



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

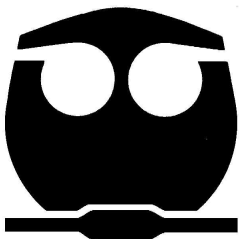
GANTREZ® EN EL DESARROLLO DE APLICACIONES DE
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

RAMÍREZ ORTÍZ JULIO CÉSAR



MEXICO, D. F 25 DE MARZO 2011.



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	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos.
Vocal	Prof. Alma Miriam Novelo Torres.
Secretario	Prof. María Guadalupe Lemus Barajas.
Primer Suplente	Prof. Ma.Eugenia Ivette Gómez Sánchez.
Segundo Suplente	Prof. Abraham Faustino Vega.

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de aplicaciones de Pharma, International Specialty Products (ISP), Gobernador Francisco Fagoaga No. 103, Col. San Miguel Chapultepec, México D.F.

M. en F. María del Socorro Alpizar Ramos
Asesor del Tema

Q.F.I María Alejandra Álvarez García
Supervisor Técnico

Julio César Ramírez Ortiz
Sustentante

AGRADECIMIENTOS

A mis padres porque gracias a su cariño, guía y apoyo he llegado a realizar uno de los anhelos más grandes de mi vida, fruto del inmenso apoyo, amor y confianza que en mí se depositó y, con lo cual, he logrado terminar mis estudios profesionales que constituyen el legado más grande que pudiera recibir, por lo que les viviré eternamente agradecido, con esta tesis va una parte de mi agradecimiento.

A mi hermano Carlos por su comprensión, cariño y apoyo ya que todo momento ha estado conmigo.

A mi tío Crispín Cortés, a mis tías Ana María Simón y América Mendoza, a mis primos Elisa Cortez, Giovanni y Cesar Martínez, por apoyarme en todo momento para salir adelante y creer en mí.

Gracias a mis mejores amigos, ya como mis hermanos que Dios puso en mi camino en la Facultad, ellos son: Areli Cortes, Gabriela Cortez, Paola Domínguez, Paloma Montero, Mayarí Pérez, Rosaura Rivera, Chantal Salinas y Alan Soria, por caminar conmigo, por hacer mucho más fácil el camino con sus afectos, por el tiempo que me dieron, por escuchar y hacerme sentir importante en cada uno de ustedes, por sus preciados consejos y los gratos momentos que hemos pasado a lo largo del tiempo.

A la maestra María del Socorro Alpizar, a quien aprecio con mucho cariño, le agradezco el haberme dado la oportunidad de trabajar con ella, por todo el apoyo y confianza que me ha brindado durante mi estancia en la facultad.

A la compañía ISP, en donde me brindaron el apoyo para realizar mi proyecto de tesis, agradezco a Alejandra Álvarez y Karina Pedroza por

creer en mí y por darme la oportunidad de colaborar en su proyecto, además de su gran paciencia para enseñarme al igual que la empresa Senosiain por ser los primeros en creer en mí a Gustavo Barranco y a Eduardo Santillana por demostrarme un área importante en la industria farmacéutica que es el Desarrollo muchas gracias y que Dios los bendiga.

A la Facultad de Química y a todos los profesores de la carrera por haberme permitido cumplir una de mis metas y darme los conocimientos para poder desarrollarme como un profesional.

A la UNAM, gracias a nuestra máxima casa de estudios por permitirme ser un miembro más de Ciudad Universitaria, que a lo largo de la carrera me brindó apoyo y tuvo confianza en mí.

Y por último, me resta agradecerle a Dios por procurarme salud y fuerza para salir adelante y guiarme por el buen camino.

“La actividad y el trabajo son consecuencia generalmente de la voluntad y casi siempre el trabajo va acompañado del éxito. Trabajo, Voluntad y Éxito llenan la vida de un hombre. La Voluntad abre las puertas del Éxito con brillantez y felicidad; el Trabajo hace pasar a través de estas puertas, y al final del viaje el Éxito corona los esfuerzos realizados.”

Luis Pasteur.

ÍNDICE

Agradecimientos	
Objetivos	I
Introducción	I
Justificación	I
Índice	II
Capítulo I. Generalidades de Gantrez ®	1
1.1 ¿Qué es Gantrez ®?	1
1.2 Gantrez ® Serie AN	3
1.3 Gantrez ® Serie S	4
Capítulo II. Formas Farmacéuticas Sólidas	6
2.1 Introducción	6
2.2 Formas Farmacéuticas Sólidas	6
2.2.1 Polvos	6
2.2.2 Tabletas	9
2.3 Métodos de Fabricación de Tabletas	12
2.3.1 Granulación Vía Húmeda	12
2.3.2 Granulación Vía Seca	13
2.3.3 Compresión Directa	14
2.4 Cápsulas	17
2.4.1 Cápsulas de Gelatina Dura	17
2.4.2 Cápsulas de Gelatina Blanda	19
2.5 Formas de liberación	20
2.5.1 Formas Farmacéuticas Sólidas de liberación inmediata	20
2.5.2 Formas Farmacéuticas Sólidas de liberación modificada	21
2.6 Sistemas Matriciales	22
2.6.1 Sistemas Matriciales Hidrofílicas	22
2.6.1 Sistemas Matriciales Hidrofóbicos	23

2.7	Sistemas Reservorio	24
2.8	Sistema de Bomba Osmótica	25
2.9	Excipientes utilizados para Sistemas Matriciales.	25
Capítulo III. Caracterización de Gantrez ®		28
3.1	Objetivo	28
3.2	Justificación	28
3.3	Metodología	28
3.4	Resultados	30
	3.4.1 Apariencia	30
3.5	Reología	30
	3.5.1 Velocidad de Flujo	30
	3.5.2 Ángulo de Reposo	31
	3.5.3 Densidad Aparente y Compactada	32
	3.5.4 Índice De Carr (Índice de Compresibilidad)	33
	3.5.5 Humedad (Perdida por Secado)	34
3.6	Solubilidad	34
3.7	Viscosidad	40
3.8	Perdida por secado (Higroscopicidad)	41
3.9	Determinación de Tamaño de Partícula	46
	Análisis de los Resultados	49
Capítulo IV. Evaluación de Gantrez ® con un Principio Activo		51
4.2	Justificación	51
4.2	Principio activo seleccionado: Nifedipino	51
	4.2.1 Caracterización de Nifedipino	52
4.3	Propuesta de diseño experimental para la posible formulación	55
	Análisis de Resultados	63
	Conclusiones	64
	Bibliografía	65
	Glosario	67

OBJETIVO

- Evaluar la aplicación de Gantrez® en formulaciones de formas farmacéuticas sólidas.

INTRODUCCIÓN

El Gantrez® (International Specialty Products, ISP, Wayne, NJ) es un copolímero sintético del Metil vinil éter y ácido maleico mejor conocido como PVM/MA (Fig.1).

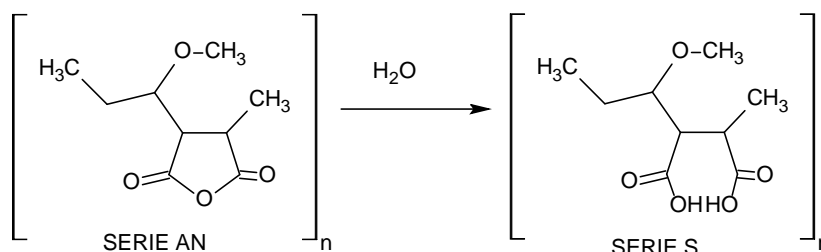


Figura 1. Estructura Molecular de Gantrez®

Gantrez® se emplea en algunos sectores industriales, por ejemplo, en la fabricación de adhesivos y pegamentos. Como dispersante, espesante, agente formador de película, agente suspensor, emulsificante y gelificante, esto en shampoo y spray para cabello. En detergentes y jabones ayuda a reemplazar a los fosfatos previniendo la reposición de la suciedad en las superficies.

En productos de cuidado y protección oral, como es el caso de la pastas dentales de la marca Colgate® Total, Gantrez® actúa junto con el triclosan ayudando a liberarse durante 12 horas continuas, protegiendo a la microbiota oral y evitando la formación de las caries.

JUSTIFICACIÓN

Al observar esta funcionalidad del copolímero, se considera la posibilidad de evaluar su aplicación en medicamentos de liberación modificada, donde dichos sistemas están diseñados para modular la absorción y/o alterar el sitio de liberación del API (Principios Activo) con la finalidad de lograr objetivos clínicos específicos, que no pueden ser alcanzados con formas de dosificación convencionales. Por otro lado, es importante explorar nuevos excipientes que puedan resolver las necesidades de la industria farmacéutica y en particular, la línea de excipientes cuya aplicación actualmente vaya dirigida a liberación modificada siendo este uno de los retos actuales para los formuladores.

La compañía ISP está desarrollando un plan de expansión del negocio mediante el cual busca soluciones y proveer de manera indirecta ventas y la rentabilidad en sus líneas de productos; razón por la cual, se hace necesario el incremento en la competitividad, así como el uso de tecnologías innovadoras en formulaciones que permita hacer más eficiente todo proceso productivo. En consecuencia, entrar al mercado con materiales diseñados para el sector farmacéutico sobre esta aplicación.

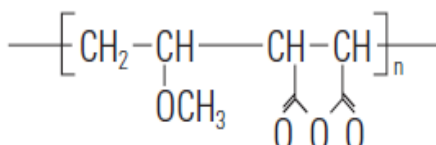
CAPÍTULO I

GENERALIDADES DE GANTREZ®

1.1 ¿Qué es Gantrez®?

Gantrez® es un copolimero formado por unidades de Metil vinil éter y ácido maleico mejor conocido como PVM/MA. Es un copolimero isostático, ya que los sustituyentes de la cadena principal van siempre del mismo lado. El Gantrez® (ISP, Wayne, NJ) tiene una variedad de opciones, lo que lo hace diferente es el peso molecular en cada uno de éstas debido al número de repeticiones de la secuencia original. Existen varias series de este polímero, una de ellas es la serie AN, la estructura química se muestra a continuación

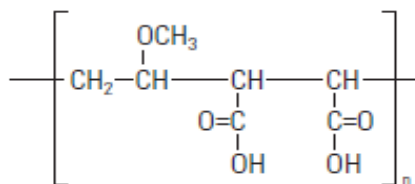
Figura 1.1 Estructura Química de Gantrez® AN (serie)



Gantrez® de la serie AN es un polímero anhídrido, polvo blanco insoluble en agua, que en concentraciones de 10 al 30 % en solución forma una suspensión que se sedimenta en poco tiempo después de haber pasado periodo de tiempo de agitación.

Gantrez® de la serie S, es copolimero caracterizado por estar libre del ácido, es soluble en agua, se usa principalmente como limpiador, es adhesivo, posee viscosidades altas a comparación de la serie AN, en soluciones puede modificarse las propiedades reológicas (viscosidad y su fluidez), mediante la adición de una sal o una base; en el caso de la sal, en solución se disocia por completo generando cargas positivas y negativas en el medio, por lo cual habrá interacciones con el copolímero, modificando ciertas propiedades como la tensión superficial (aumentando o disminuyendo); con ello se modificara otras propiedades por ejemplo, abatiendo la viscosidad. En el caso de agregar una base, puede modificar el medio neutrizándolo o alcalinizando, ya que la molécula de Gantrez® de la serie AN llega a ser ligeramente ácido y con ello se modifica la estructura del copolimero formando una sal. La estructura molecular se muestra en la siguiente figura.

Figura 1.2 Estructura Química de Gantrez S (serie)





Algunas de las aplicaciones de las series Gantrez® se resumen en la siguiente tabla:

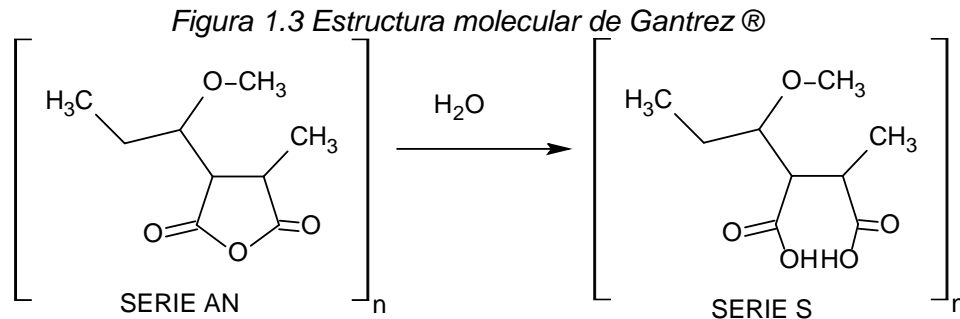
Industria	Principal aplicación	Función de Gantrez®
Adhesivos y Pegamentos	<ul style="list-style-type: none">• Pegamentos de origen animal y vegetal.• Tintas, pinturas de látex• Esmaltes.	Adhesivo específico, dispersante, estabilizador de temperatura, antioxidante, agente pegajoso
Agricultura	<ul style="list-style-type: none">• Aerosoles• Control de Erosión• Herbicidas y pesticidas	Dispersante y solubilizante, una partícula de arcilla, incrementa la porosidad y la permeabilidad del agua.
Procesos Químicos	<ul style="list-style-type: none">• Filtraciones• Producción de aceites• Polimerizaciones• Tratamientos de agua	Protector de coloides, regulador de tamaño de partícula, estabilizador mecánico, poli electrolito, agente floculante e inhibidor de la corrosión.
Cosméticos	<ul style="list-style-type: none">• Jabones de barra• Spray para cabello• Shampoos• Pastas y enjuagues dentales.	Formador de película, agente suspensor, gelificante, emulsificante, adhesivo uso de tintes
Detergentes	<ul style="list-style-type: none">• Detergentes para agua fría• Limpiador de manos líquido• Limpiadores de carácter ácido	Agente estabilizador, agente suspensor, dispersante, anti reposición de suciedad, incrementa viscosidad, surfactante.
Jabones	<ul style="list-style-type: none">• Abrillantadores	Protector de Coloides, agente suspensor, formador de película.
Producción de aceites	<ul style="list-style-type: none">• Fractura de ácidos• Remueva aceites• Remueve agua	Agente espesante, floculante, dispersante e incrementa viscosidad.
Farmacéutico	<ul style="list-style-type: none">• Suspensiones	Agente suspensor, espesante, formador de películas, coloides hidrofílicos.

Como se puede observar, las series Gantrez® se utilizan en diferentes sectores, que son de gran importancia para la producción de diversos productos que suelen ser indispensables para los seres humanos.

1.2 GANTREZ® SERIE AN

Gantrez de la Serie AN, es un copolimero soluble en alcoholes, fenoles, piridina, aldehídos, cetonas y ésteres alifáticos, es insoluble en compuestos aromáticos alifáticos, compuestos halogenados e hidrocarbonados, como en etil éter y nitroparafin, además de ser insoluble en agua.

Cuando el copolimero se adiciona agua, el grupo anhídrido que presenta la molécula genera una molécula de alta polaridad, que es libre de ácido formando el Gantrez® de la serie S, esto muestra en la figura 1.3.



Gantrez® AN tiene una línea de productos. Lo que diferencia a cada producto es el peso molecular y el número de repeticiones de la secuencia principal. A continuación se presentan las características químicas de la serie Gantrez® AN (Brochure, ISP Wayne)

Tabla 1.1 Descripción Físicoquímica Serie Gantrez® AN

PROPIEDADES TÍPICAS	AN 119	AN 149	AN169
Descripción a 25° C	Polvo blanco con libre flujo.	Polvo blanco con libre flujo.	Polvo Blanco con libre flujo.
Peso molecular	216,000	1,250,000	1,980,000
Brookfield Viscosidad a 25° C (5-10% sol.) cPs.	15 – 35	45- 360	85- 1400
% Agua	0.75% máx.	0.75% máx.	0.75% máx.
Tg (°C)	152	153	154
Índice de Refracción @ 25°C 5% sólido =598 nm	1.3417	1.3409	1.3411
Gravedad específica @ 25° C 5% sólido	1.018	1.017	1.017
Densidad de granel (g/mL)	0.34	0.35	0.32
Número de Ácido (mg de KOH/g muestra)	695	695	695

Mientras Gantrez® AN es un polvo, gradualmente higroscópico, en temperatura ambiente puede absorber hasta un 30% de agua (% peso) sin efecto en el flujo



característico del polvo. El agua puede ser removida calentando a 100° C por una o dos horas, en un horno. Incluso al calentar a una temperatura 100° C durante un mayor tiempo, no se alteran la apariencia física del polvo ni las propiedades del copolímero Gantrez® AN, pero a altas temperaturas puede causar obscurecimiento y formación de aglomerados, que siguen siendo insolubles (ISP Wayne).

Las soluciones de Gantrez® de la serie AN decrece particularmente la viscosidad al estar expuesto en la luz ultravioleta durante un determinado tiempo, permitiendo retardar la solubilidad en el agua con la luz que es absorbida, esto se puede estabilizar con tiourea u 8-hidroxiquinolina y fenil- α -naftilamina (ISP Wayne).

1.3 GANTREZ® SERIE S

Gantrez® Serie S es un polvo soluble en agua, libre de ácido; en solución se modifica la tensión superficial del agua por las interacciones iónicas al agregar una sal o una adquiriendo características de adhesión. Gantrez® S es soluble en algunos solventes orgánicos como etanol e isopropanol, entre otros compuestos. Al igual que la serie Gantrez® AN, la Serie S tiene una variedad de productos, que se diferencia por el número de repeticiones de la molécula principal y, por ende repercute en el peso molecular de cada uno de ellos. En la siguiente tabla, se muestran las características fisicoquímicas que tiene la Serie Gantrez® S (ISP Wayne)

Tabla 1.2 Descripción Fisicoquímica Serie Gantrez® S

PROPIEDADES TÍPICAS	S 95 S	S 97 BF
Descripción a 25° C	Polvo amarillo cristalino con libre flujo.	Polvo amarillo cristalino con libre flujo.
Peso molecular	216,000	1,500,000
Brookfield Viscosidad a 25° C (5-13% sol.) cPs.	20- 30	70- 340
% Humedad	9-17	6 máx.
Tg (°C)	139	143
Índice de Refracción @ 25°C 5% sólido =598 nm	1.3401	1.3409
Gravedad específica @ 25° C 5% sólido	1.0152	1.0158
Densidad de granel (g/mL)	0.71	0.57
Número de Ácido (mg de KOH/g muestra)	592	601
pKa	3.51/6.41	3.47/6.47



Cada línea de Gantrez® es estable, ya que el copolímero puede ser formulado para diferentes variedades de productos, como muchos otros excipientes que son utilizados en el sector farmacéutico e industrias como las que se mencionaron anteriormente.

Las pruebas toxicológicas de las Series Gantrez® por vía oral indican que es un copolímero no tóxico, es más, ninguno de los polvos son irritantes o sensibles a la piel, no es mutagénico ni carcinogénico (ISP Wayne).

Estos productos no se encuentran en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Los copolímeros de Gantrez® tienen una larga historia de ser un material seguro y efectivo en el uso de un amplio rango de productos farmacéuticos.

Las diferentes series de Gantrez® son manufacturados bajo condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación (NOM-059-SSA1-2006, México). La Serie Gantrez® AN presenta documentos de la Drug Master File que es expedida por la Food and Drug Administration de Estados Unidos.

Mientras que Gantrez® de la serie S presenta documentos de la Code Federal Regulation (CFR) que están reportados como Reactivo Excipiente Seguro, de sus siglas en inglés (GRAS).

CAPÍTULO II FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS.

2.1 INTRODUCCIÓN.

Las formas farmacéuticas son preparaciones medicinales a que tienen como objetivo fundamental proteger al fármaco y facilitar su dosificación y administración para que éste pueda ser absorbido en el organismo del paciente, ya que se refiere a la adsorción del fármaco. Las formas farmacéuticas se elaboran en los diferentes estados de la materia y la fabricación de cada uno de estos estados depende del principio activo así como de la absorción y distribución de este. Así encontramos formas sólidas, líquidas, gaseosas y semisólidas. Cada uno de estos estados va a presentar diversas apariencias, ya sea como polvos, granulados, tabletas y cápsulas, en los estados sólidos.

Estas combinaciones de excipientes y fármacos, conjuntamente con las tecnologías empleadas para la obtención de las formas farmacéuticas sólidas, contribuyen a que la liberación de los principios activos o fármacos, a veces no sea tan rápida o completa como se desearía para obtener una buena respuesta farmacológica.

2.2 FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

Las formas farmacéuticas sólidas presentan una mayor estabilidad química debido a la ausencia de agua, lo que les confiere tiempos de estabilidad más largos. Además, éstas formas farmacéuticas permiten resolver posibles problemas de incompatibilidades, enmascaran sabores desagradables e incluso regulan la liberación de los principios activos.

Los polvos son la forma de dosificación sólida más simple y también son la base de muchas otras formas farmacéuticas como tabletas, cápsulas, etc. Muchos de los fármacos y excipientes se encuentran en forma de polvo antes de ser procesados, los polvos presentan un mejor manejo, reduce el volumen y aumenta la estabilidad.

