



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUATITLÁN

**DESARROLLO DE UNA FORMA FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN
CONTROLADA BIOADHESIVA UNIDIRECCIONAL PARA LA
ADMINISTRACIÓN ORAL DE FÁRMACOS SENSIBLES.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

HERNÁNDEZ RIZO LAURA ELIZABETH

ASESOR: DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO.

2012



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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**



**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán**

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:
Desarrollo de una forma farmacéutica de liberación controlada bioadhesiva unidireccional para la administración oral de fármacos sensibles

Que presenta la pasante: Laura Elizabeth Hernández Rizo
Con número de cuenta: 303082477 obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 01 de diciembre de 2011.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. David Quintanar Guerrero	
VOCAL	Dra. F. Adriana Ganem Rondero	
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñon Segundo	
1er SUPLENTE	M. en C. Nestor Mendoza Muñoz	
2do SUPLENTE	QFB. Adriana Gil García	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

DEDICATORIAS

A mi madre: por tu entrega, empeño y dedicación, que han hecho de mí la persona que hoy soy, quiero agradecer todo tu esfuerzo y amor. Gracias por estar siempre a mi lado, porque sin ti no lo hubiera logrado, por todo el apoyo brindado este logro es tuyo también.

A mi padre: Por haberme dado la vida, hoy donde quiera que te encuentres quiero dedicarte este logro.

A mi hermana: por ser parte de mi vida, te amo.

A mis padrinos: por todo el amor, confianza y apoyo que me han brindado, por estar en las buenas y en las malas.

A mi familia: gracias por ser parte de mi vida, en especial a mi tío Jorge por su apoyo moral y cariño.

Amigos: gracias por su apoyo y cariño incondicional, por todos los buenos momentos y los malos también, hoy les doy las gracias por ser parte de mi vida.

Laura Elizabeth Hernández Rizo

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM, en particular a la FESC, por todas las herramientas que me ha dado a lo largo de mi formación académica.

Al Dr. David Quintanar, con respeto y admiración, agradezco la confianza, comprensión, paciencia y apoyo que me ha brindado.

Al Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica, por todos los elementos aportados para la realización de este trabajo.

A mis profesores, a todos aquellos que han sido parte fundamental de mi formación académica, gracias por los conocimientos, consejos y enseñanzas.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE FIGURAS	4
I. INTRODUCCIÓN	6
II. ANTECEDENTES	8
2.1 CONSIDERACIONES GENERALES	8
2.2 PRINCIPALES RAZONES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS	10
2.3 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA	11
2.3.1 Generalidades de los Sistemas de Liberación Controlada	11
2.3.2 Características de los sistemas de liberación modificada.....	12
2.3.3 Ventajas y desventajas de los sistemas de liberación modificada	13
2.3.4 Clasificación de los sistemas de liberación modificada	14
2.3.5 Liberación retardada	14
2.3.6 Liberación prolongada.....	14
2.3.7 Liberación controlada.....	15
2.3.8 Liberación repetida.....	15
2.3.9 Liberación lenta.....	16
2.3.10 Liberación específica, vectorización o liberación en sitio blanco	16
2.4 BIOADHESIÓN.....	17
2.4.1 Polímeros bioadhesivos	18
2.5 SISTEMAS BIOADHESIVOS UNIDIRECCIONALES.....	20
2.6 RECUBRIMIENTO DE FORMAS FARMACÉUTICAS	22
2.6.1 Tipos de recubrimiento.....	23
III. HIPÓTESIS	25
IV. OBJETIVOS	25
4.1 Objetivo General.....	25
4.2 Objetivos Particulares	25

V.	MATERIAL Y EQUIPO	26
5.1	Material	26
5.2	Equipo	26
5.3	Reactivos.....	27
VI.	METODOLOGÍA.....	28
6.1	Características del comprimido elaborado.....	28
6.2	Elaboración de comprimidos	29
6.3	Pruebas realizadas a los comprimidos fabricados a las diferentes condiciones de compresión.	29
6.3.1	Resistencia a la ruptura.....	29
6.3.2	Friabilidad	29
6.3.3	Prueba de Hinchamiento.....	30
6.4	Optimización del recubrimiento mediante la técnica de aspersión en cilindro rotatorio	30
6.4.1	Recubrimiento de película.....	31
6.4.2	Pruebas de hinchamiento para los comprimidos recubiertos	32
VII.	RESULTADOS Y ANÁLISIS	33
7.1	Resultados de las pruebas preliminares.....	33
7.1.1	Resultados de las pruebas de friabilidad y resistencia a la ruptura.....	33
7.1.2	Resultados de la Prueba de Hinchamiento realizada a los comprimidos sin recubrir... ..	37
7.2	Resultados de la prueba de hinchamiento a los comprimidos recubiertos.....	39
VIII.	CONCLUSIONES.....	42
IX.	PERSPECTIVAS.....	43
X.	REFERENCIAS.....	44
XI.	ANEXOS	47
11.1	Acetato de Etilo ($C_4H_8O_2$, $CH_3COOCH_2CH_3$).....	47
11.2	Carbopol® 971P NF	48
11.3	Dietilftalato ($C_{12}H_{14}O_4$)	49
11.4	Poli-ε-caprolactona	50

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los sistemas de liberación modificada.....	14
Tabla 2. Condiciones de compresión para la elaboración de los comprimidos.	29
Tabla 3. Proporciones de las sustancias utilizadas para elaborar las soluciones empleadas en el recubrimiento.....	31
Tabla 4. Resultados de las pruebas de resistencia a la ruptura (R.R.) y friabilidad (Friab.) realizadas a los lotes de comprimidos fabricados a una presión de 0.5 toneladas a tres diferentes tiempos de compresión.	33
Tabla 5. Resultados de las pruebas de resistencia a la ruptura (R.R.) y friabilidad (Friab.) realizadas a los lotes de comprimidos fabricados a una presión de 1 tonelada a tres diferentes tiempos de compresión.	34
Tabla 6. Resultados de las pruebas de resistencia a la ruptura y friabilidad realizadas a los lotes de comprimidos fabricados a una presión de 1.5 toneladas a dos diferentes tiempos de compresión. ...	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 . Unidad mecánica básica para la compresión de comprimidos.	9
Figura 2 . Diagrama que muestra una comparación entre los perfiles de liberación de formas farmacéuticas convencionales y de liberación modificada. (A) Liberación de formas convencionales. (B) Liberación prolongada. (C) Liberación múltiple. (D) Liberación controla.	16
Figura 3 .Modelo representativo de la interpenetración molecular del polímero bioadhesivo A, con las glicoproteínas del mucus B. (a) (b) y (c) representan sucesivos estadios de acercamiento, contacto superficial e interpenetración polímero mucoadhesivo / glicoproteínas del mucus (3).	19
Figura 4 . Representación esquemática del comprimido elaborado en este trabajo, donde se resumen sus principales características.....	28
Figura 5 . Representación esquemática del dispositivo de atomización en cilindro rotatorio. [A] Entrada de aire (DeVILBISS, U.S.A.), [B] agitador (Amphenols Control Div. U.S.A.), [C] dispersión, [D] agitador magnético (Barnstead Int. U.S.A.), [E] bomba peristáltica (Masterflex, México), [F] pistola de atomización (Walter Pilot, México), [G] tambor giratorio (15 cm de alto, 30 cm de diámetro), [H] sistema de secado (Milwauake, México), y [I] termómetro infrarrojo (OAKTON®, Temptestr® IR, México). Imagen tomada del trabajo Comparison of Pharmaceutical films prepared from aqueous polymeric dispersion using the cast method and the spraying technique (21).....	31
Figura 6 . Fotos tomadas del progreso del hinchamiento de los comprimidos, tomadas a las 0, 1, 2, 3, 4 y 20 horas. [A] Comprimidos elaborados a 0.5 toneladas por 15 segundos; [B] comprimidos elaborados a 0.5 toneladas por 30 segundos; [C] comprimidos elaborados a 1 tonelada por 15 segundos.....	37
Figura 7 . Fotos tomadas del progreso del hinchamiento de los comprimidos recubiertos con la solución de recubrimiento que contiene poli-ε-caprolactona (15%) y dietilftalato (15%). [A] hinchamiento a las 0 h; [B] hinchamiento después de 1 h; [C] hinchamiento a las 2 h.....	39
Figura 8 . Fotos tomadas del progreso del hinchamiento de los comprimidos recubiertos con la solución de recubrimiento que contiene poli-ε-caprolactona (25%) y dietilftalato (15%). [A] hinchamiento a las 0 h; [B] hinchamiento después de 1 h; [C] hinchamiento a las 2 h; [D] hinchamiento a las 3 h; [E] hinchamiento a las 4 h.	39

Figura 9 . Fotos tomadas del progreso del hinchamiento de los comprimidos recubiertos con la solución de recubrimiento que contiene poli- ϵ -caprolactona (25%) y Dietil ftalato (20%). [A] hinchamiento a las 0 h; [B] hinchamiento después de 1 h; [C] hinchamiento a las 2 h; [D] hinchamiento a las 3 h; [E] hinchamiento a las 4 h. 40

Figura 10 . Fotos tomadas del progreso del hinchamiento de los comprimidos recubiertos con la solución de recubrimiento que contiene p- ϵ -caprolactona (25%) y Dietil ftalato (30%). [A] hinchamiento a las 0 h; [B] hinchamiento después de 1 h; [C] hinchamiento a las 2 h; [D] hinchamiento a las 3 h; [E] hinchamiento a las 4 h. 40

I. INTRODUCCIÓN

Diversos fármacos presentan una baja biodisponibilidad por vía oral, por lo que en principio no son candidatos idóneos para utilizar esta vía de administración. Esto es debido a su inestabilidad en el medio fuertemente ácido del estómago, al efecto producido por las peptidasas intestinales, y especialmente a su escasa permeabilidad como consecuencia del tamaño molecular, la carga eléctrica y la elevada polaridad (1).

La capacidad de los fármacos para atravesar las barreras biológicas constituye un parámetro biofarmacéutico de gran interés del que depende no sólo la absorción, sino también la distribución, el metabolismo y la excreción. Este parámetro es un buen predictor de la permeabilidad de muchos fármacos y puede ser correlacionado con diversos parámetros farmacocinéticos. Ello no es posible cuando se trata de péptidos y proteínas debido a que en su estructura están presentes numerosas funciones polares que forman puentes hidrógeno con los grupos hidroxilo de la fase acuosa.

Factores fisiológicos como el tiempo de tránsito gastrointestinal, la dilución y las interacciones con componentes de los alimentos reducen la fracción de dosis disponible para la absorción de péptidos y proteínas. Finalmente, el efecto del «primer-paso» y las «bombas de flujo» también son responsables de la escasa biodisponibilidad oral que presentan este tipo de principios activos.

Se han desarrollado diferentes estrategias para incrementar la biodisponibilidad oral de péptidos y proteínas mediante el control de algunos de los factores anteriormente mencionados. Entre ellos destacan los cambios estructurales para modificar la polaridad o reducir el efecto de «primer paso » sin que su actividad biológica se vea comprometida.

Con el mismo objetivo se ha recurrido a la asociación con sustancias bioadhesivas que retrasan sensiblemente el tránsito intestinal e incrementan el tiempo de contacto con la superficie de la mucosa. Los polímeros bioadhesivos incrementan la absorción de macromoléculas por bioadhesión y modulan la permeabilidad al actuar en los espacios intercelulares (2).

La bioadhesión puede definirse como la unión de un polímero natural o sintético a un sustrato biológico. Los sistemas bioadhesivos de administración oral tienen como objetivo fijarse en la mucosa estomacal o intestinal y suministrar de forma continua dosis de fármaco para que sea absorbido en el intestino delgado.

Entre las principales ventajas que un sistema bioadhesivo unidireccional nos brinda encontramos que este tipo de sistemas promueven que la liberación del principio activo se lleve a cabo en un sitio específico, aunado a esto cabe mencionar que los excipientes con que se elaboran dichos sistemas permiten que la liberación del principio activo en cuestión se lleve a cabo de manera continua y

controlada. Es importante considerar que para lograr que estos sistemas sean administrados por vía oral y conduzcan a una liberación controlada del principio activo nos podemos apoyar en el empleo de recubrimiento de película con polímeros.

La localización de la forma de administración oral en el estómago o en el duodeno mejoraría significativamente la magnitud de la absorción del mismo, debido a esto se ha buscado la implementación de materiales bioadhesivos en la formulación de formas farmacéuticas de liberación controlada.

