



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN  
CIENCIAS QUÍMICAS**

**FACULTAD DE QUÍMICA  
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

**DESARROLLO DE CO-PROCESADOS PARA LIBERACIÓN CONTROLADA DE  
FÁRMACOS A BASE DE MATERIALES DE COMPRESIÓN DIRECTA Y  
MICROPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS**

# **TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS**

PRESENTA:

I.Q.A. CITLALLI ALONSO REYES

TUTOR: Dr. David Quintanar Guerrero  
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

**MÉXICO, D.F. SEPTIEMBRE, 2013.**



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.

## **DEDICATORIA**

A mi padre Vicente Alonso Pérez por su amor incondicional y gran apoyo en el transcurso de mi vida. A mi hermano Vicente Alonso Reyes por su cariño y los grandes momentos compartidos. A mi hija Cristina por mostrarme que en momentos difíciles se puede triunfar. A Vania Cardenas por caminar a mi lado con gran lealtad. A Jonathan Romero por su amor y alegría en la recta final.

A mis amigos por compartir todos los buenos y malos momentos de mi vida y porque sé que cuento con ustedes en cualquier momento.

*“Y SIN EMBARGO, SE MUEVE”*

-Galileo Galilei-

**Q.F.I. Cristina Reyes González In Memoriam**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada para la realización de este trabajo. (CONACYT, CVU/Becario 298516/227101)

A mi tutor de tesis Dr. David Quintanar Guerrero, por sus consejos, observaciones y apoyo para la culminación de este proyecto.

A mis compañeros del Posgrado en Ciencias Químicas del área de Tecnología Farmacéutica por sus valiosas contribuciones.

A los miembros del jurado, por sus valiosas atribuciones y comentarios al presente trabajo.

A el Técnico Rodolfo Robles Gómez del Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido, FES-Cuautitlán, por su colaboración en la microscopía electrónica de barrido.

A la comunidad científica, por inspirarme para realizar y terminar este proyecto.



## JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dr. Andrés Navarrete Castro

PRIMER VOCAL: Dra. Helgi Jung Cook

SEGUNDO VOCAL: Dra. María Josefa Bernad Bernad

TERCER VOCAL: Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda

SECRETARIO: Dr. José Juan Escobar Chávez

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

## **LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

Laboratorio de Posgrado en Tecnología Farmacéutica  
L-323

Este trabajo fue presentado en modalidad de cartel:  
QuimiUNAM.  
Ciudad de México, noviembre 2011

“DESARROLLO DE CO-PROCESADOS PARA LIBERACIÓN CONTROLADA  
DE FÁRMACOS A BASE DE MATERIALES DE COMPRESIÓN DIRECTA Y  
MICROPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS”

## **Contenido**

ÍNDICE DE FIGURAS.....	ix
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	x
ÍNDICE DE TABLAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xiii
1 Resumen.....	1
2 Summary .....	3
3 Antecedentes.....	5
3.1 Formas farmacéuticas sólidas .....	5
3.2 Tecnología de polvos .....	7
3.3 Propiedades de formas farmacéuticas sólidas .....	7
3.4 Compresión Directa .....	9
3.5 Sistemas de liberación de fármacos .....	25
3.6 Micropartículas.....	43
4 Fundamentos.....	55
5 Hipótesis del trabajo.....	61
6 Objetivos.....	62
6.1 Objetivo General: .....	62
6.2 Objetivos Particulares: .....	62
7 Parte experimental .....	63
7.1 Secuencia del trabajo experimental .....	63
7.2 Materiales.....	64
7.3 Métodos .....	65
8 Resultados .....	80

8.1	Tamaño de partícula de las micropartículas lipídicas sólidas...	80
8.2	Tamaño de partícula de las micropartículas lipídicas sólidas en función de la estabilidad.....	81
8.3	Morfología de las micropartículas lipídicas sólidas por microscopia electrónica de barrido (SEM). ....	82
8.4	Obtención de co-procesado a partir de fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) y micropartículas lipídicas sólidas. ....	83
8.5	Morfología del co-procesado fabricados en sus diferentes proporciones. ....	84
8.6	Caracterización del co-procesado en función de sus propiedades reológicas.....	86
8.7	Evaluación de la calidad de los comprimidos de co-procesado de micropartículas lipídicas sólidas y fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™). ....	88
8.8	Prueba de liberación del colorante modelo triarilmetano.....	91
9	Discusión.....	96
9.1	Preparación de micropartículas lipídicas sólidas.....	96
9.2	Tamaño de partícula de las micropartículas lipídicas sólidas en función de la estabilidad.....	99
9.3	Morfología de las micropartículas lipídicas sólidas por microscopia electrónica de barrido (SEM). ....	99
9.4	Obtención de co-procesado a partir de fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) y micropartículas lipídicas sólidas. ....	100
9.5	Morfología del co-procesado a diferentes proporciones.....	102
9.6	Caracterización del co-procesado en función de sus propiedades reológicas. ....	102



9.7	Evaluación de la calidad de los comprimidos de co-procesado de micropartículas lipídicas sólidas y fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) .....	106
9.8	Disolución: Prueba de liberación de un colorante modelo triarilmetano. ....	108
10	Conclusiones .....	111
11	Perspectivas .....	112
12	Anexos .....	113
12.1	Ingredientes.....	113

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

FIGURA 1: PERFILES DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DEL FÁRMACO PARA UNA FORMULACIÓN DE UN COMPRIMIDO CONVENCIONAL, UNA FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA Y UNA FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE ORDEN DE CERO .....	26
FIGURA 2: CONSIDERACIONES DE HIGUCHI PARA UN SISTEMA DE MATRIZ. ....	33
FIGURA 3: DIAGRAMA DE FLUJO DEL DESARROLLO DE LA SECUENCIA DEL TRABAJO EXPERIMENTAL .....	63
FIGURA 4: PROCESO DE FABRICACIÓN DE LAS MICROPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS .....	67
FIGURA 5: PROCESO DE FABRICACIÓN DEL MATERIAL CO-PROCESADO.....	71
FIGURA 6: MICROGRAFÍAS DE MLS LOTE 003, 10% COMPRITOL® 888. AUMENTO: (A) 15,000X; (B) 30,000X. BARRA=10 µM. ....	83
FIGURA 7: MICROGRAFÍAS DEL CO-PROCESADO FABRICADO DE FOSFATO DICÁLCICO DIHIDRATADO (DI-TAB™) Y MICROPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS ADSORBIDAS. AUMENTO 2,000X. BARRA=10 µM. ....	85
FIGURA 8: COMPACTOS DEL CO-PROCESADO 1. COMPOSICIÓN 100% DI-TAB™ ...	90
FIGURA 9: ESTRUCTURA QUÍMICA BEHENATO DE GLICERILO (COMPRITOL® 888). ...	113
FIGURA 10: ESTRUCTURA QUÍMICA POLIVINIL ALCOHOL (PVA, MOWIOL® 4-88)...	115
FIGURA 11: ESTRUCTURA QUÍMICA FOSFATO DICÁLCICO DIHIDRATADO (DI-TAB™) .....	116

## **ÍNDICE DE GRÁFICAS**

GRÁFICA 1: CURVA DE CALIBRACIÓN DE COLORANTE MODELO TRIARILMETANO (AZUL NO.1). .....	78
GRÁFICA 2: TAMAÑO DE PARTÍCULA PROMEDIO EN MM EN FUNCIÓN DE LOS CICLOS (N=5). AL 10% COMPRITOL® 888.....	81
GRÁFICA 3: ESTABILIDAD TAMAÑO DE PARTÍCULA MM (N=3) LOTES 002, 003, 004 Y 005. 10% COMPRITOL® 888 .....	81
GRÁFICA 4: ESTABILIDAD TAMAÑO DE PARTÍCULA PROMEDIO EN MM (N=12) LOTES FABRICADOS AL 10% COMPRITOL® 888. ....	82
GRÁFICA 5: RESULTADOS DE ADSORCIÓN DE MLS SOBRE FOSFATO DICÁLCICO DIHIDRATADO (DI-TAB™) .....	84
GRÁFICA 6: PERFILES DE DISOLUCIÓN DEL COLORANTE MODELO TRIARILMETANO 0.0 – 96.0 H. ....	92
GRÁFICA 7: PERFILES DE DISOLUCIÓN DEL COLORANTE MODELO TRIARILMETANO : MODELO DE HIGUCHI 0 – 96.0 H. ....	94

## **ÍNDICE DE TABLAS**

TABLA 1: TIPOS DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS .....	6
TABLA 2: COMPARACIÓN DE LOS PRINCIPALES PASOS INVOLUCRADOS EN PROCESOS DE GRANULACIÓN () .....	12
TABLA 3: EJEMPLOS DE EXCIPIENTES CO-PROCESADOS.....	21
TABLA 4: PARÁMETROS ÚTILES PARA LA EVALUACIÓN DE COMPRESIÓN DIRECTA .....	23
TABLA 5: FACTORES QUE AFECTAN A LA VIABILIDAD EN EL DESARROLLO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA ORALES .....	41
TABLA 6: SISTEMAS ACARREADORES DE FÁRMACOS .....	48
TABLA 7: FÁRMACOS INCORPORADOS A SISTEMAS LIPÍDICOS MICRO- Y NANOPARTICULADOS .....	49
TABLA 8: MÉTODOS PARA PREPARAR MICROPARTÍCULAS .....	54
TABLA 9: COMPOSICIÓN DE LA FÓRMULA .....	65
TABLA 10: IDENTIFICACIÓN DE LOTES DE MICROPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS (MLS) .....	68
TABLA 11: FORMULACIÓN DE LOS CO-PROCESADOS FORMADOS A PARTIR DE LAS MEZCLAS DE MICROPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS (MLS) Y FOSFATO DICÁLCICO DIHIDRATADO (DI-TAB™) .....	70
TABLA 12: TAMAÑO DE PARTÍCULA PROMEDIO DE LOS LOTES DE MICROPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS A BASE DE BEHENATO DE GLICERILO (COMPRITOL® 888) A 24 H .....	80
TABLA 13: RESULTADOS DE ADSORCIÓN: MLS SOBRE DI-TAB™ .....	83
TABLA 14: RESULTADOS DE DENSIDAD APARENTE (N=3).....	86
TABLA 15: RESULTADOS DENSIDAD COMPACTADA (N=3).....	86
TABLA 16: RESULTADOS ÍNDICE DE CARR (N=3) .....	87
TABLA 17: RESULTADOS DEL ÍNDICE DE HAUSNER (N=3).....	87
TABLA 18: RESULTADOS DE VELOCIDAD FLUJO (N=3) .....	88
TABLA 19: RESULTADOS DE ÁNGULO DE REPOSO (N=3) .....	88
TABLA 20: DESCRIPCIÓN DE LA COMPOSICIÓN PARA CADA COMPRIMIDO DE 1.0G ...	89

TABLA 21: PORCENTAJES DE FRIABILIDAD OBTENIDOS DE LOS LOTES DEL CO- PROCESADO 3, 4, 5, 6 Y 7 (10 COMPRIMIDOS).....	90
TABLA 22: DUREZA EN KILOPONDIOS (KP) PARA LOS LOTES DE LOS CO-PROCESADOS 2,3,4,5 Y 6 N=6.....	91
TABLA 23: VALORES DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EMPLEANDO LA ECUACIÓN DE HIGUCHI .....	95
TABLA 24: CRITERIOS DE VALORACIÓN PARA EL ÍNDICE DE HAUSNER E ÍNDICE DE CARR.....	103
TABLA 25: RESULTADOS DEL ÍNDICE DE CARR (I.C.) E ÍNDICE DE HAUSNER (I.H.) DEL CO-PROCESADO FABRICADO A DIFERENTES PROPORCIONES DE MLS.....	104
TABLA 26: CRITERIOS DE VALORACIÓN PARA EL ÁNGULO DE REPOSO .....	105
TABLA 27: RESULTADOS DEL ÁNGULO DE REPOSO DEL CO-PROCESADO FABRICADO A DIFERENTES PROPORCIONES DE MLS .....	105

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
Abs	Absorbancia
API	Principio Activo
b	Intercepto
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
CME	Concentración Mínima Efectiva
Di-Tab™	Fosfato dicálcico dihidratado
E.U.A.	Estados Unidos de América
FCF	Para Colorear Alimentos, por sus siglas en inglés
g	Gramos
GRAS	Generalmente Reconocida Como Segura, por sus siglas en inglés
h	Horas
I.C.	Índice de Carr
I.H.	Índice de Hausner
IPEC	Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos por sus siglas en inglés
IT	Índice Terapéutico
kp	kilopondios
LC	Liberación Controlada
LS	Liberación Sostenida
m	Pendiente
MCC	Celulosa microcristalina por sus siglas en inglés
mg	Miligramos
mg/ml	Miligramos / mililitros
min.	Minutos
ml	Mililitros
MLS	Micropartículas Lipídicas Sólidas

mod.	Modelo
n.d.	No Disponible
NLS	Nanopartículas Lipídicas Sólidas
nm	Nanómetros
No.	Número
o	Aceite (por su sigla en inglés “oil”)
°C	Grados centígrados
P/V	Proporción Peso/Volumen
PVA	Polivinil Alcohol
r <sup>2</sup>	Coefficiente de determinación
rpm	Revoluciones por minuto
s	Sólido
SEM	Microscopia Electrónica de Barrido por sus siglas en inglés
TGI	Tracto Gastro Intestinal
USP	Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica
w	Agua (por su sigla en inglés “water”)
µg/ml	Microgramos/mililitros
µm	Micrómetros
ρ <sub>a</sub>	Densidad aparente
ρ <sub>c</sub>	Densidad compactada

## 1 Resumen

Las micropartículas inician su desarrollo en los 90's como una alternativa para crear sistemas acarreadores de fármacos factibles de poderlos utilizar en sistemas de liberación controlada. En años recientes los materiales lípidos demuestran ser adecuados para formar sistemas acarreadores y muestran una adecuada función en la formación de micropartículas lipídicas sólidas (MLS) para sistemas de liberación controlada ya que son fisiológicamente compatibles, fisicoquímicamente más estables y permiten una producción a gran escala y a un bajo costo (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>, <sup>3</sup>, <sup>4</sup>, <sup>5</sup>, <sup>6</sup>).

Dentro de los materiales que se pueden considerar adecuados para sistemas lipídicos está el behenato de glicerilo (Compritol® 888) cuya composición molecular es 13-21% de mono-, di- un 40-60%, y 21-35% de triglicéridos de ácido behénico, entre otras ventajas es factible establecer la formación de MLS y que posteriormente son la base para la producción de un co-procesado factible de ser utilizado como sistema lipídico acarreador de activos.

El propósito de este trabajo fue desarrollar y evaluar una plataforma de liberación controlada a base de MLS y un excipiente funcional con características de compresión directa.

---

1 Anton, N., Benoit, J. P., Saulnier, P.. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates—A review. *Journal of Controlled Release* 128 (2008) 185–199

2 Zhang, L., Liu, L., Qian, Y., Chen, Y.. The effects of cryoprotectants on the freeze-drying of ibuprofen-loaded solid lipid microparticles (SLM). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 69 (2008) 750–759

3 Chambi, H. N. M., Alvim, I. D., Barrera-Arellano, D., Grosso, C. R. F.. Solid lipid microparticles containing water-soluble compounds of different molecular mass: Production, characterisation and release profiles. *Food Research International* 41 (2008) 229–236

4 Mestres, J. P., Duracher, L., Baux, C., Vian, L., Marti-Mestres, G.. Benzophenone-3 entrapped in solid lipid microspheres: Formulation and in vitro skin evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* 400 (2010) 1–7

5 Nnamani, P. O., Attama, A. A., Ibezim, E. C., Adikwu, M. U.. SRMS142-based solid lipid microparticles: Application in oral delivery of glibenclamide to diabetic rats. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 76 (2010) 68–74

6 Perge, L., Robitzer, M., Guillemot, C., Decoisselle, J. M., Quignard, F., Legrand, P.. New solid lipid microparticles for controlled ibuprofen release: Formulation and characterization study. *International Journal of Pharmaceutics* 422 (2012) 59– 67



Se fabricaron MLS a base de behenato de glicerilo (Compritol® 888) y se estudiaron en función de su tamaño de partícula promedio y estabilidad. Se formó un co-procesado con las MLS y un material de compresión directa insoluble y no hinchable, el fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) como excipiente funcional.

El ensamblaje se realizó adsorbiendo las MLS sobre el material de compresión directa (Di-Tab™). EL co-procesado presentó una adecuada compresibilidad formando compactos de fácil caracterización.

Para comprobar la bondad de la plataforma de liberación controlada se utilizó como molécula modelo el triarilmetano (Azul no. 1 Brillante FCF, México) por su carácter hidrofílico. Para la caracterización de la liberación del triarilmetano a través de la matriz lipídica se propone la utilización de la ecuación de Higuchi (Ecuación 10) que aunque en su concepción fue para mostrar el mecanismo de liberación de fármacos en ungüentos se ha venido utilizando para poder explicar los mecanismos de liberación de sistemas de liberación controlada entre otros.

## 2 Summary

Micro-particles started to be developed and studied in the 90's as an alternative to create drug carrier systems feasible to be used as controlled drug release platforms. In recent years, lipid materials have shown to be suitable for carrier systems and can be used to form solid lipid micro-particles (SLM) for controlled release systems, as they are physiologically compatible, have better physicochemical stability and allow a large scale production at low cost (7, 8, 9, 10, 11, 12).

Within the materials that can be considered suitable for lipid matrix systems, the use of glyceryl behenate (Compritol® 888) whose molecular composition is 13-21% mono-, di- 40-60% and 21-35% of triglycerides of behenic acid, among other advantages, it is feasible to form SLM and subsequently use them for the production of a co-processed with the intention to form a lipid carrier for active ingredients.

The purpose of this research was to develop and evaluate a platform for controlled drug delivery systems based on SLM and a functional excipient

---

7 Anton, N., Benoit, J. P., Saulnier, P.. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates—A review. *Journal of Controlled Release* 128 (2008) 185–199

8 Zhang, L., Liu, L., Qian, Y., Chen, Y.. The effects of cryoprotectants on the freeze-drying of ibuprofen-loaded solid lipid microparticles (SLM). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 69 (2008) 750–759

9 Chambi, H. N. M., Alvim, I. D., Barrera-Arellano, D., Grosso, C. R. F.. Solid lipid microparticles containing water-soluble compounds of different molecular mass: Production, characterisation and release profiles. *Food Research International* 41 (2008) 229–236

10 Mestres, J. P., Duracher, L., Baux, C., Vian, L., Marti-Mestres, G.. Benzophenone-3 entrapped in solid lipid microspheres: Formulation and in vitro skin evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* 400 (2010) 1–7

11 Nnamani, P. O., Attama, A. A., Ibezim, E. C., Adikwu, M. U.. SRMS142-based solid lipid microparticles: Application in oral delivery of glibenclamide to diabetic rats. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 76 (2010) 68–74

12 Perge, L., Robitzer, M., Guillemot, C., Decoisselle, J. M., Quignard, F., Legrand, P.. New solid lipid microparticles for controlled ibuprofen release: Formulation and characterization study. *International Journal of Pharmaceutics* 422 (2012) 59– 67

for direct compression. SLM were manufactured using glyceryl behenate (Compritol® 888) as the lipid base with polyvinyl alcohol (PVA) as a system stabilizer and were studied in function of its average particle size and stability.

The co-processed excipient was assembled with SLM and a direct compression material insoluble and non-swellable, dicalcium phosphate dihydrate (Di-tab™) was used as the functional excipient.

The assembly was performed by adsorption of MLS onto the direct compression material (Di-Tab™). The co-processed excipient presented compressibility elastic-plastic characteristics and tablets were formed which were of easy characterization.

To evaluate the goodness of the controlled release platform a model molecule was used triarylmethane (Brilliant Blue No. 1, FCF Mexico) because of its hydrophilic properties. To characterize the dissolution test of triarylmethane passing through the lipid matrix we proposed the use of Higuchi equation (equation 10) that although in its conception was to show drug release mechanism in ointments it has been used to explain release mechanisms of controlled release systems among others.

### **3 Antecedentes**

#### **3.1 Formas farmacéuticas sólidas**

En los últimos 25 a 30 años, se ha dedicado muchos esfuerzos y recursos tanto en la academia como en la industria para el desarrollo de sistemas farmacéuticos que liberen sus contenidos con más eficacia en el sitio de acción terapéutica. Las formas farmacéuticas sólidas como comprimidos, cápsulas de gelatina dura, polvos farmacéuticos y tabletas recubiertas han existido desde el siglo XIX, y son las formas farmacéuticas que con más frecuencia son utilizadas.

El éxito de las formas farmacéuticas sólidas radica en que la ruta oral a través del tracto gastrointestinal es la menos invasiva para la administración de fármacos. Los pacientes pueden administrarse la medicina por sí mismos. Para el fabricante, las formas orales sólidas ofrecen muchas ventajas: utilizan una tecnología barata, son generalmente las formas farmacéuticas más estables, son compactas, y su apariencia puede ser modificada para crear identificación de marca. Hay muchos tipos diferentes de comprimidos, que pueden ser diseñados para cumplir necesidades terapéuticas específicas (ver Tabla 1).

**Tabla 1: Tipos de formas farmacéuticas sólidas<sup>13</sup>**

<b><i>Tipo de formulación</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>
Liberación inmediata	La forma de dosificación es diseñada para que libere el fármaco de manera inmediata después de la ingestión.
Liberación retardada	Están diseñadas para que el fármaco sea liberado después de un evento físico haya ocurrido: por ejemplo tiempo transcurrido, cambio de pH en los fluidos intestinales, cambio en la flora intestinal.
Comprimidos masticables	Comprimidos duros que proporcionan un sabor bucal agradable, el fármaco se libera en la boca y el tracto.
Grageas	Comprimidos duros de disolución lenta el fármaco libera en la boca y/o garganta (liberación local).
Comprimidos bucales	Comprimidos diseñados para una rápida acción colocándolas en la cavidad bucal.
Comprimidos efervescentes	Comprimidos para ser disueltos antes de tomarse a través de una reacción ácido base.
Comprimidos dispersables	Comprimidos para ser disueltos en agua antes de tomarse, el comprimido forma una suspensión para facilitar su deglución.
Comprimidos solubles (ODT)	Comprimidos de rápida solubilidad menos de 30 segundos y con sabor agradable en la cavidad bucal.
Capsulas de gelatina dura	Capsulas que constan de un cuerpo y una tapa que pueden ser llenadas con polvos, gránulos, semisólidos o líquidos.
Capsulas de gelatina blanda	Capsulas con forma oval con cuerpo de gelatina y llenadas con soluciones y/o suspensiones compatibles con el cuerpo de gelatina.
Pastillas	Diseñadas para disolver en la boca lentamente para el tratamiento de infecciones locales. Por lo general, compuestas de una base que contiene gelatina y glicerina.

13 Gibson, M. (editor). Pharmaceutical Preformulation and Formulation. Second Edition. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. A Series of Textbooks and Monographs. By Informa Healthcare USA, Inc.. 2009; Volume 199; 11:367-368

### **3.2 Tecnología de polvos**

Virtualmente todas las formas de dosificación sólidas son manufacturadas con polvos, por lo que es necesario un conocimiento profundo de sus propiedades para poder tener una fórmula racional y un proceso de manufactura congruente con las condiciones tecnológicas vigentes en términos de equipo y materiales disponibles. Los polvos no son líquidos, sin embargo fluyen, no son sólidos, sin embargo pueden resistir algún tipo de deformación, no son gases, sin embargo se pueden comprimir.

La tecnología de los polvos implica conocer y estudiar todas la interacciones sólido/líquido, interacciones inter- e intraparticulares y la cohesión entre las partículas. Estas propiedades están influenciadas por tamaño y forma de la partícula, porosidad inter- e intrapartícula, contenido de agua, adsorción sobre superficies sólidas, energía libre interna por partícula y de interacción sobre las partículas.

Mientras que los comprimidos y capsulas son las formas de dosificación más populares y comunes, tienen requerimientos únicos al mismo tiempo que similitudes entre ellos, ambos requieren de un flujo correcto del material para llenar una cavidad predeterminada en función de una especificación de peso, para tal efecto la presión ejercida sobre el material es muy importante para tener un buen comportamiento del sistema farmacéutico y garantizar una adecuada desintegración, disolución y absorción del fármaco con una entrega constante y una concentración adecuada en función del efecto terapéutico deseado <sup>(14)</sup>.

### **3.3 Propiedades de formas farmacéuticas sólidas**

Como los comprimidos y las cápsulas representan aproximadamente el 70% de las preparaciones farmacéuticas, es muy importante durante la etapa de pre-formulación una investigación sobre las propiedades de

---

14 Gibson, M. (editor). Pharmaceutical Preformulation and Formulation. Second Edition. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. A Series of Textbooks and Monographs. By Informa Healthcare USA, Inc.. 2009; Volume 199; 11:367-368

estado sólido de los fármacos candidatos, así como de los diferentes excipientes a usar en función de sus propiedades intrínsecas, el sitio de acción y sus propiedades terapéuticas esperadas (15).

Los fármacos pueden presentar diferentes estructuras cristalinas (polimorfos), formas externas (hábitos), y por lo tanto, flujo y propiedades diferentes de compresión.

Carstensen et al.(16) y Carstensen(17) revisaron y caracterizaron, las propiedades fisicoquímicas de las partículas abordando los temas de flujo de polvo, cohesión, micrométrica, cristalización, propiedades elásticas, los efectos de la humedad y la higroscopicidad.

Buckton (18) revisó la caracterización superficial de los polvos y de los productos farmacéuticos para comprender las fuentes de variabilidad. Una visión general de los métodos disponibles para la caracterización física de los sólidos farmacéuticos ha sido presentado por Brittain et al.(19).

York (20) también ha tratado estos temas y presento una clasificación de técnicas de ensayo para polvo de las materias primas. La importancia de la tecnología de polvos en la industria farmacéutica ha sido destacada por Muzzio et al.(21), han argumentado que la tecnología de partículas afecta en gran medida el periodo de vida útil en el mercado y la duración de la protección de patentes.

---

15 Wells J. I.. Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances. New York: Halsted Press, 1988

16 Carstensen, J. T., Ertell, C., Geoffroy, J. M., 1993. Physicochemical properties of particulate matter. Drug Dev. Ind. Pharm. 19, 195–219

17 Carstensen, J. T.. Advanced Pharmaceutical Solids. Drugs and the Pharmaceutical Sciences Vol 110. New York: Marcel Dekker Inc.; 2001

18 Buckton G.. Surface Characterization: Understanding Sources of Variability in the Production and Use of Pharmaceuticals. J Pharm Pharmacol 1995; 47:265–275

19 Brittain, H. G., Bogdanowich, S. J., Bugey, D. E., et al.. Physical characterization of pharmaceutical solids. Pharm Res 1991; 8:963–973

20 York, P.. Powdered raw materials: characterizing batch uniformity. Respir Drug Deliv IV, 1994:83–91

21 Muzzio, F., Shinbrot, T., Glasser, B. J.. Powder technology in the pharmaceutical industry: the need to catch up fast. Powder Technol 2002; 124:1–7

## **3.4 Compresión Directa**

### **3.4.1 Comprimidos**

Los comprimidos son la forma farmacéutica más común y empleada. Esto no es por casualidad, los fármacos tienen una serie de cualidades muy positivas, desde la comodidad para el paciente hasta la incorporación completa al organismo.

De igual manera, la precisión con la que se dosifica la cantidad del principio activo por cada unidad y la posibilidad de ajustar la velocidad y manera de la liberación y su absorción en el momento justo dentro del organismo. Por estas cualidades esta forma farmacéutica es quizás la que permite garantizar con mayor fiabilidad la eficacia, seguridad y estabilidad de los medicamentos <sup>(22)</sup>.

### **3.4.2 Fundamentos de compresión directa**

Los inicios del método de la compresión directa no son recientes <sup>(23)</sup>; a partir de los años sesenta se desarrolla la tecnología para realizar la compresión directa debido a las fuertes y contundentes ventajas sobre la granulación.

En general la compresión directa permite una importante reducción en el número de operaciones requeridas para el proceso, en consecuencia se disminuye el número de equipos, de espacio y de personal; lo que representa una significativa reducción de costos de fabricación <sup>(24)</sup>.

En la compresión directa, cada uno de los materiales utilizados para fabricar el comprimido mantienen sus propiedades individuales, por lo que

---

22 Joshi A. A., Duriez, X.. Added functionality excipients: an answer to challenging formulations. Pharm Technol 2004; 12-19

23 York P.. Crystal Engineering and Particle Design for the Powder Compaction Process. Drug Development and Industrial Pharmacy. 1992, Vol. 18, No. 6-7 : 677-721

24 Bolhuis, G. K., Armstrong, N. A.. Excipients for direct compaction: an update. Pharmaceutical Development and Technology. 2006 Feb; 11(1): 111-124



contribuyen significativamente a la mezcla y así desempeñan un papel importante (25).

En resumen, el método de compresión directa es un proceso más eficiente ya que es más rápido y simple para la fabricación de comprimidos. Si bien es cierto que es un método simple, se requiere una excelente fluidez y uniformidad del polvo que se va a comprimir (26).

Esto es excelente para la industria ya que hace que se tengan que diseñar y fabricar nuevos conceptos de equipos para comprimir así como nuevos excipientes que posean el flujo y la uniformidad necesarios para la fabricación de comprimidos (27).

Antes de finales de 1950, la literatura contiene pocas referencias sobre la compresión directa de los productos farmacéuticos. En los últimos años se ha dado una gran atención a los productos y procesos farmacéuticos; sobre todo por la disponibilidad de nuevos materiales, nuevas formas de materiales antiguos y la invención de nueva maquinaria ha permitido la producción de comprimidos por métodos simplificados y confiables (28).

