



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE DOS FORMAS FARMACÉUTICAS
QUE CONTIENEN IBUPROFENO PARA USO
PEDIÁTRICO: SUSPENSIÓN Y TABLETAS DE
DESINTEGRACIÓN ORAL (ODTs)**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

DAVID RODRÍGUEZ GUADARRAMA



MÉXICO, D.F.

2014



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Enrique González Amador

VOCAL: Profesor: María Guadalupe Lemus Barajas

SECRETARIO: Profesor: María Eugenia Ivette Gómez Sánchez

1er. SUPLENTE: Profesor: Verónica Zamora Salazar

2° SUPLENTE: Profesor: Jorge Esteban Miranda Calderón

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ

SUSTENTANTE:

DAVID RODRÍGUEZ GUADARRAMA

Este trabajo forma parte del proyecto PAPIME con clave PE200813 “Nuevos guiones experimentales de Tecnología Farmacéutica I empleando Diseño Estadístico de Experimentos”, el cual tuvo el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM

Un especial agradecimiento a toda mi familia:

Mi madre y Padre; A mi hermano y hermana.

Por todo su apoyo en los momentos más difíciles y también en los de gran alegría.

Por su tiempo, consejos y por el solo hecho de existir. Gracias.

Un agradecimiento también a todos que han intercedido en mi formación:

profesores, amigos y también a la competencia.

Hoy soy la suma de todas esas partes.

Finalmente, pero no menos importante, un agradecimiento a la música de:

Verdi, Sibelius, J.S. Bach, R. Schumann, Strauss, Mozart, Schubert, Haendel, Liszt, Haydn, Debussy, Dvorak, Handel;

pero, especialmente, a la Ballada No.2 (Op. 38) de Chopin,

al Preludio en C# menor (Op. 3 No. 2) y al Concierto No. 2 (Op. 18) de Rachmaninov;

al Concierto No. 5 (Op. 73) de Beethoven; a la Sinfonía No. 1 de Prokófiev (Op. 25);

al Concierto No. 1 para violín y orquesta (Op. 35), así como la Obertura 1812 (Op. 49) de Tchaikovsky;

y, finalmente, a la obertura de Tristan e Isolda de Wagner.

Por todas esas noches de desvelo que siempre me hicieron compañía.

Índice de Temas		Página
Capítulo 1	Introducción y objetivos	
1.1	Introducción	13
1.2	Objetivos	15
1.2.1	Objetivos generales	15
1.2.2	Objetivos particulares	15
	Marco teórico	
Capítulo 2	Formulaciones pediátricas	16
Capítulo 3	Suspensiones farmacéuticas	21
3.1	Generalidades	21
3.1.1	Ventajas y desventajas de las suspensiones	22
3.1.2	Estabilidad de suspensiones	23
3.1.2.1	Estabilidad química	24
3.1.2.2	Estabilidad física	24
3.1.2.3	Estabilidad termodinámica	26
3.2	Principios fisicoquímicos	26
3.2.1	Propiedades interfaciales; tensión interfacial	26
3.2.2	Propiedades eléctricas; teorías de la doble capa	27
3.2.2.1	Potencial Zeta o electrocinético	29
3.2.3	Tipos de sistemas coloidales	30
3.2.3.1	Teoría DLVO (Deryaguin-Landau-Verwey-Overbeek). Estabilización electrostática	31
3.2.3.2	Floculación y coagulación	33
3.2.3.3	Estabilización estérica	35
3.2.4	Teoría de la sedimentación; Ley de Sotkes	36
3.2.4.1	Limitaciones de la Ley de Stokes	36
3.3	Sistemas floculados y defloculados	37
3.4	Reología	41
3.4.1	Viscosidad	41
3.4.2	Tipos de fluidos	43
3.4.3	Viscosidad cinemática	49
3.5	Tipos de excipientes empleados en las suspensiones	49
3.5.1	Arcillas inorgánicas	51
3.5.2	Coloides liófilos	51
3.5.3	Agentes suspensores	53
3.5.4	Coloides protectores	54
3.5.5	Surfactanes/agentes humectantes	54
3.5.5.1	Micelas	57
3.5.6	Modificadores de pH y amortiguadores	58
3.5.7	Conservadores, antioxidantes y agentes quelantes	59
3.5.8	Edulcorantes	60
3.5.9	Colorantes	61
3.6	Pruebas de control de calidad	61
3.6.1	Volumen de sedimentación	62

3.6.2	Grado de floculación	63
3.6.3	Centrifugación	64
3.6.4	Velocidad de sedimentación	65
3.6.5	Resuspendibilidad	65
3.6.6	Perfil reológico	65
3.6.7	Tamaño de partícula	65
3.6.8	Medidas electrocinéticas	66
3.6.9	Propiedades físicas	66
Capítulo 4	Tabletas de Desintegración Oral (ODT)	67
4.1	Generalidades	67
4.1.1	Definición según FEUM, FDA y EMA	68
4.1.2	Ventajas y desventajas de las ODTs	69
4.1.3	Desafíos en la formulación de ODTs	70
4.1.3.1	Consideraciones biofarmacéuticas	71
4.2	Procesos de manufactura	72
4.2.1	Tecnologías para la manufactura de ODTs	75
4.2.3	ODTs en el mercado	78
4.3	Excipientes empleados para ODTs	79
4.3.1	Características del fármaco para la formulación de ODTs	80
4.3.2	Superdesintegrantes	80
4.3.2.1	Mecanismos de desintegración	82
4.3.2.1.1	Acción de la porosidad y capilaridad (Wicking)	82
4.3.2.1.2	Hinchamiento	83
4.3.2.1.3	Deformación (recuperación elástica)	83
4.3.2.1.4	Debido a las fuerzas de repulsión entre partículas	84
4.3.3	Aglutinantes	84
4.3.4	Diluyentes	85
4.3.5	Lubricantes	86
4.3.6	Saborizantes y edulcorantes	86
4.4	Pruebas de evaluación	86
4.4.1	Prueba de desintegración	86
4.4.1.1	Prueba farmacopeica	87
4.4.1.2	Prueba de disolutor modificada	87
4.4.1.3	Prueba de desintegración de tableta a través de tela de alambre	88
4.4.1.4	Prueba de desintegración con cámara CCD	88
4.4.1.5	Prueba de desintegración con cilindro agitante	89
4.4.1.6	Prueba de desintegración rotatorio	89
4.4.1.7	Prueba de desintegración a través de un analizador de texturas	90
4.4.1.8	Prueba de desintegración con ElectroForce® 3100	91
4.4.1.9	Tiempo de desintegración a través de la humectación	91
4.4.2	Descripción	92
4.4.3	Dimensiones	93
4.4.4	Variación de peso	93
4.4.5	Dureza	93

4.4.6	Friabilidad	93
4.4.7	Tiempo de humectación	94
4.4.8	Porcentaje de agua absorbido	94
4.4.9	Pruebas de estabilidad de temperatura y humedad	95
4.4.10	Prueba de disolución	95
4.4.10.1	Otros medios de disolución	95
4.4.11	Prueba de sabor	96
4.4.12	Porosidad	96
Capítulo 5	Teorías del aprendizaje en la educación escolar	98
5.1	Niveles taxonómicos de Bloom	98
5.2	Aprendizaje terciario de Bauman	100
Capítulo 6	Diseño estadístico de experimentos	102
6.1	Generalidades	102
6.2	Optimización del diseño factorial	105
Capítulo 7	Ibuprofeno	112
7.1	Antecedentes históricos	112
7.1.1	Ficha técnica del principio activo	113
7.2	Aplicaciones terapéuticas	114
7.3	Farmacocinética	115
7.3.1	Absorción	115
7.3.2	Metabolismo	115
7.3.3	Eliminación	116
7.3.4	Farmacocinética en niños	116
7.4	Farmacodinamia	117
7.4.1	Efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético	118
7.5	Perfil de seguridad	119
7.6	Análisis riesgo-beneficio	120
7.7	Contraindicaciones	121
Capítulo 8	Diseño experimental	122
8.1	Suspensión farmacéutica	122
8.1.1	Materia prima, equipo, instrumentos y material de laboratorio empleados en la elaboración de la suspensión farmacéutica	122
8.1.2	Planteamiento del diseño	124
8.1.3	Metodología experimental	126
8.1.3.1	Caracterización del principio activo: ibuprofeno micronizado	126
8.1.3.2	Preparación de las suspensiones	126
8.1.3.3	Evaluación de los lotes	127
8.2	Tabletas de desintegración oral (ODT)	128
8.2.1	Materia prima, equipo, instrumentos y material de laboratorio empleados en la suspensión farmacéutica	128
8.2.2	Planteamiento del diseño	130
8.2.3	Metodología experimental	132
8.2.3.1	Caracterización del principio activo: ibuprofeno de compresión directa	132
8.2.3.2	Evaluación de las mezclas	133
8.2.3.3	Preparación de las ODTs	134

8.2.3.4	Evaluación de las ODTs	134
8.2.3.4.1	Prueba de disolución	136
8.3	Tratamiento de resultados; análisis estadístico	138
Capítulo 9	Resultados	139
9.1	Resultados de la suspensión farmacéutica	139
9.1.1	Caracterización del principio activo: ibuprofeno micronizado	139
9.1.2	Evaluación de las suspensiones farmacéuticas	141
9.2	Resultados de las ODTs	143
9.2.1	Pruebas granulométricas del principio activo: ibuprofeno de compresión directa (DC 90)	143
9.2.2	Evaluación de las mezclas del diseño experimental	144
9.2.3	Evaluación de las ODTs	145
9.2.3.1	Prueba de disolución	148
9.2.3.1.1	Validación del sistema	149
9.2.3.1.2	Validación del método	150
9.2.3.1.2.1	Selectividad del método	150
9.2.3.1.3	Perfil de disolución	151
Capítulo 10	Análisis y discusión de resultados	154
10.1	Análisis y discusión de resultados de la suspensión	154
10.1.1	Justificación de la formulación	154
10.1.2	Superficie de respuesta	157
10.1.3	Análisis fisicoquímico	162
10.2	Análisis y discusión de resultados de las ODTs	166
10.2.1	Justificación de la formulación	166
10.2.2	Superficie de respuesta	178
10.2.3	Prueba de disolución	185
10.3	Justificación de las formas farmacéuticas	187
Capítulo 11	Conclusiones	191
Capítulo 12	Anexos	192
12.1	Perfil reológico del principio activo	192
12.1.1	Ibuprofeno micronizado	192
12.1.2	Ibuprofeno de compresión directa	193
12.2	Consideraciones del proceso	194
12.2.1	Reograma	194
12.2.2	Resultados de la evaluación de las ODTs	197
12.2.3	Ecuaciones empleadas en la validación de la prueba de disolución	198
12.2.4	Datos de los perfiles de disolución	198
12.3	Fichas técnicas de los excipientes	199
12.3.1	Suspensión farmacéutica	199
12.3.2	ODTs	202
12.4	Consideraciones estadísticas	205
12.4.1	Para suspensión farmacéutica	205
12.4.2	Para ODTs	209
12.5	Guiones experimentales	219
12.5.1	Guión experimental de la suspensión farmacéutica	219

12.5.2	Guión experimental de las ODTs	224
Capítulo 13	Referencias	228

Índice de figuras

Leyenda	Página
1. Formas farmacéuticas preferidas por la población pediátrica.	18
2. Elección de la forma farmacéutica para uso pediátrico.	19
3. Tipos de estabilidades en una suspensión farmacéutica.	24
4. Partícula sólida (en el centro) ha adsorbido los iones con carga negativa.	28
5. Localización del potencial zeta dentro de la doble capa.	30
6. La energía neta es el resultado de la energía de repulsión y la de atracción.	32
7. Curva de energía.	33
8. Diferentes grados de agregación con base en la curva de energía.	34
9. Estabilización entálpica.	35
10. Zonas de sedimentación.	39
11. Diagrama de la formación de "cake".	40
12. Sistemas defloculados (a,b,c) y floculados (d,e,f).	41
13. Movimiento de un fluido laminar sometido a una fuerza para producir una velocidad (v).	41
14. Reograma de fluidos no Newtonianos.	44
15. Curva de viscosidad aparente versus gradiente de velocidad (fluidos no Newtonianos).	45
16. Reograma de un fluido con comportamiento tixotrópico y reopexico.	48
17. a) Estructura de una micela. b) Vesícula.	57
18. Diferentes valores de volumen de sedimentación.	62
19. Volúmenes de sedimentación.	63
20. Centrifugación.	64
21. Proceso de secado por congelación/liofilización para matrices de ODTs.	73
22. Mecanismo de capilaridad.	82
23. Mecanismo de hinchamiento.	83
24. Deformación de los excipientes.	84
25. Repulsión de cargas.	85
26. Aparato para realizar la prueba de desintegración con base en la USP.	87
27. Aparato de disolución modificado para la prueba de desintegración.	88
28. Aparato de desintegración de Motohiro, et. al.	89
29. (A) Pesa, (B) ODT, (C) esponja de humectación, (D) malla de alambre, (E) varilla de rotación, (F) medio.(b) Aparato mejorado de rotación.	90
30. Esquema del aparato para medir texturas.	90
31. Figura de ElectroForce ® 3100	91
32. Visualización de una ODT al adsorber el colorante completamente en 15 segundos.	92
33. Esta figura muestra un esquema del método de tiempo de humectación.	95
34. Combinaciones de los tratamientos en un diseño estadístico factorial 2 ² .	104
35. a) Experimento factorial sin interacción. B) Experimento factorial con interacción.	104
36. Diseño simplex reticular a) y centroide b).	107

37. Grafica del MSR.	108
38. Esquema de una red neuronal artificial.	110
39. Diagrama de SeDeM.	111
40. Estructuras químicas de los enantiómeros del ibuprofeno.	112
41. Conversión del compuesto R(-) al enantiómero S(+).	116
42. Mecanismo de acción del ibuprofeno.	119
43. Incidencia de muertes por la ingesta de algunos AINEs.	121
44. Fenómeno sucedió por la transformación de las estructuras micelares.	164
45. Sistema molecular propuesto para la suspensión.	166
46. Comparación de tiempos de desintegración de tres superdesintegrantes.	168
47. Desintegración de las ODTs.	186

Índice de tablas

Leyenda	Página
1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.	18
2. Tabla comparativa de las suspensiones defloculas y flóculadas.	39
3. Excipientes empleados en la formulación de suspensiones.	50
4. Diferentes tipos de coloides liófilos.	51
5. Principales agentes suspensoros.	53
6. Agentes auxiliares que aumentan la viscosidad.	54
7. Lista de surfactantes con su respectivo HLB.	55
8. Algunos edulcorantes y su poder saborizante respecto a la sacarosa.	60
9. Resumen algunas tecnologías empleadas en la fabricación de ODTs.	76
10. Algunas marcas de ODTs en el mercado.	79
11. Tipo de excipiente y el porcentaje al que son utilizados.	79
12. Algunos superdesintegrantes empleados en la formulación de ODTs	81
13. Pruebas para ODTs.	87
14. Volumen óptimo de colorante para calcular el tiempo de humectación.	92
15. Algunos principios activos y sus especificaciones para las pruebas de disolución.	97
16. Niveles de objetivos en el dominio cognoscitivo.	99
17. Dosis del ibuprofeno para adultos y niños.	114
18. Parámetros farmacocinéticos de los enantiómeros del ibuprofeno a dosis de 400mg.	115
19. Parámetros farmacocinéticos en niños menores de 5 años.	116
20. Concentraciones inhibitorias de fármacos para cada una de las enzimas COX-1 y COX-2	118
21. Frecuencias de reacciones adversas del ibuprofeno, ácido acetilsalicílico y paracetamol.	120
22. Materia prima empleada en la fabricación de la suspensión farmacéutica.	122
23. Equipo e instrumentos empleados en la fabricación de la suspensión farmacéutica.	122
24. Composición porcentual de las formulaciones en la etapa de desarrollo.	124
25. Concentraciones porcentuales de las formulaciones.	124
26. Composiciones porcentuales de las formulaciones en la la Superficie respuesta.	125
27. Materia prima empleados en la fabricación de las ODTs.	128
28. Equipo e instrumentos empleados en la fabricación de las ODTs.	129
29. Composición porcentual de las formulaciones.	130
30. Composición porcentual de las formulaciones en el diseño factorial para las ODTs.	131

31. Datos para la determinación de la densidad verdadera del ibuprofeno micronizado.	139
32. Descripción de los porcentajes retenidos en la distribución de tamaño de partícula.	139
33. Resultados de viscosidad dinámica, pH y volumen de sedimentación.	140
34. Resultados de las formulaciones en el diseño experimental y el placebo.	141
35. Lecturas de la viscosidad aparente de las formulaciones: placebo y F6.	141
36. Descripción de los porcentajes retenidos para ibuprofeno de compresión directa (DC 90).	143
37. Resultados de las pruebas granulométricas para el ibuprofeno de compresión directa.	144
38. Resultados de las pruebas granulométricas para F6 (5% de croscarmelosa sódica).	144
39. Resultados de las pruebas granulométricas para F7 (20% de croscarmelosa sódica).	145
40. Resultados de las formulaciones en la etapa de desarrollo.	145
41. Resultados de la evaluación de la masa y resistencia mecánica para F6 y F7.	146
42. Resultados de la evaluación de las dimensiones (diámetro y altura) F6 y F7.	146
43. Resultados de la evaluación de la friabilidad y tiempo de desintegración F6 y F7.	147
44. Resultados de la evaluación del tiempo de humectación y porcentaje de agua absorbido.	147
45. Resultados de la evaluación del tiempo de desintegración pasivo F6 y F7.	148
46. Absorbancias de las curvas de calibración para la validación del sistema.	148
47. Factor de respuesta de las curvas de calibración.	149
48. Curvas de calibración para el lote de 5% de croscarmelosa y dureza de 11 a 12kp.	149
49. Exactitud y repetibilidad el lote de 5% y 11-12kp.	150
50. Curvas de calibración para el lote de 20% de croscarmelosa y dureza de 11 a 12kp.	150
51. Exactitud y repetibilidad para el lote de 20% y 11-12kp.	150
52. Relación de absorbancias de las soluciones a 221nm.	151
53. Curvas de calibración para los lotes de 5 y 20% de croscarmelosa.	152
54. Porcentaje disuelto en la disolución para el lote de 5% de croscarmelosa y 11-12kp.	152
55. Porcentaje disuelto en la disolución para el lote de 20% de croscarmelosa y 11-12kp.	152
56. Lista de excipientes para las formulaciones de la etapa de desarrollo.	154
57. Resumen del ANADEVA para las variables de viscosidad y pH.	159
58. Resumen de regresiones para los modelos de primer y segundo orden.	160
59. Lista de materias primas en la formulación de las ODTs.	167
60. Resumen de las pruebas de normalidad y homocedasticidad.	171
61. Resumen de resultados del ANADEVA y del análisis de residuales.	173
62. Modelos de regresión para las variables de monitoreo de las ODTs.	173
63. Ecuaciones del modelo de Suñé-Negre, et. al. Y las propuestas.	179
64. Tratamiento de los resultados granulométricos.	180
65. Análisis de resultados para la validación del sistema y del método.	187
66. Dosis terapéuticas de ibuprofeno para población pediátrica	188
67. Tratamiento de los datos para determinar el tamaño promedio geométrico de la partícula.	192
68. Tratamiento de los datos para determinar el tamaño promedio geométrico de la partícula.	193
69. Propiedades de flujo	194
70. Escala de fluidez respecto al índice de compresibilidad e índice de Hausner	194
71. Tratamiento de los resultados para el esfuerzo cortante y el gradiente de velocidad.	195
72. Resultados de la evaluación de las ODTs.	196
73. Resultados del porcentaje de agua absorbido y tiempo de humectación para las ODTs.	197
74. Resultados del porcentaje de agua absorbido y tiempo de humectación para las ODTs .	197
75. Absorbancias de la prueba de disolución para el lote de 5% de croscarmelosa y 11-12kp.	198

76. Absorbancias de la prueba de disolución para el lote de 20% de croscarmelosa y 11-12kp.	199
---	-----

Índice de gráficas

Leyenda	Página
1. Distribución del tamaño de partícula del ibuprofeno micronizado.	141
2. Reograma de las formulaciones: placebo y F6.	142
3. Distribución del tamaño de partícula del ibuprofeno de compresión directa	143
4. Barridos de ibuprofeno micronizado, 5% y 20% de croscarmelosa. Se muestran las absorbancias de cada solución a 221nm.	151
5. Perfiles de disolución para las formulaciones de 5 y 20% de croscarmelosa sometidos de 11 a 12kp de dureza.	153
6. Grafica de medias marginales para observar el efecto de interacción entre los factores.	160
7. Grafica de superficie de respuesta para la variable de viscosidad.	161
8. Gráfica de contorno bidimensional de la superficie de respuesta de los datos de viscosidad.	162
9. Superficie de respuesta para la variable del porcentaje de friabilidad.	174
10. Superficie de respuesta para la variable del tiempo de desintegración, método farmacopeico.	175
11. Superficie de respuesta de la variable del tiempo de humectación.	175
12. Superficie de respuesta de la variable del porcentaje de agua absorbido.	176
13. Optimización de la respuesta con el tiempo de desintegración método farmacopeico	177
14. Optimización de la respuesta con el tiempo de humectación.	178
15. Gráfica de radar de las propiedades granulométricas.	180
16. Comparación de métodos de tiempo de humectación y de desintegración	182
17. Curvas de regresión para las observaciones del porcentaje de agua absorbida vs tiempo de humectación.	183
18. Gráfica de contornos del porcentaje de agua absorbida.	183
19. Diámetro promedio geométrico del ibuprofeno micronizado.	192
20. Diámetro promedio geométrico del ibuprofeno de compresión directa (DC 90).	193
21. Fuerza de cizalla versus gradiente de velocidad. Comportamiento psuedoplástico para ambas formulaciones.	195

1.1 INTRODUCCIÓN

Las compañías farmacéuticas se enfrentan a retos competitivos en la incursión de los genéricos, al desarrollo de nuevas formas farmacéuticas y en la reducida productividad de IyD (investigación y desarrollo). Por ende, son vitales las estrategias para llevar eficientemente productos al mercado y para el manejo del ciclo de vida de los mismos (94).

Por otra parte, de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en el 2010 habían 117,409 millones de habitantes en México, de los cuales 21.3% representan niños entre 5 y 14 años de edad. Esta población junto con los de la tercera edad, representan los más vulnerables ante impactos en la salud. Por esta razón, las farmacéuticas han considerado el campo pediátrico como un mercado fructífero para la formulación de medicamentos (95).

Sin embargo, las propiedades fisicoquímicas y organolépticas del medicamento, como la solubilidad, estabilidad química y el sabor, son factores importantes para determinar qué formulación es factible para llevar a cabo (96). Debido a estos retos técnicos que se encuentran durante el desarrollo de la formulación, es importante la utilización de una metodología eficaz. El diseño de experimentos (DDE) y el análisis estadístico se han utilizado ampliamente para el desarrollo de la formulación y son útiles en la optimización de procesos y en la validación del mismo (101). La principal ventaja del uso de DDE es examinar todos los factores potenciales del experimento de manera simultánea, sistemática y rápida. Esto último permite identificar los factores críticos, ajustar el diseño de experimentos y realizar la optimización de la formulación, o bien, del proceso de manufactura (102).

En lo que respecta a formas farmacéuticas, las suspensiones son los productos más recomendados para usos pediátricos y geriátricos (97). Además de ser una opción de fabricación cuando la cantidad o propiedades del principio activo no permiten su formulación en forma de comprimidos, además presentan un proceso de fabricación relativamente simple al requerir poco equipo especializado (16).

Después de las suspensiones se encuentra una innovación tecnológica: las tabletas de desintegración oral (ODTs por sus siglas en inglés). Esta forma farmacéutica se diseñó con la idea de cubrir las necesidades

de aquellos pacientes, principalmente en niños, que presentan dificultades para ingerir otras formas sólidas como capsulas, puesto que las ODTs se desintegran en menos de 30 segundos (66).

Un fármaco empleado en el tratamiento del dolor en niños es el ibuprofeno. Este principio activo pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroideos (por sus siglas, AINES) cuyo amplio índice terapéutico, excelente margen de seguridad y pocos efectos tóxicos lo convierten en una excelente opción por sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias (10).

En la presente tesis se desarrollaron dos nuevos guiones experimentales para la asignatura de Tecnología Farmacéutica I (1709), que contienen ibuprofeno para uso pediátrico. Dichas formulaciones fueron una suspensión oral y otra para ODTs. El desarrollo de las formas farmacéuticas se realizó a través de diseños estadísticos factoriales

1.2 Objetivos

1.2.1. Objetivos generales

- 1.- Plantear y desarrollar un guión experimental para la fabricación de una suspensión farmacéutica para uso pediátrico que contiene ibuprofeno a través de un diseño estadístico factorial.
- 2.- Plantear y desarrollar un guión experimental para la fabricación de tabletas de desintegración oral (ODTs) que contienen ibuprofeno para uso pediátrico mediante un diseño estadístico factorial.

1.2.2. Objetivos particulares

- 1.- Evaluar el efecto cuantitativo y cualitativo de los factores de porcentaje de Avicel RC 591 y Polisorbato 80 sobre las variables de viscosidad dinámica, potencial de hidrógeno, densidad y volumen de sedimentación
- 2.- Evaluar el efecto cuantitativo y cualitativo de los factores de resistencia mecánica y porcentaje de croscarmelosa sódica sobre las variables de porcentaje de friabilidad, tiempo de desintegración (farmacopeico), tiempo de humectación, porcentaje de agua absorbido y tiempo de desintegración pasivo.
- 3.- Examinar el comportamiento de los perfiles de disolución de las ODTs de 5% y 20% de croscarmelosa sódica cuya resistencia mecánica oscila de 11 a 12 kp.

2.0 FORMULACIONES PEDIÁTRICAS (66-68)

Los medicamentos utilizados en niños han sido aprobados históricamente para pacientes adultos, sin embargo, raras veces fueron evaluados en población pediátrica. En 1994 comenzó la normatividad por parte de la Agencia de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) para exigir información a las industrias farmacéuticas acerca de la seguridad y eficacia de medicamentos para uso pediátrico; ya que, anteriormente, se extrapolaban los resultados de los adultos a los niños.

Una vez establecida la normatividad, las ventas en la industria farmacéutica decayeron. De modo que la FDA en 2002 emitió un documento titulado Best Pharmaceuticals for Children Act en el que otorgaba un incentivo a las empresas farmacéuticas. Este incentivo se denominó “The Pediatric Exclusivity Rule” que garantizaba al patrocinador un periodo de 6 meses adicionales para tener el control de la patente. Para el 2007, la FDA concedió la regla de exclusividad a 136 medicamentos.

En la Unión Europea, la legislación llegó en enero de 2007 y el documento fue publicado en el Diario Oficial de la Unión Europea con el numero 1901/2006. En él también se incluyó un incentivo a la industria farmacéutica por un periodo de 6 meses. Empero, esta legislación resultó ser más rigurosa que la de Estados Unidos porque requería un periodo de monitoreo por 12 meses post comercialización.

Actualmente las agencias de Estados Unidos y de la Unión Europea dictaminaron que los medicamentos pediátricos deben tener las leyendas correspondientes para dicha población y además, presentar estudios preclínicos y clínicos.

En México existe una carencia de fórmulas pediátricas, lo que obliga a los médicos a recurrir al uso de tabletas trituradas disueltas en disolventes o administrar el polvo que contienen las cápsulas (68). Por consiguiente, estas fórmulas se administran sin información respecto a su biodisponibilidad, eficacia y toxicidad. Raras veces se dispone de fórmulas con cantidades adecuadas para neonatos, bebés y niños pequeños. Esto conduce a errores en el cálculo de dosificación y dilución, especialmente en situaciones apremiantes como en unidades de urgencias, unidades de prematuros y unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales (67, 68).

Ahora bien, la población pediátrica representa un grupo heterogéneo de características fisiológicas. El espectro se extiende desde un niño recién nacido prematuro hasta el adolescente. La clasificación de la población pediátrica es (68):

- Prematuros recién nacidos
- Neonatos (0-27 días)
- Infantes (28 días a 23 meses)
- Niños (2-11 años)
- Adolescentes (12 años hasta 16 o 18, dependiendo de la región)

El medicamento para población pediátrica debe de ser de fácil administración y de buen sabor. Se deben preparar con el mínimo de excipientes, que sean seguros y además presentar una adecuada Biodisponibilidad (66-68).

Algunos excipientes que han sido utilizados en preparaciones para adultos pueden presentar problemas para la población pediátrica. La American Academy of Pediatrics (AAP) ha reportado problemas con aspartame, sacarina, algunos agentes colorantes y con propilenglicol (66, 67). Por su parte, la EMA ha prohibido la ingesta de propilparabeno en medicamentos para población pediátrica y neonatos (*ibidem*).

A nivel mundial los medicamentos pediátricos se comercializan en una gran variedad de formas, tales como tabletas, capsulas, soluciones, inyecciones, suspensiones, entre otras. La selección de la dosis depende de una serie de factores tales como la solubilidad y la permeabilidad. De estas dos características surge el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS por sus siglas en inglés) la cual agrupa a los fármacos en cuatro clases (tabla 1). Esta clasificación juega un papel importante en la selección de la formulación y la forma farmacéutica.

Cerca del 75% de un total de 300 medicamentos que se comercializan a nivel mundial se presentan en forma solida independientemente del BCS (66). En la población pediátrica las suspensiones son las de mayor aceptación seguidos de las tabletas (figura 1).

Tabla 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Clase	Solubilidad acuosa	Permeabilidad intestinal
1	Alta	Alto
2	Baja	Alto
3	Alta	Bajo
4	Baja	Bajo

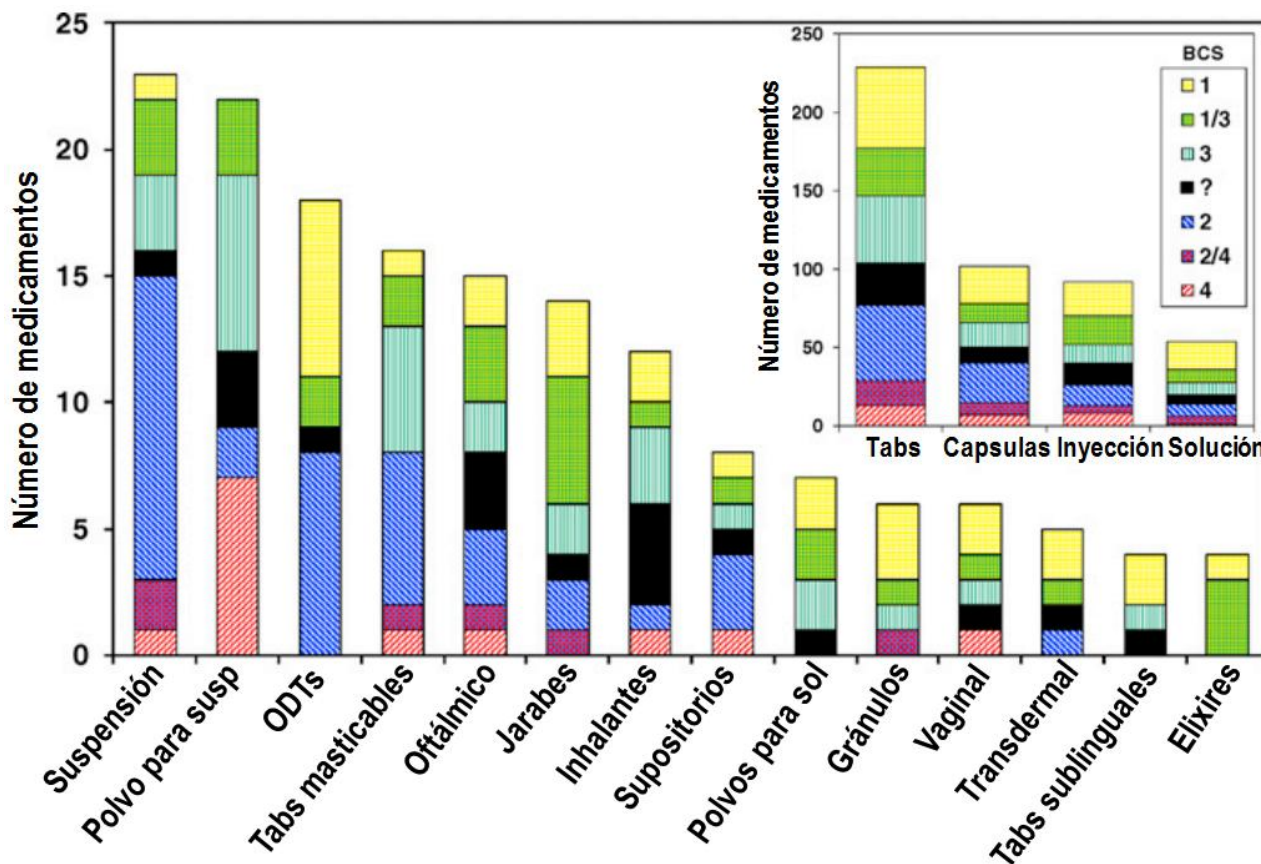


Figura 1. Cantidad de fármacos elaborados en distintas formas farmacéuticas preferidas por la población pediátrica.

Fuente: Gupta Abhay y Khan Mansoor A. (2013) *Inter. J. of Phar.* 457:337–358.

La elección de la forma farmacéutica depende de la edad, por ejemplo los supositorios son elegidos para los neonatos, las soluciones o jarabes para infantes; soluciones, jarabes y suspensiones, o bien formas solidas como efervescentes y tabletas de desintegración oral (ODTs) son preferidos para la población de 2 a 5 años. El resto de las tabletas como las masticables son para niños 6 a 11 años.

Es aconsejable que en las formulaciones se eviten los sabores “desagradables” para incrementar la aceptación por parte de los niños. El sabor dulce es un factor importante en la población pediátrica, ya que es reconocido a temprana edad. Por ejemplo, estudios de mercado muestran que los sabores de “bubble gum” y “uva” son más aceptados por niños estadounidenses, mientras que los sabores “cítricos” y de “cereza” son los preferidos por la comunidad europea. El azúcar debe ser evitada debido a su alto contenido energético.

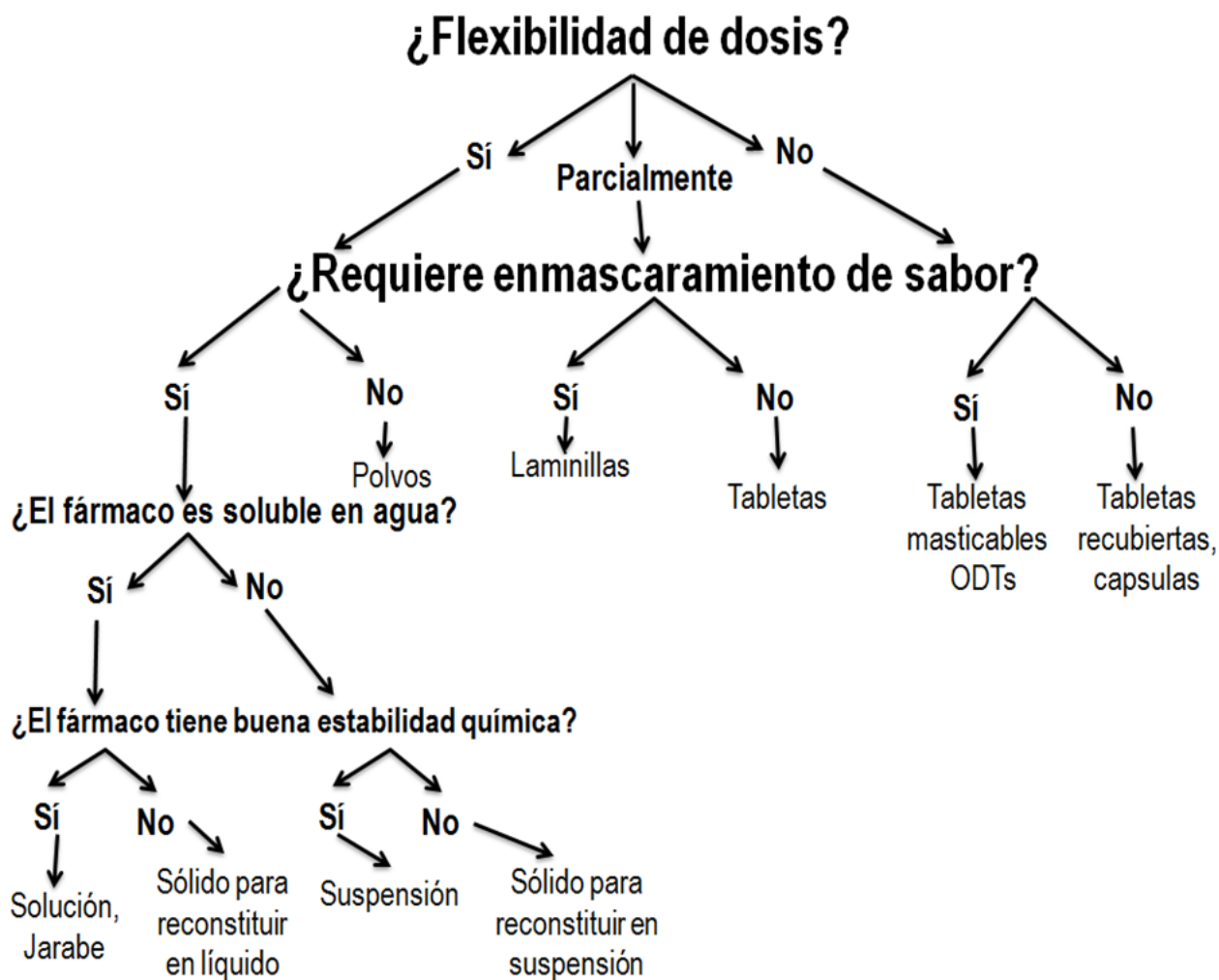


Figura 2. Diagrama de decisión para la elección de la forma farmacéutica para uso pediátrico.

Fuente: Strickley Robert G., Iwata Quynh y Wu Sylvia (2008) *J. of Phar. Sci.* 97:1731-1774.

Otro factor importante es el color del medicamento, pues aumenta la aceptación. Paradójicamente, el uso de colorantes debe ser utilizado con precaución, puesto que algunos de ellos pueden ser dañinos para el organismo.

Algunas consideraciones para formular un medicamento de uso pediátrico son las que se presentan en la figura 2. Este diagrama ayuda básicamente a elegir la forma farmacéutica con base en una serie de condicionales tales como, si la dosis puede ser flexible, es decir, si la dosis debe ser precisa debido al estrecho margen de seguridad del fármaco. Dos, si requiere enmascaramiento del sabor, ya que el principio activo tiene un sabor “desagradable”. Tres, si es soluble en agua. Y cuatro, si el fármaco en dicha solución es estable químicamente. Todo esto ayudará a un diseño que evite el uso excesivo de excipientes, así como la aplicación de un proceso laborioso.

3.0. SUSPENSIONES FARMACÉUTICAS

3.1. Generalidades

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 10ª edición define a la suspensión farmacéutica como un sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los fármacos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (fármacos) insolubles, pero dispersables en la fase externa (11).

Desde el punto de vista fisicoquímico, una suspensión farmacéutica es una dispersión coloidal en la cual se encuentra inmerso un fármaco insoluble u otras sustancias en una fase continua que puede ser un líquido (suspensiones líquidas) o un semisólido (geles o pastas) (12,13).

Las dispersiones son clasificadas con base en el tamaño de la partícula como (14):

- Dispersiones moleculares: partículas menores a 1.0 nm
- Dispersiones coloidales: partículas entre 1.0nm y 0.5µm
- Dispersiones “gruesas”: Partículas mayores a 0.5µm. Entre las que se hallan las suspensiones y las emulsiones farmacéuticas.

La concentración de la fase dispersa puede variar dependiendo de la ruta de administración. Por ejemplo, en las suspensiones parenterales la concentración oscila entre 0.5% y 30%, además, tienen una baja viscosidad; mientras que las suspensiones orales pueden exceder el 20% con valores altos de viscosidad (12).

Las suspensiones farmacéuticas se clasifican con base en la ruta de administración en cinco grupos (14):

1. Suspensiones orales
2. Suspensiones parenterales
3. Suspensiones con aplicación externa
4. Preparaciones inyectables
5. Aerosoles que pueden ser aplicados sobre la piel o en los pulmones

Las dos primeras clasificaciones pueden ser preparadas como polvos secos para reconstituirse con la adición de agua. Esta metodología minimiza la tasa de degradación del fármaco en el periodo de almacenamiento (12).

Hoy en día, muchos fármacos están presentados como suspensiones. Algunas clases terapéuticas y ejemplos son:

- Suspensiones antiácidas: de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio
- Suspensiones antibacterianas: de amoxicilina
- Suspensiones analgésicas: de ibuprofeno
- Suspensiones antihelmínticas: de albendazol
- Suspensiones anticonvulsivantes: de valproato de magnesio
- Suspensiones antifúngicas: de natamicina

Una suspensión farmacéutica ideal debe tener las siguientes características (12):

- El sólido suspendido no debe sedimentar rápidamente.
- Las partículas que se depositen en el fondo del recipiente no deben formar un sólido que sea imposible de resuspender (cake).
- La suspensión no debe ser demasiado viscosa para fluir por el orificio del frasco o bien, a través de la jeringa de dosificación.
- El sistema deberá permanecer homogéneo, al menos, durante el tiempo de agitación y el retiro de la dosis.
- En el caso de ser para aplicación externa, deberá tener la viscosidad adecuada para cubrir el área de afectación.
- Debe tener color y sabor agradable.

3.1.1. Ventajas y desventajas de las suspensiones

Como todas las formas farmacéuticas, las suspensiones tienen ventajas y desventajas que hacen su elección sobre las otras. De acuerdo a Florence y Attwood (13), Sinko y Singh (12), y Rainsford (10), algunas de las ventajas que presentan las suspensiones son las siguientes:

1. El paciente tiene problemas para deglutir formas sólidas, por lo que, las suspensiones representan la elección idónea, particularmente para población pediátrica y geriátrica.
2. Cuando el fármaco es insoluble en la fase continua, la suspensión permite dispersarlo a través de excipientes.
3. Ofrecen resistencia relativa a la degradación del fármaco debido a hidrólisis, oxidación o actividad microbiana.
4. Grandes cantidades de fármaco pueden ser incorporadas en el medio dispersante.
5. Entre menor sea el tamaño de partícula del fármaco, mayor estabilidad física tendrá el sistema. Así mismo, será mayor el área de contacto con la zona de absorción.
6. Por último, las suspensiones representan una opción para enmascarar el sabor del principio activo.

Respecto a las desventajas que presenta la forma farmacéutica se encuentran:

1. Imposible administrarse a personas inconscientes. Al igual que muchas otras formas farmacéuticas.
2. Cuando los sólidos dispersos están en grandes cantidades queda comprometida la estabilidad física de la suspensión, ya que tienden a flocular.
3. No todos los principios activos pueden formularse en suspensiones.
4. El efecto terapéutico no es inmediato después de su ingesta.
5. En muchas ocasiones, para estabilizar la suspensión desde el punto de vista físico, se aumenta la viscosidad y disminuye el tamaño de partícula. No obstante, al aumentar la viscosidad se tiene problemas de dosificación. En cuanto al tamaño de partícula, se presenta el problema de “cake” (difícil resuspendibilidad).

3.1.2 Estabilidad de suspensiones (12-14, 16)

Para la formulación de suspensiones farmacéuticas se requiere del conocimiento de las propiedades de ambas fases: dispersa y dispersante. El material para la formulación de las suspensiones deberá ser seleccionando cuidadosamente, teniendo en cuenta la ruta de administración y los posibles reacciones adversas.

Existen tres atributos muy importantes para la estabilidad de las suspensiones, las cuales son: química, física y termodinámica (figura 3). Para lograr obtener estabilidad en las tres categorías es recomendable empezar por aquella que sea crucial y restrictiva para la formulación. Por ejemplo, si durante la investigación se establece que la estabilidad química es de suma importancia y por consecuencia, requiere el uso de un estabilizador de pH, luego entonces, es aconsejable iniciar por este rubro.

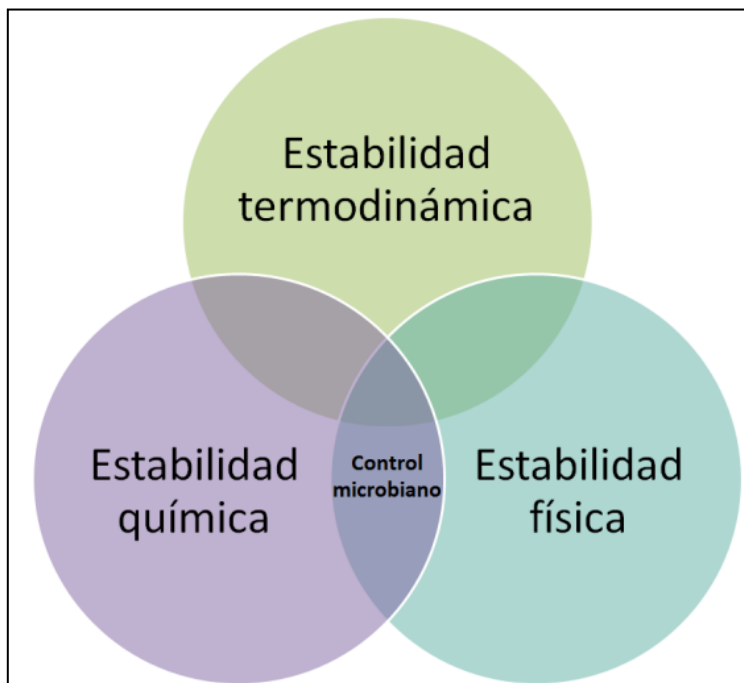


Figura 3. Tipos de estabildades en una suspensión farmacéutica.

3.1.2.1 Estabilidad química (12-14, 16)

Generalmente se hace alusión a los fenómenos químicos de hidrólisis, oxidación y fotodegradación. Los parámetros de la formulación pueden abordar uno o la combinación de ellos. A continuación se describen brevemente algunas dinámicas para lograr dicha estabilidad:

- a) Hidrólisis: 1) Reducir la solubilidad del fármaco en la fase externa, 2) ajustar el pH para evitar la catálisis por acción de un medio ácido o básico, 3) reducir la temperatura de almacenamiento y 4) retirar el agua momentáneamente, es decir, liofilizarlo.
- b) Oxidación: 1) Adicionar un antioxidante a la formulación, 2) remover el oxígeno del medio durante el proceso de fabricación y en su periodo de almacenamiento o bien, 4) reducir la temperatura de almacenamiento.

- c) Fotodegradación 1) disminuir la solubilidad del fármaco en la fase externa en caso de que la fotodegradación suceda dentro de la fase continua ó 2) emplear embases primarios y secundarios que eviten el contacto con la luz.

3.1.2.2 Estabilidad física (12-14, 16)

Cuando las suspensiones se dejan en reposo por un largo periodo de tiempo, las partículas tienen a formar agregados que eventualmente sedimentan y en ocasiones forman el denominado “cake”. Cuando la fase dispersa está bien distribuida, es decir, en partículas pequeñas (defloculadas), el periodo de sedimentación sucede lentamente y cuando por fin se forma un sedimento, muchas veces resulta difícil de resuspender. En el caso de que las suspensiones sean floculadas, los agregados (flóculos) se forman rápidamente y el sedimento puede resuspenderse fácilmente. Algunas de las estrategias para lograr la estabilidad física son:

- 1) Incrementar la viscosidad del medio, 2) disminuir el tamaño de partícula del fármaco y 3) crear una estructura en la fase externa que evite la sedimentación.

Básicamente, la estabilidad física queda determinada por las variables de la Ley de Stokes, la cual se discutirá en temas *a posteriori*.

Otro tipo de estabilidad que puede incluirse en esta categoría es la que concierne al crecimiento microbiano. Para ello, algunos factores de interés que pueden manipularse para garantizar su esterilidad son:

- a) Reducir la cantidad de agua en formulaciones cuya fase externa no sea acuosa.
- b) Remover cualquier componente que no sea esencial para la formulación y que pueda ser fuente de nutrientes para microorganismos.
- c) Ajustar el pH, aunque esta variable está asociada con la estabilidad química, puede manipularse para evitar intervalos de pH donde los microorganismos suelen crecer, o bien, para que los agentes antimicrobianos puedan ejercer su efecto eficientemente.
- d) Ajustar la temperatura de almacenamiento. Por ejemplo, la mayoría de los organismos del reino fungí crecen a temperaturas de 18 a 25°C, mientras que las bacterias lo hacen a 30 a 37°C. Temperaturas mayores a 40 grados pueden destruir la mayoría de microorganismos, pero puede

afectar la estabilidad química de los componentes de la formulación. Mientras que a temperaturas de 4 a 15°C, provoca que los microorganismos entren a un estado de quiescencia.

- e) La adición de conservadores pueden realizar sinergia con el factor de la temperatura.

3.1.2.3 Estabilidad termodinámica (12-14, 16)

La estabilidad termodinámica está íntimamente relacionada con la física, sin embargo, la diferencia consiste en que la primera se enfoca en los fenómenos moleculares, mientras que la segunda es a nivel macroscópico. Bajo ese tenor, el principal fenómeno a considerar es el proceso de floculación y defloculación, el cual se controla generalmente con base en las propiedades de la partícula. Algunas consideraciones para alcanzar esta estabilidad son:

- 1) Adición de polímeros que se integren a la superficie de las partículas, 2) agregar sustancias con cargas (agentes floculantes), 3) integrar surfactantes no iónicos, 4) ajustar la fuerza iónica de la fase externa, o bien, 5) ajustar el pH del medio con base al valor del pKa del fármaco.

3.2. Principios fisicoquímicos

3.2.1 Propiedades interfaciales; tensión interfacial

Varios tipos de interfases pueden existir dependiendo del estado de agregación de la fase: sólido, líquido o gas. Usualmente, las combinaciones entre las fases pueden agruparse en dos tipos: interfases líquidas e interfases sólidas (12). Por otra parte, el termino de superficie es utilizado habitualmente para referirse a interfases sólido-gas o gas-líquido. Sin embargo, puede apreciarse que una superficie es una interfase (12, 13).

Por lo tanto, un fenómeno interfacial puede definirse como aquel relacionado a la interacción de por lo menos, la superficie de una fase (sólida o líquida) con otra (sólida, líquida o gaseosa), donde las propiedades de las moléculas son diferentes de aquellas que se encuentran en el interior de la fase (17, 12, 13).

Las propiedades interfaciales juegan un importante rol para modificar las características físicas de las suspensiones farmacéuticas. Una de las propiedades más importantes es la tensión superficial (14).

La fase dispersa está suspendida en forma de partículas pequeñas que le confieren una gran área de contacto y por ende, posee una gran energía libre superficial. La ecuación que describe este comportamiento está dada por la siguiente expresión:

$$\Delta G = \sigma \Delta A$$

Donde ΔG es el incremento de la energía libre de Gibbs, ΔA representa el aumento del área y σ es la tensión interfacial entre las partículas solidas y el medio disperso (13, 17).

Para lograr un estado termodinámicamente estable, el sistema tiende a reducir la energía libre de Gibbs, es decir, ΔG tiende a cero. Esta condición es alcanzada por el sistema al reducir el área, y para ello, las partículas se juntan formando flóculos que al final sedimentan por acción de la gravedad (12,14).

Otra forma de reducir ΔG es a través de la tensión interfacial. Esta propiedad es la fuerza con la que las partículas se atraen hacia el interior de la fase, haciendo que el sistema se encuentre en un estado de mínima energía (superficie mínima). La adición de surfactantes puede disminuir el valor de γ , haciendo que el sistema sea termodinámicamente más estable (12,14).

3.2.2. Propiedades eléctricas; teorías de la doble capa

Cuando las partículas dispersas están en contacto con una solución acuosa que contiene un electrolito, las partículas pueden selectivamente adsorber una especie cargada.

Los sistemas coloidales con carga deben cumplir con las condiciones de electroneutralidad. El ión coloidal tiene una carga neta muchas veces mayor que la de los iones pequeños, por lo que requiere un exceso de contra-iones para lograr la electroneutralidad. Los co-iones son los iones de igual signo que el coloide y se encuentran en los límites de la zona de electroneutralidad (figura 4) (17).

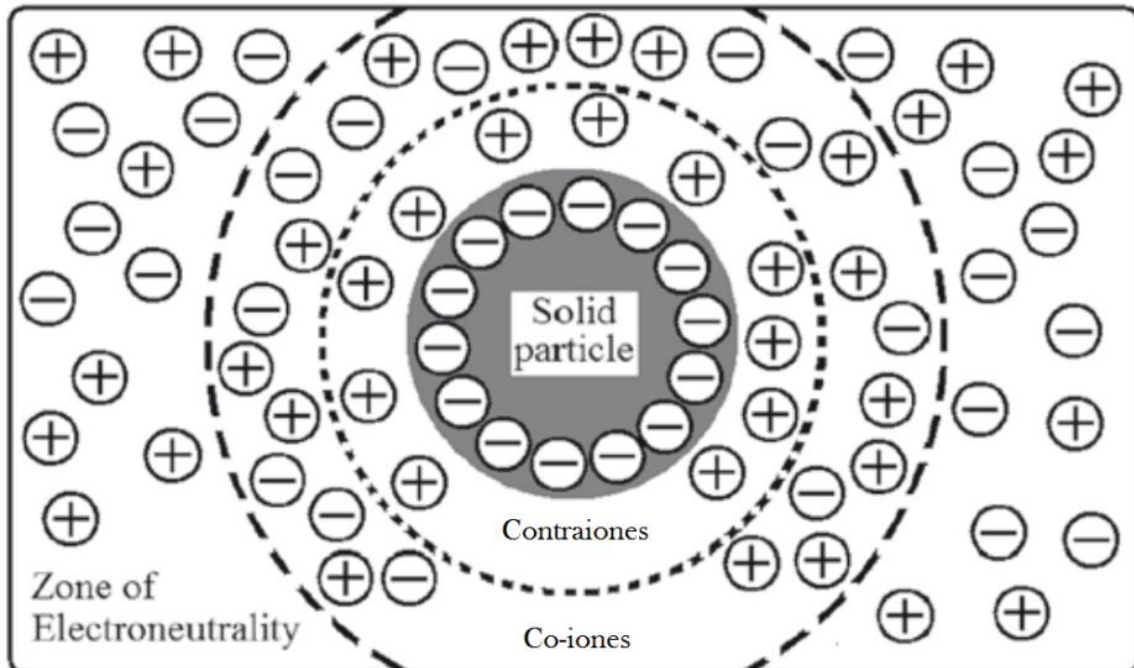


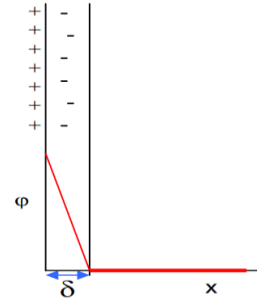
Figura 4. La partícula sólida (en el centro) ha adsorbido los iones con carga negativa (aniones) por lo que la carga neta es negativa. Para cumplir la electroneutralidad, los contraiones (carga positiva) se agrupan en torno a la partícula central. Mientras que los co-iones (carga negativa) se agrupan en la periferia para cumplir la electroneutralidad.

Fuente: Kulshreshtha Alok K., Singh Onkar N. y Wall G. Michael (edit.). (2010). *Pharmaceutical suspensions; from formulation development to manufacturing*.

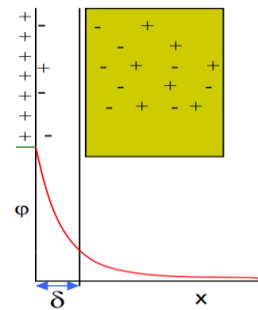
Las teorías de la doble capa eléctrica tratan de la distribución de contra iones y co-iones en las proximidades de una superficie cargada que está en contacto con un medio. Existen tres principales teorías que para su explicación se hará la suposición que una partícula está cargada positivamente.

Las fuerzas en la superficie de una partícula afecta el grado de floculación. Las fuerzas de atracción entre los fármacos insolubles son de tipo London. Mientras que las fuerzas de repulsión son aquellas que se llevan a cabo por la interacción de la doble capa de las partículas (12).

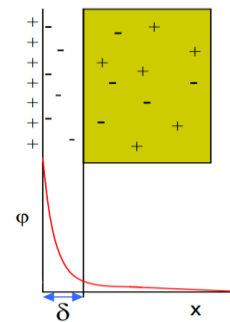
Doble capa de Helmholtz: La primera posibilidad es que la carga negativa se localice en un plano a una distancia (x). Luego, habrá una distancia δ a la cual el potencial (ϕ) es cero por el acomodo homogéneo de las cargas



Doble capa de Gouy-Chapman: No se equilibra la carga negativa a la distancia δ , sino que se distribuye de manera difusa por toda la solución junto con las cargas positivas. De modo que el potencial no disminuye súbitamente, sino paulatinamente. Esta doble capa se conoce como doble capa difusa.



Doble capa de Stern: La carga negativa no equilibra suficientemente a la carga positiva de la superficie a la distancia δ , sin embargo, el potencial baja casi a cero en esta región, mientras que el resto de la capa es difusa, esto es, hay una combinación de partículas cargadas.



3.2.2.1 Potencial Zeta o electrocinético

Es el potencial localizado en el plano de corte, *id est*, la zona que separa la parte fija de la móvil, pero dentro de la parte móvil. Es una medida del trabajo necesario para separar la parte difusa de la parte fija de la doble capa (figura 5) (12, 14, 16).

El potencial zeta tiene la principal aplicación en la estabilidad de los sistemas que contienen partículas suspendidas, ya que controla el grado de repulsión entre las partículas adyacentes con carga similar. Si el potencial zeta es reducido por debajo de un cierto valor, las fuerzas atractivas exceden a las de repulsión y las partículas se fusionan, formando agregados: flóculos que al final sedimentarán (12-16).

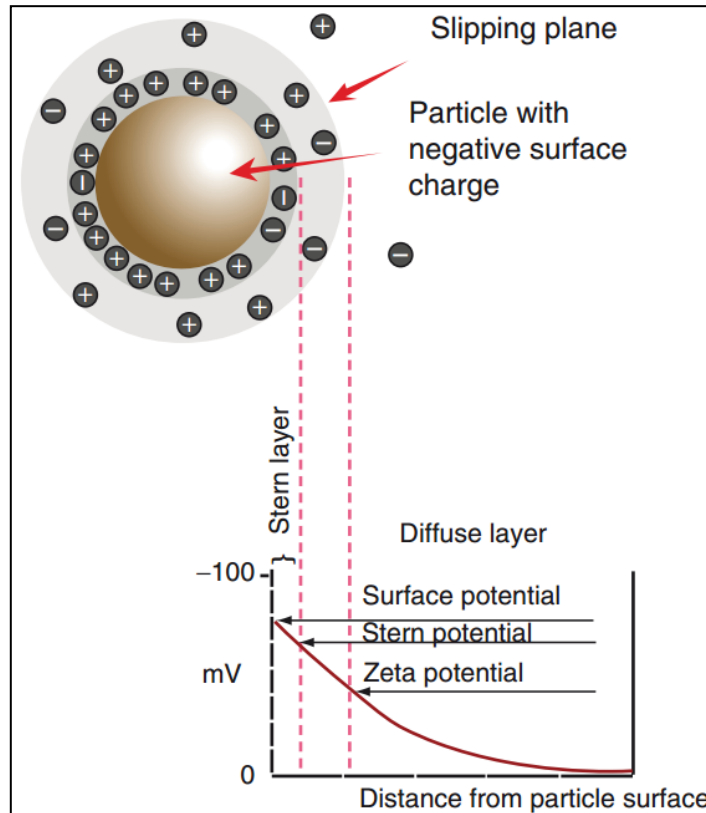


Figura 5. Localización del potencial zeta dentro de la doble capa de la partícula.

Fuente: Kulshreshtha Alok K., Singh Onkar N. y Wall G. Michael (edit.). (2010). *Pharmaceutical suspensions; from formulation development to manufacturing*.

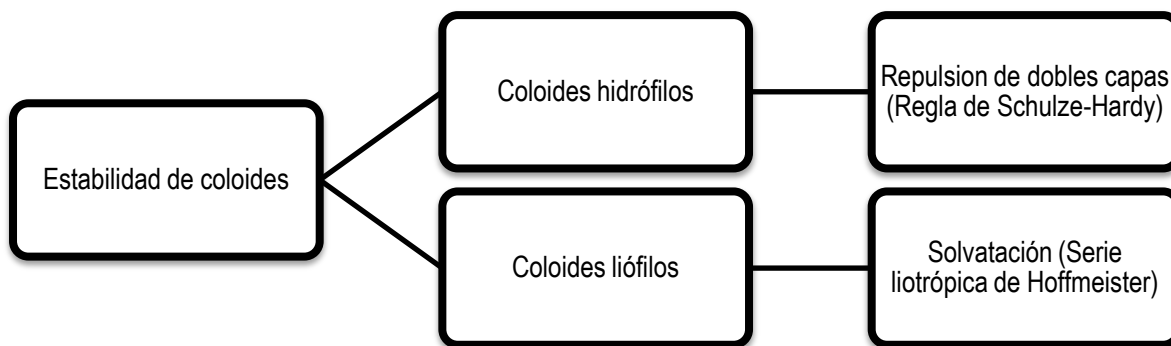
3.2.3. Tipos de sistemas coloidales

Para que una suspensión sea estable desde el punto de vista físico, no deberá sedimentar. Desde el punto de vista termodinámico, la energía libre superficial deberá tender a cero. Y desde el punto de vista químico, el fármaco deberá permanecer sin alteración (12-14, 16).

Ahora bien, para explicar la estabilidad física, debe conocerse la naturaleza del coloide el cual puede ser: a) hidrófobo o bien, b) hidrófilo. En el siguiente esquema se resumen las principales teorías que describen la estabilidad termodinámica de los coloides:

Con base en el esquema anterior, los coloides liófilos requieren poseer carga para que opere la repulsión entre dobles capas eléctricas. Por lo que puede adicionarse electrolitos en pocas cantidades. Sin embargo,

un exceso de ellos provocará la floculación debido al adelgazamiento de la doble capa. La regla de Schulze-Hardy explica que diferentes electrolitos dan diferentes grados de floculación. El ión responsable de la floculación es el contra ión en exceso, el cual, produce una compresión del espesor de la doble capa. Su capacidad floculante depende de su valencia pero no de la naturaleza del contra ión. Por ejemplo, la concentración de floculación del ion Ca^{2+} es aproximadamente menor que la del Na^+ (19).



Para el caso de los coloides hidrófilos, la adición de un exceso de electrolito comprime la doble capa, no se produce la floculación, salvo que el contra ión compita con el ión coloidal por el agua de hidratación. De modo que la capacidad floculante no depende de la valencia, pero sí de la naturaleza del contra ión. La capacidad de los iones está determinada por la serie liotrópica de Hoffmeister. Por ejemplo, si tuviéramos una partícula cargada negativamente y adicionáramos el ion Cl^- y SCN^- , el ion cloruro atraería hacia él las moléculas de agua en comparación con el SCN^- . Al no tener agua de solvatación, las partículas se acercarían unas a otras, se fusionarían y por ende, sedimentarían (19).

3.2.3.1. Teoría DLVO (Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek). Estabilización electrostática

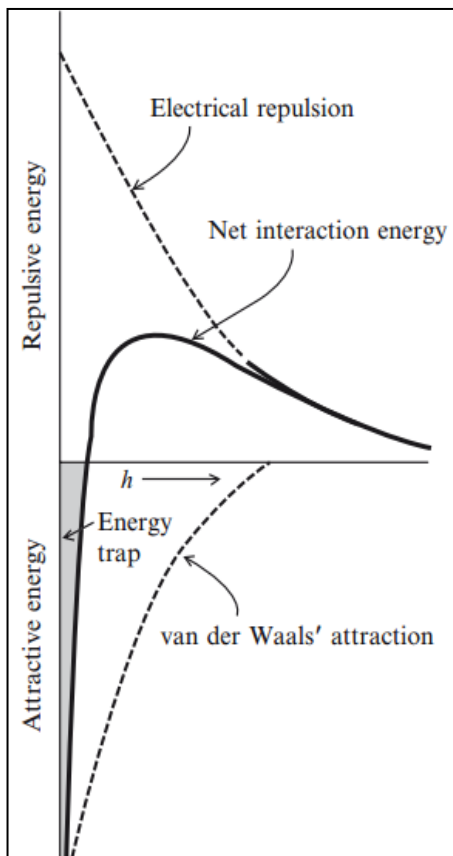
La estabilidad de un coloide puede estudiarse a través de una representación gráfica de la energía atractiva (Van der Waals) y energía repulsiva (repulsión dobles capas) como función de la distancia de separación entre partículas (12). Como se mencionó previamente, el potencial zeta juega un rol muy importante en la estabilidad de las suspensiones. Ya que, una valor bajo de dicho potencial, el sistema estará sentenciado a sedimentar (14).

Derjaguin, Landau, Verwey y Overbeek trabajaron independientemente para describir la estabilidad electrostática de las dispersiones coloidales. El resultado de sus observaciones fue la teoría DLVO (en honor a las iniciales de los nombres de los científicos) postulada en 1948.

De acuerdo a esta teoría, el potencial de energía de interacción entre las partículas (E_i) es el resultado del potencial de la doble capa (E_R) y el potencial de atracción de Van der Waal (E_A):

$$E_i = E_A + E_R$$

El potencial de repulsión depende de varios factores, tales como el potencial zeta, el radio de la partícula, la distancia entre partículas y la constante dieléctrica del medio. Mientras que para el potencial de atracción engloba el radio de la partícula y la distancia interparticular. Obsérvese la figura 6, en la cual, la energía total es el resultado de las fuerzas de repulsión y atracción a una distancia (h) definida. Esta curva de energía total está en el plano de la repulsión, de modo que el valor máximo es conocido como la barrera energética. Si dos partículas rebasan dicha barrera, la energía de atracción será mayor, formándose flóculos que eventualmente sedimentaran.



Adicionalmente, para la estabilización, se pueden agregar surfactantes que son adsorbidos en la periferia de las partículas para evitar la unión, de modo que debe ser incluida en la ecuación el potencial atribuido al surfactante (E_S) (14).

$$E_i = E_A + E_R + E_S$$

Desafortunadamente la teoría DLVO no se debe aplicar indistintamente a cualquier sistema de dispersión coloidal, únicamente es aplicable a sistemas con coloides hidrófobos.

Figura 6. La energía neta es el resultado de la energía de repulsión y la de atracción.

Fuente: Kulshreshtha Alok K., Singh Onkar N. y Wall G. Michael (edit.). (2010). *Pharmaceutical suspensions; from formulation development to manufacturing.*

3.2.3.2. Floculación y coagulación

En muchas ocasiones se emplea el término floculación y coagulación de manera indistinta. Sin embargo, siguiendo el razonamiento de la teoría DLVO, observar la figura 7, la curva "B" es la representación neta de energías en que las partículas deben vencer la barrera energética (V_M) para poder formar aglomerados. Sin embargo, si no sobrepasan dicha barrera, las partículas pueden entrar a un valor mínimo de la curva "B", pero cuyo potencial de atracción es mayor (P), por lo que las partículas podrán unirse. Una posible consecuencia de ello es la formación del "cake" que es difícil de redispersar. Siguiendo la curva B, se presenta un segundo valor mínimo (S) en el cual, se forman agregados con una pequeña fuerza de atracción. Estos agregados pueden ser separados mediante agitación mecánica. Por lo anterior, la coagulación se presenta en el primer valor mínimo (P). Mientras que la floculación sucede en el segundo valor mínimo (S) (12-14).

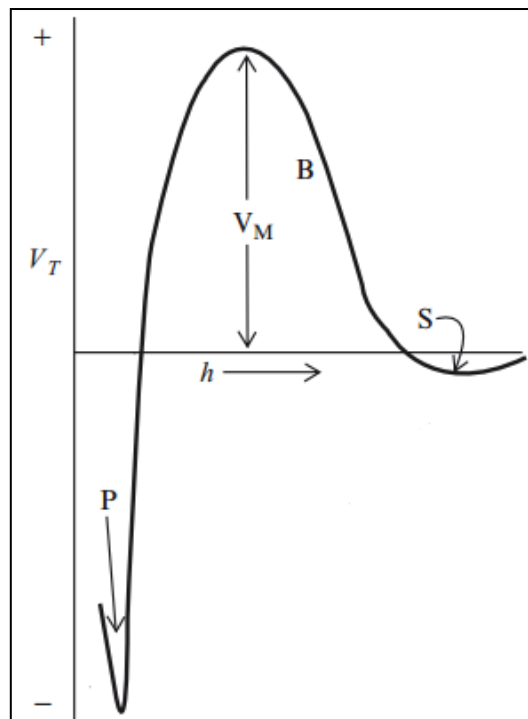


Figura 7. Curva de energía. "P" primer valor mínimo donde ocurre la coagulación. "S" segundo valor mínimo donde sucede la floculación. "VM" valor de la barrera energética. "h" distancia entre partículas. "VT" valor total de la curva de energía.

Fuente: Kulshreshtha Alok K., Singh Onkar N. y Wall G. Michael (edit.). (2010). *Pharmaceutical suspensions; from formulation development to manufacturing*.

Por lo tanto, con base en la curva de energía se pueden clasificar las suspensiones como: a) Suspensiones dispersas (dominan las fuerzas de repulsión), b) floculada al segundo valor mínimo y 3) fuertemente floculadas (coagulación) al primer valor mínimo (figura 8). En estas últimas dos la fuerza predominante es la atractiva (21).