Todo sistema bioadhesivo debe sus propiedades a la inclusión de moléculas poliméricas que, en condiciones apropiadas, son capaces de establecer interacciones con la superficie biológica, reteniendo así la forma liberadora de fármaco (3).

Este trabajo tiene como objetivo desarrollar, mediante la implementación de la tecnología de polímeros bioadhesivos y la aplicación de un recubrimiento de película orgánico, una forma farmacéutica sólida de liberación controlada bioadhesiva unidireccional para la administración oral de fármacos sensibles, que permita optimizar su administración y reducir el número de tomas/día.

II. ANTECEDENTES

2.1 CONSIDERACIONES GENERALES

La mayoría de los fármacos se administran por vía oral, en formas farmacéuticas sólidas como los comprimidos y las cápsulas. Los métodos utilizados para su producción en gran escala, requieren otros excipientes además del principio activo. Los excipientes se incluyen en las formulaciones para facilitar el manejo, mejorar el aspecto físico y la estabilidad y favorecer la liberación del fármaco hacia el flujo sanguíneo. Estos componentes, generalmente inertes, así como los métodos de producción empleados influyen en algunos casos sobre la absorción y por ende sobre la biodisponibilidad de los fármacos. Por ello debe tenerse cuidado en la selección y evaluación de los excipientes y en los métodos de preparación, para asegurar que los objetivos de liberación y eficacia terapéutica de los principios activos se cumplan.

Los comprimidos pueden definirse como formas farmacéuticas sólidas, que contienen fármacos, con diluyentes adecuados o sin ellos, y que se preparan por el método de compresión. Son de forma discoide, redondos, ovales, oblongos, cilíndricos o triangulares.

Con el objeto de que los principios activos, con diluyentes o sin ellos, puedan elaborarse en formas farmacéuticas sólidas con presión, utilizando un equipamiento adecuado, es necesario que el material, ya sea en polvo o la forma cristalina, posea determinadas características físicas. Entre estas características se encuentran su capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. Los componentes como los desintegrantes y los polímeros de liberación controlada, idealmente deben poseer estas características o no interferir en la acción de los otros excipientes (4).

La unidad mecánica básica de todos los equipos de compresión está constituida por un punzón inferior, que encaja en un molde matriz en el fondo y un punzón superior como se observa en la Figura 1, con una cabeza de la misma forma y dimensiones, que entra en la cavidad de la matriz en el tope después que está lleno con el material de comprimir. El comprimido se forma por la presión aplicada sobre los punzones y después es eyectado de la matriz (5).



Figura 1 . Unidad mecánica básica para la compresión de comprimidos.

Entre las principales pruebas que se le hacen a los comprimidos encontramos:

a) Resistencia a la ruptura

Consiste en la aplicación de una carga sobre el comprimido y la determinación de la fuerza necesaria para fracturar el comprimido. Estas determinaciones son realizadas a medida que los comprimidos son elaborados para determinar la necesidad de correcciones sobre la presión en la tableteadora. Si el comprimido es demasiado resistente, puede no desintegrarse en el periodo de tiempo establecido o quizá no satisfaga las especificaciones de disolución; si es demasiado blando, no soportará la manipulación durante las sucesivas operaciones del proceso, como cobertura o envasado y transporte. No existe un parámetro definido para esta prueba ya que los márgenes de aceptación fluctúan dependiendo de la formulación (4).

b) Friabilidad

La prueba de friabilidad o de resistencia al desgaste consiste en simular la clase de fuerzas a las que se ve sometido un comprimido durante su manipulación desde su producción hasta su administración. El procedimiento experimental más frecuente para determinar la friabilidad consiste en depositar los comprimidos en el contenedor del Friabilador, donde se les expone a rodamientos. Normalmente se exige una pérdida de peso inferior al 1% (4).

c) Espesor de los comprimidos

El espesor controla la reproducibilidad de lote a lote. Puede variar sin que haya cambios en el peso debido a las diferencias en la densidad de granulación y la presión aplicada a los comprimidos, así

como por la velocidad de la compresión de los comprimidos. El espesor es importante para asegurarse de que cada lote de producción puede envasarse con determinados componentes.

d) Uniformidad de peso

El peso de los comprimidos se controla de manera periódica en forma manual o electrónica para asegurar que éste se mantenga adecuado durante el proceso (5).

e) Velocidad de disolución

La prueba de disolución es la forma más importante que tenemos para estudiar in vitro la liberación de un fármaco desde una forma posológica sólida, por lo que representa una herramienta importante para evaluar los factores que afectan a la biodisponibilidad de un fármaco desde un preparado sólido. Durante la prueba de disolución se estudia la cantidad acumulada del fármaco en la solución en función del tiempo. Por lo tanto, la prueba describe la velocidad global de todos los procesos implicados en la liberación del fármaco hacia una forma biodisponible. Hay varios métodos oficiales y no oficiales para el estudio de la disolución que se pueden aplicar a los principios activos y a los preparados formulados. La posibilidad de controlar la velocidad de liberación y, al mismo tiempo, el destino de la forma en el organismo, utilizando excipientes particulares en la formulación, es ahora, un eficaz instrumento para la formulación, que ha impuesto la necesidad de desarrollar ensayos in vitro que permitan estudiar los efectos de las variables de fabricación en la velocidad de disolución del fármaco (4).

2.2 PRINCIPALES RAZONES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS.

Existen muchos fármacos como las proteínas y péptidos, que presentan diversos problemas para formularlos en formas farmacéuticas orales. Dentro de este contexto encontramos que las principales razones por las que se buscan nuevas formas farmacéuticas más sofisticadas son:

- a) Numerosos fármacos son absorbidos de manera irregular en el tracto gastrointestinal.
- b) Para disminuir la toxicidad local, se emplean cada vez más los recubrimientos entéricos y los productos de liberación controlada.
- c) Para asegurar el cumplimiento de los pacientes con el tratamiento y reducir la aparición de variaciones en las curvas de niveles plasmáticos. Es decir reducir el número de dosis por día.
- d) Vectorización (temporal y espacial).
- e) Administración de fármacos biotecnológicos.

2.3 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

2.3.1 Generalidades de los Sistemas de Liberación Controlada

El principal objetivo de la liberación de fármacos consiste en ajustar la administración del medicamento a las necesidades terapéuticas del paciente. Debido a lo anterior, en algunas ocasiones se requerirá que la liberación del fármaco se realice en forma inmediata, mientras que en otros casos será necesario prolongar el tiempo de liberación del fármaco. Entonces, el medicamento debe alcanzar una concentración adecuada en su lugar de acción y mantenerse a una concentración suficiente durante cierto tiempo.

Las formas convencionales nos permiten una liberación inmediata del fármaco en el sitio de acción tras una administración simple, método útil para tratamientos terapéuticos agudos que solo requieren un periodo corto de acción. Sin embargo, para algunos medicamentos, la llegada del principio activo al lugar de acción puede ser insuficiente o bien puede distribuirse en otros tejidos generando efectos indeseados.

Los nuevos sistemas de administración de medicamentos persiguen el objeto de hacer llegar al fármaco a un lugar concreto del organismo con una velocidad adecuada, debiendo permanecer en la región deseada durante un determinado período de tiempo a una concentración establecida (6).

Con el fin de evitar los problemas que se presentan con el empleo de varias dosis, se ha buscado optimizar las formas farmacéuticas basándose en la modificación de las características de distribución de los medicamentos mediante el empleo de nuevas tecnologías. Estas modificaciones tecnológicas han dado lugar a la aparición de formas farmacéuticas de liberación modificada.

Las formas farmacéuticas de liberación modificada son aquellas cuya velocidad de liberación del principio activo es diferente a la de una forma farmacéutica convencional administrada por la misma vía. Estas formas farmacéuticas están diseñadas para liberar el fármaco en el momento o lugar elegidos con la finalidad de lograr objetivos terapéuticos difíciles de alcanzar con las formas convencionales o para hacer más cómodo y accesible el tratamiento. Entre las formas de liberación modificada destacan las de liberación prolongada, sostenida, controlada, retardada, etc (6) (7).

Los productos de liberación prolongada, sostenida y controlada son capaces de regular el rango de liberación del principio activo, sostener la duración del efecto terapéutico y promover la liberación del fármaco en el órgano blanco, mediante mecanismos que responden ante estímulos del medio ambiente al que se exponen, como son el pH, la motilidad gastrointestinal y la velocidad de liberación del fármaco en forma programada está determinada por el mismo sistema, independientemente del medio que lo rodea.

Ciertos fármacos presentan ventajas al ser formulados como formas de liberación modificada, como son:

- a) Fármacos con estrecho margen terapéutico para mantener las concentraciones plasmáticas dentro de los límites de efectividad y toxicidad. Este es el caso de la teofilina o el litio, por ejemplo.
- b) Fármacos que se absorben rápidamente, como nifedipino, si se formulan como una forma farmacéutica de liberación modificada, pueden reducir los picos plasmáticos elevados que se han asociado a efectos adversos (taquicardia refleja, oscilaciones tensión arterial). Otros antagonistas del calcio como diltiazem y verapamilo, también presentan menos efectos adversos cuando se formulan como FLM, y también se disminuye el número de tomas diarias.
- c) Fármacos de corta duración de acción que precisan varias tomas diarias, como es el caso de la morfina.
- d) Fármacos que se degradan en medio ácido, como el caso de los inhibidores de la bomba de protones.
- e) Fármacos para determinadas patologías en las que el grado de cumplimiento es bajo.

2.3.2 Características de los sistemas de liberación modificada

Dentro de las características que debe tener un sistema de liberación modificada se encuentran:

- 1) Flexible, es decir, que tenga la capacidad de controlar la cinética de liberación, de modo que sea adaptable a la farmacocinética de diversos fármacos.
- 2) Aplicable a una gran variedad de ingredientes activos, independientemente de sus propiedades fisicoquímicas.
- 3) Que tenga la capacidad de controlar en forma reproducible una velocidad de liberación constante del fármaco.
- 4) No ser muy sensible a variaciones fisiológicas tales como: motilidad y vaciamiento gástrico, pH, volumen de fluido, contenido intestinal, concentración y presencia de enzimas, estado de ayuno, tipo de alimentación, posición física, nivel de actividad del paciente, variabilidad individual, estado del padecimiento, etc.
- 5) Estar fundamentado en principios fisicoquímicos.
- 6) Ser capaz de alcanzar el mayor nivel de fármaco en el sitio de absorción.
- 7) Mantener o incrementar la estabilidad del fármaco.
- 8) Que la cantidad de excipiente responsable de controlar la liberación no aumente demasiado el tamaño de la forma farmacéutica (8).

2.3.3 Ventajas y desventajas de los sistemas de liberación modificada

Dado que los sistemas de liberación modificada presentan casi siempre un mayor costo que los sistemas convencionales, su diseño y comercialización están justificados siempre y cuando presenten una serie de ventajas clínicas o prácticas como:

- 1) Mantener la concentración del fármaco con un rango de dosificación óptimo y tener una duración prolongada.
- 2) Permitir un efecto terapéutico más constante de fármaco que las dosis múltiples.
- 3) Retardar la liberación de fármacos que son fácilmente eliminados del organismo, y de este modo disminuir la frecuencia de administración.
- 4) Disminuir la fluctuación de los niveles plasmáticos, incrementando así la eficacia y seguridad del tratamiento.
- 5) Beneficiar el cumplimiento del régimen de dosificación por parte del paciente.
- 6) Reducir la aparición de efectos indeseables (9) (10) (11).

Cabe mencionar que los sistemas de liberación modificada no están exentos de inconvenientes que deben tomarse en cuenta, y los cuales pueden evitarse o disminuirse, ya que en su mayoría están relacionados con un diseño inapropiado de la forma farmacéutica.

Entre los principales inconvenientes encontramos:

- 1) Su elevado costo
- 2) Correlaciones in vitro/ in vivo impredecibles.
- 3) Liberación rápida del fármaco
- 4) Dificultad de ajuste de la dosificación.
- 5) Incremento del efecto de primer paso y baja biodisponibilidad.
- 6) Influencia de los tiempos de tránsito gastrointestinal.
- 7) Riesgo de acumulación.
- 8) Falta de reproducibilidad.
- 9) Pérdida de eficacia por incumplimiento del paciente.
- 10) Posible desarrollo de tolerancia en administraciones prolongadas del medicamento.
- 11) Imposibilidad de detener la liberación del principio activo en caso de haber reacciones adversas en el paciente (9) (11).

