F. y López San Román A., 2004**). El DiClofenaco de Sodio (DCS), al ser un analgésico altamente suministrado y por ser parte del grupo de los AINE se ha convertido en un candidato ideal para ser revestido con un copolímero entérico como lo es Eudragit[®] mediante la técnica de microencapsulación (**Cetin, Atila, & Kadioglu, 2010; Murtaza, Ahmad, & Shahnaz, 2010**).

La microencapsulación es una tecnología de recubrimiento que es utilizada para encapsular diferentes materiales activos en cualquiera de los estados físicos que se encuentren, ya sean; sólidos, líquidos o gaseosos (**E. González & Martínez, 2015**). Estos materiales activos son introducidos en una matriz de naturaleza polimérica y se puede obtener como producto micropartículas o también conocidas generalmente como microesferas (**Lozano Berna, 2009**). Las razones de utilización de la técnica de microencapsulación es el de proveer de protección al material microencapsulado del medio ambiente, en particular de ciertas condiciones como: humedad, temperatura, pH, oxidación, luz, entre los principales factores, proteger algunos ingredientes sensibles como moléculas bioactivas

(antioxidantes, pigmentos, aceites poli insaturados, vitaminas, minerales, etc), células (vacunas, probióticos) y medicamentos, entre otros **(Valenzuela et al., 2013)**. Además de lo anterior, la microencapsulación se puede aplicar para modificar las características físicas de los materiales activos con el fin de permitir un manejo más sencillo, ayudar a separar los componentes de una mezcla para evitar que reaccionen unos con otros, proporcionar una concentración adecuada y dispersión uniforme del agente activo, enmascarar propiedades organolépticas como color, sabor y olor de una sustancia y obtener la liberación controlada del medicamento activo **(Jyothi et al., 2010; Shekhar, Madhu, Pradeep, & Banji, 2010)**.

Si bien existen algunos métodos de microencapsulación tales como: extracción de solvente (emulsificación/extracción), evaporación de solvente (emulsificación/evaporación), separación en fases, fluidización, fusión; el método de secado por aspersion se ha convertido en una de las tecnologías más empleadas en la industria farmacéutica y alimenticia, principalmente por el ahorro económico que ésta representa y por la obtención de un producto de alta calidad **(Dhakar et al., 2010; Venkatesan et al., 2009)**. Mediante la técnica de microencapsulación a través de secado por aspersion se puede evitar los efectos adversos que causan la irritación de la mucosa gástrica al enmascarar el sabor amargo que posee el DCS manteniendo sus propiedades terapéuticas, proveyendo así una mejor forma de administración oral del fármaco tanto en sabor como en disponibilidad del principio activo **(Calero et al., 2008)**.

En el presente trabajo investigativo se pretende evaluar el proceso de microencapsulación del Diclofenaco de Sodio mediante secado por aspersion, se valorará la eficiencia de enmascaramiento del fármaco para disminuir las desventajas gastrointestinales y brindar propiedades gastroresistentes al recubrirlas con los polímeros comerciales Eudragit[®] S-100, Eudragit[®] L-100 y Eudragit[®] L-100-55.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1.1. Tema de la investigación

“Evaluación de polímeros Eudragit® en la microencapsulación de Diclofenaco de Sodio mediante secado por aspersión.”

1.2. Justificación

Los AINE son uno de los grupos farmacológicos de mayor uso en la práctica clínica, por lo que se han convertido en los analgésicos de mayor consumo público, que en la mayoría de casos pueden ser obtenidos sin necesidad de prescripción médica **(Loza, 2011)**. Todos los AINE, pueden ocasionar reacciones adversas que en ciertas ocasiones llegan a ser graves y amenazar la vida del paciente dependiendo de su dosificación y su uso prolongado. Los riesgos asociados a los AINE pueden variar entre los distintos fármacos que componen este grupo terapéutico, presentándose así complicaciones gastrointestinales (perforación, úlcera, hemorragias) y las alteraciones cardiovasculares (ictus, infarto de miocardio) **(Badesso et al., 2014)**.

El DCS es una sal de sodio derivada del ácido acético perteneciente al grupo de los AINE y es uno de los anti inflamatorios más usados a nivel mundial **(Jhunjunwala & Naik, 2012)**. En el Ecuador, el DCS forma parte del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos, el mismo que contiene los medicamentos esenciales necesarios para cubrir las necesidades de salud de la mayoría de la población **(Ministerio de Salud Pública & Consejo Nacional de Salud, 2013)**. El DCS posee notables propiedades antirreumáticas, antiinflamatorias y analgésicas. Esta sal presenta un sabor amargo no agradable para el paciente por lo que en muchas ocasiones se interrumpe el tratamiento que conlleve su dosificación. Además algunos efectos colaterales de la ingesta periódica de éste fármaco están

relacionados con el tracto gastrointestinal que incluyen sangrado, úlcera o perforación de la pared intestinal **(Dos Santos, Guterres, & Bergold, 2007)**.

Cuando se requiere administrar medicamentos que poseen propiedades organolépticas no agradables y posibles efectos secundarios, se debería recurrir al diseño de una formulación óptima tanto para alcanzar el grado de aceptabilidad del sabor del fármaco como para poder contrarrestar los efectos secundarios que pueda causar **(Shazly, Tawfeek, Ibrahim, Auda, & El-Mahdy, 2013)**. Debido al nivel de amargor presente en el DCS y para disminuir los efectos gastrointestinales adversos a su dosificación, es necesario un procesamiento para convertirlos dentro de formas de dosificación aceptable. Existen algunas técnicas usadas para sobrellevar el sabor amargo tales como revestimiento por polímeros, microencapsulación, uso de saborizantes y endulzantes (edulcorantes), supresores y potencializadores del sabor, secado por aspersion, congelamiento, secado, etc. Entre todos ellos, la técnica del secado por aspersion sería el más conveniente para el enmascaramiento del sabor amargo del DCS **(Kothavade, Phadtare, & Saudagar R.B, 2014)**.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Evaluar el proceso de microencapsulación mediante secado por aspersion del Diclofenaco de Sodio empleando los polímeros comerciales Eudragit[®] S-100, Eudragit[®] L-100 y Eudragit[®] L-100-55.

1.3.2. Objetivos específicos

- Determinar el rendimiento y eficacia del proceso de microencapsulación de Diclofenaco de Sodio mediante secado por pulverización.
- Determinar el contenido de principio activo de la microesfera.

- Caracterizar cualitativamente la eficiencia de microencapsulación del Diclofenaco de sodio mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).
- Caracterizar morfológicamente la micropartícula de DCS mediante Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).
- Obtener la formulación de diclofenaco de sodio con polímeros Eudragit[®] adecuada para el desarrollo de un micro encapsulado gastro-resistente.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes investigativos

El desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas va siendo cada vez más frecuente debido al interés de proveer al paciente una dosificación oral del fármaco con características óptimas para su consumo y con menores o nulos efectos colaterales. Dicho interés se ve reflejado en la aparición de formas de dosificación basadas en la utilización de nuevas tecnologías o perfeccionamiento de procesos tecnológicos ya existentes como en el caso de utilización de polímeros para la elaboración de nuevos excipientes **(Gandhi, Deshmane, & Biyani, 2012; Oledzka & Sobczak, 2012)**.

