



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES DE CUAUTITLÁN
CAMPO - 1**

**Infiltración de Soluciones y Dispersiones
En Comprimidos Preformados**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

Malvina Edith Noriega Hernández.

Director de Tesis: Dr. David Quintanar Guerrero.

Cuautitlan Izcalli, Estado de México. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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



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

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**

Infiltración de soluciones y dispersiones en comprimidos preformados

Que presenta la pasante: **Malvina Edith Noriega Hernández**
Con número de cuenta: **40502184-2** para obtener el Título de: **Química Farmacéutica Bióloga**

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

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 05 de febrero de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	Q. Juan José Mendoza Flores	
SECRETARIO	Dr. David Quintanar Guerrero	
1er SUPLENTE	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
2do SUPLENTE	M. en C. Nestor Mendoza Muñoz	

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

“Nadie puede volver atrás, pero todos podemos seguir adelante”.
Pablo Coelho.

AGRADECIMIENTOS

A través de este texto me permito expresar mi muy sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial al Dr. David Quintanar Guerrero, asesor de esta investigación, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa de la misma, pero sobre todo por el apoyo recibido a lo largo de la realización del proyecto. También me gustaría agradecer la ayuda y apoyo recibido de las profesoras Elizabeth Piñón y Adriana Ganem.

Especial reconocimiento merece el interés mostrado por mi trabajo y las sugerencias recibidas de mis compañeros y amigos del Laboratorio de Posgrado y Tecnología Farmacéutica Pamela, Miguel, Toño, Sergio, Irene, Zaida, Lupita, Roció, Pablo, Esteban, Gerardo, Nestor y Clara por su amistad y colaboración.

También quiero dar las gracias a Rodolfo Robles por su apoyo y colaboración con las micrográficas tomadas en el laboratorio de Microscopía Electrónica de Campo 1 FES Cuautitlán.

Un agradecimiento muy especial merece la comprensión, la paciencia, y hasta el espacio que me brindaron mis tíos Rosalba y Juan Noriega y mis primos Juan Enrique y Giovani Noriega al recibirme en su casa y darme todo el apoyo durante mi carrera y durante la realización de este trabajo, siempre viviré agradecida por la atención y el amor recibido.

También agradezco a mis abuelos por su apoyo y a mi abuela por siempre rezar por mí aun cuando yo me olvido de hacerlo, a mi novio Gustavo por el apoyo y por enseñarme en este trabajo que las cosas suceden cuando uno lo decide.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo especialmente a mi madre, por ser siempre mi apoyo y por ser mi motivo de superación. A mi padre, que si bien ya no está presente, lo llevo y lo llevaré conmigo en mis pensamientos, y a mi hermano porque quiero ser su mejor ejemplo.

**“Los sueños se hicieron
para hacerlos realidad”.**
Walt Disney.

PRÓLOGO

En un comienzo la farmacia se limitaba a la ingesta de plantas, animales y minerales para la cura de enfermedades. El conocimiento de sus propiedades y la aplicación que estas especies tenían se obtenía de forma empírica, con el paso de los años, la mezcla de culturas y el avance científico, se comenzaron a desarrollar diversas maneras de administrar estas sustancias, por ejemplo: ungüentos, jarabes, infusiones, elixires, píldoras, pastillas etc. en ellos se adicionaba la sustancia activa para obtener mejores efectos terapéuticos.

Posteriormente con el avance tecnológico, el progreso se fue enfocando al descubrimiento de nuevas sustancias para aliviar nuevas enfermedades y al mismo tiempo se descubrirían otras formas de administrar estas sustancias llamadas: formas farmacéuticas.

Los comprimidos surgen con la primera forma farmacéutica sólida, la píldora, llamadas así por error ya que los comprimidos como su nombre lo dice son producidos bajo una aplicación mecánica de compresión. Y éstos se hacían utilizando el extremo de un rodillo de ébano engrasado el cual era golpeado por un martillo, y en 1843 se patentó el primer sistema que utilizaba matrices y punzones para hacer comprimidos.

Los avances técnicos, señalaban que todas las industrias farmacéuticas habían adoptado esta forma en sus métodos de producción.

Con el paso del tiempo los comprimidos siguen siendo la base de nuevas aplicaciones tecnológicas con diversas ventajas como: formas de administración más sencilla, efectos terapéuticos dirigidos, prolongación del efecto terapéutico, dosificaciones de mayor precisión, fármacos más estables, incluyendo la automatización de su producción etc. Es por eso que durante la planeación y ejecución de este proyecto se considera al comprimido como medio de la administración del fármaco, y como la forma farmacéutica ideal, para seguir innovando dentro de las aplicaciones sólidas.

Por otro lado en los últimos años se aprecia el incremento de una forma farmacéutica líquida a base de nanopartículas, suspensiones de nanopartículas, la cual es una de las

más efectivas y rápidas por su naturaleza, además de ser de alta demanda y la gran aceptación en los pacientes.

Por la vía de la compresión se han desarrollado muchas formulaciones y se han descubierto una gran variedad de materiales capaces de ser comprimidos, pero en ocasiones los principios activos que se pretenden utilizar para formular un comprimido presentan una baja capacidad de compresión además de incompatibilidad química, inconveniente que dio origen a la investigación de este estudio, donde a través de la capacidad aislante que le pueden proporcionar las nanopartículas a las moléculas, éstas al ser depositadas en un sólido (comprimido), nos permiten abrir pauta para el desarrollo de una forma farmacéutica sólida innovadora donde se pueden tener dos o varios principios activos incompatibles. Pero además cabe mencionar que al adicionar suspensiones de nanopartículas a un comprimido, se pudiera determinar dosis unitarias específicas para las necesidades de cada paciente.

En el Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 UNAM, lugar donde se desarrolló este estudio y donde se ha trabajado durante varios años sobre múltiples aplicaciones de nanopartículas de diferente naturaleza.

El presente estudio surge con la necesidad de crear una nueva forma de aplicación terapéutica, buscando ponerle solución a los inconvenientes que aún poseen las formas farmacéuticas sólidas. Para lo cual nos dimos a la tarea de buscar introducir a un comprimido nanopartículas en suspensión que contengan un activo farmacéutico estable, se desarrolló un comprimido absorbente capaz de soportar volúmenes conocidos de dispersiones de nanopartículas, a base de fosfato de Calcio Dibásico y se comprobó la permanencia de estas nanopartículas en el comprimido, como se puede observar en las fotografías de MEB (figuras de la 24-32), por las que se agradece el apoyo de Rodolfo Robles del laboratorio de Microscopia de FES-Cuautitlán Campo 1.

Este estudio es importante resaltar que para innovar en nuevas aplicaciones terapéuticas no es necesario crear nuevas moléculas o inventar formas farmacéuticas, si no que se requiere del ingenio de combinar las propiedades de elementos que ya han sido

probados y utilizados por muchos años para que surja así forma mejorada de un comprimido, como lo es este caso, donde las nanopartículas resultan en elemento que aporta los beneficios requeridos para mejorar algunas desventajas de los comprimidos. Por otro lado también se debe resaltar que no es muy común el aplicar nanopartículas de forma independiente a comprimidos ya formados y que esto puede ser muy útil para dosificaciones especiales para cada paciente, buscando introducir esta forma en dosis únicas de acuerdo a la intensidad del efecto terapéutico buscado.

Tomando en cuenta como se combinan una forma farmacéutica sólida y otra líquida como: una suspensión nanoparticulada capaz de infiltrarse por materiales porosos (comprimidos), es necesario hacer mención de un modelo matemático que nos permita describir de qué manera se logra internar este líquido en la matriz sólida, posiblemente se ajuste a un modelo de elementos finitos, donde nos describe como se infiltra un líquido en el material poroso. El modelo de Método de elementos finitos simula la infiltración de un líquido en una base sólida porosa, donde es posible desplazar el aire de los canales del sólido poroso con el líquido depositado en la superficie del sólido, dependiente del tiempo, debido a que la densidad del aire es menor que la del líquido esto permite el paso de este en los espacios confinados del material poroso, siguiendo un comportamiento de desplazamiento del aire por el líquido en un tiempo determinado.

Para finalizar el estudio va dirigido a seguir creando opciones en la aplicación de formas farmacéuticas sólidas y a su vez mejorar tratamientos complejos de enfermedades como: cáncer, hipertensión, esquizofrenia, etc.; generando mayor esperanza y calidad de vida, a los pacientes y creando más opciones de investigación a profesores, alumnos, científicos, profesionistas de la salud, y todas aquellas personas interesadas en el desarrollo farmacéutico.

ÍNDICE

I. Introducción.....	1
II. Marco Teórico	2
1. Comprimidos	2
1.1 Definición	2
1.2 Clasificación	2
1.4.0 Componentes de la formulación de un comprimido convencional	4
1.4.1 Diluyentes	5
1.4.2 Desintegrantes.....	6
1.4.3 Aglutinantes	7
1.4.4 Deslizantes	7
1.4.5 Lubricantes.....	8
1.4.6 Antiadherentes.....	8
1.4.7 Adsorbentes.....	9
1.4.8 Saborizantes.....	9
1.4.9 Colorantes.....	9
1.4.10 Otros coadyuvantes	9
2. Compresión.....	10
2.1 Definición	10
2.2 Prensas de comprimidos	11
2.3 Técnicas para compresión.....	12
2.3.1 Compresión Directa.....	12
2.3.1.1 Limitaciones del método de compresión.....	14
2.3.2 Granulación.....	14
2.3.2.1 Granulación por vía húmeda.....	15
2.3.2.2 Métodos alternativos de granulación húmeda.....	16
a) Granulación por atomización.....	16
b) Técnica de lecho fluido.....	16
2.3.2.3 Granulación por vía seca.....	17

3. Proceso de Mezclado.....	18
3.1 Definición.....	18
3.2 Dispositivos mezcladores de sólidos.....	19
4. Nanopartículas.....	20
4.1 Definición.....	20
4.2. Nanopartículas Poliméricas.....	222
4.2.1 Métodos de preparación.....	22
4.2.1.1 Dispersión de polímeros preformados.....	23
a) Emulsificación-evaporación.....	23
b) Desplazamiento del solvente.....	23
c) "Salting-out".....	24
d) Emulsificación-difusión.....	24
5. Caracterización de Nanopartículas.....	24
5.1. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	24
5.2. Microscopía Electrónica de Barrido (MEB).....	25
6. Fraguado.....	25
6.1 Definición.....	25
7. Método de los Elementos Finitos.....	25
III. Hipótesis.....	31
IV. Objetivo General.....	32
V. Objetivos Particulares.....	32
VI. Desarrollo Experimental.....	33
8.1 Material y Equipos.....	33
8.2 Substancias y Reactivos.....	34
8.3 Metodología.....	34
8.4 Diseño de Punzón.....	37
8.5 Desarrollo de formulación para el comprimido.....	37
8.5.1 Prueba de cantidad absorbida y/o adsorbida de una solución acuosa.....	37

8.6 Preparación de las Suspensión Nanoparticulada (SN) por emulsificación-difusión..	38
8.6.1 Nanopartículas de Etil Celulosa.....	38
8.6.2 Nanopartículas de Acido Poliláctico.....	38
8.7 Prueba de cantidad absorbida y/o adsorbida de una suspensión nanoparticulada..	39
8.8 Realizar las siguientes pruebas todas las matrices absorbentes/adsorbentes al tiempo en que se requiere.....	39
VIII. Resultados y Discusión.....	43
IX. Perspectivas.....	58
X. Conclusiones.	59
XI. Referencias.....	60
XI. Anexos.....	64
XI. Anexo I “Propiedades de los Materiales”.....	64
XII. Anexo II.....	71

Tablas

Lista de Tablas

Tabla 1. Clasificación de comprimidos según su forma de administración	2
Tabla 2. Comparación de nanopartículas lipídicas y poliméricas.....	22
Tabla 3. Resultados de las pruebas aplicadas a los comprimidos en diferentes	56
Tabla 4. Resultados de los promedios de resistencia a la ruptura sobre los comprimidos sometidos a diferentes cantidades de agua con respecto al tiempo de reposo.....	75
Tabla 5. Resultados de los promedios de fuerza de compresión de los comprimidos contra su resistencia a la ruptura.	75

Figuras

Lista de Figuras.

Figura 1. Etapas del proceso de tableteado.	12
Figura 2. Diagrama general de la técnica de Compresión Directa.....	13
Figura 3. Diagrama de las etapas del proceso de compresión a partir de un granulado húmedo.	16
Figura 4. Diagrama de las etapas del proceso de compresión a partir de un granulado por vía seca.	17
Figura 5. Esquema de un compactador Chilsonador.	18
Figura 6. Tipos de Mezcladores.....	19
Figura 7. Mezclador de Cintas.....	20
Figura 8. Diferencia entre una nanocápsula y una nanoesfera	21
Figura 9. Modelo completo de Elemeto Finitos.....	28
Figura 9. Modelo completo de Elemeto Finitos.....	28
Figura 10. Modelo de simulación del proceso de infiltración del líquido	28
Figura 11. Diagrama de desarrollo de formulació para comprimidos de matris adsorbente y/o absorbente.....	43
Figura 12. Diagrama de diseño de punzón y preparación de comprimidos	43
Figura 13. Diagrama de pruebas a los comprimidos de adsorción/absorción y de calidad .	42
Figura 14. A y B. (Punzón superior modificado) C y D (Tabletas manufacturadas con punzón modificado).....	43
Figura 15. Fuerza de compresión en función a su resistencia a la ruptura.....	44
Figura 16. Comprimidos con cavidad central por compresón directa.	51
Figura 17. Gráfica de la resistencia a la ruptura contra el tiempo (8, 24, 48 y 72h) de absorción de agua a diferentes volúmenes de agua (30, 40, 50, 70 y 80µl).....	51
Figura 18. Comprimidos con 100 µl de agua adicionada.	517
Figura 19. Gráfica de intervalos de la resistencia a la ruptura de los comprimidos adicionados con agua a 8, 24, 48 y 72h.	51
Figura 20. Micrografía de la superficie del comprimido blanco (10000X).....	50

Figura 21. Micrografías del interior del comprimido con nanopartículas infiltradas de ácido poliláctico (10000x) .	51
Figura 24 y 25. Micrografía del interior del comprimido nanopartículas infiltradas de ácido poliláctico (10000x)	52
Figura 26 y 27. Micrografías de la superficie del comprimido con nanopartículas de ácido poliláctico (10000x)	52
Figura 28. Micrografías del interior del comprimido con partículas de etil celulosa (10000x)	53
Figura 29 y 30. Micrografías del interior del comprimido con nanopartículas de etil celulosa (10000x)	534
Figura 31 y 32. Micrografías del interior del comprimido con nanopartículas de ácido poliláctico (10000x).	54
Figura 33. Micrografías de la superficies del orificio del comprimido con nanopartículas de ácido poliláctico (10000x)	554
Figura 34 y 35. Micrografías del interior del comprimido con nanopartículas infiltradas de etil celulosa (10000x)	555
Figura 36 y 37. Micrografía de la superficie del comprimido con nanopartículas infiltradas de etil celulosa (10000x)	54

Abreviaturas

Lista de Abreviaturas

NP	Nanopartículas
MEB	Microscopía Electrónica de Barrido
SN	Suspensión Nanoparticulada
EC	Etil Celulosa
AcP	Ácido Poliláctico
PVP	Polivinilpirrolidona
RR	Resistencia la Ruptura
nm	Nanómetros
CMC	Carboximetil Celulosa
PEG	Polietilenglicol
NC	Nanocapsúlas
NE	Nanoesferas
Tg	Temperatura de transición
kps	kilopou

I. Introducción

Los comprimidos son la forma farmacéutica más aceptada y utilizada por los pacientes debido a: a) La forma de administración, b) Los procesos tecnológicos sencillos con los que se elaboran y c) Los bajos costos de manufactura.

En este estudio se pretende desarrollar formulaciones de compresión directa con la finalidad de obtener comprimidos capaces de aceptar por infiltración, soluciones y dispersiones de nanopartículas cargadas de algún activo logrando así la administración oral de fármacos en dosis muy bajas sin tener que depender únicamente del proceso de mezclado y sin poner en riesgo la calidad del producto, además gracias al uso de nanopartículas se suman algunas otras ventajas como la capacidad de pasar fácilmente a circulación sanguínea y con ello a sitios activos e incluso una posible liberación controlada del activo.

En este estudio también se pretende dar pauta a una nueva aplicación de dosis unitaria, donde no solo se limite a la presentación farmacéutica, sino que también es posible adicionar por volumen la dosis requerida, con lo cual se podría crear una dosis por paciente, logrando una mejor aplicación terapéutica.

II. Marco Teórico

1 Comprimidos

1.1 Definición.

A pesar de todas las nuevas tendencias de administración de fármacos que existen hoy en día, la vía oral sigue siendo la forma más utilizada y dentro de estas los más frecuentes son los comprimidos.

Un comprimido es una forma farmacéutica sólida derivada de la compresión de volúmenes uniformes de partículas que se mantiene dentro de un espacio limitado, de manera tal que contiene una dosis única de uno o más principios activos. (J.L. Vila-Jato, 1997).

1.2 Clasificación.

Los comprimidos generalmente se clasifican de la siguiente manera:

Comprimidos orales para ingestión.
Convencionales Masticables Multicapa Recubiertos
Comprimidos que se mantienen en la cavidad oral.
Bucales Sublinguales Comprimidos administrados por otras vías.
Comprimidos administrados por otras vías.
Vaginales De implantación subcutánea
Comprimidos destinados a dispersarse antes de la administración.
Efervescentes Solubles Dispersables

Tabla 1.- Clasificación de comprimidos según su forma de administración.

En los comprimidos convencionales la acción principal es la liberación sistémica del fármaco y en algunas ocasiones una acción local. Para que se presente un efecto sistémico el fármaco debe liberarse del comprimido, es decir, disolverse normalmente en los líquidos de la boca, el estómago o el intestino y después absorberse hacia la circulación general sistémica, a través de la cual llega a su lugar de acción. También se pueden formular para la liberación local de fármacos en la boca, en el tracto gastrointestinal o aumentar el pH del estómago temporalmente.

Un comprimido debe cumplir con los siguientes atributos de calidad:

- 1.- Cada comprimido debe incluir la dosis señalada en el marbete del fármaco.
- 2.- Su aspecto debe ser elegante y su peso, tamaño y forma deben ser homogéneos.
- 3.- El comprimido debe liberar el fármaco de una forma controlada y reproducible.
- 4.- No deberá presentar incompatibilidad, es decir, deberá estar libre de excipientes contaminantes o microorganismos que pudieran provocar daños al paciente.
- 5.- Deberá tener una resistencia mecánica suficiente para soportar la fractura y erosión durante su manipulación.
- 6.- Deberá ser física, química y microbiológicamente estable durante el período de vigencia.
- 7.- Deberá formularse en un producto aceptable para el paciente.
- 8.- Deberá envasarse de forma segura.

1.3 Ventajas y Desventajas del uso de Comprimidos.

Los comprimidos presentan numerosas ventajas ya sea por su fabricación o por aceptación del paciente, como:

- 1.- La forma farmacéutica para administración oral con mayor precisión en la dosificación.
- 2.- Se pueden enmascarar con facilidad las características organolépticas desagradables, ya sea a través de un recubrimiento o por algún cambio en la formulación.
- 3.- Debido a su estructura compacta y de tamaño reducido son fáciles de administrar, además de que es posible su disolución en agua u otros líquidos lo cual facilita su ingestión y aceptación.

4.- Presentan buenas propiedades de estabilidad mecánica, química y microbiológica, por lo que los principios activos incorporados en esta forma farmacéutica presentan un prolongado periodo de caducidad.

5.- Las incompatibilidades entre los componentes de un comprimido pueden controlarse fácilmente tomando ciertas medidas precautorias.

6.- Se puede identificar fácilmente cada comprimido empleando colores, marcas y letras.

7.- Con los modernos métodos de fabricación, se puede realizar una producción a gran escala, con elevados rendimientos económicos. Para la mayoría de los casos pueden ser la forma de dosificación oral de más bajo costo.

Algunas limitaciones que los comprimidos presentan son:

1.- No son recomendables para todo tipo de pacientes, como: lactantes, ancianos o incluso adultos no consientes o con sonda nasogástrica, que no puedan ingerir el comprimido.

2.- Durante su fabricación se requieren muchos controles que garanticen una óptima absorción y dosificación de los fármacos.

3.- En algunos casos pueden presentar problemas de biodisponibilidad, ya que los comprimidos deben disgregarse y dispersarse en los fluidos biológicos antes de la disolución de los principios activos (J.L. Vila-Jato, 1997).

4.- Debido a que todas las formas farmacéuticas orales presentan el efecto del primer paso, se puede afectar la cantidad de fármaco inalterado disponible en sangre (H. Jung C. y E. Hong C., 2003).