Algunos ejemplos de las formas farmacéuticas sólidas son:

- a) Polvos.
- b) Tabletadas (Compresión Directa, Granulación Vía Húmeda y Seca.)
- c) Cápsulas.

2.2.1 POLVOS

Los polvos históricamente son formas farmacéuticas que han sido empleados para dosificar fármacos interna y externamente. Son empleados como precursores de otras formas de dosificación como suspensiones (*Alpizar, Hernández, Formas Farmacéuticas Sólidas*).

En la Tabla 1 se enlista algunas de las ventajas y desventajas de la forma farmacéutica “polvos”.



Tabla 2.1 Ventajas y Desventajas de Polvos.

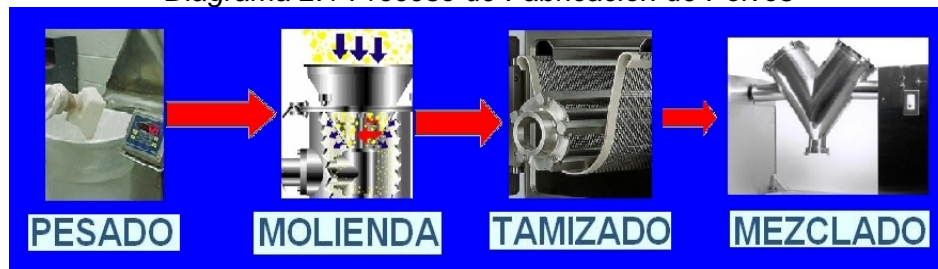
<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
<ul style="list-style-type: none">• Flexibilidad al dosificar fármacos por Administración Vía Oral o Tópica.• Proceso de manufactura es rápido.• Fáciles de transportar y administrar, ya que se dosifica en sobres.• Amplia superficie de contacto, se favorece la rápida absorción del fármaco.• Facilita el ajuste de dosis.	<ul style="list-style-type: none">• Susceptibles de contaminación• No enmascara sabores ni olores desagradables.• Pueden generar errores de Dosificación y segregación de fármacos.• No son aconsejables para dispensar fármacos con sabor desagradable, o de aquellos que sean higroscópicos y delicuescentes.• No se recomienda para incorporar fármacos que se oxiden fácilmente.



Al formular “povos”, se debe considerar que la mezcla del material, de similar densidad y distribución de tamaño de partícula sea homogénea se debe emplear protección respiratoria al trabajar con éstos. Y se debe adicionar 1% de lubricante, como esterato de magnesio para mejorar el flujo del polvo.

El proceso de fabricación de povos involucra procesos unitarios que se muestran en Diagrama 2.1.

Diagrama 2.1 Proceso de Fabricación de Povos



Los parámetros que se evalúan al terminar un polvo son los siguiente:

- Distribución de tamaño de partícula.* Es conocer el tamaño de las partículas que componen el polvo y si este es homogéneo, además de identificar si esta formada por finos o granúlos.
- Densidad aparente, densidad compactada y velocidad de compactación.* Nos permite conocer el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios entre las partículas y la porosidad de la mezcla. Además de apreciar la velocidad con que se elimina el aire presente en el polvo.



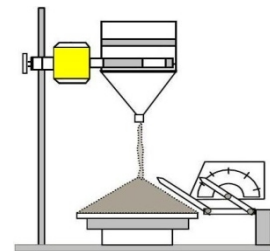
- c) *Porosidad*. El volumen total de aire que esta presente en una mezcla de polvos y se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Porosidad Total} = \left[1 - \frac{\rho_{ap}}{\rho_v} \right] * 100$$

Es importante mencionar que durante la formación de comprimidos se presentan grandes cambios en la porosidad del mismo y estos cambios indican el mecanismo por el cual se forma una tableta.

- d) *Velocidad de flujo*. Esta determinación nos permite conocer la capacidad de fluidez de polvos y granulados, la cual se ve influenciada por la fricción entre las mismas partículas y la tolva de alimentación de la dosificadora de polvos o Tableteadora.
- e) *Ángulo de reposo*. Este parámetro contribuye en la determinación del tipo de flujo del polvo o granulado y de esta forma a la selección de la forma farmacéutica, los excipientes requeridos y el método de fabricación acorde al fármaco, polvo o granulado evaluado.

Ángulo de reposo	Tipo de flujo
< 25	Excelente
25 – 30	Buena
30 – 40	Regular
> 40	Pobre

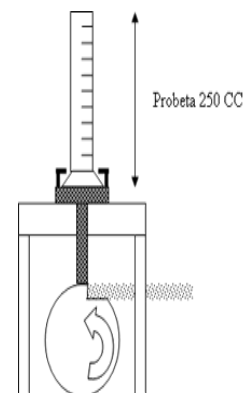


- f) *Índice de Carr (% de Compresibilidad.)* Con las lecturas de densidad aparente y compactada, se calcula el índice de compresibilidad:

$$\text{Índice de Carr} = \left[\frac{\rho_{comp} - \rho_{ap}}{\rho_{comp}} \right] * 100$$

Donde ρ_{comp} es la densidad compactada, ρ_{ap} es la densidad aparente

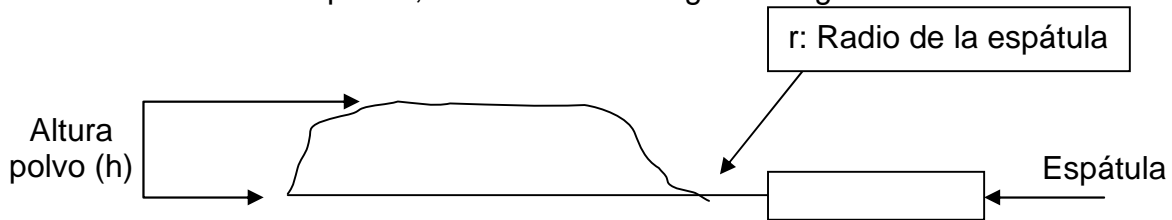
% Compresibilidad	Tipo de flujo
5 – 15	Excelente
12 – 16	Buena
18 – 21	Regular
23 – 25	Pobre



Este valor se refiere a la propiedad de flujo; con ello lo que permite determinar si las partículas se podrán compactar ó no, y en consecuencia permite elegir los excipientes, poder utilizarlos para mejorar el flujo y también su compresibilidad en una formulación.



- g) **Ángulo de Espátula.** La prueba se realiza con una espátula cuyas dimensiones son de 12.7 cm de largo por 2.5 cm de ancho. En el montículo de la prueba de velocidad de flujo, introduce la espátula de forma horizontal lo necesario para poder obtener un muestreo del ángulo de reposo. Se mide la altura del polvo con un Vernier debidamente calibrado y el diámetro de la espátula, de acuerdo a la siguiente figura:



Se determina el ángulo de espátula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Ángulo de reposo: } \theta = \text{Arctan} \frac{h}{r} \text{ Expresado en grados (}^\circ\text{).}$$

Donde: (θ): Ángulo de reposo, expresado en grados ($^\circ$).

h: Altura del polvo (cm)

r: Radio de espátula (cm)

2.2.2 TABLETAS

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, preparadas por moldeo o compresión, contienen principios activos y excipientes.

En la Tabla 2.2 se enlista algunas de las ventajas y desventajas de las tabletas.

Tabla 2.2 Ventajas y Desventajas de Tabletetas.

<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Exactitud de dosis. • Fácil administración. • Fácil transporte. • Fácil identificación. • Procesos de fabricación conocidos. • Mayor Estabilidad mecánica, microbiológica y química. • Fácil manejo. • Transportación. • Tiempo de Fabricación en gran escala más rápido. • Costos de fabricación relativamente bajos. • Diversidad de formas. 	<ul style="list-style-type: none"> • No pueden administrarse a pacientes inconscientes, pediátricos o geriátricos. • No pueden administrarse a pacientes con problemas en Tracto Gastrointestinal. • Algunos principios activos pueden presentar problemas de biodisponibilidad • Fármacos líquidos presentan problemas para su administración por esta forma farmacéutica. • Problemas de uniformidad de dosis en fármacos de dosis baja o alta. • Fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletetas.



Las tabletas se clasifican de acuerdo a su proceso de manufactura en:

▪ *Tabletas Comprimidas.* Son aquellas que se fabrican por compresión, contienen una serie de excipientes: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y edulcorantes.

Dentro de estas formas:

1. *Tabletas para Administración Oral:* son aquellas que se depositan en la boca ya sea para deglutir en forma íntegra o previamente trituradas (masticables).
2. *Tabletas para Disolverse:* se emplea para preparar soluciones o para impartir determinadas características a las soluciones, deben identificarse claramente de forma tal que se administre adecuadamente.
3. *Tabletas Bucales o Sublinguales:* se disuelven en la cavidad bucal o bajo la lengua. Generalmente tiene sabor agradable y se espera un efecto rápido.
4. *Tabletas Efervescentes:* son aquellas que contienen adicionalmente al fármaco, bicarbonato de sodio y un ácido orgánico como tartárico o cítrico. En presencia de agua, estos excipientes reaccionan y liberan dióxido de carbono el cual actúa como desintegrador y produce efervescencia.
5. *Tabletas Vaginales:* son aquellas que se depositan en la vagina.
6. *Tabletas Recubiertas con azúcar o polímero:* Presentan una cubierta que permite dosificar fármacos de sabor u olor objetable; para proteger aquellos que son susceptibles a la oxidación o hidrólisis; para proteger del pH del estómago (entérico), así como para regular la liberación del fármaco.

Las tabletas deben poseer algunas características tales como:

- ✓ Resistir golpes fuertes y la abrasión que sufrirán durante la manufactura, empaque, envío y uso.
- ✓ El contenido de fármaco y el peso de la tableta debe ser uniforme.
- ✓ Deben ser estables.

Los fabricantes de tabletas emplean los siguientes excipientes:

a) *Diluyentes*

Sirven para ajustar el peso de la tableta y conseguir una masa adecuada para comprimir, preferentemente deben ser hidrófilos; los más utilizados son: Celulosa microcristalina, lactosa, almidón de maíz, papa, fosfato dibásico y tribásico de calcio, glucosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio etc.



b) *Aglutinantes*

Son materiales cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos cohesivos con un contenido mínimo de finos y producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas fuerzas de compresión. Estos materiales deben ser incorporados en polvos secos en un intervalo del 1 al 5%, o en solución en un intervalo de 10 al 20%; los más utilizados son: polivinilpirrolidona (PVP), carboximetilcelulosa, metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPMC), etilcelulosa (EC), sacarosa, polietilenglicol 4000 o 6000 (PEG).

c) *Desintegrantes*

Facilitan la desintegración o disgregación de las tabletas en agua o en el jugo gástrico, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta; esto se logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta; su incorporación puede ser en la fase externa ó interna-externa del granulado para garantizar que los gránulos se desintegren. Es importante aclarar que en la desintegración de las tabletas también influyen otros parámetros y excipientes. Los desintegrantes más utilizados son: alginato de sodio, crospovidona (Polyplasdone® XL, XL-10), carboximetilcelulosa sódica entrecruzada (Ac-Di-Sol®).

d) *Lubricantes*

Se utiliza para reducir la fricción que se genera en la etapa de compresión entre las partículas en la masa del polvo, entre polvo y la superficie de los punzones y matriz, entre la tableta y la matriz o entre punzones y matriz. Se puede clasificar en tres grupos:

- *Deslizantes*. Permiten mejorar el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz (dióxido de silicio, almidón de maíz, talco y estearato de magnesio, calcio y zinc).
- *Lubricantes*. Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tabletas. Los más empleados son estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, polietilenglicoles y benzoato de sodio).
- *Antiadherentes*. Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones (talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio).

e) *Adsorbentes*

Su función es captar por adsorción componentes líquidos o humedad y los más comúnmente usados son: almidones, para captar aceites; dióxido de silicio coloidal, para captar agua y aceites; celulosa microcristalina, para captar aceites, agua; fosfato de sodio tribásico para captar aceites.

f) *Humedificantes*

Se utiliza para evitar un secado excesivo del granulado, los más usados son la glicerina del 1 al 3 % incorpora al líquido de la granulación; y el almidón.



g) Colorantes

Se utilizan con la finalidad de eliminar colores desagradables; como medio de identificación de productos y/o para mejorar la elegancia de los productos; los más utilizados son FD & C y D & C en toda la gama de colores, estos son incorporados en solución con el líquido granulante o en polvo premezclado para el caso de compresión directa; se utiliza a 0.05% dentro de una formulación.

h) Saborizantes y Edulcorantes

Su uso general está limitado a tabletas masticables; son materiales que se pueden incorporar en la solución aglutinante ó en seco; los más usados son la sacarina y el aspartame y en algunos casos la sacarosa. También existen otro azúcar compresible, Sucralosa, acesulfame potásico, inulina, manitol y fructosa.

2.3 MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS.

Para obtener tabletas de calidad es indispensable que el polvo o el granulado cumplan con las siguientes características:

- ✓ Buena fluidez y lubricación.
- ✓ Presenten suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad.
- ✓ Debe desintegrarse de acuerdo a las especificaciones de la tableta.
- ✓ Humedad residual de 1- 5%

Considerando estas características, se cuenta con 3 métodos de fabricación de tabletas o comprimidos.

2.3.1 GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA.

Es el proceso más tradicional y el más usado por las industrias farmacéuticas para la fabricación de tabletas; este método presenta el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales, pero permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para compresión directa.

La granulación húmeda es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos. Este método involucra las siguientes operaciones que se muestran en el Diagrama 2.2.

Diagrama 2.2 Diagrama de Proceso de Granulación Vía Húmeda.





En la Tabla 2.3 se enlista algunas de las ventajas y desventajas de la granulación vía húmeda.

Tabla 2.3 Ventajas y Desventajas de Granulación Vía Húmeda.

<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
<ul style="list-style-type: none">• Permite adición de componentes líquidos.• Uniformidad de contenido aceptable.• Aumenta cohesividad de las partículas.• Gránulos de tamaño y forma homogénea.• Favorece la disolución de fármacos hidrofóbico.	<ul style="list-style-type: none">• Un gran número de etapas en proceso.• Costo elevado por el empleo de muchos componentes, mucho espacio, personal, energía y equipo.• No puede emplearse con fármacos sensibles al calor y a la humedad.

2.3.2 GRANULACIÓN VÍA SECA.

Se emplea cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad, así como cuando son sensibles al proceso de secado y al empleo de solventes.

Los gránulos se pueden obtener mediante precompresión de los polvos en la propia Tableteadora con unas matrices de gran tamaño (medallones) y punzones planos a una fuerza de compresión superior a la que se va a fabricar las tabletas para evitar destruir el granulado obtenido, posteriormente los medallones son molidos y granulados en seco, la reducción del tamaño de los gránulos es por molienda gruesa utilizando molinos de martillo con malla del tamaño que se requiera.

Otro método para obtener gránulos es mediante la compactación de los polvos mediante el uso de compactadores que presan los polvos entre dos rodillos giratorios en sentido inverso, el polvo obligado a pasar por los cilindros sale como una placa más o menos dura que son granuladas en seco. En el Diagrama 2.3 se muestra los procesos involucrados para una granulación vía seca.

Diagrama 2.3 Diagrama de Proceso de Granulación Vía Seca.





En la Tabla 2.4 se enlista algunas de las ventajas y desventajas de la granulación vía seca.

Tabla 2.4 Ventajas y Desventajas de Granulación Vía Seca.

<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
<ul style="list-style-type: none">• No se requiere de solución aglutinante.• Pocas etapas, personal, equipo y espacio• Los fármacos no son expuestos a la presencia de solventes y al secado posterior• Menores costos debido al menor empleo de excipientes, de horas de manipulación en trabajo manual y de equipo.• Ayuda a mejorar desintegración	<ul style="list-style-type: none">• El usar una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos.• Se puede formar escamas de gránulos en la superficie de la tableta final, estas escamas son de lenta disolución.• El proceso llega a obtener tabletas con mayor posibilidad de laminación, alta friabilidad y baja dureza.

2.3.3 COMPRESIÓN DIRECTA.

Es el proceso mediante el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas del fármaco y excipientes tales como diluyentes, desintegrantes, aglutinantes y lubricantes.

Los materiales de compresión directa deben reunir ciertas características como son:

- ✓ *Buen flujo*: garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la Tableteadora presentando un llenado uniforme.
- ✓ *Compresibilidad*: suficiente para sufrir deformación.
- ✓ *Altamente compactables*: capacidad para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza.
- ✓ *Gran adhesividad*: capacidad para enlazar o ligar partículas diferentes o de superficies sólidas.
- ✓ *Cohesividad*: para enlazar otras partículas que sean similares.
- ✓ *Tamaño de partícula*: debe de ser homogéneo es decir, acorde al resto de la mezcla. La distribución granulométrica debe de ser estrecha para evitar la segregación del polvo.
- ✓ *Lubricación del polvo*: esto para evitar que se pegue a las matrices o punzones.

En resumen el proceso de fabricación por compresión directa se muestra en el Diagrama 2.4.



Diagrama 2.4 Proceso de Compresión Directa

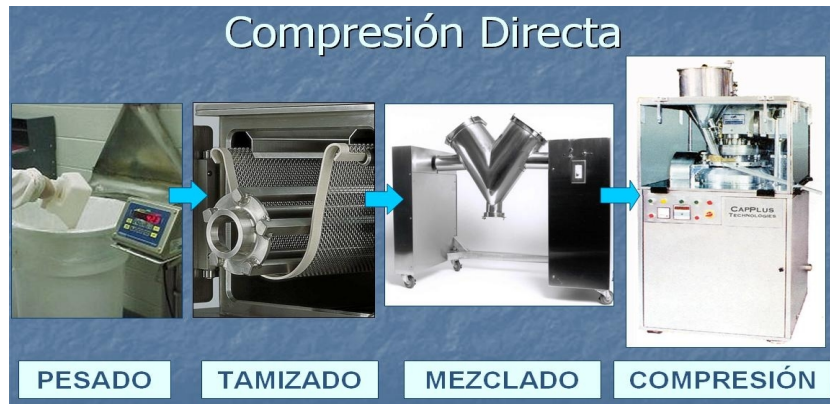


Tabla 2.5 Ventajas y Desventajas de Compresión Directa.

<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
<ul style="list-style-type: none">• Elimina etapas de fabricación reduciendo costos, tiempo, equipo y personal.• Se suprime el calor y humedad aumentando la estabilidad física y química del fármaco.• Tiempo de desintegración y % de disolución adecuadas.• Tamaño de partícula uniforme• Principio activo debe de estar en un 30% en la formulación.	<ul style="list-style-type: none">• Materias primas costosas• Fármacos de dosis pequeñas• Problemas con la uniformidad de contenido.• Las características reológicas de fármaco son críticas.• Por diferencia de densidad, puede ocurrir segregación.

El evaluar la calidad de las tabletas que se han fabricado, empleando como marco de referencia las especificaciones previamente establecidas en la fase de desarrollo del mismo, esto con la finalidad de garantizar la uniformidad en la fabricación.

Los parámetros a evaluar son:

1. *Descripción.* Se evalúa el aspecto de las tabletas: forma, dimensiones, color, textura, olor y sabor de las tabletas.
2. *Dureza.* Aquí se verifica la estabilidad mecánica de las tabletas mediante la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas. Entre los aparatos más utilizados para esta prueba se tiene el Stokes, Erweka, Schleuniger.
3. *Friabilidad.* Es la medición de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material; estos datos no necesariamente guardan relación con los de dureza; se pueden utilizar el friabilizador Erweka o Roche. La determinación se realiza colocando un número de tabletas, previamente despolvadas, equivalente a 6 g en el friabilizador, se acciona el aparato a 25 r.p.m. durante 4 minutos; al final se limpian y se pesan.



Para conocer el % de friabilidad se utiliza la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso final})}{\text{Peso inicial}} \times 100$$

Este porcentaje debe ser menor o igual a 1 para ser aceptable.

4. *Uniformidad de contenido.* Existen dos formas de acuerdo con la farmacopea para evaluar este parámetro y estas son:
 - a) *Variación de peso.* Si el producto para analizar contiene 50 mg o más de un ingrediente activo único el cual constituya el 50% o más en peso de la tableta. El procedimiento consiste en pesar individualmente una muestra de 10 tabletas y con el resultado de la valoración del principio activo, calcular el contenido de esta en cada una de las tabletas, obteniendo el promedio y la desviación estándar relativa.
 - b) *Uniformidad de contenido:* Se analizan individualmente 10 tabletas conforme a la valoración correspondiente del producto, determinando la cantidad de principio activo en cada tableta y la desviación estándar relativa. Los resultados son satisfactorios para ambos casos si el contenido de principio activo en cada una de las 10 tabletas está dentro de lo estipulado en la monografía, y la desviación estándar relativa es menor o igual a 6%.
5. *Tiempo de desintegración.* Esta prueba se refiere al tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en gránulos o partículas de polvo, sin que implique su disolución, cuando se sumergen en un líquido de ensayo, que generalmente es agua purificada a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. La prueba se realiza con 6 tabletas a un tiempo fijo, determinado en cada monografía; después de este tiempo se retiran del baño y se observan, todas deben haberse desintegrado para dar la prueba como satisfactoria.



