



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**PROTOCOLO EXPERIMENTAL PARA EL LABORATORIO
DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II: FABRICACIÓN Y
CARACTERIZACIÓN DE MATRICES BIOADHESIVAS.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

RUBI DENISSE GONZÁLEZ VEGA



Ciudad Universitaria, Ciudad de México. 2018



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: María del Socorro Alpízar Ramos.

VOCAL: Profesor: Jorge Esteban Miranda Calderón.

SECRETARIO: Profesor: Viridiana Gisela Llera Rojas.

1er. SUPLENTE: Profesor: Gerardo Leyva Gómez.

2° SUPLENTE: Profesor: María Josefa Bernad Bernad.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA
UNAM. DEPARTAMENTO DE FARMACIA, EDIFICIO F, LABORATORIOS 001,
002 Y 003.

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Viridiana Gisela Llera Rojas.

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dra. María Josefa Bernad Bernad.

SUSTENTANTE:

Rubi Denisse González Vega.

AGRADECIMIENTOS.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser un segundo hogar durante mi formación académica. Gracias por impulsarme a ser cada día mejor persona y hacer de mí una profesionista.

Por ser el soporte financiero al proyecto PAPIME. Mejoramiento del proceso de enseñanza aprendizaje mediante innovación de actividades sobre liberación modificada de fármacos (PE211718).

ÍNDICE.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
2. PROCESO DE APRENDIZAJE	3
3. ANTECEDENTES	6
3.1 Sistemas de liberación modificada	6
3.1.1 ¿Qué son los sistemas de liberación modificada?	6
3.1.2 Ventajas y desventajas	7
3.1.3 Tipos de sistemas de liberación modificada	8
3.2 Sistemas matriciales	11
3.2.1 Tipos de sistemas matriciales	11
3.2.2 Matrices bioadhesivas	14
3.2.2.1 Bioadhesión y Mucoadhesión	15
3.2.2.2 Ventajas y Desventajas	20
3.2.2.3 Excipientes empleados en la fabricación de matrices bioadhesivas	21
3.2.2.4 Métodos de fabricación	23
3.2.2.5 Formas farmacéuticas bioadhesivas	27
3.3 Reología de sólidos	30
3.3.1 Velocidad de flujo	31
3.3.2 Ángulo de reposo	32
3.3.3 Densidad aparente	34
3.3.4 Densidad compactada	34

3.3.5 Índice de compresibilidad (índice de Carr) e Índice de Hausner	35
3.3.6 Porosidad	37
3.3.7 Bulkiness	38
3.4 Métodos de evaluación de comprimidos	39
3.4.1 Dureza	39
3.4.2 Friabilidad	40
3.4.3 Disolución	41
3.4.4 Bioadhesión	44
3.5 Principio activo	51
3.5.1 Ibuprofeno	51
4. OBJETIVO GENERAL	53
4.1 Objetivos particulares	53
5. METODOLOGÍA	54
5.1 Formulación	54
5.2 Diagrama de flujo	56
5.3 Propuesta de PNO	57
5.4 Fabricación de granulado	72
5.4.1 Evaluación del granulado	75
5.4.2 Velocidad de flujo	75
5.4.3 Ángulo de reposo	75
5.4.4 Densidad aparente y compactada	77
5.4.5 Índice de compresibilidad e Índice de Hausner	78

5.4.6	Porosidad	78
5.4.7	Bulkiness	79
5.5	Fabricación de matrices	79
5.5.1	Evaluación de matrices	81
5.5.2	Resistencia a la ruptura (Dureza).	81
5.5.3	Friabilidad	81
5.5.4	Disolución	82
5.5.5	Bioadhesión	85
6.	RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	90
6.1	Granulado	90
6.2	Evaluación del granulado	90
6.2.1	Velocidad de flujo	90
6.2.2	Ángulo de reposo	91
6.2.3	Densidad aparente y compactada	92
6.2.4	Índice de compresibilidad e índice de Hausner	94
6.2.5	Porosidad	96
6.2.6	Bulkiness	97
6.3	Matrices bioadhesivas	98
6.4	Evaluación de las matrices	99
6.4.1	Resistencia a la ruptura (dureza)	99
6.4.2	Friabilidad	100
6.4.3	Disolución	101

6.4.4 Bioadhesión	110
7. CONCLUSIONES	114
8. BIBLIOGRAFÍA	116

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Es importante que los estudiantes conozcan sobre las matrices bioadhesivas debido a la relevancia y aplicación de estas como un sistema de liberación modificada. La finalidad de los sistemas de liberación modificada es la administración de un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado para mejorar la biodisponibilidad y con ello generar el efecto terapéutico adecuado (Patil, et al., 2011).

La bioadhesión, se define como la capacidad de un material para adherirse a un sustrato biológico, ésta se presentó por primera vez como una herramienta farmacotécnica hace unos 30 años (Duchêne & Ponchel, 1997). El mecanismo de bioadhesión se usa para resolver problemas de biodisponibilidad que resultan de una estancia demasiado corta de la forma farmacéutica en el sitio de absorción (Prudat, C, et al., 1996).

Hay fármacos que tienen baja absorción o que presentan problemas de estabilidad con los fluidos del tracto gastrointestinal. El control de la colocación de una forma farmacéutica en una región particular del tracto gastrointestinal (empleando la bioadhesión), mejora la absorción de aquellos fármacos que pueden implicar este tipo de problemas. Además, es deseable lograr un tiempo de tránsito más largo para aumentar la absorción del fármaco y así potenciar el efecto terapéutico (Jiménez, et al., 1992).

Por lo antes descrito los sistemas bioadhesivos han sido y son un área de investigación en la cual los alumnos pueden desarrollarse.

El sistema planteado en el presente trabajo es una matriz bioadhesiva fabricada con granulados de ibuprofeno, tal fármaco, como está descrito en el apartado 2.4, es principalmente utilizado como analgésico y antiinflamatorio en el tratamiento de osteoartritis y artritis reumatoide (entre otras enfermedades), tiene ventana terapéutica amplia (Gómez et al. 2010) y no es termosensible, estas características del fármaco nos permiten trabajar con él y asegurar que se puede realizar el proceso que se propone.

Por otro lado, en el laboratorio el fármaco no está limitado, así como ninguno de los excipientes utilizados, por lo que se puede llevar a cabo la experimentación necesaria que permita conocer el tema en la asignatura.

Las pruebas para realizar la caracterización del granulado y de las matrices fabricadas son simples y emplean equipo ya encontrado en el laboratorio por lo que se pueden hacer rápidamente, además son representativas de dicha forma farmacéutica. Por lo antes mencionado se considera el sistema planteado como una manera efectiva y sencilla de ver el tema de matrices bioadhesivas como sistema de liberación modificada.

Finalmente, en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica II solo se han enseñado (dentro del tema de sistemas matriciales) las matrices hidrofílicas, lipofílicas y a grandes rasgos inertes por lo que es una propuesta innovadora.

2. PROCESO DE APRENDIZAJE.

Como humanos, nos dedicamos a enseñar y aprender desde el nacimiento hasta la muerte. Los procesos de aprendizaje se ven afectados por los estímulos sensoriales, las sensaciones físicas de energía, la fatiga, el dolor, las emociones, los conocimientos espirituales y los destellos de la creatividad. El conocimiento se crea a partir de la experiencia individual y de manera indirecta, de las experiencias de otros, que se comparten de muchas maneras: en conversaciones, leyendo o mediante el uso de tecnologías como la televisión o la radio, o el internet. Durante siglos, se ha hecho una distinción entre el aprendizaje cotidiano y el aprendizaje "formal" que tiene lugar en determinados momentos y lugares, donde hay roles claros y diferentes para el docente y el alumno (Myburgh, S. & A. Tammaro, 2013). Los métodos de enseñanza y evaluación empleados generalmente se basan en el enfoque epistemológico del contenido y en la teoría del aprendizaje.

Siemens identifica tres "amplios marcos epistemológicos" con respecto al aprendizaje: objetivismo, pragmatismo e interpretativismo. De acuerdo con el objetivismo, la realidad es externa a la mente, y el conocimiento y la percepción se adquieren "experiencialmente". El pragmatismo sugiere que el conocimiento es una negociación entre la reflexión y la experiencia, la investigación y la acción, y el interpretativismo postula que el conocimiento es una construcción interna y se informa a través de la socialización y las señales culturales (Myburgh, S. & A. Tammaro, 2013).

Existe una relación simbiótica entre resolver problemas y profundizar la comprensión. Los profesores quieren que los estudiantes puedan resolver problemas, en cualquier materia y en el mundo real. Para convertirse en un buen solucionador de problemas, un estudiante debe comprender realmente los conceptos inherentes al tema. Por lo tanto, la comprensión mejora la resolución de problemas.

Un problema es, por definición, una situación que causa desequilibrio y confusión; un principio básico de la enseñanza a través de la resolución de problemas es que los individuos confrontados con problemas de honestidad se ven forzados a un estado de necesidad de conectar lo que saben con el problema en cuestión. Por lo

tanto, el aprendizaje a través de la resolución de problemas desarrolla la comprensión. Las redes mentales de ideas de los estudiantes se vuelven más complejas y robustas cuando los estudiantes resuelven problemas que los fuerzan a pensar profundamente y a conectarse, extender y elaborar sobre su conocimiento previo (Lambdin, 2000).

Beneficios del aprendizaje con entendimiento:

- Comprender es motivador. Nada es más gratificante que la sensación de confianza de que las ideas tienen sentido y nada es más frustrante que no comprender; entender algo es un sentimiento muy motivador e intelectualmente satisfactorio. Cuando las ideas tienen sentido para los estudiantes, se les pide que aprendan por su deseo de una comprensión aún más profunda (Lambdin, 2000).

- La comprensión promueve más comprensión. Las personas dan sentido a su mundo al tratar de usar cualquier idea o procedimiento que tengan disponible para ellos. Cuando se enfrentan a problemas nuevos, intentan usar ideas o métodos computacionales que han utilizado anteriormente; si esas ideas o métodos son conocidos, les facilitan la obtención del resultado; por el contrario, si las ideas anteriores no son claras, estas pueden mejorar al querer utilizarlas en el nuevo problema (Lambdin, 2000).

- La comprensión ayuda a la memoria. Cuando las ideas se desconectan, son difíciles de recordar. En el momento en que las ideas individuales tienen sentido porque están conectadas entre sí en la red de comprensión del solucionador del problema, se necesita recordar mucha menos información. (Lambdin, 2000).

- La comprensión mejora la transferencia. La transferencia es quizás el mayor desafío en toda la educación. Una cosa es poder rendir bien en una prueba después de haber aprendido el tema en las lecciones escolares recientes y otra cosa es poder aplicar ese aprendizaje en situaciones nuevas e imprevistas, dentro o fuera de la escuela. Sin embargo, obviamente, la transferencia debe ser el objetivo de la educación, porque la escuela prepara a los estudiantes para un mundo fuera del aula, para resolver problemas futuros que ni siquiera se pueden imaginar hoy (Lambdin, 2000).

- La comprensión promueve el desarrollo de comunidades autónomas de estudiantes. Una meta principal de los programas de instrucción de matemáticas

escolares debe ser para apoyar a los estudiantes a convertirse en aprendices autónomos; los estudiantes aprenden más y mejor cuando son ayudados a tomar el control de su propio aprendizaje al definir el aprendizaje, los objetivos y monitoreando su propio progreso para lograrlos (Lambdin, 2000).

3. ANTECEDENTES.

3.1 Sistemas de liberación modificada.

3.1.1 ¿Qué son los sistemas de liberación modificada?

La finalidad de cualquier sistema de administración de fármacos es proporcionar una cantidad terapéutica de fármaco al organismo. Por su parte, los sistemas de liberación modificada buscan liberar al principio activo a una velocidad determinada por las necesidades del cuerpo durante un periodo de tiempo específico, enfocándose en dos objetivos particulares, la liberación en una ubicación espacial y temporal definidas (Ding, 2005).

La ubicación espacial hace referencia a dirigir los fármacos a los sitios adecuados en el cuerpo (órganos, tejidos, células), mientras que la entrega temporal implica controlar la velocidad de liberación del fármaco al sitio blanco.

Un sistema de liberación controlada de medicamentos diseñado adecuadamente es una manera de resolver estos dos aspectos, por tal motivo el desarrollo de la administración controlada ha ido creciendo poco a poco desde 1950, pero teniendo un mayor auge a partir de la década de los 90's (Ding, 2005).

Las formas de dosificación convencionales se caracterizan por liberar él o los fármacos de manera inmediata en el sitio de absorción por lo que se terminan de liberar antes de ser absorbidos en su totalidad, en cambio los sistemas de liberación modificada son aquellos en los que se modifica la velocidad y/o el lugar donde se libera él o los principios activos de acuerdo con las necesidades del cuerpo y el estado de alguna enfermedad durante un período de tiempo definido (Ding, 2005).

Los sistemas de liberación controlada están diseñados para mejorar diferentes tipos de terapias; hay varios motivos para desarrollar sistemas de liberación controlada, su aplicación depende principalmente de las características biofarmacéuticas del fármaco de interés. Se han diseñado sistemas de liberación controlada para facilitar al fármaco el paso a través de barreras fisiológicas, proteger al principio activo de la eliminación prematura y para conducir el medicamento al sitio de acción deseado, mientras se minimiza la exposición del fármaco a otras partes del cuerpo. Los

sistemas de liberación controlada también pueden aumentar el cumplimiento del paciente al reducir la frecuencia de administración, y pueden agregar valor comercial a los medicamentos en venta extendiendo la protección de patentes (Siegel, et al., 2012).

3.1.2 Ventajas y desventajas.

→ Ventajas:

Tabla 1. Ventajas de los sistemas de los sistemas de liberación modificada. Adaptado de Ding, 2005.

1. Evitar problemas de cumplimiento del paciente.
2. Emplear una cantidad menor de fármaco.
 - a. Minimizar o eliminar los efectos secundarios locales.
 - b. Minimizar o eliminar los efectos secundarios sistémicos.
 - c. Obtener menos potenciación o reducción en la actividad del fármaco con el uso crónico.
 - d. Minimizar la acumulación de fármacos con dosificación crónica.
3. Mejorar la eficiencia en el tratamiento.
 - a. Curar o controlar las condiciones más rápidamente.
 - b. Mejorar el control de la condición (es decir, reducir la fluctuación en el nivel del fármaco).
 - c. Mejorar la biodisponibilidad de algunos fármacos.
 - d. Hacer uso de efectos especiales (p. ej., aspirina de liberación prolongada para el alivio matutino de la artritis mediante dosificación antes de acostarse).
4. Ahorro económico.

→ Desventajas:

Tabla 2. Desventajas de los sistemas de liberación modificada. Adaptado de Kaur, s.f., Ding 2005, Bernad 2017 y Ratnaparkhi, 2013)

1. Liberación inmediata de la dosis total.
2. La propiedad de liberación controlada puede perderse si la forma farmacéutica se rompe.
3. La posibilidad de una menor disponibilidad del fármaco debido al metabolismo de primer paso es mayor con la liberación controlada.
4. Las probabilidades de diferencia en la respuesta clínica entre los pacientes están asociadas a los productos de liberación controlada porque el período de tiempo requerido para la absorción del fármaco liberado de la forma de dosificación puede diferir entre los individuos.
5. Los agentes terapéuticos absorbidos a través del mecanismo de transporte activo no son buenos candidatos para la forma de dosificación de liberación controlada.
6. Los procesos y equipos que se utilizan en la fabricación de muchas formas de dosificación de liberación controlada son costosos.

3.1.3 Tipos de sistemas de liberación modificada.

Los sistemas de liberación modificada se dividen en tres:

1. Sistemas de liberación prolongada.

Los sistemas de liberación prolongada incluyen cualquier dosis que mantenga los niveles terapéuticos de sangre o tejido del fármaco durante un período prolongado (Ding, 2005).

2. Sistemas de liberación retardada.

Son aquellos que usan dosificación repetitiva e intermitente de un fármaco de una o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una única forma de dosificación, o un sistema de retraso entérico (Ding, 2005).

3. Orientación específica en un sitio o de un receptor.

Hace referencia a dirigir un medicamento directamente a una determinada ubicación biológica. En el caso de la liberación específica del sitio, el objetivo es el órgano o tejido; para la liberación orientada a un receptor, el objetivo es el receptor de fármaco particular dentro de un órgano o tejido. Ambos sistemas satisfacen el aspecto espacial de los requisitos de administración de fármacos y también se consideran sistemas controlados de administración de fármacos (Ding, 2005).

Algunos ejemplos de este tipo de sistemas son:

- a. Nanopartículas: Están definidas como sistemas coloidales que varían en su tamaño de 1 a 1000 nanómetros, en donde el principio activo se encuentra encapsulado, disuelto o adsorbido. Existen diferentes tipos de nanopartículas entre los que se encuentran los liposomas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas magnéticas y nanopartículas a base de lípidos (Gómez, 2017).
- b. Liposomas: Son partículas coloidales en las cuales una bicapa lipídica compuesta de moléculas de lípidos auto ensambladas, encapsula parte de la fase acuosa en la que están dispersas. Se caracterizan por su composición lipídica, distribución del tamaño de partícula, número de laminillas, y las fases

acuosas interna / externa, todas las cuales determinan sus características de estabilidad e interacción (Danilo, 1998).

- c. Sistema reservorio o capsular: En este sistema, un material polimérico insoluble en agua cubre un núcleo de fármaco. El fármaco se divide en la membrana y se intercambia con el fluido que rodea al sistema. El fármaco ingresa al polímero, se difunde a la periferia y se intercambia con los medios circundantes. La liberación del fármaco tiene lugar por mecanismo de difusión (Ratnaparkhi, 2013).
- d. Sistemas matriciales: En estas el fármaco se dispersa uniformemente en una matriz insoluble y la velocidad de liberación del fármaco depende de la velocidad de difusión del fármaco (Ratnaparkhi, 2013).

Comparación de la liberación del fármaco en un sistema reservorio y en una matriz.

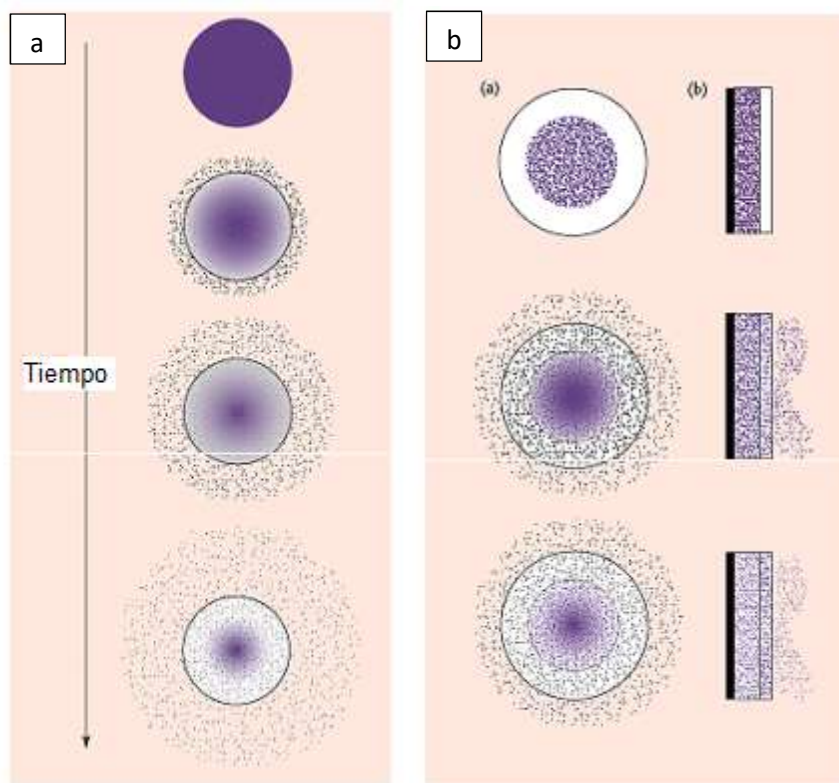


Figura 1. a. Liberación del fármaco desde una matriz. b. Liberación del fármaco desde un reservorio (Adaptado de Bernad, 2017).

3.2 Sistemas matriciales.

Hoy en día existen múltiples productos formulados para administración oral y parenteral que liberan él o los principios activos de manera controlada, sin embargo, la fabricación de dichas formas farmacéuticas utiliza tecnologías sofisticadas en su elaboración que pueden generar un aumento en los costos de producción y/o que solo puedan ser desarrollados en ciertos países (Costa, et al., 2004).

La fabricación de sistemas matriciales se considera actualmente una de las formas más sencillas y menos costosas de controlar la liberación de los fármacos. Estos sistemas, como se menciona en el apartado 2.1.3, contienen el fármaco uniformemente disperso en una matriz polimérica. La liberación se lleva a cabo principalmente por el mecanismo de difusión (Costa, et al., 2004).

3.2.1 Tipos de sistemas matriciales.

Las matrices se pueden dividir en cuatro grupos de acuerdo con sus características:

1. Matrices inertes, plásticas o insolubles.

Forman una red sólida porosa compuesta de sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal; se eliminan en forma intacta junto con las heces.

Algunos de los polímeros que se suelen utilizar en la fabricación de este tipo de matrices son el cloruro de polivinilo, polietileno y copolímeros de acrilato.

En el proceso de elaboración de la matriz, el fármaco se granula con los excipientes o se puede disolver en la sustancia polimérica y luego se comprime. El proceso de liberación del fármaco ocurre por difusión a través de los poros de la matriz (Figura 2) y depende de la concentración de este, de su solubilidad, los aditivos, así como de la naturaleza de los líquidos empleados en la granulación (Costa, et al., 2004).

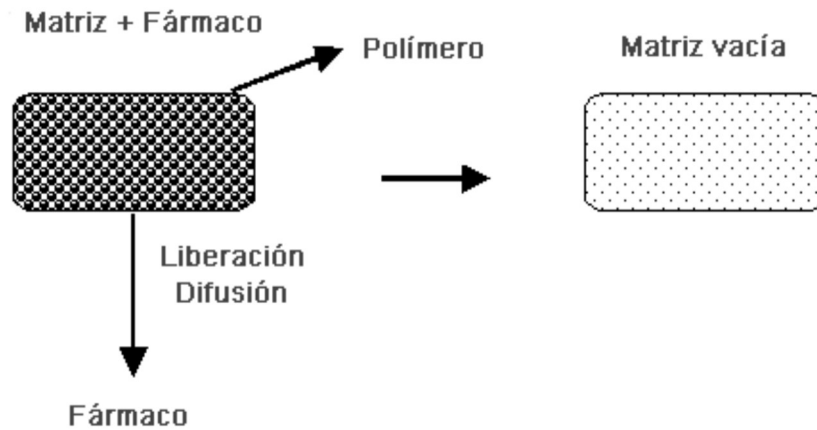


Figura 2. Representación del proceso de difusión del fármaco en una matriz inerte (Costa, et al., 2004).

Una de las grandes ventajas de las matrices inertes es que la influencia de las condiciones del medio (pH, concentración iónica, actividad enzimática o la motilidad gastrointestinal) es prácticamente inexistente, excepto con los fármacos cuya solubilidad es dependiente del cambio en el pH.

2. Matrices hidrofílicas.

Son obtenidas por la compresión de una mezcla que contiene el principio activo relativamente soluble y un polímero no digerible que actúa como agente gelificante. Cuando este polímero se hidrata con los líquidos digestivos se hincha gradualmente con el tiempo; el fármaco difunde a través de la capa de gel (Costa, et al., 2004).

La liberación en este sistema se describió anteriormente. Esta comienza con la penetración de los líquidos seguida de una etapa de hinchamiento, posteriormente se forma la capa de gel, el fármaco se difunde al exterior y finalmente la capa de gel se reduce y erosiona (Figura 3).

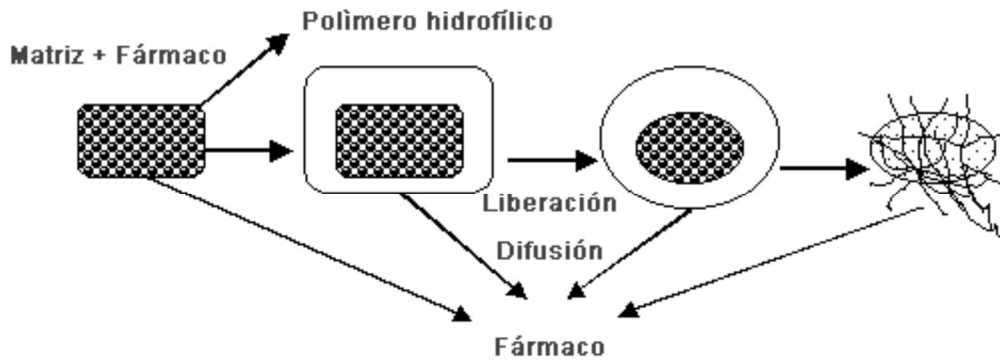


Figura 3. Representación del proceso de liberación del fármaco desde una matriz hidrofílica (Costa, et al., 2004).

3. Matrices lipídicas, ceras, insolubles o erosionables.

El fármaco se suspende en un excipiente lipídico, en el que queda aprisionado. Los excipientes utilizados incluyen glicéridos, principalmente saturados (mono-, di- y triglicéridos), ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y de alcoholes de bajo peso molecular y ceras. La elaboración de estas matrices se lleva a cabo en dos etapas: la primera es la obtención de un polvo o granulado, la segunda es la compresión; para realizar la primera parte se pueden usar diferentes métodos, principalmente, la inclusión por fusión y congelamiento (el fármaco y los excipientes se mezclan en el lípido fundido y luego se congelan) y la disolución y evaporación del disolvente (el fármaco en polvo se incorpora en un disolvente orgánico y luego se adiciona a la sustancia lipídica fundida). La liberación del principio activo se produce según las características del excipiente lipídico: si el lípido no es digerible, la matriz no se destruye durante el tránsito gastrointestinal, por otro lado, si el lípido es digerible se destruye por erosión lenta debido a la hidrólisis de los componentes grasos (Figura 4) (Costa, et al., 2004).

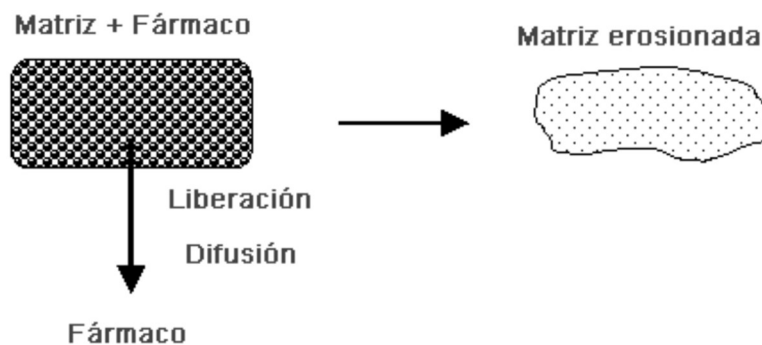


Figura 4. Representación del proceso de liberación del fármaco desde una matriz lipídica (Costa, et al., 2004).

3.2.2 Matrices bioadhesivas.

Se han propuesto diferentes enfoques para prolongar el tiempo de residencia de la forma farmacéutica en el estómago. Estos incluyen sistemas bioadhesivos, sistemas de hinchamiento y expansión, sistemas flotantes y otros dispositivos de vaciado gástrico retardado. La bioadhesión se puede definir como el estado en el que dos materiales, al menos uno de los cuales es de naturaleza biológica, se mantienen unidos durante un período prolongado por fuerzas interfaciales. En las ciencias farmacéuticas, cuando la unión del adhesivo es a la membrana mucosa, el fenómeno se denomina mucoadhesión. Las formulaciones bioadhesivas usan polímeros como componente adhesivo, estos polímeros a menudo son solubles en agua y cuando se usan en forma seca, atraen agua de la superficie de la mucosa y la transferencia de agua conduce a una fuerte interacción. Estos polímeros también forman capas que, cuando se hidratan con agua, aumenta el tiempo de retención sobre las superficies mucosas y conduce a interacciones adhesivas (Patil, et al., 2011).