1.4.0 Componentes de la Formulación de un Comprimido Convencional.

Todos los comprimidos contienen uno o varios principios activos que son los componentes más importantes de toda formulación, pero este o estos activos siempre van acompañados de otros materiales o también llamados excipientes que les proporcionan muchas cualidades y características a cada comprimido. A continuación se describen los tipos de excipientes más frecuentemente usados y su función dentro de una formulación.

1.4.1 Diluyentes.

Los diluyentes se escogen dentro un número escaso de productos inertes que pueden proporcionar el volumen de los comprimidos. En la actualidad, el uso de los diluyentes ha cobrado especial importancia en la elaboración de comprimidos por compresión directa donde el éxito de la operación recae exclusivamente en estos excipientes. Sin embargo, la mayoría de las sustancias empleadas con esta finalidad poseen varias de las características de los otros tipos coadyuvantes y su efecto, por lo tanto, puede ser confundido con éstos.

En algunos casos los agentes diluyentes de amplio uso, pueden disminuir la velocidad de disolución lo cual dependerá de la proporción en la que se encuentre en la formulación. En cambio, en comprimidos de fenobarbital, se ha encontrado que una mayor relación de lactosa/almidón favorecería, tanto el inicio del proceso de disolución, como la velocidad de liberación del fármaco. (Referencia No. 33-Universidad de Chile)

En algunas formulaciones los diluyentes ayudan a formar comprimidos de un tamaño adecuado que permita cumplir con un peso y un volumen manipulable. Cuando la dosis del fármaco por comprimido es alta, no es necesario que lleve excipientes.

Los requisitos que debe cumplir un diluyente ideal son:

- 1.- Ser químicamente inerte.
- 2.- No ser higroscópico.
- 3.- Ser biocompatible.
- 4.- Tener buenas propiedades biofarmacéuticas.
- 5.- Poseer propiedades técnicas como compactibilidad y capacidad de dilución.
- 6.- Tener sabor aceptable y precio accesible.

El diluyente también aporta ayuda cuando existe algún tipo de incompatibilidad entre los componentes de la formulación. De manera general, los diluyentes se usan cuando se requiere alguna otra función adyuvante como: adsorber, disgregar o aglutinar. Su elección debe realizarse según sus propiedades como: solubilidad en agua, neutralidad, acidez o alcalinidad, etc.

Los diluyentes más utilizados son lactosa desecada o anhidra, dextrosa, sacarosa, carboximetil celulosa (CMC), fosfato dicálcico dihidratado, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato dibásico de calcio, celulosa sulfato tribásica de calcio, celulosa microcristalina, dextrinas, dextrosas, fructuosa, caolín, lactitol, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, sacarosa pregelatinizada, azúcar compresible (K. Niazi. 2009).

1.4.2 Desintegrantes.

Estos se agregan a la formulación para que el comprimido se rompa en fragmentos pequeños cuando entra en contacto con un líquido, para asegurar la rápida disolución del fármaco. Los desintegrantes separan las partículas de un comprimido por dos vías; 1) Porque facilitan la captación del agua permitiendo que se hinchen las partículas internas dando lugar a la salida del fármaco a las vías de distribución, y 2) Porque mejoran el transporte de líquidos hacia los poros del comprimido, fragmentándolo. Los más usados son: celulosa alginica ácida, croscarmelosa sodica microcristalina, polacrilin crospovidona, potasio, starch glicolato, almidón pregelatinizado, almidón (K. Niazi. (2009).

Algunas marcas comerciales son: Primogel[®] o Explotab[®] (glicolato sódico de almidón de Papas), Avicel[®] (celulosa microcristalina), Poliplasdon XL[®] (polivinilpirrolidona reticulada), Ac-Di-Sol (croscarmelosa, carboximetilcelulosa reticulada), etc. Estos agentes confieren una notable propiedad desintegrante a los comprimidos.

1.4.3 Aglutinantes.

La utilización de estos coadyuvantes en los comprimidos obedece a la necesidad de impartir cierta resistencia mecánica a esta forma farmacéutica de modo que pueda resistir las manipulaciones posteriores a la compresión.

Son sustancias sólidas que funcionan como adhesivos y cohesivos entre las partículas de materiales pulverulentos sometidos a presión para formar gránulos, al mismo tiempo que aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido. En forma de dispersión dejan una película de gran adhesividad que permite que las partículas se agreguen, aunque también se pueden utilizar en seco generalmente se incorporan en dispersión ya que la humedad les permite ser adhesivos.

Los aglutinantes se pueden unir a los polvos en diferentes formas:

- Se mezcla con los demás componentes en forma de polvo seco, por lo que el aglutinante debe disolverse total o parcialmente en el líquido de aglomeración durante el proceso.
- En solución se usa como líquido de aglomeración.
- En forma de polvo seco se mezcla con los demás componentes antes de la compactación (golpeteo o tableteado). El aglutinante se denomina en este caso aglutinante seco.

Algunos de los aglutinantes más utilizados son: goma acacia, goma de tragacanto, gelatina, sacarosa, almidón, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), celulosa de sodio, etilcelulosa, glucosa gelatinizada, dextrina microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, goma líquida guar, óxido de polivinilpirrolidona, poli(etilenmetilcelulosa) (K. Niazi. 2009).

1.4.4 Deslizantes.

Mejoran las propiedades de deslizamiento de los polvos, ya que su tamaño pequeño les permite adherirse a la superficie de las partículas, disminuyendo así su fricción, lo cual resulta útil al momento de producir comprimidos a velocidades muy altas y durante el proceso de compactación directa.

Los deslizantes más comúnmente utilizados son: el talco con porciones de entre 1-2% en peso, el sílicio coloidal con porciones de aprox. 0.2% en peso y estearato de magnesio también usado como lubricante se utiliza en porciones de menos del 1% en peso.

1.4.5 Lubricantes.

El lubricante permite que la formación y eyección del comprimido puedan producirse con una fricción baja entre el sólido y la pared de la matriz, por lo que evita que los comprimidos se fragmenten durante la eyección o se decapen e incluso que presenten arañazos en los bordes del comprimido. El estearato de magnesio es el lubricante más usado generando una barrera que se adhiere a la superficie sólida de las partículas gastando menos energía.

Uno de los agentes de lubricación más utilizado es el estearato de magnesio, el cual presenta desventajas biofarmacéuticas al impedir la disolución en algunos principios activos. En cápsulas de cloranfenicol, por ejemplo, el estearato de magnesio produce una baja sustancial de la velocidad de disolución de este antibiótico. El estearato de magnesio ejerce un efecto negativo en la disolución de comprimidos de ácido salicílico y sulfadiazina (A. Le Hir. 2005).

Algunos ejemplos de lubricantes son: estearato de magnesio, beenato de gliceril, , aceite mineral, polietilenglicol (PEG), ácido esteárico fumarato, estearil de sodio, ácido esteárico, talco purificado, aceite vegetal y estearato de zinc hidrogenado tipo 1 (K. Niazi. 2009).

1.4.6 Antiadherentes.

Se utilizan para el caso en que el polvo sea propenso a adherirse a los punzones en el momento de la compresión y provocar con eso la fractura del comprimido cuando el punzón es retirado de la matriz, esta adherencia es especialmente posible si los punzones están grabados o empastados. Los antiadherentes más utilizados son, estearato de magnesio, talco y almidón.

1.4.7 Adsorbentes.

Son sustancias capaces de incorporar fluidos y retener ciertos principios activos volátiles y mantener un estado aparentemente seco. Usados cuando se requiere comprimir fármacos de naturaleza líquida o de consistencia pastosa como vitaminas liposolubles, aceites especiales, etc. Los adsorbentes más empleados son el almidón, lactosa, celulosa microcristalina, bentonita, Aerosil[®], fosfato de calcio y carbonato de magnesio.

1.4.8 Saborizantes.

Estos se agregan a la formulación en el caso donde se necesita enmascarar las propiedades organolépticas del excipiente o activo que componen la formulación y que en ocasiones pueden ser desagradables al paladar del paciente.

1.4.9 Colorantes.

Estos se suman a la formulación cuando es necesaria una identificación especial, que además ayuda a los pacientes durante su tratamiento de dos o más medicamentos.

1.4.10 Otros coadyuvantes.

En el caso de algunos principios activos que requieran la adición de otras sustancias que los ayuden a mejorar cualquier propiedad, como cuando se presentan propiedades hidrofóbicas, se le puede agregar un tensoactivo, para este caso el tensoactivo es un coadyuvante.

Los agentes tensoactivos no son propiamente coadyuvantes, pero se suelen emplear en las formulaciones farmacéuticas, especialmente sólidas, con el fin de aumentar su desintegración y la disolución de los principio activos. Algunos ejemplos de proveedores de agentes tensoactivos de polietilenglicol, (Brij[®] y Myrj[®]).

2. Compresión.

2.1 Definición.

El proceso de compactación se define como la compresión y consolidación de un sistema bifásico debido a una carga aplicada en la que la calidad de cada comprimido depende de: las propiedades viscoelásticas del material, la descompresión del comprimido y del estrés al que es sometido durante la eyección.

En la compresión el volumen de espacio ocupado por los polvos en la matriz se ve reducido debido a la fuerza de presión aplicada por los punzones hasta llegar a un punto en que todos los espacios porosos son llenados por un reordenamiento y empaquetamiento de las partículas por efecto del deslizamiento y acoplamiento de unas con otras. En esta etapa se requiere de poca fuerza de presión por lo que las partículas solo presentan fracturas parciales, gracias al desgaste de sus superficies rugosas cuando se rozan unas con otras.

Cuando las partículas son sometidas a mayor fuerza de presión, presentando 3 fases consecuentemente, a través de las cuales se consolida el compacto para formar el comprimido.

- *Fase 1:* Deformación y fragmentación completa de las partículas gracias a una mayor fuerza en la presión, provocando también un aumento del contacto interparticular y un descenso de la porosidad. En donde la deformación inicial es principalmente elástica.
- *Fase 2:* Consolidación del comprimido gracias a una mayor fuerza aplicada hasta llegar a presentar deformación plástica en la cual las uniones interparticulares (entre partículas) no se rompen al retirar la fuerza de presión ejercida (descompresión del compacto), este proceso es dependiente del tiempo.
- *Fase 3:* Fractura frágil, se presenta cuando se sobrepasa el límite elástico del material. Las partículas experimentan fractura frágil si la fuerza de corte entre partículas es mayor que la resistencia a ruptura, provocando que las partículas más grandes sean quebradas por las más pequeñas.

Existen ciertas fuerzas de unión que permite que las partículas se mantengan ligadas y

con ello den paso a la formación del comprimido.

- Teoría mecánica. Se forman uniones mecánicas debido a que al deformar las partículas sus bordes quedan entrelazados.
- Teoría de fuerzas intermoleculares. Como las fuerzas de Van der Waals que enlaza las moléculas que se juntan por las rupturas de los límites de las partículas permitiendo que una molécula con otra puedan estar cerca.
- Teoría de películas líquidas finas. Las cuales unen las partículas por la superficie a través del derretimiento o solución en la interface, gracias a la cual se unen las partículas por su superficie. (J. Swarbrick and J. Boylan. (2002).

2.2 Prensas de comprimidos.

Existen dos tipos de prensas o tableteadoras de uso habitual durante la producción de comprimidos:

a) Prensas excéntricas o alternativas; poseen una tolva móvil, cuentan con una sola matriz dotada de una o más cámaras de compresión e insertada en una pieza llamada platina. La matriz no se mueve, pero la tolva sí lo hace. Con su movimiento facilita el enrasado del material sobrante de la alimentación y la expulsión definitiva del comprimido una vez eyectado el punzón inferior.

Este tipo de prensas tiene un bajo rendimiento (<200 comprimidos por minuto); se utilizan para trabajos de investigación y producciones de pequeña escala. Además, la tolva, al desplazarse, genera mucho polvo y no siempre elimina el aire interpuesto, con el riesgo consiguiente de que aparezcan comprimidos defectuosos.

b) Las máquinas rotatorias; cuentan con varias matrices y punzones, donde la tolva permanece fija, pero las matrices se mueven dentro de una platina móvil circular de acero. El trabajo de los punzones está controlado por los rodillos de una rueda de oruga metálica. La dureza de los comprimidos se regula ajustando la separación entre los dos rodillos con un tornillo. Estas máquinas son muy productivas y con ellas se ha llegado a fabricar hasta un millón de comprimidos por hora (A. Le Hir. 2005).

Para lograr la estructura sólida de un comprimido se fuerza a las partículas del polvo a mantenerse estrechamente unidas entre sí por compresión, permitiendo que dichas partículas cohesionen formando la estructura sólida. La compresión se produce en una

matriz por la acción de dos punzones o troqueles, el inferior y el superior, a través de los cuales se aplica una fuerza compresiva. La compresión del polvo se define como la reducción del volumen de un polvo eliminando los espacios aéreos por la aplicación de una fuerza.

La compactación se define como la formación de una muestra porosa de una geometría definida mediante la compresión del polvo.

Las tres etapas del proceso de tableteado son las siguientes, las cuales se esquematizan en la figura 1:

- 1.- Llenado de la matriz.
- 2.- Formación del comprimido.
- 3.- Eyección del comprimido.

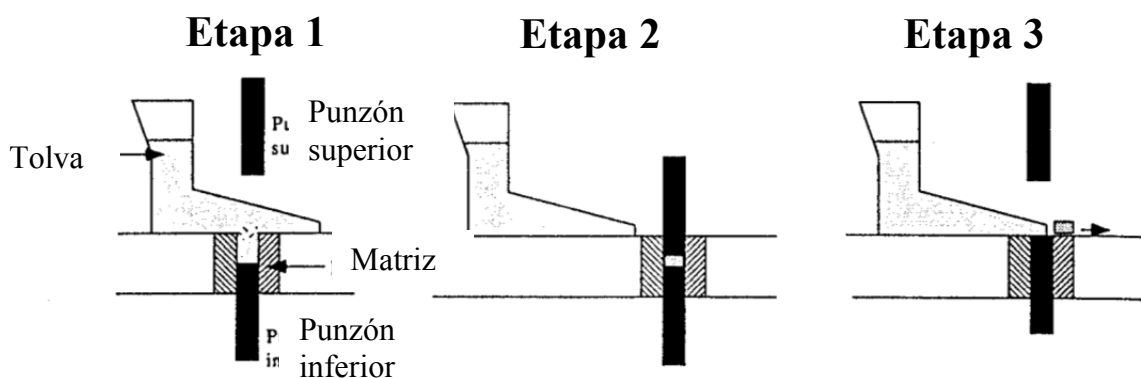


Figura 1. Etapas del proceso de tableteado.

2.3 Técnicas para compresión.

2.3.1 Compresión Directa.

En la compresión directa se involucran menores costos en instalaciones, tiempo, equipos, energía y espacio, por lo que resulta muy conveniente la fabricación de comprimidos por esta vía, además también facilita la desintegración del comprimido en las partículas originales del principio activo lo que proporciona mayor estabilidad física y química dando un tiempo amplio en la caducidad. La Figura 2 muestra el paso a paso de la técnica de compresión directa.

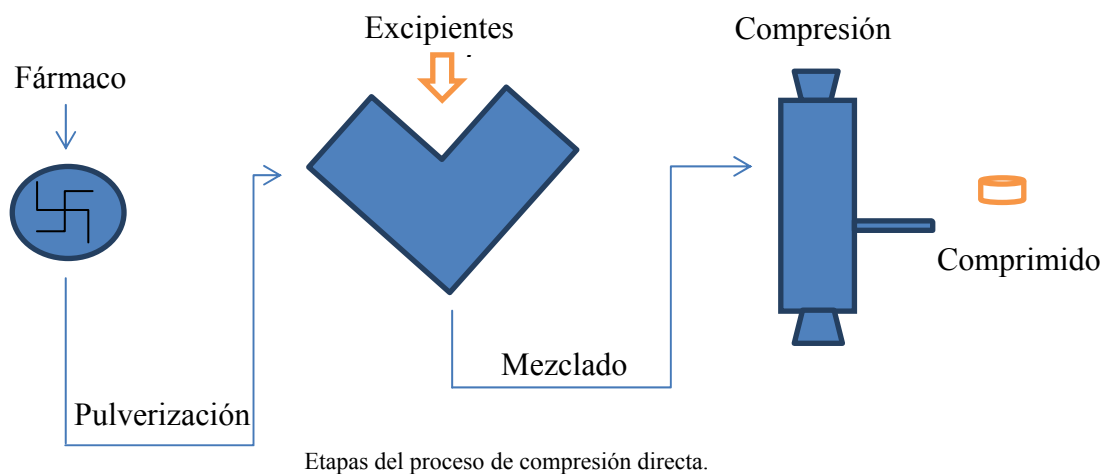


Figura 2. Diagrama general de la técnica de Compresión Directa

Solo un número reducido de sustancias se pueden comprimir directamente. Esto debido a que la mayoría de las sustancias de naturaleza orgánica cristalizan en sistemas monoclinicos y triclinicos lo que condiciona su capacidad de deformación plástica y engarzamiento de partículas.

Los sistemas isométricos facilitan la compresión directa ya que al no ser una forma uniforme sino más bien amorfa lo que da lugar a una mejor compactación. Por otro lado también se debe tomar en cuenta el punto de fusión y de ebullición de las sustancias de lo cual dependerá su capacidad para comprimir porque nos da una idea de la cohesión intermolecular, la simetría molecular y la presencia de agua de cristalización. El tamaño de los cristales también influye sobre la capacidad de compresión por lo que algunas sustancias como el permanganato de potasio que solo puede comprimir a un tamaño de cristales determinado.

Debido a que a la compresión directa se oponen las escasas fuerzas de unión entre las partículas, los medios para favorecerla serian:

- 1.- Mejorar por medios físicos, la estructura y propiedades de las partículas del fármaco, como el tamaño, la forma, el contenido en humedad, el estado cristalino.
- 2.- La utilización de dispositivos de alimentación que mejoren el flujo de las mezclas de polvos y que faciliten la eliminación del aire, del material liviano y voluminoso, con ello reducir el atrapamiento del aire que se genera en el llenado de las matrices,

igualmente si se aumenta la densidad de los polvos se puede lograr una mayor uniformidad de peso.

3.- El uso de excipientes capaces de conferir a la formulación las características requeridas para la compresión.

2.3.1.1 Limitaciones del método de compresión.

A pesar de ser un método sencillo, práctico y rentable existen algunos inconvenientes que lo limitan como:

- a) Las diferencias entre la densidad y el tamaño de partícula del fármaco y el excipiente puedan dar lugar a una estratificación del granulado, provocando problemas en la uniformidad de contenido del fármaco, en especial a bajas dosis.
- b) En el caso de principios activos que presentan malas propiedades de compresión y que por su dosis abarquen gran parte del contenido de la tableta. Al agregar muchos excipientes para mejorar su formulación pueden dar lugar a un comprimido difícil de deglutir y de un alto costo.
- c) Durante las operaciones de pulverización y mezclado se generan muchas cargas electrostáticas, debido a la cantidad de polvo y a que se realiza todo en seco lo que puede afectar en la distribución uniforme del principio activo en el comprimido.

2.3.2 Granulación.

En la granulación se transforman las partículas de polvo en gránulos (agregados sólidos, resistentes y porosos). Donde las partículas se unen por enlaces intermoleculares: fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, puentes sólidos de sustancias cristalinas, etc.

El proceso de granulación se usa cuando:

- 1) Se pretende prevenir la segregación de los componentes en la mezcla de los polvos.
- 2) Se quiere mejorar las propiedades de flujo de la mezcla, debido a que los gránulos que se forman son más grandes, esféricos e isodiamétricos, y al mismo tiempo reducen las fuerzas de fricción y los efectos de carga eléctrica son menores.
- 3) Se necesitan aumentar las características de compresión, lo que se consigue con una distribución del aglutinante que forma una película por adhesión.
- 4) Se requiere eliminar el aire interparticular gracias a la formación de gránulos.

- 5) Se intenta de reducir la contaminación del polvo generado en los procesos.
- 6) Los componentes presentan higroscopicidad, por lo que pueden formar una pasta que afecta muchos procesos como el llenado, el flujo y la compresión.
- 7) Se pretende mejorar la velocidad de disolución.
- 8) Se quiere incrementar la densidad del producto final.

2.3.2.1 Granulación por vía húmeda.

Las etapas que se realizan para obtener un comprimido por vía húmeda son las siguientes:

1.- Humectación del polvo mezclado mediante la adición del solvente, confiriéndole a las partículas las características de adhesividad y con lo cual sea posible formar una masa adecuada para la granulación.

2.- Granulación. Se utiliza la masa humectada y se le hace pasar a través de un tamiz con presión mecánica obligándola a deformarse en pequeños cilindros que darán lugar a los gránulos. El tamaño del gránulo junto con la apertura del tamiz es de acuerdo al tamaño final que se pretende será en el comprimido.

