



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Contribución al estudio
físicoquímico de un complejo
interpolielectrolito y su aplicación
como excipiente en una matriz de
liberación modificada con
Dexibuprofeno**

Sindy Vanessa Jiménez Contreras

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Área curricular de Farmacia
Bogotá, Colombia
2017

Contribución al estudio fisicoquímico de un complejo interpolielectrolito y su aplicación como excipiente en una matriz de liberación modificada con Dexibuprofeno

Sindy Vanessa Jiménez Contreras

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias Farmacéuticas

Director (a):

D. Sc., M Sc., Q.F. Yolima Baena Aristizábal.

Línea de Investigación:

Sistemas basados en complejos con polielectrolitos

Grupo de Investigación:

SILICOMOBA

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Área curricular de Farmacia

Bogotá, Colombia

2017

Dedicatoria

*Con todo mi corazón y gratitud para mi Familia.
Esto es para ustedes y gracias a ustedes.*

Agradecimientos

En primer lugar, agradezco a mi familia, a mi madre, a mis hermanas por su apoyo incondicional, comprensión y palabras de aliento en los peores y mejores momentos.

A Fayberth Valbuena, por su apoyo incondicional, por impulsarme día a día a ser una mejor persona y por motivarme a terminar este trabajo de tesis.

A la profesora Yolima Baena y al profesor Germán Matiz, por sus enseñanzas y gran apoyo en el desarrollo de este trabajo de maestría, los cuales hicieron todo lo posible para que el trabajo de grado culminara completamente.

A la Universidad Nacional de Colombia, especialmente al Departamento de Farmacia por todos los conocimientos adquiridos y por tantas oportunidades brindadas durante estos años.

A Jorge Useche, Gerente de Investigación y Desarrollo de laboratorios La Santé, quien amablemente me facilitó el uso del equipo Cilas® para el desarrollo de una parte de mi tesis.

A Johanna Dallos por su amistad, por sus palabras de apoyo apropiadas en los momentos que más las necesitaba, por todas las sonrisas y lágrimas que vivimos juntas, y finalmente por toda la colaboración con mis muestras.

A Jorge Montaña por todo el apoyo brindado en las mañanas y en las materias vistas mientras estaba ausente.

A todos mis compañeros del Departamento de Farmacia con los cuales he compartido momentos únicos: Nataly Duarte, Carolina Bejarano, Carlos Bernal, Aldemar Gordillo y Tatiana Ballén.

A mis compañeros de los grupos SILICOMOBA y TECPRONA quienes siempre estuvieron dispuestos a colaborarme y pendientes de mí: Iván Tavera, Lina Sanabria, Juan José Carrascal y David Porras.

Resumen

El objetivo de este trabajo fue el desarrollo de una matriz de liberación modificada, a partir de un complejo interpolielectrolito entre un almidón de yuca modificado químicamente por succinación y un polielectrolito catiónico, empleando dexibuprofeno como activo.

El almidón de yuca nativo, se sustituyó químicamente con anhídrido succínico en medio básico, se caracterizó fisicoquímicamente por infrarrojo evidenciando los cambios a nivel estructural del almidón modificado, con respecto del nativo, con la aparición de las señales características del grupo carboxílico. Se determinó el grado de sustitución del grupo succínico en las unidades de n-glucosa, que fue de 0,058, el poder de hinchamiento, la solubilidad y la absorción de agua del almidón nativo y del almidón modificado, demostrando que a temperaturas menores de 65°C el almidón modificado tiene mejores propiedades que el nativo, pero después de ésta temperatura y a causa de la ruptura de los gránulos del almidón el almidón nativo presenta mejores propiedades con respecto al almidón modificado.

Se establecieron las condiciones de obtención del complejo entre el almidón modificado por succinación y el Eudragit® EPO, en proporciones de (1: 0,75), respectivamente, a pH de 6,0. Este complejo fue caracterizado, en comparación con los materiales precursores por infrarrojo, evidenciando la señal del enlace entre el dietilenamino del Eudragit® EPO y el grupo carboxilo del almidón modificado y la disminución de las señales del enlace dietilenamino. Adicionalmente se caracterizaron sus propiedades intrínsecas encontrando que este posee muy buenas propiedades de flujo, compresibilidad, sorción e hinchamiento, que sugieren su empleo en la elaboración de matrices hidrofílicas de compresión directa.

Para evaluar el comportamiento de liberación del complejo interpolielectrolito se evaluaron matrices empleando al dexibuprofeno a tres pH: 1,2, 6,8 y 7,2. Los resultados mostraron

que la matriz se desintegra a pH 1,2, mientras se mantiene intacta a pH 6,8 y 7,2, presentando un control de la liberación del activo, que se ajusta al modelo cinético de Korsmeyer y Peppas.

Palabras clave: Almidón de yuca succinato, polielectrolito, interpolielectrolito, liberación modificada, matriz hidrofílica.

Abstract

The aim of this work was to develop a modified release matrix from an interpolyelectrolyte complex with a chemically modified cassava starch and a cationic polyelectrolyte, including dexibuprofen as active ingredient.

Native cassava starch was chemically modified with succinic anhydride by alkalization. The product was characterized by infrared, showing the changes at the structural level of modified starch, compare to native, the appearance of the characteristic signals of the carboxylic group was evidenced. Substitution degree of succinic groups in the n-glucose units was 0,058. Swelling power, solubility and water uptake of native starch and modified starch, was determined, finding that below 65 ° C modified starch has better properties than the native one, but above this temperature and due to the burst of starch granules, native starch presents better properties compared to the modified one.

Conditions to obtain the complex between succinated modified starch and Eudragit® EPO were established at pH 6,0, in proportions 1: 0,75, respectively. The complex was characterized, compared to precursor materials by infrared, appearing of the bond between the polymer diethylamine and the modified starch carboxyl group signal and the decrease of the diethylamine bond signal. Additionally, intrinsic properties were evaluated like flow, compressibility, sorption and swelling properties, suggesting potential use in direct compression hydrophilic matrices.

To evaluate the interpolyelectrolyte complex release behavior, dexibuprofen matrices were evaluated at three pH values: 1,2; 6,8 and 7,2. Results showed that matrices disintegrate at pH 1,2, while at pH 6,8 and 7,2 remained intact, exposing an active release control, which follows Korsmeyer and Peppas kinetic model.

Keywords: Succinate cassava starch, polyelectrolyte, interpolielectrolyte, modified release, hydrophilic matrix

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Abstract.....	XI
Lista de figuras.....	XIV
Lista de tablas	XVI
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XVIII
Introducción	1
Objetivos.....	3
1. Aspectos teóricos	4
1.1 Fundamento	4
1.2 Estado del arte	14
2. Obtención, modificación química del almidón nativo de yuca (<i>Manihot</i> <i>esculenta Crantz</i>) y su caracterización.....	21
2.1 Materiales.....	22
2.2 Metodología.....	22
2.3 Resultados y análisis.....	28
2.4 Conclusiones.....	36
3. Obtención y caracterización de los CIP y evaluación de su aplicación como excipiente en el desarrollo de SLM	39
3.1 Materiales.....	41
3.2 Metodología.....	42
3.3 Resultados y análisis.....	49
3.4 Conclusiones.....	78
4. Conclusiones Generales.....	81
Recomendaciones.....	82
A. Anexo A: Validación de la metodología analítica.....	83
5. Bibliografía.....	95

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1 Proceso de liberación de una matriz hidrofílica (15).....	5
Figura 1-2 Polielectrolito EuE	6
Figura 1-3 Formación del CIP	7
Figura 1-4 Esquema de interacción entre los PE en la formación del CIP	8
Figura 1-5 Estructura química amilosa (28).....	9
Figura 1-6 Estructura química amilopectina (28).....	9
Figura 1-7 Principales modificaciones químicas del almidón (27).....	11
Figura 1-8 Proceso de obtención de almidón (41).....	12
Figura 1-9 Estructura molecular dexibuprofeno (46).....	13
Figura 2-1 Metodología para la obtención del almidón de yuca.....	23
Figura 2-2 Metodología para la succinatación del almidón de yuca.....	24
Figura 2-3 Espectro infrarrojo del almidón de yuca nativo y del almidón de yuca succinato	29
Figura 2-4 Productos de la reacción de sustitución del almidón nativo y el anhídrido succínico. Adaptado de (27).....	32
Figura 2-5 Porcentaje de sólidos solubles, absorción de agua y poder de hinchamiento para el almidón de yuca nativo y el almidón de yuca succinato.....	33
Figura 2-6 Curva de titulación del almidón de yuca succinato, pH en función del volumen de NaOH 0,1N adicionado	35
Figura 2-7 Primera derivada de la titulación del almidón de yuca succinato	36
Figura 3-1 Metodología para la obtención del complejo interpolielectrolito (CIP), usando Eudragit® EPO (EuE) y almidón de yuca succinato (AYSucc)	43
Figura 3-2 Montaje para la determinación del ángulo de reposo (109)	46
Figura 3-3 Equipo Enslin	47
Figura 3-4 Potencial Zeta para los lotes de los CIP	50
Figura 3-5 Espectro infrarrojo de la mezcla física (MF) de los precursores del complejo y el complejo interpolielectrolito (CIP)	52
Figura 3-6 Termogramas obtenidos por DSC del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), la mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y el complejo interpolielectrolito (CIP).....	53
Figura 3-7 Difractogramas de rayos X del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE) y complejo interpolielectrolito (CIP)	55

Figura 3-8 Fotografías de los materiales por microscopia óptica con objetivo 100x, a. almidón de yuca nativo (AYNat), b. Almidón de yuca succinato (AYSucc), c Eudragit® EPO (EuE) y d. Complejo interpolielectrolito (CIP)	56
Figura 3-9 Comportamiento de sorción del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP) en HCl 0,1 N pH 1,2.....	61
Figura 3-10 Comportamiento de sorción del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP) en Buffer de fosfatos 6,8.....	62
Figura 3-11 Comportamiento de sorción del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP) en Buffer de fosfatos 7,2.....	62
Figura 3-12 Contenido de humedad en el estado de equilibrio del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP)	65
Figura 3-13 Fotografías de las tabletas ubicadas dentro de los discos de Plexiglas usados para establecer los frentes de movimiento experimentales, a. tiempo 0 min y b. tiempo 480 min de la MF (0,75:1 EuE: AYSucc), c. tiempo 0 min d. tiempo 480 min del CIP a pH 1,2.....	66
Figura 3-14 Frentes de movimientos de la MF (0,75:1 EuE: AYSucc) a pH 1,2	67
Figura 3-15 Frentes de movimientos de la CIP a pH 1,2.....	67
Figura 3-16 Fotografías de las tabletas ubicadas dentro de los discos de Plexiglas usados para establecer los frentes de movimiento experimentales, a. tiempo 0 min y b. tiempo 480 min de la MF (0,75:1 EuE: AYSucc), c. tiempo 0 min d. tiempo 480 min del CIP a pH 6,8.....	68
Figura 3-17 Frentes de movimientos de la MF(0,75:1 EuE: AYSucc) a pH 6,8	69
Figura 3-18 Frentes de movimientos de la CIP a pH 6,8.....	69
Figura 3-19 Fotografías de las tabletas ubicadas dentro de los discos de Plexiglas usados para establecer los frentes de movimiento experimentales, a. tiempo 0 min y b. tiempo 480 min de la MF(0,75:1 EuE: AYSucc), c. tiempo 0 min d. tiempo 480 min del CIP a pH 7,2.....	71
Figura 3-20 Frentes de movimientos de la MF (0,75:1 EuE: AYSucc) a pH 7,2	72
Figura 3-21 Frentes de movimientos de la CIP a pH 7,2.....	72
Figura 3-22 Perfil de liberación del dexibuprofeno a partir de la mezcla física de polielectrolitos (MF) (0,75:1 EuE: AYSucc), del complejo interpolielectrolítico (CIP) y del producto comercial, a pH 1,2.....	73
Figura 3-23 Perfil de liberación del dexibuprofeno a partir de la mezcla física de polielectrolitos (MF) (0,75:1 EuE: AYSucc), del Complejo interpolielectrolítico (CIP) y del producto comercial, a pH 6,8.....	75
Figura 3-24 Perfil de liberación del dexibuprofeno a partir de la mezcla física de polielectrolitos (MF) (0,75:1 EuE: AYSucc), del Complejo interpolielectrolítico (CIP) y del producto comercial, a pH 7,2.....	76
Figura A-1 Selectividad del dexibuprofeno en agua y en buffer pH 1,2; 6,8 y 7,2	87
Figura A-2 Curva de linealidad de dexibuprofeno en agua	90

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1-1 Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas del dexibuprofeno (48–50)....	14
Tabla 1-2 Estado del arte de caracterización de CIP	14
Tabla 1-3 Estado del arte de almidones químicamente modificados.....	16
Tabla 1-4 Estado del arte de PE y CIP en SLM de principios activos	17
Tabla 1-5 Estado del arte de dexibuprofeno	18
Tabla 2-1 Señales características del almidón de yuca nativo (AYNat) y almidón de yuca succinato (AYSucc) (cm^{-1}).....	30
Tabla 2-2 Grado de sustitución obtenidos de las muestras de almidón de yuca succinato, para los diferentes lotes evaluados	30
Tabla 2-3 Equivalentes de acidez (mmol/g de grupos carboxílico) del almidón de yuca succinato.....	31
Tabla 3-1 Modelos cinéticos aplicables para los estudios de liberación de activos a partir de matrices hidrofílicas	41
Tabla 3-2 Equivalentes de basicidad del EuE (mmol del grupo amino).....	49
Tabla 3-3 Concentración (mmol/100mL) de las especies disociadas del almidón de yuca succinato y del Eudragit® EPO	51
Tabla 3-4 Señales características del complejo interpolielectrolito (CIP) y la mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) (cm^{-1}).....	52
Tabla 3-5 Temperaturas de transición vítrea o de gelatinización y entalpía de la transición del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP)	53
Tabla 3-6 Porcentaje de cristalinidad del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), y complejo interpolielectrolito (CIP)	56
Tabla 3-7 Tamaño y distribución de los tamaños de partícula del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), la mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y el complejo interpolielectrolito (CIP)	57
Tabla 3-8 Densidad y voluminosidad aparente y apisonada, índice de Carr, índice de Hausner y ángulo de reposo para el almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP).....	58
Tabla 3-9 Interpretación de los valores de índice de Carr (%) (97)	59
Tabla 3-10 Ángulo de reposo con relación al flujo de un sólido (97)	60

Tabla 3-11 Resultados de compresión del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP)	60
Tabla 3-12 Comportamiento de sorción de los materiales en los diferentes medios	63
Tabla 3-13 Resumen de la validación de la metodología analítica para el ensayo de liberación de dexibuprofeno.....	74
Tabla 3-14 Modelos cinéticos, parámetros y coeficientes de correlación de la liberación del dexibuprofeno en el complejo interpolielectrolito (CIP) a pH 6,8 y 7,2.....	77
Tabla 3-15 Mecanismos de liberación suponiendo figura geométrica de cilindro según Korsmeyer - Peppas (63)	77
Tabla A-1 Datos primarios de la curva de calibración	88
Tabla A-2 Análisis estadístico de los datos para linealidad	89
Tabla A-3 Análisis estadísticos de los datos	90
Tabla A-4 Análisis t-Student de los parámetros de la linealidad	90
Tabla A-5 Límite de detección y cuantificación calculados.....	91
Tabla A-6 Datos de repetibilidad	91
Tabla A-7 Datos de repetibilidad del método	92
Tabla A-8 Datos de la precisión intermedia.....	92
Tabla A-9 ANOVA de los factores.....	93
Tabla A-10 Datos para la exactitud	93
Tabla A-11 Estadísticos de la exactitud	93
Tabla A-12 Datos de % de recuperación a diferentes pH.....	94
Tabla A-13 Estadísticos de la exactitud a diferentes pH	94

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término
°C	Grados Celsius
<i>cm</i>	Centímetro
σ	Desviación estándar
<i>dvs</i>	Diámetro volumen-superficie
<i>g</i>	Gramo
<i>h</i>	Hora
<i>Kg</i>	Kilogramo
λ	Longitud de onda
<i>mg</i>	Miligramo
<i>mL</i>	Mililitro
<i>mm</i>	Milímetros
<i>mmol</i>	Milimol
<i>min</i>	Minuto
<i>M</i>	Molaridad
<i>nm</i>	Nanómetros
<i>N</i>	Normalidad
<i>rpm</i>	Revoluciones por minuto
<i>s</i>	Segundo
<i>ton</i>	Toneladas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
Abs	Absorbancia
CH₃COOH	Ácido acético
HCl	Ácido clorhídrico
AYSucc	Almidón de yuca succinato
AYNat	Almidón nativo
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
DSC	Calorimetría diferencial de barrido (Differential Scanning Calorimetry siglas en inglés)
CIP	Complejo interpolielectrolito
[C]	Concentración
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia (High performance liquid chromatography siglas en inglés)
% RSD	Desviación estándar relativa
XRD	Difracción de rayos X (X-Ray Diffractometer siglas en inglés)
EuE	Eudragit® EPO
USP	Farmacopea de los Estados Unidos de América
EUR PH	Farmacopea europea
BP	Farmacopea británica
GS	Grado de sustitución
OH	Grupo hidroxilo
NaOH	Hidróxido de Sodio
IR	Infrarrojo
MF	Mezcla física
PE	Polielectrolito
SLM	Sistema de liberación modificada
UV	Ultravioleta

Introducción

En los últimos años se ha investigado la modificación física o química de los excipientes más usados en la fabricación de medicamentos, para así mejorar sus características fisicoquímicas y de desempeño en las formulaciones. El ejemplo más importante sobre éste tema son los diferentes tipos de modificaciones que se le pueden realizar a los almidones (1,2).

Desde hace algunos años el grupo de investigación TECPRONA ha desarrollado trabajos relacionados con esta temática (3–5). Se sabe que éstos materiales presentan grandes ventajas sobre los materiales sintéticos, puesto que, al ser extraídos de la naturaleza, muchos de ellos son biodegradables, siendo así menos nocivos y contaminantes para el medio ambiente. Se han estudiado almidones nativos (ñame, arracacha, achira, millo, yuca, entre otros), que han sido caracterizados; estos almidones poseen varias cualidades fisicoquímicas pero pobres propiedades farmacotécnicas y son difíciles de trabajar. Es por ello, que se ha estudiado la modificación química de varios almidones, tratando de cambiar muchas de estas propiedades para mejorar su posible aplicación a nivel industrial.

Por otra parte, en el grupo de investigación SILICOMOBA se ha profundizado en el tema de la formación de complejos a partir de polielectrolitos (PE), en cuanto a su obtención, caracterización y aplicación en sistemas de liberación modificada (SLM) de moléculas prototipos tales como diclofenaco, ácido benzoico y ácido sórbico (6,7). En los últimos años también se ha incursionado en el área de los complejos interpolielectrolíticos (CIP), como otra manera de modificar excipientes existentes, que mejoren las propiedades de los materiales precursores (8,9).

Es por esto que con la experiencia de estos grupos de investigación en los dos campos del conocimiento, se ha decidido investigar en la presente Tesis de Maestría acerca de la

complejación interpolielectrolítica entre el PE Eudragit E (catiónico) y un almidón de yuca modificado químicamente por succinatación (aniónico), como una posible manera de encontrar “nuevos excipientes” con propiedades aplicables al campo de los SLM, empleando al dexibuprofeno como molécula modelo para estudiar el comportamiento de liberación a partir de esta matriz.

Objetivos

Objetivo general

Contribuir al estudio fisicoquímico de un CIP entre un almidón modificado químicamente y un polielectrolito catiónico, con miras al desarrollo de una matriz de liberación modificada con dexibuprofeno.

Objetivos específicos

Caracterizar fisicoquímicamente el almidón obtenido y modificado por succinatación, bajo condiciones establecidas, como material a ser empleado en la formación del CIP.

Caracterizar fisicoquímicamente el CIP, formado entre el almidón modificado químicamente y el polielectrolito catiónico, obtenido por el método de precipitación.

Estudiar los perfiles de liberación de la matriz formada a partir del CIP, en diferentes medios de disolución, empleando el dexibuprofeno como activo.

1. Aspectos teóricos

1.1 Fundamento

Sistemas de liberación modificada: matrices hidrofílicas

El término liberación modificada define a las formas farmacéuticas que se han diseñado para modificar el lugar o la velocidad en la cual es liberado el principio activo. Los sistemas de liberación modificada (SLM) consisten en una molécula activa que se encuentra ligada a un portador que puede ser un único polímero o combinaciones de polímeros u otros excipientes, dispuestos para permitir que la molécula activa sea liberada durante un período de tiempo a una velocidad controlada, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del medio, tales como pH, o a través de equilibrios químicos en un tiempo determinado. La velocidad de la liberación de la sustancia de interés al medio depende del pH del medio aceptor, la temperatura y de la composición propia del medio (10).

En general estos nuevos SLM están encaminados a mejorar la efectividad de las terapias de los pacientes, un ejemplo de esto, son los efectos adversos que muchos de los fármacos poseen y que se ven aumentados al presentarse repetidas dosis a lo largo del día. Al disminuir el número de dosis, estos efectos adversos se verán disminuidos en gran medida (11).

Existen diversos SLM, entre los que sobresalen los sistemas osmóticos, las micropartículas, las nanopartículas, los pellets, las matrices hidrofílicas, entre otros (12,13).

Las matrices hidrofílicas son uno de los tipos de sistemas de entrega de liberación modificada existentes en la industria farmacéutica, que se caracterizan por el poder de hinchamiento que tienen, gracias a que uno o más de sus componentes son capaces de atrapar agua, aumentando su volumen y la viscosidad de su entorno, al estar en contacto con el medio fisiológico con el que entran en contacto (11).

Estos componentes son polímeros que se hidratan e hinchan en contacto con los fluidos corporales, por ejemplo los del tracto gastrointestinal, de manera que se forma una capa de gel a medida que aumenta el tiempo; esto hace que el principio activo contenido en el interior de la matriz tarde más tiempo en ser liberado al exterior (14).

La liberación del principio activo, que se da en este tipo de matrices, se describe en los siguientes pasos y se presenta en la **Figura 1-1** (15):

1. La matriz se encuentra en estado seco.
2. La hidratación temprana e hinchamiento de los polímeros hidrófilos por acción de los fluidos gastrointestinales.
- 3 y 4. Aumento de la hidratación e hinchamiento de la matriz, el núcleo seco se encuentra reducido y comienza la erosión de las cadenas del polímero.
5. Aumento de la erosión de las cadenas del polímero.
6. La separación de las cadenas de polímero con una rápida liberación del fármaco restante.

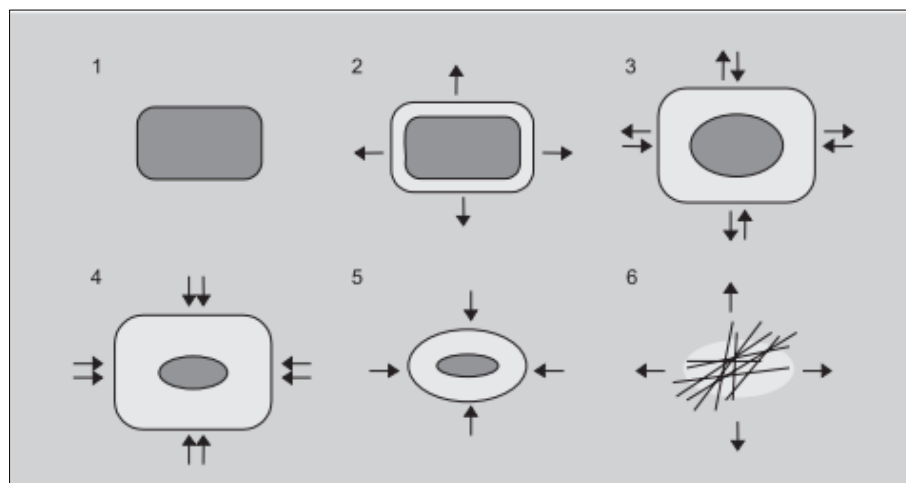


Figura 1-1 Proceso de liberación de una matriz hidrofílica (15).

Además de la investigación con polímeros hidrofílicos convencionales, recientemente se ha venido investigando en la modificación de los polímeros existentes que presentan grupos dissociables y que por consiguiente generan cargas dentro de sus estructuras moleculares, conocidos como polielectrolitos (PE), que en presencia de otro de carga

opuesta interactúan de manera espontánea, generando una “nueva entidad química” que corresponde a un complejo con propiedades diferentes a los polímeros de partida (16).

Polielectrolitos y formación de complejos interpolielectrolitos

El PE es una macromolécula que, al contacto con un solvente, como el mencionado anteriormente, puede generar cargas distribuidas a lo largo de la cadena macromolecular (se dice que la molécula se encuentra disociada). En estado no disociado el PE se comporta al igual que cualquier otra macromolécula, pero cuando disocia sus propiedades cambian de manera importante, esto se debe a que en su forma disociada se pueden presentar diferentes tipos de interacciones inter o intra moleculares gracias a la densidad de carga generada (17). Las propiedades como el coeficiente de difusión, la viscosidad, la polarización, entre otras, son modificadas si se introducen grupos iónicos, debido a la alta expansión de su cadena por la fuerte repulsión electrostática entre los segmentos cargados (18). En la **Figura 1-2** se presenta un ejemplo de polielectrolito catiónico (EuE), que hará parte del complejo interpolielectrolito (CIP) que se estudia en el presente trabajo y se presenta más adelante, con su correspondiente equilibrio de disociación (19).

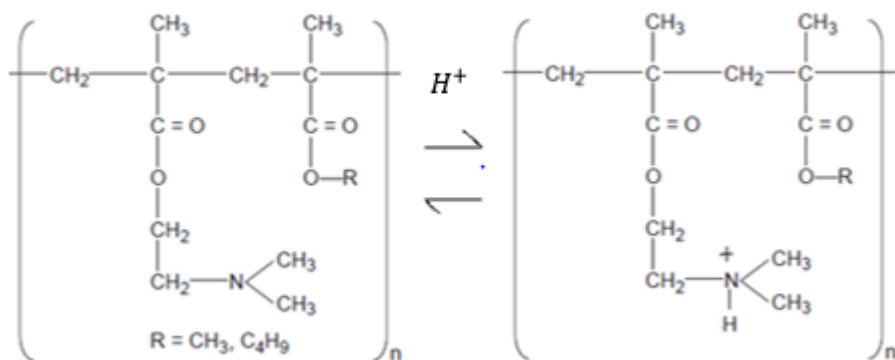


Figura 1-2 Polielectrolito EuE
Adaptado de (19)

Los PEs pueden ser clasificados según su origen en: naturales, sintéticos y modificados químicamente; según su composición en: homopolímeros y copolímeros; según su arquitectura molecular en: lineales, ramificados y entrecruzados; por su electroquímica en: ácidos (aniónicos), básicos (catiónicos) y anfóteros (zwitteriónicos); y basados en su solubilidad en: insolubles (resinas de intercambio iónico) y solubles (polímeros hidrofílicos dispersables) (20).

Los PEs disociados pueden reaccionar con moléculas de carga opuesta, también disociadas, por medio de interacciones entre grupos funcionales, tales como interacciones iónicas o incluso las interacciones por puente de hidrógeno (21). Si ésta interacción se presenta entre dos PE de cargas opuestas, se dice que se forma un CIP, esto se representa en la **Figura 1-3** en donde se observan las diferentes interacciones que se presentan entre las cargas, ya sea de forma externa como interna (22).

La formación de estos CIP puede realizarse por medio de diferentes técnicas o métodos (22), y en general, trae como resultado la modificación de sus propiedades fisicoquímicas y farmacotécnicas diferentes a las originales de cada macromolécula implicada, que se puede reflejar en modificaciones de la solubilidad, la estabilidad, la viscosidad, la fluidez, entre otras (23).

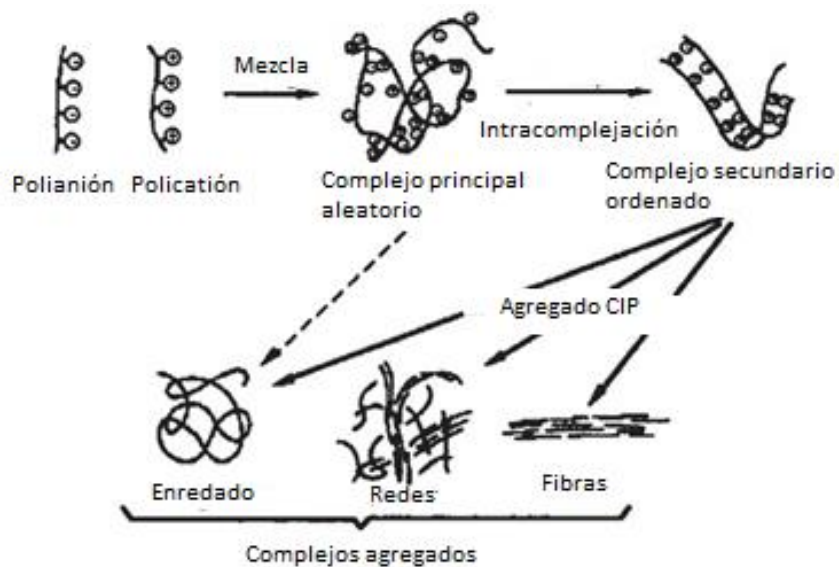


Figura 1-3 Formación del CIP
Adaptado de (21)

La formación de CIPs conduce a estructuras diferentes dependiendo de las características de los PE precursores y las condiciones externas de reacción, viéndose afectada por parámetros como la relación inicial de las concentraciones poliméricas, la naturaleza de los grupos iónicos, el grado de polimerización, la densidad de carga, las condiciones del medio circundante (pH, fuerza iónica, temperatura), el método de preparación y la

velocidad del proceso (19). Los CIPs se clasifican en dos principales complejos: CIPs estequiométricos, obtenidos a partir de proporciones equimolares de los polímeros y CIPs no estequiométricos que cuentan con exceso de uno de los polímeros. Los complejos que presentan potenciales cercanos a 0mv, dan origen a sistemas que forman aglomerados y sedimentan más rápidamente, facilitando la separación del medio de obtención y su vez mejorando el rendimiento del proceso. (24–26). En la **Figura 1-4** se muestra la interacción entre las cargas opuestas de dos PE, en los cuales las cargas no son estequiométricas, lo que conduce a que en la superficie del complejo se presente una carga, haciendo que se repelan entre sí, aumentando el tiempo de dispersión en el medio.

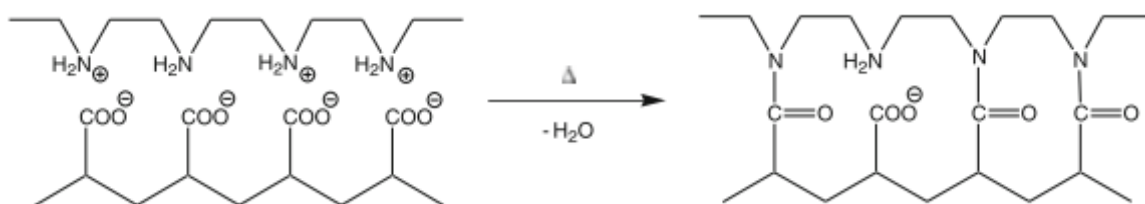


Figura 1-4 Esquema de interacción entre los PE en la formación del CIP
Adaptado de (25)

Entre los polímeros de interés farmacéutico que pueden ser empleados para la formación de estos complejos están los de origen natural como los polisacáridos, los polipéptidos, los poliácidos, entre otros. Dentro de los polisacáridos hay muchos tipos que son actualmente usados en la industria farmacéutica como excipientes para formas farmacéuticas sólidas y heterodispersas, como la celulosa, el alginato y los almidones (12). Estos excipientes naturales, particularmente el almidón, son capaces de reaccionar químicamente para formar derivados sustituidos, que según el grupo funcional introducido, pueden conferirle cargas a lo largo de la cadena polimérica, transformándolos en PE semisintéticos, muy probablemente de alta biodegradabilidad (27).