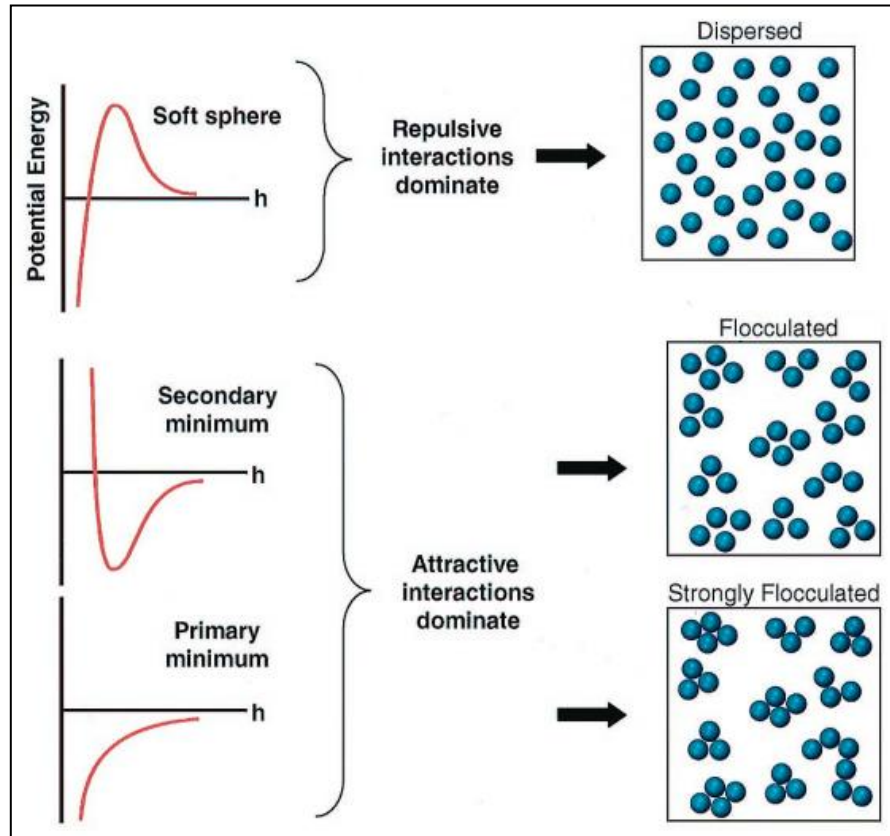


Figura 8: Diferentes grados de agregación con base en la curva de energía.

Fuente: Lewis Jennifer A. *Colloidal processing of ceramics*. *J. Am. Ceram. Soc.* 83:2341–2359.

3.2.3.3. Estabilización estérica

La estabilización estérica se lleva a través de coloides protectores. Este fenómeno consiste en la presencia de un coloide liófilo adsorbido en la partícula. El coloide protector puede o no poseer carga eléctrica para ejercer su efecto, pero si debe tener un carácter anfipático y un peso molecular relativamente alto. El resultado neto es la formación de una capa adsorbida relativamente gruesa que impide un mayor acercamiento de las partículas (12, 13).

Cuando dos partículas que tienen una capa adsorbida de coloide protector, se acercan y las capas se empiezan a inter penetrarse (traslaparse) se pueden producir dos efectos (figura 9):

- a) Efecto entálpico. Se debe a la hidratación del coloide protector que provoca la repulsión entre las partículas lo que origina valores positivos de entalpia. Es decir, se requiere calor para unir las partículas.
- b) Efecto entrópico. Por otra parte, las fuerzas de repulsión no siempre son de origen entálpico; cuando el coloide protector pierde ciertos grados de libertad conduce a valores negativos de entropía, es decir, se presenta un fenómeno denominado abigarramiento. Esto ocasiona que las cadenas de los colides se unan, perdiendo moléculas de agua para la solvatación, a este escenario se conoce como efecto osmótico. La manera de contrarrestarlo es a través de la separación de las partículas para que el coloide protector recupere los grados de libertad y logre solvatarsse.

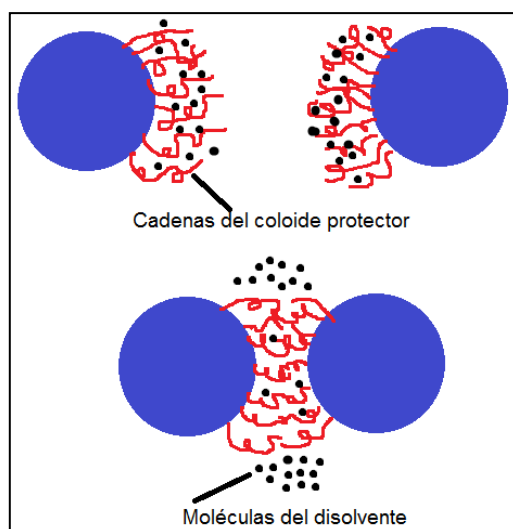


Figura 9. Estabilización entálpica ocasionada por la hidratación de las cadenas del coloide protector. Sin embargo, puede ocurrir el abigarramiento de las cadenas ocasionando un efecto osmótico que disminuye la entropía del sistema (efecto entrópico).

Básicamente, el efecto estérico depende de tres parámetros (13):

1. La longitud de la cadena hidrofílica del coloide protector
2. La interacción entre el solvente con las cadenas del coloide protector
3. El número de cadenas por unidad de área sobre la superficie de la partícula donde se adsorbió

3.2.4. Teoría de la sedimentación; Ley de Stokes (12-14, 16)

Existen una serie de factores que influyen en la velocidad de sedimentación. Una teoría fue propuesta por George Gabriel Stokes, hoy conocida como la Ley de Stokes, cuya formulación matemática es:

$$v = \frac{dx}{dt} = \frac{d^2(\rho_s - \rho_0)g}{18\eta_0} = \frac{2r^2(\rho_s - \rho_0)g}{9\eta_0}$$

Donde v es la velocidad en cm/s, d y r son el diámetro y radio de la partícula suspendida en cm. ρ_s y ρ_0 son las densidades en g/cm³ de la partícula suspendida y el medio de dispersión, respectivamente; g es la constane de gravedad y η_0 es la viscosidad del medio en poise.

Uno de los parámetros claves es el tamaño de la partícula, esto es, si es pequeña tendrá valores bajos de velocidad de sedimentación. La viscosidad del medio puede ser incrementada para reducir la velocidad a través de la adición de agentes suspensores, como derivados de celulosa (metilcelulosa, carboximetil celulosa, etc.) o con gomas naturales (goma acacia, xantana, etc.). La diferencia entre densidades puede afectar la velocidad de sedimentación. Una diferencia de cero significa que no hay sedimentación; pero si es negativa, implica que las partículas suspendidas se encuentran flotando. No debe soslayarse que la densidad de la partícula no puede modificarse, no así la del medio, donde puede agregarse algunos agentes modificadores de la densidad, tales como sorbitol y manitol. De este modo, la manipulación de uno o varios parámetros de la Ley de Stokes puede alterar la velocidad de sedimentación (12-14).

3.2.4.1. Limitaciones de la Ley de Stokes

La ley de Sotkes es una ecuación generalizada que describe cómo ciertos factores pueden afectar a los sistemas dispersos al momento de sedimentar. Sin embargo, esta ley está basada en algunas premisas, las cuales no siempre se pueden aplicar a las suspensiones farmacéuticas.

Por ejemplo, la ley es inválida para suspensiones con menos de 2% de sólidos; ya que, las partículas solidas sedimentan sin la interferencia de otras. Por otra parte, la forma y tamaño de la partícula son cruciales, puesto que la Ley de Stokes asume que son esféricas y monodispersas. La siguiente ecuación fue propuesta tomando en consideración las limitaciones de la ecuación de Stokes:

$$v' = v\varepsilon^n$$

Donde v' es la velocidad real de sedimentación, v es la velocidad calculada con la ley de Stokes. El término ε representa la porosidad del sistema que va de cero a la unidad. El exponente n es una constante de cada sistema que indica la “dificultad” para sedimentar (20).

Además, la ecuación solo toma en consideración la viscosidad del medio. Sin embargo, altos contenidos de sólido pueden contribuir al valor de la viscosidad del sistema.

La constante dieléctrica es un parámetro sumamente importante en muchas consideraciones fisicoquímicas, desafortunadamente, en la ecuación de Stokes es ignorado.

El movimiento Browniano es otro de los factores que influyen en la velocidad. Si las partículas de una dispersión son demasiadas pequeñas entonces son susceptibles al movimiento Browniano, el cual no es uniforme en la dispersión.

Pese a las variables que no son tomadas en la expresión de la ecuación de Stokes, es una excelente aproximación para determinar la velocidad de sedimentación.

3.3. Sistemas floculados y defloculados

Lo ideal sería que la fase interna estuviera uniformemente dispersa con el medio de dispersión evitando la sedimentación. Sin embargo, esto es prácticamente imposible dado la inestabilidad termodinámica de la suspensión (12,14).

La energía libre del sistema depende del área total de superficie y la tensión interfacial entre el medio y las partículas suspendidas. Por lo tanto, para minimizar la energía libre del sistema, este tiende a disminuir el área superficial, lo cual se logra con la formación de agregados (flóculos). Desafortunadamente, estos cuerpos tienen mayor masa y tienden a depositarse al fondo del recipiente, este fenómeno es denominado

floculación. La floculación está directamente influenciada por las fuerzas de repulsión y de atracción. El caso contrario, donde no hay formación de flóculos se denomina suspensión defloculada (12-14).

Un sistema defloculado tiene un potencial zeta grande, lo que provoca que sean mayores las fuerzas de repulsión que las de atracción. Las partículas en este tipo de sistemas siguen suspendidas por un largo periodo de tiempo y solo una pequeña porción del sólido se deposita en el fondo como sedimento debido a la acción de la fuerza gravitacional. Dichas partículas son empacadas a causa de la presión ejercida por las partículas de arriba. Esto provoca que se acerquen aun más venciendo las fuerzas de repulsión y gobernadas por las de atracción. Finalmente, el fenómeno de empacamiento provoca la formación de una masa sumamente compacta que es difícil de redispersar.

Por otra parte, los sistemas floculados pueden presentarse por la presencia de electrolitos que adelgacen la doble capa, reduciendo las fuerzas de repulsión y con ello favorecer la formación de flóculos. El fenómeno de floculación ocurre en el segundo valor de energía mínimo en la curva neta de energía. Ahora bien, cuando las partículas forman los agregados (flóculos), que estos son de mayor tamaño y masa, se depositan en el fondo del recipiente que los contiene. Este fenómeno es gradual. Observar la gráfica de la figura 10 donde la primer parte ocurre un empaquetamiento ligero, luego pasa por un punto de transición y, finalmente se forma el sedimento.

Por último, el sobrenadante es claro en las suspensiones floculadas, no así para las defloculadas, donde es turbio, ya que solo una porción se ha depositado en el fondo y la otra sigue suspendida. En la tabla 2 se resumen algunas diferencias entre ambos sistemas:

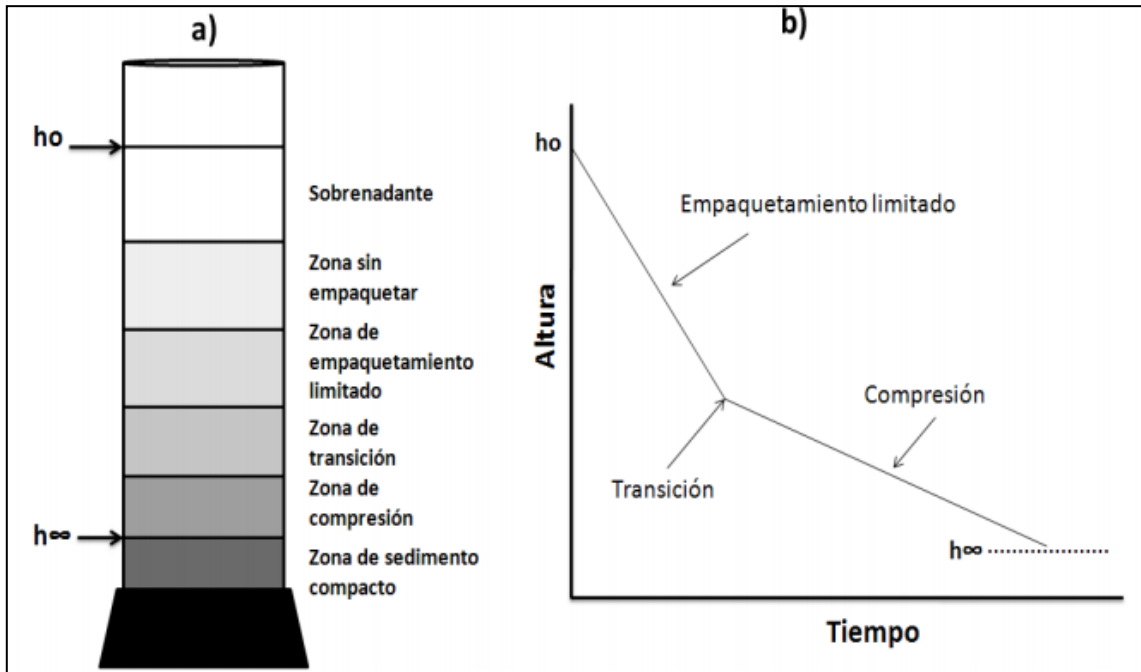


Figura 10. Zonas de sedimentación. a) Diferentes zonas que se forman por la sedimentación. b) Tiempo en que se llevan las diferentes etapas de sedimentación.

Fuente: Florence Alexander T. y Attwood David (2011). *Physicochemical principles of pharmacy*.

Tabla 2. Tabla comparativa de algunas propiedades de las suspensiones defloculas y floculadas (12-14, 16).

Propiedad	Defloculada	Floculada
Partículas	Separadas unas de otras	Formación de agregados (flóculos)
Velocidad de sedimentación	Lenta	Rápida
Estructura de sedimentación	Compacta	Poroso
Redispersión	Difícil	Fácil
Sobrenadante	Turbio	Claro
Apariencia (diagrama)		

Típicamente, los cambios entre las suspensiones floculadas, parcialmente defloculadas y las netamente defloculadas son medidas a través de cambios en el pH, la presencia de iones y la interacción entre las partículas. Un ejemplo de ello es la figura 11 que muestra la floclación controlada de una suspensión de subnitrato de bismuto empleando una sal de fosfato dibásico de potasio como agente floclante y monitoreando el potencial zeta.

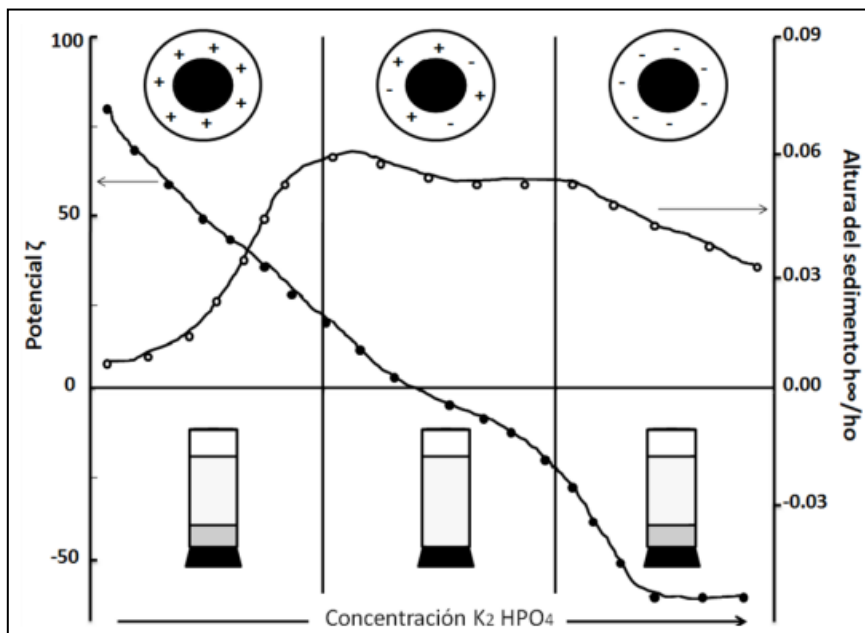


Figura 11. Diagrama de la formación de “caking” por la adición de una sal de potasio a una suspensión de bismuto.

Fuente: Sinko Patrick J. y Singh Yashveer (edit.). (2011). *Martin’s physical pharmacy and pharmaceutical sciences*.

La sedimentación de los sistemas floclados es rápida y la estructura es fácilmente redispersable. No así para los defloclados, donde la velocidad es lenta pero una vez que se forma es difícil de resuspender. En la figura 12 se observan diferentes diagramas de sedimentación. a,b,c son defloclados, mientras que (d,e,f) son floclados.

En la figura (c) se forma el “cake” con el sobrenadante claro después de un prolongado tiempo de almacenamiento. Para la figura (D) se forma rápidamente el sedimento por causa de la formación de flóculos que posteriormente pasará hacia las etapas (E) y (F).

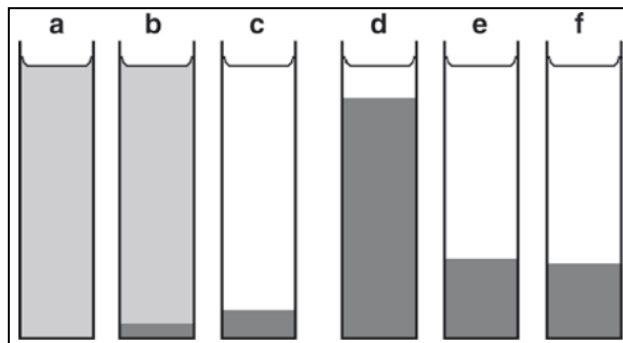


Figura 12. Sistemas defloculados (a,b,c) y floculados (d,e,f).

3.4 Reología

El termino reología proviene del griego que significa “la ciencia de los fluidos” ($\rho\epsilon\omicron$: flujo $\lambda\omicron\gamma\omicron\sigma$: ciencia). Fue propuesto por Bingham y Crawford para describir el flujo de líquidos y la deformación de sólidos (12).

Las consideraciones reológicas son de gran importancia para el estudio de la estabilidad de las suspensiones farmacéuticas, principalmente la viscosidad, ya que puede modificar la velocidad de sedimentación. Así mismo, la viscosidad es importante en la dosificación y en el proceso de manufactura al fluir por alguna tubería (14).

3.4.1. Viscosidad (28)

La viscosidad es una expresión de la resistencia a fluir de un sistema bajo la aplicación de una fuerza (26). Puede suponerse que un fluido está dividido en diferentes láminas y que, cada una de ellas tiene una velocidad en función de la fuerza aplicada (figura 13).

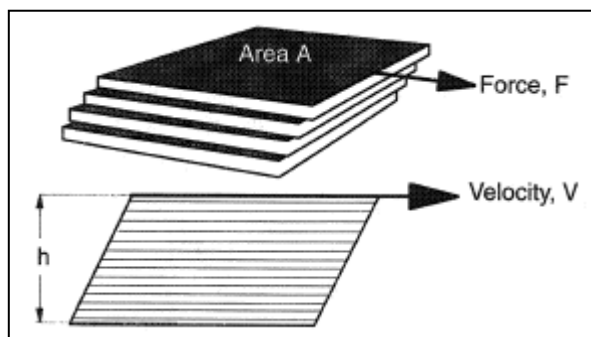


Figura 13. Movimiento de un fluido laminar sometido a una fuerza para producir una velocidad (v).

La ecuación matemática que describe la relación de la fuerza y el área de la lámina es la siguiente:

$$F' = \eta A \frac{dv}{dy}$$

De donde $\frac{dv}{dy}$ es la diferencial de la velocidad respecto a la distancia de la lámina o bien, el gradiente de velocidad; η se llama coeficiente de viscosidad (o simplemente viscosidad) del fluido en cuestión y A es el área de la lámina (26). La expresión matemática corresponde a la Ley de flujo de Newton. Al reordenarla y aparecer el término γ que representa el término del gradiente de velocidad se puede escribir como:

$$\eta = \frac{F}{\gamma}$$

De esta ecuación F representa el cociente F'/A . A este cociente también se le puede denominar como fuerza de cizalla (τ), de modo que la ecuación anterior puede reescribirse de la siguiente manera:

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma}$$

En el sistema internacional de unidades (SI), la unidad de la viscosidad es el $N*s/m^2$. La unidad equivalente en el Sistema Cegesimal (cgs) es $dina*s/m^2$, también conocida como poise (en honor al físico francés Jean Luis Marie Poiseulli). 1 poise equivale $0.1 N*s/m^2$.

Una característica que interviene en la viscosidad es la forma de los sólidos dispersos, ya que, fuera de las interacciones de campo que puedan desarrollarse, está la resistencia que oponen ante una fuerza que actúa sobre ellas. Por lo tanto, las formas pueden clasificarse en:

- a) Corpusculares: Macromoléculas globulares, se subdividen en:
 - Esferas
 - Elipsoides, los cuales pueden tener forma de prolatos (“ciagarro”) u oblatos (“esfera achatada”)
- b) Cadenas estadísticas: Cambio continuo de forma en solución, polímeros sin interacciones entre cadenas laterales, tales como celulosa, colágena, entre otros.

3.4.1.1. Métodos para medir la viscosidad (26-29)

Los procedimientos y equipos para medir la viscosidad son numerosos. Algunos utilizan principios fundamentales de la mecánica de fluidos para expresar la viscosidad en sus unidades fundamentales. Otros, indican solo valores relativos de la viscosidad, usados para comparar fluidos diferentes. Los dispositivos para caracterizar el comportamiento del flujo de los líquidos se llaman viscosímetros o reómetros, algunos ejemplos de ellos son el viscosímetro de tambor rotatorio, el viscosímetro de tubo capilar, el viscosímetro de bola que cae. A continuación se describirá únicamente el viscosímetro de tambor rotatorio por ser el aparato que se empleó en el desarrollo de esta tesis y es el más utilizado por la industria farmacéutica.

El aparato mide la viscosidad por medio de la definición de la viscosidad dinámica. Éste consiste en un recipiente exterior que se mantiene estático, mientras que el motor acoplado al medidor hace girar el tambor rotatorio. La parte del fluido que está en contacto con éste es estacionaria, mientras que el fluido en contacto con la superficie del tambor interior se mueve a una velocidad similar a dicha superficie. Por lo tanto, en el fluido se establece un gradiente de velocidad conocido como γ . La viscosidad del fluido ocasiona en él un esfuerzo cortante τ que ejerce un torque de arrastre sobre el tambor rotatorio. El medidor detecta el arrastre e indica la viscosidad directamente en la pantalla analógica. Este método pone énfasis en el fluido en contacto con la parte inferior del tambor, porque su velocidad varía desde cero, en el centro, a valor más elevado en el diámetro externo. Los distintos modelos del aparato disponibles en el mercado y los rotores permiten la medición de un amplio intervalo de viscosidades, ejemplo de ello es el viscosímetro de la marca Brookfield.

3.4.2. Tipos de fluidos (28-29)

Ahora bien, los materiales se pueden clasificar de acuerdo a los tipos de fluido. Es costumbre que se agrupen con base a dos categorías:

1. Fluidos Newtonianos
2. Fluidos no Newtonianos

Su clasificación depende de la concordancia con la Ley de flujo de Newton. Una curva de τ versus $\dot{\gamma}$ contribuye al entendimiento del fluido, a dicha gráfica se le denomina reograma (figura 14). La clasificación de los fluidos puede verse en el siguiente diagrama:

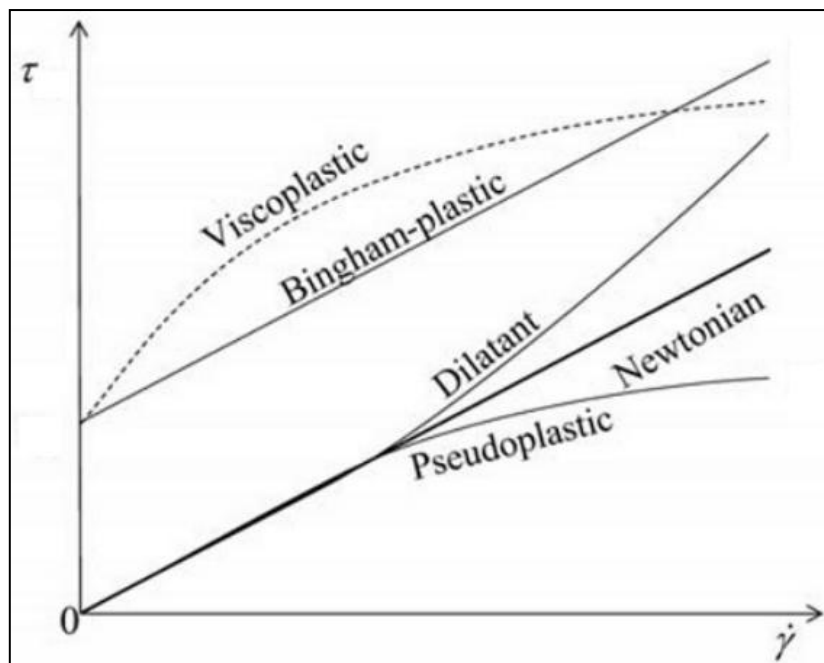
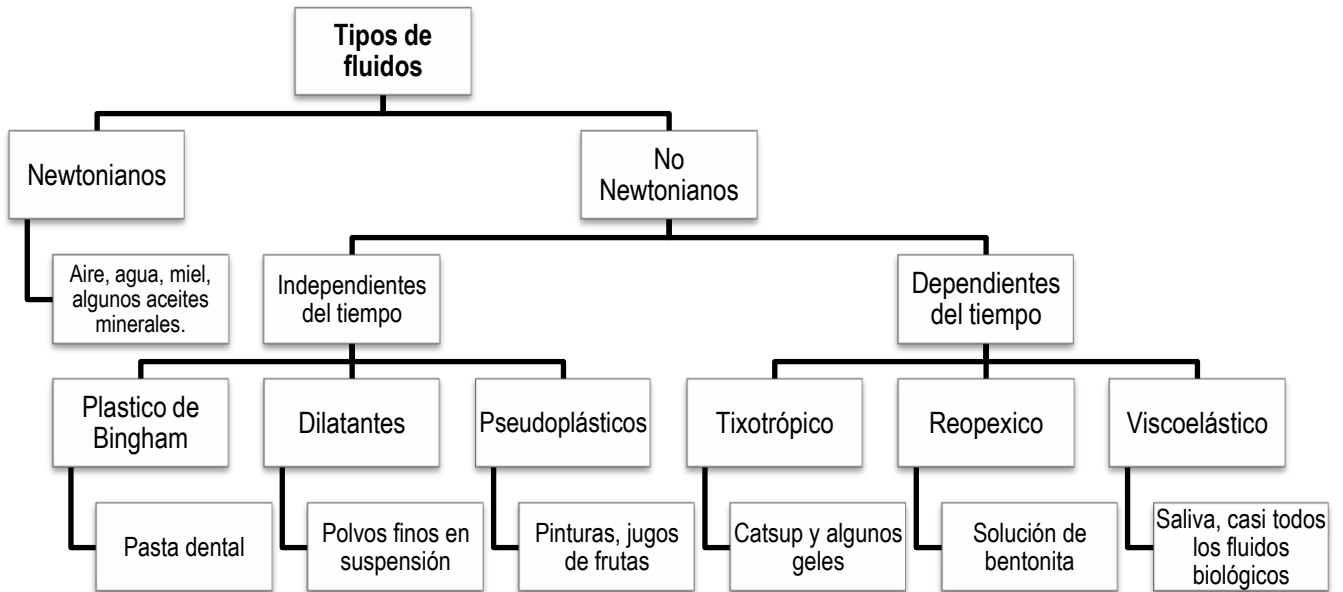


Figura 14. Reograma de fluidos no Newtonianos.

Fuente: Yamaguchi H. (2008). *Engineering fluid mechanics*.

En ocasiones, se prefiere realizar un gráfico de la viscosidad (η) versus $\dot{\gamma}$. Donde η es denominada: viscosidad aparente (η_a), cuya expresión matemática es:

$$\eta_a = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

Por lo tanto, la gráfica de la figura 14 cambia por la figura 15. Para el caso de los fluidos newtonianos la viscosidad aparente es exactamente igual a la viscosidad absoluta.

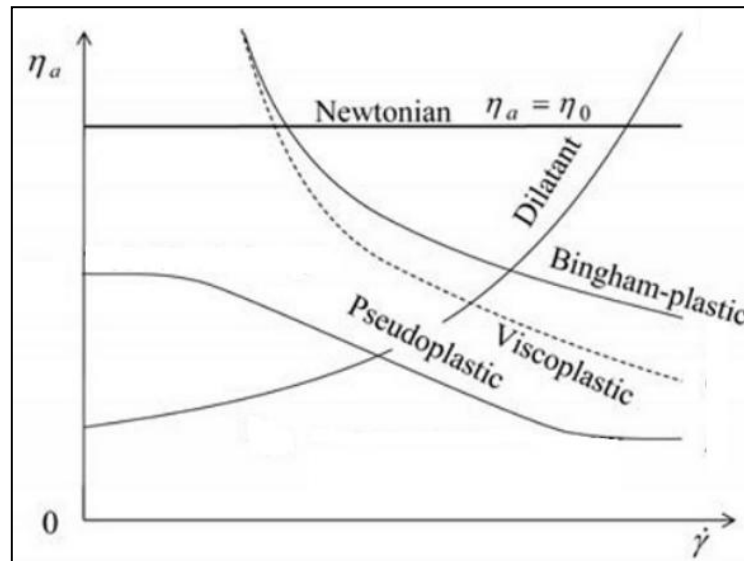


Figura 15. Curva de viscosidad aparente versus gradiente de velocidad para fluidos no Newtonianos.

Fuente: Yamaguchi H. (2008). *Engineering fluid mechanics*.

A continuación se examinarán cada uno de estos comportamientos.

Fluidos Newtonianos son aquellos que siguen la Ley de flujo de Newton. A medida que el gradiente aumenta, la viscosidad lo hace directamente proporcional.

Fluidos no Newtonianos

1. Independientes del tiempo. Los fluidos que son independientes del tiempo implica que el reograma es de una forma tal que depende del esfuerzo cortante y el gradiente de velocidad. Sin embargo, una vez que el gradiente es cero, las partículas regresan inmediatamente a su estado original. Esto es, a cualquier tiempo de medida, siempre tendrá el mismo comportamiento.

Fluido plástico, también conocido como cuerpo de Bingham (en honor al pionero de la reología moderna). Este tipo de curva no inicia en el origen, solo tiende a fluir cuando la fuerza excede un valor característico denominado “límite elástico aparente”, a partir del cual fluye como fluido Newtoniano.

Este tipo de fluido está asociado con la presencia de suspensiones floculadas altamente concentradas, ya que los flóculos están tan cercanos que las fuerzas de atracción son grandes, por lo que para comenzar a fluir es necesario la ruptura de dichas fuerzas atractivas (Van de Waals). A mayor concentración, mayor será el valor del “límite elástico aparente”.

Fluido tipo Herschel-Bulkley: son fluidos que presentan diferentes comportamientos cuando se aplica una fuerza. Estos se clasifican de acuerdo a las fuerzas involucradas en las partículas.

- a) Flujo pseudoplástico: Es un comportamiento típico de polímeros en solución, en contraste con el de tipo plástico que está formado por flóculos. Como se observa en la figura 14, tiende a iniciar desde el origen y posteriormente hace una curva que se vuelve casi asintótica. Eso provoca que no tenga un valor específico a un gradiente de velocidad.

La curva tiene una porción lineal que equivale al desenrollamiento de las cadenas del polímero por acción de un esfuerzo cortante. Conforme el esfuerzo aumenta, más cadenas se desenrollan, hasta un punto en el que se hallan relajadas en dirección al flujo y la viscosidad siga casi constante. Este comportamiento es más complicado de describir desde el punto de vista matemático, ya que el inicio de la curvatura conlleva un parámetro que está involucrado con la naturaleza del polímero (12).

- b) Flujo dilatante: Algunas suspensiones con grandes concentraciones de sólido disperso (mayor al 50%) exhiben este comportamiento dilatante, i.e., conforme el gradiente de velocidad aumenta, el esfuerzo es mayor. Estos sistemas aumentan su volumen conforme incrementa la fuerza de corte, razón por la que se denominan dilatantes. Este tipo de suspensiones son de tipo floculadas, sin embargo, se esperaría que el comportamiento fuera plástico. Lo que sucede a nivel molecular se debe a que las partículas se encuentran en un inicio sumamente compactadas. El medio dispersante se haya entre las partículas ocupando el mínimo espacio. Una vez que comienza el

esfuerzo, las partículas se mueven rápidamente y la fase dispersante comienza a ocupar los espacios grandes entre las partículas provocando que quede atrapado en las mismas y elevando la consistencia, es decir, elevando súbitamente la viscosidad. Este tipo de materiales debe manejarse con mucha precaución, ya que el movimiento provoca elevadas viscosidades.

2. Dependientes del tiempo

Viscoelástico: Son materiales que exhiben propiedades viscosas de un líquido y elásticas de un sólido. Es decir, cumplen la Ley de flujo de Newton (parte viscosa) y la Ley de Hooke (parte elástica). Este comportamiento se le atribuye a partículas que son largas y elásticas. Es decir, cuando se aplica una velocidad de corte, las partículas se deforman teniendo un comportamiento similar a un fluido pseudoplástico. Una vez detenida la velocidad de corte, la parte elástica de las partículas provoca que traten de regresar a su estado original sin llegar exactamente al estado inicial. Con el paso del tiempo, la fuerza necesaria para hacer fluir nuevamente a las partículas será completamente diferente (figura 14). Ejemplo de este tipo de fluidos son las cremas, los ungüentos, algunas suspensiones y dispersiones coloidales, entre otras.

Tixotrópico: Los fluidos tixotrópicos son sistemas compuestos por partículas asimétricas que interactúan de diferentes maneras. En un principio estas partículas confieren cierto grado de rigidez, conforme aumenta el flujo, estas estructuras comienzan a romperse. Una vez que el esfuerzo se detiene las partículas comienzan a reordenarse de diferente manera. Este fenómeno no es instantáneo sino que depende de cierto tiempo para que se reordenen de diferente manera. Por lo tanto, el reograma cambia (figura 16).

Las formulaciones con comportamiento tixotrópico son idóneas, ya que en reposo la viscosidad es alta, lo que evita la sedimentación. Una vez que se agite, la viscosidad disminuirá y en consecuencia fluirá fácilmente para su administración. Por lo tanto, un cierto grado de tixotropía implica un bajo grado de sedimentación.

Reopexia: En contraste con el comportamiento tixotrópico, está el de tipo reopéxico. En ocasiones es confundido con la tixotropía negativa o simplemente antitixotropía. La diferencia con los líquidos

tixotrópicos radica en que al aplicar un esfuerzo cortante, la viscosidad aumenta (figura 16). Esto se debe a la forma de las partículas, pues son irregulares que están muy empaçadas (similar al comportamiento dilatante). Una vez que llegan al equilibrio, la forma física adquirida es de un gel. Para el caso de la antitixotropía, la forma física es un sol. El tipo de suspensiones son floculadas, sin embargo, el porcentaje de sólidos oscila entre 1 y 10%.

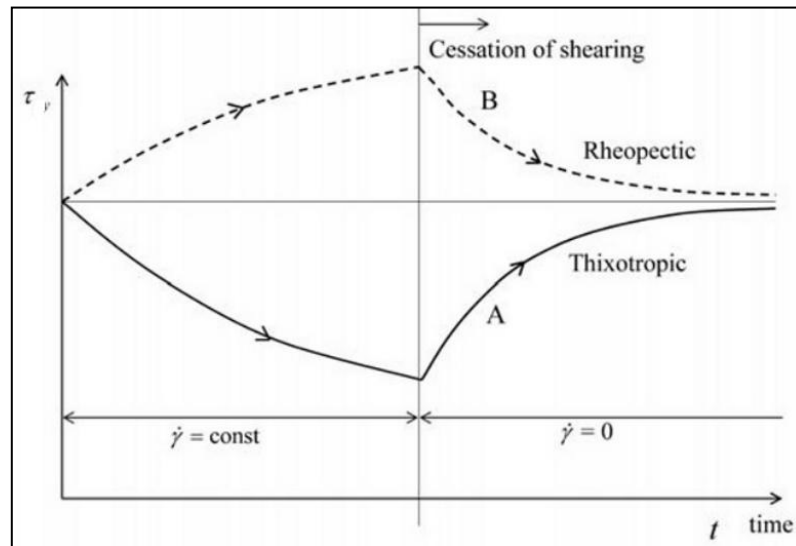


Figura 16. Reograma de un fluido con comportamiento tixotrópico y reopéxico.

Fuente: Yamaguchi H. (2008). *Engineering fluid mechanics*.

3.4.3. Viscosidad cinemática (27)

La viscosidad cinemática es la razón de la viscosidad dinámica respecto a la densidad del líquido a una temperatura dada:

$$\text{Viscosidad cinemática} = \frac{\eta}{\rho}$$

Las unidades son el Stokes (s) y el centistokes (cs). Este tipo de viscosidad adquiere importancia en la fabricación, ya que permite determinar el tiempo que tardaría un fluido en pasar a través de un orificio, por ejemplo, de una tubería. Para su medición se utilizan las siguientes escalas:

- a) Escala Saybolt (Estados Unidos): tiempo en segundos que tardan 60mL del fluido en pasar a través del orificio calibrado de un viscosímetro Saybolt a una temperatura determinada.

- b) Escala Redwood (Inglaterra): tiempo en segundo que tardan 50mL de aceite en pasar a través del orificio calibrado de un viscosímetro Redwood a una temperatura determinada.
- c) Escala Engler (Europa): tiempo en segundo que tardan 50mL de aceite en pasar a través del orificio calibrado de un viscosímetro Engler a una temperatura determinada.

La conversión matemática se lleva a través de la siguiente relación matemática:

$$\text{Viscosidad de la escala} = At - \frac{B}{t}$$

De donde t es el tiempo y A y B son constante propias de cada escala.

4.0 Tipos de excipientes empleados en la formulación de suspensiones (14, 23, 30)

Al desarrollar una suspensión se debe tener en cuenta la estabilidad física, termodinámica y química. Por ello es que se debe tener cuidado con la elección de los excipientes. A continuación se muestra una tabla de un estudio realizado para 100 suspensiones a nivel mundial acerca de la frecuencia de uso de los excipientes empleados para la elaboración de suspensiones (tabla 3) (14).

Dado que las suspensiones emplean una gran cantidad de excipientes es necesario conocer sus compatibilidades e incompatibilidades frente a otros excipientes. De modo que, el formulador deba tener una perspectiva holística de la funcionalidad de cada uno de los excipientes.

3.5.1. Arcillas inorgánicas

Este tipo de excipiente puede ser descrito como complejos poliméricos de silicatos hidratados (14). Entre este tipo de excipientes se encuentran la bentonita, caolín, saponita y silicatos de magnesio y aluminio. Este tipo de arcillas en agua pueden formar geles o soles dependiendo de la concentración. Este fenómeno es llevado a cabo por la hidratación, pues llegan a formar redes entrecruzadas. Estas estructuras contribuyen a la estabilidad física de las suspensiones, pues forma una red que evita la sedimentación sin aumentar la viscosidad. Por lo tanto, su principal efecto radica en el proceso de solvatación, de modo que este proceso puede ser aumentado a través de la agitación mecánica o bien, con el suministro de calor.

Tabla 3. Excipientes empleados en la formulación de suspensiones (de un total de 100 formulaciones que se comercializan a nivel mundial).

Excipient	Total	Excipient	Total	Excipient	Total
Acetic acid (glacial)	2	Ethanol	10	Preservative (unspecified)	12
Acetone	1	Flavor	62	Propylene glycol	16
Aerosil 200	10	Fumaric acid	1	Propyl paraben	28
Ammonia	6	Glycerol	19	Simethicone	11
Antioxidant (unspecified)	1	Hydrochloric acid	3	Sodium acetate	2
Ascorbic acid	1	Hydroxyethyl cellulose	1	Sodium benzoate	9
Aspartame	3	Hydroxypropyl cellulose	1	Sodium bisulfite	1
Bentonite	1	Hydroxypropyl methylcellulose	1	Sodium chloride	5
Benzoic acid	4	Kaolin	2	Sodium citrate	16
Benzyl alcohol	3	Lecithin	1	Sodium gluconate	1
Calcium cyclamate	2	Magnesium hydroxide	1	Sodium hydroxide	6
Calcium hydroxide	1	Maltodextrin	1	Sodium hypochlorite	6
Calcium saccharinate	2	Mannitol	2	Sodium lauryl sulfate	2
Carbopols	4	Methyl cellulose	6	Sodium phosphate	5
Carrageenan	1	Methyl paraben	35	Sodium saccharin	38
Carmellose sodium	13	Microcrystalline cellulose	2	Sorbic acid	2
Castor oil	2	Modified starch	1	Sorbitol	42
Cellulose	1	Pectin	4	Sucrose	34
Citric acid	28	Poloxamers	8	Tetrasodium edetate	1
Cocamide DEA	1	Polysorbate 80	17	Thimerosal	1
Cocamide betaine	1	Polyvinyl alcohol	1	Titanium dioxide	2
Colloidal microcrystalline cellulose	8	Potassium acetate	2	Tragacanth	1
Colors	16	Potassium citrate	2	Veegum	11
Cremophor RH40	9	Potassium metabisulfite	2	Water	86
Crospovidone M	19	Potassium sorbate	3	Xanthan gum	22
Dextrose	1	Povidone	17		
Disodium edetate	7	Pregelatinized starch	1		

Fuente: Kulshreshtha Alok K., Singh Onkar N. y Wall G. Michael (edit.). (2010). *Pharmaceutical suspensions; from formulation development to manufacturing*.

En ausencia de agua no forman geles, sin embargo, pueden adsorber una gran gama de sustancias, tales como la warfarina sódica (principio activo). El caolín y la atapulgita son empleados tradicionalmente en antidotos contra venenos y toxinas, ya que ejercen su efecto como agentes adsorbentes. Por otra parte, la bentonita y los silicatos de aluminio y magnesio son utilizados ampliamente en la formulación de suspensiones.

3.5.2. Coloides liófilos

Estos coloides pueden ser empleados no solo como agentes suspensores, sino también en la formaciones de bioadhesivos y de películas en el recubrimiento de tabletas. Otros más como las celulosas suelen emplearse como matrices de liberación modificada. Algunos de ellos se enuncian en la tabla 4:

Tabla 4. Diferentes tipos de coloides liófilos

Goma acacia	Hidroxietilcelulosa	Polietilenglicol
Agar	Hidroxipropil celulosa	Alcohol polivinílico
Ácido algínico	Hidroxipropil almidón	Alginato de potasio
Carbomero	Hipromelosa	Povidona
Carragenina	Maltodextrina	Almidón pregelatinizada
Dextrina	Metilcelulosa	Alginato de propilenglicol
Gelatina	Almidón modificado	Alginato de sodio
Goma Gellan	Pectina	Goma tragacanto
Goma guar	Polaxámero	Goma xantana

Fuente: Kulshreshtha Alok K., Singh Onkar N. y Wall G. Michael (edit.). (2010). *Pharmaceutical suspensions; from formulation development to manufacturing.*

En suspensiones, estas sustancias tienden a aumentar la viscosidad por lo que disminuyen la tasa de sedimentación. Las cantidades empleadas son relativamente bajas. De no haber suficiente agua para la hidratación, los coloides pueden llegar a formar pastas sólidas (13, 14).

Otros materiales de este tipo pueden aumentar la viscosidad sin la necesidad de hidratación, solo con el enredo de las cadenas poliméricas. Este fenómeno representa una gran ventaja sobre otros coloides que requieren agua (14).

La principal diferencia entre los polímeros radica en la cantidad de grupos polares que sean susceptibles a la solvatación, pues existen algunos que son fácilmente hidratados. A parte de aumentar la viscosidad, también pueden tener otras propiedades, por ejemplo, la povidona puede absorber otras partículas o bien, fungir como coloide protector. Básicamente las propiedades están determinadas con base en la masa molecular (12-14).

Hoy en día muchas formulaciones han sido elaboradas con la combinación de otros agentes (coprocesados) que ayudan a la estabilidad física, pues se presenta un efecto concomitante en el que uno de ellos se hidrata fácilmente, mientras que el otro, a través de sus cadenas poliméricas puede entrecruzarse.

La principal desventaja de su utilización es que muchos de ellos carecen de carga y por lo tanto, la adición de iones contribuirá a su desestabilización.

3.5.3. Agentes suspensores

Los agentes suspensores son usados para prevenir la sedimentación, los cuales afectan las propiedades reológicas de la suspensión. Un agente suspensor ideal deberá tener los siguientes atributos:

- Establecer una estructura en la fase externa que evite la sedimentación.
- Debe ser compatible con los excipientes empleados en la formulación.
- No ser toxico a las concentraciones empleadas.

Generalmente los agentes suspensores son derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Algunos polímeros sintéticos tales como carbómeros, polivinilpirrolidona, polaxámeros y alcoholes polivinílicos; así como polisacáridos y gomas tales como alginatos, goma xantana, goma guar, etc. En la tabla 5 se enlistan algunos de los agentes suspensores usados comúnmente con su respectiva carga.

Tabla 5. Principales agentes suspensoros empleados en suspensiones farmacéuticas (entre paréntesis se indica la carga).

Natural polymers	Cellulose derivatives
Acacia (-)	Carboxymethylcellulose (Calcium, Sodium) (0)
Agar (-)	Hydroxyethyl cellulose (0)
Alamic acid (-)	Hydroxypropyl cellulose (0)
Alginic acid (-)	Hypromellose (0)
Carrageenan (-)	Methylcellulose (0)
Corn syrup solids (0)	Microcrystalline cellulose (0)
Dextrin (0)	
Gellan gum (-)	<i>Synthetic polymers</i>
Guar gum (0)	Carbomer (-)
Maltodextrin (0)	Polyethylene oxide (0)
Pectin (-)	Polyvinyl alcohol (0)
Sodium alginate (-)	Povidone (0)
Starch, (Corn, Potato, Tapioca, Wheat) (0)	
Propylene glycol alginate (-)	<i>Inorganics (Clays)</i>
Tragacanth (-)	Attapulgate (-)
Xanthan gum (-)	Bentonite (-)
Magnesium aluminum silicate (-)	
<i>Miscellaneous</i>	Silicon dioxide (0)
Aluminum monostearate	
Gelatin (+/-)	

Fuente: Kulshreshtha Alok K., Singh Onkar N. y Wall G. Michael (edit.). (2010). *Pharmaceutical suspensions; from formulation development to manufacturing*.

En algunas formulaciones, la cantidad de principio activo agregado es demasiada que afecta la estabilidad física y termodinámica. Bajo esas circunstancias, es aconsejable adicionar otro agente suspensor que ayude a la estabilidad. El principal cuidado que debe guardarse es la compatibilidad de estos excipientes con el principio activo. Entre estos auxiliares se encuentran sólidos inorgánicos, derivados de celulosa y polímeros sintéticos.

Por ejemplo, el tipo de dispersiones formadas con Avicel en grados de RC o CL (coprosesados de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica) son de tipo tixotrópicas a concentraciones mayores a 1% (32). Sin embargo, con la adición de otros coloides cuya función sea de protector, el fenómeno de tixotropía va disminuyendo (31). Entre otros agentes auxiliares se enuncian en la tabla 6.

Tabla 6. Agentes auxiliares que aumentan la viscosidad.

Carbonato de calcio	Carbonato de magnesio
Hidróxido de calcio	Hidróxido de magnesio
Celulosa	Celulosa microcristalina
Crospovidona	Dióxido de silicio
Fosfato dibásico de calcio	Dióxido de titanio

Fuente: Kulshreshtha Alok K., Singh Onkar N. y Wall G. Michael (edit.). (2010). *Pharmaceutical suspensions; from formulation development to manufacturing*.

3.5.4. Coloides protectores

Muchos excipientes tiene la capacidad de absorber distintas partículas sobre la superficie, tales como gomas naturales, derivados de celulosa y surfactantes no iónicos. Sin embargo, no todos ellos tienen la propiedad de actuar como coloides protectores y proveer un impedimento estérico entre las partículas que evite la floculación.

Grandes concentraciones de este tipo de coloides puede no solo contribuir con un efecto protector, sino aumentar la viscosidad. Más aún, si en su estructura cuenta con grupos polares, competirá con el agua de hidratación con los coloides suspensores, lo cual puede llegar a formar una pasta dura. Entre los principales coloides protectores se encuentran la goma xantana, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (31, 12).

3.5.5. Surfactantes/agentes humectantes

Típicamente, estos excipientes contienen grupos polares y no polares, los cuales le permiten orientarse en la interfase del sistema. Una vez que la interfase es saturada, estas sustancias comienzan a formar agregados entre ellos mismos cuyas estructuras reciben el nombre de micelas. *Verbi gratia*, si se tienen un medio acuoso, las regiones hidrofóbicas quedaran redireccionadas hacia el interior de la micela para minimizar el contacto con la fase acuosa. Este microambiente genera un espacio donde puede albergar sustancias que son insolubles. Desafortunadamente, algunos surfactantes son tóxicos, ya que pueden lisar las células mediante la ruptura de la membrana celular (18).

Los surfactantes pueden ser clasificados de acuerdo a un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB). A este equilibrio también se le conoce como: número de Griffin, por ser quien desarrolló este balance (18). La importancia del equilibrio HLB radica en la clasificación de sustancias dependiendo de su aplicación. Por ejemplo, valores de 1 a 3 son considerados como agentes antiespumantes. De 3 a 8 como agentes emulsificadores O/W. Y de 8 a 16 son emulsificadores W/O (12). Algunos ejemplos con sus respectivos valores de HLB se encuentran en la tabla 7.

Tabla 7. Lista de surfactantes con su respectivo HLB.

Nombre químico	Nombre tradicional	HLB
Polioxietileno 20 sorbitan monolaurato	Polisorbato 20 (Tween ® 20)	16.7
Polioxietileno 20 sorbitan monopalmitato	Polisorbato 40 (Tween ® 40)	15.6
Polioxietileno 20 sorbitan monoestearato	Polisorbato 60 (Tween ® 60)	14.9
Polioxietileno 20 sorbitan monooleato	Polisorbato 80 (Tween ® 80)	15.0
Sorbitan monooleato	SPAN ® 80	4.3
Sorbitan monoestearato	SPAN ® 60	4.7
Sorbitan monopalmitato	SPAN ® 40	6.7
Sorbitan monolaurato	SPAN ® 20	8.6
Fosfatidilcolina	Fosfolipon®	16.9
Tocoferol PEG succinato	Vitamina E TPGS	13.0
Glicerol monooleato	Capmul ® MCM	5-6
Propilen glicol monolaurato	Capmul ® PG-12; Lauroglicol	4.0

Fuente: Liu Rong (edit.). (2008). *Water-insoluble drug formulation*.

Aquellos surfactantes con valores bajos de HLB (1 a 9) son más lipófilos, es decir, tienden a ser solubles en fases oleosas. Por otra parte, aquellos cuyos valores son mayores o iguales a 10 son más hidrófilos y frecuentemente forman micelas transparentes en solución acuosa (18). Generalmente los agentes humectantes tienen valores de HLB que oscilan entre 7 y 10. Mientras que los surfactantes con propiedades de solubilización tienen mayoritariamente valores mayores a 13.

Los surfactantes adquieren gran importancia en la fabricación de formas farmacéuticas debido a que forman estructuras denominadas micelas que tienen la particularidad de transportar al fármaco a lo largo

de la ruta de administración para que llegue intacto (sin alteraciones químicas) al sitio de acción. Aquellas cadenas alifáticas que contienen menos de diez grupos alquilo son ineficientes para suspender fármacos.

Generalmente las estructuras de los surfactantes tienen una porción a la que se denomina cola y tiene carácter hidrofóbico, mientras que la cabeza es hidrofílica. La clasificación tradicional agrupa a los surfactantes con base en la predominancia de las regiones polares y no polares como sigue (12-14, 16, 18).

- a) No iónicos: En las cabezas de estos surfactantes no contienen grupos que puedan adquirir carga. Este tipo es ampliamente utilizado en sistemas farmacéuticos debido a la compatibilidad con otros excipientes, su estabilidad química y baja toxicidad. Estos pueden ser divididos a su vez en 1) aquellos que son solubles en agua y 2) insolubles en agua.

Los que son insolubles en agua contienen en su estructura cadenas largas de ácidos grasos, análogos de ésteres de glicerol o bien de ésteres de ácidos grasos. Estos compuestos pueden poseer grupos insaturados o bien, grupos aromáticos. Para aumentar la solubilidad en agua se les adiciona grupos de polioxietileno (POE) con una combinación de grupos alcohol. Algunos surfactantes solubles en agua son POE sorbitan éster de ácidos grasos, los cuales se hallan mayoritariamente en soluciones orales, parenterales así como tópicos.

- b) Aniónicos: Éstos contienen en la cabeza grupos aniónicos que generalmente son pares iónicos de oxisales, por ejemplo, el lauril sulfato de sodio es el surfactante aniónico más representativo de este grupo. Desafortunadamente, el uso de este tipo puede afectar al tracto gastrointestinal, ya que actúa como laxante por encima de ciertas concentraciones. Además, al igual que los de tipo catiónico pueden interaccionar fuertemente con otras cargas.
- c) Catiónicos: Son aquellos que en la cabeza posee grupos con carga positiva. Algunos ejemplos incluyen las aminas y de amonio cuaternario. Estos surfactantes se comercializan generalmente como sales. Su uso en formulaciones se restringe a poseer una actividad antimicrobiana. Grandes

cantidades pueden ser letales, ya que interaccionan con las membranas de las células lo que provoca lisis, de ahí radica su importancia como agentes antimicrobianos.

- d) Zwitteriónicos o anfotéricos: Este tipo de surfactantes poseen ambas cargas, positiva y negativa. De modo que son altamente dependientes del pH, es decir, a pH básicos adquieren la carga negativa, no así a pH ácidos donde la carga que adquieren es positiva. Por lo general, son empleados en la manufactura de suspensiones que son de uso tópico y en shampoos.

Cabe destacar que existen algunos fármacos, cuya estructura molecular puede fungir como surfactante, ya que exhibe regiones polares y no polares largas. Este tipo de principios activos pueden asociarse formando micelas, algunos de ellos son dexverapamil-HCl, ibuprofeno y la benzocaina (18).

3.5.5.1. Micelas (18)

Las micelas son estructuras que se forman por el redireccionamiento de las cabezas y colas de los surfactantes. Generalmente, las cadenas alifáticas se orientan hacia el interior dejando las cabezas expuestas hacia el exterior cuando el medio es acuoso, esto trae como consecuencia que, generalmente, la forma adquirida sea esférica. No obstante, dependiendo del tipo de surfactante y las condiciones del medio de disolución pueden derivar múltiples arquitecturas que pueden ser esféricas, semiesféricas, varillas o bien, pueden tener doble capa. Aquellas estructuras que posean en su interior un microambiente hidrofóbico se denominan micelas. Por el contrario, si el carácter del microambiente es acuoso entonces se les denomina vesícula (figura 17).

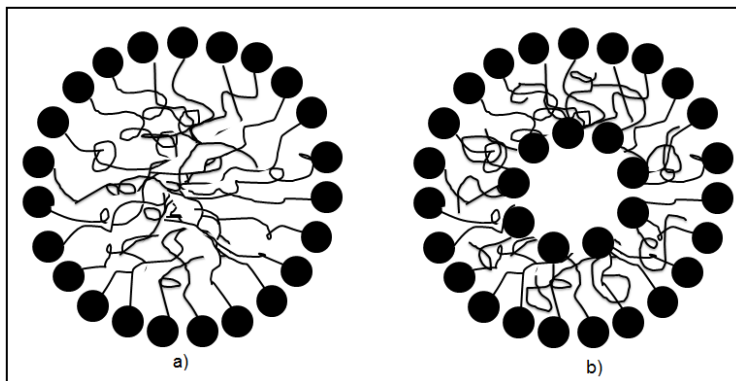


Figura 17. a) Estructura de una micela cuyo interior forma un microambiente hidrofóbico. b) Vesícula que alberga en su interior un microambiente hidrofílico.

Uno de los parámetros más importantes en la formación de micelas es la denominada concentración micelar crítica (CMC), que es la concentración a la cual un surfactante comienza con la formación de micelas. El valor puede medirse a través de varias técnicas tales como osmometría, dispersión de luz o bien, por medio de la tensión superficial. La CMC disminuye conforme aumenta la longitud de la cadena alifática, también al disminuir el número de grupos polares, o bien, al adicionar un sal a una solución con surfactantes iónicos. El tipo de disolvente afecta a la formación, pues se sabe que en alcoholes el fenómeno sucede más rápidamente. Por último es importante puntualizar que el incremento de la cantidad de surfactante por encima de CMC cambia el número de micelas, el tamaño y hasta la forma, pero no aumenta la cantidad de monómeros.

Otra característica muy importante es el tamaño, ya que de ello depende de la cantidad de soluto que puede suspender. Por lo tanto, el número de monómeros del surfactante que pueden ser utilizados para la formación de una micela se denomina número de agregación. Este valor se determina a través del cociente del peso de la micela respecto a la masa molar del surfactante. Cabe destacar que el peso del surfactante puede determinarse por varios métodos, tales como dispersión de la luz, equilibrio de sedimentación, rayos X, entre otros. El número de agregación es sensible a las condiciones experimentales, tales como temperatura, medio de disolución, pH, fuerza iónica y presencia de aditivos. A *grosso modo*, el número de agregación aumenta conforme aumenta las regiones hidrofóbicas.

3.5.6. Modificadores de pH y buffers (14, 16)

El pH establece las condiciones iónicas de la fase externa en la suspensión y esto afecta directamente en la estabilidad de otros excipientes. Algunos componentes presentan propiedades demasiado alcalinas o ácidas y por lo tanto se adiciona un ácido o base para regular el pH. Desafortunadamente, la liberación de iones puede afectar la estabilidad termodinámica al modificar el valor de la fuerza iónica.

Los buffers representan una excelente alternativa para la estabilización de las condiciones del pH ante los embates de los cambios de otros excipientes. Los requerimientos básicos para su elección son 1) que sean solubles en el medio, 2) sean aprobados por las agencias reguladoras para su uso en preparaciones farmacéuticas y 3) que sean seguras desde el punto de vista farmacológico. Entre las principales sustancias de este tipos son el ácido acético, hidróxido de amonio, fosfato de amonio, ácido cítrico,

dietanolamina, ácido fumárico, ácido málico, ácido propiónico, acetato de potasio, bicarbonato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, ácido succínico, ácido tartárico, carbonato de sodio, entre otras.

3.5.7. Conservadores, antioxidantes y agentes quelantes

Las suspensiones que tienen como fase externa agua son altamente susceptibles al crecimiento microbiano. A consecuencia de esto, a las formulaciones se les adicionan conservadores (agentes antimicrobianos) o bien, una mezcla de ellos con diferentes grados de afectación. Al final, la elección del agente antimicrobiano dependerá de la naturaleza de la formulación, la presencia de otros excipientes y el tipo de microorganismos a los que se pretende controlar. Mayoritariamente se aplican en cantidades que van desde 0.1% hasta 1.0% inclusive pueden superar el orden de los dos dígitos para algunos. Por ejemplo, los parabenos son más efectivos contra levaduras que contra bacterias, y de estas últimas, actúa mejor contra bacterias gram positivas que negativas; su pH óptimo oscila entre 4 y 8. Sin embargo, cuando el medio es básico se inactiva, así como en la presencia de tensoactivos no iónicos (14, 16).

Por otra parte, algunos componentes de las suspensiones son sensibles a la degradación por oxidación. Los antioxidantes pueden representar una excelente alternativa para evitar dicho fenómeno, ya que son preferentemente oxidados. Su utilización queda determinada por el tipo de fase externa empleada, *id est*, acuosa o bien, no acuosa. Por ejemplo, si la fase es acuosa, un antioxidante podría ser el ácido ascórbico que se emplea en cantidades que oscilan entre 0.01 y 0.1%. Pero, si la fase es no acuosa puede emplearse el tocoferol en cantidades de 0.005 a 0.05%.

Por último, los agentes quelantes tienen la propiedad de formar complejos con iones metálicos. Esto es de gran relevancia ya que pueden afectar la estabilidad del principio activo o bien, de otros excipientes. *Verbi gratia*, el catión Mg^{+2} cataliza la hidrólisis de esteres así como las reacciones de Maillard entre aminas primarias y secundarias con azúcares reductores. En adición, algunos cationes pueden contribuir al crecimiento de bacterias y hongos. Por todo lo anterior, se adicionan agentes quelantes tales como edetato disódico de calcio, ácido cítrico, o bien, EDTA los cuales secuestran a los iones para evitar su acción (14).

3.5.8. Edulcorantes (33-34)

Un factor de suma importancia en cualquier formulación es el sabor. Existen una gran gama de factores que intervienen en el sabor. Muchos pacientes prefieren medicamentos que no sean amargos pero sí ligeramente agrios. Desafortunadamente la mayoría de los fármacos son amargos. Para que el principio activo interaccione con los receptores de la lengua, estos deben ser demasiado solubles. En el caso en que sean insolubles, la importancia de los edulcorantes versa en que otros excipientes tienen sabor desagradable y en consecuencia se debe enmascarar dicho sabor.

Tradicionalmente se empleaba grandes cantidades de sacarosa y miel, sin embargo, en muchos casos no lograba enmascarar el sabor desagradable, además afectaba la dieta por su alto contenido energético. Por lo anterior, se han optado por otros tipos de edulcorantes para mejorar el sabor sin afectar la dieta.

Varios agentes edulcorantes son azúcares (polialcoholes) que tienen propiedades de laxantes cuando son adicionados en grandes cantidades. Así mismo, pueden reducir la biodisponibilidad del fármaco en el sitio de absorción. Otros más, son iónicos que interactúan fuertemente con otros componentes de la suspensión comprometiendo la estabilidad termodinámica y química. A continuación se muestran algunos de los edulcorantes más utilizados en las formulaciones farmacéuticas (tabla 8)

Tabla 8. Algunos edulcorantes y su poder saborizantes respecto a la sacarosa.

Edulcorante	Poder saborizante (sacarosa = 1)	Comentarios
Acesulfame potásico	180 – 200x	Estable en pH ácidos (3.0 – 3.5).
Aspartame	180 – 200x	Inestable en humedad. Estable a pH de 4.5.
Dextrosa	0.5x	Azúcar reductor estable en un amplio intervalo de azúcar
Fructosa	1.7x	Ampliamente utilizado. Estable a pH de 3 – 4.
Inulina	Ligeramente dulce	Especialmente utilizado en pacientes diabéticos.
Isomaltosa	0.5x	Azúcar donde difícilmente hay crecimiento microbiano.
Manitol	0.5x	Edulcorante con propiedades de diluyente
Sacarina	500x	Deja un gusto desagradable en 20% de los que la ingieren
Sorbitol	0.5 – 0.6x	Reacciona con compuestos de hierro
Sucralosa	300 – 1000x	Estable en un intervalo de pH de 5 a 6
Trehalosa	0.45x	Especialmente empleado en alimentos.

Fuente: Kulshreshtha Alok K., Singh Onkar N. y Wall G. Michael (edit.). (2010). *Pharmaceutical suspensions; from formulation development to manufacturing.*

3.5.9. Colorantes

Los colorantes empleados en formulaciones farmacéuticas pueden ser clasificados como 1) solubles y 2) insolubles. En las suspensiones son frecuentemente utilizados los colorantes solubles, sin embargo, en raras ocasiones se pueden emplear los insolubles para teñir la fase interna. Y es que, los colorantes solubles pueden interaccionar con otros componentes de la formulación. Algunos de los colorantes más utilizados son el negro PN ®, la carmoisina ®, rojo No. 40 ®, entre otros (33).

3.6. Pruebas de control de calidad

Existen una serie de controles de calidad para evaluar las suspensiones farmacéuticas, los cuales están destinados para examinar la estabilidad física, química y termodinámica. Y es que precisamente, la estabilidad es un criterio básico que se toma en cuenta para definir la calidad de los medicamentos que aseguren la ausencia de problemas en un futuro, o en caso de presentarse, se puedan tomar medidas al respecto.

Entre los problemas que se pueden presentar se encuentran la disminución de la dosis, la formación de productos de degradación tóxicos, alteración de características organolépticas y/o mecánicas, o incluso la modificación de la biodisponibilidad del fármaco.

En general, los ensayos se realizan inmediatamente después de la fabricación y tras distintos períodos de almacenamiento, recurriendo a la aplicación de condiciones drásticas. Por ejemplo se somete la suspensión a fluctuaciones de temperatura muy exageradas en comparación a las que se experimentaría durante un almacenamiento normal. Así pueden usarse ciclos de almacenamiento en los que la muestra se somete durante varias horas a 40°C seguidas de un proceso de congelamiento. Así se compara además la estabilidad relativa entre series de suspensiones durante la etapa de formulación (14). A continuación se enuncian algunos parámetros a evaluar en las suspensiones.

3.6.1. Volumen de sedimentación

El volumen de sedimentación se define como la razón del volumen del sedimento (V_u) respecto al volumen original de la suspensión (V_o)

$$F = \frac{V_u}{V_o}$$

Por lo general, el intervalo de los valores es menor a 1, pero puede suceder el caso en que sea mayor a 1. Por ejemplo, nótese la figura 18a, donde el valor de F es 0.8, es decir, que el 80% de volumen es ocupado por el volumen del sedimento. Ahora en la figura 18b, F vale 1 lo que indica una solución ideal, *i.e.*, no hay sedimentación ni “caking”. Este sistema es estéticamente agradable y se dice que está en equilibrio de floculación. Sin embargo en la figura 18c el volumen del sedimento es mayor lo que implica una absorción del líquido por parte de las partículas y provocó un hinchamiento.

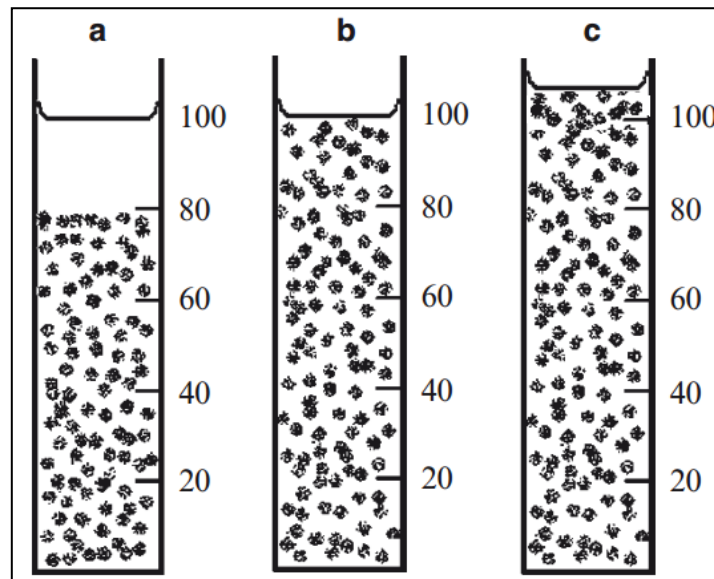


Figura 18. Diferentes valores de volumen de sedimentación.

3.6.2. Grado de floculación

El volumen de sedimentación solo es un parámetro cualitativo de la floculación. El otro parámetro que resulta más útil es el grado de floculación (β). Suponer que se desea calcular F para una suspensión completamente defloculada, la expresión matemática sería:

$$F_{\infty} = \frac{V_{\infty}}{V_0}$$

Donde el símbolo ∞ implica una suspensión netamente defloculada. Entonces, el grado de floculación es definido como la razón de F entre F_{∞} :

$$\beta = \frac{F}{F_{\infty}} = \frac{V_u/V_0}{V_{\infty}/V_0} = \frac{V_u}{V_{\infty}}$$

Por lo tanto, el grado de floculación es la razón del volumen del sedimento de una suspensión floculada respecto al volumen de una suspensión defloculada.

Observar la figura 19 en (a) el volumen de sedimentación de una suspensión floculada, mientras que en (b) es el volumen de sedimento correspondiente a una suspensión completamente defloculada. De modo que el grado de floculación ($\beta=80/20$) es 4, lo que implica que una suspensión floculada crea cuatro veces más volumen de sedimento que una suspensión defloculada.

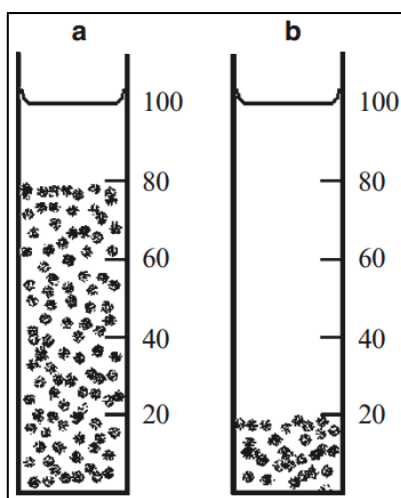


Figura 19. Volúmenes de sedimentación para a) una suspensión floculada y b) para una suspensión defloculada.

3.6.3. Centrifugación

Formuladores del siglo pasado empleaban la centrifugación como método de diagnóstico para evaluar la estabilidad física de las suspensiones farmacéuticas. Sin embargo, hoy en día existe evidencia que la centrifugación no es el método correcto para ello, aunque en ocasiones es considerada para evaluar la estabilidad física inmediatamente (22-23).

Los estudios de Svedberg en 1925 demostraron que la aplicación de una fuerza de gravedad aumentada en un millón de veces puede lograr sedimentar las partículas de un sistema disperso. A esta técnica se le denomina ultracentrifugación (12). La ecuación que describe este comportamiento se basa en la ecuación de Stokes, donde la g es intercambiada por la aceleración centrífuga:

$$v = \frac{dx}{dt} = \frac{d^2(\rho_s - \rho_0)\omega^2 R}{18\eta_0} = \frac{2r^2(\rho_s - \rho_0)\omega^2 R}{9\eta_0}$$

De donde ω es la velocidad angular y R es la distancia de la partícula a partir del centro de rotación (figura 20).