A principios de 1960, la introducción de lactosa secada por aspersión (Spray-Dried Lactose, 1960) y Avicel® (celulosa microcristalina, 1964) cambiaron el concepto del proceso de fabricación tradicional de tabletas al abrir nuevas vías para la formación de tabletas por compresión directa (29).

Shangraw et. al. (30) realizó una encuesta de 58 productos en los Estados

---

25 Armstrong, N. A.. Selection of Excipients for Direct Compression Tablet Formulation. Pharm. Technol. Eur.. 9: 24-30, 1997

26 Göczö, H., Szabó-Révész, P., Farkas, B., Hasznos-Nezdei, M., Serwanis, S. F., Pintye-Hódi, K., Kása P., Jr., Erős, I., Antal, I., Marton, S.. Development of spherical, crystals of acetylsalicylic acid for direct tablet-making. Chem. Pharm. Bull., 48 (12), pp. 1877-1881. 2000

27 Shlieout, G., Arnold, K., Muller, G.. Powder and Mechanical Properties of Microcrystalline Cellulose With Different Degrees of Polymerization. AAPS PharmSciTech 2002; 3 (2) article 11.(<http://www.aapspharmstech.org>)

28 Sam, A. P., Fokkens, J. G.. Drug Delivery System: Adding Therapeutic and Economic Value to Pharmacotherapy. Part 2, Pharm. Tech. Eur., 9: 58-66, 1997

29 Gohel, M. C., Jogani, P. D.. A review of co-processed directly compressible excipients. J Pharm Pharmaceut Sci ([www.cspscanada.org](http://www.cspscanada.org)) 8(1):76-93, 2005

30 Shangraw, R. F., Demarest, D. A.. Survey of Current Practices in the Formulation and Manufacture of Tablets and Capsules. Pharm. Technol., 17: 32-44, 1993

Unidos de América enfocada a determinar la preferencia por el proceso de granulación. Los resultados fueron a favor de compresión directa.

Alrededor del 41% de las empresas indicaron que la compresión directa es el método de elección, y el 41.1% indicó que utiliza la compresión directa y granulación húmeda. Sólo el 1.7% de los encuestados indicaron que nunca habían usado la compresión directa y el 15.5% indicó que el proceso no se recomienda.

Anteriormente, "compresión directa" se utilizaba para identificar la compresión de un solo compuesto cristalino (es decir, cloruro sódico, cloruro potásico, bromuro de potasio, etc.) en una forma compacta sin la adición de otras sustancias. El uso actual del término "compresión directa" se utiliza para definir el proceso por el que los comprimidos se comprimen directamente de las mezclas en polvo de ingrediente-(s) activo-(s) y excipientes adecuados. Ningún pre-tratamiento de granulación en húmedo o seco está involucrado en las mezclas en polvo <sup>(31)</sup>. La simplicidad del proceso de compresión directa se desprende de una comparación de los pasos involucrados en la fabricación de comprimidos por granulación húmeda, compactación con rodillo y las técnicas de compresión directa <sup>(32)</sup> ver Tabla 2.

Se ha estimado que menos del 20 por ciento de los materiales farmacéuticos pueden ser comprimidos directamente <sup>(33)</sup>. El resto de los materiales carecen de propiedades de flujo, cohesión o lubricación necesaria para la producción de comprimidos por compresión directa; de tal manera que el uso de excipientes con propiedades directamente

---

31 Shangraw, R. F.. Direct Compression Tableting. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol-4, Marcel Dekker, USA, 2nd ed., 85-160, 1988

32 Shangraw, R. F.. Compressed Tablets by Direct Compression Granulation Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol-1. Marcel Dekker, USA, 2nd ed, 195-246, 1989

33 Shangraw, R. F., Demarest, D. A.. Survey of Current Practices in the Formulation and Manufacture of Tablets and Capsules. Pharm. Technol., 17: 32-44, 1993

comprimibles pueden producir comprimidos con propiedades satisfactorias para estos materiales <sup>(34)</sup>.

**Tabla 2: Comparación de los principales pasos involucrados en procesos de granulación <sup>(35)</sup>**

<b>Paso</b>	<b>Compresión Directa</b>	<b>Granulación Seca</b>	<b>Granulación Húmeda</b>
1	Mezclar activo(s) y excipientes. ↓	Mezclar activo(s) y excipientes. ↓	Mezclar activo(s) y excipientes. ↓
2	Comprimir.	Comprimir en un compacto (“slug”). ↓	Preparar la solución aglutinante. ↓
3		Reducir el tamaño del compacto tamizar. ↓	Granular la mezcla de polvos del paso 1 con la solución aglutinante del paso 2. ↓
4		Mezclar el granulado con los demás excipientes farmacéuticos. ↓	Tamizar la masa húmeda. ↓
5		Compresión.	Secar el granulado húmedo. ↓
6			Tamizar los granulados secos y mezclar con los demás excipientes farmacéuticos. ↓
7			Compresión.

### **3.4.3 Excipientes para compresión directa**

El Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos (IPEC por sus siglas en inglés) define como excipiente las “sustancias, distintas al

34 Gohel, M. C., Jogani, P. D.. A review of co-processed directly compressible excipients. J Pharm Pharmaceut Sci (www.cspscanada.org) 8(1):76-93, 2005

35 Shangraw, R. F.. Compressed Tablets by Direct Compression Granulation Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol-1. Marcel Dekker, USA, 2nd ed, 195-246, 1989

principio activo (API) en la forma farmacéutica final, que han sido debidamente evaluadas para la seguridad y se incluyen en un sistema de administración de fármacos. Ayudan, ya sea en el proceso para la fabricación, la protección del principio activo, mejorar la estabilidad, biodisponibilidad o la aceptabilidad del paciente, en la identificación del producto, o mejorar cualquier otro atributo de la seguridad y la eficacia general del sistema de administración de fármacos durante el almacenamiento o el uso”. Los disolventes utilizados para la producción de una forma de dosificación que no figuran en el producto final son considerados como excipientes, es decir, los líquidos de granulación, que son eliminados por secado, deben cumplir con las especificaciones pertinentes de la farmacopea a menos que estén debidamente justificados. La actividad de los excipientes que es equivalente a la eficacia del ingrediente activo, se llama “funcionalidad” (36).

La propiedad inherente de un excipiente en la forma de dosificación es su funcionalidad. La determinación de la funcionalidad de un excipiente es importante para el fabricante del excipiente así como su evaluación del nivel adecuado de buenas prácticas de manufactura (BPM) y sin embargo, el fabricante del medicamento puede retener esta información hasta bien entrado el proceso de desarrollo (37). La funcionalidad de los excipientes y su utilidad puede dividirse en tres partes, la primera de ellas es la determinación de sus propiedades para controlar la calidad y consistencia de los materiales; la segunda es la predictibilidad del desempeño del material en una formulación, a partir de las pruebas de funcionalidad subrogadas y de pruebas con formulaciones diferentes a la actual y la tercera, la comparación de la funcionalidad de un mismo tipo de materiales o excipientes de diferentes proveedores o marcas comerciales

---

36 Robertson, M. I., Regulatory Issues with Excipients, *Int. J. Pharm.*, 187: 273-276, 1999

37 Silverstein, I.. Excipient GMP Quality Standards One is Enough. *Pharmaceutical Technology*. 25: 46-52, 2002

(innovadores y genéricos) así como la comparación del desempeño de materiales de diferente composición física o química (38).

Con el fin de entregar un producto farmacéutico estable, uniforme y eficaz, es imprescindible conocer las propiedades de la sustancia activa sola o en combinación con todos los ingredientes basados en los requisitos de la forma farmacéutica y los procedimientos de manufactura aplicados. Los excipientes generalmente se producen por lotes, por lo que existe la posibilidad de variación de lote a lote del mismo fabricante de un mismo excipiente. Los excipientes obtenidos de diferentes fuentes no pueden tener propiedades idénticas con respecto a su uso en una formulación específica. Para asegurar la intercambiabilidad en tales circunstancias, los usuarios pueden desear conocer la equivalencia en el rendimiento final o determinar tales características antes de su uso. Estas pruebas están por lo tanto relacionadas con la funcionalidad, que el excipiente imparte a una formulación específica (39).

Para la fabricación de cualquier producto terminado, con una calidad constante, la estandarización de las materias primas en la formulación del medicamento es necesaria para su aceptación por las autoridades reguladoras y formuladores farmacéuticos. Por desgracia, estas normas de funcionamiento no han sido incluidos en la farmacopea principalmente debido a que sus especificaciones se han basado siempre en la pureza química y porque no es posible estandarizar los criterios de desempeño (40). Las especificaciones de la farmacopea no toman en cuenta las características de las partículas o las propiedades del polvo, que determinan la funcionalidad de los excipientes (41).

---

38 Villafuerte-Robles, L.. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 42, núm. 1, enero-marzo, pp. 18-36, 2011

39 Armstrong, N. A.. Functionality Related Tests for Excipients. Int. J. Pharm.. 155: 1-5, 1997

40 Banker, U. V.. Role of Ingredients and Excipients in Developing Pharmaceuticals. Manuf. Chem.. 65: 32-34, 1994

41 Reimerdes, D.. The Near Future of Tablet Excipients. Manuf. Chem.. 64:14-15, 1993

El control de la funcionalidad es importante como un control de identidad y pureza. Entre otras se pueden citar las razones siguientes (<sup>42</sup>):

1. Existen excipientes con múltiples funciones (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón).
2. Los excipientes se comportan de manera diferente, dependiendo del proveedor y fuente de obtención (por ejemplo, celulosa microcristalina).

Como consecuencia, se necesitan excipientes con un funcionamiento óptimo para asegurar la producción de comprimidos sin problemas en las máquinas modernas. La introducción de la fuerza especial de alimentación para mejorar el flujo de los gránulos de la tolva marcó un avance significativo en la tecnología de compresión directa (<sup>43</sup>).

Requerimientos ideales para excipientes de compresión directa:

- ✓ Fluidez.
- ✓ Compresibilidad.
- ✓ Potencial de dilución.
- ✓ Re-trabajo.
- ✓ Estabilidad.
- ✓ Tamaño de partícula uniforme.
- ✓ Tamaño de partícula equivalente al principio activo presente en la formulación.
- ✓ Distribución de tamaño de las partículas reproducible.
- ✓ Fisiológicamente inerte.
- ✓ Debe ser incoloro e insípido.
- ✓ No debe interaccionar ni física ni químicamente con el principio activo.
- ✓ Compatible con todos los aditivos presentes en la formulación.
- ✓ Debe mostrar baja sensibilidad al lubricante.

---

42 Banker, U. V.. Role of Ingredients and Excipients in Developing Pharmaceuticals. Manuf. Chem.. 65: 32-34, 1994

43 Shangraw, R. F.. Compressed Tablets by Direct Compression Granulation Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol-1. Marcel Dekker, USA, 2nd ed, 195-246, 1989

- ✓ Reproducibilidad de las propiedades físicas y fisico-mecánicas.

Limitaciones de la compresión directa (44).

- ⊕ Segregación debido a la diferencia en la densidad del ingrediente activo (API) y excipientes.
- ⊕ Segregación por carga estática.
- ⊕ Variación de peso.
- ⊕ Uniformidad de contenido.
- ⊕ Costo relativamente alto.
- ⊕ Requerimiento de mayor volumen (peso promedio alto).
- ⊕ Ingredientes activos con poca fluidez difíciles de trabajar por compresión directa.

Clasificación de excipientes de acuerdo al Consejo Internacional sobre Excipientes Farmacéuticos IPEC-2009(45).

- Excipientes estándar.
- Mezcla de excipientes.
- Excipientes co-procesados.

#### 3.4.3.1 Excipientes estándar:

Son definidos como aquellas sustancias compendiales o no compendiales que no son ni mezcla de excipientes ni excipientes co-procesados. Pueden contener otros componentes que incluyen componentes concomitantes, ayudas residuales de tratamiento y/o aditivos. Los excipientes estándar son por lo general una sola entidad química que son sintéticos (por ejemplo, povidona USP o polivinilpirrolidona) o un material natural purificado (por ejemplo, almidón) o productos de origen natural purificados y procesados (por ejemplo, almidón pre-gelatinizado, celulosa microcristalina).

---

44 Rubinstein, M. H.. Tablets Pharmaceutics: The Science of Dosage of Form. Churchill, UK, 1st ed., 304-321, 1998

45 International Pharmaceutical Excipient Council. Good Manufacturing Practices Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients, 2009

#### 3.4.3.2 Mezcla de excipientes:

Es una mezcla simple física de dos o más excipientes compéndiales o no compéndiales producida por medio de un proceso de mezclado de bajo a medio-corte donde los distintos componentes, siguen siendo entidades químicas discretas, la naturaleza de los componentes individuales en la mezcla no es alterada químicamente.

La mezcla de excipientes proporciona una adecuada funcionalidad en comparación con excipientes individuales y, ofrece potencialmente, a los fabricantes de medicamentos una mejor funcionalidad para tener mejores oportunidades para formular medicamentos más rentables.

#### 3.4.3.3 Excipientes Co-procesados

Es el co-procesamiento de dos o más excipientes compéndiales o no compéndiales diseñado para modificar físicamente sus propiedades que intrínsecamente tienen sus ingredientes individualmente y que no se lograría por simple mezcla física. No deben ocurrir cambios químicos importantes, sin embargo, en algunos casos la formación de componentes necesarios puede ocurrir como la formación in-situ de una sal.

Los excipientes co-procesados son fabricados a través de operaciones unitarias farmacéuticas comunes como secado por atomización, granulación húmeda, aglomeración, compactación con rodillo, molienda, extrusión, etc. Los componentes individuales de los excipientes pueden ser separados usando simples técnicas como la disolución o dispersión en agua.

#### **3.4.4 *Consideraciones y resultados de la compresión directa***

En un estudio comparativo sobre las propiedades de compresibilidad de dos grados diferentes de celulosa microcristalina (MCC) 102 y 12 se concluyó que los comprimidos hechos de MCC grado 102 mostraron una ligera ventaja con respecto a la dureza. Esta influencia se hizo más pequeña con el aumento de las concentraciones de activos, por lo tanto,



puede ser considerada de relevancia práctica baja al resumir las ventajas de la calidad de MCC grado 12 en este estudio. Materiales de partículas gruesas en general, ofrecen algunas ventajas prácticas, como el desarrollo de menos polvo durante la producción. La MCC grado 12 mostró una mayor capacidad de carga para activos finos debido a la mejora en las propiedades de flujo. Así mismo se obtienen mejores resultados con respecto a la uniformidad de contenido de ambas mezclas y comprimidos incluso cuando se trabaja con bajas concentraciones de activos finos y tiempos de mezcla cortos. No se observa segregación, que normalmente se ve cuando se combinan ingredientes de activo finos con excipientes gruesos (46).

Cuando se compararon las propiedades de compresión, compactación, y desintegración de celulosas de baja cristalinidad producidos utilizando diferentes velocidades de agitación durante la regeneración de soluciones de ácido fosfórico se establece que las celulosas de baja cristalinidad producidas utilizando una velocidad de agitación de 4000 rpm durante su regeneración a partir del ácido fosfórico es muy dúctil y forma comprimidos muy duros que no se desintegran cuando se coloca en agua durante 6 horas. Celulosas de baja cristalinidad producidas con una velocidad de agitación de 700 rpm o 2000 rpm mostraron una menor ductilidad, sus comprimidos se desintegraron en 3 a 4 minutos. El porcentaje de la compresibilidad de Carr y los valores de la relación de Hausner de estos materiales sugiere que sus propiedades de flujo se ven adversamente afectadas por la velocidad de agitación utilizada durante la etapa de la regeneración. Una comparación de las propiedades, comportamiento en la compresión, y compactibilidad del polvo de estos materiales con los de Avicel PH-102 y Avicel PH-302 muestra claramente

---

46 Hasegawa, M.. Direct Compression Microcrystalline Cellulose Grade 12 versus Classic Grade 102. Pharmaceutical Technology, MAY 2002

que las celulosas de baja cristalinidad (e.g. LCPC-4000) tiene características de aglutinamiento superiores (47).

Uno de los sistemas establecidos para medir la compresibilidad de los excipientes para uso de compresión directa es el índice de Carr, en un estudio realizado por Lee et al. (48) establecen la posibilidad del concepto de compresibilidad a través de un concepto de avalancha. El análisis estadístico de los datos proporcionados en el estudio indica una similitud adecuada para el dato de compresibilidad entre el índice de Carr y el método propuesto de avalancha proponiendo que hay una interacción entre el tamaño de partícula y la forma; y que independientemente del método de compresibilidad aplicado estos parámetros influyen en el flujo de los polvos.

Zhang et al. (49), en un estudio interesante para definir la funcionalidad del aglutinamiento de excipientes de compresión directa y utilizando las ecuaciones de Heckel, Kawakita y Cooper-Eaton donde se incluye celulosa microcristalina, lactosa, almidón, fosfato dicálcico dihidratado y azúcar. El fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) mostró la mayor densidad y excelente fluidez, aunque pobre compresibilidad y poca dureza. En este estudio fue posible definir el mecanismo de aglutinación de los excipientes estableciéndose que la celulosa microcristalina lo realiza por su deformación plástica bajo presión, siendo la fragmentación el mecanismo predominante para la lactosa y el fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™); el almidón y el azúcar lo hacen por ambos mecanismos.

---

47 Kumar, V., Kothari, S. H., Banker, G. S.. Compression, Compaction, and Disintegration Properties of Low Crystallinity Celluloses Produced Using Different Agitation Rates During their Regeneration from Phosphoric Acid Solutions. AAPS PharmSciTech 2001; 2 (2) article 7

48 Lee, Y. S. L., Poynter, R., Podczek, F., Newton, M.. Development of a Dual Approach to Assess Powder Flow from Avalanching Behavior. AAPS PharmSciTech, 2000; 1 (3) Article 21

49 Zhang, Y., Law, Y., Chakrabarti, S.. Physical Properties and Compact Analysis of Commonly Used Direct Compression Binders. AAPS PharmSciTech 2003; 4 (4) Article 62

Shlieout et al. <sup>(50)</sup>, en un estudio para definir la funcionalidad de la celulosa microcristalina de diferentes fuentes de obtención establece que la funcionalidad de la misma está directamente relacionada a la fuente de obtención y al grado de polimerización. De tal manera que para esta molécula es muy importante la determinación del grado de polimerización para garantizar la re-productibilidad en la producción de comprimidos.

Excipientes novedosos y co-procesados se desarrollan mediante un proceso de combinación única de excipientes comúnmente conocidos. En virtud de esta nueva combinación, los excipientes proporcionan propiedades físicas diferentes que ofrecen las funcionalidades deseadas, tales como flujo de polvo, compresión, mezclado uniforme con el principio activo, desintegración y disolución del comprimido. Este nuevo enfoque facilita la aprobación regulatoria y reduce los costos de desarrollo, asegurando al mismo tiempo una más rápida introducción al mercado, la Tabla 3 muestra algunos ejemplos.

---

50 Shlieout, G., Arnold, K., Müller, G.. Powder and Mechanical Properties of Microcrystalline Cellulose With Different Degrees of Polymerization. AAPS PharmSciTech 2002; 3 (2) article 11

**Tabla 3: Ejemplos de excipientes co-procesados<sup>51</sup>**

<b>Excipiente</b>	<b>Composición</b>	<b>Características/Propiedades</b>	<b>Fabricante</b>
Captisol®	Ciclodextrina modificada Sulfobutiléter-, Ciclodextrina	Mejora la solubilidad en agua de los principios activos	CyDex Pharmaceuticals, Inc., USA
Kleprose® DC	- ciclodextrina	Compresión directa; Encapsulación <i>In situ</i> de los principios activos	Roquette Pharma, Francia
Galen IQ 721	Isomalt aglomerado	Compresión directa; desintegración rápida	Beneo Palatinit, Alemania
Eudragit®	Polímeros acrílicos	De liberación controlada	Evonik-Degussa, Alemania
Plasdone® S- 630	Acetato vinílico, vinil pirrolidona	Aglutinante de tabletas; mejora la compresibilidad de otros aglutinantes y excipiente	International Speciality Products, USA
Kollidon® CL, CL-F, CL-SF, CL-M	Poli-vinilpirrolidona reticulada (crospovidona) insoluble en agua	Agente auxiliar farmacéutico modifica el tamaño de acuerdo a las necesidades de mejora de desintegración y solubilidad	BASF, Alemania
Kollocoat® IR protect	Copolímero de injerto de polivinil alcohol-polietilen glicol; polivinil alcohol, dióxido de silicio.	Liberación inmediata, revestimiento de protección contra la humedad; enmascara sabores	BASF, Alemania
Ludipress®	Lactosa, Kollidon 30, Kollidon CL	Compresión directa; alta fluidez del polvo, tabletas duras, adecuada desintegración	BASF, Alemania
Ludipress® LCE	Lactosa, Povidona (Kollidon 30)	Auxiliar en compresión directa para fabricación de tabletas masticables, tabletas efervescentes	BASF, Alemania
Pharmatose® DCL 40	Lactosa, lactitol	Co-procesado; alta compactibilidad	DMV, Alemania
StarLac®	Lactosa, almidón de maíz	Compresión directa; alta fluidez, desintegración	Meggle GMBH, Alemania
Cellactose®	Lactosa, celulosa en polvo	Compresión directa; alta compresibilidad	Meggle GMBH, Alemania
MicroceLac®	MCC, lactosa	Compresión directa; alta fluidez	Meggle GMBH, Alemania
Prosolv®	MCC, dióxido de silicio	Compresión directa; granulación húmeda; alta compresibilidad; alta fluidez	JRS Pharma USA (Penwest USA)
Avicel® CE15	MCC, goma de guar	Menos granuloso; sensación de crema en la boca	FMC, USA

51 Miinea, L., Farina, J., Kallam, M., Deorkar, N.. A New World of Excipients for Oral Solid Dosage Formulation. Obtenida el 2 de febrero de 2009, de <http://www.pharmpro.com/Articles/2009/03/A-New-World-of-Excipients-for-Oral-Solid-Dosage-Formulation/>

**Tabla 3: continuación.**

<b>Excipiente</b>	<b>Composición</b>	<b>Características/Propiedades</b>	<b>Fabricante</b>
Avicel® HFE 102	MCC, manitol	Compresión directa; maximiza la compactibilidad en altos niveles de lubricación	FMC, USA
Ceolus™ RC	MCC, Na CMC	Grado coloidal; estabilizante para suspensiones, ayudante para granulación	Asahi Kasei America Inc.
RanExplo™-C	MCC, sílice, crospovidona	Mejora la fluidez; superdesintegrante	RanQ Pharmaceutical, India
RanExplo™-S	MCC, sílice, glicolato sódico de almidón	Mejora la fluidez; superdesintegrante	RanQ Pharmaceutical, India
StarCap® 1500	Almidón de maíz Almidón pre-gelatinizado	Aglutinante para Granulación húmeda y seca; mejora la funcionalidad de otros aglutinantes	BPSI Holdings, Inc.
Compressol® S	Poliolés	Compresión directa; compactibilidad superior; altos niveles de carga de activos	SPI, USA
PanExcea™ MHC300G	MCC, Hidroxipropilmetilcelulosa, crospovidona	Compresión directa; partículas diseñadas con relleno; alta funcionalidad como aglutinante y desintegrante; alta fluidez	Mallinckrodt Baker, Inc.

Es bien establecido que ningún excipiente solo puede reunir todos los requerimientos necesarios para fabricar un comprimido con óptimas condiciones. Por lo que es importante evaluarlos para que reúnan las propiedades requeridas en cada una de las formulaciones. Los excipientes de compresión directa tienen ventajas y desventajas, por lo que en una formulación propuesta es necesario definir la funcionalidad que va a tener cada uno de los excipientes seleccionados y para tal efecto el conocimiento de sus propiedades físicas y fisicoquímicas son importantes. Algunos de los parámetros para evaluar el desempeño de los excipientes están descritos en la Tabla 4.

**Tabla 4: Parámetros útiles para la evaluación de compresión directa<sup>52</sup>**

<b>Propiedades</b>	<b>Parámetros Relacionados</b>	<b>Comentarios</b>
Fluidez	Densidad Aparente Densidad Compactada	Esto decide la capacidad del material para someterse a compresión y el volumen final de los comprimidos.
	Índice de Carr Ángulo de Reposo e Índice de Hausner	Un índice de Carr menor al 20%, ángulo de reposo menor a 32° y/o un índice de Hausner menor a 1.2 indica un buen flujo. La buena fluidez es deseada para tener contenido uniforme y la menor variación de peso en los comprimidos finales.
	Distribución del tamaño de Partícula  Promedio del tamaño de Partícula  Porcentajes finos	El índice de Carr, el ángulo de reposo e índice de Hausner se basan en la habilidad de flujo que tiene la masa del polvo. La fluidez de los adyuvantes para la compresión directa es influenciada por el tamaño y la forma de la partícula. Muy pequeñas (menos de malla 200; 74 micrones; finos) las partículas retrasan el flujo. Las partículas con tamaño y forma uniforme muestran mejor flujo que las partículas con tamaño y forma irregulares.
Compresibilidad	Gráfica de Heckel, constantes de Kawakita y Kuno	Los adyuvantes para compresión directa deben mostrar un buen perfil de presión-volumen. La ecuación de Heckel es usada más extensamente en los últimos años. La pendiente, $k$ de la gráfica de Heckel da una medida de plasticidad del material comprimido y el recíproco de $k$ se conoce como el valor de rendimiento ( $P_y$ ). El valor de rendimiento refleja la capacidad de deformación del material. Los polvos dúctiles y suaves tienen un valor de rendimiento más bajo. Los aglomerados con valor bajo de rendimiento podrían ser deformados plásticamente como resultado de reacomodos de pequeños cristales primarios. Un valor bajo de $P_y$ (pendiente pronunciada) refleja baja resistencia a la presión, buena densificación y compresión. Un gran valor de la pendiente indica el inicio de la deformación plástica a una presión relativamente baja. La constante "a" de Kawakita representa la proporción de consolidación más cercana al empaquetamiento que se alcance y la "b" representa la velocidad de empaquetamiento. El valor más pequeño de la constante "a" para el granulado indica un buen empaquetamiento incluso sin compactar. El valor más grande de "b" para el granulado indica una gran velocidad de empaquetamiento. Un valor pequeño del parámetro de Kuno "k" indica una menor velocidad de empaquetamiento del polvo o del aglomerado. La menor velocidad de empaquetamiento corresponde a la proporción de la consolidación del polvo por golpeteo. $\ln(1/1-D) = Pk + A$ (ecuación de Heckel) donde "k" y "A" son

52 Gohel, M. C., Jogani, P. D.. A review of co-processed directly compressible excipients. J Pharm Pharmaceut Sci (www.cspscanada.org) 8(1):76-93, 2005

**Tabla 4: continuación.**

<b>Propiedades</b>	<b>Parámetros Relacionados</b>	<b>Comentarios</b>
Compresibilidad... continuación	Gráfica de Heckel, constantes de Kawakita y Kuno ... continuación	constantes. D y P son la fracción de empaquetamiento y la presión respectivamente. $\frac{n}{c} = \frac{1}{ab} + \frac{n}{a}$ (ecuación de Kawakita) donde, $a = \frac{V_0 - V_{inf}}{V_0}$ y $C = \frac{V_0 - V_n}{V_0}$ , donde “a” y “b” son la constante, n es el número del golpes, $V_0, V_n, V_{inf}$ son los volúmenes de polvo al iniciar, después del enésimo golpeteo y el estado de equilibrio respectivamente. $\rho_f - \rho_n = (\rho_f - \rho_0)e^{-kn}$ (Ecuación de Kuno) Donde $\rho_0, \rho_n$ y $\rho_f$ son el estado inicial de la densidad aparente y después enésimo golpeteo respectivamente, y $k$ es una constante.
Características de la tableta	Relación de la sensibilidad del Lubricante	Lubricante, especialmente los estearatos metálicos reducen la resistencia a la ruptura debido a la reducción de la unión entre partículas y por ende prolongue el tiempo de desintegración o disminuya la disolución del activo en el comprimido. Estos efectos son más marcados en periodos largos de mezclado intenso. El material sometido a la deformación plástica es más susceptible a los efectos negativos del lubricante.
	Friabilidad del granulado	Da la idea de dureza del compuesto adyuvante por compresión directa contra la abrasión durante la mezcla o manipulación. Un material demasiado duro es difícil de comprimir mientras que un material muy suave genera exceso de finos y lleva a una mala circulación en la mezcla.
	Potencial de disolución	El potencial de disolución alto es mejor para producir comprimidos de menor peso. La compresibilidad y fluidez tienen influencia en el potencial de disolución. El acetaminofén se utiliza ampliamente como un modelo de activo debido a su tendencia para laminarse.
	Re-trabajo	Es la capacidad de volver a procesar el lote defectuoso. Los re-trabajos son influenciados por la deformación de los adyuvantes para la compresión directa durante la primera compresión.
	Resistencia a la ruptura, friabilidad y tiempo de desintegración	Estas son herramientas importantes para asegurar la calidad de los comprimidos. Las propiedades mecánicas de los comprimidos son consecuencia de la consolidación y el fenómeno de expansión. El aumento de la superficie de contacto en las partículas promueve una mayor posibilidad para unirse. Con fuerzas de compresión más bajas las tabletas deben tener suficiente resistencia a la ruptura para mantener el principio activo. Simultáneamente debería dar una baja friabilidad y un buen tiempo de desintegración.
Otros parámetros como el índice de fractura por fragilidad, dureza por indentación, absorción de la humedad, estabilidad durante su almacenamiento pueden ser usados para comparar el desempeño de los adyuvantes para compresión directa.		