2.4 CÁPSULAS

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única, versátiles ya que permiten la administración de polvos, granulados, suspensiones, tabletas, microsferas (pellets) y soluciones; las cuales se encuentran en una cubierta de gelatina blanda o dura.

Tabla 2.6. Ventajas y Desventajas de Cápsulas.

<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
<ul style="list-style-type: none">• Son fáciles de deglutir ya que al entrar en contacto con la saliva se tornan resbaladizas.• Son atractivas• Fáciles de administrar y transportar• Fáciles de identificar debido a la variedad de colores que pueden emplearse en su diseño.• Requieren de un número reducido de excipientes.• Enmascaran el mal sabor y el olor de algunos fármacos.• Permiten la administración simultánea de fármacos.	<ul style="list-style-type: none">• No puede administrarse a pacientes inconsistentes, bebés o ancianos.• Si se requiere efecto terapéutico rápido no son la forma farmacéutica de primera elección.• Son susceptibles a contaminación microbiana.• Son sensibles a la humedad.• Se depende de proveedores únicos.• No son la primera opción cuando los pacientes sufren de trastornos en el tracto gastrointestinal.• No pueden emplearse al dosificar fármacos delicuescentes.

En la tabla 2.6 Se muestran las ventajas y las desventajas de esta forma farmacéutica.

Existen dos formas de clasificar a las cápsulas. La primera toma en cuenta el tipo de acabado final de la cápsula, con lo que encontramos a las capsulas de gelatina dura o rígida, y las de gelatina blanda o flexible.

Una segunda opción de clasificación de las cápsulas se establece tomando en consideración el mecanismo de liberación del fármaco contenido en las mismas. De acuerdo a esta clasificación las capsulas pueden ser de liberación inmediata aquellas que se desintegran rápidamente y liberan el fármaco en menos de 45 minutos. Las de liberación controlada, son aquellas que se desintegran rápidamente sin embargo el fármaco se disuelve lentamente.

2.4.1 CÁPSULAS DE GELATINA DURA

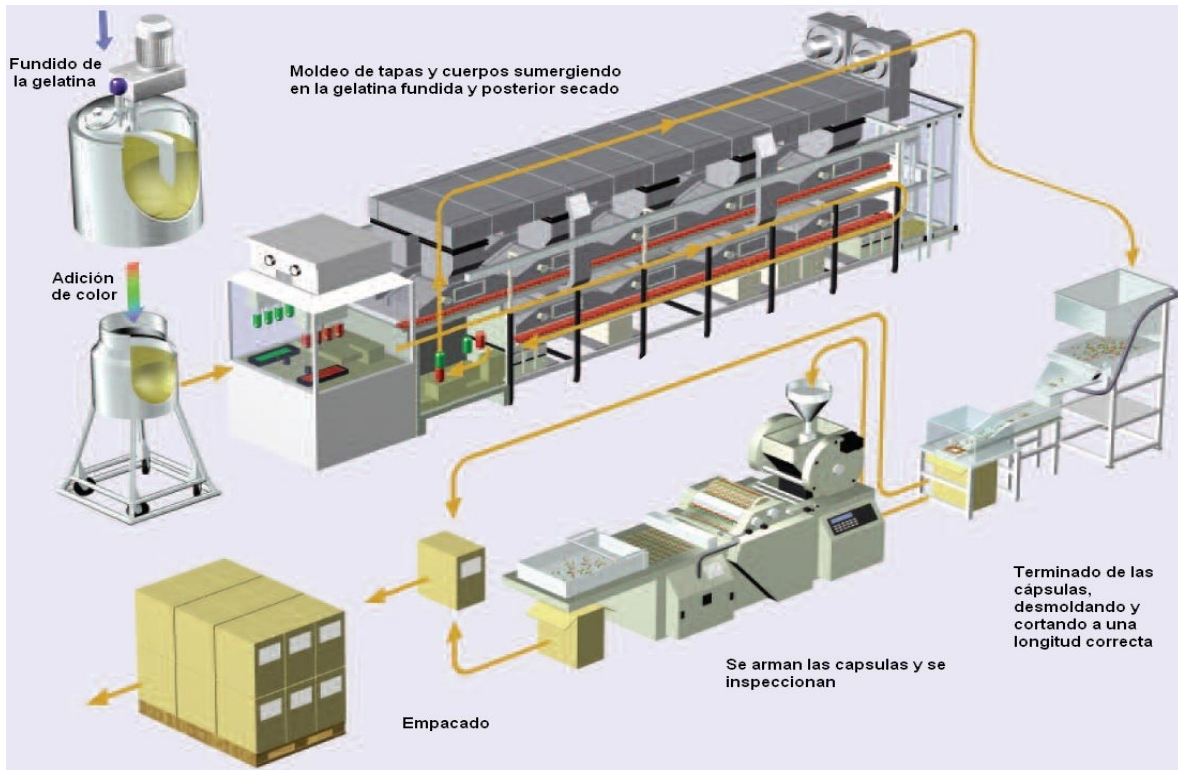
También conocidas como cápsulas de gelatina rígida, cápsulas de 2 piezas o de envasado en seco. Formadas por dos elementos el de mayor tamaño llamado cuerpo, se desliza en el interior de la tapa o cabeza de menor tamaño.

Las cápsulas de gelatina dura se componen de mezclas de gelatina "A" (obtenida de piel de cerdo procesada con ácido) y "B" (obtenida de huesos y pieles de animales mediante hidrólisis alcalina) con un máximo de 0.15% de dióxido de azufre (para prevenir la descomposición de la gelatina), agua purificada, colorantes aprobados por SSA y cuando se requieren cápsulas que impidan el paso de la luz para proteger al fármaco, se adiciona dióxido de titanio como agente opacificante.



Las cápsulas de gelatina dura contienen de un 12 a 16% de agua. Si la humedad es inferior a 12% las cápsulas se tornan quebradizas y por el contrario cuando el porcentaje de agua es superior al 16%, las cápsulas se tornan flácidas y pierden su forma.

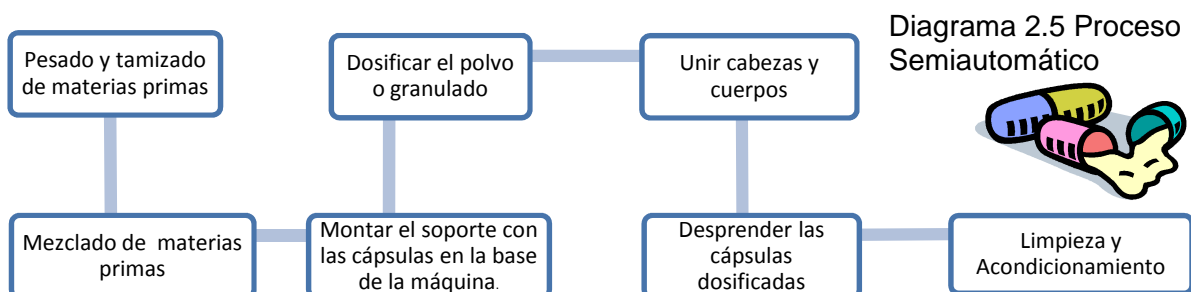
Esquema 2.1 Proceso de Fabricación de Cápsulas de Gelatina Dura.



En el Esquema 2.1 se muestra el proceso de manufactura de las cápsulas de gelatina dura; el proceso de dosificado de cápsulas de gelatina dura puede realizarse de forma semiautomática o automática. En el caso particular de las cápsulas de gelatina dura es común que sean empleadas para dosificar polvos o granulados, sin embargo como se mencionó anteriormente puede dosificar tabletas, microesferas o pellets.

Para un dosificado semiautomático que es empleado durante la fase de desarrollo de la forma farmacéutica en la preparación de materiales para estudios clínicos, se emplean llenadoras que dosifican de 50 a 300 cápsulas a la vez. La encapsuladora Dott-Bonapace es un ejemplo de éste tipo de máquinas.

El procedimiento a seguir durante su operación consiste en las siguientes etapas:





En cambio para dosificación Automática emplea máquinas automáticas que en forma continua separan las cápsulas, dosifican el contenido, unen las cápsulas, las limpian y las colectan en contenedores.

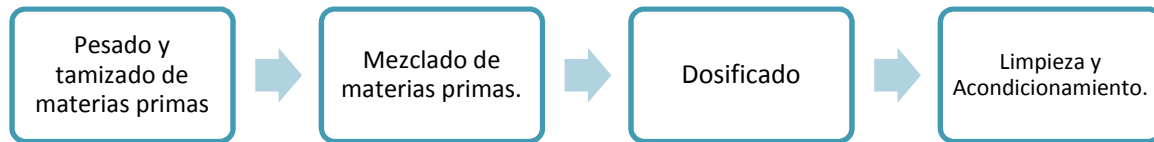


Diagrama 2.6 Dosificación Automático

La caracterización de las cápsulas tiene como objetivo evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar la uniformidad en la fabricación de lote a lote. Los parámetros a evaluar son:

- a) Descripción
- b) Dimensiones
- c) Peso Promedio
- d) Variación de Peso
- e) Contenido Fármaco
- f) Uniformidad de contenido y /peso
- g) Tiempo de Desintegración
- h) Porcentaje de Disolución del fármaco
- i) Humedad
- j) Límites Microbianos



Algunos excipientes más empleados para la fabricación de dicha forma farmacéutica son diluentes: lactosa, manitol, carbonato de calcio, almidón de maíz etc. El estearato de magnesio y el talco son algunos lubricantes, que son utilizados en éste proceso.

2.4.2 CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA.

La cápsula de gelatina blanda también conocida como cápsula de gelatina elástica o flexible, es una cubierta de gelatina blanda y globulosa más gruesa que la de gelatina dura.

Para obtener la capa de gelatina blanda (elástica) se adiciona a la mezcla de gelatina agentes plastificantes como sorbitol o glicerina. En ocasiones a la capa de gelatina se adiciona conservadores, los de primera elección propilparabeno, metilparabeno y los ácido ascórbico y sórbico.

En la actualidad podemos encontrar una gran variedad de tamaños y formas para las cápsulas de gelatina blanda, las tradicionales perlas, en forma ovoide, tubulares, redondas, simulando bolos de boliche, etc.

La diferencia esencial entre las cápsulas de gelatina dura y gelatina blanda, es que las de gelatina blanda presentan una costura en el punto de cierre de las dos mitades y el contenido puede ser líquido o polvo.

Los métodos de fabricación de las cápsulas de gelatina blandas son los siguientes:

- *Proceso de la Placa:* es el método más antiguo, se emplean juegos de moldes. Se extiende una lámina caliente de gelatina preparada sobre la placa inferior y se vierte el líquido sobre ella. A continuación se aplica con precaución la segunda lámina de gelatina y encima se coloca la placa superior del molde. El conjunto se coloca en una prensa y mediante presión se forman las cápsulas.
- *Proceso de Matrices Rotativas:* Creada por Robert Scherer en 1933, es una unidad integral que en forma continua permite la fabricación de cápsulas de gelatina blanda. Mediante este proceso es posible fabricar cápsulas de gelatina blanda en la que se dosifican líquidos, semisólidos y sólidos.

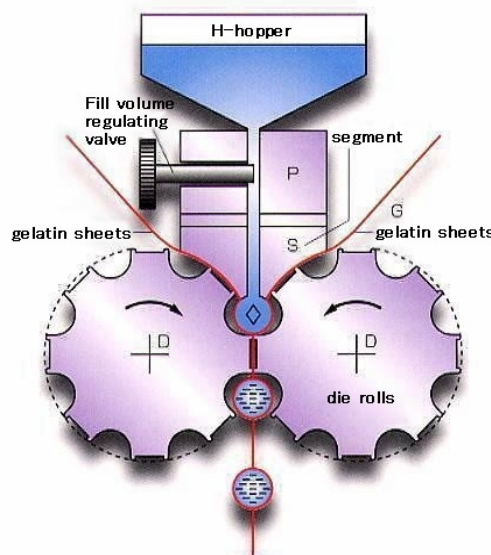


Figura 2.1 Representación de matriz rotativa proceso.

En la figura anterior se muestra que la formación de las 2 láminas de gelatina se forma por las matrices giratorias y una cuña de inyección, que con operaciones duales y coincidentes se produce un llenado exacto a presión y el cierre de la pared de la cápsula cada una de ellas sincronizada en forma precisa y exacta.

Acorde con este proceso encontramos a la máquina encapsuladora Accogel, la cual tiene la particularidad de dosificar polvos secos.

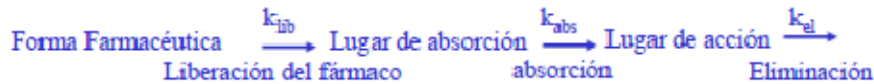
Los parámetros a evaluar para asegurar la calidad de las cápsulas de gelatina blanda son los mismos que se realizan para las cápsulas de gelatina dura.

Los excipientes más empleados en la fabricación de cápsulas son los diluentes: aceites vegetales (de sésamo, algodón y maíz), migliol 812, polietilenglicol, etc.

2.5 FORMAS DE LIBERACIÓN.

2.5.1 FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Las formas farmacéuticas convencionales se caracterizan porque liberan sus componentes activos de manera inmediata hacia el lugar de absorción, siguiendo el siguiente esquema 2.2



Esquema 2.2

Implicando que la velocidad de liberación es mayor que la de absorción y por lo tanto, es esta última la que gobierna el suministro de fármaco.

En el caso de formas farmacéuticas de liberación inmediata encontramos a las tabletas sublinguales.

2.5.2 FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Los sistemas de liberación modificada están diseñados para modular la absorción y/o alterar el sitio de liberación del API a fin de lograr objetivos clínicos específicos que no pueden ser alcanzados con formas de dosificación convencionales.

La modificación de liberación de un API es una técnica por la cual el patrón de liberación de un agente terapéutico es alterado a través de la ingeniería de componentes físicos, químicos y biológicos en el sistema de entrega para lograr los niveles deseados en plasma.

Una forma de dosificación de liberación modificada presenta las siguientes características:

- ✓ Libera el API en un momento que no sea inmediatamente después de la administración oral.
- ✓ Se fórmula para hacer disponible al API a través de un periodo extendido después de la ingestión, permitiendo así una reducción en la frecuencia de dosificación comparada con la presentada con una forma de dosificación convencional.
- ✓ Tiene como objetivo alterar la velocidad de entrada del API en el tracto gastrointestinal para alcanzar el perfil en plasma predeterminado.

Tabla 2.7 Beneficios de la Liberación Modificada

CLÍNICOS	COMERCIALES.
<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar la eficacia y reducir los efectos adversos. • Mayor comodidad para el paciente. • Cumplimiento del paciente. • Rendimiento optimizado. • Mayor selectividad de la actividad. • Nuevas aplicaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diferenciación de producto • Extensión de línea • Potencial maximizado del API • Extensión del mercado • Costo-beneficio incrementado

En la tabla 2.7 se muestran las ventajas de usar este tipo de liberación a diferentes sectores como lo es en el sector clínico y en el sector comercial.

Para formular este tipo de medicamentos de liberación modificada se debe de tomar en cuenta:

- Propiedades indeseables del API
- Dosis
- Factibilidad técnica
- Razón farmacológica



En la actualidad hay tecnologías en este tipo de liberación modificada en los sistemas de liberación de fármacos. Uno de ellos está basado en sistemas poliméricos y están divididos en 3 grandes categorías:

- a) Sistemas Matriciales.
- b) Sistemas reservorios.
- c) Sistemas Osmóticos.

La liberación de estos sistemas generalmente involucra uno o varios de los siguientes mecanismos:

1. *DIFUSIÓN* (a través de poros o canales, a través de una capa de gel viscoso formado por un polímero).
2. *SISTEMA DE HINCHAMIENTO* (seguido de una difusión y/o erosión y disolución).
3. *PRESIÓN OSMÓTICA INDUCIDA* (Solución, suspensión o masa húmeda del API forzada a salir del sistema).

2.6 SISTEMAS MATRICIALES

En los sistemas matriciales, los API's se encuentran homogéneamente mezclados con un material que controla la liberación. La liberación del principio activo ocurre por difusión y/o erosión de la matriz

Basados en las características del material controlador de la liberación, los sistemas matriciales pueden ser divididos en dos categorías:

1. **SISTEMAS HIDROFÍLICOS:** El polímero formador de la matriz es soluble en agua y/o hinchable.
2. **SISTEMAS HIDROFÓBICOS:** El polímero formador de la matriz es insoluble en agua y mínima capacidad de hinchamiento.

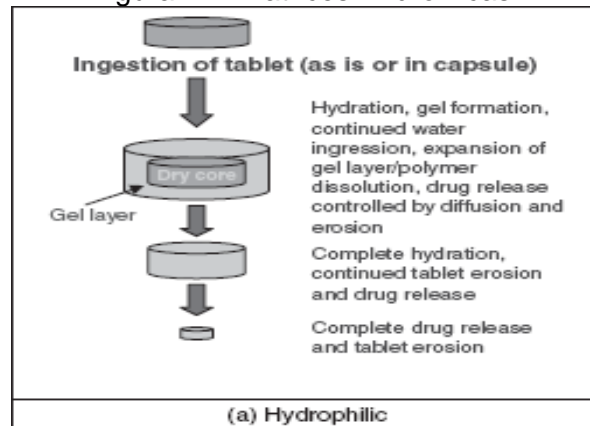
2.6.1 SISTEMAS MATRICIALES HIDROFÍLICAS.

Las matrices hidrofílicas están basadas en sistemas poliméricos, en los cuales dos mecanismos competitivos están involucrados en la liberación del API:

1. Liberación difusional de Fickian.
2. Liberación relajacional.

Los principales materiales controladores de la liberación son polímeros que se hidratan e hinchan rápidamente en un medio acuoso y forman una capa de gel en la superficie del sistema. La difusión a través de la capa de gel viscoso no es la única vía de liberación del API; la erosión de la matriz siguiendo la relajación del polímero también contribuye a la liberación total.

Figura.2.2 Matrices Hidrofilicas.



O'Connell E. Presentación de Control Release para ISP, Estados Unidos, 2010.

Los perfiles de liberación de una matriz hidrofílica varían significativamente con el diseño de la formulación y la solubilidad del API.

Para API's insolubles, una liberación de orden cero ($n=0$) es fácilmente alcanzable cuando el valor de la solubilidad del API es más baja que la solubilidad del polímero.

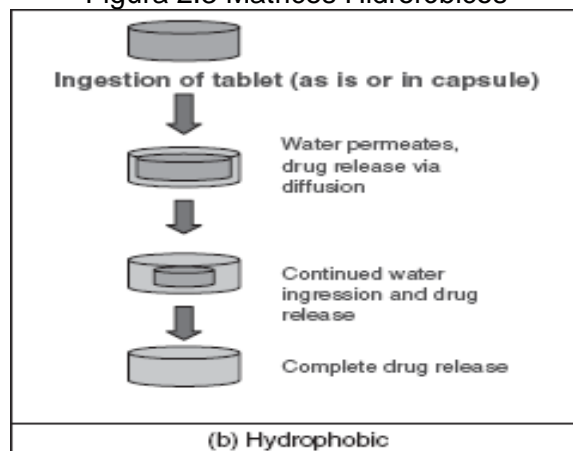
Para API's solubles, alcanzar una liberación de orden cero es necesario incrementar la solubilidad del polímero para bajar el valor de la solubilidad del API al valor de la solubilidad de polímero, por ejemplo: usando polímeros de bajo peso molecular o disminuyendo el porcentaje de la concentración del polímero.

Algunos polímeros utilizados para estos sistemas matriciales hidrofílicas son: agar, alginatos, chitosanos, almidones modificados, éteres de celulosa tales como metil, hidroxietil, hidroxipropil, carboximetil éteres. Derivados del ácido acrílico: grupo de los carbomeros y el Carbopol®.

2.6.2 SISTEMAS MATRICIALES HIDROFÓBICA

Los sistemas matriciales hidrofóbicos fueron las primeras plataformas de sistemas de liberación controlada. Formadas de ceras o grasas.

Figura 2.3 Matrices Hidrofóbicos



O'Connell E. Presentación de Control Release para ISP, Estados Unidos, 2010.



En general, este tipo de matrices no son ideales para API's insolubles porque el gradiente de concentración es muy lento para alcanzar la liberación completa del API en un periodo de tiempo razonable.

Algunos polímeros utilizados en este tipo de matrices Hidrofobicas son corresponden a mezclas de mono, di y triésteres de glicerol y mono y diésteres de PEG's. Debido a sus diversos PF y su grado de dispersión en agua permiten obtener un elevado control de la liberación del p.a.

2.7 SISTEMAS RESERVORIO

Un sistema reservorio típico consiste en un núcleo que contiene un API o una solución concentrada del API rodeado por una película o membrana de un material que controla la liberación. Las perlas recubiertas, tabletas o microencapsulados (micropartículas, microesferas o nanocápsulas) son muy comunes en este tipo de tecnología.



