



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LÁMINAS DE DISOLUCIÓN
BUCAL DE KETOROLACO TROMETAMINA**

TESIS

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

PRESENTA

HERMINIO POZO RAMÍREZ



MÉXICO, D.F. FEBRERO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor Enrique Amador González**

VOCAL: **Profesora María Josefa Bernad Bernad**

SECRETARIO: **Profesora María Eugenia Ivette Gómez Sánchez**

1er. SUPLENTE: **Profesor Carlos Jasso Martínez**

2° SUPLENTE: **Profesor Jorge Esteban Miranda Calderón**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, EDIFICIO A,
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

ASESOR DEL TEMA:

M en I Ma. Eugenia Ivette Gómez Sánchez

SUSTENTANTE (S):

Herminio Pozo Ramírez

I. ÍNDICE

TEMA	Página
ÍNDICE DE FIGURAS	5
ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS	7
II. ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	8
III. MARCO TEORICO	10
3.1- La vía de administración bucal	10
3.2- Ventajas y desventajas de la administración bucal contra la oral	11
3.3- Fisiología de la mucosa bucal	11
3.4- Mucosa sublingual	13
3.5- Mucosa palatal y gingival	13
3.6- Absorción de fármacos a través de la mucosa bucal	13
3.7- Características deseables del fármaco para atravesar la mucosa bucal	
3.7.1- Peso molecular	15
3.7.2- Carga	15
3.7.3- Ionización	15
3.7.4- Solubilidad en lípidos	15
3.8- Película de disolución bucal como forma farmacéutica	16
3.9- Características generales de las películas de disolución oral	17
3.10- Ventajas de las láminas de disolución oral	17
3.11- Desventajas de las láminas de disolución oral	18
3.12- El fármaco en la película de disolución bucal	18
3.13- Excipientes utilizados en láminas de disolución bucal	18
3.13.1- Polímeros	18
3.13.2- Plastificantes	19
3.13.3- Disolventes	19
3.13.4- Agentes estimulantes de salivación	20
3.13.5- Agentes edulcorantes	20
3.13.6- Saborizantes	20
3.13.7- Colorantes	20
3.13.8- Surfactantes	20

3.14- Porcentajes recomendados de componentes en láminas de disolución bucal	21
3.15- Métodos de fabricación de láminas de disolución oral	21
3.15.1- Método de moldeo con disolvente	21
3.15.2- Moldeo en semisólido	23
3.15.3- Fusión y extrusión en caliente	23
3.15.4- Extrusión de dispersión sólida	23
3.15.5- Laminación	24
3.15.6- Impresión del fármaco (printing)	24
3.16- Evaluaciones a realizar a las láminas de disolución oral	25
3.16.1- Pruebas de caracterización mecánica o reológica	25
3.16.1.1- Resistencia a la Tensión	25
3.16.1.2- Porcentaje de elongación	26
3.16.1.3- Resistencia al desgarre	26
3.16.1.4- Resistencia al plegado	26
3.16.1.5- Módulo de Young o elasticidad	26
3.16.2- Pruebas de caracterización física	27
3.16.2.1- Morfología	27
3.16.2.2- Espesor	27
3.16.2.3- Índice de hinchamiento	27
3.16.2.3.1- Coeficiente de expansión lineal en agua	27
3.16.2.3.2- Cantidad absorbida de agua purificada	28
3.16.2.4- Porcentaje de pérdida de humedad	28
3.16.2.5- Estudios de permeación	28
3.16.2.6- Transparencia	29
3.16.2.7- Disolución de lámina	29
3.16.2.8- Ángulo de contacto	30
3.16.3- Pruebas farmacopéicas	30
3.16.3.1- Ensayo de desintegración in vitro	30
3.16.3.1.1- Prueba de desintegración en recipiente de vidrio	30
3.16.3.1.2- Prueba de desintegración por gota	30

3.16.3.1.3- Prueba de desintegración en malla	31
3.16.3.2- Uniformidad de contenido/ Valoración	31
3.16.3.3- Ensayo de disolución <i>in vitro</i>	31
3.16.3.4- Estudios de estabilidad	31
3.16.4- Otras pruebas	32
3.17- Características del principio activo: ketorolaco trometamina	32
▪ Nombres químicos	32
▪ Nombres comerciales	32
▪ Nombre IUPAC	32
▪ N° CAS	32
▪ Formula molecular	32
▪ Peso molecular	32
▪ Solubilidad en agua	32
▪ Punto de fusión, log PC, pKa	32
▪ Estructura química	32
3.17.1- Farmacocinética	33
▪ Absorción	33
▪ Volumen de distribución	33
▪ Tiempo de vida media	33
▪ Aclaramiento	33
▪ Ruta de eliminación	33
▪ Metabolismo	33
3.17.2- Farmacodinamia	33
3.17.3- Posología	33
3.17.4- Datos toxicológicos	34
3.17.5- Interacciones medicamentosas	34
3.17.6- Interacciones con alimentos	34
3.17.7- Reacciones adversas de la administración enteral	34
3.17.8- Formas farmacéuticas disponibles en el mercado	34
IV. JUSTIFICACIÓN	35
V. HIPÓTESIS	35

VI. OBJETIVOS	35
VII. MATERIALES	36
7.1- Materia prima	36
7.2- Materiales (varios)	36
7.3- Equipos e instrumentos	37
7.4- Software	37
VIII. METODOLOGÍA GENERAL DE TRABAJO	38
IX. PARTE EXPERIMENTAL	39
9.1- Evaluación de la capacidad filmógena de algunos polímeros	39
9.2- Variación del volumen de disolvente, y adición de propilenglicol como co-plastificante	41
9.3- Adición del agente estimulante de salivación y colorante en la formulación junto con el fármaco	42
9.4- Efecto del pH sobre la apariencia de la lámina con ketorolaco tr.	43
9.5- Desarrollo experimental	45
9.5.1- Evaluaciones	48
▪ Aspecto	48
▪ Peso	48
▪ Grosor	48
▪ Resistencia al desgarre	49
▪ Porcentaje de elongación	50
▪ Tiempo de desintegración pasivo (no farmacopéico)	50
▪ Tiempo de desintegración <i>in vitro</i> (no farmacopéico)	50
▪ Ángulo de contacto	51
▪ Uniformidad de dosis	51
X. RESULTADOS	53
10.1- Evaluación de la capacidad filmógena de algunos polímeros	53
10.2- Evaluación de la mezcla de Goma Xantana y HPMC 3 variando el volumen de disolvente, y agregando propilenglicol	55
10.3- Adición del agente estimulante de salivación y colorante en la formulación junto con el fármaco	56

10.4- Estudio del efecto del pH sobre la apariencia de la lámina con Ketorolaco trometamina	57
10.5- Aspecto de las láminas del diseño experimental	58
Aspecto	58
XI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	59
11.1- Análisis estadístico de los resultados del diseño experimental	62
❖ Masa de lámina (2x2 cm)	63
❖ Grosor	63
❖ Resistencia al desgarre	64
❖ Porcentaje de elongación	64
❖ Tiempo de desintegración (no farmacopéico)	65
❖ Ángulo de contacto	65
❖ Uniformidad de dosis	66
11.2- Discusión de resultados del diseño experimental	67
XII. CONCLUSIONES	69
XIII. ANEXOS	71
Anexo 1. Pruebas de identificación realizadas al ketorolaco trometamina	71
Anexo 2. Pruebas de identificación al colorante azul FD&C N° 1	76
Anexo 3. Informe de resultados de la validación de la cuantificación de ketorolaco trometamina en láminas de disolución bucal	78
Anexo 4. Protocolo de validación	84
Anexo 5. Características de las materias primas	93
XIV. REFERENCIAS	104

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Vías de administración oral y bucal	10
Figura 2. Cavidad oral	11
Figura 3. Capas de la mucosa oral	12
Figura 4. Dispersión homogénea del fármaco en la película de disolución bucal (sistema matricial).	16
Figura 5. Foto de Rapidfilm de Ondasetron	16
Figura 6 Efecto de un plastificante en la película	19

Figura 7 Esquema de fabricación de láminas por moldeo con disolvente	22
Figura 8 Formación de película por evaporación del disolvente	22
Figura 9. Método de formación de película por extrusión	23
Figura 10. Técnicas de impresión	24
Figura 11. Tensiómetro Instron para análisis de plásticos y películas	25
Figura 12. Gráfica de tensión contra deformación	26
Figura 13. Celda de difusión de Franz	29
Figura 14. Estructura química del ketorolaco trometamina	32
Figura 15. Foto del tornillo micrométrico y forma de medir el grosor	49
Figura 16. Colocación de la película en las pinzas del texturómetro	49
Figura 17. Desintegración pasiva	50
Figura 18. Foto del dispositivo utilizado en la prueba de desintegración alternativa, con agitación magnética y lenta.	50
Figura 19. Foto. Vista de una gota de agua desde el goniómetro	51
Figura 20. Aspecto de láminas	54
Figura 21. Aspecto de la película fabricada a pH 5.38 con mezcla de citrato de sodio y ác. cítrico.	57
Figura 22. Fotos de láminas con ácido ascórbico	60
Figura 23. Oxidación del ácido ascórbico	60
Figura 24. Probable mecanismo de reacción del ác. Ascórbico con Azul FD&C 1	61
Figura 25. Solubilidad del ketorolaco trometamina a pH ácido	62
Figura 26. Aspecto de las láminas en fabricadas en el diseño con glicerina	67
Figura 27. Aspecto de lotes con PVP K 30 en un molde de 12x12 cm	6

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1 Propiedades generales en láminas de disolución oral	17
Tabla 2 Excipientes utilizados en láminas de disolución oral	21
Tabla 3 Polímeros utilizados en las pruebas	39
Tabla 3b Condiciones de formación de película	39

Tabla 4 Variaciones de HPMC 3, goma Xantana y tween 80	41
Tabla 4b Condiciones de fabricación de pruebas I - VI	41
Tabla 5 Pruebas con agente estimulante de salivación y colorante	42
Tabla 5b. Condiciones de fabricación lotes IV A – IV D	43
Tabla 6 Pruebas con citrato de sodio	43
Tabla 6b. Condiciones de las pruebas con citrato de sodio	44
Tabla 7 Prueba con mezcla de citrato de sodio y ácido cítrico	44
Tabla 7b Condiciones de fabricación de lotes con ácido cítrico y citrato de sodio	45
Tabla 8 Diseño experimental con PVP K30 (para 1 lámina; 1.4 mL de disolvente).	45
Tabla 9 Diseño experimental con glicerina (para 1 lámina; 1.4 mL de disolvente)	46
Tabla 10 Lote sin PVP K30 y sin Glicerina	46
Tabla 11 Aspecto de las películas 1-9	53
Tabla 12 Fotografías de las láminas fabricadas	54
Tabla 13 Resultados de las evaluaciones realizadas (pruebas I-VI)	55
Tabla 14 Observaciones de las pruebas IVA – IVD.	56
Tabla 15 Observaciones en las pruebas con citrato de sodio y Tween	57
Tabla 16 Resultados de la lámina fabricada con buffer de citrato	57
Tabla 17 Aspecto de las películas del diseño experimental	58
Tabla 18 Resultados uniformidad de contenido	66
Tabla 19 Formulación final de película (1 película de 2x2cm)	69
Gráfica 1. Gráficas de masa	63
Gráfica 2. Gráficas de espesor	63
Gráfica 3. Gráficas de resistencia al desgarre	64
Gráfica 4. Gráficas de porcentaje de elongación	64
Gráfica 5. Gráficas de tiempo de desintegración	65
Gráfica 6. Gráficas de ángulo de contacto	65

II. ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

%:	por ciento
°C	grados Celcius
µm	Micrómetro
Abs	Absorbancia
Ac	Ácido
AINE	Analgésico, antiinflamatorio no esteroideo
CAS	Chemical Abstracts Service
cm:	Centímetros
cm ²	centímetros cuadrados
COX	Enzima ciclooxigenasa
cP	centi Poise
Da:	Dalton
DL ₅₀	Dosis letal 50
EtOH	Etanol
FD&C	Foods, Drugs and Cosmetics
FDA	Food and Drug Administration
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
Fig.	Figura
g	Gramos
h	hora(s)
H	Humedad
HMC	Hidroximetilcelulosa
HPC	Hidróxipropilcelulosa
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
HR	Humedad relative
ICH	International Conference on Harmonisation
IR	Infrarrojo
Kg	Kilogramo
l	Litro

L	Longitud
MC	Metilcelulosa
m/m	% masa/masa
mPa s	mili Pascales por segundo
m/v	% masa volumen
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	milímetro(s)
mM	Milimolar
nm	Nanómetros
ODF	Oral Dissolving Film
PEG	Polietilenglicol
pH	Potencial de Hidrógeno
pKa	-log de la constante de disociación ácida
pm	Peso molecular
PVP	Polivinilpirrolidona
rpm	Revoluciones por minuto
s	Segundos
t	Tiempo
Tf	Temperatura de fusión
Tg	Temperatura de transición vítrea
USP	United States Pharmacopeia
UV- Vis:	Ultravioleta – visible

III. MARCO TEORICO

3.1- La vía de administración bucal

Un fármaco puede ser administrado por distintas vías a fin de producir su efecto farmacológico. La forma más común de administración de fármacos es la vía enteral, en la cual el fármaco se absorbe desde las membranas del tracto gastrointestinal, e incluye a 1) la vía oral en la que el medicamento se ingiere por la boca y el fármaco se absorbe en intestinos¹, 2) la vía bucal y 3) la vía rectal (Figura 1).²

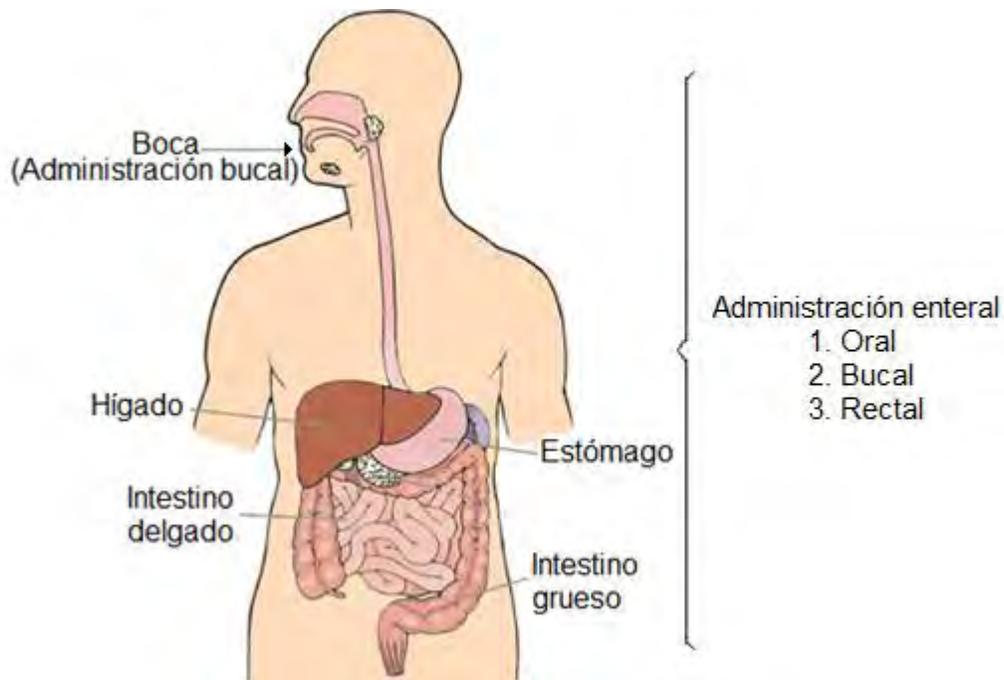


Figura (Fig.) 1. Vías de administración enteral³.

Aunque algunos autores incluyen a la administración sublingual y palatal en la administración oral, y llaman a la administración en las mejillas como bucal, en este trabajo se llamará *vía de administración bucal* aquella en la que la desintegración del medicamento y la absorción del fármaco ocurren en la cavidad oral (la cual está formada por los labios, las mejillas, la lengua, el paladar duro y blando y la base de la lengua)⁴ (Fig. 2).

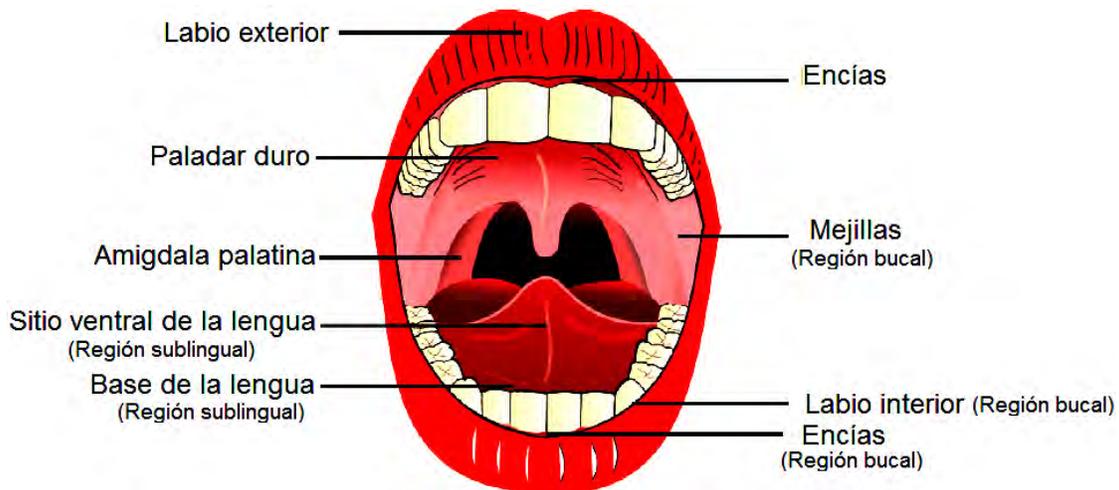


Fig. 2 Cavidad oral⁵.

3.2- Ventajas y desventajas de la administración bucal contra la oral.

“La administración *bucal* de fármacos tiene algunas ventajas sobre la administración oral de fármacos como las siguientes”⁶:

1. El fármaco no se expone directamente al ambiente ácido y destructivo del estómago.
2. Las concentraciones terapéuticas del fármaco se alcanzan rápidamente.
3. El fármaco entra a la circulación general sin el efecto de primer paso.
4. Se pueden administrar múltiples formas farmacéuticas.

Algunas desventajas a considerar son: parte del fármaco se deglute, hay una menor superficie de absorción, hay enzimas que pueden degradar al fármaco o excipientes, la solubilidad del fármaco influye pues éste no atraviesa la mucosa si no está soluble y otra es que algunos fármacos pueden dañar la mucosa oral.

3.3- Fisiología de la mucosa bucal⁷

La cavidad bucal está revestida por la mucosa oral que incluye la mucosa de las mejillas, la sublingual, gingival, palatal y labial. La mucosa en las mejillas, la base de la lengua y la superficie ventral de la lengua forman el 60% del área total de la mucosa oral. El área de la mucosa oral está entre los 100 (centímetros cuadrados) cm^2 - 200 cm^2 y, aunque es pequeña en comparación con la gastrointestinal y la

epitelial, está altamente vascularizada por lo que un fármaco que la atraviese tendrá acceso directo a la circulación sistémica vía capilares y drenaje venoso. La mucosa oral tiene un revestimiento multilaminar que consiste de: un epitelio externo, una membrana basal, apoyados sobre tejido conectivo (que consiste en la lámina propia y la submucosa), mientras que el moco recubre la superficie del epitelio (Fig. 3). La membrana basal ondulada es una capa de aproximadamente 1-2 μm de espesor.