### 3.5 Sistemas de liberación de fármacos

Históricamente, la vía oral es lo que más se prescribe para la administración de fármacos. Se considera a los comprimidos como la forma farmacéutica de dosificación más deseable y capaz para la administración de fármacos (53). La mayoría de las formulaciones de comprimidos orales son comúnmente llamadas formas de dosificación de liberación inmediata. Las formas convencionales de dosificación contienen fármacos con un tiempo de vida media biológica corta, por lo que debe ser administrada en dosis repetidas varias veces al día para mantener un nivel plasmático efectivo del fármaco, lo que representa un inconveniente importante en términos de cumplimiento por parte del paciente, para mejorar la eficacia terapéutica de la administración por vía oral del fármaco, y mantener los niveles plasmáticos eficaces por períodos prolongados, la investigación farmacéutica se ha centrado en el desarrollo de sistemas orales de administración de fármacos que permitan una liberación del fármaco de forma sostenida o controlada.

#### Inconvenientes de formas de dosificación convencionales

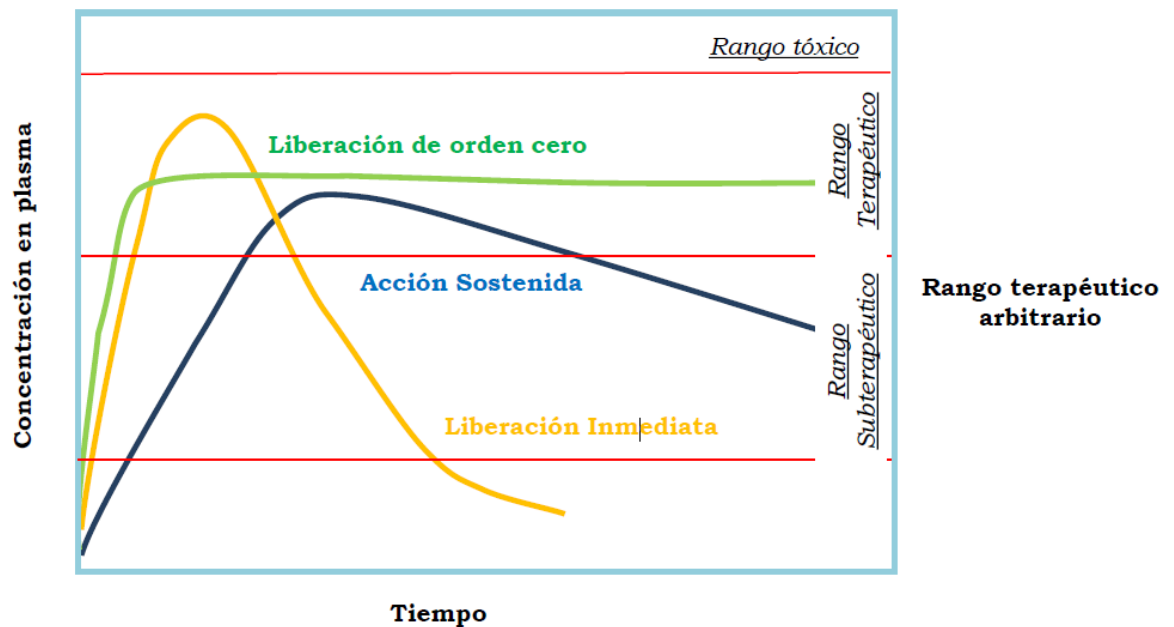
- ⊕ Pobre cumplimiento del paciente, por el aumento de la probabilidad de perder la dosis de un fármaco con vida media corta por lo que es necesario una administración frecuente.
- ⊕ Las fluctuaciones inevitables de concentración de fármacos puede dar lugar una baja o sobre medicación.
- ⊕ Se obtiene un típico perfil pico-valle plasmático de concentración-tiempo lo que hace difícil lograr la condición de estado estacionario.
- ⊕ Las fluctuaciones en los niveles de los fármacos puede conducir a la precipitación de efectos adversos, especialmente en fármacos con un

---

53 Villanova, J. C. O., Ayres, E., Oréfice, R. L.. Design of prolonged release tablets using new solid acrylic excipients for direct compression. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 79, Issue 3, November 2011, pp 664–673



Índice Terapéutico (IT) pequeño más aun cuando se proporciona una sobredosis del fármaco.



**Figura 1: Perfiles de concentración plasmática del fármaco para una formulación de un comprimido convencional, una formulación de liberación sostenida y una formulación de liberación controlada de orden de cero**

### 3.5.1 Terminología

Liberación controlada y sostenida, son términos que se han utilizado de manera confusa e inconsistente. Ambos representan un proceso de entrega por separado. Liberación Sostenida (LS) constituye cualquier forma de dosificación que proporciona una medicación durante un tiempo prolongado o denota que el sistema es capaz de proporcionar algún control real terapéutico si esto es de una naturaleza temporal, naturaleza espacial o ambas cosas. Liberación Controlada (LC) es un sistema que en general, no alcanza una liberación de orden cero y tratan de imitar un orden cero proporcionando el fármaco como una liberación de primer orden (ver Figura 1). Los comprimidos de acción repetida son un método alternativo de liberación sostenida en el cual, las dosis múltiples son contenidas dentro de una forma de dosificación y cada dosis se libera en un intervalo

periódico. En cambio el sistema de liberación retardada no puede ser sostenido, ya que a menudo la función de estas formas de dosificación es mantener el fármaco en la dosis durante algún tiempo antes de la liberación, por ejemplo, comprimido entérico.

La forma ideal de proporcionar una exacta cantidad de fármaco en el sitio de acción por un período de tiempo preciso es solo de forma aproximada por la mayoría de los sistemas. Esta aproximación se consigue creando una concentración constante en el cuerpo o un órgano durante un tiempo prolongado, en otras palabras, la cantidad de fármaco que entra al sistema es equivalente a la cantidad de fármaco eliminado desde el sistema. Todas las formas de metabolismo y excreción se incluyen en el proceso de eliminación: excreción urinaria, reciclado entero hepático, sudor, heces y así sucesivamente.

Dado que, para la mayor parte de estos fármacos los procesos de eliminación son de primer orden, se puede decir que en un nivel sanguíneo determinado, el fármaco tiene un tipo específico de eliminación. La idea es entregar el fármaco a este ritmo exacto para un período prolongado. Esto se representa matemáticamente como sigue:

$$\text{Velocidad de entrada} = \text{Velocidad de salida} = K_{elim} \times C_d \times V_d \dots\dots\dots \text{Ecuación 1}$$

donde:

$C_d$  es el nivel deseado del fármaco,

$V_d$  es el volumen de distribución, y

$K_{elim}$  es la velocidad constante de eliminación del fármaco.

A menudo, tales velocidades de entrega que se deben dar, son difíciles de lograr por una vía de administración distinta a la infusión intravenosa.

### **3.5.2 Diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos**

Para la mayoría de los fármacos administrados por vía oral, la intención es pasar a circulación general y perfundir hacia otros tejidos del organismo. Por esta razón, la mayoría de los sistemas empleados son una variación de

liberación sostenida. El supuesto es que aumentando la concentración en el sitio de absorción se incrementan los niveles en la circulación sanguínea los que a su vez, promoverán una mayor concentración de fármaco en el sitio de acción. Si la toxicidad no es un problema, los niveles terapéuticos pueden por lo tanto ser extendidos.

En esencia la administración de fármacos para estos sistemas depende de la liberación de algún tipo de forma de dosificación, la permeabilidad en el medio biológico y la absorción a través de una membrana epitelial hacia la sangre. Hay una variedad de factores tanto fisicoquímicas como biológicos que entran en juego en el diseño de tales sistemas (54).

### ***3.5.3 Liberación controlada***

Los sistemas de liberación controlada utilizados para administración oral son en su mayoría sólidos y se basan en la disolución, difusión o una combinación de ambos mecanismos en el control de la velocidad de liberación del fármaco.

Estos sistemas liberan el fármaco por un período de tiempo prolongado a lo largo de toda la longitud del tracto gastrointestinal con tránsito normal de la forma de dosificación. Los diferentes sistemas dentro de esta categoría son los siguientes:

- Sistemas de liberación controlada por disolución.
- Sistemas de liberación controlada por difusión.
- Sistemas de liberación controlada por disolución y difusión.
- Complejo de intercambio iónico fármaco-resina.
- Formulación dependiente del pH.
- Sistemas controlados por presión osmótica.

---

54 Jantzen, G. M., Robinson, J. R.. Sustained and controlled-release drug delivery Systems. In Banker GS, Rhodes CT (Eds.) Modern Pharmaceutics, Third Edition, Revised and Expanded, Drugs and The Pharmaceutical Sciences, vol 72., Marcell Dekker, Inc., New York, 575-609. 1995

### 3.5.3.1 Sistemas de liberación controlada por disolución

Este tipo de sistemas son los más fáciles de diseñar. El fármaco presente en el sistema de este tipo puede ser el que presente:

- ✓ Velocidad de disolución inherentemente lenta.
- ✓ Formas de disolución lenta, cuando entra en contacto con los fluidos gastrointestinales.
- ✓ Alta solubilidad en agua y alta velocidad de disolución.

Los fármacos que tienen alta solubilidad acuosa y alta velocidad de disolución muestran problemas para controlar su velocidad de disolución.

La liberación controlada por disolución puede obtenerse retardando la velocidad de disolución de un fármaco en el tracto gastrointestinal (TGI), incorporando el fármaco en un polímero insoluble y partículas de recubrimiento o gránulos con materiales poliméricos de diverso espesor. El paso limitante para la disolución de un fármaco es la difusión a través de la capa acuosa. La solubilidad del fármaco proporciona la fuente de energía para la liberación del fármaco, que es contrarrestado por el estancamiento del fluido en la capa límite difusional. La tasa de disolución

$\left(\frac{dm}{dt}\right)$  se puede aproximar por la Ecuación 2.

$$\left(\frac{dm}{dt}\right) = ADS h \quad \text{.....Ecuación 2}$$

donde:

S = solubilidad acuosa del fármaco

A = área de superficie de la partícula que se está disolviendo o tableta

D = difusividad del fármaco

h = espesor de la capa límite

Dentro de los sistemas orales de liberación controlada por disolución se destacan dos subsistemas:

#### 3.5.3.1.1 *Subsistema tipo matriz o monolito (controlados por disolución)*

Este tipo de subsistema está definido cuando el fármaco se dispersa homogéneamente por todo el medio que controla la velocidad de liberación. Entre otros materiales es común el uso de materiales cerosos que controlan la velocidad de disolución por la penetración de fluidos en la matriz mediante la alteración de la porosidad de la tableta, disminuyendo su humectabilidad o por una disolución intrínseca más lenta. La liberación del fármaco a menudo es de primer orden a partir de tales matrices.

#### 3.5.3.1.2 *Subsistemas de depósito (controlados por disolución)*

En este tipo de subsistema, las partículas de fármaco se recubren o se encapsulan por una de las varias técnicas de recubrimiento y/o micro encapsulación con materiales de lenta disolución como los derivados de celulosa y polietilenglicol. La velocidad de disolución de la capa depende de la solubilidad y el espesor del recubrimiento.

#### 3.5.3.2 Sistemas de liberación controlada por difusión

En este tipo de sistemas, la difusión del fármaco disuelto a través de una barrera polimérica es el paso limitante. La tasa de liberación del fármaco no es de orden cero, puesto que la longitud de la ruta difusional aumenta con el tiempo conforme el fármaco en la matriz insoluble es gradualmente reducido. La difusión de una molécula de fármaco a través de una membrana polimérica forma la base de estos sistemas de administración controlada de fármacos. Similar a los sistemas controlados por disolución, los dispositivos controlados por difusión se fabrican ya sea por encapsulación de la partícula del fármaco con un polímero formador de membrana o mediante la dispersión del fármaco en un matriz polimérica. A diferencia de los sistemas controlados por disolución, el medicamento está disponible como resultado de la partición a través del polímero. En el caso de un dispositivo tipo deposito controlado por difusión, la tasa de

fármaco liberado  $\left(\frac{dm}{dt}\right)$  se puede calcular utilizando la siguiente Ecuación 3.

$$\left(\frac{dm}{dt}\right) = ADK\Delta Cl \dots\dots\dots Ecuación 3$$

donde:

A = área

D = coeficiente de difusión

K = coeficiente de reparto del fármaco entre el núcleo de fármaco y la membrana

l = ruta de la difusión

$\Delta C$  = diferencia de concentración a través del membrana

Para poder tener una velocidad de liberación constante, todos los términos del lado derecho de la ecuación deben mantenerse constantes. Es muy común en los dispositivos de difusión controlada exhiban una velocidad de liberación no de orden cero, debido a un aumento de la resistencia difusional y una disminución de la superficie efectiva de difusión conforme se va liberando el fármaco.

Otra configuración de sistemas controlados por difusión incluye los dispositivos de matriz, que son muy comunes debido a la facilidad de fabricación. El control de la difusión consiste en la dispersión del fármaco, ya sea en un polímero hidrófilo o en uno hidrófobo. La velocidad de liberación depende de la velocidad de la difusión del fármaco a través de la matriz y no sobre la velocidad de disolución del sólido. El comportamiento de liberación puede ser descrito por la ecuación introducida por Higuchi a las condiciones límite de la matriz quien para su derivación de la liberación de fármacos en bases lipofílicas (ungüentos) establece las siguientes consideraciones sobre bases de difusión <sup>(55, 56)</sup>:

---

55 Higuchi, T.. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. J. Pharm. Sci., 50: 874-875. 1961

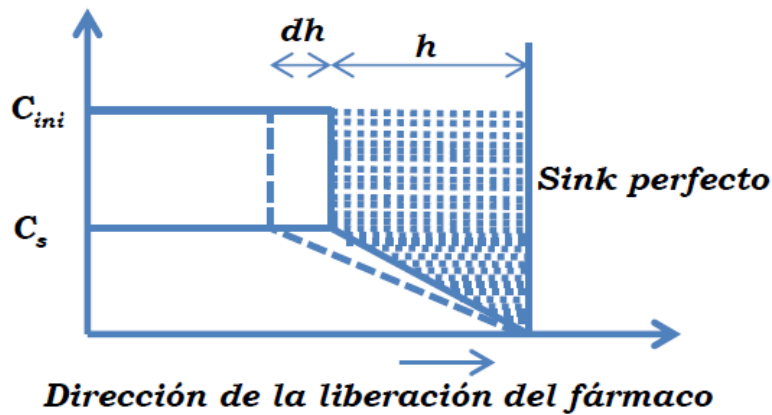
- 1) El transporte del fármaco a través de la base del ungüento es la etapa limitante, mientras que el transporte de fármaco dentro de la piel es rápida.
- 2) La piel actúa como un " *sink* perfecto ": la concentración de fármaco en este compartimiento se puede considerar que sea insignificante.
- 3) La concentración inicial del fármaco en la película es mucho mayor que la solubilidad del fármaco en la base del ungüento.
- 4) El fármaco se dispersa finamente en la base del ungüento (el tamaño de las partículas de fármaco es mucho menor que el espesor de la película).
- 5) Inicialmente el fármaco está homogéneamente distribuido en toda la película.
- 6) La disolución de partículas de fármaco dentro de la base del ungüento es rápida en comparación con la difusión de moléculas de fármaco disuelto dentro de la base de ungüento.
- 7) El coeficiente de difusión del fármaco dentro de la base de ungüento es constante y no depende del tiempo o la posición dentro de la película.
- 8) Los efectos en el borde son despreciables: la superficie de la película de ungüento expuesto a la piel es grande en comparación con su espesor. La descripción matemática de la difusión del fármaco puede estar restringida a una dimensión.
- 9) El medio (película de ungüento) no se hincha o se disuelve durante la liberación del fármaco.

La Figura 2 es una presentación esquemática del perfil de concentración de fármaco-distancia dentro de la película del ungüento después de la exposición a condiciones de *sink* perfecto en el tiempo  $t$  (línea continua) y en el tiempo  $t + dt$  (línea discontinua). Las variables tienen los siguientes

---

56 Higuchi, T.. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. J. Pharm. Sci., 52: 1145-1149. 1963

significados:  $C_{ini}$  y  $C_s$  denotan la concentración inicial del fármaco y la solubilidad del fármaco, respectivamente;  $h$  representa la distancia de la parte frontal ("frente difusión"), que separa el ungüento libre del exceso de fármaco no disuelto del ungüento que contiene todavía exceso de fármaco no disuelto, desde la interfaz "ungüento-piel" en el tiempo  $t$ ;  $dh$  es la distancia que este frente se mueve hacia el interior durante el intervalo de tiempo  $dt$ .



**Figura 2: Consideraciones de Higuchi para un sistema de matriz.**

### 3.5.3.2.1 Obtención de la ecuación

Para este sistema podemos obtener un perfil de concentración que puede existir después en un lapso de tiempo finito después de la aplicación del ungüento (Figura 2). La línea sólida en el diagrama esencialmente representaría el gradiente de concentración que existe después de un tiempo,  $t$ , en la película del ungüento, normal a la superficie de absorción. La concentración total del fármaco, como se indica en la Figura 2, se espera que muestre una mayor o menor discontinuidad a una distancia  $h$  desde la superficie, nada de la fase suspendida se disuelve hasta que la concentración del medio circundante cae por debajo de  $C_s$  la nitidez de la ruptura será en gran parte una función de la finura y el estado de dispersión de la fase sólida. Para la distancia  $h$  por encima de la superficie



de absorción el gradiente de concentración sería esencialmente constante, a condición de  $C_{ini} \gg C_s$ .

Con el fin de describir el gradiente de concentración del fármaco en la zona situada entre el ungüento "frente de difusión" y la piel, Higuchi utiliza un enfoque de pseudo-estado estacionario, que es válido para los sistemas que contienen inicialmente un gran exceso de fármaco (carga de fármaco  $\gg$  solubilidad del fármaco). La idea es la siguiente: si la concentración de fármaco inicial es mucho mayor que la solubilidad del fármaco en la película del ungüento (idealmente, por un factor de 10 o más), se tarda mucho tiempo para disolver todo el exceso de fármaco a la distancia  $h$  desde la superficie de la película. Así, la concentración en este punto puede considerarse constante durante un cierto período de tiempo. Además, las condiciones de *sink* perfectas se proporcionan en la superficie de la película. Se considera que la película del ungüento no se hincha o se disuelve, condiciones pseudo-estado-estacionario se proporcionan para la difusión del fármaco: una solución saturada de fármaco por un lado, condiciones *sink* perfecto en el otro lado y una distancia constante en el medio. Utilizando la segunda ley de difusión de Fick, se puede demostrar que bajo estas condiciones, el perfil de concentración de fármaco-distancia entre la superficie de la película y el "frente de difusión" es lineal (línea continua en la Figura 2). En consecuencia, la cantidad de fármaco liberado de la película del ungüento en el tiempo  $t$  se puede representar por el trapecioide punteada en la Figura 2.

Así, la superficie del trapecio punteada corresponde a la cantidad acumulada de fármaco liberado dividido por el área superficial de la película expuesta a la piel ( $A$ ). Debido a la geometría muy simple, se puede demostrar fácilmente que la cantidad acumulada de fármaco liberado de la película del ungüento en el tiempo  $t$ ,  $M_t$ , se puede calcular como sigue:

$$\frac{M_t}{A} = h \left( C_{ini} - \frac{C_s}{2} \right) \dots\dots\dots Ecuación 4$$

La linealidad del gradiente sobre esta distancia sigue bajo estas condiciones la primera ley de Fick (57). El cambio en el perfil después de un intervalo adicional de  $\Delta t$  se muestra como un línea de puntos en el diagrama, que corresponde a la ampliación de la zona de agotamiento parcial por la distancia  $\Delta h$ . Es evidente, además, que al tiempo,  $t$ , la cantidad de material absorbido o, equivalentemente, agotado del ungüento corresponde con el área sombreada en la Figura 2. En consecuencia, la cantidad acumulada de fármaco liberado por unidad de área superficial  $\left(\frac{dM}{A}\right)$  en el intervalo de tiempo  $dt$  puede ser representado por el trapecoide en la Figura 2. Debido a las geometrías simples, puede ser fácilmente demostrado que:

$$\frac{dM}{A} = C_{ini} dh - \frac{C_s}{2} dh \dots\dots\dots Ecuación 5$$

pero de acuerdo a la primera ley de Fick, puede utilizarse con el fin de cuantificar la cantidad de fármaco liberado de la película del ungüento en un intervalo de tiempo  $dt$  (considerando una solución saturada de fármaco a una distancia  $h$  desde la superficie y las condiciones *sink* perfectas):

$$\frac{dm}{dt} = AD \frac{C_s}{h} \frac{dm}{dt} \dots\dots\dots Ecuación 6$$

Ecuación 5 y Ecuación 6 permite obtener la siguiente expresión para  $h$ :

$$h = 2 \sqrt{\frac{DtC_s}{2C_{ini}-C_s}} \dots\dots\dots Ecuación 7$$

sustituyendo la Ecuación 7 en la Ecuación 4, simplificando obtenemos:

---

57 Fick, A., 1855. Ueber diffusion. Poggendorfs Annalen der Physik 94, 59–86.

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{(2C_{ini} - C_s)DtC_s} \dots\dots\dots Ecuación 8$$

para un gran exceso inicial de fármaco **C<sub>ini</sub>** >> **C<sub>s</sub>**, esta ecuación puede simplificarse a:

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{2C_{ini}DC_s t} \dots\dots\dots Ecuación 9$$

representa la ecuación clásica de Higuchi. Esta ecuación se puede reescribir de la siguiente manera:

$$M_t = k\sqrt{t} \dots\dots\dots Ecuación 10$$

obteniéndose una expresión general de la misma en donde la constante **k** es representada por:

$$k = A\sqrt{2C_{ini}DC_s} \dots\dots\dots Ecuación 11$$

Así, la ecuación clásica de Higuchi describe una cinética de liberación en función de “la raíz cuadrada del tiempo” y su constante **k**.

De acuerdo con estas relaciones notablemente simples, la cantidad de fármaco liberado (**C<sub>s</sub>**) es proporcional a la raíz cuadrada de la cantidad de fármaco por unidad de volumen, la constante de difusión, la solubilidad del fármaco, y el tiempo. Es interesante observar que intuitivamente uno podría esperar una relación directa con la concentración, pero este no es el caso. Es evidente que se puede regular la velocidad de liberación de los fármacos de estos preparados mediante el control de **A**, **D** y **C<sub>s</sub>**. **C<sub>s</sub>**, esta también puede variar si se emplea parcialmente la base acuosa, por ejemplo, cambiando pH del vehículo para fármacos ácidos o básicos insolubles. O puede ser alterada por la adición de agentes complejantes o co-solventes. **D**, el coeficiente de difusión, es inversamente proporcional a la viscosidad del vehículo y se puede variar de esta manera.

### 3.5.3.3 Sistemas sólidos monolíticos

La liberación del fármaco desde un sistema tipo matriz porosa monolítica implica la penetración simultánea de líquido circundante, la disolución del fármaco, y la salida del fármaco a través de canales o poros intersticiales. El volumen y la longitud de las aberturas de la matriz deben tenerse en cuenta en la ecuación de difusión, que conduce a una segunda forma de la ecuación de Higuchi (Ecuación 12) prácticamente bajo los mismos supuestos originalmente establecidos con la adición de lo siguiente:

- 1) Un estado pseudo-estacionario se mantiene durante de liberación del fármaco.
- 2) El diámetro de las partículas de fármaco es menor que la distancia promedio de la difusión del fármaco a través de la matriz.
- 3) Condiciones sink en todo momento.

La cantidad acumulada de fármaco liberado en el tiempo  $t$ ,  $M_t$ , se puede calcular como sigue:

$$M_t = \left[ \varepsilon C_s (2C_{ini} - \varepsilon C_s) \frac{D_a}{\tau} t \right]^{1/2} \dots\dots\dots Ecuación 12$$

donde  $\varepsilon$  y  $\tau$  son la porosidad y la tortuosidad de la matriz respectivamente, y  $D$  es el coeficiente de difusión del fármaco en la fase acuosa. Del mismo modo, la ecuación puede ser derivada sobre la base de una aproximación de un pseudo-estado estacionario ( $C_{ini} \gg C_s$ ):

$$M_t = \left[ 2C_{ini} D_a C_s \frac{\varepsilon}{\tau} t \right]^{1/2} \dots\dots\dots Ecuación 13$$

La porosidad,  $\varepsilon$ , en la Ecuación 12 y Ecuación 13, es la fracción de la matriz que existe como poros o canales en las cuales el líquido circundante puede penetrar. Es la porosidad total de la matriz después de que el fármaco ha sido extraído. La porosidad total se compone de la porosidad

inicial,  $\varepsilon_a$ , debido al aire, o el espacio vacío en la matriz antes de que comience el proceso de lixiviación, la porosidad creada por la extracción del fármaco,  $\varepsilon_d$ , y los excipientes solubles en agua,  $\varepsilon_{ex}$  (58, 59):

$$\varepsilon = \varepsilon_a + \varepsilon_d + \varepsilon_{ex} = \varepsilon_a + \frac{C_{ini}}{\rho} + \frac{C_{ini-ex}}{\rho_{ex}} \dots\dots\dots Ecuación 14$$

donde  $\rho$  es la densidad del fármaco, y  $\rho_{ex}$  y  $C_{ini-ex}$  son la densidad y la concentración de excipiente soluble en agua, respectivamente. En un caso donde se utiliza ningún excipiente soluble en agua en la formulación y la porosidad inicial,  $\varepsilon_a$ , es menor que la porosidad,  $\varepsilon_d$ , la ecuación se convierte en:

$$\varepsilon \cong \varepsilon_d = \frac{C_{ini}}{\rho} \dots\dots\dots Ecuación 15$$

Por lo tanto, la ecuación de Higuchi se convierten en:

$$M_t = C_{ini} \left[ \left( 2 - \frac{C_s}{\rho} \right) \frac{D_a C_s}{\tau \rho} t \right]^{1/2} \dots\dots\dots Ecuación 16$$

$$M_t = C_{ini} \left( \frac{2D_a C_s}{\tau \rho} t \right)^{1/2} \dots\dots\dots Ecuación 17$$

En una matriz hidrófila, hay dos mecanismos involucrados que compiten en la liberación del fármaco: liberación difusional de Fick y la liberación por relajación. La difusión no es la única vía por la que se libera un fármaco de la matriz; la erosión de la matriz de polímero seguida de la relajación también contribuye a la liberación total. La contribución relativa de cada componente a la liberación total, depende principalmente de las propiedades de un fármaco dado. Por ejemplo, la liberación de un fármaco

---

58 Crank J.. The Mathematics of Diffusion; Oxford University Press, pp-266-285. 1986  
 59 Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, N.. Physical Pharmacy, Fourth Edition, Philadelphia, Pennsylvania: Lee & Febiger, Chapter 13: Diffusion and Dissolution. 1993

escasamente soluble a partir de matrices hidrófilas implica la absorción simultánea de agua y desorción de los fármacos a través de un mecanismo de difusión controlado por hinchamiento. Cuando el agua penetra en una matriz polimérica vidriosa, el polímero se hincha y su temperatura de transición vítrea disminuye. Al mismo tiempo, el fármaco disuelto se difunde a través de esta región plástica hinchada al medio externo de liberación. Este tipo de difusión y la hinchazón por lo general no sigue un mecanismo de difusión de Fick. Una ecuación sencilla semi-empírica se introdujo para describir el comportamiento de liberación del fármaco desde los sistemas de matriz hidrófila (<sup>60</sup>, <sup>61</sup>):

$$Q = \frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \dots\dots\dots Ecuación 18$$

donde **Q** es la fracción de fármaco liberado en el tiempo **t**, **k** es la constante de velocidad que incorporan características del sistema de red macromolecular y el fármaco, y **n** es el exponente difusional. Se ha demostrado que el valor de **n** es indicativo del mecanismo de liberación del fármaco (<sup>62</sup>,<sup>63</sup>). Para n = 0.5, la liberación del fármaco sigue un mecanismo de difusión de Fick que es impulsado por un gradiente de potencial químico. Para n = 1.0, se produce la liberación del fármaco a través del transporte derivado del relajamiento de la matriz que está asociado con las tensiones y la transición de fase en polímeros hidratados, este mecanismo de transporte es particularmente interesante, debido a que la liberación se produce a velocidad constante, si no cambia la geometría del sistema

---

60 Peppas, N. A.. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 02/1985; 60(4):110-1

61 Ford, J. L., Mitchell, K., Rowe, P., Armstrong, D. J., Elliott, P. N. C., Rostron, C., Hogan, J. E.. Mathematical modelling of drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices: Effect of temperature. *International Journal of Pharmaceutics*. Volume 71, Issues 1-2, Pages 95-104, 22 April 1991

62 Ford, J. L., Rubinstein, M. H., McCaul, F., Hogan, J. E., Edgar, P. J.. Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Int. J. Pharm.*, 40: 223234. 1987

63 Harland, R. S., Gazzaniga, A., Sangalli, M. E., Colombo, P., Peppas, N. A.. Drug/Polymer Matrix Swelling and Dissolution. *Pharm. Res.* 5: 488-494. 1988

durante el proceso de liberación (64). Para  $1.0 > n > 0.5$ , se observa un comportamiento de difusión no Fickiano a menudo como resultado de las contribuciones de la difusión y la erosión de polímero (65).

#### 3.5.3.3.1 Materiales utilizados para los sistemas de matriz

Sistemas de matriz hidrófobos y polímeros monolíticos generalmente usan ceras y polímeros insolubles en agua en su formulación. Muchos son esterres de cera de cadenas largas de carbono, glicéridos y ácidos grasos. Las ceras naturales y sintéticas con diferentes puntos de fusión han sido utilizadas como materiales de liberación controlada tipo matriz. Los ejemplos incluyen cera de carnauba, cera de abejas, cera de candelilla, cera microcristalina, cera de ozoquerita, ceras de parafina, y polietileno de bajo peso molecular, para nombrar unos pocos.