2.3.4 Clasificación de los sistemas de liberación modificada

En general, los sistemas denominados de liberación modificada se asocian con la idea de que son sistemas de liberación lenta, retardada, prolongada, etc., dichos conceptos se describirán a continuación (10).

Los sistemas de liberación modificada pueden clasificarse de acuerdo al tipo de liberación o según la tecnología empleada para su elaboración, tal como se observa en la Tabla 1 (4).

Tabla 1. Clasificación de los sistemas de liberación modificada.

Clasificación por tipo de liberación: <ul style="list-style-type: none">• Liberación retardada• Liberación repetida• Liberación prolongada• Liberación sostenida• Liberación controlada• Liberación modificada	Clasificación por tipo de sistema: <ul style="list-style-type: none">• Sistemas monolíticos o de matriz• Sistemas de reservorio o controlados por membranas• Sistemas de bomba osmótica
---	---

2.3.5 Liberación retardada

Son sistemas con un tipo específico de liberación modificada que no libera el fármaco de manera inmediata, después de su administración sino más tarde, un ejemplo de ello son los comprimidos recubiertos a fin de que el principio activo se libere en el estómago. Su objetivo es mantener el fármaco dentro de la forma de dosificación por algún tiempo antes de liberarlo. La prolongación del efecto se apoya en una biotransformación y eliminación más lenta (12).

2.3.6 Liberación prolongada

Es cualquier sistema que logre una liberación lenta del fármaco a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

La liberación prolongada puede presentarse de dos modos: en uno la liberación del fármaco se realiza de forma más lenta que en las formas convencionales, y del otro la liberación se modula de forma que los niveles plasmáticos terapéuticos se mantienen constantes en el tiempo (10).

En estas formulaciones inicialmente el fármaco se libera en cantidad suficiente para que se dé el efecto terapéutico y posteriormente se libera lentamente. El objetivo de estos sistemas de liberación es prolongar el tiempo de duración del efecto, así como reducir la frecuencia de dosificación en comparación con las formas convencionales (9) (7).

Muchos autores consideran que la liberación prolongada es equivalente al término liberación sostenida ya que cuando se habla de liberación sostenida se definen todas las formas de liberación que proveen medicación sobre un extenso periodo de tiempo (7).

2.3.7 Liberación controlada

Terminología adoptada por la FDA (Food and Drug Administration) para definir aquellos sistemas de liberación de fármacos en los que se modifica su velocidad de liberación y/o el lugar donde se liberan, de forma que con ellos se alcancen objetivos terapéuticos que no pueden conseguirse con los sistemas convencionales (9).

Un medicamento de liberación controlada es una forma farmacéutica que contiene mayor cantidad de un fármaco que una forma convencional, pero que lo libera mucho más lentamente, además este sistema denota la posibilidad de predicción y mayor reproducibilidad de la cinética de liberación en un periodo específico, de modo que se obtienen niveles más uniformes en la sangre, con la clara ventaja de poder reducir substancialmente la dosis requerida para obtener un efecto terapéutico y minimizar o eliminar completamente los efectos secundarios. En esencia, se pretende que la duración del efecto terapéutico se determine fundamentalmente por el tiempo que tarda un fármaco en liberarse de la forma farmacéutica y no por las propiedades farmacocinéticas intrínsecas de la molécula (8) (11).

2.3.8 Liberación repetida

Son sistemas que utilizan dosificaciones repetidas, en las que el principio activo se libera a determinados tiempos o en determinadas zonas a partir de unidades de liberación inmediata, las cuales constituyen una única forma de dosificación, es decir, una dosis se libera poco después de su administración y más tarde se liberan intermitentemente una segunda o tercera dosis. Estos sistemas no producen ni mantienen niveles sanguíneos uniformes de un fármaco dentro del rango terapéutico y pueden tener dos o más niveles de picos de concentración plasmática con periodos intermediarios donde la concentración del fármaco cae por debajo de la concentración mínima eficaz (CME), pero

son más efectivos en cuanto al cumplimiento de dosificación de las formas farmacéuticas convencionales (12).

2.3.9 Liberación lenta

Son los sistemas que liberan el fármaco más lentamente que uno convencional, pero cuya velocidad de liberación no es lo suficientemente lenta como para permitir reducir la frecuencia de la administración. Se diseñan con la finalidad de prevenir o minimizar los efectos secundarios indeseables que puedan presentarse utilizando los sistemas convencionales, de forma que permiten disminuir el valor de la concentración plasmática máxima (9).

2.3.10 Liberación específica, vectorización o liberación en sitio blanco

En esta liberación el objetivo es dirigir un sistema de liberación controlada a una región determinada. Estos sistemas intentan promover la localización del activo en la región óptima; esto es, localizar en el organismo el sistema donde el efecto es requerido o puede tener mayores efectos terapéuticos. La localización del sistema puede ser desde una región del cuerpo, órgano, tejido ó célula y en ideas más futuristas hasta el interior del núcleo para el tratamiento génico (7).

En la Figura 2 pueden observarse las principales diferencias entre los perfiles de liberación de las diferentes formas farmacéuticas (convencionales y de liberación modificada).

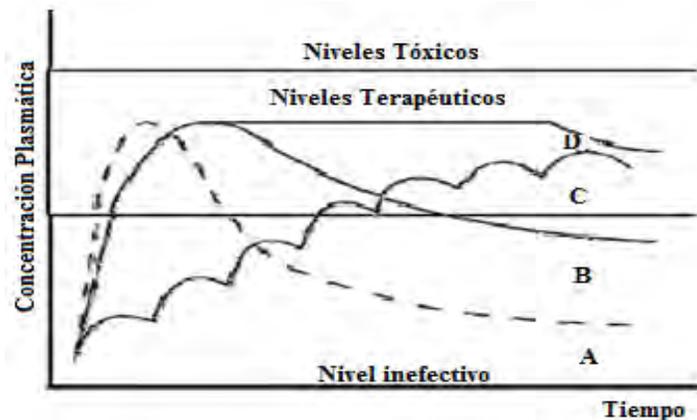


Figura 2 . Diagrama que muestra una comparación entre los perfiles de liberación de formas farmacéuticas convencionales y de liberación modificada. (A) Liberación de formas convencionales. (B) Liberación prolongada. (C) Liberación múltiple. (D) Liberación controlada.

2.4 BIOADHESIÓN

La adhesión es un proceso simple definido como la fijación de dos superficies. Existen diferentes terminologías para adhesión dependiendo del ambiente bajo el cual ocurra el proceso. Cuando la adhesión ocurre en un escenario biológico es frecuentemente llamado bioadhesión, además si esta adhesión ocurre en una membrana mucosal es llamada mucoadhesión. La bioadhesión puede definirse como la unión de un polímero natural o sintético a un sustrato biológico. Cuando el sustrato es una capa mucosa, el término mucoadhesión es frecuentemente usado. La mucoadhesión ha sido ampliamente promovida como una forma de lograr la liberación del fármaco en un sitio específico, a través de la incorporación de polímeros hidrofóbicos mucoadhesivos junto con el principio activo dentro de la forma farmacéutica. La razón fundamental para que la formulación se sitúe en una superficie biológica es que se realice una liberación localizada del fármaco. El principio activo debe liberarse cerca del sitio de acción con un consecuente incremento de la biodisponibilidad. Mientras que los sistemas mucoadhesivos para la liberación de fármacos proveen un medio para incrementar la retención en sitios definidos, si la absorción sistémica ocurre el uso de polímeros mucoadhesivos no prevendrá una amplia distribución de la sustancia activa. Indudablemente como un medio de localización de principios activos en sitios a través del cuerpo, el uso de sistemas bio/mucoadhesivos de liberación de fármacos presenta varias ventajas:

- 1) Como resultado de la adhesión y el contacto íntimo, la formulación permanece más tiempo en el sitio de liberación mejorando la biodisponibilidad del principio activo, usando entonces una menor concentración de él para el tratamiento.
- 2) El uso de moléculas bioadhesivas específicas permite la orientación a sitios o tejidos particulares, por ejemplo al tracto gastrointestinal (TGI).
- 3) Incrementa el tiempo de residencia combinado con una liberación controlada que puede conducir a una menor frecuencia de administración.
- 4) Evita el primer paso de biotransformación.
- 5) Puede lograrse una significativa reducción de costos y los efectos secundarios relacionados con la dosis pueden disminuirse debido a la localización en el sitio de la enfermedad (13).

Recientemente los polímeros bioadhesivos han ganado un interés considerable a través de su uso como agentes auxiliares dentro de la administración peroral de principios activos como las proteínas y péptidos. Las propiedades adhesivas de cada plataforma de liberación de fármacos puede reducir la degradación enzimática debido al aumento de la intimidad entre el vehículo de liberación y la absorción de la membrana (3).

Queda fuera del alcance de este trabajo la consideración a profundidad de la estructura y función de la capa de moco, sin embargo es necesaria una breve alusión a ella y a la mucina como componente de mayor implicación en los fenómenos de adhesión.

El moco es una secreción viscosa, translúcida que forma una capa continua, delgada y adherente en la superficie de la mucosa epitelial, cuyo espesor varía desde 50 a 450 μm en humanos. Las funciones fundamentales son la lubricación y la protección de las células epiteliales subyacentes de agresiones de tipo mecánico o químico y a la degradación bacteriana. El moco está en constante renovación habiéndose establecido un equilibrio dinámico entre la cantidad continuamente secretada por las células y la pérdida por acción mecánica, proteólisis o por solubilización de las moléculas de mucina que, con carácter temporal, forma capas externas a las de gel adherente al mucus (3) (13).

2.4.1 Polímeros bioadhesivos

Todo sistema bioadhesivo debe sus propiedades a la inclusión de uno o varios tipos de moléculas poliméricas que, en condiciones apropiadas, son capaces de establecer interacciones con la superficie biológica, reteniendo así la forma liberadora de fármaco. Evidentemente estas condiciones no solo dependen de las características químicas y estructurales del polímero bioadhesivo sino también de factores fisiológicos y variaciones experimentales.

Las moléculas estudiadas como mucoadhesivos son numerosas. Se incluyen las clásicas formadoras de hidrocoloides, de múltiple y variado uso tecnológico: goma de tragacanto, goma guar, goma de karaya, alginato sódico, gelatina, quitosano y derivados de la celulosa. Polietilenglicoles, alcohol polivinílico, Carbopol[®], polímeros y copolímeros del ácido acrílico y metacrílico, polialquilcianoacrilatos, policarbofil, etc. Otros han sido sintetizados específicamente para alcanzar óptimos resultados de bioadhesividad y se han formulado precisas combinaciones de polímeros cuya composición cualitativa y cuantitativa ha sido objeto de patentes (3).

Numerosos estudios han indicado la existencia de un peso molecular preferente del polímero al cual la mucoadhesión se muestra máxima. Parece lógico puesto que la difusión de las moléculas poliméricas se ve favorecida en polímeros de bajo peso molecular, en tanto que el entramado es propicio a los de alto peso molecular. Pero el peso molecular no parece ser un parámetro determinante, a no ser en la serie de un compuesto concreto, porque la configuración que tenga o pueda adoptar en función de las otras circunstancias condiciona su grado de hinchamiento en agua, flexibilidad y movilidad, propiedades implicadas en la aptitud para la interacción biológica. La configuración lineal favorece la interpenetración, en la configuración no lineal muchos grupos funcionales activos a la adhesión quedan enmascarados o apantallados por el enrollamiento de la molécula, necesitando mayor peso

molecular que le permita disponer de suficientes grupos hidrófilos que formen enlaces con las moléculas de mucina. Debe tenerse en consideración la longitud crítica de la molécula a la que sea más eficiente la bioadhesión (3).