La ecuación de Stokes modificada puede ser empleada para predecir las condiciones de sedimentación bajo aceleración centrífuga, siempre y cuando el sistema se lleve a cabo con número de Reynolds debajo de 0.25. Para valores mayores se emplean otras ecuaciones (24).

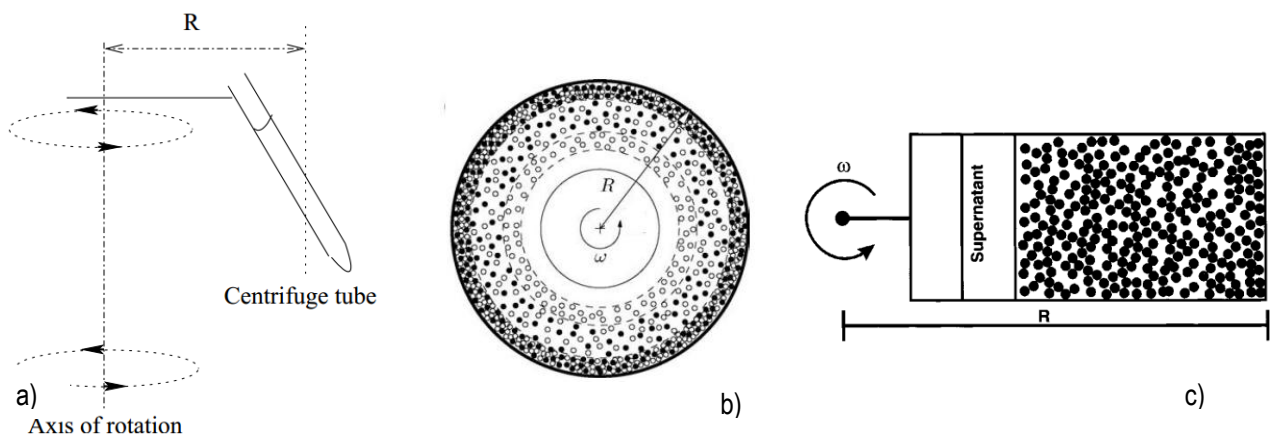


Figura 20. Centrifugación. a) Vista frontal del sistema de centrifugación. b) Vista superior del tubo de centrifuga. c) Vista lateral del tubo en la centrifuga.

Finalmente, como se observa en la ecuación de Stokes modificada, se reemplaza la aceleración de gravedad por otro término que es un millón de veces mayor y esa es la principal razón por la que no se debe aplicar la centrifugación como método de diagnóstico. Ya que la fuerza aplicada vence enormemente la fuerza de repulsión entre las partículas que provoca su sedimentación en condiciones que no se llevaría bajo la fuerza de gravedad (21-25).

3.6.4. Velocidad de sedimentación (12-14)

La velocidad de sedimentación puede calcularse a través de la expresión matemática de la Ley de Stokes. Empero, existe otra manera rudimentaria para inferir el valor de la velocidad. Esta consiste en conocer el volumen de sedimentación y el tiempo involucrado en el fenómeno, y, a través del cociente entre ambos valores puede inferirse el valor de la velocidad de sedimentación.

3.6.5. Resuspendibilidad (12-14)

Esta variable es de tipo cualitativo discreta nominal, donde lo importante resulta en si es fácilmente redispersable o no. Para ello basta con utilizar simples agitaciones, sin embargo, para evitar la variabilidad entre cada agitación es recomendable recurrir a instrumentos de agitación mecánica que pueda cuantificar las condiciones experimentales.

3.6.6. Perfil reológico (12-14)

El perfil reológico es quizás una de las variables más importantes ya que determina el comportamiento de la suspensión a lo largo del tiempo, así como la naturaleza del vehículo a la hora de adicionar los diferentes excipientes. A través del reograma se puede inferir el comportamiento molecular de los excipientes. Además, con el dato de la viscosidad y la densidad puede determinarse la viscosidad cinemática que ayuda a calcular la velocidad de flujo a través de una tubería.

3.6.7. Tamaño de partícula (12-14)

Como se ha mencionado anteriormente, el tamaño de partícula representa una variable de suma importancia para alcanzar la estabilidad física y termodinámica. Los métodos para determinar dicha variable pueden ser a través de rayos X, difracción de luz o bien, a través de métodos estadísticos como el diámetro promedio geométrico.

3.6.8. Medidas electrocinéticas (12-14)

Una de las estabilidades más importantes es la de tipo termodinámica la cual, está influenciada por el valor del potencial Z. Este parámetro puede ser evaluado a de manera indirecta a través de ecuaciones, o bien, por medio del aparato que la miden directamente como el Zetasizer Nano ZS® de Malvern Instruments.

3.6.9. Propiedades físicas (12-14)

Este apartado se refiere básicamente a las propiedades organolépticas tales como color, olor, sabor, apariencia, pH, gravedad específica (densidad) y viscosidad en la suspensión que de impactan en la calidad de la suspensión, ya sea por problemas en cualquiera de las estabilidades física, química y/o termodinámica, así como en el control del crecimiento microbiano.

4.0 TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL (ODTs)

4.1 Generalidades

A pesar de las grandes innovaciones en la liberación de fármacos, la ruta oral sigue siendo la de preferencia para la administración de agentes terapéuticos, debido a la dosis exacta, bajo costo en la terapia, la medicación segura y no invasiva, además permite al paciente tener mayor adherencia terapéutica (44-46). En algunos casos, tales como mareo, episodios repentinos de ataques alérgicos o tos y falta de disponibilidad de agua provoca que sea difícil tragar las tabletas convencionales (41-47). Particularmente, los problemas se presentan en poblaciones pediátricas y geriátricas quienes representan aproximadamente un tercio de la población mundial (35). Esto último obligó a la industria farmacéutica a innovar y realizar avances en materia de formas farmacéuticas, una de ellas son las denominadas Tablet de Desintegración Oral (ODT por sus siglas en inglés) (35,36). El concepto de ODTs surgió por el deseo de mejorar la aceptación de la ingesta de medicamentos por parte del paciente (41-47). Y es que precisamente, para muchos pacientes es difícil deglutir las tabletas y capsulas de gelatina dura. Por lo tanto, no siguen las prescripciones por parte de los profesionales de la salud, lo que origina graves problemas tales como falta de adherencia terapéutica (42-50).

En la pasada década, la tecnología FDT (Fast Dissolving Tablet), había tenido principal importancia, ya que se trataban de tabletas que se disolvían o se desintegraban en la boca sin la ingesta de agua. Esta tecnología también recibió el nombre de Fast Disintegrating Tablet, Fast Dispersing Tablet, Rapid Dissolve Tablet, Rapid Melt Tablet, Quick Disintegrating Tablet y Orally Disintegrating Tablet (ODT). En cualquier nombre se hace alusión a una forma sólida que contiene el principio activo y se desintegra rápidamente. Usualmente en cuestión de segundos (menos de un minuto) cuando es colocada en la lengua (42-45).

Este tipo de tabletas se colocan en la lengua y la tableta se desintegra casi instantáneamente, liberando el principio activo. Este tipo de tabletas se han creado con la finalidad de ofrecer ventajas en la fácil administración en ausencia de agua o cualquier otro líquido. Las ODTs se han diseñado para disolverse o desintegrarse rápidamente en la saliva, generalmente en un tiempo menor a 60 segundos (42-50).

Las Tablet de Desintegración Oral han ido ganando popularidad en el mercado. Según especialistas, esta nueva forma farmacéutica facturará poco más de 13 billones de dólares en ventas en 2015.

Estudios de mercado indicaron que más de la mitad de la población prefiere ODTs sobre otras formas farmacéuticas (36).

Para la manufactura de ODTs se sigue un proceso de preformulación común, es decir, se evalúa el principio activo y luego las compatibilidades con los excipientes. Dentro de la formulación dos tipos de excipientes son cruciales, el primero son los superdesintegrantes si se piensa en un proceso de manufactura a través de la compresión directa y bajo ese tenor, los diluentes con propiedades de edulcorante (35, 36).

4.1.1 Definición según FEUM, FDA y EMA

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 10ª edición define a las tabletas como un preparado farmacéutico obtenido por compresión o moldeado de forma y de tamaño variable. Puede estar recubierto con mezclas de diversas sustancias tales como: azúcares, polímeros, ceras, plastificantes, entre otros (11). Sin embargo, aún no existe una definición para esta nueva forma farmacéutica de las ODTs.

En el 2008, La Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) de Estados Unidos publicó una guía para la industria farmacéutica a propósito de las ODTs. Este documento fue elaborado específicamente por Center for Drug Evaluation and Research (CDER). El CDER estableció una definición para las ODTs con base en los registros de 1998 como una forma de dosificación sólida que contiene el fármaco y sustancias que se desintegran rápidamente, generalmente en cuestión de segundos una vez que se ha colocado en la lengua” (38). El documento señala que algunas de las características aconsejables serían que deban poseer baja masa, tamaño pequeño, componentes altamente solubles en agua y una rápida desintegración. Empero, la principal característica que las identifica es la rápida desintegración menor a los 30 segundos, medido a través del método farmacopeico indicado para la prueba de desintegración (41).

Es menester puntualizar que el tiempo de 30 segundos no es categórico, *i.e.*, es relativo, ya que existen ODTs presentes en la United States Pharmacopeia (USP, por sus siglas en inglés) cuyo tiempo de desintegración es indicado para menor a 60 segundos, tales como las ODTs cuyo principio activo es Mirtazapina (39).

A pesar de la publicación de la guía de la FDA para las ODTs, las características descritas en el documento no han sido armonizadas respecto a otras agencias reguladoras de medicamentos como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Con base en la Farmacopea Europea (EP) define a las ODTs como formas de dosificación cuyo tiempo de desintegración es menor a 3 minutos (41).

Como se aprecia respecto a las definiciones de la EMA y FDA prácticamente coinciden en que el tiempo de desintegración debe ser pequeño (menor a 3 minutos), no obstante hace falta la homogenización de los conceptos.

4.1.2. Ventajas y desventajas de las ODTs

Algunas características que son aconsejables, deban poseer las ODTs son (40):

- Desintegrar rápidamente en cuestión de segundos cuando se colocan sobre la lengua, sin necesidad de líquidos o masticar (menor a 30 segundos según USP y menor a 3 minutos de acuerdo a EP).
- Tamaño de tableta relativamente pequeño (menor a 500 mg).
- Tener suficiente dureza y baja friabilidad para asegurar la integridad física durante el acondicionamiento y manejo por parte del paciente.
- Dejar poco o ningún residuo en boca.
- Baja higroscopicidad.
- Buena capacidad de compactación.
- Buena capacidad para enmascarar el sabor.
- Elevada velocidad de captación de agua.
- Dejar sensación placentera en la boca (palatabilidad) y ausencia de sensación “arenosa”.

Algunas de las ventajas que presenta esta novedosa forma farmacéutica son (40-42):

1. Mejora la adherencia terapéutica por parte del paciente.
2. Pacientes con dificultad para tragar formas sólidas pueden optar por este tipo de forma farmacéutica.
3. Gran aceptación por parte de las poblaciones geriátricas, pediátricas y psiquiátricas.

4. Adecuado en los casos donde exista escasos o ausencia de líquidos.
5. Dosificación precisa en comparación con formas farmacéuticas líquidas.
6. Buena estabilidad química.

Algunas de las limitaciones que presentan esta forma farmacéutica son (44):

- Usualmente tienen poca resistencia mecánica. Por lo tanto, su manejo debe ser muy cuidadoso, al igual que su proceso de fabricación.
- Si la formulación no incluye edulcorantes adecuados, entonces puede dejar un sabor desagradable en la cavidad oral.
- Tiene la limitante de la cantidad de fármaco que puede ser empleado, es decir, principios activos que requieran grandes cantidades tales como rifampicina (600mg) y etambutol (1000mg) no debe formularse por esta forma farmacéutica.
- Algunos procesos de manufactura para la generación de matrices llegan a ser muy costosos, en particular las del método de liofilización.

4.1.3. Desafíos en la formulación de ODTs (42-50)

Algunos desafíos en la formulación de ODTs son

a) Sabor

Dado que muchos fármacos poseen sabor desagradable, las ODTs usualmente contienen excipientes con la propiedad de enmascararlo, estos son los edulcorantes. Una vez que ha sido administrada en la cavidad oral, los componentes hacen contacto con las papilas gustativas y se debe tener cuidado en que tenga palatabilidad.

b) Resistencia mecánica

Dado que las ODTs se desintegran en la cavidad oral; ellas deben ser porosas o bien, llevadas a compresión con bajas fuerzas, lo cual hace a las tabletas friables, de modo que se dificulta su manipulación y acondicionamiento. Esto evidentemente genera costos que son transferidos hacia el producto. Hasta el momento, las tecnologías Wow y Durasolv han generado tabletas con una resistencia mecánica que pueden ser manipuladas como tabletas convencionales sin otro tipo especial de maquinaria para su acondicionamiento.

c) Higroscopicidad

Varias ODTs son higroscópicas y por ende, no pueden mantener su integridad físicas bajo condiciones normales de temperatura y humedad. Por lo tanto, tienen la necesidad de ser protegidas contra la humedad, lo cual obliga el uso de empaques y condiciones de proceso especiales.

d) Cantidad del principio activo

Desafortunadamente todas las tecnologías que crean matrices para este tipo de forma farmacéutica tienen la limitante de la cantidad de fármaco que puede ser incorporado a la unidad de dosificación. Si las matrices fueron elaboradas a través de métodos de liofilización, la cantidad del fármaco debe ser menor de los 400mg para aquellos que son insolubles y menor a 60mg para los solubles. Este es quizás el mayor reto con el que se enfrentan los formuladores al emplear este tipo de matrices de liberación rápida.

e) Solubilidad

Los fármacos que son solubles en agua presentan varios retos al momento de la formulación, ya que pueden generar mezclas eutécticas, las cuales abaten el punto de congelación y desembocan en la formación de un sólido cristalino que posteriormente puede colapsar durante el periodo de secado cuando se generan en la etapa de sublimación. Para evitar este fenómeno, generalmente se emplean excipientes que doten a la estructura de cierta rigidez, tales como el uso de manitol.

f) Tamaño de la tableta

La fácil administración de las ODTs depende del tamaño de la misma. La literatura científica ha reportado que el tamaño idóneo debe ubicarse entre los 7 y 8 mm, sin embargo, esto es solo una recomendación, pues pueden haberlas mayores a esas dimensiones tales como 10 y hasta 12mm de diámetro.

4.1.3.1. Consideraciones biofarmacéuticas (42-47)

Cuando el fármaco es liberado de la forma farmacéutica se debe considerar los aspectos biofarmacéuticos, es decir, algunos factores, tales como metabolismo y la excreción.

a) Farmacocinética

Algunos factores como la edad, el pH y el flujo sanguíneo son consideraciones en esta etapa. Existen varios factores que intervienen en la distribución del fármaco, tales como la permeabilidad del tejido, la unión a proteínas y las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, por mencionar algunas.

En población geriátrica y pediátrica, el volumen de agua corporal es menor al de los adultos y por ende, el volumen de distribución también es menor. La duración e intensidad de la acción depende de la biotransformación del individuo. De modo que si disminuye la velocidad de distribución, aumentará el tiempo de vida media y reducirá la velocidad de excreción, de modo que el efecto terapéutico tendrá mayor duración. Sin embargo, todo esto debe ser cuidadosamente calculado para evitar reacciones adversas por el prolongado tiempo de acción para fármacos con estrecho margen de seguridad.

b) Farmacodinamia

Los receptores para el fármaco por parte de la población geriátrica están generalmente disminuidos. En el caso de la población pediátrica hay un pequeño desarrollo. El decremento de la habilidad del cuerpo para responder a estímulos es un factor muy importante al momento de la administración. Adicionalmente, el sistema inmunológico está menos desarrollado que el de un adulto. Las enfermedades también deben ser consideradas antes de ingerir un medicamento que pueda ejercer su efecto terapéutico por mayor tiempo.

4.2. Procesos de fabricación (42-50, 52,54)

Algunos métodos de manufactura de este tipo de tabletas son (35):

1. Secado por congelación / liofilización
2. Moldeo de tableta
3. Secado por aspersion
4. Sublimación
5. Compresión directa
6. Extrusión
7. Nanonización

A continuación se describirán brevemente cada una de las técnicas descritas:

1. Secado por congelación / liofilización: Esta técnica crea una estructura amorfa que puede disolverse rápidamente. El fármaco es disuelto o dispersado en una solución acuosa con los excipientes. La mezcla se vierte en el blíster, se lleva a congelación haciéndoles pasar nitrógeno para que finalmente sean liofilizados (figura 21). La estructura tiene la particularidad de ser porosa. Desafortunadamente, este método es sumamente costoso e involucra demasiado tiempo. Además las condiciones de temperatura a las que se somete la mezcla del principio activo y los excipientes son extremas.

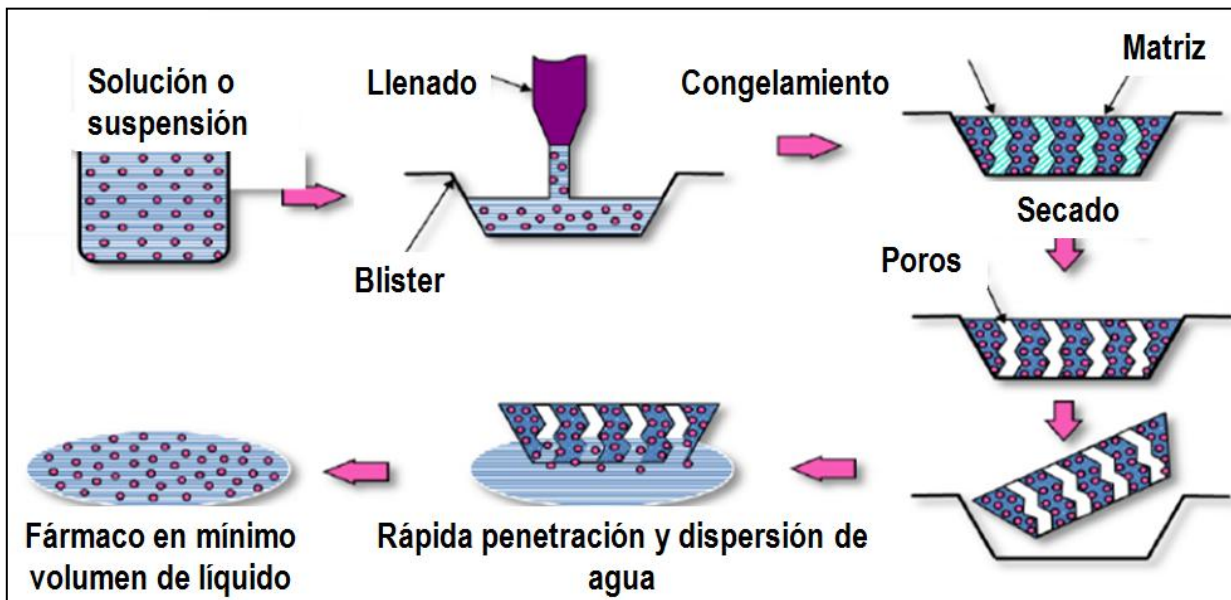


Figura 21. Proceso de secado por congelación/liofilización para matrices de ODTs.

Fuente: Garg Ashish y Gupta M.M. (2013). *Mouth dissolving tablets: A review*. 3:207-214

2. Moldeo de tabletas

Este método se divide en dos tipos a) empleando disolventes y b) aplicando calor. En el primer caso se trata de humedecer con un solvente, preferentemente con baja presión de vapor, a la mezcla de los excipientes con el fármaco, seguido de la compresión a bajas presiones. Esto creará una masa humedecida donde el solvente será removido posteriormente. Las tabletas fabricadas de esta manera son más pequeñas que las convencionales.

Por otra parte, el método que aplica calor consiste en la preparación de una suspensión que contiene el fármaco, los excipientes y agar. Posteriormente se vierten en el blíster y se hace solidificar. En esta

metodología es sumamente importante la incorporación de agentes aglutinantes. Desafortunadamente, el mayor problema radica en el enmascaramiento del sabor.

3. Secado por aspersion

En esta técnica se suele emplear gelatina como matriz. Bajo esta técnica, se elimina toda el agua posible del polvo mediante una secadora de aspersion. Las tabletas elaboradas por este método reportan tiempos de desintegración menores a 20 segundos en medio acuosos, además de que potencia la disolución.

4. Sublimación

Este proceso genera matrices porosas en las que se adicionan componentes que sean volátiles para posteriormente eliminarlos a través del proceso de sublimación. Algunos excipientes tales como bicarbonato de amonio, carbonato de amonio, ácido benzoico, naftaleno, entre otros tienen la particularidad de poder ser comprimidos y luego volatilizarlos.

5. Compresión directa (98)

Representa el proceso más simple y menos costoso para la fabricación de ODTs y de otro tipo de tabletas. Esta técnica permite la compresión de una gran gama de excipientes y principios activos. No obstante, puede mitigarse dicha desventaja al aplicar fuerzas de compactación pequeñas. Bajo esta metodología el uso de superdesintegrantes es vital, ya que son los que determinan la velocidad de desintegración.

Algunas ventajas que presenta la compresión son:

- a) La simplicidad con la que opera y sus bajos precios. Es decir, involucra pocas operaciones unitarias, además omite la etapa de secado, lo que resulta en consumos de energía bajos.
- b) Dado que emplea pocas etapas en la fabricación, no requiere de equipo especializado como en la granulación.
- c) Los tiempos de fabricación son menores.
- d) Este método es adecuado para fármacos o mezclas de polvos que son termosensibles.
- e) Las tabletas presentan tiempos de desintegración menores que los fabricados por granulación.

En cuanto a las desventajas que presenta son:

- a) La principal desventaja versa en que no todos los fármacos pueden ser llevados a compresión por esta metodología. Es decir, depende del tipo de flujo de los componentes de la formulación.
- b) Formulaciones cuyas dosis son pequeñas se corre el riesgo de presentar segregación.
- c) Generalmente las mezclas de polvos involucra el uso de excipientes especializados para la compresión directa que, *per se*, tengan buenas propiedades de flujo y cohesión.
- d) En muchas ocasiones, durante el proceso de compactación, la fricción generada entre los punzones y la matriz, ocasiona elevadas temperaturas que ponen en riesgo componentes con bajos valores de temperatura de transición vítrea.

6. Extrusión de masa

Esta tecnología involucra la adición de la mezcla de disolventes acuosos tales como polietilenglicol y metanol para hacer pasar la mezcla blanda a través de un cilindro con una abertura, la cual cortará fragmentos en forma de tabletas.

7. Nanonización

Esta metodología ha sido desarrollada por Nanomelt, la cual involucra la reducción del tamaño de partícula del fármaco. Luego se forman nanocristales del principio activo que son estabilizados por aglomeración sobre la superficie de la matriz. Esta técnica tiene especial ventaja sobre los fármacos que son pobremente solubles en agua. Otras ventajas de esta tecnología incluyen el aumento de la absorción y por lo tanto, mayor biodisponibilidad, además, el proceso de fabricación es relativamente barato. La cantidad del principio activo puede ser mayor de 200mg.

4.2.1. Tecnologías para la manufactura de ODTs

Algunas de las principales tecnologías se encuentran resumidas en la tabla 9:

1. Tecnología Zydis

La tecnología Zydis (patentada por la compañía Catalent) consiste en comprimidos liofilizado donde se coloca el principio activo, el cual queda físicamente atrapado en la matriz que es de rápida desintegración. Estos comprimidos tienen la particularidad de desintegrarse casi instantáneamente al colocarse en la boca.

Tabla 9. Resumen algunas tecnologías empleadas en la fabricación de ODTs.

Tecnología	Atributos	Compañía
Zydis	Liofilización en blister	Catalent
QuickSolve	Liofilización en blister	Janssen
Lyoc	Liofilización en contenedores	Cephalon Lafon Maison Alfort, Francia
Flashtab	Granulación de excipientes seguido de compresión	Ethypharm Francia
Orasolv	Baja fuerza de compresión con empleo de superdesintegrantes	Cima Labs Inc.
DuraSolv	Compresión directa con superdesintegrantes	Cima Labs Inc.
Wowtab	Azúcares con alta y baja moldeabilidad	Astellas Pharma, Yamanouchi, Japan
Pharmabrust	Compresión directa	SPI Pharma, Wilmington, DE
Advantol™ 200	Compresión directa	SPI Pharma
Advatab®	Compresión directa con lubricantes externos	Eurand Pharmaceuticals, Dayton
FlashDose	Floss integrados al fármaco	Biovail's (Mississauga, Canada)

Fuente: Bhowmik Debjit, et. al. (2009). *Der. Pharmacia Lettre*. 1:262-276. Y McLaughlin Rosie, Banbury Susan y Crowley Kieran. (2009). *Pharm. Tech*.

Dependiendo de la solubilidad del principio activo este puede estar disuelto en la matriz que es lo que comúnmente sucede o bien estar disperso en una suspensión. Cualquiera de las dos opciones garantiza la uniformidad de dosis y lo hace idóneo para dosis pequeñas del fármaco, es decir, del orden de microgramos. Así mismo en la mezcla homogénea se adicionan los otros componentes de la formulación, donde uno de los componentes cruciales es el edulcorante (41).

Las matrices Zydis se componen de una mezcla de varios excipientes, por ejemplo, se adicionan polímeros para darle resistencia a la matriz, los cuales la dotan de gran resistencia a la ruptura. También se agregan gomas que evitan la sedimentación de otros excipientes. El proceso de fabricación de estas matrices es a través del proceso de liofilización.

Esta tecnología se ha empleado para fármacos cuyo sitio de acción es bucal o sublingual. También se ha utilizado para estabilizar proteínas y péptidos, así como vehículos para vacunas orales, además de que la matriz representa una estructura que dota de estabilidad física y química a los fármacos en un tiempo de 2 a 5 años. Otro tipo de tecnología similar a esta es la llamada QuickSolv creada por Janssen (41).

Por otra parte la tecnología Lyoc (creada por Cephalon), guarda muchas características con la tecnología Zydis, sin embargo, difiere en el tipo de mezcla, mientras la otras dos pueden ser soluciones o suspensiones, en esta última es una emulsión de tipo O/W y para ello, se adicionan surfactantes que afectan la viscosidad y en consecuencia el grado de porosidad de la matriz (41).

Actualmente existen en el mercado alrededor de 13 medicamentos elaborados con base en esta tecnología, algunas de ellas son: Claritin Reditab, Dimetapp Quick Dissolve, Feldene Melt, Maxalt- MLT, Pepcid RPD, Zofran ODT y Zyprexa Zydis, cuyos principios activos van desde oxazepam, lorazepam, loperamida, etc (41-46).

2. Tecnología Durasolv

La tecnología Durasolv fue patentada por los laboratorios CIMA. La metodología de esta tecnología consiste en la adición del principio activo, el diluyente y un lubricante. Esta metodología utiliza equipo habitual para la fabricación de tabletas y por lo tanto, para su acondicionamiento se emplean blísters comunes. La principal ventaja de esta tecnología radica en que puede incorporarse cantidades pequeñas del fármaco.

3. Tecnología Orasolv

Al igual que la tecnología Durasolv, esta (Orasolv) también fue patentada por laboratorios CIMA. La principal diferencia es que la formulación contiene desintegrantes efervescentes y son elaboradas por compresión directa con bajas fuerzas de compresión. Desafortunadamente se crean tabletas friables y con baja resistencia mecánica (dureza), por lo que se debe emplear contenedores especiales que amortigüen el movimiento de las ODTs.

4. Tecnología Flash Dose

Estas matrices fueron patentadas por Fuisz. Nurofen fue el primer medicamento elaborado con esta tecnología por la empresa Biovail cuyo principio activo fue el ibuprofeno. Flash Dose consiste en la elaboración de "floss" (fibras de sacáridos como dextrosa o fructosa) a las que se integran en el principio activo, luego se homogenizan con la aplicación de calor y humedad para garantizar que la matriz sea porosa.

5. Tecnología Wow tab

Fue patentada por Yamanouchi Pharmaceutical Co., donde el término WOW es el acrónimo de Whitout wáter. En este proceso se combinan sacáridos con diferentes moldeabilidades. El principio activo se mezcla con las de baja moldeabilidad y posteriormente se integra toda la mezcla para llevar a compresión.

6. Tecnología Flash tab.

Prographarm laboratories ha sido quien patento esta tecnología. Este proceso consiste en la adición del fármaco en forma de microcristales, para posteriormente adicionarse con los otros excipientes y llevarse a compresión. Dentro de la formulación, el principal excipiente son los superdesintegrantes. Otra tecnología muy similar es la de Pharmabrust, el cual emplea un coprosesado de superdesintegrantes.

7. Advatab

Creada por la compañía Eurand y en el que emplean lubricantes de manera externa, es decir, la adición de este excipiente a la superficie de la tableta. Esto se pensó debido a que la mayoría de los lubricantes son insolubles, de modo que al colocarlo en pequeñas proporciones no afectara el proceso de desintegración. Usualmente se elaboran por compresión directa a bajas fuerzas.

4.2.3. ODTs en el mercado (42-49)

Las ODTs son una novedosa forma farmacéutica que facturó poco más de 28 billones de dólares en ventas durante el año 2002. Este tipo de tabletas presenta gran aceptación por parte de la población que tiene dificultades para ingerir formas sólidas. Por lo que ha ido en aumento la demanda de esta forma farmacéutica en poblaciones pediátricas y geriátricas.

Algunos fármacos formulados a través de esta forma farmacéutica son (tabla 10):

Tabla 10. Algunas marcas de ODTs en el mercado.

Nombre comercial	Categoría de medicamento	Fármaco	Farmacéutica productora
Felden	AINE	Piroxicam	Pfizer Inc., NY, E.U.
Claritin redi Tab	Antihistamínico	Loratadina	Shering plough Corp. E.U.
Maxalt MLT	Agonistas de 5-HT	Rizatriptán	Merck & Co. NJ. E.U.
Zyprexa	Antipsicótico	Olanzepina	Eli Lilly, Indianapolis, E.U.
Pepcid RPD	Antiácido	Famotidina	Merck & Co. NJ. E.U.
Zofran ODT	Antiemético	Ondasentron	Glaxo Smith Kline, Middlsex, Ing.
Zoming ZMT	Agonistas de 5-HT	Zolmitriptan	AstraZeneca, Wilmington, E.U.
Tempra Quiclets	AINE	Acetaminofen	Bristol Myers Squibb, NY, E.U.
Febrectol	AINE	Acetaminofen	Prographarm, Chateaufneuf, Fra
Nimulid MDT	AINE	Nimesulida	Panacea Biotech, Nueva Delhi, Ind.
Torrox MT	Inhibidor selectivo de la COX-2	Rofecoxib	Torrent pharmaceuticals, Ind
Olanex instab	Antipsicótico	Olanzepina	Ranbaxy lab. Ltd. Nueva Delhi, Ind.
Romilast	Antagonista de los leucotrienos	Montelukast	Ranbaxy lab. Ltd. Nueva Delhi, Ind.
Benadryl fastmelt	Antihistamínico	Difenhidramina y pseudoefedrina	Warner Lambert, NY, E.U.

Fuente: Garg Ashish y Gupta M.M. (2013). *J. of Drug Del. & Ther.* 3:207-214. Y Okudaa Yutaka, et. al. (2012). *Int. J. of Phar.* 423:351– 359

4.3. Excipientes empleados para ODTs

Los excipientes empleados en la fabricación de ODTs contienen por lo menos los siguientes componentes: un superdesintegrante, un diluyente, un lubricante y un edulcorante, opcionalmente pueden tener saborizantes u otro excipiente. En la tabla 11 se muestran los componentes mínimos de una formulación y los porcentajes a los que se utilizan normalmente:

Tabla 11. Tipo de excipiente y el porcentaje al que son utilizados.

Tipo de excipiente	Porcentaje utilizado
Superdesintegrante	1-15%
Diluyente	0-85%
Lubricante	0-10%
Aglutinante	5-10%

Fuente: Deepak Sharma, et. al. (2012). *J. of Drug Del. & Ther.* 2:74-86.

4.3.1. Características del fármaco para la formulación de ODTs (42, 43, 46)

Algunas características que debe tener el fármaco para desarrollarlo en esta forma son:

- Los principios activos que requieran de liberación modificada o controlada no son candidatos.
- Fármacos que son muy amargos o cuyo sabor es difícil de enmascarar no deben formularse como ODT.
- Pacientes que sufren el síndrome de Sjögren, boca seca o que constantemente toman medicamentos anticolinérgicos pueden no ser considerados como candidatos idóneos para tomar esta forma farmacéutica.
- Principios activos con tiempos de vida media corta y frecuente dosis no son idóneos
- Principios activos que producen cierta cantidad de metabolitos tóxicos mediados por efecto de primer paso y metabolismo gástrico, así como los que tienen una absorción en la cavidad oral y en porciones del tracto gastrointestinal son adecuados.
- Principios activos que pueden difundir y cuyo coeficiente de partición es tal que prefiera estar en el epitelio por sobre encima del tracto gastrointestinal no son adecuados.

4.3.2. Superdesintegrantes

En años recientes varios nuevos excipientes han sido desarrollados, unos fundamentales en este tipo de forma farmacéutica son los denominados superdesintegrantes. Un superdesintegrante es un excipiente que es agregado a la tableta o cápsula para romper la masa compactada cuando se coloca en un fluido en movimiento. Este excipiente es de suma importancia para la liberación del fármaco. Generalmente se emplean a concentraciones bajas (43).

La concentración óptima para emplear el superdesintegrante en la formulación puede ser seleccionada con base en la concentración crítica. Es decir, por debajo de esta concentración, el tiempo de desintegración es inversamente proporcional a la concentración del superdesintegrante. Sin embargo, por arriba de esta concentración, el tiempo de desintegración permanece casi constante (45-48).

Algunos superdesintegrantes usados en la formulación de ODTs son la croscarmelosa sódica (Vivasol, Acdisol), crospovidona (Polyplasdone), carmelosa sódica (NS-300), carmelosa de calcio (ECG-505), glicolato de almidón sódico (SSG), entre otros (43-46) (tabla 12). Recientemente, se han empleado resinas

de intercambio iónico tales como Indion 414 que son utilizadas ampliamente en la industria farmacéutica como superdesintegrantes (43-48).

Tabla 12. Algunos superdesintegrantes empleados en la formulación de ODTs y su mecanismo de acción.

Superdesintegrante	Ejemplo	Mecanismo de acción	Comentarios adicionales
-Croscarmelosa -Ac-Di-Sol -Nymce ZSX -Primellose, Solutab -Vivasol, L-HPC	Croscarmelosa sódica	- Hinchamiento de 4 a 8 veces en menos de 10 segundos. - Acción de la porosidad y capilaridad.	- Hinchamiento en dos dimensiones. - Para compresión directa o granulación.
-Crospovidona -Cosopovidona M -Kollidon CL -Ployplasdone XL-10	Crospovidona	Poco hinchamiento con acción de capilaridad.	Preferentemente utilizada en compresión directa.
-Glicolato de almidón sódico -Explotab -Primogel	Glicolato de almidón sódico	Hinchamiento de 7 a 12 veces en menos de 30 segundos.	También tiene la funcionalidad de servir como matriz.
-Ácido algínico NF -Satialgine	Ácido algínico	Rápido hinchamiento y acción de la porosidad y capilaridad.	Empleado en granulación húmeda y seca.
-Silicato de calcio		Acción de la porosidad y capilaridad.	Altamente porosa.

Fuente: Garg Ashish y Gupta M.M. (2013). *J. of Drug Del. & Ther.* 3:207-214. Y Bhowmik D, et. al. (2009). *J. of Chem. and Phar. Res.* 1:163-177.

Los superdesintegrantes pueden ser clasificados en dos categorías dependiendo de su disponibilidad, *id est*, de la forma de fabricación como (51-53):

1. Superdesintegrantes naturales
2. Superdesintegrantes sintéticos

1. Los superdesintegrantes naturales

Estos superdesintegrantes son de origen orgánico y son preferidos sobre los sintéticos debido a que ellos son relativamente más baratos, no irritantes y poco tóxicos. Algunos de estos tipos son la goma guar, la goma Karaya y el mucilago de la semilla Fanugreek, por mencionar algunos.

2. Superdesintegrantes sintéticos

Entre este grupo se encuentran la croscaramelosa sódica, el glicolato almidón de sodio y la crospovidona, principalmente. Este tipo de excipientes permiten adaptarse a las propiedades fisicoquímicas de la tableta. Una de las ventajas de este grupo es que son efectivos a bajas concentraciones. Dentro de este grupo se encuentran las resinas.

4.3.2.1. Mecanismos de desintegración (51-53)

Las tabletas rompen sus primeras partículas a través de uno o más mecanismos que son descritos a continuación:

4.3.2.1.1. Acción de la porosidad y capilaridad (Wicking)

La acción de la capilaridad es siempre el primer paso para la desintegración de la tableta (figura 22). En un medio acuoso, la tableta es colocada y el agua penetra la estructura de la misma para remplazar el aire que se encuentra entre las partículas, lo que posteriormente hace que la tableta se rompa en pedazos. La absorción del agua depende de la higroscopicidad del fármaco y los excipientes, así como las condiciones de la tableta. Para este tipo de desintegrantes, mantener una estructura porosa ayuda a la desintegración por la creación de una red hidrofílica. Ejemplo de superdesintegrantes que siguen este mecanismo son la crospovidona.

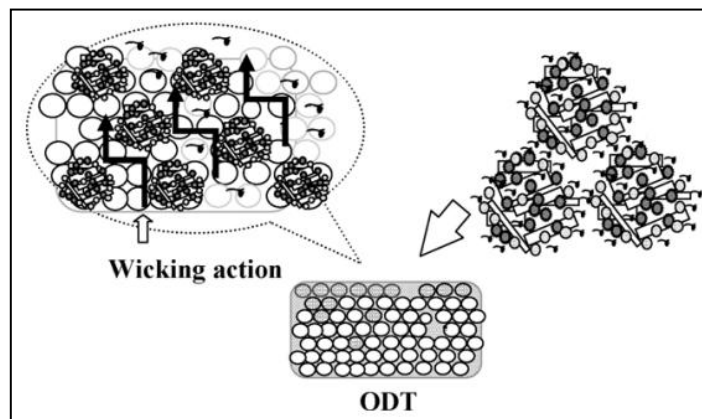


Figura 22. Mecanismo de wicking en la que el agua entra a los poros de la tableta para fragmentarla y desintegrarla. El superdesintegrante son las barras.

Fuente: Modificado de Okudaa Yutaka, et. al. (2012). Further improvement of orally disintegrating tablets using micronized ethylcellulose

4.3.2.1.2. Hinchamiento

El hinchamiento es uno de los mecanismos más utilizados por este tipo de excipientes, tales como el almidón y la croscaramelosa de sodio. El hinchamiento consiste en vencer las fuerzas de cohesión entre las partículas que hace que tengan la consistencia y la estructura física (figura 23). Ahora bien, las tabletas que son altamente porosas muestran una pobre desintegración debido a la débil fuerza para realizar el hinchamiento. Por otra parte, con baja porosidad presenta gran capacidad de hinchamiento. Empero, si el empaquetamiento es muy alto, el hinchamiento difícilmente se llevará a cabo. Ejemplo de este mecanismo es el glicolato almidón de sodio.

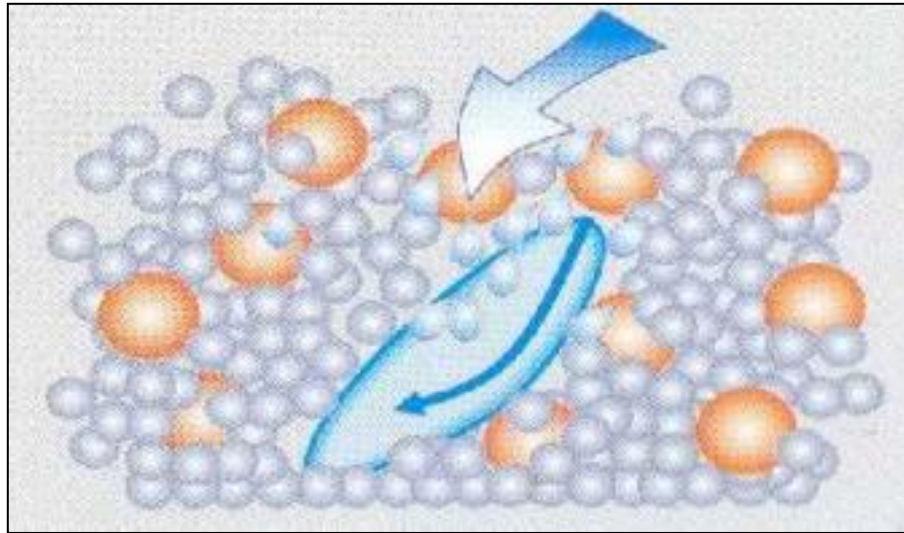


Figura 23. Mecanismo de hinchamiento donde el efecto del superdesintegrante vence las fuerzas de cohesión y provoca el aumento de volumen. El superdesintegrante son las esferas naranjas.

Fuente: Sayeed Abdul y Mohiuddin Mohd.Hamed. (2011). Mouth dissolving tablets: An overview.

4.3.2.1.3. Deformación (recuperación elástica)

Generalmente los excipientes que son sometidos a una deformación plástica durante la compresión tratan de regresar a su forma inicial tanto pronto como sea posible. Sin embargo, inmediatamente que el agua penetra a la matriz del comprimido, las fuerzas que mantenían unidos a los excipientes van disminuyendo para expandirse de nuevo. Por lo general, este es el mecanismo de desintegración de los derivados de almidón (figura 24). La diferencia entre el hinchamiento y la deformación versa en que la primera se fundamenta en el grado de porosidad, mientras que la segunda depende de la naturaleza de los excipientes al ser comprimidos.

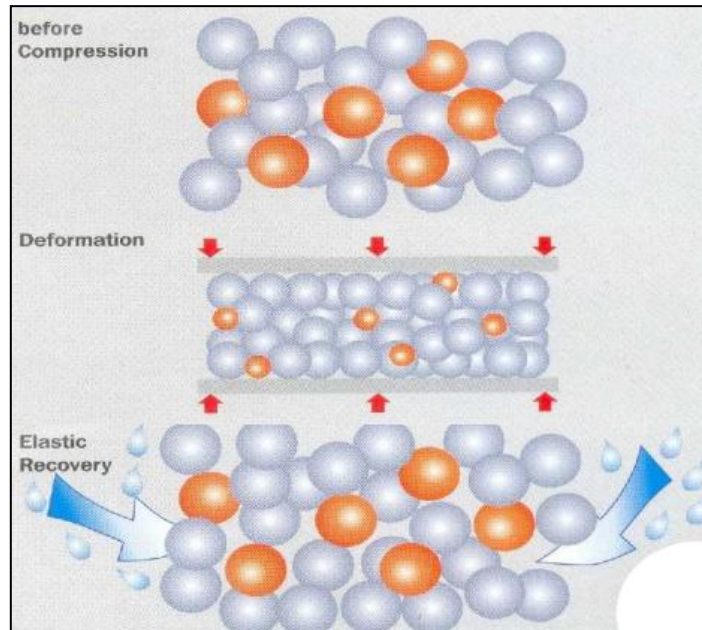


Figura 24. En la deformación los excipientes son llevados a compresión almacenando en su interior energía que al penetrar el agua estos tratan de recuperar su forma original. Superdesintegrante en esferas naranjas.

Fuente: Sayeed Abdul y Mohiuddin Mohd.Hamed. (2011). Mouth dissolving tablets: An overview.

4.3.2.1.4. Debido a las fuerzas de repulsión entre partículas

Guyot-Hermann propuso una teoría de repulsión entre las partículas que tienen la característica de ser no hinchables. Esto lo explicó con base en las fuerzas repulsivas entre las partículas. Estudios demuestran que este mecanismo es una etapa *a posteriori* de “wicking” (figura 25). De modo que se ha reforzado la idea de que un solo mecanismo no es el responsable de la desintegración. La característica de este tipo de fuerzas de repulsión se fundamenta básicamente por las cargas adquiridas en la superficie de las partículas, de modo que, mayoritariamente, el tipo de fuerza será dipolo inducido-dipolo instantáneo, mejor conocido como fuerzas de London (43, 45, 46, 50-52).

4.3.3. Aglutinantes (43-46)

La elección de un agente aglutinante es crítico para la disolución de la formulación. Estos pueden ser líquidos, semisólidos, sólidos, o bien, mezclas de estos, *verbi gratia* polietilenglicol. El principal rol de estos agentes es para conservar la estructura y formar gránulos con buena resistencia mecánica y baja

friabilidad. Entre los más comunes son los polímeros de celulosa, povidona, goma acacia, entre otros. Su incorporación a la formulación dota de cohesividad entre los excipientes, así como dar sensación de textura lisa a la forma farmacéutica.

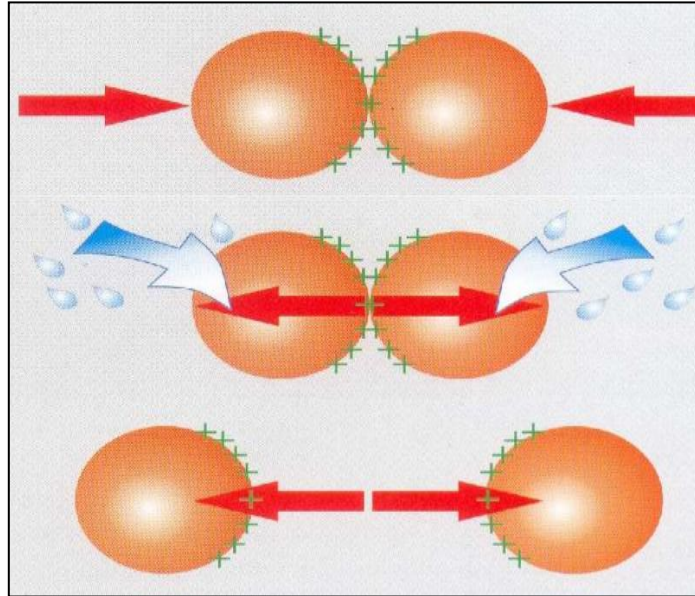


Figura 25. Esta repulsión es determinada por la carga que es adquirida en la superficie de la partícula, la cual una vez que entra en contacto con agua es alejada.

Fuente: Sayeed Abdul y Mohiuddin Mohd.Hamed. (2011). Mouth dissolving tablets: An overview.

4.3.4. Diluentes (43)

Este tipo de excipientes son utilizados para ajustar el peso de las tabletas al momento de comprimir. Preferentemente deben ser hidrófilos. En el caso de las ODTs se tiene especial cuidado para su selección, ya que se desea que tengan sabor agradable, de buen flujo y solubles en agua; entre los que se encuentra el manitol. Así mismo se han integrado a la formulación el uso de edulcorantes con propiedades de diluentes, tales como la dextosa, fructosa, isomaltosa, lactitol, manitol, maltosa, entre otros.

4.3.5. Lubricantes (43-42)

Los lubricantes se emplean básicamente para reducir la fricción en la etapa de compresión, ya sea entre las partículas del polvo, del polvo con los punzones o bien, entre los punzones y la matriz. Entre este tipo de excipiente se encuentran el talco, el estearato de magnesio, la celulosa microcristalina, etcétera.

4.3.6. Saborizantes y edulcorantes (43-42)

La adición de estos excipientes hace que sea más aceptable el producto para el paciente, ya que enmascaran el sabor del fármaco para aquellos que tienen un sabor desagradable. Sin embargo, se debe tener especial cuidado en la desintegración, ya que pueden prolongarla.

4.4. Pruebas de control de calidad

Las ODTs son tabletas a las cuales se evalúan los mismos parámetros que a las tabletas convencionales, sin embargo, hay algunas pruebas que son cruciales para esta forma farmacéutica. En la tabla 13 se enlistan algunas de las prueba para ODTs.

Tabla 13. Pruebas para ODTs.

Prueba	Estatus
Identificación, pureza, disolución.	Farmacopeico (USP 33/NF 28)
Uniformidad de dosis	Farmacopeico (USP 33/NF 28)
Resistencia mecánica	No farmacopeico
Friabilidad	Farmacopeico (USP 33/NF 28)
Humedad de la mezcla	No farmacopeico
Porosidad de la tableta	No farmacopeico
Tiempo de humectación	No farmacopeico
Porcentaje absorbido de agua	No farmacopeico
Tiempo de desintegración	Farmacopeico (USP 33/NF 28)
(Otros como absorción de colorante)	No farmacopeico

Fuente: Kraemer Johannes, et. al. Dissolution testing of orally disintegrating tablets.

4.4.1. Prueba de desintegración

Los métodos para evaluar la desintegración *in vivo* han sido descritos en la literatura, sin embargo, los resultados son insatisfactorios, ya que no muestran reproducibilidad. Además, para llevarse a cabo, tienen sus implicaciones éticas en los criterios de inclusión. Con base en lo anterior, se ha optado por las pruebas de desintegración *in vitro*. Además la determinación del tiempo de desintegración parece ser método-dependiente. Ya que algunos son más discriminatorios que otros. A continuación se muestran algunos de las técnicas más utilizadas.

4.4.1.1. Prueba farmacopeica

Parte del proceso para determinar si un producto es una ODT involucra evaluar el tiempo que le lleva desintegrarse. La FDA recomienda aplicar el método de desintegración farmacopeico, sin embargo, pueden utilizarse otros métodos que correlacionen esta propiedad importante de las ODTs y cuyos resultados sean consistentes con los reportados por USP (38, 40). A continuación se muestra el esquema del aparato de desintegración según USP 32 (figura 26).

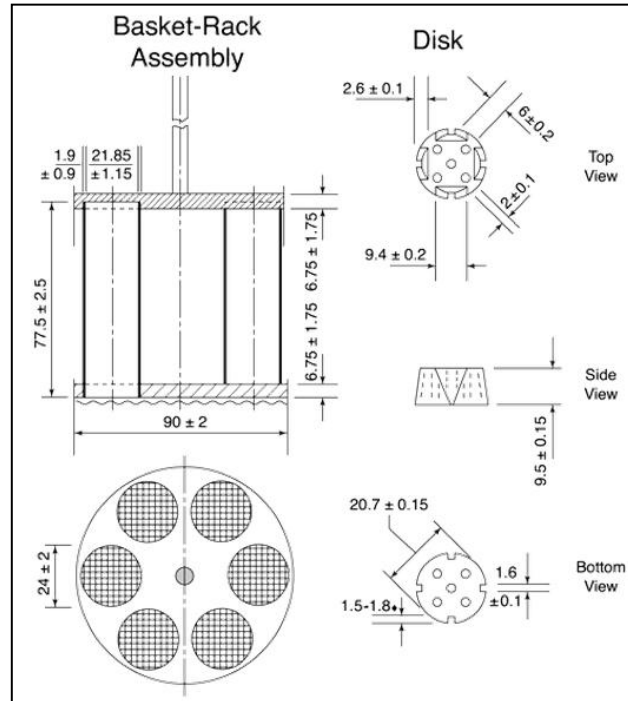


Figura 26. Canastilla para realizar la prueba de desintegración con base en la USP 32.

Fuente: Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica 32^a edición.

Desafortunadamente esta prueba no es idónea dado que el volumen que requiere para llevarse a cabo es de 900mL, lo cual no lo asemeja a las condiciones reales, pues el volumen de la saliva apenas es de 6mL.

4.4.1.2. Prueba de disolutor modificada (40,54)

En 1996 Bi Y. y cols. sugirieron un método basado en la modificación del aparato de disolución. Este consistía como se muestra en la figura 27. Se colocaban 900mL de agua a 37°C y una paleta que giraba a 100 rpm. Se tomaba el tiempo de desintegración cuando la tableta pasaba completamente a través de la

canastilla cuya apertura de malla oscila entre los 3.0 y 3.5mm. Esta canastilla estaba a 8.5cm de profundidad.

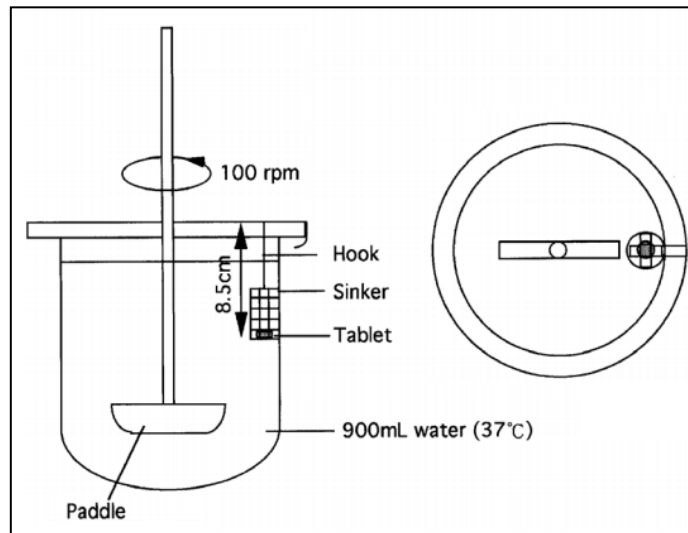


Figura 27. Aparato de disolución modificado para la prueba de desintegración.

Fuente: Shukla Dali, et. al. (2009). Mouth dissolving tablets II: An overview of evaluation techniques.

Este método fue útil para discriminar entre lotes que mostraban variación al aplicar el método farmacopeico. Empero, la velocidad de agitación no asemejaba los movimientos de la boca y el gran volumen tampoco representaba adecuadamente la cantidad de saliva.

4.4.1.3. Prueba de desintegración de tableta a través de tela de alambre

Esta prueba fue propuesta por Motohiro et. al. la cual consistía en colocar una tableta sobre una malla de alambre del No. 10. Luego se le hacía pasar un flujo de gotas de 4 ml/min. Se tomaba el tiempo en que la tableta pasaba a través de la malla.

4.4.1.4. Prueba de desintegración con cámara CCD

El mismo investigador que propuso la prueba a través de la malla de alambre fue quien diseñó este método. Este consistía en monitorear el tiempo de desintegración a través de una cámara CCD por medio de la obtención de imágenes que más tarde interpretaba un software por medio de un sofisticado algoritmo. Por otra parte, el aparato de desintegración consistía de una cuba hidroneumática de plástico dividida en dos partes. Una de ellas, la exterior era en un espacio donde se depositaba agua para mantener la

temperatura de $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ del segundo recipiente. Esta sección interior contenía una malla con tres orificios donde se colocaban las ODTs y debajo de estas había un agitador (figura 28). Entonces, a través de la cámara CCD se monitoreaba el proceso de desintegración y se analizaba en una computadora.

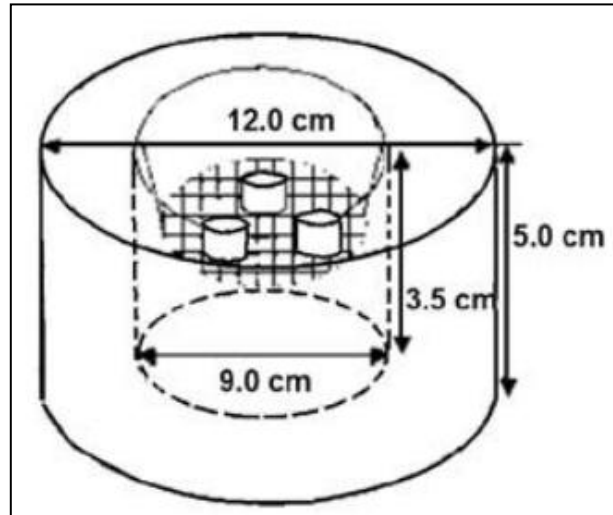


Figura 28. Aparato de desintegración de Motohiro, et. al.

Fuente: Shukla Dali, et. al. (2009). Mouth dissolving tablets II: An overview of evaluation techniques.

El método falló, puesto que requería de la cámara CCD la cual es de elevados costos y además el proceso era estático, lo cual omitía los movimientos de la boca.

4.4.1.5. Prueba de desintegración con cilindro agitante

Esta prueba trató de un cilindro de vidrio que tenía un aditamento en la parte interior y una malla de metal del No 10. El cilindro se colocaba en un baño de agua con agitación de 150rpm a una temperatura de 37°C . Los parámetros importantes a considerar eran el volumen de agua pues era de 1.0mL y la velocidad de agitación.

4.4.1.6. Prueba de desintegración rotatorio

Se remite al aparato que se muestra en la figura 29, en el cual se colocaba la ODT en la tela metálica (D), la cual estaba ligeramente sumergida en el medio y después se comprimía a través de un eje giratorio (E), que ese encargaba de aplicar tensión mecánica por medio de rotación. El agua debía estar a temperatura

de 37°C. La fuerza de compresión se ajustaba con el peso (A). Se media el tiempo final cuando se aplastaba la tableta completamente.

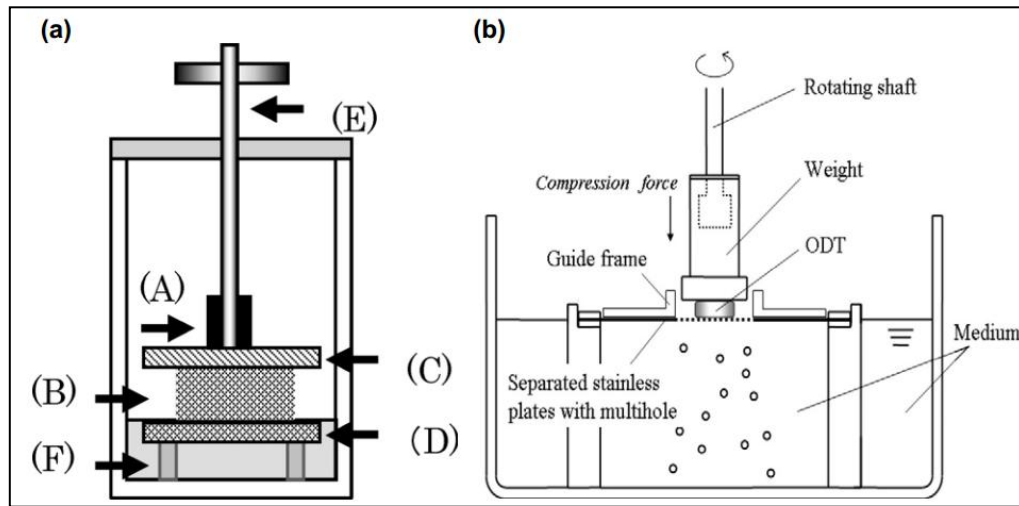


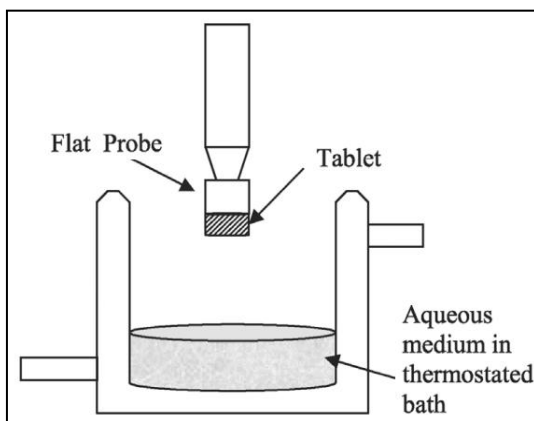
Figura 29. (A) Pesa, (B) ODT, (C) esponja de humectación, (D) malla de alambre, (E) varilla de rotación, (F) medio.(b) Aparato mejorado de rotación.

Fuente: Shukla Dali, et. al. (2009). Mouth dissolving tablets II: An overview of evaluation techniques.

Hoy en día este aparato ha sufrido varias modificaciones, siendo las más importante con la adición de sensores eléctricos que ayudan al monitoreo de los cambios de la tableta al pasar el eje rotativo.

4.4.1.7. Prueba de desintegración a través de un analizador de texturas

En esta prueba se utilizaba un analizador de texturas para medir el tiempo inicial y final de la desintegración de la tableta. Se aplicaba una fuerza constante sobre un eje, el cual se sumergía en agua destilada y posteriormente se hacía una gráfica del tiempo vs la distancia de hinchamiento, estos resultados eran analizados en una computadora para calcular el tiempo de desintegración final (figura 30).



Se aplicaba una fuerza constante sobre un eje, el cual se sumergía en agua destilada y posteriormente se hacía una gráfica del tiempo vs la distancia de hinchamiento, estos resultados eran analizados en una computadora para calcular el tiempo de desintegración final (figura 30).

Figura 30. Esquema del aparato para medir texturas.

Fuente: Shukla Dali, et. al. (2009). Mouth dissolving tablets II: An overview of evaluation techniques.

4.4.1.8. Prueba de desintegración con ElectroForce® 3100

ElectroForce® 3100 fue diseñado por industrias Bose con el objetivo de emular las condiciones de desintegración de las ODTs en la boca. El aparato estaba basado en la aplicación de una pequeña fuerza para medir los cambios en la desintegración (figura 31). El aparato consistió básicamente en un plato en el que se colocaba la tableta y donde se aplica una fuerza de 10mN en aproximadamente 5mL de agua a 37°C. Este es un aparato que ha tenido mucha aceptación en la industria farmacéutica y que ha sido considerado por las agencias regulatorias para exigirlos en la prueba de desintegración para ODTs.



Figura 31. Figura de ElectroForce ® 3100. A) Inicio de la aplicación de la fuerza. B) termino de la etapa de desintegración.

Fuente: Shukla Dali, et. al. (2009). Mouth dissolving tablets II: An overview of evaluation techniques.

4.4.1.9. Tiempo de desintegración a través de la humectación

Este método fue sugerido por Park y cols. en el 2008 el cual consiste en colocar en una caja Petri un disco de papel filtro Whatman (21mm de diámetro) con un volumen (que es determinado de acuerdo a la tabla 14) de 0.1% (p/p) de una solución de FD&C azul No1. Luego se agrega la ODT cuidadosamente sobre el papel filtro y se mide el tiempo que tarda en adsorber completamente el colorante por la tableta. Dicho tiempo es indicado como tiempo de desintegración (figura 32).

Este método ha mostrado excelentes relaciones *ivivc* además de tener excelente reproducibilidad. Por otra parte, esta metodología se emplea para calcular los tiempos de humectación.

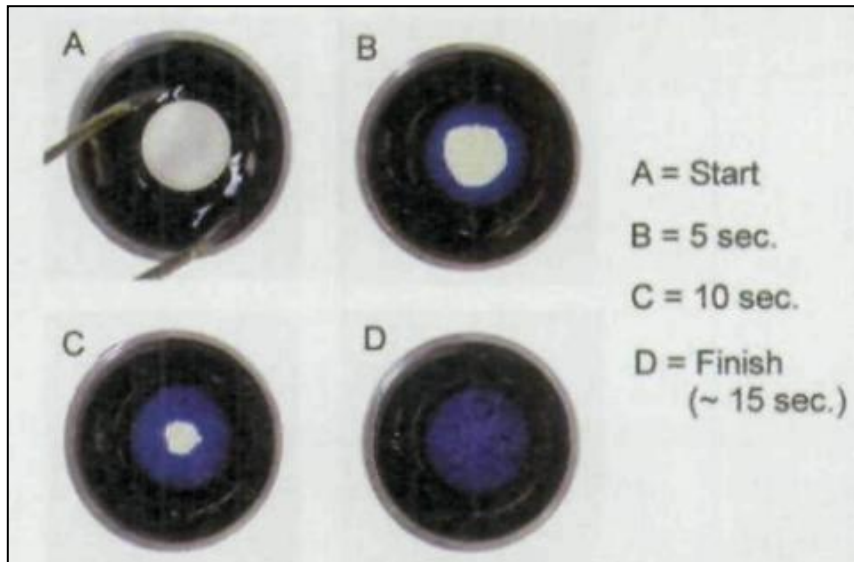


Figura 32. Visualización de una ODT al adsorber el colorante completamente en 15 segundos.

Fuente: Park Jae Han, et. al. (2008). An alternative to the USP disintegration test for orally disintegrating tablets.

Tabla 14. Volumen óptimo de colorante para calcular el tiempo de humectación.

Volumen recomendado de colorante en mL	Masa de la tableta (mg)
0.75	< 49
1.0	50 – 99
1.25	100 – 379
1.5	380 – 800
1.75	> 800

Fuente: Park Jae Han, et. al. (2008). An alternative to the usp disintegration test for orally disintegrating tablets.

4.4.2. Descripción

La descripción está encaminada hacia la apariencia de una tableta. En una ODT es de suma importancia la parte visual, ya que el adjetivo de elegancia suele ser asociado a esta forma farmacéutica. Al mismo tiempo se evalúan criterios de aceptación tales como el tamaño, forma, color, presencia o ausencia de olores, sabores, texturas y defectos físicos (39).

4.4.3. Dimensiones

Las dimensiones están muy relacionadas con la descripción y en consecuencia, con la elegancia de la tableta, ya que es de suma importancia en el acondicionamiento de las mismas. Hay contadores que se basan en estas variables. En adición, la población pediátrica debe catalogarlas como agradables a la vista (39).

4.4.4. Variación de peso

Se toma una muestra de aproximadamente 10 tabletas para monitorear el peso del lote, esto garantiza que el lote sea homogéneo y en consecuencia, el grado de variación sea mínimo. Además ayuda a establecer que el proceso este bajo control. A mayor masa de la tableta, menor será el grado de variación (39).

4.4.5. Dureza (41-50)

La dureza de una tableta se define como la fuerza aplicada diametralmente capaz de romper la tableta. Esta propiedad es fundamental básica por dos razones. La primera está asociada con el proceso de fabricación pues de ello dependen los cuidados. Y la segunda está involucrada con el mecanismo de desintegración.

4.4.6. Friabilidad

Esta variable mide la resistencia a la abrasión de las tabletas. Los equipos comúnmente empleados son los fragilizadores Erweka o Schleuniger. Generalmente no guarda relación con la dureza, sin embargo, suele suceder que aquellas formas solidas que son friables tienen bajos valores de dureza (resistencia mecánica). La ecuación matemática que describe este comportamiento es:

$$\%Friabilidad = \frac{Masa_{inicial} - Masa_{final}}{Masa_{inicial}} * 100$$

De acuerdo a los estándares farmacopeicos, este porcentaje debe ser menor a 1 para que el producto sea aceptable (39).

4.4.7. Tiempo de humectación (41-50)

Esta propiedad da un acercamiento hacia las propiedades de desintegración de la tableta. Dicho de otra manera, bajos tiempo de humectación implica un proceso de desintegración rápida. Para llevar a cabo esta prueba se coloca la tableta en un papel filtro dentro de una caja Petri que contiene usualmente 6mL de agua con un colorante soluble. Luego se mide el tiempo en que tarda en adsorber dicho colorante en la superficie (figura 33).

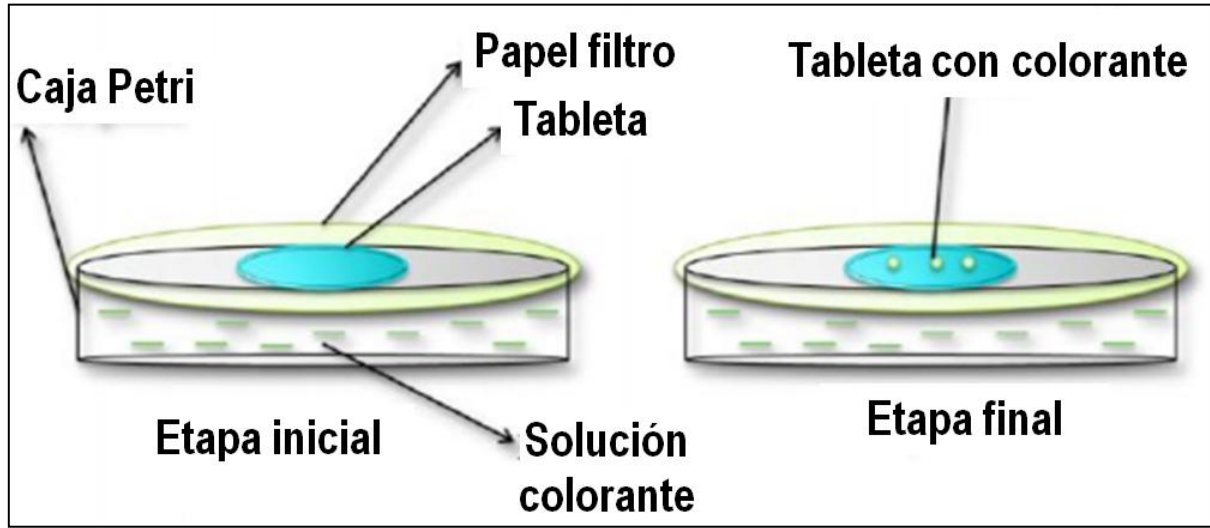


Figura 33. Esta figura muestra un esquema del método de tiempo de humectación.

Fuente: Garg Ashish y Gupta M.M. (2013). Mouth dissolving tablets: A review.

4.4.8. Porcentaje de agua absorbido (41-50)

Este procedimiento es similar al tiempo de humectación. Sin embargo, se mide la masa inicial de la tableta y la masa final posterior a la absorción del agua, y a través de la siguiente expresión se calcula dicho porcentaje:

$$R = \frac{w_{final} - w_{inicial}}{w_{inicial}} * 100$$

De donde R representa el porcentaje de agua absorbido, w_{final} es la masa de la tableta después de la adsorción y en consecuencia $w_{inicial}$ es la masa de la tableta inicial.