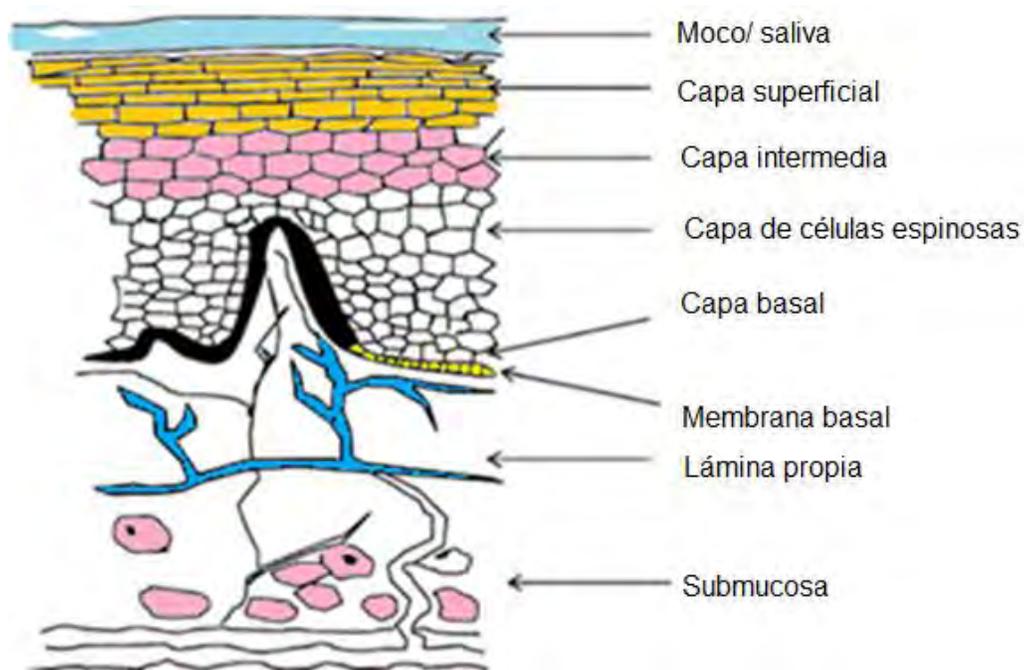


Fig. 3. Capas de la mucosa oral⁸.

El epitelio que recubre las mejillas es un tejido escamoso estratificado no queratinizado que consta de 40-50 capas de células que resulta en un espesor de 500-600 (micrómetros) μm . En las capas inferiores, las células tienen una alta tasa de mitosis y se diferencian en células más grandes y planas cuando se acercan al epitelio exterior. Las etapas de este proceso están representadas en cuatro capas morfológicas, a saber, la capa basal, la capa de células espinosas, la capa intermedia y la capa superficial. El tiempo de renovación de las células epiteliales bucales es de 5-7 días.

La lámina propia es tejido conectivo hidratado, compuesto por fibras de colágeno, músculo liso y los capilares. No muestra ningún efecto significativo sobre la permeación del fármaco. La submucosa consiste en tejido conectivo denso con glándulas salivales accesorias rodeadas por células mioepiteliales. El flujo de sangre a la mucosa bucal es del orden de $2,4 \text{ mL/min}\cdot\text{cm}^2$.

3.4- Mucosa sublingual⁷

La mucosa sublingual es comparable a la mucosa bucal, pero el espesor de su epitelio es de $100\text{-}200 \mu\text{m}$. Esta membrana es más permeable que la mucosa de las mejillas a moléculas altamente polares e hidrofílicas. Sin embargo, el flujo sanguíneo es más lento comparado con el de la mucosa de las mejillas ($2,4 \text{ mL/min}\cdot\text{cm}^2$) y es del orden de $1,0 \text{ mL/min}\cdot\text{cm}^2$.

3.5- Mucosa palatal y gingival⁷

El epitelio gingival tiene un espesor de aproximadamente $250 \mu\text{m}$ y el palatal de $200 \mu\text{m}$. Estas membranas son menos permeables que las áreas de las mejillas y la región sublingual.

3.6- Absorción de fármacos a través de la mucosa bucal

Los dos factores principales que influyen en la absorción de un fármaco a través mucosa bucal son: la permeabilidad de la mucosa al fármaco y las propiedades fisicoquímicas presentes en el sitio de absorción (ionización, pH, etc.)

“Los mecanismos por los que los fármacos cruzan las membranas biológicas son: 1) *difusión pasiva*, 2) *difusión facilitada*, 3) *transporte activo* y 4) *pinocitosis*. Pero el principal mecanismo de transporte de fármacos en la mucosa oral es la difusión pasiva.

La difusión pasiva es el movimiento de un soluto de una región de alta concentración a una región de baja concentración a través de la membrana bucal. Después “la difusión tiene lugar en el sistema venoso capilar y el fármaco eventualmente llega a la circulación sistémica a través de la vena yugular”⁷.

Simplificando a la mucosa oral a una membrana hidrofóbica, se puede utilizar la primera ley de Fick para describir el proceso de absorción del fármaco⁹.

$$A = P * C * S * t = \frac{D * K_p}{h} * C * S * t$$

Ecuación 1. (Adaptación de la ley de Fick a una membrana hidrofóbica).

Dónde:

P= Coeficiente de permeabilidad

A= Cantidad de fármaco absorbido

D= Coeficiente de difusión del fármaco

Kp= Coeficiente de partición del fármaco entre el medio de liberación del fármaco y la mucosa oral

h = grosor de la mucosa

C= Concentración de fármaco libre en el medio de liberación (o sistema).

S= Área en el sitio de liberación

t = Tiempo de contacto entre el fármaco y la mucosa

Algunos parámetros como el coeficiente de difusión, coeficiente de partición y el grosor del tejido son propiedades inherentes del fármaco y de la mucosa. Otros parámetros, como el área superficial, la duración de administración del fármaco y la concentración de fármaco son controlados por la forma de dosificación y la formulación⁹.

3.7- Características deseables del fármaco para atravesar la mucosa bucal¹⁰

Debido a que la membrana mucosa es rica en lípidos, un fármaco debe ser soluble en lípidos y en el medio donde se libera y preferentemente no estar ionizado para atravesarla, la dosis de fármaco estará limitada por la forma farmacéutica y su potencia. Abajo se describen algunas características deseables del fármaco.

3.7.1- Peso molecular (pm): Se ha demostrado moléculas con un pm de 70000 Da cruzan la mucosa oral de conejo.

3.7.2- Carga: Moléculas sin carga penetran más fácilmente que las ionizadas.

3.7.3- Ionización: El pH de la saliva es 6.4, debido a que la forma no ionizada de un fármaco es la forma más difusible y soluble en lípidos, la constante de disociación ácida (pKa) del fármaco es un factor importante a considerar. Y se prefiere que al pH bucal el fármaco no esté ionizado.

El grado de ionización de un fármaco puede ser calculado a través de la ecuación de Henderson-Hasselbach mencionada abajo.

Para un ácido:

Ecuación 2.
$$pK_a = pH + \log_{10} \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Para una base¹¹:

Ecuación 3.
$$pK_a = pH + \log_{10} \frac{BH^+}{B}$$

3.7.4- Solubilidad en lípidos: para penetrar la mucosa oral en un grado significativo el fármaco debe mostrar patrones de solubilidad bifásica (ser soluble en el fluido acuoso de la saliva y al mismo tiempo en la membrana lipídica). Y no unirse fuertemente a la mucosa oral¹⁰

3.8- Película de disolución bucal como forma farmacéutica

Las películas o láminas de disolución oral (también llamada película delgada, película oral, oblea, tira oral, película bucodispersable, película delgada oral, película soluble oral, dissofilms, película soluble bucal, película mucoadhesiva, película bucal, etc.) son formas farmacéuticas sólidas de alta solubilidad y rápida disolución, destinadas a liberar el fármaco en la cavidad oral (palatal, bucal, sublingual etc.)¹². Se les puede clasificar como un sistema matricial debido a que contienen el fármaco disperso o disuelto en la película (Fig. 4).

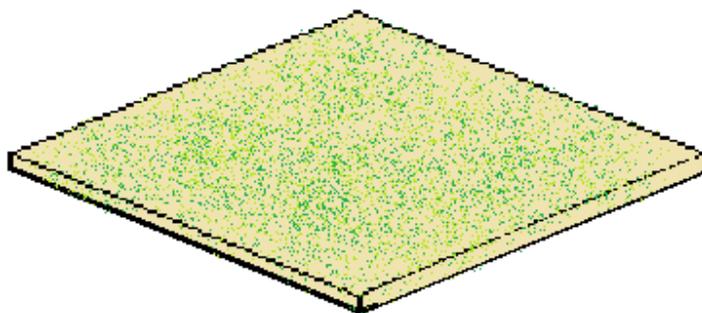


Fig. 4. Dispersión o (disolución) homogénea del fármaco en la película de disolución bucal (sistema matricial).

Actualmente existen algunos medicamentos comercializados en Europa en esta innovadora forma farmacéutica como la lámina de ondansetron llamada Rapidfilm®^{13,14} (Fig. 5).



Fig. 5. Foto de **Rapidfilm®** de Ondansetron¹³.

3.9- Características generales de las películas de disolución oral.

Aunque en muchas farmacopeas aún no se incluye a esta forma farmacéutica, sus características ya han sido reportadas en diversas revisiones y artículos, entre otras características es deseable que las láminas de disolución oral tengan un sabor aceptable, no dejen sensación de residuos en la boca, y que su apariencia sea elegante (sin precipitaciones y uniforme) para una mayor aceptación del paciente. Algunas otras características importantes a considerar se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1. Propiedades generales reportadas en láminas de disolución oral. ^{14, 15}

Propiedad	Descripción
Área	2 – 8 cm ²
Grosor	20 – 70 μm
Estructura	Lamina de una sola capa
Disolución de lámina	<60 segundos (s)
Aplicación	Palatal, sublingual, mejillas
Sitio de acción	Local o sistémica

3.10- Ventajas de las láminas de disolución oral¹⁶

Algunas ventajas de esta forma farmacéutica se muestran en la siguiente lista, y éstas hacen que las láminas de disolución bucal sean una buena opción para ser formuladas y utilizadas como formas farmacéuticas.

- No se necesita tomar agua para su disolución
- Dosificación precisa
- Fácil portabilidad
- Agradable sabor
- Menor uso de excipientes
- Aceptabilidad del paciente
- Aplicación geriátrica y pediátrica
- Dosificación de fármacos potentes de acción rápida

3.11-Desventajas de las láminas de disolución oral¹⁶

- La uniformidad de dosis es un reto técnico
- Higroscópicas al ambiente
- No pueden ser incorporadas dosis altas de fármaco
- Requiere de empaque especial para mantener estabilidad y seguridad

3.12- El fármaco en la película de disolución bucal

Componente que produce el efecto farmacológico, se recomienda que sea de una baja dosis y de alta potencia ya que la película tiene un límite de incorporación de fármaco. Algunos fármacos que se han utilizado son: nicotina, derivados de nitroglicerina, zolmitriptan, loratadina, desloratadina, clorhidrato de difenhidramina, loperamida, famotidina, flurazepam, maleato de clorfenamina, acrivastina, oxycodona, omeprazol, cetirizina, ketoprofeno, maleato de azatidina, succinato de sumatriptan, gluconato de clorhexidina y clorhidrato de tiprolidina, entre otros¹⁷.

3.13- Excipientes utilizados en láminas de disolución bucal

3.13.1 -Polímeros

Forman la matriz en la cual se dispersa el fármaco de manera homogénea (cuerpo). Algunos son: derivados de celulosa: hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) E3, E5, E15 y K3 (llamadas así por la viscosidad que producen al dispersarse en agua al 1%; E3=3mPas, K3=3,000mPas) metilcelulosa (MC) A-3, A-15, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC); polisacáridos: goma guar, goma xantana, pullulan, maltodextrinas, rosina polimerizada, pectina; polímeros de vinil pirrol: polivinilpirrolidona (PVP) K-90; proteínicos: gelatina; polímeros de ácido acrílico: carbopol 940; otros: alginato de sodio, alcohol polivinílico,¹⁸. Muchas características de la película dependerán del tipo y cantidad de polímero utilizado, como la muco-adhesividad, el tiempo de desintegración, la resistencia mecánica y la capacidad de carga del fármaco¹⁹.

3.13.2- Plastificantes

Los plastificantes son líquidos con alto punto de ebullición y pesos moleculares entre 300 y 600 Dalton (Da), con cadenas lineales o cíclicas (de 14-40 carbonos). Su bajo tamaño molecular permite que ocupen espacios intermoleculares entre las cadenas de polímero, lo que reduce las fuerzas secundarias entre ellas. Además, cambian la organización molecular tridimensional de los polímeros, lo que reduce la energía necesaria para el movimiento molecular y la formación de enlaces de hidrógeno entre las cadenas. Como consecuencia, se observa un aumento en el volumen libre y, en la movilidad molecular²⁰ (Fig. 6.)

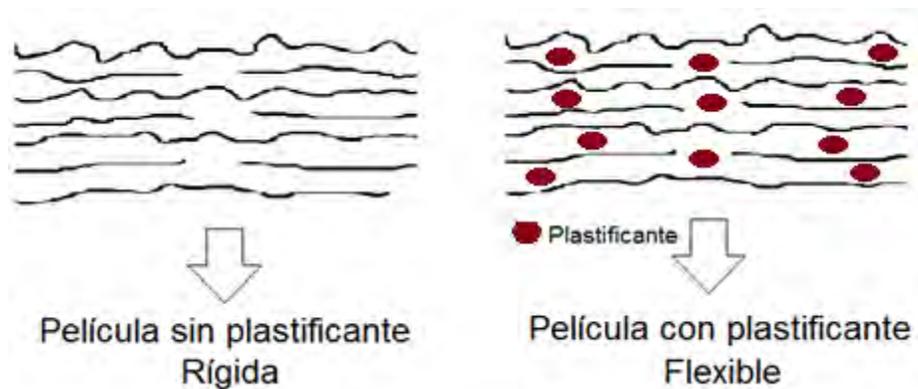


Fig. 6. Efecto de un plastificante en la película, éste ocupa espacios entre las capas de polímero disminuyendo la interacción polímero-polímero.

El plastificante mejora las propiedades mecánicas de la película como su flexibilidad y resistencia al desgarre y disminuye la temperatura de transición vítrea (T_g) de la película. Algunos muy utilizados son: glicerol, dibutilftalato, polietilenglicol (PEG) 200, PEG 400 y propilenglicol.

3.13.3- Disolventes

Se utiliza principalmente agua y mezcla de agua con disolventes orgánicos miscibles (etanol por ejemplo) y no tóxicos, su función es disolver o dispersar los componentes a fin de homogeneizarlos.

3.13.4- Agentes estimulantes de salivación

Son ácidos orgánicos no tóxicos e hidrosolubles que estimulan la secreción de saliva en la cavidad bucal. Algunos reportados en artículos son: ácido (ác.) cítrico, ác. málico, ác. láctico, ác. ascórbico y el ác. tartárico²¹.

3.13.5- Agentes edulcorantes

Son moléculas hidrosolubles, cuyo propósito es dar sabor dulce al medicamento y, si es posible enmascarar el mal sabor del fármaco o algún excipiente. Se pueden utilizar algunos edulcorantes como la sacarosa, glucosa, maltosa, esteviósido, sucralosa, sacarina, ciclamato de sodio, asesulfame k, aspartame, taumatina y alitame.

3.13.6- Saborizantes

Ayuda a enmascarar o cubrir el mal sabor de algún componente en la formulación y ayuda a que el medicamento sea aceptado por el paciente. Se deben utilizar saborizantes aprobados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios en México o la Administración de Fármacos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

3.13.7- Colorantes

Mejora el aspecto y elegancia de la película. Algunos sugeridos por la FDA para formas farmacéuticas orales son: Foods Drugs and Cosmetics (FD&C) Azul No. 1 y 2, Naranja N° 5 Y Verde N° 3 (que son hidrosolubles), entre otros²².

3.13.8- Surfactantes

Incrementan la solubilidad de algún componente en la película y/o aumentan la absorción del fármaco. Pueden ser de tipo aniónico, catiónico o sin carga. Algunos son: laurilsulfato de sodio, cloruro de benzalconio, tweens y poloxámero 407. Los mecanismos por los cuales el surfactante aumenta la permeación de fármaco son por interacción con la membrana, extracción de lípidos y proteínas y solubilización de péptidos de membrana lo que la hace más permeable a algunos fármacos²³.

3.14- Porcentajes recomendados de componentes en láminas de disolución bucal

Algunos de los componentes típicos de la formulación de láminas de disolución oral (ODFs de oral dissolving films en inglés) ya se han reportado en diferentes artículos y revisiones, la siguiente tabla resume los excipientes más comúnmente utilizados y la proporción recomendada:

Tabla 2. Excipientes más utilizados en películas de disolución oral²⁴.

Ingrediente	Cantidad
Fármaco	5-30%
Polímero formador de película	45%
Plastificante	0 – 20%
Agente estimulante de saliva	2 – 6%
Surfactante	Variable
Agente edulcorante	3 – 6%
Saborizantes, colorantes, etc.	Variable

3.15- Métodos de fabricación de láminas de disolución oral

Se han reportado diferentes métodos para la fabricación de láminas de disolución oral, algunos de los cuales ya son aplicados en la industria y otros en el desarrollo de formulaciones experimentales por algunos investigadores, a continuación se resumen cada uno de los métodos utilizados²⁵:

3.15.1- Método de moldeo con disolvente

En este método los excipientes y el plastificante se disuelven o dispersan en agua o en una mezcla de disolventes polares, posteriormente se adiciona el polímero y el fármaco, a continuación se mezcla para formar una dispersión o solución homogénea. A continuación la solución o dispersión resultante se vierte en un molde y se seca hasta formar la película (Fig. 7).

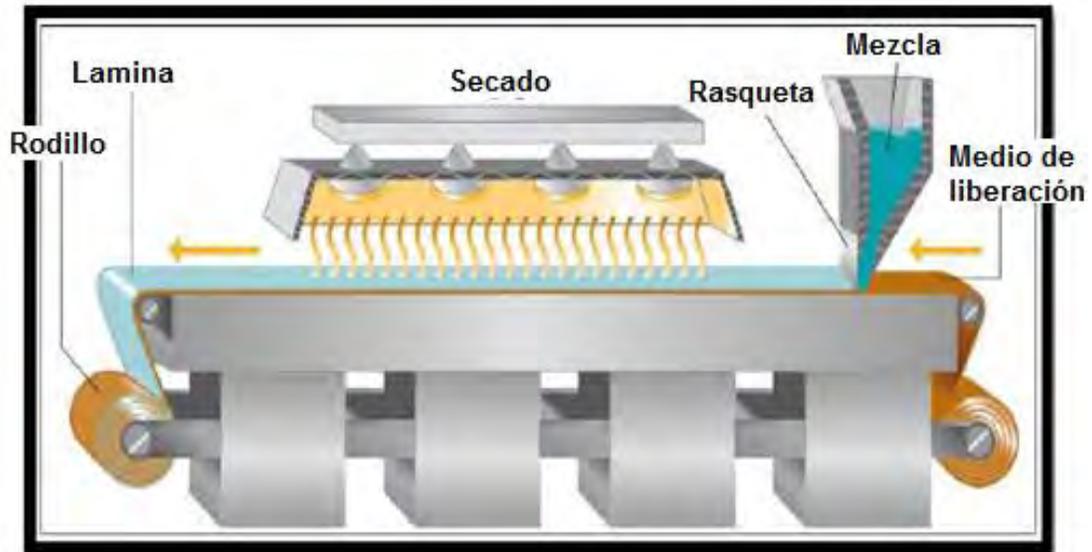


Fig. 7. Esquema de fabricación de láminas por moldeo con disolvente¹⁶.