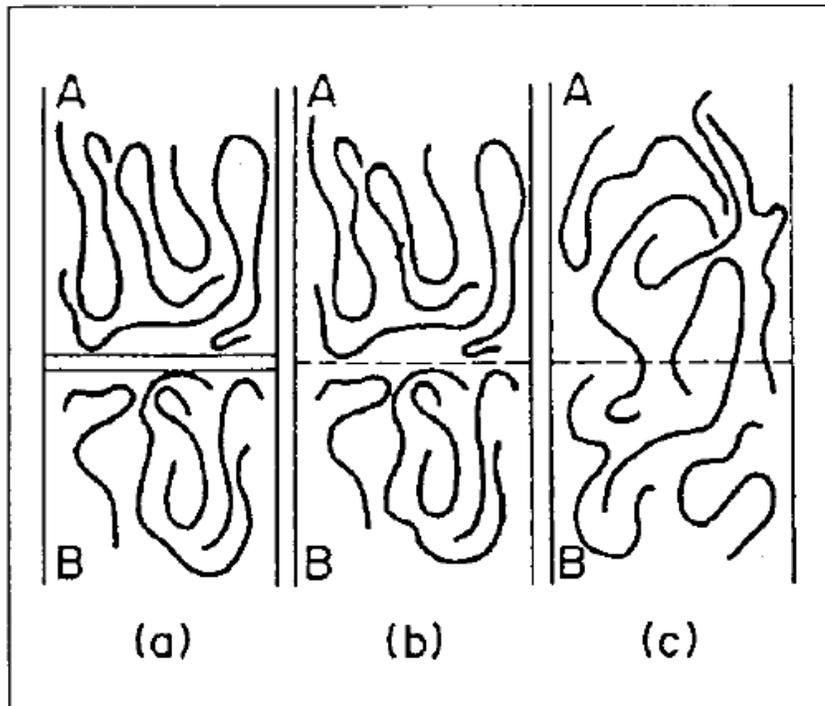


Figura 3. Modelo representativo de la interpenetración molecular del polímero bioadhesivo A, con las glicoproteínas del mucus B. (a) (b) y (c) representan sucesivos estadios de acercamiento, contacto superficial e interpenetración polímero mucoadhesivo / glicoproteínas del mucus (3).

El Carbopol[®] está considerado como un polímero que presenta muy buenas propiedades bioadhesivas, y ha sido introducido para su uso oral y mucosal en aplicaciones tales como comprimidos de liberación controlada, líquidos orales y formulaciones bioadhesivas (14).

De igual manera se han estudiado ampliamente las características bioadhesivas del Carbopol[®] para favorecer la liberación de péptidos tras la administración oral, así como también se ha observado que dicho excipiente influye en la actividad proteolítica de las enzimas intestinales (15).

2.5 SISTEMAS BIOADHESIVOS UNIDIRECCIONALES

Los sistemas bioadhesivos se han desarrollado en las últimas décadas, particularmente en Tecnología Farmacéutica, pues al incorporarse a diversas formas farmacéuticas ocasionan incremento en el tiempo de permanencia del medicamento en el lugar de absorción, prolongando la efectividad del fármaco. También puede formularse como sistemas de liberación controlada.

La investigación actual sobre formas de administración bioadhesivas se encuentra en una etapa relativamente avanzada, si bien quedan aspectos importantes por dilucidar. Son ejemplos de ello el conocimiento, con exactitud, de la naturaleza de las interacciones que ocurren en la interfase tejido-bioadhesivo y la especificidad bioadhesiva en su doble vertiente:

- a) Especificidad del polímero mucoadhesivo por la mucina, lo que contribuiría a limitar su adherencia sobre otras superficies, y
- b) Especificidad por el lugar de adhesión, lo que significa reconocimiento del lugar óptimo que permitiría dirigir a la forma farmacéutica al blanco (estómago, duodeno, colon, etc.) aumentando al máximo la eficacia terapéutica (3).

Los sistemas bioadhesivos para liberación de fármacos proteicos y peptídicos han sido aplicados para diferentes vías de administración, por ejemplo, nasal, transdermal, rectal, vaginal, ocular y vía oral. Para este fin se han empleado polímeros como el Carbopol® y algunas de sus sales (16).

Bajo forma de comprimidos bioadhesivos se han diseñado diferentes modelos. La mayoría concebidos como comprimidos de liberación controlada, modificados en su formulación para permitir la bioadhesión. Los modelos matriciales incluyen el producto activo en un polímero bioadhesible que una vez adherido libera el fármaco por hinchamiento y erosión. Comprimidos bicapa han sido desarrollados para tratamiento de estomatitis aftosa (17). Utilizando el mismo soporte bioadhesivo se idearon un comprimido nucleado que por una cara deja al descubierto el núcleo (18). A diferencia de los comprimidos convencionales este tipo de comprimidos permite la ingesta de líquido así como el habla sin mayor dificultad.

En otros trabajos, se ha demostrado que polímeros como el quitosan-glutamato y Carbopol® tienen la capacidad de promover la liberación de fármacos hidrofílicos (como son los péptidos) en el intestino. También se ha demostrado que el Carbopol® tiene la capacidad de bloquear las enzimas intestinales, lo cual en conjunto con sus características bioadhesivas, conduce a considerar que los derivados del ácido poliacrílico juegan un papel importante en la formulación oral de principios activos sensibles (15).

Así mismo, se han estudiado las características bioadhesivas de derivados de la celulosa, alginatos, poliacrilatos, quitosan, goma xantana y gelatina, para su empleo en formulaciones bioadhesivas unidireccionales orales de fármacos sensibles (19).

La implementación de un sistema bioadhesivo unidireccional para administración oral de fármacos sensibles (en particular, péptidos y proteínas), tiene como finalidad ofrecer a los diferentes sectores sociales una forma farmacéutica accesible, de administración más sencilla y que permita la reducción del número de tomas/día en la administración de este tipo de principios activos.

Los sistemas bioadhesivos de administración por vía oral tienen como objetivo fijarse a la mucosa estomacal o intestinal y suministrar de forma continua dosis de fármaco para que sea absorbido en el intestino durante periodos prolongados de tiempo. El desarrollo de comprimidos bioadhesivos, en particular para la fijación en el estómago está asociado a numerosos problemas como son la motilidad gástrica, el pH estomacal y la presencia de enzimas (19).

Entre las principales ventajas que un sistema bioadhesivo unidireccional nos brinda encontramos que, este tipo de sistemas promueven que la liberación del principio activo se realice en un sitio específico, aunado a esto cabe mencionar que los excipientes con que se elaboran dichos sistemas permiten que la liberación del principio activo en cuestión se efectúe de manera continua y controlada. Es importante considerar que para lograr que estos sistemas sean administrados por vía oral y conduzcan a una liberación controlada del principio activo es necesario el empleo de recubrimiento de película con polímeros (3).

Para entender las características que presenta un sistema bioadhesivo unidireccional, explicaremos diferentes conceptos relacionados tales como liberación controlada, liberación unidireccional, y bioadhesión.

El término bioadhesión describe la capacidad de ciertas macromoléculas, sintéticas o biológicas, de adherirse a los tejidos del organismo. Teniendo en consideración que la mayoría de las vías de administración de fármacos están revestidas de mucosas, se ha buscado obtener formas farmacéuticas que se fijen a las mucosas con el objetivo de que se mantengan adheridas en el lugar donde se realiza la liberación y/o absorción del fármaco prolongando así el tiempo de permanencia, a pesar de las condiciones fisiológicas (13).

Los sistemas bioadhesivos permiten una liberación unidireccional del principio activo, al liberarlo solo hacia la zona de mucosa a la que el sistema se encuentre adherido consiguiendo así una actividad sistémica.

Con los sistemas bioadhesivos se busca:

- a) La localización de la forma farmacéutica en una región determinada del organismo.
- b) Incremento del tiempo de permanencia del sistema en dicha región.
- c) Optimización de la absorción por incorporación a la forma farmacéutica de promotores de absorción, modificadores de pH, etc.
- d) Mejorar la absorción del fármaco debido al contacto con la mucosa.
- e) También permiten la formulación de sistemas de liberación prolongada, así como la administración de principios activos de fácil degradación (3).

2.6 RECUBRIMIENTO DE FORMAS FARMACÉUTICAS

Los comprimidos son formas farmacéuticas de dosificación unitaria, que como anteriormente se mencionó son obtenidos mediante compresión mecánica.

Podemos clasificar los comprimidos de administración oral en tres tipos:

- 1) Comprimidos no recubiertos
- 2) Comprimidos recubiertos: pelicular, con azúcar.
- 3) Comprimidos especiales: efervescentes, de recubrimiento entérico, de liberación controlada modificada.

El recubrimiento consiste en depositar sobre la superficie de un sustrato una película química y fisiológicamente inerte de aspecto homogéneo, con buena resistencia mecánica más o menos adherente a un soporte en recubrimientos farmacéuticos, la permeabilidad de esta película debe asegurar la protección del principio activo así como una buena biodisponibilidad dentro del organismo (20).

Las razones por las que se recubren los comprimidos son variadas y las principales se pueden resumir en:

- 1) Proteger al fármaco de factores externos (luz, temperatura y humedad) para control de la estabilidad.
- 2) Enmascarar sabores y olores desagradables.
- 3) Enmascarar diferencias entre lotes.
- 4) Mejorar el aspecto de la forma farmacéutica.
- 5) Facilitar la identificación del producto.

- 6) Reducir la interacción entre componentes incompatibles dentro de una misma formulación mediante el empleo de diferentes formas de recubrimiento.
- 7) Facilitar la manipulación de los comprimidos en los equipos de llenado y aumentar la resistencia mecánica del producto.
- 8) Modificar la liberación del fármaco.
- 9) Protección del sistema gastrointestinal ante fármacos que puedan producir irritabilidad (4).

2.6.1 Tipos de recubrimiento

El recubrimiento se clasifica en:

- 1) Recubrimiento con azúcar.
- 2) Recubrimiento por compresión.
- 3) Recubrimiento electrostático.
- 4) Recubrimiento de película: Orgánico y acuoso

1) Recubrimiento con azúcar

Consiste en el recubrimiento de los núcleos con numerosas capas de azúcar. El azúcar facilita el pulido y produce recubrimientos de alta calidad. Se divide en diversas capas: sellado, engrosado, lisado, coloreado, pulido. Entre sus desventajas encontramos, que la sacarosa es nociva para los diabéticos y contribuye a la formación de caries, además de que este método requiere de mucho tiempo y experiencia para obtener buenos resultados.

2) Recubrimiento por compresión

Implica la compactación de un material granular a un núcleo ya preformado usando un equipo de compresión similar al utilizado para la elaboración del núcleo. En la actualidad este tipo de metodología se utiliza para separar materiales que son químicamente incompatibles entre sí. Sus desventajas radican principalmente en el proceso debido a la complejidad de las máquinas empleadas para la elaboración de este tipo de recubrimiento.

3) Recubrimiento electrostático

Se fundamenta en los principios de electrodeposición. Consiste en un revestimiento electrostático de material de ensamblado de acuerdo a la técnica farmacéutica. Elimina la utilización de solventes como vehículos de disolución (20).

4) Recubrimiento de película

El recubrimiento pelicular implica el depósito, habitualmente por un método de atomización, de una película fina de un polímero que rodea al núcleo del comprimido. La solución de recubrimiento contiene un polímero en un medio líquido idóneo junto con otros componentes, como pigmentos y plastificantes. El recubrimiento puede ser de tipo acuoso u orgánico dependiendo del disolvente empleado (4).

Los plastificantes se añaden habitualmente a las formulaciones de recubrimiento pelicular para modificar las propiedades físicas del polímero y hacerlo más utilizable. En general, se acepta que el mecanismo por el cual los plastificantes ejercen su acción consiste en interponerse a escala molecular entre las hebras de polímero. Con ello se consigue que las hebras de polímero se desplacen más fácilmente y que actúe de forma más maleable. Ejemplo de plastificantes son:

- ✓ Polialcoholes, como PEG 400.
- ✓ Esteres orgánicos, como el dietilftalato.
- ✓ Aceites y glicéridos.

En los sistemas de atomización de base acuosa solo pueden usarse plastificantes miscibles en agua (4).

Entre las ventajas del recubrimiento de película encontramos:

- a) Conservan la forma original del núcleo.
- b) Película delgada y un incremento de peso entre el 2 y 3%.
- c) Mayor rapidez del proceso.
- d) Mayor posibilidad de automatización y apego a requisitos de GMP's.
- e) Posibilidad de modificar perfiles de liberación.
- f) Mayor homogeneidad en procesos y lotes (20).

III. HIPÓTESIS

Si los excipientes, la forma del comprimido, las condiciones de trabajo y el recubrimiento de película son adecuados, entonces será posible obtener un sistema de liberación controlada bioadhesiva unidireccional para administración oral de fármacos sensibles.

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Desarrollar una forma farmacéutica de liberación controlada con propiedades bioadhesivas y de liberación unidireccional para la administración oral de fármacos sensibles (a las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal).