Las formas farmacéuticas bioadhesivas (comprimidos) generalmente se aplican en seco por tanto con el polímero en forma no hidratada (en estado vítreo); al ir absorbiendo agua del lugar de fijación reducen por debajo de la temperatura ambiente la de transición del estado vítreo al gomoso (T_g), manifestándose la

plastificación del hidrogel. En estas condiciones de hidratación se efectúa la adhesión a las superficies biológicas (Rodríguez, et al., 2000).

3.2.2.1 Bioadhesión y Mucoadhesión.

La administración de fármacos a través de sistemas mucoadhesivos proporciona una absorción rápida y una buena biodisponibilidad debido a su considerable área de superficie y al elevado flujo sanguíneo. Este tipo de administración pasa el metabolismo hepático de primer paso y evita la degradación de las enzimas gastrointestinales (Shaikh, et al., 2010).

El término bioadhesión puede definirse como el estado en el que dos materiales, al menos uno de naturaleza biológica, se mantienen unidos durante un período prolongado de tiempo por fuerzas interfaciales. En los sistemas biológicos, la bioadhesión se puede clasificar en 3 tipos (Shaikh, et al., 2010):

- Tipo 1: Adhesión entre dos fases biológicas, por ejemplo, agregación plaquetaria y cicatrización de heridas.
- Tipo 2: Adhesión de una fase biológica a un sustrato artificial, por ejemplo, adhesión celular a placas de cultivo y formación de biopelículas en dispositivos.
- Tipo 3: Adhesión de un material artificial a un sustrato biológico, por ejemplo, la adhesión de hidrogeles sintéticos a los tejidos blandos y la adhesión de los selladores al esmalte dental.

Para fines de administración de fármacos, el término bioadherencia implica la unión de un sistema portador de fármacos a una ubicación biológica específica. La superficie biológica puede ser tejido epitelial o capa mucosa en la superficie de un tejido. Si la unión del adhesivo es a un recubrimiento mucoso, el fenómeno se conoce como mucoadhesión (Shaikh, et al., 2010).

→ Teorías de la mucoadhesión:

- A. Teoría de la humectación: Se refiere a la propagación del polímero y la capacidad de hincharse sobre la superficie de la mucosa húmeda. Una mayor

afinidad por extenderse sobre la mucosa produce una mucoadhesión más fuerte. Típicamente, los fenómenos de humectación son importantes para los mucoadhesivos líquidos (Cook, et al., 2017).

- B. Teoría de la difusión: Describe que las cadenas poliméricas del bioadhesivo se interpenetran en las cadenas de mucina glicoproteicas y alcanzan una profundidad suficiente dentro de la matriz opuesta para permitir la formación de un enlace semipermanente. El proceso se puede visualizar desde el punto de contacto inicial. La existencia de gradientes de concentración conducirá las cadenas poliméricas del bioadhesivo a la red de moco y las cadenas de mucina de la glicoproteína a la matriz bioadhesiva hasta que se alcance una profundidad de penetración de equilibrio como se muestra en la Figura 5 (Shaikh, et al., 2010).

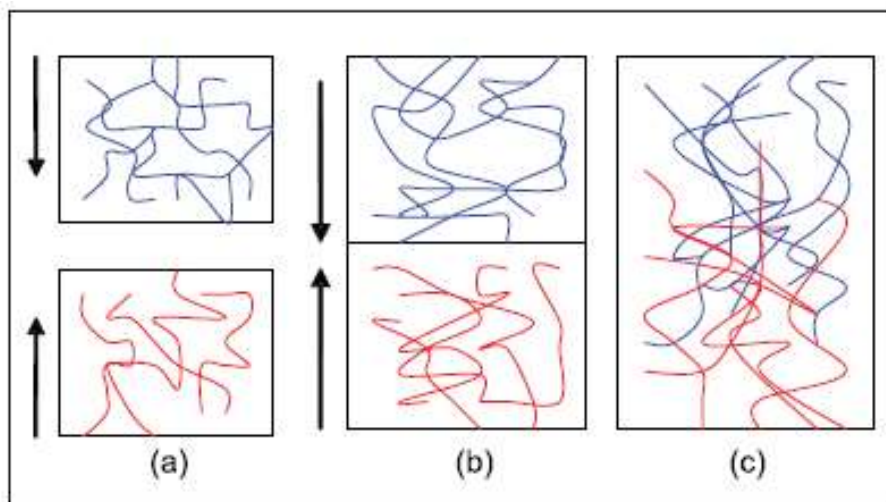


Figura 5. (a) Representación esquemática de la teoría de la difusión de la bioadhesión. Capa de polímero azul y capa de mucosa en rojo antes del contacto; (b) Al contacto; (c) La interfaz se vuelve difusa después del contacto por un período de tiempo ((Shaikh, et al., 2010).

- C. Teoría de adsorción: Considera las interacciones entre la superficie de la mucosa y el polímero; incluyendo fuerzas de Van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas. Es probable que estas interacciones no covalentes formen la mayoría de las interacciones; sin embargo, es

posible un enlace covalente dependiendo de las propiedades químicas del polímero (Cook, et al., 2017).

D. Teoría electrostática: De acuerdo con esta teoría, la transferencia de electrones ocurre a través de la interfaz adhesiva y la superficie adherente. Esto resulta en el establecimiento de la doble capa eléctrica en la interfaz y una serie de fuerzas de atracción responsables de mantener el contacto entre las dos capas (Shaikh, et al., 2010).

E. Teoría de la fractura de la adhesión: Esta teoría describe la fuerza requerida para la separación de dos superficies después de la adhesión. La resistencia a la fractura es equivalente a la fuerza adhesiva. Esta teoría es útil para el estudio de la bioadhesión mediante aparatos de tracción (Shaikh, et al., 2010).

→Mucina:

El mucus es una secreción viscosa, translúcida que forma una capa continua, delgada y adherente en la superficie de la mucosa epitelial, cuyo espesor varía desde 50 a 450 μm en humanos. Las funciones fundamentales son la lubricación y la protección de las células epiteliales subyacentes de agresiones de tipo mecánico o químico y a la degradación bacteriana. El mucus está en constante renovación estableciéndose un equilibrio dinámico entre la cantidad continuamente secretada por las células y la pérdida del mismo. En su composición destacan las mucinas, glicoproteínas de alto peso molecular (2×10^6 a 14×10^6) capaces de formar geles viscosos con un contenido acuoso que puede superar el 95 %. Además, se encuentran sales inorgánicas, proteínas y lípidos. La composición exacta del mucus así como el espesor de la capa mucosa, varían considerablemente dependiendo de la especie animal y, a su vez, de la ubicación anatómica y del estado fisiopatológico de la persona, factores a tener muy en cuenta en el diseño de la forma farmacéutica bioadhesiva (Rodríguez, et al., 2000).

→Excipientes mucoadhesivos

Todo sistema bioadhesivo debe sus propiedades a la inclusión de uno o varios tipos de moléculas poliméricas que, en condiciones apropiadas, son capaces de establecer interacciones con la superficie biológica, reteniendo así la forma farmacéutica. Las moléculas estudiadas como mucoadhesivos son numerosas; se incluyen las formadoras de hidrocoloides: goma de tragacanto (alta concentración), goma guar, goma de karaya (alta concentración), alginato de sodio, gelatina, quitosan; derivados de la celulosa como metilcelulosa (bajo peso molecular), carboximetilcelulosa sódica (alto peso molecular), hidroxietil celulosa, hidroxipropilcelulosa y otras. Polietilenglicoles (alto peso molecular), alcohol polivinílico, carbopol, polímeros y copolímeros del ácido acrílico y metacrílico, polialquilcianoacrilatos, policarbofil, etc. Otros han sido sintetizados específicamente para alcanzar óptimos resultados de bioadhesividad y se han formulado precisas combinaciones de polímeros cuya composición cuali y cuantitativa ha sido objeto de patentes (Rodríguez, et al., 2000).

→Mecanismo de hinchazón, erosión y liberación del fármaco.

La hinchazón polimérica, la disolución del fármaco y la erosión de la matriz son los fenómenos que determinan el mecanismo de liberación del fármaco. Cuando se introducen las matrices en el sistema líquido, el coeficiente de difusión tiende a ser muy bajo, mientras que, en geles altamente hinchados, es de la misma magnitud que el agua pura. Entonces, el líquido actúa como un plastificante y la temperatura de transición vítrea (T_g) se reduce de alrededor de 154 a 184 ° C a alrededor de la temperatura del sistema, 37 ° C. Una vez que la T_g es igual a la temperatura del sistema, las cadenas de polímero comienzan a relajarse y finalmente desenredarse aumentando el área de superficie molecular. Este fenómeno de relajación de la cadena polimérica se denomina "hinchazón" y la entrada continua de líquido interrumpe los enlaces de hidrógeno formados por la compactación de la matriz lo cual conduce al desarrollo de nuevos enlaces de hidrógeno que alojan moléculas de agua. Por lo tanto, la reducción en T_g y la formación de nuevos enlaces de hidrógeno da como resultado el hinchamiento de las cadenas de polímero. Como

consecuencia, aparece una capa gelatinosa en la superficie de las matrices, comúnmente conocida como una capa de gel, a medida que el polímero pasa del estado vítreo amorfo al estado gomoso (Ghori & Conway, 2015).

El desarrollo de la capa de gel divide a la matriz en tres regiones diferentes. La región externa (frente de erosión) tiene la mayor cantidad de moléculas de agua, pero es mecánicamente débil. Sin embargo, actúa como una barrera de difusión que impide la penetración de agua en las otras dos regiones. La región media (frente de disolución) está moderadamente hinchada y es relativamente más fuerte que la externa. El núcleo de la tableta matriz que en realidad forma la región más interna (frente de hinchazón), permanece seco y mantiene su estado vítreo durante un período de tiempo más largo. En la Figura 6 se muestra una ilustración esquemática de los diferentes frentes que se desarrollan debido a la penetración de líquidos (Ghori & Conway, 2015). La capa de gel crece con el tiempo a medida que penetra más agua en la matriz, las cadenas de polímero presentes en la superficie de la tableta hidratan rápidamente lo que provoca la relajación de la cadena (hinchamiento) que inicia la erosión de la matriz. En consecuencia, las matrices comienzan a disolverse desde su superficie, ya que el agua se infiltra continuamente hacia el núcleo. Las tasas de absorción de líquido y erosión de una matriz de polímero juegan un papel crítico en el control de la velocidad de liberación del fármaco. La hinchazón, la erosión de la matriz, el mecanismo de liberación del fármaco y la velocidad dependen de la concentración, el grado de sustitución y la longitud de la cadena del polímero que se utiliza en las matrices (Ghori & Conway, 2015).

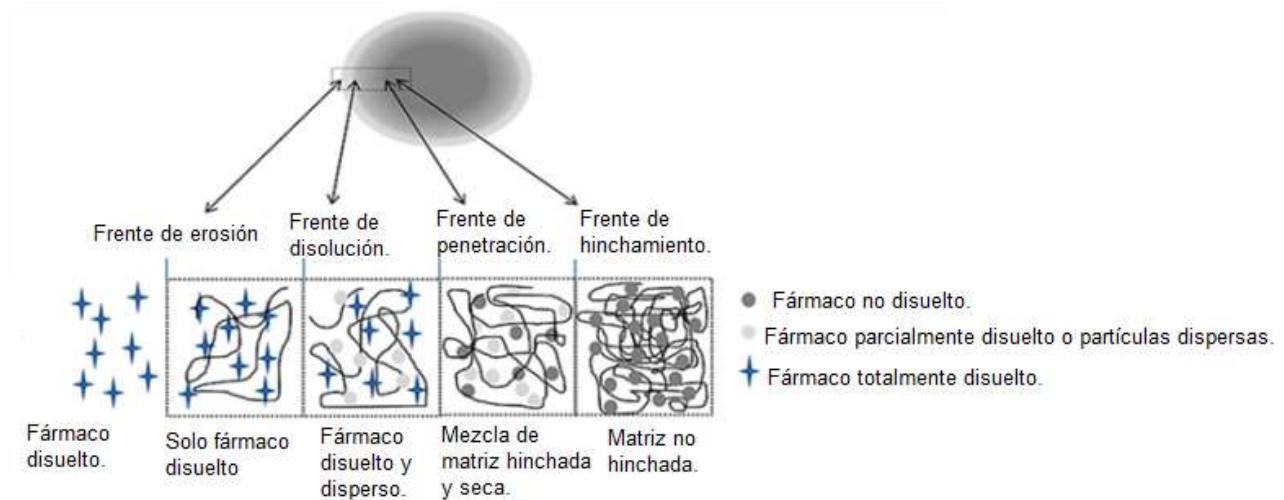


Figura 6. Mecanismo de liberación del fármaco desde una matriz hinchable (Modificado de Ghori & Conway, 2015).

3.2.2.2 Ventajas y Desventajas.

Ventajas.

- El principio de la preparación bioadhesiva ofrece un enfoque práctico para prolongar el tiempo de retención de una forma de dosificación en el estómago, mejorando así la biodisponibilidad oral del fármaco (Prudat, C, et al., 1996).
- Mantener el fármaco en el rango terapéutico deseado con una sola dosis (Ding, 2005).
- Contiene excipientes económicos y de fácil acceso.
- Aumenta la comodidad del paciente y/o mejora el cumplimiento (Kost & Langer, 2012).

Desventajas.

- El rendimiento de la mucoadhesión y la liberación del fármaco se ven influenciados por la fuerza de compresión (Shaikh, et al., 2010).
- No hay un procedimiento establecido en la FEUM para la evaluación de la bioadhesión.
- En la prueba de bioadhesión la velocidad a la que se aplica la fuerza de tracción afecta los resultados (Peppas & Sahlin, 1996).

3.2.2.3 Excipientes empleados en la fabricación de matrices bioadhesivas.

Los principales excipientes que se utilizan en la formulación de las matrices bioadhesivas son:

- Principio activo (Fármaco).

Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento (Salud.gob, 2006).

Por ejemplo: El de elección, considerando que el procedimiento de fabricación no afecte su integridad.

- Diluyente.

Sirven para ajustar el peso de las tabletas, conseguir una masa adecuada para comprimir, preferentemente deben ser hidrofílicos (Bernad, 2017)

Por ejemplo: Celulosa microcristalina, lactosa, fosfato dibásico y tribásico de calcio, sulfato de calcio, sacarosa, manitol, entre otros.

- Aglutinante (Si se realiza la granulaci3n como m3todo de fabricaci3n).

Son materiales cohesivos capaces de ligar part3culas de polvo y formar gr3nulos, con un contenido m3nimo de finos, logrando as3 producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad (Bernad, 2017).

Por ejemplo: Povidona K30, alginato de sodio, metil celulosa, almid3n, alginato de sodio, gelatina, polietilenglicol, entre otros.

- Lubricante.

Reducen la fricci3n en la etapa de compresi3n entre las part3culas en la masa del polvo, polvo-punzones, tableta-matriz o punzones-matriz (Bernad, 2017).

Por ejemplo: Estearato de magnesio, estearato de calcio, di3xido de silicio coloidal, talco, benzoato de sodio, entre otros.

- Pol3mero o mezcla de pol3meros.

Sustancias de alto peso molecular formadas por la repetic3n de unidades qu3micas simples llamadas mon3meros (Bernad, 2017).

Por ejemplo: Hidroxipropil celulosa, goma guar, goma xantana, goma de algarrobo, carboximetil celulosa, tragacanto, carbopol, entre otros.

Los pol3meros s3lidos pueden encontrarse en dos estados de agregaci3n diferentes: amorfos y cristalinos.

Amorfos: Se trata de un estado desordenado similar al de l3quidos y gases por lo que se pueden clasificar como l3quidos subenfriados. Al ser calentados sufren un proceso paulatino de reblandecimiento: a temperatura ambiente suelen ser s3lidos r3gidos (estado v3treo), que al ser calentados se reblandecen y pasan a ser deformables (estado gomoso). Si se aumenta m3s la temperatura pueden llegar a ser un l3quido. El paso desde el estado v3treo al estado deformable/gomoso se conoce como transici3n v3treo. La temperatura a la cual tiene lugar dicha transici3n se le conoce como temperatura de transici3n v3treo (T_g) (OWC Propiedades de los pol3meros en estado s3lido, 2014).

Cristalinos: Polímeros muy ordenados, las moléculas presentan posición, dirección y estructura ordenadas. Las cadenas de polímero se empaquetan para formar cristales. Sufren fusión con el aumento de la temperatura que se caracteriza por la temperatura de fusión (T_m) (OWC Propiedades de los polímeros en estado sólido, 2014).

3.2.2.4 Métodos de fabricación.

a. Compresión directa.

Procedimiento:

1. Pesar las cantidades deseadas de cada una de las materias primas a usar.
2. Tamizar por la malla que se necesite cada una de las materias primas (excepto el lubricante).
3. Mezclar (utilizar un equipo o realizar de manera manual) durante un tiempo establecido.
4. Tamizar el lubricante y adicionarlo a la mezcla anterior. Mezclar por un tiempo definido (menor al que se emplea en la primera mezcla).
5. Realizar la compresión de la mezcla para la fabricación de tabletas (utilizar una tableteadora o una prensa).

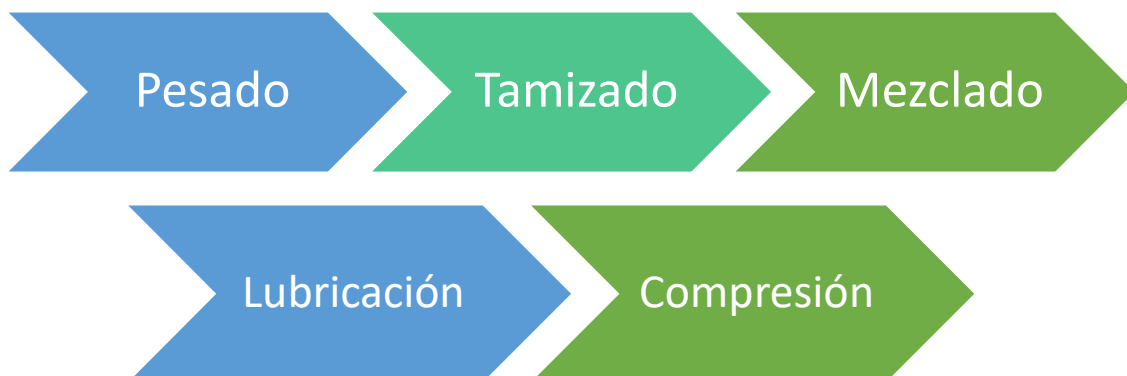


Figura 7. Operaciones unitarias del proceso de fabricación de matrices bioadhesivas por compresión directa.

Por ejemplo, Arora y colaboradores en el 2011, prepararon comprimidos mucoadhesivos de liberación controlada por compresión directa, utilizando goma de Salvia plebeian seca como aglutinante, domperidona como principio activo y Vivapur 102 como diluyente para aumentar la compresibilidad. La Domperidona (usado para el alivio de los síntomas de náuseas y vómito), la goma y el Vivapur 102 se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 60 y se mezclaron completamente en concentraciones variables de acuerdo con las fórmulas descritas en la Tabla 1. Finalmente, se añadieron talco y estearato de magnesio (lubricantes) y se mezclaron completamente. La mezcla final se comprimió usando una tableteadora (AK Industries, Nakodar, Punjab, India) equipada con un punzón plano de 8,40 mm y un juego de troqueles que poseía una fuerza de compresión de 50 toneladas (Arora, et al., 2011).

Tabla 3. Formulas utilizadas por Arora y colaboradores para la fabricación de comprimidos mucoadhesivos (Arora, et al., 2011).

Ingredientes (mg)	A1	A2	A3	A4
Domperidona	30	30	30	30
Salvia plebeian	10	20	30	40
Vivapur 102	156	146	136	126
Talco	2	2	2	2
Estearato de magnesio	2	2	2	2

b. Granulación vía húmeda.

Procedimiento:

1. Pesar las cantidades deseadas de cada una de las materias primas a usar.
2. Tamizar por la malla que se necesite cada una de las materias primas (excepto el lubricante, el aglutinante y los componentes extragranulares).
3. Mezclar (utilizar un equipo o realizar de manera manual) durante un tiempo establecido.
4. Disolver el aglutinante e ir agregando poco a poco a la mezcla (Humectación).
5. Revisar la consistencia de la mezcla (Amasado), ésta debe adoptar la forma de la mano.
6. Tamizar la masa húmeda e ir colocando el granulado en una charola.
7. Secar el granulado a temperatura ambiente o determinado tiempo a 60° C aproximadamente.
8. Realizar el tamizado o molienda del granulado seco.
9. Adicionar los componentes extragranulares (ya tamizados).
10. Tamizar el lubricante y adicionarlo al granulado anterior. Mezclar por un tiempo definido (menor al que se emplea en la primera y la segunda mezcla).
11. Realizar la compresión del granulado (utilizar una tableteadora o una prensa).

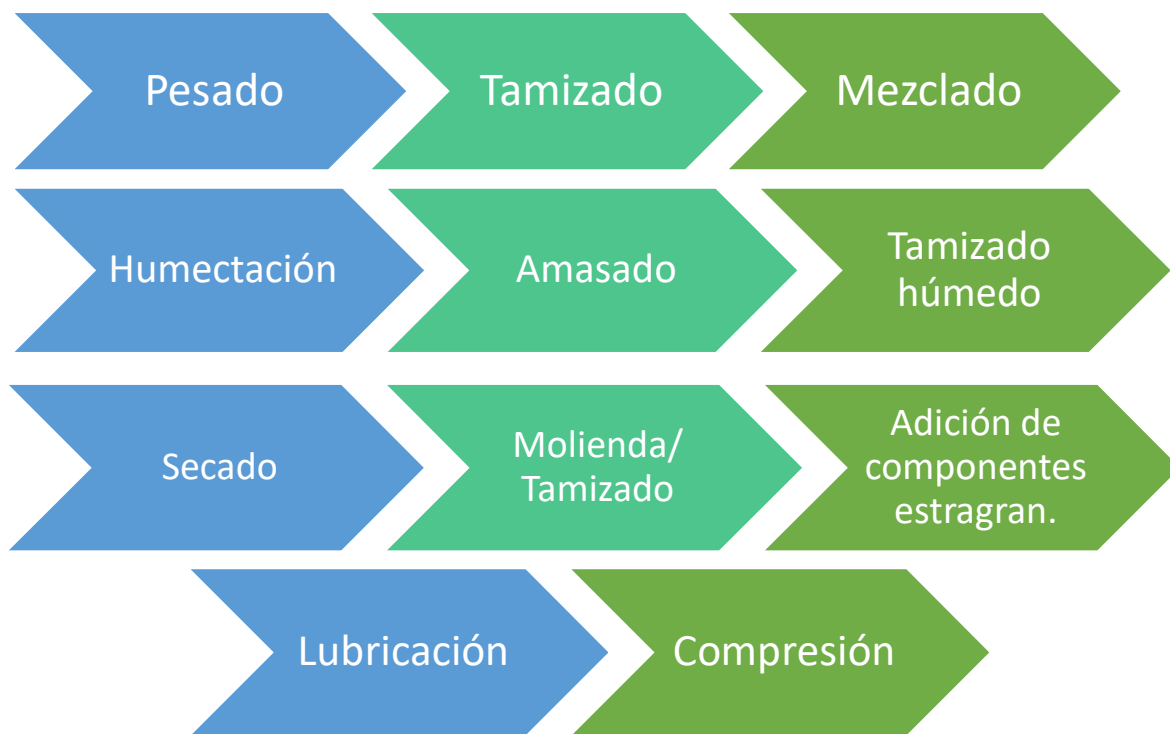


Figura 8. Operaciones unitarias del proceso de fabricación de matrices bioadhesivas por granulación vía húmeda.

Por ejemplo, Sankar y colaboradores en el 2011, prepararon comprimidos mucoadhesivos que contenían cada uno 20 mg de Famotidina (utilizada para tratar las úlceras, la enfermedad del reflujo gastroesofágico, lesiones en el esófago y otras condiciones donde el estómago produce demasiado ácido) mediante el método convencional de granulación húmeda empleando HPMC-K4M (hidroxipropilmetilcelulosa K4M), carboximetilcelulosa sódica, alginato de sodio, goma arábica y tragacanto como materiales mucoadhesivos. Fabricaron un lote de 100 tabletas, en cada caso una mezcla de 2 g de famotidina con la cantidad requerida de polímeros y la cantidad requerida de diluyentes que luego se granularon junto con una mezcla de disolventes de agua y alcohol etílico (1: 1). La cantidad requerida de fármaco, diluyente y polímero se colocaron en un motor, posteriormente se trituró la mezcla. El disolvente se agregó gota a gota con agitación continua hasta que se formó la masa húmeda. Posteriormente, las masas

húmedas se pasaron a través de un tamiz de malla 12 y los gránulos húmedos se secaron a 60°C durante 4 horas. Los gránulos secos (tamizados por malla 20) se mezclaron con talco (0,1 g) y estearato de magnesio (0,1 g) en un mezclador de cubo de laboratorio durante 5 minutos. Finalmente se comprimió el granulado en tabletas de 100 mg con dureza de 7-8 kg / cm² (Sankar, et al., 2011).

3.2.2.5 Formas farmacéuticas bioadhesivas.

Administración bucal.

Es una de las vías de administración más estudiadas debido a sus ventajosas peculiaridades: escaso contenido de enzimas degradativas, permeabilidad muy aceptable, altamente vascularizada y ausente de efecto de primer paso. Todo ello ha llevado a que se realicen numerosos estudios de biodisponibilidad con fármacos de naturaleza peptídica, como insulina y oxitocina, entre otros. Para esta zona resultan interesantes las formas de administración mucoadhesivas: parches, comprimidos y geles (Rodríguez, et al., 2000),

Administración oral.

Las formas mucoadhesivas de administración por vía oral tienen como finalidad fijarse a la mucosa estomacal o intestinal y suministrar de forma continua dosis de fármaco para que sea absorbido en el intestino durante periodos prolongados de tiempo. El desarrollo de comprimidos bioadhesivos, en particular para la fijación en el estómago está asociado a diferentes problemas: a) la motilidad gástrica puede dificultar la adhesión u originar un desprendimiento del sistema; b) el pH estomacal, normalmente 1,5 a 3, no resulta el más conveniente para la bioadhesión; c) la renovación de la capa de mucina en el estómago provoca el desprendimiento del sistema mucoadhesivo (Rodríguez, et al., 2000; Duchêne & Ponchel, 1997).

Administración nasal.

Las óptimas características fisiológicas han alentado a investigadores a estudiar su viabilidad para los fármacos peptídicos (insulina, calcitonina de salmón, hormona de crecimiento) u otros de indicación en enfermedades crónicas y con posibles situaciones de urgencia (antihipertensivos) (Rodríguez, et al., 2000).

El área de la mucosa nasal humana normal es de aproximadamente 150 cm², una red vascular altamente densa y una estructura de membrana relativamente permeable. Los inconvenientes son la toxicidad local, presencia de enzimas proteolíticas e influencia de afecciones patológicas (resfriado y alergias). Entre las ventajas se encuentran la captación rápida y evitar el metabolismo hepático de primer paso (Shaikh, et al., 2010).

Administración vaginal.

Esta vía en especial se utiliza para aquellos fármacos que son sensibles al metabolismo intestinal o hepático, o bien causan efectos colaterales en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, como en otras mucosas, la biodisponibilidad y la acción local de los fármacos allí administrados no es muy alta (Rodríguez, et al., 2000).

Las formas de dosificación utilizadas para la vía vaginal son soluciones, geles, suspensiones, supositorios, cremas y tabletas, y todas tienen un tiempo de residencia corto. Los sistemas bioadhesivos pueden controlar la tasa de liberación del fármaco y extender el tiempo de residencia de las formulaciones vaginales (Shaikh, et al., 2010).