Un avance en la administración oral de medicamentos es la utilización de matrices poliméricas como soporte de fármacos, actualmente han ganado un papel importante en la encapsulación de principios activos puesto que reemplazan a solventes orgánicos y brindan propiedades de enmascaramiento y protección **(Costa, Arancibia, & Aïache, 2004; Suñé, 2000)**. Los polímeros inertes son altamente utilizados en el desarrollo de sistemas de entrega de fármacos administrados oralmente por ser polímeros encapsulantes efectivos y más económicos **(Costa, Arancibia, & Aïache, 2004)**.

Los polímeros más ampliamente utilizados en la industria farmacéutica desde su desarrollo en 1953 por Degussa Röhm bajo la marca comercial EUDRAGIT® son los copolímeros de ácido metacrílico **(Joshi, 2013)**. Estos presentan propiedades totalmente diferentes a muchas de las formas de dosificación farmacéutica, ya que a más de ser polímeros de recubrimiento dependientes del pH y de brindar protección a factores externos como la humedad y enmascaramiento de sabor y/u olor, no generan irritaciones gástricas debido a su carga química, ni tampoco experimentan cambios en

los ácidos gástricos (**Evonik, 2009**). EUDRAGIT[®] son polímeros inertes y forman una red sólida porosa compuesta por sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal y además se encuentran avaladas por la United States Pharmacopeia and National Formulary USPNF, BP (del inglés British Pharmacopeia), PhEur (del inglés European Pharmacopeia) y por el Handbook of pharmaceutical excipients (**González, Fernandez, Gómez, & Lafita, 2005**).

Los grados Eudragit[®] L100, S100 y L100-55 son polímeros aniónicos basados en ésteres de ácido metacrílico disponibles en forma sólida como polvo blanco, usados como recubrimientos entéricos que son eficaces y estables con una disolución rápida en el intestino superior (tabla 1). Su almacenamiento es estable a temperaturas de 8 a 25°C (**Evonik, 2009**).

Tabla 1. Propiedades de polímeros Eudragit[®]

| Polímero Eudragit [®] | Contenido químico | Descripción | Solubilidad | Sitio de liberación | Aplicaciones |
|--------------------------------|---|---|--|---------------------|------------------------|
| S100 | Copolímero USP Acido etacrílico | Polímero aniónico Polvo de flujo libre | Soluble en fluido intestinal de pH 7 | Ileon | Recubrimiento entérico |
| L100 | Copolímero Metacrilato de Amonio Ph Eur | Polímero aniónico Polvo de flujo libre | Solubles en fluido intestinal de pH 6 | Yeyuno | Recubrimiento entérico |
| L100-55 | copolímero ácido metacrílico y etilacrilato | Polímero aniónico Polvo de flujo libre | Soluble en fluido intestinal de pH 5.5 | Duodeno | Recubrimiento entérico |

*Adaptado de: **Degussa(2012)**.

El DCS es un AINE cuya denominación química es acetato de (o—((2.6—dicloro— fenil) amino) fenil, con peso molecular 318.13g/mol como se muestra en la figura 1. Posee propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias que son aprovechadas en el tratamiento del dolor agudo post-operatorio a largo plazo y de condiciones como la osteoartritis y la

artritis reumatoide, sus características fisicoquímicas se las puede apreciar en la tabla 2 (Argentina Farmacopea & Agencia Nacional de Medicamentos, 2014).

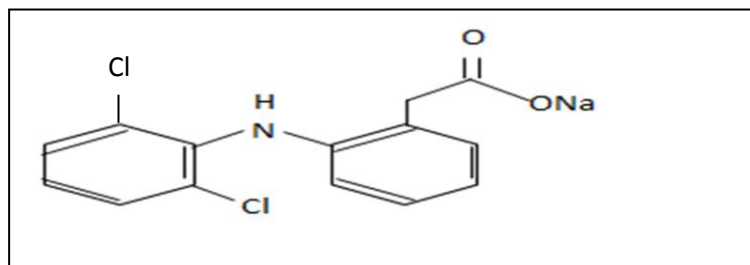


Figura 1. Estructura química de DCS Molécula de Diclofenaco de Sodio que fue microencapsulada con polímeros Eudragit® S-100, L-100 y L-100-55 mediante secado por aspersión. Adaptado de **Farmacopea Argentina (2012)**.

Tabla 2. Información Fisicoquímica del Diclofenaco de Sodio

| Parámetro | Detalle del fármaco |
|-------------------------|---|
| Nombre IUPAC | [2[(2,6diclorofenil)amino]fenil] acetato de sodio |
| Fórmula Empírica | C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NNaO ₂ |
| Masa Molecular | 318,1g/mol |
| Descripción | Polvo de color blanco opaco, inodoro |
| Punto de fusión | 280°C a 285°C |
| λ_{max} | 280nm |
| Solubilidad Agua | Agua (pH5,2)9mg/ml; acetona 4,45mg/g; acetato de etilo 1,26mg/g |

*Adaptado de: **Degussa (2012)**.

El uso periódico de DCS en dosificaciones orales incrementa eventos adversos no deseados y alcanza el 1.8 de riesgo relativo en complicaciones gastrointestinales. Aunque es el segundo AINE menos gastro-erosivo de acuerdo a la tabla 3 que muestra el riesgo relativo causado por AINES (Muriel, 2007). A nivel mundial es el octavo fármaco más vendido y en el Ecuador ha alcanzado aproximadamente 12 millones de dólares por año en el expendio del mismo (Sanitaria 2000, 2015).

Tabla 3. Riesgo relativo de complicaciones gastrointestinales ocasionados por AINES

| AINE | Riesgo Relativo |
|--------------|------------------------|
| Ibuprofeno | 1 |
| Aspirina | 1,6 |
| Diclofenaco | 1,8 |
| Sulindaco | 2,1 |
| Diflunisal | 2,2 |
| Naproxeno | 2,2 |
| Indometacina | 2,4 |
| Piroxicam | 3,8 |
| Ketoprofeno | 4,2 |

*Adaptado de: **Muriel (2007)**.

El DCS al ser administrado periódicamente fomenta la toxicidad gástrica en el metabolismo oxidativo de la mucosa generando una mayor producción de radicales libres oxigenados y modificando la actividad de algunas enzimas antioxidantes (**Lagarto et al., 2008**). El daño puede ir desde el apareamiento de simples molestias y dolor epigástrico y/o abdominal, náusea, anorexia, diarrea, vómito y flatulencia, hasta lesiones serias de la mucosa digestiva como la generación de úlceras peptídicas o laceraciones gastrointestinales (**Badesso et al., 2014**).

La microencapsulación es una técnica común y altamente utilizada en el área farmacéutica para la producción de formas de dosificación de liberación controlada. En cuyo proceso, sólidos, líquidos o gases pueden ser encerrados en partículas microscópicas (**Valenzuela et al., 2013**). Se obtiene microesferas cuando se parte de sistemas de matrices poliméricas en las que el medicamento se encuentra disperso en la partícula, es decir sin ninguna distinción entre cubierta y núcleo (**Sáez, Hernández, Sanz, & Katime, 2004**). Tal como se ilustra en la Figura 2.