En este método, la formación de película se lleva a cabo por el entrecruzamiento de las moléculas poliméricas al evaporar el disolvente (Fig. 8)

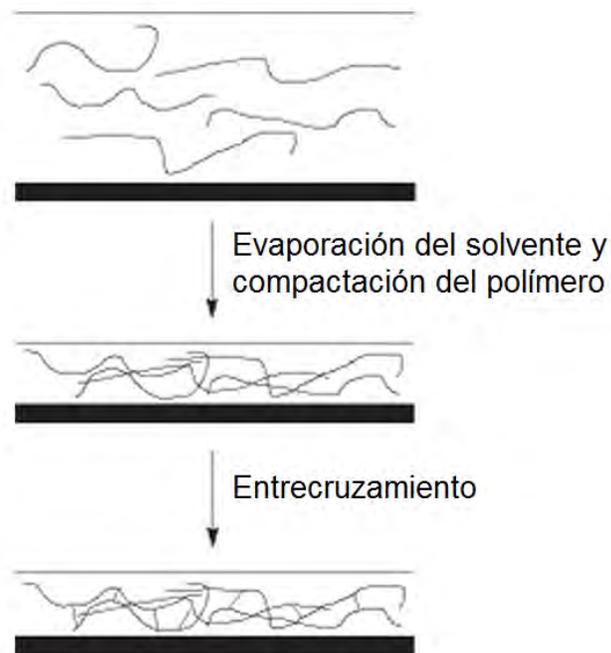


Fig. 8. Mecanismo de formación de película por evaporación del disolvente²⁶.

3.15.2- Moldeo en semisólido.

En este método primero se forma una pasta con el polímero y un poco de disolvente, a ésta se adicionan los excipientes y el fármaco y se mezclan hasta dispersarlos completamente, posteriormente esta mezcla se moldea y se deja secar para obtener la película, en este proceso se utilizan principalmente polímeros cuyas propiedades formadoras de película son dependientes del potencial de Hidrógeno (pH), como alginato o carbopol²⁵.

3.15.3- Fusión y extrusión en caliente

En este método los componentes se mezclan en sólido y posteriormente se llevan a una temperatura superior a la Tg para fundirlos y formar una solución o dispersión del polímero con el fármaco y excipientes, a continuación éstos se extruyen para moldear la película y se deja enfriar, el proceso se realiza en un extrusor cuya tecnología es aplicada desde hace unos 10 años en el campo farmacéutico²⁷.

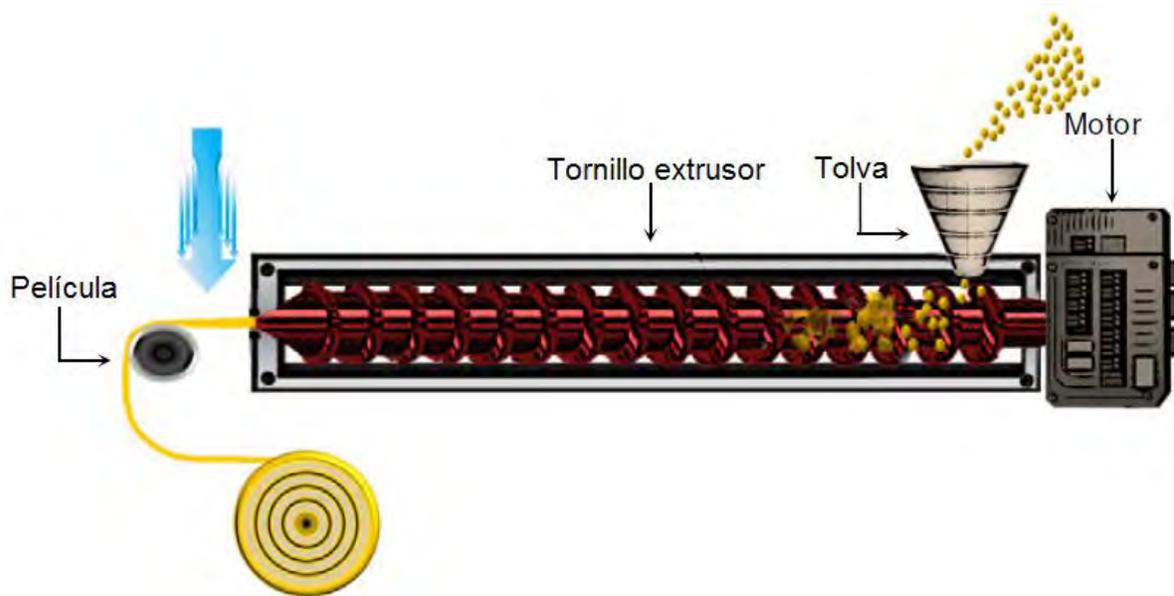


Fig. 9. Método de formación de película por extrusión²⁰.

3.15.4- Extrusión de dispersión sólida

En este método primeramente se forma una dispersión sólida con el polímero y el fármaco, a continuación ésta se extruye para formar la película²⁵.

3.15.5- Laminación

Este método implica la preparación de una pre-mezcla con una adición posterior del fármaco, y la matriz resultante se pasa a través de un rodillo dosificador, que le da grosor a la película²⁰.

3.15.6- Impresión del fármaco (printing)

En este método, la película es fabricada previa a la dosificación con el fármaco, una vez fabricada la película se dosifica por diferentes metodologías de impresión o inyección del fármaco sobre la película, parte de esta tecnología está protegida bajo propiedad intelectual por Glaxo Smith Kline²⁰. (fig. 10.)

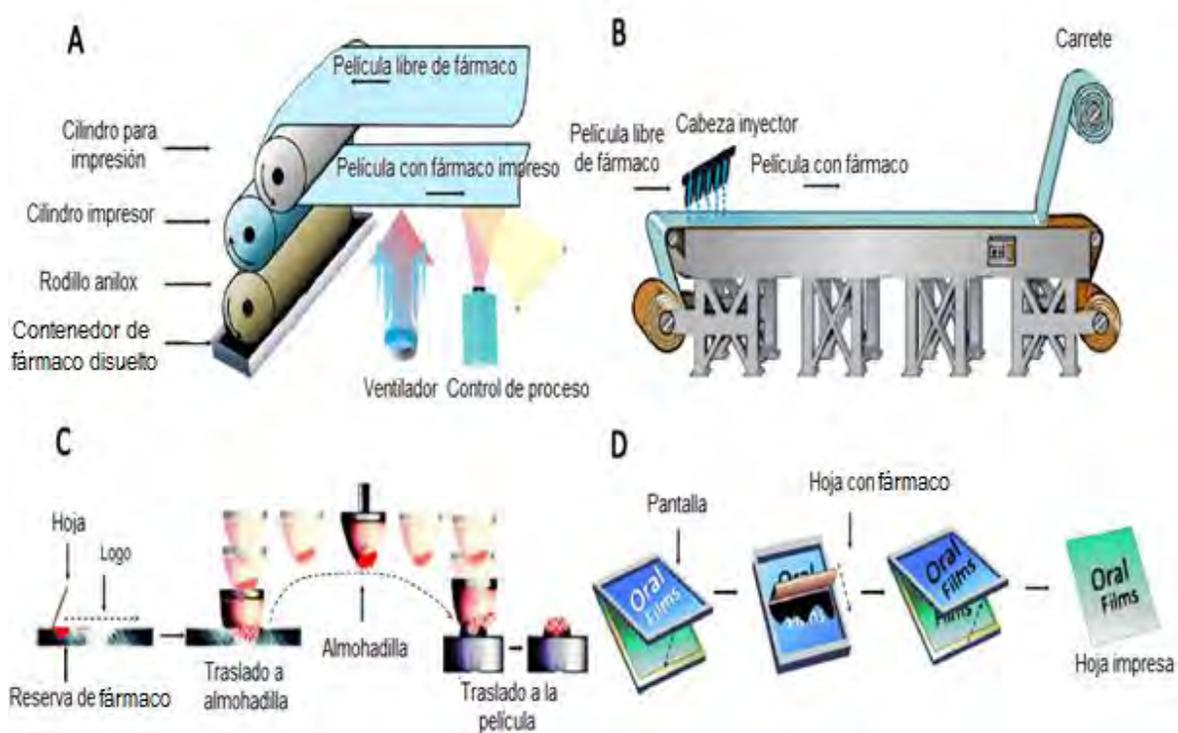


Fig. 10. Técnicas de impresión. Representación de las 4 principales técnicas de impresión utilizadas en la preparación de películas. A y B son esquemas simplificados de posibles técnicas aplicadas a nivel industrial (impresión flexográfica e inyección de fármaco). Las figuras inferiores representan dos métodos de impresión simples C. de almohadillas y D. impresión en pantalla²⁰.

3.16- Evaluaciones a realizar a las láminas (o películas de disolución oral)

Una vez fabricadas, las láminas deben ser evaluadas con diversas pruebas, la mayoría de ellas están reportadas en artículos de investigación y es necesario realizarlas para determinar la calidad de la película, además se realizan algunas pruebas farmacopéicas aplicables (tiempo de desintegración, uniformidad de dosis, disolución, valoración). Las pruebas se pueden clasificar en: de caracterización física (masa, grosor, apariencia); caracterización fisicoquímica (Tg, pH superficial, ángulo de contacto), y de caracterización mecánica o reológica (resistencia a la ruptura, resistencia al desgarre). A continuación se explican éstas y su importancia.

3.16.1- Pruebas de caracterización mecánica o reológica

3.16.1.1- Resistencia a la Tensión

Es la tensión máxima aplicada a un punto de la lámina hasta que ésta se rompa. Se calcula dividiendo la carga aplicada al momento de la ruptura de la lámina, entre el área de la lámina, como se indica en la siguiente fórmula²⁴:

Ecuación 4.
$$\text{Resistencia a la tensión} = \frac{\text{carga a la ruptura}}{\text{Espesor} \times \text{amplitud}} * 100$$

La resistencia a la tensión se determina utilizando un medidor de tensión de plásticos, como el instrumento Instron (modelo 4467, Instron Corp., Canton, MA) o con un texturómetro²⁸.



Fig. 11. Tensiómetro Instron para análisis de plásticos y películas²⁹.

3.16.1.2- Porcentaje de elongación

Cuando una tensión es aplicada, una muestra de lámina se estira y esto se conoce como elongación, la elongación se calcula dividiendo la elongación de la película al aplicar tensión, entre la dimensión original de la muestra. Generalmente el alargamiento de la película aumenta a medida que aumenta el contenido de plastificante³⁰.

Ecuación 5.
$$\% \text{Elongación} = \frac{l - l_0}{l_0} \times 100$$

Dónde:

l = incremento en la longitud de la película

l_0 = longitud inicial

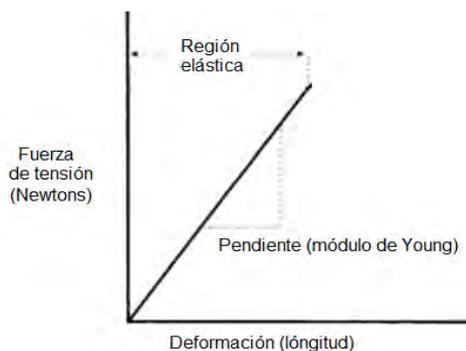
3.16.1.3- Resistencia al desgarre

Es la fuerza máxima (que se encuentra generalmente cerca de la aparición de rasgado de la lámina) necesaria para rasgar la lámina, y ésta se registra en Newtons (N) (o libras-fuerza).²⁴ Esta prueba se realiza de acuerdo a las indicaciones de la ASTM (Tear Resistance (Graves Tear) of Plastic Film and Sheeting).

3.16.1.4- Resistencia al plegado

La resistencia al plegado se determina al doblar repetidas veces la lámina en el mismo lugar hasta que se rompe. El número de veces que la lámina se dobla sin romperse se registra como el valor de resistencia al plegado²⁴.

3.16.1.5- Módulo de Young o elasticidad



Es un parámetro de elasticidad de la película. Se calcula a partir de la gráfica de tensión aplicada contra deformación en la región elástica de la película (en la que al dejar de aplicar la fuerza ésta regresa a su forma inicial), la pendiente de ésta gráfica corresponde al módulo de Young³¹.

Fig. 12. Gráfica de tensión contra deformación

3.16.2- Pruebas de caracterización física

3.16.2.1- Morfología.

La apariencia de las películas es evaluada mediante inspección visual, microscopía óptica y microscopía electrónica de barrido, en estas pruebas se busca observar la uniformidad de la película y la opacidad debida a depósitos de fármaco o cristalización de algún componente.¹²

3.16.2.2- Espesor

El espesor de la lámina puede medirse con un tornillo micrométrico (digital o analógico) en diferentes lugares estratégicos (orillas y centro). Ésto es esencial para comprobar la uniformidad en el grosor de la lámina, ya que el espesor está directamente relacionado con la precisión de la dosis de fármaco en la lámina.

3.16.2.3- Índice de hinchamiento

Es útil en caso de que la formulación de la lámina tiene la propiedad de gelificación y se mide por 2 métodos:

3.16.2.3.1- Coeficiente de expansión lineal en agua

La película se sumerge en agua. A continuación se toman muestras a los 2, 4, 6, 8, 10, 15, 30 y 60 s y se mide la longitud de la lámina a cada tiempo. Se calcula como³²:

Ecuación 6.
$$L\% = \frac{(L_1 - L_0)}{L_0} * 100$$

Dónde:

L%: % de elongación

L0: longitud del lado antes de la inmersión

L1: longitud del lado después de la inmersión

3.16.2.3.2- Cantidad absorbida de agua purificada

La lamina se pesa (W_1) y se coloca en una cesta con malla de acero inoxidable. La muestra se sumerge en el agua 30 s y se mide el peso después de la inmersión (W_2) junto con la malla, también se toma el peso de la canasta sin película (W_3). La cantidad de agua absorbida se determina siguiendo la ecuación 7: ³¹

Ecuación 7.
$$W(g/g) = \frac{(W_2 - W_3 - W_1)}{W_1}$$

3.16.2.4- Porcentaje de pérdida de humedad

Se cortan muestras de película de 2×2 cm y se pesan en una balanza analítica. Después, se colocan en desecadores con cloruro de calcio anhidro durante 72 horas (h). Transcurrido el tiempo, se sacan y se pesan. El porcentaje de pérdida de humedad de la lámina se calcula usando la fórmula que se muestra abajo, también se puede utilizar una termobalanza con sensibilidad aceptable (50-60 °C, por 10 min o más) dependiendo del tamaño de muestra a determinar¹⁴:

Ecuación 8.
$$\% \text{ de pérdida de humedad} = \frac{\text{masa inicial} - \text{masa final}}{\text{masa inicial}} * 100$$

3.16.2.5- Estudios de permeación

Puede utilizarse una celda de difusión de Franz modificada y mucosa bucal porcina. La celda consta de un compartimento donador y un receptor. La mucosa debe ser del tamaño del compartimento receptor y se monta entre los dos compartimentos. El compartimento receptor se llena con el medio (saliva simulada) y se mantiene a una temperatura de $37 \pm 0,2$ grados Celcius (°C) con agitación magnética a 50 revoluciones por minuto (rpm). A continuación se humedece la muestra con gotas de medio y se coloca en la superficie de la mucosa. Después se coloca 1 mL de saliva simulada a pH 6,8 en el compartimento donador. En intervalos de tiempo fijos, se retiran volumen de medio

y se reemplaza por medio nuevo. Al final se determina el porcentaje (%) de fármaco permeado utilizando un método analítico adecuado¹⁴.

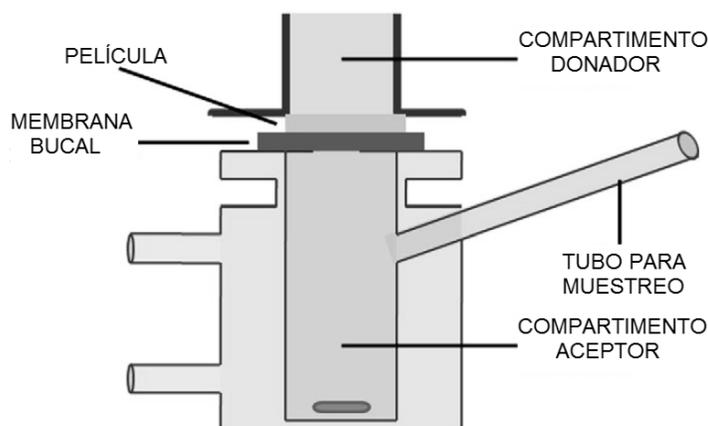


Fig. 13. Celda de difusión de Franz³³.

3.16.2.6- Transparencia

Se utiliza un espectrofotómetro ultravioleta (UV). La película se coloca en el lado interno de la celda del espectrofotómetro y se mide la transmitancia a 600 nanómetros (nm). La transparencia de las películas se calcula como sigue¹⁴:

Ecuación 9.
$$\text{Transparencia} = (\log T_{600})/b$$

Dónde:

T_{600} = transmitancia a 600 nm

b= Grosor de la lamina

3.16.2.7- Disolución de lámina

El tiempo de disolución es el tiempo necesario para que la película se disuelva completamente. Éste se puede determinar visualmente en un recipiente de vidrio con 25 mL de agua destilada (a 37°C o temperatura ambiente) agitando el vaso cada 10 s hasta observar que la lámina se disuelve.¹⁴

Otros métodos reportados son el de monitoreo por conductividad y la liberación de un indicador de color, que es dependiente de la disolución de las películas.^{34, 25}

3.16.2.8- Ángulo de contacto¹⁴

La medición del ángulo de contacto predice el comportamiento de humectación, tiempo de desintegración y disolución de la película oral. Estas mediciones se realizan con ayuda del goniómetro y las mediciones deben hacerse a temperatura ambiente. El agua utilizada para determinar el ángulo de contacto debe ser agua bidestilada.

Otro método es colocar una gota de agua bidestilada en la superficie de la lámina seca. Se toman imágenes de gota de dentro de los 10 s de deposición por medio de una cámara digital. Las imágenes digitales se analizan por un software adecuado para la determinación del ángulo de contacto.

3.16.3- Pruebas farmacopéicas.

3.16.3.1- Ensayo de desintegración in vitro.

El tiempo de desintegración es el momento en que la lámina comienza a disgregarse cuando se pone en contacto con agua o saliva. Para una lámina de disolución rápida, el tiempo de desintegración debe encontrarse en el rango de 5-30 s. Se puede utilizar el aparato de desintegración de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) tipo 2 para estudiar el tiempo de desintegración³⁵. Sin embargo, existen otros métodos alternativos reportados por los que esta prueba se puede evaluar los cuales se muestran a continuación.

3.16.3.1.1- Prueba de desintegración en recipiente de vidrio

Se determina en un recipiente de vidrio en el que se colocan 25 mL de agua destilada a 37°C en contacto con la película, el vaso se agita manualmente cada 10 s y se toma el tiempo en que la película se rompe.³⁶

3.16.3.1.2- Prueba de desintegración por gota

Se sostiene la película de prueba sobre una placa de Petri y se añade una gota de agua destilada sobre ella (a 37°C o a temperatura ambiente). El tiempo en que la gota agujera la película se toma como el tiempo de desintegración¹².

3.16.3.1.3- Prueba de desintegración en malla

Se coloca la película sobre una malla de alambre inoxidable la cual está en contacto con 10 mL de agua destilada (a 37°C). El tiempo de desintegración es el tiempo en que la película atraviesa la malla¹².

3.16.3.2- Uniformidad de contenido/ Valoración

Debe realizarse de acuerdo al método estándar para el activo farmacéutico descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) vigente ¹⁴. Los límites de uniformidad se encuentran entre 85 - 105% según la 11ª Edición de ésta.

3.16.3.3- Ensayo de disolución *In vitro*

Algunos autores utilizan el aparato para disolución con canastas o paletas, se realizan las tomas de muestra en tiempos muy cortos dependiendo de la formulación) y se analizan por un método analítico adecuado al fármaco²⁵.

