



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**PROPUESTA DE PROTOCOLO EXPERIMENTAL PARA EL  
LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II:  
EVALUACIÓN DE LA CAPA DE GEL EN MATRICES HINCHABLES**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICO BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**SHEILA PÉREZ MORENO**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

**VOCAL:** Profesor: ALMA MIRIAM NOVELO TORRES

**SECRETARIO:** Profesor: VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS

**1er. SUPLENTE:** Profesor: TANIA CAMPOS GONZALEZ

**2° SUPLENTE:** Profesor: MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, EDIFICIO A**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ASESOR DEL TEMA: VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS** \_\_\_\_\_

**SUSTENTANTE: SHEILA PÉREZ MORENO** \_\_\_\_\_



## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	5
2.1 <i>Polímeros empleados en la fabricación de las matrices hinchables</i> .....	6
2.2 <i>Fenómeno de hinchamiento en la matrices hidrofílicas y la formación de la capa de gel</i> .....	12
2.3 <i>Frentes de movimiento</i> .....	13
2.4 <i>Métodos empleados en la caracterización del hinchamiento de las matrices hidrofílicas</i> .....	15
<b>3. OBJETIVO GENERAL</b> .....	18
3.1 <i>Objetivos específicos</i> .....	18
<b>4. HIPÓTESIS</b> .....	19
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	19
5.1 <i>Reactivos</i> .....	19
5.2 <i>Materiales</i> .....	19
5.3 <i>Equipos</i> .....	19
5.4 <i>Método</i> .....	20
5.4.1 <i>Diagrama de flujo del desarrollo del PNO</i> .....	20
5.4.2 <i>Aplicación del PNO</i> .....	20
5.4.2.1 <i>Diagrama de flujo del proceso de compresión de las matrices</i> .....	21
5.4.2.2 <i>Pruebas físicas de calidad</i> .....	22
5.4.2.2.1 <i>Diagrama de flujo para la evaluación de la apariencia de las matrices</i> .....	22
5.4.2.2.2 <i>Diagrama de flujo para la determinación de las dimensiones</i> .....	22
5.4.2.2.3 <i>Determinación de los frentes (frente de hinchamiento y frente de erosión)</i> .....	23
<b>6. RESULTADOS</b> .....	25
6.1 <i>Desarrollo del PNO</i> .....	25
6.1.1 <i>Propuesta de PNO</i> .....	28
6.2 <i>Aplicación del PNO</i> .....	35
6.2.1 <i>Pruebas físicas de calidad</i> .....	35
6.2.1.1 <i>Evaluación de la apariencia</i> .....	35
6.2.1.2 <i>Determinación de las dimensiones</i> .....	35



6.2.2	<i>Medición de frentes</i>	36
6.2.2.1	<i>Matrices de CMC-Na A</i>	38
6.2.2.2	<i>Matrices de CMC-Na B</i>	43
6.2.2.3	<i>Matrices de HPMC K4M</i>	48
6.2.2.4	<i>Matrices de HPMC K100</i>	53
6.2.3	<i>Comportamiento de la capa de gel</i>	58
<b>7.</b>	<b>ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	62
7.1	<i>Desarrollo del PNO</i>	62
7.2	<i>Aplicación del PNO</i>	63
7.2.1	<i>Pruebas físicas de calidad</i>	63
7.2.1.1	<i>Evaluación de la apariencia</i>	63
7.2.1.2	<i>Determinación de las dimensiones</i>	63
7.2.2	<i>Medición de frentes</i>	63
7.2.2.1	<i>Efecto de la proporción del polímero en las dimensiones de los frentes</i>	63
7.2.2.2	<i>Efecto de la viscosidad del polímero en las dimensiones de los frentes</i>	64
7.2.2.3	<i>Efecto del tipo de polímero en las dimensiones de los frentes</i>	65
7.2.3	<i>Análisis de la capa de gel</i>	66
7.2.3.1	<i>Efecto de la proporción del polímero en el espesor de la capa de gel</i>	66
7.2.3.2	<i>Efecto de la viscosidad del polímero en el espesor de la capa de gel</i>	67
7.2.3.3	<i>Efecto del tipo de polímero en el espesor de la capa de gel</i>	68
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	72
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	73



## 1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día el concepto que se tiene sobre un sistema de liberación de fármacos es una interfase entre el paciente y el fármaco que permite la administración de una sustancia terapéutica al cuerpo permitiendo su absorción. Por esto último, los sistemas de liberación de fármacos han llegado a ser una parte integral en el desarrollo de nuevos medicamentos (Jain, 2008).

Un sistema de liberación de fármacos, puede formularse desde lo “más sencillo”, tal como las tabletas orales, hasta lo sofisticado, como los anticuerpos monoclonales administrados intravenosamente cuyo blanco son células cancerígenas (Desai Archana y Lee Mary, 2007).

Los avances en la investigación y tecnología farmacéutica han posibilitado la obtención de nuevos sistemas de liberación más eficientes, de tal manera que en la segunda mitad de los años 60 el término “liberación controlada de fármacos” surge para describir nuevos conceptos en el diseño de formas de dosificación. Desde entonces, los objetivos primarios de un sistema de liberación controlada han sido incrementar la seguridad y extender la duración del efecto (Ranade Vasant y Cannon Jhon, 2011).

El primer sistema oral de liberación modificada de fármacos, “Spansule”, se introdujo en 1952. Este sistema, comercializado por los laboratorios Smith Kline & French, consistía en pellets recubiertos dentro de una cápsula de gelatina dura. Los 50-100 pellets que contenía la cápsula fueron diseñados para liberar el fármaco a diferentes velocidades (Ranade Vasant y Cannon Jhon, 2011).

La liberación controlada de fármacos puede entenderse como un sistema de medicación que debido a su especial construcción tecnológica provee una liberación de fármaco teniendo una cinética predefinida (orden cero,  $t \frac{1}{2}$ , 1er orden, etc.) a una rapidez suficiente para mantener el nivel terapéutico deseado durante un periodo de tiempo prolongado (Breuer et al., 2009).



**Figura 1.** Publicidad de las Cápsulas “Spansule” de Thorazina (Mental Hospitals, Vol. 8, No. 8.1957).

Las principales ventajas que ofrecen las formas de liberación controlada de fármacos son incrementar la eficacia del fármaco, la posibilidad de disminuir efectos adversos y secundarios y mejorar el cumplimiento del paciente, debido al incremento de tiempo entre dosis (Caraballo, 2009; Ranade Vasant y Cannon Jhon, 2011). Particularmente, son útiles en el tratamiento de patologías crónicas como la artritis reumatoide o enfermedades cardiovasculares pues mantienen constantes los niveles plasmáticos de fármaco en un rango terapéutico durante un período de tiempo prolongado (Gallo et al., 2013).



La tecnología de la liberación oral de fármacos ha logrado un éxito comercial pues durante los ochentas más de dos tercios de los \$ 20 mil millones del mercado de medicamentos en los Estados Unidos, consistió en fármacos administrados oralmente y más del 85 % de ese mercado eran formas sólidas. Por lo cual, dentro de esta área existen mayores oportunidades para la comercialización de formulaciones de liberación controlada. El mercado de los sistemas orales de liberación controlada actualmente es pequeño pero crece rápidamente, con un total de ventas de más de \$ 500 millones. Esta sección de mercado es impulsada por una tendencia emergente de la industria farmacéutica que busca favorecer a los productos de liberación controlada y mejorar los sistemas de liberación de fármacos (Ranade Vasant y Cannon Jhon, 2011).

Se pueden clasificar los distintos sistemas de liberación controlada de fármacos en base a su mecanismo de liberación (Maderuelo et al., 2011).

**Tabla 1.** Clasificación de los sistemas de liberación de fármacos

Difusión controlada	Oral
	Sistemas tipo matriz Sistemas matriciales hidrofóbicos Sistemas matriciales hidrofílicos Sistemas tipo reservorio
	Transdérmicos
	Sistemas adhesivos Sistemas adhesivos monolíticos Sistemas adhesivos multilaminados Sistemas matriciales inertes Sistemas matriciales semisólidos Sistemas matriciales reservorio
Disolución controlada	Otros sistemas de difusión controlada
	Dispositivos intravaginales y anillos intravaginales Insertos intraoculares Implantes subcutáneos
	Basados en la liberación controlada por disolución de partículas sólidas Basados en tecnologías de recubrimiento de





	liberación controlada por disolución Basados en tecnologías matriciales de liberación controlada por disolución
Controlados osmóticamente	Sistemas de liberación osmótica para sólidos Tipo I: Un solo compartimiento Tipo II: Multicompartimental Sistemas de liberación osmótica para líquidos
Poliméricos biodegradables	Micropartículas Nanopartículas Implantes
Programables	Sistemas pulsátiles Sistemas controlados por retroalimentación
Respuesta a estímulos	Físicamente modulados: temperatura Químicamente modulados: pH dependientes

Actualmente dentro de los sistemas orales de liberación controlada, las matrices hinchables se encuentran entre las formas más populares y exitosas usadas ampliamente en la industria farmacéutica (Maderuelo et al., 2011) (Caraballo, 2009) (Colombo et al., 2000). Básicamente consisten en una dispersión homogénea de un fármaco en una matriz compuesta por un polímero hidrofílico obtenida mediante compresión (Conti et al., 2007). Es característico que cuando el polímero entra en contacto con un solvente sucede un cambio progresivo del sistema, que conduce al proceso de hinchamiento y a la formación de una capa de gel en la superficie de la matriz (Gallo et al., 2013). En la cual pueden observarse tres frentes de movimiento: el frente de erosión, el frente de difusión y el frente de hinchamiento.



## 2. ANTECEDENTES

Las tabletas matriciales de liberación controlada se han usado ampliamente como uno de los sistemas de liberación oral de fármacos más exitosos en la industria farmacéutica (Li y Gu, 2007).

La mayoría de las matrices hidrofílicas que se comercializan se obtienen por compresión. Por lo tanto, las operaciones básicas involucradas en la preparación de las matrices son las mismas que se usan en la preparación de las tabletas convencionales, tales como mezclado y compresión de los componentes. La granulación previa al mezclado y el recubrimiento son operaciones complementarias comúnmente usadas. Los derivados de celulosa son los polímeros más empleados en la formulación de las matrices hidrofílicas ya que sus propiedades son adecuadas para el desarrollo de formas sólidas de dosificación oral de liberación controlada (Conti et al., 2007). También suelen adicionarse otros excipientes como lubricantes, diluentes y antiadherentes (Maderuelo et al., 2011).

Es posible formular en matrices hidrofílicas, fármacos de alto peso molecular (Maderuelo et al., 2011). Algunas propiedades que no son convenientes que presenten los fármacos candidatos a formularse en algún tipo de sistema de liberación controlada son:

- Una vida media muy corta o muy larga
- Significante metabolismo de primer paso
- Una pobre absorción a través del tracto gastrointestinal
- Baja solubilidad
- Biodisponibilidad errática

En comparación con otros sistemas de liberación controlada, las matrices hinchables tienen las siguientes ventajas (Caraballo, 2009):



- Buena correlación *in vivo-in vitro*.
- Bajo costo y tecnología simple que facilita su aplicación para un importante sector de la población.
- La producción industrial a gran escala es menos costosa que la de otros sistemas de liberación modificada de fármacos.
- Seguridad contra una liberación rápida accidental de toda la dosis del fármaco.
- Versatilidad en la cinética de liberación del fármaco.
- Baja toxicidad de la mayoría de los excipientes comúnmente usados en la preparación de las matrices hinchables. Por lo cual, son de amplia aceptación por la FDA (Jamzad et al., 2004).

Algunas de las desventajas que pueden presentar las matrices hinchables al igual que otros sistemas de liberación controlada son (Allen et al., 2011):

- Pérdida de la flexibilidad en el ajuste de dosis del fármaco y /o régimen de dosificación.
- Una repentina liberación total de la dosis del fármaco debido a una falla en el sistema.

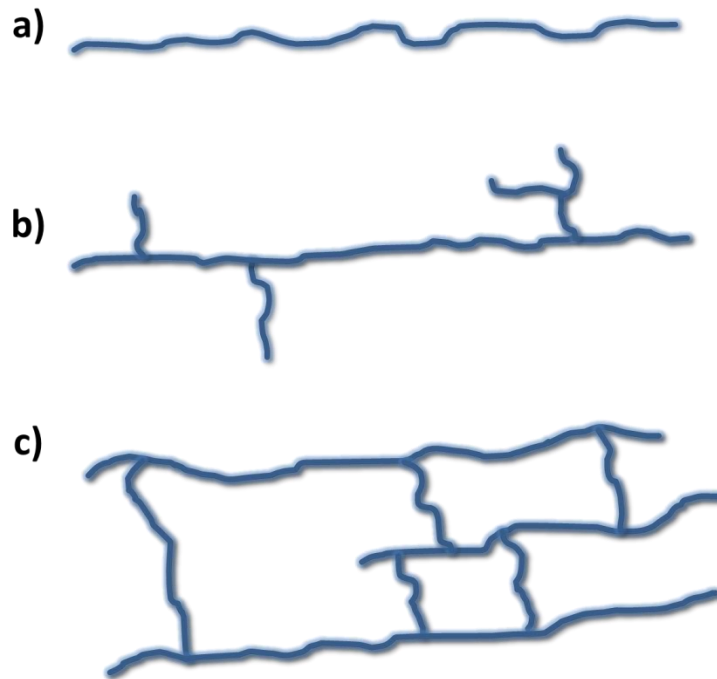
En resumen, puede decirse que generalmente el propósito de las matrices hidrofílicas es prolongar la liberación del fármaco con una cinética de orden cero para mantener constante la concentración plasmática *in vivo* así como el efecto farmacológico (Conti et al., 2007).

## **2.1 Polímeros empleados en la fabricación de las matrices hinchables**

Los polímeros son materiales ampliamente usados en formulaciones farmacéuticas, especialmente en aquellas donde se desea obtener una liberación controlada. Los polímeros son cadenas formadas por monómeros



unidos covalentemente uno con otro. Estructuralmente estas cadenas pueden ser lineales, ramificadas y entrecruzadas (redes poliméricas).



**Figura 2.** Representación esquemática de a) un polímero lineal, b) un polímero ramificado y c) un polímero entrecruzado.

En años recientes las matrices hidrofílicas han empleado para su fabricación una gran cantidad de polímeros naturales o sintéticos, solos o en mezclas que difieren tanto en estructura como en propiedades fisicoquímicas. Debido a la amplia variedad de opciones, la elección del polímero a usar dependerá del propósito de la formulación y del fármaco seleccionado.

Los polímeros que se hinchan en medio acuoso pueden dividirse en dos grupos: los que forman hidrogeles y los polímeros hidrofílicos.

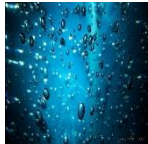


## POLÍMEROS HINCHABLES



### Hidrogeles

Polímeros que se hinchan en medio acuoso pero que son insolubles en agua



### Hidrofílicos

Polímeros que se hinchan en medio acuoso y son completamente solubles en agua

La tabla 2 muestra algunos ejemplos de polímeros usados en la formulación de matrices hinchables enfocándose especialmente en los derivados de celulosa ya que estos son los que se emplean con mayor frecuencia (Maderuelo et al., 2011):

**Tabla 2.** Polímeros comúnmente usados en matrices de liberación controlada.

---

### ***Polímeros hidrofílicos***

---

#### Celulósicos

Metilcelulosa  
Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, HPMC)  
Hidroxipropilcelulosa (HPC)  
Hidroxiethylcelulosa (HEC)  
Etilhidroxietilcelulosa (E-HEC)  
Carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na)

#### No celulósicos

Alginato de sodio  
Goma xantana  
Carragenina  
Quitosán

---



---

Goma guar  
Pectina  
Almidón de amilosa de alto entrecruzamiento  
Óxido de polietileno  
Homopolímeros y copolímeros del ácido acrílico

---

***Polímeros hidrofóbicos e insolubles en agua***

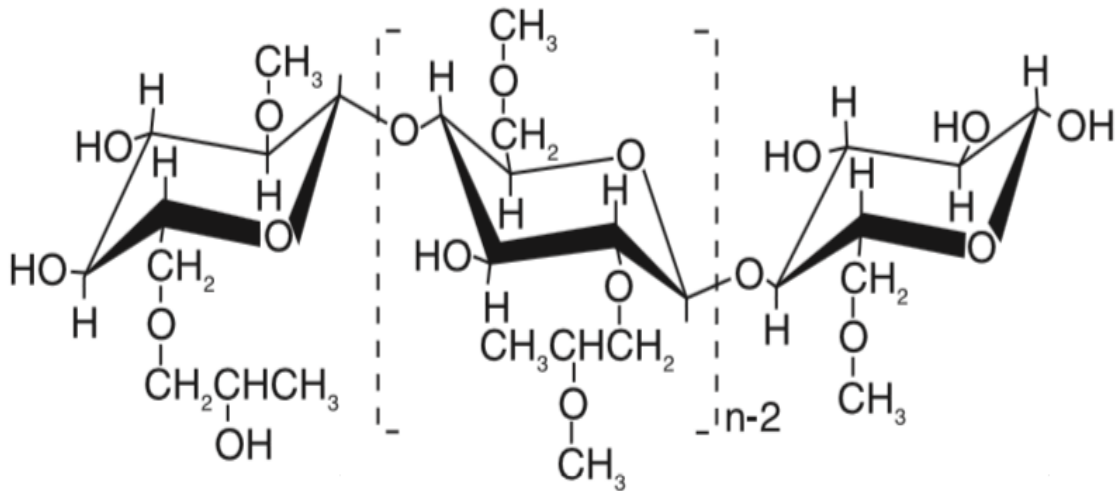
---

Etilcelulosa  
Acetato succinato de hipromelosa  
Acetato de celulosa  
Acetato propionato de celulosa  
Copolímeros del ácido metacrílico  
Polivinil acetato

---

Los derivados de celulosa con excepción de los ésteres de celulosa y la etilcelulosa, están constituidos de monómeros con cierto grado de hidrofilia. Dentro de este grupo de polímeros hidrofílicos, la hidroxipropilmetilcelulosa es la más usada en la fabricación de matrices hidrofílicas ya que no es tóxica, es fácil de compactar, relativamente barata, es capaz de contener altos niveles de fármaco, se encuentra disponible en diferentes grados de viscosidad y cuatro grados de sustitución están aprobados farmacéuticamente (Viridén et al., 2009).

Estructuralmente, la HPMC (Fig. 3) posee un esqueleto de celulosa con una mezcla de sustituyentes metoxilo ( $\text{CH}_3\text{O}$ ) e hidroxipropilo ( $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ) en las unidades de glucosa (Viridén et al., 2009). Es soluble en agua, no iónica, estable en un pH de 3 a 11 y además resiste la acción enzimática.



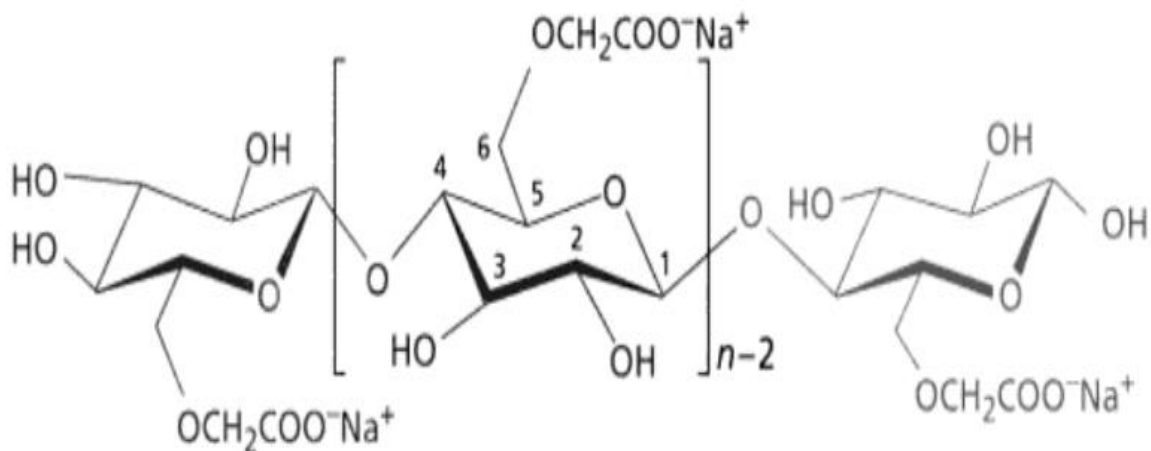
**Figura 3.** Estructura química de la HPMC (Dow, 2006).

La carboximetilcelulosa sódica (Fig. 4), es otro polímero hidrofílico usado en la liberación controlada de fármacos. Comúnmente se comercializa como la sal de sodio debido a la pobre solubilidad en agua en su forma ácida. La CMC-Na es un polielectrolito debido a esto es un polímero lineal aniónico en el cual el átomo de hidrógeno original del grupo hidroxilo de la celulosa es reemplazado por un sustituyente carboximetil ( $-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ ) (Hebeish et al., 2010). Dentro de los usos más comunes que se le dan a este polímero dentro de la industria farmacéutica, son:

- Agente emulsificante
- Agente formador de gel
- Viscosante en soluciones orales
- Aglutinante



La CMC-Na se clasifica normalmente en grados de baja, media y alta viscosidad (Rowe et al., 2009). Además es un polímero que proporciona buenas propiedades de flujo a los polvos para su compresión directa y un contenido de humedad satisfactorio tal como lo demuestra el estudio realizado por Gallo et al., 2013.