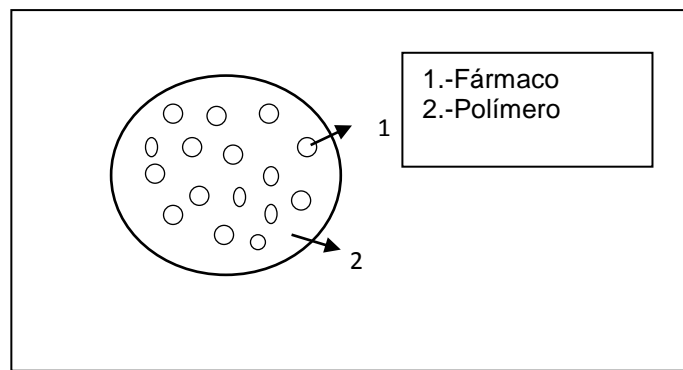


Figura 2. Estructura de una microesfera
Representación de una microesfera obtenida mediante secado por aspersión. Adaptado de **Sáez et al., (2004)**.

Por los antecedentes de reacciones adversas generados debido a la ingesta constante de DCS, lo convierte en un principio activo idóneo para ser microencapsulado con polímeros de Eudragit[®] tal como lo reportan distintos autores cuyas investigaciones se basan tanto en la utilización de polímeros como en la necesidad de microencapsulación del fármaco.

Saha & Ray (2013), en su estudio Efecto de polímeros biodegradables entrecruzados en la liberación sostenida de microesferas cargadas con Diclofenaco de Sodio, formuló un sistema oral de entrega de liberación sostenida de DCS basado en alginato de sodio en combinación con quitosano y carboximetilcelulosa de sodio como modificadores de liberación de fármacos para superar los efectos adversos relacionados con el DCS y para mejorar su biodisponibilidad utilizando el método de gelación ionotrópica se obtuvo una liberación del fármaco máxima de $96,97 \pm 0,356$ % después de 8 h.

En un estudio similar, para la preparación de microesferas de DCS por la técnica de gelación ionotrópica se incorporó Eudragit[®] S100 como agente modificador de la liberación y protección gástrica. Se obtuvieron tabletas que contenían una proporción fármaco-polímero de 1:2 para mantener la liberación de la sustancia activa durante 12 horas cuando se examina en pH 7,5 tampón fosfato (**Christina, 2013**).

León-Fernández, Rieumont-Briones, Bordallo-López, López-Hernández, & García-Peña (2014), reportan un mecanismo de liberación del diclofenaco de sodio encapsulado en un copolímero entérico base celulosa, que fue sintetizado por eterificación del polímero con grupos carboxílicos y bencílicos y se obtuvo micropartículas mediante el método de secado por aspersión y se encontró que después de la liberación del fármaco en disolución estabilizadora de fosfato a pH 6,8 durante 5 presentan una morfología regular.

Según **Shazly, Tawfeek, Ibrahim, Auda, & El-Mahdy (2013)**, el formular tabletas de disolución oral que contengan microesferas de sabor enmascarado de DCS es extremadamente ventajoso y retardador. En su investigación obtuvo microesferas de sabor enmascarado de dicho fármaco utilizando Eudragit® EPO en diferentes proporciones. Los comprimidos por vía oral disueltos que contenían microesferas en una relación de 1:4 fármaco-polímero exhibieron una dureza, contenido de fármaco y tiempo de desintegración aceptable.

En la Preparación y Evaluación de cápsulas gastroresistentes de diclofenaco sódico, se obtuvo capsulas que contenían 50mg de DCS recubierto por inmersión con formaldehído 2,5 % en alcohol 96 % recubiertos con una solución de polímero entérico Eudragit® L100 7 % que mostró resultados aceptables de disolución aunque no presentó una buena apariencia física por la formación de grumos (**Dos Santos et al., 2007**).

A pesar de la existencia de investigaciones acerca de la necesidad de formular una dosificación oral no convencional de DCS, éste estudio intenta generar una formulación con el uso de tecnología más económica menos tediosa y de un mejor alcance con la técnica de microencapsulación mediante secado por aspersión basado en la evaluación de polímeros sintéticos altamente utilizados en la industria farmacéutica.

2.2. Hipótesis

Efecto del empleo de polímeros Eudragit® en la microencapsulación de DCS sobre el rendimiento y eficiencia del proceso de secado por aspersión.

Hipótesis Nula (H_0): La utilización de polímeros Eudragit® S100, L100 y/o L100-55 no afecta el rendimiento y la eficiencia de microencapsulación de DCS.

Hipótesis Alternativa (H_a): La utilización de polímeros Eudragit® S100, L100 y/o L100-55 afecta el rendimiento y la eficiencia de microencapsulación de DCS.

2.3. Señalamiento de variables de la hipótesis

Variables dependientes:

- Rendimiento de microencapsulación de DCS
- Eficiencia de microencapsulación de DCS

Variables independientes:

- Serie de polímero Eudragit®

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Materiales

Diclofenaco de sodio (MERCK, Alemania), Polímeros Eudragit[®] S-100, Eudragit[®] L-100 y Eudragit[®] L-100-55 (EVONIK INDUSTRIES, Argentina), Hidróxido de Sodio

3.2. Métodos

3.2.1. Estudio de microencapsulación.

Para la microencapsulación se empleó como agente encapsulante polímeros EUDRAGIT[®] en proporción fármaco/polímero 1:3, posteriormente las muestras fueron secadas mediante secado por aspersión en un minispray 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 con la finalidad de alcanzar un rendimiento y una eficiencia de microencapsulación elevada.

3.2.2. Procedimiento experimental.

Se prepararon dispersiones de los polímeros EUDRAGIT[®] (3 g) con 0,4 g de NaOH en agua (85 mL), cada muestra fue homogenizada con un agitador mecánico (IKA, Alemania) hasta alcanzar una total dispersión de la disolución, seguidamente se adicionó el fármaco DCS previamente pesado en una balanza analítica (METTLER TOLEDO, Switzerland).

3.2.3. Cálculo del rendimiento.

El rendimiento se determinó por la relación entre la masa de polvo de DCS microencapsulado obtenido y la masa de sólidos de DCS libre presentes en el líquido alimentado al secador, expresándola en porcentaje

El porcentaje de rendimiento se calculó mediante la siguiente ecuación descrita por **Calero et al. (2008)**.

$$\text{Rendimiento}(\%) = \frac{\text{masa de polvo de DCS obtenida (g)}}{\text{masa de sólidos esperados (g)}} \times 100 \quad (\text{Ec.1})$$

3.2.4. Cálculo de la eficiencia de encapsulación.

La eficiencia de encapsulación se determinó mediante la siguiente ecuación adaptada de **Calero et al. (2008)**.

$$ME = \frac{\% \text{ Real Principio activo microencapsulado}}{\% \text{ Teórico Principio activo microencapsulado}} * 100 \quad (\text{Ec.2})$$

3.2.5. Cálculo del contenido del principio activo (Cpa).

El contenido del principio activo hace referencia a la cantidad de medicamento encapsulado en la microcápsula (**Calero et al. 2008**).

Las muestras de DCS microencapsuladas fueron analizadas en el laboratorio de control de calidad de la empresa Andes Kinkuna S.A. mediante Cromatografía líquida de Alta Resolución (HPLC) con una pureza de 99,8%. La determinación del principio activo se logró empleando un cromatógrafo (KNAUER, Alemania) con detector UV/VIS. La separación se realizó a composición constante utilizando una columna Lichrospher 100 RP-8 endcapped (250 x 4 mm de diámetro interno y 5 µm de tamaño de poro),

con una mezcla (34:60) solución de hidrógeno fosfato de sodio a pH 2,5: metanol y a un flujo de 1,0 mL/min.