Administración ocular.

La administración de medicamentos ocular es un reto ya que existen varios mecanismos que protegen el ojo como: la producción de lágrimas, el flujo lagrimal y el parpadeo. En la práctica, solo del 1-3 % penetran la córnea y alcanzan tejidos intraoculares. Los métodos de entrega convencionales no son ideales; las soluciones y suspensiones se lavan fácilmente desde la córnea y los ungüentos

alteran el índice de refracción lagrimal y generan visión borrosa. Más recientemente se puede contar con microesferas, liposomas, nanopartículas, sistemas de gelificación “in situ” y otras formas, que al igual que los sistemas mucoadhesivos, tienen como objetivo prolongar el tiempo de residencia en el área para, liberación, para acción tópica o bien para absorción ocular (Rodríguez, et al., 2000; Shaikh, et al., 2010).

→ Ejemplos de productos actualmente en el mercado.

Tabla 4. Ejemplos de productos comerciales elaborados a partir de polímeros bioadhesivos (Adaptado de Vallejo, B. & J. Perilla, 2008).

Laboratorio farmacéutico	Polímero bioadhesivo	Presentación	Nombre comercial	Principio activo
Reckitt Benckiser	Polivinil pirrolidona, Goma xantana	Comprimido bucal	Buccastern®	Prodorperazina
Celltech	Goma acacia	Pellet para mucosa oral	Corlan pellets®	Hidrocortisona succinato sódico
Forest	Hidroxipropil metil celulosa	Comprimido bucal	Suscard®	Trinitrato de glicerol
Reckitt Benckiser	Alginato de sodio	Líquido oral	Gaviscon liquid®	Bicarbonato de sodio, Carbonato de calcio
Conva Tech	Pectina, gelatina	Pasta oral	Orabase®	Nistatina, Lidocaína, Triamcinolona acetónido

Glaxo Smith Kline	Hidroxipropil metil celulosa	Gel para mucosa oral	Corsodyl gel®	Digluconato de clorhexidina
Novartis	Carbomero y alcohol polivinílico	Gel oftálmico	Nyogel®	Timolol maleato
Alcon	Carbomero	Gel oftálmico	Pilogel®	Pilocarpina clorhidrato
Merck Sharpe and Dohme	Goma gelan	Solución formadora de gel oftálmico	Timoptol-LA®	Timolol maleato
Janssen-Glag	Goma acacia y tragacanto	Gel vaginal	Aci-Jel®	Ácido acético

3.3 Reología de sólidos.

La reología es el estudio cuantitativo de la forma en que los materiales se deforman y fluyen (Datta, s.f.). Los fundamentos de la reología se basan en teorías que describen materiales ideales. Un ejemplo es la descripción de Robert Hooke, en la que el comportamiento elástico ideal es un sólido en el que la extensión del material es proporcional a la carga que se le impone, y que recupera su estado inicial cuando se retira la carga (Chen, et al., 2010).

Evaluar la reología de los polvos o granulados que se utilizan en la fabricación de formas farmacéuticas permite definir si se puede llevar a cabo adecuadamente el proceso de producción ya que al tener buena reología el proceso será fluido sin presentar problemas a lo largo del mismo.

3.3.1 Velocidad de flujo (MGA 1061).

La capacidad que tienen los polvos para fluir depende de la resistencia que opone el polvo al movimiento diferencial entre las partículas (fricción interparticular). La composición del granulado, el tamaño de partícula y la humedad son factores que influyen en la velocidad de flujo y se define como el tiempo necesario para que fluya una cantidad específica de polvo, a través de un embudo de vidrio o acero inoxidable colocado a una altura determinada. La prueba tiene por objeto determinar la capacidad de sólidos (polvos y granulados) para fluir verticalmente bajo condiciones definidas (FEUM, 2011).

Procedimiento.

Efectuar simultáneamente a la prueba de ángulo de reposo. Tomar el tiempo (t) con un cronómetro desde que se destapa la parte inferior del embudo hasta que salen las últimas partículas de polvo. Efectuar la prueba por triplicado. Calcular la velocidad de flujo (V_f) utilizando la siguiente fórmula:

$$V_f = \frac{P}{t}$$

Donde P es el peso en gramos y t es el tiempo en segundos.



Figura 9. Equipo utilizado para la determinación de la velocidad de flujo.

3.3.2 Ángulo de reposo (MGA 1061).

El ángulo de reposo es una manifestación de la fricción entre partículas y de la resistencia al movimiento, se define como aquel que corresponde al ángulo máximo formado entre la superficie de un cono de polvo y el plano horizontal. El ángulo de reposo está en función de la forma, la distribución del tamaño de partícula y la rugosidad de la superficie de las partículas del polvo, por ejemplo, partículas esféricas y lisas tienen mejores propiedades de flujo. La prueba tiene por objeto determinar la capacidad de sólidos (povos y granulados) para fluir verticalmente bajo condiciones definidas (FEUM, 2011).

Aparato.

Colocar un embudo de vidrio o acero inoxidable sobre un soporte, de tal manera que quede fijo y perpendicular a la superficie de prueba. El borde inferior del embudo debe estar a una distancia de 12.5 cm con respecto a la superficie de prueba.

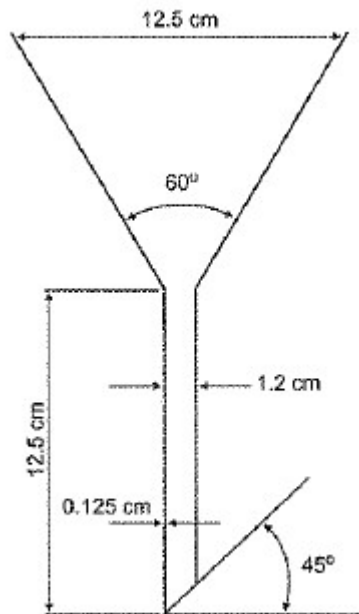


Figura 10. Esquema del aparato para realizar la prueba de ángulo de reposo (FEUM, 2011).

Procedimiento.

Introducir sin compactar en un embudo seco, cuyo orificio inferior ha sido bloqueado por un medio adecuado, una muestra 50 ± 0.25 g de polvo (P). Destapar el embudo por la parte inferior y permitir que fluya toda la muestra a una superficie de fondo plano. Llevar a cabo la determinación por triplicado. Medir la altura (h) del lecho de polvos sobre la superficie y el diámetro (D) de la base del cono del lecho de polvos. Calcular el ángulo de reposo (AR) en grados ($^{\circ}$) con la siguiente formula:

$$AR = \tan^{-1}\left(\frac{2h}{D}\right)$$

Interpretación.

Los resultados pueden expresarse como:

- a) Como valor promedio de las 3 determinaciones, si ninguno de los valores individuales se desvía del valor medio más 10 %.
- b) Como intervalo, si los valores individuales se desvían del valor medio más el 10%.

Con el resultado obtenido interpolar en la siguiente tabla.

Tabla 5. Capacidad de flujo y su correspondiente ángulo de reposo (Adaptado de FEUM, 2011).

Ángulo de reposo	Capacidad de flujo
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (no necesita ayuda)
41° a 45°	Aceptable (puede demorarse)
46° a 55°	Pobre (es necesario someter a vibración)
56° a 65°	Muy pobre
>66°	Extremadamente pobre

3.3.3 Densidad aparente (MGA 1031).

La densidad aparente de un polvo es la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen, incluida la contribución del volumen del espacio vacío entre las partículas. La densidad aparente depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como de la distribución espacial de las partículas en el lecho del polvo. La densidad aparente se expresa en gramos por mililitro (g/mL) porque las mediciones se hacen utilizando probetas (FEUM, 2011).

La densidad aparente de un polvo se determina, por el método I, midiendo el volumen de una muestra de polvo de peso conocido (M), que puede haber sido pasada a través de un tamiz cuidadosamente para evitar cambios en la naturaleza del material, en una probeta graduada y tomar la lectura del volumen aparente sin asentar (V_o) con una aproximación a la unidad más cercana de la escala. Calcular la densidad aparente en gramos por mililitro, utilizando la siguiente fórmula:

$$\rho_{\text{aparente}} = \frac{M}{V_o}$$

3.3.4 Densidad compactada (MGA 1031).

La densidad compactada se obtiene después de golpear mecánicamente un recipiente de medición graduado que contiene la misma muestra de polvo utilizada en la prueba de densidad aparente, de tal manera que se eliminen los espacios de aire existentes entre las partículas por el efecto de asentamiento (FEUM 2011).

Procedimiento.

Utilizar la misma muestra empleada en la determinación de densidad aparente sin retirarla de la probeta. Cubrir la boca de la probeta antes de realizar la prueba. Levantar la probeta a una altura de 10 ± 5 cm e impactarla 250 veces sobre una superficie plana y suave, a ritmo constante. Tomar la lectura del volumen compactado (V_f) con una aproximación a la unidad más cercana de la escala de la probeta. Calcular la densidad compactada en (g/mL) utilizando la fórmula:

$$\rho_{compactada} = \frac{M}{V_f}$$

Donde V_f es el volumen final por asentamiento.



Figura 11. Equipo utilizado para la determinación de la densidad aparente y compactada.

3.3.5 Índice de compresibilidad (Índice de Carr) e Índice de Hausner (MGA 1031).

El índice de compresibilidad y el índice de Hausner son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión; como tales, son medidas de la capacidad de asentamiento de un polvo y permite evaluar la importancia relativa de las interacciones entre partículas. En un polvo que fluye libremente dichas interacciones son menos relevantes y la densidad aparente y la densidad por asentamiento tendrán valores más cercanos. En el caso de materiales de menos fluidez, generalmente existen interacciones mayores entre las partículas y se obtiene una diferencia mayor entre la densidad aparente y la densidad de asentamiento (FEUM, 2011).

El índice de Carr se calcula con la siguiente fórmula:

$$IC= 100(V_o - V_f) V_o$$

Donde V_o es el volumen aparente sin asentado, V_f es el volumen final asentado, ρ_{ap} es a densidad aparente y ρ_{com} es la densidad compactada.

Para calcular en índice de Hausner se utiliza la siguiente fórmula:

$$IH= \frac{V_o}{V_f}$$

Interpretación.

Tabla 6. Índice de compresibilidad e índice de Hausner (Adaptado de FEUM, 2011).

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
>38	Extremadamente malas	>1.60

3.3.6 Porosidad.

La densidad aparente de un polvo es siempre menor que la densidad real de sus partículas componentes debido a que el polvo contiene poros o vacíos entre partículas. Esto revela que, mientras que un polvo solo puede poseer una única densidad verdadera, puede tener muchas densidades a granel diferentes, dependiendo de la forma en que se empaquetan las partículas y la porosidad del lecho (Aulton, 2002).

Un conjunto de partículas esféricas se puede organizar en muchas configuraciones geométricas diferentes. El empaque más cerrado puede ser rombo-triángulo (Figura 9.b), en el que los ángulos de 60° y 120° son comunes; el espacio entre las partículas es de 0.26, dando como resultado una porosidad de aproximadamente 26%. Cuando las esferas forman una disposición cúbica (Figura 12.a), con los cubos empaquetados en ángulos de 90° entre sí, da como resultado un vacío de aproximadamente 0.47, o una porosidad de aproximadamente 47%; este es el tipo de embalaje más abierto. Si las partículas no son uniformes, las más pequeñas se deslizarán en los espacios vacíos entre las partículas más grandes y disminuirán las áreas vacías. El embalaje y el flujo son importantes ya que afectan el tamaño del contenedor requerido para el empaquetado, el flujo de granulaciones, la eficiencia del aparato de llenado para hacer tabletas y cápsulas, y la facilidad de trabajar con los polvos (Allen, et al., 2011).

La fórmula para calcular la porosidad es:

$$Porosidad = \frac{V_{ap} - V_{com}}{V_{ap}} \times 100$$

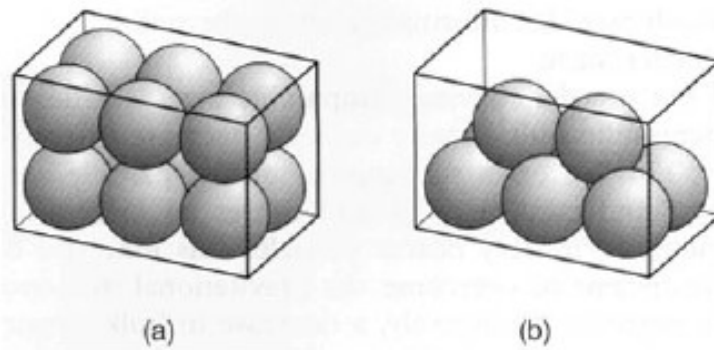


Figura 12. Diferentes empaquetamientos geométricos de partículas esféricas: (a) empaquetamiento cúbico; (b) empaquetamiento romboédrico (Aulton, 2002).

3.3.7 Bulkiness.

El bulkiness o volumen a granel (B) es el recíproco de la densidad aparente (Allen, et al., 2011).

Se calcula con la siguiente fórmula:

$$B = \frac{1}{\rho_{ap}}$$

Interpretación.

Los polvos con una baja densidad aparente y un gran volumen a granel se consideran ligeros, y los que tienen una alta densidad aparente y un volumen voluminoso pequeño se consideran pesados (Allen, et al., 2011).

3.4 Métodos de evaluación de comprimidos.

De acuerdo con la FEUM 11^a edición, las primeras pruebas para caracterizar a las tabletas y definir si resistirán el proceso de producción son: resistencia a la ruptura (dureza), friabilidad y velocidad de disolución.

3.4.1 Resistencia a la ruptura. Dureza (1051).

El proceso por el cual las tabletas llegan al término de su manufactura las somete a estrés mecánico, lo que puede dañar su integridad. Las tabletas deben estar en condiciones de resistir todos esos efectos y llegar a manos del paciente sin desgaste, cuarteaduras o rupturas.

Una medida de la integridad mecánica de las tabletas es la resistencia a la ruptura, que es la fuerza que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. El aparato para realizar la prueba consta de dos platinas una frente a otra (horizontal o vertical), una de las cuales se mueve en dirección a la otra. Las superficies de las platinas, donde se produce la ruptura de la tableta, son planas, perpendiculares a la dirección del movimiento y mayores que la superficie de contacto del comprimido (Figura 13) (FEUM, 2011).

El procedimiento para realizar esta prueba es el siguiente:

Colocar el comprimido de forma diametral entre las dos platinas y aumentar la presión de forma continua hasta que se produzca la ruptura. Realizar la medición a diez comprimidos, teniendo la precaución de eliminar todos los fragmentos del mismo antes de cada determinación. Orientar los comprimidos siempre en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza. Expresar el resultado como el valor promedio. Registrar el valor máximo y el valor mínimo de las fuerzas medidas. Los resultados se dan como valor mínimo, medio y máximo y dependen de las

especificaciones del diseño de las tabletas, así como del equipo utilizado. Se pueden expresar en N, kg o Kp, donde $1 \text{ Kp} \sim 1 \text{ kg F} \sim 9.807 \text{ N}$ (FEUM, 2011).



Figura 13. Equipo utilizado para la medición de resistencia a la ruptura.

3.4.2 Friabilidad (MGA 1041).

Esta prueba es una forma de medir la capacidad de los comprimidos de resistir la abrasión (Proceso destructor de naturaleza mecánica, producido en una superficie y ocasionado por agentes externos) o el desgaste por fricción durante la manipulación, el envasado y el transporte, junto con la dureza, es una propiedad mecánica de granulados o polvos que resulta de su compactación; es un parámetro que indica la fuerza de unión intra e inter partículas dentro del compacto o tableta. El equipo empleado consiste en un tambor de acrílico transparente con dimensiones específicas, pulido en el interior para evitar estática y con un deflector en forma de “S” (actúa en forma de pala), el cual se acopla en su centro al eje mecánico de un motor que controla la rotación del dispositivo (Figura 14) (FEUM, 2011).

La prueba consiste en colocar en el tambor una cantidad definida de unidades libres de polvo, las cuales se habrán pesado con exactitud y determinado su peso promedio antes de la prueba. Una vez cerrada la tapa del tambor, se hará girar este a $25 \pm 1 \text{ rpm}$ durante 4 min (para tener un total de 100 vueltas o golpes). Para unidades con una masa unitaria igual o menor que 650 mg, utilizar la cantidad para

que el peso total se acerque a 6.5 g; cuando el peso unitario sea superior a 650 mg, utilizar una muestra de 10 unidades.



Figura 14. Imagen del equipo utilizado para la determinación de friabilidad.

3.4.3 Disolución (MGA 0291).

La prueba de velocidad de disolución aparente (disolución), es un método para medir la liberación de un fármaco, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba.

Esta prueba implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual a su vez es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba (FEUM, 2011).

Para la evaluación de tabletas de ibuprofeno la monografía indica realizar la prueba con el aparato 2 (paleta). Descripción del aparato 2:

Consta de un baño de agua o en su caso chaquetas de calentamiento y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:

- Un vaso cilíndrico de fondo semiesférico, con tapa.
- Un eje transmisor.
- Un regulador de velocidad de rotación.

- Una paleta o propela.

Vaso. Debe ser de vidrio o de otro material inerte y transparente. De forma cilíndrica y de fondo semiesférico, de 160 a 210 mm de alto y de 98 a 106 mm de diámetro interno, con capacidad para 1000 mL. La tapa debe estar ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso debe estar firmemente ajustado, sumergido en el baño de agua, el cual debe mantener la temperatura del medio de disolución a 37 ± 0.5 °c. El aparato debe permitir la visualización del desarrollo de la prueba.

Eje transmisor. Debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente, sin bamboleo, de 6.3 a 6.5 mm o de 9.4 a 10.1 mm de diámetro. Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2.0 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso.

Regulador de velocidad de rotación. Debe mantener la velocidad constante de acuerdo con 10 indicado en la monografía del producto.

Paleta o propela. Hélice agitadora de 4 ± 1 mm de espesor y de 19 ± 0.5 mm de alto, en forma de sección de un círculo. Durante la prueba se debe mantener una distancia de 25 ± 2.0 mm entre la orilla inferior de la propela y el fondo del vaso. Se puede utilizar un dispositivo de material no reactivo, para mantener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote. Validar su empleo.

- Procedimiento para la disolución de formas farmacéuticas.

Para cápsulas, tabletas no recubiertas y recubiertas, colocar el volumen del medio de disolución indicado en la monografía, en el vaso de aparato, calentar y permitir que la temperatura del medio se equilibre. Colocar la o las unidades de dosis en el aparato sin provocar burbujas, y operar el aparato inmediatamente a la velocidad y tiempo indicados en la monografía del producto. En el caso de utilizar el Aparato 2, la muestra se deposita en el fondo del vaso antes de iniciar la rotación de la paleta.

Si la rotación de cada paleta es independiente, es posible depositar la muestra para cada una, registrando el orden y la hora exacta de inicio de la agitación en cada vaso. Transcurrido el tiempo establecido, tomar una alícuota necesaria para la determinación, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o la paleta y a no menos de 1.0 cm de la pared del vaso. Filtrar inmediatamente. El filtro debe ser inerte, sin causar absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no debe contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no debe interferir con los procedimientos analíticos establecidos. Si la monografía indica dos o más tiempos de muestreo, tomar la alícuota en los tiempos establecidos dentro de una tolerancia de $\pm 2\%$, medido en segundos (FEUM, 2011).

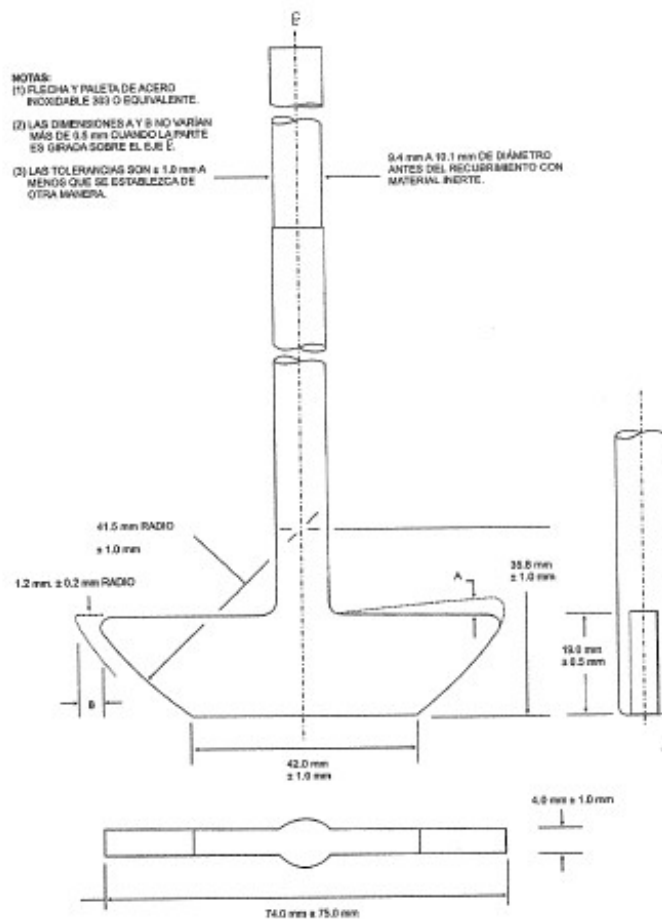


Figura 15. Aparato 2 utilizado para la prueba de disolución (FEUM, 2011).

3.4.4 Bioadhesión.

Actualmente en la FEUM 11^a edición no existe un MGA para realizar la prueba de bioadhesión o mucoadhesión. Sin embargo, en artículos se han reportado diferentes técnicas para llevarla a cabo, las cuales se mencionan a continuación:

1. Fuerza de adhesión.

Es la evaluación *in vitro* de la bioadhesión del comprimido, la fuerza máxima de adhesión y el trabajo de adhesión para separar el comprimido de la mucosa extraída de un animal (conejo, ratón, oveja) (Jiménez, et al., 1993, 1994; Misra & Bhardwaj, 2016; Wang & Tang, 2008).

Procedimiento 1a:

1. Emplear un Coprobador de tracción modificado (Instron, modelo 1122).
2. Extirpar y cortar parte del intestino delgado animal.
3. Exponer mucosa y colocar sobre un cilindro de poliacrílico.
4. Fijar cilindro a la pared de un recipiente cuadrado de poliacrílico.
5. Tener preparada una pieza de aluminio con agujero en el medio como soporte para las tabletas.
6. Utilizar un volumen constante de fluido gástrico simulado.
7. Después de 30 minutos registrar las fuerzas adhesivas y cortantes.

Por ejemplo, Jiménez y colaboradores en 1993, realizaron la prueba empleando un comprobador de tracción modificado (Instron, modelo 1122) adaptado para mediciones de bioadhesión. Utilizaron tejido estomacal de conejo o parte del intestino delgado recientemente extirpado; cortaron una sección de tejido del estómago del conejo (o la primera porción del intestino delgado) y lo aseguraron, con la mucosa hacia afuera, en un cilindro de poliacrílico (3 cm de diámetro) usando

una banda elástica para fijar adecuadamente el tejido en el cilindro sin deformarlo, el cilindro de poliacrilo se fijó a la pared de un recipiente cuadrado poliacrílico (13 cm). Además, se usó una pieza de aluminio rectangular con un agujero en el medio como soporte para las tabletas. Este orificio tenía un diámetro 2 mm mayor que el de las tabletas para permitir el hinchamiento de la tableta debido a la absorción del medio. Después de fijar la membrana al cilindro, el recipiente se colocó en la placa inferior del Instron, mientras que el soporte de aluminio se conectó con una varilla vertical y se fijó al dispositivo de prueba de tracción (Figura 16).

En la prueba de adhesión típica, después de colocar la tableta en el orificio de la pieza de aluminio, la membrana y la tableta se juntaron hasta que apenas tocarse. La tableta y las superficies de la membrana eran rigurosamente paralelas. El recipiente se llenó con un volumen constante de fluido gástrico o intestinal simulado USP a 22 ° C. Después de 30 minutos, se registraron las fuerzas adhesivas y cortantes para separar dos superficies paralelas (el tejido de la tableta) en función del tiempo (Figura 16) (Jiménez, et al., 1993, 1994).

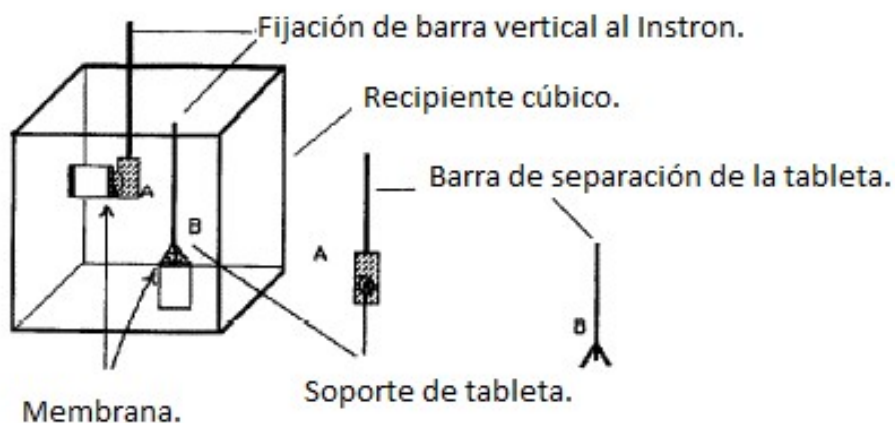


Figura 16. Aparato para la detección de la bioadhesividad de: (A) método deslizante; (B) desprendimiento directo. (Modificado de Jiménez, et al., 1993).

Procedimiento 1b:

1. Emplear un trozo de tejido ocular animal (mantener en solución salina y congelamiento hasta su uso).
2. Colocar la sección de tejido en un vial de vidrio. Sujetar la mucosa al vial de vidrio superior y fijarlo utilizando una banda elástica y una lámina de aluminio (Figura 17).
3. Almacenar el vial con el tejido a 37° C durante 10 minutos.
4. Conectar el vial con tejido a la balanza y fijar otro vial a una bandeja a cierta altura (la altura se ajusta para que la tableta pueda adherirse a los tejidos de la mucosa en el vial superior).
5. Colocar una tableta bioadhesiva en el vial inferior.
6. Determinar la fuerza mucoadhesiva mediante el dispositivo de medición.
 - 6.1. Colocar un peso constante en el vial superior durante cierto tiempo. Retirar el peso.
 - 6.2. Agregar peso a una velocidad constante en la bandeja del otro lado de la balanza modificada, hasta que los dos viales se separen.
 - 6.3. Calcular la fuerza bioadhesiva empleando la siguiente ecuación:

$$\text{Estrés de desprendimiento (dina/cm}^2\text{)} = \frac{m \cdot g}{A}$$

Por ejemplo, Misra y Bhardwaj en el 2016, utilizaron trozos de tejido ocular de oveja, los cuales almacenaron congelados en solución salina y los descongelaron a temperatura ambiente inmediatamente antes de que los usaran (Figura 17). En el momento de la prueba, se transfirió una sección de tejido (I), manteniendo el lado de la mucosa, al vial de vidrio superior (G) usando una banda elástica y una lámina de aluminio. El diámetro de cada membrana mucosa expuesta fue de 1,1 cm. Los viales con el tejido del fondo de ojo se almacenaron a 37 ° C durante 10 min. A continuación, un vial con una sección de tejido (I) se conectó a la balanza (B) y el

otro vial (G') se fijó a una bandeja de altura regulable (P). Se ajustó una tableta bioadhesiva (F) al vial inferior con la ayuda de dos trozos de cinta adhesiva. La altura del vial se ajustó para que la tableta pudiera adherirse a los tejidos de la mucosa en el vial. Las fuerzas mucoadhesivas de las tabletas se determinaron mediante el dispositivo de medición que se muestra en la Figura 17. Se colocó un peso constante (10 g) en el vial superior y se mantuvo durante dos minutos, posteriormente se retiró y el vial superior se conectó a la balanza. Los pesos (W) se agregaron a una velocidad constante a la bandeja en el otro lado de la balanza modificada hasta que los dos viales se separaron. La fuerza bioadhesiva, expresada como la tensión de desprendimiento en dina / cm^2 , se determinó a partir del peso mínimo requerido para separar los dos viales usando la siguiente ecuación:

$$\text{Estrés de desprendimiento (dina/cm}^2\text{)} = \frac{mg}{A}$$

Donde mg es el peso requerido para el desprendimiento y A es el área superficial de la tableta (Misra & Bhardwaj, 2016).