**Figura 4.** Estructura química de la CMC-Na con un grado de sustitución (DS) 1.0 (Wertz et al., 2010).

Hay muchos factores en la formulación de las matrices hinchables que definen la velocidad de liberación del fármaco. Estos factores incluyen pero no se limitan, a:

- La solubilidad del fármaco
- Proporción polímero: fármaco
- Tamaño de partícula del fármaco y
- La adición de diversos excipientes

Dentro de las propiedades físicas del polímero que intervienen en la rapidez de liberación del fármaco se encuentran (Jamzad et al., 2005):

- La viscosidad,

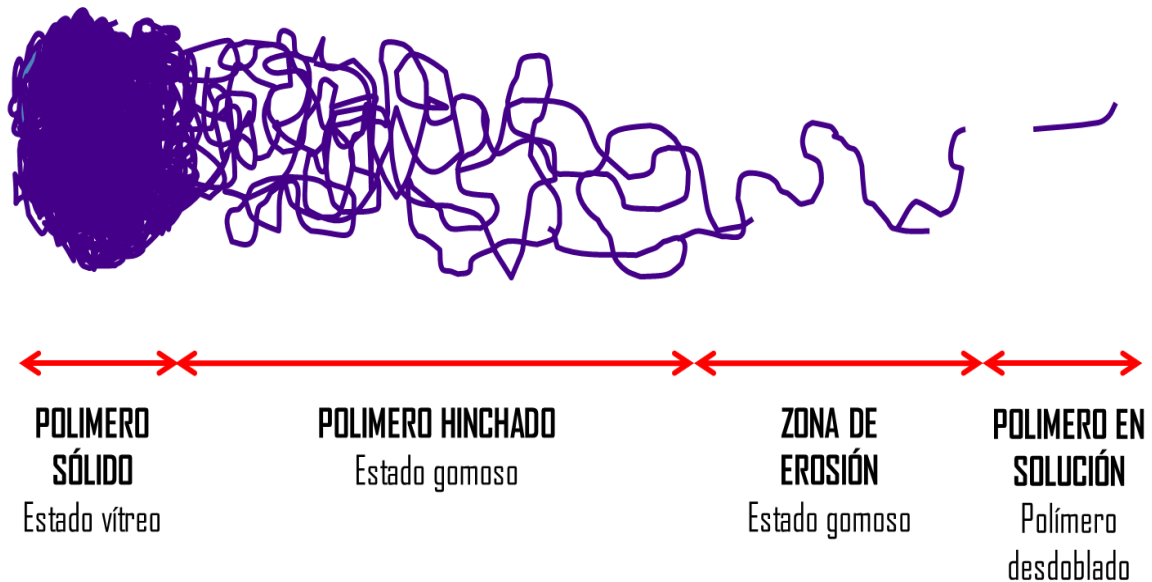




- El tamaño de partícula y
- La cantidad de polímero usada

## 2.2 Fenómeno de hinchamiento en la matrices hidrofílicas y la formación de la capa de gel

Para que el fármaco disuelto difunda hacia el medio, el agua debe penetrar primero a la matriz que contiene el polímero hinchable en estado vítreo. El agua actúa como plastificante porque disminuye la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ )<sup>1</sup> del polímero (por ejemplo para el HPMC  $T_g$  pasa de 184°C a menos de 37°C). Cuando  $T_g$  disminuye a la temperatura ambiente, una transformación del estado vítreo al gomoso ocurre.



**Figura 5.** Representación gráfica del proceso de hidratación del polímero hidrofílico.

<sup>1</sup> La transición de un polímero termoplástico del estado vítreo quebradizo y duro a un estado gomoso más blando ocurre por encima de un estrecho intervalo de temperatura conocido como la temperatura de transición vítrea (Robert, 2000).



La alta movilidad de las cadenas poliméricas favorece el transporte de agua y la disolución del fármaco. Conforme penetra el agua en la matriz, se forma una solución de polímero altamente concentrada, conocida como capa de gel. Las dimensiones de la matriz y de esta capa de gel continúan creciendo al continuar la entrada de agua, este proceso se conoce como hinchamiento. Se forma un gradiente de concentración del polímero en la tableta comenzando por una alta concentración en el núcleo seco y declinando conforme se avanza hacia la superficie de la capa de gel (Viridén et al., 2009).

Con base a lo anterior, podemos distinguir tres procesos característicos que se observan durante el hinchamiento de la matriz (Maderuelo et. al., 2011):

- El crecimiento de la capa de gel
- La disminución del tamaño del núcleo
- El incremento en el diámetro de la matriz

La cinética del fenómeno anteriormente descrito ha sido estudiada por diversos autores mediante el análisis de los frentes de erosión, difusión e hinchamiento.

### **2.3 Frentes de movimiento**

El proceso de hinchamiento puede observarse macroscópicamente gracias a la formación de tres frentes de movimiento (Fig. 6), que separan las regiones no hinchadas de las hinchadas dentro de la matriz hidrofílica.

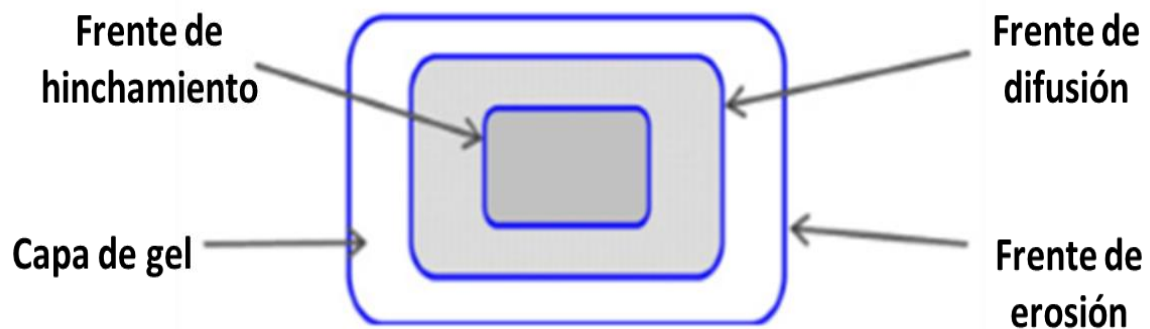
Considerando un recorrido de la región interna hacia la periferia de la matriz, tenemos primero el frente de hinchamiento, que separa claramente la región gomosa (el agua ha disminuido la  $T_g$  del polímero por debajo de la temperatura experimental) de la región vítrea (el polímero conserva su  $T_g$  por arriba de la temperatura experimental).



El segundo frente se denomina de erosión, separa la matriz del solvente (agua). La diferencia obtenida entre el frente de erosión y el frente de hinchamiento corresponde al espesor de la capa de gel.

Adicionalmente, un frente de difusión del fármaco se localiza entre los frentes de erosión e hinchamiento y constituye el límite que separa el fármaco sólido del disuelto (Colombo et al., 1999).

En el núcleo de la matriz, la movilidad de las macromoléculas es muy baja y esto permite una baja difusión del agua a esta región (del orden de  $10^{-16}$  m/s a 37 °C). Cuando el agua penetra el polímero en estado sólido, se inserta entre los puentes de hidrógeno de las cadenas poliméricas adyacentes. Conforme entra más agua, las fuerzas entre las cadenas disminuyen. En la zona localizada entre el frente de hinchamiento y el frente de difusión, la movilidad de las cadenas poliméricas es mayor comparada con la zona anterior permitiendo una mayor difusión del agua (del orden de  $10^{-10}$  m/s a 23 °C) (Conti et al., 2007).



**Figura 6.** Representación esquemática de una matriz polimérica después de la entrada de agua (Maderuelo et al., 2009).



La relevancia del movimiento del frente respecto al comportamiento del espesor de la capa de gel fue estudiada recientemente y relacionada con la cinética de la liberación del fármaco. Se ha demostrado que cuando el polímero es lo suficientemente soluble, el espesor de la capa de gel puede mantenerse sin variación y el fármaco puede ser liberado a una rapidez constante. Este comportamiento es explicado por el movimiento sincronizado en paralelo de los frentes de erosión e hinchamiento (Colombo et al., 2000).

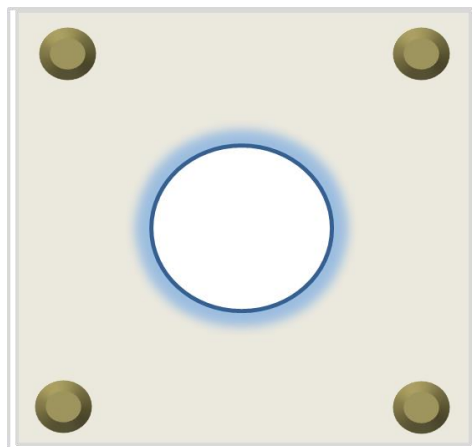
#### **2.4 Métodos empleados en la caracterización del hinchamiento de las matrices hidrofílicas**

En la literatura podemos encontrar diversas metodologías para la caracterización del fenómeno del hinchamiento de matrices hidrofílicas. A continuación se describen las más empleadas:

Ferrero et al., (2000) describe la medición de los frentes de movimiento de acuerdo a la siguiente metodología: Preparar un baño de agua a 37° C con 900 ml de agua destilada, añadir azul de metileno (0.004 % p/v) para mejorar la visualización de los frentes. Colocar la matriz en el centro de un dispositivo especial (dos discos transparentes de Plexiglass sujetos por 4 tornillos de acero inoxidable). El dispositivo armado se coloca dentro de un aparato de disolución II ajustado a 50 rpm. El estudio se realiza por duplicado y a tiempos establecidos, el dispositivo es retirado del aparato de disolución. Con una cámara fotográfica se captan imágenes de las matrices manteniendo constante la distancia focal posteriormente, las imágenes obtenidas se analizan con el software Corel Draw X3, para una mayor precisión en la posición de los frentes se efectúan 4 mediciones en los 2 ejes ecuatoriales de la matriz. El grosor de la capa de gel es obtenido por la diferencia entre la posición del frente de erosión y el frente de hinchamiento.



Colombo et al., 1999 describe una metodología similar a la anterior sólo que la velocidad de agitación utilizada es de 200 rpm y las matrices son video grabadas y analizadas con el programa de imagen NIH 1.49. Por otro lado, Gallo et al., 2013 proponen esta misma técnica pero sin utilizar agitación y por triplicado.



**Figura 7.** Modelo esquemático del dispositivo donde se coloca la matriz hidrofílica entre dos discos transparentes.

En el trabajo de Conti et al., (2007), se desarrolla la siguiente metodología para el análisis morfológico de las matrices: Las matrices son extraídas del medio de disolución a diferentes intervalos de tiempo, se seccionan por la mitad y con una cámara acoplada a un microscopio se captan las imágenes que posteriormente se analizan aplicando el software CV9000 5.0 para obtener las dimensiones totales de la tableta, el grosor de la capa de gel y la región infiltrada por el agua.

Viridén et al., (2009), determinaron el grado de hinchamiento en matrices hidrofílicas empleando un analizador de textura y el software Texture expert exceed 2.12. La matriz se pegó a un disco de acero inoxidable y después se colocó en un aparato de disolución II con 900ml del medio a 37 °C. La velocidad



de rotación del disco fue de 100 rpm. En este método el disco es retirado a un tiempo determinado y colocado en un vaso de precipitados de acero con una cantidad de medio de disolución suficiente para cubrir la matriz, después se introduce una sonda de 2 mm de diámetro a una velocidad constante de 0.2 mm/s a través del gel para medir la fuerza de resistencia y el desplazamiento de la sonda. El estudio se realiza por duplicado.

Jamzad et al., (2005), plantearon un análisis textural parecido al anterior en donde las tabletas se retiran del aparato de disolución a intervalos predeterminados y se secan ligeramente con papel de seda, posteriormente se mide el perfil de textura para determinar el grosor de la capa de gel, el movimiento del frentes de erosión e hinchamiento y el trabajo total de la penetración de la sonda al interior de la matriz. Las mediciones se realizan por triplicado. En otro estudio similar Li y Gu, 2007, colocaron una capa de polietileno de forma cilíndrica a las matrices para permitir que la penetración de agua fuera en un solo lado de la matriz y que el gel se produjera en una sola dirección.



### **3. OBJETIVO GENERAL**

Desarrollar una metodología adecuada a las condiciones del laboratorio que permita a los alumnos de la carrera de Química Farmacéutica Biológica que cursan la asignatura de Tecnología Farmacéutica II (0111) evaluar el crecimiento de la capa de gel en matrices hinchables a través de la medición de los frentes de hinchamiento y erosión.

#### **3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Elaborar un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) que pueda desarrollarse en dos sesiones experimentales de 4 horas cada una, dividido en compresión y evaluación de frentes.
- Aplicar el PNO establecido utilizando matrices elaboradas con carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa de alta y baja viscosidad.
- Determinar la apariencia y dimensiones de las matrices propuestas.
- Medir los frentes de hinchamiento y erosión de las matrices propuestas.
- Determinar y describir la relación que existe entre el frente de hinchamiento y de erosión versus la viscosidad, proporción y tipo de polímero.
- Determinar y describir la relación que existe entre el comportamiento de la capa de gel versus la viscosidad, proporción y tipo de polímero.



## 4. HIPÓTESIS

Con la infraestructura y los recursos disponibles en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química UNAM, es posible establecer un protocolo experimental que permita la evaluación de la capa de gel en matrices hinchables.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 Reactivos

- HPMC K100, Methocel K100 LV, Colorcon (baja viscosidad)
- HPMC K4M, Methocel K4M, Colorcon (alta viscosidad)
- CMC-Na B, Sigma Aldrich (baja viscosidad)
- CMC-Na A, Sigma Aldrich (alta viscosidad)
- Lactosa anhidra, Quimica Barsa.
- Azul de metileno 1%
- Agua destilada

### 5.2 Materiales

- Jeringas de 20ml
- Cajas Petri de plástico
- Conos de papel
- Vernier

### 5.3 Equipos

- Balanza analítica. Modelo: Metler Toledo, PB303-S
- Balanza analítica. Modelo: Oertling, NA164
- Prensa hidráulica. Modelo: Perkin-Elmer
- Punzones de cara plana sin bisel de 13mm

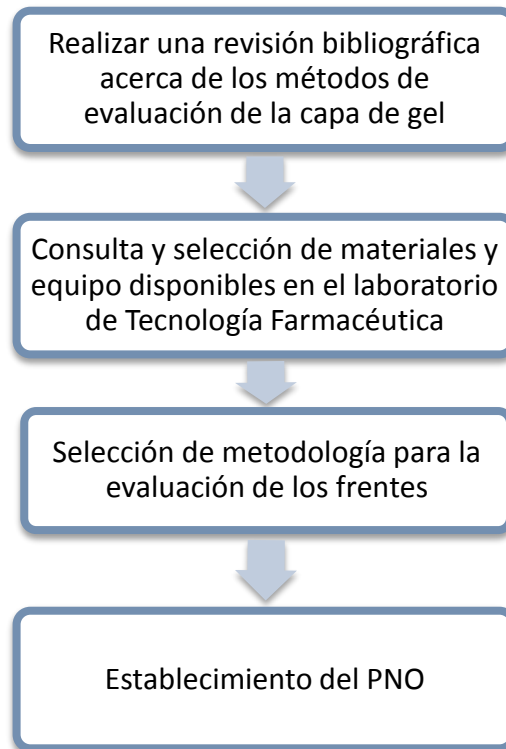




## 5.4 Método

### 5.4.1 Diagrama de flujo del desarrollo del PNO

El siguiente es el procedimiento propuesto para el desarrollo del PNO para la evaluación de la capa de gel en matrices hinchables.



### 5.4.2 Aplicación del PNO

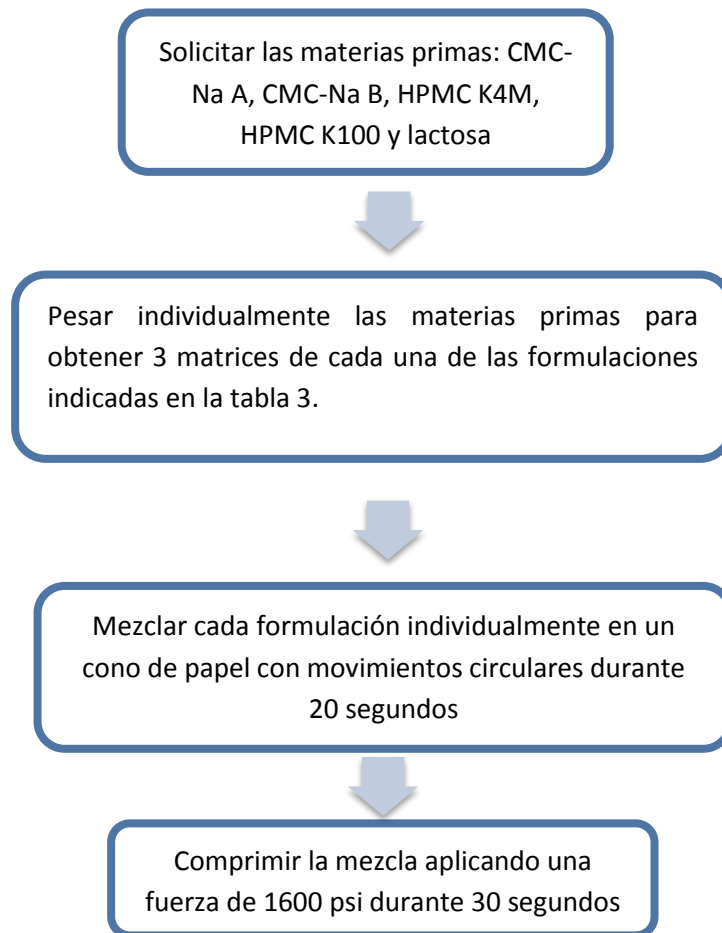
A continuación se presenta el procedimiento para la aplicación del PNO.



### 5.4.2.1 Diagrama de flujo del proceso de compresión de las matrices

**Tabla 3.** Formulaciones propuestas para cada polímero

Formulación	Polímero (mg)	Lactosa (mg)
1	25	475
2	50	450
3	100	400
4	175	325
5	250	250



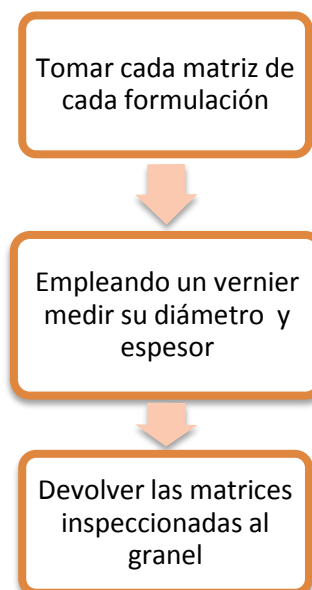


## 5.4.2.2 Pruebas físicas de calidad

### 5.4.2.2.1 Diagrama de flujo para la evaluación de la apariencia de las matrices

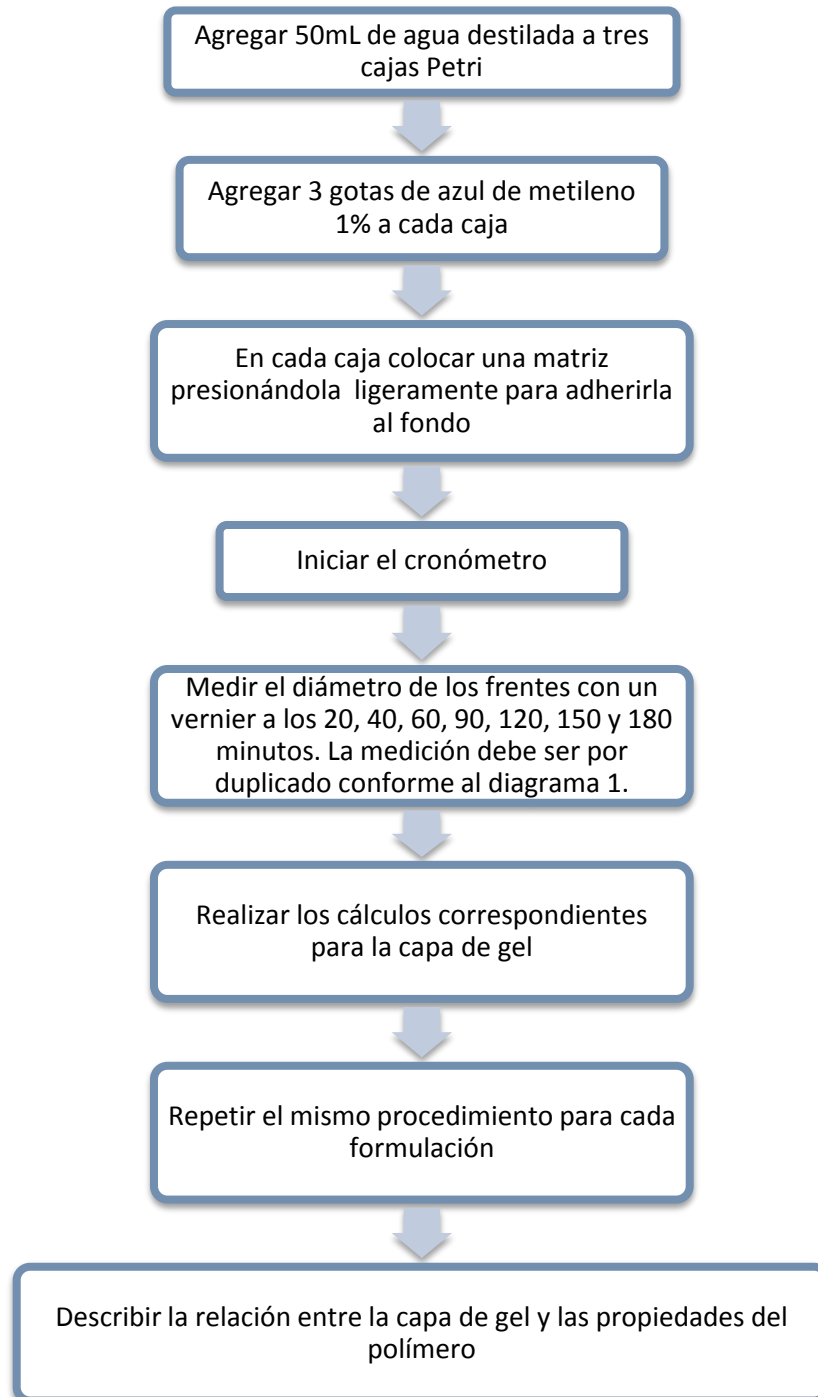


### 5.4.2.2.2 Diagrama de flujo para la determinación de las dimensiones



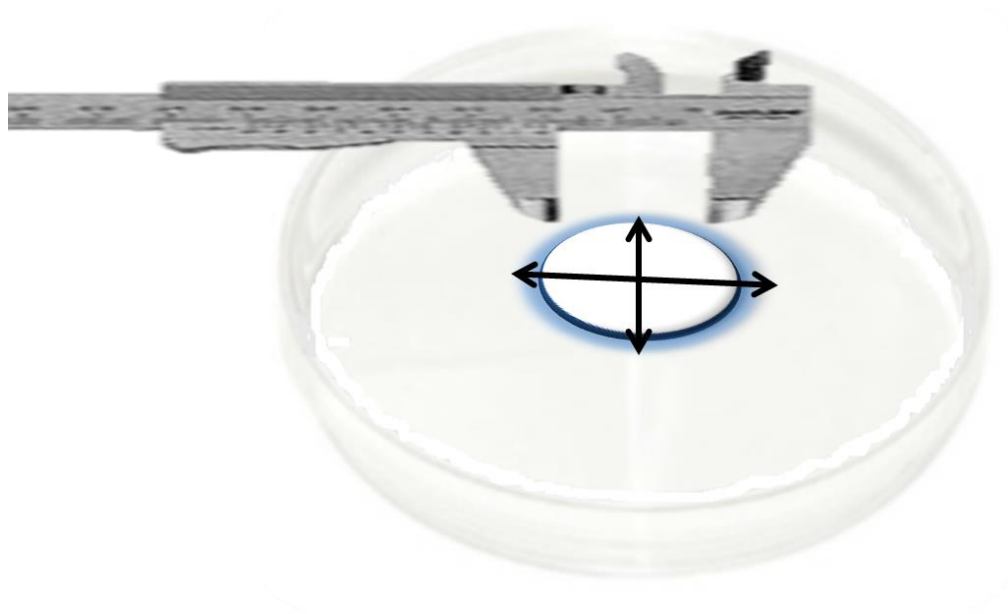


### 5.4.2.3 Determinación de los tres frentes (frente de hinchamiento y frente de erosión)





**Diagrama 1.** Método para medir los frentes de movimiento.



La medición se realiza retirando el agua con una jeringa y posteriormente invirtiendo la caja Petri. Las mediciones se realizan sobre la base de la caja considerando las flechas que indica el diagrama 1.