Polímeros biodegradables: Almidones modificados químicamente

El almidón, es el segundo polisacárido más abundante de la naturaleza, se encuentra ampliamente distribuido en las plantas siendo almacenado como reserva de energía en

forma de carbohidratos. El almidón es un polímero de glucosa polidisperso que se presenta en forma lineal en el caso de la amilosa (**Figura 1-5**) y como polímero ramificado en la amilopectina (**Figura 1-6**) (28).

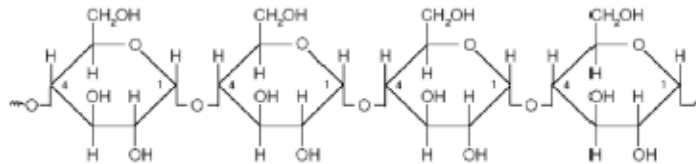


Figura 1-5 Estructura química amilosa (28).

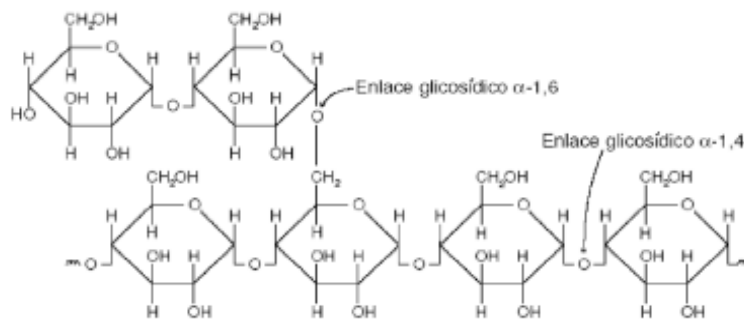


Figura 1-6 Estructura química amilopectina (28).

La amilopectina, también llamada fracción B, es el tipo principal de almidón que se encuentra en los granos. La amilosa, también llamada fracción A, se encuentra principalmente en los guisantes. La amilopectina sirve de coloide protector, el almidón nativo que consta de una mezcla de amilosa y amilopectina, que puede formar una suspensión en agua fría. En ausencia de amilopectina, la disolución de amilosa produce un gel rígido irreversible (29).

Los almidones se encuentran habitualmente en forma de gránulos o agregados poliméricos (29) empaquetados por medio de enlaces de hidrógeno intra (interacciones entre grupos de la misma molécula) e inter (interacciones entre moléculas cercanas) moleculares, formando así un estado policristalino haciéndolos insolubles en agua fría y relativamente resistentes a tratamientos químicos y enzimáticos. La cristalinidad se debe a la formación de dobles hélices entre las cadenas exteriores de amilopectina y las cadenas de amilosa (30).

Físicamente el almidón es un polvo fino inodoro e insípido, de color blanco o blanquecino. Consiste en pequeños gránulos esféricos u ovoides o granos cuyo tamaño y forma son característicos para cada variedad botánica. En la industria farmacéutica el almidón es utilizado como excipiente en varias formulaciones sólidas de administración oral, es usado como aglutinante, formando una pasta en agua, en concentraciones de 3 – 20%; también como diluyente y desintegrante, por su capacidad de hinchamiento a concentraciones de 3 – 25 %. En preparaciones de uso tópico, su función es absorber algunos de los componentes de la formulación en su interior tales como fragancias (31).

Aunque gran parte del almidón se utiliza en la forma nativa, algunas de las aplicaciones requieren de almidones modificados. Por ejemplo, cuando las lechadas acuosas de almidones nativos se calientan, los gránulos se hinchan rápidamente, provocando que la viscosidad aumente de manera significativa; a continuación, los gránulos se rompen, causando una caída de la viscosidad. El enfriamiento de la anterior dispersión produce geles o pastas débiles produciendo texturas indeseables para el proceso. La modificación o derivación corrige estos defectos y produce productos de mayor calidad (32). Adicionalmente, estas modificaciones mejoran muchas de las propiedades fisicoquímicas de los almidones confiriéndoles otras aplicaciones. De particular interés resulta la adición de grupos funcionales iónicos para generar PE con posibilidad de formación de CIP. Tal como el modelo desarrollado a partir de almidón de maíz carboximetilado, el cual interactúa con el quitosano, para formar un vehículo de administración oral de principios activos de liberación modificada (33), o el modelo entre el almidón de tapioca catiónico y un almidón de maíz aniónico desarrollado para incluir minerales en la estructura, para así aumentar el contenido de carga de las redes celulósicas (34).

Las principales modificaciones que se le realizan al almidón industrialmente se clasifican en técnicas físicas, químicas y biotecnológicas, y en algunos casos se emplean mezclas de estas (27,35,36).

Algunos de los métodos de modificación del almidón involucran: la despolimerización parcial seguida por la modificación (sustitución) química; procesos biotecnológicos como la adición de enzimas amilolíticas; o procesos físicos mediante la extrusión y la termólisis (37).

Entre las modificaciones químicas más importantes que se le realizan al almidón están: la esterificación, la esterificación, la oxidación, el entrecruzamiento, y la unión a dextrinas (32), tal como se presenta en la **Figura 1-7** (27).

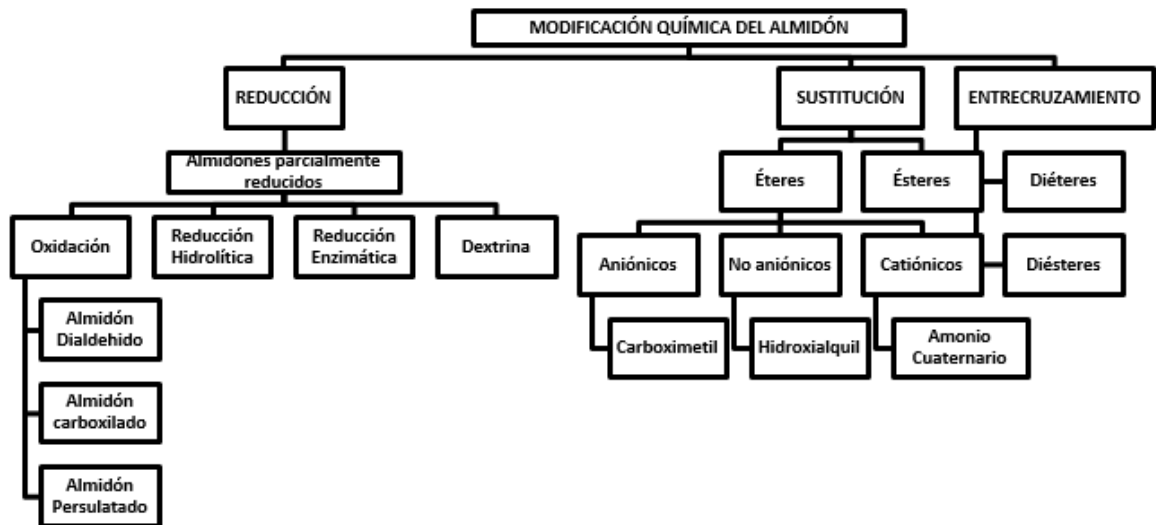


Figura 1-7 Principales modificaciones químicas del almidón (27)

Una de las fuentes principales de almidón son los tubérculos, tales como la papa, la arracacha, el ñame, la yuca, entre otros. En el presente proyecto de tesis, se desea realizar la extracción del almidón de un tubérculo, para su posterior modificación química por succinación.

La modificación química es realizada al almidón de yuca nativo (AYNat) con anhídrido succínico, en un rango de pH básico controlado (8,0 – 9,0) y a unas condiciones de temperatura de +/- 23°C (38), en donde las cabezas ácidas del ácido succínico se encuentran protonadas, ataca nucleofílicamente al alcohol primario presente en el almidón, mostrando una esterificación y como subproducto agua (39). Por ende, la otra cabeza ácida que queda libre le confiere al almidón, una carga negativa o aniónica al disociarse, lo cual lo convierte en un PE, capaz de interactuar con los PE catiónicos para formar el CIP.

La extracción de almidón puede realizarse en diferentes tipos de plantas artesanales con capacidad de hasta 400.000 toneladas/año. El proceso que se realiza para su extracción

consiste en el lavado de las raíces, pelado y macerado, enseguida se separa el almidón y el agua de las proteínas y fibra que tienen las raíces, el almidón es finalmente filtrado y secado (40). El proceso en general se puede ver en la **Figura 1-8** (41), mostrando cada una de las operaciones unitarias involucradas.

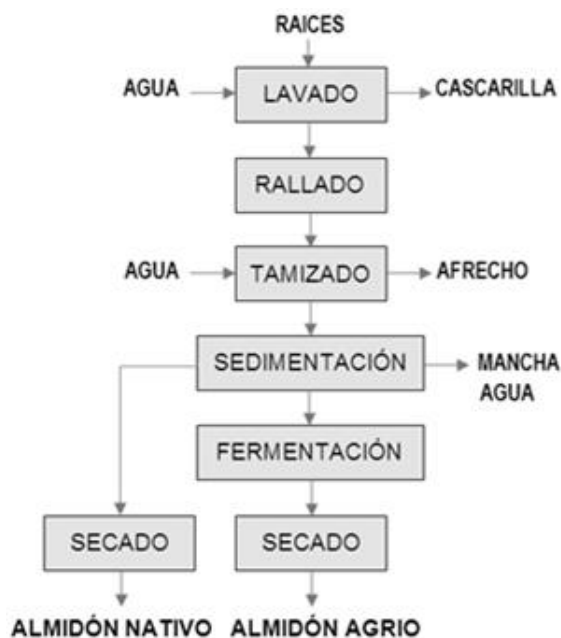


Figura 1-8 Proceso de obtención de almidón (41)

Para el estudio de la presente Tesis de Maestría se evaluó el almidón de yuca (*Manihot esculenta Crantz*), y su modificación química por succinación para la obtención de un PE aniónico que se empleó junto al EuE (PE catiónico) en la formación de un CIP. El almidón de yuca succinato (AYSucc) tiene grandes ventajas a nivel industrial ya que presenta altas viscosidades, mayor claridad en las dispersiones en agua y es más estable que su forma nativa (1).

Eudragit® EPO

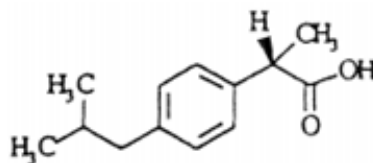
Se encuentra formado por los copolímeros de butil metacrilato: dimetil amino etil metacrilato: metil metacrilato (1: 2: 1) con un peso molecular medio de 150.000 Da y una temperatura de transición vítrea (T_g) de 48 °C. Gracias a su capacidad de formar enlaces de hidrógeno es usado para la estabilización de dispersiones sólidas (31,42,43).

El polímero se protona a pH ácido, por lo tanto, es soluble en el fluido gástrico cuando el pH es menor que 5. Debido a esto se ha utilizado para la preparación de dispersiones sólidas de fármacos hidrófobos que tienen biodisponibilidad dependiente de la velocidad de disolución, lo cual ayuda a solubilizarlos más rápidamente (31).

Dexibuprofeno

Para el desarrollo de la presente Tesis se usó como fármaco al dexibuprofeno, puesto que desde hace un tiempo se ha empezado a utilizar en formulaciones sólidas por sus mejores propiedades farmacológicas en comparación con el ibuprofeno. El dexibuprofeno es el S (+) ibuprofeno, enantiómero farmacológicamente activo del ibuprofeno, es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), se ha demostrado que tiene efectos antipiréticos y analgésicos. Su baja vida media y su empleo como analgésico y antipirético, hace que sea ideal el formularlo en una matriz que pudiera modificar su liberación, controlándola. Últimamente se ha aumentado su prescripción en pediatría puesto que presenta menos efectos adversos en los pacientes en relación con el ibuprofeno (44).

El dexibuprofeno es el ácido S-2-(4-isobutilfenil) propanoico (45), con fórmula estructural $C_{13}H_{18}O_2$ y masa molar de 206,3 g/mol (46). En la **Figura 1-9** se muestra la estructura molecular de este fármaco.



S (+) Ibuprofeno

Figura 1-9 Estructura molecular dexibuprofeno (46)

Es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino. Es muy soluble en alcohol, en metanol, en acetona, en cloroformo, ligeramente soluble en acetato de etilo y prácticamente insoluble en agua (47).

Las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas más relevantes del dexibuprofeno se encuentran en la **Tabla 1-1** (48–50).

Tabla 1-1 Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas del dexibuprofeno (48–50).

PROPIEDAD FISICOQUÍMICA	VALOR
Densidad (g/cm ³)	1,098
Punto de Fusión (°C)	52,1 ± 0,3
Solubilidad en agua a 37°C (mg/100mL)	11,8
Solubilidad en HCl a pH 1,5 a 37°C (mg/100mL)	9,61
Tiempo de vida media (horas)	2
Volumen de distribución (L)	12
pKa	4,51

Con su forma de cristal especial, el dexibuprofeno posee una solubilidad aproximadamente 2,5 veces mayor que el ibuprofeno en agua y unas 2,1 en medio ácido que el ibuprofeno. El uso de formulaciones con dexibuprofeno en lugar del ibuprofeno podría tener beneficios notables tales como menos efectos nocivos para el hígado y minimizar el riesgo cardiovascular (51).

1.2 Estado del arte

En la investigación en el campo farmacéutico se han realizado estudios basados en la obtención y posterior caracterización de CIP, como se presenta en la **Tabla 1-2**. Se observa que la investigación de los CIP se ha basado en la obtención y caracterización de los mismos, observando procedimientos de obtención por precipitación optimizadas con la interacción de los PE a diferentes pH. Adicionalmente, los CIP se caracterizan por medio de técnicas físicas (turbidimetría y viscosidad aparente) y técnicas espectrofotométricas (IR, DSC y XRD) aprovechando las nuevas características de los CIP con respecto a los PE precursores.

Tabla 1-2 Estado del arte de caracterización de CIP

Autores	Año	Sistema Obtenido	Hallazgos
Mustafin et al. (52)	2011	CIP a partir de Eudragit EPO y Eudragit L100	Estudian la influencia del pH en la obtención del CIP (6,0, 6,5, y 7,0) con miras a su aplicación en sistemas de liberación controlada de fármacos orales. Los complejos son caracterizados por espectroscopía infrarroja. Estudian los perfiles de hinchamiento en diferentes buffers

Autores	Año	Sistema Obtenido	Hallazgos
			para estudiar el comportamiento en los mismos.
Mounstafine et al. (53)	2012	CIP a partir de Eudragit [®] EPO y Eudragit [®] L100	Obtienen CIP con miras al desarrollo de sistemas de administración controlada de fármacos por vía oral. Caracterizan estructuralmente cada uno de los complejos obtenidos por calorimetría diferencial de barrido.
Pendekal et al. (54)	2012	CIP a partir de quitosano y policarbofilo	Se emplea el método de precipitación para la preparación del CIP seguido de caracterización con transformada de Fourier espectroscopia de infrarrojo (FT-IR), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X (XRD).
Petrov et al. (55)	2016	CIP a partir de PV y PSS	PV: Poli (4,4- (1,4-fenilen) bis (2,6-difenilpiridin) triflato) PSS: Poli (estiren sulfonato) Estudian la formación del CIP bajo diferentes concentraciones de los precursores, con CIP estequiométricos y no estequiométricos.
Morais et al. (26)	2016	CIP a partir de quitosano y PSSMA	PSSMA: Poli (estiren sulfónico ácido – co – ácido maleico). Caracterizan el CIP por turbidimetría, conductimetría, viscosimetría y potencial zeta, buscando formar un CIP estequiométrico.

Los estudios realizados con almidones químicamente modificados se enmarcan en el mejoramiento de las características fisicoquímicas para ser usados como excipientes en formulaciones sólidas, tal como se evidencia en la **Tabla 1-3**. Se observan las diferentes variables a tener en cuenta para las reacciones de modificación para cada tipo de almidón, tales como el pH, la temperatura y las concentraciones de los reactivos. Adicionalmente se demuestran las principales pruebas químicas para la determinación del grado de

sustitución lograda en las reacciones, ya sea por métodos de valoración ácido base, o métodos espectrofotométricos.

Tabla 1-3 Estado del arte de almidones químicamente modificados

Autores	Año	Sistema Obtenido	Hallazgos
Enríquez et al. (56)	2013	Almidón de yuca modificados por hidroxipropilación	Estudian las diferentes propiedades fisicoquímicas de tres tipos de almidón de yuca modificados contra el nativo, mediante calorimetría diferencial de barrido, termogravimetría y espectroscopia Infrarroja. Encuentran que el contenido de amilosa y amilopectina da características particulares a cada almidón.
Nair et al (57)	2013	Almidón de yuca modificado con glucomanano	Formaron unas películas con el almidón modificado junto con teofilina, caracterizaron por IR, DRX, termogravimetría, DSC, transmisión de vapor de agua, isothermas de sorción y finalmente hicieron un estudio de liberación.
Colivet et al. (58)	2017	Almidón de yuca modificado por acetilación y reticulación	Estudian las características superficiales de las películas de los materiales, adicionalmente son estudiadas por microscopía diferencial de barrido (SEM), IR y XRD determinando que las propiedades fisicoquímicas de las películas están relacionadas con la estructura química.
Zhang et al (59)	2017	Almidón de yuca modificado con Octinilsuccinato	Estudian las diferencias entre el almidón nativo de yuca y el almidón octinilsuccinato, caracterizándolos por IR, DRX, SEM, DSC y digestibilidad.

En cuanto a los PE y CIP utilizados en la formación de SLM de principios activos se han desarrollado varios estudios, como se evidencia en la **Tabla 1-4**. Estos estudios de liberación se muestran para varios tipos de principios activos, los cuales interactúan con las cargas de los PE y modulan la liberación en los diferentes medios de disolución. Adicionalmente, se observa la importancia que tiene el pH en la modificación de la liberación, ya que hay cargas en el sistema, generando equilibrios de especies en el medio.

Tabla 1-4 Estado del arte de PE y CIP en SLM de principios activos

Autores	Año	Sistema Obtenido	Hallazgos
Shu et al. (60)	2011	SLM Dextrano y Quitosan	Obtienen una matriz de liberación modificada para el control de la liberación de péptidos y proteínas orales. Demuestran que el grado de sustitución de los polímeros, el peso molecular y el pH del medio afectan la liberación, en buffer de fosfatos pH 7,4 se aumenta y en medio ácido a pH 1,4 se reduce.
Prado et al. (61)	2012	CIP a partir de polisacáridos sulfatados, Eudragit EPO e ibuprofeno	Obtienen y caracterizan unas matrices de liberación controlada de una molécula activa (ibuprofeno) a base de CIP y los polisacáridos sulfatados de la alga <i>Polysiphonia nigrescens</i> , se caracterizaron por microscopía electrónica de barrido, y espectroscopia Infrarroja.
Lefnaoui et al. (62)	2015	CIP a partir de Carragenina carboximetilada y Eudragit® RL; y miconazol.	Desarrollan el CIP como matriz bioadhesiva bucal como sistema de liberación modificada para la liberación de miconazol. Caracterizan el CIP por IR, XRD y SEM. Y la liberación en pH 6,8.
Moustafine et al. (63) M	2017	CIP a partir de Eudragit® EPO y Eudragit® S100 e indometacina.	Desarrollan el CIP, lo caracterizan por IR, Espectroscopía RAMAN, XRD y DSC. Adicionalmente estudian la influencia de la concentración de los PE en la liberación de la indometacina.

Finalmente, del dexibuprofeno se han estudiado las principales diferencias en cuanto a terapias con respecto al ibuprofeno y otros activos antiinflamatorios, encontrando que no hay diferencias significativas al compararlo con el ibuprofeno, pero sí presenta un mejor costo-beneficio. Adicionalmente se han estudiado algunas de sus propiedades fisicoquímicas y establecido las metodologías analíticas para su cuantificación, teniendo

en cuenta que actualmente no es oficial en ninguna de las farmacopeas vigentes más importantes tales como la farmacopea estadounidense (USP), la farmacopea británica (BP) ni la farmacopea europea (EUR PH). En la **Tabla 1-5** Estado del arte de dexibuprofeno **Tabla 1-5** se observa el estado del arte de este principio activo.

Tabla 1-5 Estado del arte de dexibuprofeno

Autores	Año	Sistema Obtenido	Hallazgos
Balakrishnan et al. (64)	2009	Dexibuprofeno y Aerosil 200	Obtienen una forma farmacéutica sólida de dexibuprofeno a partir de soluciones autoemulsificantes adsorbidas en Aerosil 200. Demuestran que hay un aumento de la solubilidad con respecto a polvos de dexibuprofeno, mejorando la biodisponibilidad del mismo.
Zhang et al. (65)	2011	Dexibuprofeno	Realizan un estudio de solubilidad en diferentes solventes para el dexibuprofeno (etanol, n-propanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo y n-hexano) en un intervalo de temperaturas comprendido entre 263.15 – 296.15 K. Demuestran que la solubilidad aumenta proporcionalmente con el aumento de la temperatura.
Muralidharan et al. (66)	2011	Dexibuprofeno	Realizan una comparación entre dos metodologías analíticas para la cuantificación de dexibuprofeno, una metodología por HPLC y otra por espectrofotometría UV. Demuestran que las dos técnicas son confiables para la cuantificación de este principio activo.
Loya et al. (67)	2012	Dexibuprofeno	Desarrollan y validan una metodología analítica por HPLC con detección UV para la cuantificación de dexibuprofeno a partir de muestras de sangre humana para un estudio de bioequivalencia.
Badri et al. (68)	2016	Dexibuprofeno	Realizan una revisión bibliográfica de los métodos de encapsulación para superar

Autores	Año	Sistema Obtenido	Hallazgos
			los efectos adversos del dexibuprofeno, enfatizando en matrices poliméricas, liposomas y nanopartículas.

2. Obtención, modificación química del almidón nativo de yuca (*Manihot esculenta Crantz*) y su caracterización

A nivel industrial se han realizado diferentes tipos de modificaciones a los excipientes como los almidones, éstas modificaciones que le dan nuevas características las cuales son diferentes a las del almidón original, aumentando su aplicabilidad en diferentes campos de la industria. Éste es el caso del almidón de yuca (*Manihot esculenta Crantz*), el cual en dispersión en agua posee una alta viscosidad y se caracteriza por ser una dispersión más clara con respecto a las dispersiones de los demás almidones (maíz o papa), lo que lo hace que sea más utilizado en la industria de los jarabes y jugos; su gran inconveniente es su problema de inestabilidad física. Una de las soluciones más comunes para éste almidón es la sustitución química de los grupos hidroxilo de la n-glucosa por un grupo succinato (1). Los almidones succinatos presentan características de alta viscosidad, mayor poder espesante, baja temperatura de gelatinización, menor entalpía de gelatinización y de fusión, mayor estabilidad a cambios bruscos de temperatura (congelación-descongelación), mayor estabilidad en dispersión en medios ácidos y a diferentes concentraciones de iones, y con propiedades de formación de película (1,69–74). En la industria de alimentos el almidón succinato es utilizado como agente espesante y aglutinante, en la industria farmacéutica como agente desintegrante en tabletas, en la industria del papel como agente de encolado superficial (1), y en la industria textil en revestimientos de tejidos (69).

Además de determinar las principales diferencias entre las características fisicoquímicas del AYNat con respecto a las del almidón AYSucc, el objetivo de esta parte fue obtener el almidón con un sustituyente dentro de sus cadenas que en dispersión confiriera cargas

negativas, logrando un PE semisintético aniónico, que posteriormente pudiera emplearse como precursor en la formación del CIP.

2.1 Materiales

Harina de yuca (adquirida en la plaza de mercado de Paloquemao en la ciudad de Bogotá), agua destilada, hidróxido de sodio (Grado reactivo, Panreac química SA), anhídrido succínico (Grado síntesis, Merck), ácido clorhídrico (grado reactivo, Merck), etanol al 96% (grado analítico, Merck) y fenolftaleína (grado reactivo, Merck).

2.2 Metodología

Obtención del almidón nativo

La yuca contiene un glucósido cianogénico (Linamarina) el cual en medio ácido se hidroliza y genera ácido cianhídrico, que es tóxico y mortal en bajas concentraciones y se encuentra principalmente en sus tejidos en descomposición (41), por lo que obtener el almidón a partir de la harina de yuca, favorece su estabilidad. Se pesó (Balanza, OHAUS Pionner, EEUU) aproximadamente 3 Kg de la harina, se dispersó en agua destilada y se filtró a través de un cedazo; el sobrenadante o lechada se dejó sedimentar por 30 min y se separó por decantación. El sedimento obtenido se resuspendió con 3 L de agua destilada y se repitió el procedimiento anterior. El sedimento resultante se secó en una estufa (Estufa de secado, Memmert, Alemania) a una temperatura aproximada de 48 +/- 1°C. Posteriormente, se almacenó en un envase hermético (Ver **Figura 2-1** Metodología para la obtención del almidón de yuca).



Figura 2-1 Metodología para la obtención del almidón de yuca
(Fuente propia)

Obtención del almidón químicamente modificado

Se modificaron tres lotes del AYNat por succinatación, en un solo nivel de sustitución, siguiendo el método descrito por Jyothi et al (1) con algunas modificaciones, dispersando 40,0 g (Balanza, OHAUS Pioneer, USA) del AYNat en 200 mL de agua destilada con agitación continua. Se ajustó a pH (pH metro, HANNA instrument, Estados Unidos) en un rango de 8,1 +/- 0,1 con NaOH 2%, este pH se mantuvo a lo largo de la reacción. Poco a poco se adicionó 12 g del anhídrido succínico a la suspensión del almidón en agitación (Plancha de agitación y temperatura, Magnetic stirrer MSH-300N, Alemania) y esta se mantuvo por cinco minutos más. Seguidamente se adicionó HCl 10% gota a gota hasta alcanzar un pH de 3,0 +/- 0,1, agitando otros tres minutos. Se decantó la dispersión, se retiró el sobrenadante, se resuspendió el sedimento en etanol al 96% y finalmente se filtró. El sedimento resultante se secó a 50°C y se almacenó en un envase hermético (**Figura 2-2**):

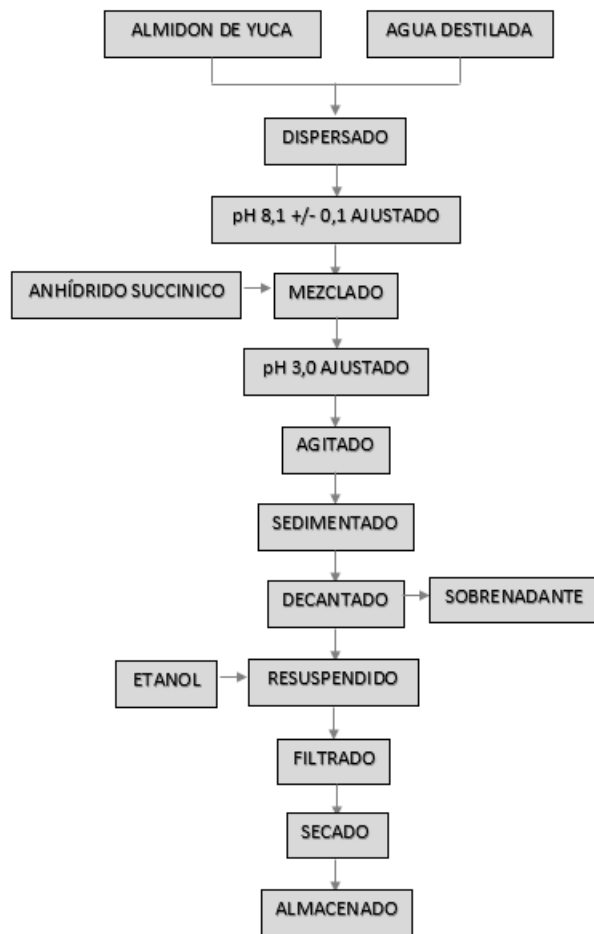


Figura 2-2 Metodología para la succinación del almidón de yuca

(Fuente propia)

Evaluación mediante espectroscopia infrarroja

El AYNat y el AYSucc, se caracterizaron mediante espectroscopia infrarroja (Infrarrojo, Shimadzu IRPrestige-21, Japón), en un rango de longitud de onda entre 4000 y 500 cm^{-1} , las mediciones fueron realizadas con el aditamento ATR, siguiendo la metodología descrita por la USP 38 (75).

Determinación del porcentaje y el grado de sustitución del almidón modificado

Para la determinación del porcentaje de sustitución se usó el método descrito por Zhu et al (76) con algunas modificaciones. Se adicionó 1,0 g del AYSucc, a una solución de etanol

en agua al 75% v/v previamente neutralizado (con NaOH 0,1 N o HCl 0,1 N según correspondiera). Se calentó hasta 70°C por 10 min y se dejó enfriar, posteriormente se adicionó de 5 a 6 gotas de fenolftaleína y 10,0 mL de NaOH 0,1 N y se agitó (Plancha de agitación y temperatura, Magnetic stirrer MSH-300N, Alemania) por 24 h. Finalmente se tituló con HCl 0,1 N hasta que desapareciera la tonalidad rosada. La determinación se realizó por triplicado. En la **Ecuación 2-1** se presenta el cálculo realizado para determinar el porcentaje de succinación.

Ecuación 2-1 Cálculo de porcentaje de succinación

$$\% \text{ Succinación} = \frac{[V_{bco} - V_{mta}](mL) * N * 50,035 \text{ g/eq} * 100\%}{W * 1000mL}$$

Dónde:

V_{bco} = Volumen de HCl 0,1N gastado en el blanco

V_{mta} = Volumen de HCl 0,1N gastado en la muestra

N = Normalidad NaOH

50,035 g/eq = Peso equivalente succinato

W = Peso de almidón succinato en gramos

En el caso de la determinación del grado de sustitución (GS) en el AYSucc se usó la ecuación descrita por Jyothi (1), que hace referencia al número promedio de grupos OH que se reemplazaron por grupos succinato en una unidad de anhidro glucosa y se calculó, como se muestra en la **Ecuación 2-2**, así:

Ecuación 2-2 Cálculo de Grado de sustitución en el almidón modificado

$$GS = \frac{162 * \%Succinación}{10000 - (99 * \%Succinación)}$$

Dónde:

162 = Masa molar de la unidad de anhidro glucosa

10000 = Peso molecular del grupo succinato * 100

99 = Peso molecular del grupo succinato - 1

Determinación del poder de hinchamiento, solubilidad y absorción de agua

Para la determinación de la capacidad de hinchamiento se usó el método descrito por Araujo (77), con algunas modificaciones. Esta determinación se realizó en el rango de temperaturas de 55 a 90 °C. Se tomaron 4 g del almidón correspondiente (Balanza analítica, OHAUS Pioneer, EEUU), se dispersaron en 200 mL de agua y se llevaron a un balón de tres bocas de 300 mL, dentro del cual se introdujo un agitador magnético. En la boca central del balón se conectó un refrigerante; en una de las bocas laterales un termómetro y en la boca restante un tapón de vidrio. El balón se sometió a calentamiento con agitación de 30 rpm (Plancha de agitación y temperatura, Magnetic stirrer MSH-300N, Alemania), tomando alícuotas de 10 mL de la suspensión cada 5 °C. Dichas alícuotas se colocaron en tubos de centrifuga previamente pesados, determinando además el peso del tubo más la alícuota tomada y se centrifugaron a 2200 rpm durante 5 min (Centrifuga Heraeus Megafuge 16, Thermo Scientific, Estados Unidos). El líquido sobrenadante se decantó en cajas de Petri previamente taradas y secas, tomando el peso de la caja más el sobrenadante en ella depositado; posteriormente se secaron en la estufa a 60°C (Estufa de secado, Memmert, Alemania) por 24 horas, se dejaron enfriar y se pesaron. Los tubos de centrifuga con el precipitado fueron nuevamente pesados. El ensayo se realizó por triplicado. Se utilizaron las ecuaciones 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7 y 2.8 para los cálculos correspondientes.