4.2 Objetivos Particulares

- a) Encontrar los excipientes y condiciones adecuados para generar un sistema bioadhesivo unidireccional.
- b) Determinar los parámetros óptimos para la elaboración de los comprimidos bioadhesivos de Carbopol[®], tales como fuerza de compresión y tiempo de compresión.
- c) Aplicar un recubrimiento de película de tipo orgánico por el método de aspersion para proteger la forma farmacéutica.
- d) Optimizar el recubrimiento de modo que brinde a la forma farmacéutica las características de impermeabilidad necesarias para que el sistema tras administrarse mediante vía oral llegue a una zona del organismo en particular para que de este modo pueda generarse una liberación unidireccional del fármaco.

V. MATERIAL Y EQUIPO

5.1 Material

Vaso de acero inoxidable 50 ml

Vasos de precipitados 50mL, 250 mL y 1 L

Probeta 50 mL

Pipetas graduadas 10 mL

Espátula

Punzón con matriz de acero inoxidable

Nivel

Cronometro

Cinta adhesiva doble cara

5.2 Equipo

Agitador mecánico de velocidad fija (Amphenol Control, U.S.A.)

Balanza analítica (BBC 32, BOECO, Hamburgo, Alemania)

Bomba peristáltica (Masterflex ®, México)

Compresor de aire (DeVILBISS, U.S.A.)

Durómetro (Pharma Test, Ginebra, Suiza)

Friabilador (Erweka, Ginebra, Suiza)

Parrilla con agitador magnético (Cimarrec ®, México)

Pistola de atomización (Walter Pilot, Mexico)

Pistola de aire caliente de dos velocidades (Steren Pros kit®, México)

Prensa hidráulica (Carver Press, Indiana, USA)

5.3 Reactivos

Poly-ε-caprolactona (Aldrich[®], USA)

Etil acetato (Aldrich[®], USA)

Dietil ftalato (Sigma-Aldrich, USA)

Carbopol[®] 971P NF (Lubrizol, Cleveland, USA)

Agua desionizada

VI. METODOLOGÍA

6.1 Características del comprimido elaborado

Para este trabajo se diseñó y fabricó un juego de punzón con matriz, que nos permitiera obtener un comprimido con una cara superior de forma cóncava y una cara inferior plana. Utilizando el punzón diseñado para la Prensa hidráulica de Laboratorio (Carver Press), se elaboraron comprimidos cóncavos de ± 0.5 cm de diámetro y de ± 400 mg de peso. Tal como se esquematiza en la Figura 3, la finalidad de obtener un comprimido con las características previamente mencionadas, es que la cara cóncava del comprimido sea recubierta y por tanto sea impermeable y que la cara plana sin recubrir sea bioadhesiva y permita una difusión unidireccional del principio activo.

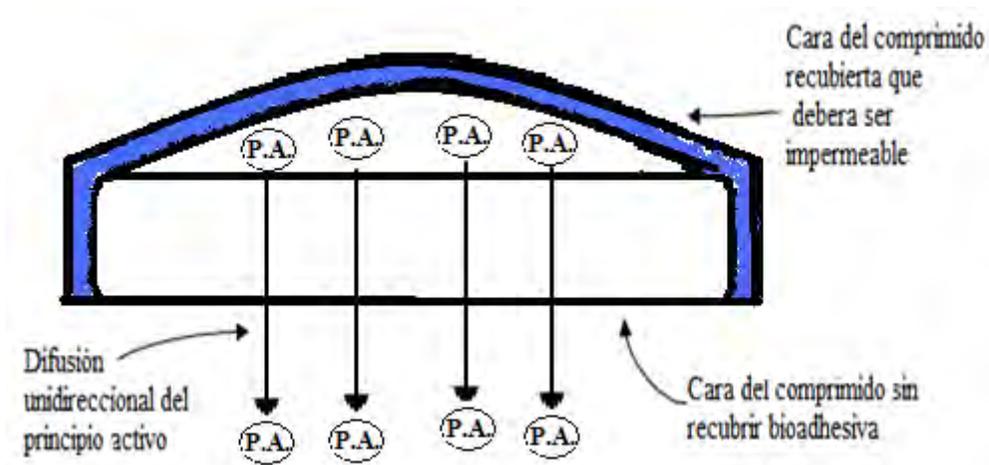


Figura 4 . Representación esquemática del comprimido elaborado en este trabajo, donde se resumen sus principales características.

6.2 Elaboración de comprimidos

Los comprimidos se elaboraron en la prensa hidráulica (Carver Press), a las condiciones indicadas en la Tabla 2.

Tabla 2. Condiciones de compresión para la elaboración de los comprimidos.

Fuerza de compresión (toneladas)	Tiempo de compresión (segundos)
0.5	15
0.5	30
0.5	60
1	15
1	30
1	60
1.5	15
1.5	30
1.5	60

1. Se pesó en la balanza analítica (BBC 32, BOECO, Alemania), 400 mg de Carbopol® 971P NF para cada uno de los comprimidos.
2. Se llenó la matriz con el polvo previamente pesado y se comprimió usando el punzón cóncavo en la prensa hidráulica (Carver Press).

6.3 Pruebas realizadas a los comprimidos fabricados a las diferentes condiciones de compresión.

6.3.1 Resistencia a la ruptura

1. Se midió la resistencia a la ruptura en el Durómetro (Pharma Test, Ginebra) a 5 comprimidos.
2. Se obtuvo el promedio y el coeficiente de variación de los resultados obtenidos.

6.3.2 Friabilidad

1. Se pesaron 5 comprimidos en la balanza analítica (BBC 32, BOECO, Alemania)
2. Se colocaron las 5 comprimidos en el Friabilador (Erweka, Ginebra) a 25 rpm por 4 minutos.
3. Se pesaron nuevamente los comprimidos y se calculó el porcentaje de friabilidad.

6.3.3 Prueba de Hinchamiento

Esta prueba se realizó con los comprimidos fabricados a 0.5 toneladas durante 15 segundos, 0.5 toneladas durante 30 segundos y 1 tonelada durante 30 segundos.

1. Se fabricaron 3 comprimidos a 0.5 toneladas durante 15 segundos, 3 comprimidos a 0.5 toneladas durante 30 segundos y 3 comprimidos a 1 tonelada durante 30 segundos.
2. Se colocó cada uno de los comprimidos en un vaso de precipitados de 50 mL y se vertió en ellos volúmenes iguales (± 40 mL) de agua destilada.
3. Se monitoreó el hinchamiento de cada uno de los comprimidos hasta observar cambios considerables en la capa gelosa formada.

6.4 Optimización del recubrimiento mediante la técnica de aspersión en cilindro rotatorio

El dispositivo para recubrimiento propuesto en el Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica (21) se esquematiza en la Figura 4 y es el mismo que se utilizó en este trabajo. El aparato tiene la ventaja de permitir una fácil y rápida modificación de algunas variables críticas involucradas en el recubrimiento, como son la temperatura de secado, flujo y presión de atomización, mientras se simulan las operaciones del recubrimiento de película. Las condiciones de funcionamiento fueron optimizadas pero pueden ser modificadas dependiendo del propósito seguido.

La distancia entre la pistola de atomización y el cilindro rotatorio fue de aproximadamente 15.5 cm, asegurando la cobertura de al menos el 90% del área del cilindro rotatorio. La pistola de secado debe colocarse a 4 o 5 cm de distancia de la pistola de atomizado para evitar algún tipo de interferencia, así como para mantener la temperatura del sustrato.

Con dicho propósito es posible evaluar la influencia de la temperatura de secado, presencia de plastificante y concentración de la solución en la continuidad de la película (21).

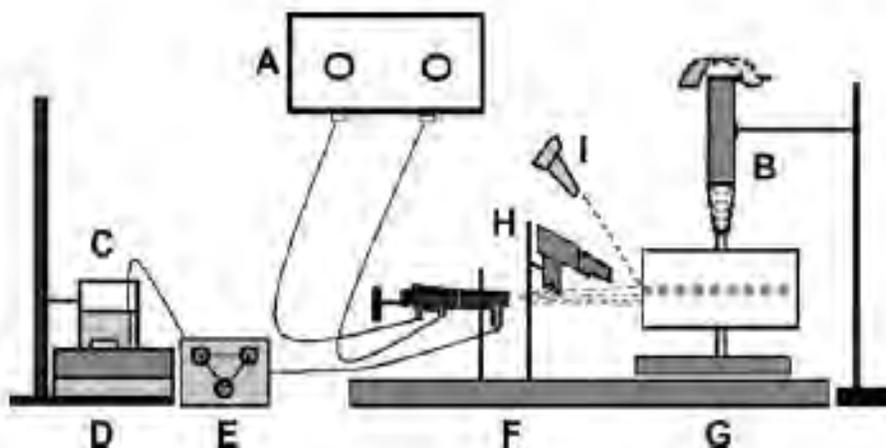


Figura 5 . Representación esquemática del dispositivo de atomización en cilindro rotatorio. [A] Entrada de aire (DeVILBISS, U.S.A.), [B] agitador (Amphenols Control Div. U.S.A.), [C] dispersión, [D] agitador magnético (Barnstead Int. U.S.A.), [E] bomba peristáltica (Masterflex, México), [F] pistola de atomización (Walter Pilot, México), [G] tambor giratorio (15 cm de alto, 30 cm de diámetro), [H] sistema de secado (Milwaukke, México), y [I] termómetro infrarrojo (OAKTON®, Temptestr® IR, México). *Imagen tomada del trabajo Comparison of Pharmaceutical films prepared from aqueous polymeric dispersion using the cast method and the spraying technique (21).*

6.4.1 Recubrimiento de película

Para el recubrimiento se preparó una solución variando el porcentaje de poli-ε-caprolactona y dietilftalato (plastificante) empleando al etil acetato como disolvente. Se emplearon 30 ml de solución se para cada lote.

Tabla 3. Proporciones de las sustancias utilizadas para elaborar las soluciones empleadas en el recubrimiento.

Solución	%(p/p) poli- ε-caprolactona	%(p/p) dietilftalato	%(p/p) etil acetato
1	15	15	Cbp 100%
2	25	15	Cbp 100%
3	25	20	Cbp 100%
4	25	30	Cbp 100%

6.4.1.1 Preparación de la solución de recubrimiento

1. Se pesaron las cantidades indicadas de cada componente según la Tabla 3 en la balanza analítica (BBC 32, BOECO, Alemania), empleando vasos de precipitados como contenedores.

2. Se vertieron la poli- ϵ -caprolactona, el Dietil ftalato y el etil acetato (disolvente) en un vaso metálico de 50 ml.
3. Se disolvió a baño María con agitación constante durante 5 minutos.

6.4.1.2 Aplicación del Recubrimiento.

1. Se verificó que el equipo estuviera limpio.
2. Se montó el equipo de recubrimiento tal y como se esquematiza en la Figura 4.
3. Se colocaron los comprimidos en el cilindro rotatorio con la ayuda de cinta adhesiva doble cara dejando una distancia de 5 cm entre comprimido y comprimido.
4. Se aplicó el recubrimiento a una presión de 0.2 MPa y a un flujo de 2 mL/min.
5. Se dejaron secar los comprimidos durante 24 hrs.
Este procedimiento se siguió para cada recubrimiento.

6.4.2 Pruebas de hinchamiento para los comprimidos recubiertos

1. Los comprimidos recubiertos se colocaron en vasos de precipitados de 50 mL y se vertieron volúmenes iguales (± 40 mL) de agua desionizada para cada comprimido.
2. Se monitoreó el hinchamiento de cada uno de los comprimidos empleados en esta prueba, observando los cambios en la capa gelosa formada y la dispersión del polímero en el medio líquido.

VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS

7.1 Resultados de las pruebas preliminares.

7.1.1 Resultados de las pruebas de friabilidad y resistencia a la ruptura.

Las tablas 4, 5 y 6 muestran los resultados de las pruebas de friabilidad y resistencia a la ruptura realizadas a los lotes de comprimidos elaborados a las diferentes condiciones de compresión.

Tabla 4. Resultados de las pruebas de resistencia a la ruptura (R.R.) y friabilidad (Friab.) realizadas a los lotes de comprimidos fabricados a una presión de 0.5 toneladas a tres diferentes tiempos de compresión.