## 6. RESULTADOS

### 6.1 Desarrollo del PNO

Se realizó la revisión bibliográfica acerca de las metodologías disponibles para la evaluación de la capa de gel considerando que el objetivo principal del artículo sea afín al propósito de nuestro trabajo. A continuación la tabla 4 describe los artículos más relevantes.

**Tabla 4.** Resultados de la revisión bibliográfica acerca de las metodologías disponibles para la evaluación de la capa de gel.

<b>AUTOR, AÑO</b>	<b>METODOLOGÍA</b>
<b>Ferrero et al., 2000</b>	La matriz se coloca entre dos discos transparentes de Plexiglass. El dispositivo se coloca dentro de un aparato de disolución II. Y se utiliza azul de metileno para contrastar. Las matrices se retiran del medio a tiempos establecidos, se fotografían y se realizan 4 mediciones en los 2 ejes ecuatoriales con ayuda del software Corel Draw X3
<b>Conti et al., 2007</b>	Las matrices se extraen del medio de disolución a diferentes intervalos de tiempo, se seccionan por la mitad y con una cámara acoplada a un microscopio se toman las imágenes que posteriormente se analizan aplicando el software CV9000 5.0 para obtener las dimensiones totales de la tableta, el grosor de la capa de gel y la región infiltrada por el agua.
<b>Viridén et al., 2009</b>	La matriz se pega a un disco de acero inoxidable y después se coloca en un aparato de disolución II. A diferentes tiempos se determina la fuerza de resistencia y el desplazamiento de una sonda analizadora de textura que se introduce en la matriz a velocidad constante.

\* Las pruebas tienen una duración media de 12 a 16 horas



- Consulta y selección de materiales

Una vez realizada la revisión se determinó qué materiales disponibles en el laboratorio donde se imparte la asignatura de Tecnología Farmacéutica II pueden ser utilizados en el desarrollo de la prueba:

- 1 Disolutor
- 2 prensas hidráulicas Carver
- 1 prensa hidráulica Perkin-Elmer
- 2 juegos de punzones de 13mm planos para prensa
- 6 balanzas analíticas
- 10 parrillas de agitación/calentamiento
- 6 cronómetros
- 6 vernier

- Selección de metodología para la evaluación de los frentes

Se consideró que con el único disolutor con que se cuenta, la prueba no puede replicarse al disminuir el número de muestras a analizar por los alumnos. Debido a que no se tiene un equipo adecuado para regular la temperatura (baños suficientes con control preciso de la temperatura) se prefiere realizar las pruebas a temperatura ambiente.

En cuanto a las técnicas de medición de los frentes se propone el uso de placas de plexiglass para exponer únicamente los bordes de la matriz al medio, el empleo de fotografía acoplada a microscopía y el uso de sondas analizadoras de textura que no están disponibles en el laboratorio. Además se sugiere seccionar las matrices, esta operación resulta complicada, pues si no se cuenta con la experiencia y el equipo



necesarios, la morfología de la capa de gel puede verse afectada. Considerando lo anterior se decidió realizar la prueba utilizando cajas Petri de plástico por su bajo costo y fácil adquisición, además permiten una fácil visualización de la matriz durante el desarrollo de la prueba. Como medio de disolución se utilizará agua destilada y azul de metileno al 1% como colorante de contraste.

Debido a que una sesión de laboratorio de Tecnología Farmacéutica II ocupa de 4 horas, se ajustó el PNO de tal forma que su desarrollo esté dentro de ese límite, considerando el tiempo de preparación, entrega de materiales y que dependiendo del tamaño del grupo, se organicen entre 5 y 6 equipos de alumnos. Por tanto, el tiempo de muestreo se estableció en 3 horas.

Finalmente, las mediciones se realizaron utilizando un vernier de la forma indicada en el diagrama 1, de acuerdo a lo sugerido por Ferrero et al., (2000).





### 6.1.1 PROPUESTA DE PNO

## Tecnología Farmacéutica II

<b>Evaluación de la capa de gel en matrices hinchables.</b>			Procedimiento de Fabricación	
			PNO: TFS-001	En vigor:
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a:	
			Próxima revisión:	

Página 1 de 7

Equipo: \_\_\_\_\_

Lote No. \_\_\_\_\_

Integrantes: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Fecha de inicio: \_\_\_\_\_  
 Fecha de término: \_\_\_\_\_

#### Introducción:

Los sistemas matriciales se caracterizan por la formación de una capa de gel en presencia de agua debido a la transición del estado vítreo-gomoso del polímero, en donde pueden distinguirse tres frentes de movimiento: frente de hinchamiento, frente de difusión y frente de erosión. El desarrollo de estos frentes controla la penetración del agua y la difusión del fármaco. Por lo tanto, el comportamiento y espesor de la capa de gel es crucial en la descripción de la cinética de liberación.

1.-Tamaño estándar del lote: 3 tabletas por cada formulación

2.-Descripción: Matrices blancas, lisas, con forma cilíndrica y bordes definidos.

#### 3.-Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura de las tabletas deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada. Cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería.

Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actué como supervisor.



#### 4.-Orden de Producción

FÓRMULA MAESTRA	SURTIDO Inició _____ hrs. Terminó _____ hrs.							
Clave	Componente	Para 1 matriz	Lote N°	Análisis N°	Surtió	Fecha	Verificó	Fecha
	Polímero _____ 5%	25mg						
	Lactosa 95%	475mg						
	Polímero _____ 10%	50mg						
	Lactosa 90%	450mg						
	Polímero _____ 20%	100mg						
	Lactosa 80%	400mg						
	Polímero _____ 35%	175mg						
	Lactosa 70%	325mg						
	Polímero _____ 50%	250mg						
	Lactosa 50%	250mg						
	Agua destilada	50ml						
	Azul de metileno 1%	3gotas						

\*Cada formulación se fabricará por triplicado

#### 5.-Equipo y material:

- Balanza analítica
- Prensa hidráulica Carver con punzón de 13mm sin bisel
- Vernier
- Espátula de cromo – níquel acanalada
- Pinzas de disección
- Cronómetro
- Cajas Petri
- 15 Jeringas de 20ml
- 15 Conos de papel

#### 6.-Procedimiento

##### 6.1.-Surtido y pesado de materias primas

Realizó

Verificó

a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas \_\_\_\_\_

e) Identificar las materias primas y pesar las cantidades indicadas en la tabla siguiente: \_\_\_\_\_

Formulación	Polímero (mg)	Lactosa (mg)
1	25	475
2	50	450
3	100	400
4	175	325
5	250	250

f) Verificar el pesado de las materias primas \_\_\_\_\_

g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado \_\_\_\_\_

h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida \_\_\_\_\_

i) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas \_\_\_\_\_

6.2.-Fabricación del granel Realizó Verificó

a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado \_\_\_\_\_

b) Identificar el cubículo asignado \_\_\_\_\_

c) Recibir los materiales en un cono de papel y mezclar con movimientos circulares durante 20 segundos. \_\_\_\_\_

Inició \_\_\_\_\_ hrs Terminó \_\_\_\_\_ hrs.

6.3.-Compresión Realizó Verificó

a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de compresión \_\_\_\_\_

b) Identificar el cubículo asignado. \_\_\_\_\_



c) Verificar la limpieza de la prensa hidráulica y sus accesorios.

\_\_\_\_\_

d) Lubricar los punzones con un hisopo de algodón con talco

\_\_\_\_\_

e) Colocar el punzón inferior en el centro de la base orientando la cara no biselada hacia arriba.

\_\_\_\_\_

f) Ensamblar el cilindro sobre la base, de manera que el punzón inferior quede insertado en el orificio del cilindro.

\_\_\_\_\_

g) Agregar la mezcla a comprimir en el otro orificio del cilindro, procurando no esparcir el polvo e introducir la parte plana del punzón superior en el orificio del cilindro.

\_\_\_\_\_

h) Colocar las piezas ensambladas sobre la plataforma de la prensa en la zona de compresión justo en el centro.

\_\_\_\_\_

i) Ajustar fuerza de compresión a 1600psi girando la perilla en la misma dirección en la que desea mover la aguja roja del manómetro.

\_\_\_\_\_

j) Verificar que la perilla de liberación de presión este cerrada (gírala hacia la derecha para cerrar).

\_\_\_\_\_

k) Accionar la palanca de presión para que la plataforma suba, cuando las agujas negra y roja del manómetro estén alineadas, contar 30 seg.

\_\_\_\_\_

l) Liberar la presión girando la perilla hacia la izquierda hasta que la plataforma permita retirar la matriz. La plataforma no debe alcanzar la posición más baja.

\_\_\_\_\_

m) Retirar las piezas cuidando que no se desensamblen, poner el dedo índice en el punzón superior y gire la pieza completa, el punzón superior debe quedar hacia abajo.

\_\_\_\_\_

n) Retirar la base ensamblada al cilindro y reemplazarla por el eyector.

\_\_\_\_\_

ñ) Colocar las piezas al centro de la plataforma y accione la palanca hasta que el punzón superior se desplace dentro del cilindro expulsando la tableta.

\_\_\_\_\_



o) Retirar la tableta con pinzas de disección y colocarla en su cono de papel etiquetado.

\_\_\_\_\_

p) Lavar y secar perfectamente las piezas de la prensa después de haberlas utilizado.

\_\_\_\_\_

q) Evaluar la calidad del lote fabricado: apariencia y diámetro.

\_\_\_\_\_

Observaciones:

6.4. Medición de los frentes de hinchamiento y de erosión

Realizó

Verificó

a) Llenar tres cajas Petri con 50 ml de agua destilada y agregar 3 gotas de azul de metileno al 1%.

\_\_\_\_\_

b) Colocar cada matriz en una caja presionándola ligeramente con la pinza de disección para adherirla al fondo.

\_\_\_\_\_

c) Iniciar el cronómetro y utilizando un vernier medir los frentes a los 20, 40, 60, 90, 120, 150 y 180 min. (Ver diagrama 1).

\_\_\_\_\_

d) Realizar el mismo procedimiento para cada una de las formulaciones de cada tipo de HPMC y de CMC-Na

\_\_\_\_\_

d) Al finalizar verificar la limpieza y orden de las áreas y equipos empleados

\_\_\_\_\_

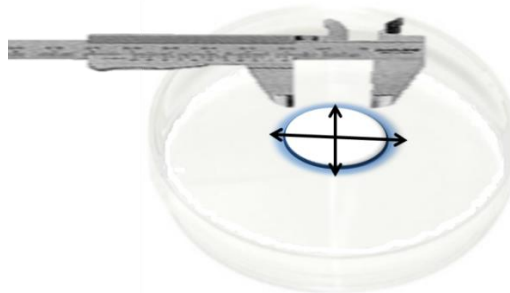


Diagrama 1. Método para medir los frentes de movimiento.

La medición se realiza retirando el agua con una jeringa y posteriormente invirtiendo la caja Petri. Las mediciones se realizan sobre la base de la caja considerando las flechas que indica el diagrama 1.



<b>Corrida 1</b>	<b>FRENTE DE EROSIÓN (mm)</b>					
	<b>FORMULACIÓN</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	<b>TIEMPO (min)</b>					
	20	/	/	/	/	/
	40	/	/	/	/	/
	60	/	/	/	/	/
	90	/	/	/	/	/
	120	/	/	/	/	/
	150	/	/	/	/	/
	180	/	/	/	/	/
	<b>FRENTE DE HINCHAMIENTO (mm)</b>					
	<b>FORMULACIÓN</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	<b>TIEMPO (min)</b>					
	20	/	/	/	/	/
	40	/	/	/	/	/
	60	/	/	/	/	/
	90	/	/	/	/	/
	120	/	/	/	/	/
150	/	/	/	/	/	
180	/	/	/	/	/	

<b>Corrida 2</b>	<b>FRENTE DE EROSIÓN (mm)</b>					
	<b>FORMULACIÓN</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	<b>TIEMPO (min)</b>					
	20	/	/	/	/	/
	40	/	/	/	/	/
	60	/	/	/	/	/
	90	/	/	/	/	/
	120	/	/	/	/	/
	150	/	/	/	/	/
	180	/	/	/	/	/
	<b>FRENTE DE HINCHAMIENTO (mm)</b>					
	<b>FORMULACIÓN</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	<b>TIEMPO (min)</b>					
	20	/	/	/	/	/
	40	/	/	/	/	/
	60	/	/	/	/	/
	90	/	/	/	/	/
	120	/	/	/	/	/
150	/	/	/	/	/	
180	/	/	/	/	/	



<b>Corrida 3</b>	<b>FRENTE DE EROSIÓN (mm)</b>					
	<b>FORMULACIÓN</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	<b>TIEMPO (min)</b>					
	<b>20</b>	/	/	/	/	/
	<b>40</b>	/	/	/	/	/
	<b>60</b>	/	/	/	/	/
	<b>90</b>	/	/	/	/	/
	<b>120</b>	/	/	/	/	/
	<b>150</b>	/	/	/	/	/
	<b>180</b>	/	/	/	/	/
	<b>FRENTE DE HINCHAMIENTO (mm)</b>					
	<b>FORMULACIÓN</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	<b>TIEMPO (min)</b>					
	<b>20</b>	/	/	/	/	/
	<b>40</b>	/	/	/	/	/
	<b>60</b>	/	/	/	/	/
	<b>90</b>	/	/	/	/	/
	<b>120</b>	/	/	/	/	/
	<b>150</b>	/	/	/	/	/
<b>180</b>	/	/	/	/	/	

Observaciones:

---

---

---

---



## 6.2 Aplicación del PNO

El PNO se aplicó utilizando lactosa anhidra como diluyente y los polímeros CMC-Na y HPMC de alta y baja viscosidad. Los resultados obtenidos son los siguientes:

### 6.2.1 Pruebas físicas de calidad

#### 6.2.1.1 Evaluación de la apariencia

Todas las matrices inspeccionadas fueron blancas, lisas, con forma cilíndrica y bordes definidos.

#### 6.2.1.2 Determinación de las dimensiones

**Tabla 5.** Valores promedio de las dimensiones (espesor y diámetro) de las matrices de HPMC K4M.

HPMC K4M				
Matriz	Espesor (mm)	D.E.	Diámetro (mm)	D.E.
5 %	2.7	0.2	13.3	0.0
10 %	2.7	0.1	13.3	0.0
20 %	2.8	0.0	13.4	0.0
35 %	2.8	0.0	13.3	0.0
50 %	3.1	0.1	13.4	0.0

**Tabla 6.** Valor promedio de las dimensiones (espesor y diámetro) de las matrices de HPMC K100.

HPMC K100				
Matriz	Espesor (mm)	D.E.	Diámetro (mm)	D.E.
5 %	2.8	0.0	13.4	0.0
10 %	2.8	0.0	13.4	0.0
20 %	2.9	0.0	13.4	0.0
35 %	2.9	0.1	13.4	0.0
50 %	3.0	0.0	13.4	0.0





**Tabla 7.** Valor promedio de las dimensiones (espesor y diámetro) de las matrices de CMC-Na A.

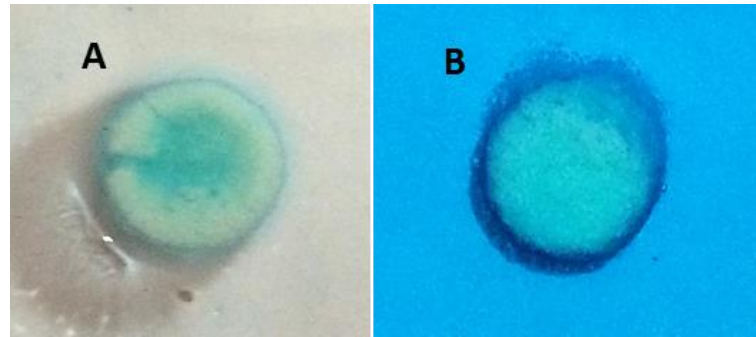
CMC-Na A				
Matriz	Espesor (mm)	D.E.	Diámetro (mm)	D.E.
5 %	2.8	0.1	13.3	0.0
10 %	2.7	0.1	13.4	0.0
20 %	2.8	0.0	13.4	0.0
35 %	2.7	0.1	13.4	0.0
50 %	2.7	0.0	13.3	0.0

**Tabla 8.** Valor promedio de las dimensiones (espesor y diámetro) de las matrices de CMC-Na B.

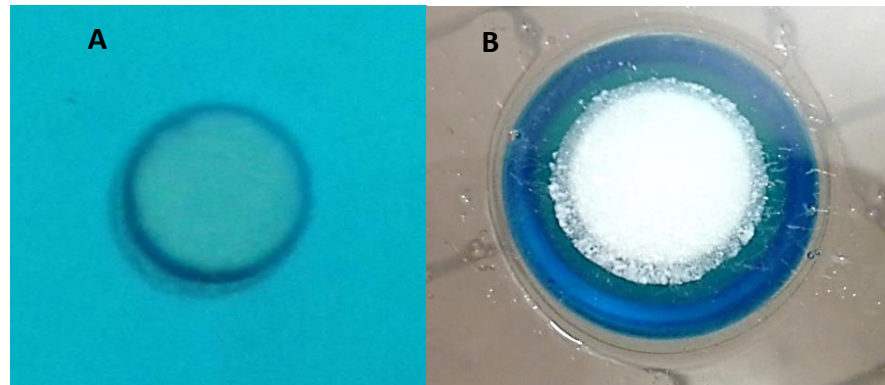
CMC-Na B				
Matriz	Espesor (mm)	D.E.	Diámetro (mm)	D.E.
5 %	2.7	0.0	13.3	0.0
10 %	2.8	0.0	13.3	0.0
20 %	2.8	0.0	13.2	0.0
35 %	2.8	0.0	13.2	0.1
50 %	2.8	0.0	13.2	0.0

### 6.2.2 Medición de frentes

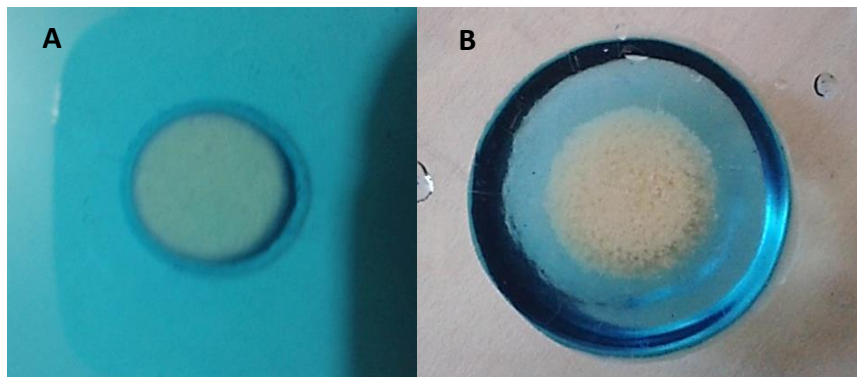
A continuación se muestran algunas fotos de las matrices que se captaron durante el desarrollo de la prueba.



**Figura 8.** Panel A, matriz de HPMC K100 5 % a los 10 minutos del estudio. Panel B, matriz de HPMC K4M 5 % a los 10 minutos del estudio.