Ecuación 2-3 Porcentaje de almidón en base seca

$$W_1 = \frac{\text{Peso almidón en base seca (g)}}{\text{Peso almidón base seca (g)} + \text{Volumen de disolución (200 g)}} \times 100$$

Ecuación 2-4 Alícuota del almidón

$$W_2 = A \times \frac{W_1}{100}$$

Ecuación 2-5 Almidón residual en el sedimento

$$W_3 = W_2 - b$$

Ecuación 2-6 Sólidos solubles

$$\%SS = \frac{b}{W_2} \times 100$$

Ecuación 2-7 Agua absorbida por gramo de almidón

$$AA = \frac{a - W_3}{W_3}$$

Ecuación 2-8 Poder de hinchamiento

$$PH = \frac{a \times 100}{W_2 \times (100 - \%SS)}$$

Dónde:

A = Peso de alícuota (g)

a = Peso del sedimento en el tubo (g)

b = Peso del residuo en la caja petri (g)

W_1 = Almidón en base seca de la suspensión (%)

W_2 = Almidón en cada alícuota

W_3 = Almidón residual en el sedimento de cada alícuota

$\%SS$ = Sólidos solubles (% p/p)

AA = Agua absorbida (g/g almidón)

PH = Poder de hinchamiento

Determinación de los equivalentes del AYSucc

La determinación se realizó con los datos reportados para el porcentaje de succinación utilizando la **Ecuación 2-9**:

Ecuación 2-9 Equivalentes por gramo del almidón de yuca modificado

$$\text{Equivalentes/g} = \frac{[V_{bco} - V_{mta}](mL) * M}{W}$$

Dónde:

V_{bco} = Volumen de HCl 0,1 N gastado en el blanco

V_{mta} = Volumen de HCl 0,1 N gastado en la muestra

M = Molaridad NaOH

W = Peso de almidón succinato (g)

Determinación de pKa del AYSucc

La determinación del pKa se realizó según el método descrito por Lee (78), con algunas modificaciones. Se tomaron 1,5 g (Balanza analítica, OHAUS Pioneer, EEUU) del AYSucc, se dispersaron en 50 mL de agua dejando en agitación (Plancha de agitación y temperatura, Magnetic stirrer MSH-300N, Alemania) por 24 h. Después de este tiempo se tomó una alícuota de 10,0 mL y se tituló con NaOH 0,1 N hasta punto final potenciométrico (pH metro, HANNA instrument, Estados Unidos). El ensayo se realizó por duplicado.

Determinación de otras propiedades fisicoquímicas

El estudio de propiedades fisicoquímicas como la evaluación de su comportamiento térmico, la cristalinidad y la determinación de propiedades farmacotécnicas, del AYNat y del AYSucc, se presentan en el capítulo 3, para poderlas analizar comparativamente con las del CIP.

2.3 Resultados y análisis

Modificación química del AYNat, determinación de su GS y equivalente de acidez

El rendimiento para la obtención del almidón de yuca, siguiendo la metodología anteriormente descrita fue del 75 %. El material obtenido se presentó como un polvo fino de color blanco, libre de partículas extrañas, con olor y textura característico.

Después de la reacción de sustitución, se obtuvieron tres lotes del almidón modificado, en un mismo nivel de succinación. Se verificó la modificación química por espectroscopia IR, evaluando las diferencias entre los espectros del AYNat y el AYSucc corroborando las interacciones entre el grupo OH de la glucosa y el grupo carboxilo del anhídrido como se presenta en la **Figura 2-3**.

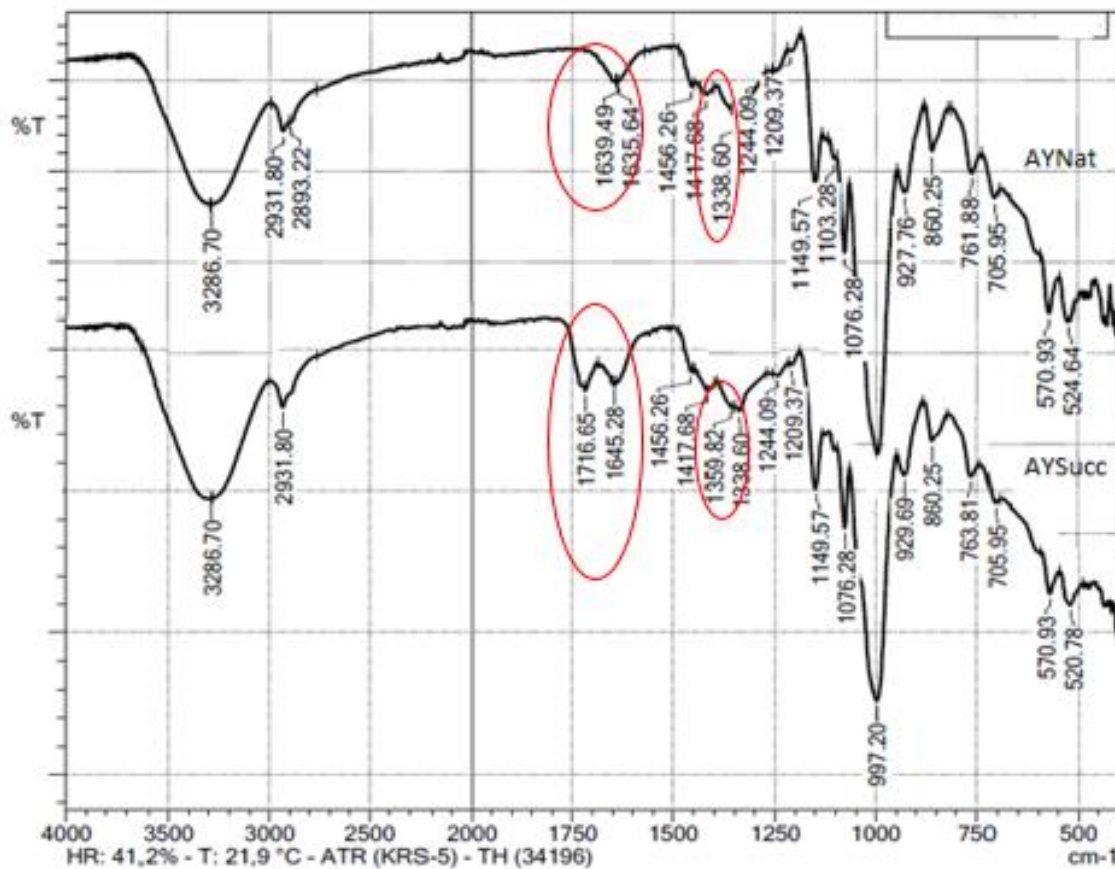


Figura 2-3 Espectro infrarrojo del almidón de yuca nativo y del almidón de yuca succinato

Se observa en el espectro infrarrojo que las señales que caracterizan al AYNat están en la región de $3498 - 3200 \text{ cm}^{-1}$ correspondientes al enlace -OH, en la región de $2930 - 2890 \text{ cm}^{-1}$ estiramiento del enlace -C-H, en la región del $1460-1330 \text{ cm}^{-1}$ flexiones simétricas del grupo C-H y finalmente en la región de $1150 - 927 \text{ cm}^{-1}$ estiramientos de los enlaces C-O-H (56,57,79,80).

La señal característica del almidón modificado es la vibración del grupo carbonilo (C=O) en la región de 1716 cm^{-1} perteneciente al carboxilo de la cabeza que queda libre del anhídrido succínico y que estaría ausente en el AYNat (76,81–83).

En la **Tabla 2-1** se resumen las señales presentes para cada una de las muestras.

Tabla 2-1 Señales características del almidón de yuca nativo (AYNat) y almidón de yuca succinato (AYSucc) (cm^{-1})

Compuesto	OH	CH	CH	COH	C=O	O-C=O
AYNat	3286	2931-2893	1456-1417	1149-995	No	No
AYSucc	3286	2931	1456-1417	1149-997	1716	1359

Una vez corroborada la modificación química, se determinó el grado de sustitución mediante los resultados de la titulación ácido-base de los lotes de almidón modificado por triplicado. Los resultados después de realizar los cálculos mediante la **Ecuación 2-1** y **Ecuación 2-2** presentadas en la metodología se observan en la **Tabla 2-2**

Tabla 2-2 Grado de sustitución obtenidos de las muestras de almidón de yuca succinato, para los diferentes lotes evaluados

Lote	Peso muestra (g)	Volumen HCl 0,1N (mL)	Porcentaje sustitución (%)	Grado de sustitución	Promedio	%RSD
A	0,9914	2,04	3,43	0,058	0,057	0,94
	1,0012	2,04	3,40	0,057		
	0,9980	2,12	3,37	0,056		
B	1,0194	1,80	3,45	0,058	0,058	0,66
	1,0170	1,78	3,47	0,058		
	1,0150	1,74	3,49	0,059		
C	1,0100	1,98	3,40	0,057	0,058	1,31
	0,9909	2,00	3,45	0,058		
	1,0101	1,80	3,48	0,058		
PROMEDIO					0,058	1,10

Volumen del Blanco = 9,04 mL

Concentración NaOH = 0,0971 N

En la **Tabla 2-3** se muestran los resultados correspondientes a los equivalentes de acidez, mmoles por gramo (mmol/g), para cada lote de AYSucc titulado.

Tabla 2-3 Equivalentes de acidez (mmol/g de grupos carboxílico) del almidón de yuca succinato

Lote	Peso muestra (g)	Volumen HCl 0,1N (mL)	mmol/g	Promedio	%RSD
A	0,9914	2,04	0,686	0,679	0,91
	1,0012	2,04	0,679		
	0,9980	2,12	0,673		
B	1,0194	1,80	0,690	0,694	0,63
	1,0170	1,78	0,693		
	1,0150	1,74	0,698		
C	1,0100	1,98	0,679	0,688	1,27
	0,9909	2,00	0,690		
	1,0101	1,80	0,696		
			PROMEDIO	0,687	1,06

Volumen del Blanco = 9,04 mL

Concentración NaOH = 0,0971 M

Los lotes obtenidos del almidón modificado presentan un GS promedio de 0,058 y un equivalente de acidez de 0,687 mmol/g, con un % RSD de 1,10 y 1,06, respectivamente.

Las modificaciones químicas implican normalmente la adición de cadenas lineales en las unidades de n-glucosa del almidón, cambiando así el peso molecular y las características fisicoquímicas del almidón (71). La succinación del almidón es una reacción de esterificación muy común en la industria de los almidones, se da gracias a la reacción del grupo succinilo del anhídrido succínico (de carga negativa) con la cadena de n-glucosa por el grupo -OH (70). La reacción, reactantes y productos se observan en la **Figura 2-4** en donde se evidencia los productos y subproductos de la reacción bajo las condiciones descritas, es importante que después de la reacción se lave muy bien el precipitado obtenido con agua purificada, para así poder disolver y eliminar los productos que no son deseados (c y d). Adicionalmente, es importante tener en cuenta que la reacción después de la adición total de anhídrido sólo se debe mantener por 3 min, ya que si el tiempo se prolonga a pH de 8,0 +/- 0,1 se logran porcentajes más elevados del producto b el cual no es deseado (27,70,71,76).

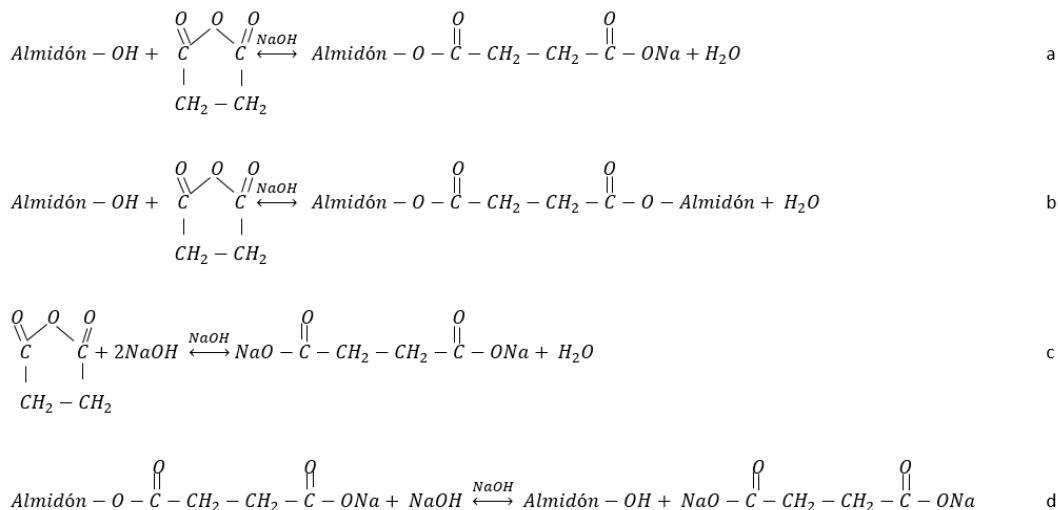


Figura 2-4 Productos de la reacción de sustitución del almidón nativo y el anhídrido succínico. Adaptado de (27)

Determinación del poder de hinchamiento, solubilidad y absorción de agua

En la **Figura 2-5** se observa la gráfica del porcentaje de sólidos solubles, absorción de agua y poder de hinchamiento para los dos almidones a las temperaturas estudiadas.

El porcentaje de sólidos solubles de manera comparativa es mayor para el AYNat que para el modificado, al aumentar la temperatura. Después de los 65°C para el AYNat se da un aumento significativo, lo cual indica el fuerte grado de asociación existente entre la amilosa y amilopectina (enlaces intragranular), en comparación del AYSucc que presenta este aumento hacia los 55°C, lo que podría deberse a que las fuerzas de enlace intragranular han sido debilitadas por la sustitución de algunos grupos OH de las unidades de glucosa del almidón y por consiguiente se requiere de menor energía para lograr este cambio (84). El valor más alto observado del porcentaje de sólidos solubles para el AYNat se presenta a una temperatura de 85°C, esto se puede atribuir, a que con el aumento de la temperatura el gránulo gelatiniza, resultando en la ruptura del gránulo y la disolución de las moléculas de amilosa (77,84). Asimismo, la temperatura causa aumento de la movilidad de los gránulos de almidón, lo cual facilita la dispersión de las moléculas de almidón en el agua, produciendo un incremento en la solubilidad (84,85), pero para el AYSucc no es tan significativa como en el AYNat.

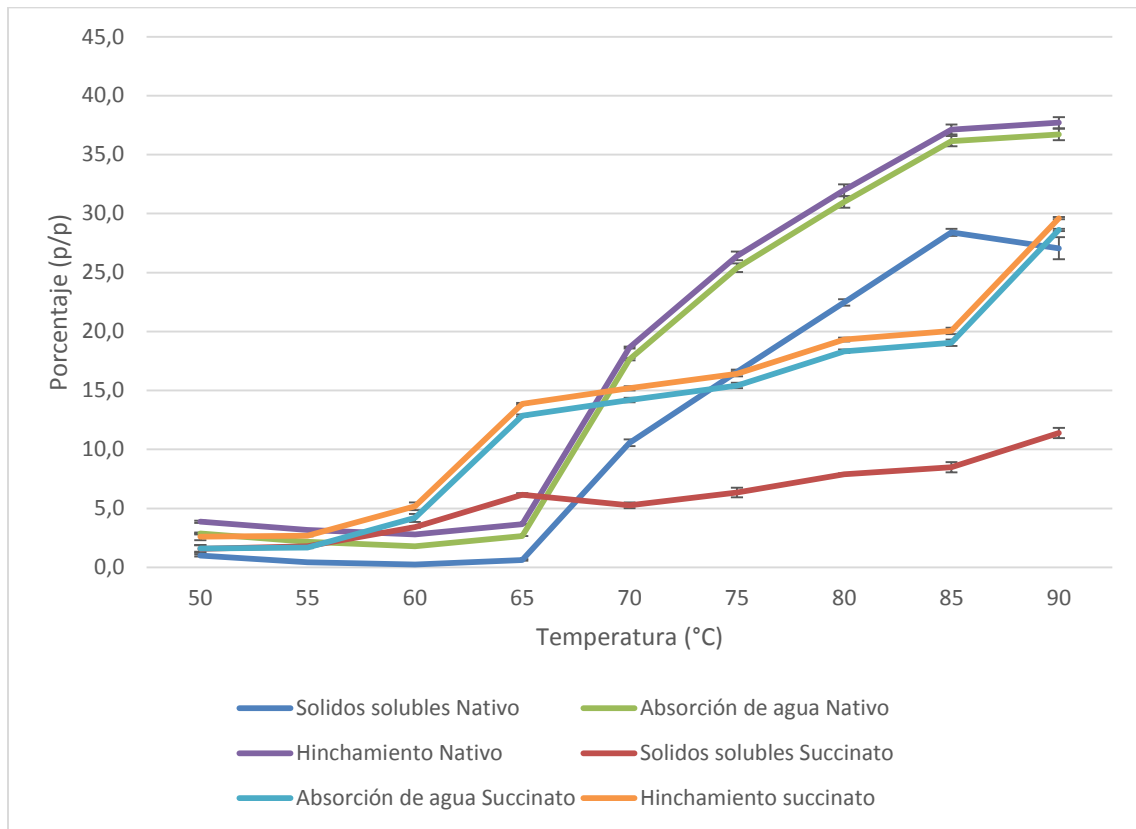


Figura 2-5 Porcentaje de sólidos solubles, absorción de agua y poder de hinchamiento para el almidón de yuca nativo y el almidón de yuca succinato

Adicionalmente, el aumento de la temperatura provoca un incremento de la absorción de agua, debido al rompimiento de la amilopectina, al debilitamiento de las fuerzas intragranulares de la región amorfa y al desdoblamiento de las regiones de doble hélice; lo que conduce a una desorganización de la estructura del gránulo (84). Esto hace que a temperaturas mayores de 65°C se aumente de manera importante la absorción de agua para ambos almidones, aunque en mayor proporción para el AYNat.

Con el aumento de la temperatura se observó que el poder de hinchamiento aumenta, ya que a altas temperaturas se presenta una relajación progresiva de las fuerzas de enlace dentro del gránulo del almidón, lo cual se evidencia (77), a partir de los 70°C para las dos muestras de almidón.

Estudios han demostrado que entre mayor sea el GS de los almidones químicamente modificados menor porcentaje de sólidos se encuentran solubles en comparación con los almidones nativos, al igual que menos porcentaje de agua es absorbida y menor es el poder de hinchamiento. Ya que a GS elevados los grupos ingresados al almidón han sustituido la mayoría de los grupos hidroxilo, disminuyendo los puentes de hidrógeno de la amilosa, haciendo que la interacción con el agua sea menor, lo cual se evidenció con los resultados obtenidos en la **Figura 2-5** en donde el AYSucc a elevadas temperaturas (después de los 65°C) presenta porcentajes menores que el AYNat (69,86).

Determinación de pKa del AYSucc

En la **Figura 2-6** se presenta la gráfica de la titulación realizada para la determinación experimental del pKa del AYSucc. Teniendo en cuenta que el pKa, representa el logaritmo negativo de la constante de equilibrio de la disociación de un ácido débil [HA] en las concentraciones de las especies correspondientes, como sucede para este caso (**Ecuación 2-10**), es posible calcular el valor haciendo uso de la ecuación de *Henderson – Hasselbalch* (**Ecuación 2-11**) considerando las concentraciones de las especies en equilibrio. Cuando la concentración de la especie ionizada y de la especie no ionizada son iguales, el pH se hace igual al pKa (87–89).

Ecuación 2-10 Equilibrio de disociación de un ácido débil



Ecuación 2-11 Ecuación Henderson - Hasselbalch

$$pH = pKa + \log_{10} \left(\frac{[A^-]}{[HA]} \right)$$

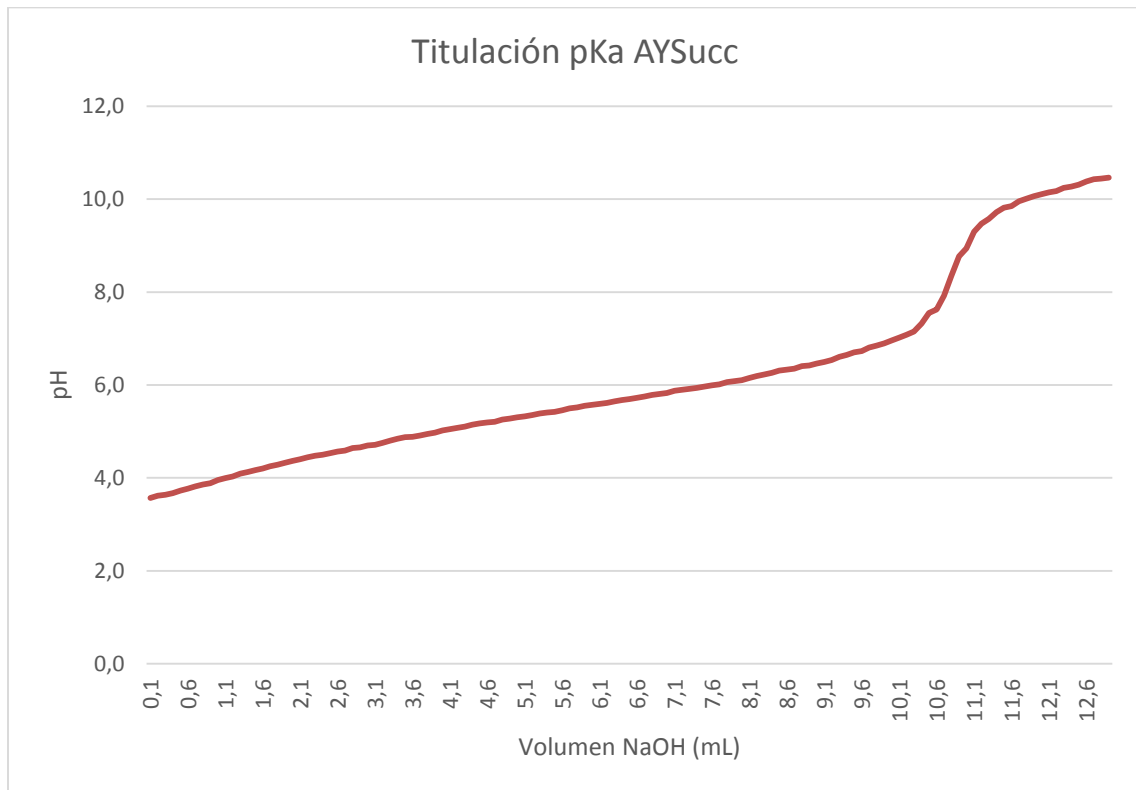


Figura 2-6 Curva de titulación del almidón de yuca succinato, pH en función del volumen de NaOH 0,1N adicionado

El punto de equivalencia de esta reacción ácido-base corresponde al volumen del agente titulante (NaOH 0,101 N) adicionado, que es exactamente el necesario para que se dé la reacción estequiométrica con el ácido carboxílico del AYSucc (90). El punto final se determinó con la primera derivada de los datos recopilados en la valoración (**Figura 2-7**). El punto más alto es el correspondiente al volumen de 10,8 mL de NaOH 0,101 N equivalente a la derivada de 4,25. Teniendo en cuenta que en este punto de equivalencia la totalidad de la especie encontrada en el sistema es la especie disociada, se puede hacer la relación de que a la mitad del volumen de equivalencia se encuentran a la misma concentración la especie disociada y la no disociada. Por ende, a un volumen de 5,4 mL de NaOH 0,101 N encontraríamos el pH en el cual matemáticamente y según la **Ecuación 2-11** sería igual al pKa. Para el caso del ensayo realizado el pKa del AYSucc sería de 5,41. Teniendo en cuenta que en la literatura se reporta un pKa de 5,64 para el ácido succínico (91), se evidencia que el dato experimental no es tan lejano al reportado para el compuesto puro.

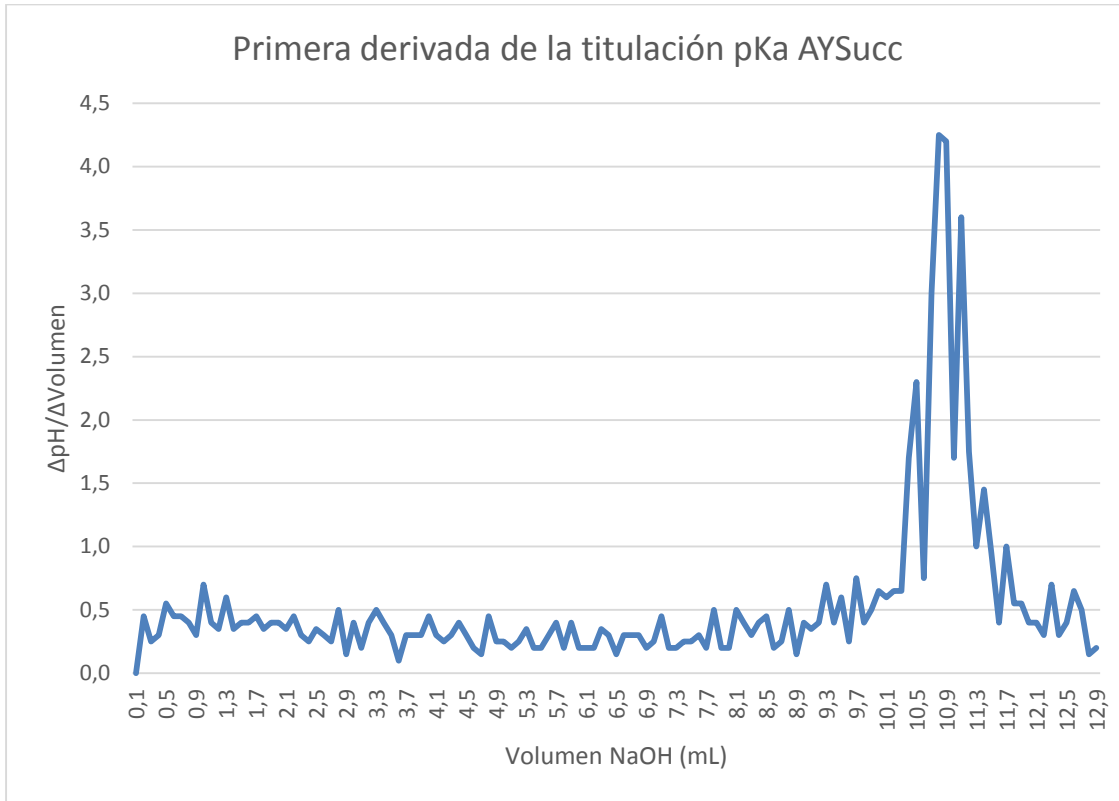


Figura 2-7 Primera derivada de la titulación del almidón de yuca succinato

2.4 Conclusiones

Se confirmó la modificación química por succinatación mediante el uso de espectroscopía infrarroja, para los tres lotes elaborados a partir del AYNat, evidenciando que las bandas características del grupo carboxílico estaban presentes en el espectro del almidón modificado y no en el del nativo, como se esperaba.

Se determinó el GS, el porcentaje de sustitución, los equivalentes de acidez y el pKa del AYSucc. El GS fue de 0,058, el porcentaje de sustitución de 3,48%, los equivalentes de acidez 0,687 mmol/g de almidón y el pKa de 5,41, caracterización necesaria para la posterior formación de los CIP.

Los resultados demostraron que la solubilidad, la absorción de agua y el poder de hinchamiento cambian el comportamiento del AYNat, con la modificación química del almidón de yuca, alcanzando al final valores menores en el modificado, presumiblemente

debido al debilitamiento del enlace intragranular entre la amilosa y la amilopectina, y a la cantidad de grupos hidroxilo de la n-glucosa que se encuentren libres, posterior a la modificación.

La modificación química realizada le confiere al AYSucc la capacidad de disociar en soluciones acuosas, convirtiéndolo en un PE aniónico semisintético de gran utilidad para el estudio posterior de los CIP.

3. Obtención y caracterización de los CIP y evaluación de su aplicación como excipiente en el desarrollo de SLM

Desde hace algunos años la investigación en el campo farmacéutico se ha enfocado en el desarrollo de nuevos sistemas que mejoren el comportamiento de liberación de los principios activos, logrando así reducir los efectos adversos y aumentando la adherencia de los pacientes en las terapias médicas (11). Una de las ramas de ésta investigación trabaja con portadores poliméricos controlando la liberación de los principios activos mediante diferentes mecanismos de transporte que se dan, una vez estos sistemas entran en contacto con los fluidos biológicamente disponibles en el ser humano, según sea la vía de administración (2,92).

Como se había mencionado en el primer capítulo, existen diferentes tipos de sistemas de liberación modificada y una de las posibilidades de conseguir este comportamiento es mediante la formación de CIP. Los CIP se obtienen mezclando soluciones acuosas de dos PE con cargas opuestas. Un gran número de estos compuestos han sido estudiados y caracterizados debido a su amplia variedad de aplicaciones en la formulación SLM orales, ingeniería genética y otros campos de interés (93–95). El objetivo de los diferentes estudios es determinar la influencia de la composición, orden y procedimiento de preparación, el grado de interacción entre los CIP, densidad de la carga de los copolímeros a diferentes pHs y las nuevas características fisicoquímicas de los CIP formados con relación a los PE puros y sus mezclas físicas (MF) (52,53,93,95).

La introducción de nuevos PE sintéticos se ve asociado con un riesgo de toxicidad debido a monómeros residuales, disolventes orgánicos y fragmentos oligoméricos de cadenas poliméricas que se puedan formar en los procesos metabólicos. Por tal motivo se ha promovido la modificación química de excipientes poliméricos muy utilizados en la industria

farmacéutica, basados en reacciones controladas con reactivos seguros (2) y aún más es el interés si éstos son excipientes de origen natural y por tanto biodegradables (28,56,80,96).

De acuerdo a lo ya mencionado los objetivos de esta Tesis de Maestría están enmarcados en obtener un CIP a partir del AYSucc y el EuE, con potencial uso como matriz hidrofílica para administración oral, por lo que se vuelve importante la caracterización fisicoquímica de sus propiedades en comparación de los materiales precursores, que permita evidenciar si existen ventajas de este complejo frente a las macromoléculas de partida y evaluar el comportamiento de liberación del dexibuprofeno, elegido como molécula modelo, a partir de esta matriz.

Entre las propiedades a evaluar para los materiales a usar en formulaciones sólidas estarían el tamaño y forma de las partículas y su relación con las propiedades derivadas (53), como la densidad, la voluminosidad, la fluidez y la compresibilidad (97). La evaluación de su comportamiento térmico, frente a la humedad y su cristalinidad, dan información valiosa complementaria.

El comportamiento de la liberación de un fármaco a partir de matrices hidrofílicas que puedan ser capaces de controlar la misma, involucra varias fases, que incluyen la captación inicial de agua o sorción; el hinchamiento que se empieza a generar en el sistema, que puede ser identificado en sus diferentes frentes (erosión, hinchamiento y difusión) y la liberación misma que puede ser modelada cinéticamente y de allí inferir información asociada a los mecanismos de liberación implicados (98).