3.16.3.4- Estudios de estabilidad

El estudio de estabilidad debe llevarse a cabo de acuerdo a las directrices de la Norma Oficial Mexicana (NOM) 073 para estabilidad de medicamentos en la que se indican los tiempos de prueba dependiendo si se realiza un estudio de estabilidad acelerada o no.³⁷ También se puede consultar la guía de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Se deben establecer las condiciones de almacenamiento de las muestras de acuerdo a la Norma y al final del almacenamiento se evalúan algunos aspectos como: el contenido de fármaco, el tiempo de desintegración, y la apariencia física que son aplicables a láminas de disolución oral aunque éstas aún no se encuentran consideradas en la NOM 073 como forma farmacéutica²⁵.

3.16.4- Otras pruebas

“La cristalización de fármaco en las películas se puede estudiar por microscopía electrónica de barrido, difracción de rayos X y de imagen química del infrarrojo cercano. La espectroscopia de infrarrojo cercano y la espectroscopia Raman son tecnologías adecuadas para cualificar y cuantificar los activos en las láminas. La calorimetría diferencial de barrido, análisis termomecánico y difracción de rayos X se utilizan para investigar la cristalinidad y temperatura de transición vítrea”.¹²

3.17- Características del principio activo: ketorolaco trometamina³⁸

“El ketorolaco trometamina es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) químicamente relacionado a la indometacina y tolmetina. Es una mezcla racémica de las formas enantioméricas [-] S y [+] R, la forma S tiene la actividad analgésica”.

3.17.1- Propiedades fisicoquímicas

- **Nombre químico:** Ketorolaco trometamina, ketorolaco sal de tris, ketorolaco trometamol.
- **Nombres comerciales:** Toradol, Acular, Acular LS, etc.
- **Nombre IUPAC:** ácido 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol;5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico
- **N° CAS:** 74103-07-4
- **Formula molecular:** C₁₉H₂₄N₂O₆
- **Peso molecular:** 376.4 g/mol
- **Solubilidad en agua:** 25 mg/mL (sal de trometamina); pH 4-8
- **Punto de fusión:** 165-167 °C (sal de trometamina)
- **Log PC:** 2.72
- **pKa:** 3.49
- **Estructura química:**

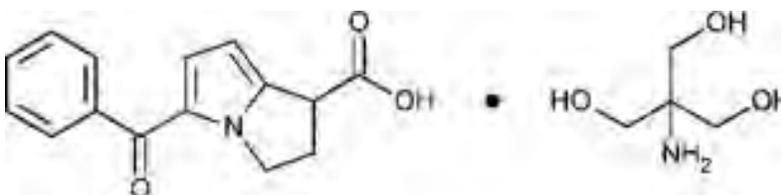


Fig. 14. Estructura química del ketorolaco trometamina.

3.17.2- Farmacocinética³⁸

- **Absorción:** Se absorbe rápidamente a través de los intestinos después de la administración oral.
- **Volumen de distribución:** 0.26 ± 0.08 l/kg (niños de 4-8 años).
- **Tiempo de vida media:** 2.5 horas (enantiómero S); 5 horas (enantiómero R).
- **Aclaramiento:** 0.02 l/h/kg para sujetos normales (intravenoso); 0.03 l/h/kg para sujetos normales (oral)
- **Ruta de eliminación:** La principal ruta de eliminación del Ketorolaco y sus metabolitos es renal. Aproximadamente el 6% es excretado por las heces.
- **Metabolismo:** Principalmente hepático. Menos del 50% de la dosis es metabolizado. La mayor parte de los metabolitos son conjugados con glucorónido, los cuales también pueden ser formados en el riñón. Ningún metabolito tiene actividad analgésica significativa.

3.17.3- Farmacodinamia³⁸

“Sus efectos antiinflamatorios se deben a la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) COX-2, lo que inhibe de la síntesis de precursores de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. En la aplicación oftálmica de ketorolaco, su administración reduce los niveles de prostaglandina E2 en el humor acuoso, además de la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas”.

3.17.4- Posología

El ketorolaco trometamina, es un agente antiinflamatorio con propiedades analgésicas y antipiréticas, se utiliza para tratar la osteoartritis y el control del dolor agudo. Es un analgésico de acción periférica. El ketorolaco trometamina no posee efecto sedante o propiedades ansiolíticas.

3.17.5- Datos toxicológicos³⁹

Dosis letal (DL)₅₀ = 189 mg/kg (oral en rata)

Unión a proteínas: 99 %

3.17.6- Interacciones medicamentosas

“No debe utilizarse con otros antiinflamatorios ni con ácido acetilsalicílico por el riesgo de incrementarse los efectos secundarios graves. Tampoco debe administrarse simultáneamente con pentoxifilina, probenecid metotrexato, sales de litio, heparina, warfarina, furosemida ni con medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial. Cuando se administra junto a un narcótico, proporciona un mejor efecto sobre el dolor, que cuando ambos medicamentos se administran solos.”^{40,41}

3.17.7- Interacciones con alimentos

No debe administrarse a pacientes que abusan del alcohol

3.17.8- Reacciones adversas de la administración enteral

Dolor y molestias abdominales, anorexia, estreñimiento, diarrea, náuseas, dispepsia, eructos, flatulencia, sensación de plenitud, gastritis, hemorragia digestiva, hematemesis, esofagitis, úlcera y perforación gastroduodenal, vómitos, rectorragia. Alteraciones en el sueño, ansiedad, depresión, convulsiones, somnolencia, mareo, cefalea, falta de concentración y vértigo. Dolor de riñones, retención urinaria, insuficiencia renal aguda, elevación de las cifras de urea y creatinina⁴⁰.

3.17.9- Formas farmacéuticas disponibles en el mercado^{42,43}

- Tabletas orales
- Solución intramuscular
- Solución oftálmica
- Tabletas sublinguales
- Capsulas de gelatina blanda
- Colirio

IV. JUSTIFICACIÓN

Las láminas de disolución bucal son una innovadora forma farmacéutica que presentan varias ventajas: utilizan excipientes en menor cantidad que otras formas farmacéuticas sólidas, su disolución es rápida lo que permite que el fármaco se libere rápidamente y ejerza su acción de manera rápida y pueden ser utilizadas para dosificar fármacos muy potentes de baja dosis.

Por otro lado el ketorolaco trometamina es un fármaco que tiene una baja dosis, alta solubilidad en agua y es un potente analgésico de efecto rápido, estas características lo hacen un fármaco adecuado para ser formulado en película de disolución bucal, además esta forma le permite comenzar a liberarse y absorberse en las mucosas de la cavidad oral, reduciendo el daño a la mucosa gástrica. El ketorolaco trometamina tiene un log P de 2.1, parecido al de benceno 2.13, por lo que también es soluble en lípidos

V. HIPÓTESIS

Debido a que el ketorolaco trometamina es un fármaco hidrosoluble, de bajo peso molecular, alta potencia y utilizado en una baja dosis podrá ser formulado en lámina de disolución bucal.

VI. OBJETIVOS

- Desarrollar una película de disolución bucal que contenga ketorolaco trometamina como principio activo y un polímero hidrofílico derivado de celulosa como formador de película.
- Realizar evaluaciones básicas como, aspecto, grosor, tiempo de desintegración, flexibilidad, resistencia a la ruptura, para determinar que formulación podría ser utilizada para la lámina de disolución bucal.
- Estudiar el efecto del cambio en la proporción de plastificante y la adición de un co-polímero formador de película sobre las propiedades de resistencia a la ruptura, % de elongación, aspecto, ángulo de contacto grosor y masa.

VII. MATERIALES

7.1- Materia prima

1. Ácido ascórbico
2. Ácido cítrico, Química Barsa, lote: GE8CC8051A
3. Agua destilada
4. Agua inyectable PISA
5. Citrato de sodio di hidratado, Shering – Plough, lote: 082193
6. Colorante Azul FD&C N° 1
7. Etanol
8. Glicerina
9. Goma guar
10. Goma xantana, lote: D5602
11. HPMC 3, VIVA PHARM 3, lote: JRS-PHARM
12. Ketorolaco, Technobio, lote: KL 00660104
13. Propilenglicol
14. PVP K 30 Química Barsa, lote: MC070512
15. Tween 60
16. Tween 80

7.2- Materiales (varios)

1. Barras de agitación magnética
2. Caja de Petri de plástico de 6 cm de diámetro desechable
3. Caja de Petri de vidrio de 10 cm de diámetro
4. Charola de acero de 20x20 cm
5. Charola de vidrio de 10x10 cm
6. Charola de vidrio de 20x20 cm
7. Cutter
8. Espátula acanalada
9. Espátula de doble punta
10. Malla de acero inoxidable N° 20

11. Molde de metal con teflón
12. Molde de plástico
13. Naves de pesado de vidrio
14. Parrilla con agitación magnética
15. Piseta con agua
16. Piseta con etanol
17. Placas de 6 pozos con radio de 3.51 cm
18. Tornillo micrométrico
19. Vasos de precipitados de 100 mL
20. Vasos de precipitados de 25 mL
21. Vasos de precipitados de 50 mL
22. Vasos dosificadores

7.3- Equipos e instrumentos

1. Aparato digital para punto de fusión Thermo Scientific Fisher Modelo IA 9100
2. Balanza analítica Explorer OHAUS modelo E12140
3. Baño ultrasónico Cole Parmer Ultrasonic cleaner
4. Determinador de humedad (termobalanza) OHAUS MB200
5. Espectrofotómetro Thermo Scientific Genesys 105 UV-Vis
6. Estufa BLUE ST 28
7. Goniómetro ERMA CONTAC ANGLE METER G-1
8. Potenciómetro
9. Texturómetro Mecmesin Multitest 1-i

7.4- Software

1. Excel
2. GraphPad Prism 5
3. Emperor Force

VIII. METODOLOGÍA GENERAL DE TRABAJO

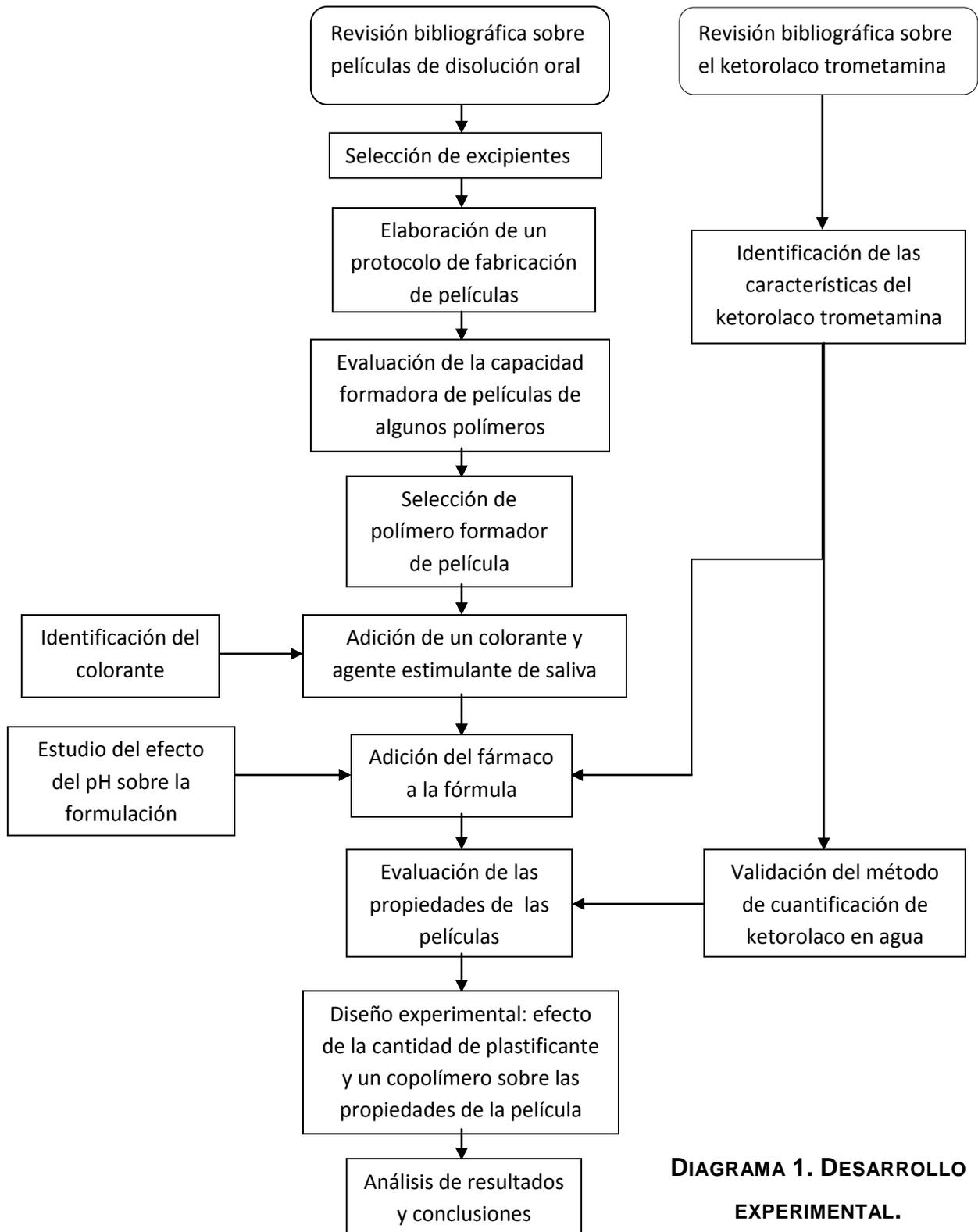


DIAGRAMA 1. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

IX. PARTE EXPERIMENTAL

9.1- Evaluación de la capacidad filmógena de algunos polímeros

A partir de la revisión bibliográfica, se seleccionaron polímeros formadores de película altamente solubles en agua y etanol, y con ellos se realizaron películas aplicando el método de solubilización, moldeo en disolvente y posterior evaporación.

Los polímeros evaluados fueron: HMC, HPMC 3, PVP K30, goma xantana, goma guar y combinaciones entre éstos, se agregó glicerina como plastificante en una proporción de 20% m/m. En la tabla 3 a y b se muestran las proporciones en que se utilizaron los polímeros y las condiciones de elaboración de las películas.

Tabla 3. Polímeros utilizados en las pruebas.

		Número de prueba								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Polímero	HPMC 3	2% m/v	2% m/v	2% m/v	4% m/v	4% m/v	4% m/v	0	4% m/v	4% m/v
	Goma Guar	0.2% m/v	0.5% m/v	0	0.3% m/v	0	0	0	0.1% m/v	0
	HPC	0	0	1% m/v	0	0	0	0	0	0
	Goma Xantana	0	0	0	0	0	0.2% m/v	0.9% m/v	0.1% m/v	0.2% m/v
	Glicerol	20% m/m	20% m/m	20% m/m	20% m/m	20% m/m	20% m/m	20% m/m	20% m/m	20% m/m

Tabla 3b. Condiciones de formación de película

Condiciones	Volumen de (EtOH-Agua)	10 mL	6 mL	6 mL	6 mL	6 mL	6 mL	20 mL	6 mL	8 mL
	Temperatura de secado °C	30	36	36	37	37	40	40	40	40
	Tiempo de secado	1 h a 30° C, 18h a t. a	6 h	6 h	4 h	4 h	2:30 h	2:30 h	5:30 h	5:30 h
	Área de molde (cm ²)	9.7	9.7	4.5	9.7	9.7	9.7	9.7	5	5

El procedimiento utilizado para la fabricación de las películas en estas pruebas se detalla a continuación:

1. Se identificaron y pesaron los reactivos de acuerdo a cada fórmula (tabla 3). (Nota, se pesó la glicerina en un vaso de precipitados de 25 mL y los sólidos en naves de pesado).
2. Se preparó una mezcla Etanol (EtOH)-Agua 7:3 u 8:2 (como disolvente) en una probeta de volumen adecuado.
3. Se colocó una barra de agitación magnética en el vaso de precipitados de 25 mL que contenía glicerina y se agregó el volumen de disolvente (acorde a la cantidad de polímero indicado en la tabla 3).
4. Se colocó el vaso de precipitados en una parrilla con agitación magnética y se agitó hasta formar una solución homogénea.
5. Se agregó lentamente el polímero menos soluble en agua (gomas).
6. Se agregó lentamente la HPMC 3 y se mantuvo la agitación por 30 minutos hasta que se obtuvo una solución transparente o una dispersión homogénea (las gomitas sólo se dispersan).
7. La mezcla se colocó en un baño ultrasónico y se sonicó por periodos de 30 segundos durante 2 minutos hasta desplazar las burbujas formadas.
8. La mezcla anterior se vertió sobre un molde apropiado (placas de 6 pozos o de 1x2 cm dependiendo la prueba).
9. Se colocó el molde en una estufa a la temperatura y tiempo indicados en la tabla 3.
10. Se sacó el molde de la estufa y, con ayuda de una espátula delgada, se desmoldaron las películas formadas.

9.2- Variación del volumen de disolvente, y adición de propilenglicol como co-plastificante.

Del experimento anterior se eligió la mezcla de goma xantana con HPMC 3 (prueba 9 por presentar una buena flexibilidad) y se agregó el propilenglicol como co-plastificante y tween 80 para mejorar la solubilidad de la goma xantana en la mezcla, también se varió el volumen de disolvente para mejorar el tiempo de secado. En estas pruebas se utilizó el método descrito anteriormente. En la tabla 4 se muestran las proporciones de polímero, tween 80 y volumen de disolvente utilizados en cada prueba:

Tabla 4. Variaciones de HPMC 3, goma Xantana, tween 80.

		Número de prueba					
		I	II	III	IV	V	VI
Polímero	HPMC 3	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	800 mg	800 mg
	Goma Xantana	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	40 mg	40 mg
	Tween 80	0 mg	0 mg	0.012mM	0.024mM	0 mg	0.012 mM
	Glicerol	140 mg	112 mg	140 mg	56mg	224 mg	224 mg
	Propilenglicol	0 mg	43 mg	0 mg	14 mg	56 mg	56 mg
	Disolvente	Agua-EtOH 7:3	Agua-EtOH 7:3	Agua-EtOH 7:3	Agua-EtOH 7:3	Agua-EtOH 7:3	Agua-EtOH 7:3

Tabla 4b. Condiciones de fabricación de pruebas I – VI.

Condiciones	Volumen total	10 mL	10mL	10 mL	5 mL	10 mL	10 mL
	Apariencia de mezcla	Opaca	Opaca	Opaca	Opaca	Opaca	Opaca
	Tiempo de secado	5.5 h	5.5 h	4.5 h	3 h	3.5 h	3.5 h
	Temperatura de secado (°C)	40	40	40	40	40	40
	Agitación	Magnética	Magnética	Magnética	Magnética	Magnética	Magnética
	Volumen para 1 lámina	2 mL	2 mL	2 mL	1 mL	1 mL	1 mL
	Área de molde	1.1cm x 2.5cm					

9.3- Adición del agente estimulante de salivación y colorante en la formulación, junto con el fármaco.

Del experimento anterior, se seleccionó la formulación IV y se agregaron dos agentes estimulantes de salivación al 4.7% m/m (en relación al peso total de sólidos sin ketorolaco) en cada caso, al mismo tiempo se agregó un colorante, y se elaboraron películas con y sin el fármaco. Se eligieron a los ácidos cítrico y ascórbico como agentes estimulantes de salivación. El colorante utilizado fue el Azul FD&C No 1. Antes de trabajar con el colorante y el ketorolaco trometamina, se realizaron pruebas de identificación (véase anexo 1 y 2) y, después se prepararon películas con las cantidades indicadas en la tabla 5.

Las primeras dos pruebas se hicieron con ácido ascórbico, las siguientes dos se hicieron con ácido cítrico, y en éstas se redujo la cantidad de sólidos a un 60% con respecto a las pruebas de ácido ascórbico, además se redujo el volumen de disolvente para reducir el tiempo de secado.

Tabla 5. Pruebas con agente estimulante de salivación y colorante.