**Figura 9.** Matriz HPMC K4M 50 % Panel A, matriz a los 10 min del estudio. Panel B, matriz a los 180 min.

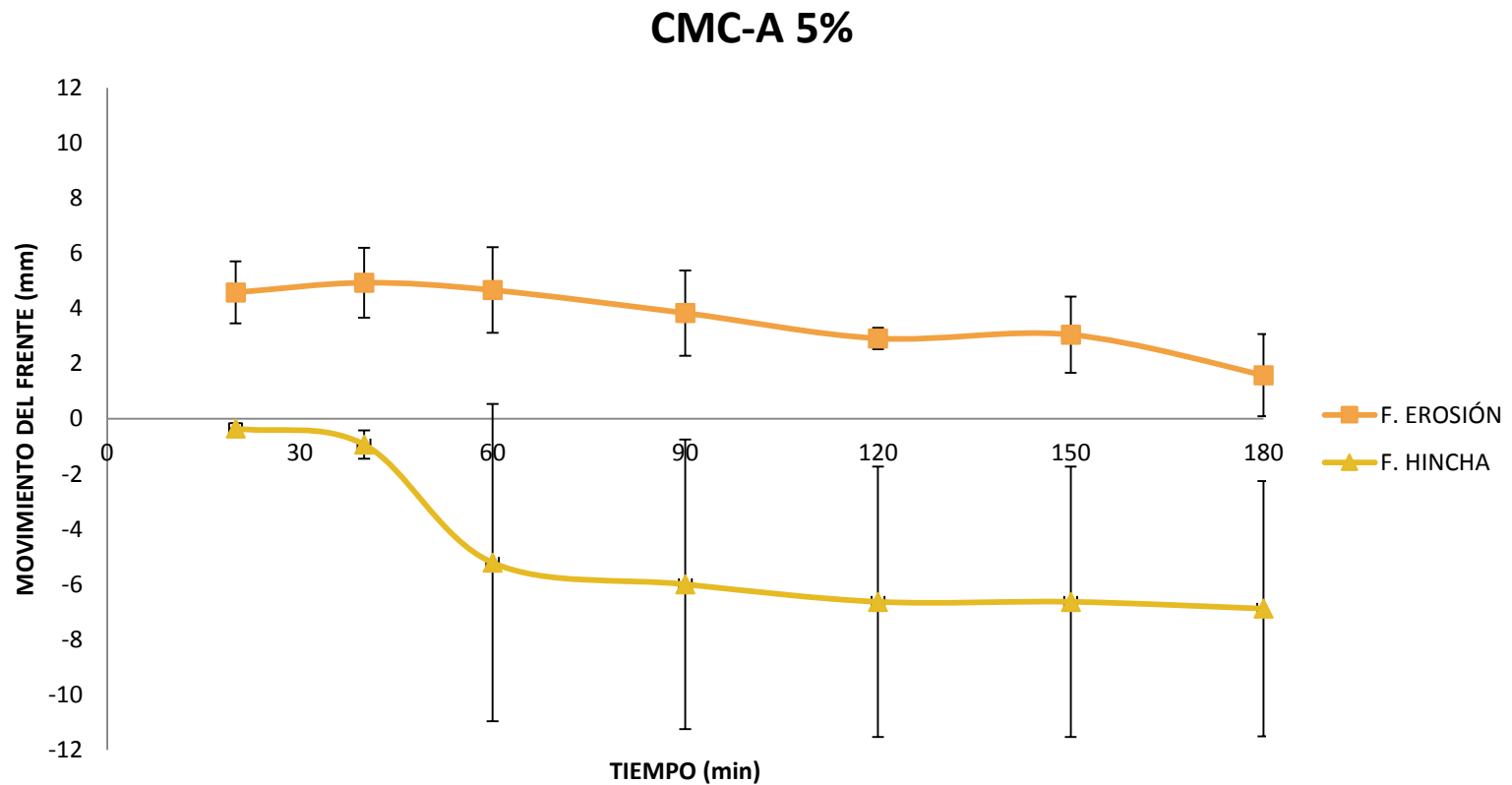


**Figura 10.** Matriz CMC-Na A 50 %. Panel A, matriz a los 10 min del estudio. Panel B, matriz a los 180 min.

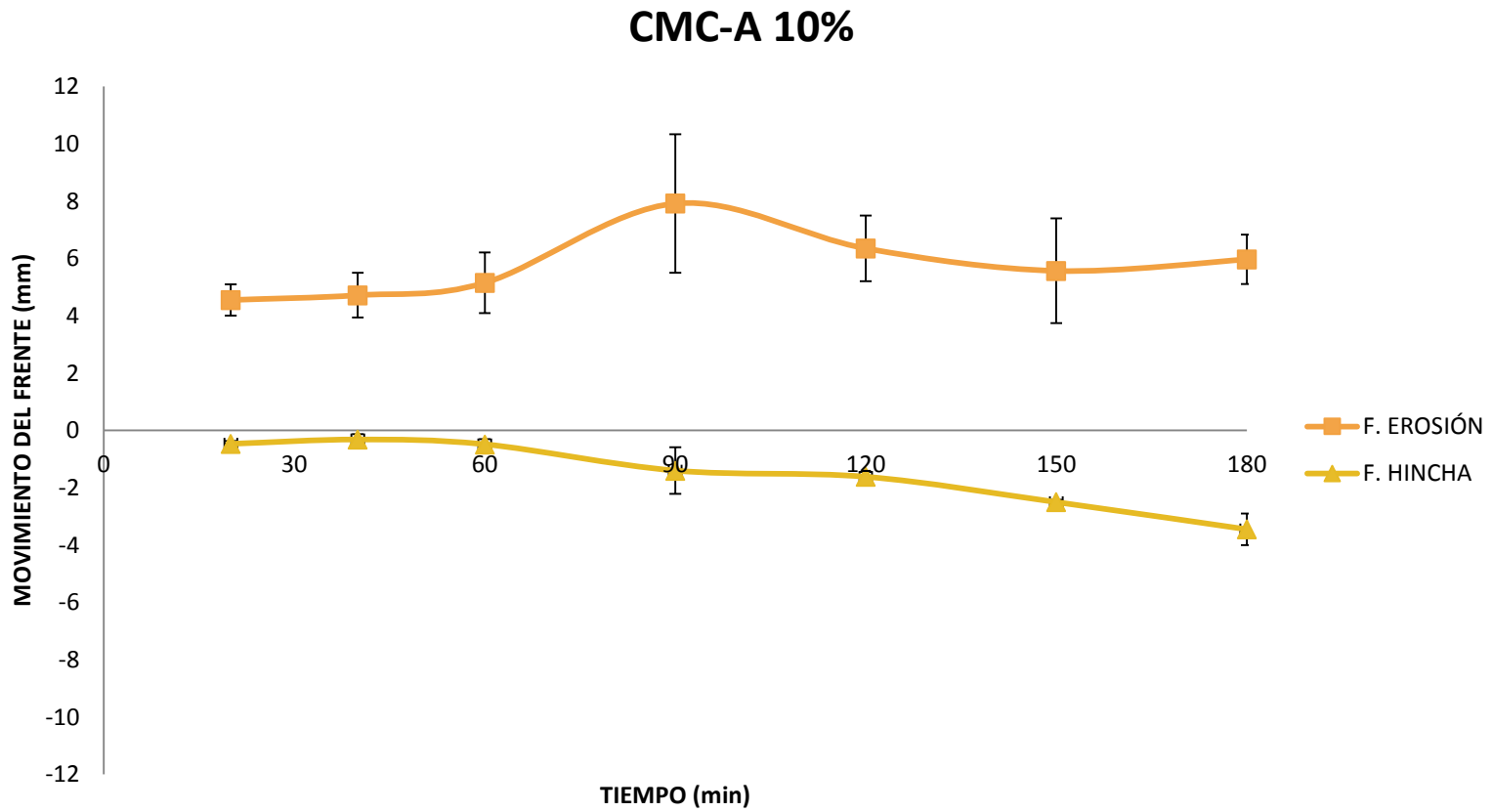


### 6.2.2.1 Matrices de CMC-Na A

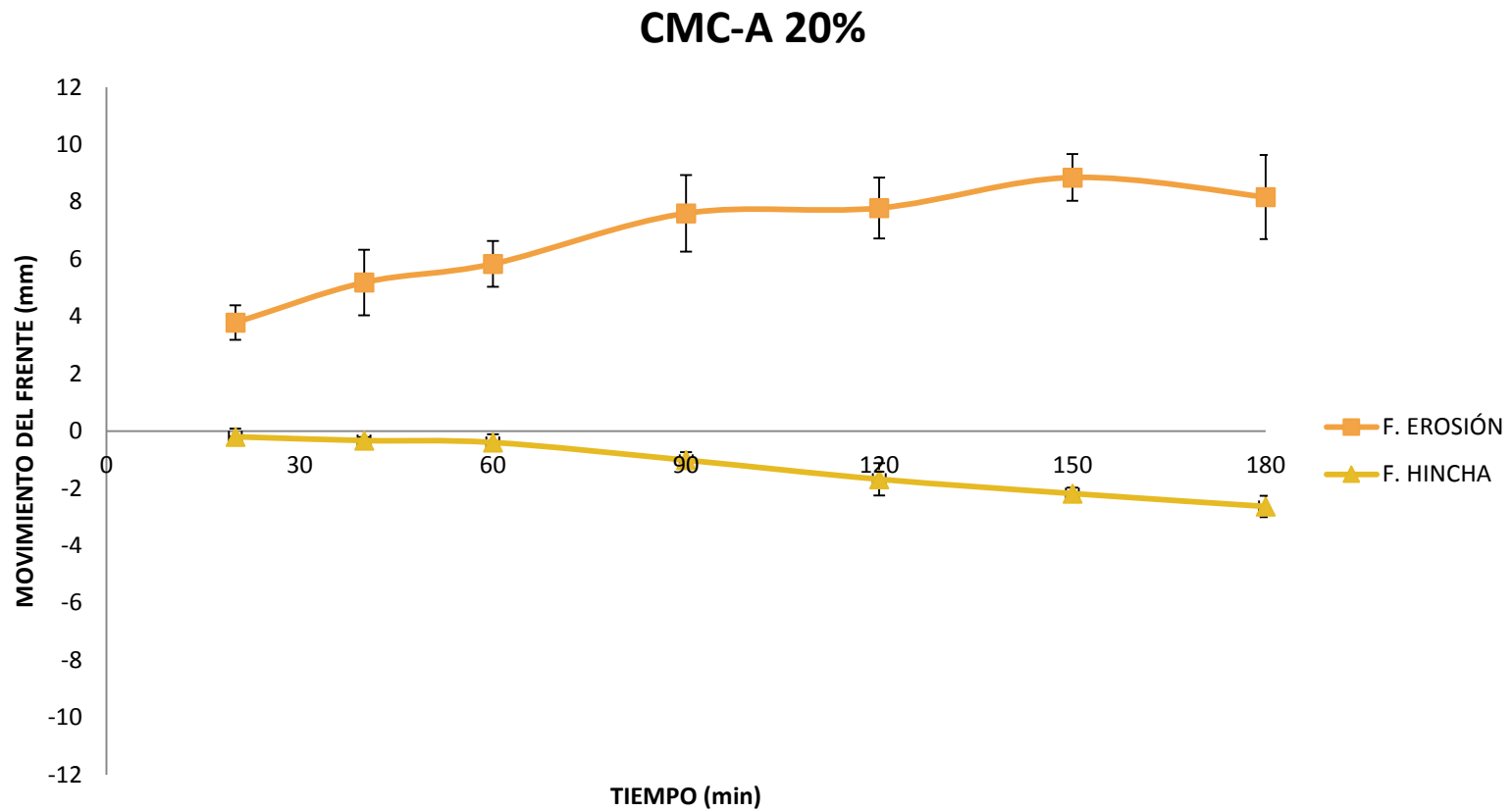
A continuación se presentan las gráficas que relacionan “el movimiento de los frentes de erosión y de hinchamiento vs el tiempo” para la carboximetilcelulosa sódica de alta viscosidad. Cada gráfica corresponde a una fórmula. La prueba se realizó por triplicado.



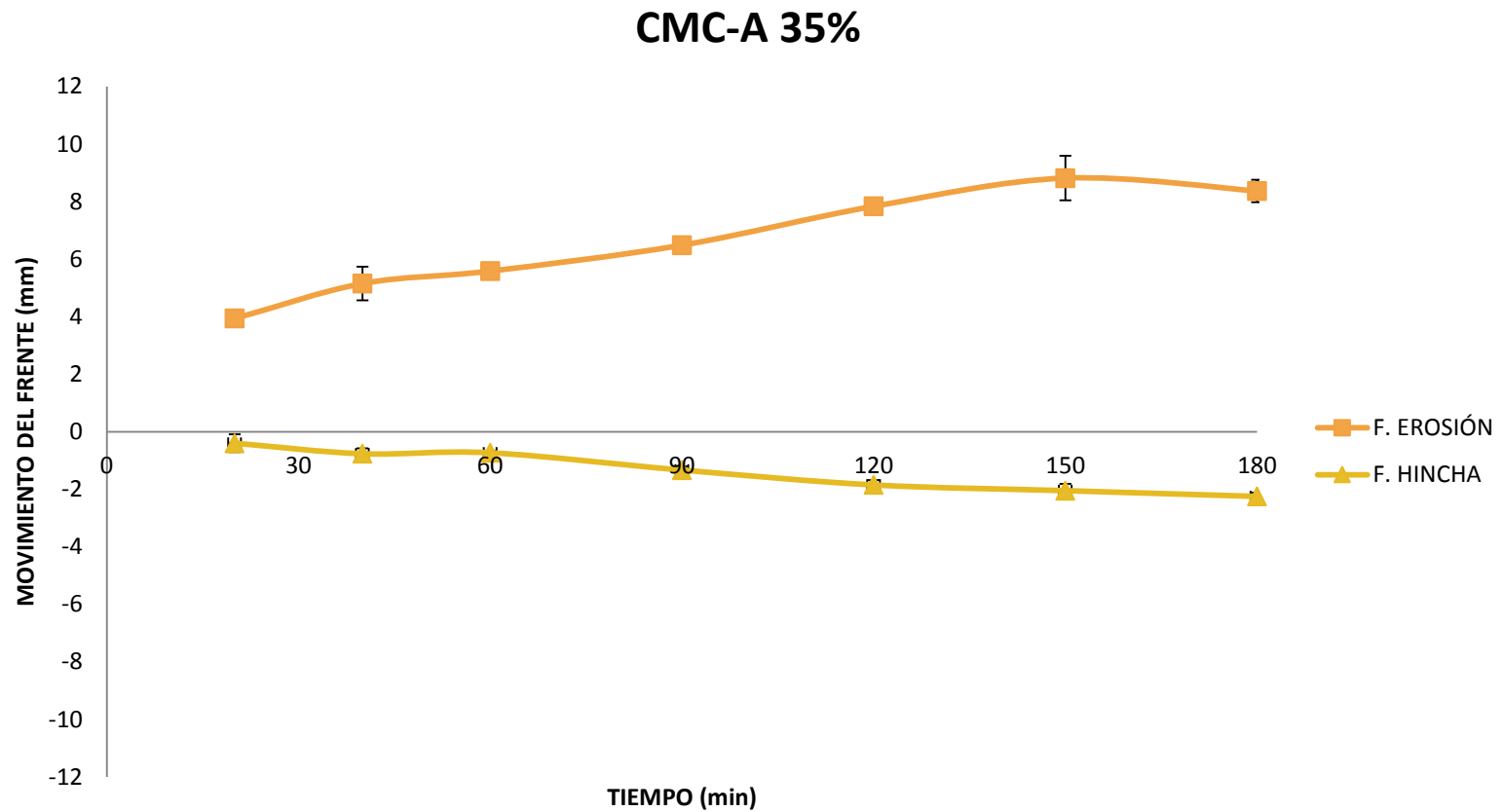
**Gráfica1.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.



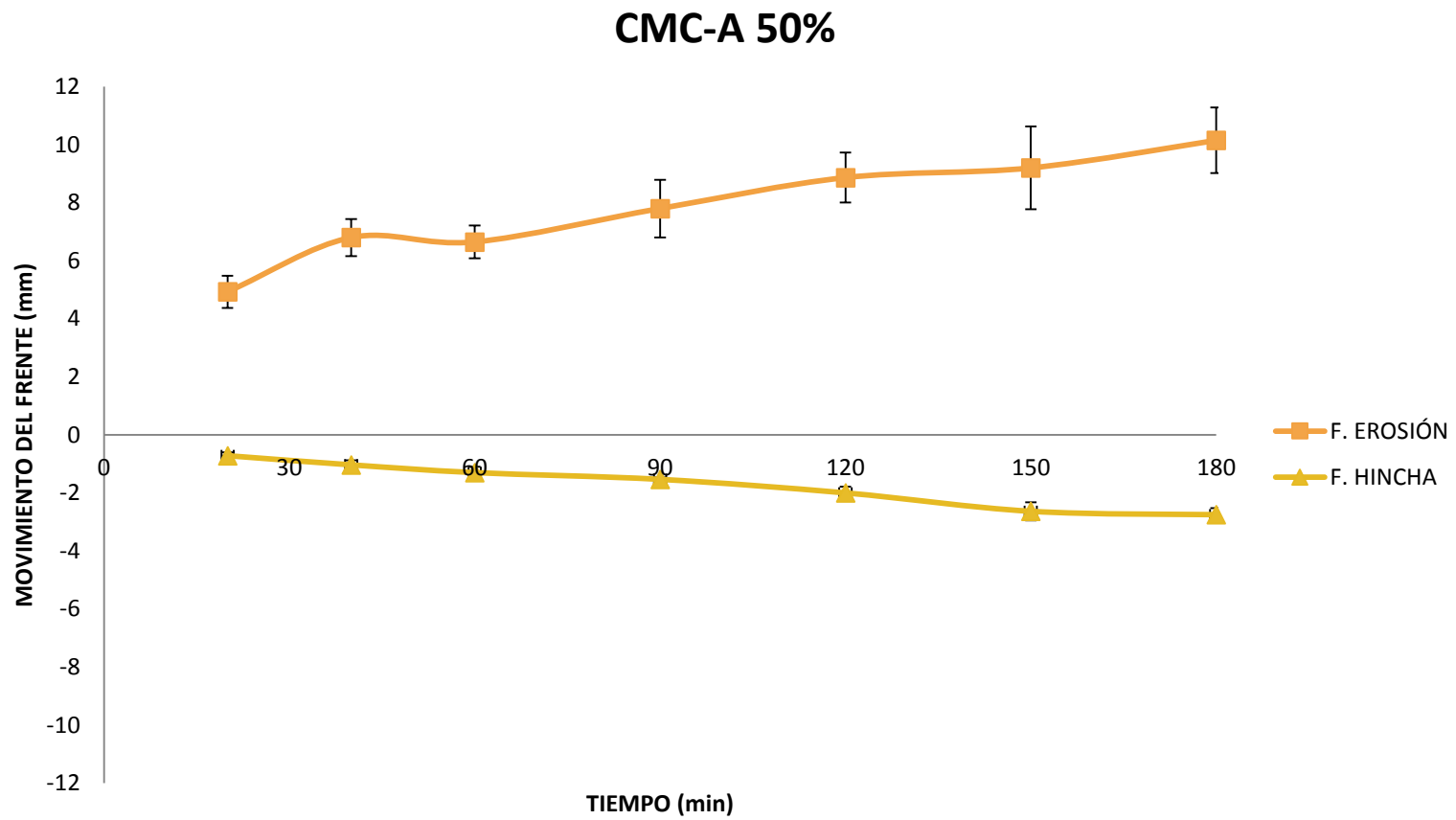
**Gráfica 2.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.