Las matrices hidrofílicas se caracterizan por contener un material hinchable que al contacto con un solvente acuoso poco a poco va aumentando su tamaño hasta formar una capa de gel en la superficie, debido a fenómenos de relajación de las cadenas poliméricas, presentando una disminución en la T_g a 37°C (99). Por tal motivo son consideradas como matrices de liberación controladas ya que en el momento que entran en contacto con los fluidos gástricos, van aumentando su tamaño a medida que van formando una espesa capa de gel, por donde el principio activo deberá movilizarse (ya sea suspendido o disuelto) para poder encontrar el medio exterior y liberarse (11). La liberación a partir de este tipo de matrices puede darse por diferentes mecanismos como son: por difusión, por erosión,

por hinchamiento, por mecanismo anómalo, que involucra además de la difusión los fenómenos de relajación asociados a las estructuras poliméricas presentes en la matriz (100), así como de los fenómenos de transporte a través de la capa de gel (99).

Existen diferentes modelos matemáticos que explican la liberación de los principios activos desde el interior de las matrices hidrofílicas (**Tabla 3-1**), tales como orden cero, orden uno, cinéticas de Higuchi y Korsmeyer y Peppas y se busca aquel modelo al que los datos experimentales mejor se ajusten (11,99,101–104).

Tabla 3-1 Modelos cinéticos aplicables para los estudios de liberación de activos a partir de matrices hidrofílicas

Modelo cinético	Ecuación
Orden cero	$C_t = C_0 + k_0 t$
Orden uno	$\ln C_t = \ln C_0 - k_1 t$
Higuchi	$C_t = k_H t^{1/2}$
Korsmeyer y Peppas	$\frac{M_t}{M_\infty} = k' t^n$

C_t: Concentración del activo liberado en el tiempo *t*; *C₀*: Concentración inicial del activo; *k₀*, *k₁*, *k_H*, *k'*: Constantes de velocidad de liberación; *n* exponente de liberación.

Teniendo en consideración lo explicado, a continuación, se presenta la caracterización del CIP mencionado y su evaluación como matriz de liberación con miras a su posible aplicación como excipiente de liberación modificada.

3.1 Materiales

Polímero poli {butilmetacrilato (2-dimetil-aminoetil), metacrilato, metilmetacrilato}1,2,1 (EuE) donado por Almapal; almidón de yuca succinato AYSucc (obtenido según el capítulo anterior), ácido acético glacial (grado reactivo, Merck), ácido clorhídrico (grado reactivo, Merck), hidróxido de sodio (grado reactivo, Panreac química SA), agua destilada y desionizada, fosfato monobásico de potasio (grado reactivo, J.T. Baker), dexibuprofeno (donado por Tecnoquímicas).

3.2 Metodología

Establecimiento de las condiciones de obtención del CIP

Las dispersiones de los complejos fueron obtenidas siguiendo una metodología similar a la empleada por Moustafine (24) con algunas modificaciones, partiendo de una relación EuE: AYSucc 0,75:1 de acuerdo a estudios anteriores realizados por Montaña et al (8). Al EuE, se le determinó previamente los equivalentes de basicidad, por triplicado, siguiendo la metodología de la Farmacopea Europea (43).

Inicialmente se dispersó el EuE en una solución acuosa de CH₃COOH 0,1 M, a la que se ajustó el pH a diferentes valores experimentales por separado (4,5 – 5,0 – 5,5 – 6,0 – 6,5 – 7,0 y 7,5) con una solución de NaOH 0,1 M, dejándola en agitación por 24 h. El AYSucc, obtenido y caracterizado en el capítulo anterior, se dispersó en una solución de NaOH 0,1 M y se ajustó el pH a los mismos valores experimentales mencionados anteriormente, con una solución de CH₃COOH 0,1 M, dejándolo igualmente en agitación por 24 h. Una vez obtenidas las dos dispersiones de los polímeros al mismo pH y pasadas las 24 h, se dio lugar a la interacción, adicionando la dispersión de EuE sobre la dispersión del AYSucc y se dejó en agitación a 580 rpm (Plancha de agitación y temperatura, Magnetic stirrer MSH-300N, Alemania) por 2 h. Como consecuencia de esta interacción se formaron precipitados que se separaron por centrifugación a una velocidad de 6500 rpm (Centrifuga Heraeus Megafuge 16, Thermo Scientific, Estados Unidos) por 1 h. Estos precipitados corresponden a los complejos y se dejaron secar a una temperatura de 45 °C (Estufa de secado, Memmert, Alemania) por 48 h, se lavaron con 500 mL de agua desionizada y se secaron nuevamente a la misma temperatura por otras 24 h (Ver **Figura 3-1**).

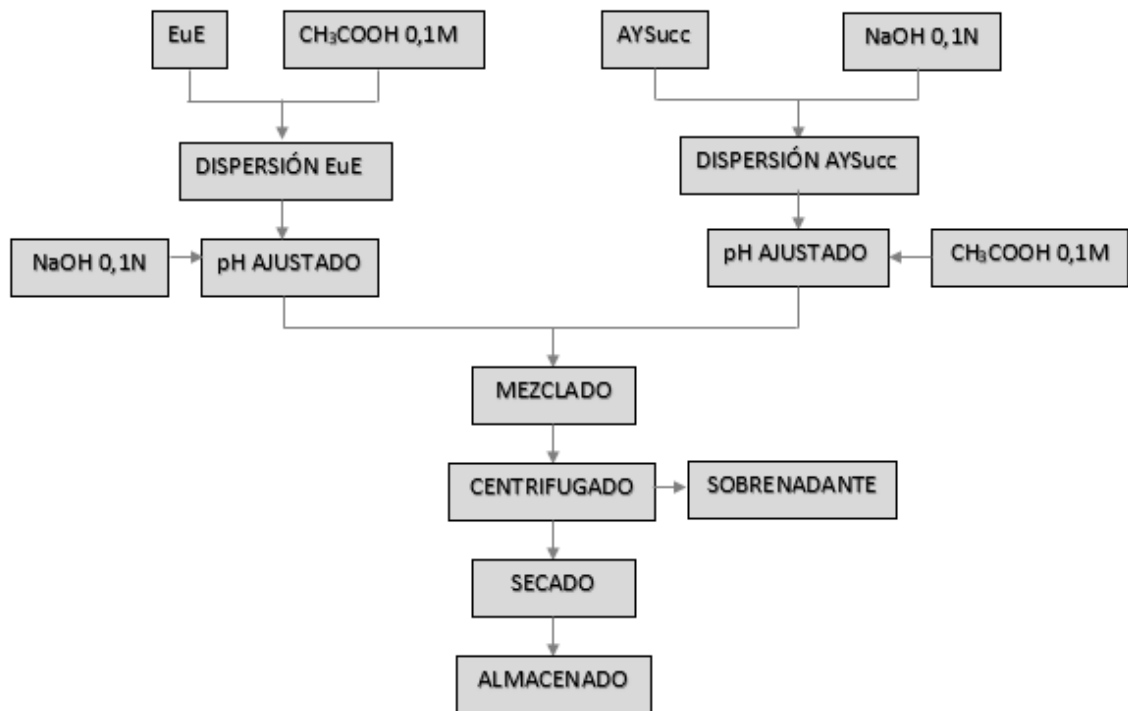


Figura 3-1 Metodología para la obtención del complejo interpolielectrolito (CIP), usando Eudragit® EPO (EuE) y almidón de yuca succinato (AYSucc) (Fuente propia)

Para los estudios de las propiedades farmacotécnicas se realizó una reducción del tamaño de partícula y tamizado del material por una malla número 40.

Determinación de potencial zeta

A los complejos obtenidos anteriormente, se les determinó el potencial zeta, mediante una metodología modificada a la reportada por Ciani (105). Una vez preparadas las dispersiones coloidales, fueron diluidas en su totalidad a un volumen de 100 mL con agua desionizada y determinado el potencial zeta (Zetasizer Nano ZS, Malvern, Reino Unido) empleando el método de Hemholtz - Smoluchowski de movilidad electroforética. Las muestras se prepararon por duplicado y se dejaron estabilizar durante un minuto a una temperatura de 25°C, realizando cinco lecturas de cada una.

Los estudios de las características fisicoquímicas nombradas a continuación se realizaron a los siguientes materiales: AYNat, AYSucc, EuE, MF (0,75:1 – EuE: AYSucc) y al CIP al mejor pH de interacción.

Evaluación mediante espectroscopia infrarroja

La caracterización por IR (Infrarrojo, Shimadzu IRPrestige-21, Japón) se realizó en un rango de longitud de onda entre 4000 y 500 cm^{-1} , siguiendo la metodología descrita en la USP 38 (75), las mediciones fueron realizadas con el aditamento ATR para las muestras

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La caracterización por DSC (DSC 1 STARe System, Mettler Toledo, Estados Unidos) se realizó siguiendo la metodología descrita por Prieto (106), con algunas modificaciones, en donde las muestras fueron previamente humedecidas en agua destilada por 8 h con la cantidad necesaria para formar una pasta, exceptuando el EuE. Se pesó (Balanza analítica ME204, Mettler Toledo, Estados Unidos) en la cápsula aproximadamente 20 mg del material y fue sometida a un programa de calentamiento en un rango de temperatura de -10 °C a 200 °C, a una velocidad de 10 °C/min. A partir de los termogramas resultantes se determina la Tg y la entalpía, empleando el programa OriginLab con las áreas de cada una de las señales.

Difracción de rayos X (DRX)

La caracterización por DRX (X'Pert PRO MRD, PANalytical's, Estados Unidos), se realizó siguiendo la metodología descrita por Guerra (107), con algunas modificaciones, en donde el tubo de rayos X anódico se operó a 45 kV y 40mA; las medidas fueron tomadas en un rango de 0° - 100° sobre la escala de 2 θ , con una velocidad de barrido de 0,263°2 θ /s. El porcentaje de cristalinidad se calculó con el programa OriginLab relacionando las áreas de las señales definidas con respecto al área total del difractograma.

Forma y tamaño

Las muestras se evaluaron siguiendo la metodología de Ferrero (102), por microscopía óptica (Microscopio DM300, Leica, Alemania) con el objetivo 100x.

Las muestras se evaluaron en un analizador de tamaño de partícula (Cilas 1190, Cilas, Estados Unidos) por vía húmeda siguiendo la metodología descrita por Lecorre (108) con algunas modificaciones, usando como solvente agua destilada realizando las lecturas por triplicado de cada una de las muestras.

Para la muestra de almidón de yuca se realizó por el método de microscopía óptica con el objetivo 40x, conteo de 500 partículas siguiendo la metodología descrita por la USP 38 (75).

Densidad y voluminosidad aparente y apisonada

Para evaluar estos parámetros se siguió una metodología similar a la descrita en la USP 37 (75). Se evaluó la densidad aparente de los materiales, empleando una probeta de 10 mL, la cual se pesó vacía y posteriormente se llenó con el material, se enrasó y se pesó de nuevo (Balanza analítica, OHAUS Pioneer, EEUU). Después se sometió a vibración (Tap Density® JV100, Copley, Reino Unido) y se leyó el volumen, las mediciones se realizaron cinco veces por material. Con los valores de densidad se calcularon la voluminosidad, el índice de compresibilidad (índice de Carr) y el índice Hausner empleando la **Ecuación 3-1** y la **Ecuación 3-2** respectivamente:

Ecuación 3-1 Cálculo índice de Carr (%)

$$\text{Índice de Carr}(\%) = \frac{\text{Densidad}_{\text{apisonada}} - \text{Densidad}_{\text{aparente}}}{\text{Densidad}_{\text{apisonada}}}$$

Ecuación 3-2 Cálculo índice de Hausner

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\text{Voluminosidad}_{\text{aparente}}}{\text{Voluminosidad}_{\text{apisonada}}}$$

Fluidez

La fluidez fue determinada por el método de ángulo de reposo, siguiendo la metodología modificada de Aulton (97). Un gramo (Balanza analítica, OHAUS Pioneer, EEUU) del material se adicionó a un embudo y se dejó caer libremente, al cono formado se le midió el diámetro y la altura según lo mostrado en la **Figura 3-2**. El ángulo de reposo se calculó mediante la **Ecuación 3-3**. Las mediciones se realizaron cinco veces por material.

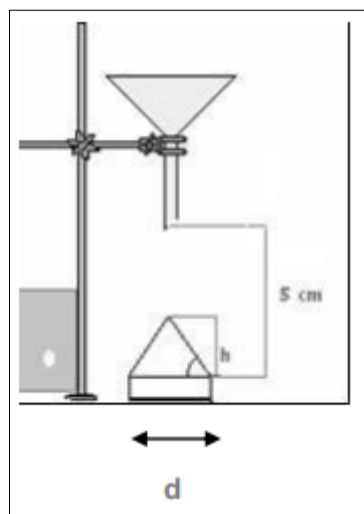


Figura 3-2 Montaje para la determinación del ángulo de reposo (109)

Ecuación 3-3 Cálculo de ángulo de reposo

$$\theta = \tan^{-1} \left(\frac{\text{altura}}{\text{radio}} \right)$$

Compresibilidad

Se caracterizó el comportamiento frente a la compresión de los materiales mediante la metodología planteada por Kaplan (110). Se elaboraron seis lingotes de cada material de 200 mg (Balanza analítica, OHAUS Pioneer, EEUU), que fueron sometidos a una presión de 2,5 ton (Prensa hidráulica, Carver Inc, Estados Unidos) durante 30 seg en una prensa hidráulica, evaluando la dificultad de expulsión, la adherencia, la laminación, las dimensiones del lingote y la desintegración. La dificultad de expulsión se evaluó como (-) si no existía dificultad de expulsión, (+) ligera dificultad (++) moderada dificultad y (+++) dificultad severa; la laminación y la adherencia al punzón se evaluaron como (+) o (-), teniendo en cuenta si existía o no laminación o adherencia del lingote o polvo, respectivamente. La desintegración de los lingotes fue evaluada en un desintegrador de canastilla-gradilla con discos según especificaciones farmacopeicas USP 37 a 37 °C durante 30 min, en agua destilada.

Capacidad de sorción

Se empleó el equipo de Enslin (ver **Figura 3-3**), donde la muestra se colocó en la frita (1) previamente comprimida como se explica en el ensayo de compresibilidad, y el medio líquido en la copa para así poder llenar la pipeta graduada (2 y 3 respectivamente); se midió a diferentes intervalos de tiempo el volumen de medio captado por la muestra (111). Los medios evaluados fueron pH 1,2; 6,8 y 7,2 (75). Los ensayos se realizaron por triplicado. Con los resultados se realizaron las gráficas correspondientes, para su posterior análisis.

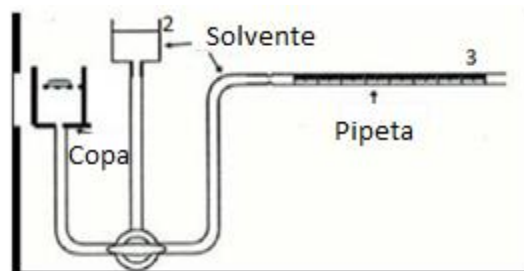


Figura 3-3 Equipo Enslin

Comportamiento frente a la humedad relativa

Las muestras en polvo se secaron a 50 °C (Estufa de secado, Memmert, Alemania) durante 24 horas, luego se pesaron tres réplicas de 100 mg (Balanza analítica, OHAUS Pioneer, EEUU) de cada material y se expusieron a cámaras de humedad relativa de 34% (Cloruro de magnesio), 62 % (Cloruro de calcio), 70% (Cloruro de sodio) y 92% (Sulfato de sodio) a una temperatura de 18°C ± 1°C hasta alcanzar el equilibrio (que la diferencia de peso entre dos tiempos diferentes, no fuera mayor a 2 mg).

Frentes de movimiento

Las muestras del CIP, previamente comprimidas como se explica en el ensayo de compresibilidad, se ubicaron entre dos discos de Plexiglas y se sellaron mediante tornillos de acero. Se adicionó azul de metileno a 900 mL del medio, hasta alcanzar una concentración de $5,21 \times 10^{-5}$ M. Se realizó duplicado de cada uno de los comprimidos. El comprimido sellado en el Plexiglas se adicionaba al medio en agitación, después de un tiempo determinado se extraía, se secaba y se le tomaba una fotografía para así comparar

los frentes, siguiendo la metodología previamente estandarizada por Rojas (9). Las fotografías fueron analizadas mediante el programa CorelDRAW X8. La interfase entre la tableta y el medio de disolución al comienzo de la prueba (diámetro inicial) es referida como la posición cero. La disminución del tamaño de los frentes hacia el interior fue representada por valores negativos, en cambio el incremento de los frentes fue indicado con valores positivos (9,102). Los medios evaluados fueron pH 1,2 - 6,8 y 7,2 (75).

Obtención de los comprimidos para perfiles de liberación

Se preparó la mezcla de los comprimidos con una relación 1:1 de dexibuprofeno y CIP. De la misma manera se realizó una segunda mezcla con una relación similar a la anterior, pero teniendo en cuenta los materiales precursores del CIP (EuE y AYSucc) sin la reacción de complejación (MF). La compresión se realizó de forma directa a una presión de 2.5 toneladas por 1 min en una prensa hidráulica (Prensa hidráulica, Carver Inc, Estados Unidos). El peso final de la tableta fue de 400 mg.

Perfiles de liberación

Se utilizó en el ensayo, el aparato II del equipo de disolución (Disolutor SR8Plus, Hanson Research, Estados Unidos), a una temperatura de 37,0 +/- 0,5 °C, una agitación de 100 rpm y un volumen de 900 mL. Se evaluaron tres comprimidos de CIP + Dexibuprofeno, tres de MF + dexibuprofeno y tres tabletas de una muestra comercial © tabletas recubiertas (dexibuprofeno 400mg), para cada uno de los medios de disolución empleados: HCl 0,1 N pH 1,2; buffer de fosfatos 6,8 y buffer de fosfatos 7,2 (8,9,75). El tiempo de estudio fue de 8 h, con intervalos de muestreo de 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 min. El volumen de muestreo fue de 5 mL, siguiendo el procedimiento de reposición de medio de disolución (24)

Las muestras fueron analizadas por la metodología analítica validada por UV (Ultravioleta UV-1800, Shimadzu, Japón). Los resultados obtenidos de porcentaje liberado fueron analizados bajo las cinéticas de orden cero, orden uno y Korsmeyer – Peppas según las ecuaciones de la **Tabla 3-1**, en el software CurveExpert Professional, para determinar las constantes de velocidad de liberación, el exponente de liberación (n) y la correlación existente entre los datos (R^2).

Adicionalmente para evidenciar las similitudes entre los perfiles de liberación, se realizaron comparaciones empleando el factor de similitud f_2 calculado según la **Ecuación 3-4**:

Ecuación 3-4 Ecuación de un factor de similitud f_2

$$f_2 = 50 \log_{10} \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} * 100 \right\}$$

Dónde:

R_t = Porcentaje de liberación en el tiempo t del producto de referencia

T_t = Porcentaje de liberación en el tiempo t del producto a comparar

n = Número de datos

Un valor de f_2 entre 50 y 100 sugiere que los perfiles de liberación son similares (112).

3.3 Resultados y análisis

Previo a la obtención de los CIP, fue necesario determinar los equivalentes de basicidad para el EuE, que junto con los de acidez del AYSucc, permitieron realizar los cálculos estequiométricos correspondientes. Los datos de la valoración ácido débil – base débil en medio no acuoso de los equivalentes de EuE se encuentran reportados en la **Tabla 3-2**. Estos resultados corresponden a los grupos básicos neutralizables del EuE, disociables en medios acuosos, capaces de interactuar con los grupos AYSucc.

Tabla 3-2 Equivalentes de basicidad del EuE (mmol del grupo amino)

g de EuE	mL HClO ₄	mmol/g grupo amino
0,0805	2,45	3,20
0,0810	2,45	3,18
0,0806	2,46	3,21
	PROMEDIO	3,20
	DESVEST	0,46 %

Obtención de los CIPs

Se obtuvieron 14 lotes de CIPs, dos lotes de cada pH seleccionado empleando el método de precipitación. Los CIPs fueron nombrados teniendo en cuenta el pH de la interacción y

la réplica. Por ejemplo, 4,5-I para el CIP obtenido a pH 4,5 primera réplica. Los sólidos obtenidos fueron polvos finos de color blanco a beige.

Determinación de potencial zeta

Después de obtener aproximadamente 70 mg de cada uno de los lotes y de aforarlos a 100 mL con agua desionizada, se determinó el potencial zeta de cada una de las dispersiones. Como se puede observar en la **Figura 3-4**, los potenciales zeta variaron dependiendo del pH de interacción. El potencial zeta está definido por la densidad de carga neta de una partícula que crea un campo eléctrico al contacto con una solución acuosa, en donde se da lugar una doble capa eléctrica. En la superficie de la partícula se dan diferentes tipos de equilibrio tales como, protonación, desprotonación y adsorción (97,113). Dados los equilibrios en la superficie de la partícula, se ha confirmado que cuando se alcanza un valor de potencial zeta de 0 mV se ha logrado la neutralización de todas las cargas, y se dice que la interacción entre los PE del CIP fue estequiométrica (105).

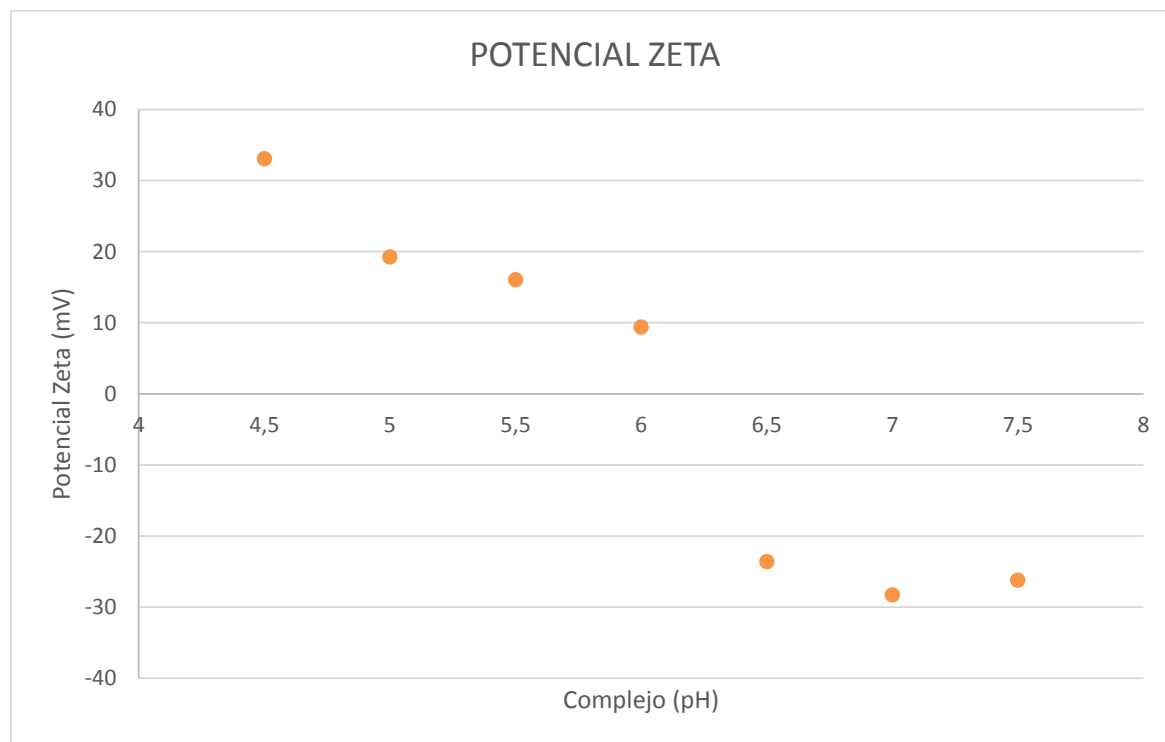


Figura 3-4 Potencial Zeta para los lotes de los CIP

De acuerdo a lo anterior, el CIP que más se acerca a la neutralidad de cargas (interacción estequiométrica), es el obtenido a pH 6,0 (9,39 mV).

Observando la **Figura 3-4** se puede concluir que cuando se utilizan pH elevados el potencial zeta tiende a disminuir, lo que quiere decir que los iones negativos son los que predominan en la superficie del CIP, expresando que habría un exceso de AYSucc disociado en el medio (24,25). Esto se confirma al observar la **Tabla 3-3** en donde se presentan las concentraciones de las especies disociadas a cada pH de interacción, calculadas con la ecuación de Henderson-Hasselbach, a partir de los valores de pKa, pH y concentración total adicionada de cada uno de los PEs. Se observa que a pH 6,0 las especies se encuentran en concentraciones muy parecidas, logrando así casi un complejo estequiométrico. A pH más bajos, la especie predominante es la especie disociada del EuE, lo cual le confiere carga positiva al CIP (potenciales zeta cercanos a 30 mV) mientras que, a pH mayores, la especie que predomina es la disociada del AYSucc confiriéndole carga negativa al CIP (potenciales zeta cercanos a -30 mV).

Tabla 3-3 Concentración (mmol/100mL) de las especies disociadas del almidón de yuca succinato y del Eugragit® EPO

pH Interacción	Concentración de especie disociada AYSucc	Concentración de especie disociada EuE
4,5	0,0046	0,0317
5,0	0,0116	0,0317
5,5	0,0231	0,0320
6,0	0,0330	0,0316
6,5	0,0381	0,0325
7,0	0,0405	0,0317
7,5	0,0411	0,0301

Espectroscopía infrarroja

Con la caracterización por espectroscopía infrarroja se busca confirmar los enlaces que cambian entre los grupos dietilendiamino del EuE y los carboxílicos del AYSucc al pH seleccionado de 6. Para esto se compararon los espectros IR de la MF (0,75:1 EuE: AYSucc) y el CIP formado a este pH (**Figura 3-5**).

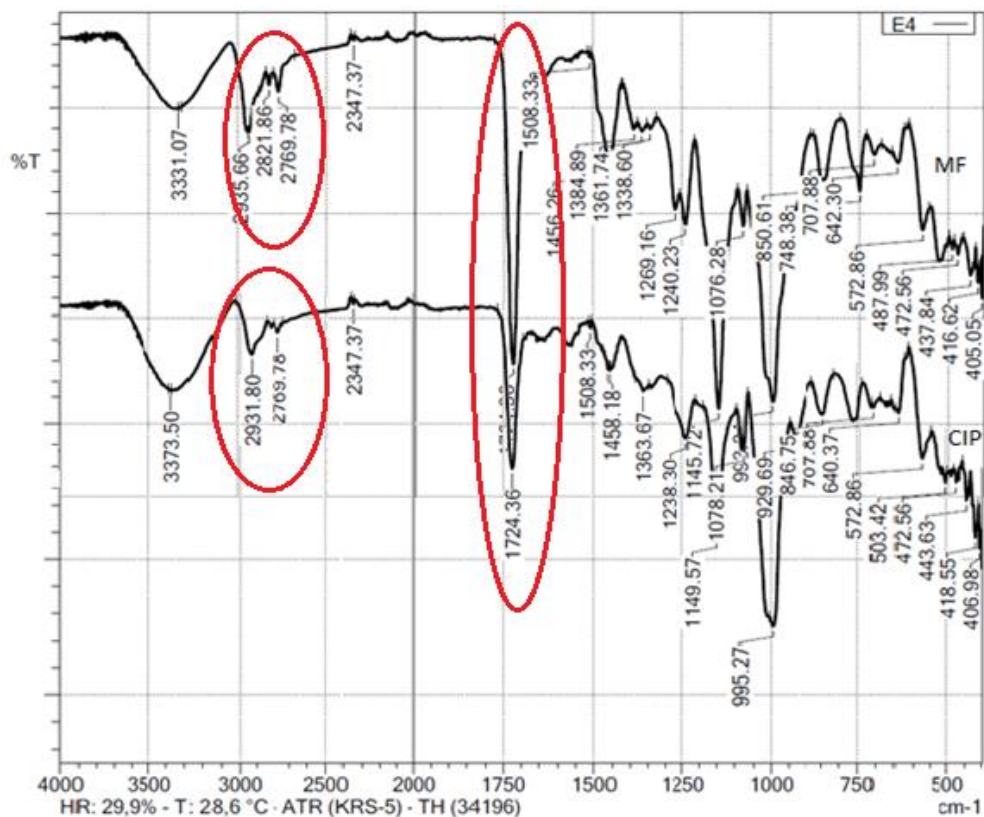


Figura 3-5 Espectro infrarrojo de la mezcla física (MF) de los precursores del complejo y el complejo interpolielectrolito (CIP)

Se observa en el espectro infrarrojo que las señales que caracterizan a los grupos funcionales Carboxilo y dietilnamino libre siguen presentes en el CIP pero en menor intensidad, esto se debe a que el complejo no es totalmente estequiométrico, es decir que esas señales de amino y carboxilo no desaparecen del todo (19).

En la **Tabla 3-4** se resumen las señales presentes para cada una de las muestras.

Tabla 3-4 Señales características del complejo interpolielectrolito (CIP) y la mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) (cm^{-1})

Compuesto	Dietilendiamino-C=O	Dietilendiamino
MF	Menor intensidad	2821-2769
CIP	1645	Menor intensidad

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Con la calorimetría diferencial de barrido se pueden detectar las transiciones de primer o de segundo orden. En la **Figura 3-6** se presentan los termogramas, en donde las muestras

AYNat, AYSucc, MF y CIP, presentan un único pico endotérmico que representa la transición de gelatinización (AYNat y AYSucc y CIP) o vítrea (EuE).

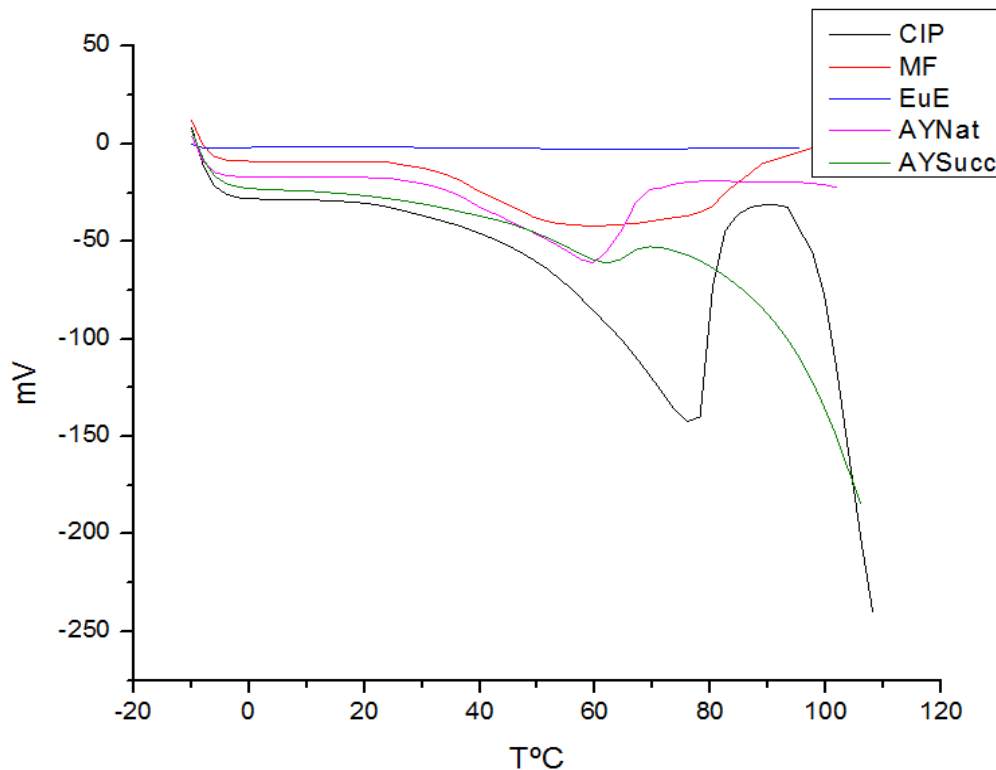


Figura 3-6 Termogramas obtenidos por DSC del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), la mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y el complejo interpolielectrolito (CIP)

En la **Tabla 3-5** se presentan los valores de las Tg y las entalpías correspondientes a la transición involucrada para cada uno de los materiales estudiados.