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

La determinación cualitativa de la microencapsulación se obtuvo mediante Calorimetría Diferencial de Barrido, realizado en la Universidad Técnica de Ambato, en el Laboratorio de la Unidad de Investigación Canje Deuda-España, se utilizó un calorímetro diferencial DSC (METTLER TOLEDO, España). Para el barrido se empleó 2 mg muestra en atmósfera de nitrógeno en crisoles de aluminio, barriendo a un intervalo de 0 a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 2 °C/min.

3.2.7. Caracterización de las micropartículas obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM).

El tamaño, forma y superficie de la micropartícula de DCS encapsulado con polímeros Eudragit fueron estimados mediante microscopía electrónica de barrido en el Laboratorio de Biotecnología, Facultad de Ciencias Exactas de la Escuela Superior Politécnica del Ejército (Quito). Se inició con la preparación de la muestra a analizar mediante la colocación de una pequeña cantidad de la misma sobre una placa porta muestras metálica (1 cm de diámetro), luego se llevó la placa con la muestra fijada a un metalizador al vacío (Q150R, United Kingdom) para recubrirla con oro a 20 nm de espesor, seguidamente la muestra preparada fue llevada al microscopio electrónico de barrido (TESCAN, Alemania) para su visualización y caracterización.

3.3. Análisis Estadístico

El análisis de varianza de las medias (ANOVA) simple fue utilizado para el análisis de la diferencia del rendimiento y eficiencia de microencapsulación de DCS. Se empleó el paquete estadístico Statgraphics Centurion XV con un nivel de confianza $p < 0.05$.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4. Análisis y discusión de los resultados

4.1. Resultados del proceso de microencapsulación mediante secado por aspersión

4.1.1. Rendimiento y eficiencia de microencapsulación

Las dispersiones formadas por los polímeros Eudragit[®] S100, L 100 y L100-55 respectivamente, se realizaron por triplicado, bajo las condiciones de microencapsulación por el método de Secado por Aspersión. En la Tabla 4 se muestra los resultados obtenidos del proceso de microencapsulación después del secado de las dispersiones.

Tabla 4. Rendimiento y eficiencia de microencapsulación mediante secado por aspersión

| Tratamientos | Carga % | Polímero Eudragit [®] | Temperatura de entrada (°C) | Temperatura de salida (°C) | Rendimiento % | Eficiencia (ME) % |
|--------------|---------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------|-------------------|
| DCS1 | 25 | S-100 | 150 | 85 | 71,742 ± 0,068 | 81,4 ± 0,223 |
| DCS2 | 25 | L-100 | 150 | 85 | 73,712 ± 0,146 | 67,8 ± 0,501 |
| DCS3 | 25 | L-100-55 | 150 | 85 | 55,530 ± 0,097 | 65,653 ± 0,180 |

*Los valores del rendimiento y eficiencia corresponden a un promedio de tres repeticiones por determinación: (N= 3).

En el proceso de microencapsulación de DCS se empleó una carga del 25% del medicamento en cada una de las dispersiones de los polímeros Eudragit[®], asumiendo que para la determinación del rendimiento obtenido la cantidad de agua incorporada en la mezcla no es considerada porque se evapora y se elimina por completo durante el secado de dichas dispersiones a una temperatura de entrada de 150 °C. Se obtuvo un rendimiento similar tanto para DCS1 con 71,742 ± 0,068%, como para DCS2 que presentó el

73,712 ± 0,146 %, denotando que no existe diferencia significativa entre ambos tratamientos; el DCS3 presentó un rendimiento bajo pero aceptable de 55,530 ± 0,097%, cabe recalcar que en las experimentaciones fue el tratamiento que presentó mínimas adhesiones a las paredes de la cámara y el ciclón del spray dryer.

Con respecto a la eficiencia de microencapsulación del fármaco, el mejor tratamiento resultó ser DCS1, con 81,4 ± 0,22% de contenido del principio activo (Figura 3). Dicha eficiencia fue considerada como satisfactoria dentro de ésta investigación y aunque no existen estudios específicos con el medicamento y/o polímeros metacrílicos, se hizo referencia a la eficiencia obtenida por la técnica de microencapsulación de fármacos mediante secado por aspersion reportada por **Santoyo, De Jalón, Ygartua, Renedo, & Blanco-Príeto(2002)**, que fue similar a la obtenida en el presente estudio, pues para la microencapsulacion de Cidofovirse alcanzó una eficiencia(ME) de 80 ± 10 %. Además, en comparación con otros métodos, el secado por aspersion proporciona una eficiencia de encapsulación relativamente alta, así pues, en un estudio sobre microencapsulación de diclofenaco de sodio con polímeros Eudragit®L100 y Eudragit® L100-poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) mediante el método de evaporación del solvente se obtuvo 62% de eficiencia de microencapsulación (**Cetin et al., 2010**).

Aunque la presente investigación está basada en el estudio preliminar del Eudragit en la microencapsulación de diclofenaco de sodio mediante secado por aspersion reportada por **López et al. (2016)**, los presentes hallazgos forman parte de dicha investigación, pues se obtuvo mejores rendimientos y eficiencias de microencapsulación del fármaco utilizando la proporción 1:3, pero aun así, se confirma que Eudragit®S100 es el polímero más adecuado para el proceso de microencapsulación del principio activo.

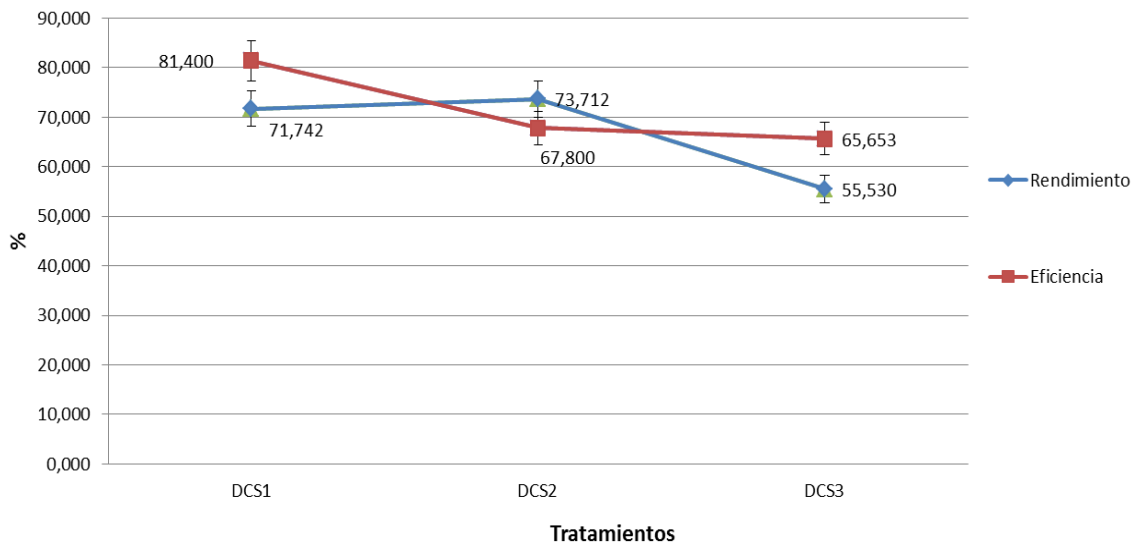


Figura 3. Rendimiento y eficiencia del proceso de microencapsulación de DCS con polímeros Eudragit®.