**Gráfica 3.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.



**Gráfica 4.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.

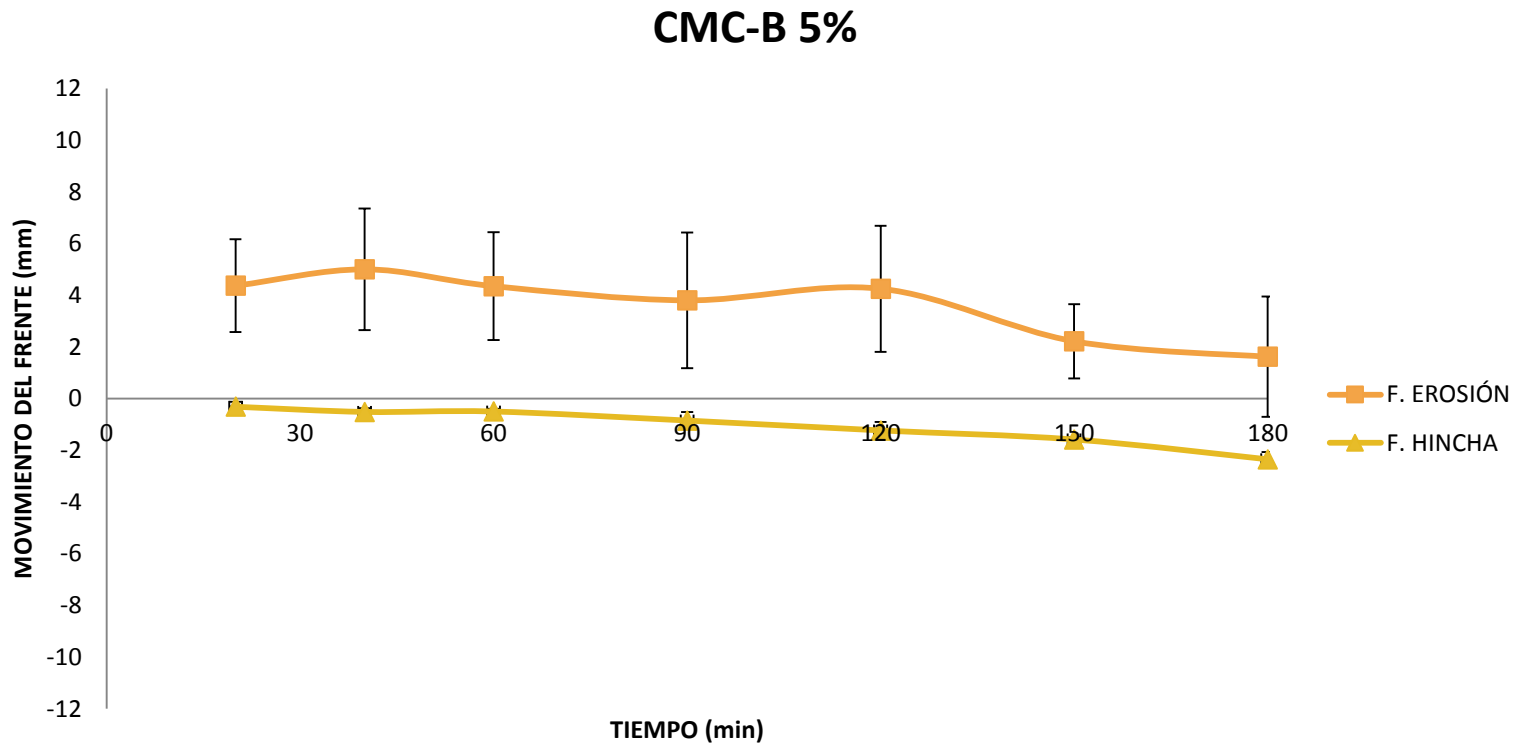


**Gráfica 5.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.



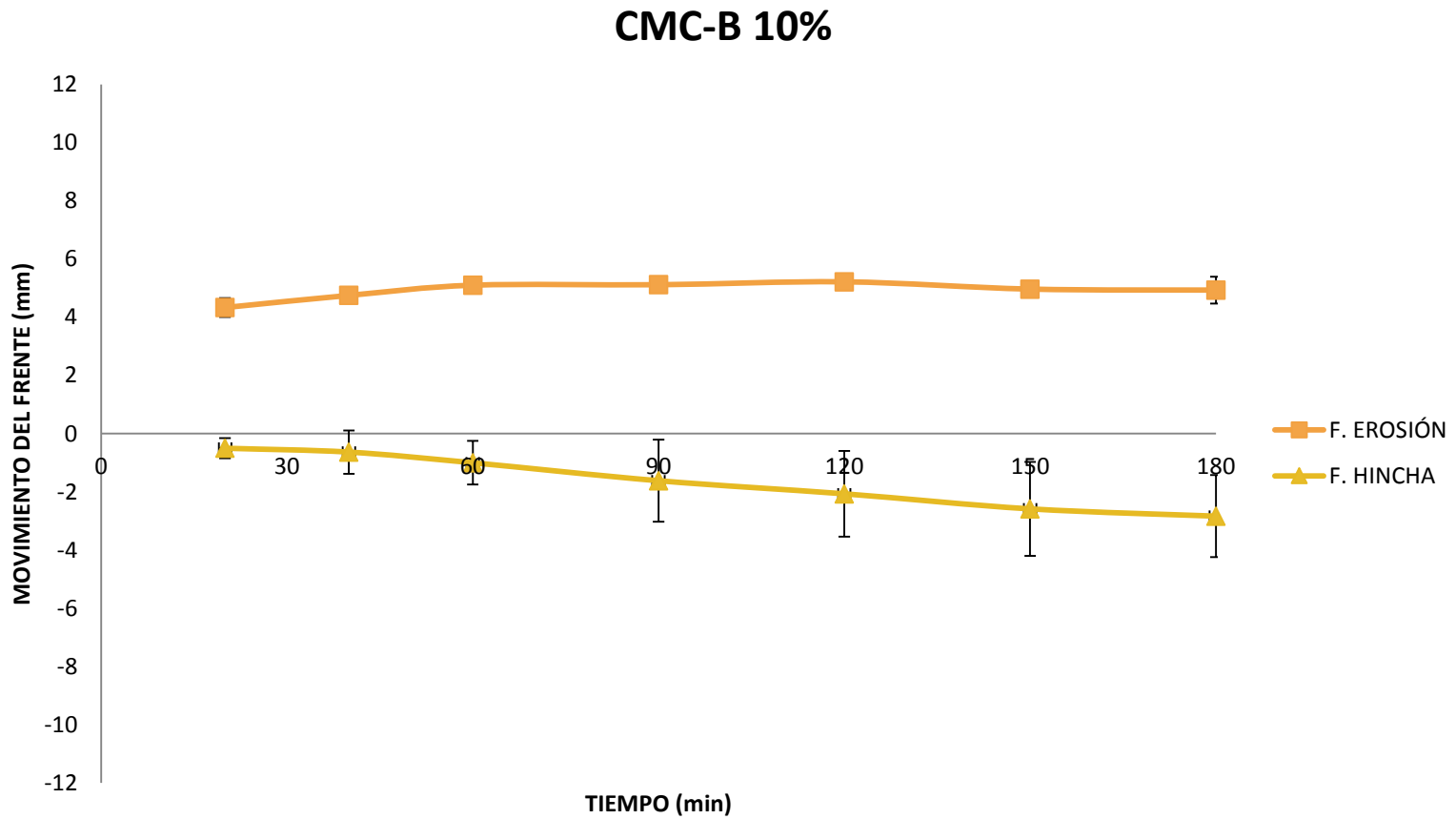
### 6.2.2.2 Matrices de CMC-Na B

A continuación se presentan las gráficas que relacionan “el movimiento de los frentes de erosión y de hinchamiento vs el tiempo” para la carboximetilcelulosa sódica de baja viscosidad. Cada gráfica corresponde a una fórmula. La prueba se realizó por triplicado.

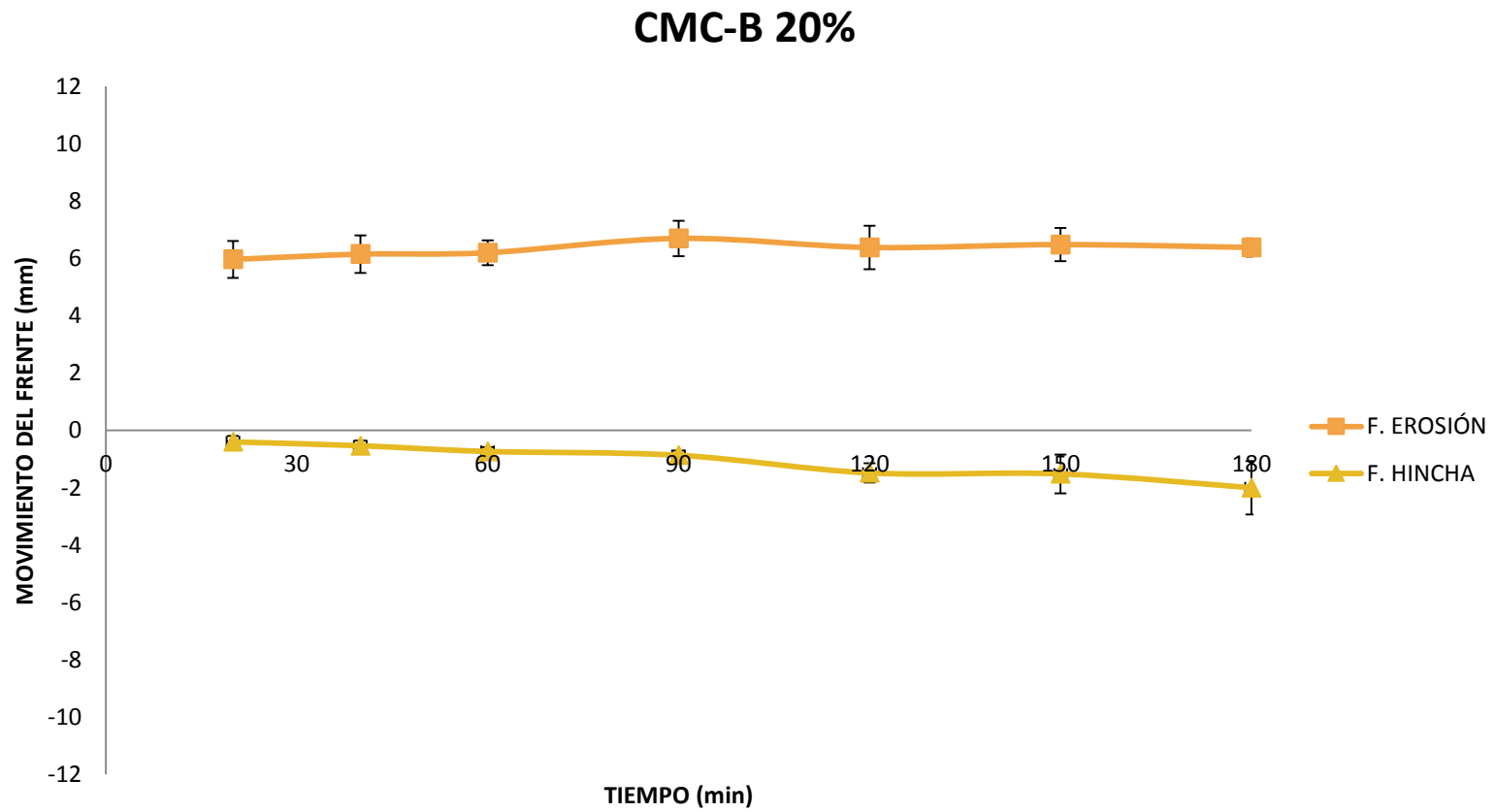


**Gráfica 6.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.

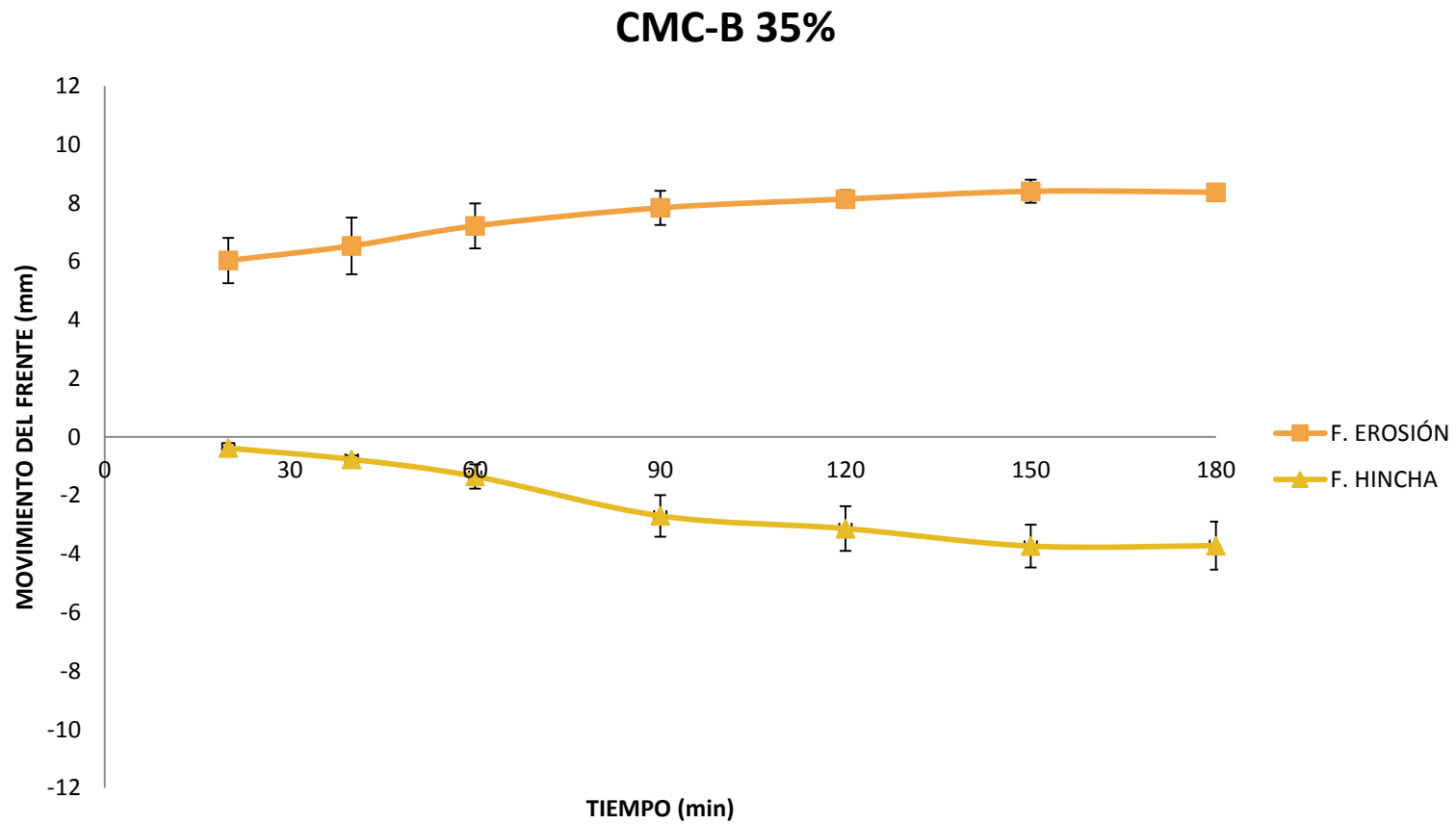




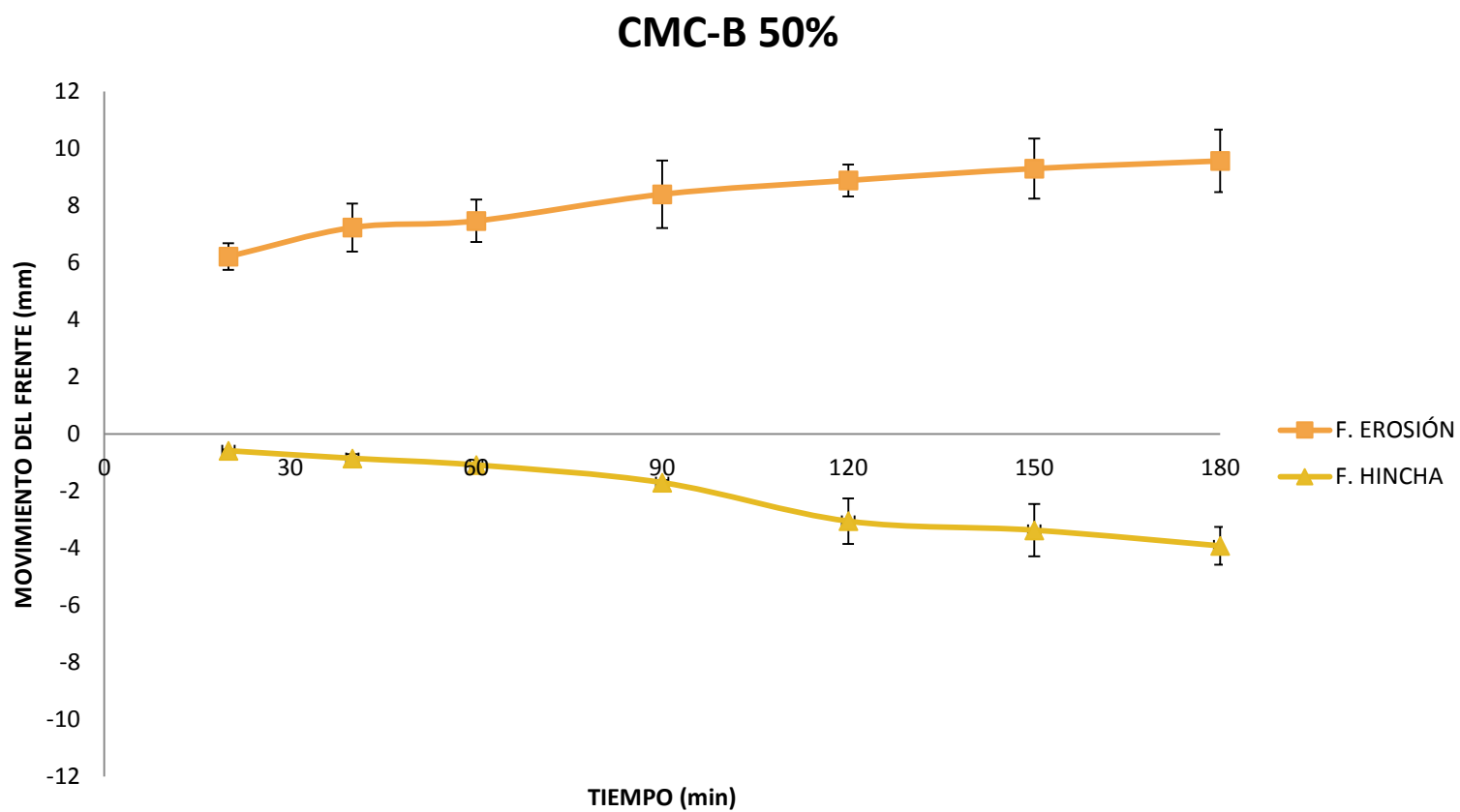
**Gráfica 7.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.