	0.5 tonelada; 15 segundos			0.5 tonelada; 30 segundos			0.5 tonelada; 60 segundos		
	Masa (g)	R.R. (Kp)	Friab. %	Masa (g)	R.R. (Kp)	Friab. %	Masa (g)	R.R. (Kp)	Friab. %
1	0.3950		0.9780	0.3915		0.8265	0.3914		No pasó la prueba*
2	0.4010			0.3930			0.4007		
3	0.3972			0.3938			0.3926		
4	0.3969			0.3866			0.3890		
5	0.3935			0.3951			0.3996		
6	0.4031	13.2		0.3731	14.5		0.3946	13.1	
7	0.4018	12.9		0.3869	14.3		0.3873	13.2	
8	0.3984	12.6		0.3973	14.6		0.3858	13.4	
9	0.3923	13.1		0.4004	14.3		0.3988	12.8	
10	0.3956	12.9		0.3958	14.9		0.3933	13.9	
\bar{x}	0.3975	12.94	0.3913	14.52	0.3933	13.28			
C.V.	0.9042	1.78	1.9700	1.71	1.3163	3.08			

*Para la prueba de Friabilidad se considera como valor de referencia al 1%.

Tabla 5. Resultados de las pruebas de resistencia a la ruptura (R.R.) y friabilidad (Friab.) realizadas a los lotes de comprimidos fabricados a una presión de 1 tonelada a tres diferentes tiempos de compresión.

	1 tonelada; 15 segundos			1 tonelada; 30 segundos			1 tonelada; 60 segundos		
	Masa (g)	R.R.	Friab. %	Masa (g)	R.R.	Friab. %	Masa (g)	R.R.	Friab. %
1	0.3608		0.5141	0.3719		0.6200	0.3691		No pasó la prueba*
2	0.4072			0.3888			0.3735		
3	0.3738			0.3603			0.3895		
4	0.4131			0.3723			0.3941		
5	0.3910			0.3643			0.4144		
6	0.3998	29.4		0.3752	24.8		0.3876	**	
7	0.3904	29.6		0.3886	26.2		0.3953	**	
8	0.3806	29.3		0.3659	27.8		0.3977	**	
9	0.3943	30.2		0.3941	25.1		0.3891	**	
10	0.3783	29.1		0.3841	25.6		0.3993	**	
\bar{x}	0.3889	29.7	0.3765	26.4	0.3909	**			
C.V.	4.0869	1.54	3.1038	5.15	3.2810	**			

*Para la prueba de Friabilidad se considera como valor de referencia al 1%; ** No se pudo medir la resistencia ya que ésta era mayor a los 30 kp que el equipo puede medir.

Tabla 6. Resultados de las pruebas de resistencia a la ruptura y friabilidad realizadas a los lotes de comprimidos fabricados a una presión de 1.5 toneladas a dos diferentes tiempos de compresión.

	1.5 toneladas.; 15 segundos			1.5 toneladas; 30 segundos		
	Masa (g)	R.R. (kp)	Friabilidad %	Masa (g)	R.R. (kp)	Friabilidad %
1	0.3970		No pasó la prueba*	0.3913		No pasó la prueba*
2	0.3956			0.3815		
3	0.4021			0.3842		
4	0.4012			0.3853		
5	0.4018			0.3796		
6	0.3929	**		0.3881	**	
7	0.3992	**		0.3831	**	
8	0.4002	**		0.3849	**	
9	0.3960	**		0.3795	**	
10	0.4005	**		0.3902	**	

*Para la prueba de Friabilidad se considera como valor de referencia al 1%; ** No se pudo medir la resistencia ya que ésta era mayor a los 30 kp que el equipo puede medir.

El tamaño y la forma del comprimido elaborado determinan el tipo de empaque, y de tableteadora a utilizar para optimizar los costos de producción (5).

Tal como en el trabajo de Ishida (18), se buscó elaborar comprimidos que contaran con una cara inferior plana sin recubrir para que se realice la bioadhesión y genere una liberación unidireccional, mientras que el resto del comprimido se recubrió para hacerlo impermeable y así proteger al sistema desarrollado del entorno característico del tracto gastrointestinal.

Conociendo la importancia de las pruebas de friabilidad y resistencia a la ruptura, en base a los resultados obtenidos de las pruebas realizadas a los comprimidos elaborados a las diferentes presiones y tiempos de compresión, se eligieron las condiciones de compresión tentativas con que se continuó el presente trabajo.

Es necesario recordar que la prueba de Friabilidad nos permite conocer la capacidad que tienen los comprimidos fabricados para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. Mientras que, las determinaciones de resistencia a la ruptura nos permiten conocer si el comprimido es demasiado resistente o si es demasiado blando, lo cual impacta principalmente en la velocidad de disolución del fármaco (4).

En la *Tabla 4*, se pueden observar los resultados de las pruebas realizadas a los comprimidos fabricados a una fuerza de 0.5 toneladas a los diferentes tiempos de compresión. Para el tiempo de compresión de 15 segundos se obtuvo una resistencia a la ruptura promedio de 12.94 kp y un % de friabilidad de 0.9780; para el tiempo de compresión de 30 segundos una resistencia a la ruptura promedio de 14.52 kp y un % de friabilidad de 0.8265; y para el tiempo de compresión de 60 segundos una resistencia a la ruptura promedio de 13.28 kp mientras que la prueba de friabilidad no pasó ya que el valor obtenido es mayor a lo indicado en la literatura (4) donde se indica debe ser menor al 1%.

En el caso de los comprimidos elaborados a una presión de compresión de 1 tonelada, los resultados se muestran en la *Tabla 5*. Para el tiempo de compresión de 15 segundos se reportó una resistencia a la ruptura promedio de 29.7 kp y un % de friabilidad de 0.5141; para el tiempo de compresión de 30 segundos se obtuvo una resistencia a la ruptura promedio de 26.4 kp y un % de friabilidad de 0.6200; mientras que para el tiempo de compresión de 60 segundos no se pudo realizar la medición de la resistencia a la ruptura ya que esta era mayor a los 30 kp que el equipo puede medir y la prueba de friabilidad no pasó ya que el valor obtenido fue mayor al 1% indicado (4).

Finalmente para los comprimidos elaborados a una presión de compresión de 1.5 toneladas y como se muestra en la *Tabla 6*, la medición de la resistencia no se pudo efectuar por ser mayor a lo que el equipo empleado puede medir y la prueba de friabilidad no paso por reportarse un valor mayor al 1%. Para este tiempo de compresión es evidente la relación existente entre la resistencia a la ruptura y la friabilidad, ya que como se había mencionado anteriormente, una elevada resistencia a la ruptura puede ocasionar que el comprimido sea frágil a posteriores manipulaciones(4).

Es importante considerar los resultados obtenidos de las pruebas de resistencia a la ruptura y friabilidad por el impacto que estas puedan tener en la manipulación y operaciones aplicadas a los comprimidos fabricados (4) (5).

De acuerdo con los resultados obtenidos se eligieron las condiciones tentativas para continuar con el presente trabajo, para lo que además de contemplar los valores promedio de resistencia a la ruptura y de friabilidad también se consideró el C.V. ya que grandes variaciones entre los resultados podrían ser perjudiciales para el trabajo en cuestión. De acuerdo con lo anterior se eligieron a los comprimidos realizados a una presión de 0.5 toneladas y a los tiempos de compresión de 15 y 30 segundos, y los comprimidos elaborados a una presión de 1 tonelada y un tiempo de compresión de 15.

Es necesario mencionar que se ha elegido al Carbopol® para el desarrollo del sistema ya que está considerado como un polímero que presenta muy buenas propiedades bioadhesivas, y ha sido introducido para su uso oral y mucosal en aplicaciones tales como comprimidos de liberación controlada, líquidos orales y formulaciones bioadhesivas (14).

7.1.2 Resultados de la Prueba de Hinchamiento realizada a los comprimidos sin recubrir

En la Figura 5 se muestran los resultados de la prueba de hinchamiento realizada a los comprimidos elaborados a las condiciones de compresión de: 0.5 toneladas por 15 segundos, 0.5 toneladas por 30 segundos y 1 toneladas por 15 segundos.

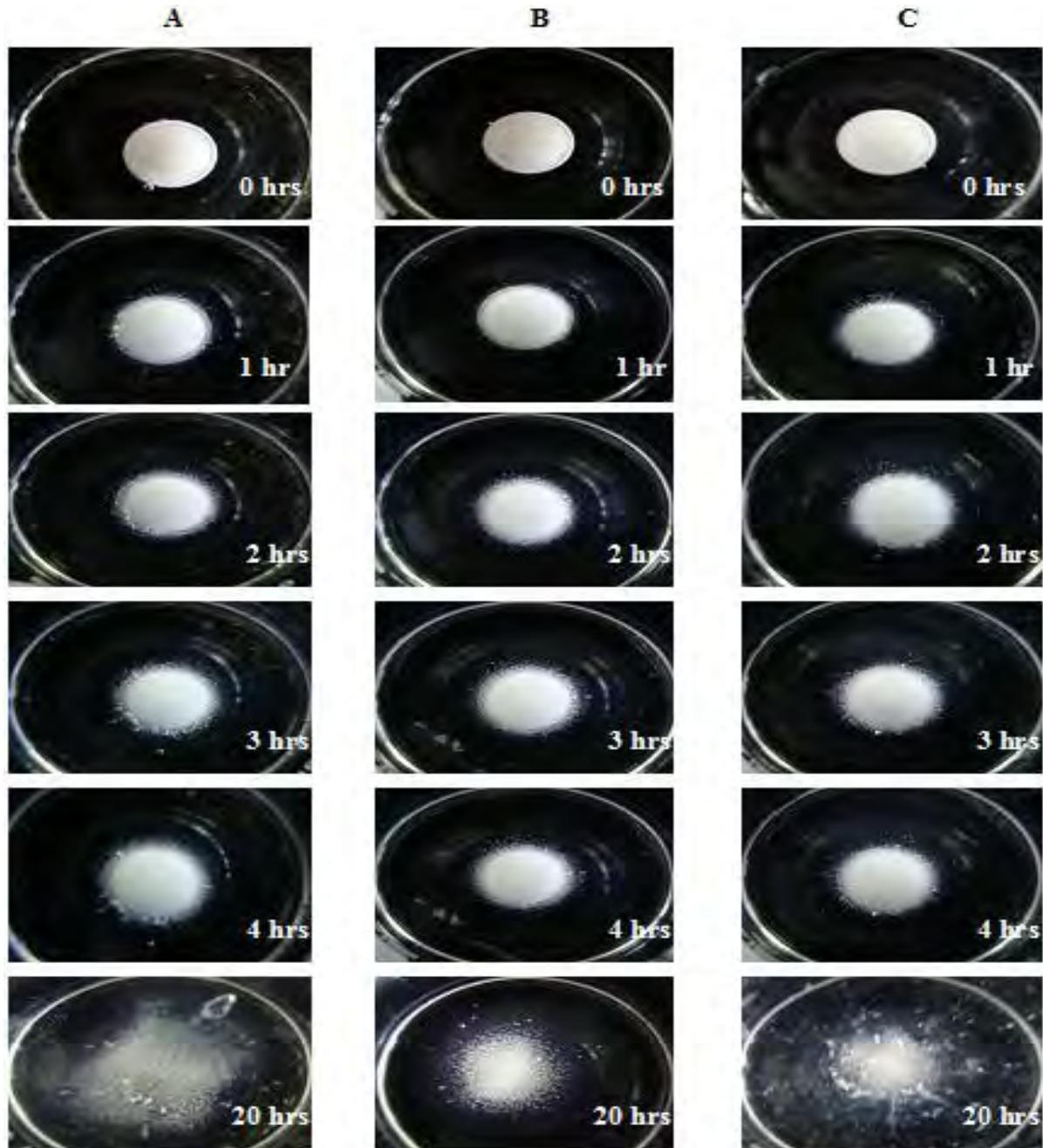


Figura 6. Fotos tomadas del progreso del hinchamiento de los comprimidos, tomadas a las 0, 1, 2, 3, 4 y 20 horas. [A] Comprimidos elaborados a 0.5 toneladas por 15 segundos; [B] comprimidos elaborados a 0.5 toneladas por 30 segundos; [C] comprimidos elaborados a 1 tonelada por 15 segundos.