4.1.2. Contenido del Principio activo

La separación del DCS del excipiente se logró mediante la técnica de HPLC, permitiendo conocer el contenido actual del fármaco en las microcápsulas desarrolladas como se aprecia en la tabla 5.

Tabla 5. Contenido del Principio activo de las micropartículas de DCS

| Tratamientos | Cpa % |
|--------------|----------------|
| DCS1 | 20,350 ± 0,055 |
| DCS2 | 16,950 ± 0,125 |
| DCS3 | 16,413 ± 0,045 |

*Los valores Cpa corresponden a un promedio de tres repeticiones por determinación: (N= 3).

Las micropartículas que presentaron mayor contenido de DCS fueron las formuladas con Eudragit® S100 (20,35 ± 0,055 %), en tanto que la microencapsulación con Eudragit® L100 y L100-55 registraron contenidos del fármaco similares. El porcentaje de medicamento real contenido en la microesfera varió por la predisposición del excipiente utilizado (polímeros Eudragit®) a formar micropartículas con superficie regular.

4.1.3. Evaluación de la eficiencia de enmascaramiento por DSC

La evaluación del análisis térmico se logró mediante la obtención de termogramas de calorimetría diferencial de barrido para el fármaco solo, el polímero que presentó el mejor rendimiento y las micropartículas obtenidas con dicho polímero, respectivamente (Figura 4). De acuerdo al termograma de DCS puro (Figura 4a), se muestra un pico endotérmico a los 280°C correspondiente a la temperatura de transición de fusión en su forma cristalina **(Shivakumar, H. N., Desai, B. G., & Deshmukh, G., 2008)**; al contrario de los termogramas del polímero solo y del fármaco microencapsulado con Eudragit[®] S100, que muestran la ausencia del pico de fusión de DCS (Figura 4b-4c). Conforme se muestra en la figura 4b, Eudragit[®] S100 no presenta ninguna transición térmica, como el punto de fusión hasta los 350°C ensayados, que se atribuye a la estructura amorfa del polímero de recubrimiento. La curva calorimétrica de DCS microencapsulado con Eudragit[®] S100 (Figura 4c), tampoco presenta un pico de fusión del principio activo; y aunque se evidencia un pico exotérmico prominente probablemente por la remoción de vapor, esta curva no sigue la tendencia del DSC en su estado puro. Esto indica que el fármaco se encuentra recubierto ya que adoptó la distribución de la matriz polimérica.

Por lo tanto, los resultados obtenidos en la presente investigación concuerdan con los publicados en el estudio preliminar del Eudragit[®] en la microencapsulación de DCS mediante secado por aspersion, que además de reportar el análisis calorimétrico por DSC; también presenta la evaluación de microencapsulación del principio activo mediante DRX, corroborando a Eudragit[®] S100 como el mejor polímero para el recubrimiento del fármaco **(López et al., 2016)**.

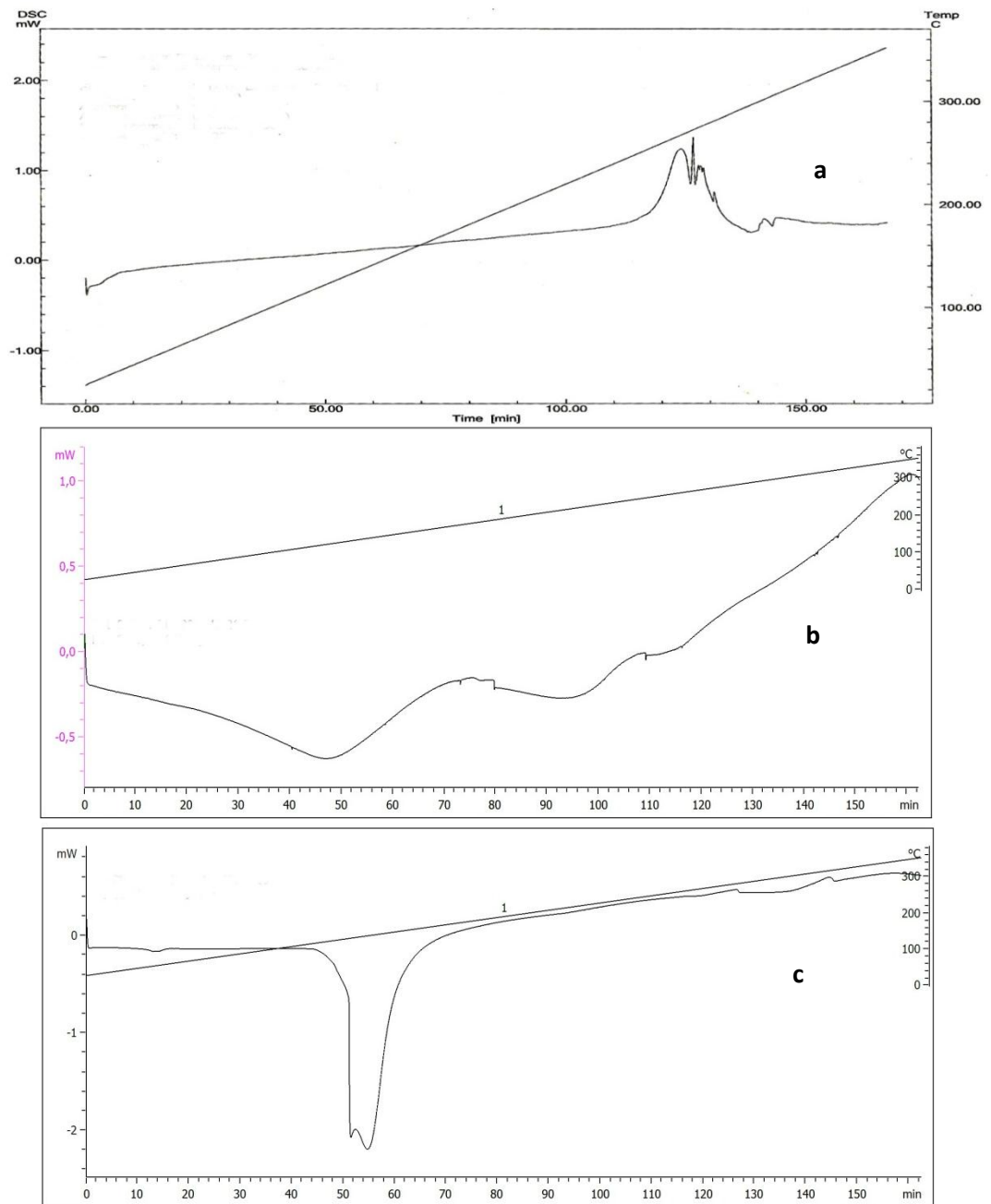


Figura 4. Termogramas obtenidos mediante DSC. Comparación de los termogramas correspondientes a: a) DCS puro b) Eudragit® S 100, c) DCS microencapsulado con Eudragit® S 100. Adaptado de López *et al.*, (2016).