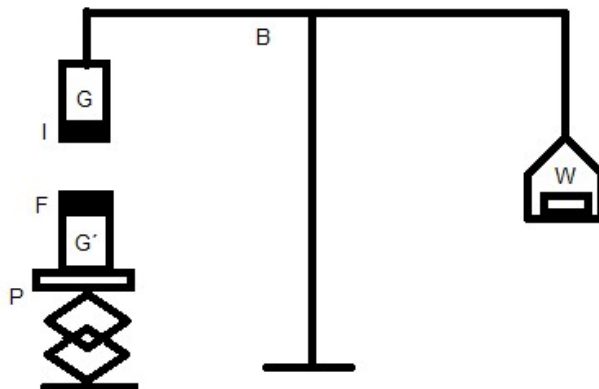


Figura 17. Dispositivo de medición de mucoadhesión para obtener estrés de desprendimiento. B, balanza modificada. F, tableta bioadhesiva. G y G' , vial de vidrio. I, tejido ocular. P, bandeja ajustable de altura. W, pesas. (Adaptado de Misra & Bhardwaj, 2016).

Procedimiento 1c:

1. Diseñar un aparato simple para medir la fuerza mínima de desprendimiento.
 - 1.1. Ensamblar una tabla con una polea pequeña.
 - 1.2. Colocar un anillo de plástico firme alrededor de la tableta. El anillo sujeta a la vez un vaso de plástico liviano; el hilo que une el vaso con el anillo se hace pasar a través de la polea.
2. Cortar un trozo de algún tipo de mucosa animal. Adherir el trozo a una lámina de vidrio.
3. Fijar la lámina a la tabla del sistema.
4. Hidratar la mucosa.
5. Poner en contacto la tableta con la mucosa.
6. Agregar cierto peso durante un tiempo determinado (para favorecer el contacto).
7. Dejar caer agua en el vaso con cierta constancia.
8. Pesar el vaso que contiene agua.
9. Calcular la fuerza de desprendimiento mínima empleando la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{Fuerza mucoadhesiva} \times 9.81 \text{ kg m/s}^2}{100}$$

Por ejemplo, Wang y Tang en el 2008, diseñaron un aparato simple para medir la fuerza mínima de desprendimiento (Figura 18). Un trozo de membrana de peritoneo de ratón (2,0 cm x 1,5 cm) extraído del ratón recién sacrificado se adhirió a un vidrio, que se fijó en una tabla y la tabla se ensambló con una pequeña polea. Después hidrataron el peritoneo con 20 μ l de agua destilada, la tableta se puso en contacto

con el peritoneo aplicando 200 g durante 2 minutos. Después del contacto inicial, la tableta se rodeó por un anillo de plástico firme que sujetaba un vaso de plástico liviano a través del bloque de la polea. Posteriormente, se dejó caer agua en el vaso de precipitados a una velocidad de 1,5 ml.min⁻¹ hasta que la tableta y el peritoneo se separaron por la gravedad del agua. Se pesó el vaso que contenía agua y se calculó la fuerza de desprendimiento mínima en consecuencia. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Animal de Laboratorio de la Universidad Farmacéutica de Shenyang, y el documento de aprobación No. fue 05-P-144 (Wang & Tang, 2008).

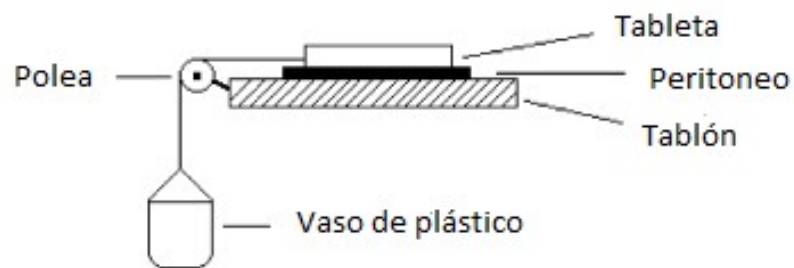


Figura 18. Esquema del dispositivo utilizado en los estudios de bioadhesión (Modificado de Wang & Tang, 2008).

2. Tiempo de adhesión:

Procedimiento 2a:

1. Obtener un trozo de algún tipo de mucosa animal fresco. Atar el trozo a una lámina de vidrio (portaobjetos).
2. Colocar la tableta sobre la mucosa y humedecer con solución amortiguadora de fosfatos (pH 6.8).
3. Aplicar fuerza ligera con la yema del dedo sobre la tableta durante 30 segundos.
4. Colocar la lámina de vidrio en un vaso de precipitados (previamente lleno con 200 ml del buffer).
5. Mantener a 37 ° C ± 1 ° C.

6. Aplicar una velocidad de agitación de 50 rpm.
7. Controlar la adherencia de la tableta durante 12 horas.

Por ejemplo, Muraleedhara y colaboradores en el 2013, realizaron la prueba del tiempo de adhesión mediante el método de equilibrio modificado. El tiempo de mucoadhesión ex vivo se realizó (n = 3) después de la aplicación de la tableta bucal en la mucosa bucal de oveja recién cortada. La mucosa bucal se ató sobre el portaobjetos de vidrio, y un núcleo mucoadhesivo de cada tableta se humedeció con 1 gota de tampón de fosfato de pH 6.8, se pegó a la mucosa bucal de oveja aplicando una fuerza ligera con la yema del dedo durante 30 segundos. El portaobjetos de vidrio se colocó en el vaso de precipitados, que se llenó con 200 ml de tampón de fosfato de pH 6.8 y se mantuvo a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Después de 2 minutos, se aplicó una velocidad de agitación de 50 rpm para simular el entorno de la cavidad bucal, y la adherencia de la tableta se controló durante 12 horas. El tiempo para que la tableta se separe de la mucosa bucal de las ovejas se registra como el tiempo de mucoadhesión (Muraleedhara, et al., 2013).

Procedimiento 2 b:

1. Adaptar el equipo de desintegración (sin canastilla).
2. Preparar el medio de disolución y acondicionar a 37°C .
3. Adherir un segmento de mucosa intestinal de conejo a una lámina de vidrio (portaobjetos).
4. Hidratar la tableta con 15 μl del medio de disolución.
5. Poner en contacto la superficie hidratada con la mucosa.
6. Aplicar fuerza ligera con la yema del dedo sobre la tableta durante 30 segundos.
7. Fijar la lámina de vidrio verticalmente al aparato.

8. Encender el equipo y observar que la lámina se pueda mover hacia arriba y hacia abajo hasta sumergirse por completo.

9. Registrar el tiempo necesario hasta la erosión completa o el desprendimiento de la tableta de la mucosa.

Por ejemplo, Adel y colaboradores en el 2004, realizaron la prueba del tiempo de residencia in vitro utilizando un aparato de desintegración USP modificado (Probador de desintegración, tipo ZT4, Erweka, Alemania). El medio de desintegración estaba compuesto por 800 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 6.75 (IPB) a 37°C. Un segmento de mucosa intestinal de conejo, de 3 cm de largo, se pegó a la superficie de una lámina de vidrio. La tableta mucoadhesiva se hidrató en una de sus caras con 15 µl de IPB y luego la superficie hidratada se puso en contacto con la membrana de la mucosa. La lámina de vidrio se fijó verticalmente al aparato y se le permitió moverse hacia arriba y hacia abajo de modo que la tableta se sumergió por completo en la solución amortiguadora. Se registró el tiempo necesario para la erosión completa o el desprendimiento de la tableta de la superficie de la mucosa (media de determinaciones por triplicado) (Adel, et al., 2004).

3.5 Principio activo.

3.5.1 Ibuprofeno.

El ibuprofeno (Figura 19) es un polvo blanco (cristales estables e incoloros), con peso molecular 206.285 g/mol y fórmula $C_{13}H_{18}O_2$. Su solubilidad en agua a 25°C es de 21 mg/L y su punto de fusión se encuentra entre los 75-77°C (PubChem, s.f.). Es clase II en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (baja solubilidad en agua y alta permeabilidad intestinal) (Gómez, et al., 2010).

Es un derivado del ácido propiónico; un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. El ibuprofeno inhibe la actividad de la ciclooxigenasa I y II, dando como resultado una formación

disminuida de precursores de prostaglandinas y tromboxanos, lo que lleva a la disminución de la síntesis de prostaglandinas, por la prostaglandina sintasa (el principal efecto fisiológico del ibuprofeno). El ibuprofeno, además causa una disminución en la formación de la síntesis de tromboxano A₂, por la tromboxano sintasa, con lo que se inhibe la agregación plaquetaria (PubChem, s.f.). El porcentaje de absorción en el tracto gastrointestinal es aproximadamente del 80% y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima son 120 minutos administrando tabletas convencionales. Su tiempo de vida media se encuentra entre 2-4 h y es metabolizado y eliminado por orina (DrugBank, s.f.).

Se puede administrar dosis de este fármaco como analgésico de 200–400 mg cada 4-6 h y como antiinflamatorio 300 mg cada 6-8 h, sin embargo, se pueden administrar hasta de 400-800 mg 3-4 veces al día (en adultos) (Burke, et al., 2007); lo anterior hace referencia a su amplia ventana terapéutica.

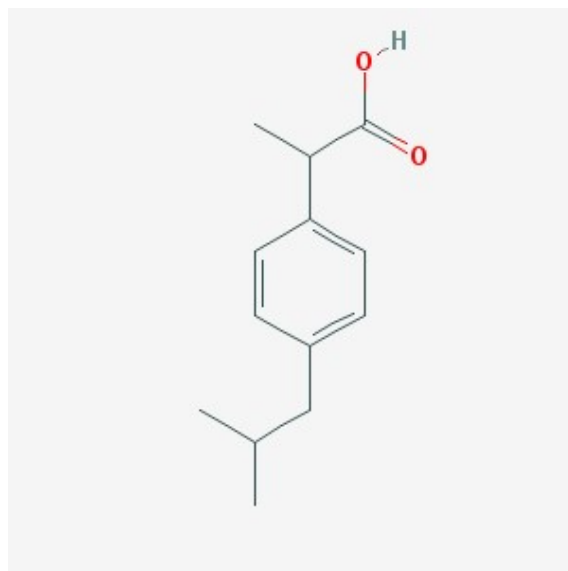


Figura 19. Estructura del Ibuprofeno (PubChem, s.f.).

4. Objetivo general.

Desarrollar una metodología experimental para la fabricación de matrices bioadhesivas a través de un proceso de granulación y compresión que se pueda adaptar en el laboratorio de la asignatura de Tecnología Farmacéutica II.

4.1 Objetivos particulares.

- Proponer una formulación adecuada para fabricar las matrices bioadhesivas.
- Elaborar un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) que pueda llevarse a cabo en máximo dos sesiones de 4 horas en el laboratorio.
- Fabricar el granulado de ibuprofeno mediante la técnica de granulación vía húmeda.
- Estandarizar la metodología para la elaboración del granulado y realizar la caracterización del mismo.
- Evaluar el granulado obtenido describiendo la velocidad de flujo, el ángulo de reposo, la densidad, el índice de compresibilidad e índice de Hausner, la porosidad y el bulkiness.
- Fabricar las matrices bioadhesivas mediante compresión del granulado y realizar su caracterización (resistencia a la ruptura y friabilidad).
- Evaluar el perfil de liberación del principio activo y determinar el modelo de liberación al cual se ajusta.
- Llevar a cabo un procedimiento para realizar la prueba que permita evidenciar la bioadhesión de las matrices fabricadas por los métodos de fuerza de bioadhesión y tiempo de bioadhesión.

5. METODOLOGÍA.

5.1 Formulación.

Tabla 7. Porcentaje de los excipientes utilizados en la formulación de matrices bioadhesivas.

Excipiente	Porcentaje
Ibuprofeno	40 %
Avicel PH 102	10 %
Lactosa monohidratada capsulac	10 %
Polivinilpirrolidona k-30	3.5 %
Dióxido de silicio coloidal	1.5 %
Goma guar	24.5 %
Carbopol 940	10.5 %

El fármaco se eligió por su alta ventana terapéutica (ver apartado 2.5.1); también es un fármaco de tipo II (BCS) que se puede utilizar para la fabricación del granulado, proceso que favorece la resistencia mecánica de las matrices fabricadas. Por otro lado, no reaccionaba con ninguno de los excipientes seleccionados (Burke, et al., 2007).

La celulosa microcristalina (avicel PH 102) se escogió por ser un diluyente muy comúnmente utilizado en la formulación de tabletas por su capacidad para compactarse, además posee bajo potencial tóxico y buenas propiedades de flujo (Rowe, et al., 2006).

La lactosa monohidratada (Capsulac), de la misma manera que el avicel, es un diluyente altamente utilizado, con buenas propiedades de flujo y alta estabilidad, por lo que pudo usarse en conjunto con el otro diluyente (Rowe, et al., 2006).

La polivinilpirrolidona (PVP K-30 / Povidona) se eligió ya que las soluciones de ésta se utilizan como aglutinantes en procesos de granulación húmeda y se usa principalmente en formas de dosificación sólida. (Rowe, et al., 2006).

El dióxido de silicio coloidal se eligió como lubricante ya que es un polvo de partícula extremadamente fina que se puede adherir muy bien a los gránulos sin provocar segregación (FEUM, 2011).

La goma guar se escogió ya que se utiliza en formulaciones orales de liberación controlada y ha demostrado su efectividad en combinación con otros polímeros para dar características bioadhesivas (Patil, et al., 2011). Por tal motivo se eligió otro polímero complementario; en este caso el carbopol 940, utilizado en tabletas como un excipiente bioadhesivo que controla la velocidad de liberación del fármaco, además es conocido por ser un agente gelificante, el cual favorecería la mucoadhesión de la formulación (Rowe, et al., 2006).

5.2 Diagrama de flujo.

En el diagrama se representa la metodología para elaborar el Procedimiento Normalizado de Operación para la obtención de matrices bioadhesivas seguido de las secciones generales del procedimiento de fabricación planteado.

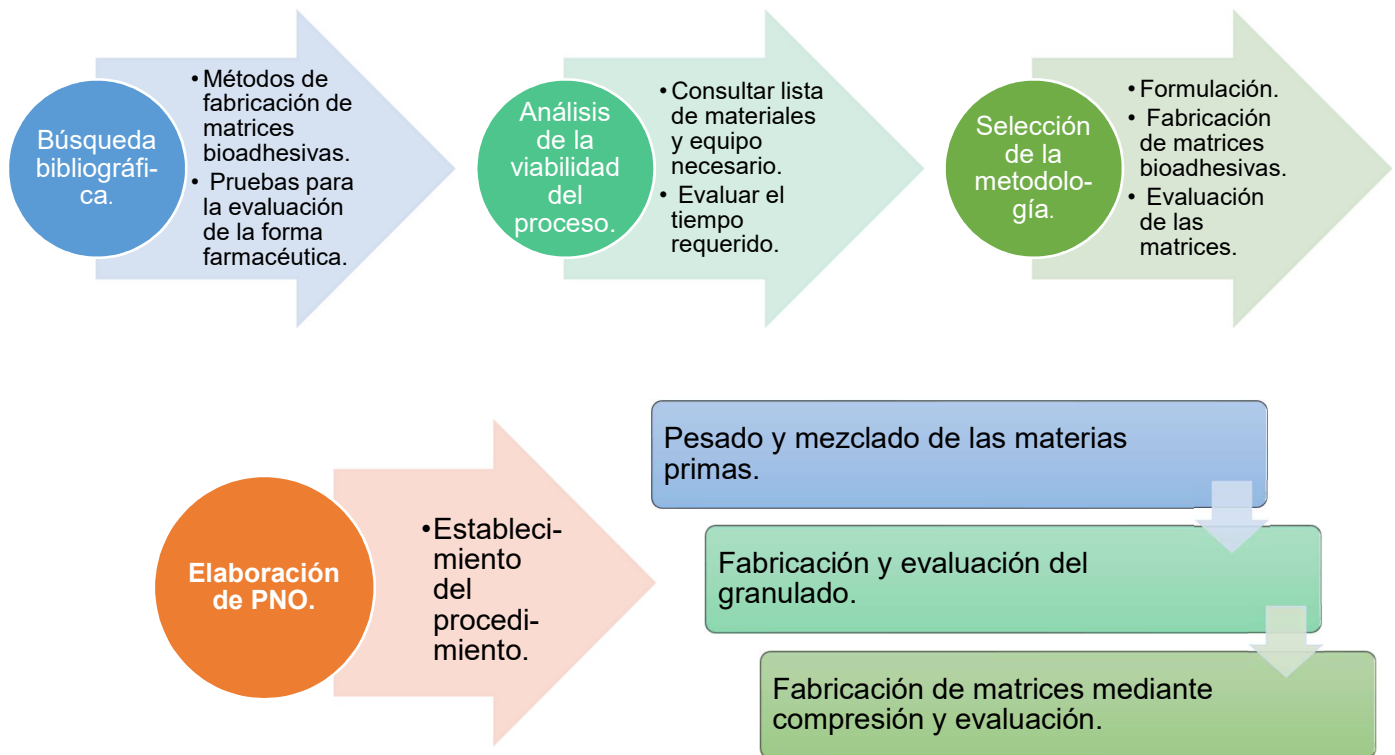


Figura 20. Diagrama de flujo de la metodología empleada para la elaboración de matrices bioadhesivas.

5.3 Propuesta de PNO.



Facultad de Química

Universidad Nacional Autónoma de México.



Tecnología Farmacéutica II.

Protocolo experimental para el laboratorio de Tecnología Farmacéutica II: Fabricación y caracterización de matrices bioadhesivas.			Procedimiento de fabricación.	
			PNO:	En vigor:
Escrita por: Rubí Denisse González Vega	Revisada por: Viridiana Gisela Llera Rojas	Aprobada por: María Josefa Bernad Bernad	Sustituye a: Único Próxima revisión: Agosto 2019	

Equipo: _____

Integrantes	Firma

Lote No. _____

Fecha de inicio: _____

Fecha de término: _____

1.- Tamaño estándar del lote: Hacer granulado para 120 tabletas (Solo comprimir 30 tabletas).

2.- Descripción: Tabletas blancas, planas, lisas.

3.- Seguridad: El personal involucrado en la manufactura de matrices bioadhesivas de ibuprofeno, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada. Cofia, cubrezapatos, cubrebocas y guantes. 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.				Pesado	Inicio: ___h Término: ___h			
Clave	Componente	% w/w	P/ una tableta.	Peso real.	Lote no.	Surtió	Verificó	Fecha
	Ibuprofeno	40%	200 mg					
	Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	10%	50 mg					
	Lactosa monohidratada capsulac	10%	50 mg					
	Polivinilpirrolidona (PVP- K30)	3.5%	17.5 mg					
	Dióxido de silicio coloidal (HDK N20 PHARMA)	1.5%	7.5 mg					
	Goma guar	24.5%	122.5 mg					
	Carbopol 940	10.5%	52.5 mg					

5.- Equipo y material:

Cantidad	Material	Capacidad	Material por grupo:
PRIMERA SESIÓN			
2	Espátula cromo-níquel	-	Balanza analítica

10	Vasos dosificadores	-	Horno
1	Brocha	-	Prensa hidráulica CARVER
1	Probeta	10 ml	Balanza analítica
2	Charola de aluminio de 20 x 20 cm	-	Espectrofotómetro
1	Piseta de agua	-	Celda de cuarzo
1	Piseta de etanol	-	Sistema para determinar la bioadhesión
1	Vaso de precipitados	50 ml	
1	Agitador de vidrio	-	
1	Brocha	-	
1 juego	Punzones	-	
1	Vaso de precipitados	500 ml	
1	Caja Petri	-	
2	Vaso de precipitados	100 ml	
6	Matraz aforado	10 ml	
2	Matraz aforado	25 ml	
2	Pipeta volumétrica	1 ml	
5	Pipeta volumétrica	5 ml	
1	Propipeta	-	
1	Piseta de agua	-	

SEGUNDA SESIÓN

1	Vaso de precipitados	1000 ml	Disolutor
1	Vaso de precipitados	500 ml	Balanza analítica
1	Vaso de precipitados	100 ml	Fragilizador Erweka o TEMSA.
1	Termómetro	10-100 °C	Espectrofotómetro
2	Parrillas	-	Celda de cuarzo
1	Piseta de etanol	-	Durómetro Schleuniger
1	Piseta de agua	-	
2	Cronómetro	-	
1	Brocha	-	
3	Filtro con acrodisco: 0.45 µm	-	
3	Jeringas	10 ml	
21	Tubos de ensaye	-	
2	Gradillas	-	

*Se sugiere traer el siguiente material complementario:

-Primera sesión: Bolsas de ½ o de 1kg, capachillos, monedas (ya etiquetadas), pistola de silicón, hilo resistente y hoja milimetrada.

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) Pesar e identificar las materias primas. Inicio:_____h Término:_____h		
	e) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida.		
	f) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado.		
	g) Limpiar la central de pesadas.		
6.2	Fabricación del granulado.	Realizó	Verificó
	a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado.		
	b) Identificar el cubículo asignado.		
	c) Tamizar por un tamiz # 28, las siguientes materias primas: 1) Ibuprofeno 2) Avicel 3) Lactosa 4) 50% Goma guar Recibir las materias primas en bolsa de plástico e identificarla. Inicio:_____h Término:_____h		

	<p>d) Mezclar uniformemente durante 10 minutos.</p> <p>Inicio:_____h Término:_____h</p>		
	<p>e) Colocar mezcla en charola de acero inoxidable.</p>		
	<p>Preparación de solución aglutinante.</p>	<p>Realizó</p>	<p>Verificó</p>
	<p>g) Preparar un volumen de 10 ml 1:1 de etanol:agua.</p>		
	<p>h) Adicionar PVP-K30 a la preparación anterior y mezclar hasta disolver.</p> <p>Inicio:_____h Término:_____h</p>		
	<p>Continuación de la granulación</p>	<p>Realizó</p>	<p>Verificó</p>
	<p>i) Realizar adiciones de la solución aglutinante de (2 ml c/u), a lo largo de la mezcla, seguidas de un periodo de mezclado (manual) de 1 minuto, repetir hasta agotar la solución aglutinante.</p> <p>*Si se requiere de mayor humedad en el granulado, realizar adiciones de agua (1 mL c/u), alternando con periodos de mezclado de 2 min.*</p> <p>Inicio:_____h Término:_____h</p>		
	<p>j) Tomar una charola de acero inoxidable y recubirla con aluminio grueso, uniéndolo a la bandeja con masking tape.</p>		

	<p>Tamizar la masa húmeda del inciso i) por una malla #22-24 y recibir el granulado en la bandeja previamente cubierta.</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		
	<p>k) Colocar la charola con el granulado húmedo en el horno de lecho estático y secar a 60°C por 1 h.</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		
	<p>l) Sacar el granulado del horno y tamizarlo a través de una malla # 28.</p> <p>Colocar el granulado previamente tamizado en una bolsa identificada.</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		
	<p>m) Tamizar por malla # 28 las siguientes materias primas:</p> <p>1) 50% Goma guar (restante).</p> <p>2) Carbopol 940</p> <p>Recibir en la bolsa del inciso l. Mezclar durante 5 minutos.</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		
	<p>n) Colocar dióxido de silicio coloidal (hacer cuidadosamente para evitar pérdida del material) en la bolsa del inciso m.</p> <p>Mezclar uniformemente durante 3 minutos.</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		

6.3	Compresión.	Realizó	Verificó
	a) Verificar orden y limpieza del cubículo de compresión.		
	b) Verificar la limpieza de la tableteadora Carver, verificar que esté equipada con matriz, y punzones planos.		
	c) Pesar en capacillos lo correspondiente a cada tableta (500 mg). Inicio:_____h Término:_____h		
	d) Ajustar la fuerza de compresión a 1 tonelada (flecha roja).		
	e) Armar la matriz con el punzón inferior y colocar dentro el granulado de una tableta. Luego colocar punzón superior.		
	f) Colocar el sistema antes preparado dentro de la tableteadora y cerrar la puerta de seguridad.		
	g) Asegurar que la llave está cerrada y comenzar a palanquear hasta que la flecha negra se empareje con la flecha roja (1 ton). *Si se palanquea con la llave abierta se podría causar un derrame de aceite. *		
	h) Contar 5 segundos una vez que llega a la marca y abrir la llave para liberar la presión.		
	i) Abrir puerta de seguridad y retirar el sistema. Cerrar la llave para evitar que la plataforma llegue a la parte más baja.		
	j) Repetir para cada tableta el procedimiento antes descrito. Inicio:_____h Término:_____h		
	k) Realizar la limpieza de la tableteadora y entregar juego de punzones con matriz. Dejar llave cerrada.		