Tabla 3-5 Temperaturas de transición vítrea o de gelatinización y entalpía de la transición del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP)

Material	Tg (°C)	ΔH (J/g)
AYNat	59,68	28,12
AYSucc	62,00	16,63
EuE	41,95	0,92
CIP	76,04	43,36

La temperatura de transición (T_g) se presenta como una variación de la capacidad calórica, debido al cambio de estado del material de uno rígido a uno de mayor movilidad molecular. Estas señales evidencian transiciones de segundo orden donde hay cambios hacia estados más desordenados, como la gelatinización o la transición vítrea. En los materiales que involucran en su composición componentes semisintéticos o sintéticos, las señales del termograma se evidencian de manera más pronunciada (114), tal como se observa para el AYSucc y CIP. La temperatura de transición vítrea del EuE se presenta a 41,95 °C aunque es imperceptible en la **Figura 3-6** debido a la escala en la que está.

Al comparar las T_g del AYSucc con respecto al AYNat, se observan valores no tan diferentes entre sí, lo que podría estar asociado al bajo grado de sustitución que se presenta para el AYSucc. Algunos autores tales como Rodríguez et al (115) explican que este tipo de modificación llevan generalmente a valores más bajos de T_g , mientras otros (59,106), discuten que estos valores pueden incluso aumentar. En el valor de entalpía de gelatinización sí se evidencian diferencias importantes entre los dos almidones, siendo menor este valor para el AYSucc; lo que podría estar relacionado con la disminución en el grado de interacción con el medio acuoso, debido a la sustitución de los grupos OH de las unidades de n-glucosa (59).

La temperatura de gelatinización del CIP es mayor que las temperaturas de los materiales precursores, lo que coincide con el alto valor de entalpía de gelatinización del primero respecto al EuE y el AYSucc. Esto podría estar relacionado con la alta interacción iónica que se da entre los PE que conforman el complejo, de manera parecida a lo que se daría cuando hay entrecruzamiento (94).

Difracción de rayos X (DRX)

La DRX se utilizó para caracterizar la estructura cristalina de los gránulos de las muestras. El AYNat, de naturaleza semicristalina, al modificarse químicamente se ve

afectado ligeramente en su cristalinidad, manteniéndose las tres señales características a 15, 17 y 24 en los difractogramas (

Figura 3-7) (106,107). En el caso del CIP, se evidencia menos definición en las señales del difractograma, ensanchándose, demostrando pérdida de la cristalinidad a causa de la interacción con el EuE. El difractograma del EuE se muestra como material amorfo.

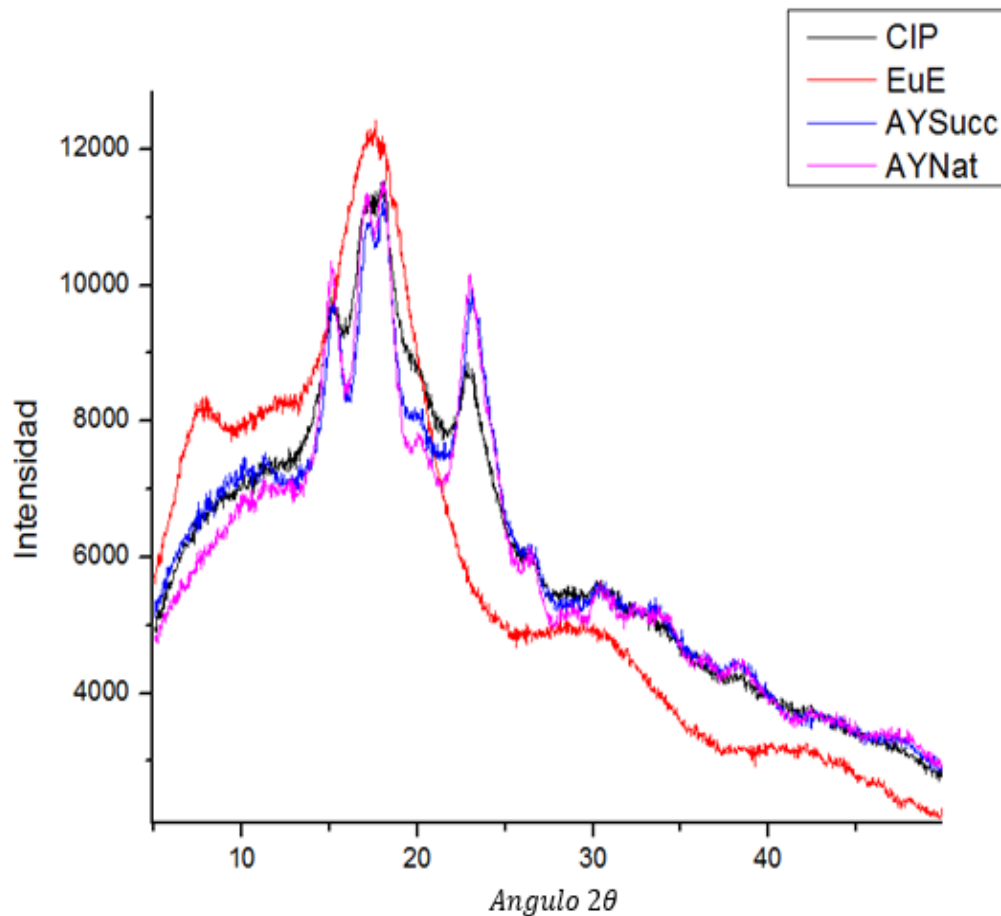


Figura 3-7 Difractogramas de rayos X del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE) y complejo interpolielectrolito (CIP)

En la **Tabla 3-6** se presentan los porcentajes de cristalinidad de los materiales mencionados. Se evidencia que el porcentaje de cristalinidad del AYNat es ligeramente mayor que el AYSucc (35,85% y 33,11%, respectivamente), esto puede deberse a que la sustitución del grupo succinato se haya dado en la sección cristalina del almidón (amilopeptina), disminuyendo así su cristalinidad (106).

Respecto al CIP y sus precursores, se evidencia pérdida de la cristalinidad con respecto al AYSucc (31,73% para el CIP y 33,11% para el AYSucc), presumiblemente por la presencia del EuE, que como se mencionó corresponde a un material amorfo (33).

Tabla 3-6 Porcentaje de cristalinidad del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), y complejo interpolielectrolito (CIP)

Material	Porcentaje de cristalinidad (%)
AYNat	35,85
AYSucc	33,11
EuE	25,90
CIP	31,73

Forma y tamaño

En la **Figura 3-8** se muestran las fotografías tomadas por microscopía óptica de cada uno de los materiales analizados.

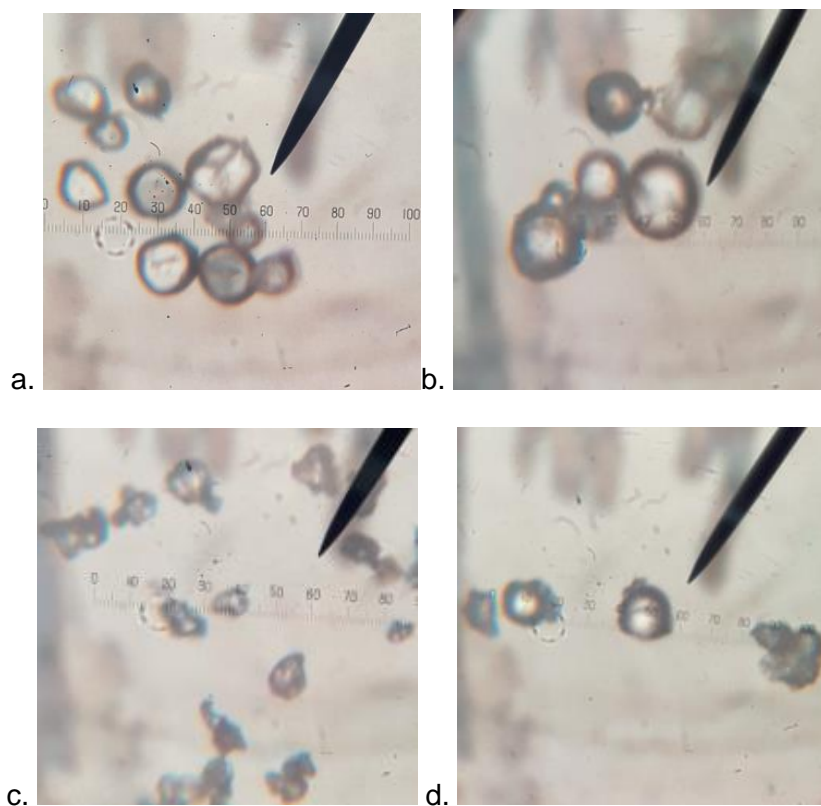


Figura 3-8 Fotografías de los materiales por microscopía óptica con objetivo 100x, a. almidón de yuca nativo (AYNat), b. Almidón de yuca succinato (AYSucc), c Eudragit® EPO (EuE) y d. Complejo interpolielectrolito (CIP)

En el AYNat se evidenciaron gránulos con forma poliédrica o semiesférica uniformes, pero de diferentes tamaños con leves aglomerados, similares a los reportados por diferentes autores [30,41,111]. Adicionalmente se observó un punto más oscuro en el interior de los gránulos, que representan la birrefringencia del almidón, característica importante de los almidones en general [30].

No se observó gran diferencia entre la forma del AYSucc y la forma obtenida por el AYNat, debido a que el GS es muy bajo para generar cambios en la forma de los gránulos (69), podría decirse que el AYSucc es ligeramente más esférico. Adicionalmente se observó que el material no presenta aglomerados con respecto al AYNat.

El EuE se evidenció como un polvo muy fino, con forma irregular (109). Mientras que el CIP se observa como gránulos irregulares, con características diferentes a los precursores (EuE y AYSucc).

Los resultados del *dvs* y de la distribución de los tamaños de partícula de los materiales se presentan en la **Tabla 3-7**.

Tabla 3-7 Tamaño y distribución de los tamaños de partícula del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), la mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y el complejo interpolielectrolito (CIP)

Material	<i>dvs</i> (μm)	Frecuencia acumulada 90%
AYNat	11,0	12,5 – 15,0 μm
AYSucc	369,9	326,9 – 411,3 μm
EuE	14,7	15,9 – 16,6 μm
MF	377,7	414,9 – 428,4 μm
CIP	385,1	447,1 – 449,9 μm

De acuerdo con los resultados presentados, se observó que el *dvs* y la distribución del tamaño de partícula del CIP es mayor que los PE precursores evidenciando el cambio de las características intrínsecas en el CIP, lo cual seguramente impactará en las propiedades derivadas del mismo (61).

Densidad y voluminosidad aparente y apisonada

En la **Tabla 3-8** se muestran los resultados de la densidad aparente y apisonada, la voluminosidad aparente y apisonada, el índice de Carr y Hausner y el ángulo de reposo para los materiales estudiados.

Tabla 3-8 Densidad y voluminosidad aparente y apisonada, índice de Carr, índice de Hausner y ángulo de reposo para el almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP)

Propiedad	AYNat	AYSucc	EuE	MF	CIP
Densidad Aparente (g/mL)	0,45	0,54	0,28	0,50	0,45
Densidad Apisonada (g/mL)	0,70	0,72	0,40	0,65	0,54
Voluminosidad Aparente (mL/g)	2,21	1,85	3,58	1,99	2,24
Voluminosidad Apisonada (mL/g)	1,44	1,39	2,50	1,55	1,84
Índice de Carr (%)	35,01	25,21	30,01	22,41	18,00
Índice Hausner	1,54	1,34	1,43	1,29	1,22
Ángulo de reposo (°)	57,76	55,63	55,88	60,59	34,84

La densidad y la voluminosidad son propiedades derivadas las cuales están relacionadas con la morfología, el tamaño, entre otras propiedades intrínsecas de las partículas de los sólidos (20,97)

En general los resultados de densidad aparente y apisonada son diferentes entre los materiales estudiados, esto se debe al acomodamiento de las partículas según su tamaño y forma. En el caso de los almidones nativo y modificado, se evidencia que la densidad aparente es mayor en el modificado, lo que sugiere que el AYNat al presentar aglomerados, podría generar más espacios interparticulares. En el momento del apisonamiento, éstos aglomerados se reorganizarían generando menor volumen. Por tal razón la densidad apisonada no es muy diferente entre los dos almidones. Este comportamiento se refleja en los valores de voluminosidad, siendo mayor la del AYNat.

En el caso del EuE, con tamaño de partícula pequeño, podría atrapar aire entre las partículas (debido a su naturaleza altamente hidrofóbica), generando mayores espacios

entre ellas, lo que se traduce en bajos valores de densidad aparente y apisonada y valores altos de voluminosidad.

En el caso de la MF se observa una pequeña disminución en la densidad aparente con respecto al AYSucc (0,50 g/mL y 0,54 g/mL respectivamente) lo cual evidentemente está influenciado por la presencia del EuE, caracterizado por tener una menor densidad. Después del apisonamiento, se observa un mejor acomodamiento de las partículas, puesto que el valor de la densidad apisonada se hace mayor que el de la aparente, como sucedió en todos los casos.

En el caso del CIP, se observa que la densidad tiende a ser diferente a la de sus precursores, pero depende de su forma irregular, demostrando tener mejor acomodamiento de las partículas con respecto al AYSucc y el EuE.

Con los resultados obtenidos de densidad y voluminosidad, se determinaron los índices de Carr (Índice de compresibilidad) y Hausner.

El índice de Carr (%) es un indicativo de la capacidad de flujo de un sólido, el cual se puede interpretar de acuerdo a la **Tabla 3-9** (97).

Tabla 3-9 Interpretación de los valores de índice de Carr (%) (97)

Índice de Carr (%)	Tipo de flujo
5 – 15	Excelente
12 – 16	Bueno
18 – 21	Aceptable
22 – 35	Malo
36 – 38	Muy malo
> 40	Extremadamente malo

De acuerdo a estos valores, el CIP es un sólido con flujo aceptable con un índice de Carr de 18,0 %, los demás materiales tienen flujo malo, ya que su índice de Carr es superior a 22%. Dicho comportamiento se corrobora con los resultados del índice de Hausner, que relaciona los cambios entre la densidad aparente y apisonada con la fricción entre partículas para predecir el flujo (97), ya que un sólido es de flujo aceptable si representa

un valor menor a 1,25, y el único dato que se encuentra en este rango es el CIP con 1,22 los demás materiales se encuentran en un rango de 1,29 a 1,54.

El ángulo de reposo se relaciona de manera empírica con la forma cónica que genera un sólido y la capacidad que tiene el mismo para fluir (97). En la **Tabla 3-10** se muestran los valores teóricos de tipo de flujo para cada ángulo de reposo.

Tabla 3-10 Ángulo de reposo con relación al flujo de un sólido (97)

Ángulo de reposo (°)	Tipo de flujo
< 20	Excelente
20 – 30	Bueno
30 – 34	Aceptable
> 40	Malo

El ángulo de reposo para el CIP es de 34,8° lo cual hace que sea catalogado como aceptable, a diferencia de los demás materiales en donde se evidencian valores mayores de 55,0° catalogados como materiales con mal flujo.

Compresibilidad

Los resultados obtenidos para los materiales se encuentran en la **Tabla 3-11**.

Tabla 3-11 Resultados de compresión del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP)

Material	Adherencia	Dificultad de expulsión	Desintegración	Laminación
AYNat	+	++	1 min 30 seg	+
AYSucc	+	+	1 min 39 seg	+
EuE	+	+	30 min 12 seg	-
MF	+	+	4 min 44 seg ¹	+
CIP	-	-	9 min 49 seg ¹	-

¹Polímero hinchado en la canastilla del equipo, con desintegración del comprimido.

Los resultados demuestran que el CIP no presenta adherencia al punzón, dificultad de expulsión y laminación a diferencia de los PE precursores, demostrando que es posible comprimir directamente a diferencia de los demás materiales, los cuales sí presentaban

dificultades en el momento de la compresión y las tabletas eran muy frágiles, demostrando que no son útiles para compresión directa. En términos generales, de los resultados se resalta el mejoramiento en todas las características de compresión del CIP respecto a los demás materiales y unido a su buen flujo, evidenciado anteriormente, sugiere su posible empleo como excipiente de compresión directa.

Capacidad de sorción

Esta propiedad es muy importante para la evaluación de matrices hidrofílicas, ya que la modificación de la liberación del principio activo depende del hinchamiento de la matriz, por tal motivo se midió la sorción de los comprimidos formados en tres medios diferentes, HCl 0,1 N pH 1,2; buffer fosfatos pH 6,8 y 7,2 en función del tiempo. En la **Figura 3-9**, **Figura 3-10** y **Figura 3-11** se muestran los resultados de captación de volumen del medio en función del tiempo en los diferentes pHs.

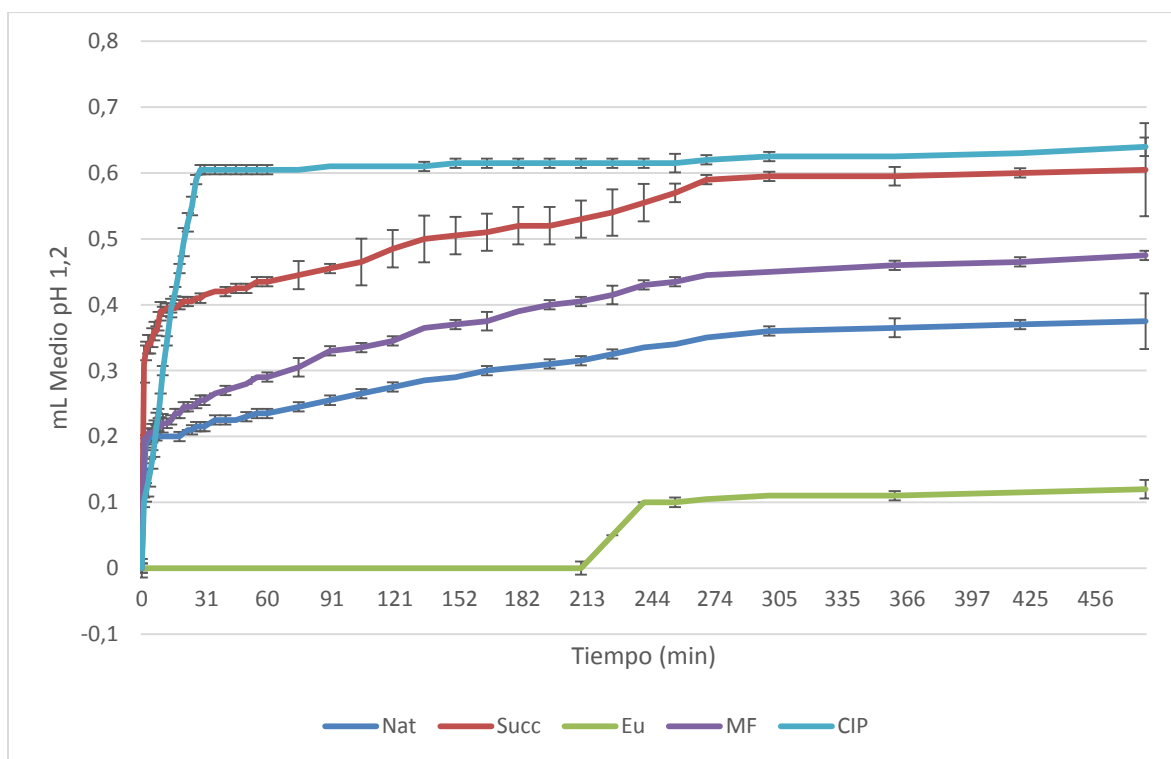


Figura 3-9 Comportamiento de sorción del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP) en HCl 0,1 N pH 1,2

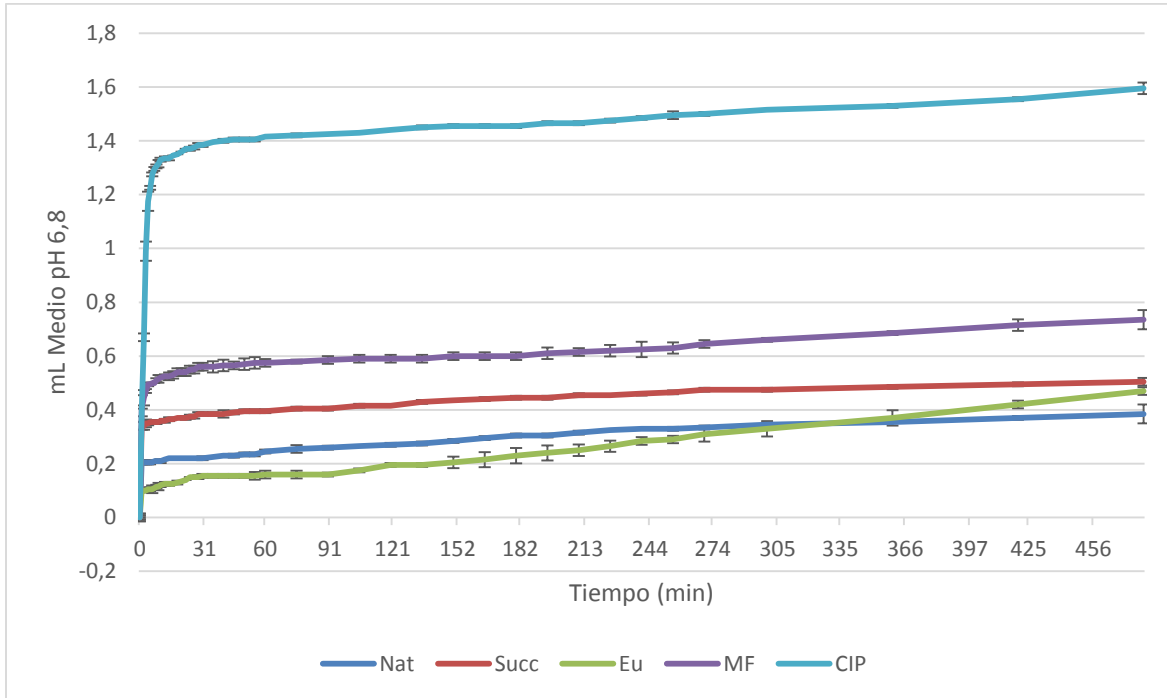


Figura 3-10 Comportamiento de sorción del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP) en Buffer de fosfatos 6,8

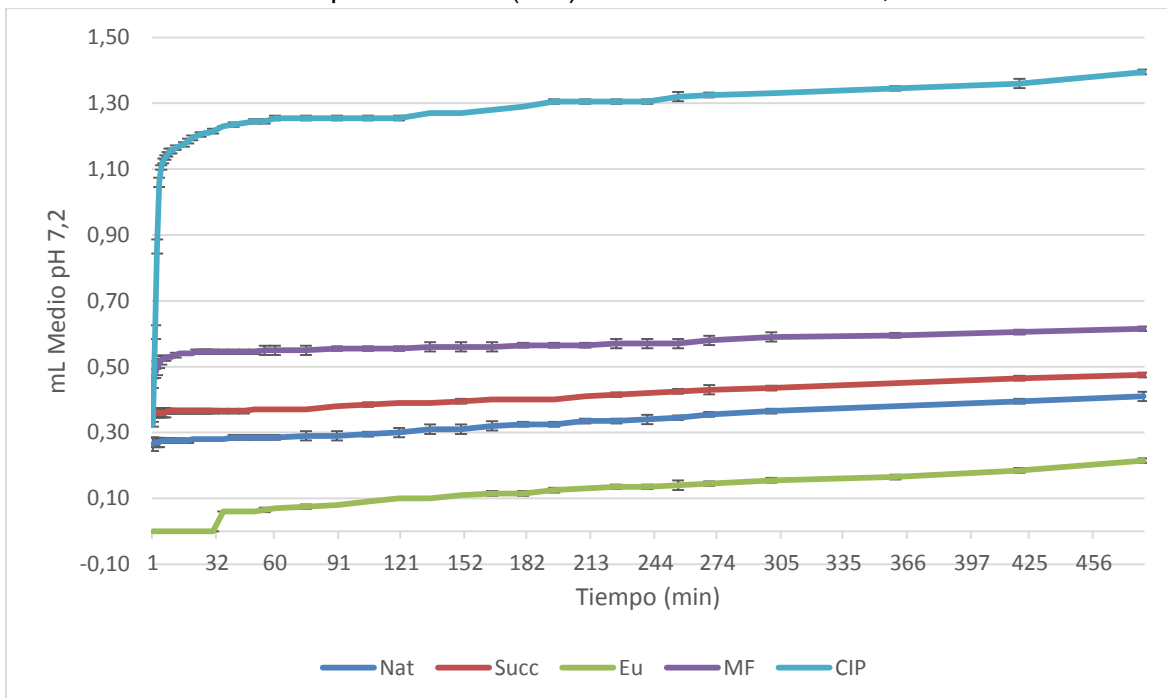


Figura 3-11 Comportamiento de sorción del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP) en Buffer de fosfatos 7,2

A partir de los datos obtenidos de la sorción en los diferentes medios, se calcularon las velocidades de sorción, se separaron los procesos de sorción por etapas (1, 2 y 3) y se obtuvo la ecuación para cada una, dependiendo de las velocidades de sorción de agua. Los materiales presentan procesos de sorción en dos o tres etapas (ver **Tabla 3-12**). A diferencia del EuE, todos los materiales presentan una velocidad de sorción inicial mayor, que poco a poco disminuye con relación al tiempo.

Después de transcurrido unos minutos, en el AYNat, el AYSucc, la MF y el CIP se genera una capa de gel que va retrasando la penetración del medio hacia el interior del comprimido, por tal motivo, inicialmente se evidencian pendientes mayores en la etapa 1 o inicial con respecto a las etapas finales, en donde la velocidad se disminuye considerablemente y tiende a mantenerse constante. En el caso del EuE, al ser un material hidrófobo, inicialmente se resiste a la humectación, por tal motivo la etapa 1 no tiene pendiente ni ecuación, pero al transcurrir el tiempo, un poco del agua penetra en el comprimido, la pendiente más alta se logra con el medio de HCl 0,1N pH 1,2 con un valor de 0,002, debido a que en este medio es capaz de protonarse, haciéndolo más hidrofílico.

Tabla 3-12 Comportamiento de sorción de los materiales en los diferentes medios

Medio	Muestra	Etapas	k (mL/200mg*min)	R ²	Ecuación de la recta
HCl 0,1N pH 1,2	AYNat	1	0,001	0,991	y=0,001x+0,197
		2	0,0002	0,926	y=0,0002x+0,325
	AYSucc	1	0,008	0,965	y=0,008x+0,311
		2	0,001	0,930	y=0,001x+0,403
	EuE	1	0,000	0,000	NA
		2	0,002	0,903	y=0,002x-0,317
		3	0,0001	0,930	y=0,0001x+0,403
	MF (0,75:1 EuE: AYSucc)	1	0,001	0,967	y=0,001x+0,238
		2	0,0001	0,989	y=0,0001x+0,408
	CIP	1	0,021	0,983	y=0,021x+0,069
		2	0,0001	0,948	y=0,0001x+0,601
	AYNat	1	0,001	0,992	y=0,001x+0,208
2		0,0002	0,994	y=0,0002x+0,274	

Medio	Muestra	Etapa	k (mL/200mg*min)	R ²	Ecuación de la recta
Buffer fosfatos pH 6,8	AYSucc	1	0,001	0,932	$y=0,001x+0,347$
		2	0,0003	0,946	$y=0,0003x+0,389$
pH 6,8	EuE	1	0,001	0,963	$y=0,001x-0,114$
		2	0,0008	0,997	$y=0,0008x-0,101$
		3	0,0004	0,969	$y=0,0004x+0,543$
	MF (0,75:1 EuE: AYSucc)	1	0,030	0,985	$y=0,030x+0,380$
		2	0,002	0,904	$y=0,002x+0,499$
		3	0,0004	0,969	$y=0,0004x+0,543$
	CIP	1	0,295	0,987	$y=0,295x+0,834$
		2	0,0004	0,903	$y=0,0004x+1,382$
		3	0,0005	0,947	$y=0,0005x+1,369$
Buffer fosfatos pH 7,2	AYNat	1	0,0003	0,993	$y=0,0003x+0,270$
pH 7,2	AYSucc	1	0,0002	0,992	$y=0,0002x+0,359$
		2	0,000	0,000	NA
		3	0,0004	0,923	$y=0,0004x-0,045$
	MF (0,75:1 EuE: AYSucc)	1	0,020	0,966	$y=0,020x+0,435$
		2	0,0001	0,927	$y=0,0001x+0,539$
		3	0,0002	0,944	$y=0,0002x+0,531$
	CIP	1	0,266	0,992	$y=0,266x+0,039$
		2	0,010	0,929	$y=0,010x+1,062$
		3	0,0004	0,916	$y=0,0004x+1,205$

Comportamiento frente a la humedad

En la **Figura 3-12** se presentan el contenido de humedad en estado de equilibrio para los materiales estudiados en función de la humedad relativa.

Éste estudio es importante para poder clasificar a los materiales de acuerdo a la capacidad de tomar humedad del medio, en otras palabras saber qué tan higroscópico es, sometiendo las muestras a diferentes cámaras de humedad relativa de 34 a 92%, y evaluando las variaciones de peso en cada caso (116).

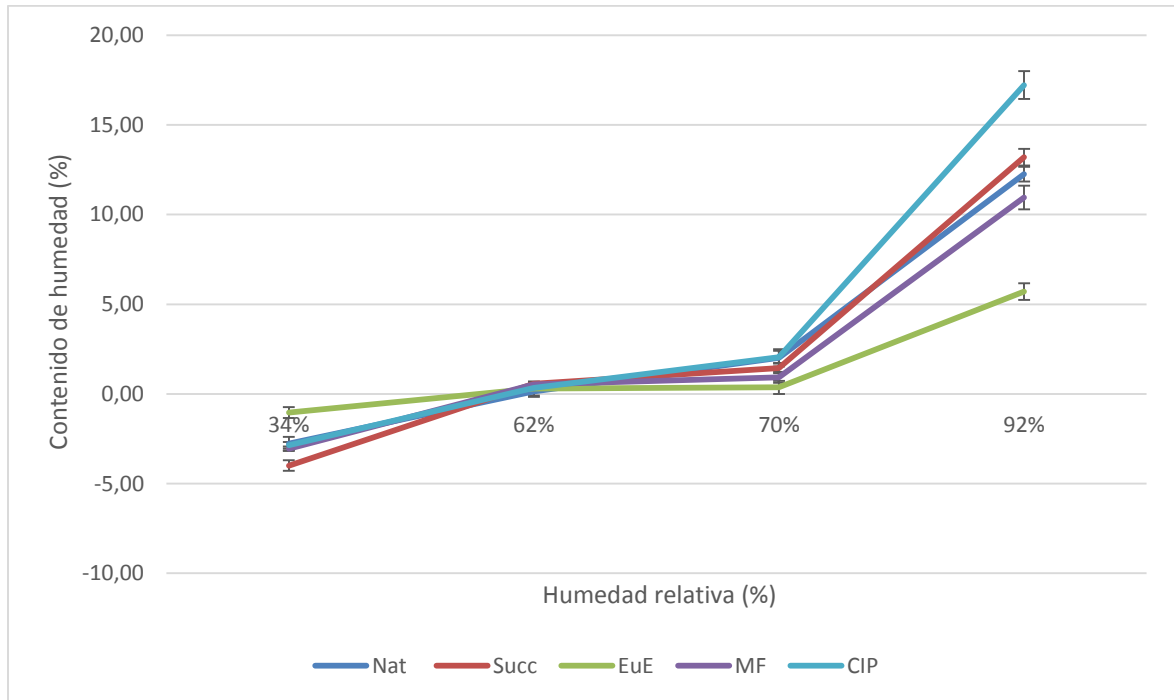


Figura 3-12 Contenido de humedad en el estado de equilibrio del almidón de yuca nativo (AYNat) y succinato (AYSucc), Eudragit® EPO (EuE), mezcla física (0,75:1 EuE: AYSucc) (MF) y complejo interpolielectrolito (CIP)

De acuerdo con los resultados obtenidos en la **Figura 3-12** del comportamiento de los materiales frente a la humedad y teniendo en cuenta la clasificación de higroscopicidad, las muestras son Categoría I: No higroscópicas, ya que al ser sometidas a humedades mayores al 90% las muestras no tuvieron ganancia de peso superiores al 20%. Por lo general, estos materiales requieren un material de envase estándar y no presentarán problemas de estabilidad física (116).