La membrana de polímero que contiene al API contiene un aditivo hidrofílico (ejemplo: un segundo polímero, un surfactante o un plastificante) para crear un dispositivo poroso, ofreciendo una determinada resistencia para la difusión del API desde el reservorio hacia el exterior.

La resistencia provista está en función del espesor de la película, de sus características y de la especie de migrantes.

Los mecanismos de liberación pueden ser categorizados en:

1. Transporte del API a través de una red de capilares al medio de disolución
2. Transporte del API a través de una película homogénea por difusión
3. Transporte del API a través de una película hinchada por hidratación
4. Transporte del API a través fallas, aberturas e imperfecciones dentro de una matriz recubierta

Factores que afectan la difusión de los API's:

1. Tipo de polímero y los poros formados en la película
2. Carga del API
3. Solubilidad del API

Los sistemas reservorio normalmente consisten en muchas unidades recubiertas como pellets o microtabletas. Los productos comercializados con este sistema son formas de dosificación multi-unidad que han permitido crear diferentes perfiles combinando diferentes características de liberación.

Los copolímero de cloruro de vinilo más acetato de vinilo (polímero no erosionable en el tracto gastrointestinal) con un agente inorgánico formador de poros (lauril sulfato de magnesio) pueden controlar la velocidad de liberación controlando la carga esto en un sistema reservorio

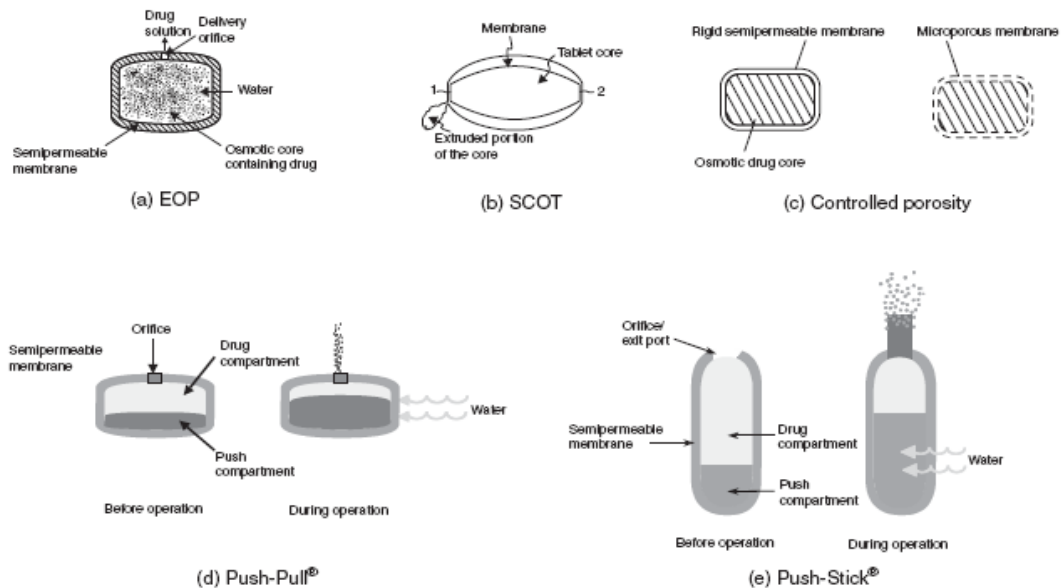
2.8 SISTEMAS DE BOMBAS OSMÓTICAS

Los Sistemas de Bombas Osmóticas son similares a los dispositivos reservorio, pero contiene un agente osmótico que actúa para empujar agua desde el medio que lo rodea a través de una membrana que le rodea.

La liberación del API desde el dispositivo es controlada por el flujo de agua a través de la membrana semipermeable.

El API es forzado a pasar a través de un orificio que está diseñado para minimizar la difusión de soluto.

Figura 2.4 Ejemplos de Sistema Osmóticos



2.9 EXCIPIENTES UTILIZADOS PARA SISTEMAS MATRICIALES.

Algunos materiales hidrofílicos para sistemas matriciales son: Éteres de celulosa solubles no iónicos como HPMC, HPC, HEC con diferentes grados de sustitución y viscosidad. Los homopolímeros no iónicos de óxido de etileno como óxido de polietileno con peso molecular de 100,000 a 8, 000,000. Las gomas naturales solubles de polisacáridos de origen natural como la goma xantana y alginatos, los homopolímeros y copolímeros de alto peso molecular de ácido acrílico, mezclas de polivinil acetato y povidona y copolímeros iónicos de metacrilato.

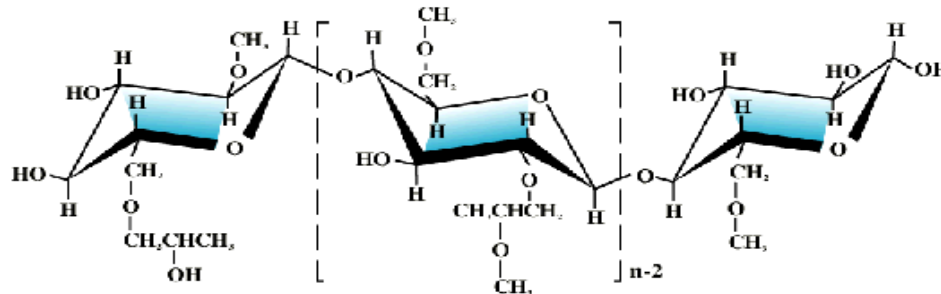
Las HPMC (Figura 2.5) K100-LV, K4M, K15M y K100M son las más utilizadas porque presentan la más rápida velocidad de hidratación además de que alcanzan viscosidades de 4000 hasta 100,000 cPs respectivamente esto en un 2% en solución a 20° C (Handbook of excipients, 2007).

Algunos materiales hidrofóbicos para sistemas matriciales son los ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ceras de origen natural y sintético con diferentes puntos de fusión y polímeros hidrofóbicos. Ejemplos: Ácido esteárico, alcohol cetosteárico, cetílico, cera de canauba, cera de abeja. Algunos polímeros que se utilizan son copolímeros de Amoniometacrilatos, Etilcelulosa, Acetato de celulosa.

Los materiales utilizados para un sistema reservorio son copolímeros acrílicos insolubles, Etilcelulosa y el Polivinilacetato, copolímeros amoniometacrilatos,

copolímeros de ésteres metacrilatos. Por último para sistemas de bombas osmóticas el más común es acetato de celulosa.

Figura 2.5 Estructura Química de la Hidroxipropilcelulosa (HPMC)



Las ventajas y las desventajas que tienen cada uno de estos sistemas de liberación se enlistan en la siguiente Tabla 2.8.

Tabla 2.8 Ventajas y Desventajas de los Sistemas de Liberación Modificada.

SISTEMAS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Matrices Hidrofílicas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adecuados componentes con un amplio rango de propiedades que se usan para API's de baja o alta solubilidad. ▪ Uso convencional de equipos, procedimientos y procesos. ▪ Uso racional de materiales para formulaciones robustas. ▪ Bajo costo. ▪ Desarrollos en corto tiempo. ▪ Cinéticas de Liberación pueden ser modificados. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Principios activos que son sensibles. ▪ Menos flexibles para ajustar dosis altas y para unidades simples. ▪ Aumento en la formulación/ procesos complejos para hacer fármacos de liberación.
Matrices Hidrofóbicos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Para apropiados compuestos de alta y baja solubilidad. ▪ Uso convencional de equipos, procesos y procedimientos. ▪ Uso racional de materiales para formulaciones robustas. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No aplica para compuestos de baja solubilidad. ▪ No aplica para liberación de orden cero. ▪ No viable para incompatibilidad con algunos fármacos en su liberación.



Sistema Reservorio	<ul style="list-style-type: none">▪ Manufactura de buena liberaciones mostradas en su cinética y en el perfil.▪ Minimiza el riesgo de dosis e irritaciones.▪ Baja variabilidad en estudios <i>in vivo</i>.▪ Ajuste de dosis adecuado en formulaciones simples.▪ Utilizado en pacientes pediátricos y geriátricos.▪ Uso convencional de equipos, procesos y procedimientos.	<ul style="list-style-type: none">▪ Solo aplica a compuestos que sean muy solubles.▪ Limitado a algunos fármacos.▪ Procesos de desarrollo a gran escala con varios cambios.
Bomba Osmótica	<ul style="list-style-type: none">▪ Adecuados componentes con un amplio rango de propiedades que se usan para API's de baja o alta solubilidad.▪ Liberación de orden cero.	<ul style="list-style-type: none">▪ Limitado a algunos fármacos.▪ Tabletas fantasmas.▪ Retraso y comienzo para algunos fármacos con incompatibilidades que afectan la liberación.

CAPÍTULO III

Caracterización de la Serie Gantrez ®

3.1 OBJETIVO

Evaluar la serie Gantrez ® como polímero para matrices de liberación modificada.

3.2 JUSTIFICACIÓN

Gantrez ® de las series AN y S son polvos, por lo que se hace necesario evaluar algunos parámetros que nos permitan conocer a este excipiente de manera Físicoquímica.

Con esta evaluación podremos utilizar este excipiente por compresión directa para formar tabletas, sin presencia de problemas durante el proceso, además de evaluar si presenta propiedades que permitan una formulación de la liberación modificada.

3.3 METODOLOGÍA

Evaluación de varios parámetros de las siguientes series de Gantrez ® en presentación polvo:

- Gantrez ® AN 149.
- Gantrez ® AN 119.
- Gantrez ® AN169 BF.
- Gantrez ® S 97 BF.
- Gantrez ® S 95 S.

Tabla 3.1 Parámetros de Evaluación de las Series Gantrez ®

PARÁMETROS	CARACTERÍSTICAS	JUSTIFICACIÓN
APARIENCIA	Se evaluarán las características físicas y organolépticas de cada uno.	Describir la apariencia física del polvo, su color, olor, sabor, si posee materia extraña, si presenta grumos y cualquier otra característica física que presente.
REOLOGÍA	Se determinarán los siguientes parámetros: a) Densidad.(Aparente y Compactada) b) Distribución de Tamaño de Partícula c) Índice de Compresibilidad d) Velocidad de Flujo e) Angulo de Reposo f) Humedad (%)	Algunas de estas propiedades nos permiten conocer la capacidad de fluidez de polvos, la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas y la tolva de alimentación de la dosificadora de polvos o Tableteadora. La densidad aparente y densidad compactada ya que nos permite conocer el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios entre las partículas y la porosidad de la mezcla. Además de apreciar la velocidad con que elimina el aire presente en el polvo.



PARÁMETROS	CARACTERÍSTICAS	JUSTIFICACIÓN
SOLUBILIDAD	<p>La Solubilidad se reportara de acuerdo a las siguientes condiciones.</p> <p>a) Solubilidad a 25°C en agua</p>	<p>Con este parámetro podremos saber si es soluble o no, además de hacer de manera cuantitativa (utilizando los métodos espectrofotométricos) y cualitativa con ello podremos ver si al ser insoluble ayudara a retardar la liberación del fármaco esto en un medicamento de liberación modificada.</p>
VISCOSIDAD	<p>Se buscara la viscosidad reportada en la literatura de cada Gantrez® a evaluar. Con ello se determinara los Gantrez que pudiéramos evaluar a diferentes concentraciones :</p> <p>1%, 5%, 10% y 30% a 25° C.</p>	<p>Este parámetro se decidió evaluar ya que es importante porque nos podemos dar cuenta cómo será la liberación del principio activo es decir si será por gelificación o por erosión; además de compararlo con el polímero de HPMC, que es muy utilizado en este tipo de productos de liberación modificada. Estas concentraciones se decidieron evaluar por que comúnmente en las formulaciones de liberación modificada el polímero va en estos porcentajes.</p>
PERDIDA POR SECADO (Higroscopicidad)	<p>Se evaluara a las siguientes condiciones:</p> <p>a) En un frasco de vidrio con tapa cerrada a temperatura ambiente.</p> <p>b) En un frasco de vidrio sin tapa con temperatura ambiente.</p> <p>c) En un frasco de vidrio con tapa cerrada a temperatura de 40°C + 75% Humedad Relativa.</p> <p>d) En un frasco de vidrio abierto a temperatura de 40°C+ 75% Humedad Relativa.</p> <p>Cada 3 días durante 1 mes se determina en una termobalanza a 105° C por 5 min</p>	<p>La humedad a la que está expuesto un sólido juega un papel clave en la estabilidad física y química de éste porque afecta desde la velocidad de disolución, cambios polimórficos, interacción entre componentes en una mezcla y la degradación química, como la susceptibilidad a hidrólisis, hasta propiedades como flujo, compactación, adherencia y cohesión entre partículas.</p>



3.4 RESULTADOS

3.4.1 APARIENCIA

Tabla 3.2 Resultados de Apariencia de Gantrez®

GANTREZ® S95 S	GANTREZ® AN 149	GANTREZ® AN 169 BF	GANTREZ® S97 BF	GANTREZ® AN 119
<i>Polvo blanco fino ligeramente amarillo y homogéneo, sin olor y sabor amargo, libre de partículas extrañas sin grumos.</i>	<i>Polvo fino de color blanco homogéneo. Sin sabor y sin olor, libre de partículas extrañas sin grumos.</i>	<i>Polvo fino de color blanco homogéneo. Sin sabor y sin olor, sin grumos, libre de partículas extrañas.</i>	<i>Polvo blanco ligeramente amarillo cristalino y homogéneo. Sin olor y sabor amargo, libre de partículas extrañas</i>	<i>Polvo blanco homogéneo y con grumos. Sin olor y sin sabor, libre de partículas extrañas.</i>

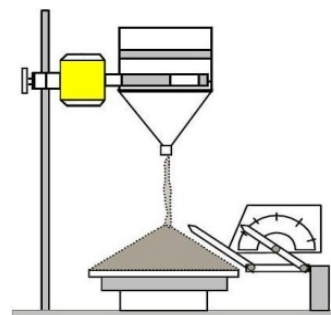
En la Tabla 3.2 se muestran las características físicas y organolépticas de los productos de la serie Gantrez®, con ello podemos observar que los Gantrez® de la serie AN son polvos blancos homogéneos en su color, libre de partículas extrañas sin olor y sin sabor; mientras que la Serie S de Gantrez® son polvos de color amarillo, cristalino, homogéneo sin grumos, libre de partículas extrañas pero con sabor amargo y sin olor.

3.5 REOLOGÍA

3.5.1 VELOCIDAD DE FLUJO.

PROCEDIMIENTO:

1. Sujetar el embudo con un anillo metálico sobre un soporte universal a una altura de 10cm medidos de la punta del tallo a la mesa, evitando movimientos de éste.
 2. Colocar una hoja de papel blanco debajo del embudo (es donde se recibirá la muestra al fluir a través del embudo).
 3. Pesar e identifique aproximadamente de 25 – 30g de polvo.
 4. Tapar el orificio del tallo del embudo de manera que se pueda destapar fácil y rápidamente.
 5. Colocar en el embudo el polvo previamente pesado.
 6. Destapar el orificio del embudo y al mismo tiempo encienda el cronómetro, permitiendo que caiga libremente el polvo (no golpear el embudo).
- Nota: En caso de que el polvo no fluya y se requiera dar pequeños golpecillos al embudo, la prueba se reportará como que no fluye fácilmente ya que requiere golpeteo y vibración, el valor resultante será únicamente un estimado.





7. Cuando todo el polvo haya caído, detener el cronómetro y anotar el tiempo de flujo en segundos.
8. Repetir los pasos 3 al 7 dos veces más con diferente muestra.
9. Determinar para cada vez la velocidad de flujo en g/min. de la forma siguiente y reporte el valor promedio:

$$\text{Velocidad de Flujo} = \frac{\text{Peso de la muestra (g)}}{\text{Tiempo que tardo en caer (seg)}}$$

Los resultados de la determinación de este parámetro para la serie Gantrez® se muestran en la tabla 3.

Tabla 3.3 Velocidad de Flujo de Serie Gantrez®

GANTREZ®	Velocidad de flujo (g/seg)
S 95S	1.25
AN149	1.16
AN169BF	0.58
S97BF	3.35
AN119	0.19

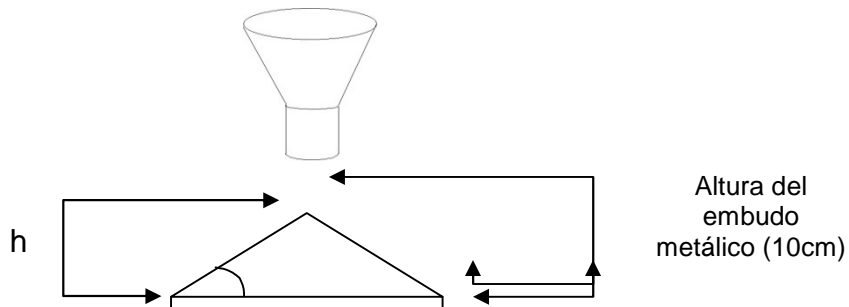
3.5.2 ÁNGULO DE REPOSO

PROCEDIMIENTO

- De la prueba anterior marcar el borde de la base del cono formado por el granulado y medir el diámetro y el radio (r) en cm.
- Medir la altura (h) en cm, del cono del polvo, con una regla sin espacio entre su borde y el cero, teniendo cuidado de no tocar la punta del cono del granulado.

Determinar para cada vez el ángulo de reposo (θ) de la siguiente forma y reportar el valor promedio.

$$\text{Ángulo de reposo } (\theta) = \text{ArcTan} \frac{h}{r}$$



Donde: h: Altura del cono (cm).

r: Radio del cono (cm).

(θ): Ángulo de reposo, expresado en grados (°).



Califique el flujo de acuerdo a la siguiente tabla:

Tabla 3.4 Evaluación de Flujo

Angulo de reposo (°)	Flujo
Menor de 25 °	Excelente
25 – 30 °	Bueno
30 – 40 °	Aceptable
Mayor de 40°	Muy pobre

Evaluaciones de Angulo Reposo
(ALPIZAR, Socorro. Formas Farmacéuticas solidas,
2da Edición, Facultad de Química, UNAM, 2009.)

Los resultados de la evaluación de la Serie Gantrez® con respecto a este parámetro, se muestra en la siguiente Tabla 3.5

Tabla 3.5 Ángulo de Reposo de Serie Gantrez®

GANTREZ®	ÁNGULO EN REPOSO	CRITERIO
S 95S	27 °	Bueno
AN149	24.5°	Excelente
AN169BF	25°	Excelente
S97BF	33°	Aceptable
AN119	29°	Bueno

3.5.3 DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA

PROCEDIMIENTO:

1. Llenar la probeta graduada de 100 ml con 25 – 30 gramos del polvo, anote el volumen exacto (V_a). Anotar el volumen Inicial como volumen aparente.
2. Tape la probeta, con su tapón esmerilado o con ayuda de papel parafilm.
3. Rodear el cuerpo de la probeta con la mano izquierda y con la mano derecha subir la probeta a una altura de aproximadamente 10 cm y dejar caer suavemente. Esto es considerado 1 golpe.
4. Repetir 100 golpes o hasta que le volumen del polvo sea constante.
5. Al término del golpeteo, anotar el volumen final o compactado (V_c).
6. Retirar el polvo de la probeta recibéndolo en un recipiente de capacidad adecuada y mezcle ligeramente para descompactar.

Repetir dos veces más los pasos 1 al 6 con la misma muestra. NOTA: si se observa carga electrostática cambiar de muestra. No utilizar esta muestra para las siguientes pruebas, es preferible utilizar otra muestra para así tener la seguridad de mantener las condiciones físicas del granulado.





7. Determinar para cada vez: densidad aparente y densidad compactada, y obtenga los valores, determinando la densidad con la siguiente fórmula:

$$\text{Densidad aparente} = \text{PesodePolvo} / \text{Vol.aparente} = \text{g} / \text{ml}$$

$$\text{Densidad compactada} = \text{PesodePolvo} / \text{Vol.compactado} = \text{g} / \text{ml}$$

Tabla 3.6 Densidad Aparente y Compactada de Serie Gantrez®

GANTREZ®	DENSIDAD APARENTE (G/ML)	DENSIDAD COMPACTADA (G/ML).
S 95S	0.37	0.40
AN149	0.325	0.35
AN169BF	0.20	0.22
S97BF	0.77	0.96
AN119	0.31	0.36

3.5.4 INDICE DE COMPRESIBILIDAD (Índice de Carr)

Se determina empleando las lecturas de densidad aparente y compactada. Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de Carr} = \left[\frac{\rho_{comp} - \rho_{ap}}{\rho_{comp}} \right] * 100$$

Tabla 3.7 Índice de Carr

% Compresibilidad	Tipo de flujo
5 – 15	Excelente
12 – 16	Bueno
18 – 21	Regular
23 – 25	Pobre
33 – 38	Muy Pobre
> 40	Pésimo

Índice de Carr reportado en la literatura (ALPIZAR, Socorro Formas Farmacéuticas solidas, 2da Edición, Facultad de Química, UNAM, 2009.)

Tabla 3.8 Resultados de Índice de Carr de Serie Gantrez®.