6.4	Evaluación de las matrices.	Realizó	Verificó
6.4.1	Dureza y Peso promedio.		
	<p>a) Pesar 10 tabletas y determinar el peso promedio. Peso promedio: 500 mg \pm 5% (475 a 525 mg).</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		
	<p>b) Verificar la limpieza del Durómetro Schleuniger. Ajustar el equipo a unidades Kp.</p>		
	<p>c) Encender el equipo y colocar una tableta entre las platinas con ayuda de las pinzas de disección.</p>		
	<p>d) Presionar Start para comenzar la medición. Realizar a 10 unidades (las mismas utilizadas en peso promedio). La resistencia a la ruptura debe encontrarse 15-18 Kp.</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		
	<p>e) Limpiar el durómetro y desconectar.</p>		
6.4.2	Friabilidad.	Realizó	Verificó
	<p>a) Verificar la limpieza del Fragilizador Erweka o TEMSA y ajustar el equipo a 25 rpm durante 4 minutos.</p>		
	<p>b) Pesar cuidadosamente el número de tabletas equivalente a 6.5 g.</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		
	<p>c) Colocar las tabletas pesadas en el tambor y cerrar.</p>		
	<p>d) Poner en marcha el equipo. Transcurridos los 4 minutos retirar las tabletas y quitar el polvo remanente cuidadosamente con aire.</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		

	<p>d) Pesar las tabletas y determinar el porcentaje que se ha perdido. La diferencia de peso no debe ser mayor al 1%.</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		
6.4.3	Fuerza de bioadhesión.	Realizó	Verificó
	<p>a) Pesar el vaso con el hilo (el vaso del sistema es de plástico con dimensiones aproximadas de: 7.5 de altura y 4 cm de diámetro y el hilo es de cáñamo, aprox. de 40 cm) (unidos). Anexo 1, figura A. Realizar el pesado de las monedas e identificarlas (si no se ha hecho previamente). Anexo 1, figura B.</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		
	<p>b) Unir con silicón el extremo libre del hilo alrededor del contorno de la tableta, sin que el silicón se corra a la cara inferior; reforzar pegando el hilo en la cara superior únicamente. Anexo 1, figura C.</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		
	<p>c) Armar el sistema de bioadhesión, colocando el hilo con el vaso intercalado en las poleas. Dejar el vaso de lado izquierdo y el hilo con la tableta de lado derecho. Anexo 1, figura D.</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		
	<p>d) Colocar la caja Petri con la mucina (Anexo 3) sobre la platina del sistema y adherir con masking tape.</p>		
	<p>e) Colocar la tableta sobre la mucina y aplicar un peso aproximadamente de 208 g por 3 minutos para favorecer la adhesión. Anexo 1, figura E.</p> <p>Inicio: _____h Término: _____h</p>		

	<p>f) Iniciar cronómetro a partir de que se retira el peso (208 g) y dejar transcurrir un minuto, luego colocar la primera moneda en el vaso.</p> <p>Inicio: _____ h Término: _____ h</p>		
	<p>g) Ir colocando una moneda cada minuto.</p> <p>*Se recomienda empezar con las monedas de 50 centavos y terminar con las de 10 pesos *</p> <p>Inicio: _____ h Término: _____ h</p>		
	<p>h) Cuando se desprege la tableta sumar el peso soportado (Fuerza mucoadhesiva) utilizando las monedas.</p> <p>Inicio: _____ h Término: _____ h</p>		
	<p>i) Repetir el procedimiento con 5 tabletas. (Lo óptimo son 10-12 unidades).</p> <p>Inicio: _____ h Término: _____ h</p>		
	<p>j) Calcular la fuerza de adhesión:</p> <p>Fuerza de adhesión (N)=</p> $\frac{\text{Fuerza mucoadhesiva} \times 9.81 \text{ kg m/s}^2}{100}$ <p>Ejemplo:</p> $\text{Fuerza de adhesión} = \frac{120.8 \times 9.81 \text{ kg m/s}^2}{100}$ $= 11.85 \text{ N}$		
	<p>k) Limpiar el sistema y la caja Petri.</p>		
6.4.4	Disolución.	Realizó	Verificó
	<p>a) Realizar la curva de calibración. ANEXO 4.</p> <p>Inicio: _____ h Término: _____ h</p>		

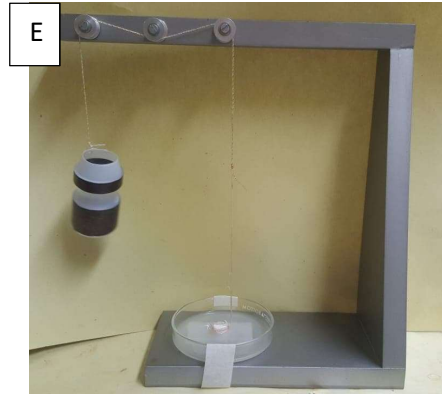
	<p>b) Verificar la limpieza del cubículo y del disolutor que se usará.</p>		
	<p>c) Preparar el equipo con baño a 37°C, altura y revoluciones por minuto de las paletas (75 rpm).</p> <p>Inicio:_____h Término:_____h</p>		
	<p>d) Lavar tubos de ensaye y etiquetar. Lavar vasos del disolutor con precaución.</p> <p>Inicio:_____h Término:_____h</p>		
	<p>e) Utilizar como medio de disolución 900 ml de buffer de fosfatos pH 7.2 a 37°C para cada uno de los 6 vasos (Anexo 2).</p> <p>Inicio:_____h Término:_____h</p>		
	<p>f) Tomar muestra de 3 ml cada 20 min, hasta completar 2h. Hacer una última medición a la siguiente hora (3 h).</p> <p>*No hacer reposición de volumen.</p> <p>Utilizar las jeringas de 10 ml y los acrodiscos para filtrar la muestra. *</p> <p>Inicio:_____h Término:_____h</p>		
	<p>g) Hacer un barrido para determinar la longitud de onda para realizar las mediciones de las muestras (a 204 nanómetros aprox.).</p> <p>Medir absorbancia de cada muestra en el espectrofotómetro y registrar.</p> <p>*Si es necesario hacer diluciones. *</p> <p>Inicio:_____h Término:_____h</p>		
	<p>h) Limpiar el disolutor y entregarlo con precaución.</p>		

	i) Calcular el porcentaje de fármaco disuelto.		
	j) Utilizando el programa DD solver determinar el modelo de liberación al cual se ajusta.		

ANEXO 1. Montaje del sistema de fuerza de bioadhesión.

1. Hacer un hoyo pequeño cerca de la boquilla del vaso de plástico (7.5 de altura y 4 cm de diámetro). Cortar hilo cáñamo de aproximadamente 40 cm y amarrar al hoyo del vaso (Figura A).
2. Pesar vaso con el hilo.
3. Pesar monedas de diferentes denominaciones (de \$0.5 a \$10) e identificarlas (Figura B).
4. Amarrar el extremo libre del hilo alrededor del contorno de la tableta y en la cara superior con silicón (Figura C).
5. Entrecruzar el hilo en las poleas del sistema de madera, dejando de lado izquierdo el vaso y de lado derecho la tableta (Figura D).
6. Colocar una caja Petri con mucina sobre la platina y ajustar con maskingtape. Unir la tableta a la mucina aplicando un peso aproximado de 205 a 210 gramos (Figura E).





ANEXO 2. Preparación del buffer de fosfatos pH 7.2.

1. Preparar una solución 0.2 M de Fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4).
2. Preparar una solución 0.2 M de Hidróxido de sodio ($NaOH$).
3. Para un litro de buffer se requieren:

250 ml de la solución de KH_2PO_4 .

175 ml de la solución de $NaOH$.

→ Si es necesario ajustar el pH a 7.2, hacerlo con solución 2M de Hidróxido de potasio ó Ácido fosfórico (1440g/L).

4. Llevar a matraz volumétrico de 1L.

ANEXO 3. Preparación de la mucina de estómago porcino tipo II.

1. Preparar buffer de fosfatos pH 7.4 para disolver la mucina.
 - 1.1 Preparar una solución 0.2 M de Fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) y una solución 0.2 M de Hidróxido de sodio ($NaOH$).

1.2 Para un litro de buffer se requieren 250 ml de la solución de KH_2PO_4 y 197.5 ml de la solución de $NaOH$.

1.3 Ajustar pH de la misma manera que en el buffer descrito en el ANEXO 1 y llevar a matraz volumétrico de 1L.

2. Pesar 6 g de mucina y disolver en 100 ml del buffer antes preparado (mucina al 6%).

3. Conservar a 5°C hasta su uso.

4. Colocar una capa delgada de mucina sobre una tapa de la caja Petri.

ANEXO 4. Curva de calibración de ibuprofeno.

1. Preparar 4 soluciones stock una de 0.5 mg/ml a partir de la cual se preparará una de 0.25 mg/ml y una de 0.020 mg/ml, utilizando como medio de disolución buffer de fosfatos pH 7.2.

2. A partir de la solución de 0.25 mg/ml preparar una solución a 0.025 mg/ml y de esta última preparar las siguientes soluciones:

5 ml

5 ml

a. 0.0125 mg/ml (Vol total: 10ml) → b. 0.00625 mg/ml (Vol total: 10 ml) →

c. 0.003125 mg/ml (Vol total: 10ml).

3. A partir de la solución de 0.020 mg/ml preparar una solución a 0.01 mg/ml en un volumen total de 10 ml y de esta última preparar una solución a 0.005 mg/ml (tomando 5 ml) en un volumen total de 10 ml.

4. Leer y registrar las absorbancias de las soluciones: 0.003125 mg/ml, 0.005 mg/ml, 0.00625 mg/ml, 0.01 mg/ml y 0.0125 mg/ml a una longitud de onda de 204 nm.

5.4 Fabricación de granulado.

El granulado fue preparado mediante granulación vía húmeda. En una bolsa de plástico de 1 kg se tamizaron por una malla # 28 los siguientes excipientes: 9 g de Ibuprofeno, 2.250 g de Avicel PH 102, 2.250 g de Lactosa monohidratada y 2.756 g de goma guar. Se mezclaron uniformemente por 10 minutos, luego se colocó la mezcla de polvos en una charola de aluminio (20 x 20 cm).

Se disolvió en un vaso de precipitados de 50 ml 787.5 mg de PVP K-30 en 10 ml de una mezcla de agua etanol (1:1), después se pasó la solución a una probeta de 10 ml. Se fue agregando de 2 en 2 ml a la mezcla de polvos; entre cada adición se mezcló manualmente para esparcir la solución aglutinante.

Para obtener la consistencia adecuada de los polvos, se procedió a agregar 4 ml más de agua destilada de la misma manera en cómo se adicionó la solución anterior. Posteriormente se tamizó la masa húmeda por una malla #22 en una charola de aluminio de 20 x 20 cm y se colocó en el horno durante una hora a 60°C.

Después del proceso de secado, se pasó el granulado por una malla #28 a una bolsa de 1 kg y se le agregaron 2.756 g de Goma guar y 2.363 g de Carbopol 940 ya tamizados por malla #28. Se mezcló uniformemente durante 5 minutos. Finalmente se añadieron 337.5 mg de Dióxido de silicio coloidal (tamizado por malla #28 cuidadosamente para evitar pérdidas) y se mezcló uniformemente por 3 minutos.

Tabla 8. Formulación utilizada para la fabricación del granulado.

Función del excipiente.	Excipiente	Porcentaje	Cantidad (Para un lote de 45 tabletas)
Principio activo	Ibuprofeno	40 %	9 g
Diluyente	Avicel PH 102	10 %	2.250 g
	Lactosa monohidratada capsulac	10 %	2.250 g
Aglutinante	Polivinilpirrolidona k-30	3.5 %	787.5 mg
Lubricante	Dióxido de silicio coloidal	1.5 %	337.5 mg
Polímero	Goma guar	24.5 %	5.512 g
	Carbopol 940	10.5 %	2.363 g

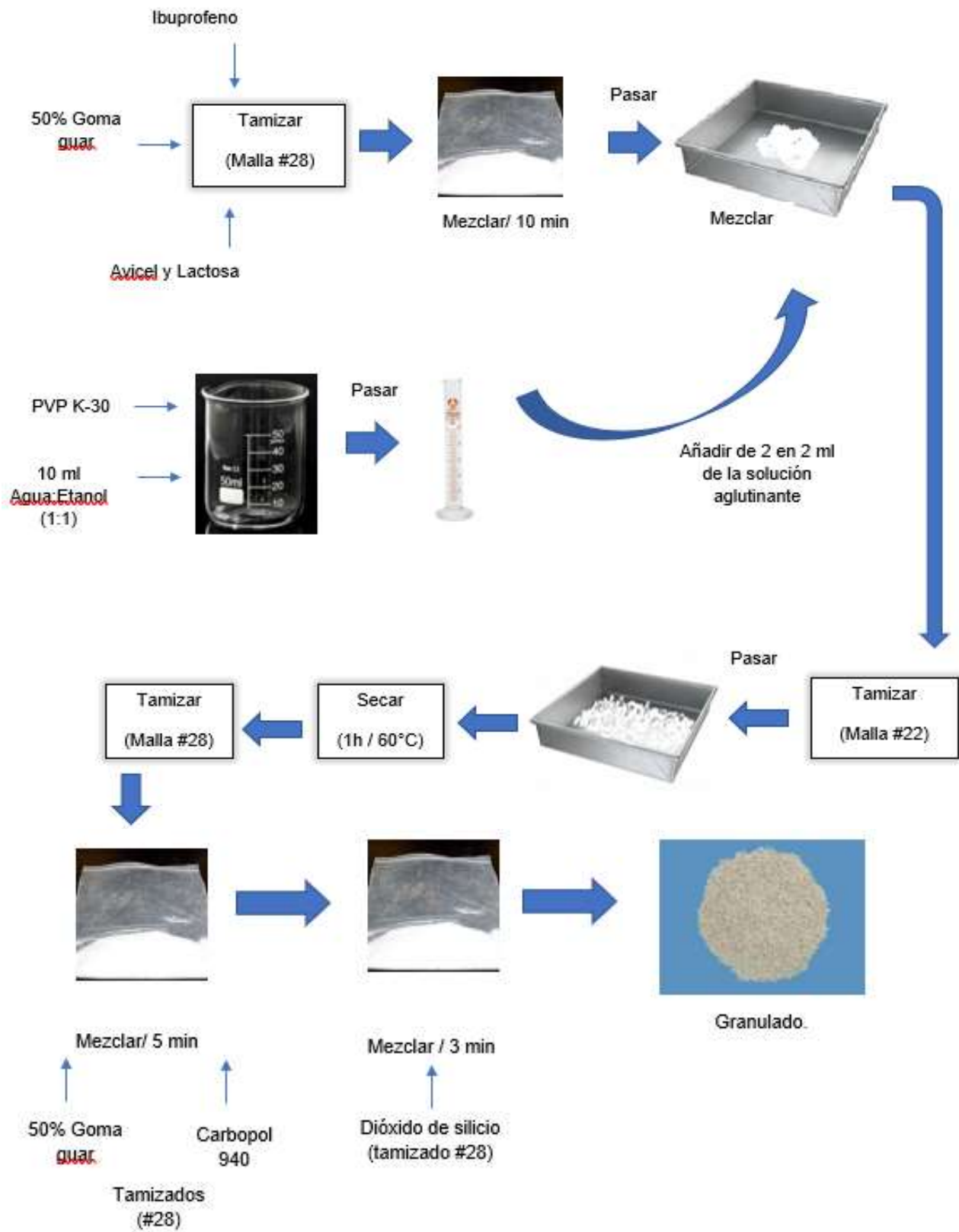


Figura 21. Metodología empleada para la obtención del granulado mediante granulación vía húmeda.

5.4.1 Evaluación del granulado.

La evaluación del granulado permite conocer las propiedades de flujo del mismo y con ello prevenir las complicaciones que podrían surgir durante un proceso de fabricación y manufactura en el cual se utilice el material.

Las pruebas que se realizaron para llevar a cabo la evaluación fueron las siguientes: Velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente y compactada, índice de compresibilidad, índice de Hausner, porosidad y bulkiness.

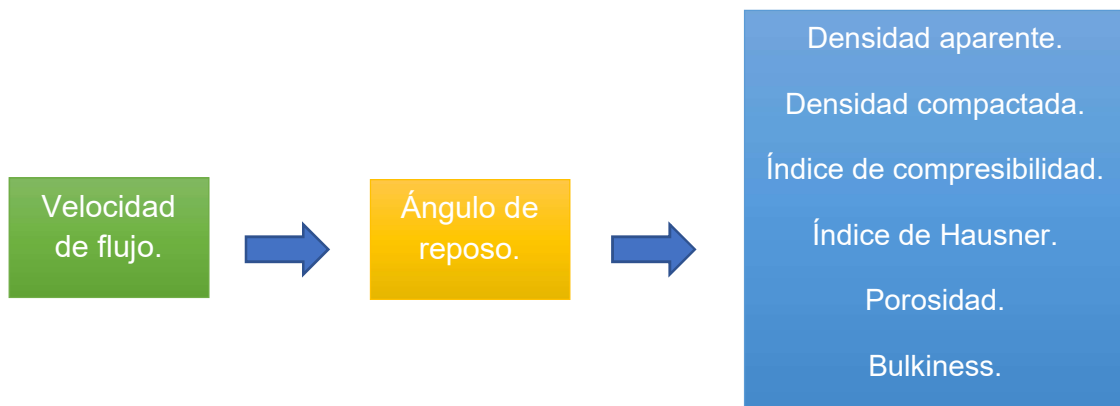


Figura 22. Secuencia utilizada para realizar la evaluación del granulado.

5.4.2 Velocidad de flujo.

Esta prueba se llevó a cabo al mismo tiempo que la prueba de ángulo de reposo.

5.4.3 Ángulo de Reposo.

Se verificó la limpieza del flujómetro y se procedió a pesar exactamente 20 gramos del granulado, se colocaron cuidadosamente en el embudo del equipo y se colocó una hoja milimétrica sobre la mesa justo a la salida del embudo. Se puso en marcha el aparato al mismo tiempo que un cronómetro y se detuvo el tiempo al pasar todo el granulado a través del embudo.

Se registró el dato de tiempo y sobre la pila del granulado que se formó, se tomó, utilizando un vernier, la medida del diámetro y de la altura para posteriormente hacer el cálculo del ángulo de reposo, así como el cálculo de la velocidad de flujo (FEUM, 2011).

La metodología antes descrita se realizó por triplicado.

Realizar por triplicado lo siguiente:

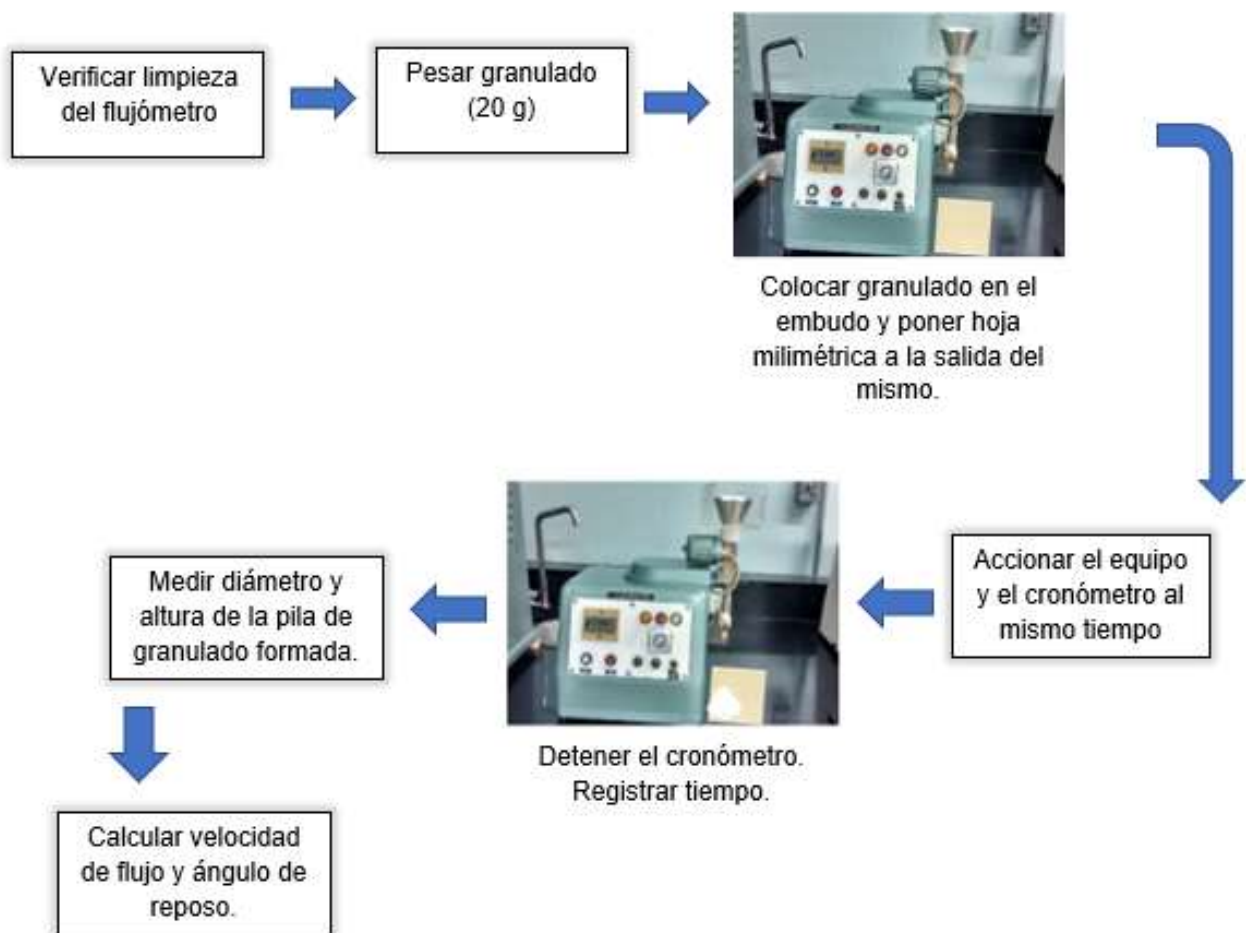


Figura 23. Metodología empleada para realizar la prueba de velocidad de flujo y ángulo de reposo.

5.4.4 Densidad aparente y compactada.

Se pesaron 10 gramos del granulado y se colocaron en una probeta de 50 ml lentamente y con ayuda de un embudo para evitar la compactación. Se observó y registró el volumen que el granulado abarcaba en la probeta, luego se dieron 10 golpes de la base de la probeta contra la palma de la mano y se registró nuevamente el volumen; lo mismo se repitió hasta que el granulado abarcó un volumen constante.

Se realizó la prueba por triplicado y finalmente se calculó la densidad aparente y compactada (FEUM, 2011).

Realizar por triplicado lo siguiente:

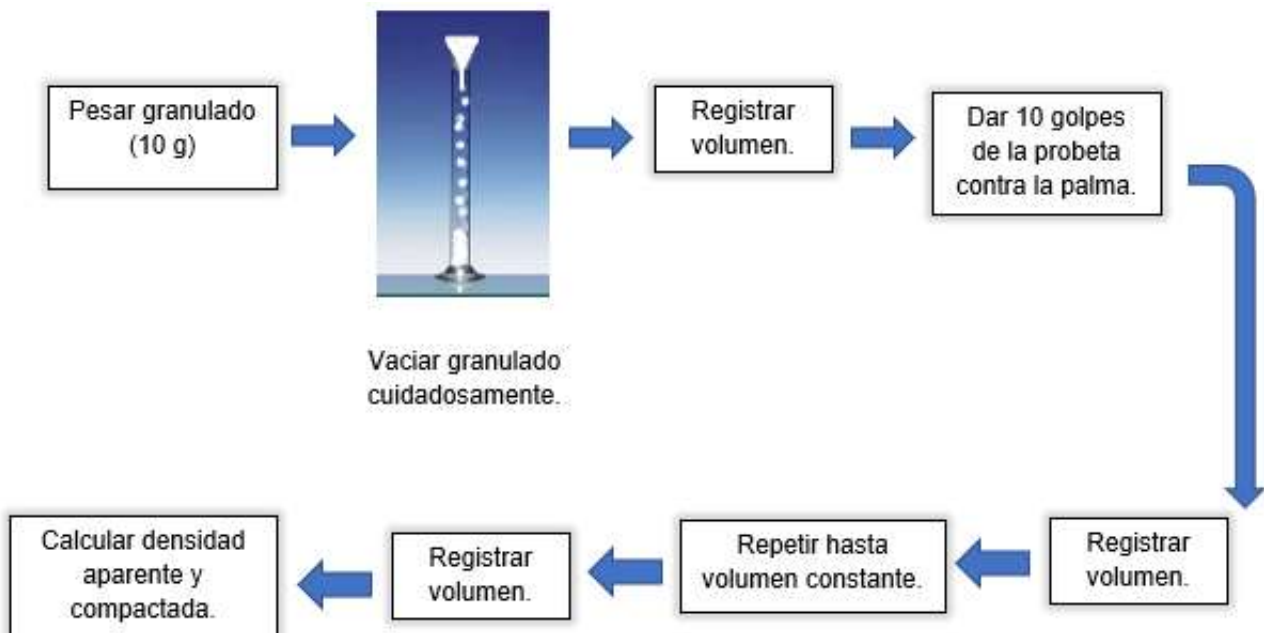


Figura 24. Metodología empleada para realizar la prueba de densidad aparente y densidad compactada.

5.4.5 Índice de compresibilidad e índice de Hausner.

Los datos para realizar el cálculo del índice de compresibilidad y el índice de Hausner se tomaron de la prueba de densidad aparente y densidad compactada (FEUM, 2011).

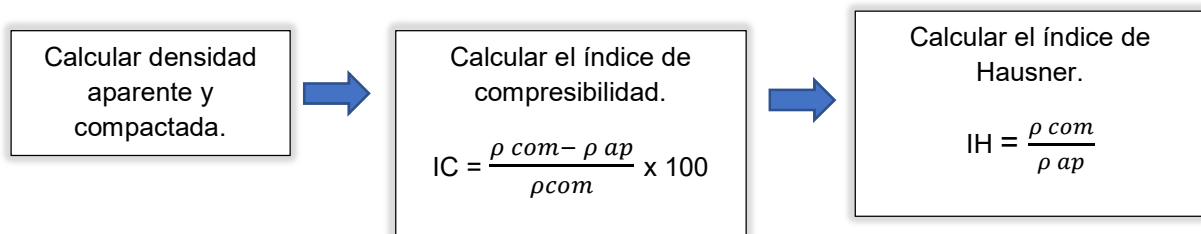


Figura 25. Metodología empleada para calcular el índice de compresibilidad y el índice de Hausner.

5.4.6 Porosidad.

Los datos para realizar el cálculo de porosidad se tomaron de la prueba de densidad aparente (Allen, et al., 2011).

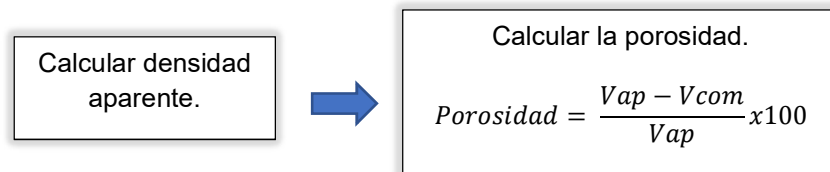


Figura 26. Metodología empleada para calcular la porosidad.

5.4.7 Bulkiness.

Los datos para realizar el cálculo de Bulkiness se tomaron de la prueba de densidad aparente (Allen, et al., 2011).

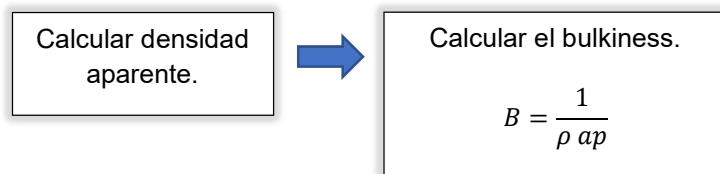


Figura 27. Metodología empleada para calcular el bulkiness.

5.5 Fabricación de matrices.

Se verificó la limpieza y los componentes de la prensa hidráulica Carver y se colocó un campo de papel para comenzar a trabajar.

Se pesaron cuidadosamente 500 mg de granulado para cada matriz (tableta); todos los capacillos ya con esta cantidad se transportaron al cubículo y se ajustó la fuerza de compresión en el equipo a 1 tonelada. Se acomodó y lubricó la base, el punzón inferior y el contenedor, luego se colocó el granulado para una matriz en el contenedor y se puso el punzón superior (también lubricado). Este sistema se ubicó entre las platinas de la prensa, se cerró la puerta de seguridad y se verificó que la llave estuviera cerrada.

Se comenzó a comprimir (palanquear) hasta que la flecha negra alcanzó la flecha roja (marca de 1 tonelada), se contaron 5 segundos y se abrió la llave para liberar la presión, al cabo de 5-10 segundos se cerró la llave. Posteriormente se retiró el juego de punzones, del cual se saca la matriz ya formada al presionar el punzón superior contra la mesa. El procedimiento se repitió para cada compresión hasta terminar con todas las matrices.