**Gráfica 8.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.



**Gráfica 9.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.

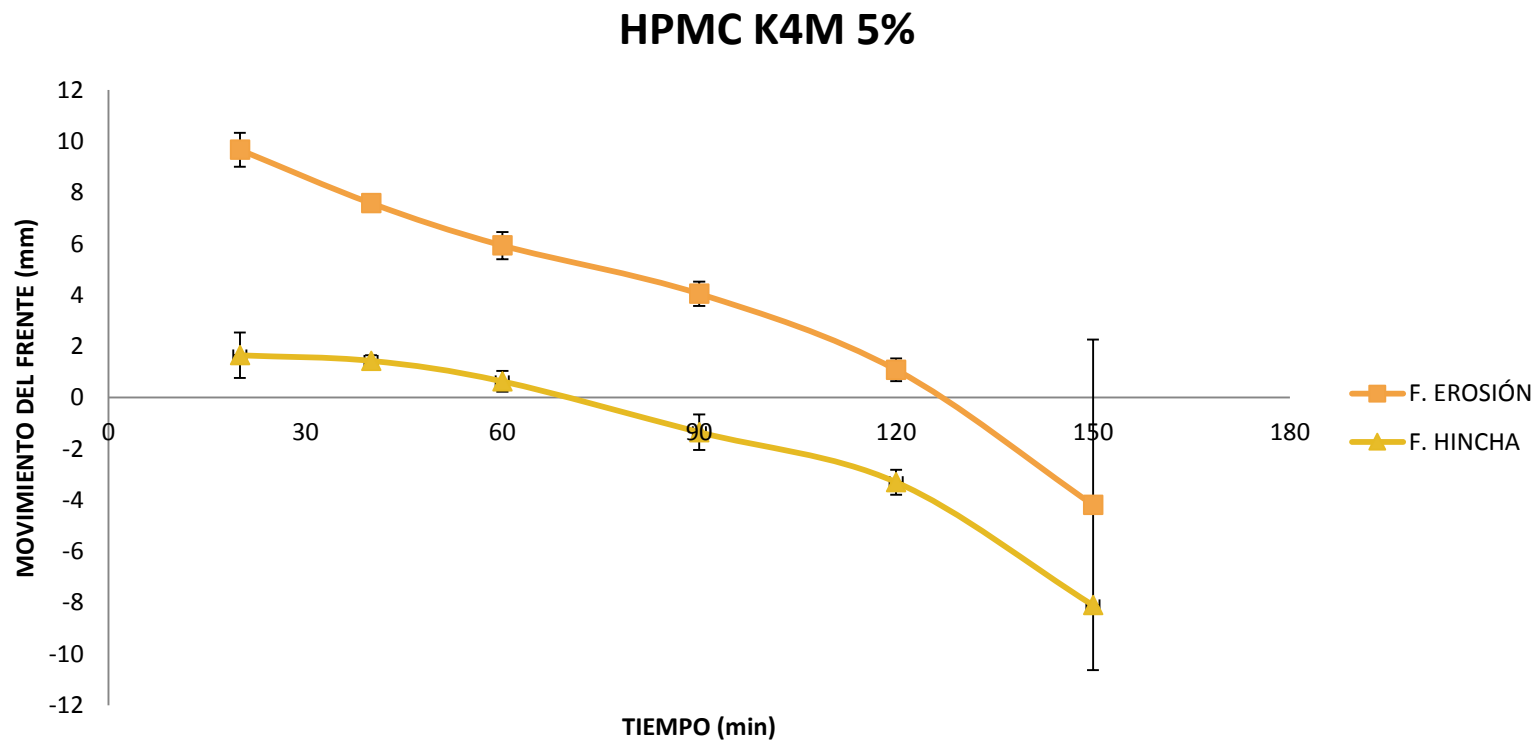


**Gráfica 10.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.

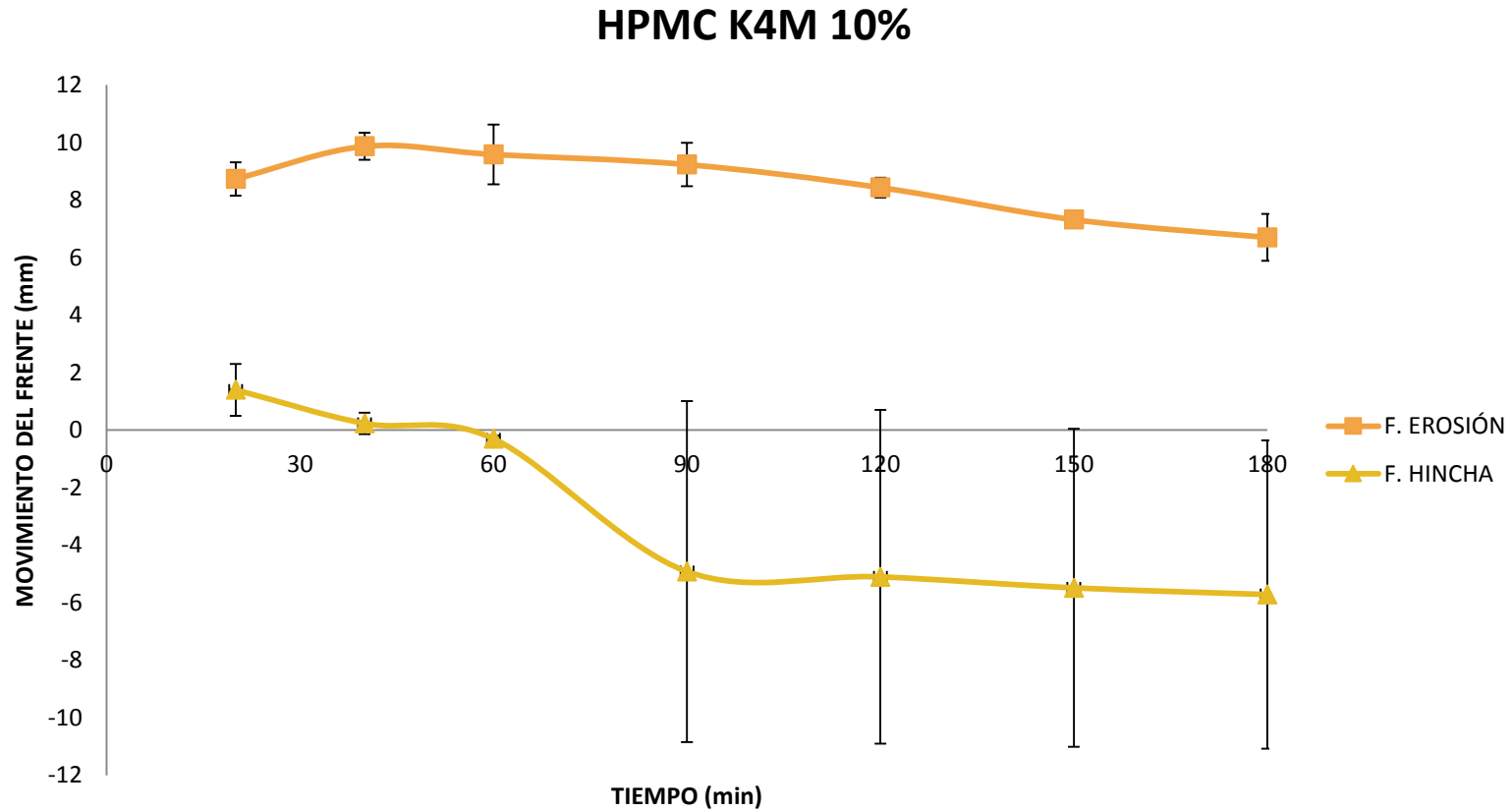


### 6.2.2.3 Matrices de HPMC K4M

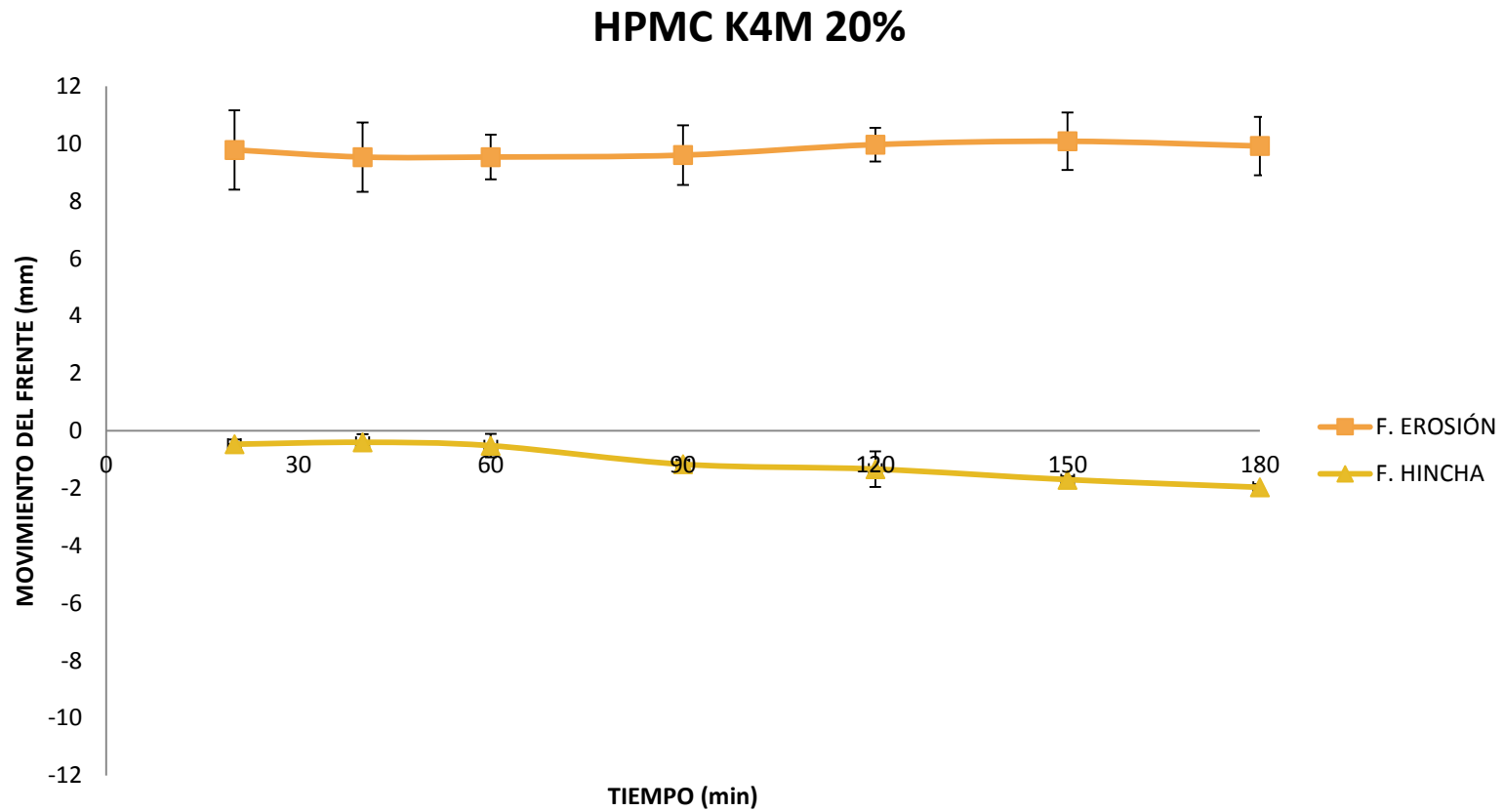
A continuación se presentan las gráficas que relacionan “el movimiento de los frentes de erosión y de hinchamiento vs el tiempo” para la hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad. Cada gráfica corresponde a una fórmula. La prueba se realizó por triplicado.



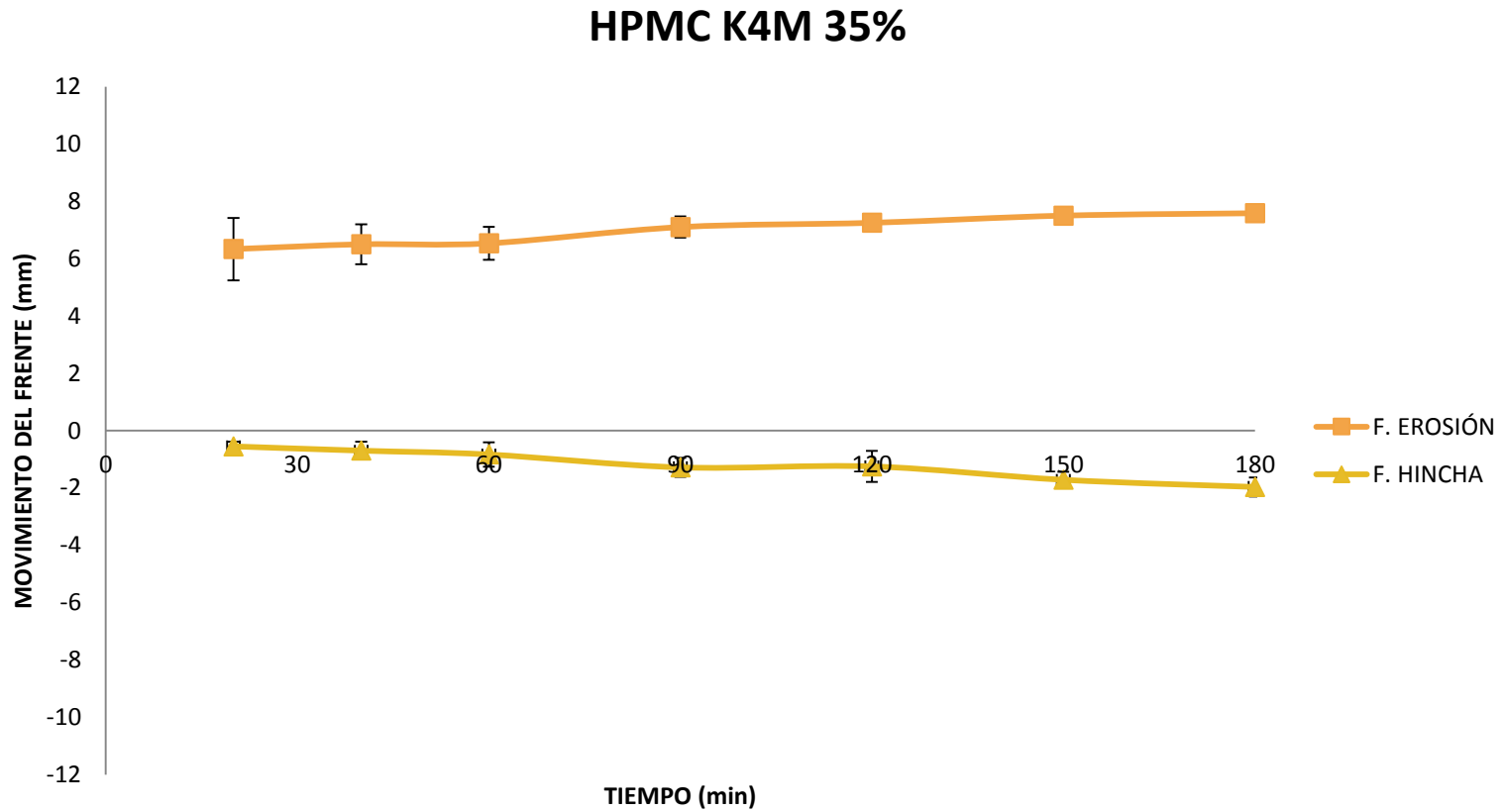
**Gráfica 11.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.



**Gráfica 12.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.

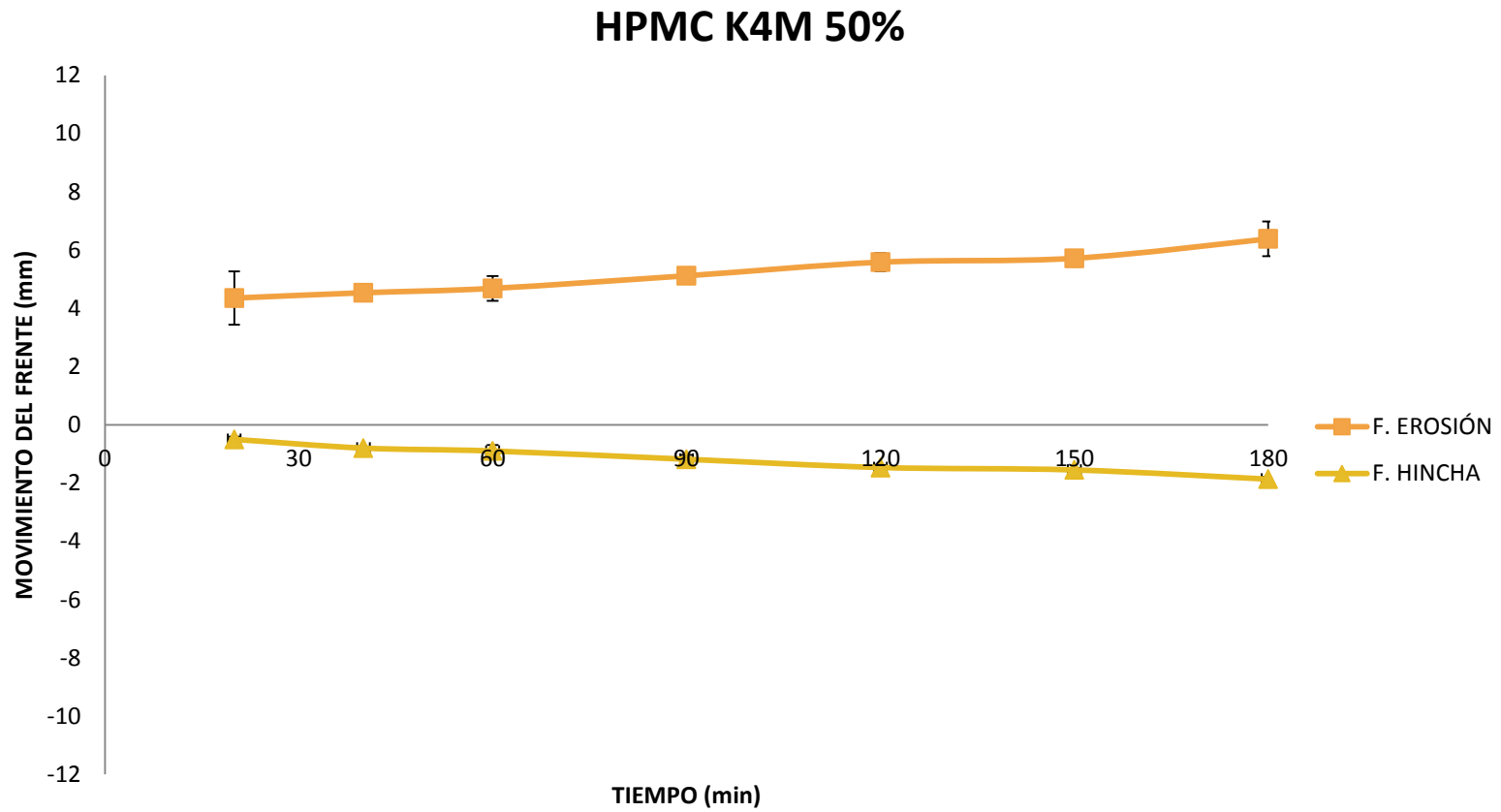


**Gráfica 13.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.



**Gráfica 14.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.



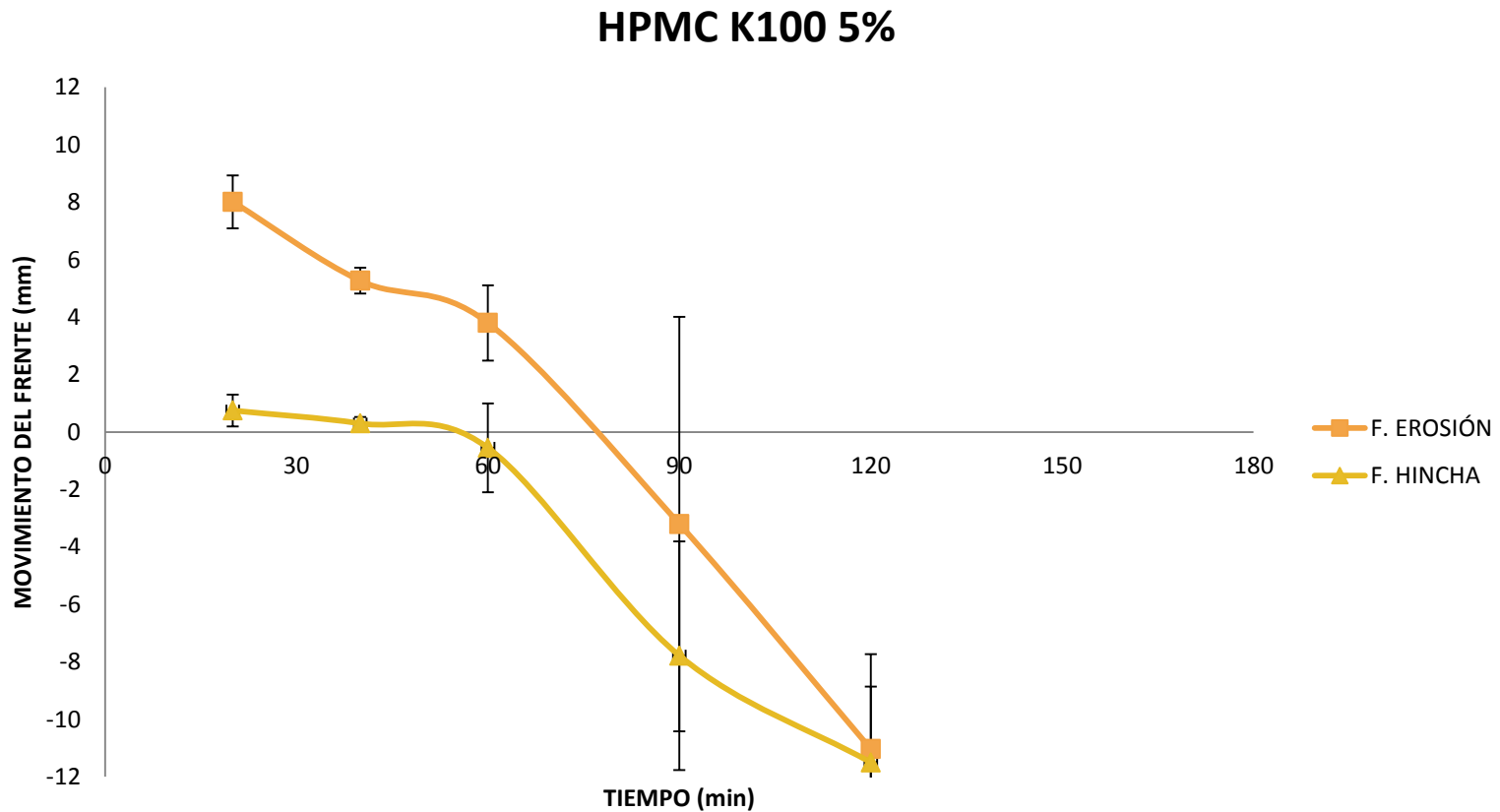


**Gráfica 15.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.

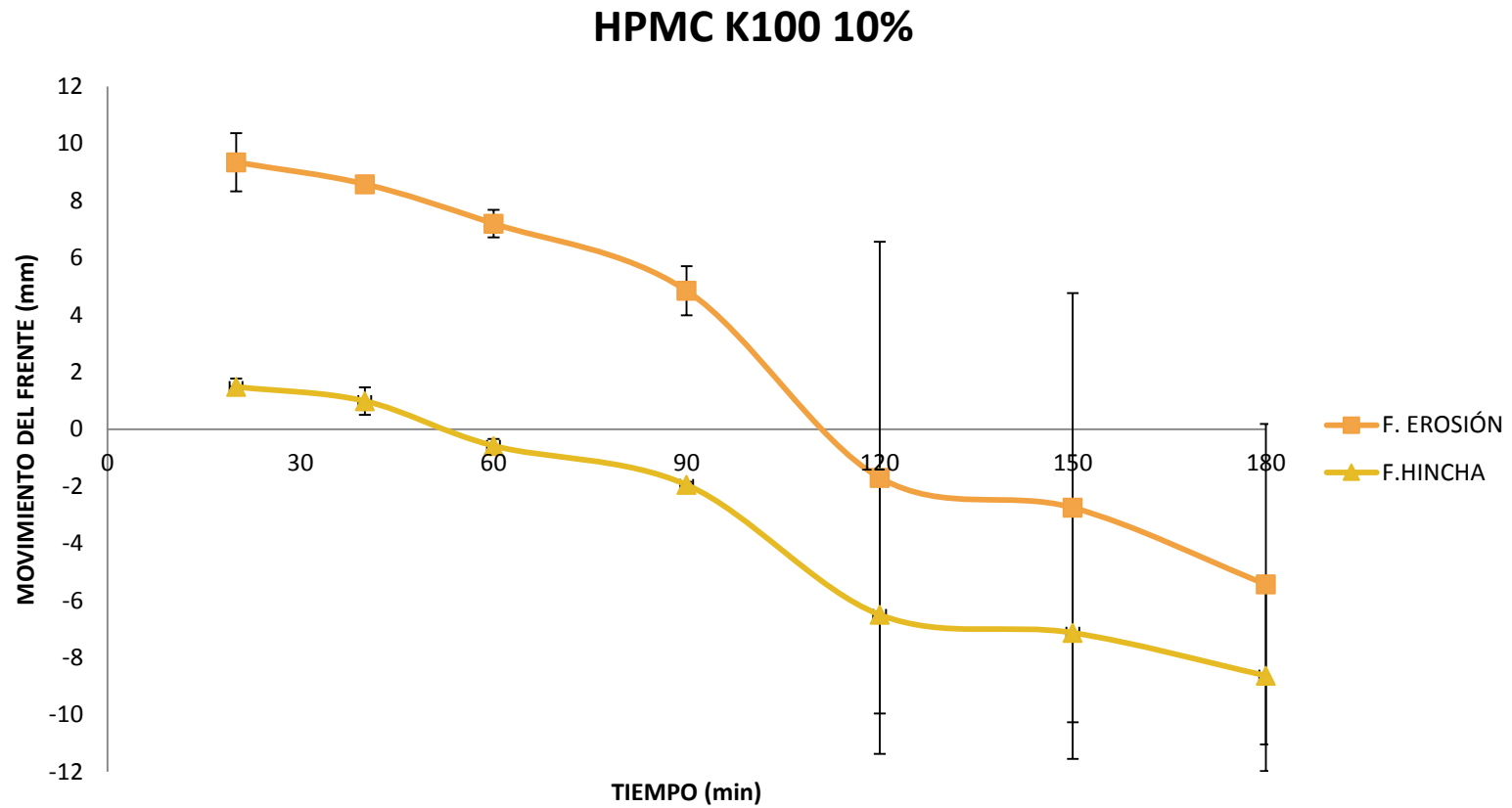


#### 6.2.2.4 Matrices de HPMC K100

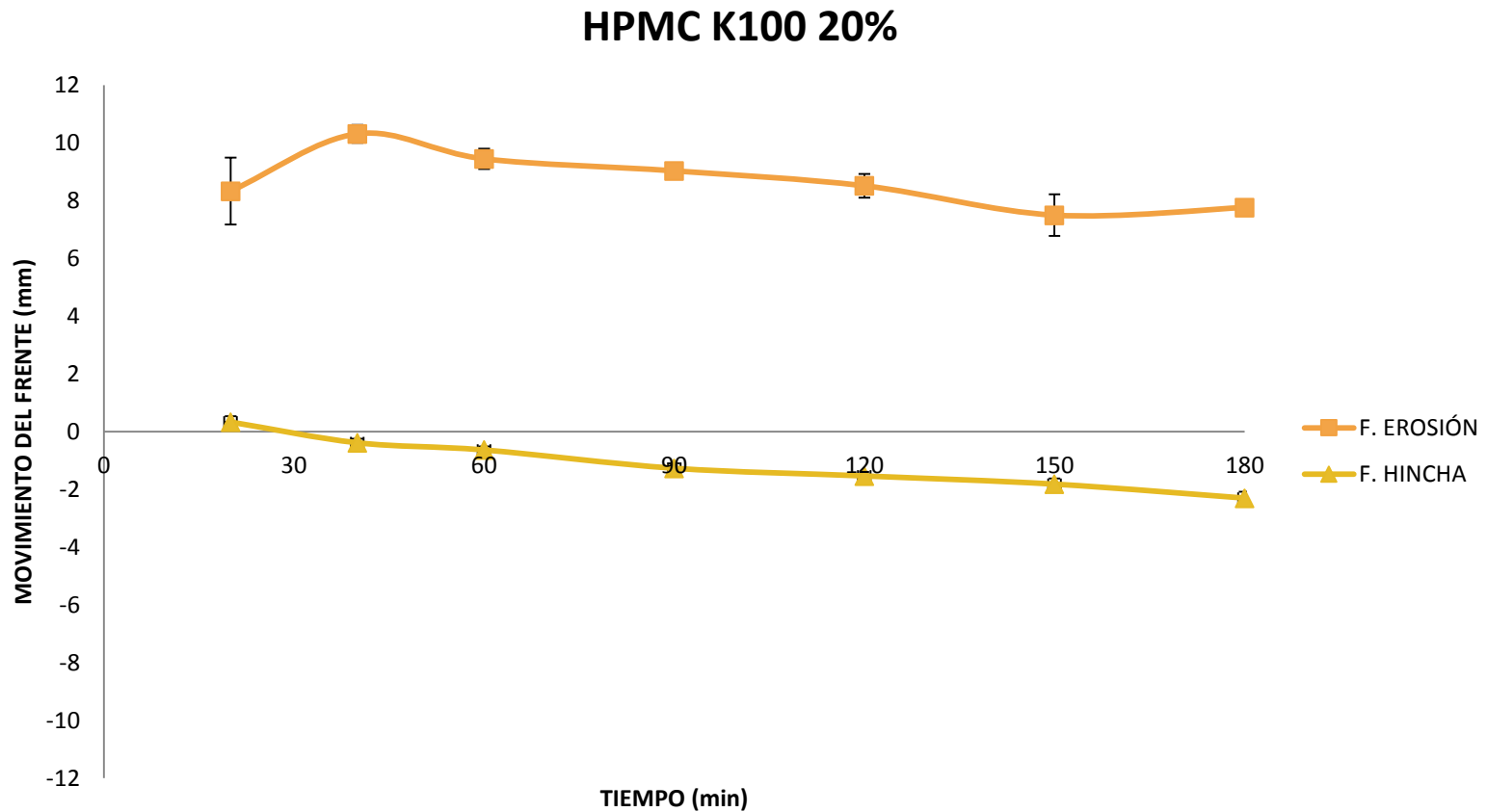
A continuación se presentan las gráficas que relacionan “el movimiento de los frentes de erosión y de hinchamiento vs el tiempo” para la hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad. Cada gráfica corresponde a una fórmula. La prueba se realizó por triplicado.