Sí se evidencian diferencias entre los materiales precursores y el CIP, demostrando que el CIP presenta mayor ganancia de peso a humedades relativas mayores de 70%.

Frentes de movimiento

Se midieron los frentes de movimiento de la MF y del CIP en tres medios diferentes: HCl 0,1 N pH 1,2; buffer fosfatos pH 6,8 y 7,2 en función del tiempo. En la **Figura 3-13** se presentan las fotografías de los frentes de movimiento para las dos muestras a tiempo 0 y

480 min, a pH 1,2. En la **Figura 3-14** y **Figura 3-15** se presentan las gráficas de los frentes de movimientos para las muestras de MF y de CIP a pH 1,2 en función del tiempo.

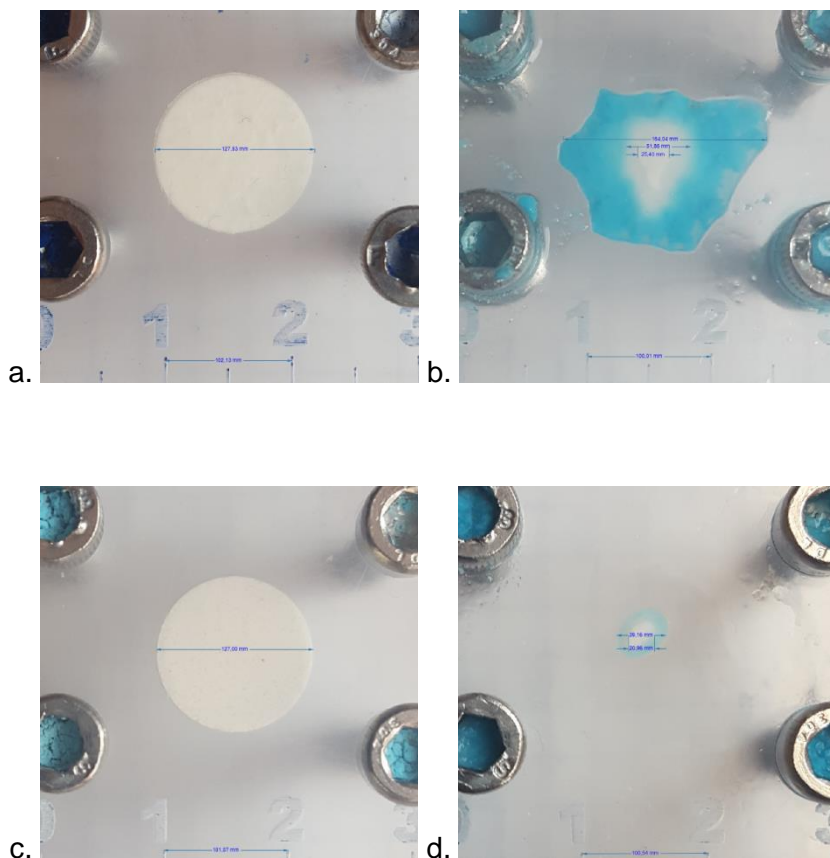


Figura 3-13 Fotografías de las tabletas ubicadas dentro de los discos de Plexiglas usados para establecer los frentes de movimiento experimentales, a. tiempo 0 min y b. tiempo 480 min de la MF (0,75:1 EuE: AYSucc), c. tiempo 0 min d. tiempo 480 min del CIP a pH 1,2.

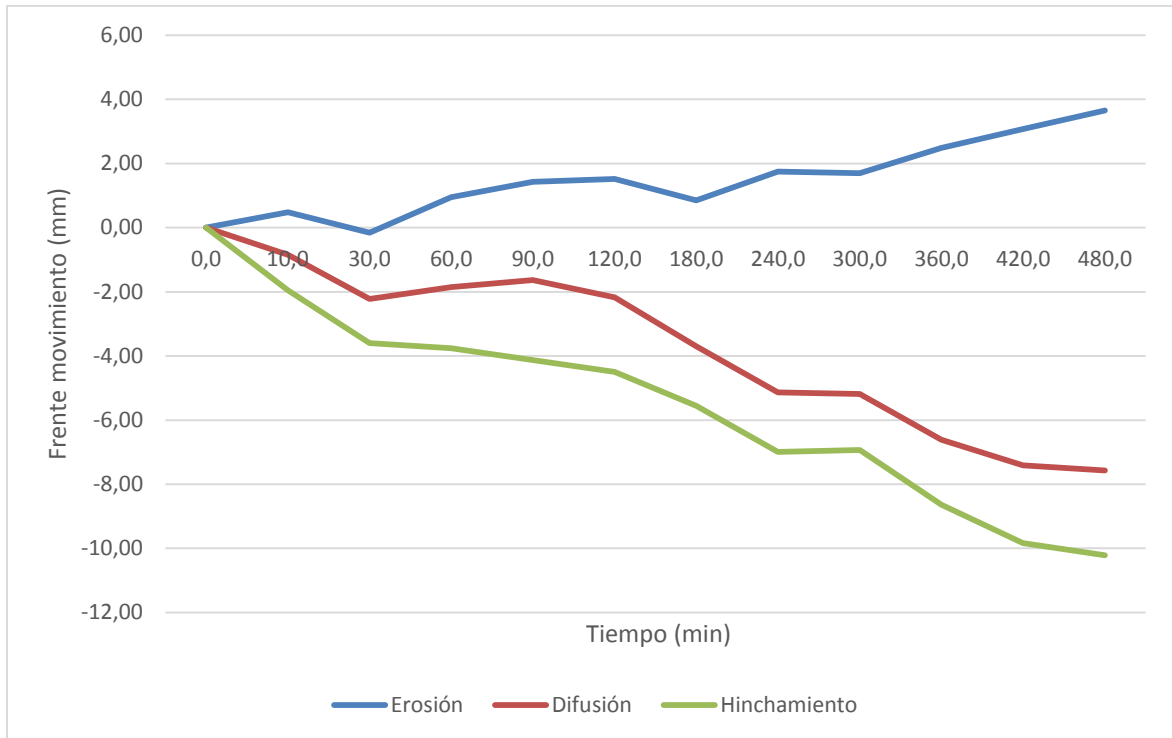


Figura 3-14 Frentes de movimientos de la MF (0,75:1 EuE: AYSucc) a pH 1,2

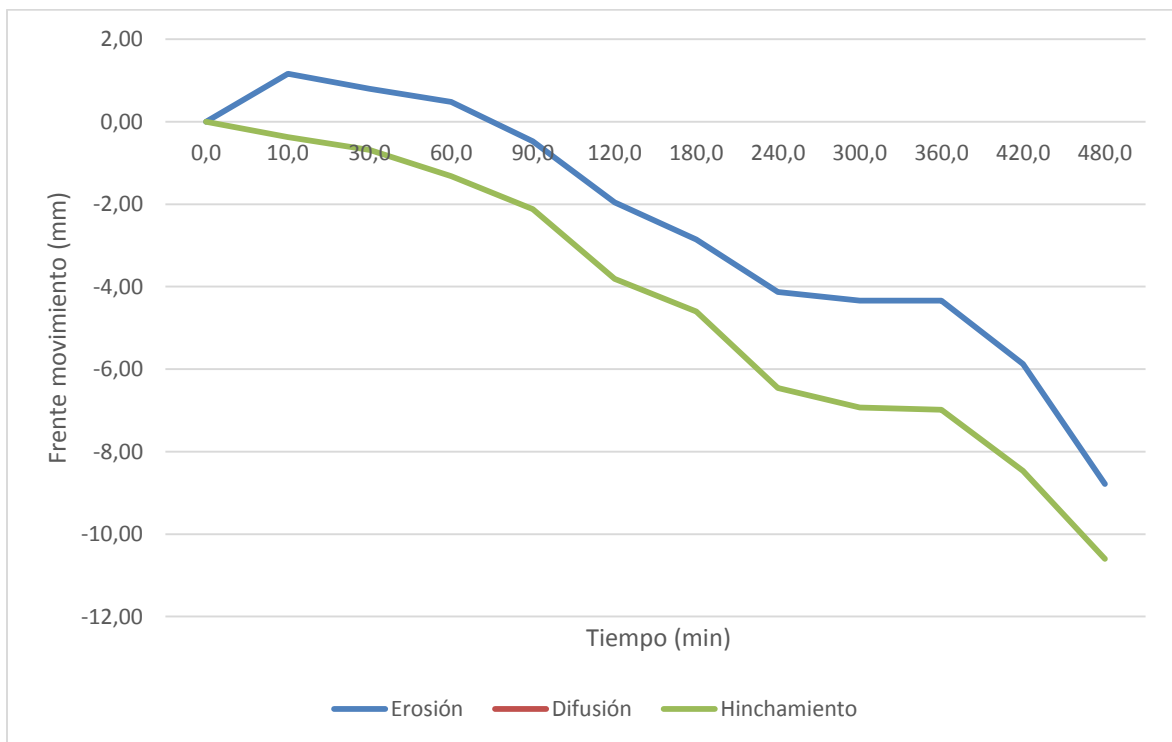


Figura 3-15 Frentes de movimientos de la CIP a pH 1,2

En los resultados se presentan las dinámicas de las muestras a pH 1,2 de los frentes de movimiento con respecto al tiempo, en donde se observan comportamientos completamente diferentes para la MF y el CIP, debido a que en la MF se evidencian los tres frentes de movimiento, en donde el frente de erosión (de color azul en la **Figura 3-13** fotografía b) se observa de mayor tamaño al frente de erosión del CIP (de color azul en la **Figura 3-13** fotografía d), en donde se desintegró casi completamente y no se evidenció claramente el frente de difusión. Esto quiere decir que a este pH el CIP no funciona como matriz hinchable, sino como un sistema de liberación inmediata.

En la **Figura 3-16** se presentan las fotografías de los frentes de movimiento para las dos muestras a tiempo 0 y 480 min, en la **Figura 3-17** y **Figura 3-18** se presentan las gráficas de los frentes de movimientos para las muestras de MF y de CIP a pH 6,8 en función del tiempo.

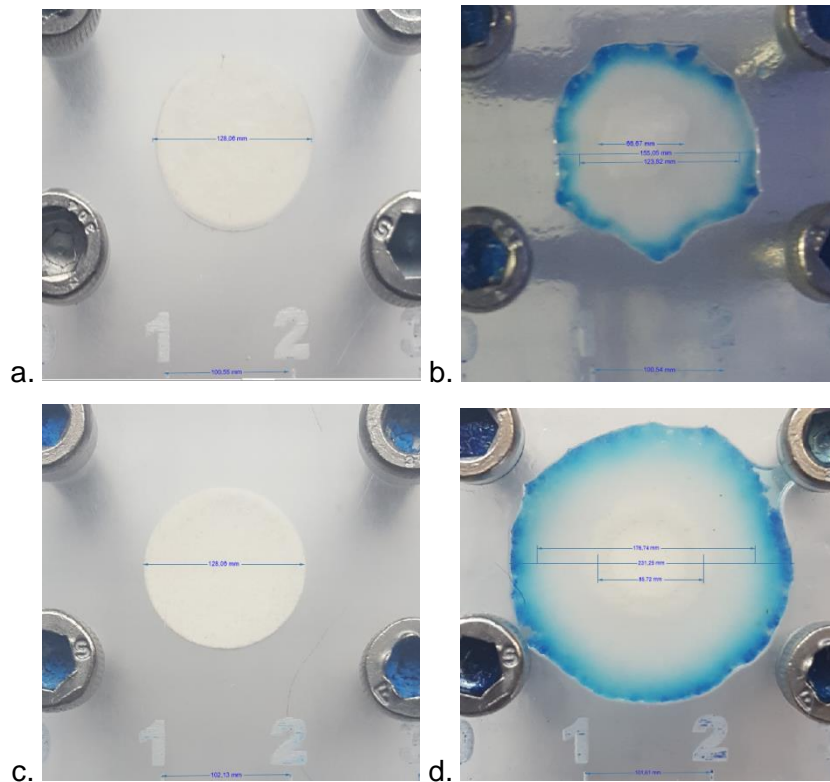


Figura 3-16 Fotografías de las tabletas ubicadas dentro de los discos de Plexiglas usados para establecer los frentes de movimiento experimentales, a. tiempo 0 min y b. tiempo 480 min de la MF (0,75:1 EuE: AYSucc), c. tiempo 0 min d. tiempo 480 min del CIP a pH 6,8.

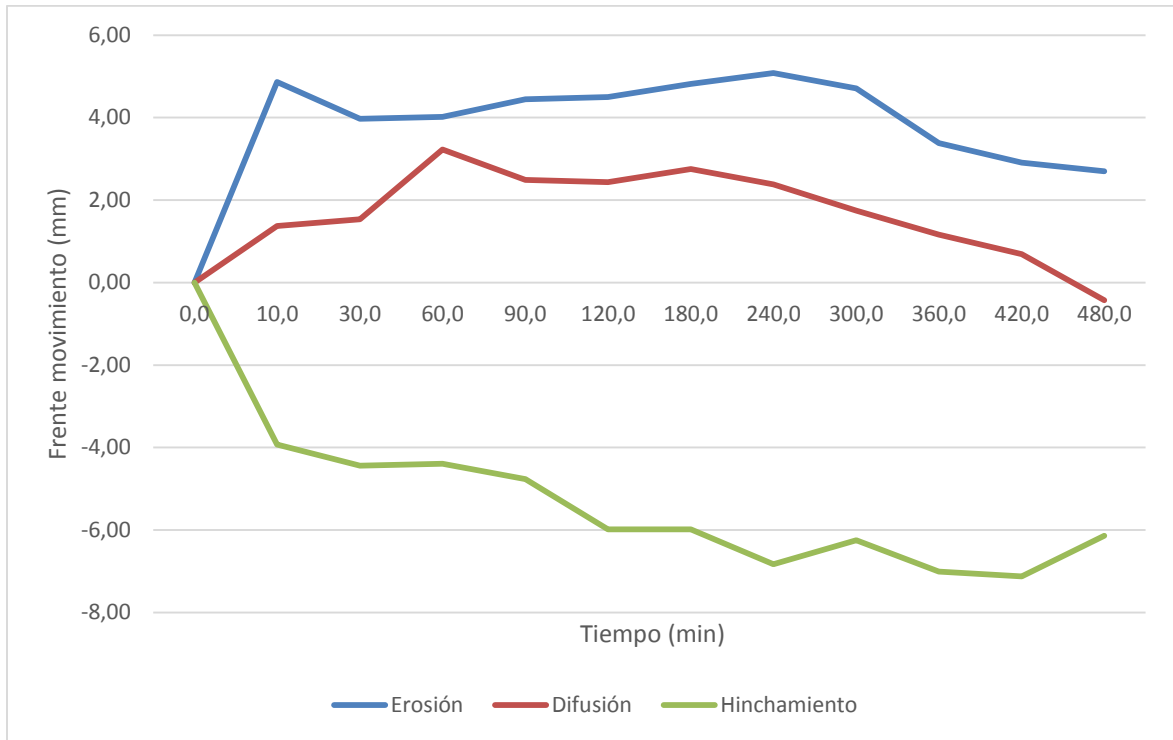


Figura 3-17 Frentes de movimientos de la MF(0,75:1 EuE: AYSucc) a pH 6,8

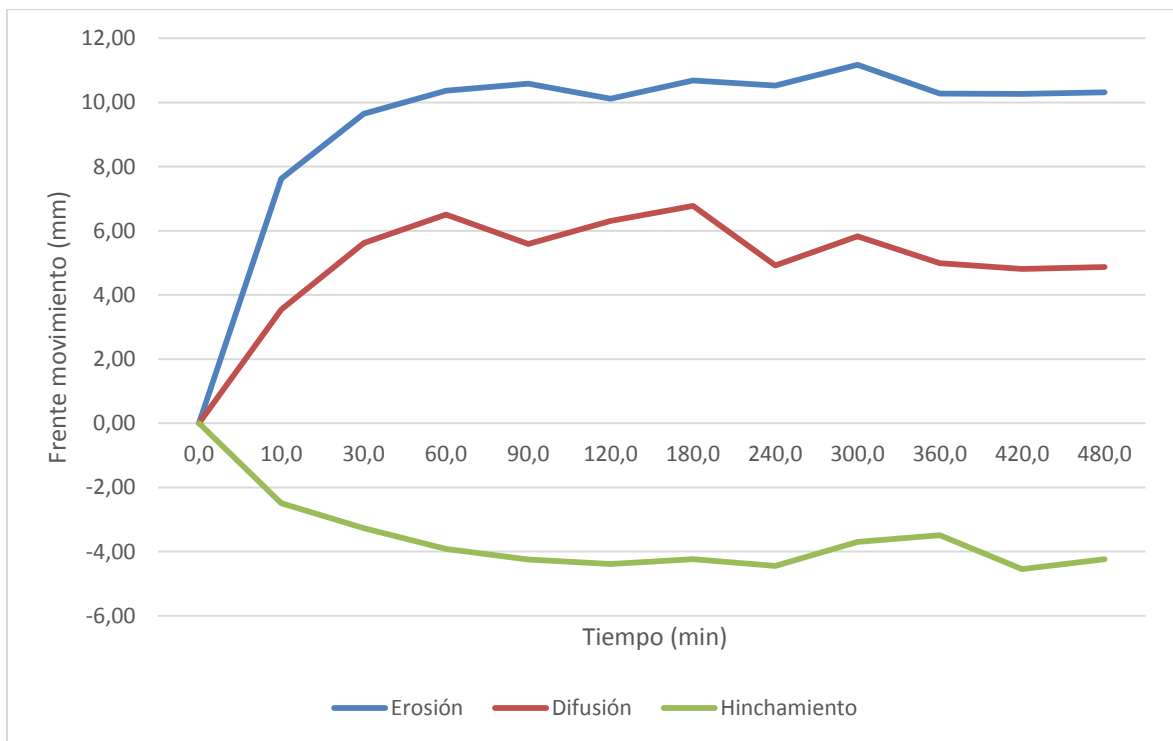


Figura 3-18 Frentes de movimientos de la CIP a pH 6,8

Para las muestras sometidas al buffer pH 6,8 se evidencia una dinámica diferente a la observada a pH 1,2, pues no se presenta desintegración del CIP. Se presenta crecimiento simultáneo del frente de erosión y de difusión, y la disminución del frente de hinchamiento con respecto al tiempo. Éste comportamiento es el esperado en una matriz hidrofílica, en dónde, cuando el frente de difusión aumenta con respecto al tiempo, se da la liberación paulatina del fármaco contenido en el interior de la matriz (11,117). Adicionalmente se han observado casos en los cuales el frente de difusión aumenta y disminuye aleatoriamente a lo largo del tiempo lo cual es debido a que existen movimientos de translocación del polímero hinchable, lo cual evita que la capa de gel producida por el polímero se expanda (117) comportamiento observado en la **Figura 3-18** para el CIP.

Se observa gran diferencia entre los frentes de movimiento generados por la MF y el CIP, ya que los valores para los frentes de erosión y difusión del CIP son mayores, evidenciando que el CIP tiene mayor capacidad de hinchamiento que la MF formando una gran capa de gel alrededor de la tableta (11). Ésta mayor capacidad de hinchamiento podría hacer que el CIP retenga más tiempo el fármaco en su capa de gel y así aumente el tiempo de liberación hacia el exterior de la matriz (14).

De manera similar a lo presentado anteriormente, en la **Figura 3-19** se presentan las fotografías de los frentes de movimiento para las dos muestras a tiempo 0 y 480 min, en la **Figura 3-20** y **Figura 3-21** se presentan las gráficas de los frentes de movimientos para las muestras de MF y de CIP a pH 7,2 en función del tiempo.

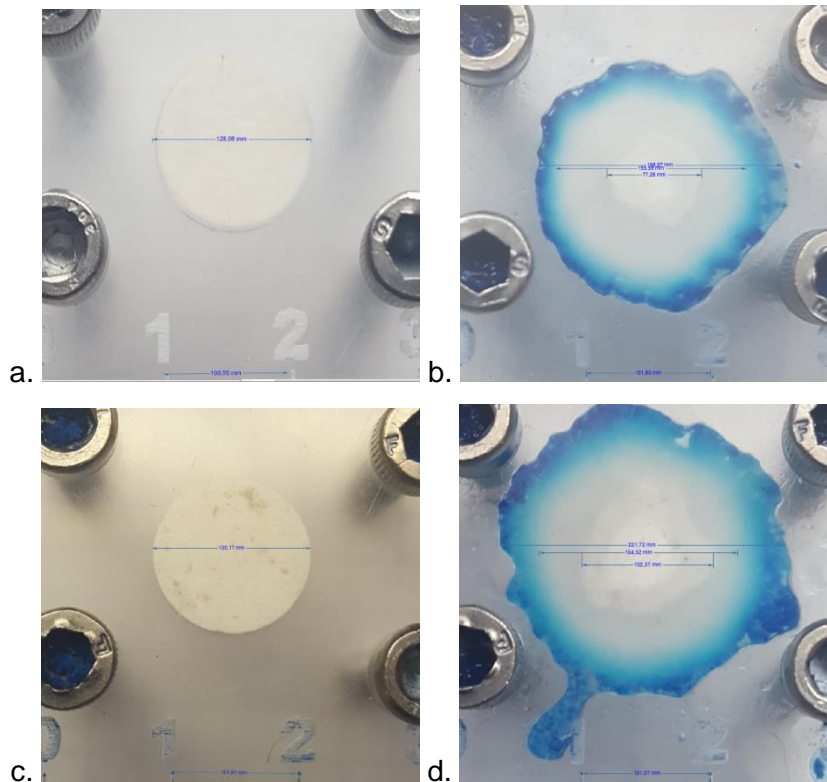


Figura 3-19 Fotografías de las tabletas ubicadas dentro de los discos de Plexiglas usados para establecer los frentes de movimiento experimentales, a. tiempo 0 min y b. tiempo 480 min de la MF(0,75:1 EuE: AYSucc), c. tiempo 0 min d. tiempo 480 min del CIP a pH 7,2.

Para las muestras sometidas al buffer pH 7,2 se evidencia una dinámica similar a la observada con el buffer pH 6,8, con respecto al crecimiento simultáneo del frente de erosión y de difusión, y la disminución del frente de hinchamiento con respecto al tiempo. La principal diferencia que se evidencia es que el CIP a pH 6,8 presenta un frente de difusión más estable, manteniéndose con pocas variaciones con respecto al tiempo, mientras que a pH 7,2 tiende a disminuir después de los 120 min (ver **Figura 3-21**).

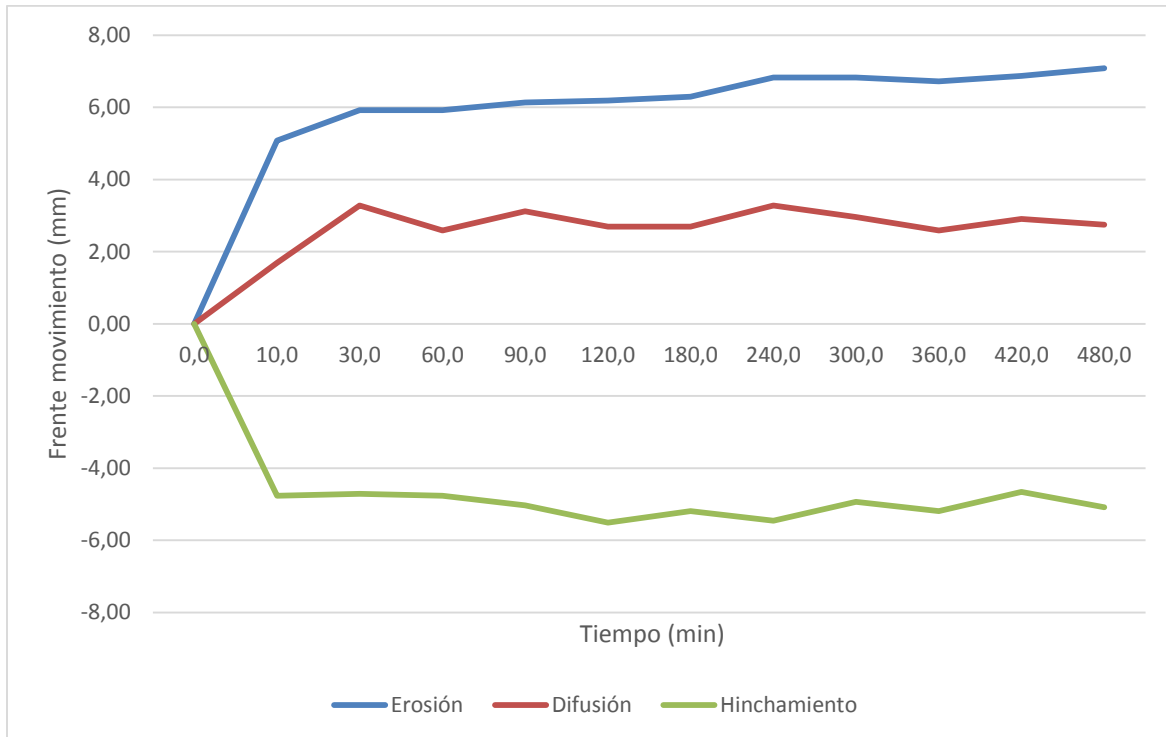


Figura 3-20 Frentes de movimientos de la MF (0,75:1 EuE: AYSucc) a pH 7,2

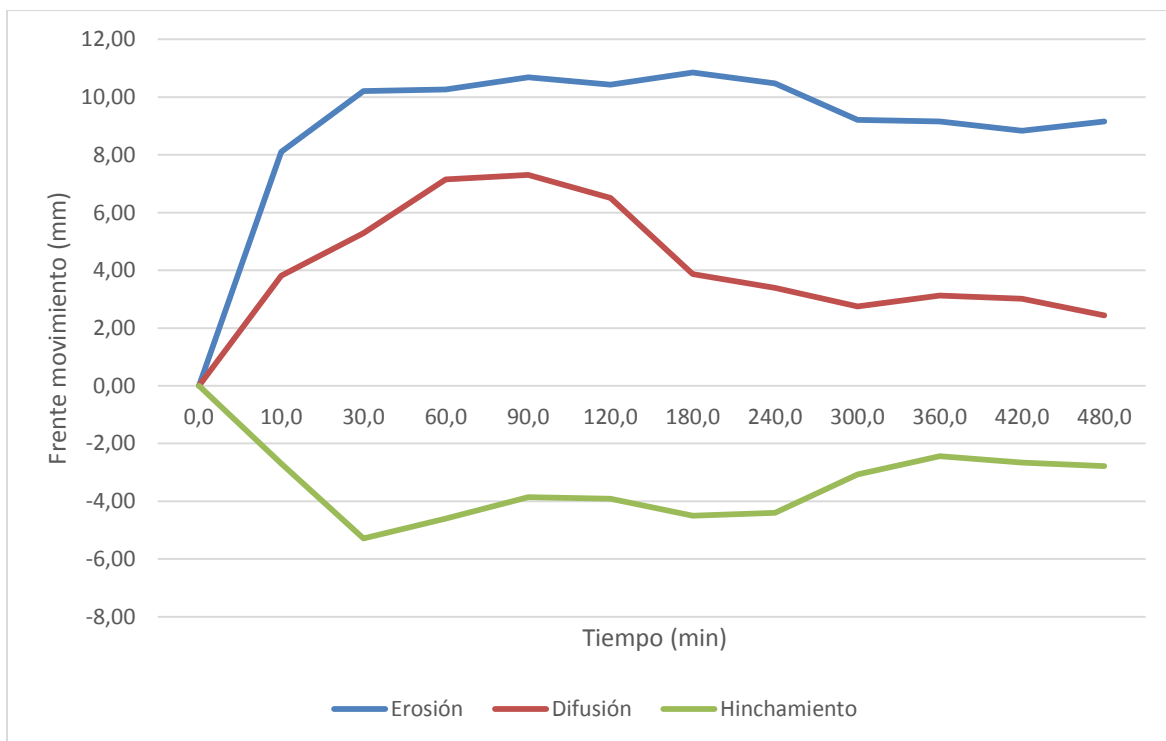


Figura 3-21 Frentes de movimientos de la CIP a pH 7,2

Comportamiento de liberación del dexibuprofeno

Para la evaluación de la liberación se elaboraron dieciocho comprimidos en total, cada uno de 400 mg: nueve comprimidos de CIP + dexibuprofeno (200 mg) y nueve de la MF + dexibuprofeno (200 mg).

Para cuantificar el dexibuprofeno liberado a partir de los comprimidos en cada una de las condiciones del ensayo, se validó la metodología analítica por UV. En la tabla **Tabla 3-13** se muestran los resultados de cada uno de los parámetros de la validación. En el **Anexo A: Validación de la metodología analítica** se presenta el protocolo y resultados de la misma.

Además de evaluar la liberación del dexibuprofeno a partir de las matrices de MF y CIP, estas se compararon con la muestra comercial en los tres medios seleccionados, HCl 0,1 N pH 1,2; buffer fosfatos pH 6,8 y 7,2 en función del tiempo. En la **Figura 3-22** se muestran los perfiles de liberación del dexibuprofeno para cada una de las matrices a pH 1,2.

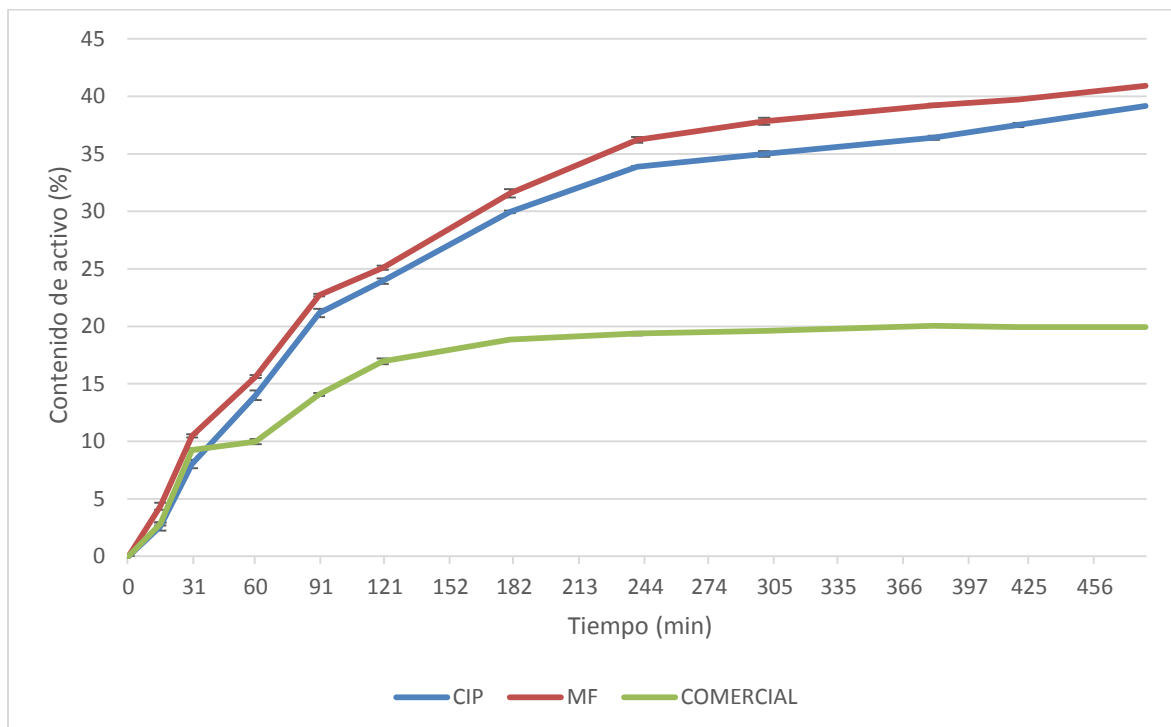


Figura 3-22 Perfil de liberación del dexibuprofeno a partir de la mezcla física de polielectrolitos (MF) (0,75:1 EuE: AYSucc), del complejo interpolielectrolítico (CIP) y del producto comercial, a pH 1,2.