GANTREZ®	ÍNDICE DE CARR (G/SEG)	TIPO DE FLUJO DE ACUERDO A CARR
S 95S	7.5	Excelente
AN149	7.69	Excelente
AN169BF	9.00	Excelente
S97BF	21.42	Pobre
AN119	13.88	Bueno



3.5.5 HUMEDAD (PERDIDA POR SECADO) (%)

- El procedimiento es muy sencillo sólo es en la termobalanza colocar una cantidad representativa del polvo a evaluar de aproximadamente 0.5 g o más y se dejar correr a las condiciones mencionadas.
- Y se anota el resultado después de este tiempo determinado por la termobalanza.

Tabla 3.9 Humedad de Serie Gantrez®

<i>GANTREZ®</i>	<i>Humedad (%)</i>
S 95S	8.14
AN149	2.04
AN169BF	2.46
S97BF	5.97
AN119	2.65

3.6 SOLUBILIDAD.

A) Cualitativas

Se determinó a 25° C temperatura porque es la temperatura a la cual reportan a los diferentes compuestos químicos.

- Para determinar la solubilidad se requiere una balanza analítica, espátulas metálicas, parilla, termómetro, agitadores con propela vasos de precipitado y los polvos de la serie Gantrez®.
- Se pesaran diferentes cantidades de cada uno de los productos de la serie Gantrez® es decir 1 g, 0.5 g, 0.25 g, 0.125 g (estas cantidades se decidieron para estandarizar y ver si era soluble o no de acuerdo a lo reportado en la literatura que se hace con 1g) y se verá hasta cuando es soluble cada Gantrez esto a un volumen de 100 mL de agua a una temperatura de 25° C, si es posible calentar el agua antes para tener esta temperatura y ponerla con un agitador y su propela durante 10- 15 min a 300-350 rpm (para estandarizar).
- Si no ver hasta qué cantidad es soluble e insoluble el Gantrez.
- Este proceso se realizara para Gantrez es importante anotar las características de la solución al final del procedimiento.

En las tablas 3.10 a la 3.14 se muestran los resultados de este parámetro; considerando que es soluble cuando la solución es translúcida o transparente sin ningún grumo o polvo suspendido.

Mientras que ligeramente soluble cuando es ligeramente turbio o quedo un sedimento en el fondo .

Se considera como no soluble cuando el polvo esta suspendido por completo y se forma una suspensión.



pH del agua utilizada =6.523

Tablas 3.10 a 3.14 Pruebas Cualitativas de Serie Gantrez®

RESULTADOS DE SOLUBILIDAD GANTREZ® S 95S				
Peso de muestra (g)	Soluble	Ligeramente soluble	No soluble	Descripción
0.125	X			Solución transparente libre de partículas
0.250	X			Solución transparente libre de partículas
0.300	X			Solución transparente libre de partículas
0.500	X			Solución transparente libre de partículas
0.750	X			Solución transparente libre de partículas
0.800		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos.
1.000		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos.

RESULTADOS DE SOLUBILIDAD GANTREZ® AN149				
Peso de muestra (g)	Soluble	Ligeramente soluble	No soluble	Descripción
0.010	X			Solución transparente libre de partículas
0.0125		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos
0.0250		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos
0.0500		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos
0.0750		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos
0.125		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos.
0.250		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos.
0.500		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos



RESULTADOS DE SOLUBILIDAD GANTREZ® AN 169BF				
Peso de muestra (g)	Soluble	Ligeramente soluble	No soluble	Descripción
0.005	X			Solución transparente libre de partículas
0.010		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos
0.025		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos
0.0500		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos
0.0750		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos
0.125		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos.
0.250		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos.

RESULTADOS DE SOLUBILIDAD GANTREZ® S 97BF				
Peso de muestra (g)	Soluble	Ligeramente soluble	No soluble	Descripción
0.125	X			Solución transparente ligeramente amarilla libre de partículas
0.250	X			Solución transparente ligeramente amarilla libre de partículas
0.500	X			Solución transparente ligeramente amarilla libre de partículas
0.750		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos
1.00		X		Ligeramente soluble, solución un poco opaca de color blanco ligeramente amarillo y con gránulos

RESULTADOS DE SOLUBILIDAD GANTREZ® AN 119				
Peso de muestra (g)	Soluble	Ligeramente soluble	No soluble	Descripción
0.005		X		Solución transparente ligeramente amarilla libre de partículas
0.010		X		Solución transparente ligeramente amarilla libre con algunas partículas en el fondo.
0.050			X	Solución ligeramente turbia con partículas en el fondo (sedimento)
0.125			X	Solución turbia de color blanco ligeramente amarilla y turbia con sedimento.
0.25			X	Solución turbia de color blanco ligeramente amarilla y con sedimento.
0.50			X	Solución turbia de color blanco ligeramente amarilla y con sedimento.



B) Cuantitativo.

De acuerdo a la evaluación cualitativa de solubilidad obtenida anteriormente se decidió realizar su cuantificación.

Se prepararon diferentes concentraciones donde cada uno de los productos Gantrez® mostro ser soluble o no, esto de acuerdo a los datos anteriores. Utilizando un espectrofotómetro de visible ultravioleta se realizó un barrido para determinar la longitud de onda de cada producto.

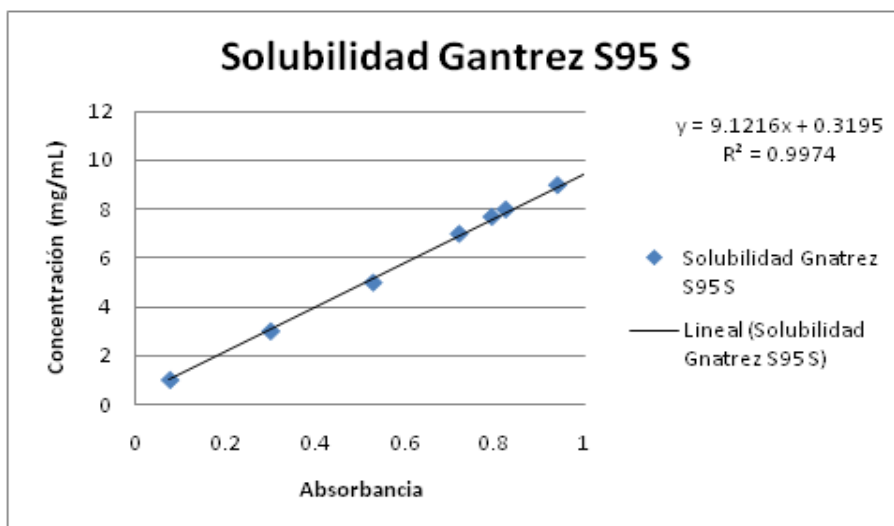
La lectura se realizó a 260 nm para la serie S y a 283 nm para la serie AN.

Con los resultados se elabora el gráfico de Absorbancia vs. Concentración y se obtendrá el valor de la pendiente que corresponde a la constante de solubilidad de la muestra Gantrez® en turno.

Los resultados son los siguientes:

◆ GANTREZ® S 95 S

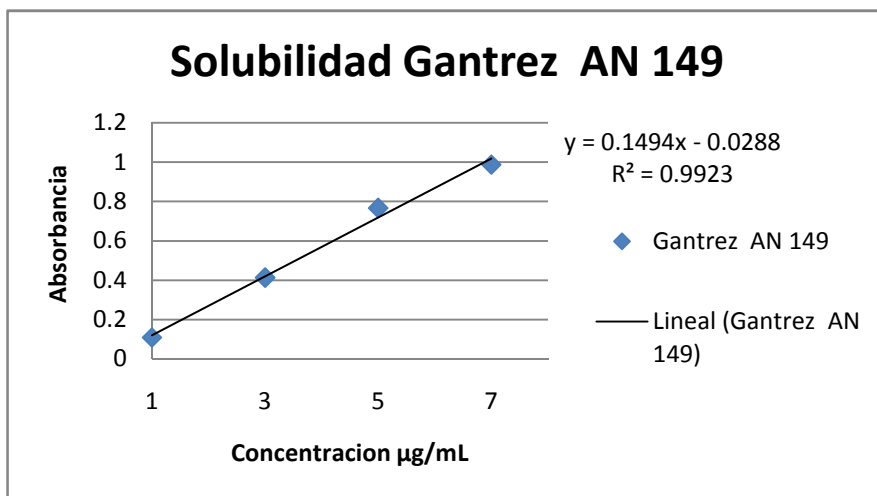
Concentración (mg/ml)	Absorbancia
1	0.0758
3	0.3002
5	0.5289
7	0.7209
7.7	0.7939
8	0.8247
9	0.9406
10	1.093





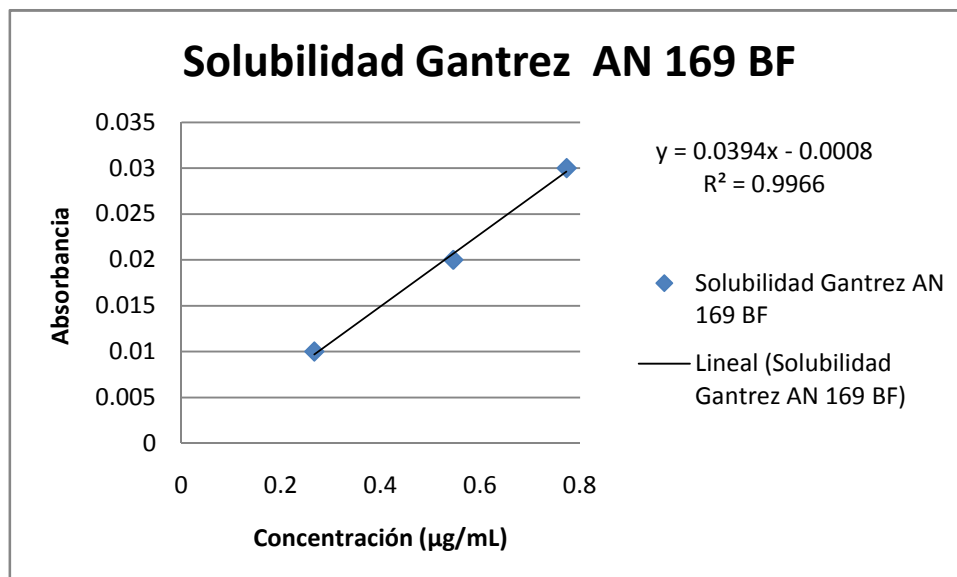
◆ GANTREZ® AN 149

Concentración (µg/ml)	Absorbancia
1	0.1087
3	0.4132
5	0.7669
7	0.987



◆ GANTREZ® AN 169 BF

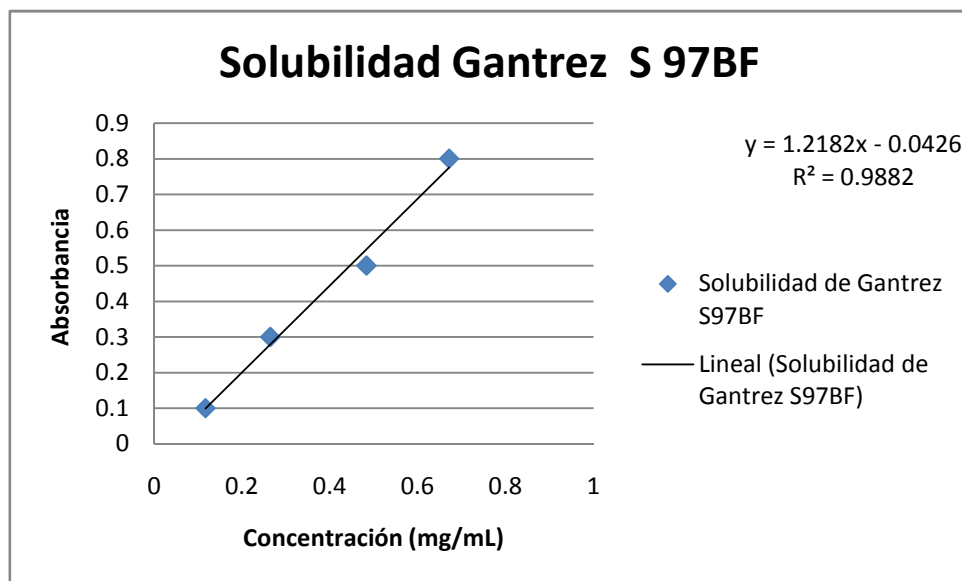
Concentración (µg/ml)	Absorbancia
0.01	0.267
0.02	0.5456
0.03	0.7727





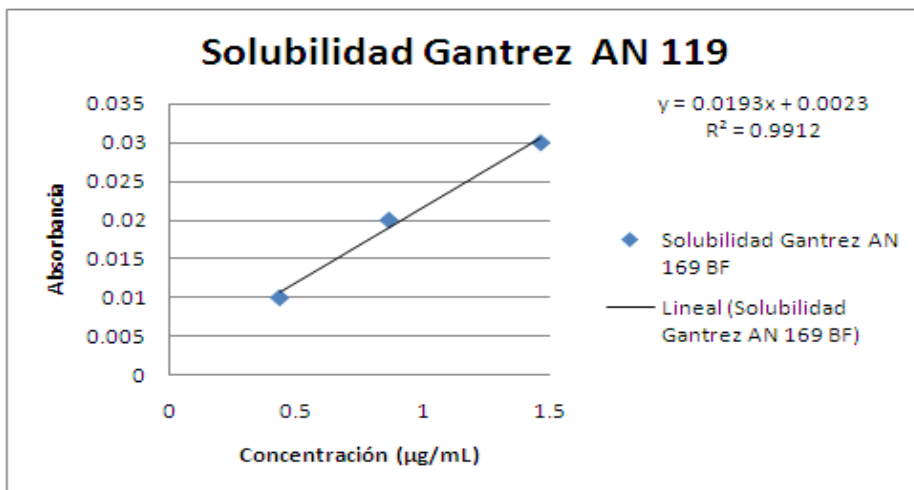
◆ GANTREZ® S 97 BF

Concentración (mg/ml)	Absorbancia
0.1	0.1167
0.3	0.2643
0.5	0.4831
0.8	0.6713
1	0.7365



◆ GANTREZ® AN 119

Concentración (µg/ml)	Absorbancia
0.01	0.4316
0.02	0.8612
0.03	1.4582





La tabla 3.15 muestran los datos de la constante de solubilidad, determinados en el método gráfico.

Tabla 3.15 Solubilidad de Serie Gantrez®

GANTREZ®	Solubilidad
S 95S	9.12 mg/mL
AN149	14.94 ng/mL
AN169BF	39.40 ng/mL
S97BF	1.21 mg/mL
AN119	19.3 ng/mL

3.7 VISCOSIDAD

Tabla 3.16 Viscosidad de Serie Gantrez® a 25° C.

GANTREZ®	VISCOSIDAD (M.PA)
S 95S	700-3000 (11.1% solido acuoso)
AN149	40- 145 (10-15% Hidrolizado)
AN169BF	85- 1400 (10-15% Hidrolizado)
S97BF	70 (5% en solución) 340 (10% en solución)
AN119	15-35 (10-15% Hidrolizado)

Viscosidad reportada en el Brochures de Gantrez® de ISP.

En la Tabla 3.16 se presentan las viscosidades reportadas en la literatura. Analizando estos valores se decidió evaluar el Gantrez®S 95S y el AN 169BF ya que presentan viscosidades similares comparadas con el Hidroxipropil metil celulosa (HPMC) que se utiliza en las matrices de liberación modificada (como el HPMC K4M, K15M y K100M).

Se emplearon diferentes concentraciones los cual permitirá conocer la viscosidad, estas concentraciones fueron: 1%, 5%, 10% y 30% (m/v). Estos porcentajes son los comúnmente usados en algunas formulaciones para matrices de liberación modificada y para matrices de liberación inmediata, esto a su funcionalidad como excipiente es decir como polímero.

La evaluación se realizó en un viscosímetro de Brookfield a 25° C con aguja del número 2 a 50 rpm como un estándar de este estudio, las lecturas arriba del 80% se decidió tomar como resultado. Las lecturas se realizaron por triplicado y se consideró el valor promedio para este estudio.

Tabla 3.17 Resultados de Viscosidad de Gantrez® S 95S

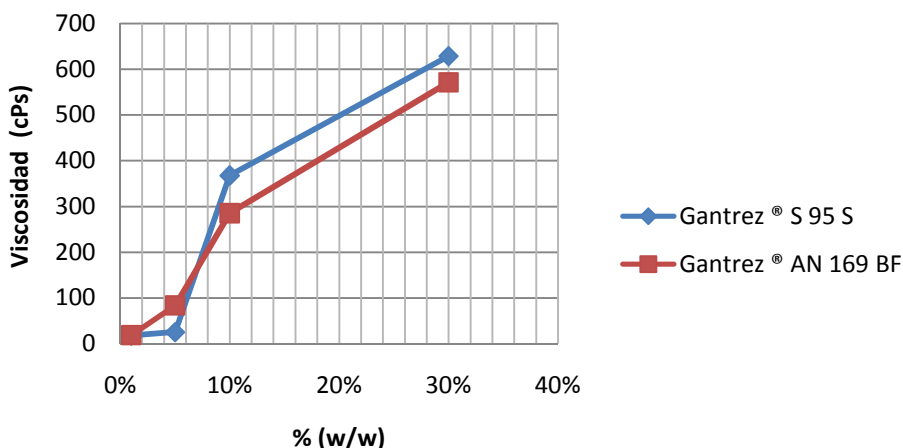
CONCENTRACIÓN (%)	1%	5%	10%	30%
Viscosidad Promedio(cPs)	17.6	25.3	367.6	628.6



Tabla 3.18 Resultados de Viscosidad de Gantrez® AN 169 BF

CONCENTRACIÓN (%)	1%	5%	10%	30%
Viscosidad Promedio (cPs)	18.6	83.3	285.3	571.4

Viscosidad de Gantrez®



Como se puede observar, al comparar los resultados experimentales con los resultados reportados en la literatura no se encuentra una concordancia al compararse con los valores del HPMC que se reporta en la literatura en 2% este con valor de K4M, K15M, K100M alcanzando viscosidades de 4000, 15000 y 100000 cPs respectivamente (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 15 edición) las cuales se ocupan comúnmente en las formulaciones de matrices de liberación modificada.

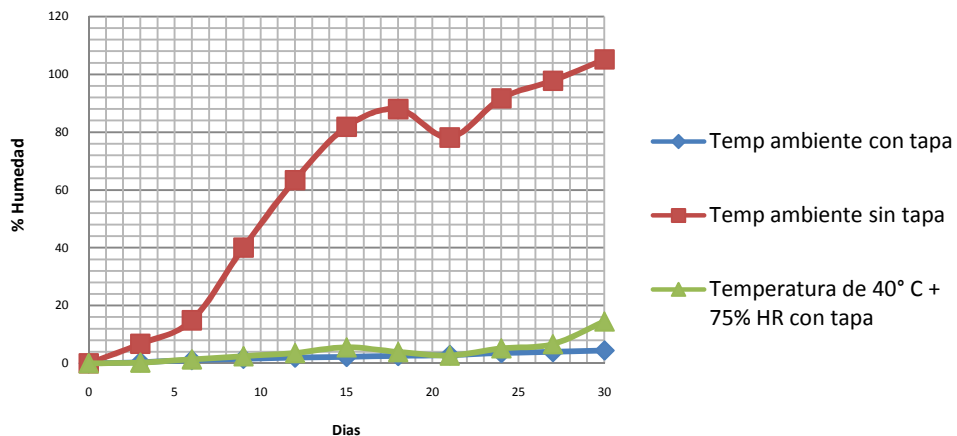
Con esto deliberamos que no se alcanzó la viscosidad requerida para éstas formulaciones.

3.8 PERDIDA POR SECADO (Higroscopicidad)

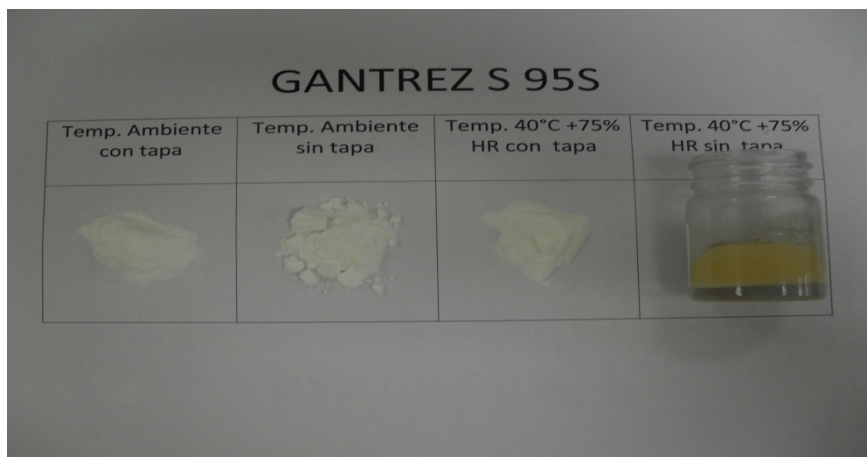
Para esta prueba se considero el día Cero el 31 de agosto 2010 fecha de inicio de la evaluación. La fecha de término fue el día 1 de octubre del año 2010. Los resultados se muestran en las siguientes gráficas y figuras después de 1 mes de la evaluación de este parámetro.