4.1.4. Morfología de las microesferas y distribución del tamaño de partícula

La forma y superficie de las partículas microscópicas obtenidas con la formulación DCS1 fueron evaluadas mediante microscopía electrónica de barrido. En la figura 8, se aprecia la presencia de micropartículas de forma esférica que ostentan una superficie regular, con el apareamiento de partículas mucho más pequeñas que están parcialmente adheridas entre sí, características que indican que fueron preparadas adecuadamente mediante la técnica de microencapsulación por secado por aspersión (Huh *et al.*, 2010).

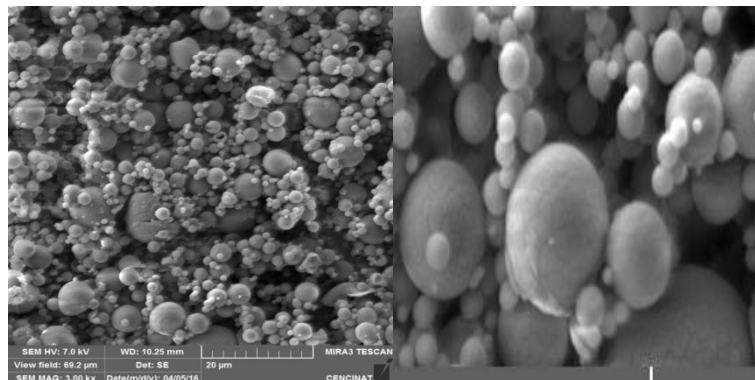


Figura 5. DCS microencapsulado con Eudragit S100. Evaluación de la forma y superficie de las micropartículas DCS con Eudragit[®] S100 obtenidas mediante secado por aspersión, por microscopía electrónica de barrido (SEM).

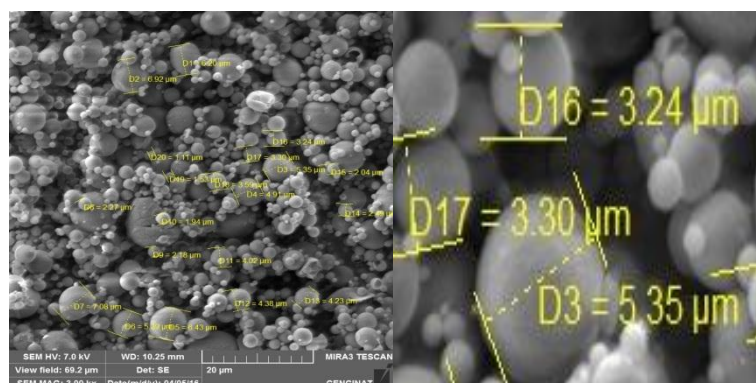


Figura 6. Diámetro medio de microesferas de DCS. Evaluación de la forma y superficie de las micropartículas de DCS obtenidas mediante secado por aspersión, por microscopía electrónica de barrido (SEM).

La distribución del tamaño de las micropartículas se ilustra en la figura 9. Se obtuvo una media del diámetro de las microesferas de DCS de $3,93 \pm 1,87 \mu\text{m}$, con tamaños que oscilan desde 1,11 hasta 6,92 μm , presentando dimensiones adecuadas para ser consideradas como micropartículas mediante secado por aspersión pues según **López & Gómez.(2008)**, menciona que los tamaños de las mismas deben ser no mayores a 250 μm .

Baccarin, Evangelista, & Lucinda-Silva (2006), reportaron valores de tamaños de partículas de microesferas de diclofenaco de sodio entre 1 y 10 μm , con el 50% de micropartículas con un diámetro de 5 μm , indicando que los valores obtenidos en la presente investigación fueron aceptables.

4.2. Análisis Estadístico

La influencia de los polímeros Eudragit® en el proceso de microencapsulación tanto para el rendimiento, como para la eficiencia en la técnica de secado por aspersión se obtuvo mediante el análisis de varianza (ANOVA) simple.

Tabla 6. Análisis de varianza del rendimiento de microencapsulación de DCS

| Fuente | Suma de Cuadrados | Gl | Cuadrado Medio | Razón-F | Valor-P |
|---------------|-------------------|----|----------------|---------|---------|
| Entre grupos | 597,157 | 2 | 298,579 | 48,92 | 0,0002 |
| Intra grupos | 36,6174 | 6 | 6,1029 | | |
| Total (Corr.) | 633,775 | 8 | | | |

*Los valores-P de color rojo menores a 0,05 prueban significancia estadística.

El ANOVA de un solo factor para rendimiento (Tabla 6) determinó que los polímeros Eudragit® ejercieron efecto sobre el proceso de microencapsulación mediante secado por aspersión del principio activo, indicando que existe diferencia significativa con un 95 % de confianza entre las series de polímeros acrílicos utilizados.

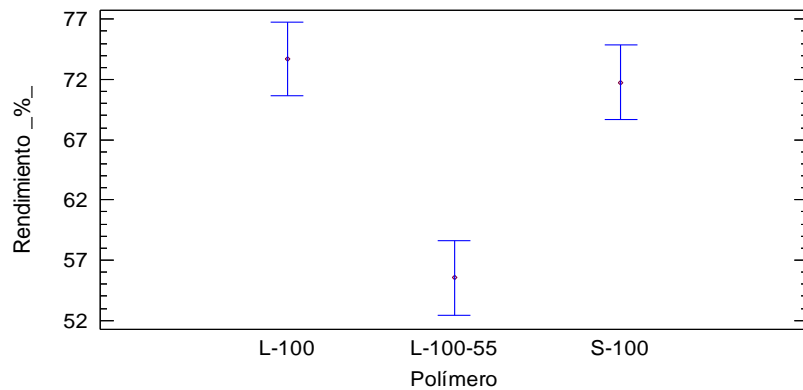


Figura 7. Rendimiento de microencapsulación mediante secado por aspersión de DCS con polímeros Eudragit® S100, L100 y L100-55. Intervalos de confianza HSD Tukey al 95 %.

En relación al error estándar de cada media del rendimiento de la serie de polímero empleado en el proceso de microencapsulación de DCS, se obtuvo que no existe diferencia significativa en la utilización de Eudragit® S100 y L100, considerando a ambas formulaciones idóneas para dicho proceso. En cambio, el polímero Eudragit® L100-55 presenta diferencia significativa respecto a las medias del rendimiento, convirtiéndose en la formulación menos apta por su bajo rendimiento. Esta diferencia se puede observar en la Figura 10.

Tabla 7. Análisis de varianza de la eficiencia de microencapsulación de DCS

| Fuente | Suma de Cuadrados | Gl | Cuadrado Medio | Razón-F | Valor-P |
|---------------|-------------------|----|----------------|---------|---------|
| Entre grupos | 437,526 | 2 | 218,763 | 1968,87 | 0,0000 |
| Intra grupos | 0,666667 | 6 | 0,111111 | | |
| Total (Corr.) | 438,192 | 8 | | | |

*Los valores-P de color rojo menores a 0,05 prueban significancia estadística.

La tabla ANOVA para eficiencia de microencapsulación (Tabla 7), evalúa la variabilidad de los niveles de polímeros utilizados. En este caso indica que son significativamente diferentes con un nivel de confianza del 95,0.