3.- Dsecación. Una vez obtenido el granulado se procede a eliminar el exceso de humedad que debe ser aproximadamente entre 2-3%. De manera general se recomienda que el proceso de secado se realice lenta y gradualmente, para evitar problemas de inestabilidad térmica.

4.- Doble tamización. Esta operación se realiza con un sistema de tamices de abertura de malla igual o más pequeña que la anteriormente utilizada, y después se vuelve a pasar por otro tamiz más pequeño separando el polvo que pueda contener el gránulo. El tamaño de partícula más usado en la compresión es entre 350 y 700 micrómetros.

En la figura 3, se muestra de manera general los pasos involucrados en esta técnica.

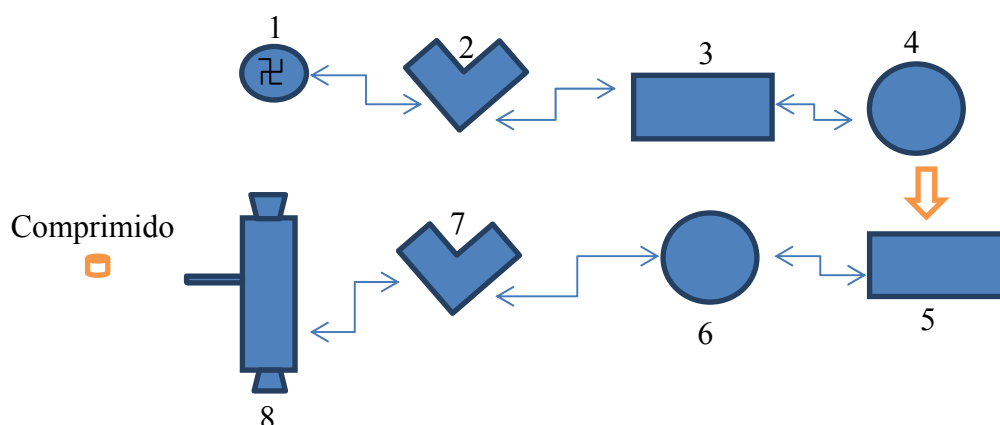


Figura 3. Diagrama de las etapas del proceso de compresión a partir de un granulado húmedo. (1- Pulverización, 2- Mezclado, 3- Aglomeración, 4-Extrusión/Granulación, 5- Secado, 6- Tamizado, 7-Adición de Lubricante y 8-Compresión).

2.3.2.2 Métodos alternativos de granulación húmeda.

a) Granulación por atomización.

Todos los componentes de la formulación son suspendidos en un vehículo adecuado a su naturaleza. En el cual el 50-60% son sólidos en una distribución homogénea o en suspensión. En una cámara donde circula una corriente de agua caliente la suspensión es colocada y se rocía con un sistema de atomización gracias al calor del agua, los disolventes se van eliminando y los sólidos caen en el fondo como granulado seco. Este tipo de procesos reduce el tiempo de secado por lo que se puede utilizar en productos sensibles al calor.

b) Técnica de lecho fluido.

Toda la técnica se realiza en un solo paso por lo que todos los componentes incluidos los principios activos se suspenden como un polvo fino en una corriente dentro de un cilindro produciéndose el mezclado, posteriormente el polvo es atomizado por una solución adhesiva, con esto el aglutinante agrega las partículas mientras el solvente se evapora. Existen muchos tipos de lechos fluidos lo cuales se seleccionan según las características de principio activo o los componentes de la formulación.

2.3.2.3. Granulación por vía seca.

Esta vía se utiliza cuando los componentes del comprimido son sensibles a la humedad, a altas temperaturas o cuando son demasiado solubles. Este método comprende dos etapas: la compresión y el triturado tamizado, como se observa en la figura 4.

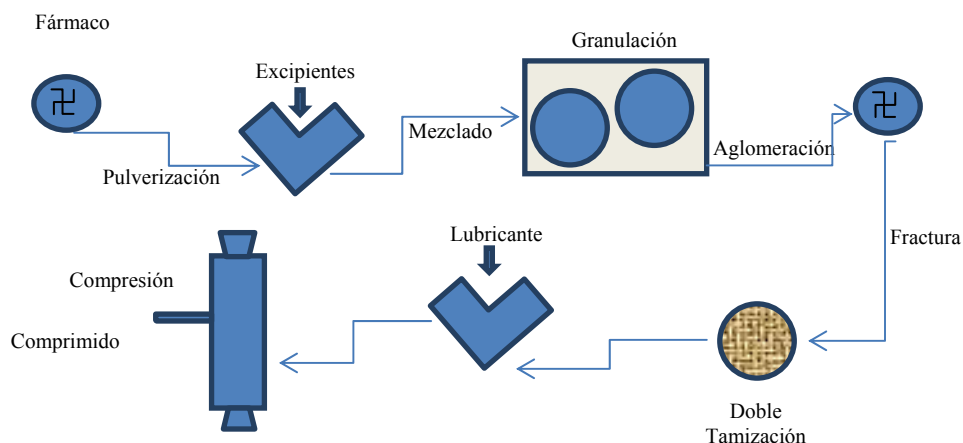


Figura 4. Diagrama de las etapas del proceso de compresión a partir de un granulado por vía seca.

En la primera etapa se comprime el principio activo, el diluyente y parte del lubricante, de los cuales por lo menos uno deberá tener propiedades cohesivas, si lo anterior no se presenta se puede adicionar un aglutinante en seco, como la polivinilpirrolidona (PVP). Después se fractura en un molino de conminación de donde se obtiene el granulado que deberá someterse a doble tamización para homogenizar el tamaño de partícula.

En la segunda técnica se utiliza un molino compactador por el cual se hace pasar a todos los excipientes, (los mismos utilizados en la primera técnica), gracias a un tornillo sinfín que pasa entre unos rodillos de acero que giran en sentido inverso sometiendo a los polvos a una fuerte presión, lo que promueve la compactación y elimina el aire interparticular, quedando una gran placa dura la cual se fractura en un molino triturador que da lugar a gránulos uniformes y pequeños. El chilsonador es un ejemplo de los equipos que utilizan esta técnica. como se puede ver en la figura 5 .

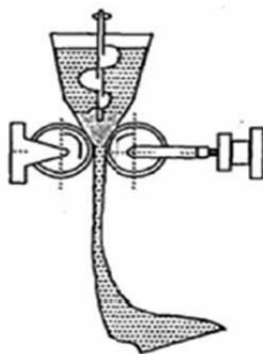


Figura 5. Esquema de un compactador Chilsonador.

En la vía seca se produce una gran cantidad de polvos finos que afectan en los procesos. Por otra parte la erosión y segregación de las partículas no nos permiten la uniformidad de contenido como en los comprimidos que contengan un principio activo en bajas dosis (no aplica en todos los casos).

3. Proceso de Mezclado.

3.1 Definición.

El proceso de mezclado es una parte esencial de cada formulación ya que de éste dependerá la distribución homogénea de todos los componentes de la formulación incluyendo al fármaco por lo que resulta muy importante controlar todos los parámetros de este proceso:

- a) Por convección: en la que un grupo de partículas de un componente se traslada en bloque a regiones ocupadas por otro.
- b) Por difusión: cuando se produce la transferencia de partículas aisladas de un componente a regiones ocupadas por otro.
- c) Por cizallamiento: ésta categoría no deja de ser una variante del desplazamiento de las partículas debido a diferencias de densidad.

3.2 Dispositivos mezcladores de sólidos

Se puede hablar de dos grandes clases de mezcladores:

1. Inmóviles o estáticos.
2. Móviles, de contenedor móvil, giratorios y/o de caída libre.

En la figura 6 se presentan 4 ejemplos de contenedores móviles que son los más utilizados por las industrias farmacéuticas:

- a) De forma de pantalón o en “V”.
- b) Cúbicos.
- c) Cilíndricos.
- d) Truncocónicos o bicónicos.

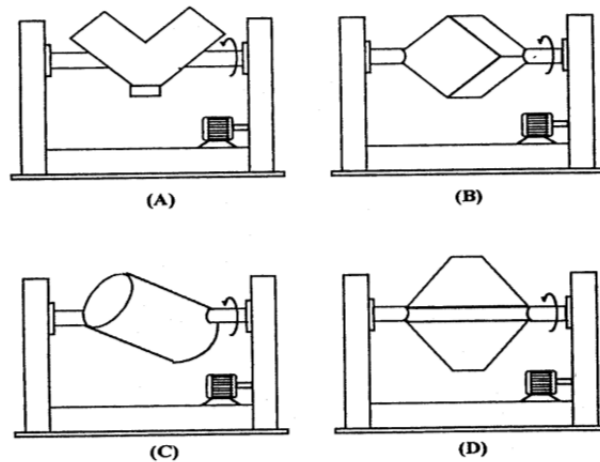


Figura 6. Tipos de Mezcladores. (A-Pantalón, B-Cubo, C-Cilindro, D-Cono Opuesto).

Los mezcladores móviles operan sobre todo por difusión. Los truncocónicos se utilizan para la producción industrial, y los mezcladores en V, para trabajos de pequeña a mediana escala. Estos aparatos se dividen a su vez en simples, sin incorporar algún dispositivo o agitador y complejos a los que se les acondiciona un eje de palas o aspas para agilizar el proceso.

Entre las ventajas de estos aparatos se encuentran la facilidad para la carga y descarga de los componentes, su cómoda limpieza y el mantenimiento mínimo que requieren.

La otra categoría de mezcladores, los inmóviles o estáticos, pueden llevar el recipiente en posición horizontal o vertical. La mayoría dispone de espas o palas internas para agilizar la mezcla. En el grupo de los horizontales se encuentran los mezcladores de cintas (Ver figura 7), llamados así por tener dos cintas helicoidales que giran sobre el mismo eje en el interior de la cámara de mezcla.

La primera se mueve despacio en un sentido y la otra gira con rapidez en dirección contraria. Este aparato tiene el inconveniente de dejar zonas muertas, zonas sin mezclar en los extremos de la cámara.

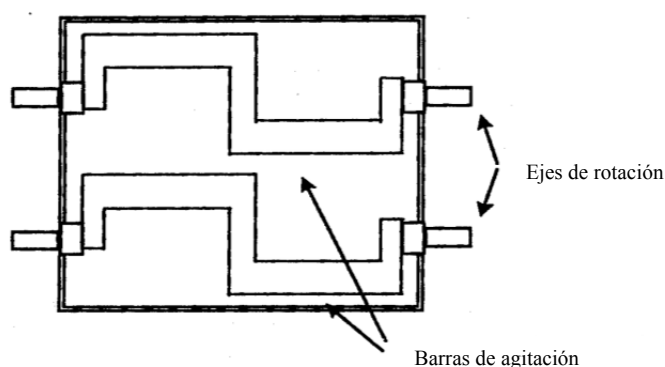


Figura 7.- Mezclador de Cintas.

Otro mezclador de características similares tiene un agitador de espas con forma de Z y produce, además, un efecto de amasado. Se utilizan para la pre-mezcla de materiales destinados a la granulación por vía húmeda y para amasar masas humectadas. La geometría de las espas reduce al mínimo las zonas muertas.

El mezclador estático de contenedor troncocónico, orbital y con tornillo interno es muy utilizado. Dispone de un recipiente cónico de mezcla, en el que se inserta un tornillo sinfín que efectúa un movimiento planetario. Los componentes se mezclan por difusión y convección. Resulta útil para muchos productos farmacéuticos. (Boylan 2005) (Vila Jato 1997).

4. Nanopartículas

4.1 Definición

Las nanopartículas (NP) son partículas coloidales sólidas de un tamaño nanométrico (10^{-9} cm), se puede considerar NP a aquel sistema coloidal sólido de entre 10 y 100 nm;

según el método de preparación, su morfología y diseño de las NP pueden clasificarse en nanocápsulas y nanoesferas, cuando la estructura permite que el principio activo se encuentre en la cavidad de la NP esta se denomina nanocápsulas (NC) y cuando la estructura solo permite que el principio activo se encuentre embebido en la NP, esta se denomina nanoesfera (NE), estas diferencias se pueden revisar en la figura 8 (G. Leyva. 2006).

De manera general las nanopartículas aportan muchas ventajas cuando se utilizan en alguna forma farmacéutica, esto debido a su tamaño gracias al cual presenta la particularidad de penetrar biobarreras, como la barrera hematoencefálica o la barrera placentaria, además estos sistemas acarreadores coloidales pueden liberar el activo en sitios de acción específicos y suelen ser útiles en el control de liberación de fármacos (E. Piñón-Segundo and Cols. 2005).

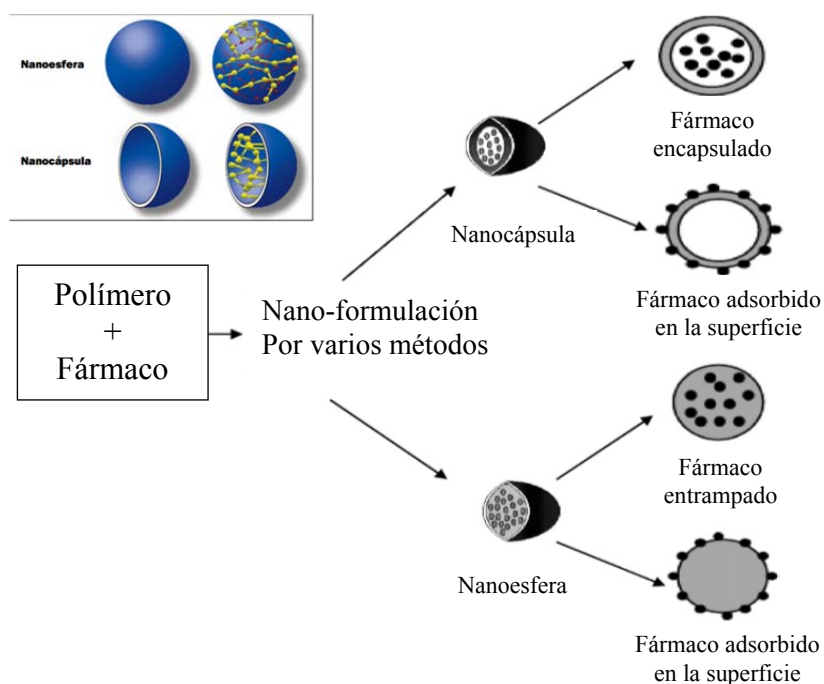


Figura 8. Diferencia entre una nanocápsula y una nanoesfera.

Para la formación de nanopartículas se pueden utilizar muchos materiales como: proteínas, polisacáridos lípidos y polímeros, de los cuales los más comúnmente usados son los lípidos y los polímeros, por el tipo de características que le confiere a las nanopartículas.

Existen diferentes tipos de polímeros que pueden ser utilizados para generar nanopartículas, la elección del polímero dependerá de las características que se requieran tener en las nanopartículas, por ejemplo: los poliésteres les confieren biodegradabilidad, biocompatibilidad, baja toxicidad y disponibilidad. Los polímeros utilizados para este proyecto pertenecen a esta clasificación, etil celulosa (polímero acrílico) y ácido poliláctico que son utilizados de manera frecuente en la elaboración de microesferas, ver tabla 2 (J. Vázquez. 2009).

4.2. Nanopartículas Poliméricas.

Tabla 2. Comparación de nanopartículas lipídicas y poliméricas.

	<i>SLN</i>	<i>Nanopartículas poliméricas</i>
Liberación parenteral	Posible	Posible
Liberación oral	Posible	Posible
Liberación de fármacos hidrofílicos/ hidrofóbicos	Si	Si
Estabilidad física	+++	+++
Estabilidad biológica	++	+++
Biocompatibilidad	+++	++
Fácil esterilización	++	++
Vectorización	++	++
Carga de fármaco	De baja a moderada	++
Fácil comercialización	++	+
Aceptación de excipientes	+++	+
J. Vázquez 2009	+++ Alta	++ Moderada + Baja

4.2.1. Métodos de preparación.

Los métodos de preparación de nanopartículas se pueden clasificar en polimerización de monómeros dispersos y dispersión de polímeros preformados. Para la dispersión de polímeros preformados se utilizan polímeros biodegradables sintéticos con los que se

puede asegurar la histocompatibilidad, la biodegradabilidad y el no generar residuos tóxicos.

4.2.1.1. Dispersión de polímeros preformados.

De la dispersión de polímeros preformados se derivan cuatro técnicas:

- a) Emulsificación- evaporación.
- b) "Salting out".
- c) Desplazamiento del solvente.
- d) Emulsificación-difusión.

De manera general, en estas técnicas se emplea una solución orgánica y una acuosa. En la parte orgánica se tiene al polímero y al principio activo, y en la acuosa al estabilizante, por lo que esta última es el medio de dispersión o fase externa, gracias a lo cual estas técnicas se consideran más eficientes para fármacos lipofílicos (Quintanar 1998b). Los estabilizantes facilitan la división de partículas en la homogenización y durante la eliminación del medio orgánico generándole a las nanopartículas protección estérica o repulsión electrostática (V. Mosqueira and Cols. 2000).

- a) Emulsificación - evaporación: En esta técnica primero se disuelve el polímero preformado y el principio activo en una solución orgánica totalmente inmiscible en agua, posteriormente es emulsificada en una solución acuosa que contiene al estabilizante. La dispersión obtenida se pasa por un homogeneizador de alta potencia que es capaz de reducir la talla del glóbulo hasta el tamaño nanométrico, esto únicamente se logra con las especificaciones correctas de potencia y tiempo de homogenización. Inmediatamente después se eliminan los residuos del solvente orgánico, a través de un rotavaporador.
- b) Desplazamiento del solvente: En este caso, igualmente se tiene el polímero y el principio activo en el disolvente orgánico, el cual en esta ocasión es semipolar. Esta fase orgánica es inyectada a la fase acuosa que contiene el estabilizante, y gracias a la rápida difusión del disolvente se forman las NP's. De igual forma que el anterior disolvente se elimina en un rotavaporador para mantener las NP's

en dispersión acuosa.

- c) “Salting-Out”: El polímero y el fármaco son disueltos en un disolvente miscible en agua (acetona es el más comúnmente utilizado), y esta solución es emulsificada bajo agitación mecánica vigorosa junto con un gel acuoso que contiene un agente “salting-out” y un estabilizante, posteriormente esta emulsión es diluida con un volumen suficiente de agua que permita la difusión de la acetona a la fase acuosa, lo que también induce la formación de las nanoesferas. El disolvente y el agente “salting-out” son eliminados por filtración tangencial.
- d) Emulsificación - Difusión: Este método resulta a partir de una modificación del método de “salting-out”. En el cual se utiliza un disolvente parcialmente soluble en agua, este disolvente se satura previamente en agua, posteriormente el polímero se disuelve en el disolvente saturado con agua y se procede a emulsificarlo bajo agitación vigorosa en una solución acuosa la cual contiene el estabilizante disuelto. Después al adicionar agua al sistema, el disolvente difundirá a la fase externa dando paso a la formación de las nanopartículas. La eliminación del disolvente dependerá de su punto de ebullición, por destilación o por filtración tangencial. (D. Quintanar and Cols. 1998).

5. Caracterización de Nanopartículas.

5.1. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

En esta técnica analítica se aplica un flujo de calor sobre una muestra, la cual al variar su temperatura puede presentar cambios exotérmicos y endotérmicos con lo que se caracteriza a las sustancias por sus propiedades físicas y energéticas, e incluso es posible obtener información cuantitativa midiendo la capacidad calorífica en función de la temperatura y el tiempo.

Las sustancias en su forma pura pueden mostrar comportamientos térmicos como: fusión, cristalización, ebullición, sublimación, transiciones vítreas y transiciones polimórficas, las cuales pueden ser exotérmicas o endotérmicas. (Clas and Cols. 1999).

Para la formación de nanopartículas a base de polímeros, la temperatura de transición vítrea (T_g) puede afectar directamente, ya que de acuerdo a sus propiedades, a esa temperatura el polímero deja de ser rígido y comienza a ablandarse.

5.2. Microscopía Electrónica de Barrido (MEB)

Las características morfológicas de las partículas y de los materiales que se pueden observar en una técnica como esta, dan un gran panorama de cómo se comportan los materiales al sufrir algún tipo de cambio físico, en dimensiones tan pequeñas que es imposible distinguir a través del ojo humano o de un microscopio simple, por lo que es de suma importancia el uso de la MEB en proyectos donde se manejan dimensiones nanométricas.

En la MEB la muestra es recubierta con una película delgada de metal (generalmente oro) y después se hace incidir un haz de electrones acelerados enviados desde un cañón. Este haz se focaliza sobre la superficie de la muestra de forma que realiza un barrido. La señal emitida por los electrones y la radiación resultante del impacto se recoge mediante un detector y se amplifica. Este microscopio tiene una resolución de 3 y 20 nm y un rango de aumentos que varía desde 10 hasta 200 000 con una distancia focal de 35 mm.