Higroscopicidad de Gantrez S 95S

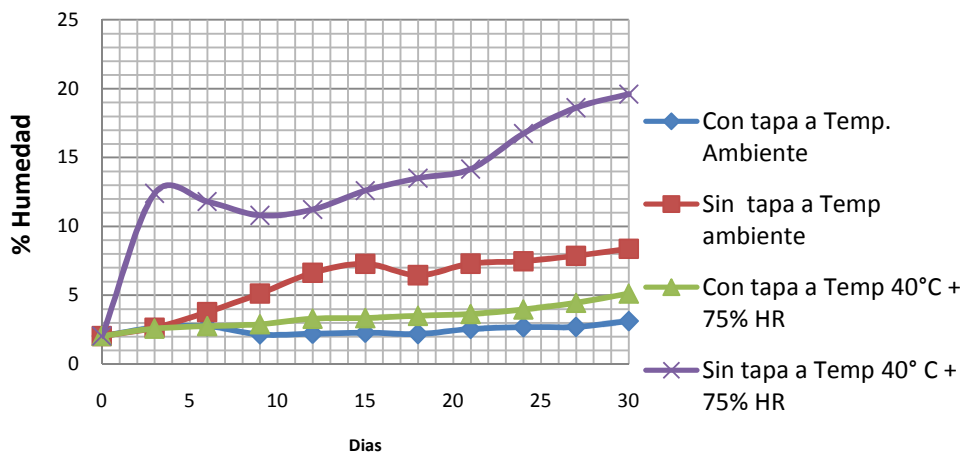


Grafica 3.1 Higroscopicidad de Gantrez® S 95S

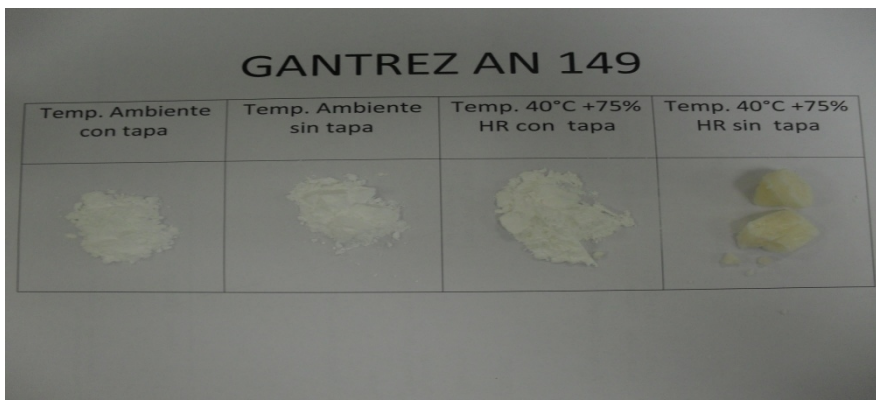


Fotografía 3.1 Gantrez® S 95S

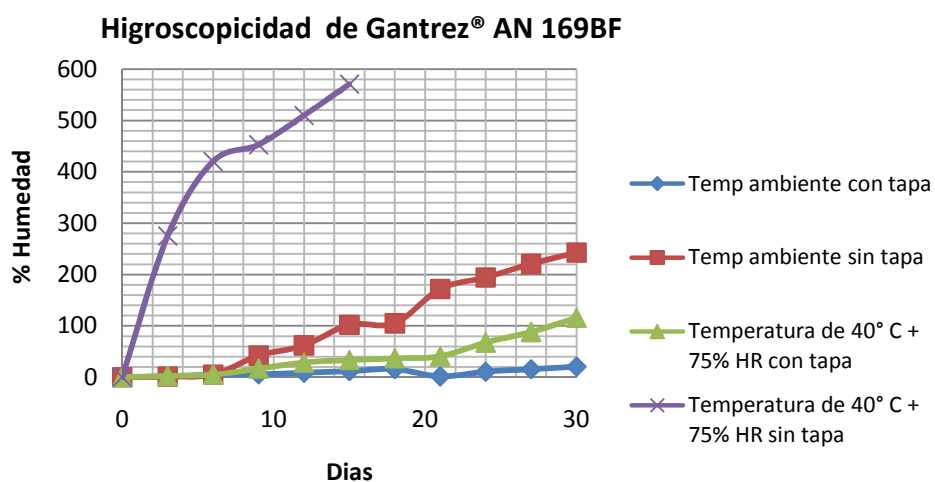
Higroscopicidad de Gantrez AN 149



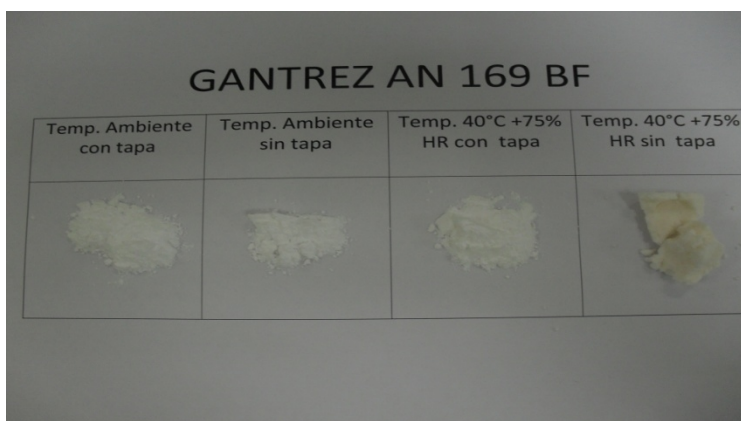
Grafica 3.2 Higroscopicidad de Gantrez® AN 149



Fotografía 3.2 Gantrez® AN 149



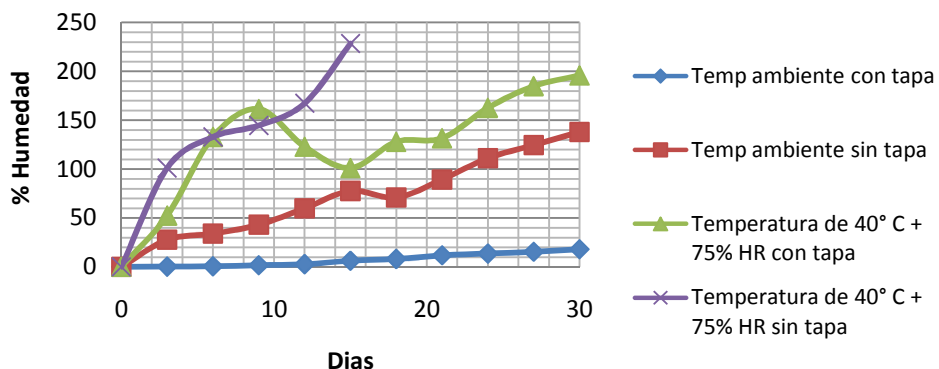
Gráfica 3.3 Higroscopicidad de Gantrez® AN 169 BF



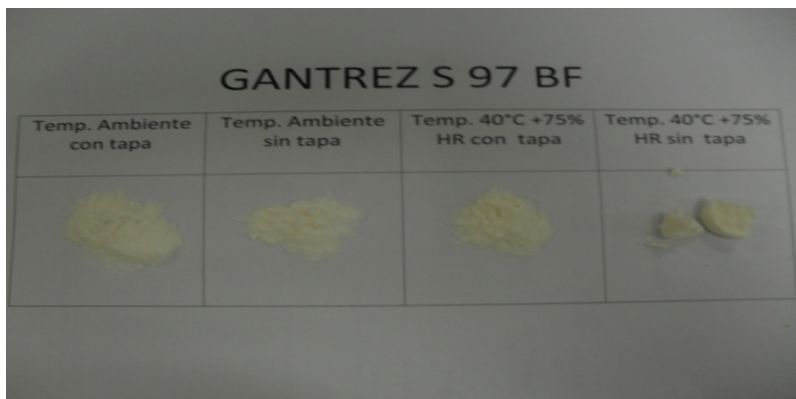
Fotografía 3.3 Gantrez® AN 169 BF



Higroscopicidad de Gantrez® S 97BF

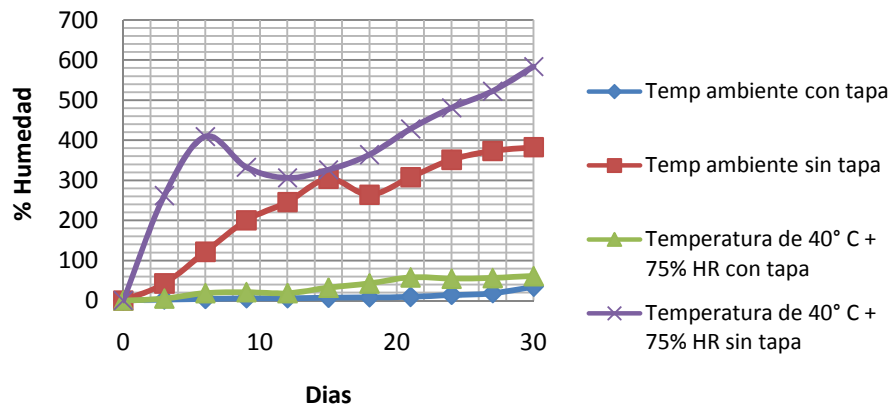


Grafica 3.4 Higroscopicidad de Gantrez® S 97 BF

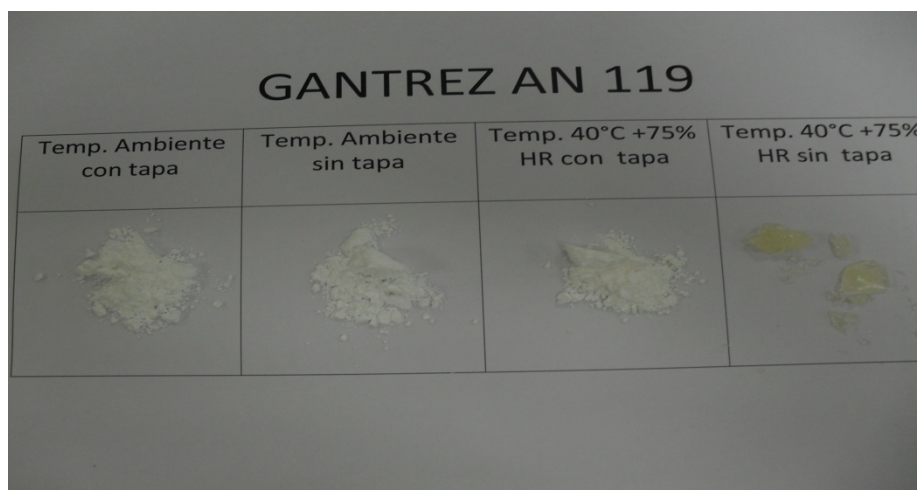


Fotografía 3.4 Gantrez® S 97 BF

Higroscopicidad de Gantrez® AN 119



Grafica 3.5 Higroscopicidad de Gantrez® AN 119



Fotografía 3.5 Gantrez® AN 119

Como se puede observar de las gráficas anteriores vemos que los productos de la Serie Gantrez® son muy higroscópicos hasta llegar a un estado de licuefacción en condiciones controladas (como lo vimos a 40° C ± 75% Humedad relativa), esta propiedad afecta la dureza de las tabletas al tener en la formulación alguno de estos productos, ya que retardan el perfil de disolución, es decir la liberación del fármaco.



3.9 DETERMINACIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

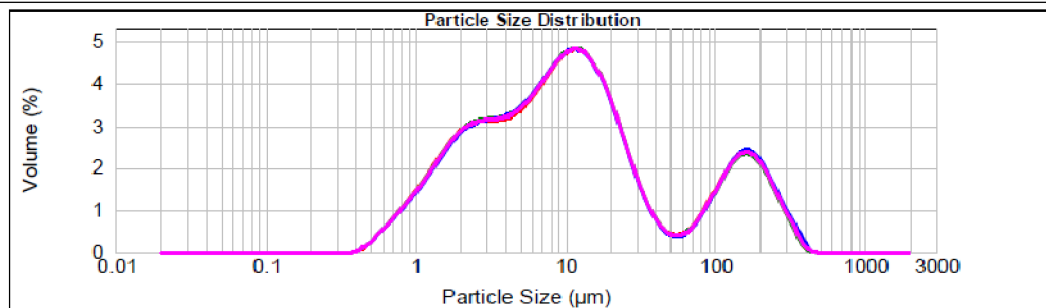
Se determinó el tamaño de partícula de los Gantrez® de la Serie AN, los resultados son los siguientes



Result Analysis Report

Sample Name: Gantrez AN119 - Average	SOP Name:	Measured: Miércoles, 19 de Enero de 2011 11:49:47 a.m.	
Sample Source & type: Works = Facultad de Química. UNAM	Measured by: USAI	Analysed: Miércoles, 19 de Enero de 2011 11:49:48 a.m.	
Sample bulk lot ref: 03800198128	Result Source: Averaged		
Particle Name: Default	Accessory Name: None	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.520	Absorption: 0.1	Size range: 0.020 to 2000.000 um	Obscuration: 15.17 %
Dispersant Name: Water	Dispersant RI: 1.330	Weighted Residual: 1.350 %	Result Emulation: Off
Concentration: 0.0095 %Vol	Span : 15.004	Uniformity: 3.55	Result units: Volume
Specific Surface Area: 1.37 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 4.373 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 38.393 um	

d(0.1): 1.617 um d(0.5): 9.649 um d(0.9): 146.387 um



- Gantrez AN119, Miércoles, 19 de Enero de 2011 11:49:47 a.m.
- Gantrez AN119, Miércoles, 19 de Enero de 2011 11:50:12 a.m.
- Gantrez AN119, Miércoles, 19 de Enero de 2011 11:50:36 a.m.
- Gantrez AN119 - Average, Miércoles, 19 de Enero de 2011 11:49:47 a.m.

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.010	0.00	0.106	0.00	1.096	1.60	11.482	4.36	120.226	1.93	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	1.88	13.183	4.23	138.038	2.12	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	2.16	15.136	3.95	158.469	2.14	1659.567	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	2.41	17.378	3.62	181.970	1.98	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	2.62	19.953	3.00	208.930	1.68	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	2.75	22.909	2.42	239.983	1.29	2511.898	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	2.82	26.303	1.85	275.423	0.90	2884.032	0.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	2.85	30.200	1.33	316.228	0.56	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	2.87	34.674	0.90	363.078	0.18	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	2.92	39.811	0.60	416.899	0.03	4365.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.10	4.365	3.02	45.709	0.42	478.630	0.00	5011.872	0.00
0.045	0.00	0.479	0.26	5.012	3.19	52.481	0.37	548.541	0.00	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	3.42	60.256	0.43	630.957	0.00	6606.934	0.00
0.060	0.00	0.631	0.46	6.607	3.68	69.183	0.61	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	0.88	7.586	3.95	79.433	0.90	831.764	0.00	8709.636	0.00
0.079	0.00	0.832	1.10	8.710	4.18	91.201	1.25	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.955	1.34	10.000	4.33	104.713	1.62	1096.478	0.00		
0.105	0.00	1.096	1.60	11.482	4.36	120.226	1.93	1258.925	0.00		

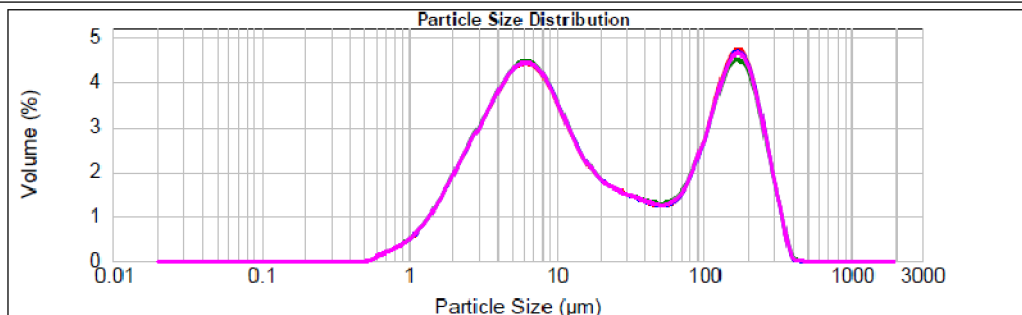
Operator notes: Realizo: QFB. Victor H. Lemus / M.em C. Nayeli Lopez



Result Analysis Report

Sample Name: Gantrez R AN149 - Average	SOP Name:	Measured: Miércoles, 19 de Enero de 2011 12:03:06 p.m.	
Sample Source & type: Works = Facultad de Química. UNAM	Measured by: USAI	Analysed: Miércoles, 19 de Enero de 2011 12:03:07 p.m.	
Sample bulk lot ref: 03800206867	Result Source: Averaged		
Particle Name: Default	Accessory Name: None	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.520	Absorption: 0.1	Size range: 0.020 to 2000.000 um	Obscuration: 14.59 %
Dispersant Name: Water	Dispersant RI: 1.330	Weighted Residual: 1.097 %	Result Emulation: Off
Concentration: 0.0136 %Vol	Span : 14.441	Uniformity: 4.33	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.861 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 6.966 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 65.124 um	

d(0.1): 2.660 um d(0.5): 13.731 um d(0.9): 200.961 um



- Gantrez R AN149, Miércoles, 19 de Enero de 2011 12:03:06 p.m.
- Gantrez R AN149, Miércoles, 19 de Enero de 2011 12:03:31 p.m.
- Gantrez R AN149, Miércoles, 19 de Enero de 2011 12:03:56 p.m.
- Gantrez R AN149 - Average, Miércoles, 19 de Enero de 2011 12:03:06 p.m.

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	0.82	11.482	2.68	120.226	3.54	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.84	13.183	2.29	138.038	4.00	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	1.11	15.136	1.87	158.489	4.18	1659.587	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	1.11	17.378	1.87	181.970	4.18	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	1.42	19.953	1.73	209.030	3.98	2187.782	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	1.75	22.909	1.57	239.883	3.43	2511.888	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	2.09	26.303	1.45	275.423	2.63	2884.032	0.00
0.028	0.00	0.275	0.00	2.884	2.43	30.200	1.38	319.228	1.74	3211.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	2.77	34.674	1.31	363.078	0.97	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	3.11	39.811	1.24	416.889	0.15	4365.155	0.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	3.44	45.709	1.12	478.630	0.00	5011.872	0.00
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	3.92	52.481	1.13	549.541	0.00	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	4.00	60.258	1.22	630.957	0.00	6608.904	0.00
0.060	0.00	0.631	0.07	6.607	4.00	69.183	1.22	724.438	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	0.14	7.588	3.94	79.433	1.44	831.764	0.00	8709.036	0.00
0.079	0.00	0.832	0.23	8.710	3.75	91.201	1.81	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.955	0.32	10.000	3.44	104.713	2.33	1096.478	0.00		
0.105	0.00	1.096	0.45	11.482	3.08	120.226	2.94	1258.925	0.00		

Operator notes: Realizo: QFB, Victor H. Lemus / M.em C. Nayeli Lopez



MASTERSIZER



Result Analysis Report

Sample Name:
Gantrez AN169BF - Average

SOP Name:

Measured:
Miércoles, 19 de Enero de 2011 11:36:09 a.m.

Sample Source & type:
Works = Facultad de Química. UNAM

Measured by:
USAI

Analysed:
Miércoles, 19 de Enero de 2011 11:36:10 a.m.