#### 3.5.3.4 Consideraciones *in-vitro* e *in-vivo*

El primer paso en el desarrollo de un producto de liberación controlada para un compuesto debe ser la evaluación de viabilidad. En las condiciones actuales del mercado competitivo, las compañías farmacéuticas se ven obligadas a desarrollar estrategias cada vez más agresivas que les permitan prosperar. La diferenciación de los productos existentes y futuros mediante el desarrollo de una o dos veces al día las formas de dosificación de liberación controlada es uno de los componentes clave de estas estrategias. Sin embargo, la viabilidad de desarrollar un sistema prolongado oral de un compuesto depende a menudo de su fisicoquímica, sistema biofarmacéutico, y propiedades terapéuticas, así como las limitaciones fisiológicas. Cabe destacar que no es difícil de

---

64 Katime, I., Katime, O., Katime, D. "Los materiales inteligentes de este Milenio: los hidrogeles polímeros". Servicio Editorial Universidad del País Vasco. Bilbao 2004

65 Ford, J. L., Rubinstein, M. H., McCaul, F., Hogan, J. E., Edgar, P. J.. Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Int. J. Pharm.*, 40: 223234. 1987

extender o controlar la liberación de fármaco *in vitro* para casi cualquier compuesto mediante el uso de matrices o sistemas de depósito. Sin embargo, el logro de los efectos *in vivo* deseados puede ser difícil o imposible debido a las limitaciones fisicoquímicas y biofarmacéuticas de un compuesto particular. Para ayudar a entender mejor la idoneidad de un medicamento en particular para la entrega de liberación controlada, algunos de los factores importantes y su impacto sobre el desarrollo de un producto de liberación controlada se resumen en la siguiente Tabla 5.

**Tabla 5: Factores que afectan a la viabilidad en el desarrollo de sistemas de liberación controlada orales**

<b><i>Factor</i></b>	<b><i>Influencias y descripciones</i></b>
Solubilidad/ dosis	La absorción de los fármacos poco solubles a menudo se entiende de forma natural debido a la velocidad de disolución lenta de las partículas del principio activo. Sin embargo, la cinética de disolución de estas partículas es típicamente no lineal y varía con propiedades de superficie, tamaño de partícula y la distribución de tamaño. Además, la absorción de dichos fármacos puede ser incompleta y variable si la liberación <i>in vivo</i> se extiende más allá de la unión ileocecal (> 78 h) cuando la cantidad de líquido disponible para la disolución es progresivamente limitado y la velocidad de absorción disminuye. Además, los medicamentos poco solubles en combinación con una dosis excesivamente alta pueden limitar aún más la idoneidad para el desarrollo de un sistema de liberación controlada.
Estabilidad	Los medicamentos deben ser estables al pH, enzimas, y flora en todas las regiones de entrega previstos de todo el tracto gastrointestinal. Por



	ejemplo, un fármaco que va a ser degradado por la población bacteriana del colon no es un candidato adecuado para una vez o dos veces al día de dosificación que requiere una absorción in vivo de al menos 12 h.
Lipofilicidad / Permeabilidad	La absorción de fármacos hidrófilos con poca permeabilidad puede estar limitada por la permeación de la membrana, que se sabe que varían con el área superficial y las actividades enzimáticas en diferentes regiones del tracto gastrointestinal. El cambio de la velocidad de liberación de tales fármacos puede tener poco efecto sobre la forma de los perfiles en plasma e incluso puede resultar en disminución de la absorción.
$t_{1/2}$ eliminación	La necesidad de sistemas de liberación controlada es principalmente una consecuencia de vida media corta (26 h). Sin embargo, otras variables (por ejemplo, la concentración efectiva mínima, el volumen de distribución, y la dosis) también son importantes para la determinación de la viabilidad de liberación prolongada. El desarrollo de un sistema para dos veces al día (o una vez al día) puede ser posible para una molécula particular, pero puede no ser factible para otro fármaco que tiene vida media similar.

**Tabla 5: Continuación.**

<b>Factor</b>	<b>Influencias y descripciones</b>
Ventana terapéutica	Una de las características importantes de la administración oral controlada de fármacos es la capacidad de mantener los niveles de plasma dentro del intervalo terapéutico con fluctuación reducida. Para fármacos con vida media relativamente corta, mientras menor es la concentración mínima efectiva (CME), es más probable lograr la exposición prolongada del fármaco. Sin embargo, esto dará como resultado una mayor fluctuación en los niveles plasmáticos de estado estable, que a menudo es indeseable para fármacos de estrecho índice terapéutico.
Metabolismo de primer paso	Para fármacos con metabolismo de primer paso (hepática o intestino) saturable la biodisponibilidad se reducirá debido a la lentitud de entrada sistémica de los sistemas de liberación controlada, limitando así la probabilidad de éxito de un sistema de liberación controlada.
Relación $P_K / P_D$	En muchos casos, la relación entre la concentración de fármaco (C) y el efecto farmacológico (E) está descrito por un modelo sigmoideal ( $E_{max}$ ). Para un fármaco en particular, un perfil relativamente poco profundo

	indica que sólo una muy modesta atenuación en E se espera incluso para grandes grados de cambio en C. En tales casos, no hay razón farmacodinámicamente hablando para desarrollar sistemas de liberación controlada. Además, para aquellas propiedades farmacodinámicas que son dependientes de la concentración y requieren tiempo de exposición corto, un régimen de bolo intermitente es preferible a la presentación de liberación lenta del fármaco.
--	---

### 3.6 Micropartículas

El empleo de sistemas de transporte de medicamentos con alta especificidad y actividad en el lugar de aplicación, sin efectos tóxicos, es un modelo ideal que se está tratando de alcanzar por medio de numerosas investigaciones.

Existen diversos tipos de partículas poliméricas empleadas en la administración de medicamentos. En función de su tamaño, se pueden clasificar en micro- y nanopartículas. Las micropartículas son partículas esféricas con tamaños que oscilan desde 1 a 250 $\mu$ m (idealmente diámetros < 125  $\mu$ m), las nanopartículas son sistemas submicrónicos con diámetros menores a un micrómetro.

Se pueden emplear diversos procesos en la preparación de micro- y nanopartículas, entre los que se encuentran:

- o Evaporación del disolvente.
- o Separación de la fase orgánica.
- o Polimerización interfacial.
- o Polimerización en emulsión.
- o Secado por spray, etc..

Se han de tener presentes una serie de consideraciones farmacéuticas en el desarrollo de estos sistemas de liberación controlada (66):

1. Tipo de material.

---

66 Sáez, V., Hernández, E., Sanz-Angulo, L., Katime, I.. Liberación controlada de fármacos.Micropartículas. Revista Iberoamericana de Polímeros, Volumen 5(2): 89-101, Jul. 2004

2. Ruta de preparación.
3. Tamaño de las partículas.
4. Cantidad de fármaco incorporado.
5. Carga del fármaco.
6. Fármaco liberado (*in vivo* e *in vitro*).
7. Estabilidad del fármaco.
8. Estabilidad del sistema de liberación.
9. Efecto del almacenamiento.
10. Propiedades de la superficie.
11. Presentación.
12. Antigenicidad.
13. Toxicidad del sistema de liberación.
14. Fármaco- y biocinética del sistema de liberación.

El uso de polímeros sintéticos en el diseño de matrices de liberación a menudo presenta efectos perjudiciales sobre los fármacos incorporados durante la fabricación de las formulaciones o durante la erosión de los polímeros después de la aplicación <sup>(67)</sup>. Por lo tanto, la búsqueda de materiales alternos a los polímeros fue necesario, por ejemplo materiales lipídicos como triglicéridos y colesterol tienen el potencial como acarreadores biocompatibles y biodegradables para fármacos <sup>(68)</sup>. Con esto en mente a partir de los noventas sistemas acarreadores lipídicos comienzan a desarrollarse como alternativa. Partículas lipídicas sólidas de tamaño nano- y micrométrico representan sistemas de transporte con un

---

67 Schwendeman, S. P., Brandon, M. R., Cardamone, M., Klibanov, A., Langer, R.. Stability of proteins and their delivery from biodegradable polymer microparticles. In: Smadar, C., (Ed.), Microparticulate Systems for the Delivery of Proteins and Vaccines. Drugs and the pharmaceutical Sciences, vol. 77, Decker, New York. pp. 1–49. 1996

68 Reithmeier, H., Herrmann, J., Göpferich, A.. Development and characterization of lipid microparticles as a drug carrier for somatostatin. International Journal of Pharmaceutics 218: 133–143. 2001

gran potencial como dispositivos de liberación controlada parenteral para una gran variedad de activos (69, 70, 71, 72)

Como ventajas los dispositivos de liberación de fármacos a base de lípidos pueden ser producidos sin el uso de disolventes orgánicos y la preparación de los compactos y/o micropartículas pueden utilizar tableteadoras convencionales o equipos de uso común. Entre los métodos más destacados para preparar micropartículas lipídicas sólidas se encuentran las técnicas de pulverización por congelación (72) o dispersión de masa fundida (73).

### **3.6.1 Micropartículas lipídicas sólidas (MLS)**

Las formas de dosificación de lípidos proporcionan un potencial interesante para la liberación controlada de fármacos. En contraste con el uso frecuente de materiales a base de poli(éster) para la administración parenteral. Dichos materiales no conducen a la acidificación durante la degradación y potencialmente causan la inactividad fármaco, especialmente en el caso de fármacos compuestos de proteínas y otros agentes activos lábiles en medio ácido (74).

Sistemas lipídicos sólidos, tales como nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), micropartículas lipídicas sólidas (MLS) y lipoesferas han sido alternativas como portadores de péptidos terapéuticos, proteínas y antígenos. Sin importar la vía de administración muchas proteínas no poseen las propiedades fisicoquímicas necesarias para ser absorbidas, y

---

69 Müller, R. H., Mäder, K., Gohla, S.. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery — a review of the state of the art. Eur. J. Pharm. Biopharm. 50, (2000), 161–177

70 Morel, S., Ugazio, E., Cavalli, R., Gasco, M. R.. Thymopentin in solid lipid nanoparticles. Int. J. Pharm. 132: 259–261. 1996

71 Wang, P. Y.. Implant preparations containing bioactive macromolecule for sustained delivery. US Patent 5110595, 5 May. 1992

72 Cady, S. M., Steber, W. D., Fishbein, R.. Development of a sustained release delivery system for bovine somatotropin. Proc. Intern. Symp. Controlled Release Bioact. Mater. 16: 22–23. 1989

73 Bodmeier, R., Wang, J., Bhagwatwar, H.. Process and formulation variables in the preparation of wax microparticles by a melt dispersion technique. I. Oil-in-water technique for water-insoluble drugs. J. Microencapsul. 9/1, 89–98. 1992a

74 Siepmann, J., Siepmann, F.. Mathematical modeling of drug release from lipid dosage forms. International Journal of Pharmaceutics 418: 42– 53. 2011

llegar o entrar en las células objetivo, lo que lleva a la necesidad de desarrollar sistemas vectorizados que apuntan a superar estas limitaciones, y mejorar el rendimiento de los principios activos. Con el fin de cumplir con este requisito, sistemas acarreadores de partículas tales como los liposomas, microesferas, nanopartículas, micelas, etc., se encuentran en fase de desarrollo (75).

### **3.6.2 Sistemas acarreadores de partículas**

Sistemas de liberación controlada muestran numerosas ventajas, incluyendo la protección del fármaco durante un período prolongado a la degradación o eliminación, aceptación y cumplimiento de tratamiento por parte del paciente y la capacidad de entregar el fármaco en el sitio de acción, con lo que se reduce la exposición sistémica. Varios autores (76, 77) centran sus investigaciones en las estrategias tecnológicas que se han utilizado para administrar eficientemente fármacos terapéuticos por diferentes vías.

Una estrategia establecida para la administración de fármacos consiste en unir el principio activo a sistemas acarreadores de características adecuadas, con el cual el destino *in-vivo* de la molécula del principio activo está determinado por las propiedades del sistema acarreador en lugar del fármaco. Como resultado, hay un aumento del índice terapéutico mediante el control de la velocidad y el sitio de liberación.

Con este propósito se han desarrollado técnicas de microencapsulación y nanoencapsulación, involucrando recubrimiento y aislamiento de sustancias bioactivas con materiales protectores hasta el momento en que su actividad se necesita. Hidrogeles poliméricos, nanopartículas, microesferas, y sistemas lipídicos para la administración de fármacos,

---

75 Almeida, A. J., Souto, E.. Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for peptides and proteins. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59: 478–490. 2007

76 Pettit, D.K., Gombotz, W.R.. The development of site-specific drug-delivery systems for protein and peptide biopharmaceuticals, *Trends Biotechnol.* 16: 343–349. 1998

77 Orive, G., Hernández, R.M., Rodríguez Gascón, A., Domínguez-Gil, A., Pedraz, J.L.. Drug delivery in biotechnology: present and future, *Curr. Opin. Biotechnol.* 14: 659–664. 2003

tales como emulsiones, liposomas, nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) y micropartículas lipídicas sólidas (MLS), son ejemplos de sistemas acarreadores de partículas para la administración de fármacos (Tabla 6).

**Tabla 6: Sistemas acarreadores de fármacos<sup>78</sup>**

<b>Forma farmacéuticas</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
Emulsiones lipídicas	Permiten la reducción de efectos secundarios. Utilizadas como coadyuvantes de vacunas para potenciar la respuesta inmune a muchos antígenos proteicos, actuando principalmente como sistema “depot” o de liberación lenta.	Termodinámicamente inestable, tienden a aglomerarse o romperse .
Liposomas	Sistema acarreador de fármacos empleados con éxito para liberación controlada y vectorización. Fáciles de preparar, y su composición se puede variar para obtener preparaciones más eficientes . Presentan toxicidad inherente baja debido a su compatibilidad con el cuerpo.	Partículas inestables en sistemas <i>in-vivo</i> los cuales causan una liberación incontrolada y rápida del fármaco desde la formulación, debido a esto hay tan pocas formulaciones de liposomas en el mercado.
Nanopartículas y microesferas	Se han utilizado, no sólo como un medio de protección contra la degradación para péptidos y la prolongación de sus vidas medias <i>in-vivo</i> , sino también porque muestran excelentes propiedades de liberación controlada y actúan como adyuvantes inmunológicos para antígenos proteicos.	Su principal desventaja es el uso de disolventes tóxicos orgánicos para su fabricación.
Micro- (MLS) y nanopartículas lipídicas sólidas (NLS)	Propiedades que los caracteriza: inocuidad de sus componentes y métodos, especialmente los que evitan disolventes tóxicos, su biocompatibilidad y facilidad de escalado industrial, forman estructuras matriciales sólidas, capacidad de encapsulación tanto de moléculas/fármacos lipofílicos como hidrofílicos, y posibilidad de lograr perfiles de liberación controlada del fármaco.	Baja capacidad de encapsulación de un determinado número de moléculas/fármacos y la posible expulsión de las mismas durante el almacenamiento. El hecho de que los lípidos, especialmente los más purificados, cristalicen en una perfecta estructura cristalina, es lo que hace que quede poco espacio para alojar a las moléculas de fármaco.

En la Tabla 7 se presentan ejemplos de principios activos incorporados a sistemas lipídicos micro- y nanoparticulados.

78 Almeida, A. J., Souto, E.. Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for peptides and proteins. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59: 478–490. 2007

**Tabla 7: Fármacos incorporados a sistemas lipídicos micro- y nanoparticulados**

<b>Fármaco</b>	<b>Sistema acarreador</b>	<b>Método de preparación</b>	<b>Eficiencia de incorporación</b>	<b>Liberación acumulativa</b>	<b>Estabilidad del fármaco/ actividad biológica</b>
Antida	ML	Molienda de soluciones de fármacos lipídicos sólidos (co-fusión)	>85%	≤ 60%/24 h	100% AB
Antida	ML	Molienda de soluciones fármacos de lipídicos sólidos (eliminación del solvente)	>85%	≤ 40%/24 h	100% AB
ASB	ML	Evaporación del solvente (w/o/w)	58.1–69.5%	≈30%/24 h	93% intacto
ASB	ML	Recubrimiento con lípidos usando TFS	13–62% contenido de proteína	≈80%/24 h	100% intacto
ASB	NLS	Adsorción sobre NLS	n.d.	n.d.	n.d.
ASB -FITC	ML	Adsorción sobre ML	n.d.	n.d.	n.d.
Calcitonina	NLS	Evaporación del solvente (w/o/w)	>90%	4%/6 h	AB probado <i>in-vivo</i>
CyA	NLS	HAP dispersión en caliente	95.4–97.8%	n.d.	n.d.
		HAP dispersión en frío	78.5–93.9%		
CyA	NLS	HAP dispersión en caliente	96.6–97.8%	n.d.	n.d.
CyA	NLS	HAP dispersión en caliente	n.d.	n.d.	n.d.
CyA	NLS	HAP dispersión en caliente	0.961	n.d.	AB probado <i>in-vivo</i>
CyA	NLS	Microemulsión en caliente (o/w)	13% contenido de proteína	<5%/2 h	n.d.
CyA	NLS	HPH dispersión en caliente	0.884	n.d.	AB probado <i>in-vivo</i>
CyA	Lipoesferas	Auto emulsificación	n.d.	n.d.	AB probado <i>in-vivo</i>
Gonadorelina	NLS	Desplazamiento del solvente	50.4–69.4%	80%/14 días	100% intacto
HBsAg	ML	Evaporación del solvente (w/o/w)	58.2–67.9%	n.d.	>98% intacto; AB probado <i>in-vivo</i>
ASH	SLN	Adsorción sobre NLS	12.4–32.4% (furtivo) 7–43.5% (no-furtivo)	n.d.	n.d.
Insulina	ML	Evaporación del solvente (o/w)	45–94%	<60%/3 días	Cierta agregación
Insulina	ML	Dispersión de lípidos fundidos (o/w ó w/o/w)	≈50% o N80%	<60%/3 días	Cierta agregación
Insulina	NLS	Evaporación del solvente (w/o/w)	n.d.	45%/1 h	n.d.
Insulina	ML	Difusión del solvente (w/o/w)	78–84%	≈30%/24 h	Fármaco intacto



**Tabla 7: Continuación.**

<b>Fármaco</b>	<b>Sistema acarreador</b>	<b>Método de preparación</b>	<b>Eficiencia de incorporación</b>	<b>Liberación acumulativa</b>	<b>Estabilidad del fármaco/ actividad biológica</b>
Insulina	NLS	Microemulsión en caliente (w/o/w)	0.378	n.d.	n.d.
Insulina	NLS	Evaporación del solvente (w/o/w)	0.679	n.d.	AB probado <i>in-vivo</i>
Insulina	NLS	Desplazamiento del solvente	0.268	n.d.	n.d.
Insulina	NLS	Supercrítico CO <sub>2</sub> (PGSS)	0.75	100%/4 días	AB probado <i>in-vivo</i>
[D-Trp-6] LHRH	NLS	Microemulsión en caliente (w/o/w)	0.9	≈10%/8 h	n.d.
JEAg	ML	Evaporación del solvente (w/o/w)	0.738	≈20%/10 días	AB probado <i>in-vivo</i>
Lisozima	SLN	HAP dispersión en frío	43.2–59.2%	n.d.	≈100% AB
MAG R32NS1	Lipoesferas	Dispersión de lípidos fundidos (o/w)	>80%	n.d.	AB probado <i>in-vivo</i>
Ovoalbúmina	NLS	Dispersión de lípidos fundidos (o/w)	>80%	n.d.	Fármaco intacto
Ovoalbúmina	NLS	Adsorción sobre NLS	70–97%	53%/24 h	Fármaco intacto
Somatostatina	ML	Evaporación del solvente (o/w ó w/o/w)	<75%	n.d.	n.d.
Somatostatina	ML	Dispersión de lípidos fundidos (o/w)	65–97%	70–80%/14 días	Fármaco intacto
Timocartina	ML	Evaporación del solvente (o/w ó w/o/w)	<10% o <50%	65–90%/5 días	Fármaco intacto
Timocartina	ML	Dispersión de lípidos fundidos (o/w ó w/o/w)	<90% o 90–100%	65–90%/5 días	Fármaco intacto
Timocartina	NLS	Microemulsión en caliente (o/w con par iónico ó w/o/w)	5.2% o 1.7%	10%/6 h	Fármaco intacto

AB— actividad biológica; ASB— albúmina de suero bovino; ASH— albúmina de suero humano; CyA— ciclosporina A; FITC— fluoresceína-5-isotiocianato; HBsAg— hepatitis B antígeno de superficie; HAP— homogenización a alta presión; JEAg— antígeno de la encefalitis japonesa; LHRH— hormona liberadora de hormona luteinizante; MAG R32NS1— antígeno de la malaria R32NS1; ML— micropartículas lipídicas; n.d.— no-disponible; NLS— nanopartículas lipídicas sólidas; PGSS— partículas a partir de disoluciones saturadas de gas; SAEAF— sistemas auto emulsificables para la administración de fármacos; TFS— tecnología de fluidos supercríticos.

### 3.6.3 *Métodos de obtención de micropartículas lipídicas sólidas (MLS)*

Los sistemas lipídicos son preparados con lípidos fisiológicos o materiales lipídicos de uso farmacéutico. Los lípidos sólidos más utilizados para ello son los glicéridos, ácidos grasos, alcoholes grasos, aceites hidrogenados y ceras.

A continuación se describen métodos de obtención más comunes para la formación de micropartículas lipídicas sólidas:

1. *Co-fusión y extracción de solvente* <sup>(79)</sup>:

En el procedimiento de co-fusión, el fármaco se añade bajo agitación mecánica al lípido fundido, mantenido un baño termostático a 85°C para el monobehenato de glicerilo (Compritol® E ATO, con un contenido de monoglicerido > 70%) y 75°C en el caso de monoestearato de glicerilo (Imwitor® 900, con un contenido de monoglicerido de aproximadamente 40%).

2. *El método de extracción con solvente*<sup>(79)</sup>:

El fármaco y el lípido se disuelven con agitación en alcohol bencílico-etanol, 1:5 en el caso de monobehenato de glicerilo y 1:2 en el caso de monoestearato de glicerilo, a 85°C y 55°C, respectivamente. La solución se vertió en placas de Petri y el solvente se evapora a vacío. Para todas las preparaciones la carga de fármaco en las matrices lipídicas fue 2% (w/w). Las matrices lipídicas obtenidas, se almacenaron a 80°C, se micronizaron en un aparato de molienda utilizando nitrógeno líquido durante el proceso. Los polvos obtenidos se tamizaron a través de un tamiz de 125- $\mu\text{m}$  y se almacenaron a 4°C. El diámetro promedio fue de 30- $\mu\text{m}$  con un límite superior de 120- $\mu\text{m}$ .

3. *Doble emulsión y evaporación de solvente* <sup>(80)</sup>:

---

79 Del Curto, M.D., Chicco, D., D'Antonio, M., Ciolli, V., Dannan, H., D'Urso, S., Neuteboom, B., Pompili, S., Schiesaro, S., Esposito, P.. Lipid microparticles as sustained release system for a GnRH antagonist (Antide), J. Control. Release 89: 297–310. 2003

Una cantidad pesada de lecitina de soya se disolvió en 10 ml de diclorometano. Monohidrato de lactosa (2.5%, w/v) se añadió a 4 ml de solución acuosa de fármaco. La fase acuosa se emulsiona después con la fase orgánica sobre un baño de hielo. La emulsión primaria (W/O) se emulsiona con 40 ml de solución acuosa de alcohol polivinílico (PVA, Mw 125,000) por agitación mecánica de aproximadamente 1000-1500 rpm sobre baño de hielo. La temperatura se dejó aumentar gradualmente hasta 15-18°C durante la agitación para permitir que el disolvente se evapore rápidamente. Las micropartículas lipídicas sólidas fueron separadas de la fase acuosa a granel mediante centrifugación. Después del lavado posterior con agua destilada fría, la preparación es liofilizada. El diámetro promedio fue de 159-161-micrómetros.

4. *Tecnología de fluidos súper críticos (micropartículas libres de solvente)* <sup>(81)</sup>:

El material de recubrimiento y el fármaco se colocan en un autoclave equipado con un impulsor giratorio a 350 rpm. El autoclave se sella, se calienta y presuriza con CO<sub>2</sub> durante un período de 45 minutos hasta las condiciones súper críticas (SC) de temperatura entre 35 y 45°C y una presión de aproximadamente 200 bar. El sistema se deja equilibrar en estas condiciones durante 1 hora. A continuación, se enfría el autoclave con disminución de presión y un cambio de fase de SC a estado líquido, insolubilizando de esta manera el material de revestimiento que precipita sobre los cristales insolubles del fármaco disperso en el medio. El autoclave se ventila a las condiciones ambientales y las partículas revestidas se recogen de la parte inferior

---

80 Saraf, S., Mishra, D., Asthana, A., Renu, J., Surinder, S., JAin, N.K.. Lipid microparticles for mucosal immunization against hepatitis B. *Vaccine* 24: 45-56. 2006

81 Ribeiro dos Santos, I., Richard, J., Pech, B., Thies, C., Benoit, J.P. Microencapsulation of protein particles within lipids using a novel supercritical fluid process, *International Journal of Pharmaceutics* 242: 69-78. 2002

del autoclave y se almacenan a 4°C. El diámetro promedio fue de 125-500-micrómetros.

Estos métodos de obtención muestran la gran versatilidad en cuanto a procesos de fabricación para las micropartículas lipídicas sólidas como matrices acarreadoras de fármacos. Otros métodos alternativos son: proceso de dos pasos: (i) la producción de una emulsión (o/w), constituido por una mezcla de lípidos fundidos, dispersa (en forma de pequeñas gotas) en una fase continua acuosa, seguido por (ii) la consolidación de las gotitas del lípido fundido mediante la reducción de la temperatura por debajo del punto de fusión del lípido <sup>(82)</sup>. En otro estudio se incorporaron fármacos hidrófilos en microcápsulas lipídicas sólidas mediante un sistema disperso emulsificable del tipo sólido en aceite en agua (s/o/w) y posteriormente la solidificación de la fase oleosa para la obtención de las microcápsulas lipídicas sólidas <sup>(83)</sup>. Micropartículas fabricadas utilizando una técnica de atomización a temperaturas bajas (“spray-congealing”) en donde el rendimiento del proceso depende estrictamente de la atomización de la mezcla fundida <sup>(84)</sup>.

Kim y colaboradores <sup>(85)</sup> mencionaron en su investigación que los métodos de preparación comúnmente utilizados para la fabricación de micropartículas cargadas de fármacos son los que se muestran en la Tabla 8. Los métodos de doble emulsión, el método de atomización ultrasónica, el método de electro-spray, el método de microfluidos, el método de cierre de los poros, el método gel-termorreversible, y la microfabricación son relativamente nuevos y todavía están bajo investigación.

---

82 Capretto, L., Massitelli, S., Nastruzzi, C.. Design, production and optimization of solid lipid microparticles (SLM) by a coaxial microfluidic device. Article in press: Journal of Controlled Release Accepted 10 April 2012

83 Kukizaki, M.. Preparation of solid lipid microcapsules via solid-in-oil-in-water dispersions by premix membrane emulsification. Chemical Engineering Journal 151: 387–396. 2009

84 Balducci, A.G., Colombo, G., Corace, G., Cavallari, C., Rodriguez, L., Buttini, F., Colombo, P., Rossi, A.. Layered lipid microcapsules for mesalazine delayed-release in children. International Journal of Pharmaceutics 421: 293– 300. 2011

85 Ye, M., Kim, S., Park, K.. Issues in long-term protein delivery using biodegradable microparticles. Journal of Controlled Release 146: 241–260. 2010

**Tabla 8: Métodos para preparar micropartículas<sup>85</sup>**

<b>Métodos de doble emulsión</b>
1. Método agua/aceite/agua (w/o/w)
2. Método sólido/aceite/agua (s/o/w)
3. Métodos agua/aceite/ aceite (w/o/o) (método de coacervación)
4. Método sólido/ aceite / aceite (s/o/o)
<b>Otros métodos</b>
5. Método de secado por aspersion y secado por liofilización-aspersion
6. Método de atomización ultrasónica
7. Método "electrospray"
8. Método de microfluidos
9. Método de cierre de los poros y método gel-termorreversible
10. Método de microfabricación

Todos los métodos, excepto técnica de microfabricación, enumerados en la Tabla 8 producen micropartículas en la forma esférica. Es importante señalar que los términos "micropartículas" y "microesferas" se han utilizado de manera intercambiable. Para comparar las propiedades de micropartículas preparadas por diferentes métodos se requieren varios parámetros relacionados con la microencapsulación. De ellos, los dos parámetros, la capacidad de carga de fármacos y la eficiencia de encapsulación, se requieren definir. Proponen definiciones para la capacidad de carga de proteínas (LC, ver Ecuación 19):

$$LC(\%) = \left( \frac{\text{Peso proteína encapsulada}}{\text{Peso micropartículas}} \right) \times 100 \dots\dots\dots \text{Ecuación 19}$$

y la eficiencia de encapsulación de proteínas (EE, ver Ecuación 20):

$$EE(\%) = \left( \frac{\text{Peso proteína encapsulada}}{\text{Peso total utilizado p/encapsulación}} \right) \times 100 \dots\dots\dots Ecuación 20$$

La capacidad de carga indica el porcentaje de las micropartículas ocupadas por el fármaco cargado, y la eficacia de encapsulación se describe cómo la porción de fármaco que está presente dentro de las micropartículas con respecto a la cantidad inicial de fármaco para encapsular. Obviamente, cuanto mayor sea el valor, mejor, siempre y cuando los perfiles de liberación cumplan los objetivos previstos.

#### **4 Fundamentos**

A partir de los antecedentes comentados, y considerando la particularidad de lo que el presente trabajo desarrollo se describe a continuación los fundamentos.