6. Fraguado.

6.1 Definición.

Algunos materiales que presentan la propiedad de endurecer cuando se exponen a una determinada cantidad de agua se les conoce como cementos, entre los cuales podemos encontrar diferentes tipos:

- ❖ Cementos Hidráulicos: Estos cementos están formados por dos constituyentes, uno es agua y el otro puede ser el yeso (compuesto de sulfatos de calcio dihidratado y hemihidratado), por ejemplo el cemento portland en sus tres categorías: siderúrgico, puzolánico y aluminoso, puede estar compuestos por sulfatos, silicatos, fosfatos de calcio y aluminatos de calcio hidratados, dihidratos o anhidros.
- ❖ Cementos de condensación: Para la formación de cementos de condensación se presenta una pérdida de agua, y la condensación de dos grupos hidroxilo que forman un puente de oxígeno.
- ❖ Cementos ácido-base: La formación del cemento envuelve reacciones ácido-base y de hidratación.

- ❖ **Cemento de fosfato de calcio:** compuesto por fosfato de calcio dihidratado y hemihidratado, fosfato tetracálcico, fosfato tricálcico y fosfato de calcio anhidro. El fosfato de calcio es una sal mineral que esta presente en la naturaleza como apatita, y la encontraremos fácilmente en todo el norte de África. Es el principal componente de todos los huesos y dientes alcanzando el 60% del esqueleto de los seres humanos. El fosfato de calcio se elabora a partir de diluciones de ácido fosfórico e hidróxido de calcio (llamada también agua caliza). Las dos soluciones reaccionan para crear el fosfato de calcio, formando un precipitado blando y turbio. (Brown 1986 y Barralet). El fosfato de calcio es utilizado para la fabricación de cristal, fertilizantes y hasta como estabilizador de plásticos, además de agente de levadura. Los dentistas lo usan como un excelente polvo de pulimento. (L. Grover y Cols. 2003).

La pasta que se forma al mezclar estos cementos con agua tiene la propiedad de hacerse más espesa o densa, y rigidizarse progresivamente hasta constituir un sólido de creciente dureza y resistencia por alteraciones químicas y físicas, a este proceso se le conoce como fraguado (P. Brown y L. Chow. 1986).

7. Método de los Elementos Finitos (MEF)

La infiltración de líquidos en materiales porosos es un proceso que poco a poco va tomando más interés para la aplicación de desarrollos Farmacéuticos, donde la definición de este proceso se puede entender a través la modelación y la simulación matemática como técnicas científicas de análisis, diseño y toma de decisiones.

Los procesos de infiltración de líquidos en materiales porosos puede ser modelado matemáticamente por el Método de los Elementos Finitos (MEF). La simulación del proceso permite tomar en cuenta muchos de los factores y variables que realmente inciden en el mismo. Es recomendable conocer las propiedades mecánicas del material poroso que se pretende infiltrar, ya que una de las principales dificultades que persisten en la modelación de este tipo de procesos es la diversidad de la porosidad, el tamaño de los poros, los grados de orientación y porosidad, que además se presentan en forma aleatoria.

El modelo de Elementos finitos es un modelo matemático que representa del proceso de infiltración de un líquido en un material altamente poroso, haciendo uso de los elementos finitos que simulan y sustentan procesos de Mecánica de los Fluidos. En el cual se emplea la capacidad conocida como volumen de fluido, con un algoritmo de advección, para dirigir la evolución de las superficies libres del líquido. Los valores de cada elemento finito podrán variar entre 0 y 1. Los valores nulos 0, significan que el elemento está vacío (es decir solo con aire), mientras que el valor 1 dice que está lleno de líquido. Este algoritmo permite modelar el movimiento de una masa de líquido (con sus superficies libres), moviéndose en cualquier espacio.

El modelo se complementa por dos zonas: una zona que representa el sólido poroso y una zona de líquido la cual inicialmente se encuentra sobre y en contacto con la superficie superior de la zona del sólido poroso. El sólido poroso contiene los poros y conductos de interconexión entre ellos, los cuales inicialmente están llenos sólo de aire (es decir están “vacíos”), también existe una zona de aire encima del volumen del líquido la cual también ejerce presión molecular a la zona del líquido. Lo anterior se representa en la figura. 8, que es el modelo completo de elementos finitos a estudiar.

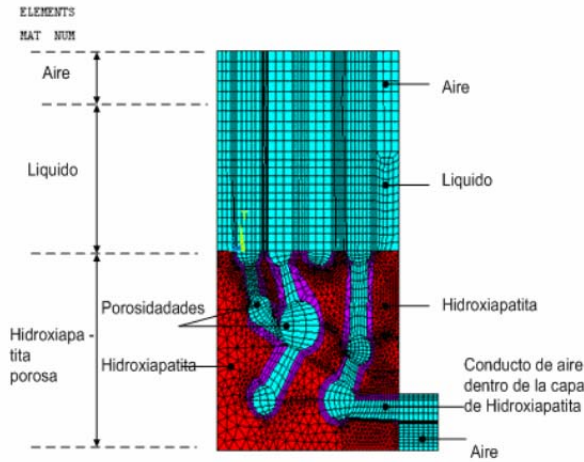


Figura 9. - Modelo completo de Elementos Finitos.

El proceso de modelación se hará en 3 etapas, cada una resolviendo un determinado problema dentro del proceso general que nos ocupa.

- Etapa 1. Simulación de infiltración de líquido en material poroso.
- Etapa 2. Efecto de las cargas (presiones) del líquido infiltrado, como cargas externas al material poroso
- Etapa 3. Determinación de los esfuerzos, deformaciones y desplazamientos que esas cargas provocan en el sólido poroso.

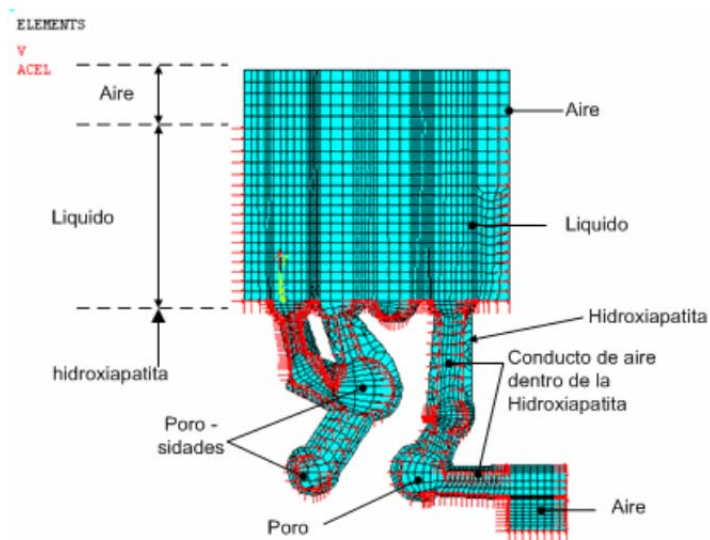


Figura 10.- Modelo para la simulación del proceso de infiltración del líquido.

En el análisis se considera un volumen de líquido colocado en la parte superior de la placa de sólido, sometido a una presión debido a una aceleración de $a = 6\,000\text{ cm/s}^2$, (6 g) que constituye la carga de todo el modelo. Se simuló las condiciones de borde necesarias para los conductos y poros de la placa sólida, como se muestra en la figura. 9. Una vez conformado el modelo correspondiente a esta etapa, se procedió a ejecutar su solución.

. Las zonas del fluido que están en contacto con las partes sólidas del modelo serán declarados como elementos nulos durante la ejecución la simulación como fluido. Una vez terminada esta solución, estos elementos deberán convertirse en sólidos, a los cuales podrán colocarse las presiones calculadas del líquido, como acciones en las superficies del sólido. De este modo queda preparado el modelo sólido. Comportamiento mecánico de la capa sólida. Una vez determinadas las presiones que el movimiento del líquido provoca en las paredes interiores de los conductos y poros del sólido poroso, puede procederse a conformar el modelo de esta capa sólida. Lo primero es convertir los elementos nulos en elementos sólidos, que son los empleados en el resto de la placa sólida.

De los resultados pueden observarse que las presiones obtenidas al final del proceso de infiltración, tienen valores máximos de, $p_{\text{max}} = 10^{-5}\text{ Pa}$, en cambio las velocidades de infiltración máximas alcanzadas llegan hasta $3.017 \times 10^{-3}\text{ m/s}$. Esto garantiza un proceso de infiltración del líquido rápido. Se concluye que el líquido logra, llenar todos los poros y conductos de la capa sólida porosa. Las presiones del líquido actuando en las paredes de los conductos y poros, provocan los correspondientes esfuerzos, deformaciones y desplazamientos del líquido sobre los poros del sólido. Puede afirmarse que los esfuerzos en el proceso de infiltración son prácticamente despreciables.

En el caso específico del modelo analizado, (hiroxiapatita como sólido poroso) se observa que una aceleración media del líquido del orden 60 m/s^2 , se logran altas

Marco Teórico

velocidades durante el proceso de infiltración y ocupar completamente todos los poros y conductos del material poroso. Las presiones alcanzadas son muy pequeñas, así como los esfuerzos, deformaciones y desplazamientos que se producen en la capa porosa. Puede concluirse, por tanto, que el sólido poroso como la hidroxiapatita con su elevada resistencia y rigidez no es prácticamente afectada por el proceso de infiltración de un líquido.

III. Hipótesis.

Si se desarrolla un comprimido con cavidad central capaz de absorber y/o adsorber soluciones y/o dispersiones acuosas de nanopartículas, entonces será posible controlar la dosis de principio activo que contendrá el comprimido, en particular de aquellos fármacos de dosificación baja (<5 mg/comprimido).

IV. Objetivo General.

Desarrollar comprimidos absorbentes/adsorbibles capaces de soportar un volumen determinado de soluciones y dispersiones de nanopartículas, mediante compresión directa, permitiendo una administración más homogénea en formulaciones sólidas de bajas dosis con respecto a los comprimidos convencionales.

V. Objetivos Particulares.

- a) Diseñar un sistema de compresión que nos permita obtener comprimidos con una cavidad central capaces de soportar un volumen acuoso de hasta 100 μl sin desintegrarse.
- b) Seleccionar los excipientes para desarrollar un comprimido que permita la absorción y/o adsorción de una solución y/o una suspensión acuosa.
- c) Realizar la evaluación física de los comprimidos desarrollados por medio de las pruebas de resistencia a la ruptura, friabilidad, desintegración y humedad, para demostrar su funcionalidad.
- d) Preparación de NP empleando diversos polímeros para determinar su comportamiento una vez que estas son absorbidas/adsorbidas dentro del comprimido.

VI. Desarrollo Experimental.

8.1 Material y Equipos.

- Tableteadora Monopunzónica (FREDS Carver Inc. Modelo CPAIS; U.S.A).
- Punzón especial con matriz.
- Dispersor de alto corte (Ultraturrax® T-25 Basic IKA®; Alemania).
- Pipeta Ependorf de 20-200µl.
- Mezclador de Cubo.
- Balanza Analítica (Boeco® BBC 32; Alemania).
- Malla No.20 (Tyler)
- Filtro Whatman No. 41.
- Termómetro.
- Termobalanza (OHAUS Modelo: Babre MB 45; Alemania).
- Contador submicrónico de partículas (Nanosizer Coulter® N4 Plus; E. U.A.).
- Durómetro (Varian VK 200 Tablet Hardness Tester; Alemania).
- Friabilizador (TA3).
- Desintegrador (ZT 3).
- Microscopio Electrónico de Barrido (JEOL® JSM-25SII; Japón).
- Rotavapor (Laborota® Heidolph 4000; Alemania).
- Ultracentrífuga (Beckman® Optima LE-80K; E. U. A.).
- Material de vidrio en general.

8.2 Substancias y Reactivos.

- Fosfato de Calcio Dihidratado (DI-TAB®, Innophos)*
- Estearato de Magnesio.*
- Celulosa Microcristalina (Avicel PH 200®, Avicel)*
- Polivinilpirrolidona (PVP K-30®, PROES)*
- Poloxámero 127 (Pluronic N127, BASF)
- Polímeros (Etil Celulosa y Acido Poliláctico)*
- Acetato de Etilo.
- Colorante Rojo de Nilo.

*Ver sus propiedades en el Anexo I.

8.3 Metodología.

En la figura 9 se representa en un diagrama del desarrollo de la formulación de los comprimidos.

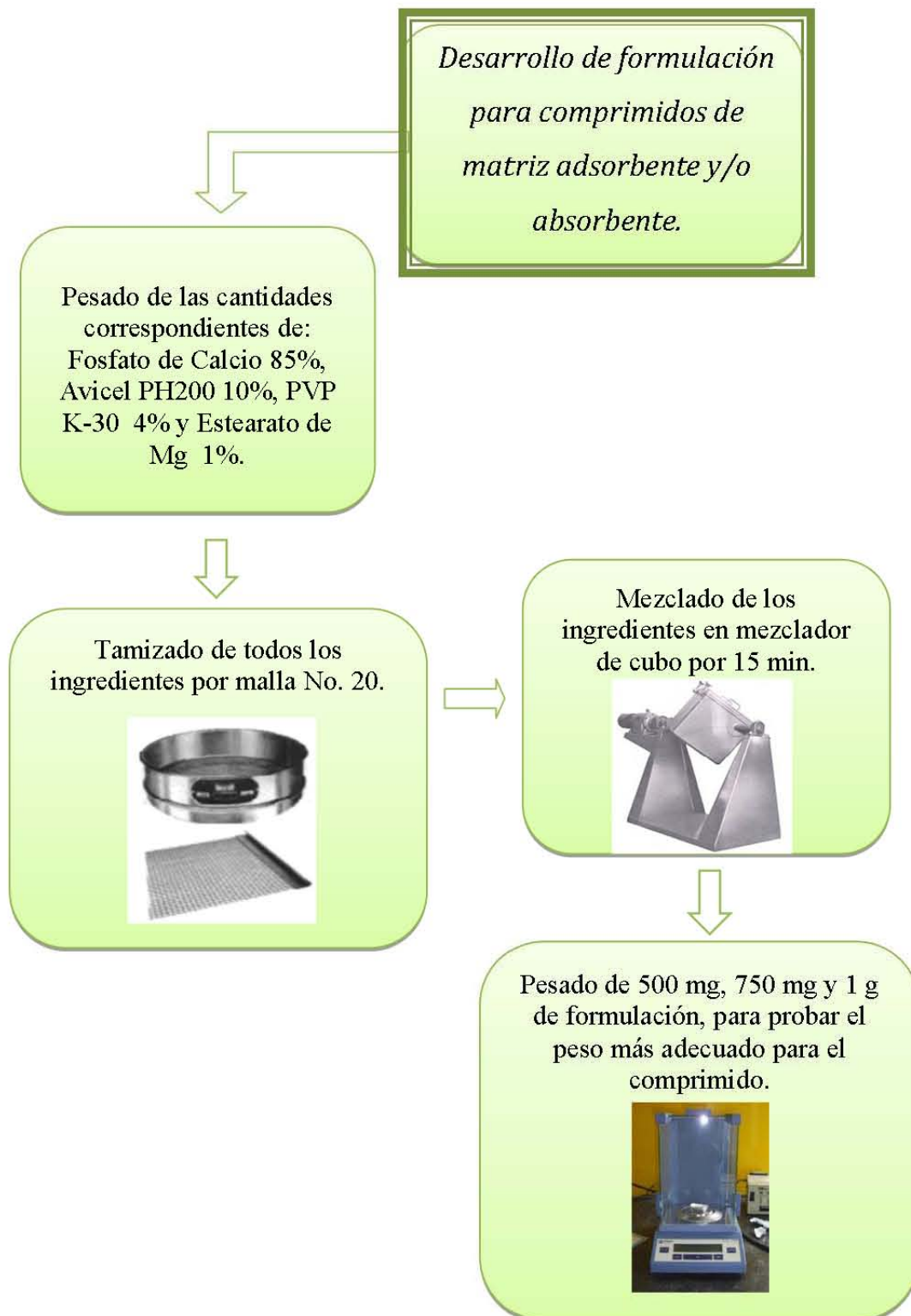


Figura 11. Diagrama de desarrollo de formulación para comprimidos de matriz adsorbente y/o absorbente.

La figura 10 describe la preparación de los comprimidos con cavidad central.

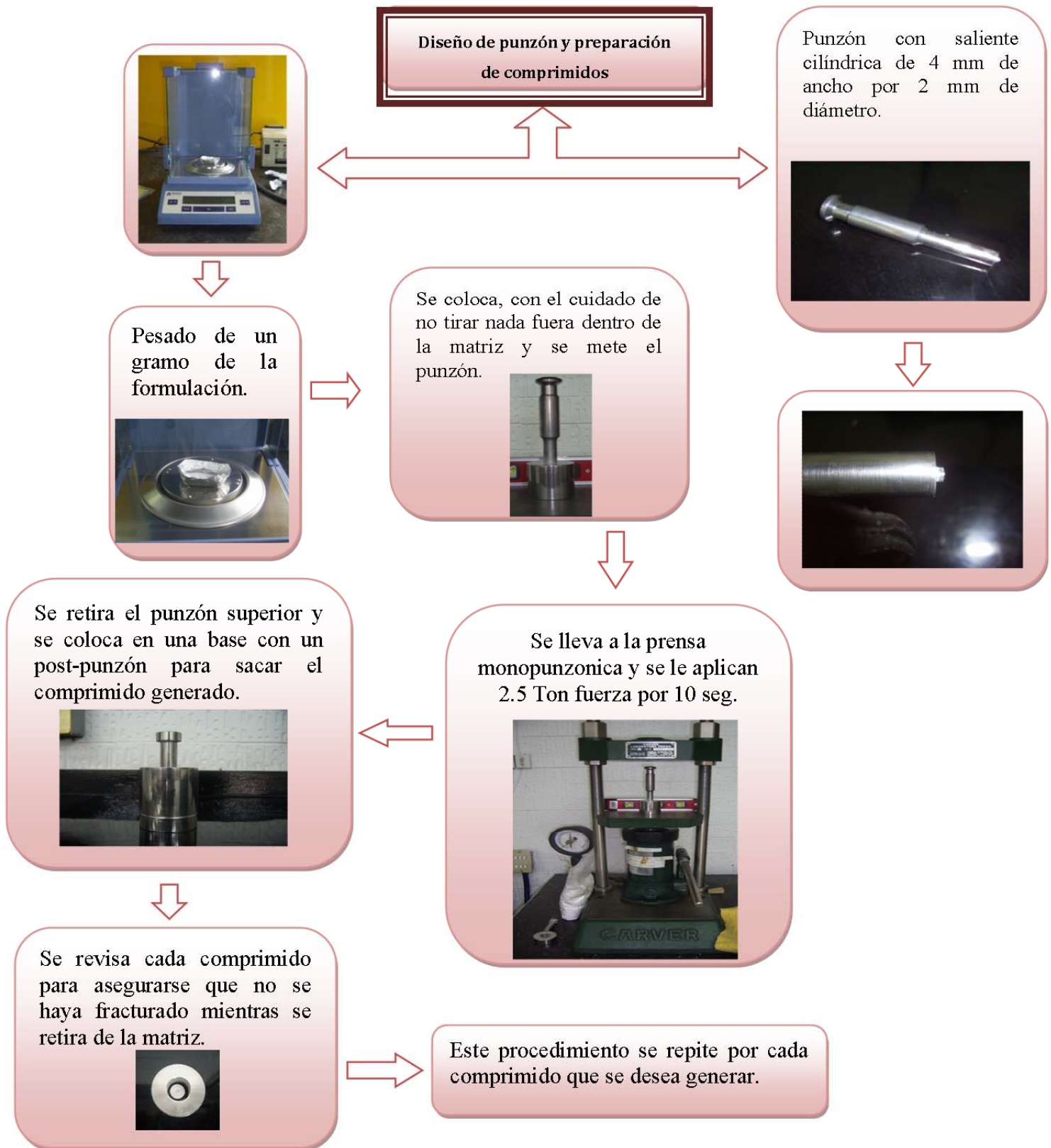


Figura 12. Diagrama de diseño de punzón y preparación de comprimidos.

8.4 Diseño del punzón.

Para obtener un comprimido que fuera capaz de soportar 100 μ l de solución se diseñó un punzón superior con una saliente cilíndrica de 0.2 mm de diámetro y 0.4 mm de profundidad, que provocara que al momento de la compresión se formara una cavidad central en el comprimido resultante.

8.5 Desarrollo de formulación para el comprimido.

- Se hizo una mezcla a base de fosfato de calcio (85 %), Avicel PH 200 (10 %), polivinilpirrolidona PVP K-30 (4 %) y estearato de magnesio (1 %).
- Se pesaron las cantidades correspondientes de cada ingrediente y posteriormente se pasaron por una malla No.20.
- Se mezclaron los componentes de la formulación en un mezclador de cubo durante 15 min.
- Se pesó un gramo por cada comprimido utilizado y a estos se les realizaron pruebas para determinar la presión requerida de esta formulación.