Sample bulk lot ref:
H3700191036

Result Source:
Averaged

Particle Name:
Default

Accessory Name:
None

Analysis model:
General purpose

Sensitivity:
Normal

Particle RI:
1.520

Absorption:
0.1

Size range:
0.020 to 2000.000 um

Obscuration:
15.15 %

Dispersant Name:
Water

Dispersant RI:
1.330

Weighted Residual:
0.773 %

Result Emulation:
Off

Concentration:
0.0243 %Vol

Span :
4.696

Uniformity:
1.44

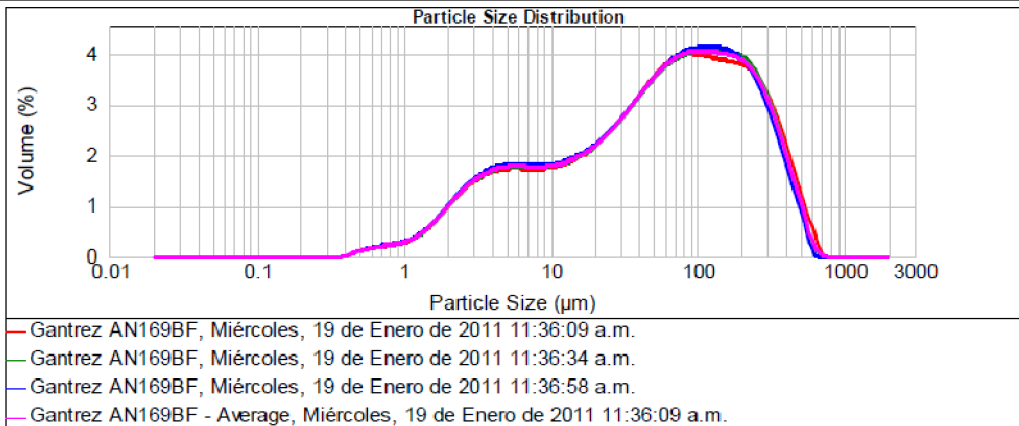
Result units:
Volume

Specific Surface Area:
0.53 m²/g

Surface Weighted Mean D[3,2]:
11.314 um

Vol. Weighted Mean D[4,3]:
103.363 um

d(0.1): 3.979 um d(0.5): 58.153 um d(0.9): 277.090 um



Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.099	0.34	11.482	1.67	120.226	3.66	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.44	13.183	1.73	138.038	3.63	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.57	15.136	1.82	158.489	3.60	1659.587	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.74	17.378	1.92	181.970	3.53	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.92	19.953	2.05	208.930	3.40	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	1.10	22.909	2.21	239.883	3.18	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	1.28	26.303	2.38	275.423	2.87	2884.032	0.00
0.028	0.00	0.275	0.00	2.884	1.39	30.200	2.56	316.228	2.45	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	1.49	34.674	2.76	363.078	1.97	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	1.56	39.811	2.96	416.869	1.44	4365.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.366	1.60	45.709	3.15	478.630	0.97	5011.872	0.00
0.046	0.00	0.479	0.06	5.012	1.61	52.481	3.33	549.541	0.36	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.15	5.754	1.61	60.256	3.47	630.957	0.07	6606.934	0.00
0.060	0.00	0.631	0.19	6.607	1.61	69.183	3.57	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	0.21	7.586	1.60	79.433	3.64	831.794	0.00	8709.636	0.00
0.079	0.00	0.832	0.23	8.710	1.61	91.201	3.66	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.955	0.23	10.000	1.63	104.713	3.66	1098.478	0.00		
0.105	0.00	1.099	0.27	11.482	1.63	120.226	3.66	1258.925	0.00		

Operator notes: Realizo: QFB. Victor H. Lemus / M.em C. Nayeli Lopez



3.10 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 3.19 Caracterización Reológicas de Serie Gantrez®

GANTREZ®	Velocidad de flujo (g/seg)	Ángulo de reposo	Criterio (Ángulo de Reposo.)	Densidad aparente (g/ml)	Densidad Compactada (g/mL)	Índice de Carr	Tipo de flujo de acuerdo a Carr
S 95S	1.25	27°	Bueno	0.37	0.40	7.5	Excelente
AN149	1.16	24.5°	Excelente	0.325	0.35	7.69	Excelente
AN169BF	0.58	25°	Excelente	0.20	0.22	9.00	Excelente
S97BF	3.35	33°	Aceptable	0.77	0.96	21.42	Pobre
AN119	0.19	29°	Bueno	0.31	0.36	13.88	Bueno

Como se observa en la Tabla 19, se presenta un resumen de las características reológicas de la serie Gantrez®.

Los Gantrez® S 95S, AN 149, AN 169 BF y AN 119, tienen muy buenas características de flujo esto facilita el flujo de gránulo a gránulo, así como la alimentación de la tolva a la matriz pero la compresibilidad es mala. Esto se verifica por que la diferencia entre la densidad aparente y compactada es muy pequeña y su flujo por es bueno.

Mientras que el Gantrez® S97 BF tiene muy buenas propiedades de compresibilidad, la diferencia entre la densidad aparente y la densidad compactada es mayor en comparación al resto de los Gantrez® evaluados, ya que elimina el aire que se encuentra y permite que se adhieran las partículas del polvo para lograr la tableta, sin embargo no tiene buenas propiedades de flujo.

Se sabe que la Serie Gantrez® es higroscópica, factor que afecta la dureza de las tabletas, provocando un aumento en dicha propiedad, por lo que retarda más la liberación del principio activo.

El Gantrez® S 95S y AN 169BF, serán sometidos a una segunda etapa de formulación con principio activo, dado que alcanzan viscosidades alrededor de 600 cPs en un 30% en solución lo que es equivalente al polímero en una formulación.



Gantrez® S 95 S es soluble y al ser higroscópico puede aumentar la dureza de las tabletas la liberación del fármaco, como su viscosidad es alta podría promover un mecanismo de difusión en una matriz, al liberar el fármaco.

Mientras tanto Gantrez® AN 169 BF no es soluble también es higroscópico puede permitir el retardo de la liberación del fármaco para matrices de liberación modificada.

CAPÍTULO IV

Evaluación de Gantrez ® con un Principio Activo.

4.1 JUSTIFICACIÓN

Como se mencionó en el capítulo III, antes de iniciar con la formulación de un nuevo medicamento, es necesario caracterizarlo para definir cuáles son los excipientes, procesos y materiales de empaque necesarios, además de mantener sus propiedades durante los procesos de fabricación y distribución.

Primero se eligió el principio activo para evaluar al excipiente Gantrez ®, considerando los siguientes aspectos:

- a) Disponibilidad del principio activo.
- b) Disponibilidad de las instalaciones de ISP México en el Laboratorio de Pharma para realizar la evaluación. Acceso a los equipos e instrumentos así como tiempo necesario para el estudio.
- c) Que se trate de un principio activo que atienda a una enfermedad de alta incidencia en México.
- d) Evaluar la oferta y la demanda de estos medicamentos en nuestro país y si es funcional para el sector farmacéutico.
- e) Determinar la dosis del principio activo que se utilizara.
- f) Que el método de análisis de Perfil de disolución del principio activo que sea un poco más factible.

Tabla 4.0 Principios Activos Considerados.

POSIBLES API's	DOSIS	FARMACOLOGIA	EMPRESAS QUE LO FABRICAN	VENTAS
Tramadol	200 mg	Analgésico	Adamong	No
	150 mg		Wyeth	Disponible
	50 mg			
Metformina	1000 mg	Hipoglucemiante	Merck	No
	850 mg		Armstrong	Disponible
	500 mg			
Nifedipino	60 mg	Antihipertensivos	Bayer –Schering	No
	30 mg		Kendrick	Disponible
	10 mg		Landsteiner	

4.2 PRINCIPIO ACTIVO SELECCIONADO: NIFEDIPINO

Se seleccionó al Nifedipino tabletas de 30 mg porque es un fármaco bien caracterizado, es sencillo encontrar en la literatura la información necesaria para proponer los ensayos de pruebas de tableteo, se utiliza como Antihipertensivo que es considerado como una de las enfermedades de alta incidencia en México.

Actualmente, se comercializan en México dos formas farmacéuticas que contienen Nifedipino. La tabla 4.1 las enlista, la forma farmacéutica, la dosis y el laboratorio fabricante. (PLM, 2007)

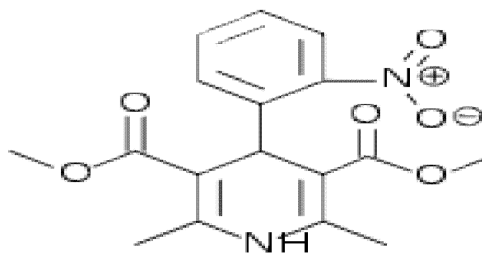


Tabla 4.1 Presentaciones más comunes de Nifedipino expendidas en México

Nombre comercial	Presentación	Dosis	Laboratorio
Adalat	Cápsulas	10 mg	Bayer
Adalat CC	Comprimido	30 mg	Bayer
Adalat OROS	Tabletas	30 ó 60 mg	Bayer
Adalat RETARD	Comprimido	10 mg	Bayer
Noviken	Tabletas	30 mg	Kendrick

4.2.1 CARACTERIZACIÓN DEL NIFEDIPINO

a) CARACTERÍSTICAS DE NIFEDIPINO



NIFEDIPINO

Fórmula : C₁₇H₁₈N₂O₆

Peso Molecular: 346.335 g/mol

Punto de Fusión: 173° C (343°F)

Solubilidad : 5 – 6 µg/mL en pH de 4 -13

Detección: Espectroscopia UV 238nm

Protección: a la Luz a una temperatura menor a 30° C.

Clasificación Biofarmacéutica: Este fármaco es considerado dentro de la Clasificación II:

De Baja Solubilidad y de Alta Permeabilidad.

b) FARMACODINAMIA

Los conductos del calcio tipo L son dominantes en el músculo liso y cardiaco y se conoce que contienen varios receptores. El Nifedipino es un inhibidor del flujo del ión calcio (bloqueador lento de los canales o antagonista del ión calcio) e inhibe el flujo transmembranales de los iones calcio en el músculo cardiaco y músculo liso. Los procesos contráctiles del músculo cardiaco y músculo liso vascular son dependientes del movimiento extracelular de los iones calcio dentro de estas células a través de canales iónicos específicos. Nifedipino inhibe selectivamente el flujo de iones calcio a través de la membrana celular del músculo cardiaco y el músculo liso vascular sin alterar las concentraciones séricas de calcio (Goodman y Gilman, 2003).



c) FARMACOCINÉTICA

El Nifedipino se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal, previo paso metabólico en el hígado. Su biodisponibilidad después de una administración oral se presenta entre 45 y 75%. La concentración máxima en sangre se encuentra después de 30 a 120 minutos, con una vida media de 2 a 5 horas. De 92 a 98% del Nifedipino se une a proteínas del plasma; se metaboliza casi totalmente en el hígado, un 70 a 80% de la dosis es excretado por la orina casi completamente como metabolitos inactivos.

Tabla 4.2 Farmacocinética de Nifedipino

BIODISPONIBILIDAD	45-56%
UNIÓN PROTEICA	92-98%
METABOLISMO	Hepática y gastrointestinal
VIDA MEDIA	2 horas
EXCRECIÓN	Renal >50%, bilis 5-15%

d) USOS DE NIFEDIPINO

Antihipertensivo: Hipertensión arterial leve, moderada y severa. Hipertensión arterial secundaria, como coadyuvante en el tratamiento etiológico (Feocromocitoma, aldosteronismo primario, estenosis de la arteria renal). Crisis (urgencias) hipotensivos. (PLM, 2007).

Antianginoso: Tratamiento y profilaxis de la insuficiencia coronaria aguda y crónica (especialmente angina de pecho y secuelas del infarto del miocardio); angina de esfuerzo, angina de Prinz metal y angina inestable (PLM, 2007).

e) CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DE NIFEDIPINO

Se evaluaron las características reológicas de este principio activo, para decidir la formulación en las matrices y elegir los excipientes; algunos parámetros evaluados fueron:

La apariencia física, la densidad aparente y compactada, ángulo de reposo, velocidad de flujo, Índice de Carr y Humedad.

Estas pruebas se realizaron experimentalmente en el laboratorio por triplicado, en la Tabla 4.3 se muestran los resultados obtenidos en los diferentes parámetros.

Tabla 4.3 Reología de Nifedipino

ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Apariencia	Polvo amarillo, libre partículas extrañas sin olor y sabor amargo.
Densidad aparente	0.2968 g/mL
Densidad Compactada	0.556 g/mL



ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Velocidad de flujo	0.37 g/ seg (con ayuda)
Índice de Carr	47 Pésimo
Contenido de Humedad	0.17 %
Angulo de reposo	50° Pésimo

Como se puede observar en los resultados obtenidos, el Nifedipino tiene muy buenas características de Compresibilidad, esto determinó con la diferencia entre la densidad aparente y compactada que es grande lo que permite eliminar el aire y unir las partículas del polvo, aunque el flujo es pésimo, se comprobó con los parámetros de velocidad de flujo, el resultado del Índice de Carr y el Ángulo de reposo por lo que se añadieron algunos excipientes que coadyuvaron a mejorar su compresibilidad.

f) PERDIDA POR SECADO DE NIFEDIPINO (HIGROSCOPICIDAD)

La humedad a la que está expuesto un sólido juega un papel clave en la estabilidad física y química de éste, porque afecta desde la velocidad de disolución, los cambios polimórficos, la interacción entre componentes en una mezcla y la degradación química, así como la susceptibilidad a hidrólisis, hasta propiedades como flujo, compactación, adherencia y cohesión entre partículas.

Se pesaron 25 g de muestra y se someterá a las siguientes condiciones :

- Temperatura ambiente (23 – 30°C) con tapa cerrada.
- Temperatura ambiente (25 – 30°C) sin tapa.
- Temperatura de 45° C + 70% de humedad con tapa cerrada.
- Temperatura de 45° C + 70% de humedad sin tapa.

Se medirán cada 3 días la humedad del polvo a las diferentes condiciones en la Termobalanza. Se pesaron muestras de 0.5 g y mantuvo a 105°C por 5 minutos, esto como un estándar para el estudio.

Se gráfico el porcentaje de humedad contra tiempo en un periodo de un mes.

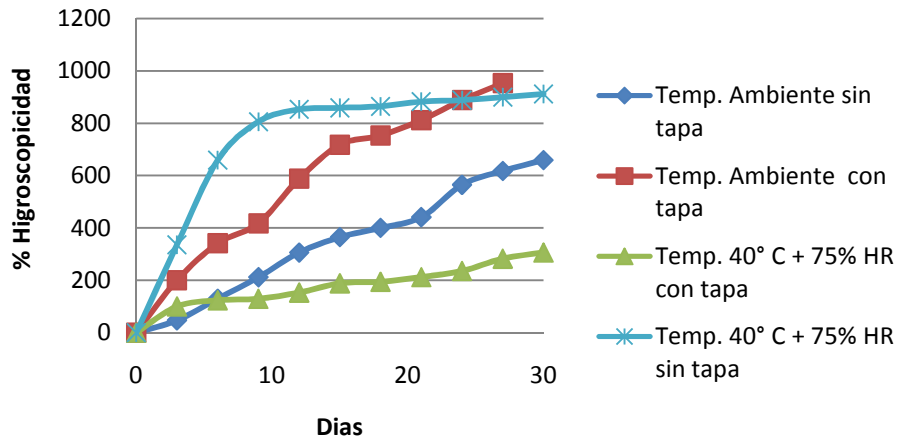
El día Cero es: 28 de Octubre cuando empieza a correr la prueba.

Los resultados se muestran en la siguiente Grafica 4.1



Grafica 4.1 Higroscopicidad de Nifedipino

Higroscopicidad de Nifedipino



Como se puede observar en la grafica anterior el Nifedipino es muy higroscopico, por lo cual puede ayudar a retardar un poco la liberacion del principio activo, asi como tambien la actividad terapeutica.

4.3 PROPUESTA DE DISEÑO EXPERIMENTAL PARA LA POSIBLE FORMULACIÓN

Esta propuesta se hará primero por compresión directa ya que se elimina algunas etapas de fabricación reduciendo costos, tiempo, equipo y personal. Suprime el calor y la humedad aumentando la estabilidad del fármaco. Además de que la desintegración y la disolución son adecuadas y el tamaño de partícula es uniforme.

Se tiene una fluidez elevada, ya que garantizamos un deslizamiento en la tolva a la matriz de la Tableteadora presentando una uniformidad, compresibilidad elevada esto para evitar la deformación, altamente compactables esto para ver la capacidad para consolidarse y formar la tableta y lograr una dureza adecuada.

Las tabletas fueron formuladas con el principio activo que es el Nifedipino, Gantrez® S 95 S y AN 169 BF (International Specialty Products, ISP, Wayne, NJ), siendo el polímero de liberación modificada, el Advantose 100 (SPI Pharma) es un diluyente a base de Maltosa cristalina que ayuda a alcanzar durezas altas y a mejorar el flujo del polvo, el Plasdone S 630 (International Specialty Products, ISP, Wayne, NJ) un aglutinante de compresión directa que es Copovidona y el Lubripharm (SPI Pharma, NJ) que es químicamente el estéril fumarato de sodio que funciona como el lubricante

La descripción de la fórmula es la siguiente:

**A) PRIMERA FORMULACIÓN**

INFORMACIÓN GENERAL					
Nombre del Producto: Nifedipino 30 mg	No de Formula 1	Presentación: TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.	Lote: D-10-546	Tamaño de lote 100 g	Fecha de Fabricación 11/11/10

Tabla 4.4 Descripción de Formulación

MATERIA PRIMA (NOMBRE GENÉRICO)	PROVEEDOR	LOTE PROVEEDOR	COMPOSICIÓN DE LA FÓRMULA (%)	CANTIDAD POR UNIDAD DE DOSIFICACIÓN (mg)	CANTIDAD POR LOTE (g)
Nifedipino	HELM	N/A	20.00	30	60.000
GANTREZ® S95S	ISP	P500245120	30.00	45	90.000
ADVANTOSE 100	ISP	8H11	43.00	64.5	129.000
PLASDONE S630	ISP	059007687	5.00	7.5	15.000
LUBRIPHARM	SPI	07N145	2.00	3	6.000
			Total	150	300.000

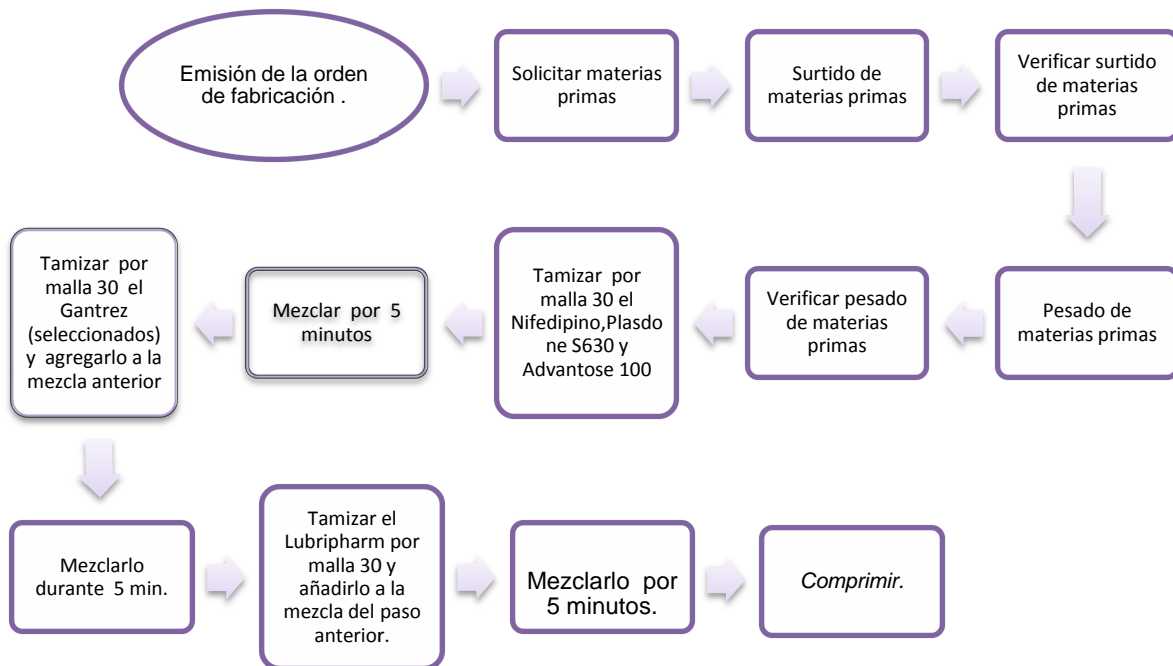
Realizado por / Fecha: JCRO 12/11/10Revisado por / Fecha: KPP 12/11/10

Nombre del producto: Nifedipino 60 mg	Presentación: Tabletas de Liberación Modificada	Lote: D-10-546	Tamaño de Lote: 100 g	Fecha de fabricación: 11/11/10
Etapas de Proceso:	Descripción:		Condiciones y Controles de proceso:	
PESADO	Registro de cada uno de los # de lote y las cantidades reales pesadas, nombre y fecha.		Ninguno	
MEZCLADO	Tamizar por malla 30 el Nifedipino, Plasdone S630 y Advantose 100 y mezclar por 5 minutos.		Malla No. 30 Tiempo de Mezclado: 5 minutos	
MEZCLADO	Tamizar por malla 30 el Gantrez (correspondiente a cada serie) y mezclar por 5 minutos.		Malla No. 30 Tiempo de Mezclado: 5 minutos	
MEZCLADO	Tamizar el Lubripharm por malla 30 y adicionarlo a mezcla del paso anterior y mezclarlo por 5 minutos.		Malla No. 30 Tiempo de Mezclado: 5 minutos	
COMPRESIÓN	Tabletear a peso y especificaciones, utilizando punzones tipo redondo del número 8.		Peso: 150mg ± 5% Dureza: A Determinar Friabilidad: Menor al 1 %	

Realizado por / Fecha: JCRO 12/11/10Revisado por / Fecha: KPP 12/11/10



DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO ANTERIOR



ESPECIFICACIONES ANTES DE COMPRIMIR LOS LOTES ANTERIORES

Lote: D-10-546

Especificación	Descripción , Intervalo o Valor	Resultado	Dictamen
Apariencia	Polvo amarillo homogéneo libre de partículas extrañas.	Polvo amarillo homogéneo libre de partículas extrañas	Cumple
Densidad aparente	A determinar	0.37 g/mL	Cumple
Densidad Compactada	A determinar	0.53 g/mL	Cumple
Ángulo de Reposo	A determinar	23°	Cumple
Ángulo de espátula	A determinar	19.5°	Cumple
Velocidad de flujo	A determinar	0.99 g/seg	Cumple
Índice de Carr	A determinar	30.2	Cumple
Contenido de Humedad	A determinar	3.08%	Cumple

ESPECIFICACIONES PARA LOS COMPRIMIDOS

Lote: D-10-546

Especificación	Descripción , Intervalo o Valor	Resultado	Dictamen
Apariencia	Tabletas redondas, convexas de color amarillo.	Tabletas redondas, convexas de color amarillo.	Cumple
Diámetro de tableta	8 cm	8 cm	Cumple



Especificación	Descripción , Intervalo o Valor	Resultado	Dictamen
Dureza	8- 11 Kp.	9.26 Kp.	Cumple
Peso promedio	150,0 mg ± 5%	151.22	Cumple
Friabilidad	>1.0%	0.39%	Cumple
Desintegración	A determinar	En agua: 1 h. 8 min En HCl 0.1 N + 0.5% LSS: 50 min. Sol. Fosfatos pH 7.4: 20 min	Conclusión
Disolución	No cumple con la USP	No cumple con la USP	No cumple con la USP

En cuanto a la prueba de desintegración, cabe mencionar que se realizó en agua, ácido clorhídrico 0.1 N + 0.5% de LSS y en solución Buffer de Fosfatos pH=7.4, los dos últimos están marcados en la monografía de la USP 32.