4.4.9. Pruebas de estabilidad de temperatura y humedad (40)

Para llevar a cabo este proceso, se seleccionan aproximadamente 10 tabletas y se colocan en un desecador con CaCl_2 a 37°C durante 24 horas. Posteriormente se pesan las tabletas y se someten a humedad relativa alta (75%) a 37°C por 2 semanas. En esta metodología se usa una como control, la cual carece de superdesintegrantes y se compara con las otras para evaluar la humedad absorbida respecto a otros excipientes. Finalmente las tabletas son pesadas y el porcentaje de incremento en peso es registrado.

4.4.10. Prueba de disolución

Dado que este tipo de forma farmacéutica se desintegra en menos de un minuto, resulta de suma importancia determinar las variables del pH de la solución, el tiempo de muestreo y las revoluciones de agitación. La experiencia ha demostrado que el aparato No. 2 farmacopeico es el más conveniente. Este aparato suele colocarse a 50 rpm, sin embargo, puede aumentar si el tamaño de la tableta es mayor, es decir, superior a 1 gramo, el cual se eleva a 75rpm (tabla 15). No se prefiere utilizar canastillas, ya que los fragmentos pueden quedar atrapados generando una variabilidad (40,54). Así mismo, durante la prueba de disolución es de suma importancia el filtrado, puesto que hay excipientes que no han sido solubilizados y que pudieran intervenir en las lecturas (56). Por otra parte, esta prueba suele ser un indicador para aquellas que emplean recubrimientos para enmascarar el sabor, debido a que estas películas tienen la particularidad de ser empleados en medicamentos de liberación modificada o controlada (54,56).

4.4.10.1. Otros medios de disolución

Si bien es cierto que existen otras pruebas para tabletas, tales como uniformidad de contenido, las anteriores son pruebas de relevancia para las ODTs. Por otro lado, la mayoría de los medios de disolución es agua destilada, no obstante, se ha optado por seleccionar otro tipo de medios. Algunos que asemejen las condiciones de la saliva, los cuales están elaborados a base de NaCl (0.4g/L), KCl (0.4g/L), $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.8g/L), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.78g/L), $\text{NaS} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (0.005g/L), llevados a pH de 6.8 (pH de la saliva).

Tabla 15. Algunos principios activos y sus especificaciones para las pruebas de disolución.

Product	Source	Method (specification if given)	Apparatus
Loratadine	FDA	Dissolution	1 (Basket)
Metoclopramide HCl	FDA	Dissolution	1 (Basket)
Selegiline HCl	FDA	Dissolution	1 (Basket)
Alprazolam	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Amlodipine besylate	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Aripiprazole	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Baclofen	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Carbidopa/levodopa	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Clonazepam	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
	USP	Disintegration (not more than 60 s)	2 (Paddle)
		Dissolution (not less than 75% (Q) in 60 min)	
Clozapine	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Desloratadine	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Donepezil HCl	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
	USP	Disintegration (not more than 60 s)	2 (Paddle)
		Dissolution (not less than 80% (Q))	
Famotidine	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Fexofenadine HCl	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Lansoprazole	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Mirtazapine	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
	USP	Disintegration (not more than 60 s)	2 (Paddle)
		Dissolution (not less than 80% (Q) in 15 min)	
Olanzapine	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Ondansetron	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
	USP	Disintegration (not more than 10 s)	2 (Paddle)
		Dissolution (not less than 80% (Q))	
Prednisolone sodium phosphate	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Risperidone	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Rizatriptan benzoate	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Simvastatin	FDA	Dissolution	2 (Paddle)
Zolmitriptan	FDA	Dissolution	2 (Paddle)

Fuente: Kraemer Johannes, et. al. Dissolution testing of orally disintegrating tablets.

4.4.11. Prueba de sabor

Esta prueba es quizás de las más cruciales para esta forma farmacéutica pues el sabor es sumamente importante para la aceptación por parte del paciente. Una metodología simple consiste en seleccionar voluntarios sanos que evalúan el sabor. En un panel de aproximadamente 5 miembros se ingiere la ODT y al cabo de 60 segundos se le hace una encuesta que transforma los datos de escala ordinal a numérica, por ejemplo 0: bueno, 1: sin sabor, 2: ligeramente amargo, 3: amargo y 4: desagradable. En esta prueba son críticas las respuestas de un grupo control.

4.4.12. Porosidad (99)

Un parámetro asociado a la desintegración de las tabletas, es la porosidad. Este valor indica la cantidad de espacios ocupados por aire que presenta la tableta. Esto es fundamental para la absorción del agua por la estructura, lo que facilita el proceso de desintegración y el abatimiento de los tiempos. Existen varias técnicas para poder calcularlo.

La porosidad de la tableta (ε) se determina con la siguiente ecuación:

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{m}{\rho_v * V}\right) * 100$$

De donde m es la masa de la tableta ρ_v es la densidad verdadera de la tableta, la cual puede ser medida a través de un picnómetro de helio. Y el volumen de la tableta se puede determinar a través de la altura y el diámetro de la tableta. Sin embargo, la manera correcta de hacerlo es a través de la siguiente expresión:

$$v = 2 * (\text{constante}) + \pi r^2 h$$

La constante es proporcionada por la compañía Natoli Engineering Company, Inc., MO, USA. r y h son los radios y la altura de la tableta, respectivamente.

5.0 TEORÍAS DEL APRENDIZAJE EN LA EDUCACIÓN ESCOLAR

En muchos cursos de educación escolar hay teorías e ideas sobre la pedagogía de enseñanza y muchos educadores son simpatizantes ya sea de una o varias teorías. Entre las más relevantes son: los niveles taxonómicos de Bloom (1956-1964), las inteligencias múltiples de Gardner (1983), la noción del ambiente social de Dewey (1958), los estados del desarrollo de Piaget (1972) y el constructivismo social de Vygotsky (1978), solo por mencionar algunas de las corrientes pedagógicas más influyentes del siglo XX. Sin embargo, todas estas teorías del aprendizaje parecen tener presentes solo un fragmento de la visión del proceso de aprendizaje y una asociación del entendimiento de la suma de las partes que la integran (58). A continuación se describirán los niveles taxonómicos de Bloom y la teoría del aprendizaje de Bauman.

5.1. Niveles taxonómicos de Bloom (60-61)

A finales de la década de los cuarenta, Benjamin Bloom, de la Universidad de Chicago, desarrolló un sistema de clasificación de los objetivos educacionales, los cuales son tres tipos de dominios del conocimiento: el cognoscitivo (que incluye el reconocimiento, recuperación de información y el desarrollo de habilidades intelectuales), el afectivo (que incluye intereses, actitudes y valores) y el psicomotor (que incluye la manipulación de objetos mediante la conducta motora). La taxonomía de Bloom tiene como objetivo clasificar los cambios que se dan en las personas como resultado de las experiencias educativas.

La utilidad de la taxonomía de Bloom es patente no sólo para redactar objetivos para los cursos, sino también para orientar las actividades. Por ejemplo establece las preguntas: ¿Qué espero de los estudiantes: que sean capaces de recordar, comprender, aplicar, analizar, sintetizar o evaluar los temas del curso? ¿Están mis actividades de clase fomentando el análisis o solamente la memorización de datos? ¿Mis evaluaciones están dirigidas a la aplicación, a la síntesis, etc., o se quedan en el recuerdo o la comprensión? ¿Cuándo hago preguntas en clase a los estudiantes, les estoy pidiendo que repitan una definición, o que hagan uso de facultades mentales más complejas?

1.- Campo cognoscitivo

Comprende el área intelectual que abarca las áreas de la comprensión, la aplicación, el análisis, la síntesis y la evaluación; donde cabe destacar que algunas de éstas presentan subdivisiones. A continuación se enuncian estos campos en la tabla 16.

Tabla 16. Niveles de objetivos en el dominio cognoscitivo.

Nivel	Competencia	Habilidad específicas
Nivel I	<u>Conocimiento:</u> Implica conocimiento de hechos específicos y de formas. Conocimientos de lo universal y de las abstracciones específicas de un determinado campo. Son elementos que deben memorizarse.	<ul style="list-style-type: none"> • Observación y recuerdo de información • Conocimiento de fechas, eventos, lugares • Conocimiento de las ideas principales • Dominio de la materia • <u>Verbos ilustrativos:</u> enumerar, definir, describir, identificar, mostrar, nombrar
Nivel II	<u>Comprensión:</u> Concierno el aspecto más simple del entendimiento que consiste en captar el sentido directo de una comunicación o de un fenómeno, como la comprensión de una orden escrita u oral.	<ul style="list-style-type: none"> • Captar el significado • Interpretar hechos, comparar • Ordenar, agrupar, inferir causas • Predecir consecuencias • <u>Verbos ilustrativos:</u> resumir, describir, interpretar, contrastar, predecir, asociar,
Nivel III	<u>Aplicación:</u> El conocimiento de aplicación es el que concierne a la interrelación de principios y generalizaciones con casos particulares o prácticos.	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar información • Utilizar métodos, conceptos y teorías en situaciones nuevas • Solucionar problemas utilizando conocimientos o habilidades previas • <u>Verbos ilustrativos:</u> aplicar, demostrar, calcular, ilustrar, solucionar, modificar,
Nivel IV	<u>Análisis:</u> Implica la división de un todo en sus partes y la percepción del significado de las mismas en relación con el conjunto.	<ul style="list-style-type: none"> • Organizar las partes • Reconocer significados subyacentes • Predecir, llegar a conclusiones • <u>Verbos ilustrativos:</u> analizar, descomponer, ordenar, explicar, relacionar, dividir, comparar,
Nivel V	<u>Síntesis:</u> Corresponde la comprobación de la unión de los elementos que forman un todo.	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar conocimientos antiguos para crear nuevos conocimientos • Generalizar a partir de hechos dados • Integrar conocimientos de diferentes áreas • Desarrollar un producto, plan o propuesta • <u>Verbos ilustrativos:</u> combinar, integrar, reacomodar, planificar, crear, diseñar, inventar,
Nivel VI	<u>Evaluación:</u> Este tipo de conocimiento comprende una actitud crítica ante los hechos.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el valor de las teorías • Elegir basándose en argumentos racionales • Verificar la validez de la evidencia • Reconocer la subjetividad • <u>Verbos ilustrativos:</u> evaluar, decidir, calificar, comprobar, recomendar, convencer, apoyar,

Fuente: Salgado García Edgar. (2006). pp. 145-147. Pérez Carolina y Sepulveda Ma. Francisca. (2008).

2.- Campo afectivo

El criterio que sirve de base para la discriminación de las categorías de los objetivos en el campo afectivo es el grado de interiorización que una actitud, valor o apreciación revela en la conducta de un mismo individuo. Los objetivos del campo afectivo se manifiestan a través de la percepción, la respuesta, la valorización, la organización y la caracterización con un valor o un complejo de valores.

3.- Campo psicomotriz

Dentro de este dominio se clasifican fundamentalmente las destrezas. Estas son conductas que se realizan con precisión, exactitud, facilidad, ahorro de tiempo y esfuerzo. Las conductas del dominio psicomotriz pueden variar en frecuencia, energía y duración. La frecuencia indica el promedio o cantidad de veces que una persona ejecuta una conducta. La energía se refiere a la fuerza o potencia que una persona necesita para ejecutar la destreza, y la duración en el lapso durante el cual se realiza la conducta. Un ejemplo de este dominio sería escribir en forma legible. El docente puede proponer como objetivo, no sólo que el alumno realice la conducta con precisión y exactitud, sino también que la use siempre que su empleo sea pertinente. Por ejemplo, se puede plantear como objetivo que el alumno aprenda a realizar diagramas de flujo para entender el proceso, sino que siempre lo haga de esa manera. En este caso el objetivo ya no es la destreza de hacer un diagrama de flujo sino el hábito de hacerlo en cualquier clase.

5.2. Aprendizaje terciario de Bauman (58-59)

Otra teoría del aprendizaje ha sido postulada en 2001 por Bauman quien crea el concepto de “aprendizaje terciario”, el cual se enfoca en tres ejes: ruptura de la regularidad, evitar la rutina y reorganización de las experiencias cotidianas. El papel de los educadores está en tener el potencial de guiar a los alumnos en los aspectos esenciales de la capacidad de adaptación, la flexibilidad y la voluntad de romper el hábito.

Los niveles de aprendizaje de Bauman son tres. El primero de ellos, es el proto-aprendizaje (primario o de primer grado), consiste en los contenidos de la instrucción, y es visible a simple vista, se planifica y diseña, se monitoriza y se registra. El segundo nivel es el deuterio-aprendizaje (aprender a aprender) es un proceso con menos frecuencia monitorizado. Durante este aprendizaje es cuando raras veces puede ser controlado por los educadores, debido a que los objetos de la acción educativa adquieren otro valor para el alumno que supera los elementos que conforman los programas de estudio. Un tercer tipo de aprendizaje o

también conocido como aprendizaje terciario tiene lugar cuando el sujeto de la educación adquiere las capacidades necesarias para modificar la serie de alternativas que ha aprendido a manejar en el transcurso del deuterio aprendizaje; es en este aprendizaje donde ocurre la ruptura de la regularidad.

En palabras del propio Bauman: “Esta época nuestra destaca en el desmantelamiento de marcos y en la liquidación de pautas. En tales circunstancias, el aprendizaje terciario aprende a romper la regularidad, a liberarse de hábitos, a evitar habituarse y a reorganizar experiencias. Lejos de ser una distorsión del proceso educativo y una desviación de su verdadero objetivo, adquiere un valor supremo de adaptación y se vuelve fundamental. [...] El triunfo de la vida (y por tanto de la racionalidad) de los hombres y mujeres postmodernos depende de la velocidad con que consigan liberarse de viejos hábitos más que en la rápida adquisición de otros”.

En una sociedad de constante cambio es necesaria la reflexión sobre el nivel de preparación de los nuevos docentes para las demandas asociadas con el manejo de un cambio rápido de este mundo. Los profesores, junto con los padres de familia y los medios de comunicación son los agentes de cambios más significativos en la sociedad.

Es necesaria la educación para hacer frente a estos cambios, un enfoque que requiere un cambio conceptual y que comienza con una mayor comprensión del entorno de trabajo. Es decir, la ruptura de paradigmas.

6.0 DISEÑO ESTADÍSTICO DE EXPERIMENTOS

6.1. Generalidades (63-64, 102)

El diseño de experimentos ha demostrado ser una herramienta muy útil en el proceso de desarrollo de formulación, en el proceso de manufactura y en la validación. El término diseño experimental se utiliza habitualmente para describir las etapas de:

1. Identificación de los factores que pueden influir en el resultado de un experimento.
2. Minimización de los efectos de factores incontrolados.
3. Utilización del análisis estadístico para separar y evaluar los efectos de los diversos factores implicados.

En muchos experimentos interviene el estudio de los efectos de dos o más factores. En general, los diseños factoriales son los más eficientes para este tipo de experimentos. Por diseño factorial se entiende que en cada ensayo o réplica completa del experimento se investigan todas las combinaciones posibles de los niveles de los factores. El efecto de un factor se define como el cambio en la respuesta por un cambio en el nivel.

Ahora bien, un diseño factorial puede expresarse de la manera de n^k , donde k es el número de factores y n es el número de niveles de cada factor. La figura 34 señala un tipo de diseño factorial el cual es 2^2 . Existen básicamente tres condiciones importantes para que se pueda desarrollar un diseño factorial:

1. Los factores son fijos.
2. Los diseños son completamente aleatorizados.
3. Se satisfacen los supuestos de normalidad, homocedasticidad e independencia.

Para comprobar el supuesto de normalidad se acostumbra a realizar la prueba de Shapiro & Wilks o bien, la prueba de Kolmogovo-Smirnova con corrección de Lilliesford. Para la homocedasticidad (homogeneidad de varianzas) puede aplicarse el test de Leven. Mientras que para el supuesto de independencia, puede examinarse a través de un grafico de residuales en función del tiempo en que se recolectaron los datos, en el cual, no deberá mostrar algún patrón. Generalmente, cuando los datos no siguen una distribución normal, difícilmente cumplirán los otros dos supuestos. Sin embargo, pueden realizarse ajustes para la

normalidad y homocedasticidad; no así, para la independencia. El no cumplimiento de este último supuesto implica una mala selección de los factores y/o una mala ejecución de los experimentos. De esto último radica la importancia de la aleatorización en el diseño.

Los factores pueden ser cuantitativos tales como los valores de temperatura, presión o tiempo. Sin embargo, también pueden ser cualitativos tales como máquinas u operadores. Cuando se consideran los factores que pueden influir en el desempeño de un sistema, el experimentador suele descubrir que estos factores pueden clasificarse como factores potencial del diseño o bien, como factores perturbadores. Es frecuente encontrar que hay muchos factores potenciales del diseño, por lo que es conveniente contar con otra clasificación adicional de los mismos tal como se muestra a continuación:

1. Factores del diseño. Son los que se seleccionan realmente para estudiarlos a lo largo del experimento.
2. Factores que se mantienen constantes. Son variables que pueden tener cierto efecto sobre la respuesta, pero que para los fines del experimento no son de interés, por lo que se mantienen fijos en un nivel específico.
3. Factores a los que se permite variar. Son aquellos que cambian a lo largo del experimento debido al cambio en los niveles de otro factor. Su efecto sobre las variables de respuesta es relativamente pequeño; sin embargo, se debe demostrar estadísticamente la nula significación a través del supuesto de independencia.

Por otra parte, los factores perturbadores pueden tener efectos considerables que deben tomarse en consideración, a pesar de que no haya interés en ellos en el contexto del experimento. Estos factores pueden clasificarse como:

1. Factores controlables. Son aquellos cuyos niveles pueden ser ajustados por el experimentador. Un método para ello es a través de la formación de bloques.
2. Factores no controlables. Estos factores pueden medirse, pero no controlarse, de modo que una técnica para evaluar su efecto sobre el experimento es por medio del análisis de covarianza.
3. Factores de ruido. Son aquellos que son no controlables y varían de manera natural, es decir, son inherentes al experimento. De modo que el experimentador trata de ajustar el diseño a dichos factores.

Cuando a los resultados de un experimento le pueden afectar dos o más factores, se tiene que emplear el Análisis de Varianza (ANDEVA) de dos o más vías para estudiar sus efectos. Al momento de medir las respuestas de los factores es altamente recomendable realizar al menos una réplica, sin embargo, puede ajustarse el ANDEVA para una sola medición.

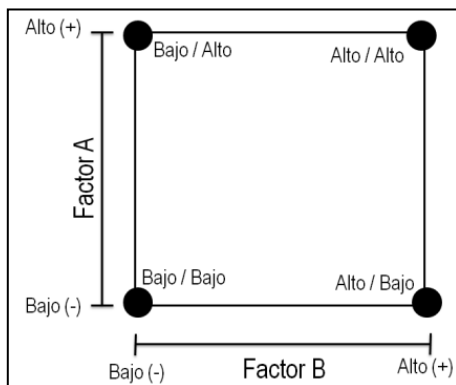


Figura 34. Combinaciones de los tratamientos en un diseño estadístico factorial 2^2 .

Como se observa en la figura 34 el efecto de A depende del nivel que se elige para el factor B, de modo que se observa una interacción entre A y B. Esta propiedad debe ser determinada a través del ANDEVA, ya que de ello implica la relevancia a la hora de interpretar los resultados. Por ejemplo, en la figura 35a) se observa un experimento factorial sin interacción, es decir, que las rectas son aproximadamente paralelas. De manera similar, en la figura 35b) se observa que las rectas no son paralelas. Esto indica una interacción entre los factores A y B. Gráficas como éstas son de gran ayuda para interpretar las interacciones significativas y para reportar los resultados al personal sin preparación estadística. Sin embargo, no deberán utilizarse como la única técnica para el análisis de datos, ya que su interpretación es subjetiva y su apariencia con frecuencia es engañosa.

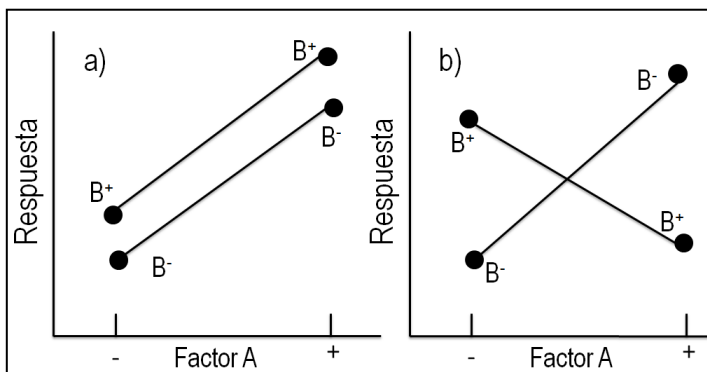


Figura 35. a) Experimento factorial sin interacción. B) Experimento factorial con interacción.

Los diseños experimentales pueden abordarse de distintas maneras dependiendo del objetivo del investigador y el contexto en el que se desarrolle el experimento, de modo que pueden haber otros tipos de diseños tales como los de cuadrado latino, anidados o jerárquicos, fraccionados, diseños en bloques etc. En el caso donde se refiere la figura 34 se denomina diseño factorial cruzado o completo.

En el caso donde encuentran diferencias significativas en un experimento con tres niveles como mínimo, es aconsejable realizar un ANADEVa de un solo factor a cada uno de los factores que haya mostrado diferencias significativas a través de pruebas *post hoc* tales como la prueba de Diferencia Mínima Significativa (DMS), Tukey, Sidak, Bonferroni o Duncan, ya que esto facilitará el análisis.

6.2. Optimización del diseño estadístico

En muchas técnicas analíticas la respuesta del sistema de medida depende de una variedad de factores experimentales bajo el control del operador. El proceso de búsqueda de los niveles óptimos del factor se conoce como optimización.

Ahora bien, cuando se han identificado los diferentes factores e interacciones que afectan los resultados de un experimento, se necesitan métodos separados para determinar la combinación de los niveles del factor que proporcionaran la respuesta óptima. Empero, se tiene que definir cuidadosamente lo que se entiende por “respuesta óptima”. En algunos casos se requerirá la respuesta de una variable que sea máxima. En otros casos se busca la mínima señal. Por lo anterior, encontrar las respuestas máximas y mínimas son procesos virtualmente idénticos. A continuación algunos de los métodos de optimización más empleados son:

1.- Serie de Fibonacci

Este método se fundamenta en la serie de Fibonacci, la cual es una serie numérica conocida desde el siglo XII. Inicia con 1 y 1 a los que se denominan F_0 y F_1 , de manera que el siguiente número es la suma de los dos números previos. Así, F_2, F_3 , etc. son 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, ... Este método tiene la desventaja de solo optimizar diseños de un único factor. La expresión matemática es:

$$A, B \pm \left[(B - A) * \frac{F_\alpha - 2}{F_\alpha} \right]$$

De donde A, B es el punto inicial y final del intervalo donde se halla la respuesta óptima. La diferencia (B-A) representa el intervalo de dicha respuesta óptima. F_α es el número de Fibonacci mayor que el inverso de la exactitud. Y $F_\alpha - 2$ es el número de Fibonacci menor a dos números. Por ejemplo, si se desea conocer el pH óptimo que se sabe (por experimentos *a priori*) que el intervalo oscila entre las 10 unidades y se desea conocer el pH de optimización dentro de 0.5 unidades, es decir (10/20), entonces se toma el primer número de Fibonacci por encima de 20, es decir 21 (F_7). El subíndice indica el número de experimentos necesario para lograr el resultado deseado. Ahora bien, el pH inicial es de 2, de modo que el final será 12 (intervalo de 10 unidades), luego entonces la fórmula sustituida será:

$$2 + \left[(12 - 2) * \frac{8}{21} \right] = 5.8$$

$$12 - \left[(12 - 2) * \frac{8}{21} \right] = 8.2$$

Con base en los resultados se requieren 7 experimentos entre los intervalos de 5.8 y 8.2 para conocer el pH óptimo con una exactitud de 0.5 unidades. Estos 7 experimentos pueden ser seleccionados a distancias simétricas.

2.- Método Simplex

Solo se puede aplicar cuando todos los factores son variables continuas. Un simplex es una figura geométrica que tiene K+1 vértices cuando se trata de optimizar una respuesta respecto a k factores. Por ejemplo, para dos factores, el simplex será un triángulo. En los experimentos con mezclas, los factores son los componentes o ingredientes y, por consiguiente, sus niveles no son independientes. Por ejemplo, si x_1, x_2, \dots, x_p denotan las porciones de p componentes de una mezcla, entonces:

$$0 \leq x_i \leq 1 \quad i=1,2,\dots,p \quad \text{y}$$

$$x_1+x_2+\dots+x_p = 1 \quad (\text{es decir, 100\%})$$

Los diseños simplex se usan para estudiar los efectos de los componentes de una mezcla sobre la variable de respuesta. Existe un tipo de diseño al que se denomina simplex reticular, donde los puntos generalmente

se colocan a distancias medias de las proporciones (figura 36a). Otra variación es el denominado simplex de centroide, en el cual se colocan puntos en el centro (figura 36b).

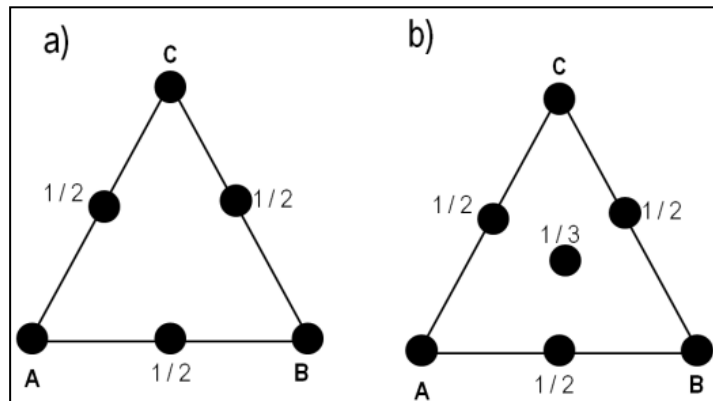


Figura 36. Diseño simplex reticular a) y centroide b)

Desafortunadamente, los modelos de tipo simplex han sido severamente criticados, ya que las corridas suceden en la frontera de la región, de modo que para contrarrestar dicho fenómeno se recomienda la adición de puntos centrales.

La optimización viene dada cuando se construyen una serie de simplex con base en puntos simétricos, desechando aquellos donde el nivel de respuesta es el no deseado. Generalmente este abordaje requiere únicamente de un solo experimento.

3.- Método de superficie de respuesta (MSR)

Cuando la respuesta de un sistema analítico depende de dos factores que son variables continuas, la relación entre la respuesta y los niveles de los dos factores se puede representar por una superficie tridimensional. Esta superficie se construye a partir de métodos de regresión lineal múltiple. Por lo general, se emplea un polinomio de orden inferior en alguna región de las variables independientes. Si la respuesta está bien modelada por una función lineal de las variables independientes, entonces la función de aproximación es el modelo de primer orden:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 - \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon$$

De donde las betas corresponden a los coeficientes de la regresión lineal múltiple y ϵ es el error observado en la respuesta “y”. Ahora bien, si hay una curvatura en el sistema, entonces debe usarse un polinomio de orden superior:

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} x_{ii} + \sum_{i < j} \beta_{ij} x_i x_j + \epsilon$$

En casi todos los problemas MSR se usa uno de estos modelos. Desde luego, es probable que un modelo polinomial sea una aproximación razonable de la verdadera relación funcional en el espacio completo de las variables independientes, pero para una región relativamente pequeña suelen funcionar bastante bien. Cabe destacar que para saber si la superficie de respuesta tiene curvatura es necesario colocar puntos centrales en la superficie y evaluarlos a través del ANADEVVA (figura 37).

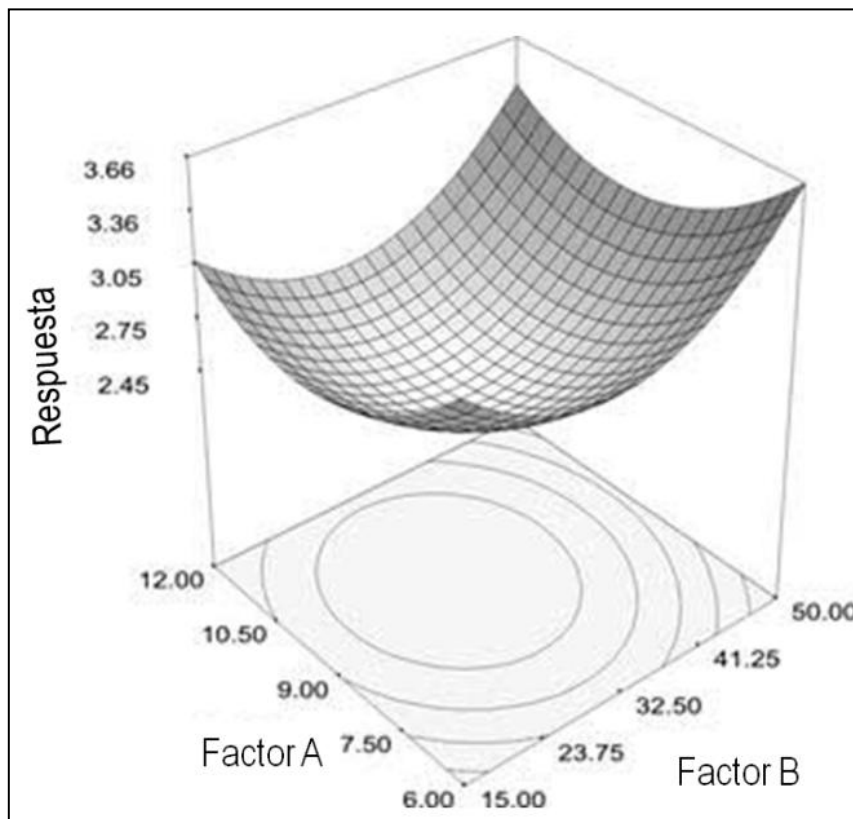


Figura 37. Gráfica del MSR, en la parte inferior se encuentra la gráfica de contornos, la cual se emplea en los métodos de búsqueda de la variable alterna y de la máxima pendiente.

De este método surgen dos posible técnicas de optimización los cuales son:

a) Búsqueda de la variable alterna

También se denomina método univariante iterativo y es un método extremadamente eficiente cuando no existe interacción entre los factores. Este consiste en mantener el nivel de uno de los factores y variar el nivel del otro hasta encontrar la respuesta óptima. Se puede obtener una respuesta mejor repitiendo el proceso, es decir, variando los niveles de cada uno de los factores.

b) Método de la máxima pendiente

También se conoce como método del gradiente o del ascenso más pronunciado. Es un procedimiento para moverse secuencialmente sobre la trayectoria del ascenso más pronunciado, es decir, en la dirección del incremento máximo de la respuesta. Viceversa, si se desea una respuesta minimizada entonces se denomina método del descenso más pronunciado. El modelo ajustado es de primer orden:

$$\hat{y} = \widehat{\beta}_0 + \sum_{i=1}^k \widehat{\beta}_i x_i$$

De donde \hat{y} son líneas de contorno de la superficie de respuesta. La dirección del ascenso más pronunciado es aquella en la que \hat{y} se incrementa con mayor rapidez.

4.- Redes neuronales artificiales (65)

En los últimos años se ha prestado mucho interés en la aplicación de métodos de cálculo que mimetizan procesos naturales; se les conoce colectivamente como métodos de computación naturales. En síntesis, las redes neuronales artificiales (RNA) intentan imitar el funcionamiento de las neuronas en el cerebro. Dichas redes tienen una serie de capas, neuronas artificiales vinculadas, incluyendo una de entrada y otra de salida. Una de estas redes se podría utilizar, por ejemplo para clasificar o bien para seleccionar la más adecuada respuesta. La red se entrena utilizando un conjunto grande de aprendizaje. Su éxito en la discriminación se puede evaluar empleando un conjunto de contraste. Desafortunadamente su aplicación requiere el uso especializado de softwares (figura 38).

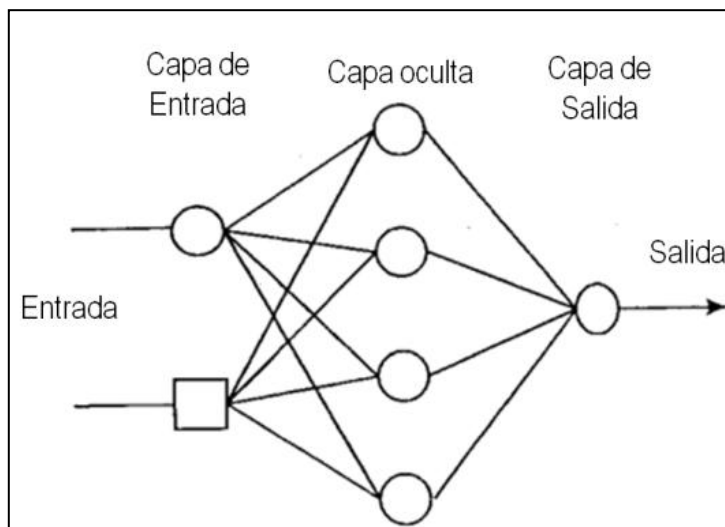


Figura 38. Esquema de una red neuronal artificial.

Fuente: Dayhoff Judith E. y DeLeo James M. (2001). Artificial neural networks; Opening the black box.

5.- Diagramas SeDeM para formas farmacéuticas sólidas

El sistema de diagramas SeDeM fue creado por Suñe Negre y cols. en el 2005, y es una metodología que se aplica en preformulación y formulación de formas farmacéuticas sólidas. Este método proporciona información acerca del perfil reológico del polvo para poder ser considerado en la compresión directa. Por lo tanto, este diseño provee información del perfil reológico y las fallas (71).

Para su ejecución, se basa en la selección y aplicación de varios parámetros que la formulación debe tener para ser considerada para compresión directa. Algunos de estos parámetros son la densidad aparente y compactada; la porosidad; los índices de Carr, de Hausner, de cohesión y de homogeneidad; el ángulo de reposo; la higroscopicidad, entre otros. Estos a su vez son agrupados en cinco secciones, por ejemplo, la compresibilidad comprende los índices de Carr, de cohesión y la porosidad. Posteriormente, a través de ecuaciones transforman dichos valores a otro denominado "radio" para hacer un promedio de ellos. Estos valores son representados en gráficas de radar (figura 39). Por último, se determina el índice de buena compresibilidad (IGC por sus siglas en inglés). Con base a este índice se considera si es adecuado para la compresión directa, o en su defecto, permite vislumbrar la cantidad de excipiente que debe adicionarse para mejorar alguna propiedad (71-73).

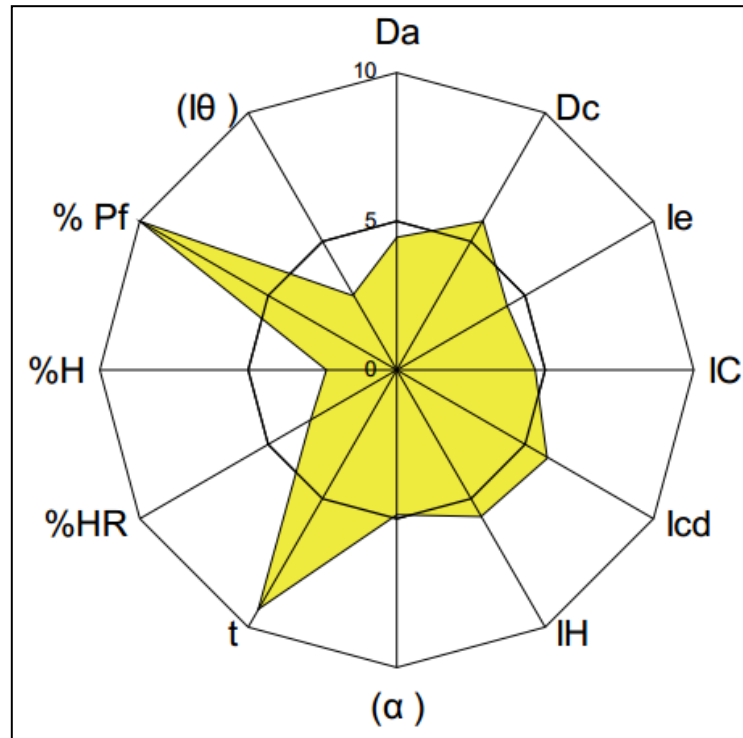


Figura 39. Diagrama de SeDeM. En amarillo muestra el área formada por los resultados de los parámetros transformados a radio. El círculo interno tiene un valor de radio de 5, por sobre encima de ese valor, implica buena compresibilidad. Cada uno de los vértices representa un parámetro. Da: densidad aparente, Dc: densidad compactada, le: índice de porosidad, IC: índice de Carr, lcd: índice de cohesión, IH: índice de Hausner, (α) : ángulo de reposo, t: velocidad de flujo, %HR: porcentaje de humedad relativa, %H: porcentaje de higroscopicidad, %Pf: partículas menores a $50\mu\text{m}$, $I\theta$: índice de homogeneidad.

Fuente: Suñé Negre, J.M., *et. al.* (2006). A new expert system (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products.

7.0. IBUPROFENO

7.1. Antecedentes históricos

El ibuprofeno fue el primer miembro de los derivados de la familia del ácido propiónico. Fue sintetizado en 1962 por Stewart Adams, John Nicholson y Colin Burrows de la Boots Pure Drug Company en Inglaterra. Fue hasta 1964 quienes Adams y Nicholson obtuvieron la patente (4).

Una vez comercializado se posicionó como un fármaco de excelencia para producir analgesia, antipirésis y antiinflamación, tanto en adultos como en niños. Paulatinamente representó una excelente alternativa para reemplazar el uso del ácido acetilsalicílico (aspirina) y la indometacina, ya que produce menos efectos gástricos y vómitos (5,6).

El ibuprofeno es vendido en mezcla racémica. *Id est*, una composición de 50:50 de los enantiómeros R(-) y S(+) (figura 40). En 1976 Adams y cols. descubrieron la composición de la mezcla y demostraron que el enantiómero S(+) es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en comparación con el R(-) (6).

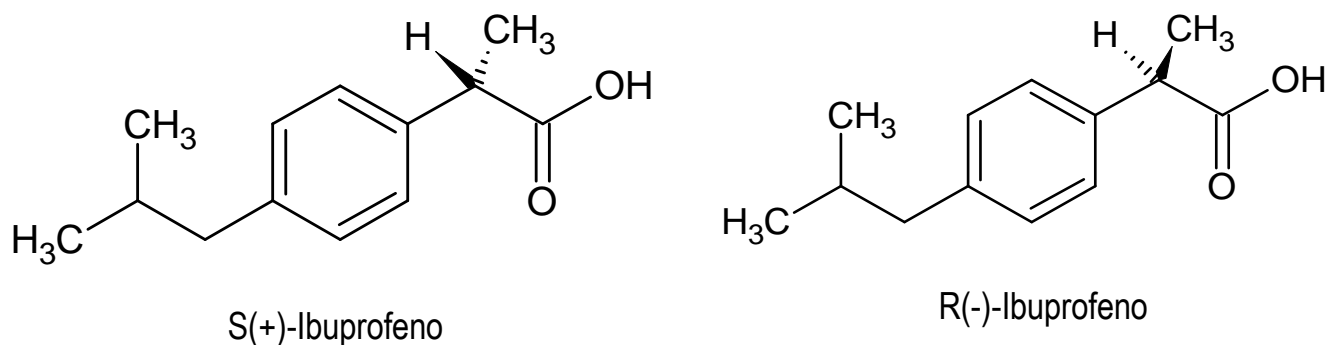


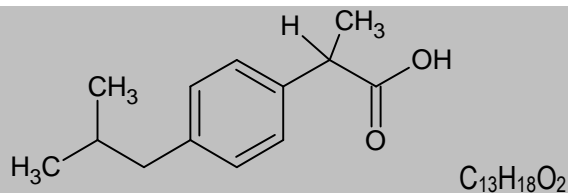
Figura 40. Estructuras químicas de los enantiómeros del ibuprofeno.

7.1.1. Ficha técnica del principio activo (1,2)

1.1- Nombres:

a) Nombre químico y número CAS	Acido α -metil-4-(2-metilpropil)benzenacético [15687-27-1]
b) International Non proprietarie name (INN) (3)	Ibuprofeno
c) Otras denominaciones	- Ácido <i>p</i> -isobutilhidratrópico - Ácido (\pm)-2-(4-isobutilfenil) propiónico - Ácido (2RS)-1[4-(2-metil propil) fenil] propiónico
d) Sistema de Clasificación Biofarmacéutico	2 (baja solubilidad, alta permeabilidad intestinal)

1.2 Estructura y fórmula condensa



1.4 Propiedades fisicoquímicas

1.4.1 Masa molar	206.28 g/mol
1.4.2 Composición porcentual	C: 75.69%, H: 8.79%, O: 15.51%
1.4.3 Punto de fusión	345.15 – 350.15K (75 – 77°C)
1.4.4 Temperatura de transición vítrea	228.15K (45°C)
1.4.5 Solubilidad	Insoluble en agua. Soluble en solventes orgánicos: cloroformo, etanol (96%), acetona, entre otros. Se disuelve fácilmente en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos y carbonatos.
1.4.6 pKa	5.3
1.4.7 Densidad	1.03 g/mL
1.4.8 Log p	(octanol/agua) 4.0
1.5 Propiedades organolépticas	Polvo con cristales blancos sólidos e inodoro. Sabor amargo. Higroscópico.

7.2. Aplicaciones terapéuticas

El ibuprofeno tiene su efecto terapéutico (analgésico, antiinflamatorio y antipirético) a la dosis de 200 a 800mg. Sin embargo, la dosis usual oscila entre los 400 a 800mg en tabletas y 2,000mg/100mL en suspensión. Por lo general, la administración para ambas formulaciones es tres veces al día. En la siguiente tabla (tabla 17) se enuncian las dosis administradas en niños y adultos para producir los diferentes efectos terapéuticos:

Tabla 17. Dosis del ibuprofeno para adultos y niños.

Pacientes	Efecto terapéutico del ibuprofeno	Dosis
Adultos	Analgésia	200 – 400mg de 4 – 6 Horas
	Antiinflamatorio	300mg de 6 – 8 horas 400 – 800mg de 3 a 4 veces por día
Niños	Antipirético	5 – 10 mg/Kg cada 6 horas Máximo 40 mg/Kg por día
	Antiinflamatorio	20-40 mg/kg/día dividida en 3 ó 4 dosis

Fuente: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11° ed.

La mezcla racémica es utilizado principalmente para el tratamiento de dolor leve relacionado con la dismenorrea, dolor de cabeza, migraña, dolor postoperatorio en operaciones dentales, control de espondilitis, osteoartritis, artritis reumatoide y trastornos del tejido blando (5-8). A pesar de las acciones terapéuticas descritas, se le ha atribuido otras que se enuncian a continuación (5).

Padecimiento	Descripción
Ductus Arterioso Permeable	Es un padecimiento común en los niños recién nacidos. El tratamiento habitual es con indometacina administrada de manera intravenosa. Sin embargo, debido a los efectos de este fármaco, los médicos han optado por el uso del ibuprofeno, el cual presenta el mismo efecto que la indometacina y con bajos efectos adversos.
Fibrosis quística	Se ha encontrado que a dosis altas de ibuprofeno logra decrecer la inflamación de los pulmones.
Dismenorrea y dolor de cabeza	En este tipo de padecimiento, el ibuprofeno únicamente mitiga el dolor. Existe evidencia que la administración combinada con paracetamol reduce la fiebre rápidamente.
Enfermedad de Alzheimer	La administración de AINES, particularmente de ibuprofeno, reduce la neurodegeneración.
Enfermedad de Parkinson	Estudios demuestran que la administración de ibuprofeno logra disminuir el riesgo de padecer Parkinson.
Cáncer de mama	La ingesta de AINES como el ibuprofeno reduce aproximadamente en un 50% el riesgo de desarrollar cáncer de mama, comparado con un 40% por el consumo de ácido acetilsalicílico.

7.3. Farmacocinética (2,6,8-10)

El ibuprofeno se comercializa como mezcla racémica de los enantiómeros S(+) y R(-), por lo que es menester conocer *grosso modo* los parámetros de cada uno de los enantiómeros para explicar las etapas de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (tabla 18).

Tabla 18. Parámetros farmacocinéticos de los enantiómeros del ibuprofeno a dosis de 400mg.

Parámetro	S-ibuprofeno	R-ibuprofeno
Análisis no compartimental		
K_e (h^{-1})	0.359 ± 0.128	$0.538 \pm 0.087^*$
$t_{1/2}$ (h)	2.18 ± 0.83	1.33 ± 0.25
t_{max} (h)	1.64 ± 0.71	1.59 ± 0.77
C_{max} ($\mu g/mL$)	19.0 ± 4.7	17.8 ± 3.3
Cl/F (L/h)	2.90 ± 0.73	$4.00 \pm 0.85^*$
V_d/F (L)	8.61 ± 2.63	7.46 ± 1.22
Análisis compartimental		
V_d/F (L)	6.28 ± 2.2	
K_a (h^{-1})	1.08 ± 0.95	
K_e (h^{-1})	0.50 ± 0.22	

* Indica diferencia estadística significativa $P < 0.05$.

Fuente: Suri A. et. al. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 35:1–8

7.3.1. Absorción

El ibuprofeno se absorbe rápidamente en el intestino delgado. El tiempo para alcanzar las concentraciones máximas (C_{max}) depende del tipo de formulación. Para las suspensiones tarda un promedio de 10 a 15 minutos. Mientras que para los comprimidos alcanzan la C_{max} en aproximadamente 2 horas. (2)

7.3.2. Metabolismo

La mayoría de las rutas metabólicas involucradas en el metabolismo de la mezcla racémica del ibuprofeno consisten en:

- La conversión de aproximadamente 40 a 60% del enantiómero R(-) al S(+) (figura 40).
- Las reacciones de oxidación (fase I) son llevadas a cabo por las enzimas del citocromo P450. Las principales enzimas son CYP2C6, CYP2C8 y CYP2C19. De las tres, la CYP2C6 es la más abundante, en ella se metabolizan otros fármacos, por lo que puede presentarse interacciones de

inhibición o inducción para el ibuprofeno. Las reacciones de conjugación (glucorinación) (fase II) son catalizadas por las enzimas glucoronil transferasas y aminoacil tranferasas.

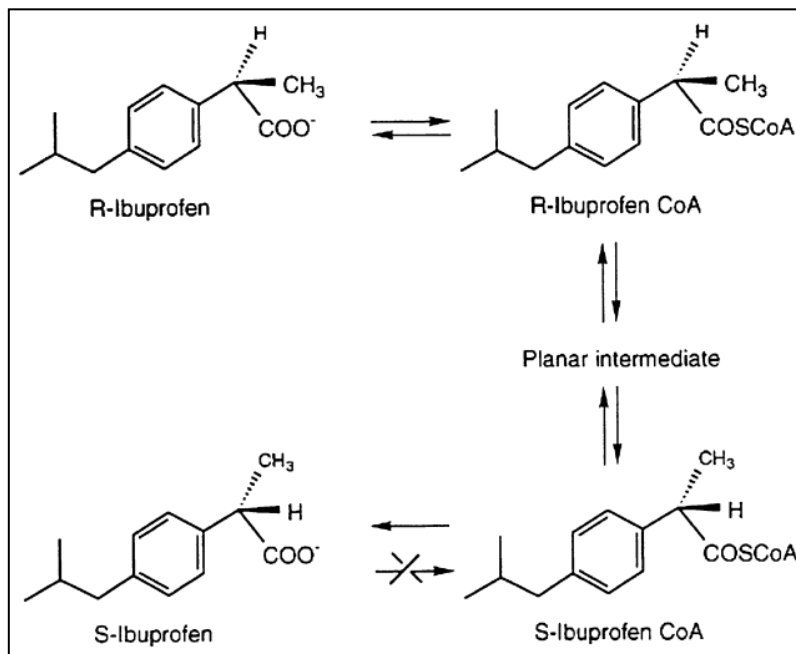


Figura 41. Conversión del compuesto R(-) al enantiómero S(+) por la enzima acil graso tioesterasa.

Fuente: Rainsford KD. *Inflammopharmacology* 17:275–342

La concentración máxima y área bajo la curva son mayores para el enantiómero S(+) en comparación con el R(-). El ibuprofeno al igual que otros AINES se une aproximadamente 99% a proteínas, lo que disminuye su volumen plasmático, pero incrementa el riesgo de aumentar los efectos adversos si otra sustancia desplaza su unión a proteínas.

7.3.3. Eliminación

El ibuprofeno es excretado por orina en poco más del 90%. La vida media del enantiómero S(+) es de aproximadamente 3.7 horas, mientras que la de R(-) es de 1.7 horas. Por lo tanto, las constantes de eliminación de S(+) es significativamente menor que el R(-).

7.3.4. Farmacocinética en niños

Desafortunadamente existen pocos estudios para dilucidar la farmacocinética de los niños, de modo que los únicos parámetros farmacocinéticos comparativos con respecto a los adultos son la depuración y el

volumen de distribución. Dichos parámetros son menores en población pediátrica. En la tabla 19 se condensan algunas medidas farmacocinéticas para niños menores a 5 años:

Tabla 19. Parámetros farmacocinéticos en niños menores de 5 años.

Absorción oral	t_{\max} : 1 – 2 h 10 mg/Kg \rightarrow C_{\max} : 44 mg/L
Unión a proteínas	99%
Isomero activo	S(+)
Concentración plasmática	S(+) niños < S(+) adultos
Metabolismo	CYP450 2C9 y 2C8
$t_{1/2}$	0.9 – 2.3 h

Fuente: Rainsford KD. *Inflammopharmacology* 17:275–342

7.4. Farmacodinamia

El modo de acción del ibuprofeno es a través de la inhibición de la producción de prostaglandinas (PGs) por ejemplo, contra la PGE2. Al igual que muchos AINEs, el ibuprofeno actúa inhibiendo constitutivamente ambas enzimas ciclooxigenasas, COX-1 y COX-2. Estas enzimas son las responsables de la producción de prostanoides (PGs y tromboxanos: A2, TxA2, etc.). Estos compuestos controlan una amplia gama de funciones fisiológicas (vasculares, sanguíneas, gástricas y renales).

COX-1 es una enzima constitutiva que se expresa en la mayoría de los tejidos, incluidas las plaquetas sanguíneas. Se ocupa de la síntesis de PGs, implicadas en la protección gástrica, la agregación plaquetaria, la autorregulación de la hemodinámica renal y el comienzo del parto. Por su parte, COX-2 es una enzima inducible en las células inflamatorias por acción de citocinas inflamatorias: interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α). Esta enzima sintetiza mediadores prostanoides encargados de la inflamación (7).

7.4.1. Efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético (9-10)

La inhibición de COX-1 y COX-2 evita la síntesis de mediadores inflamatorios. Sin embargo, la inhibición de COX-1 provoca que el estómago sea más susceptible a lesiones por el jugo gástrico. En el caso del ibuprofeno, produce pocas reacciones adversas asociadas al tracto gastrointestinal. Desafortunadamente, el mecanismo aún no es dilucidado. Dos posible explicaciones puede atribuirse a la competición del

enantiómero R(-) sobre la enzima COX-1, permitiendo al enantiómero S(+) actuar en COX-2. Y dos, la baja constante de eliminación plasmática hace que se depure más rápido R(-). A continuación se muestra una tabla de las diferentes dosis inhibitorias (IC) empleadas por diferentes AINEs (tabla 20). En ella se observa que la IC₅₀ del ibuprofeno es mayor que la indometacina, el ácido acetilsalicílico y el diclofenaco, lo que implica que se requiere mayores dosis para inhibir la COX-1 (enzima encargada de la protección gástrica).

Tabla 20. Concentraciones inhibitorias de distintos fármacos para cada una de las enzimas COX-1 y 2.

Drug	Therapeutic dose (mg/day)	Therapeutic plasma concentration		Whole blood COX-1 IC ₅₀ (μM)	Gastric mucosa COX IC ₅₀ (μM)	Whole blood COX-2 IC ₅₀ (μM)
		μM	μg/mL			
Aspirin (high dose)	1,200–5,200	111	6.17*	4.45	0.03	13.88
Aspirin (low dose)	81–325	15	2.7*	4.45	0.03	13.88
Celecoxib	100–200	0.8	0.29	10.0–20.0	NA	0.3
Diclofenac	150–200	0.8	0.25	0.26	0.23	0.01
Ibuprofen (high dose)	1,200–3,200	111	22.9	5.9	0.7	9.9
Ibuprofen (low dose)	800–1,200	38.8	7.8	5.9	0.7	9.9
Indomethacin	75–200	3	1.1	0.16	0.85	0.5
Ketoprofen	100–300	9.4	2.4	0.11	0.08	0.88
Naproxen	500–1,000	253	58.2	32.01	0.52	28.19
Piroxicam	20	16.6	5.5	2.68	0.87	2.11
Rofecoxib	25–50	1.9	0.68	13	NA	0.59

Fuente: Rainsford, K.D. *Ibuprofen: pharmacology, therapeutics and side effects.*

La inhibición de COX-1 y 2, evita la síntesis de PGs lo que desencadena en:

- Prevencción de la acumulación de leucocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, macrófagos, entre otros), encargados de la producción de mediadores inflamatorios que producen dolor.
- Reducción de la expresión de moléculas de adhesión de los leucocitos, lo que evita la diapédesis (etapa importante en la inflamación).
- Inhibición de la producción de inflamosomas (conjunto de enzimas proinflamatorias que desembocan en la piroptosis de las células).

Otra de las características de los AINEs, particularmente del ibuprofeno es su efecto antipirético. Este fenómeno es controlado mediante la inhibición de la producción de péptidos endógenos con actividad pirética (pirógenos). En la figura 42 se observa que el ibuprofeno inhibe la producción de IL-1 α y TNF- α , los cuales provocan el aumento de la temperatura corporal.

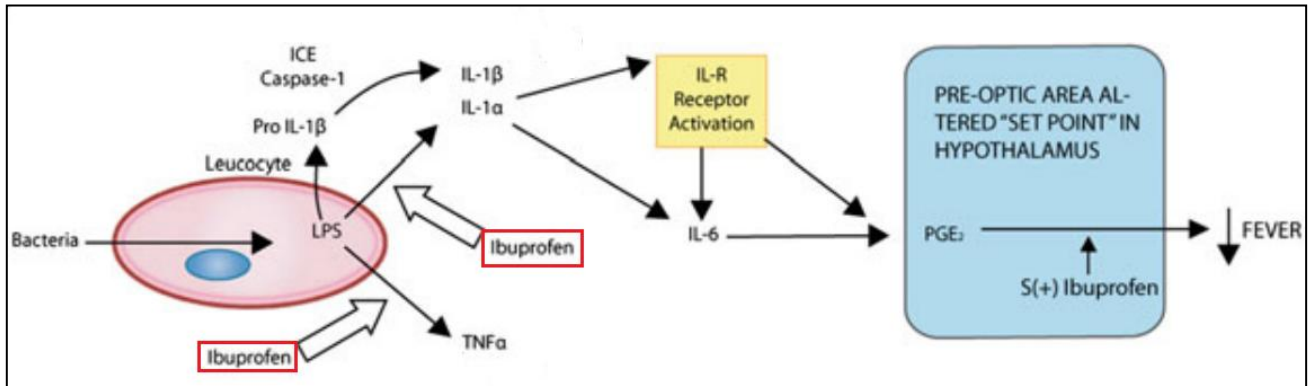


Figura 42. Mecanismo de acción del ibuprofeno para la acción antipirética.

Fuente: Rainsford, K.D. *Ibuprofen: pharmacology, therapeutics and side effects.*

7.5. Peril de seguridad

La dosis máxima diaria para el ibuprofeno es de 3,200mg. Cuando es ingerido en dosis mayores puede causar efectos tóxicos, principalmente en niños. Los síntomas son convulsiones, apnea, hipertensión, daño renal y hepático. Así mismo, a dosis elevadas con uso crónico puede aumentar el riesgo de un infarto al miocardio. (5)

Por otra parte, de acuerdo a la base de datos de farmacovigilancia de la FDA, en un periodo de 15 años las notificaciones por reacciones adversas al ibuprofeno fueron de poca gravedad y de baja incidencia. De modo que la FDA tomó la decisión de convertir al ibuprofeno en un medicamento OTC. Desde entonces, ha sido comparado con otros AINEs, hasta considerarse como "punto de referencia" para otros fármacos. (6 y 10)

En la tabla 21 se indican los porcentajes de reacciones adversas para diferentes AINEs, entre ellos, el ibuprofeno, el cual tiene la más baja frecuencia entre las diferentes afecciones, salvo en la producción de náuseas.

Tabla 21. Frecuencias de reacciones adversas del ibuprofeno, ácido acetilsalicílico y paracetamol en función de distintas categorías.

Sistemas y términos médicos	Ibuprofeno (%)	Aspirina (%)	Paracetamol (%)
Cuerpo entero	5.8	7.4	5.7
Sistema digestivo	3.6	4.7	4.3
Sistema nervioso	1.0	2.2	1.1
Sistema respiratorio	1.2	1.5	1.3
Dolor abdominal	2.4	5.1	2.7
Nauseas	1.6	1.8	1.3
Dolor de cabeza	1.2	1.1	1.6

Fuente: Rainsford, K.D. *Ibuprofen: pharmacology, therapeutics and side effects.*

La presencia del enantiómero R(-) contribuye a la baja irritación gástrica, además del enmascaramiento del enantiómero S(+) con el sitio activo de COX-1 en el estómago (8-10).

Otras consideraciones farmacocinéticas que contribuyen para su perfil de seguridad son:

1. Baja excreción por la leche materna
2. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos
3. Tiempos de vida media bajos

El ibuprofeno tiene bajos índices de riesgo relativo para los sistemas cardiovasculares y gastrointestinales. En un estudio llevado a cabo por Rainsford y cols. muestran la probabilidad de muerte por la ingesta de algunos AINEs como el ibuprofeno respecto a otros accidentes diarios (figura 43) (10)

7.6. Análisis riesgo-beneficio

En términos de beneficio, el ibuprofeno puesto al público como OTC presenta grandes ventajas frente a otros AINEs en producir efectos de analgesia, atipiresis y antiinflamación, inclusive contra:

- a) Dolor dental
- b) Dismenorrea
- c) Infecciones del tracto respiratorio
- d) Heridas menores

El paracetamol no tiene gran actividad inflamatoria y el ácido acetilsalicílico es menos potente que el ibuprofeno. Por lo tanto, es evidente su ventaja terapéutica sobre otros AINEs. En países como Inglaterra, E.U.A., Australia, Nueva Zelanda, Suiza y muchos países de la Unión Europea decantan su decisión entre los AINEs hacia el ibuprofeno por su reconocido perfil de seguridad. (6 y 10)

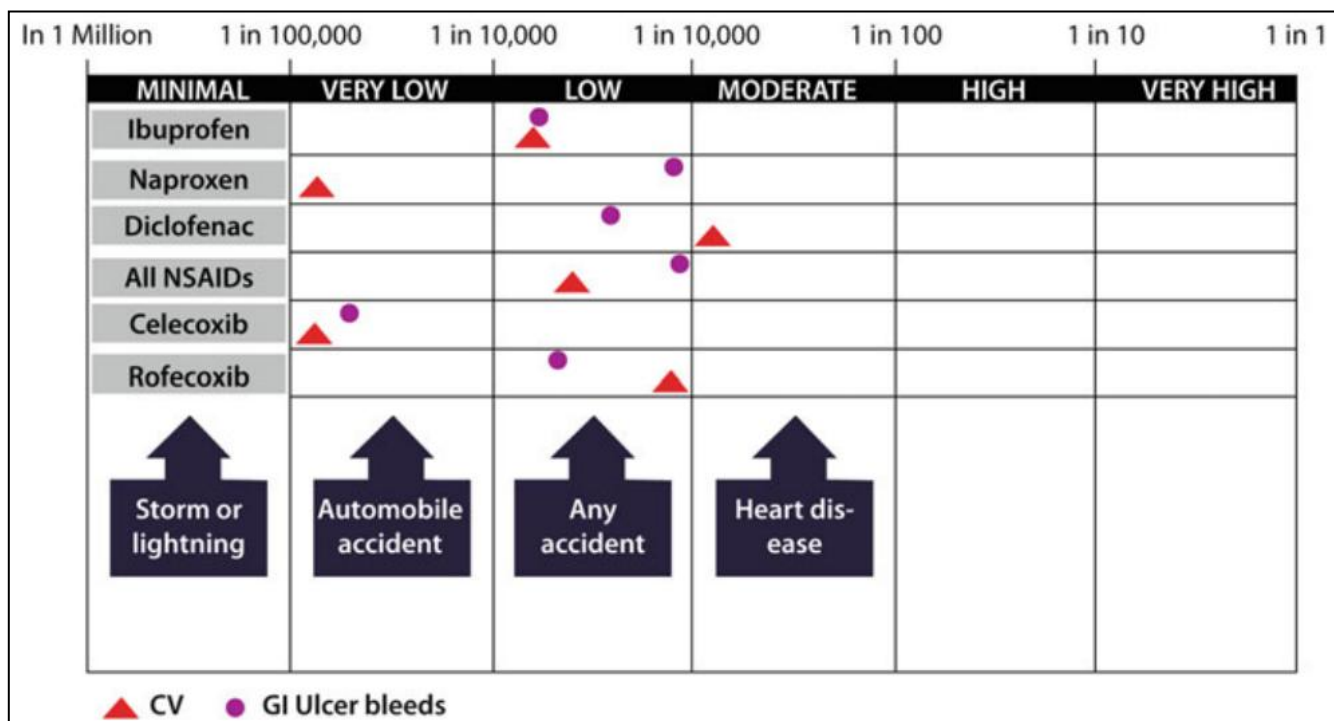


Figura 43. Incidencia de muertes por la ingesta de algunos AINEs en comparación con otros accidentes.

CV: muerte por causas de sistema cardiovascular. GI: muertes por causa del tracto gastrointestinal.

Fuente: Rainsford KD. *Inflammopharmacology* 17:275–342

7.7. Contraindicaciones (8)

No se debe ingerir medicamentos que contiene ibuprofeno como principio activo con:

- a) Bebidas alcohólicas
- b) Otros analgésicos
- c) Si el paciente sufre de dolores estomacales
- d) Adelgazadores de sangre
- e) Tratamiento para cáncer y enfermedades del corazón

8.0. DISEÑO EXPERIMENTAL**8.1. Suspensión farmacéutica****8.1.1. Materia prima, equipo, instrumentos y material de laboratorio empleados en la elaboración de la suspensión farmacéutica**

En la siguiente tabla se muestran las materias primas empleadas en la fabricación de suspensiones.

Tabla 22. Materia prima empleada en la fabricación de la suspensión farmacéutica.

Materia prima	Lote	Proveedor	No. CAS
Ibuprofeno micronizado*	0690905	-	15687-27-1
Polisorbato 80	Sin lote	-	9005-65-6
Glicerina	2308030106	-	9005-65-6
Avicel RC-591 ®	180412	FMC BioPolymer	-
Goma xantana	D56072	-	11138-66-2
Isomaltosa	L906	GalenIQ (720)	64519-82-0
Benzoato de sodio	082083	Schering Plough	532-32-1
Ácido cítrico	4055/06.03	Swiss natural	77-92-9
Sorbitol	4919324520	Química Barsa	50-70-4

*Principio activo

Tabla 23. Equipo e instrumentos empleados en la fabricación de la suspensión farmacéutica.

Equipo	Marca	Modelo
Homogenizador ULTRA TURRAX ®	Janke y Kunkel	-
Parrilla de agitación	Thermolyne / Corning	-
Centrifuga	Thermoscientific	-
Retsch	-	AS 200
Juego de tamices	Serie: 2160280-88	
Instrumento		
Balanza analítica	Metler Toledo	PB 303-5
Potenciómetro	ION 510 Series	Color azul
Picnómetro	Simax	-
Viscosímetro	Brookfield	RVT

¹Equipo

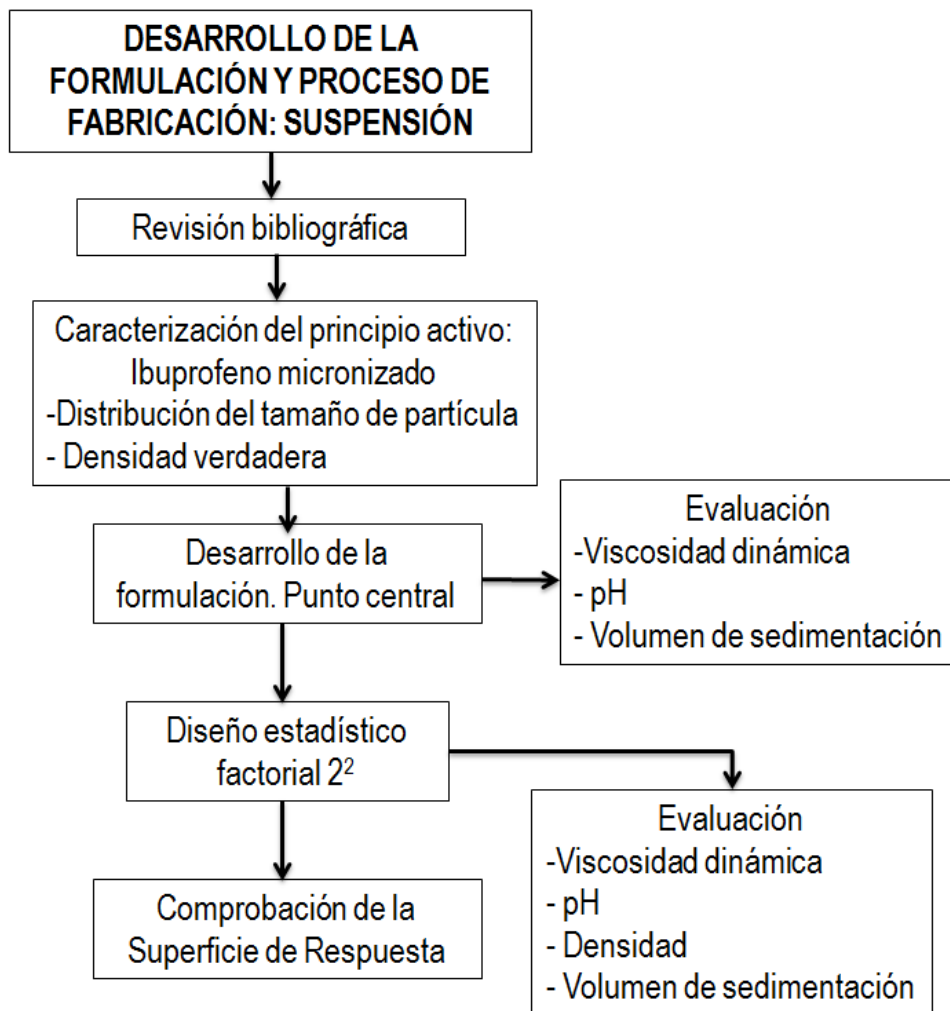
Material de laboratorio

- Cronómetro
- Vaso de precipitado de 100mL y 250mL
- Espátula de dos puntas (cromo-níquel)

- Agitador de vidrio
- Probeta graduada de vidrio de 100mL
- Jeringas de 5 mL
- Piseta
- Vaso dosificador
- Cucharon de 50
- Charolas para pesar
- Brocha
- Charola de 20x20cm
- Tubos Falcón de 15mL

8.1.2. Planteamiento del diseño

En el siguiente diagrama se muestra la metodología seguida para el desarrollo de la formulación y el proceso de fabricación de la suspensión farmacéutica.



En la etapa de desarrollo de la formulación se elaboraron ocho suspensiones cada una de 200mL. Los componentes y cantidades se resumen en la tabla 23. Únicamente se evaluó la viscosidad dinámica, pH y volumen de sedimentación a fin de encontrar un punto central y establecer el diseño estadístico.

Tabla 24. Composición porcentual de las formulaciones en la etapa de desarrollo.

Componente	F1(%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)	F6 (%)	F7 (%)	F8 (%)
Polisorbato 80	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.5
Glicerina	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Ibuprofeno micronizado	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Avicel RC 591	1.5	2.0	4.0	1.3	1.5	1.5	1.7	1.5
Goma xantana	-	1.0	1.0	1.0	0.7	0.7	0.7	0.7
Sorbitol	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-
Isomaltosa 720	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
Benzoato de sodio	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Ácido cítrico	0.5	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3

La formulación 6 fue elegida como punto central. Posteriormente, se realizó un diseño estadístico factorial 2² con una réplica. Los factores y niveles seleccionados fueron Avicel RC-591 (X₁) 1.1% y 1.9%, y Polisorbato 80 (X₂) 1% y 3%. Se estudio el efecto de los factores sobre la viscosidad dinámica, potencial de hidrógeno (pH), densidad y volumen de sedimentación. En la tabla 24 se enlista las composiciones de las formulaciones en el diseño estadístico.

Tabla 25. Concentraciones porcentuales de las formulaciones y variables de respuesta del diseño estadístico factorial 2².