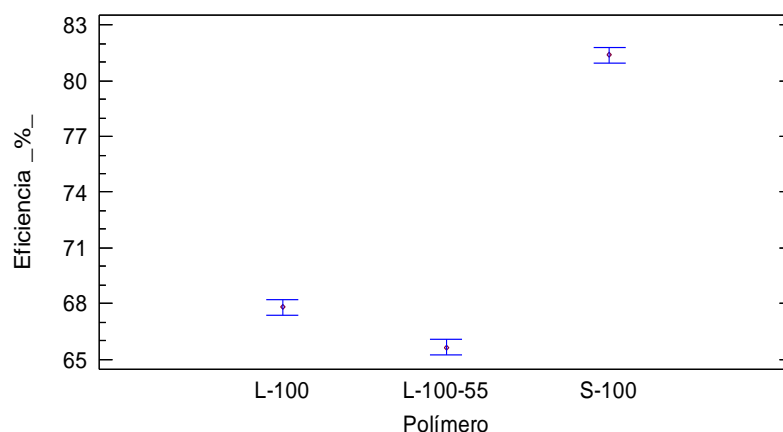


Figura 8. Eficiencia de microencapsulación de DCS con polímeros de Eudragit® S100, L100 y L100-55. Intervalos de confianza HSD Tukey al 95 %.

Al observar el efecto de la utilización de cada nivel de polímero acrílico en la microencapsulación de DCS (Figura 11); se aprecia que a las mismas condiciones experimentales de formulación, el empleo de Eudragit® S100 provoca 13,6% y 15,7% de superioridad en la media de eficiencia en relación a Eudragit® L100 y L 100-55 respectivamente.

4.3. Verificación de las hipótesis.

Después del análisis y la interpretación de los resultados obtenidos en la microencapsulación de DCS se aceptó la hipótesis alternativa (H_a), pudiéndose afirmar que el rendimiento y la eficiencia de microencapsulación de DCS mediante secado por aspersión se ve afectado por la serie de polímero Eudragit® empleado y que el mejor polímero es Eudragit® S100.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

Se evaluó el proceso de microencapsulación mediante secado por aspersión de DCS empleando los polímeros comerciales Eudragit[®] de las series S100, L100 y L100-55, con una relación fármaco-polímero 1:3 a una temperatura de entrada de 150°C y de salida de 85°C para el proceso de secado por aspersión, obteniéndose rendimientos de 71,742 ± 0,068, 73,712 ± 0,146 y 55,530 ± 0,097% con eficiencias de 81,4 ± 0,223, 67,8 ± 0,501 % para Eudragit[®] S100, L100 y L100-55 respectivamente.

Por medio de cromatografía líquida de alta resolución se cuantificó el fármaco en las micropartículas de DCS obtenidas. Estas presentaron medias de contenido de principio activo de 20,35; 16,95 y 16,41 % correspondientes para Eudragit[®] S 100, L100 y L100-55 respectivamente.

Mediante la desaparición del pico de fusión del DCS se determinó cualitativamente la eficiencia de microencapsulación de Eudragit[®] S100.

Las micropartículas obtenidas con la formulación DCS1 mostraron forma esférica con superficie lisa y con un diámetro medio de 3,93 ± 1,87 µm.

La formulación de DCS microencapsulado con polímeros Eudragit[®] que presentó mejores resultados tanto en rendimiento como en eficiencia y que fue corroborado por la técnica cualitativa de DSC fue DCS1 que constó de 20,350 ± 0,055% de carga del principio activo y fue recubierto entéricamente con Eudragit[®] S100.

5.2. Recomendaciones

Se recomienda la continuidad de la investigación mediante experimentaciones in vivo de las formulaciones de DCS microencapsulado para brindar sustento médico a la evaluación de polímeros Eudragit®.

Además, se recomienda fomentar en la industria ecuatoriana la aplicación de polímeros sintéticos y la técnica de secado por aspersion para la formulación de medicamentos gastroresistentes, ya que existirían disminución en los efectos gástricos de la dosificación y una mejor aceptabilidad del paciente.

VI. Referencias Bibliográficas

- Arella, S., Subrahmanyam, P. V. R. S., Thadkala, K., Das, S., Patnaik, D., & Aukunuru, J. (2015). Diclofenac sodium pellets for flexible pediatric drug dosing: Preparation, characterization and evaluation. *Der Pharmacia Lettre*, 7(1), 122–133.
- Argentina Farmacopea, & Agencia Nacional de Medicamentos, A. y T. (2014). *Libro_Tercero.pdf*.
- Baccarin, M. A., Evangelista, R. C., & Lucinda-Silva, R. M. (2006). Ethylcellulose microspheres containing sodium diclofenac: Development and characterization. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 25(3), 401–404.
- Badesso, R. E., Bustos-Fierro, C., Seguro, L., Nuñez, G., Romañuk, C. B., Andrea, S., ... Olivera, E. (2014). Seguridad gastrointestinal de los Antiinflamatorios No Esteroides (AINE) administrados por vía oral. *Unc*, 1–7.
- Calero, J., Sánchez, Y. F., Tórriz, R., Hernann, E., & López, K. (2008). Elaboración y Caracterización de microcápsulas gastroresistentes de Diclofenac obtenidas por Gelificación Iónica. *UNAN-León, Editorial Universitaria.*, 27–30.
- Cetin, M., Atila, A., & Kadioglu, Y. (2010). Formulation and in vitro characterization of Eudragit® L100 and Eudragit® L100-PLGA nanoparticles containing diclofenac sodium. *AAPS PharmSciTech*, 11(3), 1250–1256. <http://doi.org/10.1208/s12249-010-9489-6>
- Christina, E. (2013). Preparation of microspheres of Diclofenac sodium by ionotropic Gelation technique. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(1), 228–231.
- Costa, E., Arancibia, A., & Aiache, J. M. (2004). Sistemas matriciales. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 23(2), 259–265. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

- Degussa. (2012). *Enteric Coatings-pH control with EUDRAGIT* □. Recuperado de http://chemistry.mdma.ch/hiveboard/picproxie_docs/000494861-xx4_1c_Entericoatings_pH_control_with_EUDRAGIT.pdf
- Dhakar, R. C., Maurya, S. D., Sagar, B. P. S., Bhagat, S., Kumar, P. S., & Jain, C. P. (2010). Variables Influencing the Drug Entrapment Efficiency of Microspheres : A Pharmaceutical Review. *Der Pharmacia Lettre*, 2(5), 102–116.
- Dos Santos, L., Guterres, S. S., & Bergold, A. M. (2007). Preparação e Avaliação de Cápsulas Gastro-Resistentes de Diclofenaco de Sódio. *Latin American Journal of Pharmacy*, 26(3), 355–361.
- Evonik. (2009). *Guidelines for Formulation Development and Process Technology for Enteric Coatings*.
- Gandhi, K. J., Deshmane, S. V., & Biyani, K. R. (2012). Polymers in pharmaceutical drug delivery system: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 14(2), 57–66.
- González, E., & Martínez, O. (2015). Microencapsulación mediante secado por aspersión de compuestos bioactivos. *Revista Iberoamericana de Tecnología Postcosecha*, 16(2), 180–192.
- González, N., Fernandez, D., Gómez, M., & Lafita, O. (2005). Efecto del Eudragit y la Etilcelulosa como Agentes Retardantes de la Liberación sobre las Características Físico-Químicas y la Liberación In Vitro de Microesferas Cargadas con Zidovudina, 24(3), 350–355.
- Huh, Y., Cho, H. J., Yoon, I. S., Choi, M. K., Kim, J. S., Oh, E., ... Kim, D. D. (2010). Preparation and evaluation of spray-dried hyaluronic acid microspheres for intranasal delivery of fexofenadine hydrochloride. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 40(1), 9–15. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.02.002>