8.5.1 Prueba de cantidad absorbida y/o adsorbida de una solución acuosa.

- Se adicionaron 30, 40, 50, 70, 80 y 100 μ l de agua con pipeta volumétrica en distintos comprimidos por quintuplicado.
- Se dejó absorber y/o adsorber por 4 h. y se repitió el proceso anterior para 8, 24, 48 y 72 h.

8.6 Preparación de las suspensiones nanoparticuladas (SN) por emulsificación-difusión.

8.6.1 Nanopartículas de etil celulosa (EC).

- Se disolvió, por un lado, 100 mg el poloxámero 127 en 250 ml de agua (al 5 %), se agitó a una temperatura de 40 °C +/- 5 °C, y por último se filtró la solución por filtro Whatman No. 41. (poloxámero 127 al 5 %).
- Se disolvió, por otro lado, 100 mg de etil celulosa en 10 ml de acetato de etilo a una temperatura de 40 °C +/- 5 °C.
- En un vaso de precipitados se vertieron 20 ml de poloxámero 127 al 5 % y se agregó el polímero (etil celulosa) ya disuelto.
- Se mezcló y emulsificó en un rotor-estator, a potencia 5 por aproximadamente 10 minutos las dos fases, se enjuagó el rotor-estator con agua destilada para evitar pérdida de las nanopartículas.
- La suspensión se vació en un matraz de bola para eliminar el disolvente orgánico en el rotaevaporador, controlando la temperatura a no más de 30 °C.
- La suspensión se colocó en tubos especiales de la ultracentrífuga a 30,000 rpm y 25 °C por 15 min.
- Se tomaron los tubos de la ultracentrífuga y con agitación vigorosa se resuspendieron para volver a ultracentrifugar por 15 min. a 30,000 rpm y 25°C.
- Se guardaron los tubos en un recipiente adecuado que se mantuvo a 5°C.

8.6.2 Nanopartículas de ácido poliláctico (AcP).

- Por un lado, se pesó 100 mg de poloxámero 127 que se disolvieron en 250 ml de agua, con agitación magnética a 40 °C +/- 5 °C, esta solución se filtró por Whatman No. 41. (poloxámero 127 al 5%, solución acuosa).
- Se pesaron 100 mg de ácido poliláctico y se disolvieron en 10 ml de acetato de etilo a una temperatura de 40 °C +/- 5 °C con agitación magnética (solución polimérica).

- En un vaso de precipitados se vaciaron 20 ml de la solución acuosa y los 10 ml de la solución polimérica.
- La mezcla se emulsificó con un rotor-estator por aproximadamente 10 minutos a potencia 5, se enjuagó el rotor-estator con 5 ml agua destilada recuperándolos en el mismo vaso donde se obtuvo la dispersión para evitar la pérdida de las nanopartículas.
- Se colocó la suspensión en un matraz de bola y se elimina el solvente orgánico en el rotavapor, a una temperatura de 30 °C.
- La dispersión se colocó en tubos de ultracentrífuga y se centrifugaron a 30,000 rpm y 25 °C por 15 min.
- Con una agitación vigorosa se resuspendieron las NP de la dispersión y volvió a ultracentrifugar por 15 min. mas a 30,000 rpm.
- Se guardaron los tubos en refrigeración a 5 °C para conservar su estabilidad.

8.7 Prueba de cantidad absorbida y/o adsorbida de una suspensión nanoparticulada. Ver figura 11.

- Se adiciona con pipeta volumétrica de 50 μ l de la suspensión nanoparticulada de etil celulosa en distintas tabletas por quintuplicado.
- Se adiciona con pipeta volumétrica de 30, 40, 50, 70, 80 y 100 μ l de la suspensión nanoparticulada de ácido poliláctico en distintos comprimidos por quintuplicado.
- Se deja absorber y/o adsorber por 4 h repetir el proceso anterior para 8, 24, 48 y 72 h.

8.8 Evaluaciones de las matrices absorbentes/adsorbentes al tiempo en que se requiere. Ver figura 11.

- MEB (Microscopio Electrónico de Barrido)
Se rompió el comprimido en 4 cuartos para poder observar su interior y al mismo tiempo su superficie, se tomó uno de los cuartos y se adhirió a una base para muestras del microscopio, posteriormente se le colocó un recubrimiento de capa fina metálica ya que la muestra requiere tener una alta capacidad de emisión de electrones secundarios indispensables para

la formación de la imagen en el MEB. Estos electrones de alta energía impactan de manera sistemática en forma de barrido la superficie de la muestra, esta interacción de los electrones incidentes sobre la muestra produce diversas señales reflejadas que son convertidas a electrónicas y proyectadas al tubo de rayos catódicos que al pasar por un fotomultiplicador, se transmite la imagen a una cámara con pantalla donde se puede apreciar una imagen que tiene campo de fondo. (G. Leyva. 2006).

- Resistencia a la Ruptura. (M. Zoulgami y Cols, 2001)
Se coloca el comprimido en la zona para muestras entre dos placas, las cuales se someten a una fuerza de compresión a las muestras, en el momento en que se rompe la muestra, el aparato registra los Kps que se requirieren para la destrucción del comprimido, por cada dato que se pretende obtener se debe tener al menos 3 datos de la misma muestra y se promedian para obtener el dato real.
- Desintegración.
En la prueba de desintegración se colocan 6 comprimidos en una canastilla, que a través de movimientos sobre el eje vertical de la canastilla dentro de un baño de agua a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, el comprimido va sufriendo un desgaste hasta su completa disgregación. El tiempo de desintegración se considera desde que el comprimido entra en contacto con el agua, hasta que el último comprimido (de los 6 sometidos) este completamente desintegrado. Con lo cual se pretende simular el tiempo que tarda un comprimido en desintegrarse desde su ingesta hasta que llega al estómago.
- Friabilidad.
Se toman 6 comprimidos y se colocan sobre un recipiente previamente tarado, después se toma el peso de los 6 comprimidos. Se colocan los 6 comprimidos dentro del plato giratorio del friabilizador. Se sella bien el

plato giratorio y se deja correr a 60 rpm, por 15 min. Posteriormente se colocan únicamente los 6 comprimidos en el recipiente que se taro inicialmente. Se determina por porcentaje cuanta cantidad de comprimido se perdió en la prueba, tomando como 100% el peso inicial de los 6 comprimidos.

- Humedad.

Se toman 5 comprimidos por muestra y se colocan en un mortero. Se pulverizan los comprimidos. Se mezcla el polvo y de este se toma 1 g, que se coloca sobre la charola de la termobalanza, distribuyendo el polvo en toda la charola de la forma mas uniforme posible. Se calienta hasta 100°C y se registra el dato.

La figura 13, describe la aplicación de las nanopartículas en los comprimidos y su evaluación.

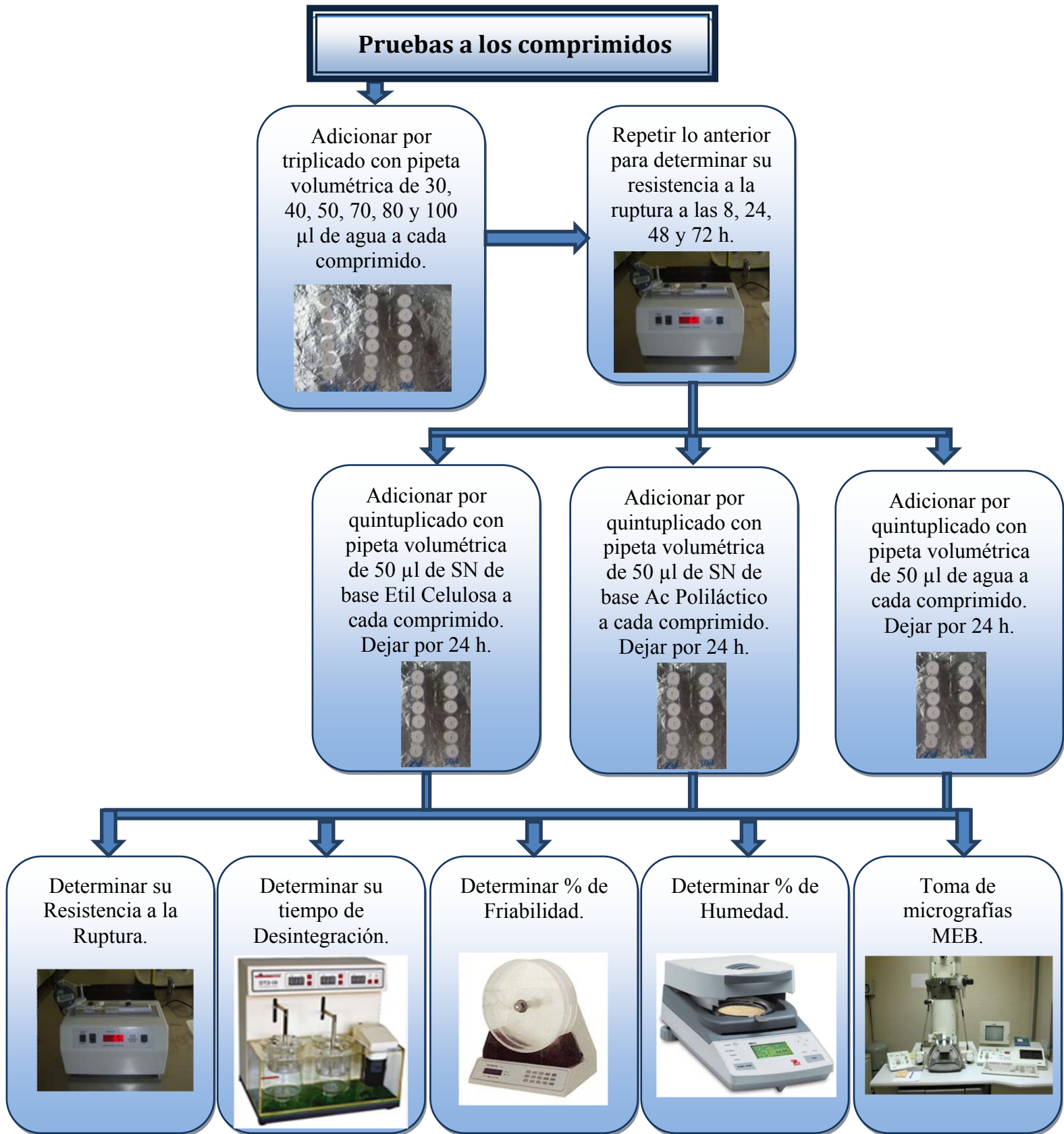


Figura 13. Diagrama de pruebas a comprimidos absorbentes y/o adsorbentes y evaluación de su calidad.

VIII. Resultados y Discusión.

Se diseñó un punzón especial con la característica de tener una saliente cilíndrica de las siguientes medidas: 0.2 mm de diámetro y 0.4 mm de profundidad, con el objetivo de obtener comprimidos adsorbentes y/o absorbentes con una cavidad central, que permita la incorporación de soluciones acuosas de hasta 100 μ l.

El punzón empleado se muestra en la figura 14.A y 14.B en donde se aprecia la forma de la punta cilíndrica que se diseñó para que los comprimidos presentaran la cavidad.

Se realizaron comprimidos prueba por el método de compresión directa, para identificar cual era el peso óptimo con el cual se mantuviera la estructura del comprimido sin ser afectado por la cavidad central. Los pesos con los que se trabajó fueron de 500 mg, 750 mg y 1000 mg, siendo el peso ideal este último, ya que permite la adecuada formación del comprimido y mantiene la estructura de la cavidad central. Las medidas de este comprimido son: 1 cm de diámetro por 4 mm de altura (Ver figura 14.C y 14.D).

Cabe mencionar que la forma de comprimido que se eligió, comprimido redondo, generó que las fuerzas de presión durante la compactación fueran de alguna manera iguales, en comparación con una tableta tipo caplet, donde las fuerzas de presión en algunos puntos de la caplet serían diferentes causando rupturas durante el proceso de eyección.



Figura 14. A y B Punzón superior modificado.

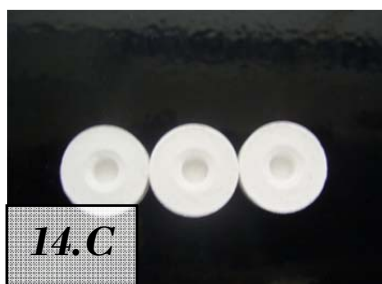


Figura 14. C y D Comprimidos manufacturados con punzón modificado.

Resultados y Discusión.

Se seleccionó la fuerza de compresión con la que se preparan los comprimidos, por medio de una comparación entre la resistencia a la ruptura y la fuerza de compresión aplicada (toneladas*fuerza), para obtener comprimidos que cumplieran con los parámetros de calidad aceptados, los cuales de acuerdo con la USP 24 deben de estar entre 7 – 13 kps para las formulaciones convencionales.

En la Figura 15, se observa que a partir de las 2 toneladas fuerza, los comprimidos se encuentran dentro de los parámetros aceptables para pruebas de resistencia a la ruptura, sin embargo, no fue posible obtener comprimidos utilizando una fuerza de compresión mayor a 3 toneladas, debido a que no se logró obtener un comprimido integro durante el proceso de eyección. Generalmente los comprimidos de mayor dureza son los que presentan problemas para extraerlos de la matriz tableteadora además de tardar más tiempo en desintegrarse (K. Niazi, 2009).

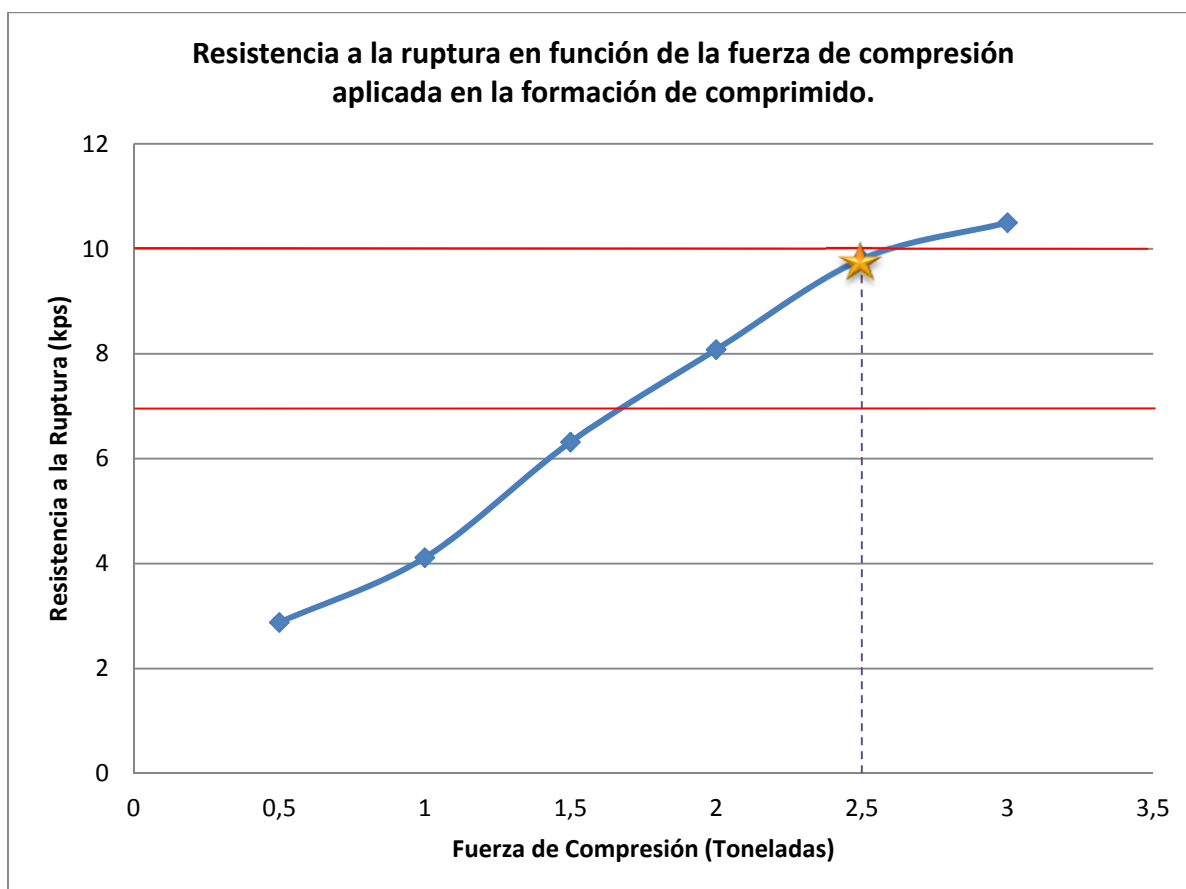


Figura 15. Fuerza de compresión en función a su resistencia a la ruptura.

La fuerza con la que se trabajó para obtener los comprimidos fue de 2.5 toneladas ya que con este valor, los comprimidos presentaban una adecuada resistencia a la ruptura y su extracción de la matriz era sencilla. No se dañaba la estructura del comprimido durante toda su manufactura, manteniendo así su integridad física, sin presentar *descamación*, laminación o fragilidad. Los comprimidos presentaban buena apariencia física. Ver figura 16.



Figura 16. Comprimidos con cavidad central por compresión directa.

La determinación de la cantidad de agua que es capaz de ser absorbida/adsorbida por el comprimido se realizó incorporando diferentes volúmenes de solución, con la finalidad de establecer la máxima cantidad que soportan los comprimidos sin alterar sus características.

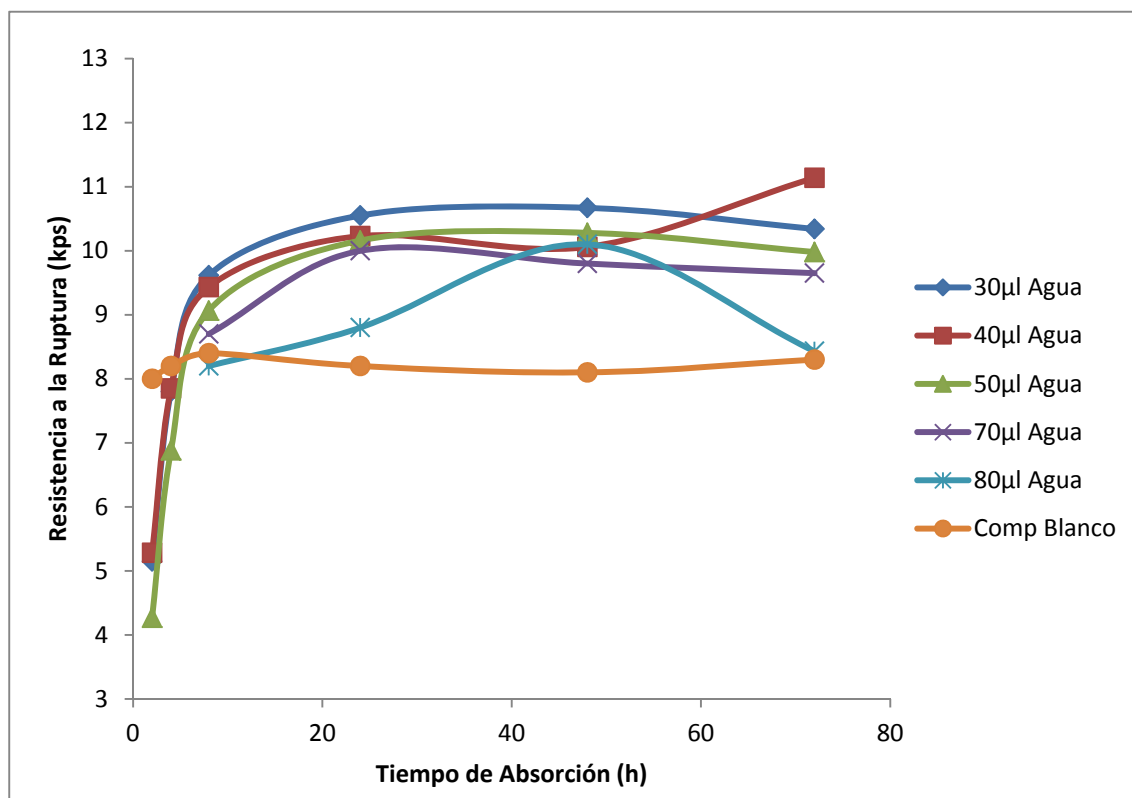


Figura 17. Gráfica de la Resistencia a la ruptura contra el tiempo (8, 24, 48 y 72 h) de absorción de agua a diferentes volúmenes 30, 40, 50, 70 y 80 µl.