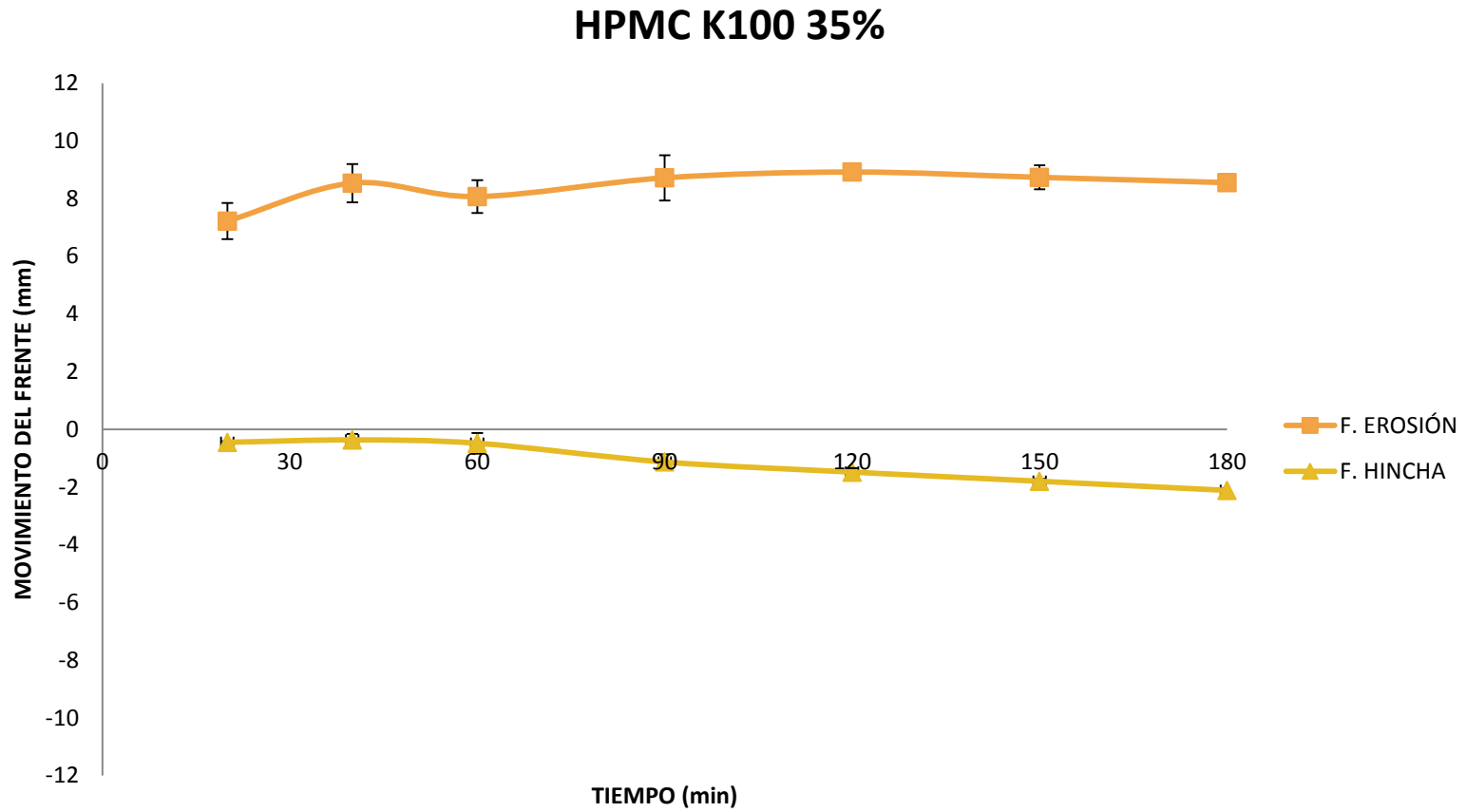
**Gráfica 16.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 3 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.



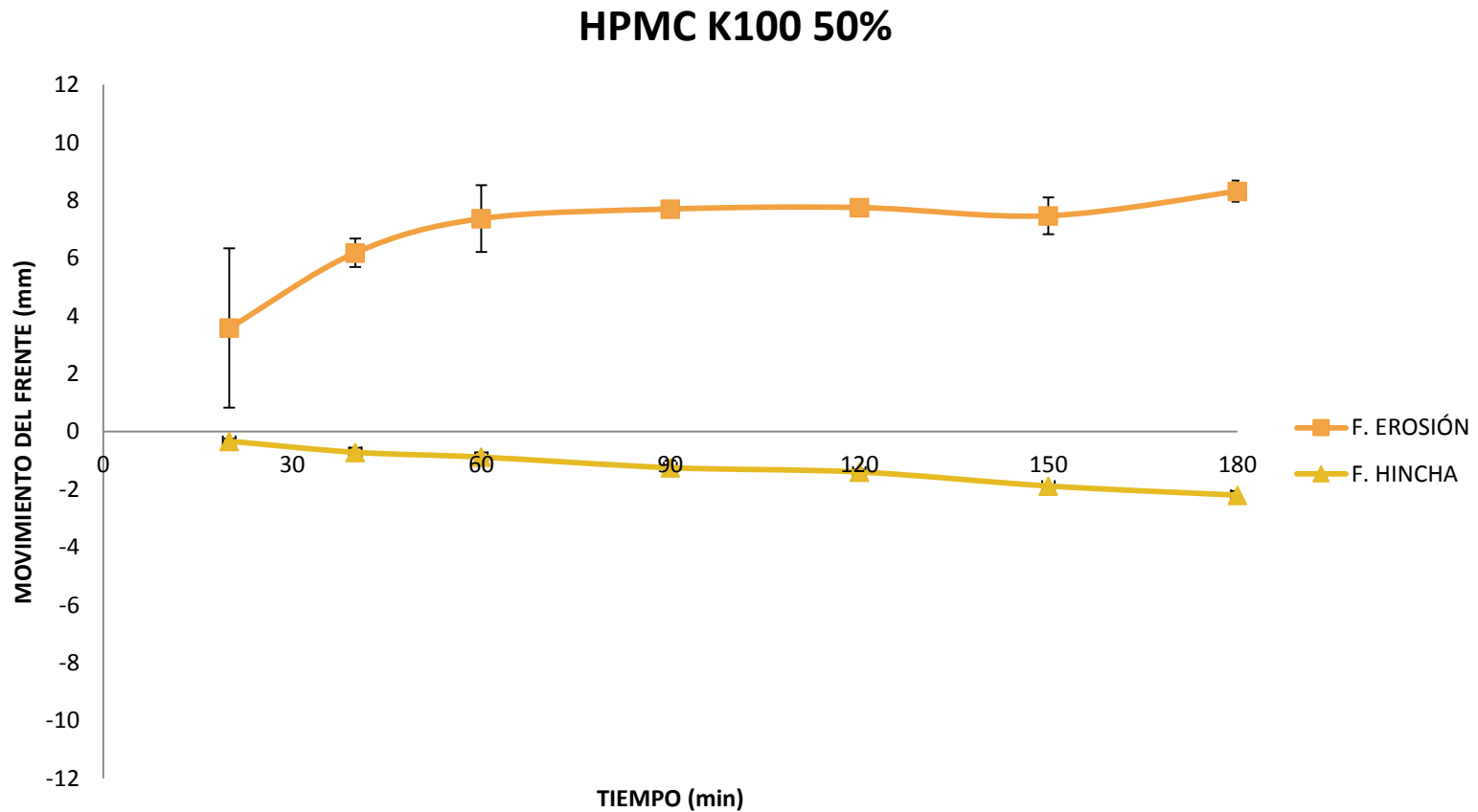
**Gráfica 17.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 5 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.



**Gráfica 18.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 5 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.



**Gráfica 19.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 5 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.

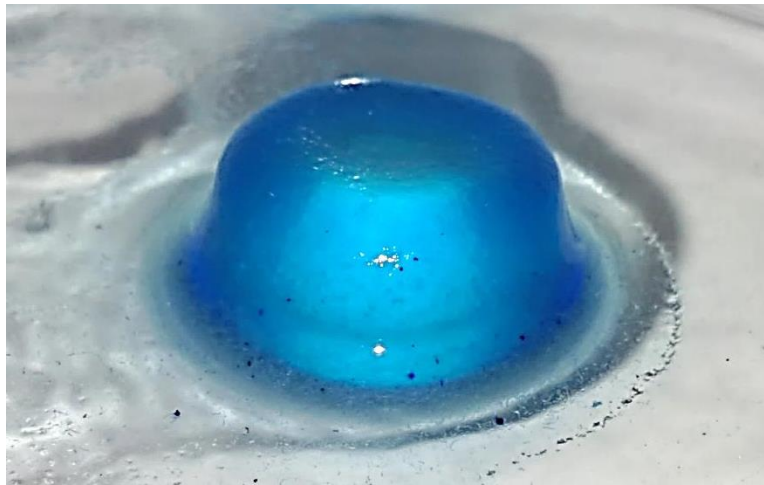


**Gráfica 20.** Movimiento de los 2 frentes bajo estudio. Tiempo total de muestreo 5 horas. Se reporta la media y la desviación estándar.



### 6.2.3 Comportamiento de la capa de gel

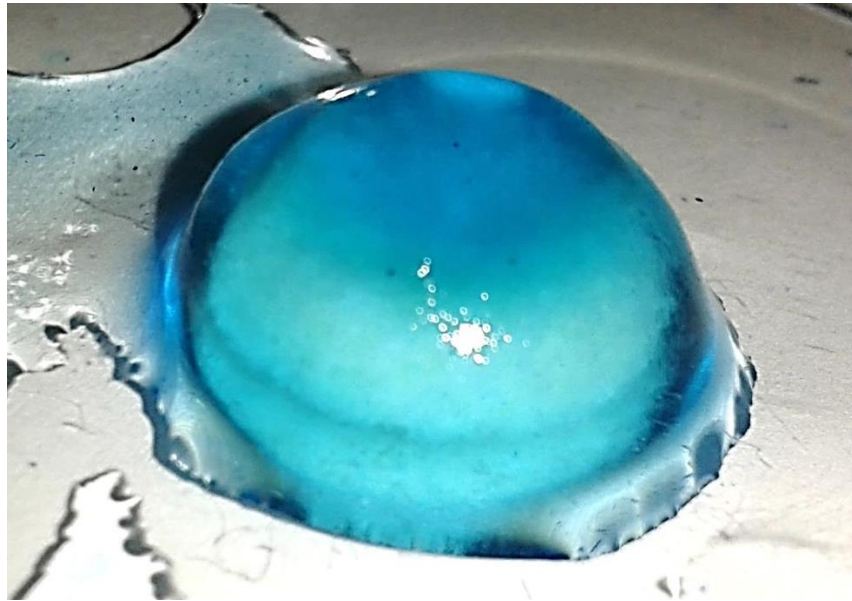
A continuación se muestran las fotos de algunas matrices captadas al final de la prueba. La capa de gel muestra una coloración azul debido al contraste producido por el azul de metileno.



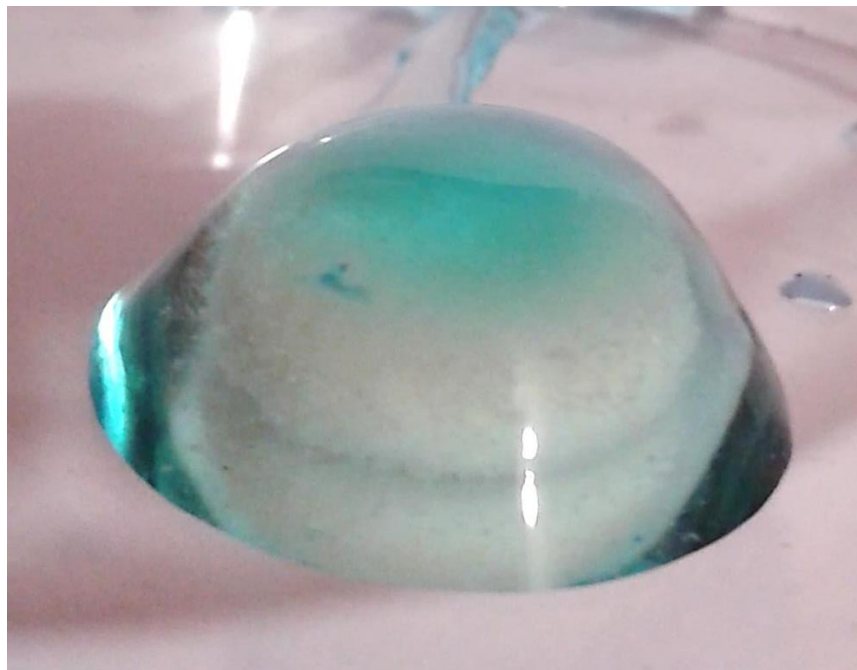
**Figura 11.** Capa de gel de la matriz HPMC K4M 50 % a los 180 min.



**Figura 12.** Capa de gel de la matriz HPMC K100 50 % a los 180 min



**Figura 13.** Capa de gel de la matriz CMC-Na A 50 % a los 180 min

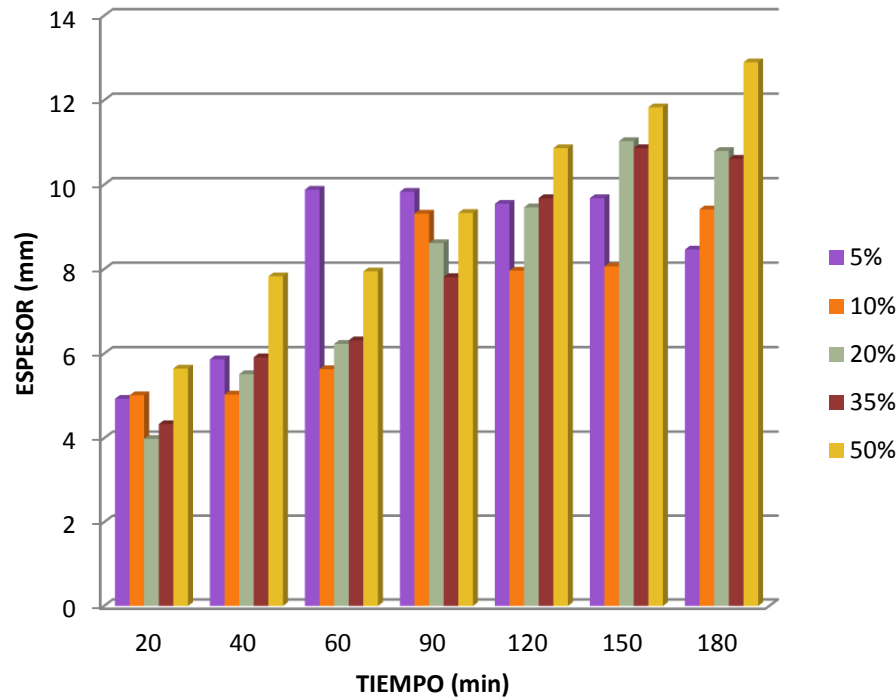


**Figura 14.** Capa de gel de la matriz CMC-Na B 50 % a los 180 min



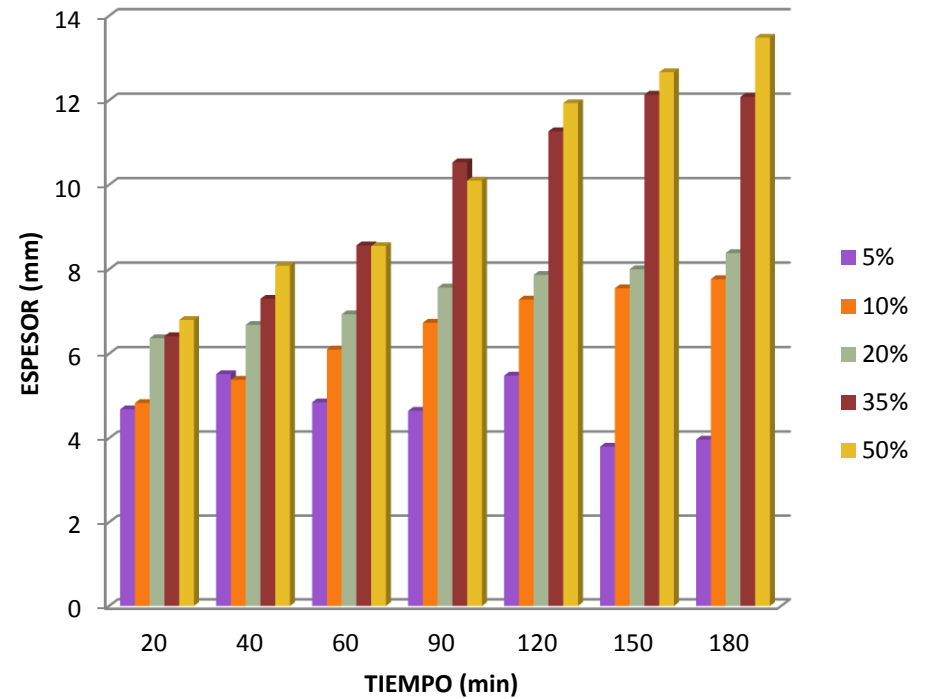


### ESPESOR DE LA CAPA DE GEL CMC -A



**Gráfica 21.** Espesor de la capa de gel en función del tiempo para cada una de las 5 formulaciones de CMC-Na A

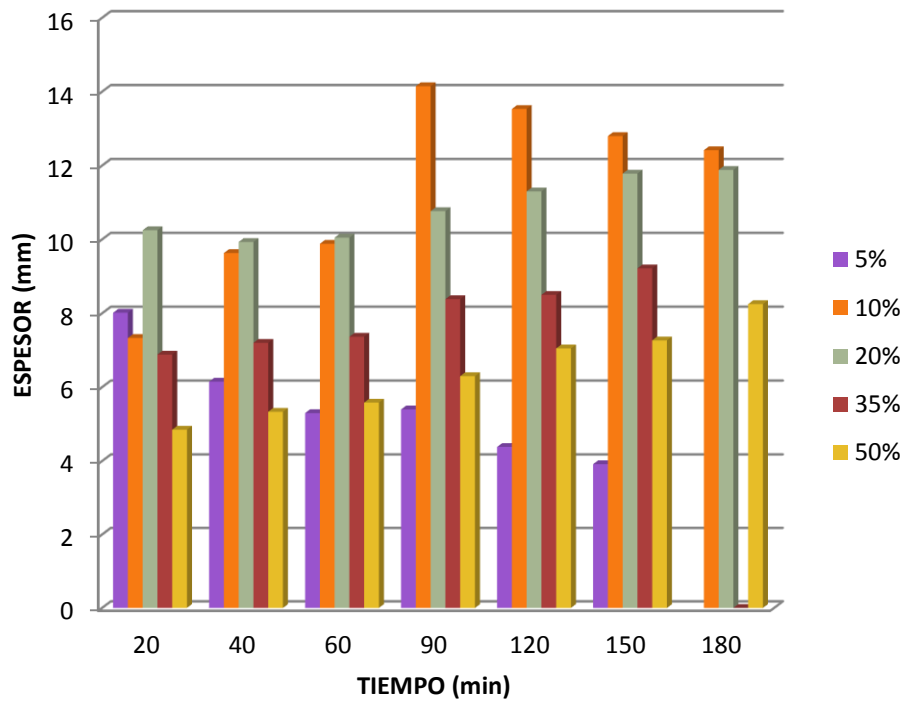
### ESPESOR DE LA CAPA DE GEL CMC -B



**Gráfica 22.** Espesor de la capa de gel en función del tiempo para cada una de las 5 formulaciones de CMC-Na B.

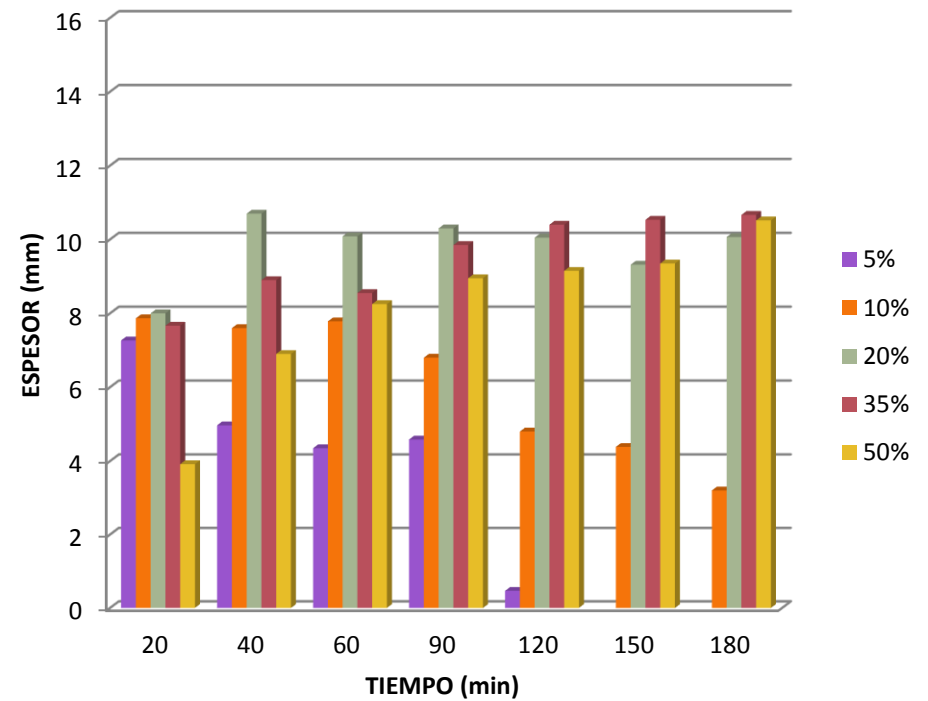


### ESPESOR DE LA CAPA DE GEL HPMC K4M



**Gráfica 23.** Espesor de la capa de gel en función del tiempo para cada una de las 5 formulaciones de HPMC K4M.

### ESPESOR DE LA CAPA DE GEL HPMC K100



**Gráfica 24.** Espesor de la capa de gel en función del tiempo para cada una de las 5 formulaciones de HPMC K100.



## 7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 7.1 Desarrollo del PNO

El PNO obtenido en la sección 6.1.1 se diseñó para ser desarrollado en dos sesiones experimentales de 4 horas cada una. Una sesión para la compresión y evaluación de las matrices y la segunda para la evaluación de los frentes. El PNO contiene una breve introducción con las definiciones más importantes acerca del tema, una tabla que indica la proporción de polímero y diluyente a pesar, donde el diluyente es cualquier tipo de lactosa que se encuentre disponible en el laboratorio. Se seleccionó lactosa porque su alta solubilidad permite la entrada rápida de agua a la matriz. Las proporciones se fijan para no rebasar el 50% de polímero debido a que el tiempo de prueba es sólo 3 horas y a mayores cantidades de polímero se requiere mayor tiempo de prueba.