		Prueba			
		IV A	IV B	IV C	IV D
Componentes	HPMC 3	1.8 g	1.8 g	1.2 g	1.2 g
	Goma xantana	90 mg	90 mg	60 mg	60 mg
	Tween 80	0.012 mM	0.012 mM	0.012 mM	0.012 mM
	Ácido ascórbico	106.7 mg	106.7 mg	0	0
	Ácido cítrico	0	0	71.1 mg	71.1 mg
	Azul No. 1	1.5 mg	1.5 mg	0.8 mg	0.8 mg
	Glicerol	532.4 mg	532.4 mg	354.9 mg	354.9 mg
	Propilénglicol	133.2 mg	133.2 mg	88.8 mg	88.8 mg
	Disolvente	Agua-EtOH (7:3)	Agua-EtOH (7:3)	Agua-EtOH (7:3)	Agua-EtOH (7:3)
	Ketorolaco	0	250 mg	0	250 mg
Total		2663.8 mg	2913.8 mg	1775.6 mg	2025.6 mg

Nota: Para añadir el colorante, se preparó una solución de 40 mg de azul en 100 mL y de esa solución se agregó el volumen necesario a la mezcla.

Tabla 5b. Condiciones de fabricación lotes IV A – IV D.

Condiciones	Volumen total	45 mL	45 mL	25 mL	25 mL
	pH de mezcla	4	4	3	3
	Apariencia de mezcla	Ligeramente turbia	Ligeramente turbia	Ligeramente turbia	Ligeramente turbia
	Tiempo de secado (h)	5:00	5:00	2:00	2:00
	Temperatura de secado	45°C	45°C	50°C	50°C
	Área de molde	88 cm ²	88 cm ²	88 cm ²	88 cm ²

9.4- Efecto del pH sobre la apariencia de la lámina con ketorolaco trometamina

En el experimento anterior se observó que, en presencia de medio ácido se precipita el fármaco en la lámina y además, en presencia de ácido ascórbico hay interacción con el colorante, por ello se dejaron de hacer lotes con ácido ascórbico y se hicieron lotes sustituyendo el ácido cítrico por citrato de sodio, debido a que el citrato de sodio no genera un pH ácido la apariencia final de la película, las mezclas probadas se observan en la tabla 6.

Tabla 6. Pruebas con citrato de sodio

		Prueba	
		IV E	IV F
Componentes	HPMC 3	1.2 g	1.2 g
	Goma Xantana	60 mg	60 mg
	Tween 80	0.012 Mm	30 mg
	Citrato de sodio	71.1 mg	71.1 mg
	Azul No. 1	0.825 mg	0.825 mg
	Glicerol	421.6 mg	421.6 mg
	Propilenglicol	105.4 mg	105.4 mg
	Ketorolaco trometamina	250 mg	250 mg
	Disolvente	Agua-EtOH	Agua-EtOH

Tabla 6b. Condiciones de las pruebas con citrato de sodio.

Condiciones	Volumen total	25 mL	25 mL
	pH de mezcla	7	7
	Apariencia de mezcla	Translucida	Translucida
	Tiempo de secado	02:00	02:00
	Temperatura de secado	50°C	50°C
	Agitación	Magnética	Magnética
	Área de molde	88 cm ²	88 cm ²

El aspecto de las láminas en las pruebas anteriores fue bueno, pues ya no se observó precipitación en la película, pero aún se quería el efecto estimulante de salivación, por ello se realizaron pruebas para obtener la mezcla a un pH ácido. Para lograrlo se agregaron ácido cítrico y citrato de sodio (manteniendo la masa total como la de ácido sólo) a fin de tener un pH de 5 aproximadamente, en la tabla 7 se muestran las cantidades agregadas a la formulación, así como las condiciones en que se elaboraron las películas

Tabla 7. Prueba con mezcla de citrato de sodio y ácido cítrico.

		Prueba (2 lotes)
		IV G
Componentes	HPMC 3	2.4 g
	Goma Xantana	120 mg
	Tween 80	0.024 mM
	Ácido cítrico	40 mg
	Citrato de sodio	71.1 mg
	Azul No. 1	1.65 mg
	Glicerol	843.2 mg
	Propilenglicol	210.8 mg
	Disolvente	Agua-EtOH
	Ketorolaco	500 mg

Tabla 7b. Condiciones de fabricación de lotes con ácido cítrico y citrato de sodio.

Condiciones	Vol. Total	50 mL
	pH de mezcla	5.38
	Apariencia de mezcla	Tranlucida, verdosa, brillante
	Tiempo de secado	4:15 h
	Temperatura de secado	50°C-40°C
	Agitación	Magnética
	área de molde	88 cm ²

9.5- Desarrollo experimental

Se ajustaron las cantidades de la formulación anterior para fabricar láminas en un molde de 144 cm² (12x12 cm), y se realizaron dos diseños experimentales en los que se mantuvo el peso final de lámina constante, en el primero se varió la proporción de glicerina con respecto a HPMC 3 en tres niveles y en el segundo se varió la proporción de PVP K30 como co-polímero con respecto a HPMC 3 en tres niveles. Los datos de la composición se muestran en las tablas 8 y 9:

Tabla 8. Diseño experimental con PVP K30 (para 1 lámina; 1.4 mL de disolvente).

Proporción PVP K30/HPMC 3	Efecto del co-polímero					
	Nivel bajo		Nivel medio		Nivel alto	
	0.09		0.20		0.33	
Excipiente	mg	% m/m	mg	% m/m	mg	% m/m
HPMC 3	47.7	50.8	43.3	46.1	39.0	41.5
PVP K30	4.3	4.6	8.7	9.2	13.0	13.8
Goma Xantana	2.6	2.8	2.6	2.8	2.6	2.8
Ácido cítrico	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
Citrato sódico	1.5	1.6	1.5	1.6	1.5	1.6
Azul FD&C #1	0.04	0.0	0.04	0.0	0.04	0.0
Tween 80	3.5x10 ⁻⁵	0.0	3.5x10 ⁻⁵	0.0	3.5x10 ⁻⁵	0.0
Ketorolaco tr	10.0	10.6	10.0	10.6	10.0	10.6
Glicerina	21.5	22.9	21.5	22.9	21.5	22.9
Propilenglicol	5.4	5.7	5.4	5.7	5.4	5.7
Total	93.9	100.0	93.9	100.0	93.9	100.0

Tabla 9. Diseño experimental con glicerina (para 1 lámina; 1.4 mL de disolvente).

Proporción Glicerina/HPMC 3	Efecto del plastificante					
	Nivel bajo		Nivel medio		Nivel alto	
	0.26		0.41		0.63	
Excipiente	mg	% m/m	mg	% m/m	mg	% m/m
HPMC 3	58.4	62.2	52.0	55.4	45.1	48.0
Glicerina	15.1	16.1	21.5	22.9	28.4	30.3
Goma Xantana	2.6	2.8	2.6	2.8	2.6	2.8
Ácido cítrico	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
Citrato sódico	1.5	1.6	1.5	1.6	1.5	1.6
Azul FD&C #1	0.04	0.0	0.04	0.0	0.04	0.0
Tween 80	3.5x10 ⁻⁵	0.0	3.5x10 ⁻⁵	0.0	3.5x10 ⁻⁵	0.0
Ketorolaco tr	10.0	10.6	10.0	10.6	10.0	10.6
Propilenglicol	5.4	5.7	5.4	5.7	5.4	5.7
Total	93.9	100.0	93.9	100.0	93.9	100.0

También se fabricó un lote blanco (sin PVP y sin glicerina) para comparar los resultados de éste con los del diseño en las pruebas de: ángulo de contacto, aspecto y grosor. La tabla 10 muestra la composición de este lote.

Tabla 10. Lote sin PVP K30 y sin Glicerina

Excipiente	mg	% m/m
HPMC 3	73.5	78.3
Goma Xantana	2.6	2.8
Ácido cítrico	0.9	1.0
Citrato sódico	1.5	1.6
Azul FD&C #1	0.04	4.3x10 ⁻²
Tween 80	3.5x10 ⁻⁵	3.7x10 ⁻⁵
Ketorolaco trometamina	10	10.6
Propilenglicol	5.4	5.8
Total	93.9	100

Los lotes anteriores se prepararon con un procedimiento estandarizado a fin de disminuir las variables que pudieran interferir en los resultados, a continuación se describe el procedimiento utilizado y las condiciones de fabricación.

Metodología de elaboración de láminas de disolución oral para el diseño experimental.

1. Se pesó cada materia prima de acuerdo a la formulación. (Nota, se pesaron la glicerina y el propilenglicol en un solo vaso de precipitados y los sólidos en vasos dosificadores).
2. Se prepararon 50 mL de una mezcla de Etanol-Agua 7:3 en una probeta.
3. Se agregaron 5 gotas de colorante Blue FD&C #1 0.5 mM y 0.5 mL de Tween 60 0.086 mM a la mezcla de etanol-agua 7:3 y se mezcló.
4. Se tomaron 25 mL de la solución anterior y se colocaron en un vaso de precipitados de 100 mL aparte (para disolver los polímeros) y se le colocó una barra de agitación magnética.
5. Se agregaron 25 mL de la mezcla etanol-agua 7:3 con tween 60 y colorante al vaso con glicerina y propilenglicol y se encendió la agitación magnética hasta formar una solución homogénea (5 min).
6. Se agregaron el ácido cítrico y el citrato de sodio en el vaso anterior y se mantuvo la agitación magnética hasta disolverlos completamente.
7. Se agregó lentamente el ketorolaco hasta que se disolvió completamente.
8. Se tomaron 5 mL de la mezcla de disolventes apartada y con ellos se humectó la goma xantana hasta formar una pasta
9. La goma xantana humectada se agregó lentamente al vaso de precipitados que contiene el disolvente para vertir los polímeros, y se mantuvo bajo agitación magnética 10 minutos hasta que se formó una dispersión homogénea.
10. En el vaso anterior, se agregó lentamente la HPMC 3 y se mantuvo la agitación magnética hasta que se observó una solución translúcida (aproximadamente 15 minutos).
11. Se agregó lentamente la PVP K30 a los lotes que la contenían y se disolvió completamente (con agitación magnética durante 5 minutos).

12. Se vertió el contenido del vaso que contiene los polímeros dispersos (goma xantana, HPMC 3 y PVP K30) en el vaso que contiene el fármaco disuelto y plastificantes y se mantuvo 5 minutos bajo agitación magnética.
13. El vaso de precipitados se colocó en el baño ultrasónico y se sonicó 2 minutos para desplazar las burbujas formadas (en periodos de 30 s).
14. Se vertió la mezcla anterior sobre un molde de vidrio de 12 x 12 cm.
15. Se colocó el molde en una estufa a 50 °C y se dejó secar durante 2.5 horas.
16. Se redujo la temperatura de la estufa a 40°C y se dejó secar 1 hora más.
17. Se sacó el molde y, con ayuda de una espátula delgada, se desmoldó la película y se colocó en un recipiente adecuado.
18. Se cortó la lámina a una medida de 2x2 cm, con ayuda de un cúter limpio y seco.
19. Se evaluaron las láminas fabricadas.

9.5.1- Evaluaciones

Las evaluaciones que se hicieron a las láminas del diseño (con PVP K30 y adición de glicerina) se enumeran a continuación y se describe el procedimiento realizado en cada prueba.

- **Aspecto**

Se observó y registró el aspecto de las láminas, en cuanto a color, transparencia, brillo, opacidad, etc.

- **Peso**

Con una balanza analítica con sensibilidad 0.0001 ± 0.00005 g, se pesaron las láminas cortadas de 2x2cm y se registraron los resultados.

- **Grosor**

Con ayuda de un tornillo micrométrico se midió el grosor de la lámina en puntos clave (esquinas y centro) de la lámina, la medición se repite en todas las láminas del lote y a partir de los resultados, se calculó el valor medio del grosor.

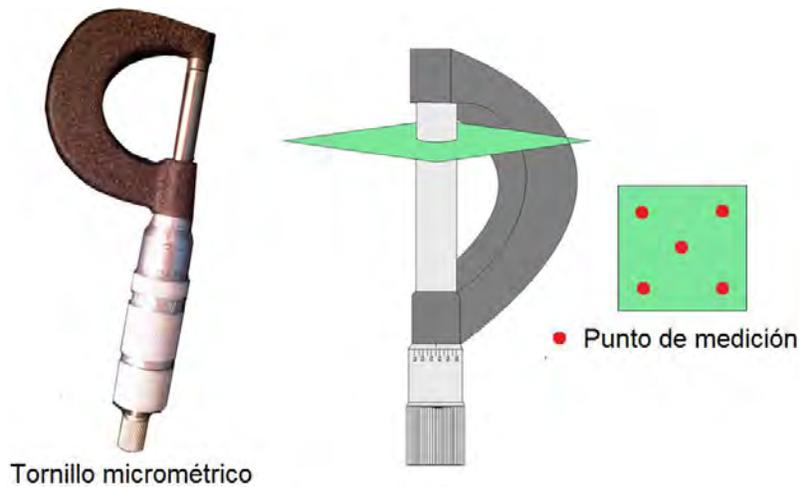


Fig. 15. Foto del tornillo micrométrico y forma de medir el grosor.

- Resistencia al desgarre

En un texturómetro se midió la fuerza máxima necesaria para desgarrar las películas y se registró el valor máximo de la resistencia en que la película comenzó a romperse (en Newtons).

Para ello, se colocó la película de manera vertical en las pinzas del texturómetro y se fijó bien hasta que estuviera tensa, posteriormente se introdujeron en el programa de operación las condiciones de ensayo (desplazamiento: 0.5 mm/s, carga máxima: 30 N) y se comenzó estirar la película hasta el desgarre, el software Emperor Force registra el tiempo, la distancia y la fuerza aplicada por segundo hasta la ruptura de la película (Fig. 16). Con los datos obtenidos se realiza el análisis de resistencia al desgarre y porcentaje de elongación.



Fig. 16. Colocación de la película en las pinzas del texturómetro⁴⁴.

- Porcentaje de elongación

Se determinó con los datos arrojados en la prueba de resistencia al desgarre, la elongación máxima de la película antes de romperse se registró y se hizo el cálculo correspondiente considerando como longitud inicial de la película (2cm) y como longitud final, la de estiramiento máximo.

- Tiempo de desintegración pasivo (no farmacopéico)



En una caja de Petri se colocó una malla del número 20, se agregó un volumen de agua destilada a temperatura ambiente hasta tocar la malla, a continuación se colocó la lámina sobre la malla y con ayuda de un cronómetro se registró el tiempo en que ya no se observaron residuos sobre la malla.

Fig. 17. Desintegración pasiva. Se observa la malla, el agua apenas toca la superficie de la película, la prueba es pasiva debido a que no existe movimiento del medio ni la malla que influya en la desintegración.

- Tiempo de desintegración in vitro (no farmacopéico)

En un vaso de precipitados de 100 mL se colocó una barra de agitación magnética y una malla del número 20, se agregó agua hasta tocar la malla, posteriormente se encendió la agitación, se colocó la película sobre la malla y se registró el tiempo en que no se observó película sobre la malla.



Fig. 18. Foto del dispositivo utilizado en la prueba de desintegración alternativa, con agitación magnética y lenta.

- Ángulo de contacto

Tres gotas de agua grado inyectable (en sustitución de agua bidestilada) se colocaron en la superficie de cada muestra. Con ayuda de un goniómetro se midió el ángulo de contacto durante los primeros 1.5 minutos después de la deposición.

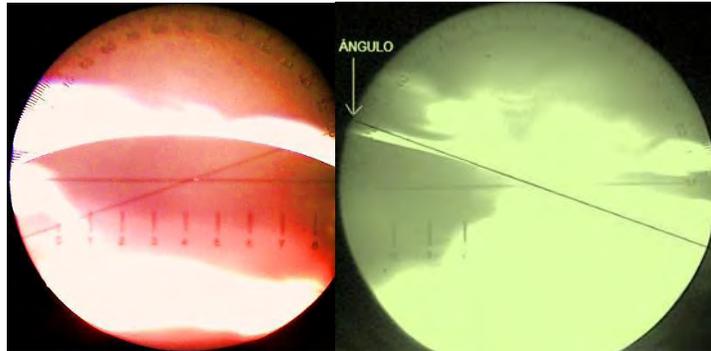


Fig. 19. Foto. Vista de una gota de agua desde el goniómetro, el goniómetro contiene un transportador y una regla.

- Uniformidad de dosis

Para realizar esta prueba por espectrofotometría UV primero se validó el método de cuantificación en láminas de disolución bucal de ketorolaco trometamina utilizando agua como disolvente (Véase anexos 3 y 4).

Después se realizó la uniformidad de dosis con el método validado al lote del diseño que se consideró como formulación final (proporción de glicerina/HPMC 3 0.41) aplicando la siguiente metodología:

a. Preparación de la sustancia de referencia

- 1- Se hicieron dos pesadas de la sustancia de referencia, que en este caso fue la materia prima de ketorolaco trometamina, éstas se realizaron en naves de pesado de vidrio en balanza analítica y con un peso cercano a 50.0 mg.
- 2- Cada pesada se colocó en matraces volumétricos de 50.0 mL
- 3- A cada matraz se le colocaron 20 mL de agua destilada y se agitó hasta disolver el ketorolaco

- 4- Los matraces se llevaron a la marca de aforo con agua destilada.
- 5- A partir de la solución anterior se tomó una alícuota de 5.0 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 50.0 mL y se llevó a la marca de aforo con agua destilada.
- 6- De la solución anterior se volvió a tomar una alícuota de 5.0 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 50.0 mL, a continuación se llevó a la marca de aforo con agua destilada.

b. Preparación de la muestra.

- 1- Se transfirió una lámina a un matraz volumétrico de 100.0 mL y se agregaron 20 mL de agua destilada.
- 2- Se agitó por 10 minutos manualmente y después se llevó a marca de aforo con agua destilada.
- 3- Se tomó una alícuota de 5.0 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 50.0 mL, y se llevó a la marca de aforo con agua destilada.
- 4- El procedimiento se repitió hasta que completar las 10 muestras.

c. Lectura al espectro.

- 1- Cada muestra y las sustancias de referencia se colocaron en celdas para espectrofotometría UV y se midieron las absorbancias de cada una de ellas contra un blanco de agua destilada a una $\lambda=322$ nm.
- 2- Los datos se registraron y se les determinó el promedio y desviación estándar.

X. RESULTADOS

10.1- Evaluación de la capacidad filmógena de algunos polímeros

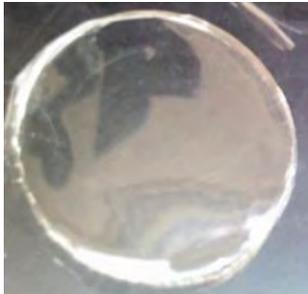
Los aspectos evaluados en estas primeras pruebas fueron: la apariencia de las películas y la facilidad de solubilización de los componentes así como el aspecto de la mezcla de éstos con el disolvente al aplicar el método de fabricación, las características de las películas se muestran en la tabla 11 de manera resumida.

Tabla 11. Aspecto de las películas 1-9.

Formulación	Peso promedio	Aspecto
1	70 mg	Lámina ligeramente amarilla, plegable, con burbujas poco flexible
2	61 mg	Lámina ligeramente amarilla, opaca, flexible y rugosa
3	56 mg	Lámina transparente, brillante, sin burbujas y flexible
4	101.6 mg	Lámina opaca, flexible, fácil de desmoldar y flexible
5	84.6 mg	Lámina transparente, brillante, lisa y sin burbujas, flexible
6	110 mg	Lámina poco opaca, brillante con precipitados, flexible
7	12 mg	Lamina translúcida, ligeramente amarilla y con burbujas, flexible
8	100 mg	Lámina translúcida, flexible
9	63 mg	Lámina amarillenta, traslúcida, uniforme , ligeramente amarilla, flexible

También se tomaron fotografías de las láminas en cada uno de los lotes (1-8) y éstas se muestran en la tabla 12, corroborando las observaciones de la tabla anterior.