En la *Figura 6* podemos observar que no existen cambios bruscos en los comprimidos durante las tres primeras horas del hinchamiento, observando que la capa gelosa formada alrededor del núcleo de los comprimidos muestra bordes regulares para los comprimidos fabricados a las tres diferentes condiciones de compresión. Después de 4 horas se observan ligeros cambios en la capa gelosa y también el polímero empezaba a dispersarse en el medio líquido. Transcurridas 20 horas podemos observar cambios notorias entre los comprimidos elaborados a las tres diferentes condiciones, encontrando que para los comprimidos fabricados a 0.5 toneladas por 15 segundos y a 1 tonelada por 15 segundos la capa gelosa formada tiene bordes irregulares y así mismo se podía observar una notoria dispersión del polímero en el medio de hinchamiento, mientras que para los comprimidos fabricados a 0.5 toneladas por 30 segundos la capa gelosa formada es homogénea y de bordes regulares presentando además una muy escasa dispersión del polímero en el medio.

De acuerdo con la literatura los mecanismos cinéticos más importantes que regulan la velocidad de liberación controlada de un fármaco son la difusión, el hinchamiento y la erosión [Andreetta, 2003], debido a esto y a partir de estos resultados se eligieron como condiciones de compresión para este trabajo a la presión de 0.5 toneladas y un tiempo de compresión de 30 segundos pues durante el proceso de hinchamiento se pudo observar que la formación de la capa gelosa alrededor del núcleo se dio de forma moderada y homogénea teniendo además una dispersión escasa del polímero en el medio.

Benkorah presentó un estudio donde se pretendía optimizar una forma farmacéutica combinando la geometría del núcleo con los principios de disolución y difusión, y empleando un recubrimiento impermeable, que permitiera que la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica se diera de un modo y dirección definidos. En este estudio se menciona la capacidad de la poli- ϵ -caprolactona para formar una película totalmente impermeable (22).

Basándonos en el trabajo mencionado se buscaron excipientes adecuados que permitieran aplicar un recubrimiento de película por el método de aspersion, empleando a la poli- ϵ -caprolactona como polímero, y que además contribuyeran a que la película formada tuviera las características adecuadas para brindar a los núcleos fabricados condiciones que favorecieran al desarrollo de una forma farmacéutica de liberación controlada bioadhesiva unidireccional para su administración oral.

Se decidió emplear a la poli- ϵ -caprolactona en conjunto con un plastificante en la formulación, ya que en un trabajo previo (22) se menciona que ésta genera una película impermeable (al entorno fisiológico del tracto gastrointestinal) muy rígida y se hace referencia a la necesidad de incluir excipientes que le confieran cierta flexibilidad.

7.2 Resultados de la prueba de hinchamiento a los comprimidos recubiertos

En la *Figura 7* puede observarse el progreso del hinchamiento de los comprimidos recubiertos con la solución de poli- ϵ -caprolactona al 15% y dietilftalato al 15%. Al observar el progreso de esta prueba pudimos notar que la película formada se erosionaba con facilidad, debido a ello se decidió incrementar la proporción de poli- ϵ -caprolactona en la solución de recubrimiento y observar si esto contribuía a mejorar la calidad de la película formada.



Figura 7 . Fotos tomadas del progreso del hinchamiento de los comprimidos recubiertos con la solución de recubrimiento que contiene poli- ϵ -caprolactona (15%) y dietilftalato (15%). [A] hinchamiento a las 0 h; [B] hinchamiento después de 1 h; [C] hinchamiento a las 2 h.

En la *Figura 8* se muestran los resultados de la prueba de hinchamiento realizada a los comprimidos recubiertos con una solución de poli- ϵ -caprolactona al 25% y dietilftalato al 15%, donde se observó que tras aumentar la proporción de polímero en la solución de recubrimiento, la película formada se seguía erosionando, lo cual se atribuyó a que poli- ϵ -caprolactona es un material ceroso y por tanto forma una película rígida, tal y como sucede en el trabajo presentado por Benkorah (22). Debido a lo mencionado se decidió modificar entonces la proporción de dietil ftalato que funge como plastificante, para así observar si este influía en la calidad de la película formada.

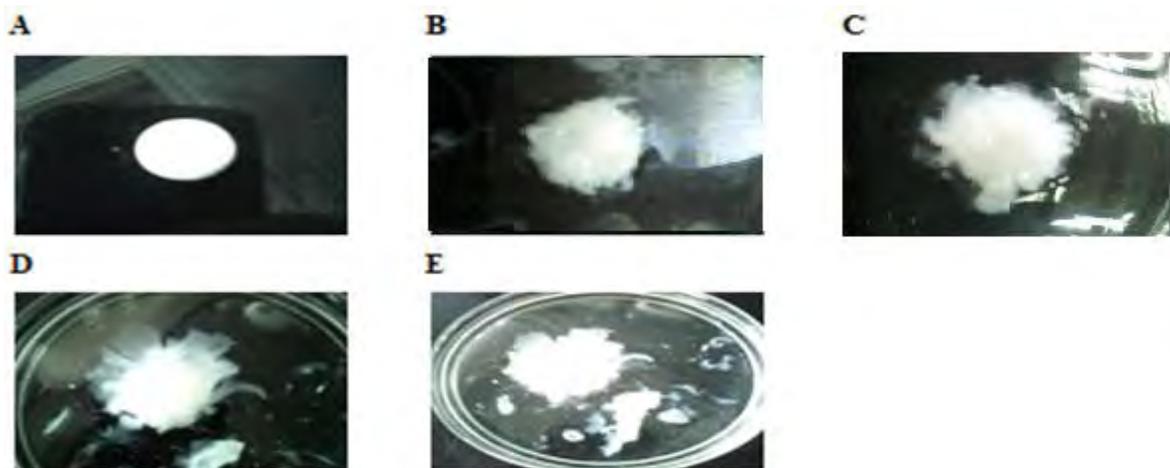


Figura 8 . Fotos tomadas del progreso del hinchamiento de los comprimidos recubiertos con la solución de recubrimiento que contiene poli- ϵ -caprolactona (25%) y dietilftalato (15%). [A] hinchamiento a las 0 h; [B] hinchamiento después de 1 h; [C] hinchamiento a las 2 h; [D] hinchamiento a las 3 h; [E] hinchamiento a las 4 h.

En la *Figura 9* se observan el progreso del hinchamiento de los comprimidos recubiertos con una solución de poli- ϵ -caprolactona (25%) y dietilftalato (20%), donde tras aumentar la proporción del plastificante en la solución de recubrimiento, observamos que la película formada se erosiona con menos rapidez que en los casos anteriores, por tal motivo se decidió incrementar nuevamente la proporción de dietilftalato con la finalidad de obtener una mejor película de recubrimiento.

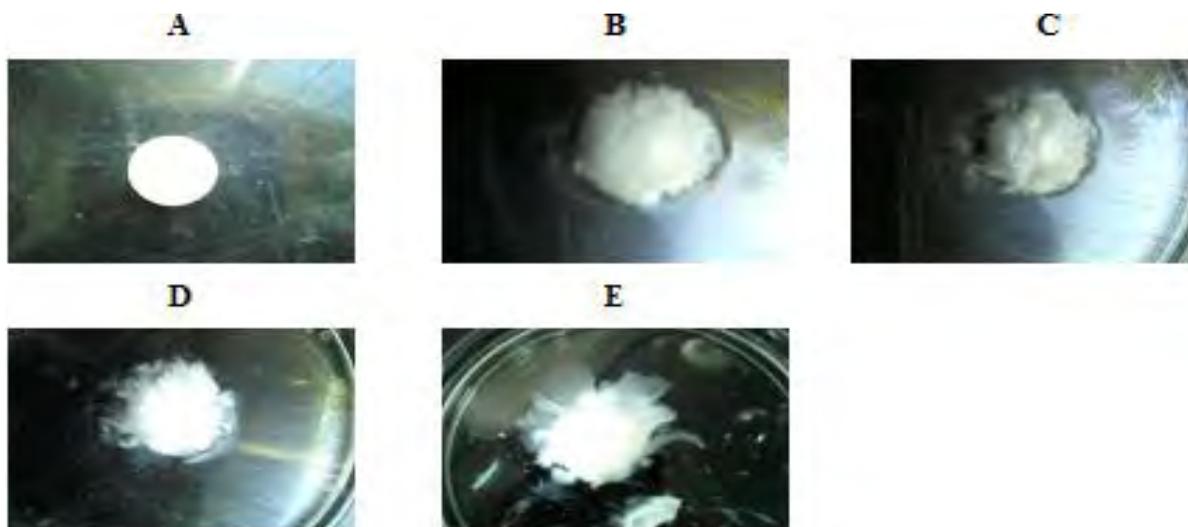


Figura 9 . Fotos tomadas del progreso del hinchamiento de los comprimidos recubiertos con la solución de recubrimiento que contiene poli- ϵ -caprolactona (25%) y Dietil ftalato (20%). [A] hinchamiento a las 0 h; [B] hinchamiento después de 1 h; [C] hinchamiento a las 2 h; [D] hinchamiento a las 3 h; [E] hinchamiento a las 4 h.

En la *Figura 10* puede observarse el progreso del hinchamiento de los comprimidos recubiertos con una solución de policaprolactona (25%) y dietilftalato (30%), donde pudo observarse que el plastificante juega un papel importante dentro de la solución de recubrimiento pelicular, ya que en este caso la película tardó más en erosionarse, protegiendo por más tiempo al núcleo.

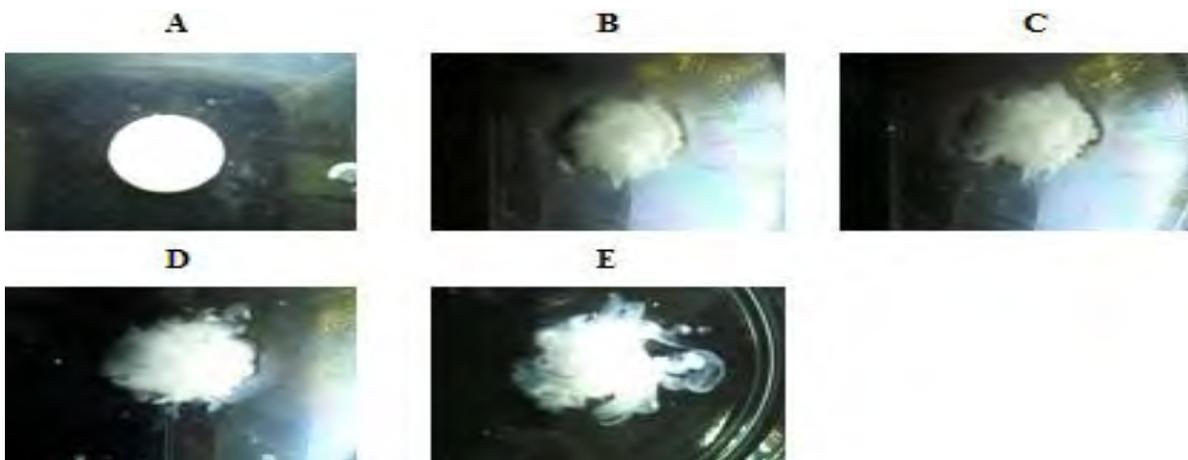


Figura 10 . Fotos tomadas del progreso del hinchamiento de los comprimidos recubiertos con la solución de recubrimiento que contiene p- ϵ -caprolactona (25%) y Dietil ftalato (30%). [A] hinchamiento a las 0 h; [B] hinchamiento después de 1 h; [C] hinchamiento a las 2 h; [D] hinchamiento a las 3 h; [E] hinchamiento a las 4 h.

De acuerdo a un trabajo de revisión (23) el empleo de recubrimiento para la elaboración de sistemas bioadhesivos unidireccionales es importante ya que contribuye a que la forma farmacéutica llegue a su sitio de acción y cumpla con el objetivo. En nuestro caso se pretendió generar un sistema que tuviera las características idóneas para que pueda absorberse a nivel intestinal. Por tal motivo en este trabajo se realizaron diversas pruebas de recubrimiento, con la finalidad de hallar las proporciones de la solución de recubrimiento que permitieran la formación de una película flexible y relativamente permeable, observando que con la solución de recubrimiento con poli- ϵ -caprolactona (25%) y dietilftalato (30%) se observó una mayor resistencia de la película formada.

En base a los resultados observados podemos decir que el polímero y plastificante empleados para el recubrimiento confieren cierta impermeabilidad a los comprimidos y que conforme se fue aumentando la proporción de polímero y plastificante en la solución de recubrimiento, la calidad de la película fue mejorando. En el caso donde se usó la mayor proporción de polímero y plastificante en la solución de recubrimiento se pudo observar que el recubrimiento fue efectivo por al menos 4 o 5 horas haciendo la cara superior del comprimido relativamente impermeable, tiempo que podría ser suficiente para que el sistema llegue a su sitio de acción para sufrir el fenómeno de bioadhesión y generar una liberación unidireccional.