La obtención de micropartículas fue originalmente descrita por Gasco et al. (86). Menciona la formación de microesferas lipídicas sólidas de diámetro

---

86 Gasco, M. R. Method for producing solid lipid microspheres having a narrow size distribution . U.S. Patent 5250236, 1993.

promedio entre 50 y 800 nanómetros (nm). El autor establece un proceso de manufactura basado en el uso de un dispersor rotor/estator. Camacho-Ortiz et. al.<sup>(87)</sup>, propuso la formación de nanopartículas lipídicas sólidas por el proceso de homogenización en caliente, el lípido es fundido por encima de su punto de fusión y es dispersado bajo agitación mecánica en una solución acuosa que contiene un estabilizante, esta solución acuosa se encuentra a la misma temperatura que el lípido fundido, el sistema formado se homogeniza con un dispersor rotor/estator (Ultraturrax®), obteniéndose partículas con un tamaño promedio de 236 – 332 nm.

Zhang et al.<sup>(88)</sup> propusieron el diseño, la fórmula y el proceso para la producción de MLS conteniendo principios activos. Estos autores establecieron los criterios de selección para el sistema acarreador del fármaco y el estabilizador de las micropartículas lipídicas sólidas. La fórmula utilizada para la formación de MLS consistió en 5% (P/P) de behenato de glicerilo (Compritol® 888), polivinil alcohol (Mw = 13,000-23,000) al 3% (P/P) y activos terapéuticos como la clozapina. Reithmeier et. al.<sup>(89)</sup> proponen la manufactura de micropartículas lipídicas sólidas usando diferentes triglicéridos biocompatibles y PVA (polivinil alcohol) al 1.0% como agente estabilizador. Rawat et. al.<sup>(90)</sup> nos ofrece un panorama general acerca del uso de materiales lipídicos como acarreadores de fármacos con fines terapéuticos, mencionan que los sistemas matriciales lipídicos muestran gran ventaja por ser altamente biocompatibles después de su administración, en comparación con sistemas poliméricos, su

---

87 Camacho-Ortiz, E. A., Asesores: Quintanar-Guerrero, D., Cruz-Rodríguez, R.. Tesis de Licenciatura. Evaluación del uso de nanopartículas lipídicas sólidas como modificadores de las propiedades de recubrimientos farmacéuticos acuosos. UNAM. Fes-Cuautitlán. 2010

88 Zhang, L., Qian, Y., Long, C., Chen, Y.. Systematic Procedures for Formulation Design of Drug-Loaded Solid Lipid Microparticles: Selection of Carrier Material and Stabilizer. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 47, 6091–6100. 2008

89 Reithmeier, H., Herrmann, J., Göpferich, A.. Development and characterization of lipid microparticles as a drug carrier for somatostatin. *International Journal of Pharmaceutics* 218: 133–143. 2001

90 Rawat, M., Singh, D., Saraf, S., Saraf, Swarnlata. Lipid Carriers: A Versatile Delivery Vehicle for Proteins and Peptides. *The Pharmaceutical Society of Japan. YAKUGAKU ZASSHI*, 128(2),269-280. 2008

manufactura es simple por compresión o moldeo y la captación lenta de agua después de la administración resulta en un ambiente menos perjudicial para los fármacos incorporados. Tran et al. <sup>(91)</sup> resume que el uso de micropartículas inicialmente debe tomar en cuenta la vía de administración. Para la administración oral, aunque no hay un límite superior de tamaño de partícula, se ha encontrado que la disminución de su tamaño de 7.2 a 2.1 micrómetros duplica la adsorción gastrointestinal del fármaco. Así mismo el tamaño promedio de partícula afecta entre otros factores al perfil de liberación, en este rubro partículas de menor tamaño (10.0 – 20.0 micrómetros) con una mayor área tienden a liberar más rápido el fármaco mientras que partículas grandes (100.0 – 120.0  $\mu\text{m}$ ) incrementan la longitud de las vías de difusión y la disminución de los gradientes de concentración de fármaco, así los fármacos tardan más tiempo en ser liberados. Kheradmandnia et al. <sup>(92)</sup> durante su investigación señala que la elección de los lípidos, surfactantes y su composición para la formulación de sistemas lipídicos es esencial ya que afecta el tamaño de partícula, estabilidad a largo plazo durante el almacenamiento, la carga del fármaco y el perfil de liberación. Los estudios han demostrado que las características fisicoquímicas y la estabilidad de sistemas lipídicos dependen de las propiedades tanto del fármaco como de los excipientes involucrados en la formulación.

El uso de micropartículas representa una alternativa para los diferentes desafíos tecnológicos, Wischke et al. <sup>(93)</sup> menciona la utilización del polivinil alcohol (PVA) como emulsionante predilecto en la fabricación de micropartículas, esto debido a que a menudo las micropartículas son

---

91 Tran, V. T., Benoit, J. P., Venier-Julienne, M. C.. Why and how to prepare biodegradable, monodispersed, polymeric microparticles in the field of pharmacy?. *International Journal of Pharmaceutics* 407: 1–11. 2011

92 Kheradmandnia, S., Vasheghani-Farahani, E., Nosrati, M., Atyabi, F.. Preparation and characterization of ketoprofen-loaded solid lipid nanoparticles made from beeswax and carnauba wax. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 6: 753–759. 2010

93 Wischke, C., Schwendeman, S. P.. Principles of encapsulating hydrophobic drugs in PLA/PLGA microparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 364: 298–327. 2008



preparadas por técnicas de emulsión que incluyen fases acuosas. Ohshima et. al (94) sugiere procesos de fabricación libres de solventes orgánicos ya que presentan desventajas como potencial toxicidad de los solventes residuales en el cuerpo y contaminación ambiental por residuos líquidos. Por lo tanto es indispensable desarrollar métodos eficientes y seguros para la industria farmacéutica.

Gohel (95) describe la importancia de formar compactos por compresión directa utilizando excipientes co-procesados en la formulación.

El co-procesamiento ha sido el método más ampliamente estudiado para la preparación de adyuvantes para compresión directa debido a la rentabilidad, bajo costo de fabricación y su fácil proceso de manufactura.

Algunos de los requerimientos que son deseables para éstos materiales son:

- a) No interferir con la disponibilidad biológica del principio activo.
- b) Compatible con todos los excipientes en la formulación.
- c) Fisiológicamente inerte.
- d) No interferir con la desintegración o disolución del principio activo.
- e) Incoloro e insípido.

Los comprimidos preparados por compresión directa se desintegran en partículas que entran en contacto directo con el medio de disolución lo cual permite que los fármacos se encuentren disponibles más rápido en comparación con otras tecnologías. Sin embargo esta disponibilidad

---

94 Ohshima, H., Miyagishima, A., Kurita, T., Makino, Y., Iwao, Y., Sonobe, T., Itai, S.. Freeze-dried nifedipine-lipid nanoparticles with long-term nano-dispersion stability after reconstitution. *International Journal of Pharmaceutics* 377: 180–184. 2009

95 Gohel, M. C.. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharmaceut Sci* (www.cspscanada.org) 8(1):76-93, 2005

inmediata no siempre es adecuada para todos los fármacos considerando que hay algunos que requieren sistemas de liberación controlada.

Bajo estos criterios, se consideró al behenato de glicerilo (Compritol® 888) como sistema acarreador ya que intrínsecamente presenta características que lo hacen singular para la creación de micropartículas lipídicas sólidas siendo las principales:

- a) Contiene lípidos formadores de matriz.
- b) Punto de fusión mayor a 45°C.
- c) Valores de HLB bajos (HLB = 2-5).
- d) Su composición 13-21% mono-, 40-60% di-, y 21-35% de triglicéridos de ácido behénico, el mono- y di- poseen grupos hidroxilo hidrofílicos que tienen interacción polar con otros grupos funcionales y una fuerte interacción polar para la carga de fármacos compatibles con la matriz lipídica.

En cuanto al estabilizante se utilizó el polivinil alcohol por las siguientes propiedades:

- a) Es un estabilizante polimérico universal.
- b) Su método de estabilización es por repulsión estérica.
- c) Puede cubrir totalmente la superficie de la partícula (inclusive forma multicapas).
- d) Su solubilidad en agua es aproximadamente del 96% a 20°C (96).
- e) Ha sido utilizado desde hace varias décadas para la preparación de nano- y micropartículas formando dispersiones estables de fácil resuspensión.

En el presente trabajo se realizó una combinación de las metodologías propuestas por la literatura para la formación de micropartículas lipídicas sólidas utilizando como proceso de manufactura la dispersión rotor/estator de alto corte de una emulsión aceite en agua (o/w) a base de

behenato de glicerilo (Compritol® 888) en 10% (P/V) como lípido y como estabilizante/surfactante polivinil alcohol (Mowiol® 4-88) a una concentración de 2.5% (P/V).

Se desarrolló un sistema de fabricación para las micropartículas lipídicas sólidas (MLS) y posteriormente se preparó con dichas MLS un co-procesado en polvo a base de materiales de compresión directa (fosfato dicálcico dihidratado: Di-Tab™), los cuales se comprimieron y evaluaron como una propuesta para la obtención de un sistema matricial de liberación controlada de fármacos.

## **5 Hipótesis del trabajo**

Si es posible ensamblar un co-procesado a partir de un material de compresión directa insoluble, no hinchable y micropartículas lipídicas sólidas a través de un proceso de adsorción, siendo el sustrato el material de compresión directa entonces el co-procesado tendrá la posibilidad de formar compactos por compresión directa los cuales pueden servir como plataforma de liberación controlada de fármacos.

## **6 Objetivos**

### **6.1 Objetivo General:**

Elaborar un co-procesado a partir del ensamblaje por adsorción de micropartículas lipídicas sólidas en un material de compresión directa insoluble, no hinchable, para la formación de plataformas de liberación controlada de fármacos.

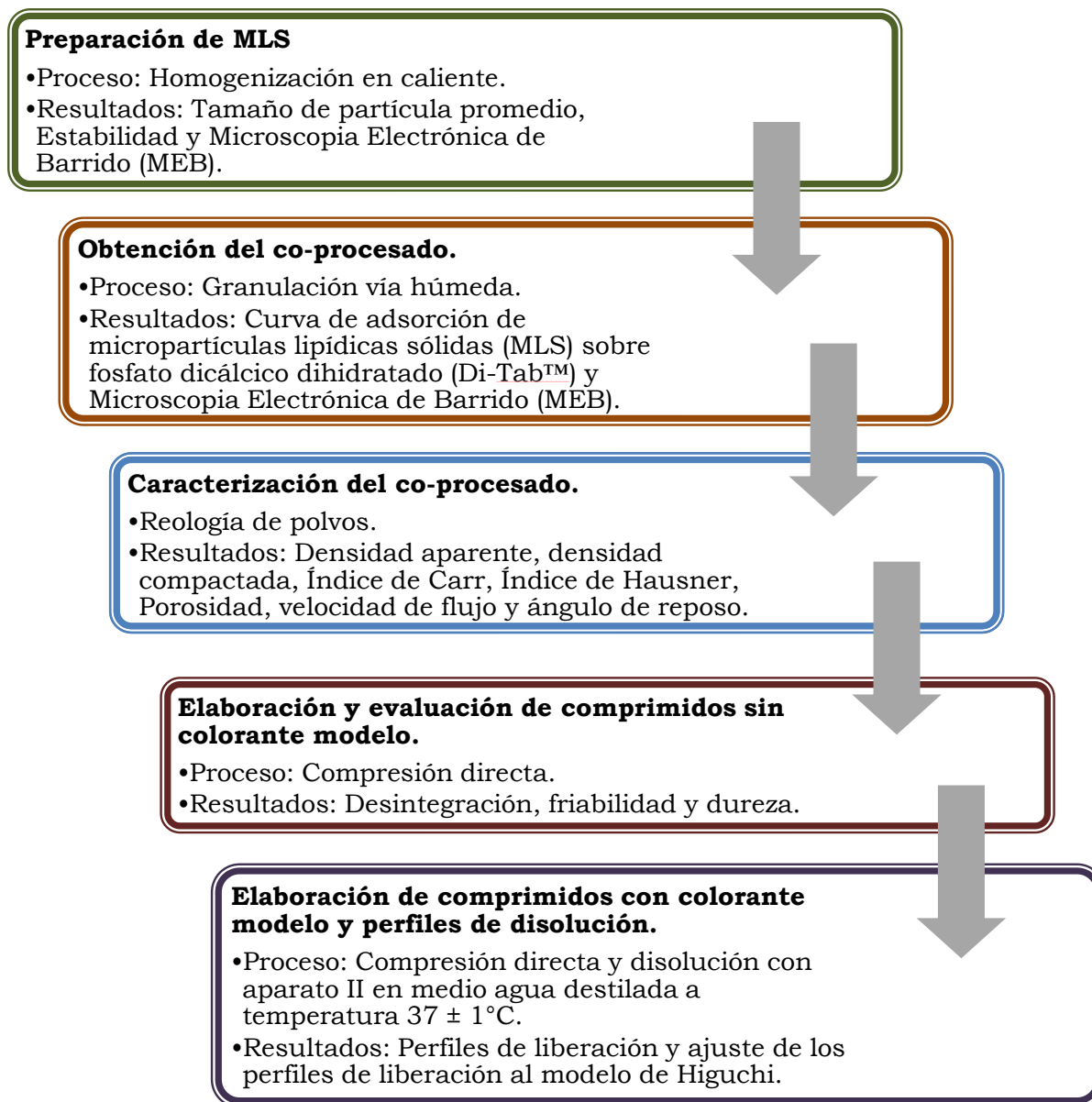
### **6.2 Objetivos Particulares:**

- a) Desarrollar y optimizar un proceso de manufactura de micropartículas lipídicas sólidas utilizando behenato de glicerilo (Compritol® 888) por el método de dispersión rotor/estator, caracterizando las micropartículas lipídicas sólidas obtenidas en función de su tamaño de partícula promedio y estabilidad.
- b) Diseñar y ensamblar el co-procesado combinando un excipiente de compresión directa (fosfato dicálcico dihidratado Di-Tab™) insoluble, no hinchable, adsorbente y micropartículas lipídicas sólidas a diferentes proporciones.
- c) Evaluar la funcionalidad del co-procesado como excipiente de compresión directa para la obtención de plataformas de liberación controlada mediante pruebas de disolución con un colorante modelo.

## 7 Parte experimental

### 7.1 Secuencia del trabajo experimental

La secuencia del trabajo experimental esta descrita en el siguiente diagrama (Figura 3).



**Figura 3: Diagrama de flujo del desarrollo de la secuencia del trabajo experimental**

## **7.2 Materiales**

### **7.2.1 Reactivos**

Behenato de Glicerilo (Compritol® 888, USP NF, Gattefossé SAS, Francia).

Fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™, Helm, México).

Polivinil alcohol (PVA, Mowiol® 4-88, Glomarza, México).

Triarilmetano (Azul No. 1 Brillante FCF, México).

Agua destilada (MilliPORE, E.U.A.).

### **7.2.2 Equipo**

Agitador mecánico de velocidad variable (Caframo RZR-1, Alemania).

Analizador de Tamaño de Partícula (Coulter N4 Plus, USA).

Aparato de velocidad de flujo (Erweka, Alemania).

Balanza analítica (BBC32 BOECO, Alemania).

Campana para recubrimiento con oro (JFC-1100; JOEL, Japón).

Densímetro de polvos (J. Engelsmann A.-G., Alemania).

Desintegrador (PAT 53874, Suiza).

Disolutor (Optimal Control mod. DT1, E.U.A.).

Durómetro (Varian 200 Benchaver series 0223777, E.U.A.).

Espectrofotómetro UV-Vis (Cary IE95031003, E.U.A.).

Friabilizador (Erweka, Modelo TA3R, Alemania).

Horno (Napco mod. 5851 VACUUM OVEN, E.U.A.).

Microscopio electrónico de barrido (JSM-25SII, Japón).

Parrilla eléctrica (Cimatec®2 Termoline, E.U.A.).

Pulverizador iónico de capa fina (JFC-1100, JEOL, Japón)

Tableteadora tipo manual (Carver Press, E.U.A).

Tamiz No.100 (Standard test sieve W.S. Tyler, E.U.A.).

Ultraturrax® (T50 basic, IKA labortechnik, E.U.A.).

Vortex (M 16715, Mixer, E.U.A).

## 7.3 Métodos

### 7.3.1 Preparación de micropartículas lipídicas sólidas

#### 7.3.1.1 Fórmula

Las fórmula con la cuales se prepararon las micropartículas lipídicas sólidas se resume en la Tabla 9:

**Tabla 9: Composición de la fórmula**

Ingredientes	Funcionalidad en la fórmula	% P/V
Behenato de Glicerilo (Compritol® 888)	Formador de matriz	10.00
Polivinil alcohol (Mowiol® 4-88)	Estabilizante	2.50
Agua destilada c.b.p.	Vehículo	87.50
		100.00

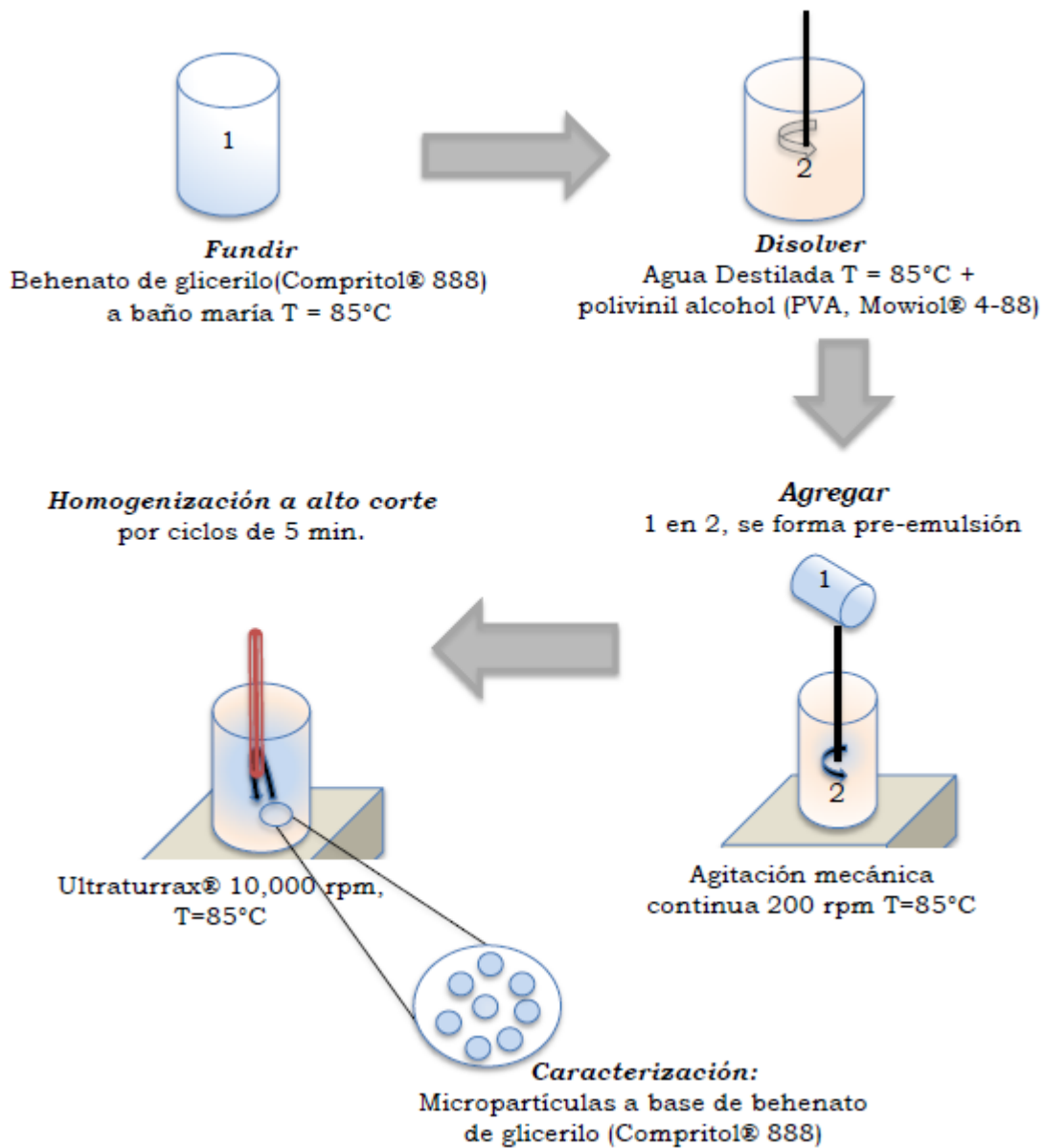
#### 7.3.1.2 Descripción del proceso de manufactura

1. Pesar cada uno de los componentes de acuerdo a las fórmulas 1 y 2 utilizando una Balanza analítica (BBC32 BOECO, Alemania).
2. Colocar el Behenato de Glicerilo (Compritol® 888, USP NF, Gattefossé SAS, Francia) en un baño maría a una temperatura constante de 85°C hasta fusión.
3. Por separado disolver el Polivinil alcohol (PVA, Mowiol® 4-88, Glomarza, México) en Agua destilada (MilliPORE, E.U.A.) a 85°C.
4. Agregar el behenato de glicerilo (Compritol® 888) fundido a la solución de polivinil alcohol (Mowiol® 4-88) manteniendo la temperatura a 85°C con una agitación de 200 rpm utilizando un Agitador mecánico de velocidad variable (Caframo RZR-1, Alemania) con propela de acero inoxidable de 3 aspas
5. Mantener las condiciones de temperatura y agitación por cinco minutos para formar la pre-emulsión.



6. Homogenizar la pre-emulsión obtenida a una velocidad de 10,000 rpm durante cinco minutos y con intervalos de reposo de tres minutos utilizando un homogenizador rotor/estator de alto corte Ultraturrax® (T50 basic, IKA labortechnik, E.U.A.) con el fin de disminuir el tamaño de partícula.
7. Repetir esta misma operación cinco veces (5 ciclos). La homogenización se realiza manteniendo la temperatura del sistema a 85°C.
8. En cada uno de los ciclos se toma una muestra de 15 ml.

Al término de los ciclos establecidos se obtiene el producto terminado. Se deja en reposo durante 24 horas hasta alcanzar la temperatura ambiente, tanto las muestras por ciclo como el producto terminado. En la Figura 4 se resume el proceso de fabricación de las micropartículas lipídicas sólidas utilizado.



**Figura 4: Proceso de fabricación de las micropartículas lipídicas sólidas**

La identificación de lotes fue conforme a lo descrito en la siguiente Tabla 10.

**Tabla 10: Identificación de lotes de micropartículas lipídicas sólidas (MLS)**

No. de Lote	% Behenato de glicerilo (Compritol® 888)
L-001	10.00%
L-002	10.00%
L-003	10.00%
L-004	10.00%
L-005	10.00%

#### 7.3.1.3 Medición del tamaño de partícula de las micropartículas lipídicas sólidas.

Los tamaños de partícula para cada una de las muestras y el producto terminado se determinaron con un Analizador de Tamaño de Partícula (Coulter N4 Plus, USA). Para esta determinación se siguió la técnica conforme lo describe el manual de operación utilizando como medio de dispersión agua destilada a temperatura ambiente, con un ángulo de incidencia del rayo láser de 90°, una longitud de onda del láser de 678 nm y un tiempo de medición de 180 segundos. Las determinaciones se hicieron por triplicado.

#### 7.3.1.4 Seguimiento de la estabilidad del tamaño de partícula de las micropartículas lipídicas sólidas

La evaluación de la estabilidad se realizó a un tiempo máximo de 696 horas (h) y una temperatura ambiente de 25°C. Los tamaños de partícula se midieron de acuerdo al proceso descrito en el punto anterior.

### 7.3.1.5 Morfología de las micropartículas lipídicas sólidas por microscopia electrónica de barrido (SEM)

Una dispersión acuosa de las micropartículas se extendió sobre una placa y se secó al vacío a temperatura ambiente. Las muestras fueron recubiertas con una capa de oro gruesa (~ 20 nm espesor). El recubrimiento de oro se aplicó sobre las muestras secas utilizando un pulverizador iónico de capa fina (JFC-1100, JEOL, Japón). La morfología de las partículas se observó a través de microscopia electrónica de barrido (SEM) utilizando un microscopio JSM-25sII (JEOL, Japón).

### ***7.3.2 Obtención del co-procesado a partir de fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) y micropartículas lipídicas sólidas.***

#### 7.3.2.1 Descripción del proceso de obtención del co-procesado

Se prepararon 7 mezclas del co-procesado con diferentes proporciones de micropartículas lipídicas sólidas. Las micropartículas lipídicas sólidas utilizadas fueron aquellas preparadas con un porcentaje del 10% P/V de behenato de glicerilo (Compritol® 888) y con número de lote L-002, L-003, L-004 y L-005. El lote L-001 nos sirvió de base para establecer las condiciones de operación para la concertación al 10% de behenato de glicerilo (Compritol 888®) pero no se consideró para el análisis de resultados.

El tamaño de lote de las mezclas del co-procesado fabricados fue de 1000.00 ml, en la Tabla 11 se muestra la composición en peso de cada lote de co-procesado fabricado, se estableció como constante la cantidad de excipiente de compresión directa (fosfato dicálcico dihidratado) en 100.00g.

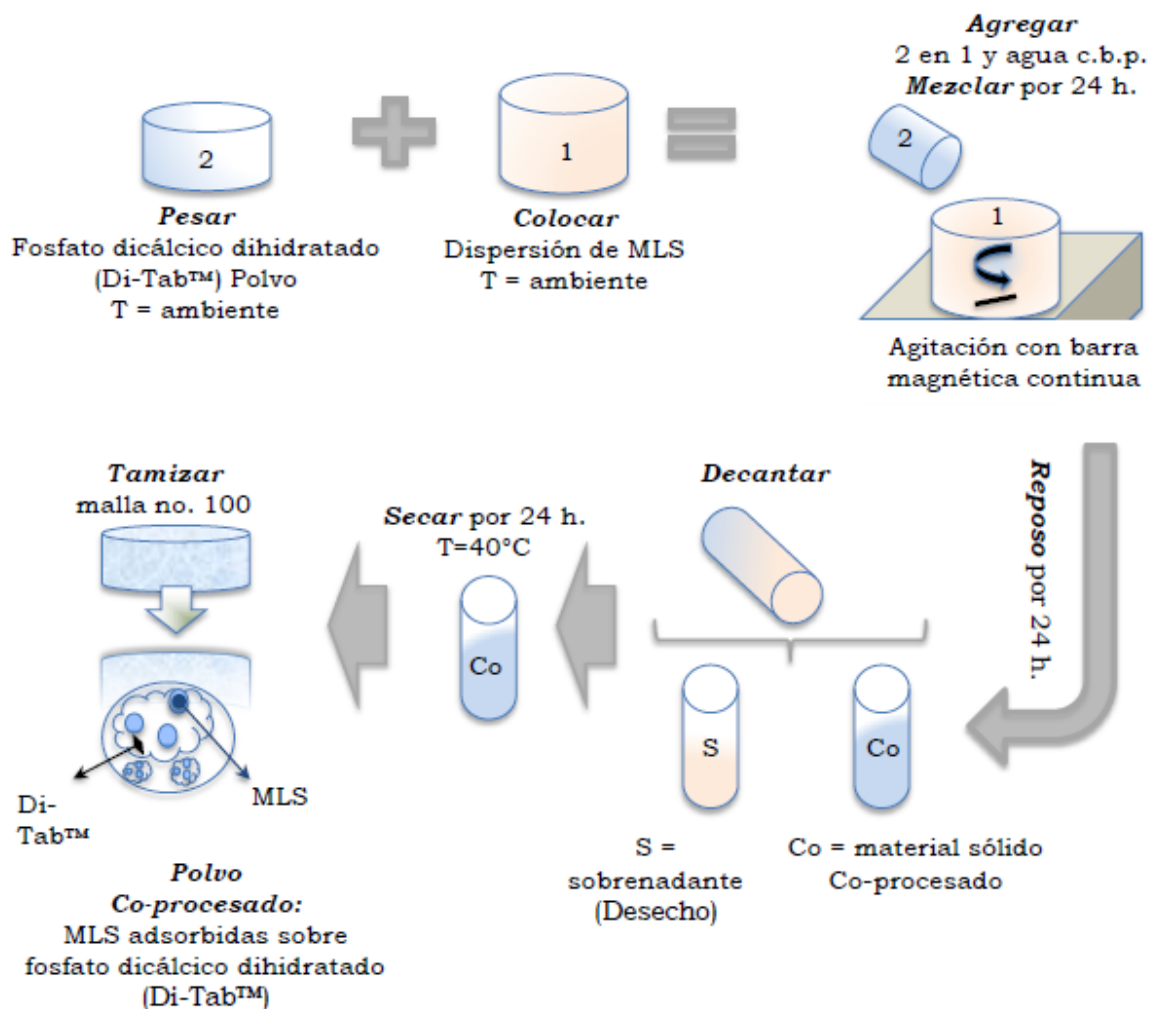
**Tabla 11: Formulación de los co-procesados formados a partir de las mezclas de micropartículas lipídicas sólidas (MLS) y fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™)**

<b>Número de ensayo</b>	<b>Fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) (g)</b>	<b>Dispersión de MLS al 10 % (ml)</b>	<b>Agua (ml)</b>
Co-procesado 1	100.00	0.0	1000.0
Co-procesado 2	100.00	100.0	900.0
Co-procesado 3	100.00	200.0	800.0
Co-procesado 4	100.00	400.0	600.0
Co-procesado 5	100.00	500.0	500.0
Co-procesado 6	100.00	750.0	250.0
Co-procesado 7	100.00	1000.0	0.0

El proceso de obtención del co-procesado se describe a continuación.