Tabla 3-13 Resumen de la validación de la metodología analítica para el ensayo de liberación de dexibuprofeno

Parámetro de Validación	Resultado	Concepto
Rango	2 – 12 µg/mL	--
Selectividad (pH 1,2)	221 nm – No se presenta interferencias	Cumple
Selectividad (pH 6,8)	221 nm – No se presenta interferencias	Cumple
Selectividad (pH 7,2)	221 nm – No se presenta interferencias	Cumple
Linealidad	$y = 0,0379x + 0,0067$ m: t calculado = 71,276; t tabulado = 2,120 b: t calculado = 1,513; t tabulado = 2,120 R: t calculado = 71,276; t tabulado = 2,120	Cumple Cumple Cumple
Límite de detección	0,386 µg/mL	--
Límite de Cuantificación	1,169 µg/mL	--
Repetibilidad del sistema	RSD: 0,273%	Cumple
Repetibilidad del método (4 µg/mL)	RSD: 0,737%	Cumple
Repetibilidad del método (6 µg/mL)	RSD: 0,475%	Cumple
Repetibilidad del método (8 µg/mL)	RSD: 0,177%	Cumple
Precisión intermedia (Analistas)	F calculado = 0,28; F tabulado = 4,75	Cumple
Precisión intermedia (Días)	F calculado = 1,63; F tabulado = 3,89	Cumple
Precisión intermedia (Replicas)	F calculado = 0,59; F tabulado = 3,89	Cumple
Exactitud	t calculado = -0,03; t tabulado = 2,31	Cumple
Robustez (Exactitud pH 1,2)	t calculado = 0,48; t tabulado = 2,31	Cumple
Robustez (Exactitud pH 6,8)	t calculado = 0,17; t tabulado = 2,31	Cumple
Robustez (Exactitud pH 7,2)	t calculado = -2,12; t tabulado = 2,31	Cumple

El comportamiento ilustrado muestra que al final del estudio (480 min) no se encuentra la totalidad del principio activo disuelto en el medio. Esto se debe a que el dexibuprofeno es poco soluble a pH ácido, aproximadamente 10 mg por cada 100 mL (46).

Aunque los tres sistemas, en contacto con el medio ácido se desintegraron casi de inmediato, cabe resaltar que las muestras del CIP y MF presentan mayor porcentaje de liberación del dexibuprofeno que la muestra comercial en la **Figura 3-22**, pero la cantidad disuelta en los 900 mL del medio de disolución para las tres muestras es de aproximadamente 90 mg, pero los comprimidos de la muestra comercial tienen el doble

dosis de dexibuprofeno lo cual hace que el porcentaje de liberación sea menor en comparación con los porcentajes de liberación del CIP y MF.

En la **Figura 3-23** y **Figura 3-24** se presentan los perfiles de disolución para los comprimidos de dexibuprofeno en buffer pH 6,8 y 7,2.

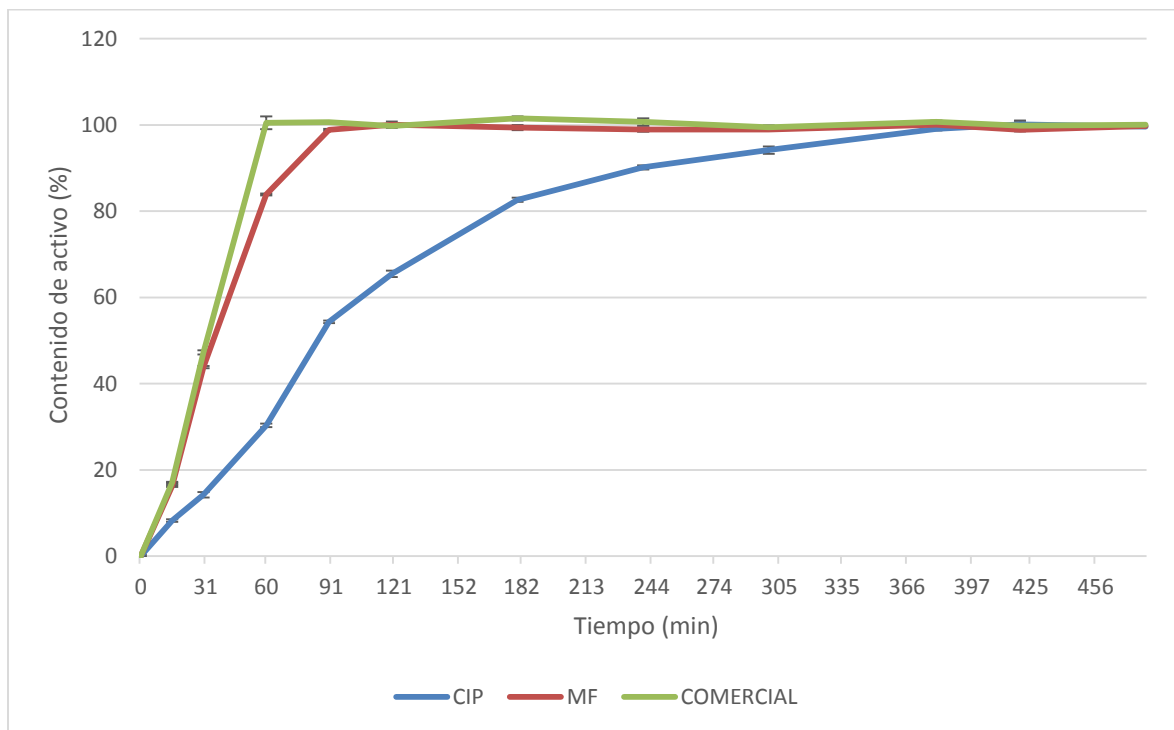


Figura 3-23 Perfil de liberación del dexibuprofeno a partir de la mezcla física de polielectrolitos (MF) (0,75:1 EuE: AYSucc), del Complejo interpolielectrolítico (CIP) y del producto comercial, a pH 6,8.

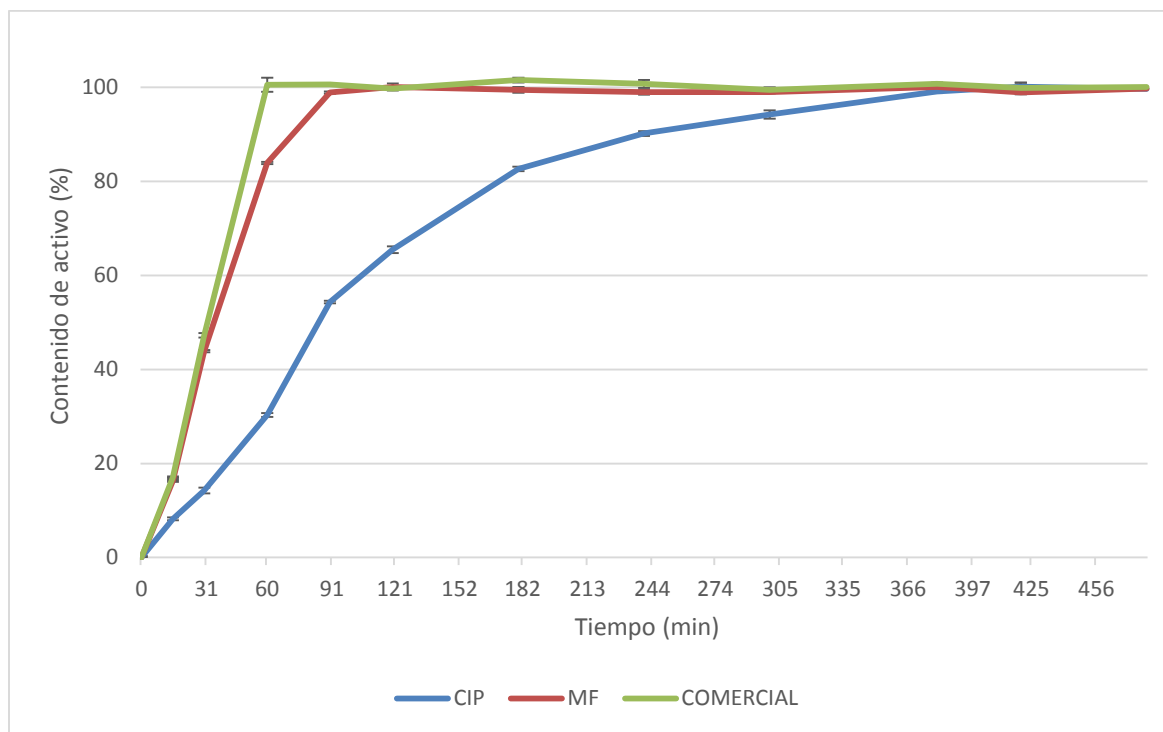


Figura 3-24 Perfil de liberación del dexibuprofeno a partir de la mezcla física de polielectrolitos (MF) (0,75:1 EuE: AYSucc), del Complejo interpolielectrolítico (CIP) y del producto comercial, a pH 7,2.

Se observa que la muestra comercial libera el 90% del activo en menos de 60 min en los medios de disolución pH 6,8 y 7,2, confirmando ser un comprimido de liberación inmediata. Según la **Figura 3-23** y la **Figura 3-24** visualmente la MF también se comporta como sistema de liberación inmediata, pero al calcular los factores de similitud (tomando como referencia la muestra comercial), se obtiene que a pH 6,8 el f_2 es de 39,7 y a pH 7,2 de 64,6. Este resultado demuestra similitud a pH 7,2 y diferencias a pH 6,8. Para el CIP, con valores de f_2 de 20,72 y 27,06 a pH 6,8 y 7,2 respectivamente, demuestra no tener similitud con la muestra comercial.

Este comportamiento muestra que el CIP genera un control en la liberación, siendo mayor a pH 6,8, lo que está asociado a los resultados presentados en los frentes de hinchamiento y en sorción, sugiriendo que el CIP podría ser empleado como excipiente en el desarrollo de SLM tipo matriz hidrofílica. La desintegración que sufre la matriz del CIP como resultado de su disolución a pH 1,2, podría prevenirse mediante el empleo de una cubierta gastroresistente al momento de formular un producto.

En la **Tabla 3-14** se muestran los parámetros asociados a cada modelo cinético evaluado, a partir de los datos de liberación del activo a partir del CIP, que fue el que presentó un control de la liberación, junto al respectivo coeficiente de correlación, en los medios de buffer de fosfato pH 6,8 y 7,2.

Tabla 3-14 Modelos cinéticos, parámetros y coeficientes de correlación de la liberación del dexibuprofeno en el complejo interpolielectrolito (CIP) a pH 6,8 y 7,2.

Modelo	Parámetro	pH 6,8	pH 7,2
Orden Cero	k_0 (%/min)	0,205	0,208
	R^2	0,892	0,816
Orden 1	k_1 (min^{-1})	0,287	0,305
	R^2	0,975	0,969
Korsmeyer - Peppas	k^1 (min^{-n})	4,328	5,299
	n	0,522	0,494
	R^2	0,997	0,994

Los resultados del análisis cinético evidencian que el modelo al que más se ajustan los datos es el de Korsmeyer – Peppas, siendo el coeficiente de correlación más cercano a 1. A partir de este modelo, el cálculo de los valores de n da información acerca del mecanismo de liberación. En la **Tabla 3-15** se muestran los valores teóricos de n con relación al mecanismo de liberación.

Tabla 3-15 Mecanismos de liberación suponiendo figura geométrica de cilindro según Korsmeyer - Peppas (63)

Valor del n	Mecanismo de liberación
0,45	Difusión Fickiana
0,45 > n < 0,89	Anómala
0,89	Relajación – erosión del polímero

Según los valores calculados de n para CIP reportados en la **Tabla 3-14** comparados con los valores teóricos de la **Tabla 3-15**, 0,522 para pH 6,8 y 0,494 para pH 7,2. indican que la liberación del dexibuprofeno de la matriz hidrofílica es de tipo anómalo, en donde se presentan dos fenómenos difusión de Fick y relajación – erosión de la matriz (11,15,57,102,103).

Es importante tener en cuenta en el momento de la formulación de una matriz hidrofílica a partir del CIP, que en el medio de disolución, el complejo podría interactuar con los demás componentes que se encuentren ionizados, tales como sales (en éste caso los fosfatos del buffer). Por tal motivo se debe tener en cuenta que dicho CIP debe ser estequiométrico, para disminuir las interacciones innecesarias; aunque la presencia de dichas sales podría disminuir la complejación entre los poliiones (21), se han documentado casos en donde los principios activos ionizados generan “defectos” en las cadenas de los PE afines, formando enlaces iónicos fuertes, disminuyendo la liberación (63). De acuerdo a los resultados presentados de liberación, no se evidencia que haya habido interacción del CIP con los iones del buffer ni con el dexibuprofeno, teniendo en cuenta que se alcanzó el 100% a pH 6,8 y 7,2 cuando se empleó el CIP. Algunos autores Moustafine et al y Baena (63,109) han manifestado disminución en la liberación en presencia de los iones fosfato del medio, que se pueden unir a los grupos no neutralizados del complejo generando matrices insolubles. El hecho, de que no se presente interacción de los fosfatos con el CIP sugiere que se está comportando como un complejo estequiométrico. Por otra parte, de los resultados se infiere que si el dexibuprofeno se hubiera complejado, se reflejaría en un perfil de liberación controlado que no se presentó en el comprimido del activo con la mezcla física.

En general, a partir del estudio realizado para la caracterización de las propiedades fisicoquímicas y funcionales del CIP, se demuestra que puede ser un buen material para la formación de una matriz hidrofílica, que libere controladamente el dexibuprofeno.

3.4 Conclusiones

Se estableció un pH de 6,0 por presentar el potencial Z más cercano a cero, para la obtención de un CIP estequiométrico, con una relación de 0,75:1 de EuE y AYSucc, cuya formación se confirmó mediante IR.

Este complejo se caracteriza por ser un polvo fino de color blanco a beige, con un tamaño de 385,1 μm y forma irregular. Estas propiedades intrínsecas diferentes a los de los materiales precursores, demostraron que la formación del complejo confiere un comportamiento distinto, que se refleja en propiedades farmacotécnicas derivadas con valores adecuados para ser empleado como un excipiente para compresión directa.

El comportamiento frente a la humedad, permitió clasificar al CIP, así como a los demás materiales como no higroscópicos (categoría I), lo que facilita el almacenamiento o los procesos tecnológicos al momento de elaborar una formulación, no requiriendo un tratamiento especial frente a la humedad.

Mediante los ensayos de sorción, se observó una mayor capacidad del CIP para captar el medio líquido en los tres valores de pH, caracterizado por un comportamiento bifásico, en comparación de los PE precursores.

El análisis de los frentes de movimiento reveló que a pH 1,2 tanto el CIP como la MF se desintegran rápidamente y no se evidencian los frentes. A los valores de pH 6,8 y 7,2 se evidencian los frentes siendo más claros y de mayor tamaño para el CIP, que para la MF. Esto sugiere que la matriz con CIP, podría comportarse como una matriz hidrofílica.

La validación de la metodología analítica se llevó a cabo en un rango de 2 a 12 $\mu\text{g/mL}$ de dexibuprofeno teniendo en cuenta los diferentes medios en los cuales se realizarían los perfiles de disolución, cumpliendo con los parámetros de selectividad, linealidad, exactitud, precisión y robustez. Se establecieron los límites de detección y cuantificación, que fueron de 0,386 $\mu\text{g/mL}$ y de 1,169 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

El comportamiento de la liberación del dexibuprofeno presentó desintegración para el producto comercial, la MF y el CIP a pH 1,2. A pH 6,8 y 7,2, el producto comercial y la MF se comportan como sistemas de liberación inmediata, mientras el CIP presentó un control de la liberación, que se ajusta al modelo matemático Korsmeyer y Peppas, con un coeficiente de correlación de 0,997 para pH 6,8 y 0,994 para el pH de 7,2. El valor de n fue cercano a 0,5 para los dos casos, lo que indica que dicho proceso de liberación se lleva a cabo bajo mecanismos de difusión y de relajación – erosión del polímero de la matriz hidrofílica.

4. Conclusiones Generales

Se obtuvo el almidón de yuca modificado químicamente por medio de succinación, con un porcentaje de sustitución 3,48 %. La caracterización realizada permitió demostrar que el AYSucc tiene la capacidad de disociar en soluciones acuosas, convirtiéndolo en un PE aniónico semisintético de gran utilidad para el estudio de los CIP.

Se obtuvo el CIP a partir del almidón modificado (AYSucc) y un PE sintético (EuE), cuya caracterización fisicoquímica y farmacotécnica demostró sus ventajas frente a los PE precursores, en términos de fluidez y compresibilidad.

Los ensayos de sorción, frentes de movimiento y liberación, este último realizado empleando una metodología analítica validada por UV, permitieron demostrar que el CIP se comporta como una matriz hidrofílica a valores de pH 6,8 y 7,2, caracterizada por una mayor capacidad de sorción de agua al principio del proceso; por una definición clara de los frentes de hinchamiento, difusión y erosión y por un comportamiento de liberación controlada, que se ajusta al modelo cinético de Korsmeyer y Peppas.

A partir de los resultados derivados del presente trabajo, se sugiere que el CIP podría ser empleado como excipiente para la elaboración de matrices hidrofílicas para administración peroral, elaboradas mediante compresión directa, con una cubierta entérica para evitar su desintegración al pH gástrico. Para el caso específico de un SLM para dexibuprofeno se logra el control de la liberación durante 8 horas, siempre y cuando se incluya un recubrimiento gastroresistente.

Recomendaciones

Evaluar la formación del CIP con almidones de yuca succinatos con diferentes grados de sustitución, para así determinar la influencia de esta variable en la liberación de principios activos.

Continuar con los estudios para la evaluación de la liberación del dexibuprofeno, con todos los excipientes de la formulación, incluyendo una cubierta gastroresistente.

Continuar las investigaciones en el campo de los CIP empleando únicamente almidones modificados, con el fin de obtener sistemas que pudieran ser biodegradables y por lo tanto adecuados para otras vías de administración.

A. Anexo A: Validación de la metodología analítica

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN ANALÍTICA

Metodología analítica

Se pesó aproximadamente 11,0 mg de dexibuprofeno (Balanza analítica, OHAUS Pioneer, EEUU) en un vaso de precipitados y se adicionó 5 mL de metanol para disolver. Se transfirió cuantitativamente a un balón aforado de 100,0 mL y se llevó a volumen con medio disolvente. Se transfirió una alícuota de 1,0 mL de esta solución a un balón de 50,0 mL y se llevó a volumen con el mismo solvente (66,118). Se usó un espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 221 nm (Ultravioleta UV-1800, Shimadzu, Japón) siguiendo la metodología descrita por Dhartarkar (118), con algunas modificaciones.

Validación de la metodología analítica

Para la validación de la metodología analítica se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros: Rango, especificidad, linealidad, límite de detección y de cuantificación. Precisión (Repetibilidad del sistema, repetibilidad del método y precisión intermedia), exactitud y robustez (75,119–121).

- ***Rango***

Se determinó en una concentración de 2 a 12 µg/mL de dexibuprofeno en agua destilada (66,118).

- ***Selectividad***

Para la validación de este parámetro se realizó un registro en la región ultravioleta entre 200 y 400 nm con dexibuprofeno disuelto en agua destilada y los tres buffer de pH 1,2; 6,8 y 7,2. Adicionalmente se realizó la dispersión de la MF y del CIP en agua destilada y los

tres buffer de pH 1,2; 6,8 y 7,2 de manera individual para determinar posibles interferencias.

- **Linealidad**

La determinación de este parámetro se llevó a cabo empleando seis concentraciones crecientes de dexibuprofeno. Las concentraciones utilizadas fueron de 2, 4, 6, 8, 10 y 12 µg/mL, cada una de las cuales fue preparada por triplicado a partir de la dilución de tres soluciones madre de 100 µg/mL en agua destilada.

Los datos se calcularon teniendo en cuenta el modelo de una recta siguiendo la **Ecuación A-1**. El modelo estadístico utilizado fue el de t de student en donde el t calculado debe ser menor al t tabulado para el parámetro del intercepto, y t calculado debe ser mayor al t tabulado para la aceptación de la pendiente y de la correlación.

Ecuación A-1 Modelo de la recta

$$y = a + bx$$

Ecuación A-2 Prueba t student para la correlación

$$t = \frac{r \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

Ecuación A-3 Cálculo de Sb

$$Sb = \frac{S_{y/x}}{\sqrt{[\sum(x_i - \bar{x})^2]}}$$

Ecuación A-4 Cálculo de Sa

$$Sa = \sqrt{\frac{\sum x_i^2}{n \sum(x_i - \bar{x})^2}} * S_{y/x}$$

Ecuación A-5 Prueba t student para la pendiente

$$tm = \frac{m}{Sb}$$

Ecuación A-6 Prueba t student para el intercepto

$$tb = \frac{b}{Sa}$$

- **Límite de detección y cuantificación**

Los valores de límite de detección y cuantificación se estimaron según el método basado en la curva de calibración utilizando la **Ecuación A-7** y la **Ecuación A-8**.

Ecuación A-7 Cálculo de límite de detección

$$\text{Límite de Detección} = \frac{3,3 * Sa}{m}$$

Ecuación A-8 Cálculo de límite de cuantificación

$$\text{Límite de Cuantificación} = \frac{10 * Sa}{m}$$

- **Precisión**

Para el estudio de la precisión se tuvo en cuenta los siguientes parámetros: Repetibilidad del sistema, del método y precisión intermedia.

- **Repetibilidad del sistema**

El estudio del parámetro «Repetibilidad» correspondiente al instrumento de medida se realizó mediante la lectura de una misma solución diez veces y determinando el RSD, el cual debe ser menor de 2,0%.

- **Repetibilidad del método**

El estudio del parámetro «Repetibilidad» correspondiente al método se realizó mediante la lectura de cinco soluciones a tres concentraciones diferentes, determinando la concentración de cada una, y el RSD, el cual debe ser menor de 2,0%.

- **Precisión intermedia**

Este parámetro se realizó evaluando la similitud estadística de los resultados al variar el día y el analista en la realización de la metodología analítica, empleando el mismo equipo.

Para ello, cada día, cada analista preparó una solución de 4,0 µg/mL. Estas soluciones fueron preparadas y leídas en tres días diferentes, y el análisis estadístico fue realizado mediante un ANOVA en donde el F calculado debe ser menor al F tabulado.

- **Exactitud**

Este parámetro se realizó evaluando el grado de concordancia entre los resultados obtenidos por la aplicación de la metodología, y el valor verdadero aplicando la ecuación dada por la linealidad. Para ello, se prepararon tres soluciones a tres concentraciones diferentes y se sometieron a la curva de calibración. Se realizó el análisis estadístico de t de student y el test de Cochran.

Ecuación A-9 Prueba t student para la exactitud

$$t \text{ calculada} = \frac{\{(100 - \text{Promedio}) * \sqrt{n}\}}{RSD\%}$$

Ecuación A-10 Prueba del test de Cochran para la exactitud

$$G_{exp} = \frac{S^2_{mayor}}{S^2_1 + S^2_2 + S^2_3}$$

- **Robustez**

Este parámetro se realizó evaluando la exactitud de diferentes muestras preparadas a tres pH diferentes, 1,2; 6,8 y 7,2. Para ello, se prepararon tres soluciones por pH, a tres concentraciones conocidas de 2,0; 6,0 y 12 µg/mL y se sometieron a la curva de calibración para así determinar si cumplen con el parámetro de exactitud.

RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN ANALÍTICA

- **Rango**

El rango de concentración estudiada se encuentra entre 2,0 y 12,0 µg/mL de Dexibuprofeno.

- **Selectividad**

El método es selectivo debido a que no se observa en los espectros ninguna interferencia proveniente del agua destilada. Adicionalmente se realizó el espectro del dexibuprofeno en diferentes solventes (buffer pH 1,2; 6,8 y 7,2) sin evidenciar ningún tipo de cambio en el espectro (119,121). En la **Figura A-1** se observan los espectros UV a diferentes pH en donde a. corresponde al solvente agua destilada, b. buffer pH 6,8; c. buffer pH 7,2 y d. HCl 0,1 N pH 1,2.

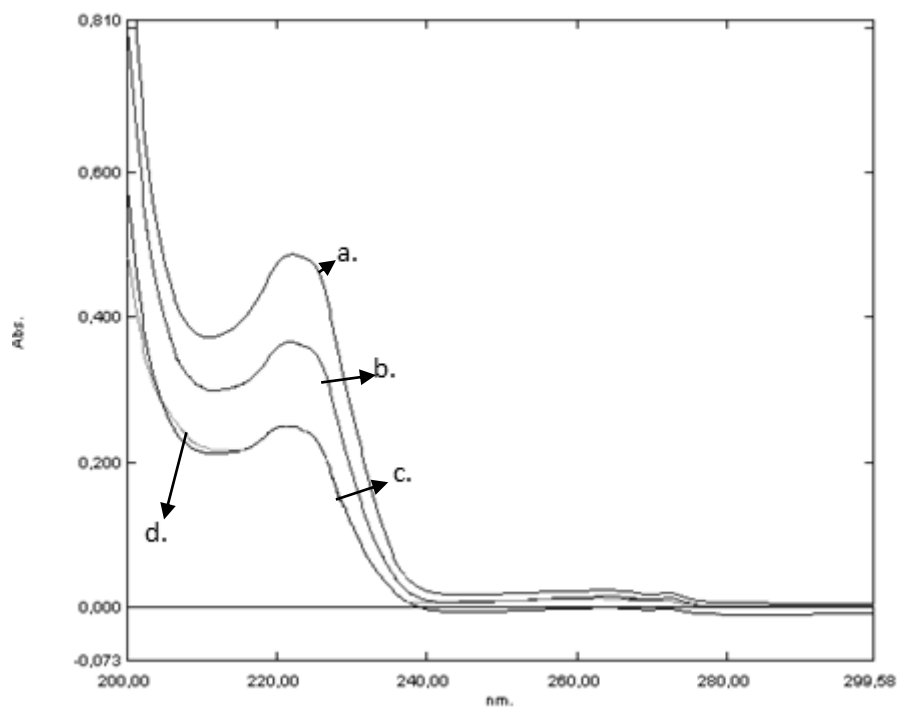


Figura A-1 Selectividad del dexibuprofeno en agua y en buffer pH 1,2; 6,8 y 7,2

- **Linealidad**

El modelo usado se representa en la **Ecuación A-1** (119,120).

Tabla A-1 Datos primarios de la curva de calibración

Solución	[C] µg/mL	Abs 1	Abs 2	Abs Promedio
I	2,10	0,093	0,092	0,093
	4,20	0,166	0,167	0,167
	6,30	0,243	0,243	0,243
	8,40	0,330	0,331	0,331
	10,50	0,415	0,415	0,415
	12,60	0,505	0,504	0,505
II	2,14	0,091	0,091	0,091
	4,28	0,165	0,161	0,163
	6,42	0,247	0,247	0,247
	8,56	0,337	0,332	0,335
	10,70	0,402	0,402	0,402
	12,84	0,489	0,489	0,489
III	2,18	0,092	0,092	0,092
	4,36	0,166	0,163	0,165
	6,54	0,250	0,249	0,250
	8,72	0,340	0,335	0,338
	10,90	0,407	0,407	0,407
	13,08	0,495	0,495	0,495

Tabla A-2 Análisis estadístico de los datos para linealidad

[C] (µg/mL)	Abs								
x	y	xy	x²	y²	(X-β)²	Γ	y-γ	(y-γ)²	y/x
2,10	0,093	0,194	4,410	0,009	-5,390	29,052	0,086	0,006	0,000
2,14	0,091	0,195	4,580	0,008	-5,350	28,623	0,088	0,003	0,000
2,18	0,092	0,201	4,752	0,008	-5,310	28,196	0,089	0,003	0,000
4,20	0,167	0,699	17,640	0,028	-3,290	10,824	0,166	0,001	0,000
4,28	0,163	0,698	18,318	0,027	-3,210	10,304	0,169	-0,006	0,000
4,36	0,165	0,717	19,010	0,027	-3,130	9,797	0,172	-0,007	0,000
6,30	0,243	1,531	39,690	0,059	-1,190	1,416	0,245	-0,002	0,000
6,42	0,247	1,586	41,216	0,061	-1,070	1,145	0,250	-0,003	0,000
6,54	0,250	1,632	42,772	0,062	-0,950	0,903	0,254	-0,005	0,000
8,40	0,331	2,776	70,560	0,109	0,910	0,828	0,325	0,006	0,000
8,56	0,335	2,863	73,274	0,112	1,070	1,145	0,331	0,004	0,000
8,72	0,338	2,943	76,038	0,114	1,230	1,513	0,337	0,001	0,000
10,50	0,415	4,358	110,250	0,172	3,010	9,060	0,404	0,011	0,000
10,70	0,402	4,301	114,490	0,162	3,210	10,304	0,412	-0,010	0,000
10,90	0,407	4,436	118,810	0,166	3,410	11,628	0,419	-0,012	0,000
12,60	0,505	6,357	158,760	0,255	5,110	26,112	0,484	0,021	0,000
12,84	0,489	6,279	164,866	0,239	5,350	28,623	0,493	-0,004	0,000
13,08	0,495	6,475	171,086	0,245	5,590	31,248	0,502	-0,007	0,000
7,49	0,290	48,240	1250,522	1,862	0,000	240,720	5,224	0,000	0,001

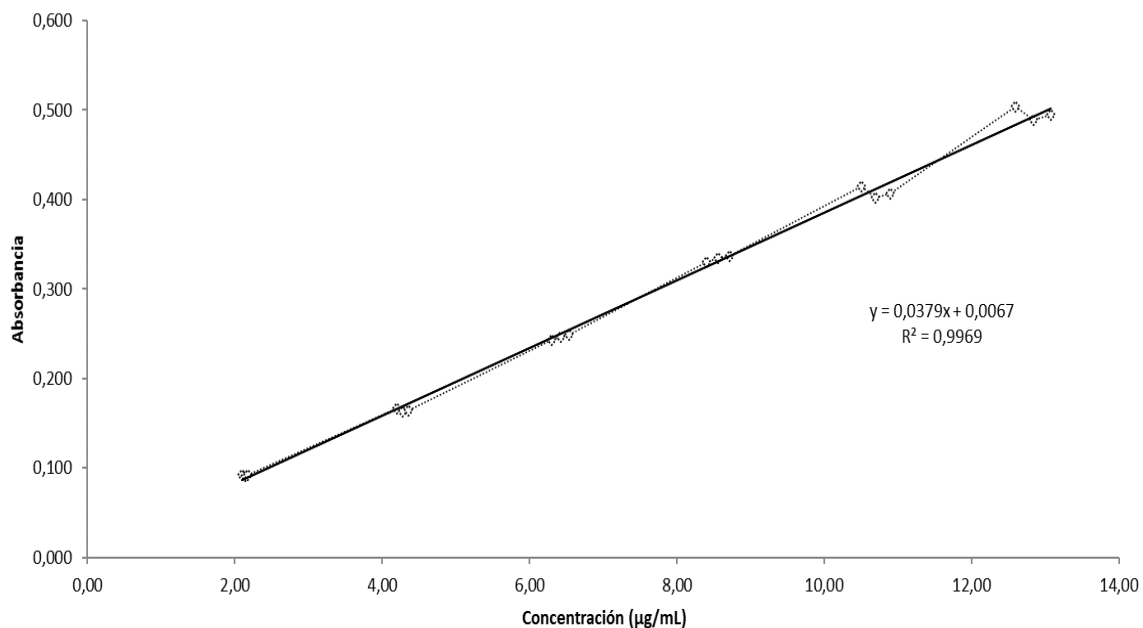


Figura A-2 Curva de linealidad de dexibuprofeno en agua

Tabla A-3 Análisis estadísticos de los datos

Parámetro	Respuesta
r	0,998
r ²	0,997
m o pendiente	0,038
b o intercepto	0,004
S y/x	0,008
Sb	0,001
m/Sb	71,276
Sa	0,004
b/Sa	1,514

Tabla A-4 Análisis t-Student de los parámetros de la linealidad

Linealidad según prueba t (n-2 grados de libertad, t dos colas, α:0.05)					
r	t calculado		r	t tabulado	
	pendiente	intercepto		pendiente	intercepto
71,276	71,276	1,513	2,120	2,120	2,120

Según el análisis estadístico desarrollado anteriormente, se concluye que el Intercepto no es significativamente diferente de cero ya que la $t_{\text{calculada}}$ es menor que la t_{tabulada} . La

pendiente es significativamente diferente de 0 ya que la $t_{\text{calculada}}$ es mayor que la t_{tabulada} . Y finalmente que hay correlación entre los datos de la regresión ya que la $t_{\text{calculada}}$ es mayor que la t_{tabulada} (120). Por lo cual se dice que el parámetro de linealidad se encuentra validado y la **Ecuación A-11** representa la curva.