Ya se ha mencionado la importancia de la incorporación de plastificante a la formulación. Lo cual fue evidente al ir incrementando la proporción del dietilftalato en nuestra solución de recubrimiento, observando con ello una mayor resistencia de la película a la erosión. Lo anterior se explica debido a que el plastificante actúa sobre la estructura del polímero modificándolo para así conferir flexibilidad a la cobertura, reducir el riesgo de agrietamiento de la película y quizá mejorar la adherencia de esta al sustrato (4) (5).

VIII. CONCLUSIONES

Se desarrolló una forma farmacéutica con potenciales propiedades bioadhesivas por una de sus caras y que presentó una impermeabilidad de aproximadamente 4 horas en el resto de la superficie del comprimido, sugiriendo la posibilidad de que se genere una liberación unidireccional y un contacto íntimo entre la forma farmacéutica y su sitio de aplicación (p. ej. mucosas del tracto gastrointestinal).

- a) Se encontró que el empleo de poli- ϵ -caprolactona (25%) y dietilftalato (30%) en la solución de recubrimiento para los comprimidos de Carbopol[®] podría generar un sistema bioadhesivo unidireccional.
- b) Con las pruebas de friabilidad, resistencia a la ruptura e hinchamiento que se realizaron a los comprimidos elaborados a las diferentes condiciones de compresión, se lograron determinar los parámetros óptimos para la elaboración de los comprimidos bioadhesivos, teniendo como condiciones de compresión una fuerza de 0.5 toneladas y un tiempo de 30 segundos.
- c) Se aplicó un recubrimiento de película de tipo orgánico por el método de aspersion para proteger la forma farmacéutica.
- d) Se optimizó el recubrimiento de película logrando proteger a la forma farmacéutica al hacer impermeable la cara superior del comprimido por al menos 4 horas, tiempo que puede ser adecuado para se realice una liberación unidireccional tras administrar mediante vía oral el sistema desarrollado.

IX. PERSPECTIVAS

- a) Estudiar el efecto de la adición de sustancias coadyuvantes en el recubrimiento de película, para observar si contribuyen a la formación de una película impermeable y más flexible que brinde al núcleo una mayor protección para que la difusión del principio activo pueda darse en una sola dirección.
- b) Usar mezclas de excipientes no hinchables, en conjunto con el Carbopol®, mediante granulación, con el objeto de mejorar las características del sistema.
- c) Mejorar la flexibilidad e impermeabilidad d la película mediante el empleo de otros plastificantes y condiciones de recubrimiento.
- d) Evaluar in vitro e in vivo si el contacto y la liberación unidireccional son adecuados para generar un efecto terapéutico (p. ej. Con vacunas).
- e) Evaluar la liberación de un activo a partir del sistema desarrollado.
- f) Evaluar la las propiedades bioadhesivas del sistema desarrollado.

X. REFERENCIAS

1. *The effect of physical barriers and properties on the oral absorption of particulates.* **Norris, D. A., Purin, N. y Sinko, P. J.** 2-3, 1998, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 34, págs. 135-154.
2. *Novel oral drug delivery gateways for biotechnology products: polypeptides and vaccines.* **Brayden, D.J. y O'Mahony, D.J.** 1, 1998, *Pharmaceutical Science & Technology Today*, Vol. 7, págs. 291-299.
3. *Sistemas de liberación bioadhesivos.* **Rodríguez, I.C., Cerezo, A. y Salem, I.I.** 1, 2000, *Ars Pharmaceutica*, Vol. 41, págs. 115-128.
4. **Alderbon, G.** *Tabletas y compactación.* [ed.] M.E. Aulton. *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.* 2. s.l. : Elsevier, 2004, 27, págs. 421-448.
5. **Rudnic, E.M. y Schwark, J.B.** *Formas farmacéuticas sólidas.* [ed.] A. R. Gennaro. *Remington Farmacia.* 20. Buenos Aires : Panamericana, 2003, Vol. 1, 45, págs. 996-1026.
6. **Rabasco, A.M. y González, M.L.** *Formas farmacéuticas innovadoras y formas de liberación sostenida.* [ed.] G. Hernández, y otros. *Tratado de medicina farmacéutica.* Madrid : Panamericana, 2010, págs. 123-126.
7. *Temas selectos de tecnología farmacéutica. Sistemas de liberación controlada de activos farmacéuticos.* **Bernad, B., Ganem, A. y L.M., Melgoza.** México : Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C., 2003, *Revista Mexicana de ciencias Farmacéuticas.*
8. **Roman, F. D.** *Innovación y desarrollo farmacéutico.* México : Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C., 1990. págs. 118-132.
9. **Doménech, M.** *Tecnología farmacéutica. Biofarmacia y farmacocinética.* s.l. : Síntesis, 2001. págs. 95-104, 113-118, 314-333. Vol. II.
10. **Vila, J.L., [ed.].** *tecnología farmacéutica. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas.* s.l. : Síntesis, 2001.

11. **Barich, D.H., Zell, M.T. y Munson, E.J.** Physicochemical properties, formulation and drug delivery. [ed.] B. Wang y T. Siahaan. *Drug delivery: principles and applications*. New Jersey : John Wiley & Sons, Inc., 2005.
12. **Morales M., A.** *Elaboración de un sistema de liberación controlada a base de monoleína para administración parenteral*. FESC. UNAM. México : s.n., 2009. Tesis.
13. *Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery*. **Andrews, G.P., Laverty, T.P. y Jones, D.S.** s.l. : Elsevier, 2009, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*, Vol. 71, págs. 505-518.
14. *Rheological, mucoadhesive and release properties of Carbopol gels in hydrophilic cosolvents*. **Bonacucina, G., Martelli, S. y Palmieri, G.F.** 2004, *International Journal of Pharmaceutics* , Vol. 282, págs. 115–130.
15. *The potential of mucoadhesive polymers in enhancing intestinal peptide drug absorption. III: Effects of chitosan-glutamate and carbomer on epithelial tight junctions in vitro*. **Borchard, G., y otros.** 1996, *Journal of Controlled Release* , Vol. 39.
16. *Use of sodium salt of Carbopol 934P in oral peptide delivery*. **Nakanishi, T., Kaiho, F. y Hayashi, M.** 1998, *International Journal of Pharmaceutics* , Vol. 171, págs. 177–183.
17. *Mucosal adhesive dosage forms*. **Nagai, T. y Machida, Y.** 8, 1985, *International journal of pharmaceutics*, Vol. 6.
18. *Mucosal dosage form of lidocaine for toothache using hydroxypropyl cellulose and carbopol*. **Ishida, M., Nambu, N. y Nagai, T.** 3, 1982, *Chemical & pharmaceutical bulletin.* , Vol. 30, págs. 980-984.
19. *In vitro study of mucoadhesive strength of polymers for mucoadhesive drug delivery systems*. **Bagul, U., y otros.** 1, 2009, *International Journal of Current Pharmaceutical Research.*, Vol. 1, págs. 42-46.

20. **Jiménez, C.P. y López, P.M.** *Evaluación del potencial uso de nanopartículas lipídicas sólidas en el Recubrimiento de película acuoso.* FESC. UNAM. . México : s.n., 2009. Tesis Licenciatura. .
21. *Comparison of Pharmaceutical films prepared from aqueous polymeric dispersion using the cast method and the spraying technique.* **Mendoza, L, y otros.** 2009, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Aspects* , Vol. 337, págs. 109-116.
22. *Biconcave coated, centrally perforated tablets for oral controlled drug delivery.* **Benkorah, A.Y. y McMullen, J.** 1994, *Journal of Controlled Release* , Vol. 32, págs. 155-160.
23. *Site-specific drug delivery systems within the gastro-intestinal tract: From the mouth to the colon.* **Pinto, J.F.** 2010, *International Journal of Pharmaceutics* , Vol. 395, págs. 44–52.
24. **Co., Sigma-Aldrich.** Sigma-Aldrich. [En línea] 2011. <http://www.sigmaaldrich.com/mexico.html>.
25. **Corporation, The Lubrizol.** Lubrizol. [En línea] 1995-2011. <http://espanol.lubrizol.com>.

XI. ANEXOS

11.1 Acetato de Etilo (C₄H₈O₂, CH₃COOCH₂CH₃)

Propiedades fisicoquímicas

Aspecto: líquido incoloro

pH: sin datos disponibles

Punto de fusión: -84 °C

Punto de ebullición: 76.5 - 77.5 °C

Punto de inflamación: -3.0 °C

Temperatura de ignición: 427 °C

Límite de explosión inferior: 2.2 %(V)

Límite de explosión superior: 11.5 %(V)

Presión de vapor: 97.3 hPa (73.0 mmHg) a 20.0 °C

Solubilidad en agua: soluble

Coefficiente de reparto n-octanol / agua: log Pow 0.73

Estabilidad

Estabilidad química: Estable bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas.

Posibilidad de reacciones peligrosas: Vapores pueden formar una mezcla explosiva con el aire.

Condiciones que deben evitarse: Calor, llamas y chispas.

Materias que deben evitarse: Agentes oxidantes fuertes

Productos de descomposición peligrosos: Productos de descomposición peligrosos formados en condiciones de incendio (24).

11.2 Carbopol® 971P NF

El polímero Carbopol® 971P NF se introdujo para su uso en aplicaciones orales y de contacto directo con las mucosas, como las tabletas de liberación prolongada, los líquidos orales y las formulaciones bioadhesivas. Es un polímero levemente reticulado con una reología larga, que produce un flujo similar al de la miel en una formulación semisólida.

El Carbopol® 971P NF tiende a ser más eficiente en el control de la liberación del medicamento que el polímero Carbopol® 974P NF, porque es menos reticulado y produce una estructura del gel de tres dimensiones que es más resistente a la difusión y erosión. Los niveles de uso típicos para obtener características de liberación prolongada en las tabletas fabricadas mediante granulación acuosa son del 5 - 10 % de peso, según las propiedades del medicamento, los coexcipientes y los parámetros de procesamiento.

Propiedades fisicoquímicas

Aspecto: polvo blanco de olor ligeramente ácido

Temperatura de autoignición: 520 °C

Datos de explosión: El polvo puede formar mezclas explosivas en el aire.

pH: 2.5 - 3 a 1 porcentaje en agua

Gravedad específica: 1.4 (20 °C)

Densidad en masa: < 0.44 Kg/L, < 3.67 Lb/gal

Solubilidad en el Agua: Soluble.

Por ciento de sólido: > 98% en peso

Porcentaje de Compuestos Volátiles: < 2% en peso

Estabilidad y Reactividad

Estabilidad: Normalmente estable, a temperaturas y presiones moderadamente elevadas.

Incompatibilidad Se puede generar calor si el polímero entra en contacto con materiales básicos fuertes como amoníaco, hidróxido de sodio o aminas básicas fuertes.

Descomposición térmica: Humo, monóxido de carbono, aldehídos y otros productos de combustión incompleta (25).

11.3 Dietilftalato (C₁₂H₁₄ O₄)

Propiedades fisicoquímicas

Aspecto: Estado físico líquido.

pH: sin datos disponibles.

Punto de fusión: 3 °C.

Punto de ebullición: 298 - 299 °C.

Punto de ignición: 156.0 °C.

Temperatura de ignición: 457 °C.

Límite de explosión: inferior 0.75 %(V).

Solubilidad en agua: ligeramente soluble.

Densidad relativa del vapor - (Aire = 1.0)

Estabilidad y reactividad

Estabilidad en almacén: Estable bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas.

Materias que deben evitarse: Oxidantes, Ácidos.

Productos de descomposición peligrosos: Productos de descomposición peligrosos formados en condiciones de incendio (24).

11.4 Poli- ϵ -caprolactona

Propiedades fisicoquímicas

Aspecto: Estado físico cristalino, Color beige

pH: sin datos disponibles

Punto de fusión: 60 °C.

Punto de ebullición: sin datos disponibles.

Punto de inflamación: sin datos disponibles.

Temperatura de ignición sin datos disponibles

Límite de explosión: inferior, sin datos disponibles.

Límite de explosión: superior, sin datos disponibles.

Solubilidad en agua: sin datos disponibles.

Estabilidad y reactividad

Estabilidad química: Estable bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas.

Condiciones que deben evitarse: sin datos disponibles

Materias que deben evitarse: Agentes oxidantes fuertes

Productos de descomposición peligrosos: Productos de descomposición peligrosos formados en condiciones de incendio (24).