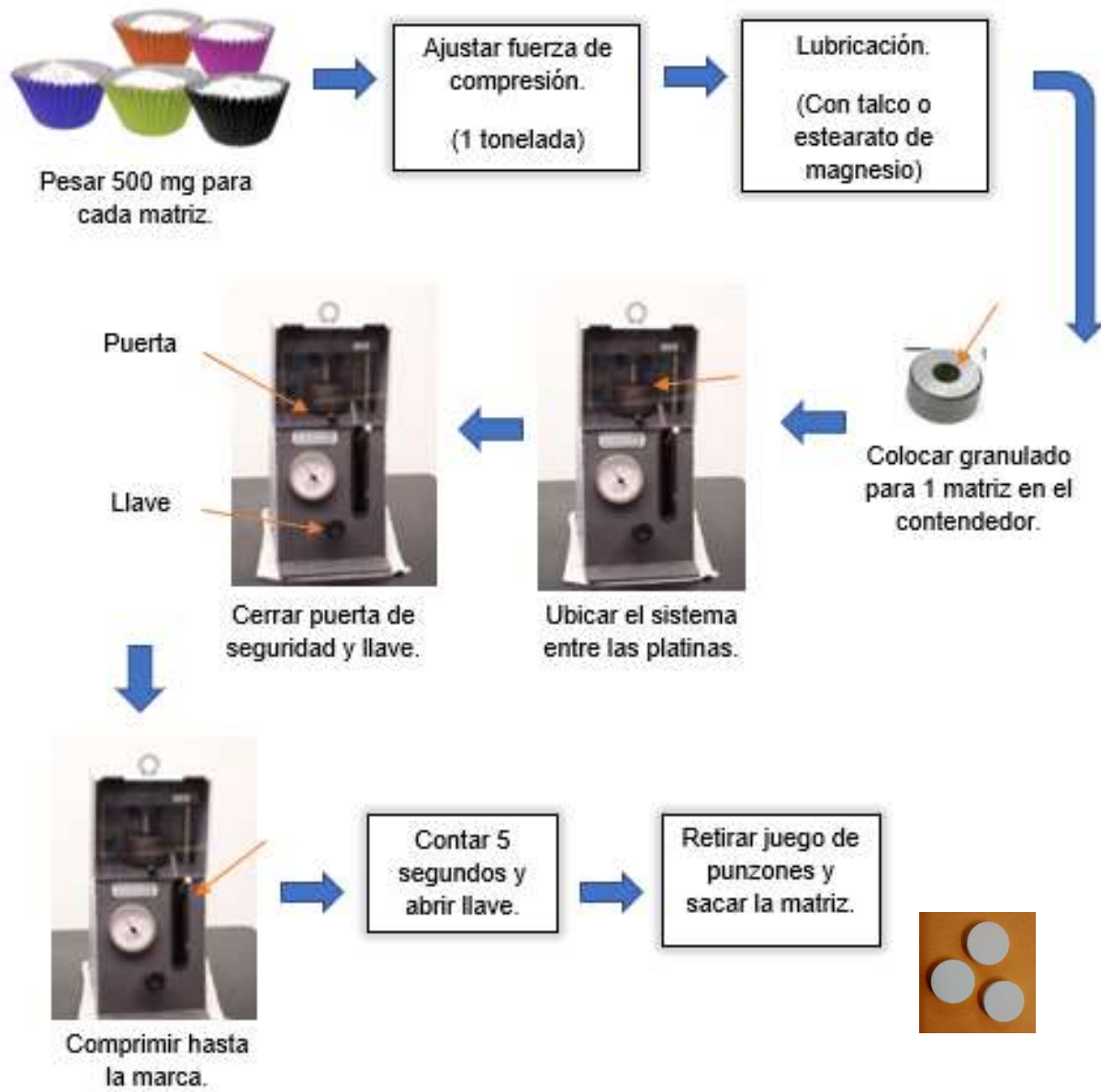


Figura 28. Metodología empleada para la obtención de las matrices.

5.5.1 Evaluación de matrices.

Esta evaluación permite saber si las matrices cumplen con las características de dureza, de resistencia al desgaste, de bioadhesión y de tiempo de liberación requeridas para el proceso de producción y para su función en el organismo.

5.5.2 Resistencia a la ruptura (Dureza).

Se verificó la limpieza del durómetro y se ajustó la unidad de medida a Kp (kilopounds), se tomó una matriz con las pinzas de disección y se colocó entre las platinas, luego se presionó el botón "start" y se registró el dato emitido por el equipo.

Se limpió con una brocha los pedazos de cada matriz antes de hacer la prueba con otra matriz. Se realizó lo anterior con 10 unidades (FEUM, 2011).

Realizar con 10 unidades lo siguiente:



Figura 29. Metodología empleada para realizar la prueba de dureza.

5.5.3 Friabilidad.

Se verificó la limpieza del fragilizador y se ajustó a 25 revoluciones por minuto y el tiempo de la prueba a 4 minutos.

Se pesó la cantidad de matrices correspondiente a 6.5 gramos y se colocaron en el tambor, luego se cerró el tambor y se puso en marcha el equipo. Al finalizar el tiempo se tomaron las tabletas y se les retiró el exceso de polvo; se pesaron nuevamente y se calculó el porcentaje de pérdida (FEUM, 2011).

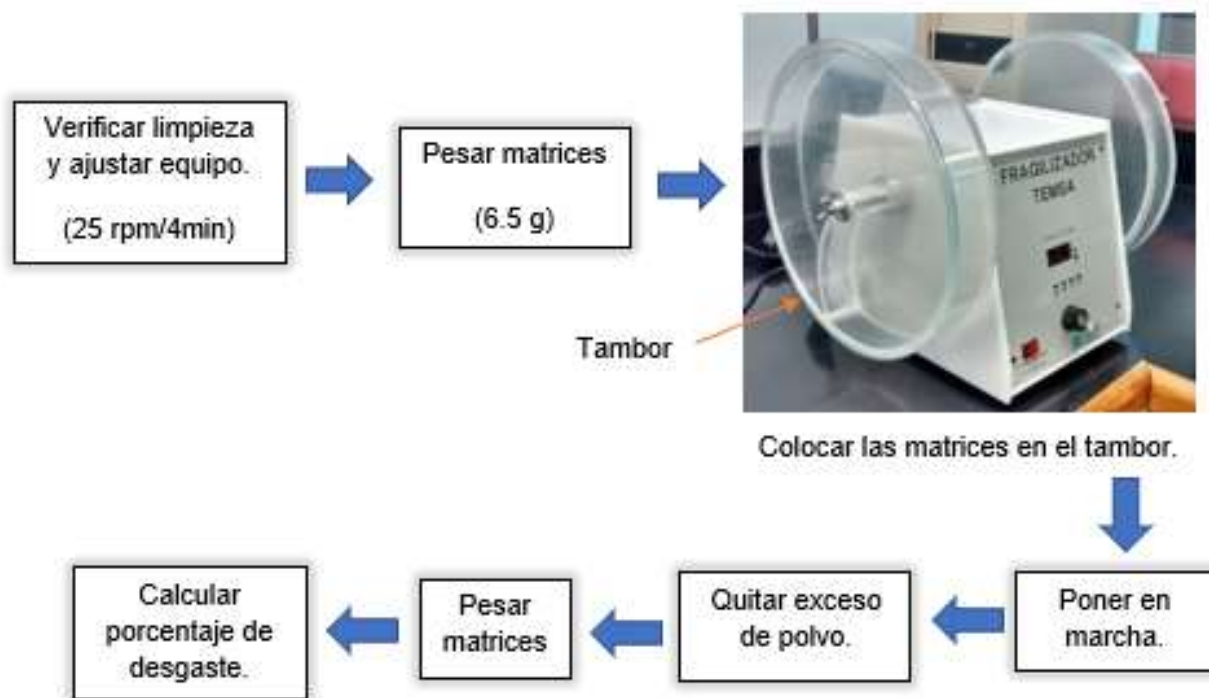


Figura 30. Metodología empleada para realizar la prueba de friabilidad.

5.5.4 Disolución.

Dos días antes de la prueba de disolución se hizo la curva de calibración del ibuprofeno. Primero se realizó un barrido para ver la lambda de máxima absorbancia del fármaco, se determinó que ésta era 204 nm. Posteriormente se prepararon cuatro "Stock", A. de 0.5 mg/ml a partir del cual se prepararon otros dos: B. 0.25 mg/ml y D. de 0.02 mg/ml.

Del Stock B se tomó 1 ml y se llevó a un volumen total de 10 ml para obtener una solución Stock C. 0.025 mg/ml a partir de la cual se prepararon 3 soluciones: 0.0125

mg/ml, 0.00625 mg/ml y 0.003125 mg/ml, correspondientes a 3 puntos de la curva (Figura 31).

Del Stock D se prepararon 2 soluciones: 0.01 mg/ml y 0.005 mg/ml, correspondientes a 2 puntos de la curva (Figura 31).

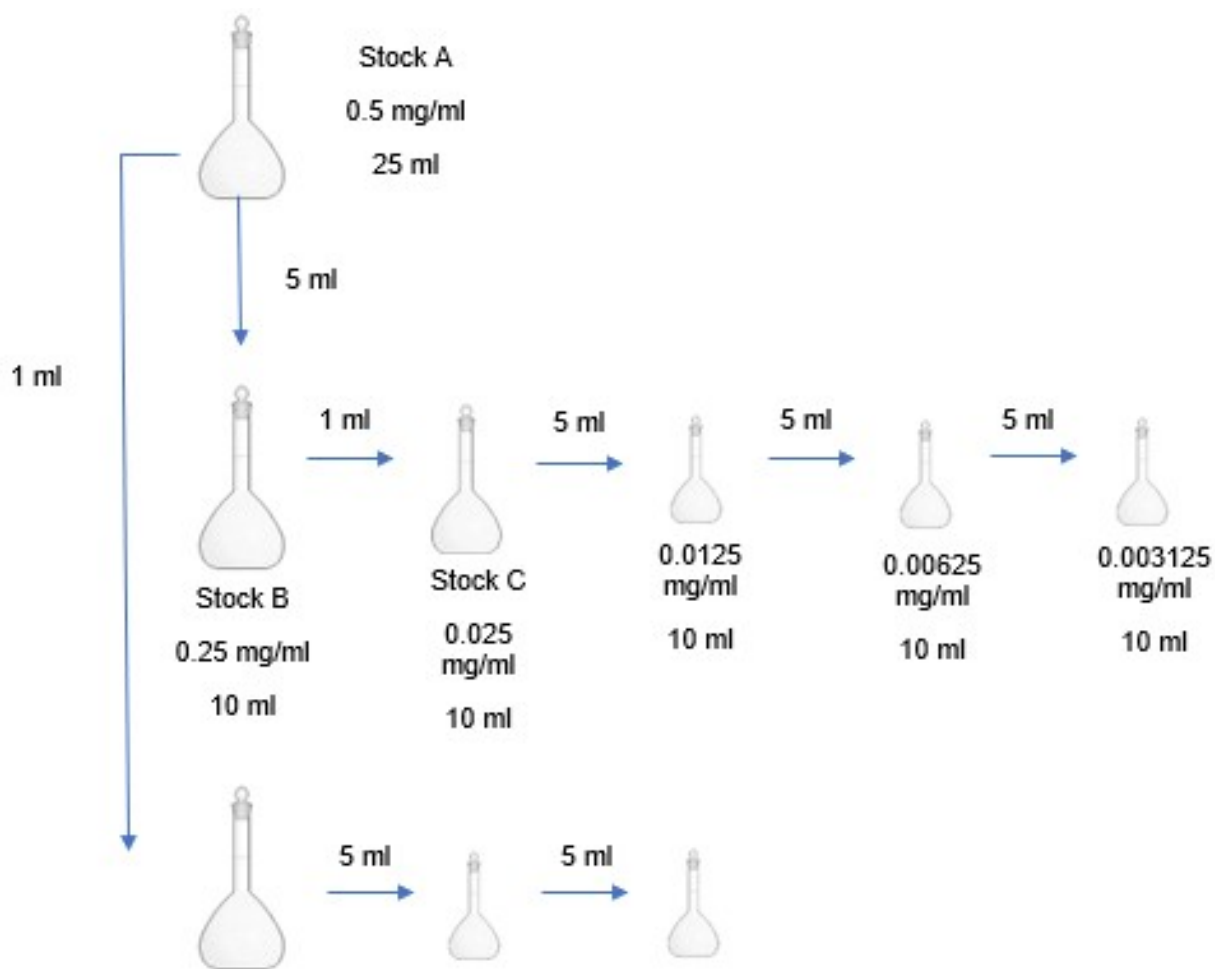


Figura 31. Metodología empleada para realizar la curva de calibración de Ibuprofeno.

Un día antes de la prueba se lavaron y etiquetaron 84 tubos de ensaye del 1 al 6 con los tiempos: 20 min, 40 min, 60 min, 80 min, 100 min, 120 min, 180 min, 240 min, 300 min, 360 min, 420 min, 480 min, 540 min y 600 min; en ellos se colocaron las muestras tomadas de cada vaso a esos tiempos.

Se ubicó el disolutor a usar, se lavaron los vasos y se ajustaron las condiciones del equipo (75 rpm, el baño de agua a 37 °C, altura de los vástagos).

En un vaso de precipitados de 1 L se pusieron 900 ml del medio de disolución (Buffer de fosfatos pH 7.2) y se precalentó a 37 ± 2 °C, luego se vació este medio en un vaso del disolutor, lo mismo se hizo para cada uno de los 6 vasos del equipo. Luego se colocó una matriz en cada uno de los vasos del aparato y se accionó un cronómetro al mismo tiempo (se requirió ayuda de otro analista para procurar poner todas las matrices al mismo tiempo). Posteriormente se taparon los vasos y se etiquetaron las jeringas (de 10 ml) y los acrodiscos (0.45 μ m) con los números del 1 al 6 (1 jeringa y 1 acrodisco para cada vaso).

Al pasar aproximadamente 19.40 minutos se colocaron las jeringas en los vasos y al cumplir los 20 minutos se tomó una muestra de 3 ml de cada vaso, la cual se hizo pasar por el acrodisco correspondiente hacia el tubo de ensaye indicado. Lo anterior está descrito para el primer tiempo de muestreo, sin embargo, se realizó de la misma manera en cada toma de muestra.

Conforme se iban tomando las muestras se iban leyendo en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 204 nm. Cuando la absorbancia de las muestras se pasó de 0.8 fue necesario hacer diluciones que tuvieran una absorbancia entre 0.2 y 0.8. Finalmente se hicieron los cálculos de porcentaje de disolución del fármaco (ibuprofeno) y utilizando un software llamado DD solver se determinó el modelo de liberación al cual se ajustó la liberación de la forma farmacéutica. (FEUM, 2011).

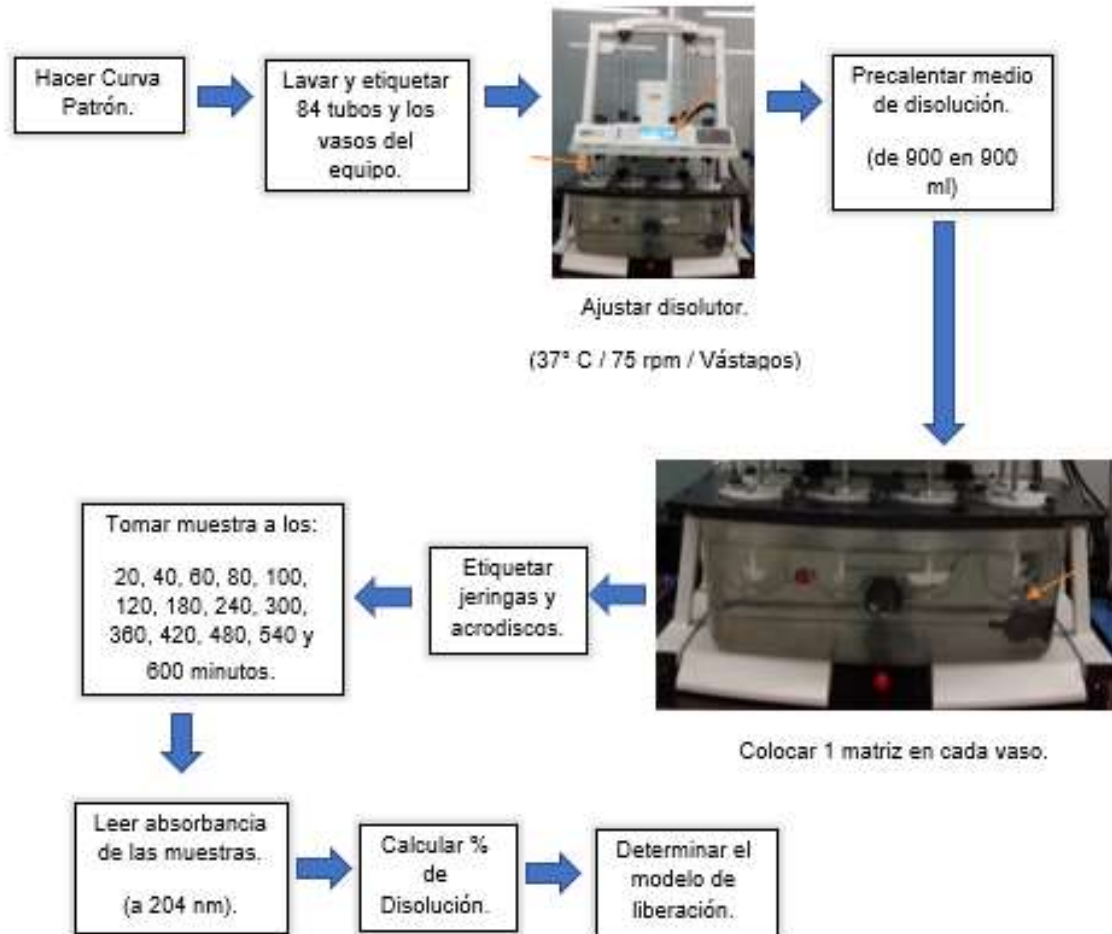


Figura 32. Metodología empleada para realizar la prueba de disolución.

5.5.5 Bioadhesión.

Para realizar la prueba de **fuerza de bioadhesión** primero se fabricó un sistema que constaba de una estructura de madera con 3 aristas pintada con pintura epóxica, la cual tenía en la arista superior 3 poleas y en la arista inferior una base de aluminio (Figura 33).

Se prepararon 100 ml de mucina tipo II de estómago porcino. Se pesaron 6 gramos de mucina los cuales se disolvieron en 100 ml de buffer de fosfatos pH 7.4. El buffer se preparó con 25 ml de una solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M y

19.75 ml de una solución de hidróxido de sodio 0.2 M, se le midió el pH (estuvo en 7.4) y se llevó a un volumen total de 100 ml en un matraz aforado. Se puso una capa delgada de mucina en una caja Petri y esta se adhirió a la base de la estructura con making tape; la mucina restante se guardó en refrigeración a 5°C (Figura 33).

Se pesaron y etiquetaron monedas de 1, 2, 5 y 10 pesos para usarlas como contrapeso. Se amarro por un extremo hilo cáñamo de aproximadamente 40 cm de longitud a un vaso de plástico y se pesaron, luego el hilo se colocó por las poleas para favorecer su desplazamiento. El extremo del hilo libre se pegó alrededor del contorno de la matriz, así como a la cara superior utilizando silicón, se dejó secar y se puso la matriz sobre la capa de mucina.

Para favorecer la adhesión se colocó un peso aproximado de 205 a 210 gramos sobre la matriz durante 3 minutos. Se inició un cronómetro a partir de que se retiró el peso y se dejó transcurrir 1 minuto, luego se colocó la primera moneda en el vaso (sin dejarla caer). Se fue colocando una moneda cada minuto hasta que la matriz no resistió el peso y se soltó. Se empezó por poner las monedas de menor peso (\$0.5) hasta las de mayor peso (\$10) y se repitió el experimento con 12 unidades (Figura 34) (Wang & Tang, 2008).



Figura 33. Juego de poleas y base del sistema empleado para realizar la prueba de fuerza de bioadhesión.

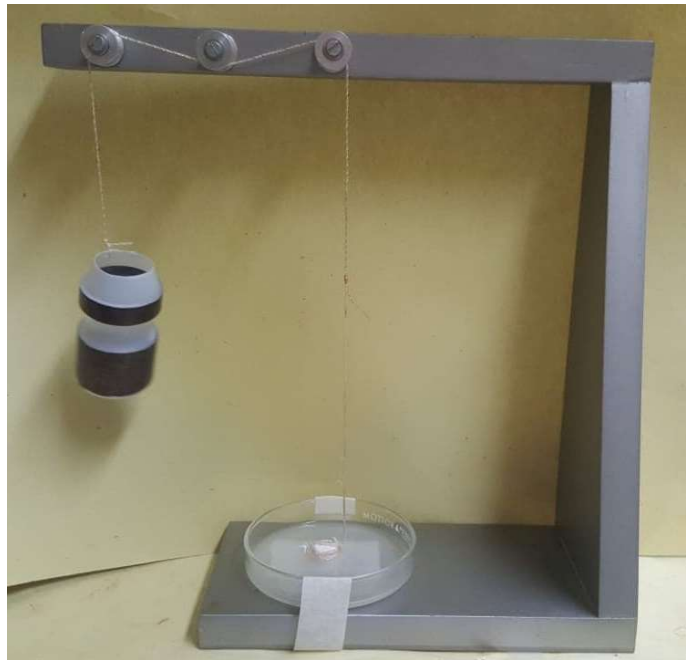


Figura 34. Prueba de fuerza de bioadhesión empleando el sistema fabricado.

Fuerza de bioadhesión.

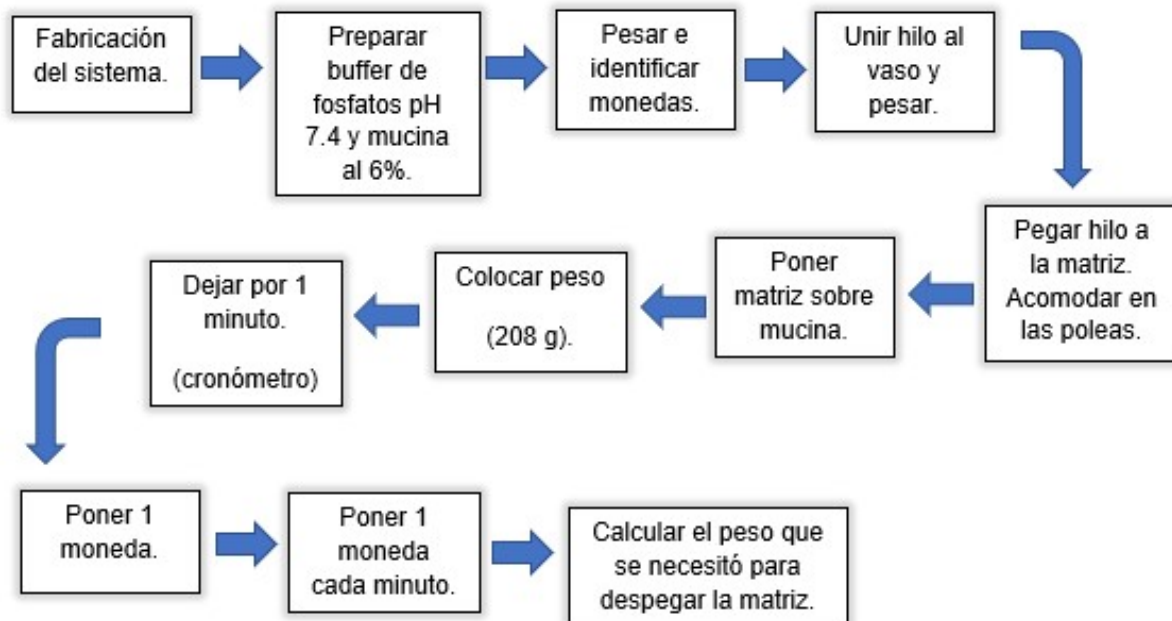


Figura 35. Metodología empleada para realizar la prueba de fuerza de bioadhesión.

Otra prueba realizada para observar las características bioadhesivas de las matrices fabricadas fue medir el **tiempo de bioadhesión**.

Se preparó buffer de fosfatos pH 7.2 con 250 ml de una solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M y con 175 ml de una solución de hidróxido de sodio 0.2 M, se midió el pH (estuvo en 7.2) y se llevó a un volumen total de 1 L.

Utilizando una parrilla se estandarizó en 1 vaso de precipitados de 250 ml las revoluciones por minuto que daría el agitador magnético (aproximadamente a 100 rpm). Esto se hizo de la misma manera en con otros dos vasos de precipitados.

Se compraron y lavaron 250 gramos de tripas de pollo, se cortaron 3 trozos de tripa de 5 cm de largo y se cortaron por en medio para exponer la parte interna de la tripa. Se puso cada trozo en un portaobjetos con la parte interna de la tripa hacia arriba y se aseguró con hilo en los extremos. Se colocó una matriz sobre cada trozo y se ejerció presión con un dedo durante 1 minuto (Figura 36).

Se sumergió un portaobjetos con la tripa y la matriz en cada vaso de precipitados con medio y se dejaron en agitación por 24 horas (Muraleedhara, et al., 2013).

Tiempo de adhesión.

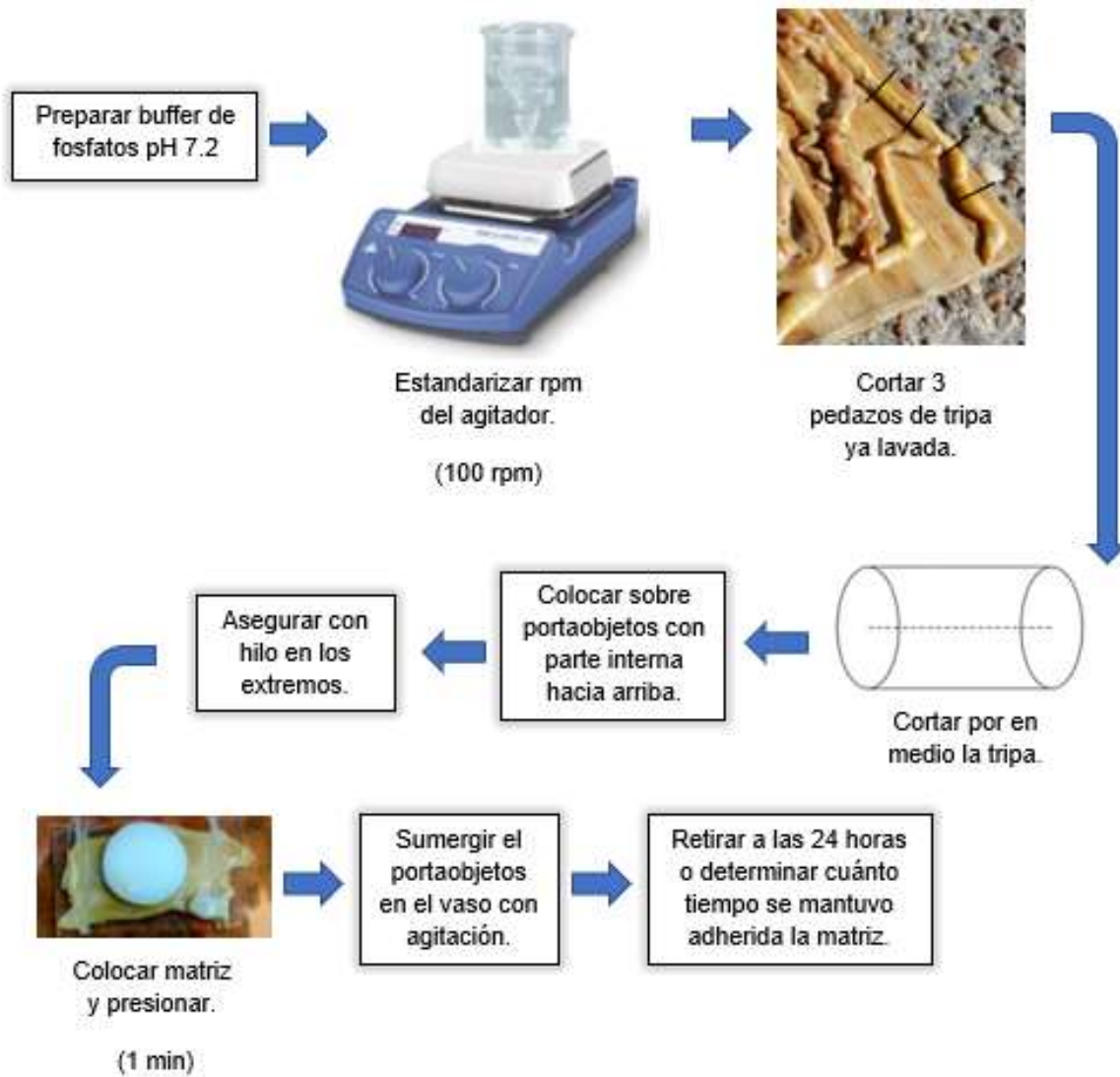


Figura 36. Metodología empleada para realizar la prueba de tiempo de bioadhesión.