Componente	F9(%)	F10 (%)	F11 (%)	F12 (%)
Avicel RC 591 (X₁)	1.1	1.9	1.1	1.9
Polisorbato 80 (X₂)	1.0	1.0	3.0	3.0
Glicerina	5.0	5.0	5.0	5.0
Ibuprofeno micronizado	2.0	2.0	2.0	2.0
Goma xantana	0.7	0.7	0.7	0.7
Isomaltosa 720	7.5	7.5	7.5	7.5
Benzoato de sodio	0.3	0.3	0.3	0.3
Ácido cítrico	0.3	0.3	0.3	0.3
Variables de respuesta	Y ₁ : Viscosidad dinámica Y ₂ : pH Y ₃ : Densidad Y ₄ : Volumen de sedimentación			

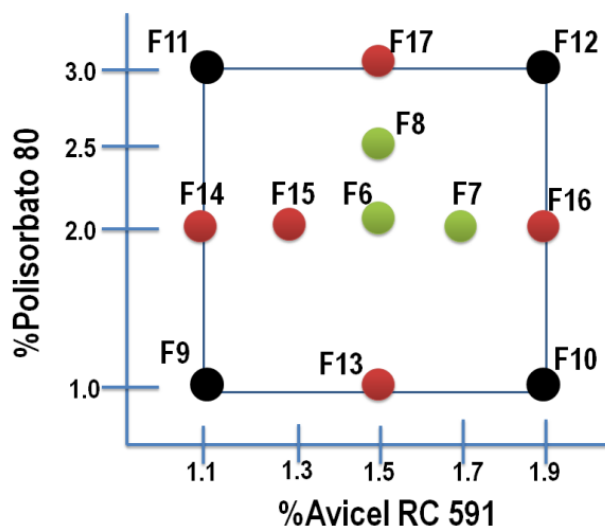
Finalmente se fabricaron cinco formulaciones para la comprobación de la Superficie de respuesta. En adición, se elaboró una formulación placebo cuyas variables de respuesta aunado a la caracterización del principio activo fueron empleados en el cálculo de la velocidad de sedimentación. Las concentraciones de estas suspensiones se encuentran en la tabla 26.

Tabla 26. Composiciones porcentuales de las formulaciones empleadas en la comprobación de la Superficie de respuesta.

Componente	Placebo	F13 (%)	F14 (%)	F15 (%)	F16 (%)	F17 (%)
Polisorbato 80	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	3.0
Glicerina	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Ibuprofeno micronizado	-	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Avicel RC 591	1.5	1.5	1.1	1.3	1.9	1.5
Goma xantana	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
Isomaltosa 720	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
Benzoato de sodio	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Ácido cítrico	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

Las formulaciones 6, 7 y 8 de la etapa de desarrollo también fueron empleadas en la comprobación de la superficie de respuesta.

El siguiente esquema sintetiza la concentración de cada factor empleado en las formulaciones del diseño experimental. Los vértices del cuadrado representan las formulaciones del diseño estadístico factorial 2². Los puntos verdes (etapa de desarrollo) y rojos fueron las formulaciones empleadas para la comprobación de la Superficie de respuesta.



8.1.3. Metodología experimental

8.1.3.1. Caracterización del principio activo: ibuprofeno micronizado

A continuación se describe la metodología empleada para los siguientes parámetros en el principio activo.

a) Densidad

1. Se pesó el picnómetro vacío (m_i).
2. Se agregó una cantidad específica ibuprofeno (m) al picnómetro.
3. Se virtió agua hasta la marca de aforo del picnómetro (v_{pic}).
4. Se determinó la masa del picnómetro lleno de agua (m_f).

La densidad verdadera del principio activo se calculó por medio de la siguiente ecuación (se consideró la densidad del agua como 1.00g/mL).

$$d_v = \frac{m}{v_{pic} - (m_f - m_i - m)}$$

b) Distribución de tamaño de partícula

1. Se pesaron (m_i) un juego de tamices (No. de malla 20, 40, 60, 80, 100 y 200) y se agregó 75.0g de ibuprofeno micronizado.
2. Se colocaron los tamices en el Retsch durante 5 minutos.
3. Se pesó cada uno de los tamices cuidadosamente (m_f)
4. El porcentaje retenido (%R) de determinó a través de la siguiente expresión:

$$\%R = \left(\frac{m_f - m_i}{75} \right) * 100$$

8.1.3.2. Preparación de las suspensiones

Este procedimiento se explica con mayor detalle en el anexo 12.5.1. En esta sección se describirá *grosso modo*.

1. Se pesaron por duplicado los excipientes de la tabla 24 para lotes de 200mL.
2. En un vaso de precipitado de 250mL se disolvió en agua el Avicel RC 591 y la goma xantana (Mezcla A).
3. En una parrilla de agitación se colocó un vaso de precipitado de 250mL y se virtió la isomaltosa, el benzoato de sodio y el ácido cítrico hasta disolver con agitador magnético (Mezcla B).

4. Se disolvió la glicerina, el polisorbato 80 y el ibuprofeno micronizado en un vaso de precipitado de 250mL con agitación magnética (Mezcla C).
5. Se integró la mezcla B con la mezcla A y posteriormente la mezcla C.
6. Se homogenizó durante 3 minutos con Ultraturrax.

8.1.3.3. Evaluación de los lotes

Después de la fabricación de las suspensiones se procedió a evaluar los siguientes parámetros:

a) **Viscosidad dinámica:** Se midió con aguja No. 2 a 50 rpm en un viscosímetro Brookfield.

b) **Reograma**

1. Se midió la viscosidad de las suspensiones con la aguja No. 2 a las velocidades de 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0, 50.0 y 100.0rpm.
2. Se dejó en reposo sin agitación durante 2 minutos y se volvió a determinar la viscosidad con las velocidades del paso 1.
3. Al finalizar la medición de 100rpm sin dejar en reposo se determinó la viscosidad a las velocidades de 100 a 0.5rpm.

c) **Densidad**

1. Se pesó el picnómetro vacío (m_i).
2. Se llenó con el volumen indicado por el picnómetro (v).
3. Se pesó el picnómetro con el volumen de la suspensión (m_f).

La densidad se determinó a través de la siguiente expresión matemática.

$$d = \frac{m_f - m_i}{v}$$

A partir de los valores de la viscosidad dinámica y la densidad se obtuvo la viscosidad cinemática a través de la ecuación:

$$\text{Viscosidad cinemática} = \frac{\text{viscosidad dinámica (cP)}}{\text{densidad } \left(\frac{g}{mL}\right)}$$

d) **Potencial de hidrógeno (pH):** Se midió por medio de un potenciómetro ION 510 Series

e) **Volumen de sedimentación:** Se monitoreo durante los tiempos de 1, 3, 24, 96 y 168 horas.

1. Se dejaron en reposo los lotes en una gaveta sin vibraciones.
2. Al termino de los tiempos indicados se midió el volumen con una jeringa graduada.
3. Se determinó el volumen de sedimentación a través de una diferencia del volumen total de la suspensión (200mL) y el volumen extraído por la jeringa.

f) **Centrifugación:** Con el objetivo de forzar la sedimentación se centrifugaron las suspensiones a 2000rpm durante 10 minutos.

1. Se llenaron tubos Falcón de 15mL con 11mL de la suspensión.
2. Se colocaron en la centrifugadora.
3. El volumen de sedimentación se midió a través de la escala del tubo.

8.2. Tabletas de desintegración oral (ODT)

8.2.1. Materia prima, equipo, instrumentos y material de laboratorio empleados en la suspensión farmacéutica

Tabla 27. Materia prima y reactivos empleados en la fabricación de las ODTs.

Materia prima o reactivo	Lote	Proveedor	No. CAS
Ibuprofeno DC 90*	1111/029/90P/P11	Helm de México	15687-27-1
Isomaltosa	L631	GelenIQ (720)	64519-82-0
Crospovidona (poliplasdone XL)	03000248712 03900237077	ISP – Technolgies, INC	9003-39-8
Polietilenglicol 6000	CLG-110108-GP	Helm de México	9005-65-6
Croscaramelosa sódica (Ac-di-sol)	T444N	FMC BioPolymer	74811-65-7
Estearato de magnesio	190697	-	557-04-0
Hidróxido de sodio ¹	L0112013	Meyer	1310-73-2
Fosfato monobásico de potasio ¹	7558-79-4	J.T.Baker	7778-77-0
Rosa Shale ¹	F8070	Peacock Branel	----

*Principio activo, ¹Reactivos

Tabla 28. Equipo e instrumentos empleados en la fabricación de las ODTs.

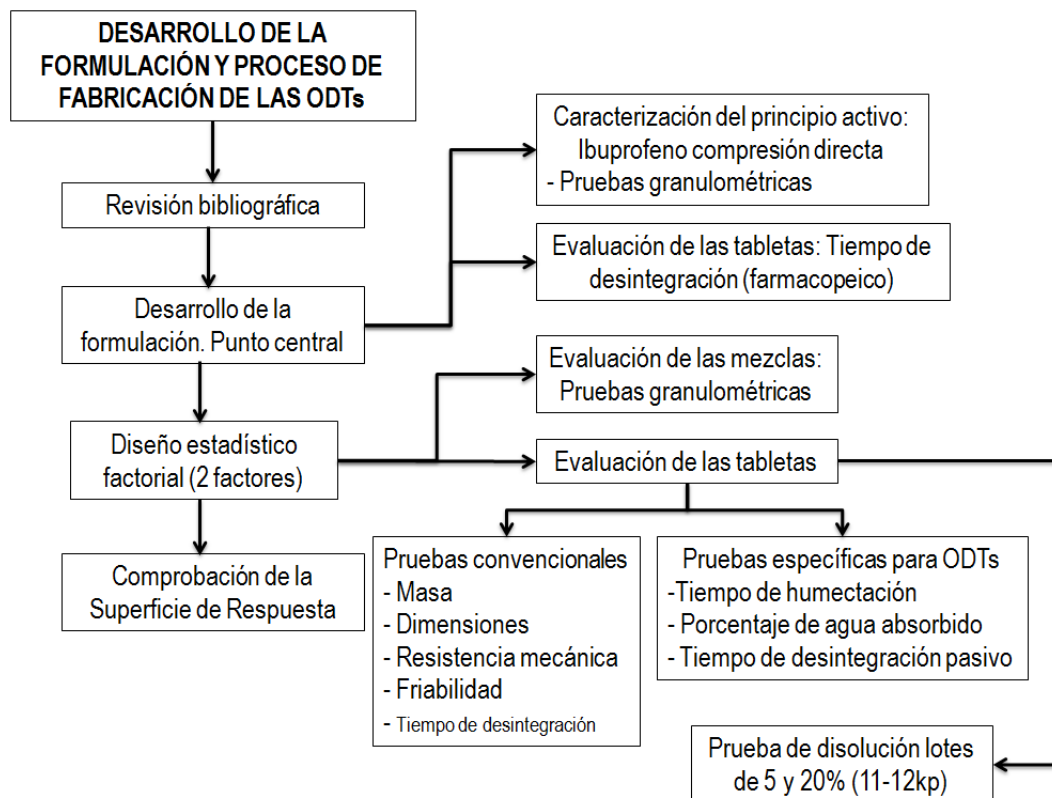
Equipo	Marca	Modelo
Malla No. 30	-	-
Mezclador de doble cono	-	-
Determinador de densidad compactada	-	SVM 22
Fragilizador	Temsa	JTR-04
Flujometro	Erweka	E-018
Motor	Erweka	AR400
Tableteadora excéntrica	Piccola	GMBH
Disolutor	Hanson	SR1/6 FLASK
Termobalanza	Ohaus	MB200
Desintegrador	Elecsa	D5E30
Baño sonicador	Cole-Parmer	08849-00
Instrumento		
Balanza analítica (g)	Mettler PK-36 / Oertling	- / NA164
Balanza analítica (mg)	Mettler Toledo	PB 303-5
Durómetro	Schleuniger	2E/106
Espectrofotómetro	Shimadzu	Genesys 10S UV-Vis

Material de laboratorio

- Vaso de precipitado de 100, 250, 1000 y 4000mL
- Cucharon de 50 mL
- Espátula de dos puntas (cromo-níquel)
- Cronometro
- Brocha
- Charola de 20x20cm
- Nave para pesar
- Pinzas
- Vidrio de reloj
- Calibrador Vernier
- Probeta graduada de 100 y1000mL
- Pipeta Pasteur con bulbo
- Piseta
- Una parrilla de calentamiento
- Termómetro
- Tubos de ensayo 16x150
- Gradilla
- Pipeta volumétrica de 1, 2, 3, 4, 5 y 10mL
- Matraces volumétricos de 25, 50, 100 y 2000mL
- Caja Petrí

8.2.2. Planteamiento del diseño

En el siguiente diagrama se condensa la metodología seguida para el desarrollo y fabricación de las ODTs.



Se prepararon mezclas de 600g y se llevaron a compactación con punzones de 10mm biconvexos ajustada a una masa de 350mg. La resistencia mecánica (dureza) de las tabletas fueron 5-6, 8-9 y 11-12kp. La composición de las formulaciones en la etapa de desarrollo se muestra en la tabla 29. A las tabletas se les evaluó únicamente el tiempo de desintegración (método farmacopeico). Durante esta etapa se caracterizó el ibuprofeno de compresión directa (DC 90).

Tabla 29. Composición porcentual de las formulaciones en la etapa de desarrollo para el punto central del diseño estadístico factorial.

Componente	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)
Ibuprofeno DC 90	63.0	63.0	63.0	63.0	63.0
Isomaltosa 721	31.0	30.2	25.2	20.2	16.2
Crospovidona	4.2	6.0	11.0	13.0	10.0
Croscarmelosa sódica	-	-	-	3.0	10.0
Polietilenglicol 6000	1.0	-	-	-	-
Estearato de magnesio	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8

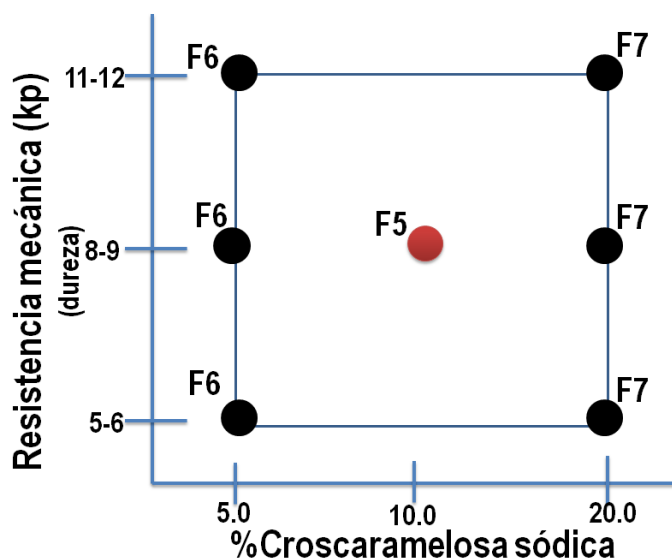
La formulación cinco representó el punto central de la Superficie de respuesta, a partir de éste se planteó el diseño estadístico factorial con una réplica. Los factores y niveles fueron la cantidad de Croscaramelosa sódica (Ac-di-sol) (X_1) a 5% y 20%. El otro factor fue la resistencia mecánica (X_2) cuyos niveles fueron los intervalos de 5-6, 8-9 y 11-12kp. En la tabla 30 se muestran la composición de las formulaciones del diseño estadístico. Las variables de estudio en las tabletas fueron la friabilidad, el tiempo de desintegración (método farmacopeico), tiempo de humectación, porcentaje de agua y tiempo de desintegración pasivo.

Tabla 30. Composición porcentual de las formulaciones en el diseño estadístico factorial para las ODTs.

Componente	F6 (%)	F7 (%)
Ibuprofeno DC 90	63.0	63.0
Isomaltosa 721	21.2	6.2
Crospovidona	10.0	10.0
Croscaramelosa sódica	5.0	20.0
Estearato de magnesio	0.8	0.8

Variables de respuesta	Y ₁ : Friabilidad
	Y ₂ : Tiempo de desintegración (farmacopeico)
	Y ₃ : Tiempo de humectación
	Y ₄ : Porcentaje de agua absorbido
	Y ₅ : Tiempo de desintegración pasivo

En el siguiente diagrama, en puntos negros se especifican las formulaciones que formaron parte del diseño estadístico. La F5 se empleó para la comprobación de la superficie de respuesta.



8.2.3. Metodología experimental

8.2.3.1. Caracterización del principio activo: ibuprofeno de compresión directa

El principio activo empleado en la fabricación de ODTs fue ibuprofeno de compresión directa (DC 90), al que se sometió a las siguientes pruebas granulométricas.

a) Distribución de partícula

La metodología se desarrollo con base a la descrita en la sección 8.1.3.1.inciso b)

b) Densidad aparente y compactada

1. Se pesó por triplicado 35g del principio activo (m).
2. Se vertió la mezcla en probetas graduadas de 100mL formando un ángulo de 45° respecto a la superficie.
3. Se registró el volumen ocupado (v_i).
4. Se colocó la probeta con la muestra en el aparato para determinar la densidad compactada. El aparato se programó para 400 golpes cada ciclo hasta registrar un volumen constante (v_f).

Ambas densidades se determinaron mediante la siguiente expresión. Para la densidad aparente se empleó el dato v_i , mientras que para la compactada fue v_f .

$$d = \frac{m}{v}$$

c) Ángulo de reposo

1. Se colocó un tapón (de radio conocido r) en uno de los extremos de un cilindro de vidrio hueco.
2. Se vertió por triplicado una cantidad del polvo en el cilindro.
3. Se colocó el cilindro con la mezcla sobre el tapón y se desmontó.
4. Se midió la altura (h) del montículo formado por el fármaco.

El ángulo de reposo se valuó con la siguiente fórmula:

$$\text{Ángulo de reposo} = \tan^{-1} \left(\frac{h}{r} \right)$$

d) Velocidad de flujo

1. Se pesó por triplicado 25g del granulado.
2. Se pesaron 3 vasos de precipitado de 250mL (m_i)
3. Se vertió las mezclas en la tolva del flujómetro.
4. Se accionó el aparato y se midió el tiempo (t) en pasar el polvo de la tolva al vaso de precipitado.
5. Se determinó la masa del vaso de precipitado con la mezcla (m_f).

La velocidad de flujo de la mezcla se calculó con la siguiente ecuación:

$$v_f = \frac{m_f - m_i}{t}$$

e) Porcentaje de humedad

1. Se pesó en la termobalanza 5g del principio activo.
2. Se ajustó el tiempo a 10 minutos a una temperatura de 80°C.
3. El porcentaje de humedad lo determinó el instrumento.

8.2.3.2. Preparación y evaluación de las mezclas

Las mezclas para ODTs se prepararon base en el siguiente procedimiento:

1. Se pesaron las cantidades indicadas en la tabla 30 para lotes de 600g.
2. Se tamizaron los componentes a través de malla No. 30.
3. Se mezclaron durante 10 minutos en mezclador de doble cono a 25rpm.

Al finalizar el proceso de mezclado se procedió a evaluar las mezclas para determinar los siguientes parámetros:

- a) Densidad aparente y compactada
- b) Velocidad de flujo
- c) Ángulo de reposo
- d) Porcentaje de humedad

Las metodologías fueron descritas en la sección 8.2.3.1. Los procedimientos se ejecutaron para las mezclas de 5 y 20% de croscaramelosa sódica con sus respectivas réplicas.

8.2.3.3. Preparación de las ODTs

Después de realizar las mezclas para las cantidades expresadas en las tablas 29 y 30 se llevaron a compactación con punzones biconvexos de 10mm en una tabletadora Kilian. La masa se ajustó a 350mg±5%. La dureza de las ODTs fueron los intervalos 5-6, 8-9 y 11-12kp. Para mayor detalle del procedimiento ver Anexo 12.5.2.

8.2.3.4. Evaluación de las ODTs

Después de la fabricación de las tabletas, se colocaron en una malla No. 20 y se les hizo pasar aire para retirar los residuos de polvo adquiridos durante el proceso de fabricación. Posteriormente se evaluaron los siguientes parámetros:

a) **Descripción (apariciencia):** Tabletás redondas blanca, plana y lisa.

b) **Masa:** Se seleccionaron al azar 10 tabletas a las que se les determinó la masa en un vidrio de reloj colocado sobre una balanza analítica.

c) **Dimensiones (diámetro y altura):** Se seleccionaron 10 tabletas al azar y con un calibrador Vernier se determinó el diámetro y altura.

d) **Resistencia mecánica (dureza):** De 10 tabletas tomadas estocásticamente se colocaron una por una en el durómetro Schleuniger y se registró la dureza en kilo pound.

e) Friabilidad

1. Se pesó 6.5g de tabletas libres de polvo (m_i).
2. Se colocaron en el tambor del fragilizador y se ajustó a 25 rpm durante 4 minutos.
3. Al término del tiempo se pesaron las tabletas (m_f).
4. El porcentaje de friabilidad se evaluó con la siguiente expresión matemática:

$$\%F = \left(\frac{m_i - m_f}{m_i} \right) * 100$$

f) Tiempo de desintegración (método farmacopeico)

1. Se colocó una tableta sin residuos de polvo en cada uno de los cilindros del desintegrador.
2. Se llenó un vaso de precipitado de 1000mL con 700mL de agua previamente calentada a $37\pm 2^\circ\text{C}$.
3. Se accionó el aparato y se registró el tiempo en desintegrarse las seis unidades.

g) Porcentaje de agua absorbido

1. Se seleccionaron al azar 4 tabletas libre de polvo a las que se les determinó la masa (m_i).
2. En una caja Petri se colocó 5.0 mL de colorante Rosa Shale al 1%*m/v*.
3. Dentro de la caja con el colorante se colocó una malla y sobre ella un pedazo de papel filtro.
4. Se colocó una tableta sobre el papel filtro y se dejó que adquiriera completamente el color rosa.
5. Inmediatamente se retiró de la caja y se midió la masa (m_f).

El porcentaje de agua absorbido se obtuvo con la siguiente ecuación:

$$R = \left(\frac{m_f - m_i}{m_i} \right) * 100$$

h) Tiempo de humectación: Con el procedimiento del porcentaje de agua absorbido se monitoreo el tiempo que tardó la tableta en humedecerse completamente con la solución colorante.

i) Tiempo de desintegración pasivo

1. Se llenó una caja Petri con 10mL de agua a $37\pm 2^\circ\text{C}$.
2. Se colocó una tableta sin residuos de polvo y se registró el tiempo que tardó en comenzar a desintegrarse (se repitió para 4 tabletas seleccionadas al azar).

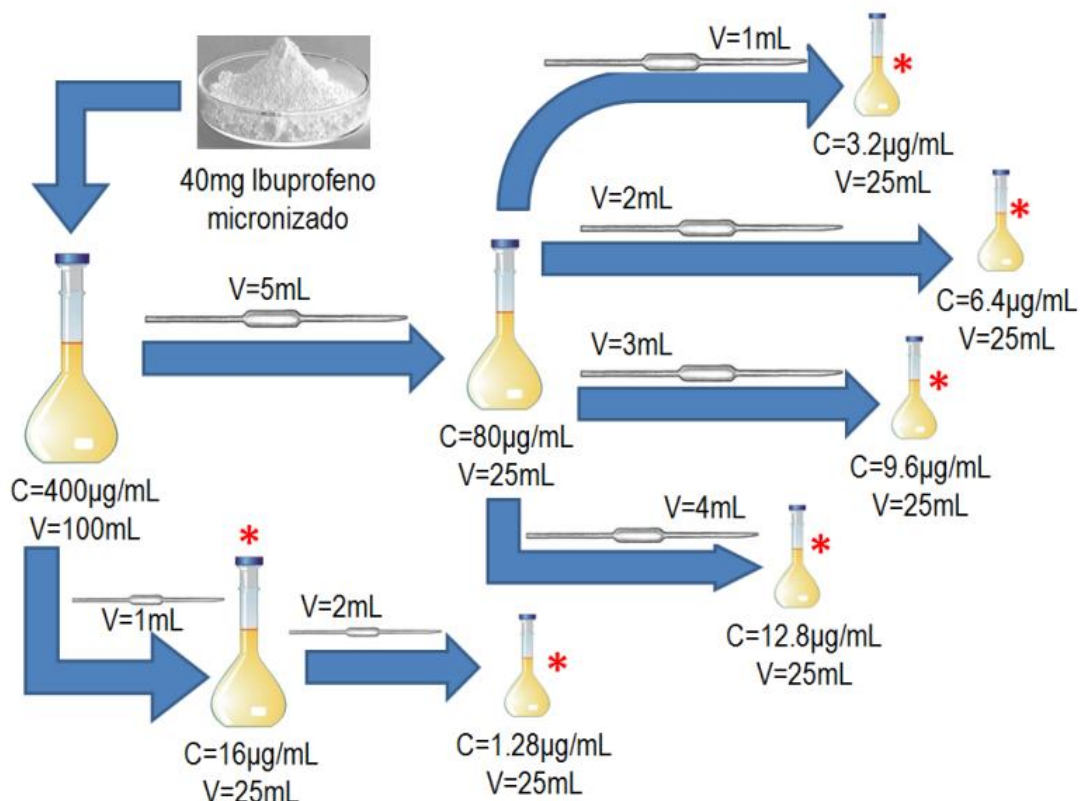
8.2.3.4.1. Prueba de disolución

Concluida la etapa de evaluación de las ODTs se procedió a efectuar la prueba de disolución. Esta prueba se realizó únicamente para los lotes con condiciones más extremas de dureza, *i.e.*, para las formulaciones de 5% y 20% de croscarmelosa sódica, cuya resistencia mecánica oscilaban entre los 11 y 12kp.

a) Validación del sistema

La validación del sistema se determinó a través de la linealidad y precisión. Para ello se realizó la siguiente curva de calibración por sextuplicado:

1. Se pesó con exactitud 40mg de ibuprofeno micronizado.
2. Se virtió en un matraz aforado de 100mL y se llevó a la marca de aforo con buffer de fosfatos pH 6.8 y concentración 0.05M. Se disolvió a través de un baño sonicador durante 5 minutos. A partir de esta solución se realizaron las siguientes diluciones mostradas en el siguiente diagrama:



Las concentraciones que tienen asterisco rojo son los puntos de la curva de calibración. Estas concentraciones se leyeron en espectrofotómetro a una longitud de onda de 221nm en una celda de cuarzo de 1cm de espesor.

b) Validación del método

La validación del método se determinó a través de la linealidad, exactitud, repetibilidad y selectividad. Para ello se realizaron por triplicado para cada uno de las formulaciones F6 y F7 la siguiente curva de calibración.

1. Se seleccionaron 10 tabletas al azar libres de polvo a las que se pesaron y pulverizaron en un mortero.
2. Se pesó con exactitud el equivalente a 40mg de ibuprofeno y se trasvasó a un matraz volumétrico de 100mL. Se llevó al aforo con buffer de fosfatos pH 6.8 y concentración 0.05M.
3. A partir de la solución anterior (400mg/mL) se realizaron las diluciones para tener las concentraciones de 1.28, 3.2, 6.4, 9.6, 12.8 y 16 μ g/mL (véase diagrama de validación del sistema).

Para la selectividad del método:

1. Se preparó una solución a concentración 9.6 μ g/mL de ibuprofeno micronizado.
2. A partir del pulverizado de las 10 tabletas se elaboró una solución a concentración 9.6 μ g/mL.
3. De las soluciones anteriores se realizó un barrido en el intervalo de longitud de onda comprendido entre 200nm y 300nm.

c) Perfil de disolución

1. Se ajustó el disolutor verificando el nivel horizontal con paletas (aparato tipo II), velocidad de agitación de 50rpm y temperatura de $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$.
2. Se llenó cada uno de los vasos del disolutor con 900mL de buffer de fosfatos pH 6.8 (concentración de 0.05M) previamente calentado a $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$.
3. Se colocaron jeringas de 5mL en cada vaso.
4. Se accionó el control de agitación a la velocidad especificada y se colocaron los vástagos en posición.
5. Se agregó a cada vaso una tableta libre de polvo y se inició la cuenta del tiempo.
6. Los tiempos de muestreo fueron 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 15 minutos. En cada muestreo se retiró 5mL sin reposición del medio. El volumen se colocó en tubos de ensayo.
7. De la solución anterior se tomó una alícuota de 1mL y se llevó al aforo en un matraz de 25mL.
8. Se obtuvo las absorbancias por medio de un espectrofotómetro a una longitud de onda de 221nm y celda de cuarzo de 1 cm de espesor.
9. Se realizaron las gráficas del porcentaje disuelto versus el tiempo de muestreo.

8.3. Tratamiento de resultados; análisis estadístico

Los resultados obtenidos siguieron un tratamiento estadístico a través de distintas pruebas que se llevaron a cabo con el software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 19. Las gráficas fueron realizadas con el software GraphPad Prism versión 5.01. Únicamente las Superficies de Respuesta fueron construidas con el programa Statgraphics Centurion versión 5.0.

9.0 RESULTADOS

9.1 Resultados de la suspensión farmacéutica

9.1.1. Caracterización del principio activo: ibuprofeno micronizado

Los resultados obtenidos para la determinación de la densidad verdadera del ibuprofeno micronizado se resumen en la tabla 31.

Tabla 31. Datos para la determinación de la densidad verdadera del ibuprofeno micronizado.

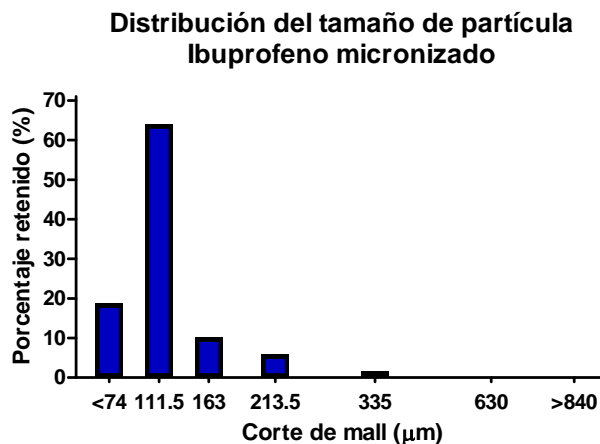
Determinación	1°	2°	3°
Masa (g) picnómetro vacío	20.222	20.366	20.203
Masa (g) Ibuprofeno	0.505	0.476	0.610
Volumen (mL) de picnómetro	25.000	25.000	25.000
Masa (g) Picnómetro lleno	45.243	45.386	45.228
Densidad (g/mL)	1.043	1.043	1.042
Promedio de densidad (g/mL)	1.043	1043.328kg/m ³	

En la tabla 28 se encuentran los resultados de la prueba de distribución del tamaño de partícula. A través del método del diámetro promedio geométrico (69) se calculó el tamaño cuyo valor fue de 110µm (anexo 12.1.1).

Tabla 32. Descripción de los porcentajes retenidos en la distribución de tamaño de partícula para ibuprofeno micronizado.

No de tamiz	Tamaño de apertura (µm)	Corte de malla (µm)	Masa Inicial (g)	Masa final (g)	Masa retenida (g)	%Retenido	Tamaño (promedio geométrico) de partícula
20	840	>840.0	422.9	422.9	0.0	0.00	110µm
40	420	630.0	476.2	476.2	0.0	0.00	
60	250	335.0	363.7	365.0	1.3	1.63	
80	177	213.5	353.3	357.9	4.6	5.79	
100	149	163.0	443.0	450.9	7.9	10.05	
200	74	111.5	341.4	391.7	50.3	63.89	
Base	0	<74.0	536.8	551.5	14.7	18.64	

En la gráfica 1 se presenta el porcentaje retenido en función del tamaño de apertura de acuerdo del tamiz.



Gráfica 1. Distribución del tamaño de partícula del ibuprofeno micronizado.

9.1.2. Evaluación de las suspensiones farmacéuticas

Los valores obtenidos del monitoreo de la viscosidad dinámica, potencial de hidrógeno (pH) y volumen de sedimentación para las suspensiones de la etapa de desarrollo y comprobación de la Superficie de respuesta se encuentran condensados en la tabla 29.

Tabla 33. Resultados de viscosidad dinámica, pH y volumen de sedimentación.

Formulación	Viscosidad dinámica (cP)	Potencial de hidrógeno (pH)	Volumen de sedimentación (mL)				
			1hr	3hr	24hr	96hr	168hr
F1	268.4	2.65	0.0	3.0	26.0	32.0	48.0
F2	298.2	3.28	0.0	0.0	24.0	30.0	37.0
F3	660.6	3.88	SVS				
F4	310.8	4.01	0.0	0.0	0.0	0.0	3.0
F5	520.2	4.68	SVS				
F6	468.8	3.78	SVS				
F7	523.6	3.90	SVS				
F8	448.2	3.91	SVS				
F13	530.0	3.90	SVS				
F14	370.2	3.87	SVS				
F15	428.2	3.94	SVS				
F16	570.8	3.90	SVS				
F17	429.2	3.91	SVS				

SVS: Sin volumen de sedimentación

Los resultados de las formulaciones del diseño estadístico experimental y el placebo se encuentran en la tabla 29.

Tabla 34. Resultados de las formulaciones en el diseño experimental y el placebo.

Formulación	F9	F10	F11	F12	Placebo
%Polisorbato 80 : %Avicel RC 591	1:1.1	1:1.9	3:1.1	3:1.9	2:1.5
*Viscosidad dinámica (cP)	404.8 411.6	640.8 632.8	352.8 320.4	500.8 515.0	428.0
Potencial de hidrógeno (pH)	3.78 3.93	3.90 3.90	3.97 3.93	3.97 3.98	3.90
Densidad (g/mL)	1.05 1.02	1.03 1.04	1.03 1.04	1.04 1.04	1.043323
Viscosidad cinemática (kSt)	385.52 403.53	622.14 608.46	342.52 308.08	481.54 495.19	423.89
Volumen de sedimentación (mL) Tiempo de monitoreo: 1, 3, 24, 96 y 168 horas	0.0*	0.0*	0.0*	0.0*	0.0*
Volumen de sedimentación (mL) Sometido a centrifugación	0.0	0.0	0.0	0.0	-

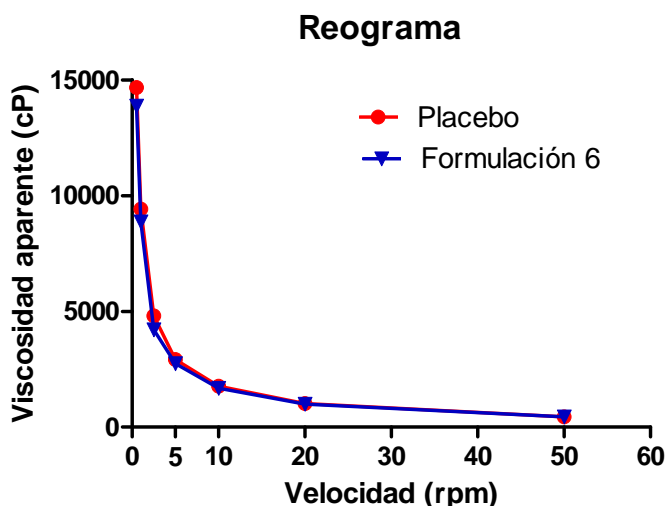
*A cualquier tiempo.

Para la formulación 6 y el placebo se realizó el reograma con la finalidad de estudiar el tipo de fluido de la Superficie de respuesta. Las lecturas de la viscosidad aparente se presentan en la tabla 31.

Tabla 35. Lecturas de la viscosidad aparente de las formulaciones: placebo y F6.

Gradiente de Velocidad (rpm)	Viscosidad aparente (cP) (Placebo)				Viscosidad aparente (cP) (F6)			
	Primer lectura	Reposo 2min	Sin reposo	Promedio	Primer lectura	Reposo 2min	Sin reposo	Promedio
0.0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	14800	14400	14800	14666.7	14000	13600	14000	13866.7
1.0	9400	9440	9400	9413.3	8800	8800	9000	8866.7
2.5	4800	4832	4800	4810.7	4480	4128	4000	4202.7
5.0	2920	2920	2920	2920.0	2760	2720	2760	2746.7
10.0	1780	1760	1780	1773.3	1700	1680	1680	1686.7
20.0	1004	1004	1030	1012.7	990	990	990	990.0
50.0	444	448	456	449.3	440	440	440	440.0
100.0	Sin lectura	Sin lectura	Sin lectura	Sin lectura	Sin lectura	Sin lectura	Sin lectura	Sin lectura

Como se observa en la tabla 35, no hay cambios significativos en las lecturas, por lo que se realizó el promedio para integrar las mediciones. En la gráfica 2 se representa el comportamiento de la viscosidad en función de la velocidad en rpm. Para ambas formulaciones el comportamiento mostrado fue pseudoplástico (anexo 12.2.1.)



Gráfica 2. Reograma de las formulaciones placebo y F6.

Por último se valuó la tasa de sedimentación a través de la expresión de la Ley de Stokes para la formulación central de la superficie de respuesta. Su aplicación se muestra a continuación:

$$v = \frac{dx}{dt} = \frac{d^2(\rho_s - \rho_0)g}{18\eta_0}$$

USP 32^a estipula que, para poder realizar el método de distribución de partícula por el método de mallas, el 80% debe superar el tamaño de 75µm (39). Este requisito se cumplió, en consecuencia se utilizó el método para determinar el diámetro promedio geométrico (tabla 32). Sustituyendo éste valor, las densidades del medio y de la suspensión (tabla 31) y, la viscosidad del medio (placebo de la tabla 34) se obtuvo lo siguiente:

$$v = \frac{(1.1 \times 10^{-4} m)^2 \left(1043.328 \frac{kg}{m^3} - 1043.323 \frac{kg}{m^3} \right) \left(9.81 \frac{m}{s^2} \right)}{18 \left(0.428 \frac{kg}{m * s} \right)} = 7 \times 10^{-11} \frac{m}{s} = 0.17 \frac{mm}{mes}$$

9.2. Resultados de las ODTs

9.2.1. Pruebas granulométricas del principio activo: ibuprofeno de compresión directa (DC 90)

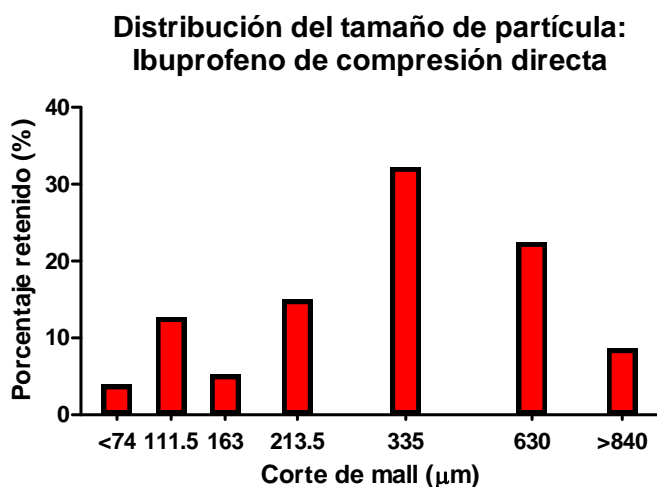
a) Distribución del tamaño de partícula

En la tabla 36 se condensan los datos obtenidos por la prueba de distribución del tamaño de partícula para el ibuprofeno de compresión directa (DC 90).

Tabla 36. Descripción de los porcentajes retenidos en la distribución de tamaño de partícula para ibuprofeno de compresión directa (DC 90).

No de tamiz	Tamaño de apertura (µm)	Corte de malla (µm)	Masa Inicial (g)	Masa final (g)	Masa retenida (g)	%Retenido	Tamaño (promedio geométrico) de la partícula
20	840	>840.0	423.0	429.6	6.6	8.60	300µm
40	420	630.0	476.4	493.6	17.2	22.43	
60	250	335.0	363.7	388.4	24.7	32.20	
80	177	213.5	353.3	364.8	11.5	14.99	
100	149	163.0	442.3	446.3	4.0	5.22	
200	74	111.5	340.8	350.5	9.7	12.65	
Base	0	<74.0	536.1	539.1	3.0	3.91	

De manera análoga al cálculo del ibuprofeno micronizado se obtuvo el tamaño promedio de la partícula el cual fue de 300µm (anexo 12.1.2.)



Grafica 3. Distribución del tamaño de partícula del ibuprofeno de compresión directa.

b) Densidad aparente, compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo y porcentaje de humedad.

En la tabla 37 se resumen los resultados obtenidos a partir de las pruebas granulométricas. El tipo de flujo, porcentaje de compresibilidad e índice de Hausner se calcularon con las ecuaciones del anexo 12.2.2.1.

Tabla 37. Resultados de las pruebas granulométricas para el ibuprofeno de compresión directa.

Porcentaje de Humedad	Densidad aparente	Densidad compactada	Velocidad de flujo (m/s)	Porcentaje de compresibilidad (índice de Carr)	Índice de Hausner	Ángulo de reposo
0.7	0.5072	0.5645	7.64	10.15	1.11	22.64
	0.5101	0.5677	7.70	10.14	1.11	22.08
	0.5112	0.5689	7.69	10.14	1.11	22.18
Promedio	0.5095	0.5670	7.68	10.14	1.11	22.30
			Tipo de flujo	Excelente	Excelente	Excelente

9.2.2. Evaluación de las mezclas del diseño experimental

A continuación en las tablas 38 y 39 se muestran los resultados para las pruebas granulométricas de las formulaciones F6 y F7 con sus respectivas réplicas.

Tabla 38. Resultados de las pruebas granulométricas y de densidades para F6 (5% de croscaramelosa sódica) y su réplica.

Formulación	Porcentaje de Humedad	Densidad aparente	Densidad compactada	Velocidad de flujo (m/s)	Porcentaje de compresibilidad	Índice de Hausner	Ángulo de reposo
F6	2.4	0.3846	0.4464	3.03	13.84	1.16	33.60
		0.3716	0.4336	3.02	14.30	1.17	32.88
F6 réplica	2.5	0.3635	0.4252	3.04	14.51	1.17	32.57
		0.3827	0.4446	3.06	13.92	1.16	33.79
Promedio	2.45	0.3756	0.4375	3.04	14.14	1.16	33.21
				Tipo de flujo	Buena	Buena	Buena

Tabla 39. Resultados de las pruebas granulométricas y de densidades para F7 (20% de croscaramelosa sódica) y su réplica.

Formulación	%Humedad	Densidad aparente	Densidad compactada	Velocidad de flujo (m/s)	Porcentaje de compresibilidad	Índice de Hausner	Ángulo de reposo
F7	3.4	0.3385	0.4817	0.47	29.72	1.42	48.59
		0.3393	0.4737	0.41	28.37	1.40	47.23
F7 réplica	3.6	0.3405	0.4908	0.44	30.62	1.44	49.28
		0.3392	0.4738	0.45	28.40	1.40	48.25
Promedio	3.50	0.3394	0.4800	0.44	29.28	1.41	48.34
				Tipo de flujo	Pobre	Pobre	Pobre

9.2.3. Evaluación de las ODTs

Todas las tabletas cumplieron con las especificaciones de apariencia, esto es, tabletas redondas blancas de textura lisa.

Tabla 40. Resultados de las formulaciones en la etapa de desarrollo.

Formulación	Dureza	Tiempo de desintegración	%Friabilidad
F1	5-6kP	10.48min	0.27
F2	5-6kP	9.48min	0.17
F3	5-6kP	6.38min	0.31
F4	5-6kP	57seg	0.16
	8-9kP	2.14min	0.27
F5	5-6kP	25seg	0.51
	8-9kP	2.16min	0.19
	11-12kP	4.4min	0.15

En las tablas *a posteriori* se exhiben los resultados de la masa, dimensiones, resistencia mecánica (dureza), tiempo de desintegración, etc. del diseño estadístico. Los datos brutos se encuentran en el anexo 12.2.2.

Tabla 41. Resultados de la evaluación de la masa y resistencia mecánica (dureza) en las ODTs para las formulaciones F6 (5% de croscaramelosa sódica) y F7 (20% de croscaramelosa sódica), con sus respectivas réplicas.

Factores y niveles		MASA			RESISTENCIA MECÁNICA (DUREZA)		
Formulación	Dureza	Promedio masa (g)	Desviación estándar	%Coeficiente de variación	Promedio altura (cm)	Desviación estándar	%Coeficiente de variación
F6 (5%)	5-6kp	0.3622	0.0019	0.533	5.14	0.3406	6.626
	8-9kp	0.3543	0.0016	0.462	5.60	0.4422	7.897
	11-12kp	0.3601	0.0016	0.443	8.58	0.3938	4.590
F6 réplica	5-6kp	0.3573	0.0032	0.895	8.64	0.2951	3.416
	8-9kp	0.3613	0.0029	0.815	11.16	0.3627	3.250
	11-12kp	0.3625	0.0025	0.679	11.58	0.3824	3.302
F7 (20%)	5-6kp	0.3548	0.0027	0.749	5.18	0.1989	3.839
	8-9kp	0.3618	0.0029	0.801	5.58	0.3327	5.962
	11-12kp	0.3568	0.0020	0.573	8.52	0.4022	4.721
F7 réplica	5-6kp	0.3620	0.0035	0.966	8.56	0.3978	4.647
	8-9kp	0.3585	0.0033	0.932	10.00	0.3771	3.771
	11-12kp	0.3620	0.0019	0.521	11.60	0.3399	2.930

Tabla 42. Resultados de la evaluación de las dimensiones (diámetro y altura) en las ODTs para las formulaciones F6 (5% de croscaramelosa sódica) y F7 (20% de croscaramelosa sódica), con sus respectivas réplicas.

Factores y niveles		DIÁMETRO			ALTURA		
Formulación	Dureza	Promedio diámetro (cm)	Desviación estándar	%Coeficiente de variación	Promedio altura (cm)	Desviación estándar	%Coeficiente de variación
F6 (5%)	5-6kp	1.02	0.0097	0.951	0.52	0.011	2.112
	8-9kp	1.01	0.0067	0.660	0.52	0.011	2.192
	11-12kp	1.01	0.0074	0.730	0.52	0.011	2.175
F6 réplica	5-6kp	1.01	0.0074	0.731	0.52	0.011	2.120
	8-9kp	1.01	0.0099	0.986	0.52	0.011	2.175
	11-12kp	1.01	0.0099	0.984	0.52	0.012	2.307
F7 (20%)	5-6kp	1.01	0.0082	0.813	0.52	0.010	1.909
	8-9kp	1.01	0.0088	0.868	0.52	0.011	2.120
	11-12kp	1.01	0.0095	0.942	0.52	0.011	2.120
F7 réplica	5-6kp	1.01	0.0067	0.660	0.52	0.011	2.027
	8-9kp	1.01	0.0092	0.912	0.52	0.006	1.090
	11-12kp	1.02	0.0084	0.830	0.52	0.005	0.934

Tabla 43. Resultados de la evaluación de la friabilidad y tiempo de desintegración (método farmacopeico) en las ODTs para las formulaciones F6 (5% de croscarmelosa sódica) y F7 (20% de croscarmelosa sódica), con sus respectivas réplicas.

Factores y niveles		FRIABILIDAD		TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	
Dureza	Formulación	Lectura (%)	Promedio	Lectura (s)	Promedio
5-6kp	F6	0.452	0.506	33	31.5
	F6 réplica	0.56		30	
	F7	0.185	0.203	145	143.5
	F7 réplica	0.221		142	
8-9kp	F6	0.046	0.054	292	301
	F6 réplica	0.063		310	
	F7	0.815	0.873	28	26.5
	F7 réplica	0.93		25	
11-12kp	F6	0.466	0.403	81	79
	F6 réplica	0.339		77	
	F7	0.109	0.101	147	153.5
	F7 réplica	0.092		160	

Tabla 44. Resultados de la evaluación del tiempo de humectación y porcentaje de agua absorbido en las ODTs para las formulaciones F6 (5% de croscarmelosa sódica) y F7 (20% de croscarmelosa sódica), con sus respectivas réplicas.

Factores y niveles		TIEMPO DE HUMECTACIÓN (s)			PORCENTAJE DE AGUA ABSORBIDO		
Formulación	Dureza	Promedio (s)	Desviación estándar	%Coeficiente de variación	Promedio (%)	Desviación estándar	%Coeficiente de variación
F6 (5%)	5-6kp	26.0	0.82	3.14	137.91	6.92	5.02
	8-9kp	24.3	0.96	3.95	142.37	8.02	5.63
	11-12kp	137.3	5.25	3.83	70.16	3.58	5.10
F6 réplica	5-6kp	135.0	4.24	3.14	73.80	4.37	5.92
	8-9kp	282.8	7.14	2.52	52.42	2.7	5.16
	11-12kp	282.5	6.95	2.46	50.70	2.52	4.97
F7 (20%)	5-6kp	20.3	0.50	2.47	126.75	8.16	6.44
	8-9kp	21.0	0.82	3.89	134.54	6.99	5.19
	11-12kp	68.5	2.38	3.48	96.86	5.42	5.59
F7 réplica	5-6kp	65.8	2.22	3.37	97.52	5.34	5.48
	8-9kp	145.8	4.79	3.28	88.55	5.27	5.95
	11-12kp	142.0	3.16	2.23	84.69	5.14	6.06

Tabla 45. Resultados de la evaluación del tiempo de desintegración pasivo en las ODTs para las formulaciones F6 (5% de croscaramelosa sódica) y F7 (20% de croscaramelosa sódica), con sus respectivas réplicas.

Factores y niveles		TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN PASIVO		
Formulación	Dureza	Promedio (s)	Desviación estándar	%Coeficiente de variación
F6 (5%)	5-6kp	67.0	2.16	3.22
	8-9kp	62.5	2.08	3.33
	11-12kp	237.3	7.86	3.31
F6 réplica	5-6kp	228.5	7.72	3.38
	8-9kp	437.5	18.69	4.27
	11-12kp	478.8	20.52	4.29
F7 (20%)	5-6kp	68.5	2.65	3.87
	8-9kp	71.5	2.72	3.81
	11-12kp	227.5	6.32	2.78
F7 réplica	5-6kp	241.0	7.86	2.37
	8-9kp	443.5	16.01	3.61
	11-12kp	475.5	15.02	3.16

9.2.3.1. Prueba de disolución

9.2.3.1.1. Validación del sistema

Los resultados de la validación del sistema se encuentran en las tablas 46 y 47. Las ecuaciones utilizadas para deducir el error típico (S_{xy}), porcentaje del error relativo a la regresión (%ERR) y el factor de respuesta se encuentran en el anexo 12.2.3.

Tabla 46. Absorbancias de las curvas de calibración para la validación del sistema (linealidad y precisión). Las curvas fueron elaboradas con ibuprofeno micronizado.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancias						Promedio
1.28	0.057	0.057	0.057	0.058	0.058	0.058	0.057
3.2	0.142	0.145	0.142	0.142	0.144	0.142	0.143
6.4	0.289	0.289	0.289	0.282	0.291	0.283	0.287
9.6	0.438	0.436	0.433	0.433	0.431	0.434	0.434
12.8	0.568	0.569	0.563	0.564	0.566	0.565	0.566
16.0	0.708	0.706	0.705	0.707	0.707	0.708	0.707
Ordenada	0.0028	0.0013	-0.0007	-0.0013	0.0026	-0.0025	0.0004
Pendiente	0.0443	0.9961	0.9962	1.0027	0.9974	1.0040	0.840
Correlación (r^2)	0.9996	0.9997	0.9999	0.9996	0.9998	0.9995	0.9999
S_{xy}	0.0029	0.0019	0.0026	0.0036	0.0039	0.0039	0.0036
%ERR	1.6074	0.5119	0.7049	0.9924	1.0732	1.0686	0.993

Tabla 47. Factor de respuesta de las curvas de calibración.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Factor de respuesta						Promedio
1.28	0.0444	0.0443	0.0444	0.0454	0.0452	0.0456	0.0449
3.2	0.0443	0.0452	0.0443	0.0445	0.0451	0.0444	0.0446
6.4	0.0452	0.0451	0.0452	0.0441	0.0454	0.0443	0.0449
9.6	0.0456	0.0454	0.0451	0.0451	0.0449	0.0452	0.0452
12.8	0.0444	0.0445	0.0440	0.0441	0.0442	0.0441	0.0442
16.0	0.0443	0.0441	0.0441	0.0442	0.0442	0.0443	0.0442
Promedio	0.0447	0.0448	0.0445	0.0446	0.0448	0.0446	0.0447
Desviación Estándar	0.0006	0.0005	0.0005	0.0006	0.0005	0.0006	0.0006
%CV	1.3157	1.2270	1.1901	1.2762	1.1601	1.3870	1.2594

9.2.3.1.2. Validación del método

En la validación del método se elaboró la siguiente curva de calibración por triplicado para los lotes de 5 y 20% de croscaramelosa cuyas durezas fueron de 11 a 12kp. Los resultados y sus factores de respuesta se encuentran en las tablas 47 a 50.

Tabla 48. Curvas de calibración para el lote de 5% de croscaramelosa y resistencia mecánica (dureza) de 11 a 12kp.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancias			Promedio
1.28	0.058	0.057	0.056	0.057
3.2	0.140	0.139	0.141	0.140
6.4	0.285	0.281	0.281	0.282
9.6	0.441	0.438	0.440	0.440
12.8	0.578	0.578	0.577	0.578
16.0	0.732	0.729	0.731	0.731
Ordenada	-0.0043	-0.0059	-0.0058	-0.005
Pendiente	0.0459	0.0458	0.0459	0.046
Correlación (r^2)	0.9997	0.9997	0.9997	0.9999
Sxy (error típico)	0.0048	0.0047	0.0053	0.0049
%ERR	1.2789	1.2621	1.4268	1.3226

Tabla 49. Exactitud y repetibilidad el lote de 5% y 11-12kp.

Concentración (µg/mL)	Concentración experimental (µg/mL)			Promedio	Desviación Estándar	%CV	%Recuperación
1.28	1.30	1.34	1.32	1.32	0.02	1.43	2.95
3.2	3.15	3.13	3.17	3.15	0.02	0.69	1.65
6.4	6.31	6.22	6.22	6.25	0.05	0.81	2.33
9.6	9.71	9.65	9.69	9.68	0.03	0.34	0.85
12.8	12.70	12.70	12.68	12.69	0.01	0.10	0.85
16	16.06	15.99	16.03	16.03	0.03	0.21	0.17
Promedio	8.20	8.17	8.18	8.19	0.03	0.60	1.47

Tabla 50. Curvas de calibración para el lote de 20% de croscaramelosa y resistencia mecánica (dureza) de 11 a 12kp.

Concentración (µg/mL)	Absorbancias			Promedio
1.28	0.059	0.056	0.056	0.057
3.2	0.155	0.139	0.142	0.145
6.4	0.294	0.290	0.289	0.291
9.6	0.439	0.442	0.443	0.441
12.8	0.588	0.573	0.572	0.578
16.0	0.740	0.732	0.734	0.735
Ordenada	0.0021	-0.0041	-0.0034	-0.002
Pendiente	0.0459	0.0458	0.0458	0.046
Correlación (r ²)	0.9998	0.9996	0.9994	0.9999
Sxy (error típico)	0.0042	0.0061	0.0068	0.0057
%ERR	1.1186	1.6500	1.8307	1.5331

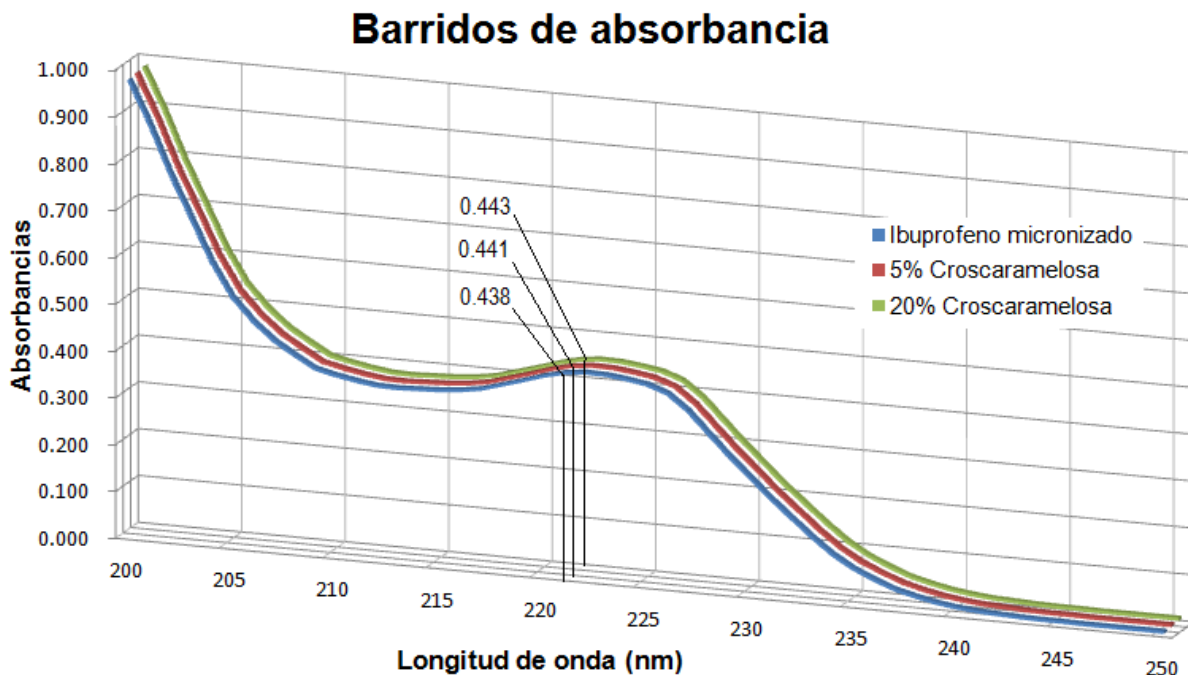
Tabla 51. Exactitud y repetibilidad para el lote de 20% y 11-12kp.

Concentración (µg/mL)	Concentración experimental (µg/mL)			Promedio	Desviación Estándar	%CV	%Recuperación
1.28	1.20	1.27	1.25	1.24	0.04	2.91	3.13
3.20	3.17	3.21	3.05	3.14	0.09	2.71	1.80
6.40	6.36	6.27	6.25	6.29	0.06	0.92	1.68
9.60	9.52	9.58	9.60	9.57	0.05	0.47	0.34
12.80	12.76	12.44	12.41	12.54	0.20	1.56	2.05
16.00	16.07	15.90	15.94	15.97	0.09	0.57	0.17
Promedio	8.18	8.11	8.08	8.13	0.09	1.52	1.53

9.2.3.1.2.1. Selectividad del método

En la prueba de selectividad se muestra los barridos (gráfica 4) de las soluciones de ibuprofeno micronizado, el lote de 5% de croscaramelosa y el de 20%; éstas con durezas de 11 a 12kp. En la gráfica

se presentan las absorbancias obtenidas a 221nm, las cuales fueron 0.438, 0.441 y 0.443 para las soluciones de ibuprofeno, 5% y 20% de croscarmelosa, respectivamente.



Gráfica 4. Barridos de ibuprofeno micronizado, 5% y 20% de croscarmelosa. Se muestran las absorbancias de cada solución a 221nm.

En la tabla 52 se condensan las relaciones de absorbancias de las distintas soluciones a las que se les hizo el barrido.

Tabla 52. Relación de absorbancias de las soluciones a 221nm.

$A_{\lambda 221nm}$ ibuprofeno	0.438
$A_{\lambda 221nm}$ 5%	0.441
$A_{\lambda 221nm}$ 20%	0.443
$A_{\lambda 221nm}$ 5% / $A_{\lambda 221nm}$ ibuprofeno	1.007
$A_{\lambda 221nm}$ 20% / $A_{\lambda 221nm}$ ibuprofeno	1.011

9.2.3.1.3. Perfil de disolución

El porcentaje disuelto del principio activo para los perfiles de disolución se exponen en la tabla 54 y 55 para las tabletas de 5 y 20% de croscarmelosa. Las curvas de calibración se presentan en la tabla 53. Los datos de absorbancia aparecen en el anexo 12.2.4.

Tabla 53. Curvas de calibración para los lotes de 5 y 20% de croscaramelosa.

	5%	20%
C(µg/mL)	Absorbancias	
1.28	0.056	0.057
3.2	0.144	0.142
6.4	0.293	0.285
9.6	0.434	0.426
12.8	0.568	0.568
16.0	0.720	0.709
Ordenada	0.0012	0.0009
Pendiente	0.0448	0.0443
Correlación (r²)	0.9997	0.9998

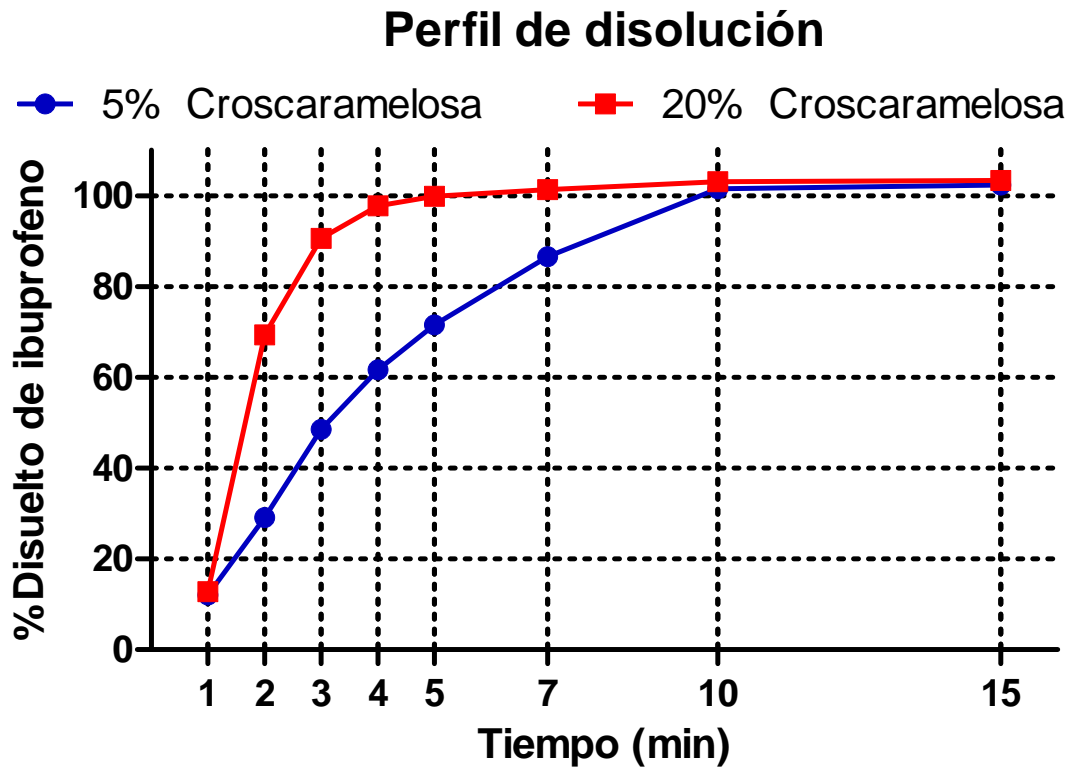
Tabla 54. Porcentaje disuelto en la prueba de disolución para el lote de 5% de croscaramelosa y 11-12kp.

Tiempo (min)	Porcentaje disuelto de ibuprofeno						Promedio	Desviación Estándar	%CV
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
1	11.68	12.19	12.44	12.19	11.93	11.93	12.06	0.26	2.194
2	29.99	28.49	29.25	27.99	28.99	28.99	28.95	0.68	2.349
3	43.47	44.21	44.96	42.96	45.71	44.21	44.25	0.99	2.241
4	56.61	57.36	55.88	58.34	54.64	56.86	56.61	1.27	2.239
5	67.47	69.94	69.69	68.70	69.68	70.18	69.28	1.02	1.472
7	87.58	89.56	89.80	87.83	90.53	90.78	89.35	1.35	1.514
10	101.24	103.46	99.56	101.49	103.70	99.56	101.50	1.80	1.777
15	103.42	103.22	102.95	102.21	101.28	100.53	102.27	1.16	1.131

Tabla 55. Porcentaje disuelto en la prueba de disolución para el lote de 20% de croscaramelosa y 11-12kp.

Tiempo (min)	Porcentaje disuelto de ibuprofeno						Promedio	Desviación Estándar	%CV
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
1	12.47	12.98	13.24	12.98	12.73	12.47	12.81	0.31	2.401
2	69.32	70.33	71.35	69.32	68.06	67.55	69.32	1.40	2.025
3	92.68	89.93	92.45	88.17	91.67	88.65	90.59	1.95	2.156
4	95.68	99.92	99.44	95.66	99.92	95.90	97.75	2.21	2.258
5	98.66	101.16	97.71	102.86	98.18	100.62	99.87	2.01	2.013
7	99.65	103.14	98.94	103.11	101.39	101.61	101.31	1.74	1.713
10	101.12	103.39	103.61	102.37	102.86	105.05	103.07	1.31	1.273
15	100.64	104.36	105.07	103.59	103.35	103.09	103.35	1.52	1.466

En la gráfica 5 se presentan los perfiles de disolución para ambas formulaciones



Gráfica 5. Perfiles de disolución para las formulaciones de 5 y 20% de croscarmelosa sometidos de 11 a 12kp de dureza.

10.0 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El análisis de resultados se dividirá para cada formulación, *i.e.*, una parte corresponderá a la suspensión farmacéutica y otro para las ODTs. Al final de sus respectivos análisis habrá un apartado que las englobe en términos del guion experimental para la materia de Tecnología Farmacéutica I (1709).

10.1. Análisis y discusión de resultados de la suspensión

El análisis de resultados para la suspensión farmacéutica se fragmentará en tres apartados para facilitar su estudio. Los temas son: 1) justificación de la formulación, 2) superficie de respuesta y 3) análisis fisicoquímico.

10.1.1. Justificación de la formulación

La etapa de desarrollo de la formulación consistió en buscar el punto central de la superficie de respuesta para seleccionar los factores y niveles del diseño estadístico. La formulación se eligió con base en la estabilidad física, viscosidad y pH. Para ello, se realizaron varias formulaciones con el objetivo de ajustar los excipientes y sus cantidades.

La lista de materias primas empleadas para la fabricación se estableció con base en la revisión bibliográfica de distintas fuentes como el Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations Liquid Products y de portales de internet, tales como el Banco de patentes de E.U. (USPTO), el portal de la FDA, de la OMS, de la EMA y de Cofepris. La búsqueda concluyó con las sustancias mostradas en la tabla 56.

Tabla 56. Lista de excipientes para las formulaciones de la etapa de desarrollo.

Componente	Función
Polisorbato 80	Tensoactivo
Glicerina	Agente humectante
Avicel RC 591	Agente suspensor
Goma xantana	Coloide protector
Sorbitol	Cosolvente
Isomaltosa 720	Endulcorante
Benzoato de sodio	Conservador
Ácido cítrico	Modificador pH

Los excipientes de la primer formulación son los enlistados en la tabla 55, salvo la goma xantana. Esta formulación presentó baja viscosidad (268.4cP) y 26.0mL de volumen de sedimentación a las 24 horas de reposó (tabla 33). Los resultados indicaron que tenía baja estabilidad termodinámica y física. Para mejorar estos parámetros se adicionó goma xantana, la cual contribuyó al impedimento estérico entre las partículas suspendidas (13). Este excipiente evitó la rápida formación de flóculos y en consecuencia, el volumen de sedimentación. Empero, en las subsecuentes formulaciones se ajustó el nivel de la goma para acotar su función a coloide protector y que no impactará fuertemente en la viscosidad.

Uno de los parámetros de calidad estipulado por la USP 32^a en la monografía de la suspensión oral de ibuprofeno es el pH, el cual debe oscilar entre 3.6 y 4.6 (39). La sustancia encargada de establecer el pH fue el ácido cítrico. La lectura de F1 fue de 2.65 (tabla 33), por lo que se decidió agregar gradualmente hasta cumplir con la especificación farmacopeica. A partir de F3 el valor del pH estuvo dentro del intervalo especificado. Esta especificación de calidad repercutió en la elección del conservador, que fue el benzoato de sodio. Su preferencia se debió a su amplio espectro de inhibición, pero, principalmente por su pH óptimo de trabajo, predominantemente ácido de 2 a 5 (74). Caso contrario de los parabenos, cuyo pH de trabajo es mayoritariamente alcalino, además se inactivan en presencia de polisorbato 80 por efecto de micelización (31, 39).

En la formulación 3 se retiró el sorbitol, ya que es un polialcohol cuyos grupos polares pueden ser solvatados fácilmente. Esto provoca que compita con el agente suspensor (coprosesado de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa) y la goma xantana por las moléculas de agua, debido a que estos dos son los responsables de establecer la estructura coloidal (31). Por lo tanto, si hay poca disponibilidad de disolvente acuoso, difícilmente se formaría el hidrocoloide y quedaría comprometida la estabilidad termodinámica y física (12-14). Además, el sorbitol es utilizado ampliamente en formulaciones líquidas que contienen altas concentraciones de sacarosa (como jarabes), puesto que evita la cristalización del edulcorante en la boca del frasco (cap locking); sin embargo, en este diseño, la sacarosa se cambió por isomaltosa y este último no ejerce el efecto de cap locking, por ende, no fue necesario la acción de un cosolvente (32).

Es importante puntualizar que la selección de isomaltosa sobre otros edulcorantes se debió principalmente a las siguientes razones. 1) Esta forma farmacéutica está diseñada para uso pediátrico y dado que esta población ha mostrado en los últimos años altos índices de obesidad y sobrepeso, muchos medicamentos han cambiado el uso de agentes edulcorantes por otros de bajo contenido energético como la isomaltosa (77). 2) Este excipiente no sufre de reacciones de Maillard como otros azúcares reductores *vr. gr.* Manitol (32). Y 3) la isomaltosa no posee grupos amino que puedan reaccionar con el grupo carboxílico del ibuprofeno, de lo contrario daría origen a la producción de amidas con lo que disminuiría la eficacia terapéutica (76).

La elección del polisorbato 80 sobre otros polisorbatos se debió a que (al igual que la glicerina) disminuye la tensión superficial y el ángulo de contacto (acción humectante), favoreciendo la liberación del fármaco en el sitio de acción (16). Este fenómeno es crucial, ya que de ello depende la tasa de absorción. Este tensoactivo es de tipo no iónico, es decir, no tiene grupos cargados que puedan afectar la estabilidad termodinámica del coloide al competir por el agua de solvatación (19). Además, el polisorbato 80, en comparación con otros de su tipo, es el tensoactivo más eficiente para suspender principios activos (14).