El tipo de polímero se deja a elección del profesor y a la disponibilidad de materias primas en el laboratorio.

Se indica además el proceso de compresión utilizando las prensas disponibles y se fija la fuerza y tiempo de compresión para obtener matrices con características similares (Los valores se especifican en las tablas 5-8).

Para evitar confusiones se agregó el diagrama 1 que explica el procedimiento para medir los frentes.

Se agregó un anexo al final del PNO para colocar los resultados obtenidos de las mediciones de los frentes.



Todo el PNO considera la aplicación de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's) durante el desarrollo de la práctica e indica la vestimenta adecuada para su realización.

## **7.2 Aplicación del PNO**

### **7.2.1 Pruebas físicas de calidad**

#### **7.2.1.1 Evaluación de la apariencia**

Las matrices obtenidas fueron blancas, lisas, con forma cilíndrica y bordes definidos.

#### **7.2.1.2 Determinación de las dimensiones**

Las dimensiones de las matrices no mostraron variaciones importantes que evitaran su uso en el estudio.

### **7.2.2 Medición de frentes**

#### **7.2.2.1 Efecto de la proporción del polímero en las dimensiones de los frentes**

Para la interpretación de las gráficas del movimiento de los frentes, los valores negativos indican que el movimiento del frente es hacia el centro de la matriz mientras que los valores positivos se interpretan como un movimiento del frente hacia el exterior siendo el valor cero el tamaño inicial de la matriz.

El parámetro que se ve claramente influenciado por la proporción y el tipo de polímero presente en la matriz, es el frente de erosión, donde el aumento de la cantidad del polímero provoca un incremento en las dimensiones de la matriz hinchada y por consiguiente, en el tamaño del frente. A bajas concentraciones de polímero, dicho frente alcanza rápidamente su tamaño máximo y después



disminuye, mientras que a altas concentraciones se mantiene en crecimiento durante todo el tiempo de estudio.

Las gráficas de los frentes de movimiento, de las matrices con una alta concentración de HPMC o de CMC-Na, muestran el comportamiento típico de las matrices hidrofílicas en donde es posible distinguir los dos frentes de movimiento con la misma tendencia como lo reportan Conti et al., 2007 y Colombo et al., 2000. El frente de erosión va en crecimiento mientras que el frente de hinchamiento se mueve hacia el centro.

Cuando las matrices con poca concentración del polímero entran en contacto con el medio, la baja cantidad de polímero hinchado y la alta solubilidad de la lactosa facilitan la difusión del agua hacia el interior de la matriz, esto favorece la rápida disolución del gel, por lo que es posible observar un rápido aumento en el tamaño del frente de erosión a los primeros minutos y la disminución progresiva de los dos frentes, hasta la disolución total de la matriz antes de concluir el estudio. En algunos casos, se observó que desde los primeros 10 minutos las matrices estaban totalmente infiltradas por el agua, esto se evidenció por la coloración azul del núcleo proporcionada por el colorante (fig. 8).

#### **7.2.2.2 Efecto de la viscosidad del polímero en las dimensiones de los frentes**

Podemos observar el efecto de la viscosidad del polímero al comparar las gráficas de HPMC de baja y alta viscosidad, en donde las matrices de HPMC K100 al 5 y 10 % (gráficas 16 y 17) sufren un proceso de hinchamiento y disolución en un menor tiempo, en comparación con sus análogas de HPMC K4M (gráficas 11 y 12), esto es atribuido a que la baja viscosidad de este polímero da lugar a la formación de una estructura de gel más porosa y débil. Con HPMC K4M a una proporción del 10 %, es posible observar frentes más firmes que con HPMC K100. Las matrices de HPMC K4M al 35 y 50 %



(gráficas 14 y 15), muestran un frente de erosión que crece lentamente a través del tiempo mientras que con HPMC K100, el frente alcanza rápidamente su máximo tamaño y después, disminuye lentamente o se mantiene constante. En general, puede decirse que al final de la prueba el frente de erosión de las matrices de HPMC K4M muestra un mayor crecimiento.

Esto puede explicarse considerando que ambos polímeros contienen el mismo porcentaje de grupos metoxilo e hidroxipropilo (19 - 24 % y 7 - 12 % respectivamente) pero difieren en viscosidad debido a su peso molecular (Dow, 2006). Por lo tanto, las matrices de HPMC K4M forman redes de gel más consistentes, ya que las cadenas del polímero poseen un mayor peso molecular que las de HPMC K100 por lo cual, son capaces de captar una mayor cantidad de agua y tardan más tiempo en alcanzar su desdoblamiento máximo, por esta razón el frente de erosión sigue creciendo durante más tiempo.

En las matrices de CMC-Na de alta viscosidad, puede observarse la misma tendencia descrita arriba, en donde el frente de erosión tiende a moverse positivamente en mayor grado que el de CMC-Na de baja viscosidad, esto también se explica en función al mayor peso molecular del polímero de mayor viscosidad.

### **7.2.2.3 Efecto del tipo de polímero en las dimensiones de los frentes**

El efecto de la naturaleza del polímero en la matriz resulta más evidente entre las matrices que contienen un bajo porcentaje del polímero. Al observar las gráficas de las matrices de CMC-Na (gráficas 1 y 6) es posible distinguir la formación de los dos frentes de movimiento en los primeros minutos de la prueba mientras que las matrices de HPMC (gráficas 11, 16 y 17) no presentan esta característica. Cabe señalar que a diferencia de las matrices



de HPMC, las matrices de CMC-Na no se disolvieron antes de concluir la prueba y, que en la mayoría de las formulaciones, la CMC-Na presenta frentes de erosión que crecen en un mayor grado. Esto indica que la HPMC produce geles con una estructura más débil, porosa y menos viscosa que la CMC-Na.

Cabe mencionar que la CMC-Na posee grupos caboximetilo que le proporcionan un carácter altamente hidrofílico, (en comparación con la HPMC, que resulta menos hidrofílica porque posee un mayor número de grupos hidrofóbicos) lo que le permite a la CMC-Na absorber una mayor cantidad de agua.

### **7.2.3 Análisis de la capa de gel**

#### **7.2.3.1 Efecto de la proporción del polímero en el espesor de la capa de gel**

En la mayoría de los casos, a bajas concentraciones del polímero (5 y 10 %), es posible observar que la tendencia de la capa de gel es alcanzar su máxima extensión para después dar lugar a la erosión del polímero hinchado. A estas concentraciones de polímero, como ya se ha explicado anteriormente, la capa de gel es muy inestable y frágil. La desviación estándar obtenida (tablas 5 - 8) refleja la inestabilidad de la capa de gel a dichas concentraciones por lo cual fue difícil trabajar con estas formulaciones. A partir del 20 % la estabilidad de la capa de gel mejora y a mayores proporciones, el gel crece a tal grado que no es posible observar su máximo tamaño, debido a que el tiempo de medición está limitado por la duración de una sesión experimental, en caso de que fuera necesario observar el tamaño máximo de estas matrices, sería necesario prolongar el tiempo de estudio.

Los resultados del comportamiento de la capa de gel se relacionan con los de la sección 7.2.2.1 (Efecto de la proporción del polímero en las dimensiones de



los frentes, Gráficas 21-24) en el sentido de que a bajas concentraciones tanto el frente de erosión como el espesor de la capa de gel alcanzan rápidamente su mayor tamaño y después, disminuyen conforme avanza el tiempo y conforme las concentraciones del polímero son más altas, ambos tienden a incrementar su tamaño. En consecuencia, puede decirse que el comportamiento de la capa de gel presenta mayor relación con el frente de erosión.

### **7.2.3.2 Efecto de la viscosidad del polímero en el espesor de la capa de gel**

En esta sección del análisis se compararon las matrices de HPMC K4M contra las matrices de HPMC K100 por otro lado, se compararon las matrices de CMC-Na A contra las matrices de CMC-Na B.

En general, tanto para las matrices de HPMC y de CMC-Na, se observa que a bajas concentraciones las matrices con polímero de alta viscosidad presentan una capa de gel de mayor tamaño en comparación con las matrices elaboradas con polímeros de baja viscosidad, mientras que a altas concentraciones las matrices de polímero de baja viscosidad proporcionan capas de gel de mayor tamaño. En este punto, es importante mencionar que durante las últimas horas del estudio, la capa de gel de las matrices con polímeros de alta viscosidad logra crecer tanto como la capa de gel de las matrices elaboradas con polímeros de baja viscosidad y en algunos casos, el tiempo no resulta suficiente para observar el tamaño máximo de la capa de gel (gráficas 21 y 23).

Para explicar este comportamiento, resulta importante considerar que a bajas concentraciones el polímero de baja viscosidad posee menor peso molecular debido a que forma una capa de gel pequeña y con una estructura poco





consistente, mientras que el polímero de alta viscosidad a bajas proporciones tiene la capacidad de formar rápidamente una capa de gel grande y altamente consistente.

Cuando se trabajan altas concentraciones, las cadenas del polímero de alta viscosidad que poseen un mayor peso molecular, requieren de un mayor período de tiempo para hidratarse, desenrollarse e hincharse, además cuando al inicio logra formarse la capa de gel, ésta restringe la entrada de agua al estar constituida por una red polimérica muy cerrada por lo tanto, el hinchamiento no es tan extensivo al inicio, en cambio con el polímero de baja viscosidad la hidratación es más rápida y adicionalmente, la baja cantidad de polímero conlleva a la formación de una estructura más porosa dentro de la matriz, la cual permite una mayor y más rápida difusión del agua, con lo que la matriz se hincha libremente.

### **7.2.3.3 Efecto del tipo de polímero**

Si observamos con atención matrices de HPMC y CMC-Na, (gráfica 21 contra gráfica 23 y gráfica 22 contra gráfica 24), es notorio que las matrices fabricadas con HPMC se hinchan rápidamente y su capa de gel alcanza un tamaño mayor durante los primeros minutos de la prueba, mientras que inicialmente las matrices elaboradas con CMC-Na presentan un hinchamiento más lento, pero que al final supera el tamaño de las primeras. También se observa que a bajas concentraciones, una vez que las matrices de HPMC alcanzan su máximo hinchamiento se erosionan rápidamente.

Las matrices de CMC-Na muestran un crecimiento progresivo con respecto al tiempo en la capa de gel mientras que en las matrices de HPMC es posible observar que la capa de gel no tiene un crecimiento acentuado sino más bien es lento y discreto. En el caso de las matrices de HPMC K100 se puede



resaltar la capacidad de presentar capas de gel de tamaño más constante durante el estudio. Estos resultados concuerdan con lo advertido por Colombo et al., 2000; polímeros tales como la carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o la goma tragacanto no forman una capa de gel rápidamente. Por lo tanto, no se recomienda usar estos polímeros solos en las matrices hinchables sino en mezclas con HPMC u otro polímero que forme una capa de gel rápidamente.

El comportamiento de la HPMC puede deberse a que es de menor viscosidad en comparación con la CMC-Na y por lo tanto, se hincha más rápido en un inicio, dando lugar a la formación de una capa de gel de mayor tamaño, que a bajas concentraciones de polímero, es más susceptible a la erosión la cual es favorecida por la menor hidrofiliidad del polímero. Cuando la HPMC se encuentra en altas concentraciones su hidrofiliidad también determina que la entrada del agua se vea limitada cuando se ha logrado formar una capa de gel estable, con lo cual aumenta la distancia de difusión del agua y no es notorio el cambio en el grosor de la capa de gel. En el caso de la CMC-Na, su mayor viscosidad hace necesario un mayor periodo de tiempo para hidratarse (para que las moléculas de agua cubran todos los sitios disponibles en la cadena polimérica enrollada, en donde puedan darse interacciones tipo puente de hidrógeno) y formar la capa de gel, pero en comparación con la HPMC, la entrada de agua no se ve limitada, debido a que la CMC-Na posee una alta hidrofiliidad, que favorece el crecimiento continuo de la capa de gel. Esto concuerda con la tendencia del frente de hinchamiento de avanzar en mayor grado hacia el centro en estas matrices.

Estos resultados muestran que el tipo de sustituyentes de un polímero afectan la polaridad y solubilidad en agua, así como la fuerza del gel, el hinchamiento y la erosión (Maderuelo et al., 2011).

Regresando al HPMC, su capacidad de mantener constante el tamaño de la capa de gel se debe a una sincronización en el frente de erosión y de



hinchamiento lo cual permitiría alcanzar una liberación de orden cero si la matriz tuviera un fármaco (Colombo et. al, 2000), aunque su adición incrementaría la complejidad del estudio, pues sería necesario considerar el efecto de la difusión del fármaco. La característica de la HPMC, de sincronizar sus frentes, es favorable pues permite lograr un mejor control en la liberación de un fármaco, lo que ha incrementado su empleo en comparación con la CMC-Na.

En general, la utilidad de este tipo de estudios radica en proporcionar información acerca del comportamiento de un polímero dentro de una determinada formulación, lo cual ayudaría en la selección de polímeros para diseñar un sistema matricial de liberación controlada. Además, pudimos observar que cuando la concentración del polímero en la formulación es baja, la matriz hidratada es altamente porosa con un bajo grado de relajación de las cadenas poliméricas dando como resultado un gel débil y una rápida erosión de la matriz. En este aspecto se encontró una estrecha relación entre el comportamiento del frente de erosión y el grosor de la capa de gel.

Cuanto mayor es el grado de viscosidad del polímero menor es la porosidad y erosión de la matriz hidratada, además la consistencia del gel es mayor y el hinchamiento requiere de mayor tiempo para alcanzar su máxima extensión. Al final se obtienen frentes de erosión de mayor magnitud así como una capa de gel de mayor tamaño.

El tipo de sustituyentes afecta la polaridad y la hidrofiliidad de las cadenas poliméricas, también se repercute en la fuerza del gel, el hinchamiento y la erosión del polímero. Las matrices de HPMC tienen un rápido hinchamiento inicial pero a través del tiempo este se vuelve más lento, observándose una capa de gel de grosor constante debido a la sincronización de los frentes de erosión y de hinchamiento; mientras, en las matrices de CMC-Na el hinchamiento es lento, y el crecimiento de la capa de gel es continuo. De los



dos polímeros bajo estudio, la CMC-Na es la que alcanza una capa de gel de mayor tamaño debido a su mayor hidrofiliidad proporcionada por su polaridad y sus grupos hidrofílicos.



## 8. CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología adecuada a las condiciones del laboratorio de Tecnología Farmacéutica que permitirá a los alumnos evaluar la capa de gel en matrices hinchables a través de la medición de los frentes de hinchamiento y erosión.

Se elaboró el PNO titulado “Evaluación de la capa de gel en matrices hinchables” para ser desarrollado en dos sesiones experimentales de 4 horas cada una, que puede dividirse en compresión y evaluación de frentes.

Se aplicó el PNO “Evaluación de la capa de gel en matrices hinchables” utilizando matrices elaboradas con carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa de alta y baja viscosidad.

En dicha aplicación se determinó:

- La apariencia y dimensiones de las matrices fabricadas.
- Los frentes de hinchamiento y erosión de las matrices fabricadas.
- Se determinó y describió la relación que existe entre el frente de hinchamiento y de erosión y la viscosidad, proporción y tipo de polímero.
- Se determinó y describió la relación que existe entre el comportamiento de la capa de gel y la viscosidad, proporción y tipo de polímero.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Allen Loyd V., Popovich Nicholas G., Ansel Howard C. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9ª edición. Lippincott Williams & Wilkins. China, 2011, pag 258.
- Breuer Eli, Chorghade Mukund S., Fischer János, Golomb Gershon (2009). Glossary of terms related to pharmaceuticals IUPAC, Pure and Applied Chemistry Vol. 81, No. 5, pag. 971–999, 2009.
- Caraballo Isidoro, (2009). Critical points in the formulation of pharmaceutical swellable controlled release dosage forms—Influence of particle size. *Particuology* 7, 421–425.
- Colombo Paolo, Bettini Ruggero, Peppas Nikolaos A., (1999). Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. *Journal of Controlled Release* 61, 83–91.
- Colombo Paolo, Bettini Ruggero, Santi Patrizia, Peppas Nikolaos A., (2000). Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *PSTT* 6, 198-204.
- Colombo Paolo, Santi Patrizia, Bettini Ruggero, Brazel Christopher, Peppas, N.A., 2000. Drug release from swelling-controlled systems. En: Wise, D.L. (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. Marcel Dekker Inc, New York, pag. 183–209 (Chapter 9).
- Conti S., Maggi L., Segale L., Machiste E. Ochoa, Conte U., Grenier P., Vergnault G., (2007). Matrices containing NaCMC and HPMC 2. Swelling and release mechanism study. *International Journal of Pharmaceutics* 333, 143–151.
- Desai Archana, Lee Mary. *Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care*. American Society of Health – System Pharmacists. Estados Unidos de América, 2007, pag 11.



- Dow, 2006. Using Dow Excipients for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems. Estados Unidos de América.
- Escudero J.J., Ferrero C., Jiménez-Castellanos M.R., (2008). Compaction properties, drug release kinetics and fronts movement studies from matrices combining mixtures of swellable and inert polymers: Effect of HPMC of different viscosity grades. *International Journal of Pharmaceutics* 351, 61–73.
- Escudero J.J., Ferrero C., Jiménez-Castellanos M.R., (2010). Compaction properties, drug release kinetics and fronts movement studies from matrices combining mixtures of swellable and inert polymers. II. Effect of HPMC with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. *International Journal of Pharmaceutics* 387, 56–64.
- Escudero J.J., Ferrero C., Casas M., Jiménez-Castellanos M.R., (2012). Compaction properties, drug release kinetics and fronts movement studies of matrices combining mixtures of swellable and inert polymers. III: Effect of polymer substitution type. *International Journal of Pharmaceutics*. 434, 215– 223.
- Ferrero, C., Muñoz-Ruiz, A., Jiménez-Castellanos, M.R., (2000). Fronts movement as a useful tool for hydrophilic matrix release mechanism elucidation. *International Journal of Pharmaceutics*. 202, 21–28.
- Gallo Loreana, Piña Juliana, Bucalá Verónica, Allemandi Daniel, Ramírez-Rigo María Verónica, (2013). Development of a modified-release hydrophilic matrix system of a plant extract based on co-spray-dried powders. *Powder Technology* 241, 252–262.
- Hebeish A., Higazy A., El-Shafei A., Sharaf S., (2010). Synthesis of carboxymethyl cellulose (CMC) and starch-based hybrids and their applications in flocculation and sizing. *Carbohydrate Polymers*. 79, 60-69.
- Jamzad Shahla, Tutunji Lara, Fassihi Reza, (2005). Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems. *International Journal of Pharmaceutics* 292, 75–85.



- Jain Kewal K. Drug delivery systems. Methods in Molecular Biology. Humana Press. Estados Unidos de América, 2008, pag 1.
- Li Hongtao, Gu Xiaochen, (2007). Correlation between drug dissolution and polymer hydration: A study using texture analysis. International Journal of Pharmaceutics 342, 18–25.
- Maderuelo Cristina, Zarzuelo Aránzazu, Lanao José M., (2011). Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. Journal of Controlled Release 154, 2–19.
- Ranade Vasant V., Cannon John B. Drug delivery systems, 3ª edición. CRC Press Taylor & Francis Group. Estados Unidos de América, 2011, pag 169.
- Rowe Raymond C., Sheskey Paul J., Quinn Marian E. Handbook of pharmaceutical excipients, 6ª edición. Pharmaceutical press. Estados Unidos de América, 2009, pag 118-121, 326-329.
- Viridén Anna, Wittgren Bengt, Larsson Anette, (2009). Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. European journal of pharmaceutical sciences 36, 297–309.
- Viridén Anna, Wittgren Bengt, Andersson Thomas, Larsson Anette, (2009). The effect of chemical heterogeneity of HPMC on polymer release from matrix tablets. European journal of pharmaceutical sciences 36, 392–400.
- Wertz Jean-Luc, Bédué Olivier, Mercier Jean P. Cellulose science and technology. EPFL Press. Italia, 2010, pag 289-292.
- Ebewele Robert O. Polymer science and technology. Chapman & Hall/CRC Press. Estados Unidos de América, 2000, pag 18, 95.