La prueba se realizó aplicando diferentes volúmenes de agua a los comprimidos (30, 40, 50, 70, 80 y 100 µl), y se dejaron reposar por diferentes lapsos de tiempo (8, 12, 24, 48, 72 horas), posteriormente se evaluó la integridad y la resistencia a la ruptura de los comprimidos, realizando una comparación contra un comprimido blanco. Ver figura 15.

La integridad de los comprimidos se mantuvo hasta la incorporación de 80 µl de agua, ya que con 100 µl la estructura del comprimido se perdió, rompiéndose durante su manipulación (ver figura 17), debido a que la cantidad de agua incorporada comenzaba a separar sus partículas provocando su desintegración (Changsheng Liu et. al, 2006).

Para el caso de los comprimidos con 70 y 80 µl, la evaluación de resistencia a la ruptura se realizó a partir de las 12 horas, ya que antes de este tiempo, el comprimido no presentaba una estructura estable, es decir que con la simple manipulación del comprimido este podría sufrir desmoronamiento.



Figura 18. Comprimidos con 100 μ l de agua adicionada.

Como se mencionó con anterioridad, los comprimidos con un volumen entre 30 y 70 μ l, aumentaron su resistencia a la ruptura a partir de las 24 horas, la cual se mantuvo constante hasta las 72 horas.

Antes de las 24 horas los comprimidos presentan una disminución en la resistencia a la ruptura debido a que se encuentran húmedos por la cantidad de líquido incorporado, provocando una disminución importante en dicho valor. El máximo valor de resistencia a la ruptura se alcanza a las 24 horas de reposo, a partir de aquí este permanece constante hasta las 72 horas.

Para el caso de los comprimidos con un volumen de 80 μ l se observa que no presenta el mismo comportamiento que los demás comprimidos evaluados, ya que no aumenta su resistencia a la ruptura en todos los periodos de tiempo manejados.

El aumento en la resistencia a la ruptura de los comprimidos se debe a los factores posteriormente mencionados:

- A) Composición del comprimido: debido a que el comprimido presenta un 85 % de fosfato de calcio, excipiente que actúa como un cemento, el cual endurece horas después de ser expuesto a una determinada cantidad de agua (M. Zoulgami y Cols, 2001).

B) Cubriendo espacios interparticulares: Cuando el agua adicionada en el comprimido se infiltra hasta el seno, esta actúa como aglutinante, permitiendo que el comprimido adquiriera una estructura más rígida.

Se eligen como condiciones ideales para trabajar, un volumen de 50 μl ya que es un volumen medio que no afecta la integridad del comprimido, y que permite conjuntar los parámetros más favorables: una cantidad apropiada de solución, además de un tiempo de 24 horas, tiempo en el cual se alcanza el valor máximo de resistencia a la ruptura, que ubica a este comprimido dentro de los parámetros de calidad necesarios para una nueva formulación.

Se realizó un análisis estadístico comparativo para observar si existe diferencia significativa $\alpha=0.05$ de los comprimidos blanco y los comprimidos sometidos a absorción y/o adsorción para la prueba de resistencia a la ruptura, con ayuda de un gráfico de intervalos (ver figura 19) el cual nos permite ver el comportamiento de los comprimidos con respecto a tiempo de reposo.

A las 8 horas de reposo si se encuentra diferencias significativas ($P=0.000$ y $F = 13.15$) entre el comprimido blanco y los comprimidos con 50, 70 y 80 μl , en cambio los comprimidos con 30 y 40 μl no presentan diferencia significativa, ya que al incorporar una menor cantidad de agua, esta se absorbe y/o adsorbe en menor de tiempo, (DS agrupada=0.2483). Ver anexo II.

Para los periodos de 24, 48 y 72 horas observamos que existe diferencia significativa ($P=0.000$ y $F= 30.96-24$ h, $35.59-48$ h y $20.85-72$ h) con los comprimidos de 30, 40, 50 y 70 μl , mientras que los comprimidos de 80 μl presentan diferencia significativa únicamente a las 48 horas. (DS agrupada = 0.252-24 h, 0.244-48 h, 0.554-72 h). Ver anexo II.

Debido a que el valor de $P=0.000$ es menor al especificado por el nivel de significancia de 0.05, se considera que no todos los comprimidos se comportan de la misma manera respecto a la adición del volumen de agua.

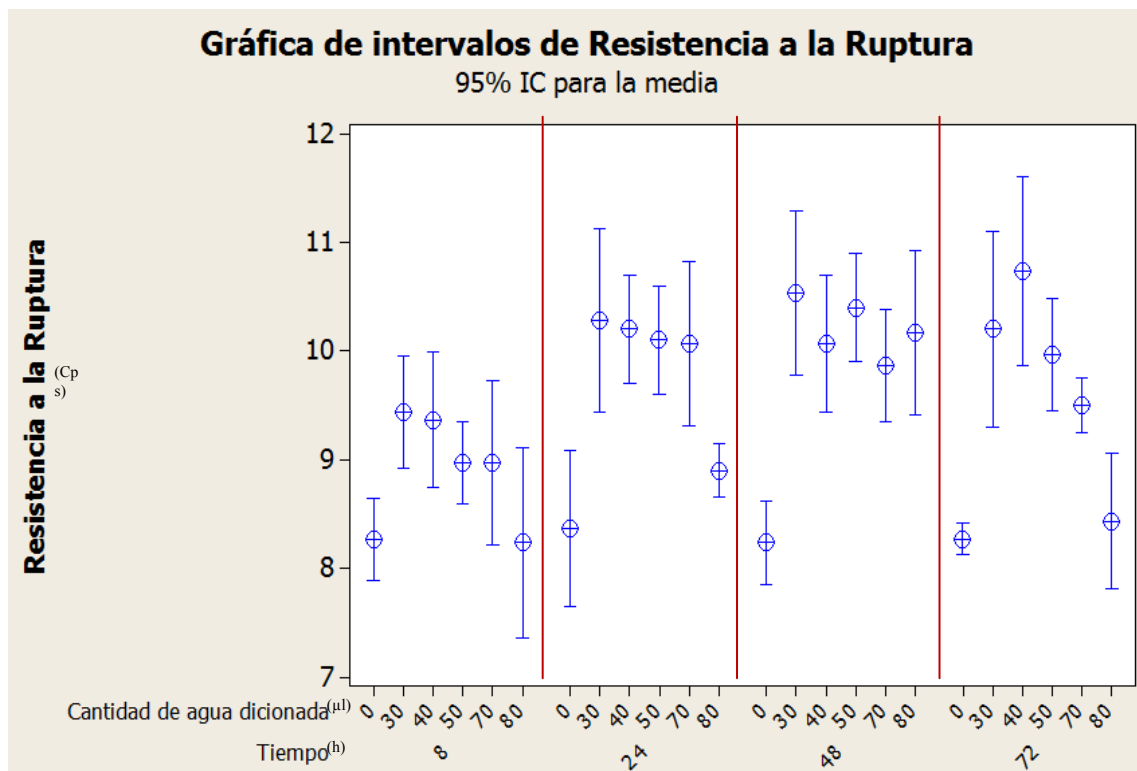


Figura 19. Gráfica de intervalos de la resistencia a la ruptura de los comprimidos adicionados con agua a 8, 24, 48 y 72 h. (Ver Grafico de Cajas y estudio de Turkey Anexo II.)

Con el fin de conocer la ubicación de las nanopartículas dentro del comprimido una vez que son absorbidas/adsorbidas en el, se decidió dividir los comprimidos en 4 partes y una parte se utilizó para ser observada al microscopio electrónico de barrido por lo que se sometió a un baño de oro para posteriormente ser observada al microscopio (MEB).

Se desarrollaron nanopartículas con dos diferentes polímeros (ácido poliláctico PLGA y etilcelulosa), por el método de emulsificación difusión. Se determinó el tamaño de las nanopartículas mediante el Nanosizer[®] con un total de 12 mediciones, siendo de aproximadamente 200 nm, tamaño que les permite penetrar al interior del comprimido a través de sus poros de hasta 1000 nm, de acuerdo a lo observado en las micrográficas más adelante. Se utilizaron estos polímeros ya que presentaban las características de tamaño y porcentaje de encapsulación de fármaco apropiadas, lo cual las hace ideales para este tipo de aplicación.

Ambas nanopartículas se incorporaron en el comprimido resuspendiéndolas en una solución acuosa (nanosuspensión) y se aplicaron 50 μ l los cuales se mantuvieron en reposo por 24 horas. Posteriormente los comprimidos se observaron bajo el microscopio electrónico de barrido (MEB), que nos permitió observar el nivel de infiltración de las nanopartículas una vez incorporadas en el comprimido.

El comprimido se dividió por la mitad y también se observó por MEB esperando encontrar que algunas nanopartículas pudieran penetrar al comprimido, debido a su tamaño (200 nm).

En la figura 20, se muestra la superficie de un comprimido blanco, donde se puede observar la ausencia de NP o de algún material con el que se pueda confundir.

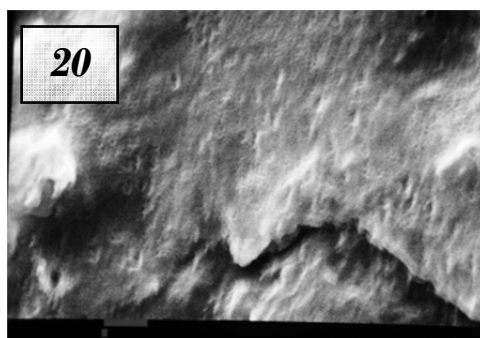


Figura 20. Micrografía de la superficie del comprimido blanco (10000X).

En las figuras 21, 22, 23, 24 y 25 se muestran las nanopartículas de ácido poliláctico sobre y dentro del comprimido. Podemos distinguir a las nanopartículas en la micrografía como puntos brillantes de forma esférica. Las nanopartículas pudieron penetrar el comprimido gracias a que se encontraban en suspensión acuosa, gracias a la cual fueron absorbidas y/o adsorbidas por las propiedades absorbentes del fosfato de calcio que como ya se ha mencionado abarca un 85% de la formulación permitiendo la infiltración de NP dentro del comprimido. Las figuras 22 y 23 solo muestran el interior de un comprimido que recibió NP de ácido poliláctico.

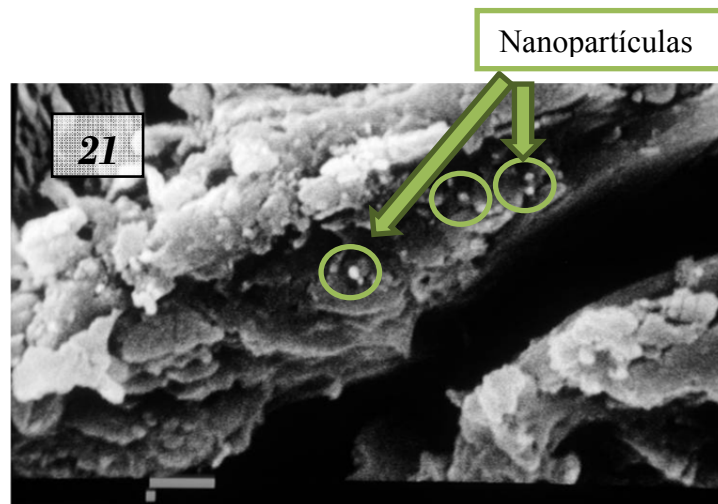
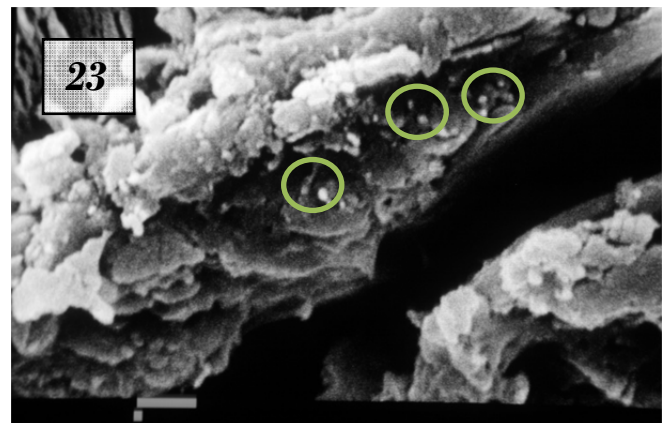
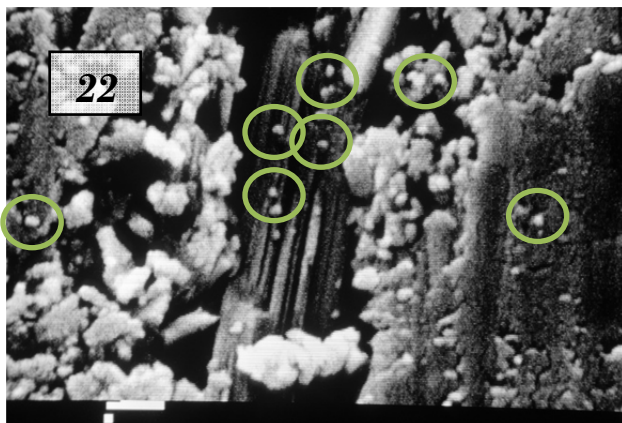
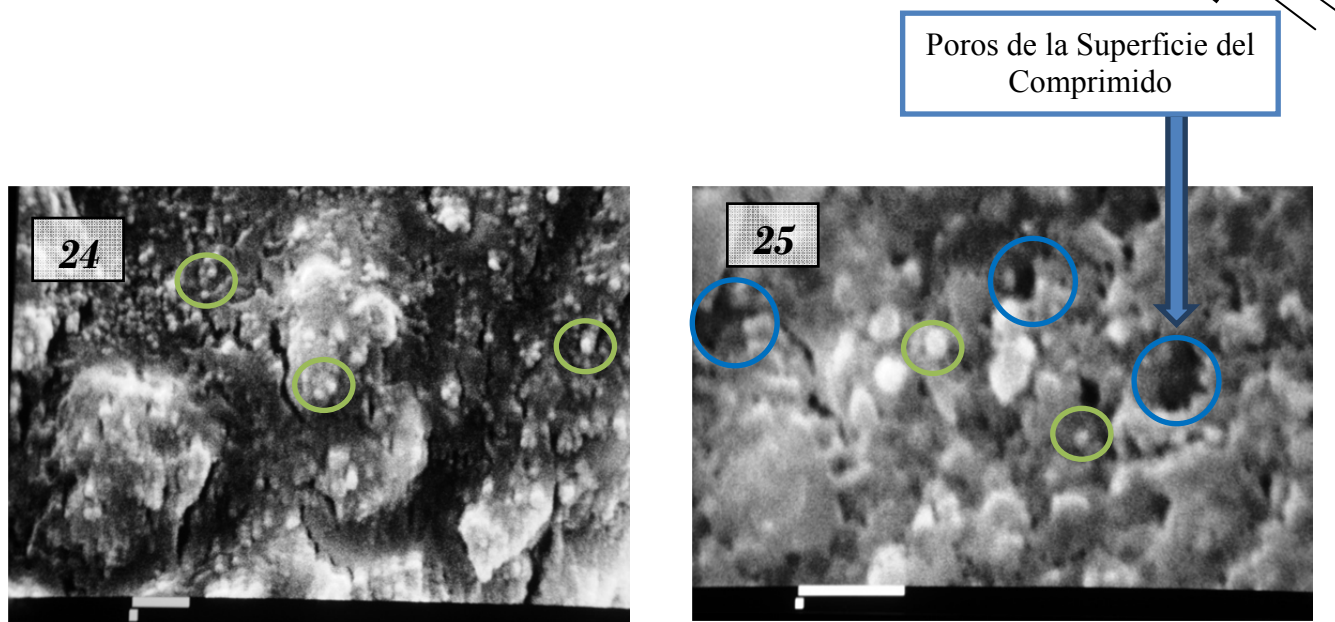


Figura 21. Micrografía del interior del comprimido con nanopartículas infiltradas de ácido poliláctico (10000X).

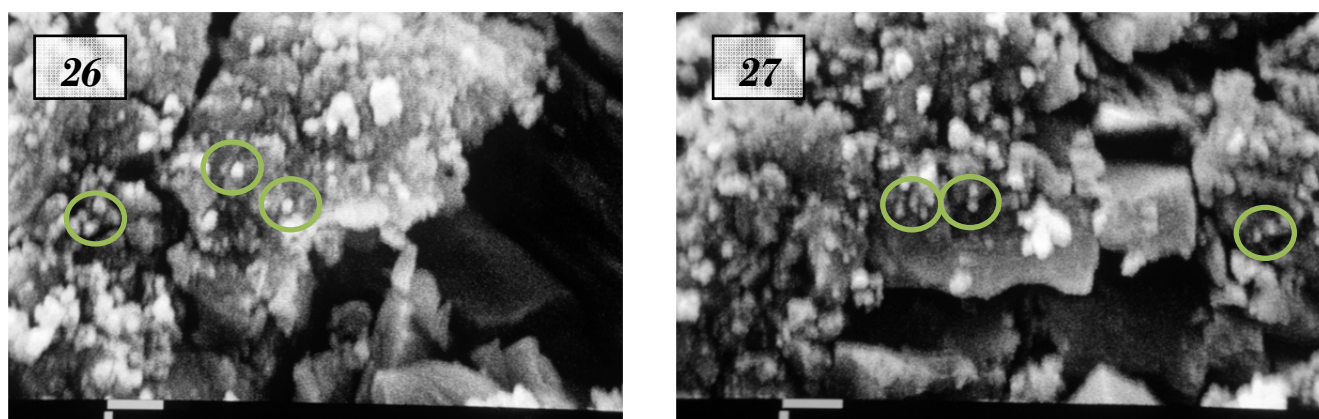


Figuras 22 y 23. Micrografías del interior del comprimido con nanopartículas infiltradas de ácido poliláctico (10000X).



Figuras 24 y 25. Micrografías de la superficie del comprimido con nanopartículas de ácido polilático (10000X y 100000X).

Las NP que no penetraron al interior del comprimido se encuentran adsorbidas y/o absorbidas en su superficie (figuras 24 y 25). La figura 24 muestra algunas agrupaciones de NP adheridas a la superficie y en la figura 25 se puede apreciar la estructura esférica de las NP, estas micrografías se realizaron con un aumento de (100 000X).



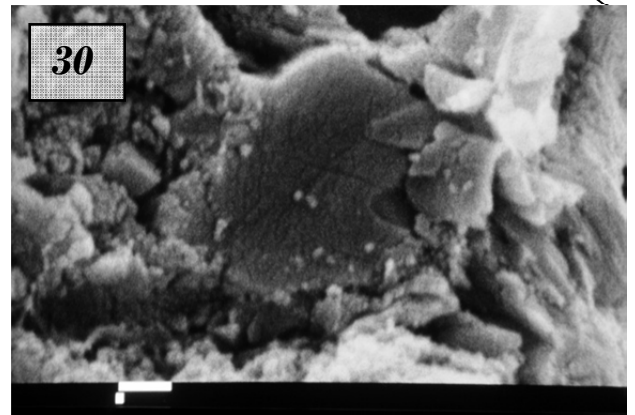
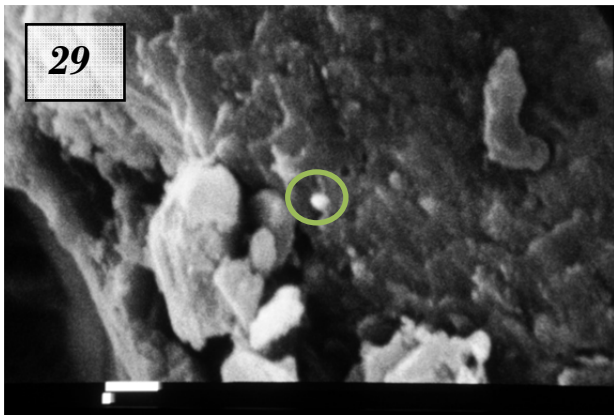
Figuras 26 y 27. Micrografías del interior del comprimido con nanopartículas infiltradas de etil celulosa (10000X).



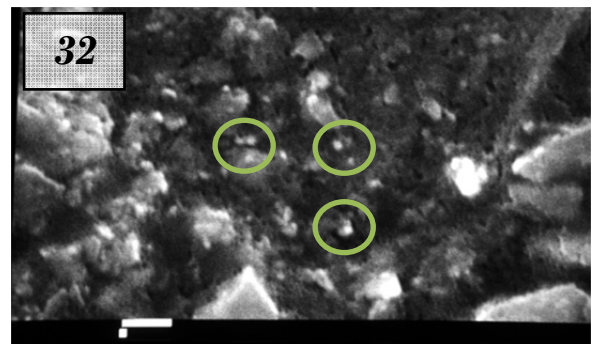
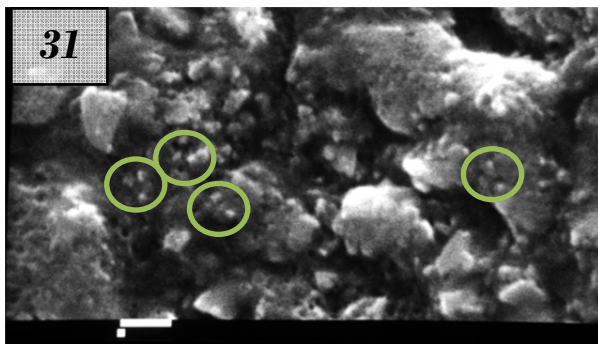
Figura 28. Micrografías de la superficie del comprimido con nanopartículas de etil celulosa (10000X).