Tabla 12. Fotografías de las láminas fabricadas.

<p>Prueba 1</p> 	<p>Prueba 2</p> 	<p>Prueba 3</p> 
<p>Prueba 4</p> 	<p>Prueba 5</p> 	<p>Prueba 6</p> 
<p>Prueba 7</p> 	<p>Prueba 8</p> <p>No obtenida</p>	<p>Prueba 9</p> 

Con estas pruebas se observó que todas las mezclas de polímeros formaron película y, tomando como criterio la apariencia de cada lámina, se decidió utilizar la mezcla HPMC 3 al 4% m/v con goma Xantana al 0.2% m/v (prueba 9) para continuar con la adición de más excipientes pues no presentó precipitaciones de algún componente y se formó una película uniforme, brillante, uniforme y flexible.

10.2- Evaluación de la mezcla de Goma Xantana y HPMC 3 variando el volumen de disolvente, y agregando propilenglicol

Una vez fabricadas, se realizaron en las películas, las pruebas indicadas en la tabla 13 (en esta etapa no se midieron el ángulo de contacto, la desintegración in vitro, ni las pruebas mecánicas).

Tabla 13. Resultados de las evaluaciones realizadas (pruebas I-VI)

Prueba	Aspecto	Peso promedio	Grosor promedio	Flexible	Desintegración Pasiva
I	Traslúcida	99.9 mg	0.15 mm	Quebradiza	NR
II*	Traslúcida	106.5 mg	0.13 mm	Flexible	8 min
III	Ligeramente opaca	108.4 mg	0.18 mm	Flexible	NR
IV*	Traslúcida	45.6 mg	0.06 mm	Flexible	30 segundos
V*	Traslúcida	101.4 mg	NR	Poco	NR
VI*	Traslúcida	102.3 mg	NR	Flexible	3 minutos

NR: No realizada. *Pruebas con propilenglicol como co-plastificante, éste mejoró las propiedades de flexibilidad de la película en las pruebas II, IV y VI excepto en la V.

En las pruebas I – VI se varió el volumen de disolvente y se encontró que, a menor volumen o mayor concentración de sólidos, el tiempo de secado es menor (al comparar las formulaciones I, II y III con la IV). En estas pruebas también se agregó Tween 80 a la formulación para mejorar la humectación y dispersión de la goma xantana, cabe mencionar que aunque se agregó en muy pequeña cantidad (.012mM y 0.24 mM), sí mejoró la apariencia de la mezcla en las formulaciones III, IV y VI siendo ésta más uniforme lo cual indica que hubo una mejor dispersión de los componentes.

10.3- Adición del agente estimulante de salivación y colorante en la formulación junto con el fármaco.

Todas las observaciones realizadas a las películas fabricadas en los lotes IV A - IV D se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Observaciones de las pruebas IVA – IVD.

PRUEBA	Aspecto	Peso promedio (mg)	Área (cm ²)	Grosor (mm)	Desintegración Pasiva
IV A*	Verde oscuro, translúcida y brillante.	105.2	4	0.21	NR
IV B*	Verdosa opaca con partes oscuras y precipitado	110.2	4	0.24	NR
IV C**	Verdosa, translúcida, brillante	110.5	4	0.23	>15 min
IV D**	Verdosa, translúcida, brillante	104.5	4	0.16	>5 min

NR: No realizada

*Pruebas con ácido ascórbico.

**Pruebas con ácido cítrico.

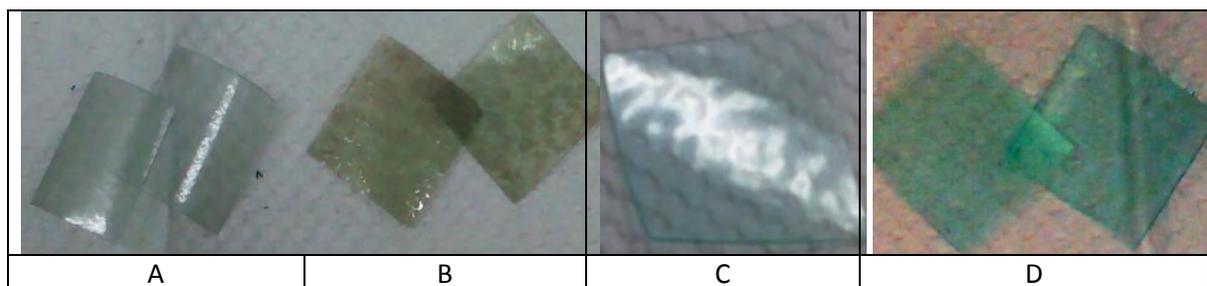


Fig. 20. Fotos que muestran el aspecto de las láminas, A. Formulación con ácido ascórbico (IV A), B. Formulación con ácido ascórbico + ketorolaco trometamina (IV B), C. Formulación con ácido cítrico (IV C), D. Formulación con ácido cítrico + ketorolaco trometamina (IV D, se observó precipitado blanco).

10.4- Estudio del efecto del pH sobre la apariencia de la lámina con Ketorolaco trometamina.

Los resultados de estas pruebas (IV E y IV F) se resumen en las tablas 15 y 16, (éstas no se recortaron en láminas de 2x2cm).

Tabla 15. Observaciones en las pruebas con citrato de sodio y Tween 80

PRUEBA	Aspecto	Peso	Área (cm ²)	Grosor (mm)	Desintegración Pasiva
IV E*	Translúcida, verde y brillante	2.1027	88 cm ²	0.19	NR
IV F**	opaca, verde y brillante	2.0806	88 cm ²	0.15	NR

NR: No realizada. *Prueba con citrato de sodio. ** Prueba con citrato de sodio + Tween 80

Tabla 16. Resultados de la lámina fabricada con buffer de citrato.

		Lote IV G
Evaluaciones	Aspecto	Translúcida, verdosa y brillante
	Peso promedio (mg)	89.4
	Área de Lamina	4 cm ²
	Grosor promedio (mm)	0.19
	Desintegración pasiva	4: 30 min
	Flexibilidad	Buena
	pH de mezcla	5.38
	Humedad residual	4.8 %

Fig. 21. Foto de la película fabricada a pH 5.38 con mezcla de citrato de sodio y ác. cítrico



10.5- Aspecto de las láminas del diseño experimental

El aspecto de las láminas se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 17. Aspecto de las películas del diseño experimental.

Proporción	Aspecto
Sin PVP ni glicerina	Verdosa, translúcida, brillante, rígida y quebradiza.
PVP K30/HPMC 3 0.09	Verdosa, brillante, poco opaca, poco flexible.
PVP K30/HPMC 3 0.20	Verdosa, gruesa, opaca, rígida
PVP K30/HPMC 3 0.33	Verdosa, gruesa, opaca, muy rígida.
Glicerina/HPMC 3 0.26	Verdosa, brillante, translúcida, poco flexible.
Glicerina/HPMC 3 0.41	Verdosa, brillante, translúcida, flexible.
Glicerina/HPMC 3 0.63	Verdosa, brillante, translúcida, muy flexible, exuda glicerina

Los resultados de las demás pruebas del diseño experimental se expresan en la parte de discusión junto con el análisis estadístico correspondiente.

XI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A partir de los resultados de las primeras nueve pruebas, se eligió la mezcla de HPMC 3 con goma xantana (prueba 9) para seguir trabajando ya que se observó compatibilidad entre estos excipientes, la goma xantana mejoró la flexibilidad de la película de HPMC 3 como polímero principal, además en estas pruebas se utilizó la glicerina como plastificante debido a su solubilidad en agua, (la HPMC3 y la goma xantana son dispersables en agua). El criterio que se tomó para seleccionar la mezcla de polímeros adecuada fue el aspecto y la flexibilidad de la película determinada al deformarla con pinzas y ver qué tan fácil se quebraba.

En las siguientes pruebas (I - VI) se varió el volumen de disolvente y la cantidad de sólidos en el método de fabricación para disminuir el tiempo de secado, así que se logró reducir el volumen de disolvente utilizado y el tiempo de secado para formar la película. Al mismo tiempo se adicionaron propilénglicol como co-solvente y co-plastificante en la formulación, y Tween 80 para mejorar la humectación y dispersión de los sólidos (como la goma xantana) en el disolvente. Las características evaluadas para seleccionar la fórmula a seguir trabajando (se eligió la prueba IV) fueron el aspecto, la flexibilidad de película y el tiempo de secado.

En las siguientes pruebas (IV A- IV D) se adicionó el colorante Azul FD&C N° 1 porque es recomendado para formas farmacéuticas orales, hidrosoluble y no presenta degradación ni cambios en presencia de medio ácido, también se agregaron dos estimulantes de salivación (ác. cítrico y ácido ascórbico), éstos se utilizaron por ser hidrosolubles, además el ácido ascórbico funciona como antioxidante y conservador.^{45, 46}

Se halló que, en las pruebas con ácido ascórbico y colorante hubo interacción química pues la lámina perdió el color verde azulado de la mezcla después del proceso de fabricación, dando lugar a un color verde oscuro y oscurecimiento de la película después de ser fabricada, esto no se observó en las láminas con ácido cítrico pues el color se mantuvo después del proceso de fabricación y meses después.

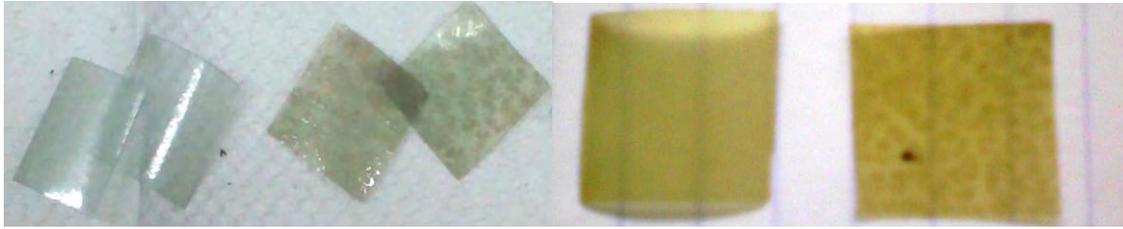


Fig. 22. Fotos de las láminas con ácido ascórbico (sin fármaco y con fármaco). Las dos de la izquierda, una semana después de ser fabricadas, las dos de la derecha, las mismas láminas 9 meses después de ser fabricadas.

Para explicar ésto, debe recordarse que el ácido ascórbico tiene propiedades ácido-base y de oxidación-reducción como se muestra en la figura 23.

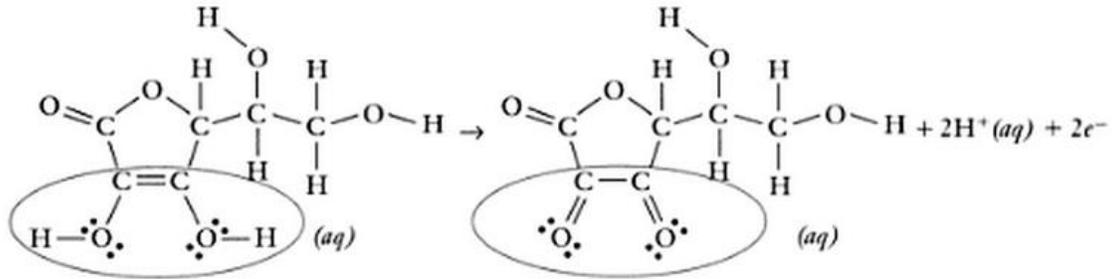


Fig. 23. Oxidación del ácido ascórbico⁴⁷.

Debido a que esta reacción ocurre en medio acuoso y puede ser catalizada por calor, libera protones y electrones, que pueden interactuar con el azul FD&C N° 1 ya que su molécula tiene un grupo iminio electrodeficiente susceptible a ser reducido⁴⁸. Por ello, se propone que la pérdida del color seguiría un mecanismo como el mostrado en la figura 24.

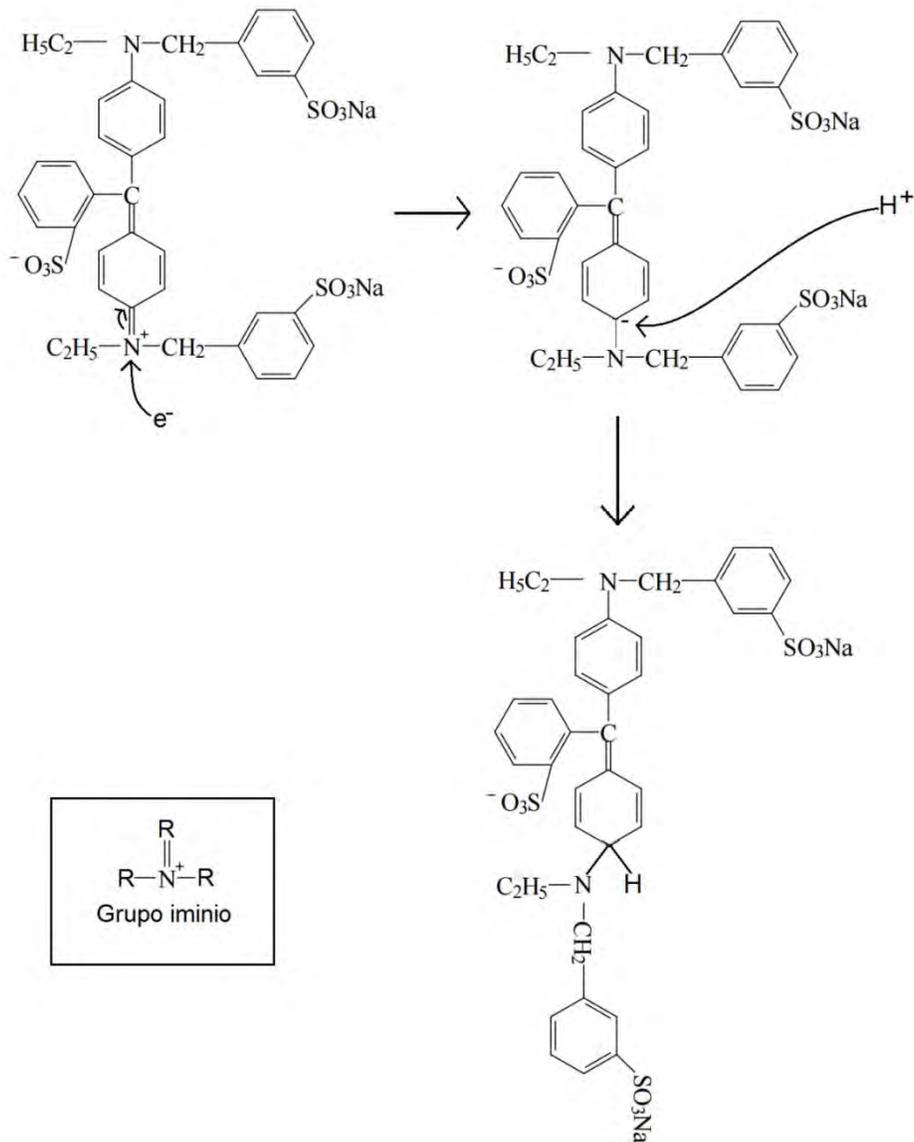


Fig. 24. Mecanismo de reacción probable por el que el azul FD&C N° 1 pierde su coloración en la fórmula debido a la reducción del grupo iminio.

También se ha demostrado, que a mayor concentración de ácido ascórbico, existe una mayor degradación del colorante Azul FD&C N° 1.⁴⁹

En estas pruebas (IVA – IVD) también se agregó el fármaco a la lámina, y éste se precipitó en presencia de ambos ácidos (ascórbico y cítrico) por ello se realizaron las siguientes pruebas sustituyendo el ácido cítrico por citrato de sodio.

En las pruebas con citrato de sodio (IV E y IV F), se observó que el pH es el factor que interfiere en la solubilidad del ketorolaco trometamina lo que repercute en el aspecto final de la película, se encontró que a pH cercano al neutro la película no presenta fármaco precipitado, esto se explica porque el pKa del ketorolaco trometamina que es de 3.5 y, a pHs menores a 3.5 el ketorolaco se encuentra principalmente en su forma protonada y esta forma es muy poco soluble en agua en comparación con la sal de trometamina que se encuentra a pHs mayores a 3.5 (Fig. 25)⁵⁰.

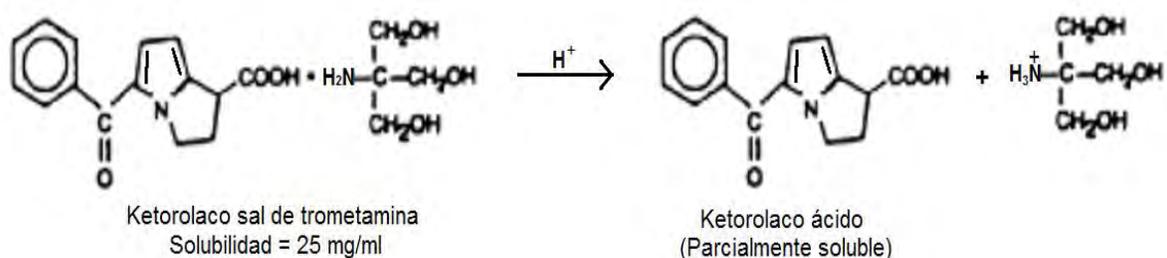


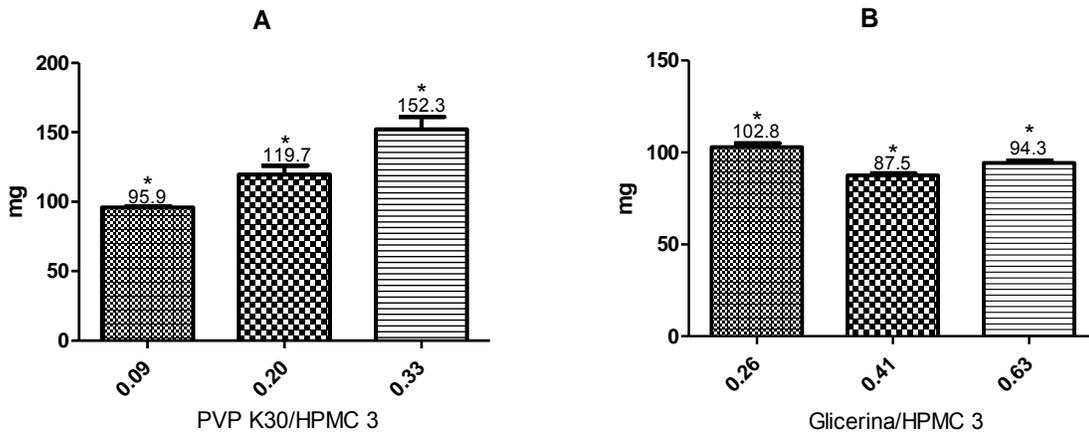
Fig. 25. Cambio en la solubilidad del ketorolaco trometamina a pH ácido⁵¹.

Para conservar el efecto estimulante de salivación se decidió formular la película a un pH ácido (5.4) amortiguado para evitar que el fármaco se precipite, para ello se agregaron ácido cítrico y citrato de sodio a la mezcla en solución. El resultado fue que se formó una película en la que el fármaco ya no se precipitó y no hubo degradación del colorante, lo anterior aunado al buen aspecto y flexibilidad de la película la hizo una buena formulación para aplicar el diseño experimental.