En esta formulación no se realizó la disolución dado que el pH del medio en que se realiza el perfil es de 7.4 y la matriz se desintegra más rápido. Se requiere de una hora para después tratarlo con HCl 0.1 N + 0.5% LSS en un periodo de 11 horas.

B) SEGUNDA FORMULACIÓN

INFORMACIÓN GENERAL					
Nombre del Producto: Nifedipino 30 mg	No de Formula 1	Presentación: TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.	Lote: D-10-547	Tamaño de lote 100 g	Fecha de Fabricación 11/11/10

Tabla 4.5 Descripción de Formulación

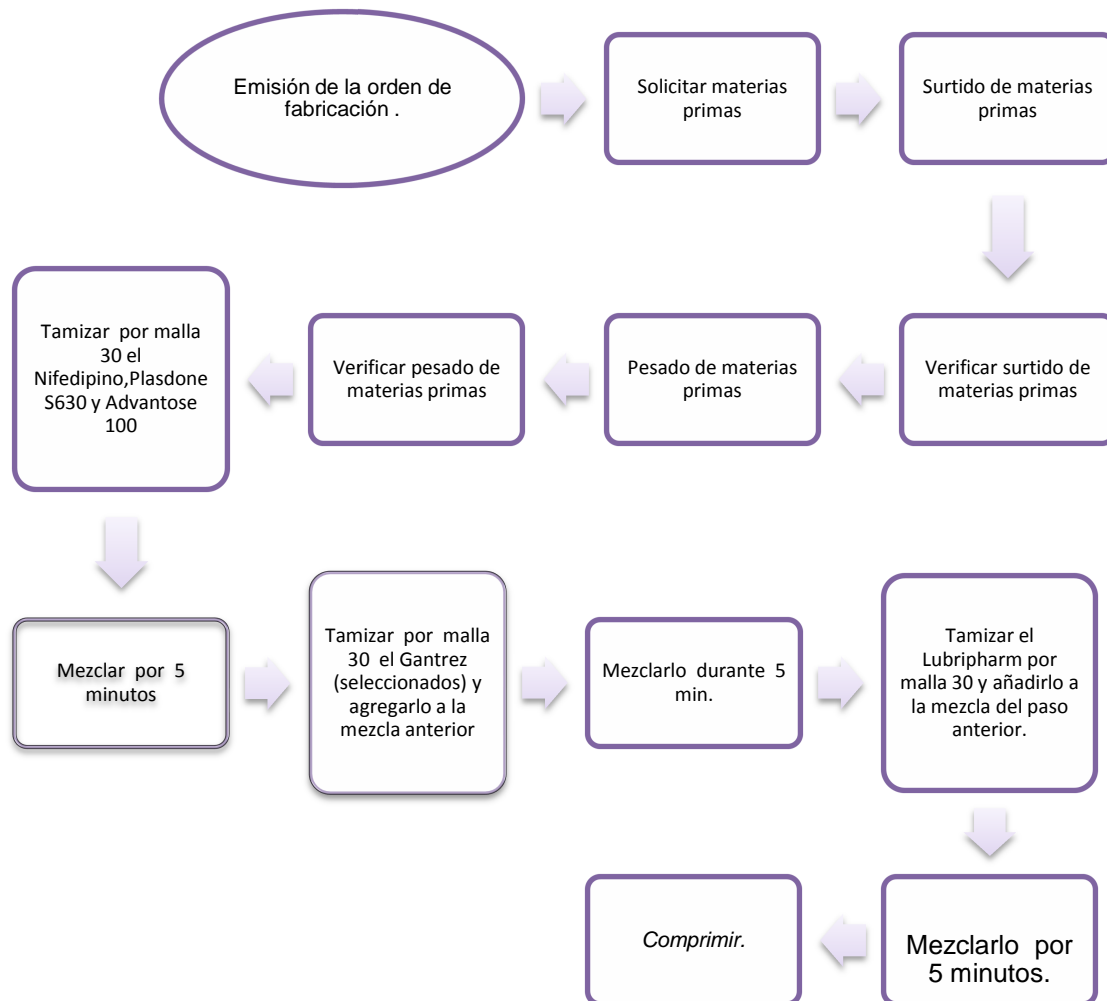
MATERIA PRIMA (NOMBRE GENÉRICO)	PROVEEDOR	LOTE PROVEEDOR	COMPOSICIÓN DE LA FÓRMULA (%)	CANTIDAD POR UNIDAD DE DOSIFICACIÓN (mg)	CANTIDAD POR LOTE (g)
Nifedipino	HELM	N/A	20.00	30	60.000
GANTREZ® AN 169BF	ISP	P500245120	30.00	45	90.000
ADVANTOSE 100	ISP	8H11	43.00	64.5	129.000
PLASDONE S630	ISP	059007687	5.00	7.5	15.000
LUBRIPHARM	SPI	07N145	2.00	3	6.000
			Total	150	300.000

Realizado por / Fecha: JCRO 12/11/10

Revisado por / Fecha: ___KPP 12/11/10



DIAGRAMA DE FLUJO DE PROCESO.

**ESPECIFICACIONES ANTES DE COMPRIMIR LOS LOTES ANTERIORES****Lote: D-10-547**

Especificación	Descripción , Intervalo ó Valor	Resultado	Dictamen
Apariencia	Polvo amarillo, homogéneo, libre de partículas extrañas.	Polvo amarillo, homogéneo, libre de partículas extrañas	Cumple
Densidad aparente	A determinar	0.37 g/mL	Cumple
Densidad Compactada	A determinar	0.53 g/mL	Cumple
Ángulo de Reposo	A determinar	23°	Cumple
Ángulo de espátula	A determinar	19.5°	Cumple
Velocidad de flujo	A determinar	0.99 g/seg	Cumple
Índice de Carr	A determinar	30.2	Cumple
Contenido de Humedad	A determinar	3.08%	Cumple



ESPECIFICACIONES PARA LOS COMPRIMIDOS			
Lote: D-10-547			
Especificación	Descripción , Intervalo o Valor	Resultado	Dictamen
Apariencia	Tabletas redondas, convexas de color amarillo.	Tabletas redondas, convexas de color amarillo.	Cumple
Diámetro de tableta	8 cm	8 cm	Cumple
Peso promedio	150,0 mg ± 5%	153.87mg	Cumple
Dureza	8- 11 Kp.	10.4Kp.	Cumple
Friabilidad	>1.0%	0.39%	Cumple
Desintegración	A determinar	En agua: 1 h. 8 min En HCl 0.1 N + 0.5% LSS: 50 min. Sol. Fosfatos pH 7.4: 20 min	Conclusión
Disolución	12 Hrs de acuerdo a USP	12 Hrs de acuerdo a USP	12 Hrs de acuerdo a USP

Se realizó el Perfil de Disolución del las tabletas de Nifedipino de liberación modificada, conteniendo una dosis de 30 mg. El estudio se realiza de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, 32) , el metodo fue el 3 que nos menciona lo siguiente:

Se lleva acabo en dos fases

a) *Primera Fase.*

Medio: 0.05 M Buffer de Fosfatos, pH 7.5; 900 mL.

Aparato 2: 100 rpm.

Tiempo: 1 hora.

Procedimiento: Poner una tableta en el vaso del disolutor en donde contiene el Medio 1. Determinar la cantidad de $C_{17}H_{18}N_2O_6$ liberada en la fase 1; leer en el UV la Absorbancia a una longitud de onda máxima de 238 nm, filtrando la porción que será leída y comparándolo con la Solución Estándar y usando el Medio 1 como blanco.

b) *Segunda Fase*

Medio: 0.5% Lauril Sulfato de Sodio en un medio gástrico simulado sin enzimas con pH 1.2; 900 mL.

Aparato 2: 100 rpm.

Tiempo: 1, 4, 8, and 12 horas.

Procedimiento: Concluida la Fase 1 se retira la tableta y se transfiere al disolutor que contiene el Medio 2. Se determinar la cantidad de $C_{17}H_{18}N_2O_6$ liberada en la fase 1; leer en el UV la Absorbancia a una longitud de onda máxima de 238 nm, filtrando la porción que será leída y comparándolo con la Solución Estándar y usando el Medio 2 como blanco.

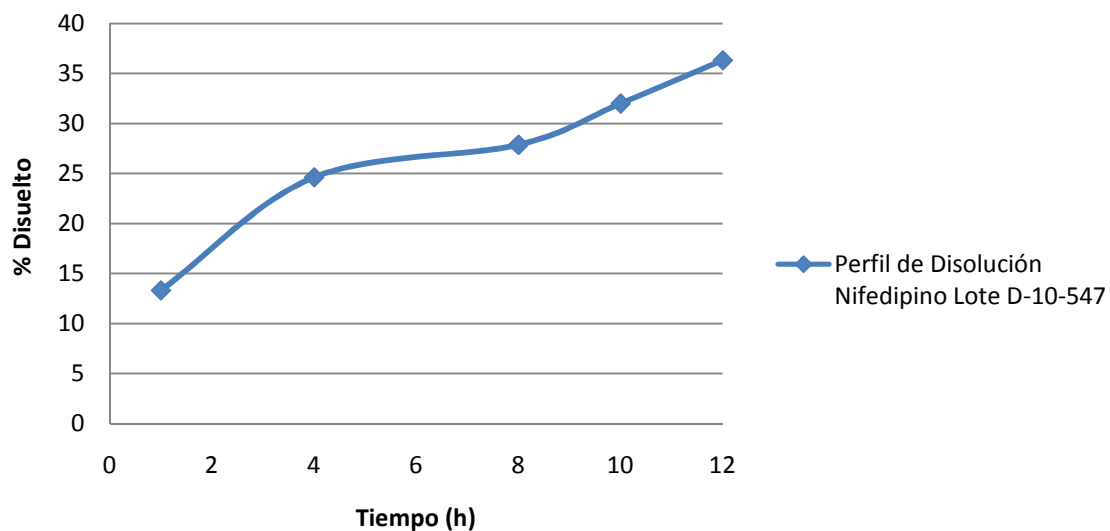


mg Disueltos de Nifedipino									
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Promedio	D.E	% C.V
Tiempo	mg Disueltos								
1	3.530	4.448	3.470	4.484	3.457	3.405	3.79937086	0.51812998	13.6372573
4	8.582	6.419	7.211	6.212	8.224	5.521	7.02849239	1.19877451	17.0559268
8	9.263	7.135	8.227	6.611	9.409	6.184	7.80524101	1.36960387	17.5472335
10	10.268	8.568	10.820	8.433	9.685	7.057	9.13899051	1.38246186	15.1270741
12	11.555	9.695	11.140	10.009	10.863	8.983	10.374916	0.97460624	9.39387114

%Nifedipino disuelto										
		V1	V2	V3	V4	V5	V6	Promedio	D.E	% C.V
Tiempo	Estándar	% Nifedipino								
1	2.5917	12.365	15.576	12.152	15.703	12.107	11.926	13.3052	1.8144	13.6373
4	2.5336	30.051	22.477	25.250	21.752	28.797	19.333	24.6104	4.1975	17.0559
8	2.4232	32.432	24.980	32.016	23.147	32.941	21.651	27.8618	5.1585	18.5146
10	2.4222	35.946	29.994	37.876	29.521	33.906	24.706	31.9920	4.8394	15.1270
12	2.5544	40.447	33.936	38.993	35.035	38.024	31.444	36.3136	3.4112	9.39387
Promedio	2.50502									
D.E.	0.06974									
% CV.	2.7842									

Grafica 4.2 Perfil de Disolución de Tabletas de Nifedipino CR (Lote D-10-547)

Perfil de Disolución Nifedipino Lote D-10-547





ANALISIS DE RESULTADOS

El estudio aplicado a la Serie ® Gantrez en matrices de liberación modificada que es una forma farmacéutica sólida podemos ver lo siguiente:

- La Serie Gantrez ® poseen las siguientes cualidades:
 - ✓ S 97S: buena propiedad de Compresibilidad, el flujo es malo.
 - ✓ S 95S, AN 149 y AN169 BF: buena propiedad de Flujo pero no comprimen

Esto se aplica para el caso de formulaciones que tuviéramos que elaborar por compresión directa, por lo tanto tendremos que hacer una elección de excipientes que nos ayuden a mejorar las propiedades que se requieren para comprimir sin tener contratiempos en el proceso.

- Para matrices de liberación HIDROFILIAS estas series no se pueden utilizar, mientras que en matrices de liberación que son HIDRÓFOBICAS, pueden utilizarse dada las propiedades de solubilidad que presenta la Serie Gantrez® AN
- El término Higroscopicidad significa la capacidad de captar agua, en este caso de un polvo. La Serie Gantrez es altamente higroscópico por que llega a un estado de Licuefacción/Endurecimiento, esto afectara a las tabletas aumentando su dureza, afectando la liberación del principio activo lo que se refleja en el perfil de disolución.
- La Viscosidad encontrada para Gantrez ® S 95S y AN 169 BF, es diferente a lo reportado en la literatura. Se sugiere a la compañía ISP, distribuidora de estos materiales, realizar la verificación de estas características para informar a sus clientes datos confiables.



CONCLUSION

El estudio aplicado a la Serie ® Gantrez se evaluó una nueva utilidad en tabletas de Liberación modificada que es una forma farmacéutica solida podemos ver lo siguiente:

Corroboramos que el sistema Gantrez ® AN 169 BF en un principio activo (Nifedipino) cumple con lo establecido en la USP, teniendo un periodo de 12 horas, se considera una nueva aplicación de este polímero su uso en la formulación de formas del tipo de liberación controlada. Y puede ayudar a la compañía ISP a dar a conocer algunas nuevas funcionalidades potenciales de sus productos.



BIBLIOGRAFÍA

1. ALI, S.L, (1989). *Nifedipine*: In Florey, K.(Ed.), Analytical profiles of drug substances, Vol. 18 Academic Press, New York, pp. 221-228.
2. ALPIZAR, R.A. HERNÁNDEZ, B.E (2009). *Formas Farmacéuticas Sólidas*, 2da Edición, Facultad de Química, UNAM, Facultad de Farmacia, UAEM, UNAM. 10-146.
3. FRAGA LÓPEZ, Francisco (2008). *Estudio calorimétrico de la reticulación del copolímero Metilviniléter y Anhídrido Maleico*, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Ciencias. 27002. Lugo. Universidad de Santiago de Compostela *Octubre de 2008; Aceptado: Diciembre.*
4. GOODMAN G.A. (2003) Las bases farmacológicas de la terapéutica, McGrawHill, 721-723.
5. GRZEGORZ G.B and STEVEN W.R.(2009) *Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once day products using different dissolution test apparatuses*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, Julio , pp. 147-155.
6. KOHLI D.P.S., SHAH D.H. (2000). *Manual de Formulaciones de Preparaciones Farmacéuticas*, 2ª edición, Easter Publishers, New Delhi. 215-219
7. LIEBERMAN H. A. and Lachman L (1992). *Pharmaceutical Dosage Forms; Tablets*, Vol. 1, 2. First Edition. USA, Marcel Dekker Inc. 1992.
8. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación.
9. *Pharmacopea of United States*, 32 edición.
10. PNO LPD 042 Reología de Polvos y Granulados, ISP, 2009. Vigente.
11. PNO LPD 018 Determinación de Humedad por Termobalanza, ISP, 2009 Vigente.
12. PNO LPD 064 Determinación de Viscosidad de suspensiones, geles y cremas, ISP, 2009 vigente.
13. REMINGTON P.J., *Farmacia*. Vigésima edición, tomo 1, Editorial Medica Panamericana, 2003, Buenos Aires. 708-713, 830-831.



14. ROWE C.R, SHESKEY P., OWEN C.S (2005). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press.
15. SARFARAZ K. N. (2004). *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations Compressed Solid Products Vol. 1* CRC PRESS, USA.
Chap 2 XIV
16. VIPPAGUNTA, R.S. and MAUL A.K. (2002) *Solid-state characterization of nifedipine solid dispersions*, International Journal of Pharmaceutics 236, Junio. Estados Unidos 111-123.
17. www.plm.com



GLOSARIO.

1. **PVM /MA:** Copolimero que es Polivinil éter y ácido maleico mejor conocido como Gantrez®.
2. **Viscosidad:** es la propiedad que caracteriza la resistencia de un fluido a desplazarse.
3. **Formas Farmacéuticas:** son preparaciones medicinales a que tienen como objetivo fundamental proteger al fármaco y facilitar su dosificación y administración para que éste pueda ser absorbido en el organismo del paciente.
4. **Polvos:** son formas farmacéuticas sólidas, que se caracterizan por ser de similar densidad y distribución de tamaño de partícula homogénea.
5. **PNO:** Procedimiento Normalizado de Operación: Serie de pasos e instrucciones que documentan y muestran de manera clara, secuencial y sencilla la manera de ejecutar una actividad ó acción.
6. **Reología:** Parte de la física que trata de la viscosidad, la plasticidad, la elasticidad y, en general, del flujo de la materia.
7. **Velocidad de flujo:** Es la cantidad de granulado que fluye libremente por un orificio dado, por unida de tiempo.
8. **Ángulo de reposo:** Es el ángulo máximo que puede formar el borde del granulado acumulado en forma de cono, con respecto a una superficie plana horizontal para que deslice sobre sus mismas partículas.
9. **Densidad aparente:** Es la razón de la masa del granulado entre el volumen que éste ocupa considerando que entre y dentro de las partículas existe aire que también ocupa un volumen que es sumado al volumen real de materia particulada.
10. **Densidad compactada:** Es la razón de la masa del granulado entre el volumen que ocupa más el volumen ocupado en las porosidades de los gránulos. Se disminuye al mínimo el aire entre partículas.
11. **Porosidad.** El volumen total de aire que esta presente en una mezcla de polvos.
12. **Índice de Carr (% de Compresibilidad.)** Con las lecturas de densidad aparente y compactada, se calcula el índice de compresibilidad:

$$\text{Índice de Carr} = \left[\frac{\rho_{comp} - \rho_{ap}}{\rho_{comp}} \right] * 100$$



13. **Tabletas:** Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, preparadas por moldeo o compresión, contienen principios activos y excipientes.
14. **Dureza.** Aquí se verifica la estabilidad mecánica de las tabletas mediante la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas.
15. **Friabilidad.** Es la medición de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material; estos datos no necesariamente guardan relación con los de dureza.
16. **Cápsulas:** Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única, versátiles ya que permiten la administración de polvos, granulados, suspensiones, tabletas, microesferas (pellets) y soluciones; las cuales se encuentran en una cubierta de gelatina blanda o dura.
17. **Difusión:** *mecanismo* de liberación para matrices de liberación modificada (a través de poros o canales, a través de una capa de gel viscoso formado por un polímero).
18. **Sistema de Hinchamiento:** mecanismo de liberación para matrices de liberación modificada (seguido de una difusión y/o erosión y disolución).
19. **Presión osmótica inducida** mecanismo de liberación para matrices de liberación modificada (Solución, suspensión o masa húmeda del API forzada a salir del sistema).
20. **Sistemas hidrofílicos:** El polímero formador de la matriz es soluble en agua y/o hinchable.
21. **Sistemas hidrofóbicos:** El polímero formador de la matriz es insoluble en agua y mínima capacidad de hinchamiento.
22. **Un Sistema reservorio:** típico consiste en un núcleo que contiene un API o una solución concentrada del API rodeado por una película o membrana de un material que controla la liberación.
23. **Los Sistemas de Bombas Osmóticas:** son similares a los dispositivos reservorio, pero contiene un agente osmótico que actúa para embeber agua desde el medio que lo rodea a través de una membrana que le rodea.