Por otra parte, el Avicel RC 591 fue preferido sobre otros agentes suspensores, básicamente porque es más estable en un intervalo de pH más amplio (de 4 a 10) (31). No así para otros cuyos intervalos de pH son más restringidos, o bien, son pH dependientes como el carbopol (75). Ahora bien, la función de coloide protector es proporcionado por la goma xantana, no obstante, pudo escogerse entre la carboximetilcelulosa sódica (CMC) o a la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), puesto que son preferidos para el Avicel (31). Sin embargo, la goma xantana presenta menos inconvenientes tecnológicos, por ejemplo, es más resistente a las bacterias, es soluble tanto en agua caliente como fría y su efecto sobre la suspensión es independiente del pH y la temperatura (31, 39). Bajo ese tenor, la goma pudo ser considerada como factor para el diseño estadístico, pero si se empleaba por arriba del 1% adquiere la función de agente suspensor. Por lo tanto, los niveles de trabajo tendrían que reducirse, con el riesgo de no observar el efecto de este excipiente, sino la interacción con otros. Desafortunadamente, la principal desventaja que presenta la goma es que posee carga negativa haciéndola incompatible con excipientes catiónicos (únicamente cuando se presenta en grandes cantidades, de ahí radica su importancia de los porcentajes en la formulación) (39).

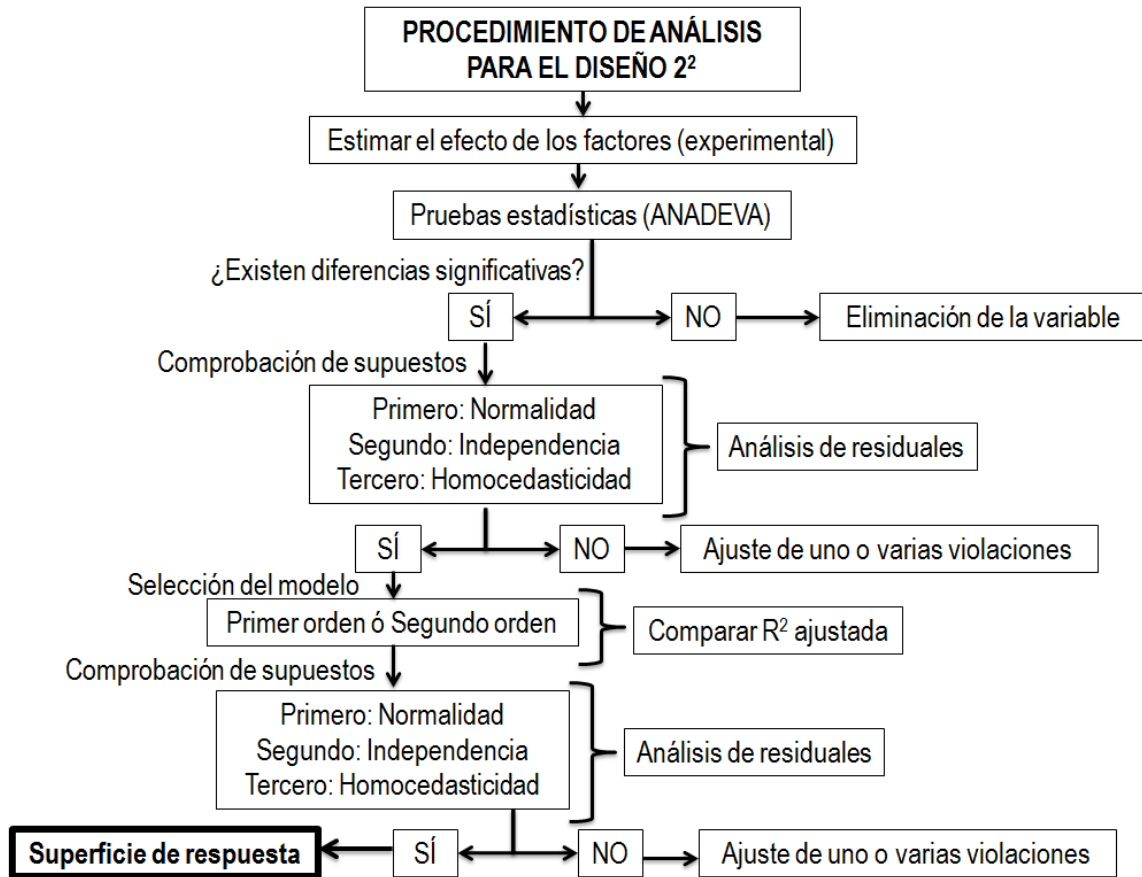
Pese a la justificación de los excipientes, también se seleccionaron con base en la existencia y disponibilidad con la que se cuenta en el almacén del laboratorio de Tecnología Farmacéutica, con la finalidad de optimizar el flujo de materiales en la aplicación de nuevos guiones experimentales para la asignatura de Tecnología Farmacéutica I (1709).

Después del análisis de los excipientes, se hizo un escrutinio de las formulaciones y se decidió, con base en la apariencia y estabilidad física, que la F6 representaría el punto central de la superficie de respuesta. La elección de los factores y sus niveles en el diseño estadístico se hizo con la consideración de los siguientes tres puntos. Primero, el ibuprofeno es un fármaco que pertenece al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico tipo 2 (capítulo 7) y, para que pueda estar suspendido requiere de la formación de una estructura que le permita integrarse a la fase externa. La sustancia encargada de ello es el polisorbato 80, ya que tiene la facultad de formar micelas que en su interior albergue al principio activo (API). Así pues, el polisorbato 80 fue seleccionado como factor en el diseño estadístico. Para la elección de los niveles se recurrió al Handbook de excipientes que señala el intervalo de 0.1 a 3% (32). Y, dado que F6 empleó 2% como punto central, entonces, se optó por las cantidades de 1 y 3%. Segundo, como se mencionó, el coprosesado es el responsable de formar la estructura coloidal que mantendrá a la fase interna suspendida, por ello se eligió como factor en el diseño. Su hoja técnica indica que el intervalo de uso debe estar entre 1 y 2%. El punto central utilizó 1.5%, por ende, se seleccionaron los niveles de 1.1 y 1.9%. Finalmente tercero, se advierte que los niveles están acotados estrechamente respecto a los señalados, puesto que, experimentos *a posteriori* (tabla 24 y 33) sugirieron que en los intervalos elegidos, la suspensión posee buena estabilidad termodinámica y física.

10.1.2. Superficie de respuesta

Establecido el diseño experimental (modelo de factores fijos), se procedió al tratamiento estadístico de los resultados para evaluar el efecto de los factores (Avicel RC 591 y polisorbato 80) sobre las variables de respuesta (viscosidad, pH, densidad y volumen de sedimentación).

El abordaje de esta sección se hará con base en el siguiente diagrama:



A continuación se detallará cada uno de los pasos. En el anexo 12.4.1 se encuentran las consideraciones estadísticas, es decir, las ventanas de salida de las pruebas de significación.

Antes de proceder con el análisis de varianza (ANAEVA) se examinaron los resultados del diseño. Las formulaciones F9 a F12 comprenden los puntos del diseño 2². Como se observa en la tabla 34, los resultados del volumen de sedimentación medidos por el monitoreo de 7 días y los forzados por centrifugación fueron nulos. Por lo tanto, no fue necesario verificar si existen diferencias significativas. Por otra parte, los resultados de la densidad tienen pocas fluctuaciones. Por lo que es fácil advertir que a lo largo del diseño no hay afectaciones por cambio en los niveles de ninguno de los factores. *Ergo*, no es necesario el ANAEVA. De lo anterior únicamente las variables de viscosidad y pH fueron las que se sometieron a un análisis de varianza. Es importante puntualizar que la viscosidad cinemática se calculó de manera indirecta y por lo tanto, no se incluye como una variable de respuesta inherente al diseño estadístico.

En la tabla 57 se muestra el resumen del ANADEVa para los parámetros de viscosidad y pH con un nivel de significancia del 95% para cada factor (anexo 12.4.1.1).

Tabla 57. Resumen del ANADEVa para las variables de viscosidad y pH.

Variable	ANADEVa		
	%Avicel RC 591	%Polisorbato 80	Interacción
Viscosidad dinámica (cP)	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05
Potencial de hidrógeno (pH)	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05

p > 0.05: Aceptar la hipótesis nula

En la tabla se observa que la variable de la viscosidad sí presenta diferencias significativas respecto a los factores, además señala que la interacción debe ser considerada. Por el contrario, el pH no presentó cambio respecto a ningún factor, ni mostró una interacción significativa. A partir de este punto, el análisis estadístico se detuvo para los valores de pH.

El siguiente paso consistió en la adecuación del modelo descrito por el ANADEVa. Para ello se comprobaron los supuestos de normalidad, independencia y homocedasticidad a través del examen de los residuales. Con base en el anexo 12.4.1.2 se observó que los datos siguen una distribución normal (test de Shapiro & Wilks p > 0.05) y son independientes (cuadrante de Tip. Residual vs Observados). Sin embargo, no cumplió con el supuesto de homocedasticidad (Tip. Residual vs Pronosticados), debido a que presentó un patrón de comportamiento. De estas dos violaciones, se debe señalar que, el hecho de que la respuesta sea heterocedastica, significa que el error debido al viscosímetro aumentó cuando realizó lecturas de valores menores. El incumplimiento de estas dos suposiciones no afectan las conclusiones de la ANADEVa, ya que el modelo fue de efectos fijos (64).

Ahora bien, después de la validación de los resultados de ANADEVa, se procedió con el establecimiento del modelo de regresión para el caso de la viscosidad (y). Los modelos de ajuste fueron los siguientes:

a) Modelo de primer orden $y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_{12}x_1x_2$

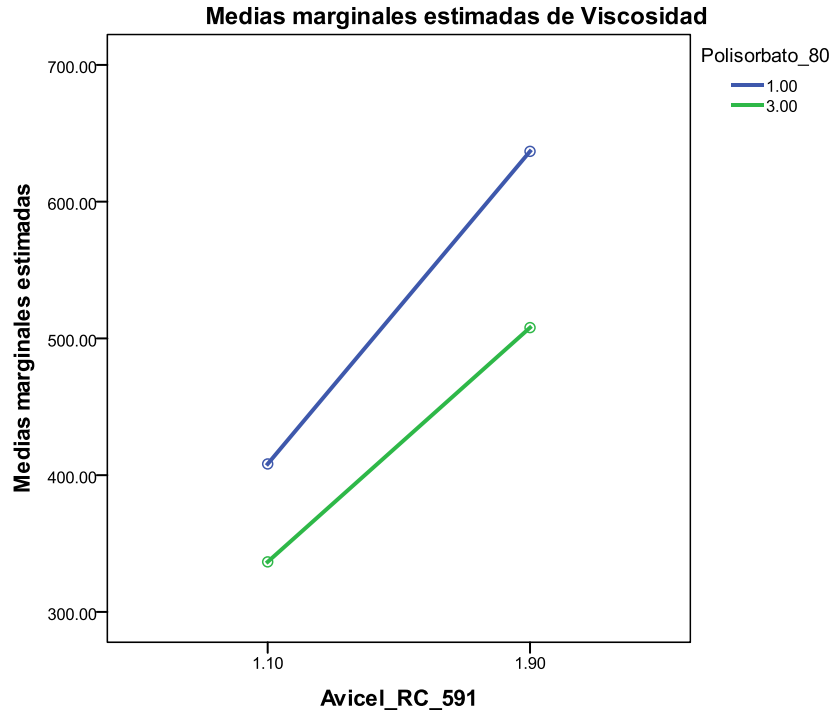
b) Modelo de segundo orden $y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_{12}x_1x_2 + \beta_{11}x_1^2 + \beta_{22}x_2^2$

El de segundo orden fue considerado por efectos de curvatura en la superficie de respuesta. Después del tratamiento de los datos para el método de regresión (anexo 12.4.1.3), se obtuvieron las siguientes curvas (tabla 58). De donde x_1 representa el porcentaje de Avicel RC 591 y x_2 al porcentaje de Polisorbato 80.

Tabla 58. Resumen de regresiones para los modelos de primer y segundo orden.

Modelo	Ecuación	R ² ajustada
Primer orden	$y = 90.281 + 321.563x_1 + 3.594x_2 - 35.813x_1x_2$	0.988
Segundo orden	$y = 316.998 - 35.812x_1x_2 + 107.187x_1^2 + 0.898x_2^2$	0.488

Acorde a la comparación de R² ajustada, se concluyó que el mejor modelo es de primer orden y, por lo tanto, se descartó la idea de una posible curvatura en la superficie de respuesta. Más aún, el termino de $\beta_{12}x_1x_2$ fue incluido en el modelo debido a que la interacción entre los factores fue significativa (tabla 56). Sin embargo, bajo este razonamiento, al observar la gráfica de interacción de las medias marginales (gráfica 6), se aprecia que las rectas no interceptan en los niveles que se eligieron de trabajo y por consiguiente, la interacción de los factores en estos intervalos de trabajo no es de importancia, solo de carácter estadístico para la descripción de la regresión.

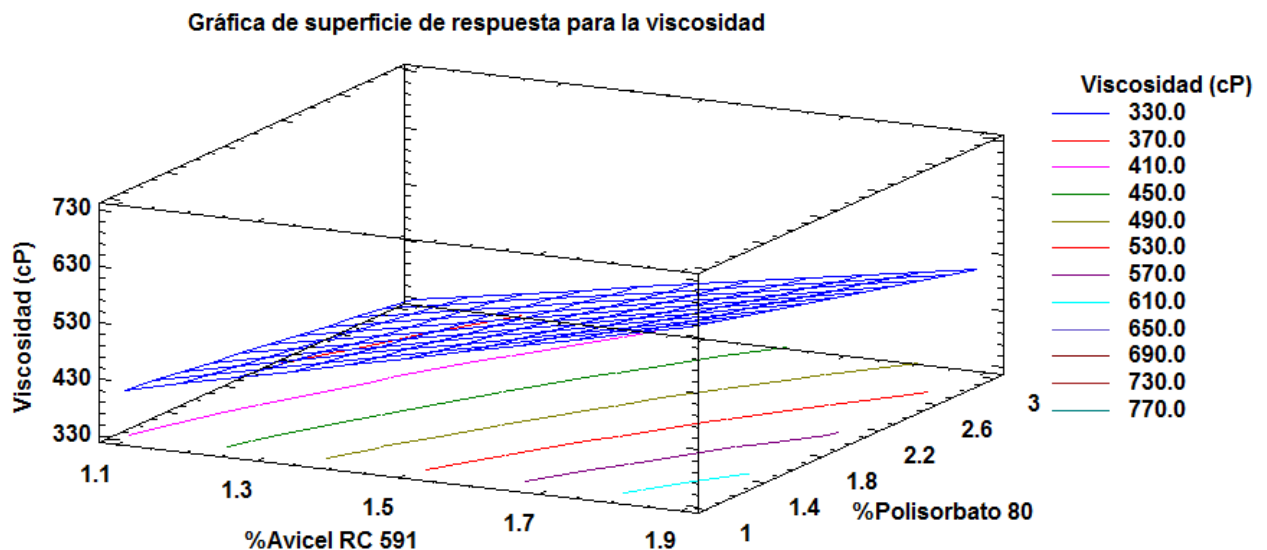


Gráfica 6. Grafica de medias marginales para observar el efecto de interacción entre los factores.

La ratificación del modelo de regresión se hizo a través de la comprobación de los supuestos de normalidad, independencia y homocedasticidad para los residuales de la regresión. Del anexo 12.4.1.4 se concluyó que 1) con base en el test de normalidad y la grafica de probabilidad, los residuales siguen una distribución normal. 2) El estadístico de Durbin-Watson está dentro de los intervalos para afirmar la independencia de los valores (78). Y 3) La gráfica de residuales vs respuesta ajustada mostraron un patrón, por lo que los datos no tienen igualdad de varianzas. Este fenómeno sucedió al igual que los residuales del ANADEVA debido a la misma razón: el error del instrumento de medición.

Lejos del incumplimiento de homocedasticidad. El último paso consistió en realizar la superficie de respuesta y para ello se realizó la gráfica de la siguiente ecuación:

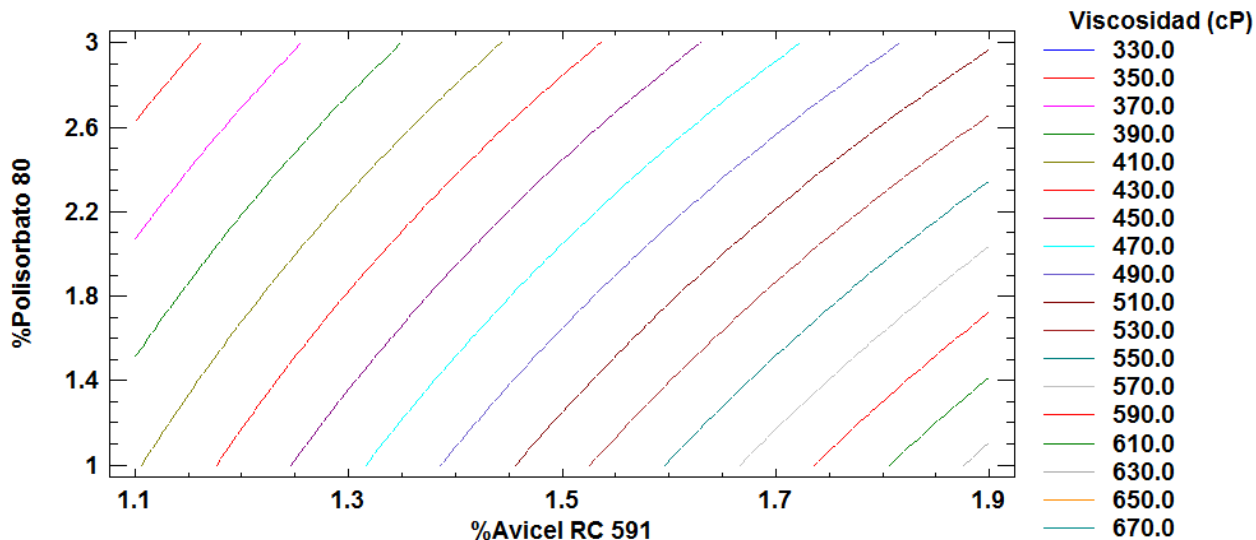
$$y = 90.281 + 321.563x_1 + 3.594x_2 - 35.813x_1x_2$$



Gráfica 7. Grafica de superficie de respuesta para la variable de viscosidad.

En la gráfica 7 se aprecia que, en efecto, no existe curvatura y que la interacción es casi nula debido a que el plano es aproximadamente lineal. No obstante, la gráfica de contornos permitirá apreciar mejor el análisis de los efectos (gráfica 8).

Gráfica de contornos para la viscosidad



Gráfica 8. Gráfica de contorno bidimensional de la superficie de respuesta de los datos de viscosidad.

De la gráfica 8 se observa que la viscosidad disminuye en función del porcentaje de polisorbato, pero aumenta conforme también aumenta las cantidades del Avicel. El análisis fisicoquímico se abordará en la siguiente sección.

El modelo de regresión predice el 98.8% de los casos, y aunque no es necesario la comprobación, será considerada para aumentar la robustez del modelo. Para esto se aplicó la prueba de Ji cuadrada que contrasta si las frecuencias observadas experimentalmente difieren significativamente de las que cabría esperar (63). Del anexo 12.4.1.6 se concluyó que no hay evidencia de que los resultados experimentales no se ajusten al modelo de regresión, luego entonces, el modelo es válido.

10.1.3. Análisis fisicoquímico

Este apartado versó en el análisis de la gráfica de contornos basado en los principios fisicoquímicos descritos en el marco teórico.

Al examinar la gráfica 8 se pueden realizar los siguientes comentarios. Primero, si se deja estático un nivel de polisorbato, digamos 2.2%, y se varía únicamente el Avicel de 1.1 a 1.9%, el valor de la viscosidad

aumenta de 370cP (contorno fiusha) a 550cP (contorno azul oscuro). Esto sucede por la naturaleza del excipiente, es decir, la función del Avicel es formar la estructura coloidal y para esto, requiere de la hidratación de sus grupos polares (30-32). Por lo tanto, a mayor cantidad del agente suspensor, la estructura presentará mayor resistencia a fluir y la viscosidad aumentará.

Segundo. Por el contrario, si ahora se deja fijo un nivel de Avicel, 1.3% por ejemplo, y se modifica las cantidades del polisorbato de 1 a 3%, entonces, se aprecia que la viscosidad disminuye aproximadamente de 470 a 390cP. Lo anterior se debe a que, el polisorbato (tensoactivo no iónico) redirecciona sus cadenas alifáticas en la superficie del líquido para evitar el contacto con la fase acuosa. Una vez que saturada la superficie, el resto de las moléculas comienzan a formar agregados, micelas, casi en forma de esferas, pero irregulares (13, 18, 79). Esto sucede al sobrepasar su concentración micelar crítica (CMC) cuyo valor es de 0.0016%*m/v* (Ibídem). No obstante, en el 2001 Ben-Shaul y cols. publicaron en *The Journal of Physical Chemistry* un artículo en el que sugieren la existencia de un segundo valor de CMC (80). Valor que indica la transición geométrica de las micelas en forma de esferas a varillas. A partir de este trabajo se publicaron varios artículos que reforzaron la idea, de particular interés en este trabajo son las investigaciones de Velinova y cols. quienes estudiaron la naturaleza anisotrópica de las micelas en medios acuosos. Dicho de otra manera, han confirmado la transición arquitectónica de las micelas en forma de esferas a varillas en tensoactivos no iónico por cambios en el número de agregación ocasionado por la alta concentración del tensoactivo, muy por encima de su CMC (79).

Ahora bien, cuando se midió la viscosidad a través del viscosímetro, este lo hizo a través de un husillo con un disco que se inserta en el fluido. El instrumento aplica una fuerza sobre el disco y dependiendo de la resistencia del líquido a fluir es la lectura de la viscosidad.

De los dos párrafos anteriores se deriva que, el abatimiento de los valores de viscosidad se debió al reordenamiento de las estructuras micelares, es decir, pasaron de esferas a varillas. Y luego, con la aplicación de una fuerza implementada por el disco del instrumento, las varillas se ordenaron para disminuir la resistencia a fluir. En la figura 44 tal se esquematiza el proceso descrito.

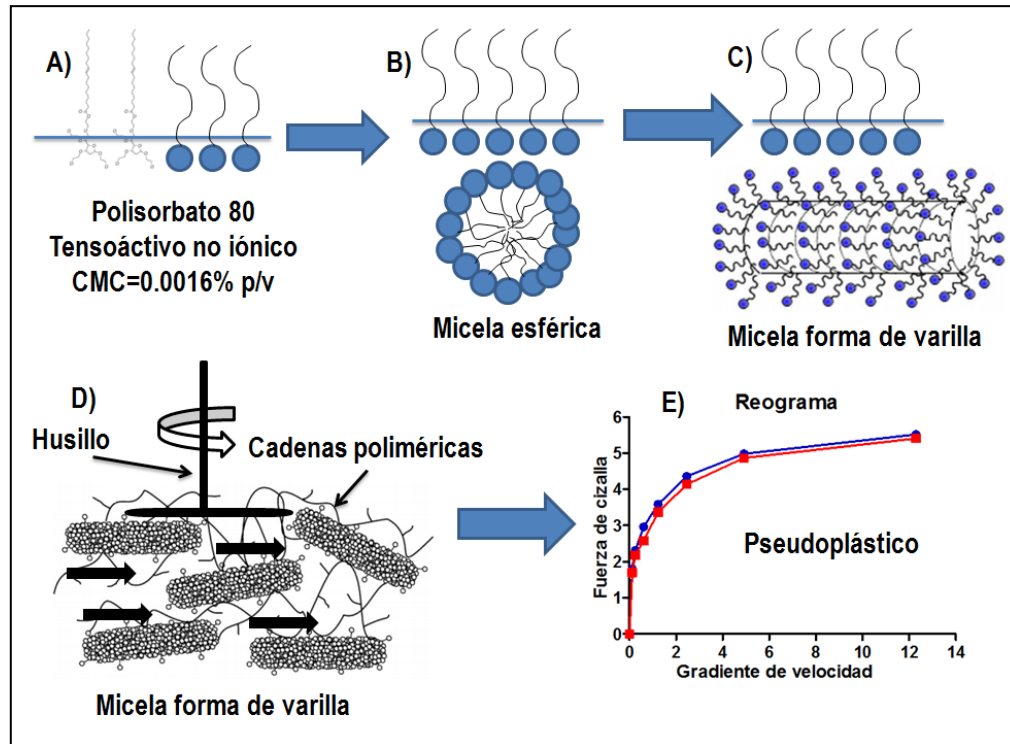


Figura 44. Fenómeno que sucedió por la transformación de las estructuras micelares. A) Ordenamiento de las cadenas alifáticas hacia la superficie del líquido. B) Al superar la CMC comienza la forma esférica. C) El exceso del tensoactivo provoca la transición de esferas a varillas. D) Medición con el husillo del viscosímetro, las micelas se reorientan. E) Comportamiento pseudoplástico de la suspensión.

Por supuesto, no debe omitirse el efecto del agente suspensor, sin embargo, el reograma (gráfica 2 y 21) mostró que el comportamiento de la suspensión fue pseudoplástico, contrario a lo reportado en la literatura que señala a las dispersiones coloidales de Avicel RC 591 de carácter tixotrópico (31). Este fenómeno refuerza la idea de la transición de las arquitecturas micelares, ya que, una vez orientadas las micelas de varilla en torno al flujo, estas no adquieren otro ordenamiento, ni con el paso del tiempo (véase tabla 35).

Por último, los siguientes párrafos estarán destinados a tratar de contestar el tópico de la estabilidad de la suspensión. Así, pues, el examen de los resultados de la tabla 33 señalaron que durante el periodo de monitoreo del volumen de sedimentación fue nulo. Más aún, el volumen siguió siendo cero a pesar de someter las formulaciones del diseño a centrifugación, esto para forzar la separación. Por lo tanto, propongo la siguiente estructura de la suspensión farmacéutica para contestar los dos escenarios pasados.

El ibuprofeno tiene un log P de 4.0, por lo que es insoluble en solventes acuosos (1). Para que el fármaco quede integrado en la fase externa (acuosa), requiere de la acción del polisorbato 80. Este albergará en el *core* de la micela al fármaco. Por otro lado, cuando se agregan excipientes hidroxilados como glicerina a soluciones de surfactantes no iónicos como polisorbato 80, estos incrementan su poder para integrarse a la fase acuosa y almacenar el API (18). El sistema glicerina-polisorbato-API quedará suspendido en la estructura coloidal. Esta última es formada en primer lugar por el Avicel, que solvata sus grupos polares para hincharse. Luego la goma xantana también solvata sus grupos y se adhiere a las cadenas del coprosesado de manera que contribuye con la estabilización estérica por efecto entálpico (13). Las cadenas de la goma tienen carga negativa, por lo que, para cumplir la condición de electroneutralidad requerirá del ordenamiento en la periferia de los contraiones de carga opuesta. Estos contraiones son proporcionados por las especies iónicas del benzoato de sodio y ácido cítrico. Este último es el que establece el pH, que es ácido. Los cationes pueden ser absorbidos en la estructura micelar dándole una carga ligeramente positiva y aumentando el número de agregación, pero no lo suficiente para evitar la transición geométrica. En cuanto al edulcorante, la isomaltosa se solvata pero, esa captación de moléculas de agua no afecta la acción del coloide puesto que, durante el proceso de elaboración, se disolvió en una mezcla diferente. En resumen, la estructura sugerida para la estabilización se encuentra en la figura 45.

A partir de este arreglo pueden suceder dos cosas. La primera es que las cadenas del coloide protector pierdan grados de libertad y en consecuencia abigarrarse con otras partículas por efecto entrópico. Afortunadamente, la centrifugación que trató de evidenciar este fenómeno, fue nulo, por lo tanto se desechó la idea de un abigarramiento de las cadenas de la goma xantana. Lo segundo es que, el coloide posee una carga y su estabilidad termodinámica queda determinada por el grado de solvatación. Por lo que, la adición de algún ion comprometería la estabilidad del sistema por competencia de la captación de moléculas de agua. Sin embargo, durante el proceso es de suma importancia el uso de agua completamente desionizada. Empero, podría adicionarse EDTA como agente quelante con la finalidad de garantizar la quelación de iones y con ello contribuir más con la estabilidad.

Por último, del resultado de la ecuación de Stokes se dedujo que la partícula suspendida tardará aproximadamente un mes para recorrer la distancia de 0.17mm. La baja tasa de sedimentación refuerza la idea de tener una buena estabilidad física.

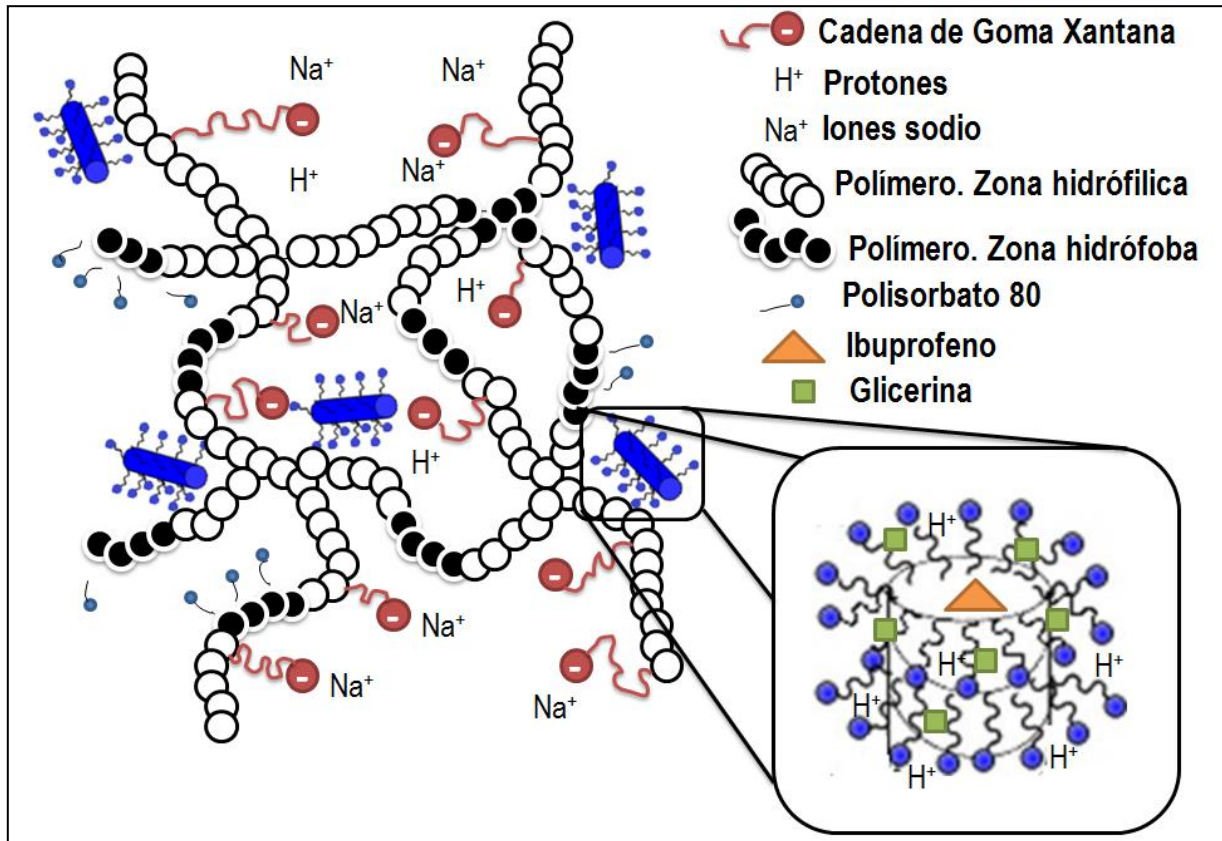


Figura 45. Sistema molecular propuesto para la suspensión. En la figura con acercamiento se encuentra el principio activo inmerso en la micela del polisorbato y glicerina. Esta estructura está suspendida en el coloide formado por el Avicel. La goma xantana adherida orienta sus cadenas polares hacia el exterior evitando la posible unión con otras partículas. Las sustancias iónicas como el benzoato y el ácido cítrico ceden las especies cargadas que pueden ser absorbidas por otras partículas.

10.2. Análisis y discusión de resultados de las ODTs

El análisis de resultados para las ODTs se realizó en cuatro secciones. El primer punto consistió en la justificación de la formulación; más tarde se trató sobre las superficies de respuesta y optimización; para dar lugar con el análisis de dichas superficies y, finalmente comentar la prueba de disolución.

10.2.1. Justificación de la formulación

Al igual que en la etapa de desarrollo de la formulación de la suspensión, aquí se intentó buscar el punto central de la superficie de respuesta con la finalidad de elegir los factores y sus niveles. Por otra parte, las

ODTs tienen un tiempo de desintegración *sui géneris*, es decir, menor a 30 segundos de acuerdo a USP 32^a. Por lo tanto, también se trató de cumplir con este requisito.

El proceso de fabricación fue por compresión directa. En este método es fundamental las propiedades de flujo por parte de la mezcla, razón por la que se eligieron excipientes que *per se* fluyeran fácilmente.

Con base en estas dos especificaciones: tiempo de desintegración y flujo, se realizó una búsqueda en distintos portales de internet de las diferentes agencias reguladoras del mundo (Cofepris, EMA y FDA) y en USPTO, a partir de las cuales se consensuó la siguiente lista de materias primas (tabla 59).

Tabla 59. Lista de materias primas en la formulación de las ODTs.

Componente	Función
Ibuprofeno DC 90	Principio activo
Isomaltosa 721	Diluyente-Edulcorante
Crospovidona	Superdesintegrante
Croscaramelosa sódica	Superdesintegrante
Polietilenglicol 6000	Lubricante
Estearato de magnesio	Lubricante

Durante el proceso de compactación, el punzón y la matriz se calientan por la fricción generada. Esta temperatura puede ser perjudicial para el ibuprofeno, puesto que tiene un punto de fusión de 75°C y además, su temperatura de transición vítrea es de 45°C (1,2, 80,100). En consecuencia, se optó por una mezcla en lugar de la sustancia pura, este fue el ibuprofeno de compresión directa DC90 de la marca Helm. La composición de este granulado depende de cada compañía que lo produzca. No obstante, algunas formulaciones tienen en común la presencia del estearato de magnesio como lubricante. Adicionalmente, los parámetros medidos experimentalmente como porcentaje de compresibilidad (índice de Carr), índice de Hausner, ángulo de reposo y velocidad de flujo lo clasificaron como un polvo con propiedades de flujo excelentes (tabla 37).

En cuanto a los excipientes, el primero en la lista fue la isomaltosa. Su selección en la formulación se debió a un estudio realizado por Villafuerte y Barrios en el 2013, que compararon la isomaltosa GalenIQ 721 frente a otros agentes diluentes-aglutinantes como Alfacel 102 y Pharmatose M200. Sus resultados

mostraron que, la isomaltosa tiene mejores propiedades de flujo (14.4g/s) y menores tiempos de desintegración. En cuanto a la capacidad de compactación fue el segundo mejor excipiente, solo después de Alfacel 102 (82). En adición, su elevada solubilidad (42g/100mL), sabor dulce y baja higroscopicidad lo convirtieron en el excipiente que ocupó la función de diluyente-edulcorante y además, aglutinante (83).

La siguiente sustancia en la lista fue la crospovidona. Este excipiente fue el primer superdesintegrante que se empleó (tabla 29). Desafortunadamente no hubo disminución en el tiempo de desintegración, por lo que se eligió un segundo superdesintegrante: la croscaramelosa sódica. La combinación de estos dos excipientes se basó en tres estudios. El primero de ellos hacía alusión a la comparación entre tres superdesintegrantes: la crospovidona, la croscaramelosa sódica y el almidón glicolato de sodio en formulaciones de ODTs placebo con diferentes durezas (figura 46). Los resultados mostraron que los niveles de 2% y 5% para la croscaramelosa y la crospovidona, respectivamente, eran las cantidades mínimas a las que comenzaba su efecto de superdesintegrante (83).

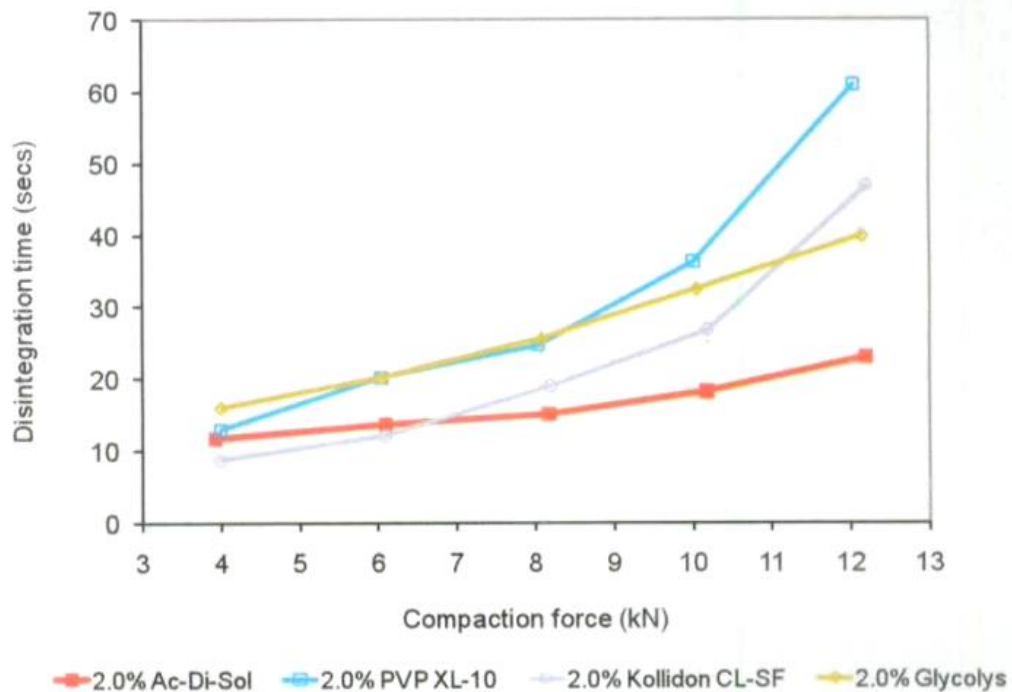


Figura 46. Comparación de tiempos de desintegración de tres superdesintegrantes con distintas resistencias mecánicas en ODTs placebo.

Fuente: Zhang Yeli, et al. (2010). *Comparison of superdisintegrants in orally disintegrating tablets*

El segundo y tercer estudio trataron del efecto sinérgico de la mezcla de dos superdesintegrantes, específicamente de la crospovidona y croscarmelosa. Ambos sobre ODTs, uno de ibuprofeno y el otro de Atenolol como principios activos. Los dos artículos llegaron a la conclusión que la mezcla idónea de ambos superdesintegrantes era 1:1 (85,86). *De facto*, la mezcla era para la elaboración de un coprosesado. La proporción 1 a 1 fue corroborada experimentalmente, al señalar a F5 como el punto central de la superficie de respuesta. En otras palabras, F5 estuvo formulada por 10% de crospovidona y 10% de croscarmelosa (1:1) y fue la única que cumplió, de las 5 formulaciones, con el parámetro farmacopeico de tiempo de desintegración y friabilidad menor al 1% (tabla 40). Entonces, a partir de esta formulación se eligió a la croscarmelosa como factor en el diseño, con los niveles de 5 y 20%. La razón por la cual se decidió elegir niveles distantes fue por el desconocimiento de las fluctuaciones de las variables de respuesta. Es decir, si presentaban grandes variaciones y se seleccionaban niveles estrechos, podría conducir a conclusiones equivocadas al no describir el efecto verdadero y solo reportar el ruido de la respuesta.

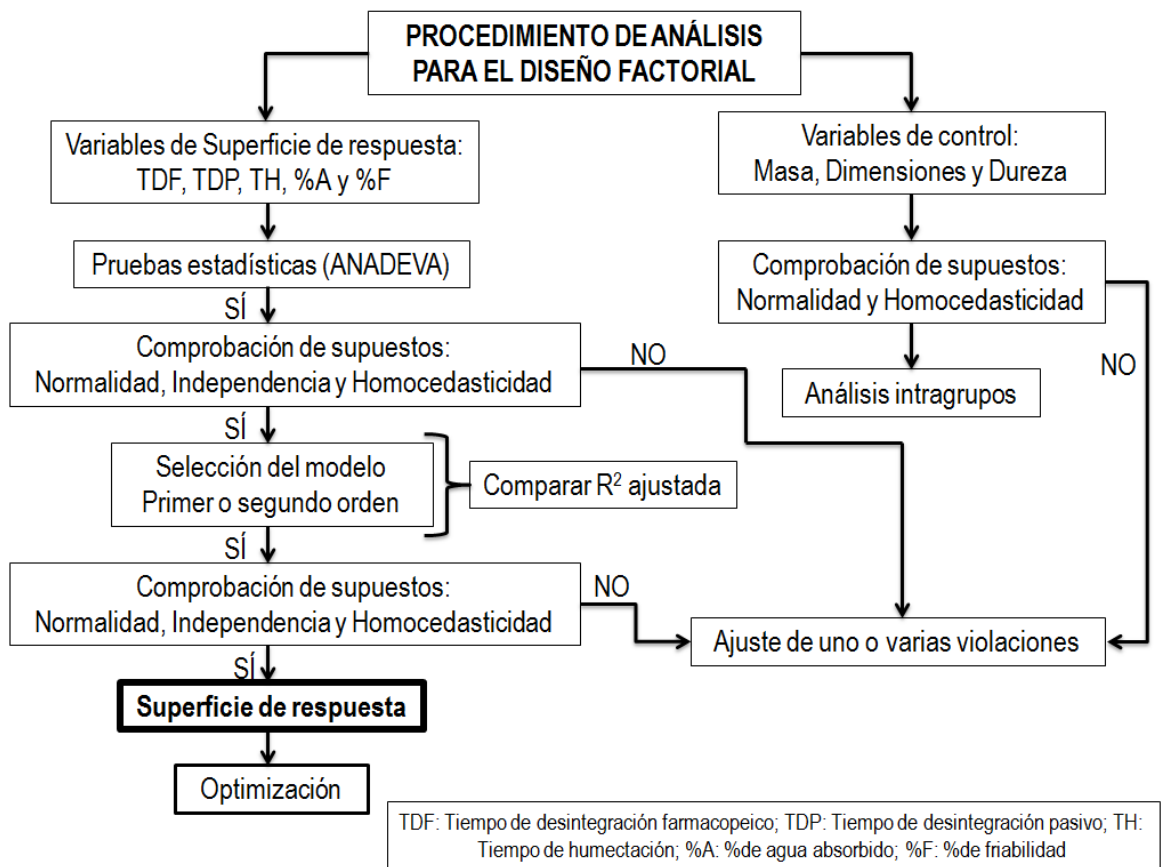
Es importante puntualizar que en el diseño estadístico se tuvo la opción de elegir algún otro componente de la formulación, sin embargo, de haber seguido ese camino, el diseño estadístico más adecuado sería de tipo Simplex de centroide (64). Pero, dado que un parámetro de suma relevancia durante el proceso de fabricación es la resistencia mecánica, entonces, se seleccionó a éste como factor, en los niveles de 5-6kP, 8-9kP y 11-12kP (42-50). La facilidad con la que opera la tableteadora Piccola para ajustar las durezas fue incentivo para preferir tres niveles en lugar de dos. Esto benefició a la superficie de respuesta, pues se contó con más datos que permitiera dar una mejor descripción. Las variables de respuesta fueron de tipo cuantitativo, es decir, tiempo de desintegración farmacopeico, tiempo de humectación, porcentaje de agua absorbido, tiempo de desintegración pasivo y friabilidad. A pesar de que ésta última es una variable de tipo cualitativa-discreta-nominal, se empleó como cuantitativa-continua-de razón (tabla 30).

En relación al PEG 6000, éste se retiró desde F1 (tabla 29) técnicamente porque su función en la formulación era de lubricante y además los protocolos consultados reportaban que tenía una acción aglutinante (32). Pero, el papel esencial de esas funciones recayó sobre otros excipientes. El de lubricante le perteneció al estearato de magnesio. Y, el de aglutinante sobre la isomaltosa. Retirado el PEG, no se observó ningún cambio significativo sobre los parámetros de tiempo de desintegración ni porcentaje de friabilidad (tabla 40).

Es imperativo subrayar que, al igual que sucedió con la elección de materias primas de la suspensión farmacéutica, aquí también se escogieron con base en la disponibilidad del almacén del laboratorio de tecnología farmacéutica con la finalidad de optimizar su uso en la aplicación de nuevos guiones experimentales para la asignatura.

10.2.2. Superficie de respuesta

En este diseño estadístico se establecieron cinco variables cuantitativas a las que se les desarrolló una superficie de respuesta. Y tres más, empleadas como control: masa, dimensiones y dureza. En el siguiente diagrama muestra la toma de decisiones para su análisis estadístico.



En el anexo 12.4.2 se encuentran las consideraciones estadísticas hechas para la comprobación de los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas. En la tabla 60 están los resultados condensados de las pruebas estadísticas: Kolmogorov-Smirnova con corrección de Liliesford (normalidad) y test de Levene (homocedasticidad), para las variables de masa, dimensiones (diámetro y altura) y resistencia mecánica (dureza).

Tabla 60. Resumen de las pruebas de normalidad y homocedasticidad para los parámetros de masa, dimensiones y dureza.

Parámetro		Normalidad	Homocedasticidad	Comparación intragrupos
Masa		p > 0.05	p > 0.05	NA
Dimensiones	Diámetro	p < 0.05	p > 0.05	p > 0.05
	Altura	p < 0.05	p > 0.05	p > 0.05
Dureza	5-6kP	p > 0.05	p > 0.05	NA
	8-9kP	p > 0.05	p > 0.05	NA
	11-12kP	p > 0.05	p > 0.05	NA

NA: No aplica p < 0.05: Rechazo de la hipótesis nula

Comenzando con la masa, el intervalo de aceptación es de 350mg±5% (333-368mg). Con base en el test de Kolmogorov-Smirnova con corrección de Lilliefors se evidenció que los datos siguieron una distribución normal. El histograma de frecuencias señaló que solo una tableta estuvo por arriba del límite superior máximo (masa de 369mg) (anexo 12.4.2.1). Así mismo, los datos mostraron tener varianzas homogéneas (test de Levene). Las dos conclusiones anteriores se atribuyen a la tableteadora Piccola, es decir, su poco uso y constante mantenimiento repercutió en la poca variación de la masa. Esto se comprobó con el coeficiente de variación de los lotes, los cuales fueron homogéneos y menores a 1% (tabla 41).

Las dimensiones se evaluaron a través del diámetro y la altura. En este parámetro se tuvo la hipótesis que, los diferentes intervalos de dureza y cantidades de isomaltosa pudieran afectar las dimensiones. Por lo que se hizo un tratamiento especial a los datos para realizar comparaciones intragrupalas. Tanto para el diámetro como la altura los resultados no tienen una distribución normal. No obstante, la violación del supuesto versa en consideraciones matemáticas, ya que la distribución normal implica muestras que se extienden hacia las colas (63). Sin embargo, al observar el histograma, la mayoría de las mediciones están en el centro, aunque tienen la forma de la distribución gaussiana (véase histogramas de los anexos 12.4.2.2 y 12.4.2.3). Por lo tanto, para este caso se aceptó el criterio de normalidad. Por otra parte, los datos de diámetro y altura mostraron homogeneidad de varianzas. Los coeficientes de variación pequeños y de pocas fluctuaciones reforzó el resultado de homocedasticidad. Por último, el ANADEV de un factor reveló que no hubo diferencia estadísticamente significativa en ningún lote.

La última variable de control fue la resistencia mecánica, cuya especificación debe cumplir los intervalos de dureza establecidos como niveles en el diseño estadístico. En otras palabras, el análisis de esta variable consistió en verificar que los datos fueran normales dentro de cada lote de compresión y que tuvieran igualdad de varianzas. Los supuestos anteriores se confirmaron para los tres lotes (5-6, 8-9 y 11-12kP) (véase anexo 12.4.2.4).

Una vez demostrado la homogeneidad del proceso, se procedió a la construcción de las Superficies de respuesta, para lo cual se efectuó el ANADEVa de dos factores y su comprobación mediante el análisis de residuales. En la tabla 61 se observa que todas las variables de respuesta muestran diferencias significativas respecto a los factores y a la interacción (anexo 12.4.2.5). Asimismo, cumplen con los supuestos de normalidad, homocedasticidad e independencia de lecturas (*ibídem*). No obstante, la única variable que no cumplió con los supuestos, salvo la normalidad, fue el tiempo de desintegración pasivo. Incluso, al realizar un examen de los tiempos y comparándolos con los obtenidos por el método farmacopeico y humectación, ninguno de los lotes cumplió con la especificación de menor a 30 segundos. Por lo tanto, únicamente para este parámetro no se definió la superficie de respuesta.

No se debe soslayar que el coeficiente de variación del porcentaje de agua absorbido esta cercano o por encima del 5%, es decir, que existe mucha variabilidad entre las lecturas (tabla 44). Esto se debió a la metodología de trabajo. Ya que, se debía ser muy precavido para la manipulación de las tabletas al momento de medir la masa después de haberse impregnado con el colorante. Muchas veces, el tiempo era pequeño que, en el momento del transporte a la balanza, la tableta perdía fragmentos. Otra cuestión a señalar en el monitoreo de esta variable es la grafica de interacciones, la cual mostró una tendencia a la intercepción, no así para otras las otras gráficas (anexo 12.4.2.5 inciso d). Independientemente de la importancia matemática de la interacción, desde el punto vista químico, se debió al mecanismo de acción de los superdesintegrantes. Este tema será ahondado con mayor detalle en la siguiente sección.

En resumen, todas las lecturas mostraron bajos coeficientes de variación (menor al 5%) lo que implicó buena reproducibilidad (87).

Tabla 61. Resumen de resultados del ANADEVa y del análisis de residuales.

Variables	ANADEVa			Residuales		
	%Crosccarmelosa	Resistencia mecánica	Interacción	Normalidad	Homocedasticidad	Independencia
Tiempo de desintegración farmacopeico	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05	Sí p > 0.05	Sí	Sí
%Friabilidad	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05	Sí p > 0.05	Sí	Sí
%Agua absorbido	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05	Sí p > 0.05	Sí	Sí
Tiempo de humectación	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05	Sí p > 0.05	Sí	Sí
Tiempo de desintegración pasivo	p > 0.05	p < 0.05	p > 0.05	Sí p > 0.05	No	No

p < 0.05: Rechazo de la hipótesis nula

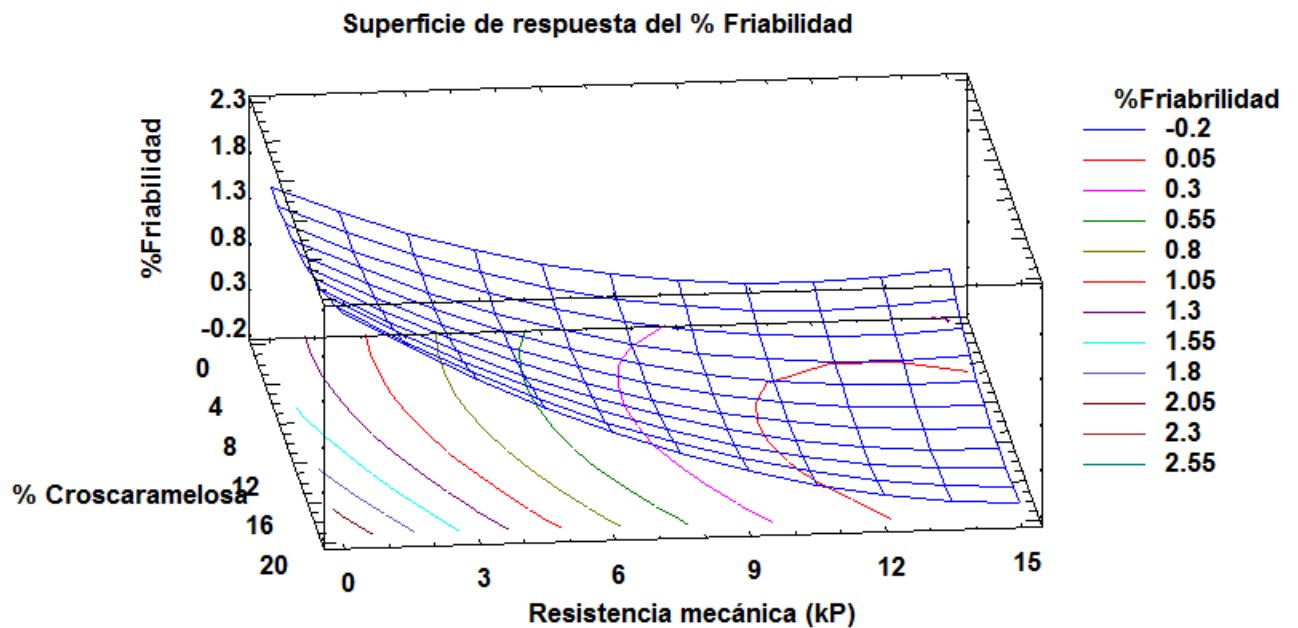
Ahora bien, el siguiente paso consistió en dilucidar el modelo de regresión, para lo cual se construyó la tabla 62 que sintetizó los resultados de R² ajustada y el modelo seleccionado (anexo 12.4.2.6). El tratamiento de los datos para la construcción de los modelos se hizo de manera análoga a la determinación de la superficie de respuesta de la viscosidad en la sección de la suspensión. En las ecuaciones de regresión X₁ representó el factor del porcentaje de la crosccarmelosa sódica y X₂ la dureza o resistencia mecánica.

Tabla 62. Modelos de regresión para las variables de monitoreo de las ODTs.

Variables	R ² ajustada		Ecuación de regresión
	1° Orden	2° Orden	
%Friabilidad	0.945	0.965	$y_1 = 1.444 - 0.210x_2 - 0.004x_1x_2 + 0.002x_1^2 + 0.009x_2^2$
Tiempo de desintegración farmacopeico	0.985	0.995	$y_2 = -107.542 + 20.958x_2 - 1.583x_1x_2 + 0.345x_1^2 + 1.875x_2^2$
Tiempo de humectación	0.990	0.999	$y_3 = -104.953 + 19.542x_2 - 1.494x_1x_2 + 0.320x_1^2 + 1.819x_2^2$
%Agua absorbido	0.883	0.989	$y_4 = 346.431 - 50.589x_2 + 0.495x_1x_2 - 0.123x_1^2 + 1.962x_2^2$

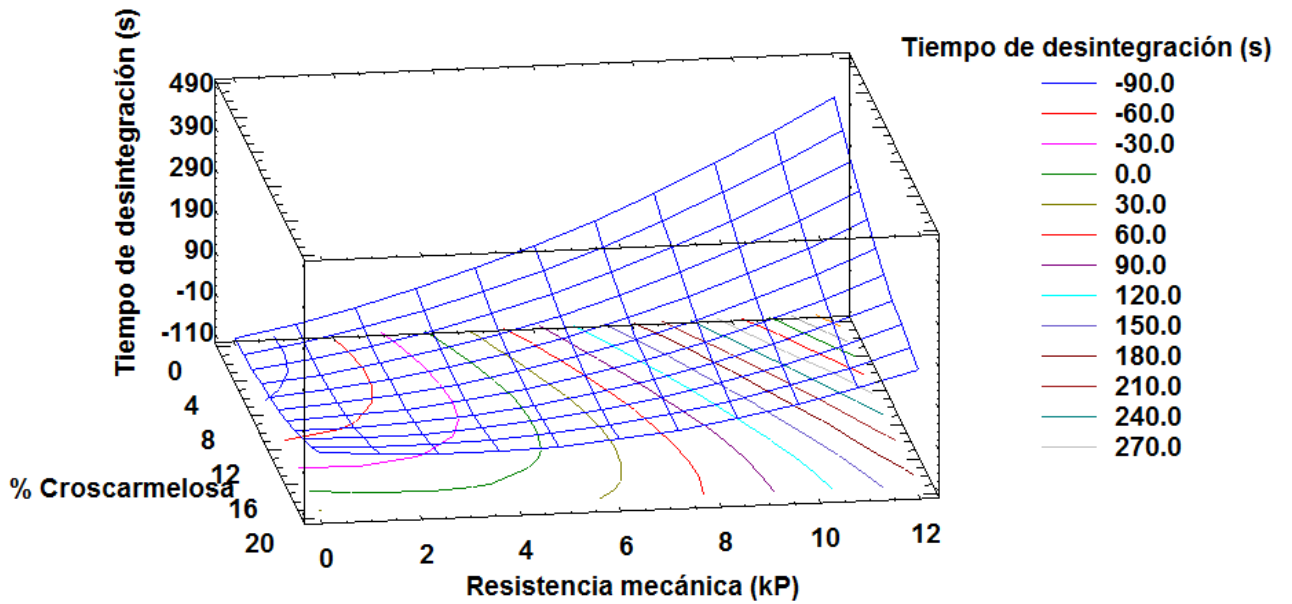
Se advierte que todos los datos del ANADEVIA cumplieron con los supuestos. Por lo tanto, se puede afirmar que las curvas de regresión también cumplen con los supuestos de normalidad, homocedasticidad e independencia (64).

De las curvas de regresión se construyeron las siguientes superficies de respuesta de cada variable y en el plano X-Y se muestra la gráfica de contornos. Esta representación fue la utilizada para la optimización de la respuesta.



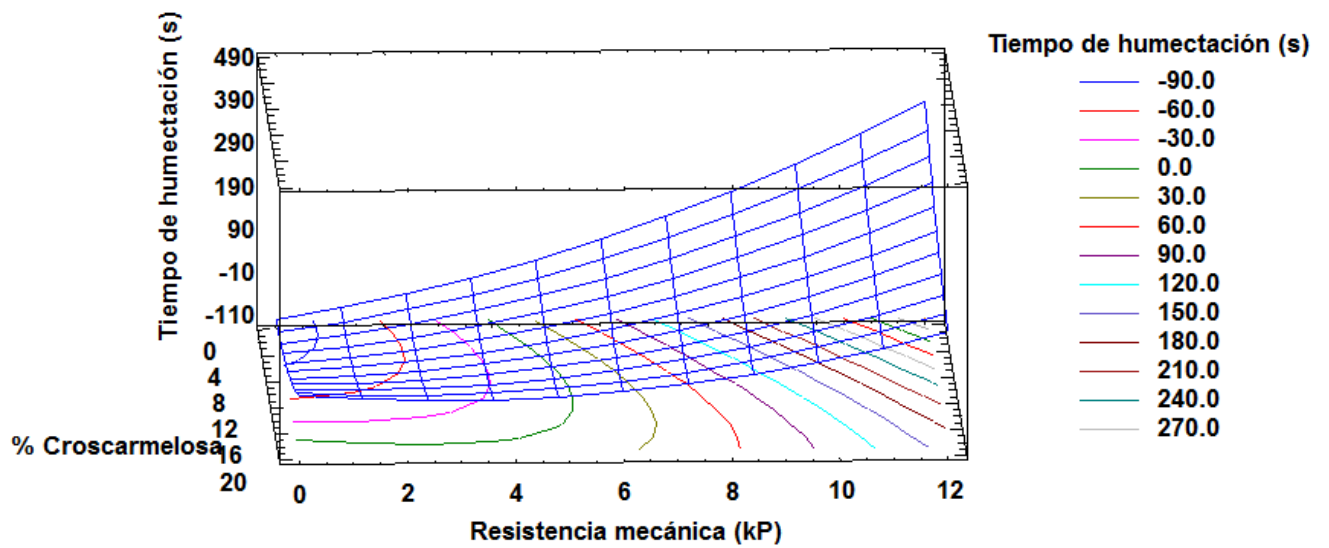
Gráfica 9. Superficie de respuesta para la variable del porcentaje de friabilidad

Superficie de respuesta para Tiempo de desintegración farmacopeico

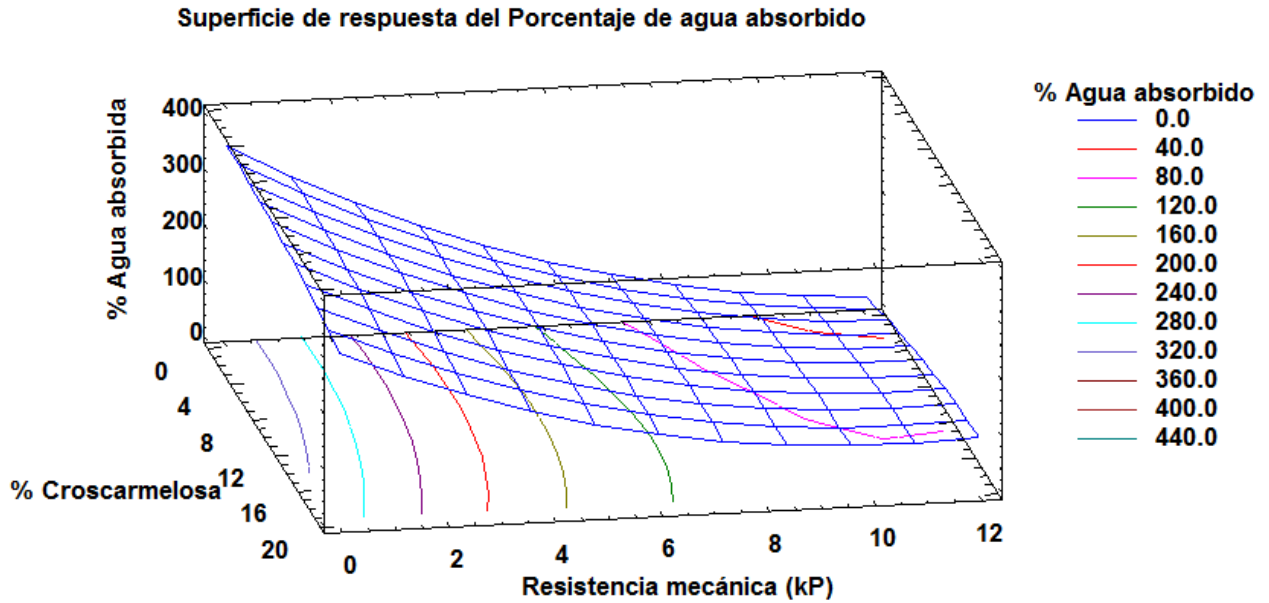


Gráfica 10. Superficie de respuesta para la variable del tiempo de desintegración, método farmacopeico.

Superficie de respuesta para Tiempo de humectación



Gráfica 11. Superficie de respuesta de la variable del tiempo de humectación.

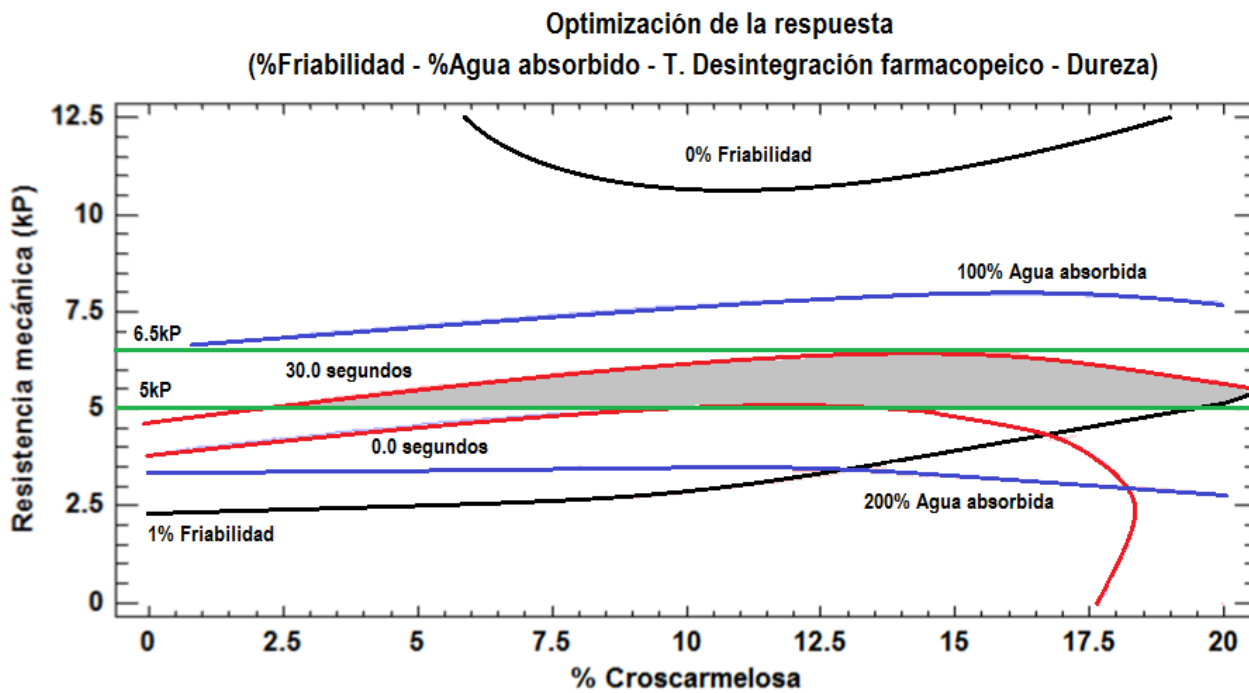


Gráfica 12. Superficie de respuesta de la variable del porcentaje de agua absorbido.

El último paso dentro del análisis estadístico estribó en la optimización del sistema de las ODTs. Para ello se establecieron las siguientes tres condiciones. El primer requisito fue que las tabletas cumplieran con el tiempo de desintegración farmacopeico de la USP 32^a, *i.e.*, menor a 30 segundos. El tiempo de humectación ha sido una técnica propuesta para sustituir al método farmacopeico, ya que es más representativo de lo que sucede *in vivo*, por lo tanto, este tiempo también debe ser menor a 30 segundos (55). La segunda especificación se refiere al porcentaje de friabilidad, y este debe ser menor a 1%. El último requerimiento es la resistencia de las tabletas. De acuerdo a la experiencia, se espera que la dureza oscile alrededor de los 5kP como valor mínimo. En relación al porcentaje de agua, únicamente se dirá, por ahora, que está asociado con la porosidad de la tableta. Y éste, a su vez con el tiempo de humectación (90). En la siguiente sección se presentará un examen más detallado de esta relación.

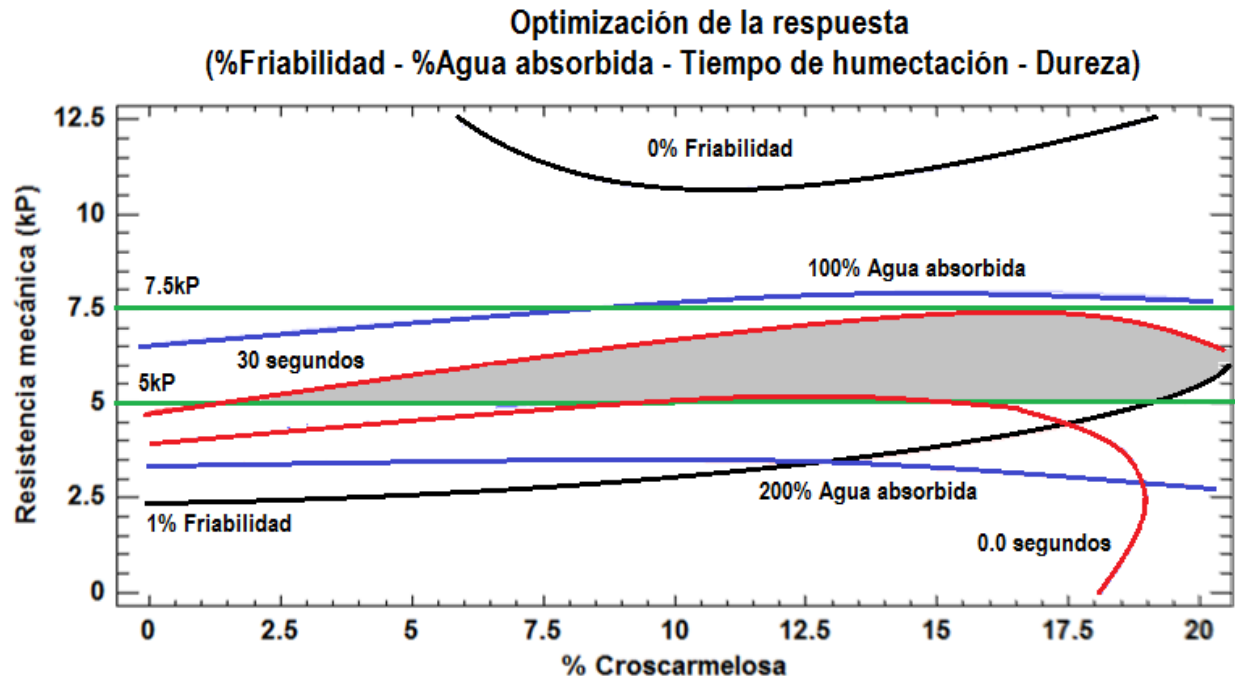
Myers, Montgomery y Anderson-Cook sostienen que cuando la respuesta de un sistema está determinada por más de una variable, como es el caso de este trabajo, una manera de encontrar las condiciones que cumplan con las especificaciones es a través del sobrelapamiento de las gráficas de contorno (88). En una primera representación se encuentran las gráficas de contorno del porcentaje de friabilidad, porcentaje de

agua absorbido y tiempo de desintegración farmacopeico (gráfica 13). Y en el segundo sobrelapamiento cambiará únicamente el tiempo de desintegración al tiempo de humectación (gráfica 14).