11.1- Análisis estadístico de los resultados del diseño experimental

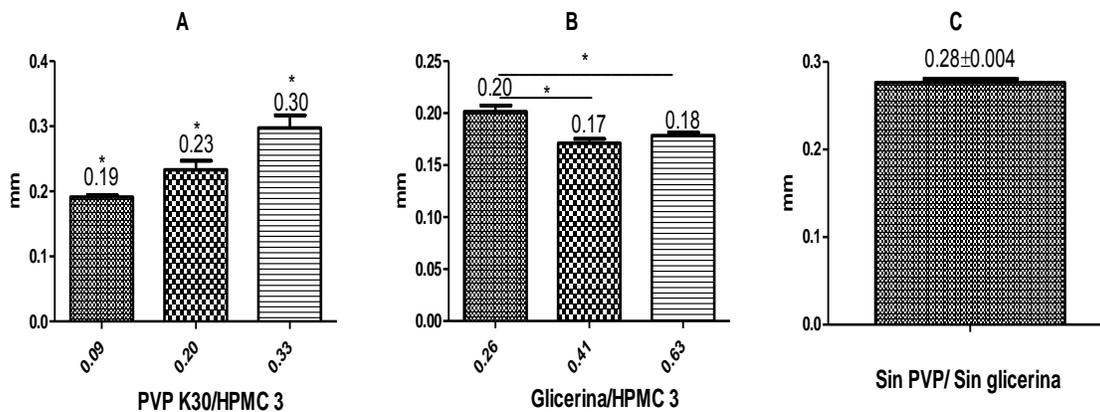
Las siguientes gráficas muestran el valor medio y error estándar de los datos en cada prueba, posteriormente se realizó un análisis de varianza y la prueba de Tukey para ver entre que grupos había diferencia con ayuda del programa estadístico GraphPad Prism 5.

❖ Masa de lámina (2x2 cm):



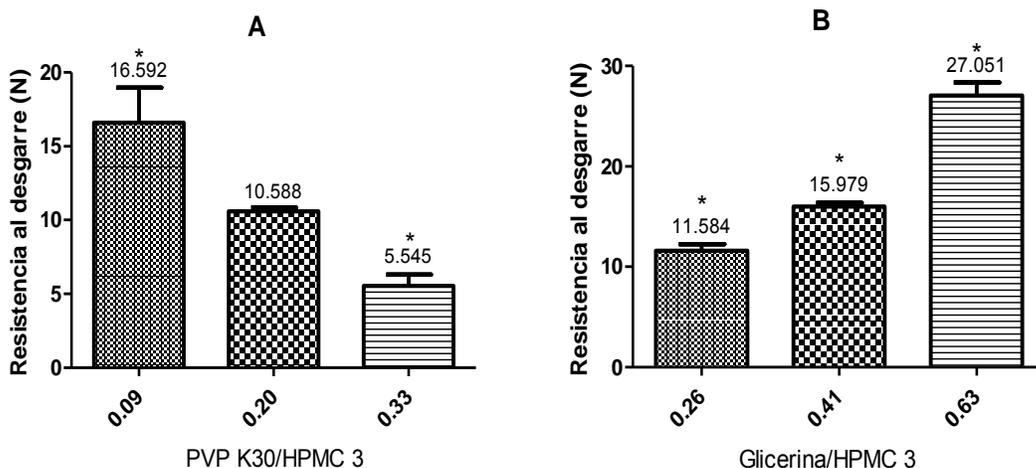
Gráfica 1. A. La masa de lámina tiende a aumentar de manera significativa a una mayor proporción de PVP K30, B. no se observa tendencia de aumento o disminución de la masa al aumentar la proporción de glicerina, aunque la diferencia es estadísticamente significativa entre los valores promedio de todos los grupos.

❖ Espesor:



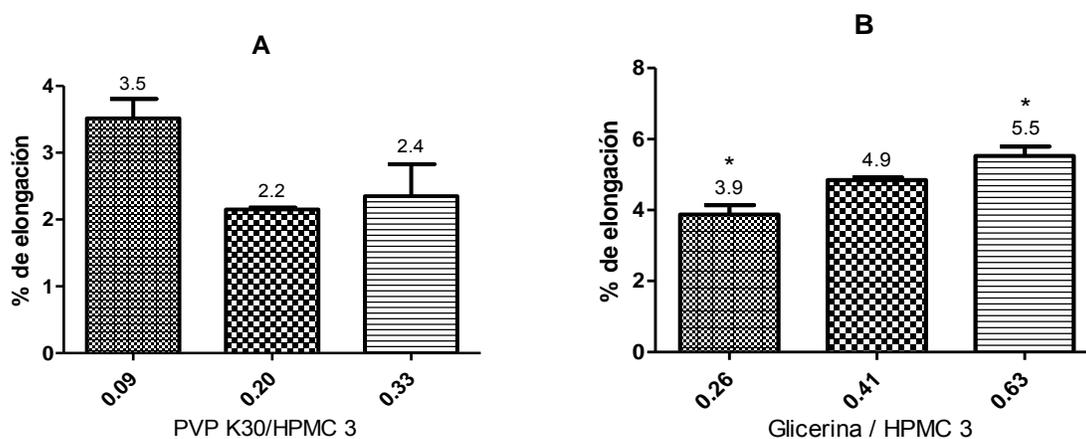
Gráfica 2. A. A mayor proporción de PVP K30, el grosor de la película aumenta de manera significativa. B. A mayor nivel de glicerina, el grosor disminuye con respecto al primer nivel. C. Se muestra el grosor promedio de la película en la que no se incluyó PVP ni glicerina.

❖ Resistencia al desgarre



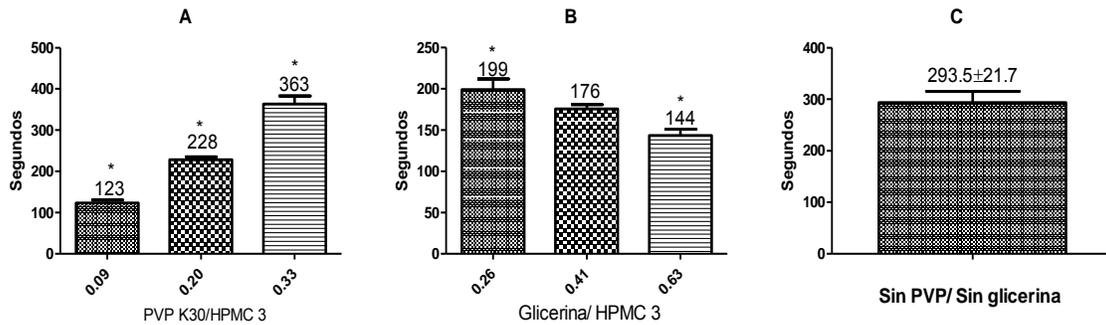
Gráfica 3. A. A mayor proporción de PVP K30, la resistencia a la ruptura de la película tiende a disminuir de manera significativa en el nivel alto con respecto al nivel bajo, B. A mayor proporción de glicerina, la resistencia a la ruptura de la película aumenta de forma significativa.

❖ Porcentaje de elongación



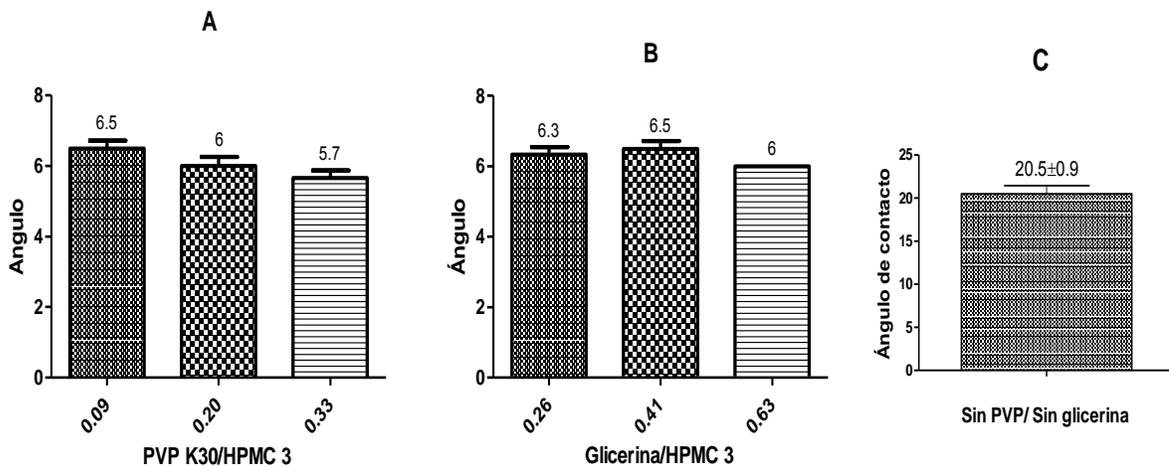
Gráfica 4. A. Aunque hay una tendencia a disminuir, la diferencia entre los % de elongación no es significativa, B. Al aumentar la proporción de glicerina en la película el porcentaje de elongación es mayor, esto indica una mayor elasticidad de la película a mayor cantidad de glicerina.

❖ Tiempo de desintegración (No farmacopéico)



Gráfica 5. A. A mayor proporción de PVP K30, el tiempo de desintegración aumenta de manera significativa. B. A mayor proporción de glicerina, el tiempo de desintegración tiende a disminuir, la disminución es significativa entre el nivel alto y bajo. C. Se muestra el tiempo de desintegración de la lámina sin PVP K30 ni glicerina.

❖ Ángulo de contacto:



Gráfica 6. A. y B. No hay diferencia significativa entre los ángulos de contacto del agua bidestilada sobre las películas con glicerina y PVP K 30. C. el valor del ángulo de contacto se incrementa hasta 20.5 en la película sin glicerina ni PVP K30, con diferencia significativa en comparación con A y B.

❖ Uniformidad de dosis

Esta prueba se aplicó porque de acuerdo a los criterios señalados en la FEUM, la película contiene una dosis menor de 25 mg de fármaco.

Para realizar esta prueba, se fabricó una película con la formulación final seleccionada en base a sus buenas características físicas y mecánicas (proporción de Glicerina/HPMC 3 = 0.41) y se aplicó el método validado anteriormente por espectrofotometría UV para la cuantificación del ketorolaco trometamina en 10 láminas de 2x2cm obtenidas de un mismo lote, en la tabla 18 se muestran los resultados de la prueba de uniformidad.

Con base en estos resultados, el lote fabricado cumple con el criterio de uniformidad de dosis, pues sus valores entran en los límites establecidos por la FEUM 11ª Edición⁵².

Tabla 18. Resultados uniformidad de contenido

Lámina	% Fármaco
1	106.1
2	108.0
3	95.5
4	98.5
5	101.2
6	101.9
7	106.5
8	104.2
9	100.1
10	98.7
Promedio	102.1 %
Desviación estándar	4.0 %

11.2- Discusión de resultados del diseño experimental

Tras analizar los resultados se halló que sí existen diferencias significativas en algunas pruebas. En resumen, se encontró que: al aumentar la cantidad de glicerina, aumenta la resistencia a la ruptura de la película y el porcentaje de elongación, de forma contraria disminuye el tiempo de desintegración, y, por otro lado la masa, el grosor de película y el ángulo de contacto de la película no cambian significativamente a una mayor proporción de glicerina. Este resultado es el esperado, pues la glicerina cumple con su función de plastificante, lo cual se demuestra en que la resistencia a la ruptura y el porcentaje de elongación de la película aumentan a una mayor cantidad de glicerina.

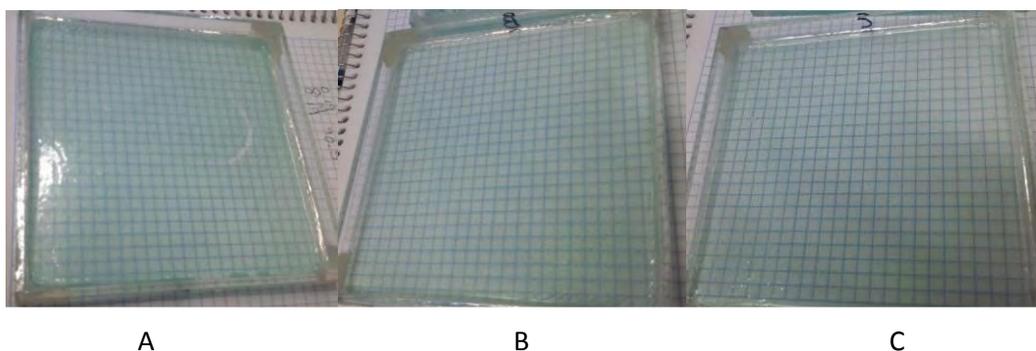


Fig. 26. Aspecto de las láminas fabricadas en el diseño con glicerina, A. glicerina nivel bajo, B. glicerina nivel medio, C. glicerina nivel alto, se observa buena aspecto de la película en los tres lotes.

Por otra parte, en las pruebas de ángulo de contacto, se observó que la glicerina reduce el ángulo de contacto del agua sobre la película en todas las formulaciones en comparación con la película blanco que no la contiene, ésto se explica debido a que la molécula de glicerina es altamente miscible en agua y, al estar presente en la película ésta es más hidrofílica y reduce la tensión superficial de ésta⁵³, de hecho la glicerina es utilizada en algunas formulaciones como humectante⁵⁴. El ángulo de contacto bajo indica que la película tendrá una rápida humectación y, como consecuencia, el tiempo de desintegración se reducirá.

En el caso del diseño con PVP K30, se observó que: a mayor cantidad de PVP K30, la masa y el espesor de película aumentan, esto se explica porque la PVP K30 es un polímero que absorbe agua. Por otra parte, la resistencia a la ruptura, el porcentaje de elongación y el tiempo de desintegración disminuyen, mientras que en el ángulo de contacto no hay diferencias significativas.

La explicación de estos resultados es que la PVP K30 no es un buen co-polimero con la HPMC 3 y al ser una molécula grande no tiene la función de plastificante, esto se nota en el aspecto y la fragilidad de la película, además la PVP tiende a agrietar la lámina por contracción de la película pues a mayor cantidad de PVP K30 se observó un mayor agrietamiento en las láminas (fig. 27).



Fig. 27. Aspecto de lotes con PVP K 30 en un molde de 12x12 cm.

El incremento de la fragilidad en la película de PVP K30 se puede explicar porque éste, en combinación con HPMC 3 produce un mayor entrecruzamiento el cual es mayor, a mayor cantidad de PVP K30.

Finalmente, del lote con proporción de Glicerina/HPMC 3 = 0.41, se realizó una prueba de uniformidad de dosis a unidades de 2x2 cm donde se demostró que la película cumple con esta prueba.

XII. CONCLUSIONES

- Se obtuvo una formulación de película adecuada para fabricar láminas como una forma farmacéutica. Se propone utilizar la formulación expresada en la tabla 19, debido a que la lámina obtenida mostró una buena flexibilidad, buena resistencia a la ruptura, buen aspecto y no exudó glicerina.
 - Tabla 19. Formulación final de película (1 película de 2x2cm).

Excipiente	mg	%
HPMC 3	52.0	55.4
Goma Xantana	2.6	2.8
Ácido cítrico	0.9	0.9
Citrato sódico	1.5	1.6
Azul FD&C #1	0.04	0.0
Tween 80	3.5E-05	0.0
Ketorolaco tr	10.0	10.6
Glicerina	21.5	22.9
Propilenglicol	5.4	5.7
Total	93.9	100.0
Volumen de Agua-EtOH 7:3	1.4 mL	

- Durante la elaboración de películas de disolución bucal por el método de evaporación de disolvente deben considerarse algunos factores que son críticos en el proceso como: 1) la cantidad del disolvente a utilizar, pues éste interfiere directamente en la dispersión de los componentes y en el tiempo de secado, 2) utilizar un molde apropiado, plano, sin abolladuras y sin textura para obtener películas uniformes, 3) mantener el molde nivelado, para evitar cambios en el grosor y uniformidad de la película y 4) mantener el tiempo y temperatura de secado en el proceso, debido a que la falta de ello provoca una desecación excesiva y una película quebradiza.
- Las compatibilidades entre la HPMC y la PVP han sido reportadas en la formación de películas con ketorolaco trometamina⁵⁵, sin embargo, con base en los resultados de este trabajo, la PVP K30 no es un co-polímero adecuado a

las proporciones utilizadas, debido a que el aspecto de la película y su resistencia a la ruptura se ven afectadas.

- En este trabajo no se evaluó la liberación del principio activo, sin embargo esta prueba podría realizarse más adelante, considerando que se ha reportado la liberación *in vitro* de hasta 80% de Ketorolaco trometamina alrededor de 20 minutos..⁵⁶

XIII Anexos.

Anexo 1. Pruebas de identificación realizadas al ketorolaco trometamina

Tabla 1. Evaluaciones realizadas al fármaco.

Criterio	Reportado	Determinado/ observado
Aspecto	Polvo cristalino blanco o casi blanco ¹	Polvo cristalino casi blanco, un poco amarillo
Punto de fusión	160 - 162 °C ^{2,3}	163.5-165.1 °C determinado en capilar con la ayuda del aparato para punto de fusión digital Thermo Scientific Fisher IA 9100
Solubilidad	Libremente soluble en agua y metanol Ligeramente soluble en etanol Prácticamente insoluble en acetona ⁴	Libremente soluble en agua y metanol Ligeramente soluble en etanol Prácticamente insoluble en acetona, prueba hecha según la FEUM 11 ^a Ed.

Espectro de absorción UV del ketorolaco trometamina:

Preparación de la muestra de ketorolaco trometamina

1. Se pesaron 50 mg de la muestra y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL, con 10 mL de metanol se disolvió el fármaco y se llevó a la marca de aforo con metanol.
2. De la solución anterior, se tomaron 5.0 mL y se colocaron en un matraz aforado de 50 mL, a continuación se llevó a la marca de aforo con metanol.
3. De la solución anterior, se tomaron 5.0 mL y se colocaron en un matraz aforado de 50.0 mL y se llevó al aforo con metanol.
4. A continuación se colocaron 2 mL en una celda de cuarzo de 1 cm de longitud y se realizó un barrido de 200-400 nm en un espectrofotómetro de UV-Vis (Genesys 10S UV-Vis marca Thermo Scientific).

Se obtuvo el siguiente espectro:

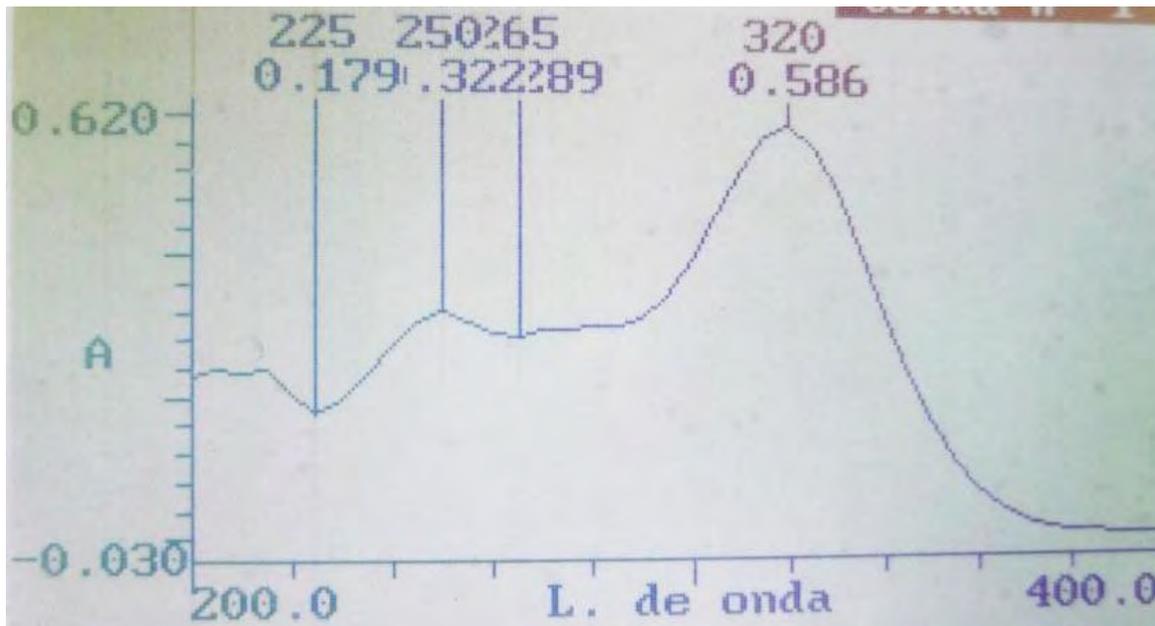


Fig.1. Espectro de absorción de la muestra de ketorolaco trometamina.