Para las NP de etil celulosa, se observa el mismo comportamiento que de las de ácido poliláctico, se encontraron tanto al interior del comprimido como en su superficie, (ver figuras 26, 27 y 28). La figura 26 se tomó de la parte superior de comprimido, la figura 25 del centro del comprimido y la figura 28 de las paredes del comprimido, observándose en cada micrografía una distribución muy similar de las nanopartículas. El objetivo de tomar varias micrografías de un mismo sistema es el de obtener mayor información sobre la distribución de las NP en todo el comprimido.

A continuación se muestran todas las micrografías tomadas de diferentes puntos de los comprimidos que recibieron suspensión de NP de etil celulosa (figuras 29, 30, 32, 33, 34 y 35) y las micrografías tomadas con comprimidos que recibieron suspensión de NP de ácido poliláctico (figuras 27, 28 y 31), únicamente con el fin de mostrar que en todas se muestra el mismo comportamiento.



Figuras 29 y 30. Micrografías del interior del comprimido de nanopartículas de ácido poliláctico (10000X).



Figuras 31 y 32. Micrografías de las paredes del orificio del comprimido con nanopartículas de etil celulosa (10000X),

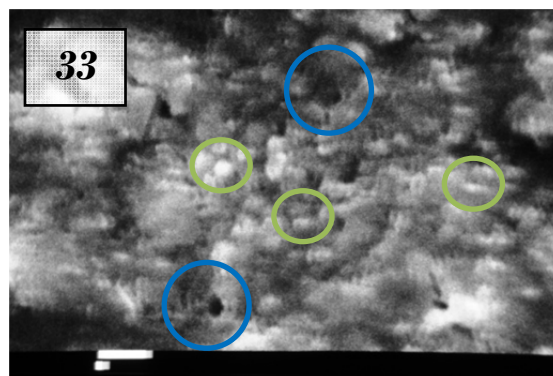
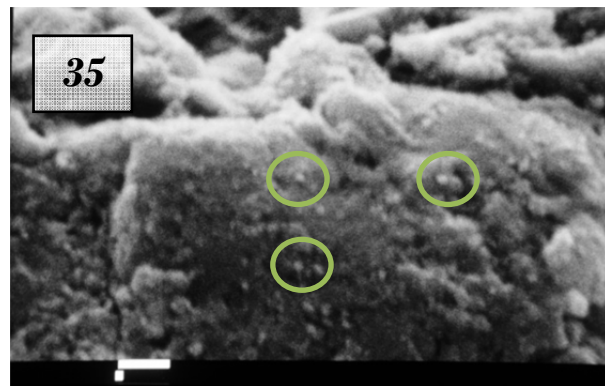
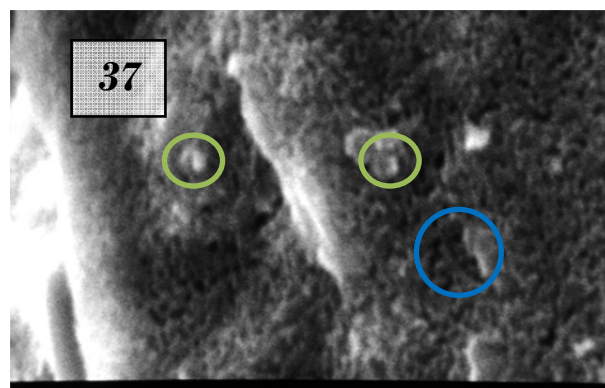
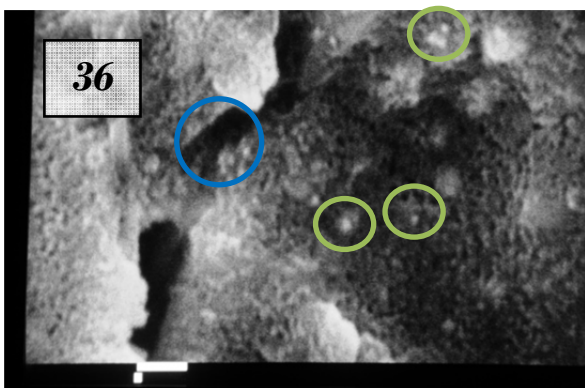


Figura 33. Micrografía de la superficie del orificio del comprimido con nanopartículas de ácido poliláctico (10000X).



Figuras 34 y 35. Micrografías del interior del comprimido con nanopartículas infiltradas de etil celulosa (10000X).



Figuras 36 y 37 Micrografías de la superficie del comprimido con nanopartículas infiltradas de etil celulosa (10000X).

En todas las micrografías se puede observar la presencia de NP de ambos polímeros (etil celulosa y ácido poliláctico), por lo que podemos decir que las nanopartículas se mantienen en el comprimido por un efecto de absorción y/o adsorción, permitiendo les distribuirse sin ningún comportamiento definido y permaneciendo la mayor parte de ellas en la superficie del comprimido.

Resultados y Discusión.

Una vez que se comprobó que las NP poliméricas son capaces de penetrar en el comprimido y de permanecer dentro de éste, se evaluó la integridad del comprimido mediante la realización de las siguientes pruebas: desintegración, friabilidad, resistencia a la ruptura y una última de porcentaje de humedad, debido a la presencia de agua en el proceso de incorporación de las NP. Los resultados fueron determinados por promedio con menos de un 2% de desviación estándar entre los datos.

La prueba de resistencia a la ruptura, se realiza para asegurar que el comprimido llegue completo e íntegro desde el proceso de manufactura hasta las manos del paciente, y de acuerdo con la Farmacopea USP 24, se menciona que para nuevas formulaciones la dureza del comprimido debe de ser mayor a 7 kps. Como se puede observar en la tabla 3, todos los comprimidos son mayores a 7 kps e incluso los comprimidos que se sometieron a una cantidad extra de agua están por arriba del valor del comprimido blanco, esto es debido al posible proceso de fraguado que se presenta en el comprimido debido a su formulación (USP 24 NF 19. 2000).

Para la prueba de friabilidad los comprimidos no deben perder más del 2% (USP 24 NF 19. 2000) de su estructura, sin romperse. Para nuevas formulaciones este valor no debe rebasar el 1.8%, según USP 24. En la Tabla 3 observamos los resultados de friabilidad obtenidos para los comprimidos con los que se trabajó, los cuales cumplen con respecto al valor teórico.

Tabla 3.- Resultados de las pruebas aplicadas a los comprimidos en diferentes Condiciones con 24 h de absorción y 2 toneladas de presión (RR=Resistencia a la Ruptura, α =densidad. F=friabilidad u H=humedad).

PRUEBAS APLICADAS A COMPRIMIDOS CON 24 HRS DE ABSORCIÓN

	RR (kps)	α (min)	F (%)	H (%)
Comprimidos Blanco	8.08	24.30	1.38	1.22
Comprimidos 50 μl agua	10.16	22.52	1.83	1.66
Comprimidos 50 μl dispersión NP	9.74	28.54	1.97	1.59
Datos de Referencia	RR > 7 kps	Desintegración < 30 min	Friabilidad < 2 %	N/A

Resultados y Discusión.



En la prueba de desintegración los comprimidos utilizados durante el proyecto cumplen con los tiempos que marca la farmacopea USO 24, el cual es de menos de 30 minutos en formulaciones para comprimidos fabricados por el método de compresión directa. (USP 24 NF 19. 2000).

Se ha encontrado que cuando la humedad de un comprimido rebasa 2.1 % estos presentan fracturas y grietas por las cuales penetra el agua rompiendo las tensiones capilares, pero cuando sobrepasa el 2.4 % de humedad el comprimido se disgrega, (la formulación en este estudio posee un 58 % de fosfato de calcio dihidratado). En nuestro caso (formulación de 85% de fosfato de calcio) un valor de humedad del 1.66 % que no afecta la integridad del comprimido. (C. Gasco 2004).

IX. Perspectivas.

Dadas las características del comprimido y de las nanopartículas que se pueden incorporar, los fármacos para los cuales se podría utilizar este vehículo deben de presentar las siguientes características:

Principios activos parcialmente solubles en agua que requieran de bajas dosis, donde se debe considerar las posibles razones por las que pueda existir una diferencia en la solubilidad de los principios activos como: temperatura, pureza del soluto y el método de preparación de la nanopartícula (J. Abolghasem 2010).

- a) Nanocristales que requieran de dosis bajas pudiendo ser materiales lipofílicos en dispersión (50µl máximo/comprimido).
- b) Nanopartículas con fármacos de baja dosis, pudiendo ser lipofílicas o hidrofílicas, los primeros encapsulados en la nanopartícula y los segundos adsorbidos en la superficie de la nanopartícula, pudiendo dar en ambos casos liberación controlada o retardada si el comprimido se recubre (50µl máximo/comprimido).

X. Conclusiones.

- a) Se logró el desarrollo de una formulación por compresión directa que nos permite obtener comprimidos con cavidad central con ayuda de un punzón superior con saliente cilíndrica.
- b) Esta cavidad central permite incorporar soluciones acuosas o dispersiones nanométricas, las cuales después de 24 horas le proporcionaban mayor resistencia a la ruptura sin afectar la integridad del comprimido. Al realizarle las pruebas de friabilidad y desintegración se verificó la capacidad de los comprimidos de soportar la manipulación convencional de los usuarios, además de desintegrarse por completo en un tiempo de menos de 30 minutos.
- c) Tanto las nanopartículas de ácido poliláctico como las de etil celulosa presentan similitud en su manufactura y en su aplicación en los comprimidos.
- d) Las micrografías evidenciaron que las nanopartículas adicionadas a los comprimidos a través de una suspensión acuosa, se ubicaron tanto en la superficie del comprimido como en el interior de éste. En comparación con los comprimidos convencionales su distribución no depende del proceso de mezclado por lo que disminuye la posibilidad de variación en la uniformidad de contenido.
- e) Los comprimidos blanco y los comprimidos que fueron sometidos a un volumen conocido de soluciones acuosas presentan buenas propiedades de friabilidad, dureza, desintegración y humedad, es decir no se afecta su integridad, por lo que representan una alternativa viable para dosificar fármacos potentes cuya homogeneidad en la forma farmacéutica pueda ser dudosa debido al procesos de mezclado convencional, además de tener la opción de generar dosis únicas para terapias personalizadas.

X. Referencias.

- 1) A. Le Hir.(2005) "*Farmacia Galénica*". Editorial Masson. Barcelona.
- 2) C. Caramella, P. Colombo, U. Conte y F. Ferrari (2003). "*The Netherlands Water uptake and disintegrating force measurements: towards a general understanding of disintegration mechanisms*". *Tecnología Farmacéutica*, Pag. 51-61.
- 3) C. Faulí Trillo (1993) "*Tratado de Farmacia Galénica*". Madrid: Editorial Luzán.
- 4) C. Gascó, C. Trives, F. Caro y L.A. del Río (2004) "*Compactación y efecto de la humedad en comprimidos de Oxaceprol*". *Sección de farmacia y Tecnología Farmacéutica*, Pag. 43-45.
- 5) C. Clas, R. Dalton y B. Hancock (1999) "*Differential Scanning Calorimetry: Applications in Drug Development*". *Pharmaceutical Science and Technology* 2. 311-320.
- 6) C. Rowe Raymond, P. Sheskey and S. Owen. (2006). "*Handbook of Pharmaceutical Excipients*". Editor S. Owen (5ta Ed.) Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. Great Britain.
- 7) D. Quintanar-Guerrero, E. Allémann, H. Fessi, y E. Doelker. (1998) "*Preparation techniques and mechanisms of formation of biodegradable nanoparticles from preformed polymers*". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24 (12), 1113-1128.
- 8) D. Quintanar-Guerrero, E. Allémann, , E. Doelker, y H. Fessi. (1998) "*Preparation and characterization of nanocapsules from preformed polymers by a new process base d on emulsification-diffusion technique*". *Pharmaceutical Research*. 15 (7), 1056-1062.

- 9) D. Quintanar, D. Tamayo, A. Ganem, E. Allémann, y E. Doelker. (2005) “*Adaptation and optimization of the emulsification-diffusion technique to prepare lipidic nanospheres*”. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 26, 211-218.
- 10) E. Piñón-Segundo, A. Ganem-Quintanar, V. Alonso-Pérez, y D. Quintanar-Guerrero. (2005) “*Preparation and characterization of triclosán nanoparticles for periodontal treatment*”. International Journal of Pharmaceutics 294, 217–232.
- 11) G. Leyva. (2006).”*Evaluación de nanoesferas lipídicas como vector de fármacos ansiolíticos (Clonazepam)*”, Tesis de Licenciatura QFB, UNAM. Pag. 71 y 72.
- 12) H. Fessi, F. Puisieux, J. Ph Devissaguet, N. Ammoury, S. Benita. (1989). “*Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement*”. International Journal of Pharmaceutics, 55 (1).
- 13) H. Jung C. y E. Hong C. (2003). “*Biodisponibilidad y Bioequivalencia*”. (1ra. Ed.) México. Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
- 14) J. Abolghasem. (2010). “*Handbook of Solubility data for Pharmaceuticals*”. USA. CRC Press Taylor & Francis Group. 28-37.
- 15) J. Barralet, T. Gaunt y Colaboradores. (2001). “*Effect of Porosity Reduction by Compaction on Compressive Strength and Microstructure of Calcium Phosphate Cement*”. Biomaterials. B4 6NN, United Kingdom.
- 16) J. Llabot, S. Palma y D. Allemandi. (2008). “*Nanoparticulas poliméricas sólidas*”. Farmacotecnia Nuestrafarma No.53 Pp. 40-47. <http://www.facaf.org.ar/main/revista/numeros/n53/farmacotecnia.pdf>.

- 17) J.L. Vila-Jato. (1997). *"Tecnología Farmacéutica, Vol. I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas"*. España. Editorial Síntesis.
- 18) J.L. Vila-Jato. (1997). *"Tecnología Farmacéutica Vol. II: Formas farmacéuticas"*. España. Editorial Síntesis.
- 19) J. Swarbrick y J. Boylan. (1991). *"Desing of Drugs to Drying and Driers"*. "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology" (2da Ed. Vol. 4). Editorial Marcel Dekker. USA. Pp. 87-106.
- 20) J. Swarbrick and J. Boylan. (2002). *"Encyclopedia of Pharmaceutical Technology"*. (2da. Ed. Vol. 2). Editorial Marcel Dekker. USA. Pp. 1066-1085.
- 21) J. Swarbrick and C. Boylan . (2005). *"Encyclopedia of Pharmaceutical Technology"*. (2da. Ed. Vol. 3). Editorial Marcel Dekker, USA.
- 22) J. Vázquez. (2009). *"Desarrollo y caracterización de nanopartículas de doble pared"*, Tesis de Licenciatura QFB, UNAM. Edo. México.
- 23) K. Niazi. (2009). *"Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Compressed Solid Products"*. Informa Healthcare, USA. Pp. 62-81.
- 24) L. Changsheng, S. Huifang, C. Feiyue y Z. Haiyan (2006). *"Rheological properties of concentrated aqueous injectable calcium phosphate cement slurry"*. Biomaterials, 27(2) 5003-5013.
- 25) L. Chiu y Y. Tian, (2002). *"Zeta Potential"*. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (2^{da} Ed. Vol. 3), New York. Marcel Dekker.
- 26) L. Eugene Parrott. (1985). *"Pharmaceutical Technology, Fundamental Pharmaceutics"*. Mineapolis Minn. Bugess Publishing Company.
- 27) L. Grover, J. Knowles, G. Fleming y J. Barralet. (2003). *"In vitro ageing of brushite calcium phosphate cement Birmingham"*. Biomaterials. 24, 4133-4141.

- 28) M. Zoulgami, A. Lucas, P. Briard y J. Gaudé. (2001). “*A self-setting single-component calcium phosphate cement*”, *Biomaterials* 22. Francia. Pp.1933-1937.
- 29) N. Mendoza. (2006). “*Elaboración y caracterización de nanopartículas huecas para su potencial uso como agente de contraste*”. Tesis de Licenciatura QFB, UNAM. Estado de México. Pp. 75-79.
- 30) P. Brown y L. Chow. (1986). “*A calcium phosphate water setting cement*”. *Cements Research Progress*. American Ceramics Society. USA. Pp. 352-79.
- 31) USP 24 NF 19. (2000). United States Pharmacopeia Convention, INC. 12601 Twinbrook Parkway Rockville, MD 20852 National Publishing.
- 32) V. Mosqueira, P. Legrand, H. Pinto-Alphandary, F. Puisieux y G. Barratt. (2000). “*Poly(D,L-Lactide) nanocapsules prepared by solvent displacement process: Influence of the composition on physicochemical and structural properties*”. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. USA 89 (5). Pp. 614-626.
- 33) http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/cide01/cap1/1-7-1.html Biblioteca digital de la Universidad de Chile.
- 34) http://www.bvs.sld.cu/revistas/sint/vol4_2_98/sint5298.htm
SINTEFARMA 4(2), julio-diciembre, 1998 Por: Ing. Jesús García Valdés.

XI. Anexos.

XI. Anexo I, “Propiedades de los Materiales”.

Fosfato de Calcio Dibásico Dihidratado.

Otros nombres: Ortofosfato dihidratado de hidrogeno de Calcio, Ortofosfato Dicalcium; Di-Cafos; Emcompress; DI-TAB; Sal de calcio acido fosfórica dihidrato (1:1); Fosfat de calcio Secundario. El número de registro CAS Fosfato de Calcio Dihidratado Dibásico [7789-77-7]. Su fórmula empírica $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Peso Molecular: 172.09 g/mol.

Aplicaciones: DI-TAB es comúnmente usado en las formulaciones de tabletas tanto como excipiente como fuente de calcio y fosforo en suplementos alimenticios, es utilizado tanto en industria de comida saludable como en la industria farmacéutica por sus grandes propiedades de compactación y flujo. El mecanismo de deformación predominante es fácilmente quebradizo pero áspero por lo que siempre requerirá de un lubricante (Estearato de Magnesio o Fumarato Estearílico de Sodio) para mejorar su fluidez en el proceso de compresión.

Existen dos tallas de partícula principales; la molida es típicamente usado en granulación húmeda, compactación de rodillos, y la de grado grueso que es el más utilizado en compresión directa.

El Fosfato de Calcio Dibásico Dihidratado no es higroscópico y es estable a temperatura ambiente, sin embargo bajo ciertas condiciones de humedad y temperatura puede perder su agua de cristalización por debajo de los 100 °C. Esto puede tener implicaciones para ciertos tipos de empaque y recubrimiento acuoso desde que la pérdida de agua de cristalización inicie por la gran cantidad de humedad o por altas concentraciones de vapor húmedo.

El Fosfato de Calcio Dibásico Dihidrado es usado como pasta de dientes y formulaciones dentífricas por sus propiedades abrasivas.

Descripción: Es un polvo blanco, sin olor, sin sabor de cristalinidad monoclinica.

Propiedades Generales:

Acides/Alcalinidad: pH=7.4 (20% cemento de DI-TAB)

Ángulo de reposo: 28.3° para *Emcompress*.

Densidad en grandes cantidades: 0.915 g/cm³.

Densidad: 1.17 g/cm³.

Densidad real: 2.389 g/cm³.

Fluidez: 27.3 g/s DI-TAB, 11.4 g/s *Emcompress*.

Punto de fusión: Deshidratación por debajo de 100 °C.

Contenido de humedad: Contiene 2 moléculas de agua de cristalización.

Distribución de la talla de partícula: DI-TAB: promedio del diámetro de la partícula 180 µm.

Solubilidad: prácticamente insoluble en etanol, éter y agua; soluble en diluentes ácidos.

Incompatibilidades: No debe ser usado en formulaciones en antibióticos con tetraciclina. La superficie de Fosfato de Calcio Dibásico Dihidratado es alcalina por lo que no debería ser usado con APIS sensibles a pH alcalino.

Seguridad: La ingestión oral de grandes cantidades de este producto puede causar dolores abdominales. Uso de mascara de respiración cuando se maneja en grandes cantidades.

Celulsa Microcristalina.

Otros nombres: Avicel PH; Celex; Gel celulosa; Celphere; Ceolus KG; Celulosa cristalina; E460; Emcocel; Ethispheres; Fibrocel; Pharmacel; Tabulose; Vivapur.