Gráfica 13. Optimización de la respuesta con el tiempo de desintegración método farmacopeico. En la zona gris es el área donde se espera que las ODTs cumplirán con las especificaciones. Negro: %Friabilidad; Azul: %Agua absorbida; Rojo: Tiempo de desintegración farmacopeico; Verde: Resistencia mecánica.

A partir de este arreglo pueden suceder dos cosas. La primera es que las cadenas del coloide protector pierdan grados de libertad y en consecuencia abigarrarse con otras partículas por efecto entrópico. Afortunadamente, la centrifugación que trató de evidenciar este fenómeno, fue nulo, por lo tanto se desechó la idea de un abigarramiento de las cadenas de la goma xantana. Lo segundo es que, el coloide posee una carga y su estabilidad termodinámica queda determinada por el grado de solvatación. Por lo que, la adición de algún ion comprometería la estabilidad del sistema por competencia de la captación de moléculas de agua. Sin embargo, durante el proceso es de suma importancia el uso de agua completamente desionizada. Empero, podría adicionarse EDTA como agente quelante con la finalidad de garantizar la quelación de iones y con ello contribuir más con la estabilidad.



Gráfica 14. Optimización de la respuesta con el tiempo de humectación. En la zona gris es el área donde se espera que las ODTs cumplirán con las especificaciones. Negro: %Friabilidad; Azúl: %Agua absorbida; Rojo: Tiempo de desintegración farmacopeico; Verde: Resistencia mecánica.

A parte del superlapiamiento de las gráficas de contorno, existe otro método de optimización de respuesta que involucra la resolución de las ecuaciones de los modelos de regresión; sin embargo, su aplicación involucra ecuaciones diferenciales parciales, o bien, ecuaciones matriciales que complica su cálculo sin la ayuda de un ordenador. En general, este conjunto de métodos numéricos para dar solución se les denomina métodos de programación no lineales (64, 88). Dejando de lado esta metodología, el superlapiamiento ofrece una respuesta simple que permite apreciar las condiciones de estudio.

10.1.3. Análisis de Superficie de respuesta

Antes de empezar con el análisis de las superficies de respuesta, es necesario hacer unas observaciones respecto al proceso de fabricación, particularmente, de la mezcla de materias primas. Como se mencionó, el proceso de manufactura fue por compresión directa.

Suñé-Negre y cols. desarrollaron una metodología a través de la medición de 12 parámetros para evaluar las mezclas de polvos y dictaminar si son adecuados para la compresión directa (71, 72, 89). En este trabajo se evaluaron 7 por ser las variables de interés en el laboratorio de tecnología farmacéutica. Bajo ese tenor propuse modificar sus ecuaciones de medición para poder comparar los mezclas del diseño (F6 y F7) respecto al ibuprofeno de compresión directa, ya que los investigadores establecieron sus límites y ecuación en función de la Farmacopea Europea. En este trabajo se empleó como referencia USP 32^a (tabla 63).

Tabla 63. Ecuaciones del modelo de Suñé-Negre, *et. al.* y las propuestas.

Rubro	Parámetro	Método Suñé-Negre		Propuesto	
		Límite	Ecuación	Límite	Ecuación
Dimensión	Densidad compactada	0-1	10v	0-1	10v
	Densidad aparente	0-1	10v	0-1	10v
Compresibilidad	Porosidad	0-1.2	10v/1.2	-	-
	Índice de Carr	0-50	v/5	38-0	10-(v/3.8)
	Índice de cohesividad	0-200	v/20	-	-
Flujo	Índice de Hausner	3-1	(30-10v)/2	1.6-1.0	(16-10v)/0.6
	Ángulo de reposo	50-0	10-(v/5)	60-20	(30-0.5v)/2
	Velocidad de flujo	20-0	10-(v/2)	0-10	v
Estabilidad	Pérdida por secado	10-0	10-v	-	-
	Higroscopicidad	20-0	10-(v/2)	5-0	10-2v
Lubricación	Distribución de partícula	50-0	10-(v/5)	-	-
	Índice de homogeneidad	0-2 x 10 ⁻²	500v	-	-

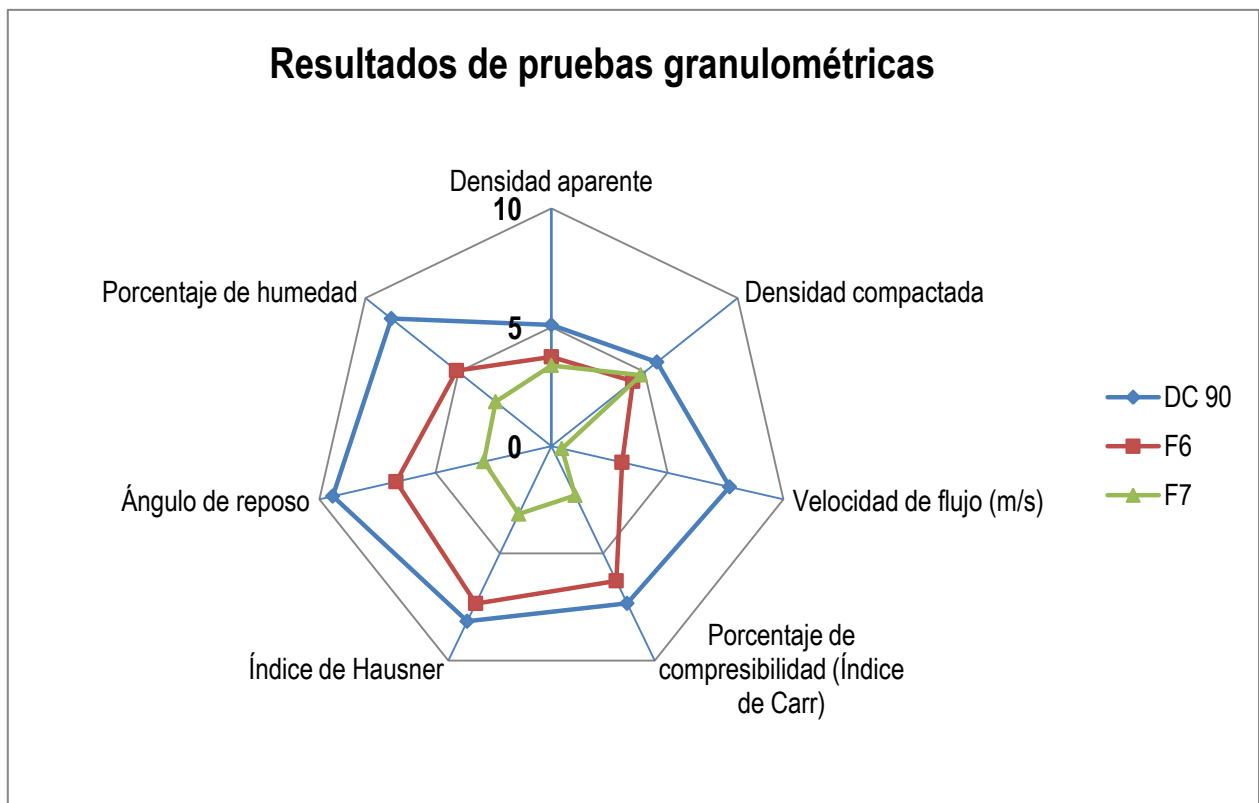
La letra “v” indica el valor asignado experimentalmente

El tratamiento de los resultados granulométricos (tablas 37-39) se hizo con las ecuaciones propuestas. El resumen de los resultados se encuentra en la tabla 64.

Tabla 64. Tratamiento de los resultados granulométricos

Parámetro	Resultados experimentales			Tratamiento		
	Ibuprofeno DC 90	F6	F7	Ibuprofeno DC 90	F6	F7
Densidad aparente (g/mL)	0.51	0.38	0.34	5.10	3.76	3.39
Densidad compactada (g/mL)	0.57	0.44	0.48	5.67	4.38	4.80
Velocidad de flujo (m/s)	7.68	3.04	0.45	5.12	2.03	0.30
Porcentaje de compresibilidad (Índice de Carr)	10.15	14.14	29.29	7.33	6.28	2.29
Índice de Hausner	1.11	1.16	1.41	8.17	7.33	3.17
Ángulo de reposo (°)	22.31	33.21	48.35	9.42	6.70	2.91
Porcentaje de humedad	0.70	2.45	3.50	8.60	5.10	3.00

Posteriormente los resultados del tratamiento se representaron en una gráfica de radar (gráfica 15). De acuerdo a Suñe-Negre y cols. las propiedades cuyos valores excedan el nivel de 5 son catalogados como adecuados para la compresión directa (71, 72, 89).



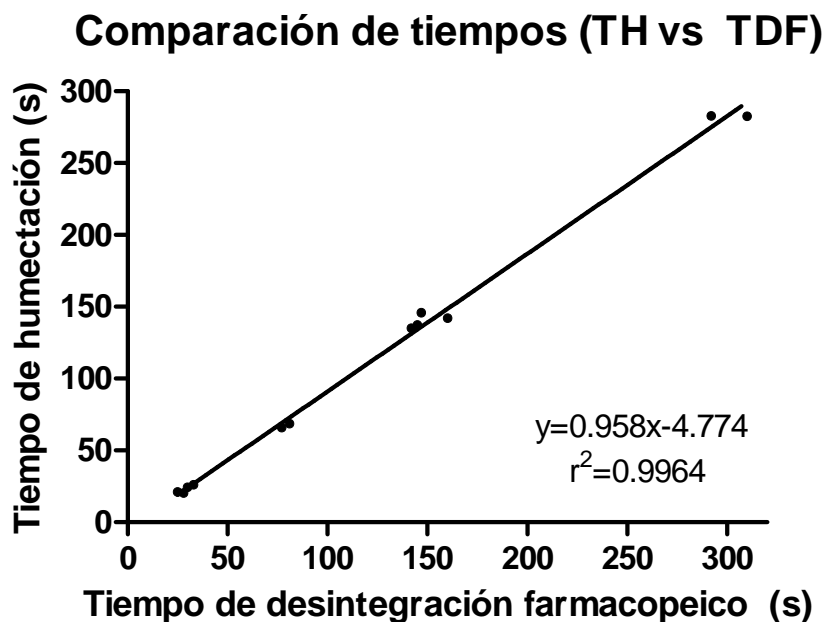
Gráfica 15. Gráfica de radar de las propiedades granulométricas.

Como se observa en la grafica de radar el ibuprofeno de compresión directa supera el radio de 5, ya que es un principio activo diseñado para compresión directa. Respecto a F6, se observa que sus propiedades de ángulo de reposo, índice de Hausner (IH) e índice de Carr (IC) son adecuadas para la compresión. Finalmente F7 en el laboratorio tuvo muchos problemas en la compresión y en descender por la tolva de la tableteadora. Además, todas sus propiedades estuvieron por debajo del radio de 5. Los resultados de F6 y F7 se debieron a que, la primer formulación (F6) tuvo menor cantidad de croscarmelosa y la fórmula se compensó con isomaltosa, que es un excipiente con propiedades para compresión directa (tabla 30). Esto no sucedió con F7, que contó con mayor cantidad de croscarmelosa y este excipiente *per se*, no es idóneo para compresión directa (IH=1.55 e IC=35.4). No obstante, estos resultados son contundentes con lo planteado en el diseño estadístico, puesto que son las formulaciones más extremas de la superficie de respuesta.

Así pues, comenzando con las superficies de respuestas, éstas se examinaran en tres secciones. Primero la correlación entre el tiempo de desintegración y el tiempo de humectación. Luego el efecto del porcentaje de agua absorbido sobre el tiempo de desintegración y el de humectación. Finalmente, se comentará la zona de optimización del solapamiento de las gráficas de contorno.

Estudios han determinado que el tiempo de humectación (TH) puede ser una prueba que evalué mejor lo que sucede en la boca, en comparación con la prueba de desintegración farmacopeica (TDF) (84). Por lo tanto, se realizó la regresión lineal de los dato de TH vs TDF para estudiar la correlación entre las variables (gráfica 16). El criterio de aceptación para afirmar que no hay evidencia estadísticamente significativa entre ambos métodos es que la ordenada deba ser cercana a 0, la pendiente no lejos de la unidad y el coeficiente de correlación mayor a 0.9 (63).

Cada punto de la curva significa un experimento realizado en dos condiciones diferentes. Del coeficiente de correlación se evidenció que no hay diferencias estadísticas. Además, la pendiente es cercana a la unidad y la ordenada es un poco menor de cero. Esto último implica que los tiempos de humectación son ligeramente menores a los de desintegración, debido a los mecanismos de desintegración de la crospovidona y croscarmelosa. Más aún, las superficies de respuesta y ecuaciones de regresión de estas dos variables son similares (véase tabla 62 y gráficas 10 y 11).



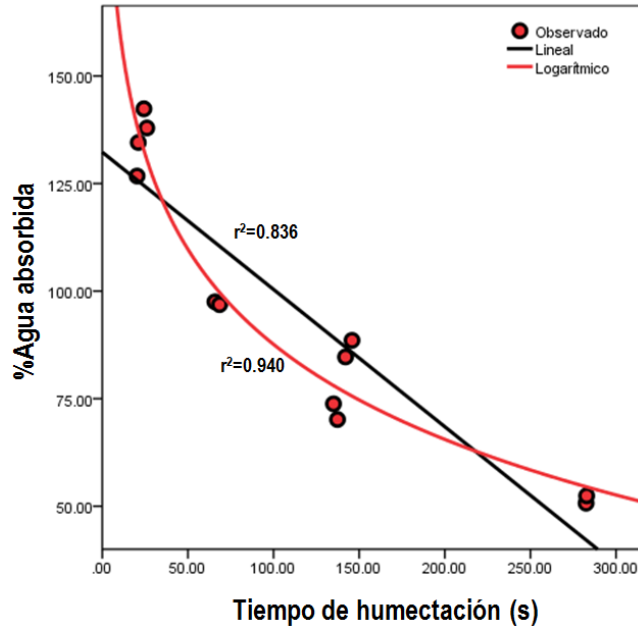
Gráfica 16. Comparación de métodos de tiempo de humectación y tiempo de desintegración farmacopeico.

Segundo. Respecto al porcentaje de agua absorbido, Pabari y Ramtoola señalan que esta variable está asociada con la estructura porosa de la tableta y es una función lineal del tiempo de humectación (90). Sin embargo, esto no sucedió, ya que el estudio trató del efecto de un solo superdesintegrante y en este trabajo se utilizó la mezcla de dos. Para verificar la relación, se ajustaron los datos a distintos modelos matemáticos. La función seleccionada fue la logarítmica cuya expresión se encuentra a continuación:

$$\% \text{Agua Absorbida} = 234.38 - 31.871 * \ln(\text{TH})$$

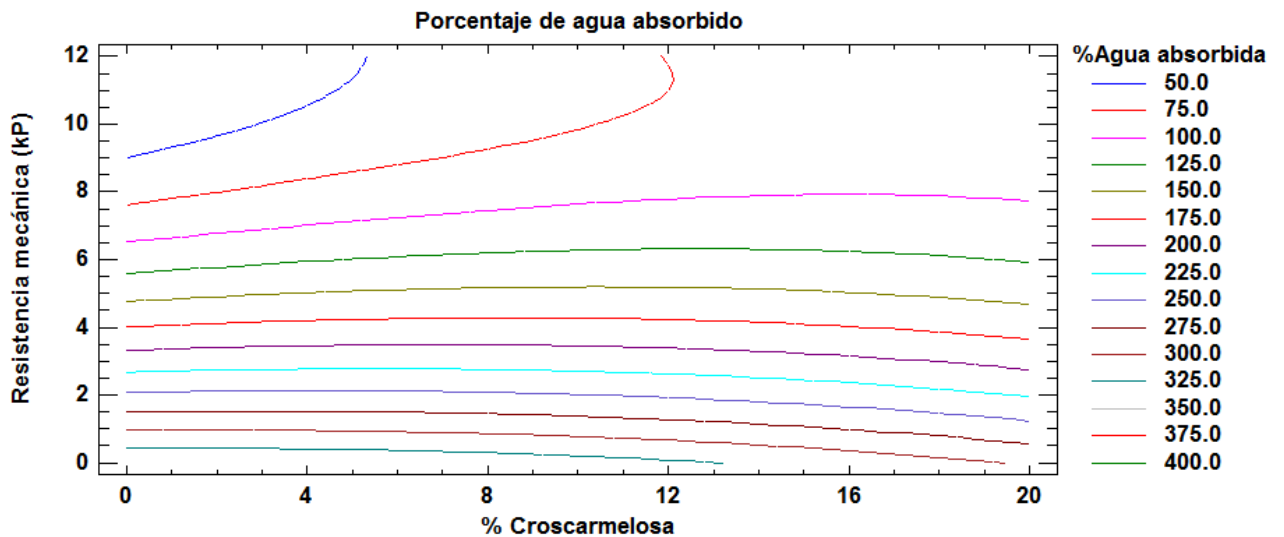
En la grafica 17 se muestra las curvas de tendencia logarítmica y lineal con sus respectivos coeficientes de correlación.

Por otra parte, en la gráfica de contornos del porcentaje de agua se aprecia que a partir del 100% de absorción, los contornos tienen el aspecto de líneas horizontales sin variar respecto a la croscarmelosa (gráfica 18).



Gráfica 17. Curvas de regresión para las observaciones del porcentaje de agua absorbida vs tiempo de humectación.

El hecho de que la función sea logarítmica y no lineal, conlleva a la idea de interacción de los mecanismos de desintegración de los superdesintegrantes (86).



Gráfica 18. Gráfica de contornos del porcentaje de agua absorbida.

Tanto el tiempo de humectación menor al de desintegración, como el porcentaje de absorción de agua casi constante, se atribuyen al mecanismo de desintegración conjunto de la crospovidona y croscarmelosa. El primero ha sido reportado en la literatura con el fenómeno de capilaridad, mientras que la croscarmelosa con el de hinchamiento (86, 90, 91).

La crospovidona forma estructuras porosas que favorece la absorción de agua por el mecanismo de capilaridad (90, 91). De ahí que los tiempos de humectación sean menores que los de desintegración. Asimismo la gráfica 18 señaló que la absorción de agua es casi constante. Esto se debió a que, la crospovidona permaneció constante en las formulaciones del diseño estadístico (tabla 30).

El efecto de la croscarmelosa se hizo presente cuando, absorbida el agua (por acción de la crospovidona), se hincha y vence las fuerzas de cohesión que mantiene íntegra la tableta, es entonces cuando comienza la desintegración. Sin embargo, estudios demuestran que las formulaciones con croscarmelosa generan formas farmacéuticas con tiempos de desintegración menores que los de crospovidona (84-86, 90, 91).

En resumen, el efecto sinérgico de ambos superdesintegrantes generó por un lado, tabletas con estructuras porosas, suficiente para absorber rápidamente el agua del medio y por otro, con tiempos de desintegración menores a 30 segundos

Por último, la zona gris de las gráficas 13 y 14 es representada como la zona óptima, donde las ODTs tendrán un tiempo de desintegración menor a los 30 segundos, friabilidad menor al 1% y dureza mayor a 5kP. Sin embargo, la zona gris de la gráfica 13 es menor que la de la gráfica 14. Lo anterior puede atribuirse a los mecanismos de desintegración previamente descritos. Mientras que la capilaridad (ejercido por la crospovidona) es el primer paso para la desintegración que repercute en los tiempos de humectación; el hinchamiento (generado por la croscarmelosa) conlleva mayor tiempo. En consecuencia, al emplear el tiempo de humectación se observa que el intervalo de dureza aumenta en una unidad de kilopound (gráfica 14). Por lo tanto, sugiero que el tiempo de humectación no debe aceptarse categóricamente como un sustituto del tiempo de desintegración farmacopeico en formulaciones con mezclas de superdesintegrantes o bien, con copresesados, ya que los mecanismos de desintegración puede favorecer la humectación, la desintegración o bien, ambas, sin guardar correlación.

Por supuesto, esta área proporciona una estimación de dónde puede modificarse los factores para que la formulación cumpla con las especificaciones. No obstante, también debe considerarse las propiedades de flujo de la mezcla.

10.2.3. Prueba de disolución

La prueba de disolución ha sido abordada muy poco para esta forma farmacéutica. En *stricto sensu*, tiene que realizarse, ya que es un requisito farmacopeico. Sin embargo, son muchas las controversias por tratar de emular las condiciones corporales y que sean representativas.

Antes de realizar la prueba de disolución se validó el sistema y el método con base en las especificaciones dictaminadas por la NOM-177-SSA1-2013 (92). El resumen de la validación se muestra en la tabla 62.

Tabla 62. Análisis de resultados para la validación del sistema y del método.

Validación	Parámetro	Criterio de aceptación	Resultado		Dictamen
Sistema	Linealidad	$r \geq 0.99$ ERR < 2%	r = 0.9999 ERR=0.99%		Cumplió
	Precisión	CV FR $\leq 2\%$	ERR = 1.259%		Cumplió
Método	Linealidad	$r \geq 0.99$ ERR < 3%	5% Crc	Cumplió	Cumplió
			20% Crc	Cumplió	Cumplió
	Exactitud	PPR < 3% cada concentración	5% Crc	Cumplió	Cumplió
			20% Crc	Cumplió	Cumplió
	Repetibilidad	CV PC $\leq 3\%$ cada concentración	5% Crc	Cumplió	Cumplió
20% Crc			Cumplió	Cumplió	
Selectividad	Cocientes de absortividad 0.96 – 1.04	Tabla 52		Cumplió	

ERR: Error relativo debido a la regresión. **CV:** Coeficiente de variación. **FR:** Factor de respuesta. **PPR:** Promedio del porcentaje de recuperación. **PC:** Porcentaje cuantificado. **Crc:** Croscaramelosa sódica.

Una vez que se validó el sistema y el método, se procedió con la prueba de disolución. No existe, aún, una monografía sobre ODTs de ibuprofeno en ninguna farmacopea. Gohel, *et. al.* establecieron una metodología para ODTs de este principio activo, el cual consiste en utilizar el aparato No. 2 a 50rpm, con 900mL a 37°C y pH 7.2 (buffer de fosfatos); leídas a 221nm (86). Sin embargo, esta forma farmacéutica se desintegra en la boca, por lo que se espera que el fármaco quede disuelto en la condiciones de la cavidad bucal. Puesto que el pH es de aproximadamente 6.8, se optó por este valor para el medio de disolución.

Las demás condiciones experimentales se conservaron, tales como volumen del medio, velocidad, etc. Las consideraciones técnicas de toda la prueba de disolución a pH de 6.8 se hicieron con base en el artículo de González Vidal y Vidal Alegre (93).

Lo que se intentó demostrar con esta prueba fue el comportamiento de la forma farmacéutica en las condiciones de la boca. En el diseño estadístico se realizaron 6 lotes con sus respectivas réplicas, en total 12 lotes. De éstos se seleccionaron dos lotes, los cuales fueron de 5 y 20% de croscarmelosa sódica, ambas con durezas de 11-12kP. El perfil de disolución se muestra en la gráfica 5.

De los perfiles se observa que el lote de 20% de croscarmelosa libera más rápido el fármaco en comparación con el de 5%. El tiempo de desintegración promedio del lote de 20% y dureza de 11-12kP fue alrededor de 2 minutos y 40 segundos. A ese tiempo, el fármaco estaba poco más del 80% disuelto, por lo que, la desintegración del medicamento y la liberación del fármaco están relacionados. En cuanto al perfil de 5%, tuvo un tiempo de desintegración promedio de aproximadamente 5 minutos. En ese instante apenas el 70% del fármaco estaba disuelto pese a que la tableta estaba desintegrada.

Para explicar estos dos fenómenos, obsérvese las fotos de abajo (figura 47). En a) se observa que la tableta se ha desintegrado en gránulos de tamaño considerable, mientras que en b) la desintegración lo ha hecho en gránulos más pequeños.

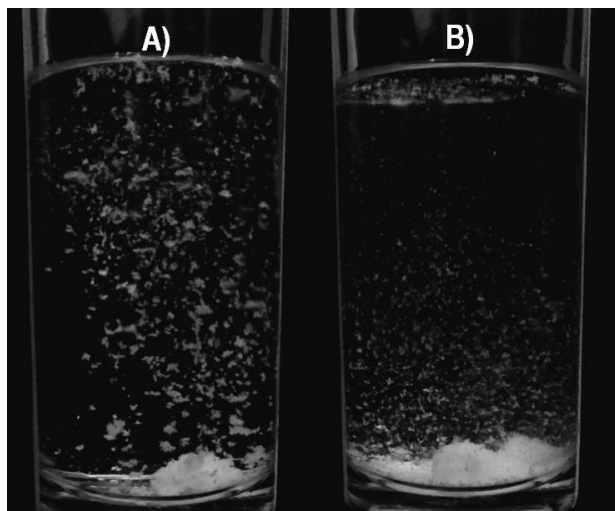


Figura 47. Desintegración de las ODTs. A) Lote de 5% y dureza de 11-12kP. B) Lote de 20% y dureza de 11-12kP.

La tableta del inciso a se ha desintegrado, sin embargo, el perfil indicó que no ha liberado el 80%, esto se debió porque esta formulación tuvo mayor cantidad de crospovidona, cuyo mecanismo de desintegración es a través de la capilaridad, razón por cual, se observan gránulos de tamaño grande. En estas estructuras es muy probable que el fármaco esté atrapado por las fuerzas de cohesión ocasionadas por el aglutinante (isomaltosa). El 80% del fármaco se liberó aproximadamente en el minuto 6. En cuanto a la foto del inciso b) se aprecia que los gránulos son pequeños por acción netamente del hinchamiento de la croscaramelosa sódica. Este excipiente rompe las fuerzas de cohesión y fragmenta la tableta en pedazos pequeños, haciendo que el fármaco quede en disolución más rápido. No debe soslayarse que, aún en los gránulos pequeños hay en su interior fármaco que es liberado casi completamente al minuto 3.

Del párrafo anterior se concluye que, el hecho de que la ODT se desintegre en un tiempo menor a 30 segundos, no garantiza que el fármaco esté disponible. Pero, la croscaramelosa contribuye a la rápida desintegración, potenciada por la acción de la crospovidona, para desintegrar la tableta en pequeños gránulos que permiten la disponibilidad del fármaco en la disolución.

10.3 Justificación de las formas farmacéuticas

En esta última sección del análisis y discusión de los resultados se contestaran las siguientes dos preguntas torales ¿por qué desarrollar dos formas farmacéuticas: una suspensión y unas ODTs? Y ¿por qué abordar el desarrollo a través de un diseño estadístico factorial?

El objetivo primordial fue establecer dos guiones experimentales para la materia de Tecnología Farmacéutica I (1709) empleando materias primas que estuvieran disponibles en el almacén del laboratorio con la finalidad de optimizar su utilización.

Por otra parte, estas formas farmacéuticas están destinadas para uso pediátrico, empleando ibuprofeno como principio activo. En la siguiente tabla 36 se resume las dosis recomendadas para esta población.

Así pues, con el desarrollo de una suspensión se tiene la posibilidad de cubrir a la población pediátrica mayor a 6 meses. Los niños mayores a 6 años pueden optar por la ingesta de una o dos ODTs que,

gracias a sus características, principalmente por la rápida desintegración, las hacen más atractivas sobre otras formas sólidas.

Tabla 63. Dosis terapéuticas de ibuprofeno para población pediátrica.

Edad	Dosis de ibuprofeno
Niños mayores 12 años	200 – 400mg de 4 a 8 horas
Niños de 10 a 12 años de edad peso aproximadamente 30-43 kg	200 mg de ibuprofeno en una sola toma, pudiéndose repetir hasta 4 veces por día (correspondiendo a la dosis diaria de 800 mg).
6 a 9 años de edad (peso aproximadamente 20-29 kg)	200 mg de ibuprofeno en una sola toma, pudiéndose repetir hasta 3 veces por día (correspondiendo a la dosis diaria de 600 mg).
Niños mayores a 6 meses	Suspensión (100mg ibuprofeno en 5 mL)
Peso (kg)	Dosis (ml) de una suspensión 2g/100mL
6-9	2.5
10-13	4
14-17	6
18-21	8
22-25	10
26-29	11
30-33	12
34-37	14
38-41	15

En alusión a la segunda pregunta. Lejos de las tantas aplicaciones que tienen los diseños estadísticos factoriales y los métodos de superficie de respuesta. Es para la aplicación de una herramienta pedagógica. Como señala Bauman en sus niveles de aprendizaje. El aprendizaje primario consiste en la monitorización de las instrucciones (59). Esto sucede en los guiones donde únicamente el alumno aprende a realizar la metodología, es decir, aprende a seguir instrucciones.

Sin embargo, una de las tantas características del perfil del egresado de la licenciatura de Q.F.B. es ser creativo e innovador. Estoy convencido que un camino para desarrollar estas actitudes es a través del análisis, síntesis y evaluación (últimos niveles taxonómicos de Bloom) de los conocimientos y procesos que gobierna la producción de formas farmacéuticas. Por lo tanto, considero que la implementación de guiones experimentales que no solo incluyan la metodología, sino que aborden factores, ya sea del proceso o de la formulación, cuyo efecto sea tangible para el alumno, éste estará en camino para la comprensión integral del problema y desarrollo de su capacidad creativa e innovadora.

Por efecto tangible me refiero a respuestas que tengan un resultado cualitativamente significativo a los sentidos como la floculación, las viscosidades muy altas o muy bajas, o bien, tiempos de desintegración de segundos y de minutos, que puedan hacer reflexionar al alumno del efecto de los factores sobre las variables de respuesta. Pero, no solo debe quedarse en el análisis cualitativo. También debe abordarse desde la óptica cuantitativa, pues finalmente, debe demostrarse, con base en evidencia estadística, que hay o no diferencia significativa. Por lo anterior, sugiero que en el programa de estudio de la carrera de Q.F.B. se lleve en el mismo semestre que la asignatura de Tecnología Farmacéutica, una asignatura que enseñe la aplicación de métodos estadísticos a procesos de fabricación, como la construcción de cartas control o, el uso de gráficas que permitan una representación adecuada de los resultados. Herramientas que serán de suma importancia para el perfil de egreso de la Facultad de Química, puesto que, independientemente del área de especialización, llámese bioquímica clínica, genética, farmacia o administración, todo estudio debe ser respaldado por métodos estadísticos.

Por su puesto, la aplicación de estos métodos no significa que se pueda aceptar o rechazar categóricamente un suceso. Es precisamente ahí donde entra el criterio del químico, en la interpretación de los resultados, el cual, únicamente será posible con la aplicación de los conocimientos adquiridos. Y estos a su vez serán más sólidos en la medida que, durante la formación académica, el alumno aborde un problema de manera más integrativa, por ejemplo mediante la aplicación de guiones experimentales con diseños estadísticos factoriales.

Con esto no quiero hacer hincapié que solo los diseños estadísticos factoriales son la herramienta más importante y de mayor peso. Claro, puede optarse por otros diseños como de un factor, simplex de centroide, etc. Es en esta parte donde entra el papel del educador, puesto que sus conocimientos y experiencia deben hacer un binomio cuyo resultado repercutan en pro de la formación de alumno.

Finalmente, Bauman insiste que, "Esta época nuestra destaca en el desmantelamiento de marcos y en la liquidación de pautas. En tales circunstancias, [se debe aprender] a romper la regularidad, a liberarse de hábitos, a evitar habituarse y a reorganizar experiencias. Lejos de ser una distorsión del proceso educativo y una desviación de su verdadero objetivo, adquiere un valor supremo de adaptación y se vuelve fundamental. [...] El triunfo de la racionalidad de los hombres y mujeres postmodernos depende de la

velocidad con que consigan liberarse de viejos hábitos más que en la rápida adquisición de otros". En efecto, la formación académica no debe heredar paradigmas en la metodología o en el análisis. Por el contrario, deben ser comprendidos, aplicados, analizados y evaluados. Insisto, el abordaje de problemas más íntegros podrá dotar de más herramientas al alumno para el desarrollo de su capacidad creativa, innovadora y de adaptación. Actitudes torales en este mundo globalizado.

11.0 CONCLUSIONES

El estudio del efecto de los factores de Avicel RC 591 y Polisorbato 80 mostró que afectó únicamente a la viscosidad dinámica. Es decir, un aumento en la cantidad de Avicel resultó en un incremento en la viscosidad de la suspensión, ya que es el responsable de formar la estructura coloidal. Mientras que un aumento del Polisorbato 80 generó una disminución de la viscosidad por efecto de la arquitectura de la micela, lo que dio origen a un sistema cuyo flujo fue pseudoplástico. En adición, la formulación propuesta para el diseño estadístico factorial de la suspensión presentó buena estabilidad física y termodinámica.

En alusión a la formulación para el diseño estadístico factorial de las ODTs, los lotes fabricados con durezas de 5-6kP y 20% de Ac-di-sol cumplieron los requisitos estipulados por la USP 32ª edición: tiempo de desintegración menor a 30 segundos y porcentaje de friabilidad menor a uno,.

En cuanto a las variables de tiempo de desintegración farmacopeico y tiempo de humectación fueron directamente proporcional a la resistencia mecánica. Solamente la friabilidad y el porcentaje de agua absorbido fueron inversamente proporcional.

El tiempo de humectación no debe aceptarse categóricamente como sustituyente del tiempo de desintegración valuado por el método farmacopeico, puesto que en el primer método está relacionado con los mecanismos de desintegración de los superdesintegrantes y el segundo es el resultado neto de la acción de dichos excipientes.

Por otro lado, el incremento del porcentaje de croscaramelosa sódica disminuyó principalmente el tiempo de desintegración. Mientras que la crospovidona favoreció el porcentaje de agua absorbida con lo que disminuyó el tiempo de humectación por la acción de capilaridad.

Finalmente, los perfiles de disolución mostraron que la desintegración de la tableta no implicó que el fármaco estuviera disuelto. Sin embargo, la acción conjunta de crospovidona y croscaramelosa en proporción 1:1 potenciaron el efecto de desintegración.

12.0. ANEXO

12.1. Perfil reológico del principio activo

12.1.1. Ibuprofeno micronizado

El tamaño de corte de malla de cada tamiz se obtuvo con la siguiente expresión matemática:

$$\text{Corte de malla } (\mu\text{m}) = \frac{b_n + b_{n+1}}{2}$$

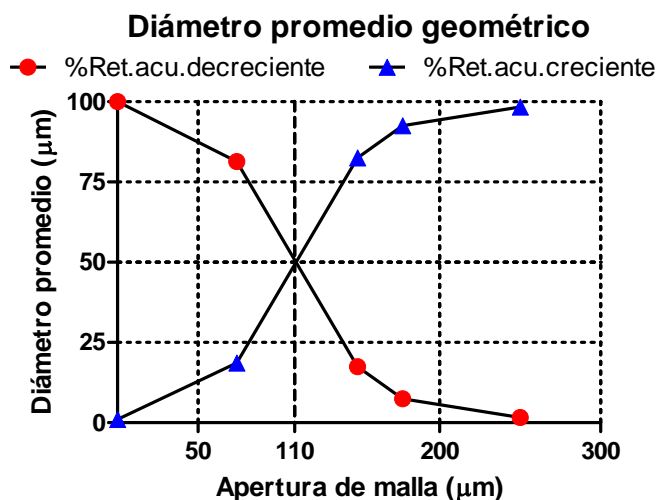
De donde b_n es el tamaño de apertura de malla dado en μm y b_{n+1} es la apertura del número de malla siguiente.

El tratamiento de los datos de la tabla 28 para la obtención del tamaño promedio de partícula se muestra en la tabla 64

Tabla 64. Tratamiento de los datos para determinar el tamaño promedio geométrico de la partícula del ibuprofeno micronizado.

No de malla	Tamaño de apertura (μM)	Corte de malla (μm)	Masa Inicial (g)	Masa final (g)	Masa retenida (g)	% Retenido	%Retenido acumulativo crecientes	%Retenido acumulativo decrecientes	Tamaño de partícula (μm)
20	840	>840	422.9	422.9	0.0	0.00	0.00	100.00	110
40	420	630	476.2	476.2	0.0	0.00	0.00	100.00	
60	250	335	363.7	365.0	1.3	1.63	1.63	98.37	
80	177	213.5	353.3	357.9	4.6	5.79	7.42	92.58	
100	149	163	443.0	450.9	7.9	10.05	17.47	82.53	
200	74	111.5	341.4	391.7	50.3	63.89	81.36	18.64	
Base	0	<74	536.8	551.5	14.7	18.64	100.00	1.00	

La gráfica 19 muestra el diámetro promedio de la partícula. Se graficaron los porcentajes retenidos acumulativos crecientes y decrecientes.



Gráfica 19. Diámetro promedio geométrico del ibuprofeno micronizado. Los círculos rojos representan el porcentaje retenido acumulativo decreciente; mientras que los triángulos azules son el porcentaje retenido acumulativo creciente. La intersección representa el diámetro promedio.

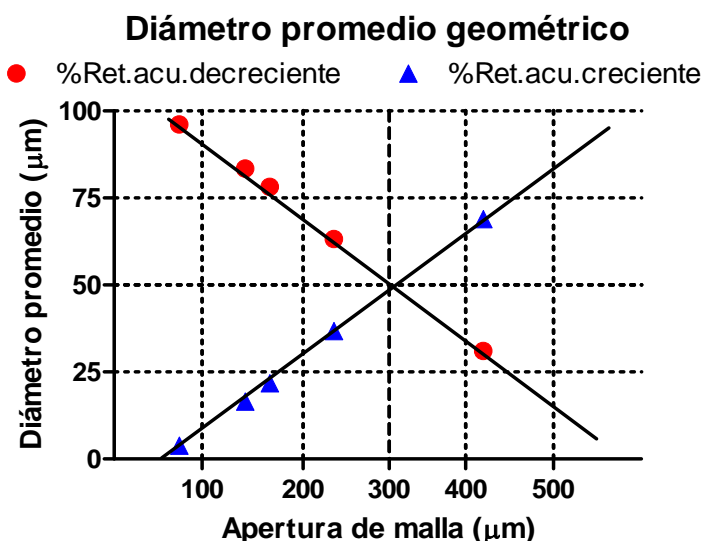
12.1.2. Ibuprofeno de compresión directa

Los algoritmos de cálculos para el tamaño promedio fueron similares a los descritos en la sección 12.1.1.

Tabla 65. Tratamiento de los datos para determinar el tamaño promedio geométrico de la partícula del ibuprofeno de compresión directa (DC 90).

No de malla	Tamaño de apertura (µm)	Corte de malla (µm)	Masa Inicial (g)	Masa final (g)	Masa retenida (g)	% Retenido	%Retenido acumulativo crecientes	%Retenido acumulativo decrecientes	Tamaño de partícula (µm)
20	840	>840	423.0	429.6	6.6	8.60	8.60	91.40	300
40	420	630	476.4	493.6	17.2	22.43	31.03	68.97	
60	250	335	363.7	388.4	24.7	32.20	63.23	36.77	
80	177	213.5	353.3	364.8	11.5	14.99	78.23	21.77	
100	149	163	442.3	446.3	4.0	5.22	83.44	16.56	
200	74	111.5	340.8	350.5	9.7	12.65	96.09	3.91	
Base	0	<74	536.1	539.1	3.0	3.91	100.00	0.00	

En la siguiente gráfica se muestra el tamaño promedio geométrico del principio activo.



Gráfica 20. Diámetro promedio geométrico del ibuprofeno de compresión directa (DC 90).

12.2.2.1. Ecuaciones de pruebas granulométricas

El porcentaje de compresibilidad (%C) se obtuvo a través de la siguiente ecuación:

$$\%C = \left(\frac{Densidad_{compactada} - Densidad_{aparente}}{Densidad_{compactada}} \right) * 100$$

El índice de Hausner (IH) se calculó con el siguiente algoritmo:

$$IH = \frac{Densidad_{compactada}}{Densidad_{aparente}}$$

La clasificación del flujo se realizó con base en las tablas 66 y 67:

Tabla 66. Propiedades de flujo y sus correspondientes ángulos de reposo.

Propiedades de flujo	Ángulo de reposo (en grados)
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Adecuado (no necesita ayuda)	36-40
Aceptable (puede demorarse)	41-45
Pobre (es necesario agitar o someter a vibración)	46-55
Muy pobre	56-65
Extremadamente pobre	>66

Fuente: USP 32, <1174> Fluidez de polvos.

Tabla 67. Escala de fluidez respecto al índice de compresibilidad e índice de Hausner.

Índice de compresibilidad (%) (Índice de Carr)	Fluidez	Índice de Hausner
≤10	Excelente	1.00-1.11
11-15	Bueno	1.12-1.18
16-20	Adecuado	1.19-1.25
21-25	Aceptable	1.26-1.34
26-31	Pobre	1.35-1.45
32-37	Muy pobre	1.46-1.59
>38	Extremadamente pobre	>1.60

Fuente: USP 32, <1174> Fluidez de polvos.

12.2. Consideraciones del proceso

12.2.1. Reograma

Para la construcción de la gráfica de fuerza de cizalla (τ) vs el gradiente de velocidad se aplicó la siguiente ecuación:

$$\tau = \gamma * \eta_{ap}$$

De donde γ es el gradiente de velocidad en s^{-1} y η_{ap} representa la lectura de la viscosidad aparente dada en poise. Para la obtención de τ (en pascuales) se empleó el promedio de las lecturas de la viscosidad aparente. El gradiente de velocidad está dado en cm/s y para ello se utilizó la fórmula de velocidad (ω) y desplazamiento angular (s):

$$s = \omega * r$$

$$\omega = 2\pi f$$

De donde r es el radio en cm y f es la frecuencia en rev/s. El diámetro de la aguja No. 2 es 4.693cm, de modo que el radio es de 2.347cm. Las unidades de conversión son:

$$1 \text{ poise} = \frac{1 \text{ dina} * s}{\text{cm}^2}$$

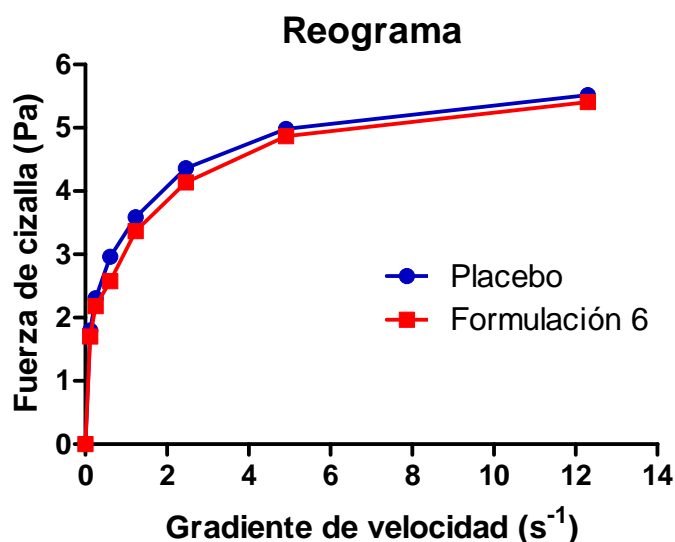
$$\frac{1 \text{ dina}}{\text{cm}^2} = 0.1 \text{ Pa}$$

En la tabla 68 se resume los resultados de los cálculos para obtener la fuerza de cizalla y el gradiente de velocidad.

Tabla 68. Tratamiento de los resultados para obtener el esfuerzo cortante (τ) y el gradiente de velocidad.

V (rpm)	Gradiente de velocidad (s^{-1})	Placebo		F6	
		Viscosidad aparente (p)	Fuerza de cizalla (Pa)	Viscosidad aparente (p)	Fuerza de cizalla (Pa)
0.0	0.00	0	0	0	0
0.5	0.12	146.67	1.80	138.67	1.70
1.0	0.25	94.13	2.31	88.67	2.18
2.5	0.61	48.11	2.96	42.03	2.58
5.0	1.23	29.20	3.59	27.47	3.37
10.0	2.46	17.73	4.36	16.87	4.14
20.0	4.91	10.13	4.98	9.90	4.87
50.0	12.29	4.49	5.52	4.40	5.41

En la gráfica 21 (reograma) se observa un comportamiento pseudoplástico para ambas formulaciones.



Gráfica 21. Fuerza de cizalla versus gradiente de velocidad. Comportamiento pseudoplástico para ambas formulaciones.

12.2.2. Resultados de la evaluación de las ODTs

En las tablas 69 a 71 se tabulan las lecturas hechas durante la evaluación de las ODTs.

Tabla 69. Resultados de la evaluación de las ODTs

Crocaramelosa sódica (%)		5						20					
Resistencia mecánica (dureza)		5-6kp	5-6kp (réplica)	8-9kp	8-9kp (réplica)	11-12kp	11-12kp (réplica)	5-6kp	5-6kp (réplica)	8-9kp	8-9kp (réplica)	11-12kp	11-12kp (réplica)
Masa (g)	1	0.363	0.350	0.362	0.350	0.362	0.362	0.354	0.358	0.356	0.362	0.362	0.360
	2	0.362	0.355	0.360	0.358	0.359	0.363	0.352	0.360	0.360	0.363	0.355	0.363
	3	0.364	0.354	0.357	0.360	0.360	0.368	0.357	0.369	0.353	0.368	0.360	0.359
	4	0.362	0.352	0.362	0.362	0.362	0.355	0.348	0.360	0.354	0.363	0.353	0.363
	5	0.359	0.351	0.360	0.354	0.361	0.356	0.354	0.361	0.358	0.363	0.360	0.640
	6	0.363	0.355	0.359	0.355	0.358	0.351	0.352	0.365	0.355	0.362	0.351	0.363
	7	0.363	0.355	0.359	0.359	0.361	0.355	0.354	0.359	0.356	355.000	0.357	0.364
	8	0.361	0.350	0.360	0.357	0.365	0.362	0.353	0.360	0.357	0.357	0.362	0.362
	9	0.365	0.353	0.362	0.350	0.363	0.362	0.358	0.361	0.355	0.360	0.362	0.363
	10	0.362	0.353	0.362	0.350	0.358	0.349	0.352	0.363	0.359	0.359	0.349	0.360
Dureza (kp)	1	4.6	5.2	8.2	8.8	11.0	11.2	5.4	5.8	8.0	9.0	10.0	11.4
	2	4.8	6.0	8.2	8.4	10.8	12.0	5.0	6.0	8.8	8.6	9.4	12.0
	3	5.2	5.0	8.0	8.2	11.8	12.2	5.2	5.4	8.4	9.0	10.2	11.4
	4	5.2	5.2	9.2	8.6	11.0	11.6	5.4	5.6	7.8	8.8	10.0	11.8
	5	5.0	6.0	8.8	9.0	10.8	11.4	5.2	5.8	8.8	8.2	10.8	11.6
	6	5.0	6.2	9.0	8.8	11.0	11.0	4.8	6.0	9.0	7.8	10.0	11.8
	7	5.4	5.8	8.8	8.6	11.2	11.2	5.2	5.0	8.8	8.8	10.2	12.0
	8	5.4	5.4	8.4	8.8	11.0	11.8	5.4	5.2	8.2	8.2	9.8	11.8
	9	5.8	6.0	8.4	8.2	11.8	11.8	5.2	5.4	8.6	8.4	9.6	11.2
	10	5.0	5.2	8.8	9.0	11.2	11.6	5.0	5.6	8.8	8.8	10.0	11.0
Diametro (cm)	1	1.01	1.01	1.01	1.01	1.03	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.00	1.02
	2	1.03	1.01	1.00	1.01	1.02	1.02	1.03	1.00	0.99	1.02	1.04	1.03
	3	1.02	1.01	1.01	1.00	1.01	1.00	1.01	1.02	1.02	1.01	1.02	1.02
	4	1.01	1.00	1.02	1.02	1.00	1.03	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.02
	5	1.01	1.02	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.00	1.00	1.00	1.01	1.01
	6	1.02	1.01	1.02	1.02	1.01	1.01	1.02	1.01	1.01	1.01	1.01	1.00
	7	1.03	1.00	1.01	1.00	1.00	1.00	1.01	1.00	1.01	1.02	1.00	1.01
	8	1.02	1.01	1.00	1.01	1.00	1.00	1.00	1.02	1.00	1.01	1.02	1.02
	9	1.01	1.01	1.02	1.01	1.01	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02	1.01	1.01
	10	1.00	1.02	1.01	1.00	1.00	1.01	1.01	1.00	1.00	1.01	1.01	1.02

Altura (cm)	1	0.53	0.51	0.52	0.50	0.52	0.51	0.56	0.53	0.51	0.51	0.50	0.50
	2	0.52	0.50	0.52	0.51	0.52	0.50	0.57	0.57	0.51	0.50	0.50	0.51
	3	0.50	0.51	0.51	0.50	0.50	0.50	0.58	0.59	0.50	0.50	0.50	0.51
	4	0.51	0.52	0.50	51.00	0.50	0.50	0.58	0.58	0.51	0.51	0.51	0.51
	5	0.52	0.51	0.51	0.52	0.50	0.52	0.58	0.56	0.51	0.52	0.52	0.50
	6	0.50	0.50	0.50	0.51	0.51	0.51	0.57	0.58	0.50	0.50	0.51	0.50
	7	0.50	0.51	0.51	0.50	0.51	0.50	0.56	0.56	0.51	0.50	0.51	0.51
	8	0.52	0.52	0.52	0.51	0.52	0.50	0.56	0.57	0.50	0.51	0.52	0.52
	9	0.53	0.51	0.50	0.50	0.50	0.51	0.57	0.59	0.51	0.51	0.50	0.50
	10	0.53	0.53	0.52	0.50	0.50	0.51	0.55	0.58	0.50	0.50	0.51	0.51
Friabilidad	m_i	6.416	6.429	6.497	6.347	6.518	6.363	6.501	6.344	6.431	6.495	6.421	6.505
	m_f	6.387	6.393	6.485	6.333	6.515	6.359	6.448	6.285	6.401	6.473	6.414	6.499
Tiempo Desintegración (USP) (s)		33	30	145	142	292	310	28	25	81	77	147	160
Tiempo Desintegración pasivo (s)		67.00	62.50	237.25	228.50	437.50	478.75	68.50	71.50	227.50	241.00	443.50	475.50

Tabla 70. Resultados del porcentaje de agua absorbido y tiempo de humectación para las ODTs con 5% de croscaramelosa sódica.

5-6kp			5-6kp (réplica)			8-9kp			8-9kp (réplica)			11-12kp			11-12kp (réplica)		
Masa Inicial	Masa final	Tiempo (s)	Masa Inicial	Masa final	Tiempo (s)	Masa Inicial	Masa final	Tiempo (s)	Masa Inicial	Masa final	Tiempo (s)	Masa Inicial	Masa final	Tiempo (s)	Masa Inicial	Masa final	Tiempo (s)
0.356	0.874	25.0	0.355	0.868	23.0	0.360	0.601	130.0	0.367	0.629	129.0	0.364	0.568	273.0	0.355	0.531	276.0
0.363	0.841	26.0	0.361	0.879	24.0	0.359	0.628	137.0	0.362	0.639	138.0	0.363	0.548	290.0	0.357	0.549	283.0
0.367	0.853	26.0	0.354	0.886	25.0	0.362	0.608	142.0	0.360	0.642	135.0	0.358	0.547	283.0	0.361	0.547	279.0
0.364	0.881	27.0	0.362	0.837	25.0	0.363	0.620	140.0	0.364	0.615	138.0	0.361	0.541	285.0	0.363	0.537	292.0

Tabla 71. Resultados del porcentaje de agua absorbido y tiempo de humectación para las ODTs con 20% de croscaramelosa sódica.

5-6kp			5-6kp (réplica)			8-9kp			8-9kp (réplica)			11-12kp			11-12kp (réplica)		
Masa Inicial	Masa final	Tiempo (s)	Masa Inicial	Masa final	Tiempo (s)	Masa Inicial	Masa final	Tiempo (s)	Masa Inicial	Masa final	Tiempo (s)	Masa Inicial	Masa final	Tiempo (s)	Masa Inicial	Masa final	Tiempo (s)
0.355	0.819	20.0	0.363	0.883	21.0	0.358	0.685	66.0	0.361	0.727	68.0	0.362	0.710	146.0	0.361	0.657	143.0
0.357	0.831	21.0	0.357	0.817	20.0	0.360	0.697	70.0	0.358	0.709	63.0	0.357	0.657	148.0	0.358	0.688	140.0
0.351	0.803	20.0	0.361	0.856	21.0	0.359	0.715	67.0	0.363	0.689	65.0	0.361	0.673	150.0	0.360	0.651	146.0
0.359	0.771	20.0	0.363	0.831	22.0	0.362	0.736	71.0	0.363	0.729	67.0	0.363	0.681	139.0	0.363	0.667	139.0

12.2.3. Ecuaciones empleadas en la validación de la prueba de disolución

El factor de respuesta (FR) se determinó a través de la siguiente expresión:

$$FR = \frac{\text{Absorbancia}}{\text{Concentración}}$$

El error típico (S_{xy}), también conocido como desviación estándar de la regresión, se calculó con la fórmula:

$$S_{xy} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - (\text{pendiente} * \sum xy) - (\text{ordenada} * \sum y)}{n - 2}}$$

Finalmente el porcentaje del error relativo (%ERR) debido a la regresión se obtuvo mediante la igualdad siguiente:

$$\%ERR = \frac{S_{xy}}{\bar{y}}$$

De donde \bar{y} es el promedio total de las respuestas, en este caso, de las absorbancias.

El porcentaje de recuperación (PR) se calculó de la siguiente manera:

$$PR = \left| \frac{\text{Concentración nominal} - \text{Concentración experimental}}{\text{Concentración nominal}} \right| * 100$$

12.2.4. Datos de los perfiles de disolución

El volumen extraído a cada tiempo de muestreo fue de 5mL.

Tabla 72. Absorbancias de la prueba de disolución para el lote de 5% de croscaramelosa y 11-12kp.

Tiempo (min)	Absorbancias					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
1	0.058	0.060	0.060	0.059	0.062	0.058
2	0.122	0.119	0.120	0.116	0.114	0.125
3	0.195	0.190	0.201	0.203	0.195	0.200
4	0.248	0.252	0.246	0.255	0.244	0.257
5	0.292	0.286	0.287	0.294	0.290	0.292
7	0.340	0.350	0.350	0.350	0.350	0.369
10	0.412	0.421	0.405	0.413	0.422	0.405
15	0.421	0.420	0.419	0.416	0.412	0.409

El tratamiento de los datos para obtener el porcentaje disuelto del principio activo se siguió con base a los descritos en el Manual de laboratorio de biofarmacia de la Facultad de Química, UNAM (70).

Tabla 73. Absorbancias de la prueba de disolución para el lote de 20% de croscaramelosa y 11-12kp.

Tiempo (min)	Absorbancias					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
1	0.061	0.060	0.063	0.062	0.061	0.060
2	0.275	0.279	0.283	0.275	0.270	0.268
3	0.368	0.357	0.367	0.350	0.364	0.352
4	0.380	0.397	0.395	0.380	0.397	0.381
5	0.392	0.402	0.388	0.409	0.390	0.400
7	0.396	0.410	0.393	0.410	0.403	0.404
10	0.402	0.411	0.412	0.407	0.409	0.418
15	0.400	0.415	0.418	0.412	0.411	0.410

12.3. Fichas técnicas de los excipientes

12.3.1. Fichas técnicas de los excipientes empleados en la suspensión (Avicel RC 591)

Nombre	Benzoato de sodio
Nombre químico (CAS número)	Benzoato de sodio [532-32-1]
Fórmula y masa molar	C ₇ H ₅ NaO ₂ 144.11g/mol
Características organoléptica	Polvo higroscópico, sin olor y de color blanco cristalino
Otras propiedades	Solubilidad en agua 1 en 1.8; Densidad: 1.497–1.527 g/cm ³
Función	Antimicrobiano, conservador y en tabletas y capsulas como lubricante
Función en la formulación	Conservador (Concentración de 0.02 – 0.5%p/v)
Estabilidad	Químicamente inerte y estable con muchos excipientes. Debe ser conservado en un lugar seco por ser higroscópico.
Incompatibilidad	Incompatible con compuestos cuaternarios, gelatina, sales férricas, sales de calcio y sales de metales pesados. Su actividad microbicida se ve reducida con caolín o surfactantes no iónicos.
Seguridad	No irritante. Puede causar molestia en el estomago por ingesta.
Nota	Eficaz en un amplio intervalo de pH. Tiene propiedad bacteriostática y antifúngica. Su efectividad aumenta en un pH de 2 a 5. Disminuye su actividad microbicida a pH alcalinos. Parabenos exhiben propiedades microbicinas a pH de 4-8. Potencia su actividad con la presencia de PEG. Aunque tiende a aumentar el pH. Efectivo contra levaduras y G(+) no G(-).

Nombre	Ácido Cítrico
Nombre químico (CAS número)	Ácido-2-Hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico monohidratado [5949-29-1]
Fórmula y masa molar	C ₆ H ₈ O ₇ *H ₂ O 210.14g/mol
Características organoléptica	Polvo sin olor y de color blanco cristalino. Sabor ácido.
Otras propiedades	Soluble en agua. Viscosidad de 6.5 mPas a 50% p/v
Función	Agente acidificante, buffer, quelante, saborizante y conservador
Función en la formulación	Establece pH (Concentración de 0.1 – 2.0%p/p)

Estabilidad	Higroscópico y pierde moléculas de agua cuando se caliente a 40°C. Debe almacenarse en lugares secos y cerrados.
Incompatibilidad	Incompatible con tartrato de potasio, bases, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, agentes fuertes oxidantes y nitratos. En almacenamiento, la sacarosa puede cristalizarlo.
Seguridad	No irritante. Puede causar molestia en el estómago por ingesta.
Nota	Empleado para dar formulaciones con efervescencia

Nombre	POLISORBATO 80
Nombre químico (CAS número)	Polioxietileno 80 sorbitan monooleato (9005-65-6)
Fórmula y masa molar	C ₆₄ H ₁₂₄ O ₂₆ (1310g/mol)
Características organoléptica	Líquido amarillo, sabor amargo y olor característico
Otras propiedades	HLB:15; Viscosidad:425mPas; Dispersable en agua
Función	Agente dispersante, agente emulsificante, surfactante no iónico, agente solubilizante, agente suspensor y agente humectante
Función en la formulación	Agente humectante (Concentración de 0.1 – 3%)
Estabilidad	Estables con electrolitos y ácidos y base débiles. Sensibles a la oxidación. Higroscópicos. Deben conservarse en envases herméticos, protegiéndose de la luz, el frío y la humedad
Incompatibilidad	Ocurre decoloración y/o precipitación con fenoles, taninos, alquitranes y similares. La actividad microbiana de los parabenos se ve reducida
Seguridad	Calificados como seguro, no tóxicos ni irritantes. Moderadamente irritante por administración IV.
Nota	Mejora la biodisponibilidad de formas orales, evitando la unión a P-glicoproteína

Nombre	Glicerina
Nombre químico (CAS número)	Propano-1,2,3-triol (9005-65-6)
Fórmula y masa molar	C ₃ H ₈ O ₃ (92 g/mol)
Características organoléptica	Claro, incoloro, inodoro, viscoso e higroscópico líquido. Sabor dulce (más dulce que la sacarosa)
Otras propiedades	Densidad:1.26g/mL de 15-25°C; Soluble en agua %p/p Viscosidad (mPas) 5 1.143 10 1.311 25 2.095 50 6.05 60 10.96 70 22.94 83 111.0
Función	Antimicrobiano, cosolvente, humectante, plastificante, emoliente
Función en la formulación	Agente humectante y cosolvente (Concentración menor al 30%p/p)
Estabilidad	Higroscópico, se descompone con calor y acroleína. Mezclas con agua, etanol y PEG son químicamente estables. Puede cristalizar a bajas temperaturas y estos se eliminan calentándose arriba de 20°C

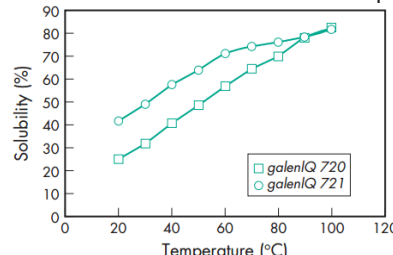
Incompatibilidad	Puede explotar en presencia de fuertes agentes oxidantes como CrO ₃ . Se torna oscuro en presencia de luz, fenoles, silicatos y taninas.
-------------------------	---

Nombre	Sorbitol
Nombre químico (CAS número)	D-Glucitol [50-70-4]
Fórmula y masa molar	C ₆ H ₁₄ O ₆ 182.17g/mol
Características organoléptica	Polvo higroscópico, sin olor y de color blanco cristalino
Otras propiedades	Solubilidad en agua 1 en 0.5
Función	Humectante, plastificante, estabilizante, diluyente para capsulas y tabletas
Función en la formulación	Evitar cap-lacking (Concentración de 15 – 30%p/p)
Estabilidad	Químicamente inerte y estable con muchos excipientes. No se descompone a elevadas temperaturas o en presencia de aminos. Es no flamable, ni corrosivo, ni volátil. Resiste la fermentación de microorganismos. Debe ser conservado en un lugar seco.
Incompatibilidad	Forma complejos con iones divalentes y trivalentes. Incrementa la descomposición de penicilinas
Seguridad	Muy seguro. No irritante, ni tóxico.
Nota	Diluyente en tabletas por compresión directa o granulación vía húmeda. Muy útil en tabletas masticables. En jarbes evita la cristalización. Es más aceptado en diabéticos, pero no es del todo inocuo hacia ellos.

Nombre	Goma xantana
Nombre químico (CAS número)	Goma xantana [11138-66-2]
Fórmula y masa molar	(C ₃₅ H ₄₉ O ₂₉) _n aproximadamente 1x10 ⁷ g/mol
Características organoléptica	Puede presentarse como polvo inodoro y blanco. O bien, como crema.
Otras propiedades	Solubilidad en agua. Viscosidad de 1200–1600 mPa s para una solución 1%p/v.
Función	Agente gelificante, estabilizante y suspensor.
Función en la formulación	Coloide protector
Estabilidad	Es estable en un pH de 3 a 12. Su máxima estabilidad es a 4 y 10. En concentración menor de 1%p/v es severamente afectada por la temperatura, donde la viscosidad se reduce. No se ve afectada por elevadas concentraciones de sales.
Incompatibilidad	No es compatible con surfactantes catiónicos, ya que puede haber precipitación. En condiciones básicas y con metales polivalentes tiende a formar un gel. El sorbitol previene la gelación. Es compatible con agentes suspensantes. Puede ser estable a concentración de 60% con solventes orgánicos. Por encima tiene a formar geles.
Seguridad	Muy seguro. No irritante, ni tóxico.

Nota	Las preparaciones presentan un comportamiento pseudoplástico. Cuando es mezclado con otros agentes suspensores tiende a aumentar la viscosidad por efecto sinérgico. Ampliamente usado en tabletas de liberación controlada.
Nombre	Avicel RC 591
Nombre químico	Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica.
Características organoléptica	Polvo amarillo, sin olor ni sabor.
Otras propiedades	0.8% de sodio. Insoluble en solventes orgánicos. 39-91cP de viscosidad en concentración de 1.2%
Función	Agente dispersante; emulsificador; agente suspensor.
Función en la formulación	Suspensante
Estabilidad	Es estable en un pH de 3.5 a 11. Almacenarse en lugar seco y fresco. Evitar el contacto con calor. Altamente higroscópico.
Incompatibilidad	Incompatible con agentes oxidantes fuertes.
Seguridad	Muy seguro. No irritante, ni tóxico.
Nota	Las preparaciones presentan un comportamiento tixotrópico.

12.3.2. Fichas técnicas de los excipientes empleados en las ODTs

Nombre	ISOLMATOSA																														
Nombre químico (CAS número)	Isomaltosa [64519-82-0]																														
Fórmula y masa molar	$C_{12}H_{24}O_{11}$ (344.32g/mol)																														
Características organoléptica	Polvo blanco cristalino																														
Otras propiedades	Excelente sustituto de la sacarosa para diabéticos. Solubilidades:  <table border="1"> <caption>Approximate data from the solubility graph</caption> <thead> <tr> <th>Temperature (°C)</th> <th>galenIQ 720 Solubility (%)</th> <th>galenIQ 721 Solubility (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>20</td><td>25</td><td>40</td></tr> <tr><td>30</td><td>32</td><td>48</td></tr> <tr><td>40</td><td>40</td><td>55</td></tr> <tr><td>50</td><td>48</td><td>62</td></tr> <tr><td>60</td><td>55</td><td>68</td></tr> <tr><td>70</td><td>62</td><td>72</td></tr> <tr><td>80</td><td>68</td><td>75</td></tr> <tr><td>90</td><td>72</td><td>78</td></tr> <tr><td>100</td><td>78</td><td>82</td></tr> </tbody> </table>	Temperature (°C)	galenIQ 720 Solubility (%)	galenIQ 721 Solubility (%)	20	25	40	30	32	48	40	40	55	50	48	62	60	55	68	70	62	72	80	68	75	90	72	78	100	78	82
Temperature (°C)	galenIQ 720 Solubility (%)	galenIQ 721 Solubility (%)																													
20	25	40																													
30	32	48																													
40	40	55																													
50	48	62																													
60	55	68																													
70	62	72																													
80	68	75																													
90	72	78																													
100	78	82																													
Función	Agente para recubrimiento y granulación. Para confitería. Es agente saborizante y diluyente en tabletas y capsulas.																														
Función en la formulación	Agente saborizante (Concentración al doble que la sacarosa)																														
Estabilidad	Excelente estabilidad térmica y química. Resistencia a la humedad y la actividad microbiana. No sufre reacciones de Maillard.																														
Incompatibilidad	Sin reportar																														
Seguridad	En grandes cantidades tiene un efecto laxante																														
Nota	Es una mezcla de 1,6-GPS y 1,1-GPM. 1,6-GPS es más soluble que 1,1-GPM. La solubilidad varía en función de estas cantidades. GalenIQ 720 tiene una relación de GPM:GPS (1:1) [25g/100g a 20°C] GalenIQ 721 tiene una relación de GPM:GPS (1:3). [42g/100g a 20°C]																														

Nombre	Crospovidona
Nombre químico (CAS número)	1-etenil-2-pirrolidona homopolímero [9003-39-8]
Fórmula y masa molar	$(C_6H_9NO)_n$ 2500–3 000 000g/mol
Características organoléptica	Polvo blanco a blanco cremoso, higroscópico, sin sabor ni olor.
Función	Desintegrante
Función en la formulación	Superdesintegrante (2 – 5%) preparado por compresión directa y granulación
Estabilidad	Es altamente higroscópico por lo que debe almacenarse en lugares secos
Incompatibilidad	Compatible con compuestos orgánicos e inorgánicos
Seguridad	No irritante. Puede causar molestia en el estomago por ingesta.
Nota	Gran capacidad de hidratación con poca tendencia a formar geles. Estudios demuestran que el tamaño de partículas está asociado a la desintegración. Es decir, partículas grandes favorece la rápida desintegración que las pequeñas partículas. Por ende puede ser usado como un potenciador de la solubilidad. Técnicas de co-evaporación pueden solubilizar fármacos que no lo son..

Nombre	Croscarmelosa sódica
Nombre químico (CAS número)	Carboximetil éter [74811-65-7]
Características organoléptica	Polvo opaco sin olor ni sabor
Otras propiedades	Densidad (aparente) 0.529 g/cm ³ para Ac-Di-Sol
Función	Su única función es ser desintegrante usado en diferentes técnicas de manufactura para el tableteado
Función en la formulación	Superdesintegrante (2 - 5%)
Estabilidad	Es higroscópico y con gran estabilidad química
Incompatibilidad	Ocurre decoloración y/o precipitación con fenoles, taninos, alquitranes y similares. La actividad microbiana de los parabenes se ve reducida
Seguridad	Calificados como seguro, no tóxicos ni irritantes. Moderadamente irritante por administración IV.
Nota	Mejora la biodisponibilidad de formas orales, evitando la unión a P-glicoproteína

Nombre	Polietilenglicol
Nombre químico (CAS número)	Propano-1,2,3-triol (9005-65-6)
Características organoléptica	PEG por arriba de 1000 son polvos blancos opacos. Tienen un olor ligeramente dulce. PEG 6000 se comercializa como polvos molidos.
Función	Base de supositorio, base para pomadas y lubricante en tabletas y capsulas
Función en la formulación	Lubricante (reduce la friabilidad) No más de 5%
Estabilidad	Son estables frente a una gran variedad de compuestos orgánicos e

	inorgánicos. Sin embargo se descomponen en función de la temperatura. Debe almacenarse en lugares secos.
Incompatibilidad	Los dos grupos hidroxilo a los costados disminuyen la actividad de antibióticos y forma precipitados con algunos colorantes.
Nota	Empleado como matrices de liberación modificada. Con forme aumenta el peso, aumenta la efectividad para aglutinar. Para PEG 6000 si se calienta durante la compresión puede aumentar sus propiedades aglutinantes. Tienen un efecto antiadherentes no tan bueno que disminuye con calentamiento.

Nombre	Estearato de magnesio
Nombre químico (CAS número)	Ácido octadecanoico sal de magnesio [557-04-0]
Fórmula y masa molar	C ₃₆ H ₇₀ MgO ₄ (591.24 g/mol)
Características organoléptica	Es un polvo fino blanco, con olor característico y sin sabor. Se adhiere a la piel.
Otras propiedades	Densidad (aparente) 0.159 g/cm ³
Función	Humectante, plastificante, estabilizante, diluyente para capsulas y tabletas
Función en la formulación	Lubricante (0.25 – 0.5%)
Estabilidad	Estable física y químicamente. Almacenarse en lugar seco.
Incompatibilidad	Incompatible con ácidos y bases fuertes. Forma quelatos con sales de hierro. Evitar mezclar con oxidantes fuertes. No debe usarse en productos con aspirina, vitaminas o sales alcalinas.
Seguridad	Muy seguro. No irritante, ni tóxico.