1. Colocar los mililitros de dispersión de MLS en un vaso metálico de 2000.0 mililitros, (la cantidad de mililitros utilizados es de acuerdo al número de ensayo y la columna 3 de la Tabla 11).
2. Adicionar el fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™).
3. Llevar a volumen de 1000.0 mililitros con agua destilada.
4. Iniciar la agitación y dejar agitando durante 24 horas utilizando un agitador de barra magnética.
5. Al término de la agitación, dejar reposar por 24 horas.
6. Al término del reposo decantar las muestras, el sobrenadante se desecha.
7. Colocar los sólidos obtenidos en una charola y secar a 40°C por 24 horas en un horno Napco (mod. 5851 Vacuum Oven, E.U.A.).
8. Finalmente tamizar por malla no. 100 (149 micrómetros) (Standard test sieve W.S. Tyler, E.U.A.).

En la Figura 5 se resume el proceso de fabricación del co-procesado.



**Figura 5: Proceso de fabricación del material co-procesado**

### 7.3.2.2 Adsorción de micropartículas lipídicas sólidas sobre fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™)

Durante el proceso de obtención del co-procesado se evaluó la adsorción de micropartículas lipídicas sólidas para cada una de las mezclas del co-procesados fabricados (Tabla 11). Las determinaciones se realizaron por diferencia de peso entre los gramos de micropartículas lipídicas sólidas iniciales y los gramos de micropartículas lipídicas sólidas presentes en la dispersión al final del proceso de secado.

### 7.3.2.3 Morfología del co-procesado

Las mezclas de co-procesado se observaron por microscopia electrónica de barrido (SEM) en un microscopio JSM-25sII (JEOL, Japón). conforme a lo descrito en la sección 7.3.1.5 página 69.

### **7.3.3 Caracterización del co-procesado en función de sus propiedades reológicas (97,98, 99)**

Existen diferentes parámetros que en conjunto describen las propiedades finales de los granulados, ya sea de manera directa como excipientes simples en mezclas o en sistemas trabajados como co-procesado (Tabla 4). Este conocimiento del comportamiento del co-procesado fabricado nos permitió establecer la actividad final de la mezcla (MLS + Di-Tab™).

#### 7.3.3.1 Densidad aparente

La densidad aparente ( $\rho_a$ ) de las mezclas de co-procesado se determinó de acuerdo con el siguiente método. Una probeta graduada de 100 ml se llenó con 50g de co-procesado. Se anotó el volumen inicial. Las determinaciones se hicieron por triplicado, con los datos obtenidos se calculó densidad aparente de acuerdo a la Ecuación 21.

$$\rho_a = \frac{m}{V_i} \dots \dots \dots \left( \frac{g}{ml} \right) \dots \dots \dots \text{Ecuación 21}$$

donde:

m = masa (g)

V<sub>i</sub>= volumen inicial (ml)

#### 7.3.3.2 Densidad compactada

La densidad Compactada ( $\rho_c$ ) de las mezclas de co-procesado se determinó de acuerdo con el siguiente método. Una probeta graduada de 100 ml se

---

97 Lachman L., Lieberman H. A., Kanig J. L.. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Chapter 4. 66-99.

98 Lee. S. L. Y., Poynter, R., Podczek F., Newton, M. J.. Development of a Dual Approach to Assess Powder Flow from Avalanching Behavior., AAPS PharmSciTech, 2000; 1 (3) article 21

99 Thomas. A. M.. Tablets & Capsules Powder Density in Solid Dosage Forms. Quantachrome Instruments

llenó con 50g de co-procesado. Se anotó el volumen después de 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 800 asentamientos y consecutivamente en incrementos de 300 asentamientos hasta obtener dos mediciones promedio consecutivas iguales, dicho volumen se consideró como  $V_f$ . Se utilizó un densitómetro de polvos (J. Engelsmann A.-G., Alemania). Las determinaciones se hicieron por triplicado, con los datos obtenidos se calculó densidad compactada de acuerdo a la Ecuación 22.

$$\rho_c = \frac{m}{V_f} \dots \dots \dots \left( \frac{g}{ml} \right) \dots \dots \dots \text{Ecuación 22}$$

donde:

m = masa (g)

$V_f$  = volumen final (ml)

#### 7.3.3.3 Índice de Carr

Con los resultados obtenidos de la densidad aparente y la densidad compactada se calculó el índice de Carr (I.C.) o compresibilidad mediante la Ecuación 23.

$$I.C. = \left[ \left( \frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} \right) \right] \times 100 \dots \dots \dots \text{Ecuación 23}$$

donde:

$\rho_c$  = densidad compactada  $\left( \frac{g}{ml} \right)$

$\rho_a$  = densidad aparente  $\left( \frac{g}{ml} \right)$

#### 7.3.3.4 Índice de Hausner

Con los resultados obtenidos de la densidad aparente y la densidad compactada se calculó el índice de Hausner (I.H.) mediante la Ecuación 24.

$$I.H. = \frac{\rho_c}{\rho_a} \dots \dots \dots \text{Ecuación 24}$$

donde:

$\rho_c$  = densidad compactada  $\left( \frac{g}{ml} \right)$



$\rho_a$  = densidad aparente  $\left(\frac{g}{ml}\right)$

#### 7.3.3.5 Velocidad de flujo

La velocidad de flujo (*VelF*) de las mezclas de co-procesado obtenidas se determinó de acuerdo al siguiente método. Se midió el tiempo que tardó en pasar el polvo por el orificio de salida del embudo utilizando un aparato de velocidad de flujo (Erweka, Alemania) siguiendo la metodología de acuerdo al manual de operación. Con los datos obtenidos se calculó velocidad de flujo con la Ecuación 25. Se realizó la prueba por triplicado.

$$VelF = \frac{m}{t} \dots \dots \dots \left(\frac{g}{s}\right) \dots \dots \dots Ecuación 25$$

donde:

m = masa (g)

t = tiempo (s)

#### 7.3.3.6 Angulo de reposo $\theta$

Se colocaron 50 g de co-procesado dentro de un cilindro cerrado en su parte inferior con un tapón de hule. Se retiró el cilindro en un solo movimiento y en posición vertical. Se formó un montículo de co-procesado sobre el tapón de hule. Se midió la altura máxima del montículo y el diámetro del tapón de hule con un calibrador (Vernier). Con los datos obtenidos se calculó el ángulo de reposo mediante la Ecuación 27. La evaluación se realizó la prueba por triplicado.

$$\tan \theta = \frac{2a}{D} \dots \dots \dots Ecuación 26$$

de la cual despejando:

$$\theta = \tan^{-1} \left[ \frac{2a}{D} \right] \dots \dots \dots Ecuación 27$$

donde:

a = altura del montículo (cm)

D = diámetro del tapón de hule (cm)

### **7.3.4 Comprimidos de co-procesado**

#### **7.3.4.1 Preparación de los comprimidos de los co-procesados.**

Se utilizó 1.0 gramo ( $\pm 5\%$ ) de cada uno de los lotes del co-procesado se comprimieron en una tableteadora manual (Carver Press, E.U.A) a una presión de 2.5 Ton durante 15 segundos (el diámetro del punzón fue de 1.30 cm).

#### **7.3.4.2 Evaluación de los comprimidos obtenidos**

##### **7.3.4.2.1 *Desintegración***

La prueba de desintegración se realizó en el desintegrador (Erweka, PAT 53874. PATS PEND, Alemania) en base a la USP 32<sup>(100)</sup> a una temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ , con discos. El medio de desintegración fue agua destilada. En base a la USP 32 la desintegración no implica una disolución completa de la unidad o de su componente activo, la desintegración total se define como el estado en el que cualquier residuo de la unidad, excepto fragmentos de recubrimiento insoluble o cubierta de la cápsula que queda en el fondo de la canastilla del aparato de prueba o que se adhiriera a la superficie inferior del disco, sea una masa blanda sin un centro firme al tacto.

##### **7.3.4.2.2 *Friabilidad***

La prueba de friabilidad se realizó de acuerdo a la metodología descrita en la USP 32<sup>(101)</sup> en el friabilizador (Erweka, Modelo TA3R, Suiza) a 25 rpm por 15 minutos. Se tomó una muestra de 10 comprimidos por lote de co-procesado. Se registró el peso total inicial y final en gramos de los 10 comprimidos. Con los datos obtenidos se calculó el porcentaje de friabilidad de los lotes de co-procesado de acuerdo a la Ecuación 28:

---

100 The United States Pharmacopeia, USP 32-NF 27, The Pharmacopeia Convention Inc., Rockville, USA, General chapters: 701 Disintegration. 2009

101 The United States Pharmacopeia, USP 32-NF 27, The Pharmacopeia Convention Inc., Rockville, USA, General chapters: 1216 Tablet Friability. 2009

$$\text{Friabilidad} = \left[ \left( \frac{P_i - P_f}{P_i} \right) \right] \times 100 \dots\dots\dots \text{Ecuación 28}$$

dónde:

P<sub>i</sub> = peso inicial (g) total de los comprimidos antes de la prueba

P<sub>f</sub> = peso final (g) total de los comprimidos después de la prueba

De acuerdo a la USP 32 los comprimidos fallan la prueba de friabilidad si presentan grietas o están quebrados al término del tiempo de evaluación. Como máximo un 1% en pérdida de peso es considerado aceptable para la mayoría de los productos<sup>(102)</sup>.

#### 7.3.4.2.3 Resistencia a la ruptura.

La prueba de resistencia a la ruptura se realizó en un durómetro horizontal (Varian 200 Benchaver serie/0223777, E.U.A.). El tamaño de muestra por lote analizado fue de 6 comprimidos. Las pruebas se realizaron acorde a la USP 32<sup>(103)</sup>.

---

102 The United States Pharmacopeia, USP 32-NF 27, The Pharmacopeia Convention Inc., Rockville, USA, General chapters: 1216 Tablet Friability. 2009

103 The United States Pharmacopeia, USP 32-NF 27, The Pharmacopeia Convention Inc., Rockville, USA, General Chapters: 1217 Tablet Breaking Force. 2009

### ***7.3.5 Elaboración de comprimidos con colorante modelo y evaluación de sus perfiles de liberación***

#### **7.3.5.1 Descripción de la obtención de comprimidos del co-procesado utilizando como modelo colorante triarilmetano (azul no. 1).**

Se elaboraron comprimidos del co-procesado 1, 4, 5, 6 y 7 (Tabla 11). El peso del comprimido fue de 1000.0 mg ( $\pm 5\%$ ) compuesto de 990.0 mg ( $\pm 5\%$ ) de polvo de co-procesado y 10.0 mg ( $\pm 5\%$ ) de colorante modelo triarilmetano por comprimido.

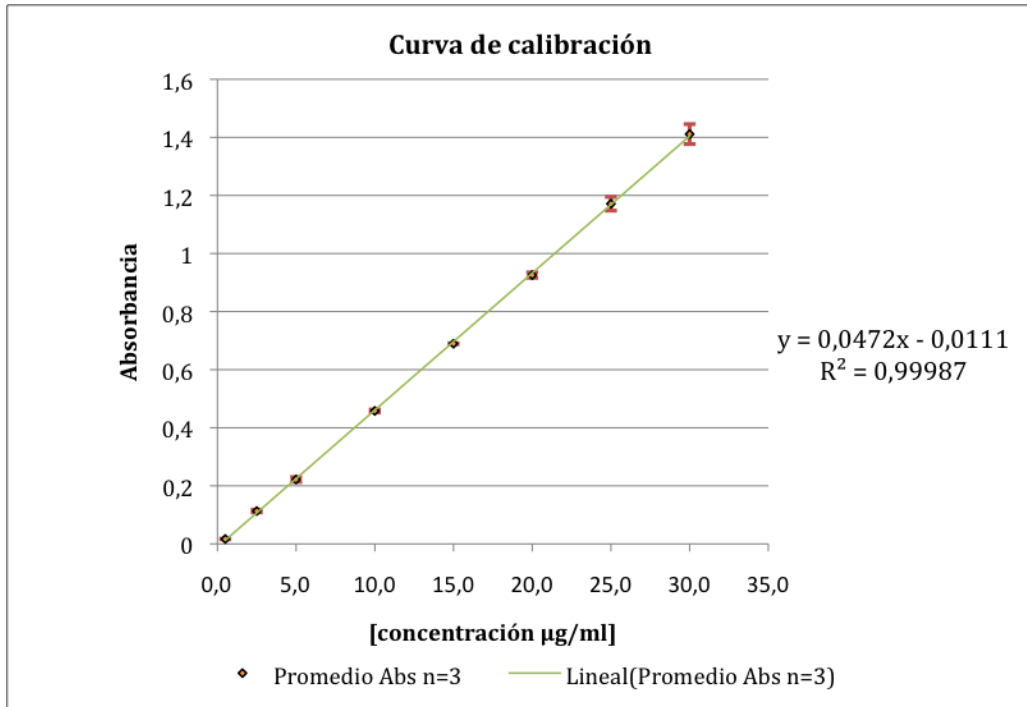
Como blancos se utilizaron el co-procesado 1 y un compacto de behenato de glicerilo (Compritol® 888) al 100% sin tratar. El comprimido con behenato de glicerilo (Compritol® 888) se compone de 990.0 mg ( $\pm 5\%$ ) Compritol® 888 y 10.0 mg ( $\pm 5\%$ ) de colorante modelo triarilmetano.

El proceso de fabricación se llevó a cabo conforme a lo descrito en la sección 7.3.4.1. página 75.

#### **7.3.5.2 Obtención de la curva de calibración del colorante modelo.**

Se pesaron 0.05 g de colorante azul triarilmetano y se aforaron a 100.0 ml con agua destilada (solución stock: concentración 500.0  $\mu\text{g/ml}$ ). Se tomaron de esta solución stock alícuotas de 0.025, 0.125, 0.250, 0.500, 0.750, 1.000, 1.250 y 1.500 ml respectivamente correspondientes a concentraciones de 0.500, 2.500, 5.000, 10.000, 15.000, 20.000, 25.000 y 30.000  $\mu\text{l/ml}$ .

La determinación de la absorbividad para cada una de las concentraciones se realiza en un espectrofotómetro UV-Vis (Cary IE95031003, E.U.A.) a una longitud de onda de 590 nm. La curva de calibración se realizó por triplicado. En la Gráfica 1 se presenta la curva de calibración del colorante modelo triarilmetano.



**Gráfica 1: Curva de calibración de colorante modelo triarilmetano (azul no.1).**

Se realizó un ajuste lineal a la Gráfica 1 y se obtuvo la siguiente ecuación:

$$y = 0.0472(x) - 0.0111 \quad \dots\dots\dots\text{Ecuación 29}$$

donde:

y = Abs (absorbancia)

x = concentración de triarilmetano (azul no. 1) (µg/ml)

La Ecuacion 29 obedece a una relación conforme a lo descrito por Lambert-Beer . Describe la relación entre la concentración del colorante modelo triarilmetano (azul no. 1) y la absorbancia (Abs) y es directamente proporcional. El coeficiente de determinación ( $r^2$ ) fue de 0.9999 y el coeficiente de absortividad (Abs) de 0.0472. El valor del coeficiente de determinación indica que el 99.99% de los puntos se ajustan a la ecuación de la línea recta.

### 7.3.5.3 Obtención de la concentración de colorante liberado durante la prueba de disolución

Cada uno de los comprimidos se evaluó empleando el aparato II (paletas) referido a la USP 32 , utilizando 900.0 ml de agua destilada como medio de disolución, manteniendo una temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  y una velocidad de agitación de 50 rpm.

La toma de la muestra (5 ml) se llevó a cabo a los siguientes tiempos (horas): 0.05, 0.08, 0.17, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0, 22.0, 23.0, 24.0, 46.0, 47.0, 48.0, 70.0, 71.0, 72.0, 96.0

Con el objeto de garantizar las condiciones sink a través de todo el experimento, el volumen del medio de disolución se repuso en la misma proporción de la toma de muestra (5 ml). La solubilidad del colorante en agua es 20 g/100 mL a  $25^{\circ}\text{C}$ . A cada muestra se le determinó su absorbancia en un espectrofotómetro UV-Vis (Cary IE95031003, E.U.A.) a una longitud de onda de 590 nm. Los datos de concentración se obtuvieron por interpolación en la curva de calibración empleando la Ecuación 29.

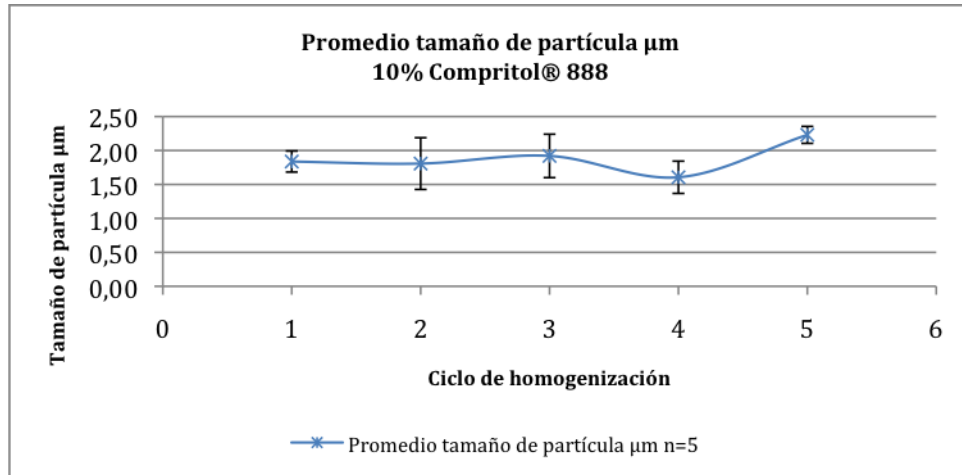
## 8 Resultados

### 8.1 Tamaño de partícula de las micropartículas lipídicas sólidas.

En la Tabla 12 se muestran los resultados del tamaño de partícula promedio por lote obtenidos utilizando 10% behenato de glicerilo Compritol® 888 a 24 horas de que se tomó la muestra (n=3) y en la Gráfica 2 se muestra el promedio del tamaño de partícula por ciclo de los lotes 001, 002, 003, 004 y 005 (n=5).

**Tabla 12: Tamaño de partícula promedio de los lotes de micropartículas lipídicas sólidas a base de behenato de glicerilo (Compritol® 888) a 24 h**

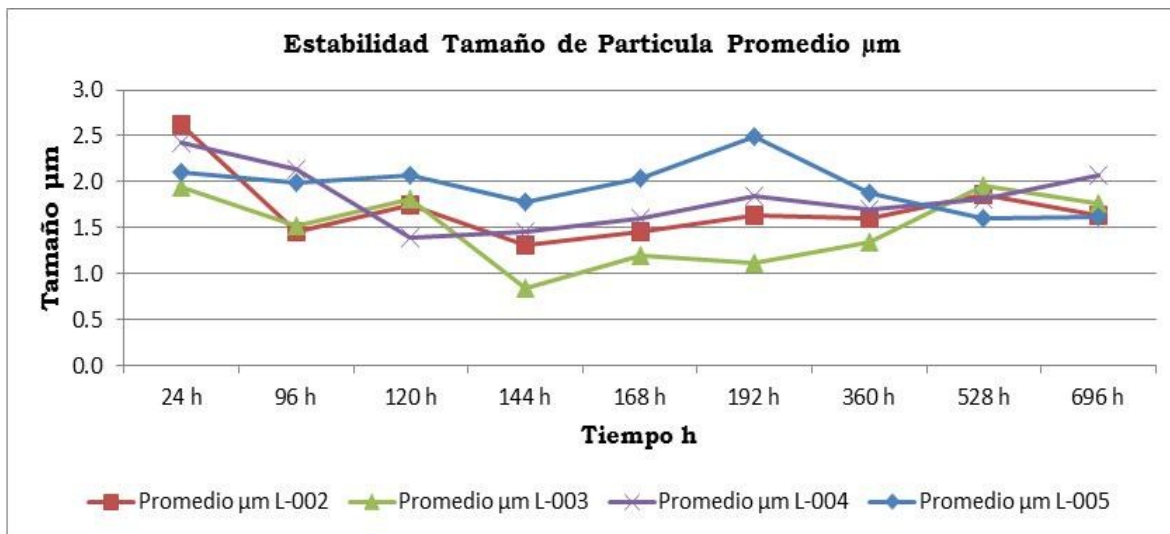
Muestra	Compritol® 888 al 10 %					Tamaño de partícula promedio por ciclo
	µm L-001 (CV)	µm L-002 (CV)	µm L-003 (CV)	µm L-004 (CV)	µm L-005 (CV)	
<b>Ciclo-1</b>	2.19 (0.25)	1.86 (0.15)	1.99 (0.10)	1.68 (0.38)	1.45 (0.29)	1.84 (0.16)
<b>Ciclo-2</b>	2.79 (0.34)	2.16 (0.06)	1.64 (0.10)	1.46 (0.10)	0.99 (0.27)	1.81 (0.38)
<b>Ciclo-3</b>	2.40 (0.23)	1.73 (0.45)	2.22 (0.08)	2.32 (0.40)	0.92 (0.39)	1.92 (0.32)
<b>Ciclo-4</b>	1.75 (0.08)	1.44 (0.01)	2.11 (0.27)	1.66 (0.13)	1.08 (0.05)	1.61 (0.24)
<b>Producto Terminado</b>	2.08 (0.08)	2.61 (0.03)	1.94 (0.20)	2.42 (0.53)	2.10 (0.30)	2.23 (0.12)



**Gráfica 2: Tamaño de partícula promedio en  $\mu\text{m}$  en función de los ciclos (n=5). al 10% Compritol® 888.**

## 8.2 Tamaño de partícula de las micropartículas lipídicas sólidas en función de la estabilidad

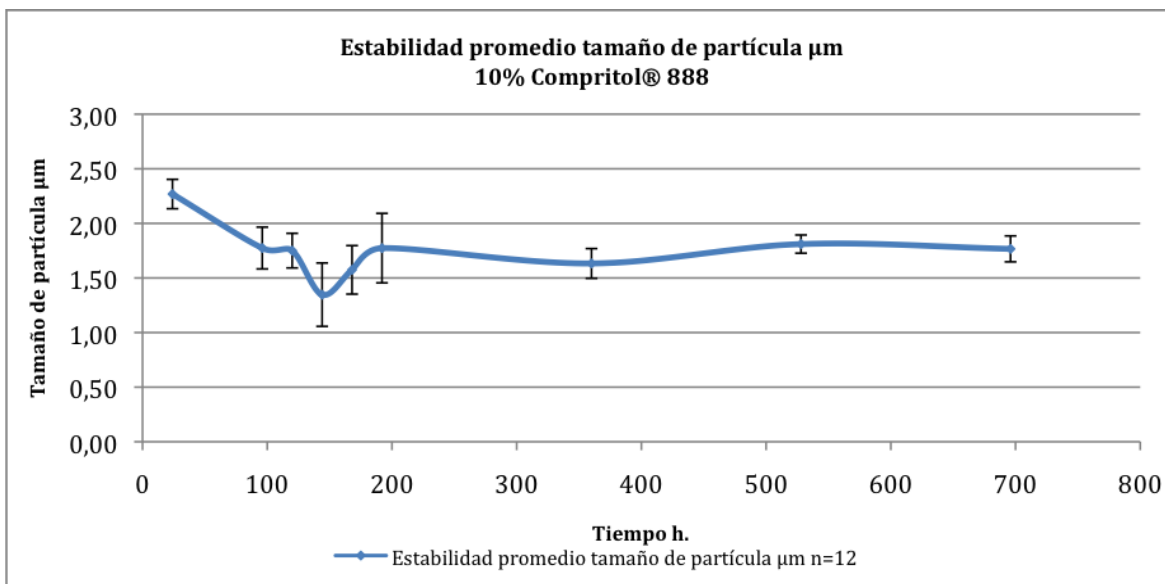
Los resultados obtenidos de estabilidad del tamaño de partícula promedio (n=3) de los lotes 002, 003, 004 y 005 que contienen el 10% de behenato de glicerilo (Compritol® 888).se muestran en la Gráfica 3.



**Gráfica 3: Estabilidad tamaño de partícula  $\mu\text{m}$  (n=3) lotes 002, 003, 004 y 005. 10% Compritol® 888**



Los resultados de estabilidad promedio obtenidos del promedio del tamaño de partícula de los lotes fabricados con el 10% P/V behenato de glicerilo (Compritol® 888) se muestra en la Gráfica 4 (n=12).



**Gráfica 4: Estabilidad tamaño de partícula promedio en µm (n=12) lotes fabricados al 10% Compritol® 888.**

### 8.3 Morfología de las micropartículas lipídicas sólidas por microscopia electrónica de barrido (SEM).

La microscopía electrónica de barrido permitió observar (ver Figura 6) la morfología de las micropartículas lipídicas sólidas a base de behenato de glicerilo (Compritol® 888) fabricadas con 10% Compritol® 888.



**Figura 6: Micrografías de MLS Lote 003, 10% Compritol® 888. Aumento: (a) 15,000x; (b) 30,000x. Barra=10 µm.**

#### 8.4 Obtención de co-procesado a partir de fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) y micropartículas lipídicas sólidas.

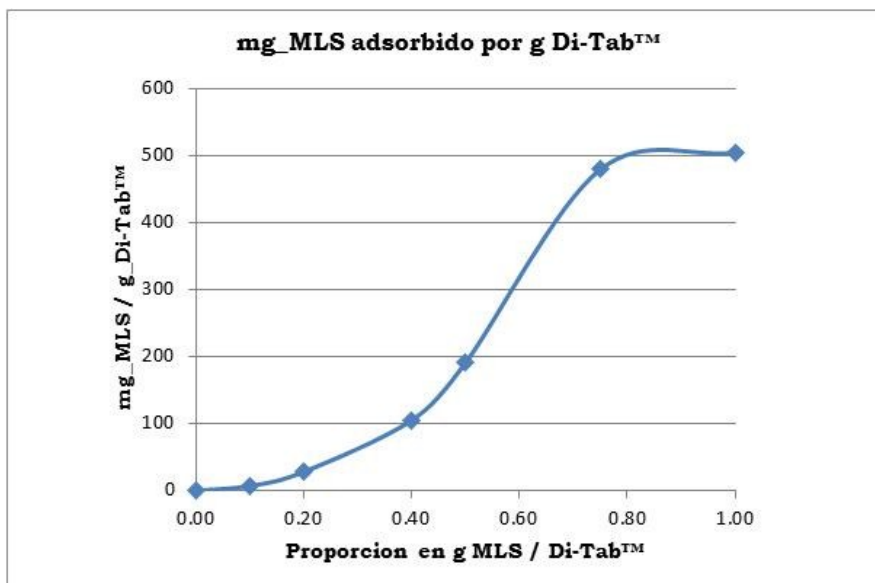
Los resultados de la adsorción a diferentes proporciones de micropartículas lipídicas sólidas sobre fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) se pueden observar en la Tabla 13, considerando los gramos de micropartículas lipídicas sólidas iniciales y finales presentes durante el proceso de adsorción.

**Tabla 13: Resultados de adsorción: MLS sobre Di-Tab™**

<b>Polvo No. de lote:</b>	<b>Proporción en g_MLS / Di-Tab™</b>	<b>g_MLS adsorbido por cada 100.0 g Di-Tab™</b>	<b>mg_MLS / g_Di-Tab™</b>
<b>Co-procesado 1</b>	0.00 / 1.00	0.000	0.00
<b>Co-procesado 2</b>	0.10 / 1.00	0.70	7.00
<b>Co-procesado 3</b>	0.20 / 1.00	2.80	28.00
<b>Co-procesado 4</b>	0.40 / 1.00	10.50	105.00
<b>Co-procesado 5</b>	0.50 / 1.00	19.10	191.00
<b>Co-procesado 6</b>	0.75 / 1.00	48.00	480.00
<b>Co-procesado 7</b>	1.00 / 1.00	50.50	505.00

En la Gráfica 5 se pueden ver los resultados en miligramos de micropartículas lipídicas sólidas a base de behenato de glicerilo

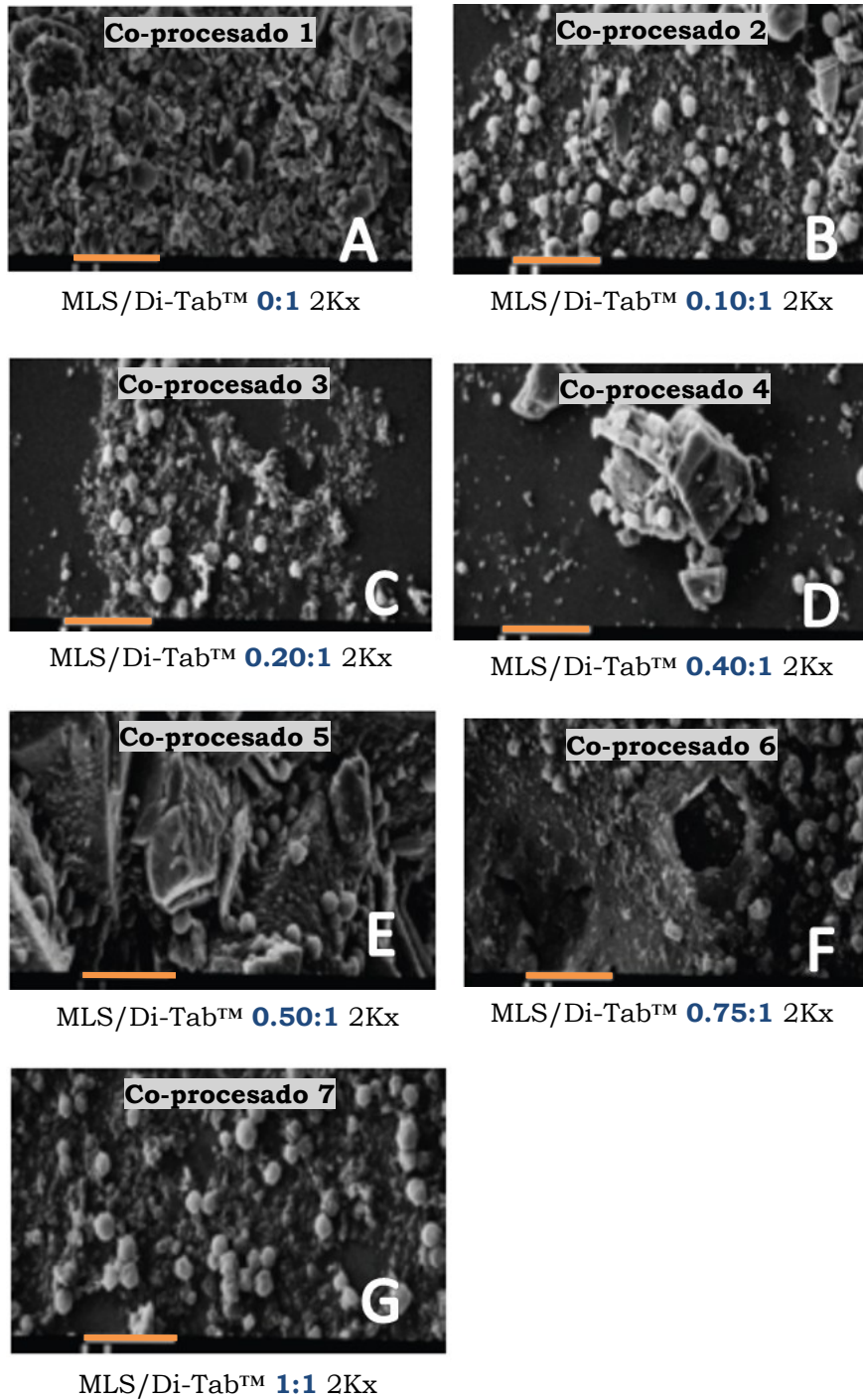
(Compritol® 888) adsorbidas por gramo de fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) a las proporciones establecidas.