Formula empírica: $(C_6H_{10}O_5)_n$,

Peso Molecular cuando $n \approx 220$ es 36000 g/mol.

Aplicaciones: Funciona como absorbente o agente suspensor, también es utilizado como diluyente en tabletas y capsulas y como desintegrante en tabletas, Principalmente es utilizado en formulaciones de granulación húmeda y en compresión directa. Según su concentración en la formulación también puede ser usado como Absorbente y lubricante, también es usado en cosméticos y productos comestibles.

Descripción: Celulosa parcialmente despolimerizada, color blanca, sin olor sin sabor, polvo cristalino compuesto de partículas porosas, se encuentra comercialmente disponible en diferentes tallas de partícula y grados de humedad, generándole diferentes propiedades y aplicaciones.

Propiedades:

Ángulo de Reposo: 49 ° para Ceolus KG; 34.4 ° para Emcocel 90M.

Densidad real: 1.512-1.668 g/cm³.

Fluidez: 1.41 g/s.

Punto de fusión: 260°C-270°C.

Contenido de humedad: Típicamente menos al 5% p/p. Higroscópica.

Talla de partícula: 180 µm.

Incompatibilidades: Es incompatible con agentes oxidantes fuertes.

Seguridad: Puede ser irritante a los ojos, Uso de gafas y mascara de protección son recomendables. El consumo de grandes cantidades se puede tener un efecto de laxante, lo que puede representar un problema cuando se pretende usar como excipiente. El uso excesivo de este excipiente en una formulación incluso por inhalación o como inyectable puede causar la formación de granulomas de celulosa.

Etilcelulosa:

Otros nombres: Aquacoat ECD; Aqualon E462; Ethocel; Surelease.

Formula empírica y Peso molecular: Etylcelulosa con la sustitución etoxica completa es $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$ donde el peso molecular depende de n. Etilcelulosa y etileter de celulosa son largas cadenas poliméricas de β -anhidroglucosa unidas por enlaces acéticos.

Aplicaciones: Agente de recubierta, fijador de sabor, aglutinante o relleno para tabletas, agente que incrementa la viscosidad. Su principal uso es como agente de cubierta hidrofóbica para tabletas y gránulos. Usualmente su cubierta tiene el efecto de modificar la liberación del fármaco o para enmascarar las propiedades organolépticas de algún compuesto y mejorar la estabilidad de la formulación, como cuando los gránulos son recubiertos para inhibir la oxidación.

Etilcelulosa se disuelve en solventes orgánicos o mezclas de solventes orgánicos, produciendo films insolubles en agua. Su alta viscosidad genera cubiertas más durables y fuertes. Para su uso en liberación controlada es más comúnmente usada en pellets o gránulos. Es usada en microencapsulación por su alta viscosidad. El uso de éste material como recubrimiento en gránulos o gotas puede proteger a la tableta de fracturas durante la compresión ya que posee la habilidad de absorber la presión.

La liberación del fármaco en una microcápsula de etilcelulosa dependerá del grosor de la pared y del área superficial.

En las tabletas etilcelulosa puede ser mezclada en seco o en granulación húmeda con un solvente como etanol (95%), puede producir tabletas de alta dureza con baja friabilidad pero con una disolución muy pobre.

Incluso puede ser usado como repartidor de agentes terapéuticos por aplicaciones orales. También es utilizado en cosméticos y productos de comida.

Descripción: Polvo color blanco a ligeramente bronceado, sin sabor y fluido.

Propiedades:

Densidad por carga: 0.4 g/cm^3 .

Temperatura de transición vítrea: $129\text{-}133^\circ\text{C}$.

Contenido de Humedad: Este absorbe muy poca agua de aire húmedo o durante su inmersión, por lo que puede evaporarse rápidamente.

Incompatibilidades: Con cera de parafina y cera microcristalina.

Seguridad: Etilcelulosa no se metaboliza y no es recomendada para productos parenterales ya que podría causar un daño a los riñones. Es considerado un material no tóxico, no alergénico y no irritante, pero debe considerarse, LD₅₀ (piel de conejo): > 5g/kg y LD₅₀ (oral en rata): < 5 g/kg. Se deben de prevenir la formación de nubes de polvo fino de este material ya que pueden ser potencialmente explosivo, puede ser irritante a los ojos por lo que es recomendable usar protección ocular.

Estearato de Magnesio

Otros nombres: Octadecanoato de magnesio, Ácido Octadecanoico, Sal de magnesio, Acido esteárico. Formula empírica y peso molecular: $C_{36}H_{70}MgO_4$ PM: 591.34.

Aplicaciones: Generalmente usado como lubricante en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas, en la manufactura de capsulas y tabletas debe ser usado en concentraciones entre 0.25% y 5.0% p/p.

Descripción: Es un polvo fino ligeramente blanco de baja densidad de carga, ligero olor y sabor a ácido esteárico, este polvo es grasoso al tacto y se adhiere rápidamente a la piel.

Propiedades:

Formas Cristalinas: En alta pureza puede separarse como trihidratado, dihidratado y anhidro.

Densidad de carga: 0.159 g/cm^3 .

Densidad: 0.286 g/cm^3 .

Densidad real: 1.092 g/cm^3 .

Temperatura de ignición: 250°C .

Fluidez: Polvo cohesivo de muy baja fluidez.

Punto de Fusión: $117\text{-}150^\circ\text{C}$ muestras comerciales, $126\text{-}130^\circ\text{C}$ de alta pureza.

Solubilidad: Prácticamente insoluble en etanol, éter, agua, y muy poco soluble en benceno caliente o etanol (95%) caliente.

Incompatibilidad: Incompatible con ácidos fuertes, bases fuertes, sales metálicas, no debe ser utilizado en formulaciones con aspirina, algunas vitaminas, y sales muy alcaloides.

Seguridad: La ingesta de este producto en grandes cantidades puede producir un efecto laxante e irritación de la mucosa gástrica. Es recomendable usar mascarera en su uso, ya que la excesiva inhalación de este material puede causar problemas en el tracto respiratorio provocando tos y asfixia. Este material debe ser manejado con un ambiente bien ventilado y un respirador artificial es recomendado en el uso de grandes cantidades.

Poloxamero

Otros nombres: Lutrol, Monolan, Pluronic, Poloxalkol, Copolimero de polietilen glicol propilen, Supronic, Sinperonic. Fórmula empírica y peso molecular: $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b\text{H}$. Poloxamero 188 $a=80$ y $b=27$ $\text{PM}=7680-9510$ g/mol.

Aplicaciones: Agente dispersante, agente emulsificante y coemulsificante, agente solubilizante, como lubricante en tabletas, agente humectante.

Los poloxameros son copolímeros no iónicos polioxietileno-polioxipropileno, el segmento de polioxietileno es hidrofílico mientras que el polioxipropileno es hidrofóbico. Todos los poloxameros son químicamente semejantes en composición, y difieren únicamente en la cantidad oxidante de propileno y etileno durante su manufactura. Los poloxameros son usados como agentes emulsificantes en emulsiones intravenosas grasas, y como estabilizantes para mantener la claridad de elixires y jarabes.

Como agente humectante en pomadas, bases de supositorios, geles, aglutinantes y coberturas, y preparaciones de los sistemas de dispersión sólidos, también se les ha encontrado un uso como sistemas de liberación controlada, también es usado en formulaciones de gotas para los ojos, y en el tratamiento de piedras en los riñones.

Descripción: Poloxameros generalmente es blanco, ceroso, fluido cuando es granulado o como sólido fundido. Es prácticamente inodoro e insaboro.

Propiedades: Acidez/Alcalinidad: $\text{pH}= 5.0-7.4$ para un 2.5% p/v solución acuosa. (C. Rowe Raymond, P. Sheskey and S. Owen. 2006).

XII. Anexo II.

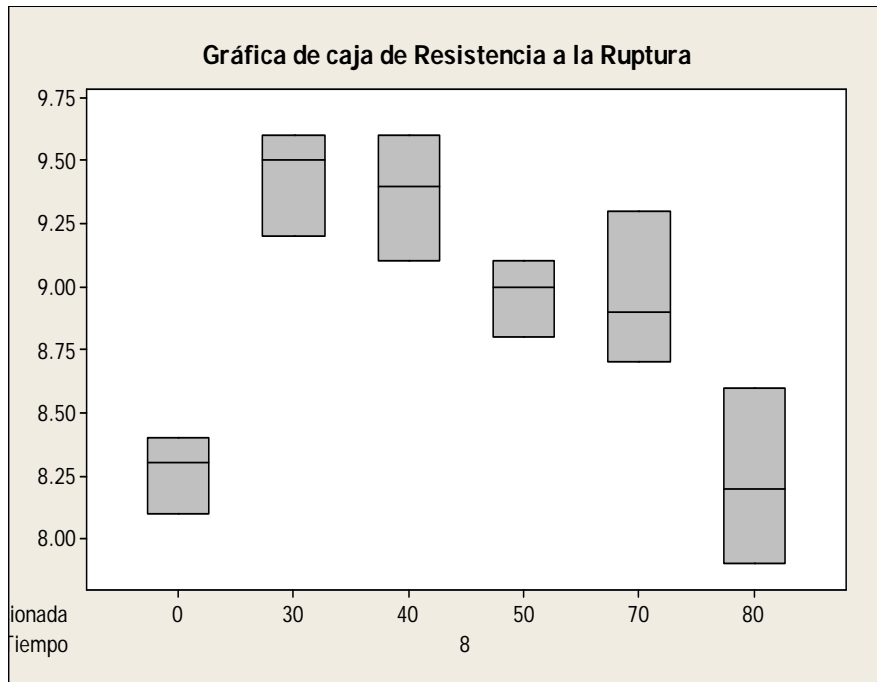


Gráfico 4. Gráfica de cajas de la Resistencia a la Ruptura de los comprimidos adicionados con agua a 8 h.

ANOVA unidireccional: Resistencia a la Ruptura vs. Cantidad de agua adicionada a las 8 h.

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Cantidad de agua adicionada	5	4.0561	0.8112	13.15	0.000
Error	12	0.7400	0.0617		
Total	17	4.7961			

S = 0.2483 R-cuad. = 84.57% R-cuad.(ajustado) = 78.14%

ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada

Nivel	N	Media	Desv.Est.
0	3	8.2667	0.1528
30	3	9.4333	0.2082
40	3	9.3667	0.2517
50	3	8.9667	0.1528
70	3	8.9667	0.3055
80	3	8.2333	0.3512

Desv.Est. agrupada = 0.2483

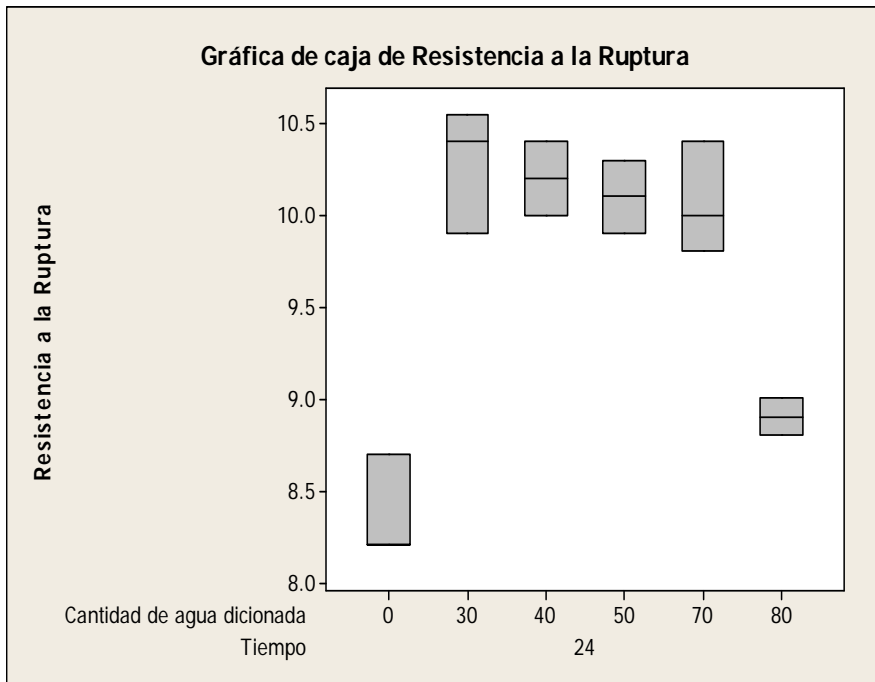


Gráfico 5. Gráfica de cajas de la Resistencia a la Ruptura de los comprimidos adicionados con agua a 24 h.

ANOVA unidireccional: Resistencia a la Ruptura vs. Cantidad de agua adicionada a las 24 h.

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Cantidad de agua adicionada	5	9.8674	1.9735	30.96	0.000
Error	12	0.7650	0.0638		
Total	17	10.6324			

S = 0.2525 R-cuad. = 92.80% R-cuad.(ajustado) = 89.81%

ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada

Nivel	N	Media	Desv.Est.
0	3	8.367	0.289
30	3	10.283	0.340
40	3	10.200	0.200
50	3	10.100	0.200
70	3	10.067	0.306
80	3	8.900	0.100

Desv.Est. agrupada = 0.252

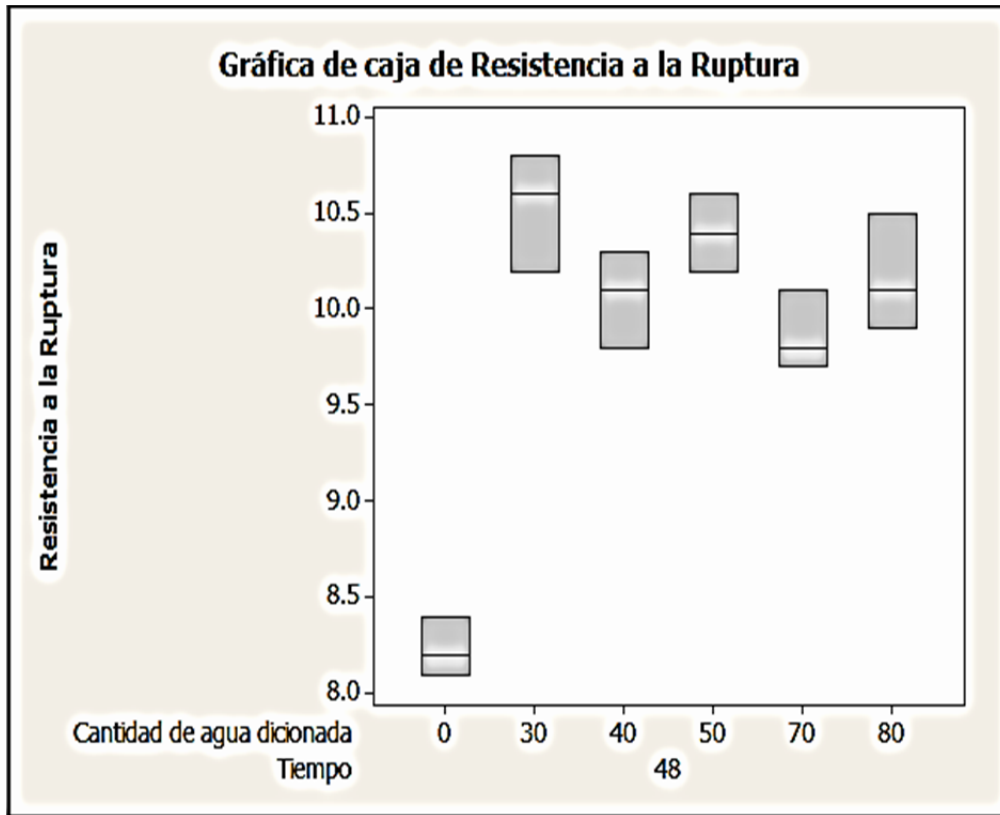
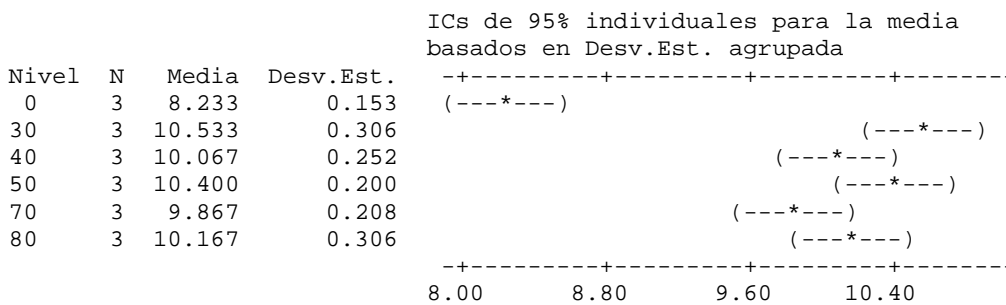


Gráfico 6. Gráfica de cajas de la Resistencia a la Ruptura de los comprimidos adicionados con agua a 48 h.

ANOVA unidireccional: Resistencia a la Ruptura vs. Cantidad de agua adicionada a las 48 h.

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Cantidad de agua diciona	5	10.5778	2.1156	35.59	0.000
Error	12	0.7133	0.0594		
Total	17	11.2911			

S = 0.2438 R-cuad. = 93.68% R-cuad.(ajustado) = 91.05%



Desv.Est. agrupada = 0.244

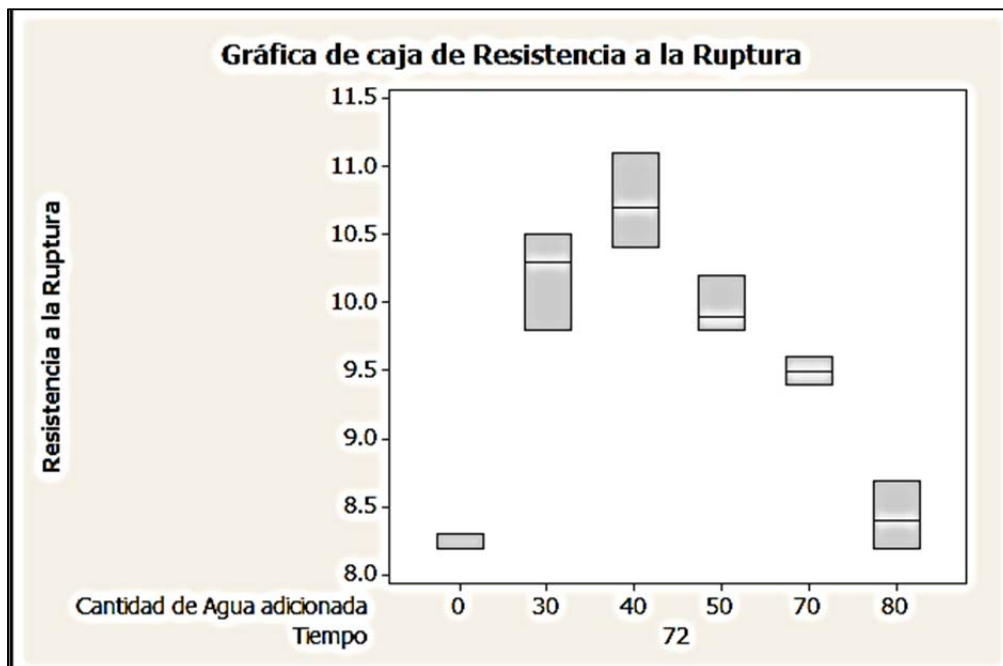


Gráfico 7. Gráfica de cajas de la Resistencia a la Ruptura de los comprimidos adicionados con agua a 72 h.

ANOVA unidireccional: Resistencia a la Ruptura vs. Cantidad de agua adicionada a las 72 h.

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Cantidad de agua adicionada	5	31.951	6.390	20.85	0.000
Error	66	20.232	0.307		
Total	71	52.183			

S = 0.5537 R-cuad. = 61.23% R-cuad.(ajustado) = 58.29%

ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada

Nivel	N	Media	Desv.Est.
0	12	8.283	0.164
30	12	10.112	0.504
40	12	10.092	0.558
50	12	9.858	0.585
70	12	9.600	0.484
80	12	8.933	0.818

Desv.Est. agrupada = 0.554

Tiempo (h)	Cantidad de agua adicionada (μ l).					
	Blanco	30	40	50	70	80
12	8.27	9.60	9.40	9.00	8.70	8.20
24	8.20	10.55	10.20	10.10	10.00	8.80
48	8.10	10.60	10.30	10.20	9.80	10.10
72	8.30	10.30	11.10	9.90	9.60	8.40

Tabla 4.-Resultados de los promedios de resistencia a la ruptura sobre los comprimidos sometidos a diferentes cantidades de agua con respecto al tiempo de reposo.

Fuerza de Compresión (Ton)	Resistencia a la Ruptura (kps)
0.5	2.88
1	4.116
1.5	6.317
2	8.08
2.5	9.8
3	10.5

Tabla 5.-Resultados de los promedios de fuerza de compresión de los comprimidos contra su resistencia a la ruptura.