12.4 Consideraciones estadísticas

12.4. 1. Para suspensión farmacéutica

Esta sección se describe las pruebas de significancia, por lo que es menester establecer la hipótesis nula y alternativa para cada test en particular.

- a) ANADEVVA de dos factores

Para el factor A, el factor B y la interacción

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \dots \beta_n = 0$$

$$H_1: \text{Al menos una } \beta \neq 0$$

- b) Normalidad

H₀: Los datos siguen una distribución normal

H₁: Los datos no siguen una distribución normal

- c) Regresión

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \dots \beta_n = 0$$

$$H_1: \text{Al menos una } \beta \neq 0$$

- d) Durbin-Watson

$$1.5 < d < 2.5 \text{ Los datos son independientes}$$

- e) Ji cuadrada

H₀: Los datos siguen una distribución específica

H₁: Los datos no siguen una distribución específica

La aceptación de la hipótesis nula para cualquier prueba debe cumplir la siguiente especificación de $p > \alpha$. De donde α es el nivel de confianza, que, para todas estas pruebas fue 0.05 (95%) y p es el resultado del estadístico de cada prueba.

12.4.1.1. ANADEVA de los datos de viscosidad y pH

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente:Viscosidad

Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Modelo corregido	101701.775 ^a	3	33900.592	199.175	0.000
Intersección	1785105.125	1	1785105.125	10487.971	0.000
Avicel_RC_591	79960.005	1	79960.005	469.786	0.000
Polisorbato_80	20100.125	1	20100.125	118.094	0.000
Avicel_RC_591 * Polisorbato_80	1641.645	1	1641.645	9.645	0.036
Error	680.820	4	170.205		
Total	1887487.720	8			
Total corregida	102382.595	7			

a. R cuadrado = .993 (R cuadrado corregida = .988)

* Los valores 0.000 implica que el valor es mucho menor a la milésima.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente:pH

Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	.017a	3	.006	1.884	0.273
Intersección	122.931	1	122.931	40638.413	0.000
Avicel_RC_591	.002	1	.002	.810	0.419
Polisorbato_80	.014	1	.014	4.777	0.094
Avicel_RC_591 * Polisorbato_80	.000	1	.000	.066	0.810
Error	.012	4	.003		
Total	122.960	8			
Total corregida	.029	7			

a. R cuadrado = .586 (R cuadrado corregida = .275)

12.4.1.2. Comprobación de los supuestos a través de los residuales

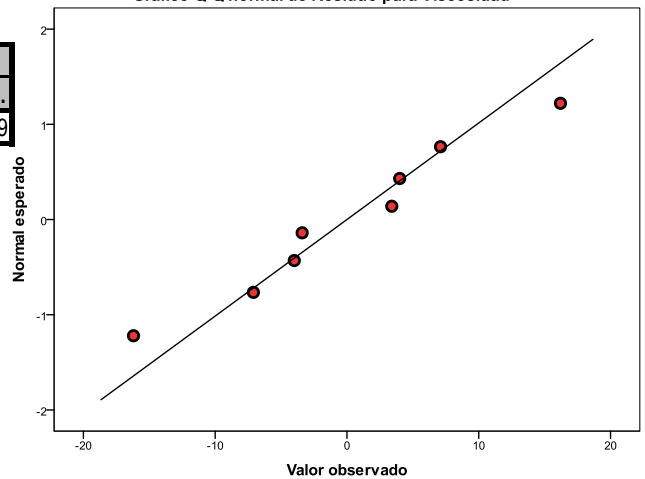
Pruebas de normalidad

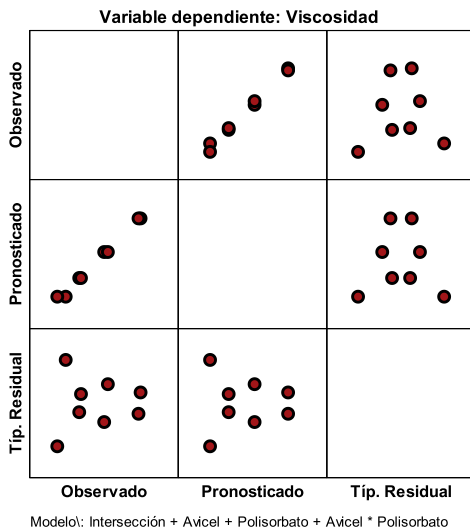
	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Residuo para Viscosidad	.135	8	.200*	.984	8	.979

a. Corrección de la significación de Lilliefors

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

Gráfico Q-Q normal de Residuo para Viscosidad





Gráfica de homocedasticidad e independencia de los residuales

El cuadrante Tip. Residual vs Observado no debe presentar un patrón para aceptar la independencia de los residuales.

El cuadrante Tip. Residual vs Pronosticado tampoco deberá mostrar una tendencia, para afirmar la homocedasticidad.

El cuadrante Pronosticado vs Observado deberá asemejarse a una línea para la bondad de ajuste del modelo.

12.4.1.3. Tratamiento de datos de viscosidad para el modelo de regresión de primer y segundo orden

y	x_1	x_2	x_1x_2	x_1^2	x_2^2
Viscosidad	Avicel	Tween	Avicel*Tween	(Avicel) ²	(Tween) ²
404.8	1.1	1	1.1	1.21	1
411.6	1.1	1	1.1	1.21	1
352.8	1.1	3	3.3	1.21	9
320.4	1.1	3	3.3	1.21	9
640.8	1.9	1	1.9	3.61	1
632.8	1.9	1	1.9	3.61	1
500.8	1.9	3	5.7	3.61	9
515.0	1.9	3	5.7	3.61	9

Modelo de primer orden

Resumen del modelo^b

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.997a	.993	.988	13.04626

a. Variables predictoras: (Constante), Avicel_Polisorbato, Avicel, Polisorbato

b. Variable dependiente: Viscosidad

Coefficientes^a

Modelo	Coefficientes no estandarizados		Coefficientes tipificados		Sig.
	B	Error típ.	Beta	t	
1(Constante)	90.281	40.029		2.255	.087
Avicel	321.563	25.785	1.137	12.471	.000
Polisorbato	3.594	17.902	.032	.201	.851
Avicel_Polisorbato	-35.813	11.531	-.553	-3.106	.036

Resumen del modelo^b

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.997a	.993	.988	13.04626

a. Variable dependiente: Viscosidad

Modelo de segundo orden

Resumen del modelo^b

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.997a	.993	.488	13.08965

a. Variables predictoras: (Constante), Avicel_2, Polisorbato_2, Avicel_Polisorbato

b. Variable dependiente: Viscosidad

Coefficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta			
1	(Constante)	316.998	13.084			24.229	.000
	Avicel_Polisorbato	-35.812	11.531	-.553		-3.106	.036
	Polisorbato_2	.898	4.475	.032		.201	.851
	Avicel_2	107.187	8.595	1.137		12.471	.000

a. Variable dependiente: Viscosidad

12.4.1.4. Residuales y respuesta ajustada para el modelo de primer orden

y	x ₁	x ₂	x ₁ x ₂	Residuales	Respuesta ajustada
Viscosidad	Avicel	Tween	Avicel*Tween		
404.8	1.1	1	1.1	-3.4	408.2
411.6	1.1	1	1.1	3.4	408.2
352.8	1.1	3	3.3	16.2	336.6
320.4	1.1	3	3.3	-16.2	336.6
640.8	1.9	1	1.9	4.0	636.8
632.8	1.9	1	1.9	-4.0	636.8
500.8	1.9	3	5.7	-7.1	507.9
515.0	1.9	3	5.7	7.1	507.9

12.4.1.5. Comprobación de los supuestos a través de los residuales de la curva de regresión

a) Normalidad

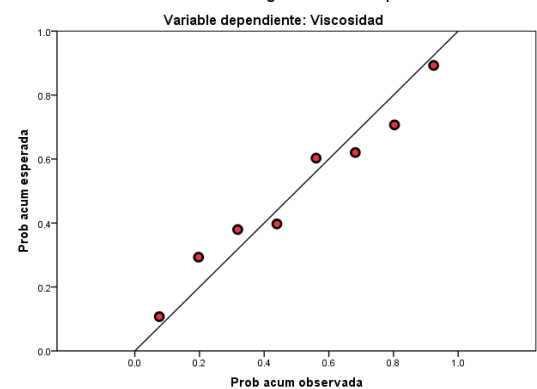
Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Residuo para Viscosidad	.135	8	.200*	.984	8	.979

a. Corrección de la significación de Lilliefors

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

Gráfico P-P normal de regresión Residuo tipificado



b) Independencia

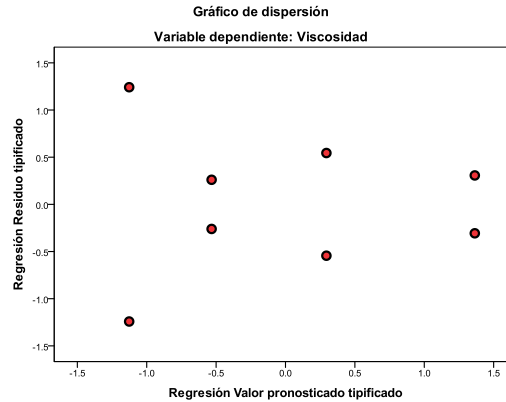
Resumen del modelo^b

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación	Durbin-Watson
El 1	.997a	.993	.988	13.04626	2.454

a. Variables predictoras: (Constante), Avicel_Polisorbato, Avicel, Polisorbato
 b. Variable dependiente: Viscosidad

El estadístico de Durbin-Watson debe estar entre 1.5 y 2.5 para afirmar el supuesto de independencia (78).

c) Homocedasticidad



d) Prueba de significancia de la regresión

ANOVA^b

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1 Regresión	101701.775	3	33900.592	199.175	.000a
Residual	680.820	4	170.205		
Total	102382.595	7			

a. Variables predictoras: (Constante), Avicel_Polisorbato, Avicel, Polisorbato
 b. Variable dependiente: Viscosidad

12.4.1.6. Comprobación del modelo de regresión a través del test de Ji cuadrado

Test de Ji cuadrada

%Avicel	%Polisorbato	Formulación	Viscosidad		Estadístico
			Observada	Esperada	
1.5	2	F6	468.8	472.37	0.027
1.7	2	F7	523.6	522.36	0.003
1.5	2.5	F8	448.2	447.31	0.002
1.5	1	F13	530	522.50	0.108
1.1	2	F14	370.2	372.40	0.013
1.3	2	F15	428.2	422.39	0.080
1.9	2	F16	570.8	572.35	0.004
1.5	3	F17	429.2	422.25	0.114
				Suma	0.351
				gl	7
				Ji crítico	14.067

Si la suma es menor al valor de Ji crítico, entonces se acepta la hipótesis nula y se concluye que los datos siguen dicha distribución.

12.4. 2. Para las ODTs

Esta sección se describe las pruebas de significancia, por lo que es menester establecer la hipótesis nula y alternativa para cada test en particular.

- a) ANADEVa de dos factores

Para el factor A, el factor B y la interacción

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \dots \beta_n = 0$$

$$H_1: \text{Al menos una } \beta \neq 0$$

- b) Normalidad

H_0 : Los datos siguen una distribución normal

H_1 : Los datos no siguen una distribución normal

- c) Regresión

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \dots \beta_n = 0$$

$$H_1: \text{Al menos una } \beta \neq 0$$

- d) Durbin-Watson

$$1.5 < d < 2.5 \text{ Los datos son independientes}$$

- e) Teste de Leven (homocedasticidad)

H_0 : Las varianzas son iguales

H_1 : Al menos una varianza es diferente

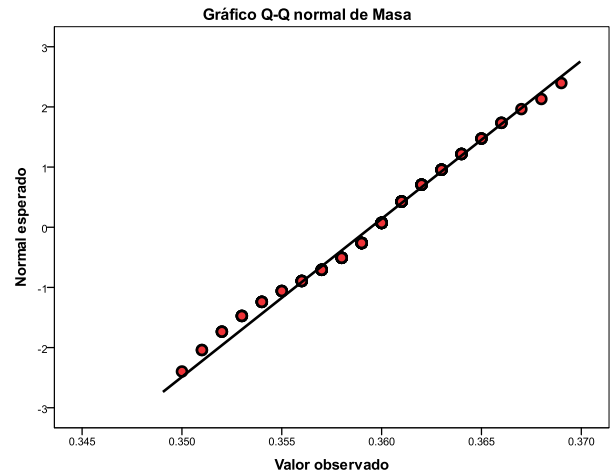
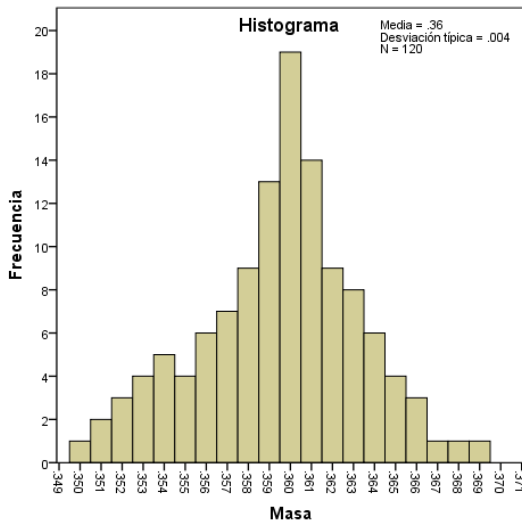
La aceptación de la hipótesis nula para cualquier prueba debe cumplir la siguiente especificación de $p > \alpha$. De donde α es el nivel de confianza, que, para todas estas pruebas fue 0.05 (95%) y p es el resultado del estadístico de cada prueba.

12.4. 2.1. Normalidad y Homocedasticidad para los datos de masa

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Masa	.110	120	.112	.983	120	.134

a. Corrección de la significación de Lilliefors



Prueba de homogeneidad de la varianza

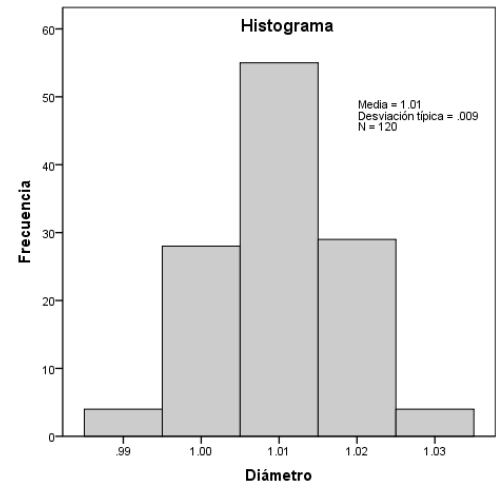
	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Masa Basándose en la media	1.435	9	110	.182
Basándose en la mediana.	1.066	9	110	.393
Basándose en la mediana y con gl corregido	1.066	9	96.986	.395
Basándose en la media recortada	1.411	9	110	.192

12.4. 2.2. Normalidad, homocedasticidad y ANADEVa de un factor para los datos de diámetro

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Diámetro	.336	60	.000	.732	60	.000

a. Corrección de la significación de Lilliefors



Prueba de homogeneidad de la varianza

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Diámetro Basándose en la media	3.217	9	110	.082
Basándose en la mediana.	2.618	9	110	.079
Basándose en la mediana y con gl corregido	2.618	9	99.087	.159
Basándose en la media recortada	3.234	9	110	.112

Tratamiento de los datos para ANADEVa de un factor.

5% Croscarmelosa Lote 1			5% Croscarmelosa Lote 2			5% Croscarmelosa Lote 3		
5-6kP	Réplica	Promedio	8-9kP	Réplica	Promedio	11-12kP	Réplica	Promedio
1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.03	1.01	1.02
1.03	1.01	1.02	1.00	1.01	1.01	1.02	1.02	1.02
1.02	1.01	1.02	1.01	1.00	1.01	1.01	1.00	1.01
1.01	1.00	1.01	1.02	1.02	1.02	1.00	1.03	1.02
1.01	1.02	1.02	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01
1.02	1.01	1.02	1.02	1.02	1.02	1.01	1.01	1.01
1.03	1.00	1.02	1.01	1.00	1.01	1.00	1.00	1.00
1.02	1.01	1.02	1.00	1.01	1.01	1.00	1.00	1.00
1.01	1.01	1.01	1.02	1.01	1.02	1.01	1.02	1.02
1.00	1.02	1.01	1.01	1.00	1.01	1.00	1.01	1.01
20% Croscarmelosa Lote 4			20% Croscarmelosa Lote 5			20% Croscarmelosa Lote 6		
5-6kP	Réplica	Promedio	8-9kP	Réplica	Promedio	11-12kP	Réplica	Promedio
1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.00	1.02	1.01
1.03	1.00	1.02	0.99	1.02	1.01	0.99	1.03	1.01
1.01	1.02	1.02	1.02	1.01	1.02	1.02	1.02	1.02
1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.02	1.02
1.01	1.00	1.01	1.00	1.00	1.00	1.01	1.01	1.01
1.02	1.01	1.02	1.01	1.01	1.01	1.01	1.00	1.01
1.01	1.00	1.01	1.01	1.02	1.02	1.00	1.01	1.01
1.00	1.02	1.01	1.00	1.01	1.01	1.02	1.02	1.02
1.02	1.02	1.02	1.02	1.00	1.01	1.01	1.01	1.01
1.01	1.00	1.01	1.00	1.01	1.01	1.01	1.02	1.02

ANOVA

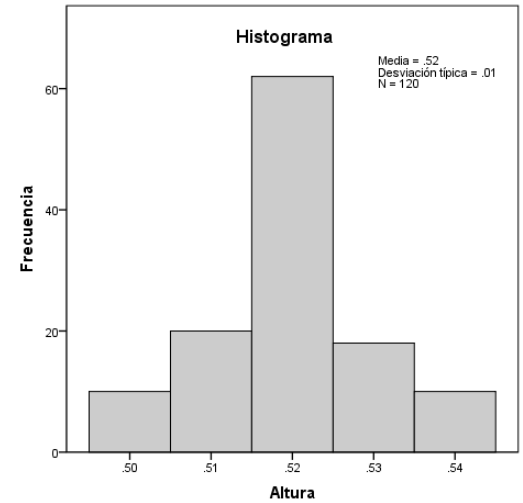
Diámetro					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	.000	5	.000	.930	.469
Intra-grupos	.002	54	.000		
Total	.002	59			

12.4. 2.3. Normalidad, homocedasticidad y ANADEVa de un factor para los datos de altura

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Altura	.260	120	.000	.881	120	.000

a. Corrección de la significación de Lilliefors



Prueba de homogeneidad de la varianza

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Altura Basándose en la media	.014	9	110	1.368
Basándose en la mediana.	.054	9	110	1.112
Basándose en la mediana y con gl corregido	.054	9	109.973	1.257
Basándose en la media recortada	.011	9	110	1.036

Tratamiento de los datos para ANADEVa de un factor.

5% Croscarmelosa Lote 1			5% Croscarmelosa Lote 2			5% Croscarmelosa Lote 3		
5-6kP	Réplica	Promedio	8-9kP	Réplica	Promedio	11-12kP	Réplica	Promedio
0.50	0.52	0.51	0.53	0.52	0.53	0.52	0.53	0.53
0.52	0.50	0.51	0.52	0.53	0.53	0.51	0.52	0.52
0.53	0.51	0.52	0.50	0.52	0.51	0.53	0.51	0.52
0.52	0.52	0.52	0.53	0.50	0.52	0.52	0.52	0.52
0.52	0.51	0.52	0.52	0.51	0.52	0.50	0.54	0.52
0.53	0.52	0.53	0.51	0.52	0.52	0.54	0.50	0.52
0.52	0.53	0.53	0.52	0.54	0.53	0.53	0.51	0.52
0.51	0.52	0.52	0.54	0.52	0.53	0.52	0.53	0.53
0.52	0.54	0.53	0.53	0.51	0.52	0.53	0.52	0.53
0.54	0.51	0.53	0.52	0.52	0.52	0.52	0.51	0.52
20% Croscarmelosa Lote 4			20% Croscarmelosa Lote 5			20% Croscarmelosa Lote 6		
5-6kP	Réplica	Promedio	8-9kP	Réplica	Promedio	11-12kP	Réplica	Promedio
0.52	0.52	0.52	0.51	0.54	0.53	0.52	0.51	0.52
0.52	0.51	0.52	0.54	0.52	0.53	0.53	0.52	0.53
0.52	0.54	0.53	0.52	0.52	0.52	0.52	0.52	0.52
0.54	0.52	0.53	0.51	0.53	0.52	0.52	0.51	0.52
0.53	0.53	0.53	0.52	0.52	0.52	0.52	0.52	0.52
0.52	0.52	0.52	0.53	0.52	0.53	0.51	0.52	0.52
0.50	0.52	0.51	0.52	0.51	0.52	0.52	0.52	0.52
0.52	0.50	0.51	0.52	0.52	0.52	0.53	0.51	0.52
0.52	0.51	0.52	0.50	0.52	0.51	0.52	0.52	0.52
0.52	0.52	0.52	0.52	0.50	0.51	0.52	0.52	0.52

ANOVA

Altura

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	.000	5	.000	225	.950
Intra-grupos	.002	54	.000		
Total	.002	59			

12.4. 2.4. Normalidad y homocedasticidad para los datos de dureza

Pruebas de normalidad

Lote	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Dureza 1.00	.175	40	.004	.939	40	.032
2.00	.232	40	.000	.920	40	.008
3.00	.155	40	.017	.923	40	.009

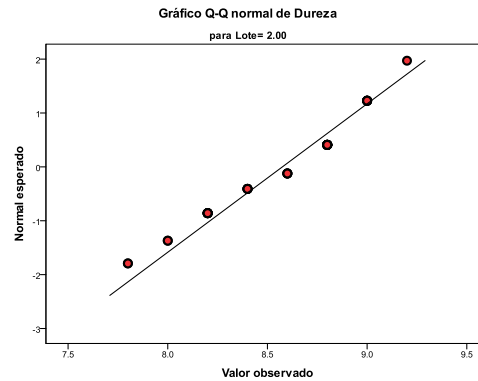
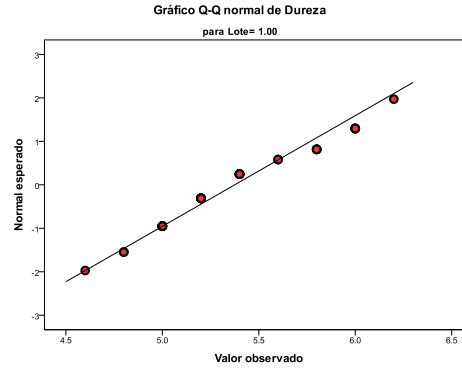
a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de homogeneidad de la varianza

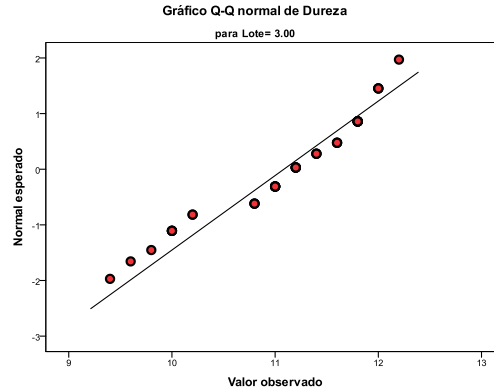
	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Dureza Basándose en la media	4.196	2	117	.017
Lote 1	3.646	2	117	.089
Lote 2	3.646	2	103.431	.070
Lote 3	4.210	2	117	.057

Lote 1			
5% Croscarmelosa		20% Croscarmelosa	
5-6kP	Réplica	5-6kP	Réplica
4.6	5.2	5.4	5.8
4.8	6.0	5.0	6.0
5.2	5.0	5.2	5.4
5.2	5.2	5.4	5.6
5.0	6.0	5.2	5.8
5.0	6.2	4.8	6.0
5.4	5.8	5.2	5.0
5.4	5.4	5.4	5.2
5.8	6.0	5.2	5.4
5.0	5.2	5.0	5.6

Lote 2			
5% Croscarmelosa		20% Croscarmelosa	
8-9kP	Réplica	8-9kP	Réplica
8.0	8.4	9.2	8.8
8.2	8.2	8.6	8.2
7.8	8.4	8.4	8.6
8.4	8.6	8.2	8.4
8.4	8.0	8.6	8.6
8.0	8.6	8.4	8.8
8.2	8.4	8.8	9.0
8.0	8.6	8.4	9.4
8.4	8.8	9.0	8.6
8.2	9.0	9.2	8.8



Lote 3			
5% Croscarmelosa		20% Croscarmelosa	
11-12kP	Réplica	11-12kP	Réplica
11.4	11.6	11.4	11.4
10.8	12.0	12.0	10.8
11.8	12.2	11.4	11.8
11.0	11.6	11.8	11.0
10.8	11.4	11.6	10.8
11.0	12.0	11.8	11.0
11.6	11.2	12.0	11.6
12.0	11.8	11.8	12.0
11.8	11.8	11.2	11.8
11.2	11.6	11.0	11.2



12.4.2.5. ANADEVa de dos factores y comprobación de supuestos

a) Friabilidad

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Friabilidad

Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	.942a	5	.188	52.712	.000
Intersección	1.525	1	1.525	426.683	.000
Croscarmelosa	.125	1	.125	34.929	.001
Dureza	.766	2	.383	107.126	.000
Croscarmelosa * Dureza	.051	2	.026	7.189	.026
Error	.021	6	.004		
Total	2.489	12			
Total corregida	.963	11			

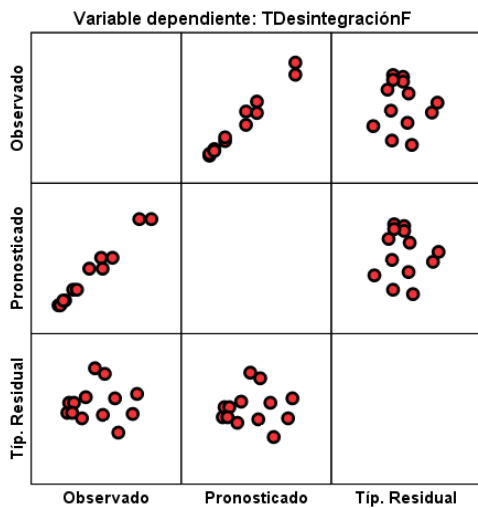
a. R cuadrado = .978 (R cuadrado corregida = .959)

Pruebas de normalidad

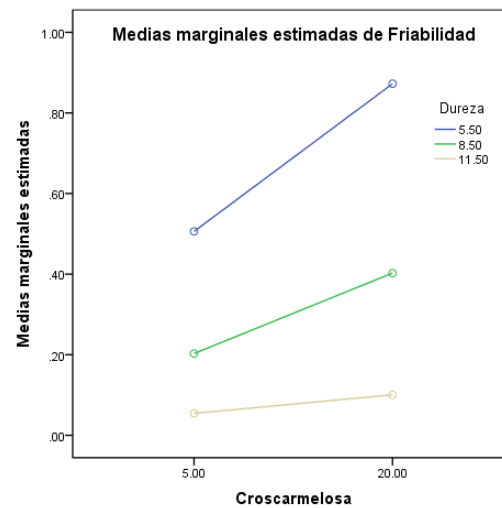
	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Residuo para Friabilidad	.139	12	.200*	.926	12	.338

a. Corrección de la significación de Lilliefors

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.



Modelo: Intersección + Croscarmelosa + Dureza + Croscarmelosa * Dureza



b) Tiempo de desintegración farmacopeico

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: TDesintegraciónF

Origen	Suma de cuadrados	tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	105307.000a		5	21061.400	471.524	.000
Intersección	180075.000		1	180075.000	4031.530	.000
Croscarmelosa	15696.333		1	15696.333	351.410	.000
Dureza	79365.500		2	39682.750	888.420	.000
Croscarmelosa * Dureza	10245.167		2	5122.583	114.685	.000
Error	268.000		6	44.667		
Total	285650.000		12			
Total corregida	105575.000		11			

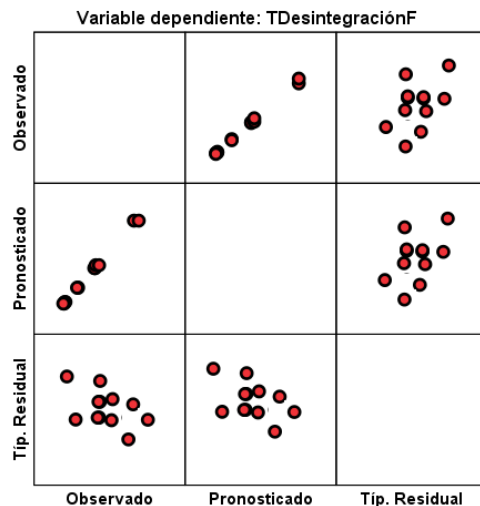
a. R cuadrado = .997 (R cuadrado corregida = .995)

Pruebas de normalidad

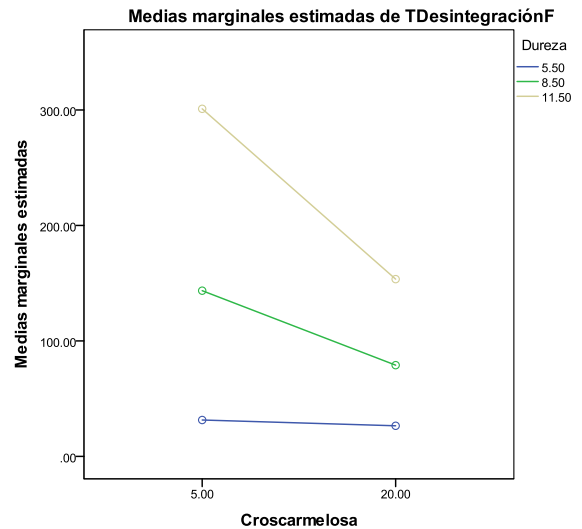
	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Residuo para Friabilidad	.139	12	.200*	.926	12	.459

a. Corrección de la significación de Lilliefors

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.



Modelo\ Intersección + Croscarmelosa + Dureza + Croscarmelosa * Dureza



c) Tiempo de humectación

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: THumectación

Origen	Suma de cuadrados	tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	97519.667a		5	19503.933	6883.741	.000
Intersección	152325.333		1	152325.333	53761.882	.000
Croscarmelosa	14981.333		1	14981.333	5287.529	.000
Dureza	73486.167		2	36743.083	12968.147	.000
Croscarmelosa * Dureza	9052.167		2	4526.083	1597.441	.000
Error	17.000		6	2.833		
Total	249862.000		12			
Total corregida	97536.667		11			

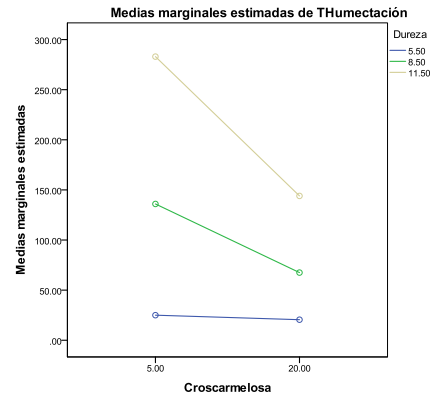
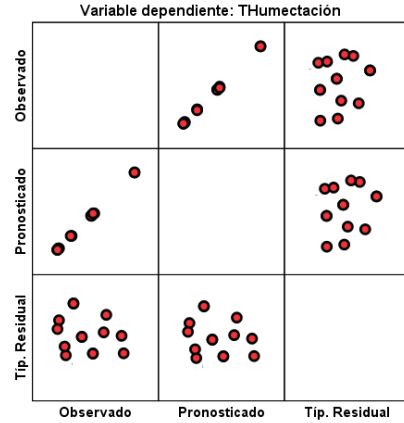
a. R cuadrado = 1.000 (R cuadrado corregida = 1.000)

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Residuo para THumectación	.123	12	.200*	.973	12	.938

a. Corrección de la significación de Lilliefors

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.



d) Porcentaje de agua absorbido

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Porcentaje_Agua_absorbido

Origen	Suma de cuadrados	tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	11578.261a		5	2315.652	247.842	.000
Intersección	111413.359		1	111413.359	11924.487	.000
Croscarmelosa	859.367		1	859.367	91.977	.000
Dureza	9623.358		2	4811.679	514.990	.000
Croscarmelosa * Dureza	1095.536		2	547.768	58.627	.000
Error	56.059		6	9.343		
Total	123047.680		12			
Total corregida	11634.320		11			

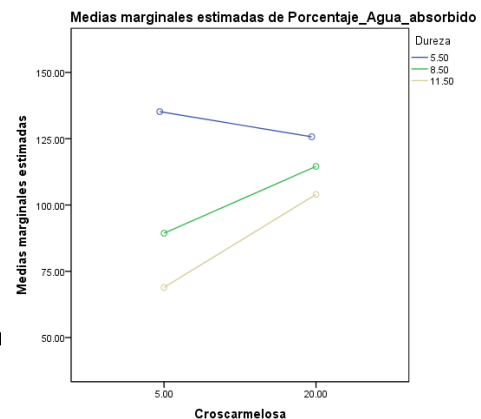
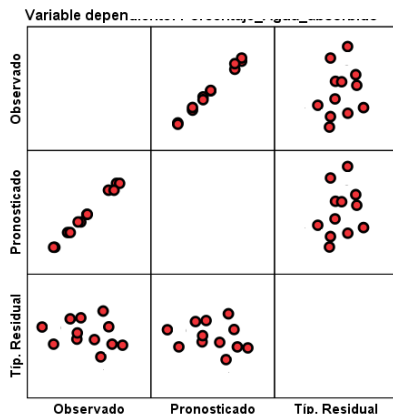
a. R cuadrado = .995 (R cuadrado corregida = .991)

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Residuo para Porcentaje_Agua_absorbido	.123	12	.200*	.980	12	.982

a. Corrección de la significación de Lilliefors

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.



e) Tiempo de desintegración pasivo

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: TDPasivo

Origen	Suma de cuadrados	tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	308822.014a		5	61764.403	245.533	.000
Intersección	769677.401		1	769677.401	3059.709	.000
Croscarmelosa	21.068		1	21.068	.084	.782
Dureza	308790.807		2	154395.403	613.770	.000
Croscarmelosa * Dureza	10.140		2	5.070	.020	.980
Error	1509.315		6	251.553		
Total	1080008.730		12			
Total corregida	310331.329		11			

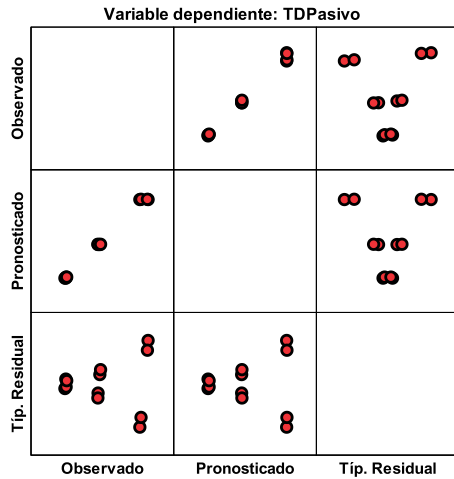
a. R cuadrado = .995 (R cuadrado corregida = .991)

Pruebas de normalidad

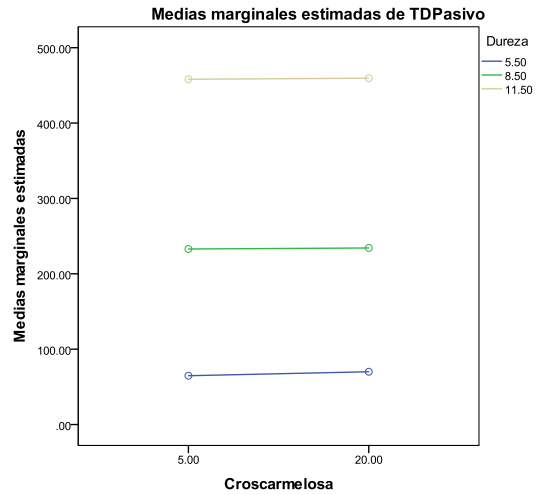
	Kolmogorov-Smirnova		Shapiro-Wilk			
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Residuo para TDPasivo	.116	12	.200*	.973	12	.940

a. Corrección de la significación de Lilliefors

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.



Modelo: Intersección + Croscarmelosa + Dureza + Croscarmelosa * Dureza



12.4.2.6. Ajuste de ecuaciones de regresión y coeficientes

a) % Friabilidad

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.980	.960	.945	.06965
2	.989	.978	.965	.05539

Coefficientes

Modelo 2	Coefficientes no estandarizados		Coefficientes tipificados		t	Sig.
	B	Error típ.	Beta			
(Constante)	1.444	.264			5.458	.001
Dureza	-.210	.065	-1.813		-3.211	.015
Croscarmelosa_Dureza	-.004	.001	-.918		-4.091	.005
Croscarmelosa_2	.002	.000	1.161		5.698	.001
Dureza_2	.009	.004	1.323		2.377	.019

b) Tiempo de desintegración farmacopeico

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.995	.989	.985	11.82908
2	.998	.997	.995	7.17179

Coefficientes

Modelo 2	Coefficientes no estandarizados		Coefficientes tipificados		t	Sig.
	B	Error típ.	Beta			
1(Constante)	-107.542	34.247			-3.140	.016
Dureza	20.958	8.457	.547		2.478	.042
Croscarmelosa_Dureza	-1.583	.113	-1.233		-14.050	.000
Croscarmelosa_2	.345	.040	.691		8.663	.000
Dureza_2	1.875	.488	.837		3.842	.006

c) Tiempo de humectación

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.996	.992	.990	9.61173
2	.998	.997	.999	1.85325

Coefficientes

Modelo 2	Coefficientes no estandarizados		Coefficientes tipificados		t	Sig.
	B	Error típ.	Beta			
(Constante)	-104.953	8.850			-11.860	.000
Dureza	19.542	2.185	.531		8.942	.000
Croscarmelosa_Dureza	-1.494	.029	-1.211		-51.319	.000
Croscarmelosa_2	.320	.010	.665		31.023	.000
Dureza_2	1.819	.126	.845		14.429	.000

c) Porcentaje de agua absorbida

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.956	.915	.883	11.12619
2	.993	.986	.989	4.76627

Coefficientes

Modelo 2	Coefficients no estandarizados		Coefficients tipificados		Sig.
	B	Error tip.	Beta	t	
(Constante)	346.431	22.760		15.221	.000
Dureza	-50.589	5.620	-.3980	-9.001	.000
Croscarmelosa_Dureza	.495	.075	1.162	6.610	.000
Croscarmelosa_2	-.123	.027	-.742	-4.648	.002
Dureza_2	1.962	.324	2.637	6.049	.001

12.4.2.7. Ajuste de curvas de regresión

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación
Lineal	.923	.851	.836	13.166
Logarítmica	.972	.945	.940	7.991
Inversa	.923	.851	.836	13.160
Cuadrática	.966	.932	.917	9.342
Cúbica	.978	.957	.931	8.887
Compuesto	.960	.922	.914	.105
Potencia	.959	.919	.911	.107
Exponencial	.960	.922	.914	.105

Modelo seleccionado: Logarítmico

Coefficientes

	Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados		Sig.
	B	Error típico	Beta	t	
ln(TH)	-31.871	2.429	-.972	-13.122	.000
(Constante)	234.388	10.769		21.765	.000



**Anexo 12.5.1.
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

Suspensión de ibuprofeno para uso pediátrico			Procedimiento de fabricación	
			PNO: _____	En vigor: _____
Escrito por: David Rodríguez	Revisado por: I Gómez	Aprobado por: A Navarrete	Substituye a: _____	
			Próxima revisión: _____	

Página 1 de 5

1.- Tamaño estándar del lote: 200.0 mL

2.- Descripción: Suspensión blanca, fácil de resuspender, color y olor característico.

3.- Seguridad: El personal involucrado en la manufactura y control de suspensiones, deberá portar bata blanca limpia en buen estado y cerrada. Cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería. Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actué como supervisor.

4.- Equipo y material

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cronómetro • 3 Vasos de vidrio de precipitado de 250mL • Espátula de acero • Agitador de vidrio • Probeta graduada de vidrio de 100mL • 2 Jeringas de 5 mL • Piseta • Vaso dosificador • Cucharón de 50mL | <ul style="list-style-type: none"> • Balanza analítica • Agitador Ultraturax • Potenciómetro • Viscosímetro Brookfield RVT con agujas • 2 Parrilla con agitador magnético |
|---|--|

5.- Orden de producción:

Formulación 1									
Clave	Componente	Porcentaje (%)	Para 200 mL	Lote N°	Cantidad pesada	Surtió	Fecha	Verificó	Fecha
	Tween 80	0.5	1 mL						
	Glicerina	5.0	10.0 mL						
	Ibuprofeno	2.0	4.0 g						
	Avicel RC 591	0.25	0.5 g						
	Goma Xantana	0.7	1.4 g						
	Isomaltosa 720	7.5	15.0 g						
	Benzoato de sodio	0.3	0.60 g						
	Ácido Cítrico	0.3	0.60 g						
	Agua c.b.p.		200mL						



Formulación 2

Clave	Componente	Porcentaje (%)	Para 200 mL	Lote N°	Cantidad pesada	Surtió	Fecha	Verificó	Fecha
	Tween 80	0.5	1 mL						
	Glicerina	5.0	10.0 mL						
	Ibuprofeno	2.0	4.0 g						
	Avicel RC 591	1.25	2.5 g						
	Goma Xantana	0.7	1.4 g						
	Isomaltosa 720	7.5	15.0 g						
	Benzoato de sodio	0.3	0.60 g						
	Ácido Cítrico	0.3	0.60 g						
	Agua c.b.p.		200mL						

Formulación 3

Clave	Componente	Porcentaje (%)	Para 200 mL	Lote N°	Cantidad pesada	Surtió	Fecha	Verificó	Fecha
	Tween 80	2.0	4 mL						
	Glicerina	5.0	10.0 mL						
	Ibuprofeno	2.0	4.0 g						
	Avicel RC 591	0.25	0.5 g						
	Goma Xantana	0.7	1.4 g						
	Isomaltosa 720	7.5	15.0 g						
	Benzoato de sodio	0.3	0.60 g						
	Ácido Cítrico	0.3	0.60 g						
	Agua c.b.p.		200mL						

Formulación 4

Clave	Componente	Porcentaje (%)	Para 200 mL	Lote N°	Cantidad pesada	Surtió	Fecha	Verificó	Fecha
	Tween 80	2.0	4 mL						
	Glicerina	5.0	10.0 mL						
	Ibuprofeno	2.0	4.0 g						
	Avicel RC 591	1.25	2.5 g						
	Goma Xantana	0.7	0.7 g						
	Isomaltosa 720	7.5	15.0 g						
	Benzoato de sodio	0.3	0.60 g						
	Ácido Cítrico	0.3	0.60 g						
	Agua c.b.p.		200mL						

6.- Procedimiento

6.1.- Surtido y pesado de materias primas

Realizó

Verificó

a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas



- | | | |
|--|-------|-------|
| b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas | _____ | _____ |
| c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas | _____ | _____ |
| d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas | _____ | _____ |
| e) Pesar e identificar las materias primas | _____ | _____ |
| f) Verificar el pesado de las materias primas | _____ | _____ |
| g) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida | _____ | _____ |
| h) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas | _____ | _____ |
| i) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado | _____ | _____ |

6.2.- Fabricación del granel

Realizó

Verificó

- | | | |
|--|-------|-------|
| a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado. | _____ | _____ |
| b) Identificar el cubículo asignado. | _____ | _____ |
| c) En un vaso de precipitado de 250mL, verter aproximadamente 60mL de agua y disolver Avicel RC 591 con agitador de vidrio. | _____ | _____ |
| d) A la mezcla del inciso c) agregar la goma xantana. Integrar con agitador de vidrio. Mezcla "A" . | _____ | _____ |
| e) En un vaso de precipitado de 250mL, verter aproximadamente 50mL de agua y colocar en parrilla de agitación con agitador magnético. Posteriormente disolver isomaltosa 720. La solución vuelve a ser translúcida. | _____ | _____ |
| f) A la mezcla del inciso e) se agrega el benzoato de sodio con agitación. Mezcla "B" . La mezcla vuelve a ser translúcida. | _____ | _____ |
| g) Adicionar la mezcla "A" hacia la mezcla "B". Integrar las fases con agitador de vidrio | _____ | _____ |
| h) En el vaso de precipitado de la mezcla B agregar aproximadamente 10mL de agua y disolver el ácido cítrico con agitación en la parrilla. Una vez disuelto verter sobre la mezcla A | _____ | _____ |
| i) En un vaso de precipitado de 250mL verter aproximadamente 40mL de agua y colocar en parrilla de agitación con agitador magnético. Posteriormente verter la glicerina con agitación constante. Finalmente agregar paulatinamente el Tween. La glicerina y el Tween se dosifican en jeringa graduada. | _____ | _____ |



j) A la mezcla del inciso i) verter el ibuprofeno y agitar en parrilla de 5 a 10 minutos. **Mezcla "C"**

Inició _____ hrs. Terminó: _____ hrs.

k) Verter la "Mezcla C" a la mezcla al vaso de precipitado de la "Mezcla A" y aforar a 200mL con agua destilada

l) Mezclar con el Ultraturax por 3 minutos.

Inició: _____ hrs. Terminó: _____ hrs.

m) Evalúe la calidad del lote fabricado:

- Descripción
- pH (3.6 – 4.6)
- Viscosidad (aguja no.2 , 50rpm.- 300 – 600 cps)
- Volumen de sedimentación (lectura 1, 24 y 168 horas después de concluir la fabricación)
- Resuspendibilidad

n) Dictamen de control de calidad

Conciliación parcial:

Volumen teórico: _____ mL (1). Volumen real: _____ mL (2).

% Rendimiento = $2/1 \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Observaciones:

6.3.- Orden de acondicionamiento

Material	Clave	Lote No.	p/ pieza	Realizó	Fecha	Superviso	Fecha

Realizó

Verificó

a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado

b) Verificar la identidad de los materiales surtidos

c) Identificar el cubículo asignado

d) Acondicionar el producto

Conciliación de acondicionamiento:

Número de piezas teóricas acondicionadas: _____ (1)

Número de piezas reales acondicionadas : _____ (2)

% Rendimiento: $2/1 \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Observaciones:



CONCILIACIÓN FINAL:

Volumen teórico: _____ (1) Merma de Control de Calidad: _____

Volumen final obtenido: _____ (2)

% Rendimiento final: $2 / 1 \times 100 =$ _____ Volumen teórico: _____ (1)

Merma de Control de Calidad: _____

Volumen final obtenido: _____ (2)

% Rendimiento final: $2 / 1 \times 100 =$ _____

Comentarios finales: _____



**Anexo 12.5.2.
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

Tabletas de desintegración oral (ODT) de ibuprofeno			Procedimiento de fabricación	
			PNO: _____	En vigor: _____
Escrito por: David Rodríguez	Revisado por: I Gómez	Aprobado por: A Navarrete	Substituye a: _____	
			Próxima revisión: _____	

Página 1 de 4

1.- Tamaño estándar del lote: _____ Tabletas

2.- Descripción: Tableta redonda blanca, plana, lisa, ligero sabor dulce.

3.- Seguridad: El personal involucrado en la manufactura y control de suspensiones, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada. Cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería. Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actué como supervisor.

4.- Equipo y material

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cucharones de plástico (2) • Espátula de acero inoxidable de dos puntas • Tamiz de acero inoxidable # 30 • Mezclador de doble cono acero inoxidable • Calibrador Vernier • Cronómetro • Bolsas de plástico • Pinzas • Vidrio de reloj | <ul style="list-style-type: none"> • Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm (2) • Balanza analítica. • Tableteadora con juego de punzones y matriz de 10 mm de diámetro • Medidor de dureza Schleuniger • Desintegrador ELECSA • Friabilizador Temsa • Caja Petri • Papel filtro Whatman |
|---|--|

5.- Orden de producción:

Formulación 1									
Clave	Componente	Porcentaje (%)	Para 1 tab (mg)	Lote N°	Cantidad pesada	Surtió	Fecha	Verificó	Fecha
	Ibuprofeno DC 90%	63.0	221.0						
	Isomaltosa 721	21.2	74.0						
	Crospovidona	10.0	35.0						
	Croscaramelosa Sódica	5.0	18.0						
	Estearato de magnesio	0.8	3.0						

Formulación 2									
Clave	Componente	Porcentaje (%)	Para 1 tab (mg)	Lote N°	Cantidad pesada	Surtió	Fecha	Verificó	Fecha
	Ibuprofeno DC 90%	63.0	221.0						
	Isomaltosa 721	6.2	22.0						
	Crospovidona	10.0	35.0						
	Croscaramelosa Sódica	20.0	70.0						
	Estearato de magnesio	0.8	3.0						



6.- Procedimiento

6.1.- Surtido y pesado de materias primas

Realizó

Verificó

- a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas
- b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas.
- c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas
- d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas
- e) Pesar e identificar las materias primas
- f) Verificar el pesado de las materias primas
- g) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida
- h) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas
- i) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

6.2.- Surtido y pesado de materias primas

Realizó

Verificó

- a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado
- b) Identificar el cubículo asignado
- c) Tamizar por malla el No. 30 el estearato de magnesio y el ibuprofeno. Recibir los materiales en bolsa de plástico.
- d) Mezclar a 25rpm durante 5 minutos crospovidona, croscaramelosa sódica, isomaltosa y aproximadamente un cuarto de la cantidad de ibuprofeno. Mezcla "A".
- e) Terminado el mezclado, agregar el resto de ibuprofeno y el estearato de magnesio. Mezclar a 25 rpm por 5 minutos. Mezcla "B".
- f) Vacíe la mezcla obtenida en el paso anterior en una bolsa de polietileno tarada. Identifique y pese.

_____	_____
_____	_____
_____	_____
Inició _____ hrs. Terminó: _____ hrs.	
_____	_____
Inició _____ hrs. Terminó: _____ hrs.	
_____	_____
Inició _____ hrs. Terminó: _____ hrs.	
_____	_____

Conciliación parcial:

Peso teórico: _____ gramos (1)
 Peso obtenido: _____ gramos (2)
 $\% \text{ Rendimiento} = \frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$
 Observaciones _____



6.3. Compresión

Realizó

a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de compresión

b) Identificar el cubículo asignado

c) Verificar la limpieza de la tableteadora y que está equipada con punzones cóncavos, lisos de 10 mm.

d) Alimentar la tolva de la tableteadora con el granel

e) Ajustar manualmente la máquina tableteadora:

Peso promedio: 350 mg ± 5% (333.0 – 368.0 mg);

Intervalos de dureza (cada formulación deberá tener las siguientes durezas):

5-6kp, 8-9kp y 11-12kp. Aproximadamente cada lote deberá tener 200 tabletas.

f) Comprimir el lote, tomando una muestra de 10 tabletas cada minuto, durante todo el tiempo que dure el proceso de compresión.

Inició: _____ hrs. Terminó: _____ hrs.

g) Verificar la variación de peso y dureza en las muestras tomadas durante la compresión.

h) Reciba las tabletas obtenidas en una bolsa de polietileno tarada. Identifique y pese el granel obtenido.

i) Evalúe la calidad del lote fabricado.

Descripción: tableta redonda plana, de color blanco uniforme

Diámetro: _____ mm +/- 5%

Peso promedio: 350.0 mg +/- 5% (333.0 – 368.0 mg);

Tiempo de desintegración: menor a 30 segundos

Dureza: _____ kp

Friabilidad: inferior al 1%.

Tiempo de humectación: menor a 30 segundos

Porcentaje de agua absorbido: _____ %

Conciliación parcial (compresión) :

Peso teórico: _____ gramos = _____ tabletas (1)

Peso real: _____ gramos = _____ tabletas (2)

% Rendimiento = $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Mermas del proceso de compresión: Ajuste de equipo: _____ tabletas

Control en proceso: _____ tabletas Control de calidad: _____ tabletas

Observaciones: _____

6.4.-Orden de Acondicionamiento

Material	Clave	Lote No.	P/ pieza	Realizó	Fecha	Supervisó	Fecha



Realizó

Verificó

a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado

b) Verificar la identidad de los materiales surtidos

c) Identificar el cubículo asignado

d) Acondicionar el producto

Conciliación de acondicionamiento:

Número de piezas teóricas acondicionadas: _____ (1)

Número de piezas reales acondicionadas : _____ (2)

% Rendimiento: $2/1 \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Observaciones: _____

CONCILIACIÓN FINAL:

Tabletas teóricas: _____ (1) Tabletas defectuosas: _____

Merma de Control de Calidad: _____ Tabletas finales obtenidas: _____ (2)

% Rendimiento final: $2 / 1 \times 100 = \quad$

Comentarios finales: _____

Referencias

- 1.- Merck Index
- 2.- PubChem. (2005). Recuperado de: pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. Consultada 28 de septiembre del 2013.
- 3.- International Nonproprietary Names, WHO. n.d. Recuperado de: www.who.int/medicines/services/inn/en. Consultada 28 de septiembre del 2013
- 4.- Myers, Richard. (2007). *The 100 Most Important Chemical Compounds: A Reference Guide*. (2^{da} ed.). E.U.: Greenwood Publishing Group. pág. 150.
- 5.- Bushra, Rabia y Aslam Nousheen. (2010). An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal*, 25(3): 155-161.
- 6.- Rainsford, K.D. (2012). *Ibuprofen: pharmacology, therapeutics and side effects*. E.U.: Springer.
- 7.- Rang, H.P., Dale, M.M., et. al. (2008). *Rang y Dale: Farmacología*. (6^a ed.). España: Elsevier. pp. 202-228.
- 8.- Burke, A., Smyth, E. y Fitzgerald, G.A. *Analgesic, antipyretic and antiinflammatory agents; Pharmacotherapy of gout*. En: Bruntom, L.L., Lazo, J.S. y Parker, K.L. (editores). *Goodmans and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. (11^a ed.). E.U., New York: McGraw Hill, 2006. pp. 676-700.
- 9.- Suri, A., Grundy, B.L. y Derendorf, H. (1997). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enantiomers of ibuprofen and flurbiprofen after oral administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 35:1-8.
- 10.- Rainsford, K.D. (2009). *Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacology*, 17:275-342.
- 11.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicano. FEUM. 10a ed.: Publicaciones e impresiones de calidad S. A. de C. V. México.
- 12.- Sinko Patrick J. y Singh Yashveer (edit.). (2011). *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences*. (6^a ed.). E.U.:Lippincott Williams & Wilkins. pp. 386-418, 469-490 y 505.
- 13.- Florence Alexander T. y Attwood David (2011). *Physicochemical principles of pharmacy*. (5^a ed.). E.U.: Pharmaceutical Press. pp. 242-252 y 265-275.
- 14.- Kulshreshtha Alok K., Singh Onkar N. y Wall G. Michael (edit.). (2010). *Pharmaceutical suspensions; from formulation development to manufacturing*. (1^a ed.). E.U.: Springer.
- 15.- Shargel Leon, Wu-Pong Susanna y Yu B.C. Andrew. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*. (5^a ed.). E.U.: Mc Graw Hill. pp. 415-418.
- 16.- Naim, J. G., (2003). *Suspensiones*. En Genaro, R.A. (Edt.), *Remington de Farmacia, Tomo I*. (20^a ed.). Argentina: Panamericana. pp. 775-776 y 838-842
- 17.- Maroon Samuel H. y Prutton Carl F. (1999). *Fundamentos de fisicoquímica*. (1^a ed.). México: Limusa Noriega Editores. pp. 813, 817-822, 849-850, 857-861 y 865-867.
- 18.- Liu Rong (edit.). (2008). *Water-insoluble drug formulation*. (2a ed.). E.U.: CRC Press. pp. 256-268.
- 19.- Shaw Duncan J.(1992). *Introduction to colloid and surface chemistry*. (4a ed.). E.U.: Butterworth Heinemann. pp. 210-212.
- 20.- Kenneth S. Alexander, et. al. (2010). *Interpretation of the hindered settling of calcium carbonate suspensions in terms of permeability*. (3a ed). E.U. Taylor & Francis Group. pp. 401-406.
- 21.- Lewis Jennifer A. (2000). Colloidal processing of ceramics. *J. Am. Ceram. Soc.* 83:2341-2359.
- 22.- Snabre Patrick y Pouligny Bernard. (2008). Size segregation in a fluid-like or gel-like suspension settling under gravity or in a centrifuge. *Langmuir*, 24:13338-13347.

- 23.- Salager Jean-Louis (2000). *Emulsion properties and related know-how to attain them*. En Nielloud Françoise y Marti-Mestre Gilberte (edit.). *Pharmaceutical emulsions and suspensions*. (2ª ed.). E.U.: CRC Press.
- 24.- Berres Stefan y Bürger Raimund. (2003). On gravity and centrifugal settling of polydisperse suspensions forming compressible sediments. *Int. J. of Solids and Stru.* 40:4965–4987.
- 25.- Ortega Rivas E. (2005). Non-thermal food engineering operations, food engineering series. (2ª ed.). E.U.:CRC Press. pp. 163-180.
- 26.- Mott Robert L. (2006). *Mecánica de fluidos*. (6ª ed.). Argentina: Pearson Educación. pág. 361.
- 27.- Solé Antonio Creus. (2008). *Instrumentación Industrial*. (8ª ed.). España: Marcombo. pp. 358-360.
- 28.- Yamaguchi H. (2008). *Engineering fluid mechanics*. (5a ed.). E.U.: Springer. pp. 399-408.
- 29.- Ludger O. (2007). *Food Physics. Physical Properties — Measurement and Applications*. (3a ed.). E.U.: Springer. pp. 137-146.
- 30.- Niazi Sarfaraz K. (2009). *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: liquid products, Volume 3*. (2ª ed.). E.U.: Informa Healthcare.
- 31.- FMC biopolymer (2013). Recuperado de: usuarios.advance/Brochure%20of%20Avicel%20RC-591.pdf. Consultada 15 de octubre del 2013.
- 32.- Raymond C. Rowe, et. al. (edits.). (2006). *Handbook of pharmaceutical excipients*. (6ª ed.). E.U.: Pharmaceutical Press.
- 33.- Suárez Alberto, et. al. (2007). Sistema de información para consulta y selección de colorantes de uso en medicamentos y cosméticos. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* 36:23-43.
- 34.- Kumar K.P.Sampath, et. al. (2012). Taste masked suspension. *The Phar. Inno.* 1:1-6.
- 35.- Bhowmik Debjit, et. al. (2009). Fast dissolving tablet: A review on evolution of novel drug delivery system and new market opportunities. *Der. Pharmacia Lettre.* 1:262-276.
- 36.- Deepak K. (2004). Orally disintegrating tablets; Tablets and capsules. 7:30-35.
- 37.- Meeus Liesbeth. (2011). The growth of ODTs. *Pharma. Tech. Eur.* 23:28-30.
- 38.-. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2008). *Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets*.
- 39.- Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica 32ª edición.
- 40.- Garfias P. Alejandro, Amador G. Enrique y Hernández B. Efrén (2010). ¿Qué sabe Ud. acerca de... tabletas de desintegración oral (ODT's)? *R. Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 41:50-55.
- 41.- McLaughlin Rosie, Banbury Susan y Crowley Kieran. (2009). Orally disintegrating tablets the effect of recent FDA guidance on ODT technologies and applications. *Pharm. Tech.*
- 42.- Garg Ashish y Gupta M.M. (2013). Mouth dissolving tablets: A review. *J. of Drug Del. & Ther.* 3:207-214
- 43.- Deepak Sharma, et. al. (2012). Fast disintegrating tablets: A new era in novel drug delivery system and new market opportunities. *J. of Drug Del. & Ther.* 2:74-86
- 44.- Siddiqui Md.Nehal, et. al. (2010). Fast dissolving tablets: Preparation, characterization and evaluation; an overview. *Int. J. of Phar. Sci. Rev. and Res.* 4:87-96.
- 45.- Yadav Garima, et al. (2012). Fast dissolving tablets recent advantages: A review. *Int. J. of Phar. Sci. Rev. and Res.* 3:728 -736.
- 46.- Nayak Amit Kumar y Manna Kaushik. (2011). Current developments in orally disintegrating tablet technology. *J. Pharm. Educ. Res.* 2:21-34.
- 47.- Ashwini Gulati, et. al.(2012). Fast disintegrating tablets: A never-ending trend. *Nov. Sci. Int. J. of Phar. Sci.* 1:245 -253.

- 48.- Udaykumar.M, et. al. (2012). Fast dissolving tablets: New-fangled drug delivery system a comprehensive review. *Int. J. of Res. in Drug Del.* 2(3): 15-25.
- 49.- Bhowmik D, et. al. (2009). Fast dissolving tablet: An overview. *J. of Chem. and Phar. Res.* 1:163-177.
- 50.- Okudaa Yutaka, et. al. (2012). Further improvement of orally disintegrating tablets using micronized ethylcellulose *Int. J. of Phar.* 423:351– 359
- 51.- Mangal Mohit, et. al. (2012). Superdisintegrants: An updated review. *Int. J. of Res. in Drug Del.* 2:26-35
- 52.- Sayeed Abdul y Mohiuddin Mohd.Hamed. (2011). Mouth dissolving tablets: An overview. *Int. J. of Res. in Phar. and Biom. Sci.* 2:959-970.
- 53.- Shihora Hardik y Panda Subhranshu. (2011). Superdisintegrants, utility in dosage forms: A quick review. *Int. J. of Res. in Phar. and Biom. Sci.* 1:148-153.
- 54.- Shukla Dali, et. al. (2009). Mouth dissolving tablets II: An overview of evaluation techniques. *Sci. Phar.* 77:327–341.
- 55.- Park Jae Han, et. al. (2008). An alternative to the usp disintegration test for orally disintegrating tablets. *Phar. Tech.*
- 56.- Klancke James, et. al. (2003). Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *Diss.Tech.* 6-8
- 57.- Kraemer Johannes, et. al. Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 64:911-8.
- 58.- Dyson Michael. (2010). What might a person-centred model of teacher education look like in the 21st century? The transformism model of teacher education. *J. of Tran. Edu.* 8:3-21.
- 59.- Marrero Adriana y Trajtenberg Nicolás. (2009). Bauman, ambivalencia y después; sus descontentos y los nuestros. *Rev. De la Asoci. De la Socio. De la Edu.* 2. pp. 11-16.
- 60.- Salgado García Edgar. (2006). Manual de docencia universitaria; introducción al constructivismo en la educación superior. pp. 145-147.
- 61.- Pérez Carolina y Sepulveda Ma. Francisca. (2008).Taxonomía de Bloom. Recuperado de: mafrita.wordpress.com. Consultado 28 de noviembre del 2013.
- 62.- Szakonyi G. y Zelkó R. (2013) Prediction of oral disintegration time of fast disintegrating tablets using texture analyzer and computational optimization. *Int. J. of Phar.* 448:346–353
- 63.- Miller James N. y Miller Jane C. (2002). *Estadística y quimiometría para química analítica.* (4^a ed). España: Pearson. pp. 189-217.
- 64.- Montgomery Douglas C. (2002). *Diseño y análisis de experimentos.* (2^a ed.). México: Limusa Wiley. pp.76-82, 427-436 y 472-480.
- 65.- Dayhoff Judith E. y DeLeo James M. (2001). Artificial neural networks; Opening the black box. *Supplement to Cancer.* 91:1615-1635.
- 66.- Gupta Abhay y. Khan Mansoor A. (2013). Challenges of pediatric formulations: A FDA science perspective. *Inter. J. of Phar.* 457:337–358
- 67.- Strickley Robert G., Iwata Quynh, Wu Sylvia y Dahl Terrence C. (2008). Pediatric drugs—a review of commercially available oral formulations. *J. of Phar. Sci.* 97:1731-1774.
- 68.- Calderón Guzmán David, et. al. (2012). Medicamentos empleados en dosis pediátricas unitarias. *Acta Peditr. Mex.* 33:44-47
- 69.- Bautista Maldonado, Hugo. (2009). Evaluación del comportamiento de ibuprofeno 90, ibuprofeno 63, acetaminofen fino y acetaminofen grueso para compactación por compresión directa. México: UNAM. pp. 91 y 96-97.
- 70.- Del Rivero Ramírez L. Misael, et. al. (2009). *Manual de laboratorio de biofarmacia.* (1^a ed.). México.: Facultad de Química, UNAM. pp. 16-18.

- 71.- Suñé Negre, J.M., et. al. (2006). A new expert system (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur. J. Pharm. & Biopharm.* 64:351-359.
- 72.- Suñé Negre, J.M., et. al. (2008). Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur. J. Pharm. & Biopharm.* 69:10–19.
- 73.- Aguilar Díaz J. E. (2012). Predicting orally disintegrating tablets formulations of ibuprofen tablets: An application of the new SeDeM-ODT expert system. *Eur. J. Pharm. & Bio.* 80:638–648.
- 74.- Krause J. (2008). *Novel paediatric formulations for the drug sodium benzoate*. Ale. pp. 1-103.
- 75.- Lubrizol (2014). Recuperado de: lubrizol.com/Life-Documents/Pharmaceutical/Bulletins/Bulletin-22Oral-Suspensions.pdf. Consultada 16 de enero del 2014.
- 76.- Wade J.R. (2004). *Química orgánica*. (5ª ed). España: Prentice Hall. pp. 828-829.
- 77.- Secretaria de salud (2014). Recuperado de: salud.df.gob.mx/ssdf/index.php?option=com_cont. Consultada 17 de enero del 2014.
- 78.- Berenson M. L. (2006). *Estadística para administración*. (4ª ed.). México: Pearson. pp. 435-436.
- 79.- Velinova Ma. (2011). Sphere-to-rod transitions of nonionic surfactant micelles in aqueous solution modeled by molecular dynamics simulations. *Langmuir*, 27:14071-14077.
- 80.- Ben-Shaul A. y May S. (2001). Molecular theory of the sphere-to-rod transition and the second cmc in aqueous micellar solutions. *J. Phys. Chem. B.* 105:630-640.
- 81.- Pharma Ingredients & Services BASF (2013). Recuperado de: pharma-ingredients.basf.com/Documents/ENP/ExAct/Nr_016_2006-05_G-MEPML182_ExAct_No_16.pdf. Consultada 17 de octubre del 2013.
- 82.- Barrios-Vazquez S. y Villafuerte-Robles L. (2013). Functionality of GalenIQ 721 as excipient for direct compression tablets. *J. of App. Phar. Sci.* 3:008-019
- 83.- GalenIQ, Beneo. (2013). Recuperado de: higuchi-inc.pharma/excipient/isomalt_galenIQ721.pdf. Consultada 17 de octubre del 2013.
- 84.- Zhang Yeli, et. al. (2010). Comparison of superdisintegrants in orally disintegrating tablets. *Phar. Tech.* 54-61
- 85.- Kumare Mangesh M. et. al. Design of fast dissolving tablet of atenolol using novel co-processed superdisintegrant. *As. J. Pharm. Clin. Res.* 3:81-85.
- 86.- Gohel Mukesh C. et. al. (2007). Improving the tablet characteristics and dissolution profile of ibuprofen by using a novel coprocessed superdisintegrant: A technical note. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 1:E1-E6.
- 87.- Harris Daniel C. (2003). *Análisis químico cuantitativo*. (3ª ed.). España: Reverte. pp. 726.
- 88.- Myers R. H., Montgomery D.C. y Anderson-Cook C. (2009). *Response surface methodology: process and product optimization using designed experiments*. (3a ed). E.U.: Wiley. pp. 457-465.
- 89.- Suñé Negre Josep M. et. al. (2005). Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Método SeDeM. *Cienc. Technol. Pharm.* 3:125-136.
- 90.- Pabari RM y Ramtoola Z. (2012). Effect of a disintegration mechanism on wetting, water absorption, and disintegration time of orodispersible tablets. *J. of Young Phar.* 3: 157-163.
- 91.- Bi Y.X. Sunada H. y Danjo K. (1999). Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method. *Drug Develop. & Ind. Phar.* 5:571–581.
- 92.- NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

- 93.- Gonzalez Vidal N. L. y Gil Alegre M. E. (2013). UV analytical method suitability for investigation of bcs class 2 biowaivers: ibuprofen case. *Dissolution Technologies* 44-47.
- 94.- Van Arnum, P. 2012. Tomándole el pulso a las formulaciones y los desafíos en la entrega de fármacos y las tecnologías. *Phar. Tech.* 10(4), 16-19.
- 95.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Consultada el 18 de agosto del 2013, de www.inegi.org.mx/sistemas/temasv2/contenido/DemyPob/epobla28.asp?s=est&c=17509.
- 96.- Kaitin, H y Cohen, J. 2013. Ponderando el acceso y la viabilidad. *Phar. Techn.* 10(6), 61 y 70.
- 97.- Goede, A. L., Boedhram, R. R., Eckhardt, M., Hanff, L. M., Koch, B. C. P., Vermaat, C.H. y Vermes, A. 2012. Development and validation of a paediatric oral formulation of clonidine hydrochloride. *Inte. J. of Phar.* 433(1-2), 119-120.
- 98.- Gibson Mark (edit.). (2009). *Pharmaceutical preformulation and formulation; a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form.* (2a ed.). E.U.: Informa Healthcare. pág. 400.
- 99.- *Pabari Ritesh M. y Ramtoola Zebunnissa.* (2013). Application of face centred central composite design to optimise compression force and tablet diameter for the formulation of mechanically strong and fast disintegrating orodispersible tablets. *Int. J. of Phar.* 430:18-25
- 100.- Dudognon Emeline, *et. al.* (2008). Evidence for a New Crystalline Phase of Racemic Ibuprofen. *Phar. Res.* 12:2853-2858
- 101.- Ruey-Ching Hwang y Kowalski Donna L. (2005). Design of experiments for formulation development. *Phar. Tech.* 29:351-360.
- 102.- ICH Guidelines. Pharmaceutical Development Q8