**Gráfica 5: Resultados de adsorción de MLS sobre fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™ )**

### 8.5 Morfología del co-procesado fabricados en sus diferentes proporciones.

La microscopía electrónica de barrido permitió observar la morfología del co-procesado fabricados (ver Figura 7). Se observa claramente la adsorción de las micropartículas lipídicas sólidas sobre las partículas del fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™).



**Figura 7: Micrografías del co-procesado fabricado de fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) y micropartículas lipídicas sólidas adsorbidas. Aumento 2,000x. Barra=10 µm.**

## 8.6 Caracterización del co-procesado en función de sus propiedades reológicas

### 8.6.1 Densidad aparente: $\rho_a$

Los resultados de densidad aparente del co-procesado en sus diferentes proporciones se muestran en la Tabla 14.

**Tabla 14: Resultados de densidad aparente (n=3)**

<b>Polvo No. de lote:</b>	<b>mg_MLS / g_Di-Tab™</b>	<b>Densidad Aparente Promedio <math>\rho_a = \text{g/ml (CV)}</math></b>
<b>Co-procesado 1</b>	0.00	0.6760 (0.0270)
<b>Co-procesado 2</b>	7.00	0.5495 (0.0110)
<b>Co-procesado 3</b>	28.00	0.5536 (0.0129)
<b>Co-procesado 4</b>	105.00	0.5415 (0.0062)
<b>Co-procesado 5</b>	191.00	0.5436 (0.0186)
<b>Co-procesado 6</b>	480.00	0.5496 (0.0188)
<b>Co-procesado 7</b>	505.00	0.6697 (0.0078)

### 8.6.2 Densidad compactada: $\rho_c$

Los resultados de densidad compactada del co-procesado en sus diferentes proporciones se muestran en la Tabla 15.

**Tabla 15: Resultados densidad compactada (n=3)**

<b>Polvo No. de lote:</b>	<b>mg_MLS / g_Di-Tab™</b>	<b>Densidad Compactada Promedio <math>\rho_c = \text{g/ml (CV)}</math></b>
<b>Co-procesado 1</b>	0.00	0.9806 (0.0196)
<b>Co-procesado 2</b>	7.00	0.7500 (0.0087)
<b>Co-procesado 3</b>	28.00	0.7177 (0.0083)
<b>Co-procesado 4</b>	105.00	0.6913 (0.0079)
<b>Co-procesado 5</b>	191.00	0.7212 (0.0083)
<b>Co-procesado 6</b>	480.00	0.7076 (0.0082)
<b>Co-procesado 7</b>	505.00	0.8288 (0.0095)

### 8.6.3 Índice de Carr.

Los resultados del índice de Carr o compresibilidad obtenidos del co-procesado en sus diferentes proporciones se muestran en la Tabla 16.

**Tabla 16: Resultados índice de Carr (n=3)**

Polvo No. de lote:	mg_MLS / g_Di-Tab™	Índice de Carr Promedio I.C. (CV)
Co-procesado 1	0.00	31.07 (0.0165)
Co-procesado 2	7.00	26.74 (0.0151)
Co-procesado 3	28.00	22.87 (0.0623)
Co-procesado 4	105.00	21.66 (0.0446)
Co-procesado 5	191.00	24.62 (0.0731)
Co-procesado 6	480.00	22.33 (0.0571)
Co-procesado 7	505.00	19.19 (0.0732)

### 8.6.4 Índice de Hausner.

Los resultados del índice de Hausner obtenidos del co-procesado en sus diferentes proporciones se resumen en la Tabla 17.

**Tabla 17: Resultados del índice de Hausner (n=3)**

Polvo No. de lote:	mg_MLS / g_Di-Tab™	Índice Hausner Promedio I.H. (CV)
Co-procesado 1	0.00	1.45 (0.0074)
Co-procesado 2	7.00	1.36 (0.0055)
Co-procesado 3	28.00	1.30 (0.0184)
Co-procesado 4	105.00	1.28 (0.0123)
Co-procesado 5	191.00	1.33 (0.0241)
Co-procesado 6	480.00	1.29 (0.0165)
Co-procesado 7	505.00	1.24 (0.0172)

### 8.6.5 Velocidad de flujo (VelF)

Los resultados de la velocidad de flujo obtenidos del co-procesado en sus diferentes proporciones se muestran en la Tabla 18.

**Tabla 18: Resultados de velocidad flujo (n=3)**

<b>Polvo No. de lote:</b>	<b>mg_MLS / g_Di-Tab™</b>	<b>Velocidad de Flujo Promedio <math>Vel_F = g/s</math> (CV)</b>
<b>Co-procesado 1</b>	0.00	1.64 (0.1455)
<b>Co-procesado 2</b>	7.00	1.96 (0.1117)
<b>Co-procesado 3</b>	28.00	2.38 (0.0890)
<b>Co-procesado 4</b>	105.00	2.14 (0.0417)
<b>Co-procesado 5</b>	191.00	1.70 (0.0294)
<b>Co-procesado 6</b>	480.00	1.82 (0.2564)
<b>Co-procesado 7</b>	505.00	2.72 (0.1193)

### 8.6.6 Ángulo de reposo $\theta$

Los resultados del ángulo de reposo obtenidos del co-procesado en sus diferentes proporciones se muestran en la Tabla 19.

**Tabla 19: Resultados de ángulo de reposo (n=3)**

<b>POLVO No. de lote:</b>	<b>mg_MLS / g_Di-Tab™</b>	<b>Ángulo de reposo <math>\theta = ^\circ</math> (CV)</b>
<b>Co-procesado 1</b>	0.00	58.46 (0.0062)
<b>Co-procesado 2</b>	7.00	50.10 (0.0110)
<b>Co-procesado 3</b>	28.00	46.22 (0.0027)
<b>Co-procesado 4</b>	105.00	46.99 (0.0049)
<b>Co-procesado 5</b>	191.00	51.98 (0.0037)
<b>Co-procesado 6</b>	480.00	51.92 (0.0071)
<b>Co-procesado 7</b>	505.00	54.59 (0.0012)

### 8.7 Evaluación de la calidad de los comprimidos de co-procesado de micropartículas lipídicas sólidas y fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™).

La composición de los comprimidos elaborados se muestra en la Tabla 20. La Tabla 20 describe la composición de cada lote de co-procesado en miligramos de MLS a base de behenato de glicerilo (Compritol® 888) por gramo de co-procesado (mg\_MLS/g-co-procesado) y miligramos de fosfato

dicálcico dihidratado (Di-Tab™) por gramo de co-procesado (mg\_Di-Tab™/g-co-procesado).

**Tabla 20: Descripción de la composición para cada comprimido de 1.0g**

<b>Polvo No. de lote:</b>	<b>Composición de sólidos en 1000.0 mg (±5%) de compacto de co-procesado</b>	
	mg_MLS / g_co-procesado	mg_Di-Tab™ / g_co-procesado
<b>Co-procesado 1</b>	0.00	1000.00
<b>Co-procesado 2</b>	6.951	993.049
<b>Co-procesado 3</b>	27.710	972.290
<b>Co-procesado 4</b>	95.023	904.977
<b>Co-procesado 5</b>	160.369	839.631
<b>Co-procesado 6</b>	324.324	675.676
<b>Co-procesado 7</b>	335.548	664.442

El polvo del co-procesado 1 bajo las condiciones de compresión establecidas no pudo formar un compacto adecuado (ver Figura 8), presentó laminación durante su fabricación por lo que no se considera dicho lote de co-procesado para las pruebas de desintegración, friabilidad y dureza. Cabe mencionar que su composición es 100% fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™).





**Figura 8: Compactos del Co-procesado 1. Composición 100% Di-Tab™**

### **8.7.1 Desintegración**

Se estableció como límite máximo de la conservación de la tableta, 9 horas. El objetivo de esta prueba fue determinar la viabilidad del co-procesado bajo el límite establecido, el cual fue cumplido por los lotes de co-procesado 3, 4, 5, 6 y 7. El lote de co-procesado 2 desintegra antes de las 9 horas.

### **8.7.2 Friabilidad**

De la prueba de friabilidad y la metodología empleada se obtuvieron los siguientes resultados. Se muestran en la Tabla 21.

**Tabla 21: Porcentajes de friabilidad obtenidos de los lotes del co-procesado 3, 4, 5, 6 y 7 (10 comprimidos)**

Friabilidad	Co-procesado 3	Co-procesado 4	Co-procesado 5	Co-procesado 6	Co-procesado 7
% Friabilidad	12.00%	1.48%	1.18%	1.00%	1.14%

### **8.7.3 Dureza: resistencia a la ruptura**

De la prueba de dureza y la metodología empleada se obtuvieron los siguientes resultados. Se muestran en la Tabla 22.

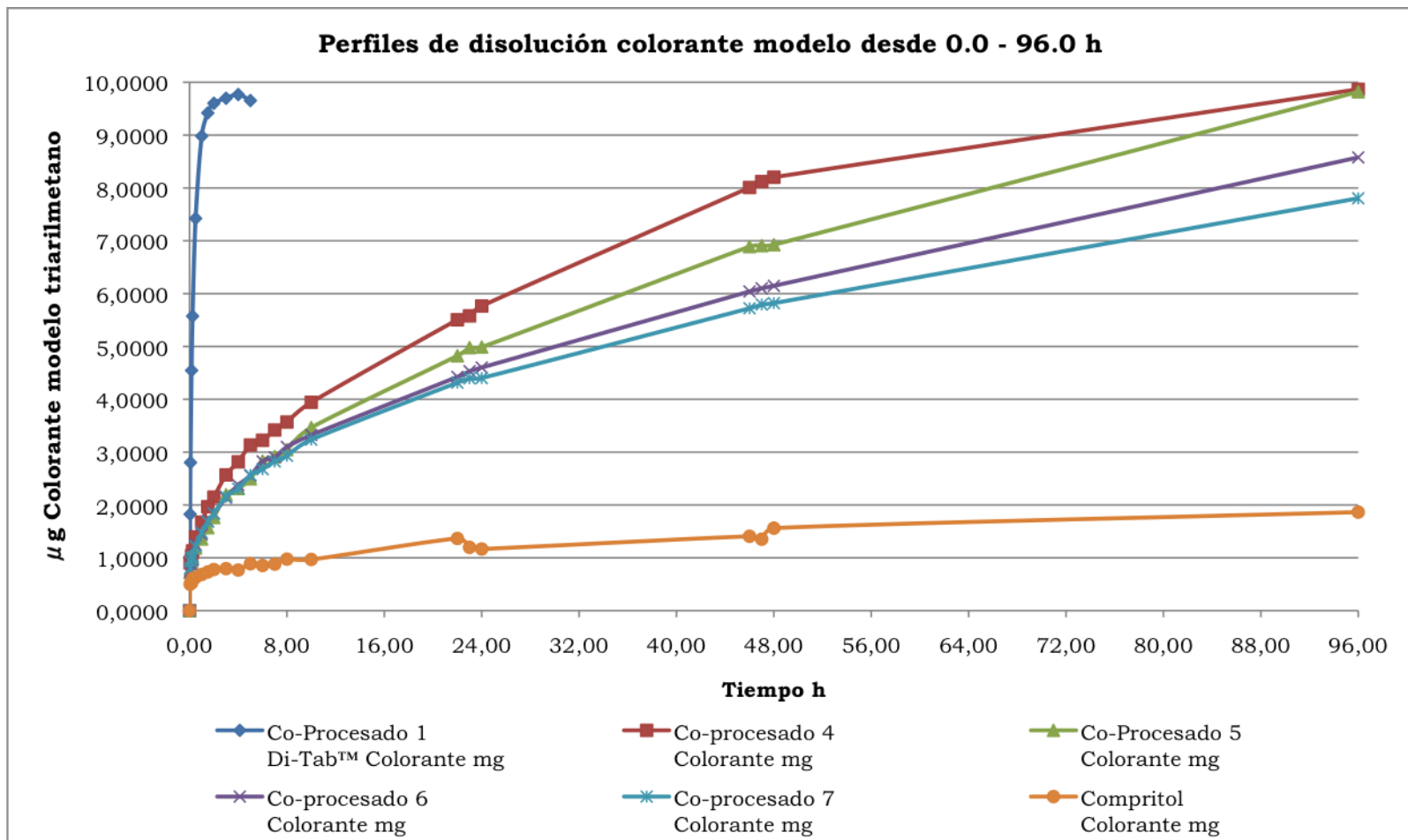
**Tabla 22: Dureza en kilopondios (kp) para los lotes de los co-procesados 2,3,4,5 y 6 n=6**

Dureza	Co-procesado 3	Co-procesado 4	Co-procesado 5	Co-procesado 6	Co-procesado 7
<b>Promedio dureza kp (CV)</b>	16.62 (0.05)	14.16 (0.03)	15.86 (0.05)	13.96 (0.09)	15.17 (0.13)

### 8.8 Prueba de liberación del colorante modelo triarilmetano.

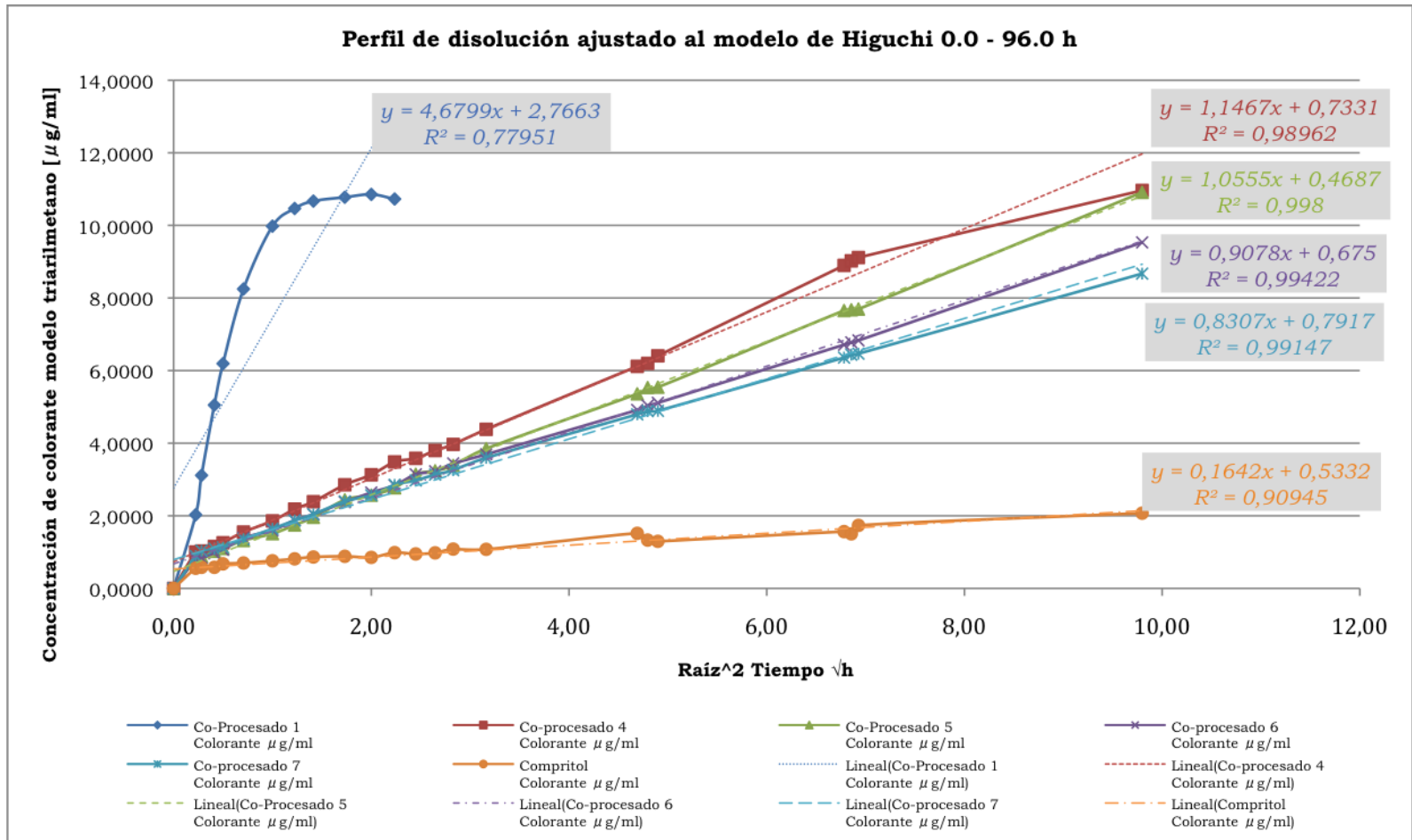
Se elaboraron comprimidos de los lotes del co-procesado 1, 4, 5, 6, 7 y un sexto comprimido de behenato de glicerilo (Compritol® 888) 100% sin tratar. El peso del comprimido fue de 1000.0 mg ( $\pm 5\%$ ) compuesto de 990.0 mg ( $\pm 5\%$ ) de polvo de co-procesado y 10.0 mg ( $\pm 5\%$ ) de colorante modelo por comprimido de co-procesado y el sexto compacto tenía 990.0 mg ( $\pm 5\%$ ) de behenato de glicerilo (Compritol® 888) y 10.0 mg ( $\pm 5\%$ ) de colorante modelo triarilmetano (azul no. 1).

Los resultados del perfil de liberación de los compactos elaborados conteniendo el colorante modelo se presentan en la Gráfica 6 en microgramos de colorante.



**Gráfica 6: Perfiles de disolución del colorante modelo triarilmetano 0.0 – 96.0 h.**

Con el objeto de definir el comportamiento de liberación del colorante modelo y dado que se tiene un sistema matricial se decidió aplicar el modelo de Higuchi (Ecuación 10). Graficando la concentración del colorante modelo en microgramos por mililitro ( $\mu\text{g/ml}$ ) vs. la raíz cuadrada del tiempo (Gráfica 7).



**Gráfica 7: Perfiles de disolución del colorante modelo triarilmetano : Modelo de Higuchi 0 – 96.0 h.**

El resultado del valor de  $k$  empleando la ecuación de Higuchi se presenta en la Tabla 23.

**Tabla 23: Valores de la constante de velocidad de disolución empleando la ecuación de Higuchi**

<b>Modelo de Higuchi</b>		
<b>Compacto</b>	<b>Constante de velocidad de disolución <math>k</math></b> $\left(\frac{\mu g}{h^{1/2} cm^2}\right)$	<b>Determinación <math>R^2</math></b>
<b>Co-procesado 1</b> <b>Di-Tab™ 100%</b>	4.6799	0.77951
<b>Co-procesado 4</b>	1.1467	0.98962
<b>Co-procesado 5</b>	1.0555	0.99800
<b>Co-procesado 6</b>	0.9078	0.99422
<b>Co-procesado 7</b>	0.8307	0.99147
<b>Compritol® 888 100%</b>	0.1642	0.90945

## 9 Discusión

El diseño de nuevos excipientes que extienden la liberación de fármacos a partir de comprimidos durante periodos prolongados es esencial para alcanzar mejores niveles terapéuticos. En este sentido, el objetivo de este estudio fue elaborar un co-procesado a partir del ensamblaje por adsorción de micropartículas lipídicas sólidas en un material de compresión directa insoluble, no hinchable, para la formación de plataformas de liberación controlada de fármacos

### 9.1 Preparación de micropartículas lipídicas sólidas

Se inició con la preparación de las micropartículas lipídicas sólidas, el proceso utilizado se muestra en la Figura 4, se elaboraron de acuerdo a la metodología descrita por Gasco et al. (104) utilizando el sistema rotor/estator en combinación con el sistema propuesto por Camacho-Ortiz et. al (105), y en base a la fórmula descrita en la Tabla 9.

Considerando una distribución de tamaño de partícula entre un micrómetro y ciento cincuenta micrómetros, adecuada tanto para sistemas inyectables subcutáneos como intramusculares (106; 107). Definiendo el tamaño de partícula promedio entre el 1 al 3% respecto al tamaño promedio de partícula del sustrato (fosfato dicálcico dihidratado, Di-Tab™, 120-150 micrómetros promedio) sobre el que se adsorbieron, obteniéndose así un rango de partícula promedio deseable para éste estudio de 1.35 – 4.05 micrómetros para las micropartículas lipídicas sólidas. Los resultados obtenidos con una concentración de 10% P/V de behenato de glicerilo) se

---

104 Gasco, M. R. Method for producing solid lipid microspheres having a narrow size distribution . U.S. Patent 5250236, 1993.

105 Camacho-Ortiz, E. A., Asesores: Quintanar-Guerrero, D., Cruz-Rodríguez, R.. Tesis de Licenciatura. Evaluación del uso de nanopartículas lipídicas sólidas como modificadores de las propiedades de recubrimientos farmacéuticos acuosos. UNAM. Fes-Cuautitlán. 2010

106 Del Curto, M.D., Chicco, D., D'Antonio, M., Ciolli, V., Dannan, H., D'Urso, S., Neuteboom, B., Pompili, S., Schiesaro, S., Esposito, P.. Lipid microparticles as sustained release system for a GnRH antagonist (Antide), J. Control. Release 89: 297–310. 2003

107 Sáez, V., Hernández, E., Sanz-Angulo, L., Katime, I.. Liberación controlada de fármacos.Micropartículas. Revista Iberoamericana de Polímeros, Volumen 5(2): 89-101, Jul. 2004

encuentran en este rango, se decidió trabajar con micropartículas lipídicas sólidas elaboradas con esta concentración.

Se utilizó como base lipídica behenato de glicerilo (Compritol® 888), polivinil alcohol (PVA) como emulsificador en una emulsión del tipo (o/w) base acuosa. El tipo de lípido no siempre tiene un efecto importante en el tamaño de partícula, pero sí en la eficiencia de carga del fármaco, debido a la forma en que solidifica al interior de la matriz. El behenato de glicerilo (mezclas de mono y diglicéridos) cristaliza con una estructura imperfecta favoreciendo la solubilización del principio activo y aumentando la capacidad de encapsulamiento (<sup>108</sup>; <sup>109</sup>). Cabe señalar que el polivinil alcohol (PVA), se define generalmente como emulsionante, aunque los emulsionantes se utilizan para la estabilización de la superficie límite entre las gotas de aceite y agua como vehículo. Sin embargo, el polivinil alcohol (PVA) tiene un carácter tensoactivo pero su efecto estabilizador se ejerce no a través de la superficie límite de adsorción, sino mediante el aumento de la viscosidad del agua y efecto estérico interfacial (<sup>110</sup>).

Una de las evaluaciones determinantes fue la obtención de tamaño y reproducibilidad de partícula promedio. Con el objeto de tener micropartículas de tamaño micrométrico se elaboraron macropartículas lipídicas sólidas con una concentración al 10% (Tabla 9) de behenato de glicerilo (Compritol® 888). Los resultados expuestos en la Tabla 12 muestran un tamaño de partícula promedio al término del primer ciclo de 1.84 micrómetros y 2.23 micrómetros en promedio del quinto ciclo lo cual indica que este proceso de obtención de micropartículas es influenciado

---

108 Reddy L.H., Vivek K., Bakshi N., Murthy R.S.R.. Tamoxifen citrate loaded solid lipid nanoparticles (SLN): preparation, characterization, in vitro drug release and pharmacokinetic evaluation. *Pharmaceutical Development Technology*, 11:167-177. 2006

109 Garzón-S., M. L., Hernández-L., A., Vázquez-R., M. L., Villafuerte-R., L., García-F., B.. Preparación de nanopartículas sólidas lipídicas (SLN), y de Acarreadores lipídicos nanoestructurados (NLC). *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, Vol. 39, Núm. 4, octubre-diciembre. pp. 50-66 Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. México. 2008

110 Feczko, T., Tóth, J., Gyenis, J.. Comparison of the preparation of PLGA-BSA nano- and microparticles by PVA, poloxamer and PVP. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 319: 188-195. 2008



por las condiciones establecidas. Los resultados de tamaño de partícula promedio mostrados en la Gráfica 2 presentan aumento del tamaño de partícula promedio entre los ciclos y por consiguiente su comportamiento no es de manera descendente con los ciclos, es decir, su comportamiento en el ciclo cuatro alcanza un tamaño de partícula promedio de 1.61 micrómetros al término del ciclo 5 se registra un tamaño de partícula promedio de 2.23 micrómetros, en este sentido podemos inferir que un incremento en el número de ciclos puede llevar a un aumento del tamaño de partículas debido al efecto de coalescencia como consecuencia de la alta energía cinética de las partículas <sup>(111)</sup>.

De los resultados obtenidos se puede decir que para la formación de micropartículas lipídicas sólidas en donde se desea obtener tamaños de partículas promedio menores a tres micrómetros, el proceso presentado en la Figura 4 es adecuado y se recomienda desde 1 hasta 5 ciclos de homogenización de 5 minutos con Ultraturrax® a 10,000 rpm por descansos de 3 minutos entre ciclo, utilizando una concentración del 10% P/V. El proceso presenta viabilidad de escalamiento ya que una de las grandes ventajas es el uso de operaciones unitarias sencillas y bien establecidas <sup>(112)</sup>. Müller et. al. <sup>(113)</sup> menciona que una de las grandes ventajas de utilizar estos procesos para la formación de acarreadores lipídicos es la posible producción a gran escala, ya que desde los años cincuenta se cuenta con líneas de producción para elaborar emulsiones parenterales tipo o/w, y se pueden adaptar estas líneas de producción existentes para la producción de este tipo de sistemas lipídicos.

---

111 Ram, B. G., Uday, B. K. Nanoparticles technology for drug delivery. Ed. Teylor and Francis. USA pp 216-230. 2006

112 Mehnert, W., Mäder, K. Solid lipid nanoparticles Production, characterization and applicatios. *Advanced Drug Delivery Reviewa* 47: 165-196. 2001

113 Müller, R.H., Mäder, K., Gohla, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50: 161-177. 2000

De los resultados obtenidos se pudo desarrollar y optimizar un proceso de manufactura de micropartículas lipídicas sólidas utilizando behenato de glicerilo (Compritol® 888) por el método de dispersión rotor/estator.

## **9.2 Tamaño de partícula de las micropartículas lipídicas sólidas en función de la estabilidad**

Los resultados de estabilidad de las micropartículas lipídicas sólidas se muestran en las Gráfica 3 y Gráfica 4. La estabilidad de las micropartículas lipídicas sólidas elaboradas con el 10% P/V de behenato de glicerilo (Compritol® 888) en un rango de 150 a 696 horas (ver Gráfica 3 y Gráfica 4) presentan estabilidad, con lo cual validamos el proceso de obtención por rotor/estator de las micropartículas lipídicas sólidas a base de behenato de glicerilo (Compritol® 888) y un tamaño de partícula promedio de 1.8 micrómetros (CV=0.12) en el rango de estabilidad evaluado.

## **9.3 Morfología de las micropartículas lipídicas sólidas por microscopia electrónica de barrido (SEM).**

La obtención de las micropartículas lipídicas sólidas se muestra en la Figura 6. Dicha figura se obtuvo por microscopia electrónica de barrido y valida que el proceso de manufactura es efectivo para las condiciones descritas y materiales utilizados en el presente trabajo. La morfología esférica está en acorde con el proceso de fabricación y el lípido empleado (114; 115; 116).

- 
- 114 Del Curto, M.D., Chicco, D., D'Antonio, M., Ciulli, V., Dannan, H., D'Urso, S., Neuteboom, B., Pompili, S., Schiesaro, S., Esposito, P.. Lipid microparticles as sustained release system for a GnRH antagonist (Antide), *J. Control. Release* 89: 297–310. 2003
- 115 Zhang, L., Liu, L., Qian, Y., Chen, Y.. The effects of cryoprotectants on the freeze-drying of ibuprofen-loaded solid lipid microparticles (SLM). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 69 (2008) 750–759
- 116 Ye, M., Kim, S., Park, K.. Issues in long-term protein delivery using biodegradable microparticles. *Journal of Controlled Release* 146: 241–260. 2010

#### 9.4 Obtención de co-procesado a partir de fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) y micropartículas lipídicas sólidas.