Ecuación A-11 Ecuación validada

$$y = 0,0379x + 0,0067$$

- **Límite de detección y cuantificación**

Los límites de detección y cuantificación se representan en la **Tabla A-5**.

Tabla A-5 Límite de detección y cuantificación calculados

Parámetro	Resultado ($\mu\text{g/mL}$)
Límite de detección	0,386
Límite de cuantificación	1,169

- **Repetibilidad del sistema**

Con respecto a la repetibilidad del sistema, el RSD para las 10 lecturas fue de 0,273% (Ver **Tabla A-6**). De acuerdo con estos resultados se puede afirmar que la metodología cumple con el parámetro de repetibilidad para el sistema.

Tabla A-6 Datos de repetibilidad

Lectura	Absorbancia
1	0,245
2	0,244
3	0,244
4	0,243
5	0,244
6	0,243
7	0,244
8	0,244
9	0,244
10	0,245
Promedio	0,244
RSD (%)	0,273

- **Repetibilidad del método**

Con respecto a la repetibilidad del método, el coeficiente de variación para las 15 lecturas fue de máximo 0,737% (Tabla A-7). De acuerdo con estos resultados se puede afirmar que la metodología cumple con el parámetro de repetibilidad para el método.

Tabla A-7 Datos de repetibilidad del método

No Análisis	MUESTRA 1		MUESTRA 2		MUESTRA 3	
	Abs	[C] (µg/mL)	Abs	[C] (µg/mL)	Abs	[C] (µg/mL)
	4,08 µg/mL		6,12 µg/mL		8,16 µg/mL	
1	0,163	4,124	0,236	6,050	0,316	8,161
2	0,161	4,071	0,239	6,129	0,317	8,187
3	0,161	4,071	0,237	6,077	0,317	8,187
4	0,162	4,098	0,237	6,077	0,317	8,187
5	0,160	4,045	0,237	6,077	0,316	8,161
PROMEDIO	---	4,082	---	6,082	---	8,177
DESVEST	---	0,030	---	0,029	---	0,014
RSD (%)	---	0,737	---	0,475	---	0,177

- **Precisión intermedia**

Según el análisis estadístico desarrollado, se concluye que los analistas, los días y las réplicas no presentan diferencias significativas en los resultados, ya que los valores de $F_{\text{calculado}}$ son menores que los valores de F_{tabulado} ver **Tabla A-9**.

Tabla A-8 Datos de la precisión intermedia

Analista	[C] (µg/mL)	Réplica	DIA 1		DIA 2		DIA 3	
			Y	Y ²	Y	Y ²	Y	Y ²
Analista 1	4	1	0,162	0,026	0,165	0,027	0,164	0,027
		2	0,164	0,027	0,167	0,028	0,165	0,027
		3	0,163	0,027	0,165	0,027	0,165	0,027
Analista 2	4	1	0,163	0,027	0,164	0,027	0,165	0,027
		2	0,165	0,027	0,162	0,026	0,165	0,027
		3	0,164	0,027	0,166	0,028	0,163	0,027

Tabla A-9 ANOVA de los factores

Fuente de error	GL	SC	CM	F cal	F Tab
Analistas	1	5,00E-07	5,00E-07	0,282723	4,750
Días	2	5,78E-06	2,89E-06	1,633508	3,89
Réplicas	2	2,11E-06	1,06E-06	0,596859	3,89
Error	12	2,12E-05	1,77E-06		
Total	17	2,96E-05	1,74E-06		

Exactitud

El parámetro "Exactitud al 100% de recuperación del nivel de concentración" de la metodología analítica para la cuantificación de dexibuprofeno no presenta una media de recuperación significativamente diferente de 100%. Ya que el valor de $t_{\text{calculado}}$ es menor que el valor de t_{tabulado} , adicionalmente el valor de $G_{\text{experimental}}$ es menor que el valor de G_{tabulado} . Ver **Tabla A-11**.

Tabla A-10 Datos para la exactitud

[C] ($\mu\text{g/mL}$)	Abs	mg	mg Reales	S ²	%R
4,08	0,163	10,31	10,20	0,076	101,08
	0,161	10,18	10,20		99,79
	0,161	10,18	10,20		99,79
6,12	0,239	10,22	10,20	0,051	100,15
	0,237	10,13	10,20		99,29
	0,237	10,13	10,20		99,29
8,16	0,316	10,20	10,20	0,019	100,01
	0,317	10,23	10,20		100,33
	0,317	10,23	10,20		100,33
				Media %	100,01
				RSD %	0,56

Tabla A-11 Estadísticos de la exactitud

Estadístico	Resultado
G_{EXP}	0,5217
G_{TAB}	0,8709
t_{CAL}	-0,0367
t_{TAB}	2,3060

Robustez

La metodología analítica es robusta a los pH de 1,2; 6,8 y 7,2 para la cuantificación de dexibuprofeno. Los valores de $t_{\text{calculado}}$ son menores que los valores de t_{tabulado} , adicionalmente los valores de $G_{\text{experimental}}$ son menores que los valores de G_{tabulado} (**Tabla A-13**).

Tabla A-12 Datos de % de recuperación a diferentes pH

[C] (µg/mL)	Réplica	pH 1,2	pH 6,8	pH 7,2
% Recuperación				
2,0	1	100,82	99,34	100,89
	2	102,03	98,02	99,64
	3	99,61	99,34	98,38
6,0	1	100,18	100,40	101,90
	2	99,77	101,28	101,48
	3	100,18	100,40	101,90
12,0	1	98,50	100,33	101,00
	2	98,70	100,11	100,79
	3	98,50	100,33	101,21
	Promedio	99,81	99,95	100,80
	RSD %	1,17	0,93	1,13

Tabla A-13 Estadísticos de la exactitud a diferentes pH

Estadístico	Resultado pH 1,2	Resultado pH 6,8	Resultado pH 7,2
$G_{\text{EXP}}=$	0,7760	0,5455	0,7358
$G_{\text{TAB}}=$	0,8709	0,8709	0,8709
$t_{\text{CAL}}=$	0,4877	0,1653	-2,1235
$t_{\text{TAB}}=$	2,3060	2,3060	2,3060

5. Bibliografía

1. Jyothi AN, Rajasekharan KN, Moorthy SN, Sreekumar J. Synthesis and characterization of low DS succinate derivatives of cassava (*Manihot esculenta* Crantz) starch. *Starch/Staerke*. 2005;57:319–24.
2. Mustafin RI, Kabanova T V, Zhdanova ER, Bukhovets A V, Garipova VR, Nasibullin SF, et al. Diffusion-transport properties of a polycomplex matrix system based on Eudragit® EPO and carbomer 940. *Pharm Chem J*. 2010;44(3):147–50.
3. Herrera A. Evaluación de la influencia del grado de acetilación del almidón de arracacha (*arracacia xanthorrhiza*) sobre algunas de sus propiedades fisicoquímicas. Tesis de Maestría. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; 2014.
4. Carrascal J. Acetilación del almidón de *Arracacia xanthorrhiza* y evaluación de su aplicación como posible auxiliar farmacéutico. *Journal of Chemical Information and Modeling*. Tesis de Maestría. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; 2013.
5. Sulbaran A. Acetilación del almidón de millo y evaluación de su aplicación como posible auxiliar farmacéutico. Tesis de Maestría. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; 2013.
6. Baena Y, Manzo RH, Ponce D'Leon LF. Preparation and physicochemical characterization of some polyelectrolyte-diclofenac complexes. *Vitae, Rev la Fac Química Farm*. 2011;18(3):305–11.
7. Baena Y, Dallos LJ, Manzo RH, Ponce D 'león LF. Estandarización de celdas de Franz para la realización de ensayos de liberación de fármacos a partir de complejos con polielectrolitos. *Rev Colomb Cienc Quím Farm*. 2011;40(2):174–88.
8. Montaña J, Baena Y, Perez L. A pH responsive drug delivery matrix from an interpolyelectrolyte complex: preparation and pharmacotechnical properties. *Brazilian J Pharm Sci*. 2017;XX:XX.
9. Rojas C. Caracterización del complejo Interpolielectrolítico Eudragit E- Eudragit L100 como matriz de liberación Controlada. Trabajo de grado. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.; 2016.

10. Fassihi RA, Ritschel WA. Multiple-layer, direct-compression, controlled-release system: in vitro and in vivo evaluation. *J Pharm Sci.* 1993 Jul;82(7):750–4.
11. Sandoval PA, Baena Y, Aragón M, Rosas JE, Ponce D 'león LF. Mecanismos generales de cesión de principios activos a partir de matrices monolíticas hidrofílicas preparadas con éteres de celulosa. *Rev Colomb Cienc Quím Farm.* 2008;37(2):105–21.
12. Rojas Cortés MG, Margarita B, Díaz V, Jairo Y, Perilla E. Los biopolímeros como materiales para el desarrollo de productos en aplicaciones farmacéuticas y de uso biomédico. *Rev Ing Investig.* 2008;28(1):57–71.
13. Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J Control Release.* 2000 Feb 3;63(3):235–59.
14. Costa E, Arancibia A, Aiache JM. Sistemas matriciales. *Acta Farm Bonaer.* 2004;23(2):259–65.
15. Lopes CM, Lobo JMS, Costa P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Rev Bras Ciências Farm.* 2005 Jun;41(2):143–54.
16. Fu J, Fares HM, Schlenoff JB. Ion-Pairing Strength in Polyelectrolyte Complexes. *Macromolecules.* 2017 Feb 14;50(3):1066–74.
17. Kötzt J, Kosmella S, Beitz T. Self-assembled polyelectrolyte systems. *Prog Polym Sci.* 2001;26(8):1199–232.
18. Manning GS. Polyelectrolytes. *Annu Rev Phys Chemistry.* 1972;23:117–40.
19. Moustafine RI, Kabanova TV, Kemenova VA, Van den Mooter G. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E100 with Eudragit L100. *J Control Release.* 2005;103(1):191–8.
20. Martin AN, Bustamante P. *Physical pharmacy.* 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. 622 p.
21. Lankalapalli S, Kolapalli VRM. Polyelectrolyte Complexes: A Review of their Applicability in Drug Delivery Technology. *Indian J Pharm Sci.* 2009;71(5):481–7.
22. Quinteros DA, Rigo VR, Kairuz AFJ, Olivera ME, Manzo RH, Allemandi DA. Interaction between a cationic polymethacrylate (Eudragit E100) and anionic drugs. *Eur J Pharm Sci.* 2008;33(1):72–9.
23. Jimenez-Kairuz AF, Allemandi DA, Manzo RH. The improvement of aqueous chemical stability of a model basic drug by ion pairing with acid groups of polyelectrolytes. *Int J Pharm.* 2004;269(1):149–56.

24. Moustafine RI, Kemenova V, Van Den Mooter G. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E 100 with sodium alginate. *Int J Pharm.* 2005;294(1–2):113–20.
25. Pergushov D, Zezin A, Zezin A, Muller A. Advanced functional structures based on interpolyelectrolyte complexes. *Adv Polym Sci.* 2014;255:173–226.
26. de Moraes WA, Silva GTM, Nunes JS, Wanderley Neto AO, Pereira MR, Fonseca JLC. Interpolyelectrolyte complex formation: From lyophilic to lyophobic colloids. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp.* 2016;498:112–20.
27. Peñaranda O, Perilla J, Enciso N. Revisión de la modificación química del almidón con ácidos orgánicos. *Rev Ing e Investig.* 2008;28(3):47–52.
28. Meneses J, Corrales C, Valencia M. Síntesis y caracterización de un polímero biodegradable a partir del almidón de yuca. *Rev EIA.* 2007;8:57–67.
29. Seymour RB, Carraher CE. *Introducción a la química de los polímeros.* 1st ed. Barcelona: Reverté; 1995.
30. Martín JC, López E. Modificación física del almidón de yuca y evaluación de la susceptibilidad a la hidrólisis enzimática por una alfa amilasa. *Rev Colomb Quím.* 2009;38(3):395–408.
31. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. *Handbook of pharmaceutical excipients.* 7th ed. London: American Pharmacists Association and Pharmaceutical Press; 2012.
32. Whistler RL, BeMiller JN. *Industrial gums.* 1st ed. San Diego: Academic Press; 1993.
33. Assaad E, Wang YJ, Zhu XX, Mateescu MA. Polyelectrolyte complex of carboxymethyl starch and chitosan as drug carrier for oral administration. *Carbohydr Polym*
34. Fan J, Li T, Ren Y, Qian X, Wang Q, Shen J, et al. Interaction between two oppositely charged starches in an aqueous medium containing suspended mineral particles as a basis for the generation of cellulose-compatible composites. *Ind Crops*
35. Rodríguez-Sanoja R, Oviedo N, Sánchez S. Microbial starch-binding domain. *Curr Opin Microbiol.* 2005 Jun;8(3):260–7.
36. Zięba T, Kapelko M, Gryszkin A, Brzozowska M. Physical and chemical modification of potato starch to obtain resistant starch preparation. *Polish J Food Nutr Sci.* 2010;60(2):153–7.
37. Englyst HN, Kingman SM, Cummings JH. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. *Eur J Clin Nutr.* 1995 Oct;46(Sup2):S33-50.
38. Jeon Y-S, Lowell AV, Gross RA. *Studies of Starch Esterification: Reactions with*

- Alkenylsuccinates in Aqueous Slurry Systems. *Starch - Stärke*. 1999 Mar;51(2-3):90-3.
39. Ege S, Farrás J, García J, Urpí F. *Química orgánica*. 1er ed. Barcelona: Reverté; 2004.
 40. Ospina B. *La yuca en el Tercer Milenio*. 1st ed. CIAT: CLAYUCA: Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural, FENAVI. Cali; 2003. 586 p.
 41. Alarcón F, Dufour D. *Almidón agrio de yuca en Colombia: Producción y recomendaciones*. 1er ed. CIAT. Cali, Colombia; 1998. 3-10 p.
 42. Maniruzzaman M, Boateng JS, Bonnefille M, Aranyos A, Mitchell JC, Douroumis D. Taste masking of paracetamol by hot-melt extrusion: An in vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Biopharm*. 2012;80(2):433-42.
 43. *European Pharmacopoeia*. 1er ed. Strasbourg: Council of Europe; 2016.
 44. Kim C-K, Callaway Z, Choung JT, Yu JH, Shim KS, Kwon E-M, et al. Dexibuprofen for fever in children with upper respiratory tract infection. *Pediatr Int*. 2013 Aug;55(4):443-9.
 45. Chitlange S s, Soni R, Wankhede S b, Kulkarnipadm a. Spectrophotometric Methods for Simultaneous Estimation of Dexibuprofen and Paracetamol. *Asian J Res Chem* . 2009 [cited 2017 Jan 30];2(1):30-3.
 46. Leising G, Resel R, Stelzer F, Tasch S, Lanziner A, Hantich G. Physical aspects of dexibuprofen and racemic ibuprofen. *J Clin Pharmacol*. 1996;36(12):S3-6.
 47. Zan X, Su Z. Polyelectrolyte multilayer films containing silver as antibacterial coatings. *Thin Solid Films*. 2010;518(19):5478-82.
 48. Kaehler ST, Phleps W, Hesse E. Dexibuprofen: pharmacology, therapeutic uses and safety. *Inflammopharmacology*. 2003 Dec;11(4):371-83.
 49. Evans AM. Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(3):237-56.
 50. Evans AM. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the profens: enantioselectivity, clinical implications, and special reference to S(+)-ibuprofen. *J Clin Pharmacol*. 1996 Dec;36(12 Suppl):7S-15S.
 51. Kollenz C, Phleps W, Kaehler ST. ADIDAC Trial: Analgesia with Dexibuprofen versus Ibuprofen in Patients Suffering from Primary Dysmenorrhea: A Crossover Trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67(1):25-31.
 52. Mustafin RI, Bilan AB, Bukhovets A V., Kemenova VA. Comparative study of

- structural and compositional changes of polycomplex matrices based on Eudragit® EPO and Eudragit® L100. *Pharm Chem J.* 2011;45(2):114–7.
53. Moustafine R, Bukhovets A, Garipova V, Sitenkov A, Shamsutdinova A, Kemenova V, et al. Comparative evaluation of new carriers for controlled drug delivery based on Eudragit EPO/L100 interpolyelectrolyte complexes. *Pharm Chem J.* 2012 Nov 1;46(8):507–11.
 54. Pendekal M, Tegginamat P. Development and characterization of chitosan-polycarbophil interpolyelectrolyte complex-based 5-fluorouracil formulations for buccal, vaginal and rectal application. *J Pharm Sci.* 2012;20(67):1–11.
 55. Petrov MM, Pichugov RD, Keshtov ML, Makhaeva EE. Electrochromism of interpolyelectrolyte poly (pyridinium) e Poly (styrene sulfonate) complexes. 2016;34:1–11.
 56. Enríquez M, Velasco R, Fernandez A. Caracterización de almidones de yuca nativos y modificados para la elaboración de empaques biodegradables. *Biotecnol en el Sect Agropecu y Agroindustrial.* 2013;11(SPE):21–30.
 57. Nair SB, Jyothi AN. Cassava starch-konjac glucomannan biodegradable blend films: In vitro study as a matrix for controlled drug delivery. *Starch/Staerke.* 2013;65(3–4):273–84.
 58. Colivet J, Carvalho RA. Hydrophilicity and physicochemical properties of chemically modified cassava starch films.
 59. Zhang B, Mei JQ, Chen B, Chen HQ. Digestibility, physicochemical and structural properties of octenyl succinic anhydride-modified cassava starches with different degree of substitution. *Food Chem .* 2017;229:136–41.
 60. Shu S, Sun L, Zhang X, Wu Z, Wang Z, Li C. Polysaccharides-based polyelectrolyte nanoparticles as protein drugs delivery system. *J Nanoparticle Res.* 2011 Sep 19;13(9):3657–70.
 61. Prado HJ, Matulewicz MC, Bonelli PR, Cukierman AL. Preparation and characterization of controlled release matrices based on novel seaweed interpolyelectrolyte complexes. *Int J Pharm.* 2012;429(1–2):12–21.
 62. Lefnaoui S, Moulai-Mostefa N. Polyelectrolyte complex based on carboxymethyl-kappa-carrageenan and Eudragit RL 30D as prospective carriers for sustained drug delivery. *Chem Eng Res Des.* 2015;97:165–74.
 63. Moustafine RI, Sitenkov AY, Bukhovets A V., Nasibullin SF, Appeltans B, Kabanova T V., et al. Indomethacin-containing interpolyelectrolyte complexes based on

- Eudragit® E PO/S 100 copolymers as a novel drug delivery system. *Int J Pharm* . 2017;524(1–2):121–33.
64. Balakrishnan P, Lee B-J, Oh DH, Kim JO, Hong MJ, Jee J-P, et al. Enhanced oral bioavailability of dexibuprofen by a novel solid Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS). *Eur J Pharm Biopharm* . 2009;72(3):539–45.
65. Zhang J, Wang L, Wang D, Gong J, Li W, Wang J. Solubility of Dexibuprofen in Different Solvents from. *J Chem Eng Data*. 2011 Mar 10;56(3):671–3.
66. Muralidharan S, Meyyanathan SN. Development and Validation of a HPLC and an UV Spectrophotometric Methods for Determination of Dexibuprofen in Pharmaceutical Preparations. *ISRN Pharm* . 2011;2011:948314.
67. Loya P, Saraf M. A simple HPLC-UV method development and validation for the quantification of dexibuprofen applied in bioequivalence study. *Liq Chromatogr Relat Technol*. 2012;35:1798–811.
68. Badri W, Miladi K, Nazari QA, Greige-Gerges H, Fessi H, Elaissari A. Encapsulation of NSAIDs for inflammation management: Overview, progress, challenges and prospects. *Int J Pharm*. 2016;515(1–2):757–73.
69. Jyothi AN, Rajasekharan KN, Moorthy SN, Sreekumar J. Microwave-Assisted Synthesis and characterization of succinate derivatives of cassava (*Manihot esculenta* Crantz) starch. *Starch/Staerke*. 2005;57:556–63.
70. Ackar D, Babic J, Jozinovic A, Milicevic B, Jokic S, Miličević R, et al. Starch modification by organic acids and their derivatives: A review. *Molecules*. 2015;20(10):19554–70.
71. Eliasson A-C. Starch in Food. *Starch in Food*. Cambridge, England: Woodhead Publishing Limited; 2004. 258-294 p.
72. Betancur-Ancona D, García-Cervera E, Cañizares-Hernández E, Chel-Guerrero L. Chemical modification of jack bean (*Canavalia ensiformis*) starch by succinylation. *Starch/Staerke* . 2002 Nov;54(11):540–6.
73. BeMiller J, Whistler R. Starch. 3rd ed. Vol. 1. London: Elsevier; 2009. 1689-1699 p.
74. Sui Z, Huber KC, BeMiller JN. Effects of the order of addition of reagents and catalyst on modification of maize starches. *Carbohydr Polym* . 2013;96(1):118–30.
75. The United States Pharmacopeial Convention. *Farmacopea de los Estados Unidos de América* 38. 2016.
76. Zhu Z, Zhang L, Li M, Zhou Y. Effects of starch alkenylsuccinylation on the grafting

- efficiency, paste viscosity, and film properties of alkenylsuccinylated starch-g-poly(acrylic acid). *Starch/Staerke*. 2012;64(9):704–12.
77. Araujo C, Rincón AM, Padilla F. Caracterización del almidón nativo de *Dioscorea bulbifera* L. *Arch Latinoam Nutr*. 2004;54(2):241–5.
 78. Lee H, Son SH, Sharma R, Won YY. A Discussion of the pH-Dependent Protonation Behaviors of Poly (2-(dimethylamino) ethyl methacrylate)(PDMAEMA) and Poly (ethylenimine-ran-2-ethyl-2-oxazoline)(P (EI-r-EOz)). *J Phys Chem B*. 2011;115(5):844–60.
 79. Martínez-Arellano A, Rivera-Armenta J, Mendoza-Martínez A, Díaz-Zavala N, Sandoval J, Banda-Cruz E. Estudio de copolimerización injerto del acrilato de butilo sobre almidón empleando sistema iniciador redox. *Quim Nova*. 2014;37(3):426–30.
 80. Ruiz G, Montoya C, Paniagua M. Degradabilidad de un polímero de almidón de yuca. *Rev Esc Ing Antioquia*. 2009;12:67–78.
 81. Cabildo Miranda M del P. *Química orgánica*. 1er ed. ES: UNED; 2011.
 82. Song X, He G, Ruan H, Chen Q. Preparation and Properties of Octenyl Succinic Anhydride Modified Early Indica Rice Starch. *Starch/Staerke*. 2006;58:109–17.
 83. Wu X, Liu P, Ren L, Tong J, Zhou J. Optimization of corn starch succinylation using response surface methodology. *Starch - Stärke*. 2014;66(5–6):508–14.
 84. Rincón AM, Rached LB, Aragoza LE, Padilla F. Efecto de la acetilación y oxidación sobre algunas propiedades del almidón de semillas de Fruto de pan (*Artocarpus altilis*). *Arch Latinoam Nutr*. 2007;57(3):287–94.
 85. Lawal OS, Adebawale KO. Physicochemical characteristics and thermal properties of chemically modified jack bean (*Canavalia ensiformis*) starch. *Carbohydr Polym*. 2005;60(3):331–41.
 86. Garg S, Jana AK. Characterization and evaluation of acylated starch with different acyl groups and degrees of substitution. *Carbohydr Polym*. 2011;83(4):1623–30.
 87. Peña A. *Bioquímica*. 1er ed. México: Limusa; 2012.
 88. Mendoza Patiño N. *Farmacología médica*. 1 er ed. México: Médica Panamericana; 2008.
 89. Gennaro AR, Remington JP, Belluci S. *Remington farmacia*. 1 er ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2003. 2506 p.
 90. Harris DC, Berenguer Navarro V. *Análisis químico cuantitativo*. 1 er ed. Barcelona: Reverté; 2007.
 91. Berg J, Tymoczko J, Stryer L. *Bioquímica*. 1st ed. Barcelona: Reverté; 2011.

-
92. Mustafin RI, Kabanova T V. Diffusion transport properties of polymeric complex matrix systems based on Eudragit E100 and L100 copolymers. *Pharm Chem J*. 2005;39(2):89–93.
 93. Becherán-Marón L, Peniche C, Argüelles-Monal W. Study of the interpolyelectrolyte reaction between chitosan and alginate: Influence of alginate composition and chitosan molecular weight. *Int J Biol Macromol*. 2004;34(1–2):127–33.
 94. Mustafin RI, Kabanova T V, Zhdanova ER, Bukhovets A V, Garipova VR, Nasibullin SF, et al. Synthesis and physicochemical evaluation of a new carrier based on an interpolyelectrolyte complex formed by Eudragit® EPO and Carbomer 940. *Pharm Chem J*. 2010;44(5):271–3.
 95. Shybaila TN, Savitskaya TA, Kislyakova TA, Albulov AI, Grinshpan DD. Chitosan-cellulose sulfate acetate complexation in acetic acid solutions. *Colloid J*. 2008 Oct 3;70(5):661–5.
 96. Mali S, Sakanaka LS, Yamashita F, Grossmann MVE. Water sorption and mechanical properties of cassava starch films and their relation to plasticizing effect. *Carbohydr Polym*. 2005;60(3):283–9.
 97. Aulton ME. *Farmacología*. 1st ed. Madrid: Elsevier; 2004. 114-213 p.
 98. Tajarobi F, Larsson A, Matic H, Abrahmsén-Alami S. The influence of crystallization inhibition of HPMC and HPMCAS on model substance dissolution and release in swellable matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm*. 2011;78(1):125–33.
 99. Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J Control Release* . 2011;154(1):2–19.
 100. Andreetta HA. *Fármacos de Acción Prolongada: Mecanismos de Liberación. Usos de distintos modelos*. *Lat Am J Pharm*. 2003;22(4):355–63.
 101. Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J Pharm Sci*. 1961;50(10):874–5.
 102. Ferrero C, Bravo I, Jiménez-Castellanos MR. Drug release kinetics and fronts movement studies from methyl methacrylate (MMA) copolymer matrix tablets: Effect of copolymer type and matrix porosity. *J Control Release* . 2003 [cited 2017 Feb 20];92(1–2):69–82.
 103. Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm*. 1983;15(1):25–35.
 104. Peppas NA, Sahlin JJ. A simple equation for the description of solute release. III.

- Coupling of diffusion and relaxation. *Int J Pharm.* 1989;57(2):169–72.
105. Ciani L, Ristori S, Salvati A, Calamai L, Martini G. DOTAP/DOPE and DC-Chol/DOPE lipoplexes for gene delivery: zeta potential measurements and electron spin resonance spectra. *Biochim Biophys Acta - Biomembr.* 2004;1664(1):70–9.
 106. Prieto J, Trejo C, Prieto LF, Méndez M, Bello L, Román D. Acetilación y caracterización del almidón de cebada. *Rev Latinoam Recur Nat.* 2010;6(1):21–31.
 107. Guerra D, Bello LA, González RA, Solorza J, Arámbula-Villa G. Efecto del tiempo de reacción en la acetilación de almidón de plátano. *Rev Mex Ing Qum.* 2008;7(3):283–91.
 108. Lecorre D, Vahanian E, Dufresne A, Bras J. Enzymatic pretreatment for preparing starch nanocrystals. *Biomacromolecules.* 2012;13(1):132–7.
 109. Baena Y. Estudio fisicoquímico de la liberación del Diclofenac a Partir De Complejos Polielectrolito-Farmaco. Tesis de Doctorado en Ciencias Farmacéuticas. Universidad Nacional de Colombia; 2011.
 110. Kaplan L, Wolf E. Compression characteristics in tableting. *Drug Cosmet Ind.* 1961;88:594.
 111. Kaufhold S, Dohrmann R. Comparison of the traditional Enslin-Neff method and the modified Dieng method for measuring water-uptake capacity. *Clays Clay Miner.* 2008 Dec 1;56(6):686–92.
 112. Ministerio de salud y protección social. Resolución 1124 de 2016. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA Colombia; 2016 p. 1–62.
 113. Kirby BJ, Hasselbrink EF. Zeta potential of microfluidic substrates: 1. Theory, experimental techniques, and effects on separations. *Electrophoresis.* 2004;25(2):187–202.
 114. Hoyos LM. Caracterización térmica, mecánica y de sorción de sistemas de almidón de yuca y aceite de maíz. Universidad Simón Bolívar; 2010.
 115. Rodríguez P, San Martín ME, González De La Cruz G. Calorimetría diferencial de barrido y rayos-x del almidón obtenido por nixtamalización fraccionada. *Superf y Vacío* . 2001 [cited 2017 May 17];13:61–5.
 116. Callahan J, Cleary G, Elefant M, Kaplan G, Kensler T, Nash R. Equilibrium moisture content of Pharmaceutical Excipients. *Drug Dev Ind Pharm.* 1982;8(3):355–69.
 117. Colombo P, Bettini R, Massimo G, Catellani PL, Santi P, Peppas NA. Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. *J Pharm Sci.* 1995;84(8):991–7.

118. Dhartarkar P, Kalamkar R, Saoji S, Ingle S, Atram S, Game MD. Development and validation of UV spectrophotometric method for estimation of dexibuprofen in bulk and dosage form. *Der Pharma Chem.* 2011;3(4):361–6.
119. ICH. ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology. In: International Conference on Harmonization. 2005. p. 17.
120. Álvarez A, Trujillo M. Desarrollo y validación de un método analítico indicativo de estabilidad por HPLC para la cuantificación de Rosuvastatina cálcica. *Rev Colomb Cienc Quím-Farm.* 2014;43(1):69–85.
121. Quino I, Choque R, Cáceres C. LF. Validación de una nueva determinación espectrofotométrica para dipirona en fármacos. *Rev Boliv Química.* 2005;22(1):64–70.