6 RESULTADOS Y ANÁLISIS.

6.1 Granulado.

El granulado fabricado es de color blanco, duro al tacto y fino. A simple vista los gránulos son semicirculares y grandes (se utilizó malla no. 28 en el último tamizado). La dureza de este se debe al alto porcentaje de polímeros utilizados en su formulación (aproximadamente 38-39%) incluyendo el aglutinante. La apariencia del granulado es importante, debe ser homogénea y libre de partículas (Patil, et al., 2011; Misra & Bhardwaj, 2016).

6.2 Evaluación del granulado.

6.2.1 Velocidad de flujo.

Tabla 9. Velocidad de flujo del granulado de ibuprofeno.

Muestra	Granulado (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
1	20.002	11.3	1.77
2	19.995	10.90	1.83
3	20.050	10.99	1.82
Promedio	/	/	1.81
Desviación Std	/	/	0.03

La velocidad de flujo permite determinar la capacidad del granulado para fluir verticalmente bajo condiciones definidas. La capacidad que tienen los polvos, en este caso el granulado, para fluir depende de la resistencia que éste opone al movimiento. El flujo también depende de la composición del granulado, de la

cohesividad entre las partículas, de la humedad y de la forma de la partícula (FEUM, 2011).

Como se muestra en la tabla 9 la velocidad de flujo promedio del granulado fabricado es de 1.81 ± 0.03 g/s el cual indica que el granulado tiene un flujo excelente (FEUM, 2011). Esto nos permite determinar que la composición del granulado fue óptima, es decir, los excipientes y sus proporciones fueron adecuados.

Además, no presentó cohesividad, ya que no se adhirió a la superficie del embudo y tampoco se adhirieron los gránulos unos con otros. Esta característica del granulado sugiere que en un proceso a nivel industrial no habría dificultades al alimentar los equipos y tampoco se espera que exista una gran variación entre las unidades fabricadas (Aulton, 2002).

6.2.2 Ángulo de reposo.

Tabla 10. Ángulo de reposo del granulado de ibuprofeno.

Prueba	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Ángulo de reposo (θ)
1	2.1	7.59	28.96
2	2.0	7.59	27.79
3	2.0	7.57	27.85
Promedio	/	/	28.20
Desviación Std	/	/	0.66

El ángulo de reposo, al igual que la velocidad de flujo permite conocer las propiedades de flujo del granulado.

El ángulo de reposo depende de la fricción entre las partículas, la cual se da por el tamaño y la forma de estas (FEUM, 2011); las partículas esféricas fluyen mejor que

las partículas en forma de aguja, por otro lado, las partículas muy finas no fluyen tan libremente como las partículas grandes (Allen, et al., 2011).

Las partículas comienzan a deslizarse cuando el ángulo de inclinación es lo suficientemente grande como para superar las fuerzas de fricción. Por el contrario, las partículas en movimiento dejan de deslizarse cuando el ángulo de inclinación es inferior al requerido para superar la adhesión / cohesión (Aulton, 2002).

Si el polvo o granulado es muy cohesivo, el montículo que se forma se caracteriza por tener un ángulo de reposo mayor. El ángulo de reposo del granulado de ibuprofeno es de $28.2 \pm 0.66^\circ$ (Tabla 10), que corresponde a una capacidad de flujo excelente ya que se encuentra entre los 25.0° y 30.0° (apartado 2.3.2). Por lo que, el granulado presenta baja cohesión entre sus partículas (Aulton, 2002). Resultado que se complementa con la velocidad de flujo obtenida y con las características físicas del granulado que se observan a simple vista (gránulos semicirculares y grandes). Por las características del ángulo de reposo y la velocidad de flujo, el procedimiento durante la práctica no debería presentar dificultades al estar en contacto el granulado con los equipos, así como tampoco en un proceso a nivel industrial

6.2.3 Densidad aparente y compactada.

Tabla 11. Densidad aparente y compactada del granulado de ibuprofeno.

Prueba	Granulado (g).	V _{inicial} (ml)	V _{final} (ml)	ρ aparente (g/ml)	ρ compactada (g/ml)
1	10.012	19	15.5	0.527	0.646
2	10.003	19	15.5	0.526	0.645
3	10.024	19.2	15.5	0.522	0.647
Promedio	/	/	/	0.525	0.646
Desviación Std	/	/	/	0.00265	0.001

Cuando se coloca un polvo o granulado en una probeta, el volumen que ocupa depende de una serie de factores, como el tamaño de partícula, la forma de la partícula y las propiedades de superficie (Jin, B., 2008).

En un inicio, habrá una cantidad de partículas sólidas y espacios de aire interparticulares (huecos o poros), las partículas mismas también pueden contener poros intraparticulares; que, en conjunto, ocupan cierto volumen, lo que es conocido como densidad aparente. Si el polvo o granulado está sujeto a vibración o presión, las partículas se moverán una con respecto a la otra para mejorar su arreglo y por ende ocuparán un volumen diferente, lo que es conocido como densidad compactada (Jin, B., 2008).

La densidad aparente y compactada no deben ser muy diferentes una de la otra ya que, en la fabricación de medicamentos, los polvos y granulados se trabajan considerando su densidad aparente, y con ello se estima un volumen o cantidad específica para la producción. Durante el proceso los materiales se compactan debido al recorrido que estos llevan a cabo en los equipos; si la diferencia entre las densidades es grande, al final se tendría un volumen menor al requerido para fabricar un lote, por ejemplo.

Como se observa en la tabla 11, la densidad aparente promedio del granulado es 0.525 g/ml y la densidad compactada promedio es 0.646 ± 0.001 g/ml, su diferencia no es tan grande, sin embargo, si la formulación que se propone se llevara a nivel industrial este sería un factor que tendría que tomarse en cuenta para la estimación del material a utilizar.

El aumento en la densidad aparente está relacionado con la cohesión de un polvo o granulado. Por lo tanto, la medición de la densidad aparente es esencial para definir las características de flujo (Jin, B., 2008). La densidad aparente, así como la densidad compactada calculadas, son otra característica que evidencia el flujo excelente del granulado fabricado debido a la baja cohesividad del mismo.

Como práctica en el laboratorio, la diferencia de las densidades no es un factor que afecte la fabricación de las matrices. Por otro lado, la determinación de las densidades es una forma indirecta de observar el efecto del arreglo de las partículas.

6.2.4 Índice de Compresibilidad e Índice de Hausner.

Tabla 12. Índice de compresibilidad del granulado de ibuprofeno.

Prueba	ρ aparente (g/ml)	ρ compactada (g/ml)	Índice de compresibilidad
1	0.527	0.646	18.421
2	0.526	0.645	18.450
3	0.522	0.647	19.320
Promedio	/	/	18.730
Desviación Std	/	/	0.511

Tabla 13. Índice de Hausner del granulado de ibuprofeno.

Prueba	ρ aparente (g/ml)	ρ compactada (g/ml)	Índice de Hausner
1	0.527	0.646	1.226
2	0.526	0.645	1.226
3	0.522	0.647	1.239
Promedio	/	/	1.230
Desviación Std	/	/	0.00751

Los índices comunes de fluidez son el índice de Hausner y el índice de Carr (compresibilidad), los cuales se obtienen con la densidad aparente y compactada.

El índice de Hausner varía de aproximadamente 1.2 para un polvo de flujo libre a 1.6 para polvos cohesivos (Jin, B., 2008). El índice de Hausner promedio del granulado es 1.230 ± 0.00751 , el cual señala propiedades de flujo aceptables.

El índice de compresibilidad es una medida de la tendencia a la formación del arco y la facilidad con la que los arcos fallarán y, como tal, es una medida útil del flujo (Jin, B., 2008). El índice de compresibilidad promedio del granulado es 18.730 ± 0.511 , que al igual que el índice de Hausner, es indicativo de propiedades aceptables de flujo que, posiblemente se deban a la irregularidad en la forma y/o consolidación de los gránulos.

Una limitación de los índices que implican la densidad aparente para las características del flujo es que solo miden el grado de consolidación (Figura 37); no describen qué tan rápido ocurre la consolidación (Jin, B., 2008).

Si el granulado presenta propiedades aceptables se debe poner cuidado en la fabricación de este para evitar que haya algún problema durante la producción de las matrices.

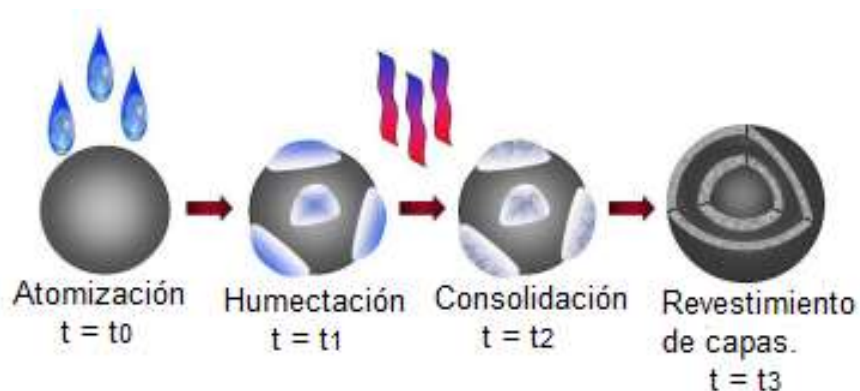


Figura 37. Esquema del proceso de granulación vía húmeda (Modificado de Hoffmann, et al., 2015)

6.2.5 Porosidad.

Tabla 14. Porosidad del granulado de ibuprofeno.

Prueba	V aparente (ml)	V compactado (ml)	Porosidad
1	19	15.5	18.421
2	19	15.5	18.421
3	19.2	15.5	19.271
Promedio	/	/	18.704
Desviación Std	/	/	0.491

La porosidad se define como la proporción de un lecho de polvo o granulado que está ocupado por poros y es una medida de la eficacia de empaquetamiento de un polvo o granulado (Jin, B., 2008). Por lo tanto, a mayor número de poros o espacios entre las partículas mayor porosidad.

Al hassn y colaboradores en 2018, con un método modificado de granulación vía húmeda denominado: granulación multietapa, obtuvieron valores de porosidad del granulado entre 0.03 y 0.06. Mientras que, la porosidad promedio del granulado fabricado por granulación vía húmeda normal es 18.704 ± 0.491 , el cual en comparación con los valores de Al hassn, se encuentra muy por encima y refleja una alta porosidad. Esto se debe principalmente a que el método de granulación vía húmeda empleado para la fabricación del granulado de ibuprofeno fue manual, no se utilizó un mezclador y en la granulación multietapa se va modificando la velocidad del impulsor a un cierto nivel en el mezclador. Además, Al hassn menciona que la porosidad también podría disminuir por la compactación que tiene lugar si se aplica más tensión sobre los gránulos en el granulador, la cual se imparte por el movimiento del impulsor. Por lo tanto, al aumentar la velocidad del impulsor, la porosidad de los gránulos disminuye (Al hassn, et al., 2018).

Algunos excipientes son porosos por diseño y las variaciones en su porosidad pueden afectar la resistencia del producto; en este caso, influir en la porosidad de las matrices, la cual determina la resistencia a la ruptura (dureza) de las mismas para una determinada composición. Además, las variaciones en la porosidad de las matrices reflejan diversos aspectos del rendimiento durante la compresión de matrices (MPS Analytical Techniques Final MP, s.f.).

6.2.6 Bulkiness (Volumen a granel).

Tabla 15. Bulkiness del granulado de ibuprofeno.

Prueba	ρ aparente (g/ml)	Bulkiness (ml/g)
1	0.527	1.898
2	0.526	1.901
3	0.522	1.916
Promedio	/	1.905
Desviación std	/	0.00964

El volumen específico a granel es el recíproco de la densidad aparente y a menudo se le denomina bulkiness. Los polvos con una baja densidad aparente y un gran volumen a granel (Bulkiness) se consideran ligeros, y los que tienen una alta densidad aparente y un volumen a granel pequeño se consideran pesados (Allen, et al., 2011).

El bulkiness es una consideración importante en el envasado y llenado de polvos o granulados para la producción de matrices. Por ejemplo, la densidad aparente del carbonato de calcio puede variar de 0.1 a 1.3; el tipo de carbonato de calcio más

ligero o voluminoso requiere un contenedor unas 13 veces más grande que el tipo de carbonato de calcio más pesado. El bulkiness aumenta con una disminución en el tamaño de partícula. Sin embargo, en una mezcla de materiales de diferentes tamaños, las partículas más pequeñas se mezclan entre las más grandes y tienden a reducir el volumen. Para definir el volumen a granel a detalle, debe considerarse la porosidad y la densidad de los polvos (Jin, B., 2008).

El bulkiness promedio del granulado es 1.905 ± 0.00964 ml/g y su densidad aparente es 0.525 ± 0.00265 g/ml por lo que el granulado se considera ligero y, por lo tanto, es un granulado voluminoso, por lo que sus propiedades de flujo son adecuadas y suficientes para el proceso que se llevará a cabo.

6.3 Matrices bioadhesivas.

Las matrices fabricadas son de color blanco, no brillosas, planas, de tamaño mediano (13 mm de diámetro y 3 mm de espesor).



Figura 38. Matrices bioadhesivas de ibuprofeno.

6.4 Evaluación de las matrices.

6.4.1 Resistencia a la ruptura (dureza).

Tabla 16. Resistencia a la ruptura de las matrices bioadhesivas de ibuprofeno.

Matriz	Dureza (Kp)
1	17.1
2	17.0
3	16.5
4	17.4
5	16.8
6	16.2
7	17.4
8	16.5
9	17.5
10	16.3
Promedio	16.9
Desviación Std	0.5

La dureza de las matrices se ha definido como la fuerza requerida para romper una matriz en una prueba de compresión diametral. En general, las matrices deben ser lo suficientemente duras para evitar la ruptura durante la manipulación normal o el transporte, pero no deben tener ningún problema en desintegrarse y / o disolverse después de la deglución. La dureza de una matriz (comprimido), al igual que su espesor, está en función del relleno de la matriz (parte del troquel) y la fuerza de compresión que se aplica, dependiendo de la penetración del punzón superior, aunque las características de la granulación también influyen en la dureza. A mayor penetración del punzón, mayor fuerza, por tanto, mayor dureza y menor porosidad entre los gránulos. Por otro lado, la cantidad y el tiempo de mezclado de lubricantes y excipientes pueden afectar la dureza de la tableta; si se emplea una gran cantidad de lubricante o éste se mezcla durante mucho tiempo con los demás excipientes se

genera una lubricación excesiva que provoca mayor fragilidad en las matrices (Jin, B., 2008).

Una fuerza de alrededor de 4 kg se considera el requisito mínimo para un comprimido satisfactorio (Allen, et al., 2011), sin embargo, ésta fuerza depende de las características que se desean del comprimido. En este caso al tratarse de una matriz, la cual está pensada para liberar el fármaco durante un periodo de tiempo largo, se requiere mayor fuerza, para producir mayor dureza en la matriz y que no se desintegre inmediatamente después de ser ingerida; por supuesto este efecto también se previene al elegir los excipientes y el procedimiento de fabricación de las matrices.

Por lo antes descrito, se utilizó 1 tonelada como fuerza de compresión y la dureza promedio de las matrices de ibuprofeno obtenida es 16.9 ± 0.5 Kp. Las matrices no se deforman al presionar con los dedos ni se fracturaron durante la prueba de friabilidad. Lo cual indica que tienen una dureza adecuada por lo que pueden soportar el proceso de embalaje.

6.4.2 Friabilidad.

Tabla 17. Prueba de friabilidad de las matrices bioadhesivas de ibuprofeno.

Prueba	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad
1	6.498	6.474	0.37%

La dureza del comprimido no es un indicador absoluto de la resistencia de la matriz, ya que algunas formulaciones, cuando se comprimen en matrices muy duras, pierden parte de la “corona” o contorno de estas a lo largo de su producción. Otra medida de la resistencia de una matriz es la friabilidad de la matriz (Jin, B., 2008).

La resistencia a la pérdida de peso indica la capacidad de la matriz para resistir la abrasión en la manipulación, el embalaje y el envío. Una pérdida máxima de peso de no más del 1% generalmente se considera aceptable para la mayoría de los

productos. Se pueden producir polvos y fragmentos durante la prueba de friabilidad si las matrices carecen de la resistencia adecuada (Jin. B., 2008), los cuales les restarán peso y las volverán poco estéticas.

La friabilidad de las matrices de ibuprofeno es 0.37 %; es un porcentaje menor al 1%, por lo que las matrices cumplen con las características de resistencia al estrés mecánico ya que no perdieron un peso significativo durante la prueba. Por lo tanto, son matrices resistentes que tolerarán el proceso de producción y acondicionamiento.

6.4.3 Disolución.

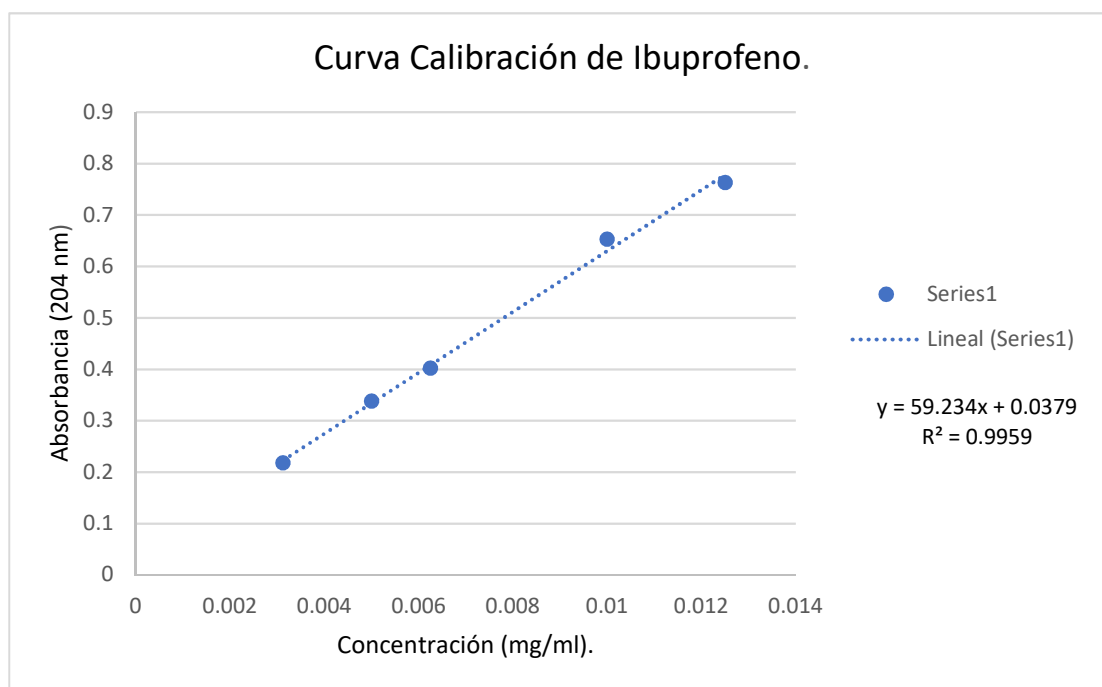


Figura 39. Curva de calibración de ibuprofeno.

Para poder llevar a cabo la prueba de disolución se necesita hacer una curva de calibración del fármaco que se utiliza, en este caso del ibuprofeno ya que los datos de la ecuación de la recta se emplean en el cálculo de la concentración real del fármaco en disolución. Un factor que se debe tomar en cuenta es la R^2 , la cual

determina la calidad del modelo para replicar los resultados, y la proporción de variación de los resultados (Hanke & Wichern, 2006). Se obtuvo una R^2 de 0.9959, valor que es muy cercano al 1 y por ende permite que se utilice la curva.

Ejemplo de cálculo del porcentaje de ibuprofeno liberado a dos tiempos diferentes:

Tabla 18. Datos crudos de la prueba de disolución del vaso 1 a dos tiempos.

Vaso 1							
Tiempo (min)	Abs	Xi (mg/ml)	Fd	Ei (mg)	Vi (ml)	Di (mg)	%Dis
20	0.096	0.00098	/	0.00294	900	0.88584	0.44285
360	0.401	0.00613	2	0.03678	873	10.85796	5.42898

Donde:

Abs: Absorbancia.

Xi: Concentración real de ibuprofeno.

Fd: Factor de dilución.

Ei: Cantidad en el volumen de la muestra tomada.

Vi: Volumen del medio de disolución.

Di: Cantidad disuelta.

% Dis: Porcentaje de ibuprofeno disuelto.

Ecuación de la recta (Curva patrón): $y = 59.234x + 0.0379$

➤ Tiempo 20 minutos:

Despejando x de la ecuación de la recta se obtiene la concentración real de ibuprofeno.

Xi:

y = Absorbancia.

x = Concentración de ibuprofeno = x_i

$$x = \frac{0.096 - 0.0379}{59.234} = 0.000981 \text{ mg/ml} = x_i$$

Fd: No hubo factor de dilución.

E_i:

$$E_i = X_i * 3 \text{ ml}$$

$$E_i = 0.000981 \text{ mg/ml} * 3 \text{ ml} = 0.00294 \text{ mg}$$

V_i = 900 ml (volumen del medio de disolución).

D_i:

$$D_i = (X_i * V_i) + \sum E_i$$

$$D_i = (0.000981 \text{ mg/ml} * 900 \text{ ml}) + 0.00294 \text{ mg}$$

$$D_i = 0.88584 \text{ mg}$$

%Dis:

$$\%Dis = \frac{D_i}{200 \text{ mg}} * 100$$

$$\%Dis = \frac{0.88584 \text{ mg}}{200 \text{ mg}} * 100 = 0.44285\%$$

➤ Tiempo 360 minutos.

X_i:

y = Absorbancia.

x = Concentración de ibuprofeno = x_i

$$x = \frac{0.401 - 0.0379}{59.234} = 0.00613 \text{ mg/ml} = x_i$$

Fd: 2 ml

E_i:

$$E_i = X_i * Fd * 3 \text{ ml}$$

$$E_i = 0.00613 \text{ mg/ml} * 2 * 3 \text{ ml} = 0.03678 \text{ mg}$$

V_i = 873 ml (volumen del medio de disolución).

D_i:

$$D_i = (X_i * Fd * V_i) + \sum E_i$$

$$D_i = (0.00613 \text{ mg/ml} * 2 * 873 \text{ ml}) + (0.00294 + 0.005067 + 0.00957 + 0.01307 + 0.01737 + 0.02163 + 0.03186 + 0.02097 + 0.0325 \text{ mg})$$

$$D_i = 10.85796 \text{ mg}$$

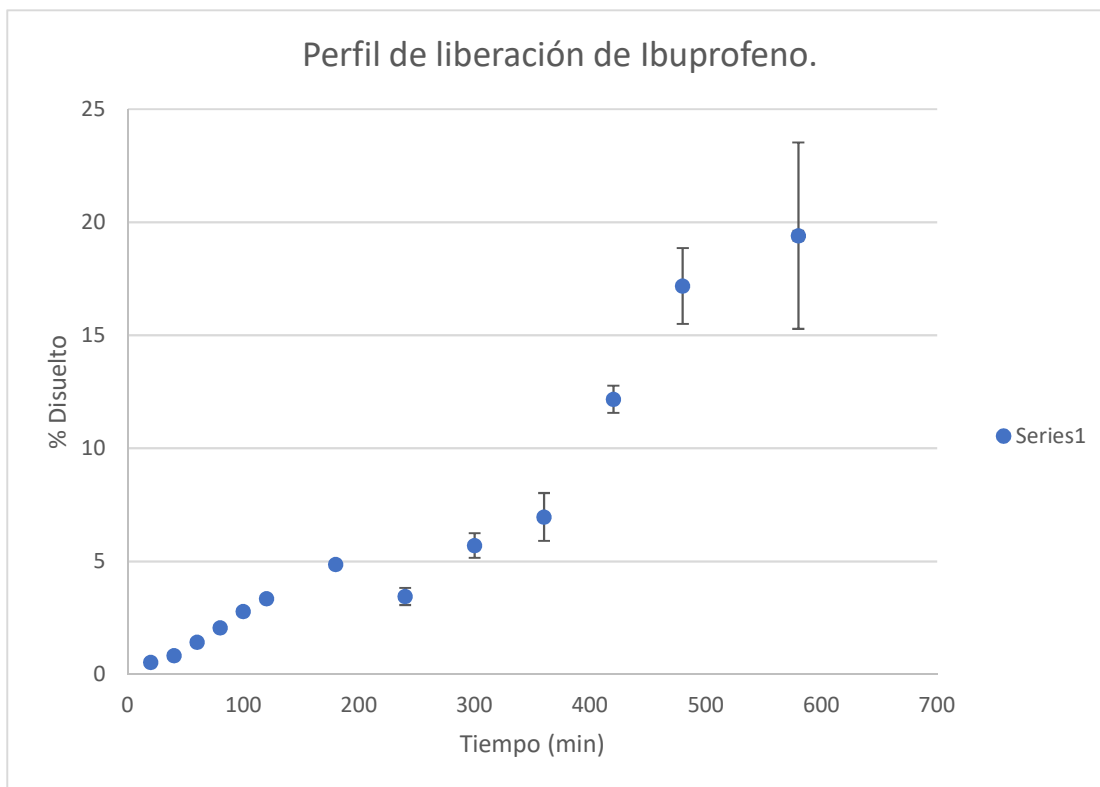
%Dis:

$$\%Dis = \frac{D_i}{200 \text{ mg}} * 100$$

$$\%Dis = \frac{10.85796 \text{ mg}}{200 \text{ mg}} * 100 = 5.42898\%$$

Tabla 19. Porcentaje liberado de ibuprofeno de matrices bioadhesivas a diferentes tiempos.

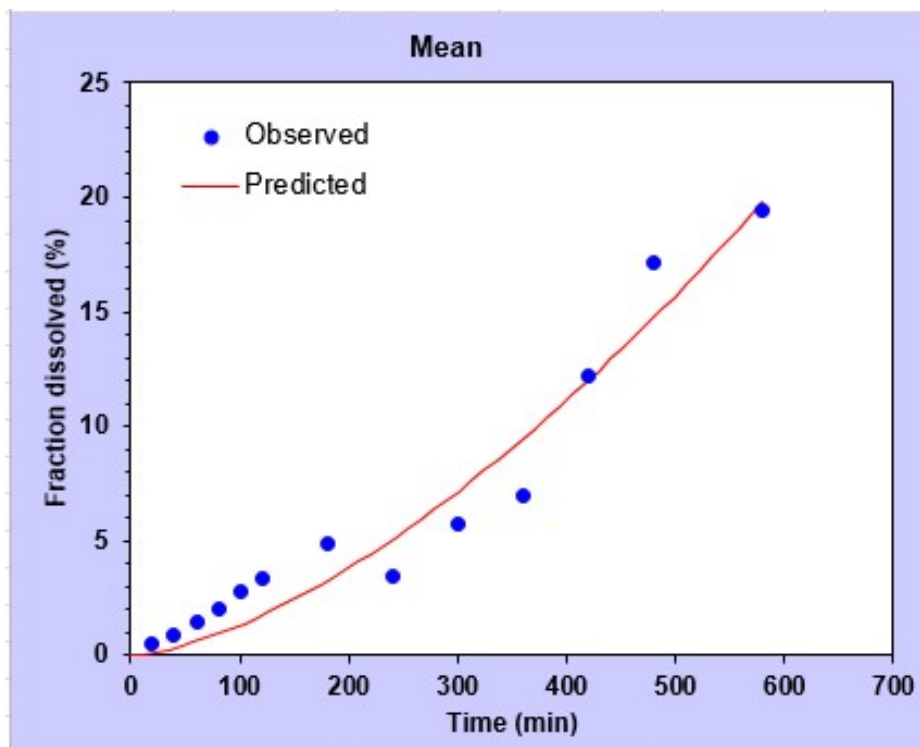
Tiempo	Porcentaje de ibuprofeno liberado (%)							Desviación Std
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Promedio	
20	0.443	0.550	0.450	0.580	0.702	0.511	0.539	0.096
40	0.762	0.884	0.830	0.740	0.907	0.899	0.837	0.072
60	1.436	1.474	1.330	1.338	1.558	1.391	1.421	0.087
80	1.956	2.176	1.956	2.115	2.109	2.055	2.061	0.090
100	2.596	2.943	2.754	2.732	2.906	2.785	2.786	0.126
120	3.225	3.446	3.278	3.309	3.431	3.384	3.346	0.088
180	4.733	5.027	4.853	4.734	4.960	4.892	4.867	0.119
240	3.130	3.238	3.310	3.146	3.878	3.966	3.445	0.376
300	4.817	5.430	5.813	5.665	6.129	6.366	5.703	0.546
360	5.432	5.896	7.167	7.506	7.896	7.897	6.966	1.055
420	12.041	12.636	12.670	11.093	12.559	12.029	12.171	0.602
480	19.714	16.012	17.082	14.800	17.785	17.674	17.178	1.677
580	15.686	25.869	22.911	15.755	17.705	18.501	19.404	4.122



Gráfica 1. Porcentaie de ibuprofeno liberado contra tiempo.