La producción de acarreadores lipídicos para sistemas de liberación controlada ha sido desarrollada desde la década de los 90's. Diferentes investigadores han realizado sistemas nano- y microparticulados en base a sistemas lipídicos. La utilización de behenato de glicerilo (Compitrol 888) como componente acarreador lipídico ha sido bien establecida, específicamente para sistemas orales, intravenosos y tópicos de liberación controlada (117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126).

Las principales técnicas para transformar las formulaciones líquidas y semi-sólidas en sistemas lipídicos sólidos son pulverización por enfriamiento, secado por spray, adsorción sobre excipientes sólidos, granulación de una masa fundida, extrusión de una masa fundida, métodos basados en fluidos supercríticos y homogeneización a alta presión

---

117 Hu, L.D., Tang, X., Cui, F.. Solid lipid nanoparticles (SLNs) to improve oral bioavailability of poorly soluble drugs. *J Pharmacy and Pharmacol* 56:1527-35. 2004.

118 Sivaramakrishnan, R., Nakamura, C., Mehnert, W.. Glucocorticoid entrapment into lipid carriers. Characterisation by piezoelectric spectroscopy and influence on dermal uptake. *J controlled release* 97: 493-502. 2004.

119 Souto, E. B., Wissing, S. A., Barbosa, C. M., Müller, R. H.. Comparative study between the viscoelastic behaviors of different lipid nanoparticle formulations. *J Cosmeticeutical Sciences* 55: 463-71. 2004

120 Gavini, E., Sanna, V., Sharma, R., Juliano, C., Usai, M., Marchetti, M., Karlsen, J., Giunchedi, P.. Solid lipid microparticles (SLM) containing juniper oil as anti-acne topical carriers: preliminary Studies. *Pharma Development and Technol* 10 (4): 479-487. 2005

121 Ricci, M., Puglia, C., Bonina, F., Di Giovanni, C., Giovagnoli, S., Rossi, C.. Evaluation of indomethacin percutaneous absorption from nanostructured lipid carriers (NLC): in vitro and in vivo studies. *J Pharma Sci* 94 (5): 1149-1159. 2005

122 Souto, E. B., Müller, R. H.. SLN and NLC for topical delivery of ketoconazole. *J Microencapsulation* 22 (5):501-510. 2005

123 Pandey, R., Khuller, G.K.. Solid lipid particle-based inhalable sustained drug delivery system against experimental tuberculosis. *Tuberculosis*, 85 (4):227-234. 2005

124 Pandey, R., Sharma, S., Khuller, G. K. Oral solid lipid nanoparticle-based antitubercular chemotherapy. *Tuberculosis*, 85 (5-6):415-420. 2005

125 Wang, Y., Deng, Y., Mao, S., Wang, J., Bi, D.. Characterization and body distribution of beta-elemens solid lipid nanoparticles (SLN). *Drug Development and Industrial Pharmacy* 31:769-778. 2005

126 Kuo, Y.-C., Chung, C.-Y.. Solid lipid nanoparticles comprising internal Compritol 888 ATO, tripalmitin and cacao butter for encapsulating and releasing stavudine, delavirdine and saquinavir. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2011.

(127). La manufactura de polvos de uso farmacéutico a partir de formulaciones líquidas se puede obtener por la técnica de adsorción sobre un excipiente sólido. El proceso de adsorción es simple e implica la adición de la formulación líquida a un acarreador sólido por medio de un mezclado físico (agitación mecánica). El polvo resultante puede entonces ser llenado directamente en capsulas o alternativamente mezclarlo con excipientes adecuados para elaborar compactos por compresión directa. Una ventaja importante de la técnica de adsorción es la uniformidad del contenido y el nivel de adsorción de hasta 70% P/P en excipientes sólidos adecuados (128).

Los excipientes sólidos dependiendo del tipo de material, pueden ser sustancias microporosas, adsorbentes, inorgánicas con un área superficial específica alta como es el caso del fosfato dicálcico dihidratado. Otros excipientes sólidos utilizados con éxito han sido sílices, silicatos, trisilicatos, hidróxido de magnesio, talco, crospovidona, silicato de calcio microporoso (Florite™), silicato de magnesio y aluminio (Neusilin™ US2) y dióxido de silicón (Sylsilia™ 320) entre otros. En el presente trabajo se decidió la utilización de fosfato dicálcico dihidratado por su fácil manejo y caracterización. (128; 129; 130)

El diseño de nuevos excipientes que extienden la liberación de fármacos a partir de comprimidos durante periodos prolongados es esencial para alcanzar mejores niveles terapéuticos. En este sentido, el objetivo de este estudio fue elaborar un co-procesado a partir del ensamblaje por adsorción de micropartículas lipídicas sólidas en un material de compresión directa

---

127 Katteboina, S., V S R Chandrasekhar, P., Balaji, S.. Approaches for the development of solid self-emulsifying drug delivery systems and dosage forms. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4 (4): 240-253. 2009

128 . Ito, Y., Kusawake, T., Ishida, M., et al. Oral solid gentamicina preparation using emulsifier and adsorbent. *J. Control. Release*, 105: 23-31. 2005

129 Carli, F., Chiellini, E.. Pharmaceutical composition comprising a water/oil/ water double microemulsion incorporated in a solid support. WO2003/013421. 2003

130 Nazzal, S., Khan, M. A.. Controlled release of a self-emulsifying formulation from a tablet dosage form: stability assessment and optimization of some processing parameters. *International Journal of Pharmaceutics* Volume 315, Issues 1–2, Pages 110–121. 2006

insoluble, no hinchable, para la formación de plataformas de liberación controlada de fármacos.

Por lo dicho, el co-procesado, basado en un lípido de uso farmacéutico (behenato de glicerilo, Compritol® 888) adsorbido sobre fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) se preparó de acuerdo al proceso de la Figura 5, donde se demostró, de acuerdo a la Tabla 13 y Gráfica 5, la adsorción de las micropartículas lipídicas sólidas sobre el material de compresión directa elegido como sustrato, el fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™).

De dichos resultados se observó que el co-procesado 7 da la máxima adsorción de 505.0 miligramos de micropartículas lipídicas sólidas por gramo de fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) en contraste con el co-procesado 2 que tiene la menor adsorción con un valor 7.0 miligramos de micropartículas lipídicas sólidas por gramo de fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™). De los resultados se puede inferir que bajo las condiciones de proceso establecidas (ver Figura 5) la adsorción es determinada por la proporción de micropartículas lipídicas sólidas presentes en dispersión

### **9.5 Morfología del co-procesado a diferentes proporciones**

La Figura 7 confirma la presencia de micropartículas lipídicas sólidas adsorbidas sobre el sustrato (fosfato dicálcico dihidratado, Di-Tab™) en sus diferentes proporciones. Por lo que, de los resultados obtenidos se puede decir que para ensamblar un co-procesado utilizando como sustrato fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) y micropartículas lipídicas sólidas por adsorción se recomienda el proceso de obtención del presente trabajo (Figura 5).

### **9.6 Caracterización del co-procesado en función de sus propiedades reológicas.**

Se presentan resultados cualitativos y cuantitativos del co-procesado para caracterizar de forma eficaz las diferentes propiedades relacionadas con el

flujo de los polvos, para caracterizar los diferentes aspectos de la reología del producto.

Se determinó la densidad aparente, densidad compactada, índice de Carr, índice de Hausner, velocidad de flujo y ángulo de reposo del co-procesado obtenido para cada una de las proporciones de micropartículas lipídicas sólidas propuestas. En la Tabla 13 se describieron las composiciones del co-procesado elaborado en sus diferentes proporciones, donde, se nombró co-procesado 1 al excipiente base fosfato dicálcico dihidratado sin micropartículas lipídicas sólidas el cual se utilizó como blanco para comparar la influencia de las micropartículas lipídicas sólidas en los lotes subsecuentes del co-procesado.

Los resultados de densidad aparente (Tabla 14) y densidad compactada (Tabla 15) nos sirvieron para el cálculo de los índices de Hausner y Carr. La utilidad de ambos índices es su habilidad para predecir la capacidad de flujo de un polvo. Los criterios de valoración para ambos índices se presentan en la Tabla 24 y son los siguientes <sup>(131)</sup>.

**Tabla 24: Criterios de valoración para el Índice de Hausner e Índice de Carr**

<b>Índice de Carr (%)</b>	<b>Aptitud al flujo</b>	<b>Índice de Hausner</b>
1 – 10	Excelente	1.00 – 1.11
11 – 15	Bueno	1.12 – 1.18
16 - 20	Adecuado	1.19 – 1.25
21 – 25	Aceptable	1.26 – 1.34
26 – 31	Pobre	1.35 – 1.45
32 – 37	Muy pobre	1.46 – 1.59
>38	Extremadamente pobre	>1.60

---

131 Carr, R.L.. Chem Eng. 72: 163-168. 1965

En la Tabla 25 se hace la referencia cruzada de los criterios de valoración para ambos índices vs. los resultados experimentales obtenidos y presentados en la Tabla 16 (resultados I.C.) y Tabla 17 (resultados I.H.).

**Tabla 25: Resultados del Índice de Carr (I.C.) e Índice de Hausner (I.H.) del co-procesado fabricado a diferentes proporciones de MLS**

<b>Polvo - No. de lote:</b>	<b>Aptitud al flujo</b>
<b>Co-procesado 1</b>	Pobre
<b>Co-procesado 2</b>	Pobre
<b>Co-procesado 3</b>	Aceptable
<b>Co-procesado 4</b>	Aceptable
<b>Co-procesado 5</b>	Aceptable
<b>Co-procesado 6</b>	Aceptable
<b>Co-procesado 7</b>	Adecuado

El índice de Carr puede predecir las propiedades de flujo que se utilizan para dar una indicación de la capacidad de producir una mezcla uniforme. El índice de Hausner dado por la relación entre la densidad aparente y la densidad compactada de polvos se relaciona con las fuerzas de cohesión y adhesión entre partículas.

Los resultados calculados sugieren una moderada tendencia a la mejora de la aptitud al flujo a medida que aumenta la proporción de micropartículas lipídicas sólidas del co-procesado. El índice de Carr y la relación de Hausner sólo reflejan el potencial para la consolidación de los polvos sobre la base de la cohesión entre las partículas. Para conocer la facilidad y velocidad de flujo es importante determinar la velocidad de flujo en función de tiempo y el ángulo de reposo. Los criterios de aptitud de flujo basados en el ángulo de reposo se presentan en la Tabla 26 y son los siguientes <sup>(132)</sup>.

---

132 Carr, R.L.. Chem Eng. 72: 163-168. 1965

**Tabla 26: Criterios de valoración para el ángulo de reposo**

<b>Aptitud al flujo</b>	<b>Ángulo de reposo</b>
Excelente	25 - 30
Bueno	31 - 35
Adecuado (no es necesaria la facilitación)	36 - 40
Aceptable (riesgo de bloqueo)	41 - 45
Pobre (necesaria la facilitación por agitación o vibración)	46 - 55
Muy pobre	56 - 65
Extremadamente pobre	>66

En la Tabla 27 se hace la referencia cruzada de los criterios de valoración para el ángulo de reposo vs. los resultados experimentales obtenidos y presentados en la Tabla 19.

**Tabla 27: Resultados del ángulo de reposo del co-procesado fabricado a diferentes proporciones de MLS**

<b>Polvo - No. de lote:</b>	<b>Aptitud al flujo</b>
<b>Co-procesado 1</b>	Muy pobre
<b>Co-procesado 2</b>	Pobre
<b>Co-procesado 3</b>	Pobre
<b>Co-procesado 4</b>	Pobre
<b>Co-procesado 5</b>	Pobre
<b>Co-procesado 6</b>	Pobre
<b>Co-procesado 7</b>	Pobre

Los resultados mostraron que a medida que aumenta la proporción de micropartículas lipídicas sólidas en el co-procesado la aptitud al flujo no mejora (ver Tabla 27). Esto sugiere que la presencia de micropartículas lipídicas sólidas no afectan la aptitud al flujo.



Los resultados de velocidad de flujo en la Tabla 18 mostraron que esta propiedad reológica se ve afectada por la presencia de micropartículas lipídicas sólidas. De acuerdo a los valores reportados en el presente trabajo se observó que para el co-procesado 1 (material: 100% Di-Tab™) así como los que contienen micropartículas lipídicas sólidas los valores indican un flujo mediocre comparado con el valor de 27.3 g/s correspondiente al fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™ sin tratar y es considerado como un material con buenas propiedades de flujo <sup>(133)</sup>).

Con estos resultados inferimos que el proceso de obtención del co-procesado como las micropartículas lipídicas sólidas presentes tienen influencia sobre el excipiente de compresión directa en sus propiedades reológicas.

### **9.7 Evaluación de la calidad de los comprimidos de co-procesado de micropartículas lipídicas sólidas y fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™)**

Una vez obtenidos los resultados de la sección anterior, se procedió a determinar diversos aspectos relacionados con la calidad del compacto. Los comprimidos fabricados con fosfato dicálcico dihidratado como excipiente mayoritario, en ausencia de lubricante, presentan dificultades en la eyección a nivel de matriz, provocando laminación y fractura del comprimido. En contacto con agua, los comprimidos de fosfato dicálcico disgregan rápidamente debido a la naturaleza hidrofílica del diluyente y de su elevada porosidad. Es sabido que los comprimidos elaborados con fosfato dicálcico dihidratado pueden presentar durante su etapa de reposición cambios desfavorables en toda una serie de propiedades farmacotécnicas por ejemplo, friabilidad, resistencia a la rotura,

---

133 Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Owen, S.C. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition. Pharmaceutical Press, London and American Pharmaceutical Association, Washington, DC. Page 96-99. 2006

desintegración y tiempo de disolución del principio activo <sup>(134)</sup>. En la Figura 8 se muestran los compactos obtenidos del co-procesado 1 elaborado con fosfato dicálcico dihidratado y confirman lo descrito anteriormente ya que se observa laminación y fractura del compacto. Del co-procesado 2 al 7 los comprimidos presentan buenas propiedades cohesivas formando un compacto que presentó características farmacotécnicas diferentes en función del contenido de cera.

La prueba de desintegración mostró que a partir de 27.0 mg\_MLS/g\_co-procesado los compactos no se desintegran en el límite establecido de la prueba (9 horas), lo cual supone la formación de una película cerosa durante la compactación formando uniones lipofílicas que impiden el paso del medio acuoso al compacto manteniendo su integridad <sup>(135; 136)</sup>

Se ha reportado que la incorporación de excipientes lipofílicos favorece la formación de matrices cerosas y el aumento en el tiempo de desintegración, <sup>(137; 138; 139; 140)</sup>.

Con respecto a la friabilidad (Tabla 21) se observó que la presencia de micropartículas lipídicas sólidas aportó propiedades para la mejora de esta característica. El co-procesado 3 que contiene como máximo 2.5% de micropartículas lipídicas sólidas es friable con un valor del 12% en comparación con los resultados obtenidos para el co-procesado con número de lote 4, 5, 6 y 7 cuyos valores de friabilidad están alrededor del 1.0% y su contenido de micropartículas lipídicas sólidas es mayor al 9.0%.

---

134 Viscasillas-Clerch, A. Asesor: Pozo-Carrascosa, A.. Tesis Doctoral. Aportación al diseño de un nuevo excipiente tipo "Coprocesado product" para compresión directa. Universidad de Barcelona. España. 2008

135 Savolainen, M., Khoo, C., Glad, H., Dahlqvist, C., Juppo, A. M.. Evaluation of controlled-release polar lipid microparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 244; 151-161. 2002

136 Siepmann, J., Siepmann, F.. Mathematical modeling of drug release from lipid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics* 418: 42- 53. 2011

137 Muller, R. H., Mader, K., Gohla, S.. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery— a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm*;50:161-77. 2000

138 Reithmeier, H., Herrmann, J., Gopferich, A.. Lipid microparticles as a parenteral controlled release device for peptides. *J Control Rel*; 73:339-50. 2001

139 Mehnert, W., Mader, K.. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. *Adv Drug Del Rev*; 47:165-96. 2001

140 Costa, E., Arancibia, A., Aïache, J-M.. Sistemas Matriciales. *Acta Farm. Bonaerense* 23(2):259-265. 2004

Inferimos que a mayor proporción de micropartículas lipídicas sólidas presentes (>9.0%) en el co-procesado la capacidad de los comprimidos a resistir el desgaste, abrasión o rotura por rozamiento aumenta, a mas proporción de cera se tiene mas cohesividad, y un compacto más resistente al desgaste. En la Tabla 21 los datos mostraron que las micropartículas lipídicas sólidas imparten mayor cohesividad al sistema del comprimido.

Al evaluar la dureza se vio que no hay correlación con las micropartículas lipídicas sólidas, no hay una diferencia significativa, al aumentar la cantidad de cera en el sistema. En la Tabla 22 se reflejan dichos resultados, el co-procesado 3 con aproximadamente 97% en conteniendo de fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) formó compactos de dureza alta y tiene un contenido de micropartículas lipídicas sólidas del 2.5%, en los comprimidos formados con el co-procesado 7 el cual contiene el 33.5% de micropartículas lipídicas sólidas presenta compactos de dureza alta con valores cercanos a los obtenidos por el co-procesado 3, aparentemente la presencia de micropartículas lipídicas sólidas no causa influencia sobre dicha propiedad.

### **9.8 Disolución: Prueba de liberación de un colorante modelo triarilmetano.**

Con el propósito de evaluar la liberación controlada de los compactos de co-procesado y la influencia de las micropartículas lipídicas sólidas a diferentes proporciones, se utilizaron como blancos el co-procesado 1 que contenía 95% fosfato dicálcico dihidratado y un compacto elaborado con 95% behenato de glicerilo (Compritol® 888) ambos con un contenido de colorante modelo de 5% en peso. En la Gráfica 6 (línea azul-rombo) se observó que el co-procesado 1 no tienen ningún poder de atrapamiento del colorante modelo, se observó que el 90% del colorante modelo es liberado a un tiempo de 8 horas. En contraste, los resultados para el compacto conteniendo 95% de behenato de glicerilo (compacto no co-procesado que contenía solamente el compritol 888® más colorante, material utilizado

como blanco) que por sus características lipídicas intrínsecas <sup>(141)</sup> atrapa al sistema hidrofílico. En este caso es el colorante modelo, mostró una pobre liberación del mismo como pudo verse en la Gráfica 6 (línea amarilla-circulo), se observó que la matriz cerosa libera el 10% del contenido de colorante a un tiempo de 96 horas.

El lípido que se utilizó en el presente trabajo para la formación de matrices cerosas ha sido documentado en la literatura, y ha presentado resultados favorables como sistema de liberación controlada durante las pruebas de disolución con resultados similares a los que se obtuvieron <sup>(142; 143; 144)</sup>.

La literatura consultada ocupó los siguientes fármacos: Stavudine, Delavirdine, Saquinavir, Clozapine.

Los sistemas acarreadores ensamblados (compactos de co-procesados 4, 5, 6 y 7) demostraron su capacidad de retención y posterior liberación del colorante modelo y se puede establecer por los resultados obtenidos que para moléculas hidrofílicas no presentan efecto burst ni efecto lag (ver Gráfica 6) <sup>(145; 146; 147)</sup>.

La liberación del colorante modelo es función directa del poder de atrapamiento o poder de adsorción intrínseco del co-procesado y proponemos bajo los resultados obtenidos (ver Gráfica 6), que ésta se lleva a cabo a través de canales creados al momento de compactar el polvo de

---

141 GATTEFOSSÉ SAS. TECHNICAL DATA SHEET – COMPRITOL 888 ATO -. JUL 2010

142 Zhang, L., Qian, Y., Long, C., Chen, Y.. Systematic Procedures for Formulation Design of Drug-Loaded Solid Lipid Microparticles: Selection of Carrier Material and Stabilizer. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 47, 6091–6100. 2008

143 Kuo, Y.-C., Chung, C.-Y.. Solid lipid nanoparticles comprising internal Compritol 888 ATO, tripalmitin and cacao butter for encapsulating and releasing stavudine, delavirdine and saquinavir. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2011.

144 Siepmann, J., Siepmann, F.. Mathematical modeling of drug release from lipid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics* 418: 42– 53. 2011

145 Almeida, A. J., Souto, E.. Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for peptides and proteins. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59: 478–490. 2007

146 Andretta, H.. Fármacos de Acción Prolongada: Mecanismos de Liberación. Usos de Distintos Modelos. *Lat. Am. J. Pharm.* 22 (4): 355-64. 2003

147 Reithmeier, H., Herrmann, J., Göpferich, A.. Development and characterization of lipid microparticles as a drug carrier for somatostatin. *International Journal of Pharmaceutics* 218: 133–143. 2001

co-procesado y depende de la proporción adsorbida de las micropartículas lipídicas sólidas sobre el fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™).

Los compactos formaron una matriz lipídica y la liberación del colorante modelo mostró que a menor proporción de micropartículas lipídicas sólidas mayor liberación de colorante modelo y viceversa (ver Gráfica 6). Es factible explicar el mecanismo de liberación a través de la Ecuación 10 de Higuchi bajo la consideración que los sistemas de erosión propuestos cumplen con los supuestos bajo los cuales se propuso dicha ecuación su respuesta cuantitativa es mostrada en la Gráfica 7.

Es interesante ver que el resultado de  $k$ , la constante de velocidad de disolución empleando la ecuación de Higuchi (ver Tabla 23) mostró que a menor contenido de micropartículas lipídicas sólidas presentes en la matriz la constante de liberación aumenta y la cantidad liberada de colorante modelo es mayor, dichos resultados se observaron en la Gráfica 7.

Dado que el valor de  $k$  está directamente relacionado con la difusividad del sistema, se puede inferir que bajo las condiciones de operación establecidas, es factible crear sistemas de liberación controlada por difusividad. La obtención de estos sistemas matriciales no solo presentan ventajas en cuanto a sus características de plataforma de liberación controlada, sino que además no hay uso de solventes durante el ensamblaje, lo cual reduce el riesgo de toxicidad en el organismo.

## 10 Conclusiones

- Con el método de dispersión rotor/estator propuesto, se obtuvieron micropartículas lipídicas sólidas, las cuales pueden ser empleadas como sistemas acarreadores para fármacos donde se requiera tener una liberación controlada.
- La estabilidad de las micropartículas lipídicas sólidas bajo las condiciones de manufactura y proporcionalidad mantienen su integridad durante 696 h considerando como parámetro de valoración el tamaño de partícula.
- El proceso de fabricación propuesto en el presente trabajo permite la preparación de sistemas matriciales de liberación controlada utilizando como excipiente de compresión directa el co-procesado elaborado con micropartículas lipídicas sólidas a base de behenato de glicerilo (Compritol® 888) adsorbidas sobre fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™).
- Se logró obtener un co-procesado cuyo diseño y ensamblaje presenta la factibilidad para formar plataformas de liberación controlada con cinética de liberación matricial que se ajusta a la ley de la raíz cuadrada (tipo Higuchi), lo cual genera una nueva vía de obtención de estos sistemas.

## 11 Perspectivas

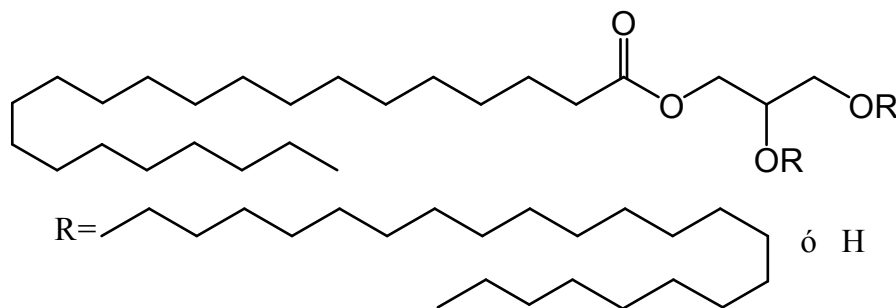
- Evaluar otro tipo de ceras y materiales de compresión directa para mostrar la versatilidad del sistema.
- Evaluar e incorporar a el co-procesado fármacos, incluyendo principios activos de diferente naturaleza (hidrofilicos / lipofilicos), con el fin de determinar los efectos de diferentes materiales.
- Confirmar el efecto de liberación controlada con efectos bio-farmacéuticos buscando correlaciones *in-vivo* / *in-vitro*.
- Evaluar el efecto de aislamiento de dos fármacos incompatibles, uno encapsulado en las micropartículas lipídicas sólidas y el otro mezclado directamente en el polvo de co-procesado.
- Evaluar la eficiencia del co-procesado puesto en diferentes condiciones y operaciones unitarias convencionales en la industria farmacéutica.

## 12 Anexos

### 12.1 Ingredientes

#### 12.1.1 Nombre: Behenato de Glicerilo (COMPRITOL® 888)<sup>148</sup>

Estructura química:



**Figura 9: Estructura química Behenato de Glicerilo (Compritol® 888)**

Composición: Es una mezcla de varios ésteres de ácido behénico y glicerol (glicéridos). La mezcla contiene principalmente el diéster, dibehenato glicerilo. Sustancia normalmente utilizada en formulaciones de distintas formas farmacéuticas reconocida como segura (GRAS), por sus siglas en inglés *Generally Recognized As Safe*.

Principales funciones y aplicaciones: Se diseñó para ser usado como lubricante en la industria farmacéutica (tabletas y cápsulas). Sin embargo, sus aplicaciones se han extendido, a continuación se mencionan.

Agente aglutinante de alto rendimiento para la compactación de mezclas de polvos farmacéuticos.

Agente eficaz para la consistencia de emulsiones. Su alto punto de fusión y su estructura exhibe excelentes propiedades de estabilización e imparte rigidez a las emulsiones del tipo o/w y w/o.

Propiedades behenato de glicerilo (Compritol® 888):

---

148 GATTEFOSSÉ SAS. TECHNICAL DATA SHEET – COMPRITOL 888 ATO -. JUL 2010



Punto de fusión: 65 – 77 °C

Punto de ebullición: 200°C

Densidad:

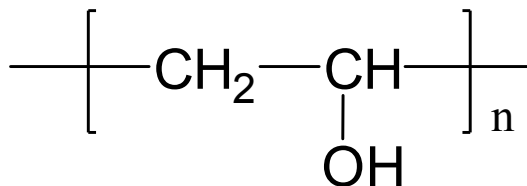
Aparente: 0.75 g/cm<sup>3</sup>

Absoluta: 0.83 g/cm<sup>3</sup>

Solubilidad: Soluble en cloroformo y diclorometano, prácticamente insoluble en etanol (95 %), hexano, aceite mineral y agua.

### 12.1.2 Nombre: Polivinil alcohol (PVA, Mowiol® 4-88)<sup>149,150</sup>

Estructura química:



**Figura 10: Estructura química polivinil alcohol (PVA, Mowiol® 4-88)**

Composición: Es un polímero sintético hidrosoluble representado por la fórmula  $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$ . El valor de  $n$  se encuentra entre 500 y 5,000, resultando en un peso molecular (Mw) de 20,000 – 200,000 aproximadamente.

Principales funciones y aplicaciones: Reduce la tensión interfacial, en particular, la tensión superficial del agua con respecto al aire.

Coloide protector en la fabricación de emulsiones, como agente estabilizador de dispersiones durante la formulación.

Propiedades Polivinil Alcohol (PVA, Mowiol® 4-88):

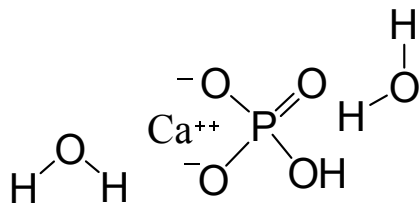
Punto de fusión:	200 °C
mol% de hidrólisis:	86.7 – 88.7 %
Peso molecular promedio:	31,000 g/gmol
Densidad:	1.269 g/cm <sup>3</sup>
Solubilidad:	Soluble en agua, ligeramente soluble en etanol (95 %), insoluble en solventes orgánicos.

---

149 SIGMA-ALDRICH. Material Safety Data Sheet. Versión 3.4. Revision Date 01/17/2012  
150 Vázquez-Ramírez, J. M., Asesor: Quintanar-Guerrero, D.. Tesis de Licenciatura. Desarrollo y caracterización de nanopartículas de doble pared. UNAM. Fes-Cuautitlán. 2009

### 12.1.3 Nombre: Fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) 151

Estructura química:



**Figura 11: Estructura química fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™)**

Composición: Sal inorgánica representado por la fórmula  $\text{CaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Su síntesis es a partir de ácido fosfórico e hidróxido sódico.

Principales funciones y aplicaciones:

Comúnmente utilizado como diluyente en compresión directa. Como excipiente por sus propiedades de compactación así como a sus buenas propiedades de flujo y como fuente de calcio en suplementos nutricionales. No es higroscópico, es estable a temperatura ambiente y presenta correctas propiedades de flujo (no requiere deslizantes). Sin embargo como excipiente mayoritario, en ausencia de lubricante, presenta dificultades en la eyección a nivel de matriz.

En contacto con agua, los comprimidos de fosfato dicálcico dihidratado disgregan rápidamente debido a la naturaleza hidrofílica y su elevada porosidad.

Propiedades fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™):

Apariencia:	gránulos blancos, inodoro e insípido
Peso molecular:	172.1 g/gmol
Tamaño medio de partícula:	120 – 150 $\mu\text{m}$

Densidad:

---

151 Viscasillas-Clerch, A. Asesor: Pozo-Carrascosa, A.. Tesis Doctoral. Aportación al diseño de un nuevo excipiente tipo "Coprocesed product" para compresión directa. Universidad de Barcelona. España. 2008

Aparente: 0.915 g/cm<sup>3</sup>

Compactada: 1.170 g/cm<sup>3</sup>

Solubilidad: prácticamente insoluble en agua fría y en etanol (96%).

Se disuelve en ácido clorhídrico diluido y ácido nítrico diluido.