- Jhunjhunwala, H. R., & Naik, K. A. (2012). New Dimension in Pain Management: Diclofenac- Colestyramine, 22(12).
- Joshi, M. (2013). Role of Eudragit in Targeted Drug Delivery. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 5(2), 3–7.
- Jyothi, N. V. N., Prasanna, P. M., Sakarkar, S. N., Prabha, K. S., Ramaiah, P. S., & Srawan, G. Y. (2010). Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency. *Journal of Microencapsulation*, 27(3), 187–197. <http://doi.org/10.3109/02652040903131301>
- Kothavade, S. M. 1, Phadtare, D. G., & Saudagar R.B. (2014). AN EVOLUTIONARY PERSPECTIVE ON SPRAY DRYING AS A TASTE MASKING TECHNOLOGY, 3(5), 279–299.
- Lagarto, A., Bueno, V., Martínez, A., García, R., Lara, M., Fernández, A., ... Montero, C. (2008). Irritación gástrica producida por diclofenaco de sodio : estudio comparativo de tabletas de liberación controlada en conejos ., 32–37.
- León-Fernández, V., Rieumont-Briones, J., Bordallo-López, E., López-Hernández, O. D., & García-Peña, C. M. (2014). Mecanismo de liberación de diclofenaco a partir de un copolímero entérico base celulosa. *Revista CENIC Ciencias Químicas*, 45(1), 96–101. Recuperado de <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=110742397&lang=es&site=ehost-live>
- López Hernández, Orestes Darío; Gómez Carril, Martha. Preparación de microesferas mediante secado por aspersión. *Rev Cubana Farm*, Ciudad de la Habana, v. 42, n. 3, dic. 2008 . Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152008000300010&lng=es&nrm=iso>
- López, O. D., Romero, J. A., Nogueira, A., & Abdón, L. (2016). Estudio preliminar del eudragit en la microencapsulación de diclofenaco de sodio mediante secado por aspersión, 17(1), 57–61.

- Loza, E. (2011). AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Información Terapéutica Del Sistema Nacional de Salud*, 35(3), 88–95.
- Lozano Berna, M. (2009). *Obtención de microencapsulados funcionales de zumo de opuntia stricta mediante secado por atomización. Ingeniería Técnica Industrial, especialidad en Química Industrial. Universidad Politécnica de Cartagena.*
- Ministerio de Salud Pública, & consejo nacional de salud. (2013). Cuadro nacional de medicamentos básicos, 1–74. Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21672es/s21672es.pdf>
- Moreira V. F. y López San Román A. (2004). Alteraciones digestivas por antiinflamatorios no esteroideos. *REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS*, 96, 732.
- Muriel Villoria, C. (2007). Dolor Crónico. Diagnóstico, clínica y tratamiento. Ediciones Arán (Madrid)
- Murtaza, G., Ahmad, M., & Shahnaz, G. (2010). Microencapsulation of Diclofenac Sodium by Non- solvent Addition Technique. *Pharm Res Tropical Journal of Pharmaceutical Research April Trop J Pharm Res*, 9(92), 187–187. Recuperado de <http://www.tjpr.org>
- Nikam, V. K., Kotade, K. B., Gaware, V. M., Ramdas T, D., Kiran, B. D., Somwanshi, S. B., ... Kashid, V. A. (2011). Eudragit a versatile Polymer: a Review. *Pharmacologyonline*, 1, 152–164. Recuperado de <http://www.pharmaresearchlibrary.com/wp-content/uploads/2013/08/PRL2013-IJCPS-1783.pdf>
- Oledzka, E., & Sobczak, M. (2012). Polymers in the Pharmaceutical Applications - Natural and Bioactive Initiators and Catalysts in the Synthesis of Biodegradable and Bioresorbable Polyesters and Polycarbonates.
- Qandil, A. M., Assaf, S. M., Al Ani, E. A., Yassin, A. E., & Obaidat, A. A. (2013). Sustained-release diclofenac potassium orally disintegrating tablet

- incorporating eudragit ERL/ERS: Possibility of specific diclofenac-polymer interaction. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 43(3), 171–183. <http://doi.org/10.1007/s40005-013-0065-4>
- Sáez, V., Hernáez, E., Sanz, L., & Katime, I. (2004). Liberación Controlada De Fármacos. Micropartículas. *Revista Iberoamericana de Polimeros*, 5(2)(2), 15.
- Sanitaria 2000, (2015). Diclofenaco es el medicamento más usado en Ecuador.. Disponible en: <http://www.redaccionmedica.ec/noticia/diclofenaco-es-el-medicamento-m-s-usado-en-ecuador-86692> [Accedido 20 Jun. 2016].
- Saha, A. K., & Ray, S. D. (2013). Effect of cross-linked biodegradable polymers on sustained release of sodium diclofenac-loaded microspheres. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(4), 873–888. <http://doi.org/10.1590/S1984-82502013000400028>
- Santoyo, S., De Jalón, E. G., Ygartua, P., Renedo, M. J., & Blanco-Príeto, M. J. (2002). Optimization of topical cidofovir penetration using microparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 242(1-2), 107–113. [http://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00178-3](http://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00178-3)
- Shazly, G. A., Tawfeek, H. M., Ibrahim, M. A., Auda, S. H., & El-Mahdy, M. (2013). Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablets Containing Taste-Masked Microspheres of Diclofenac Sodium for Sustained Release. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 8(3), 1281–1293.
- Shekhar, K., Madhu, M. N., Pradeep, B., & Banji, D. (2010). A review on microencapsulation . *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 5(2), 58–62.
- Sonje, A., & Chandra, A. (2013). Comprehensive Review on Eudragit Polymers. *International Research Journal of Pharmacy*, 4(5), 71–74. <http://doi.org/10.7897/2230-8407.04515>

Suñé, J. (2000). *Nuevas Aportaciones Galénicas a las Formas de Administración*. Ferrer Grupo, Barcelona, España. Recuperado de <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Nuevas+aportaciones+galénicas+a+las+formas+de+administración#0>

Valenzuela, C., Hernández, V., Rodríguez, F., & Carrillo, R. (2013). Tecnología de Encapsulación y su Aplicación en Ciencias. *Avances En Ciencias Veterinarias*, 28 (2), 58–75. <http://doi.org/10.5354/0716-260X.2013.30207>

Venkatesan, P., Manavalan, R., & Valliappan, K. (2009). Microencapsulateation: A Vital Technique in Novel Drug Delivery System. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(4), 26–35.

ANEXOS

Anexo A: Fotografías de la spray dryer, polímeros Eudragit®DCS microencapsulado.



Anexo B: Fotografías de la microscopía electrónica de barrido (SEM).



Anexo C: Fotografías de la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)



Anexo D: Fotografías de Contenido de Principio activo por HPLC.