Tabla 20. Parámetros obtenidos con el software DDsolver sobre el perfil de liberación de ibuprofeno ajustado al modelo de Korsmeyer-Peppas.

Bondad del ajuste.	
Parámetro	No. 1
N_observed	13
DF	11
R_obs-pre	0.9736
Rsqr	0.9420
Rsqr_adj	0.9367
MSE	2.4329
MSE_root	1.5598
Weighting	1
SS	26.7622
WSS	26.7622
AIC	46.7309
MSC	2.5394



Gráfica 2. Representación gráfica del ajuste del perfil de liberación de ibuprofeno al modelo Korsmeyer Peppas.

Los perfiles de disolución son altamente dependientes de las propiedades fisicoquímicas, formulación, parámetros de procesamiento, y condiciones de prueba, también se consideran factores físicos tales como viscosidad, densidad, y aglomeración. Los factores de formulación también son importantes, tales como la cantidad y el tipo de excipientes y las formas de dosificación juegan un papel clave en el comportamiento de disolución (Jin, B., 2008).

Dentro de los parámetros de procesamiento en la preparación de la matriz que cambian la disolución se encuentran: la temperatura, que debe ser aquella en la cual el fármaco y/o los excipientes no se afecten; la mezcla, es decir, los tiempos de mezclado y la adición de los excipientes; la molienda o tamizado ya que se necesita un tamaño de partícula uniforme para evitar la segregación; la velocidad de rotación, para realizar un mezclado homogéneo sin generar cargas en las partículas debido a las colisiones ; la dureza, porque a mayor dureza más tiempo tarda en comenzar a desintegrarse y con ello permitir la liberación del fármaco; finalmente el área de la superficie, pues no es lo mismo tener una matriz de gran

tamaño que una pequeña ya que esta tiene mayor área de contacto con el medio y por lo tanto comienza a liberar el fármaco a menor tiempo. Las condiciones de prueba también son importantes para modificar la disolución de la matriz, por lo que están definidas en las farmacopeas.

Las condiciones de prueba incluyen pH del medio, el cual se elige de acuerdo al sitio para el cual está pensada la forma farmacéutica y para mejorar la solubilidad del fármaco; la temperatura, que en este caso es de 37° C (por ser la temperatura corporal); fuerza iónica, su cálculo es importante ya que este valor se requiere para poder evaluar los coeficientes de actividad y por ende la actividad del o los analitos (fármaco) en la disolución; tipo de aparato, el cual está establecido por la FEUM dependiendo de la forma farmacéutica; velocidad de rotación, tal que no se produzcan burbujas en el medio de disolución pero que favorezca el movimiento del medio; volumen del fluido de disolución ya que debe ser el mismo para cada matriz o ir disminuyendo de la misma manera para que los resultados sean consistentes y congruentes con lo establecido por la FEUM; condiciones analíticas, tales como el analista, tiempos y forma de muestreo; aireación, gases no disueltos disminuyen el área de contacto entre el sólido y el líquido por depósito de las burbujas sobre la forma farmacéutica o en las canastillas; tratamiento de muestra (por ejemplo las diluciones, la limpieza del material e identificación de las muestras); finalmente la composición del medio de disolución ya que dependiendo del fármaco se debe elegir el medio en el que éste sea soluble (Jin, B., 2008; Fuentes, I., s.f.; UNAMAMYD, s.f.).

Durante la fabricación de las matrices se controlaron todos los parámetros en la preparación de las matrices excepto la velocidad en el mezclado ya que éste se realizó de manera manual.

En la prueba de disolución que se realizó a las matrices bioadhesivas de ibuprofeno solo se controló, el tipo de medio de disolución (buffer de fosfatos), así como su pH (7.2), temperatura (37°C), volumen (inicial 900 ml), el tipo de aparato (aparato no. 2), la velocidad de rotación (se mantuvo constante a 75 rpm), las condiciones analíticas y el tratamiento de la muestra.

Como se observa en la tabla 19 y en la gráfica 1, el porcentaje de ibuprofeno liberado fue incrementando con el tiempo, excepto en el tiempo 240 minutos, lo cual puede deberse a un mal tratamiento de las muestras al momento de hacer la dilución. El volumen del medio de disolución fue disminuyendo (no se hizo reposición), sin embargo, se cumplieron las condiciones SINK (Argos Pharma, s.f.). Los resultados del porcentaje de ibuprofeno liberado tienen una desviación estándar mayor en el último tiempo de muestreo (580 minutos) lo cual puede deberse a varios factores. Si la dureza en las matrices no fue la misma, conforme paso el tiempo tuvieron diferentes grados de difusión del fármaco y por lo tanto reflejaron distintas concentraciones de ibuprofeno entre los vasos; también puede deberse a que la mezcla manual no permitió un mezclado adecuado de los excipientes y el fármaco, por lo que la composición en las matrices no fue uniforme; finalmente por el manejo de las muestras.

En la gráfica 1 se puede ver que aproximadamente a las 10 horas se liberó el 19-20% del ibuprofeno de las matrices bioadhesivas, lo cual se debe a que la formulación utilizada tenía una alta proporción de polímeros (35%). Este resultado es adecuado ya que es una forma farmacéutica de liberación prolongada, para la cual se estima que el fármaco sea liberado en su totalidad a las 50 horas (aproximadamente 2 días)

Se llevó a cabo el análisis de los datos en el programa DDsolver, y de acuerdo con los resultados (Tabla 20), el perfil de liberación del ibuprofeno se ajusta al modelo de Korsmeyer-Peppas ya que presentó el AIC (The Akaike Information Criterion / El criterio de información de Akaike) más bajo (46.7309), el MSC (The Model Selection Criterion/ El criterio de selección del modelo) más alto (2.5394) y la Rsqr_adj (The adjusted coefficient of determination / El coeficiente de determinación ajustado) más alta (0.9367), al compararlos con el AIC, MSC y Rsqr_adj obtenidos con otros modelos. Por otro lado, se puede observar el ajuste de los datos con la línea de tendencia en la gráfica 2 que representa la fracción disuelta respecto al tiempo (Zhang, et al., 2010).

El modelo de Korsmeyer-Peppas está representado por la ecuación: $\frac{Mt}{M_{\infty}} = K_k * t^n$ donde $\frac{Mt}{M_{\infty}}$ es la fracción de fármaco liberado a tiempo t, K_k es la constante de liberación y n es el exponente que indica el mecanismo de liberación del medicamento (Zhang, et al., 2010; Bermúdez & Manzo, 2016).

La n que se obtuvo es de 1.547, el cual al ser mayor que 1, se denomina cinética de liberación de tipo Súper Caso II, debido a un aumento en la plastificación y la relajación del entorno de la matriz (Bermúdez & Manzo, 2016) por lo que la liberación de fármaco está controlada por la erosión lo que implica que el fármaco se irá liberando conforme la matriz se va desgastando (Holowka & Bhatia, 2014).

6.4.4 Bioadhesión.

Tabla 21. Fuerza de bioadhesión de las matrices bioadhesivas de ibuprofeno.

Matriz	Peso soportado (g)	Fuerza de bioadhesión (N)
1	142.5059	13.980
2	195.7537	19.203
3	142.5073	13.980
4	192.7332	18.907
5	120.8401	11.854
6	113.4191	11.126
7	199.7126	19.592
8	146.5587	14.377
9	60.4354	5.929
10	42.2821	4.148
Promedio	/	13.3096
Desviación Std	/	5.301

Tabla 22. Tiempo de bioadhesión de las matrices bioadhesivas de ibuprofeno.

Matriz	Tiempo de bioadhesión
1	>24h
2	>24h
3	>24h

El control en el tiempo de residencia de una forma farmacéutica en una región particular del tracto gastrointestinal mejora la absorción de aquellos fármacos que pueden implicar problemas de solubilidad y/o absorción. El interés se ha centrado en el desarrollo de sistemas bioadhesivos de administración oral de liberación controlada; sin embargo, este sistema puede tener problemas que impiden su finalidad. Por ejemplo, la motilidad gastrointestinal, la renovación permanente del moco y/o un pH específico puede no ser adecuado para crear suficiente adhesividad (Jiménez, et al., 1994).

Por lo anteriormente descrito, es importante realizar pruebas de bioadhesión, que permitan determinar el tiempo de adhesión de la forma farmacéutica a la mucosa gástrica. A pesar de esto, actualmente no existe una metodología descrita en la FEUM para realizar esta determinación.

La primera prueba que se realizó fue la fuerza de mucoadhesión, la cual representa la fuerza que se requiere para separar la matriz de una mucosa (en este caso mucina tipo II). La fuerza de mucoadhesión promedio obtenida para el sistema es de 13.3096 ± 5.301 N, la cual, en comparación con lo reportado por Wang y Tang en 2008, donde obtuvieron una fuerza de mucoadhesión máxima de 4 N, es aproximadamente tres veces mayor (Wang & Tang, 2008). Sin embargo, la desviación estándar es de 5.301 ya que dos de las diez matrices fabricadas tuvieron valores entre 4 y 5 N mientras que el valor más alto se encuentra entre 18 y 19 N. Esto puede deberse a que la mezcla de los excipientes, al realizarse de manera

manual, no fue uniforme y algunas de las matrices contenían menor cantidad de polímeros o a que el área de contacto entre la matriz y la mucina preparada fue diferente ya que, aunque se trató de colocar siempre la capa de mucina con el mismo grosor, pudo haber quedado en algunas de las pruebas más o menos gruesa.

Por otro lado, la adición de peso durante la prueba fue variable entre cada matriz que se puso a prueba ya que se utilizaron monedas y no un marco de pesos debido a que en el laboratorio se cuenta con un marco de pesos limitado.

Otra de las pruebas que se realizó fue el tiempo de adhesión *ex vivo*; el tiempo de mucoadhesión promedio de las matrices bioadhesivas de ibuprofeno es mayor a 24 horas, tiempo que sobrepasa las 12 horas señaladas por Muraleedhara y colaboradores en 2013, que se debe monitorear el experimento. Por lo que se establece que las matrices estarán adheridas a la mucosa por un largo periodo de tiempo y con ello se podrá llevar a cabo la liberación prolongada del ibuprofeno.

En conjunto los resultados del granulado demuestran que tiene propiedades de flujo que permiten que se pueda trabajar con él en la práctica de laboratorio de Tecnología Farmacéutica II, a nivel industrial se tendría que tomar en cuenta el índice de Hausner y el índice de compresibilidad del granulado ya que estos demuestran propiedades aceptables de flujo y no excelentes las cuales podrían provocar dificultades en el equipo a lo largo del proceso. Además, la porosidad y el bulkiness indican que la fabricación del granulado debería hacerse bajo condiciones reguladas no manuales para que no se afecte la forma de los gránulos ni la uniformidad de la mezcla, que provoquen irregularidades en la dureza de las matrices o que se afecte el rendimiento del proceso; también permiten estimar el tipo de contenedor en el cual se debe mantener o manejar el granulado.

Por otro lado los resultados de las matrices bioadhesivas de ibuprofeno demuestran que tienen la dureza y resistencia adecuada para soportar el proceso de embalaje (en un proceso industrial) y para soportar la manipulación a lo largo de la práctica experimental; también los resultados de las pruebas de bioadhesión indican que las matrices tienen la capacidad de adherirse a una mucosa y permanecer durante más de 24 horas, lo cual es muy importante como parte de la práctica de laboratorio ya que es la prueba que identifica este tipo de matrices y que predicen la bioadhesión

en el organismo si este producto fuese producido y comercializado. Aunado a esto, la prueba de disolución de las matrices permite observar un proceso de liberación prolongada simulado en el laboratorio, sin embargo, se debe perfeccionar la técnica ya que se presentaron variaciones debido al tratamiento de la muestra.

De acuerdo con lo anterior el PNO propuesto para la materia de Tecnología Farmacéutica II, resulta adecuado para ser llevado a cabo durante dos sesiones de laboratorio, de tal forma que los estudiantes puedan obtener matrices bioadhesivas de ibuprofeno con características óptimas de liberación y bioadhesión, permitiendo así su acercamiento a un producto farmacéutico de liberación modificada apto para su uso.

7 CONCLUSIONES.

- Se desarrolló una metodología experimental para la fabricación de matrices bioadhesivas que se puede adaptar a las condiciones materiales y equipo disponibles en el laboratorio de la asignatura de Tecnología Farmacéutica II.
- Se propuso una formulación adecuada para la fabricación de matrices bioadhesivas.
- Se elaboró un Procedimiento normalizado de Operación (PNO) para ser desarrollado en dos sesiones experimentales de cuatro horas cada una.
- Se fabricó el granulado por la técnica de granulación vía húmeda.
- Se estandarizó la metodología para la elaboración del granulado y se efectuó su caracterización.
- Se evaluó el granulado. Se describió la velocidad de flujo, el ángulo de reposo, la densidad aparente y compactada, el índice de compresibilidad, el índice de Hausner, la porosidad y el bulkiness.
- Se fabricaron las matrices bioadhesivas mediante compresión del granulado y se realizó su caracterización.
- Se evaluó el perfil de liberación del ibuprofeno y se determinó el modelo al cual se ajusta.
- Se realizó la prueba de fuerza de bioadhesión y de tiempo de bioadhesión para evidenciar la bioadhesión de las matrices fabricadas.
- El granulado fabricado presentó las siguientes características reológicas: velocidad de flujo 1.81 ± 0.030 g/s; ángulo de reposo 28.2 ± 0.660 °; densidad aparente 0.525 ± 0.003 g/ml; densidad compactada 0.646 ± 0.001 g/ml; índice de compresibilidad 18.730 ± 0.511 ; índice de Hausner 1.230 ± 0.008 ; porosidad 18.704 ± 0.491 y Bulkiness 1.905 ± 0.010 ml/g.
- Se fabricaron matrices bioadhesivas de 500 mg, no brillosas, planas y de aproximadamente 13 mm de diámetro y 3 mm de espesor, las cuales tuvieron las siguientes características: dureza 16.87 ± 0.481 Kp; friabilidad 0.37%; fuerza de bioadhesión 13.3096 ± 5.301 N y tiempo de bioadhesión > 24h.
- Se realizó el perfil de liberación del principio activo, obteniendo un porcentaje máximo de ibuprofeno liberado del 19 ± 4.122 % en un lapso de

aproximadamente 10 horas. El perfil se ajustó al modelo de liberación de Korsmeyer-Peppas super caso II que indica que la liberación se debe principalmente a un proceso de erosión.

Perspectivas.

Como perspectiva se sugiere realizar un recubrimiento a las matrices bioadhesivas de ibuprofeno, para evitar que se hidraten prematuramente y se adhieran al esófago ya que se ha reportado que la administración de esta forma farmacéutica puede causar irritación esofágica, la cual parece presentarse si la matriz se ingiere con poca o nada de agua o si se ingiere acostado debido a que el fármaco comienza a liberarse en el sitio no adecuado (Shakweh, et al., 2007; Perkins, et al., 2001).

Se recomienda un recubrimiento estético, si se desea que las matrices tengan su acción en el estómago, o un recubrimiento entérico para que llegue al intestino, se adhiera y comience a liberar el principio activo.

El tipo de recubrimiento que se sugiere es un recubrimiento de película orgánico, que consiste en polímeros o resinas que se aplican utilizando disolventes orgánicos. El uso de disolventes orgánicos se emplea cuando el recubrimiento no acepta el uso de agua, cuando ciertos excipientes son insolubles en agua o cuando la exposición al proceso acuoso causa inestabilidad en el producto que se está recubriendo. En este caso se utilizaría con la finalidad de evitar la hidratación y el hinchamiento de la matriz (Porter, et al., 2017; UNAMAMYD s.f.).

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Adel, N., Ahmed, F., Ahmed, B. & L. Mohamed. 2004. Mucoadhesive Delivery Systems. I. Evaluation of Mucoadhesive Polymers for Buccal Tablet Formulation. *DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY* 30(9):985-993.
2. Al hassn, A., Jeßbergerc, S., Hounslow, M. & A. Salman. 2018. Multi-stage granulation: An approach to enhance final granule attributes. *Chemical Engineering Research and Design*.
3. Allen, L., Popovich, N.& H. Ansel. 2011. Solid dosage forms and solid modified-release drug delivery systems. En: *Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 9^{na} ed. Lippincott Williams & Wilkins. pp 188-189, 225-252.
4. Argos Pharma. (s.f.). SINK Conditions. <http://www.argos-tsp.com/es/investigacion-terminologica/argos-pharma/investigacion-terminologica/sink-conditions-como-evitar-el-anglicismo-condiciones-sink.html> Consultado [21-08-2018].
5. Arora, G., Malik, K., Singh, I., Arora, S. & V. Rana. 2011. Formulation and evaluation of controlled release matrix mucoadhesive tablets of domperidone using *Salvia plebeian* gum. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2(s):163-169.
6. Aulton, M. 2002. Particle science and powder technology. En: *Pharmaceutics the science of dosage form design*. 2^{da} ed. Churchill Livingstone. pp 201.

7. Bermúdez, J. & R. Manzo. 2016. Desarrollo de nuevos sistemas de liberación modificada de fármacos. Cinética y mecanismos de liberación. *ResearchGate*.
8. Bernad Bernad, M. 2017. Formas farmacéuticas de liberación modificada. http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/liberacionmodificada_11437.pdf Consultado [10-06-2018].
9. Burke, A., Smyth, E. & G. FitzGerald. 2007. Agentes analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios; Farmacoterapia de la gota. En: Brunton, L., Lazo, J. & K. Parker. 2007. Goodman *E* Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11^{ma}ed. Mc Graw Hill. Colombia. pp 671-700.
10. Castro, J., Vallejo, B. & H. Barbosa. 2016. Diseño de un sistema bioadhesivo de clorhexidina empleando pullulan como matriz para uso en mucosa oral. *Revista colombiana Ciencia Química Farmacéutica* 45(1): 48-76.
11. Chen, D., Wen, Q., Janmey, P., Crocker, J. & A. Yodh. 2010. *Annual Review Condensed Matter Physics* 2010(1): 301-322.
12. Cook, S., Bull, S., Methven, L., Parker, J. & V. Khutoryanskiy. 2017. Mucoadhesion: A food perspective. *Food Hydrocolloids* 72 (2017): 281-296.
13. Costa, E., Arancibia, A. & J. Aïache. 2004. Sistemas matriciales. *Acta Farm. Bonarense* 23 (2): 259-265.
14. Danilo, L. & D. Papahadjopoulos. 1998. General introduction. Medical Applications of Liposomes. pp 1-6.

15. Datta, S. (s.f.). Tutorial: Rheology of soft materials. <https://weitzlab.seas.harvard.edu/files/weitzlab/files/sujitdattarheologyofsoftmaterialstutorial.pdf> . Consultado [27-07-2018].
16. Ding, X., Alani, A. & J. Robinson. 2005. Extended release and Targeted drug Delivery systems. En: Remington. The Science and Practice of Pharmacy. 21^a ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. pp 939-942.
17. DrugBank. (s.f.). DrugBank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01050> [Consultado 02-06-2018].
18. Duchêne, D. & G. Ponchel. 1997. Bioadhesion of solid oral dosage forms, why and how?. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 44 (1997): 15-23.
19. Farmacopea de los Estado Unidos Mexicanos (FEUM). 2011.
20. Federal Equipment company. (s.f.). Tablet friability tester. http://fedequip.com/inventory/Tablet-Friability-Testers/F2-SOTAX-FRIABILITY-TESTER_5.html Consultado [17-06-2018].
21. Fuentes, I. (s.f.). Estudios de disolución. http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/disolucion_2_4662.pdf Consultado [21-08-2018].
22. Ghori, M. & B. Conway. 2015. Hydrophilic Matrices for Oral Control Drug Delivery. *American Journal of Pharmacological Sciences* 3(5): 103-109.
23. Gómez R. B. Desarrollo y fabricación de nanopartículas lipídicas sólidas cargadas de fenitoína. Evaluación de variables de la fabricación. (Tesis) UNAM, 2017.
24. Gómez, S., Martínez, J. & F. Martínez. 2010. Validación de un método analítico empleando cromatografía líquida de alta eficiencia para la

- determinación de ibuprofeno en medios biorrelevantes. *Quim. Nova* 33 (8): 1794-1799.
25. Hanke, J. & D. Wichern. 2006. Pronósticos en los negocios. 8^{va} ed. Pearson educación. México. pp 35-36.
26. Hoffmann, T., Rieck, C., Bück, A., Peglow, M. & E. Tsotsas. 2015. Influence of granule porosity during fluidized bed spray granulation. *Procedia Engineering* 102 (2015): 458 – 467.
27. Holowka, E. & S. Bhatia. 2014. Drug Delivery: Materials Design and Clinical Perspective. C ed. Springer. Verlag New York. pp 07-62.
28. Jiménez, M., Zia, H. & C. Rhodes. 1992. Assessment of an in vitro method for measuring the bioadhesiveness of tablets. *International journal of pharmaceutics* 89 (1993) 223-228.
29. Jiménez, M., Zia, H. & C. Rhodes. 1993. Design and testing in vitro of a bioadhesive and floating drug delivery system for oral application. *International journal of pharmaceutics* 105 (1994): 65-70.
30. Jin, B. 2008. Pharmaceutical preformulation: Physicochemical properties of excipients and powders and tablet characterization. En: Cox, S. 2008. Pharmaceutical Manufacturing Handbook. John Wiley & Sons, Inc. pp 901-930.
31. Kaur, G., Grewal, J., Jyoti, K., Jain, U., Chandra, R. & J. Madan. S.f. Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status. pp 599-600.
32. Kost, J. & R. Langer. 2012. Responsive polymeric delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews* 62(2012): 327-341.

33. Lambdin D. 2000. Teaching mathematics through problem solving. *Elementary School Journal* 101 (1): 3-20.
34. Misra, R. & P. Bhardwaj. 2016. Development and Characterization of Novel Floating-Mucoadhesive Tablets Bearing Venlafaxine Hydrochloride. *Hindawi Publishing Corporation Scientifica* 2016: 1-13.
35. MPS Analytical Techniques Final MP. (s.f.). Density and Porosity: The density of particles, powders and compacted. http://micrx.com/repository/files/Density_and_Porosity_Definition.pdf Consultado [18-08-2018].
36. Muraleedhara, K., Senthil, S. & S. Parthiban. 2013. Mucoadhesive vaginal delivery system: A review on advance status. *International Journal of Pharmaceutical Research & Analysis* 3(1): 33-46.
37. Myburgh, S. & A. Tamaro. 2013. Pedagogies and teaching methods. Exploring education for digital librarians. pp 211- 229.
38. OWC Propiedades de los polímeros en estado sólido. 2014. Estado amorfo. Transición vítrea. https://ocw.ehu.eus/pluginfile.php/8680/mod_resource/content/1/Tema_3_Estado_amorfo_Transicion_vitrea.pdf . Consultado [25-06-2018].
39. Patil, P., Kulkarni, S., Rao, S., Ammanage, A., Surpur, C. & Basavaraj. 2011. Formulation and *in vitro* valuation of mucoadhesive tablets of ofloxacin using natural gums. *International Journal of Current Pharmaceutical Research* 3(2): 93-98.

40. Peppas, N. & J. Sahlin. 1996. Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. *Biomaterials* 17(1996): 1553-1561.
41. Perkins, A., Wilson, C., Frier, M., Blackshaw, P., Dansereau, R., Vincent, R., Wenderoth, D., Hathaway, S., Li, Z. & R. Spiller. 2001. The use of scintigraphy to demonstrate the rapid esophageal transit of the oval film-coated placebo risedronato tablet compared to a round uncoated placebo tablet when administered with minimal volumes of water. *International Journal of Pharmaceutics* 222 (2001): 295-303.
42. Porter, S., Sackett, G. & L. Liu. 2017. Development, Optimization and Scale-Up of Process Parameters. *Developing Solid Oral Dosage Forms*. 953-996.
43. Prudat, C., Arnaud, P., Allain, P. & C. Chaumeil. 1996. Aminophylline bioadhesive tablets attempted by wet granulation. *International Journal of Pharmaceutics* 141(1996): 109-116.
44. PubChem. (s.f.). PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3672#section=Top> [Consultado 01-06- 2018].
45. Ratnaparkhi, M. & P. Gupta. 2013. Sustained release oral drug delivery system- an overview. *International Journal of Pharma Research & Review* 2(3): 11-21.
46. Rodríguez, I., Cerezo, A. & I. Salem. (2000). Bioadhesive delivery systems. *Ars Pharmaceutica* 41(1):115.128.

47. Rowe, R., Sheskey, P. & S. Owen. 2006. Handbook of pharmaceutical excipients. 5^{ta} ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. USA. 945 p.
48. Salud.gob (2006). NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos (modifica a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos, publicada el 3 de agosto de 1996). <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/073ssa105.html> [Consultado 29-06-2018].
49. Sankar, G., Sandeep, G., Deepak, G., Rini, S., Naveen, M., Kumari, P. & K. Pramod. 2011. Formulation and evaluation of Mucoadhesive tablets of Famotidine. *Journal of Pharmaceutical and biomedical sciences* 12(6): 1-3.
50. Shaikh, R., Raj. T., James, M., Woolfson, A. & R. Donnelly. 2010. Mucoadhesive drug delivery systems. *Invited review*. 89-100.
51. Shakweh, M., Bravo, I. & G. Ponchel. 2007. Comparative *in vitro* study of oesophageal adhesiveness of different commercial formulations containing alendronate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 31(2007): 262-270.
52. Siegel, R. & M. Rathbone. 2012. Overview of Controlled Release Mechanisms. En: Siepmann, J., Siegel, R. & M. Rathbone. 2012. Fundamentals and applications of controlled release drug delivery. 1st ed. Springer. USA. pp 19-46.
53. Striant SR relaunched (s.f.). Striant SR relaunched. <https://www.mims.co.uk/striant-sr-relaunched/mens-health/article/1057286> Consultado [29-06-2018].

54. UNAMAMYD (s.f.). Equilibrio químico. http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Equilibrio1_1274.pdf Consultado [21-08-2018].
55. UNAMAMYD (s.f.). Tabletas recubiertas. http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Tema2-parte4-tabletasrecubiertas_15502.pdf Consultado [28-08-2018].
56. Vallejo, B. & J. Perilla. 2008. Elementos conceptuales para estudiar el comportamiento bioadhesivo en polímeros. *Revista colombiana Ciencia Química Farmacéutica* 37 (1): 33-61.
57. Wang, L. & X. Tang. 2008. A novel ketoconazole bioadhesive effervescent tablet for vaginal delivery: Design, in vitro and 'in vivo' evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* 350: 181-187.
58. Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Zou, A., Li, W., Yao, C. & S. Xie. 2010. DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. *The AAPS Journal* 12 (3): 263-271.