Máximo de absorción reportado	Máximo de absorción obtenido
322 nm (15mg/mL en agua) ⁵	320 nm

Cromatografía en capa fina:

Se realizó de acuerdo al método especificado en la Farmacopea Argentina Volumen 2, 7^a edición para la monografía de Ketorolaco trometamina.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Diclorometano, acetona y ácido acético glacial (95:5:2).

Resultado:

Al observar la placa, no se encontraron contaminantes en la materia prima, puesto que se observó una sola mancha.

Espectro IR

Se envió la muestra de ketorolaco trometamina al laboratorio de Análítica Experimental de la facultad de química y se analizó la muestra por el método de pastilla de bromuro de potasio, se obtuvo el siguiente espectro:

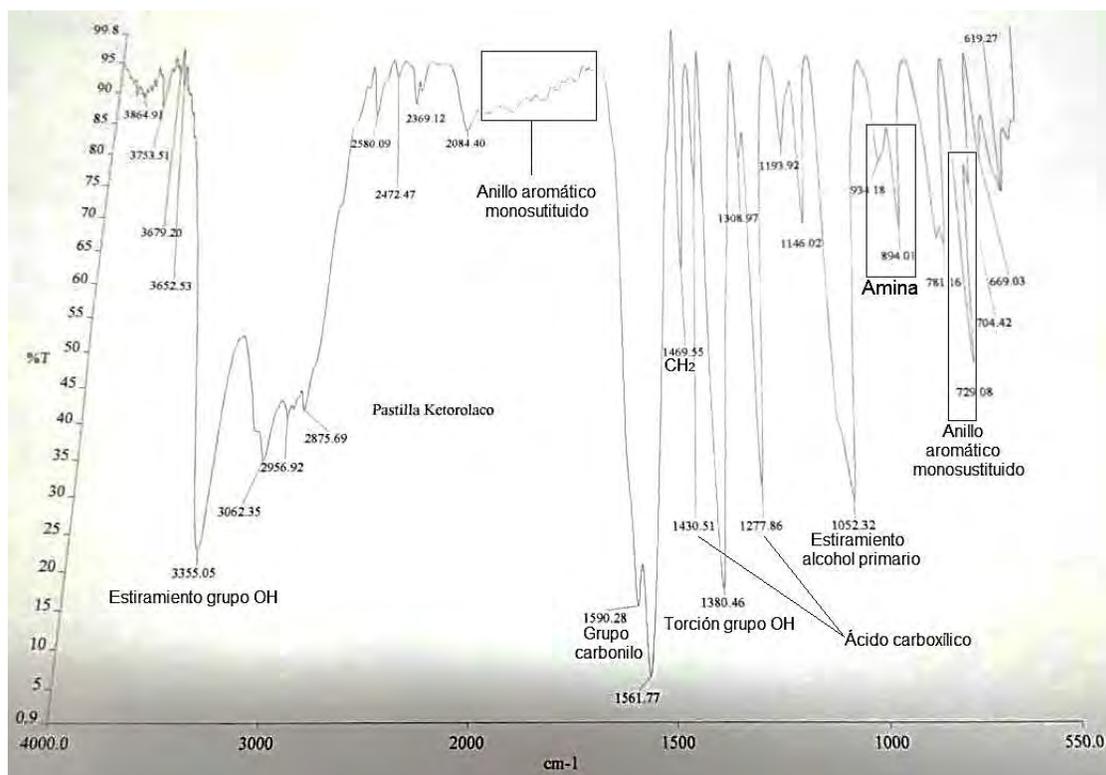


Fig. 2. Espectro IR de la muestra (ketorolaco trometamina)

En el espectro obtenido, se encontraron los grupos hidroxilo (OH) y amina del grupo trometamina, lo que corrobora que la muestra corresponde al ketorolaco trometamina. También se observa el anillo aromático monosustituido del ketorolaco.

Pero para una mayor comparación, a continuación se anexan los espectros de infrarrojo (IR) obtenidos tanto al ketorolaco como al ketorolaco trometamina (fig. 3 y fig. 4).

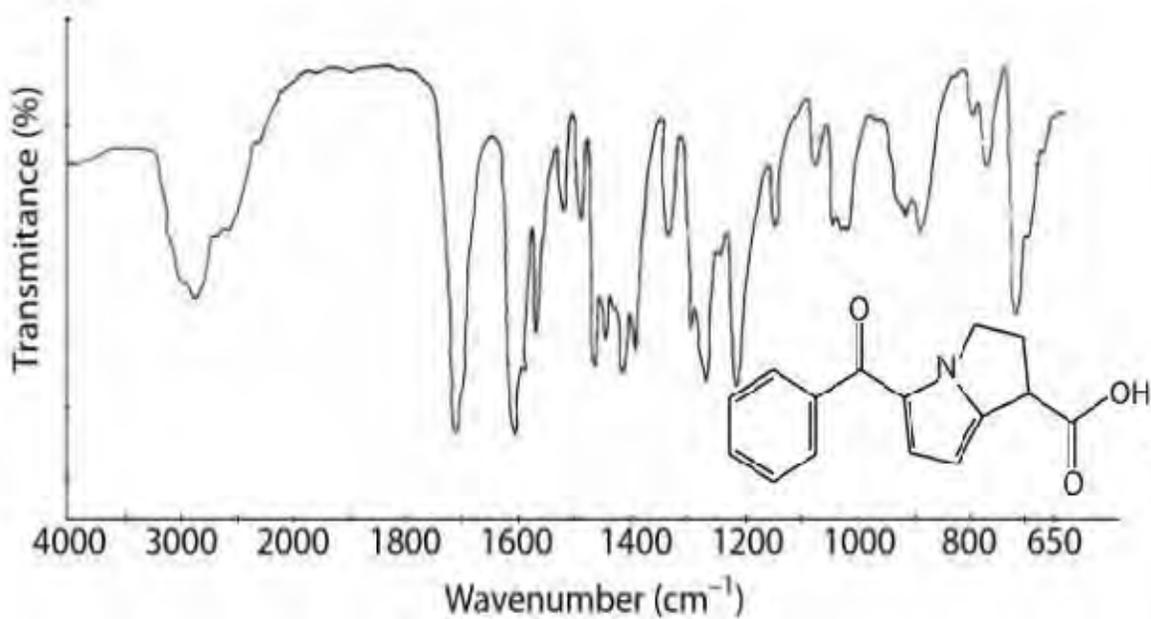


Fig. 3. Espectro IR reportado de ketorolaco ácido⁶.

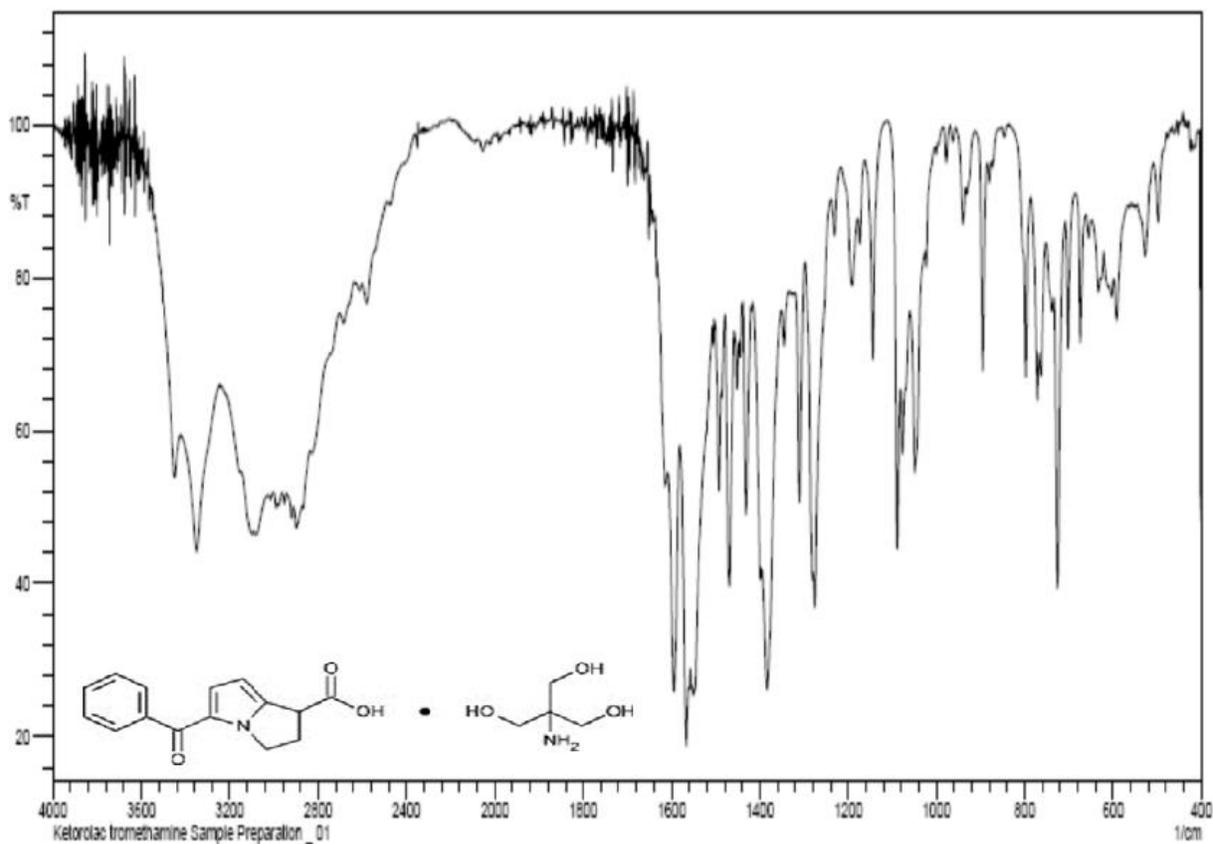


Fig. 4. Espectro IR reportado de ketorolaco trometamina⁷.

Bibliografía del anexo

¹ Farmacopea Argentina 7ª edición volumen 2

² (1)

³ Ketorolac (tromethamine salt) . (s.f.). Recuperado el 16 de enero de 2016, de la página de Santa Cruz Biotechnology: <http://www.scbt.com/es/datasheet-205360-ketorolac-tromethamine-salt.html>

⁴ USP 25

⁵ Vichare V, Tambe V, Joshi S, Dhole S. (2013). New Simultaneous UV-Visible Spectrophotometric Methods for Estimation of Ofloxacin and Ketorolac Tromethamine in Ophthalmic Dosage Form. Asian J. Pharm. Ana. 2013; Vol. 3: Issue 2, Págs. 53-57

⁶ Vyas S. et. Al. (2007) Ketorolac-dextran conjugates: Synthesis, in vitro and in vivo evaluation. Acta Pharm. 57 441–450

⁷ (2014). Ketorolac tromethamine Summary Validation Report

Anexo 2. Prueba de identificación del colorante azul FD&C N° 1

Aspecto: Polvo cristalino color rojo oscuro brillante fácilmente soluble en agua.

Obtención del espectro UV-Vis del colorante:

1. Se pesaron 0.0397 g del colorante y se colocaron en un matraz volumétrico de 100.0 mL, se disolvieron con 20 mL de agua destilada y después se llevó al aforo con agua destilada y se mezcló.
2. De la solución anterior se tomó una alícuota de 5.0 mL y se colocó en un matraz aforado de 100.0 mL, y con agua destilada se llevó al aforo.
3. De la solución anterior se tomó una alícuota de 10.0 mL y se colocó en un matraz aforado de 50.0 mL, a continuación se aforó con agua destilada.
4. De esta solución se tomó el volumen necesario para colocarlo en una celda de cuarzo de 1cm de ancho y se realizó un barrido en el espectrofotómetro de UV-Vis (Genesys 10S UV-Vis marca Thermo Scientific) a las longitudes de onda de 200-800 nm.

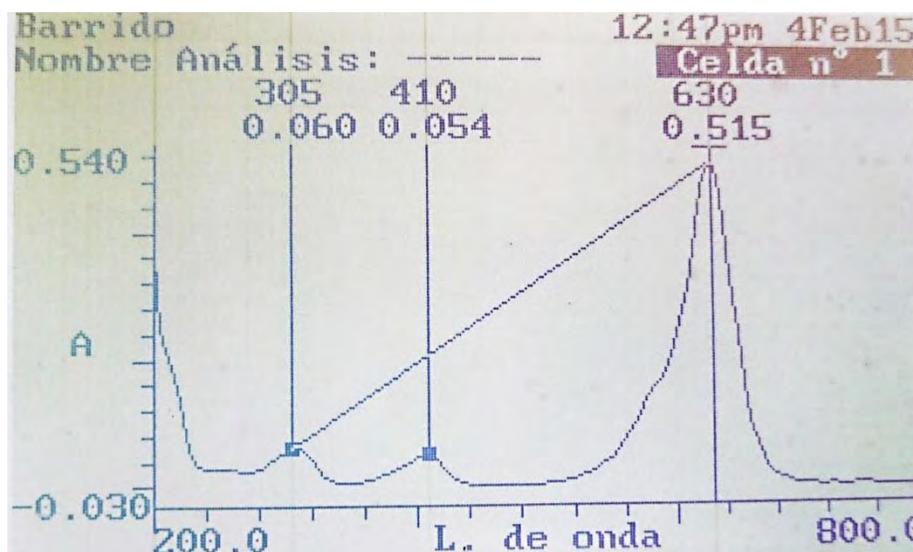


Fig. 1. Espectro del colorante azul FD&C N° 1.

Al comparar este espectro con uno ya reportado, se puede concluir que el colorante probado es el Azul FD&C N° 1 (Vease figuras 1 y 2).

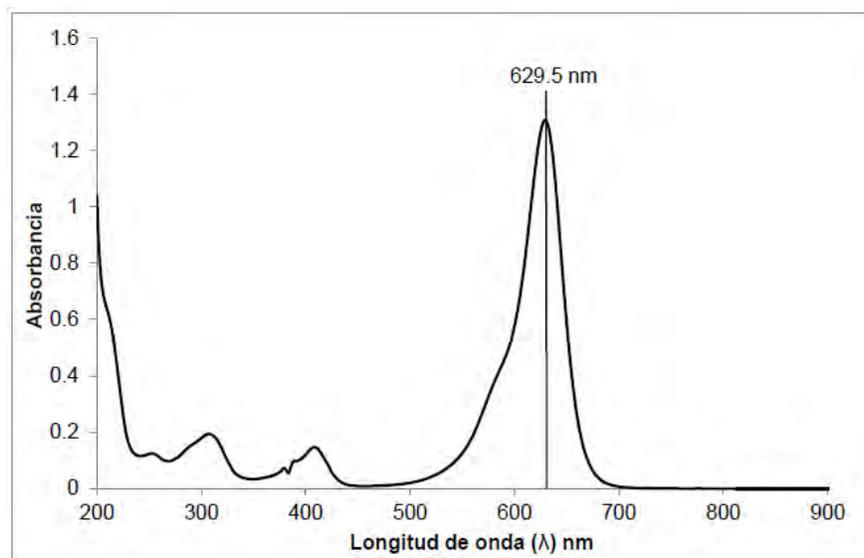


Fig. 2 Espectro de absorcion UV-Vis del azul FD&C N° 1 reportado¹.

Referencia del anexo:

¹ Hernández H .(2012). “Remoción de colorante azul 1 de soluciones acuosas con una arcilla modificada con cloruro de hierro”. Tesis. Instituto Tecnológico de Toluca. Metepec, Estado de México.

Anexo 3

Informe de resultados de la validación de la cuantificación de ketorolaco trometamina en láminas de disolución bucal

1.- Especificidad

Se preparó un placebo analítico y, después del tratamiento, se realizó un barrido de 200-400 nm, así mismo se preparó la sustancia de referencia y se realizó un barrido, se observó que el placebo analítico no produjo señal en el barrido:

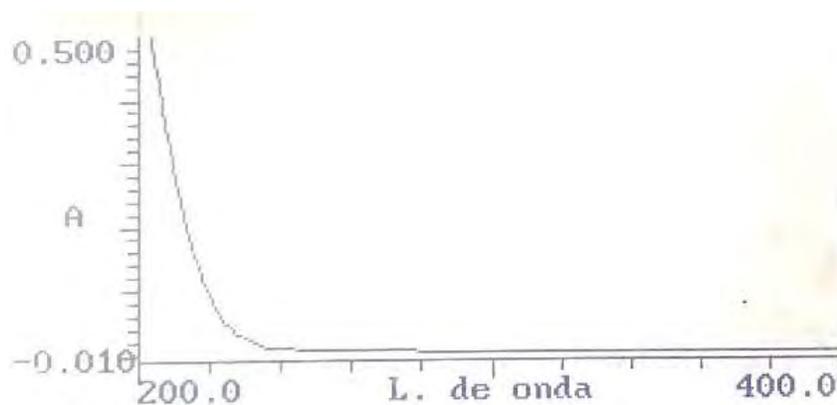


Fig. 1 Barrido del placebo analítico (200-400 nm)

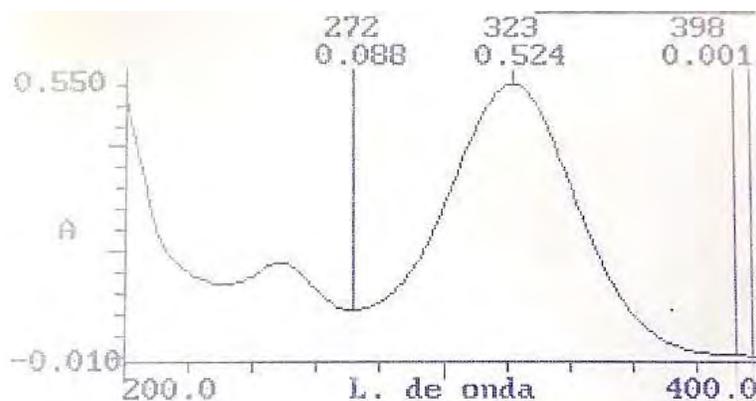


Fig. 2. Barrido de la sustancia de referencia.

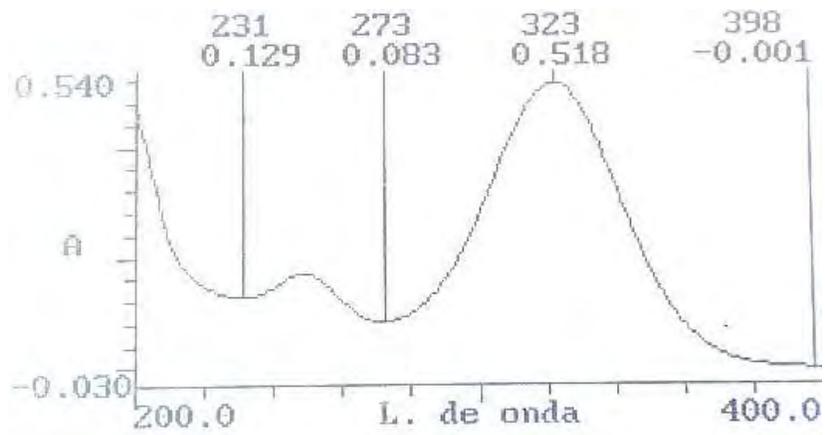


Fig. 3. Barrido de la sustancia de referencia 2.

2.- Precisión del sistema

Tabla 1. Resultados obtenidos

Concentración (mg/mL)	Respuesta (Abs)
0.1016	0.541
0.1016	0.541
0.1016	0.541
0.1016	0.543
0.1016	0.542
0.1016	0.544

Tabla 2. Cálculos realizados

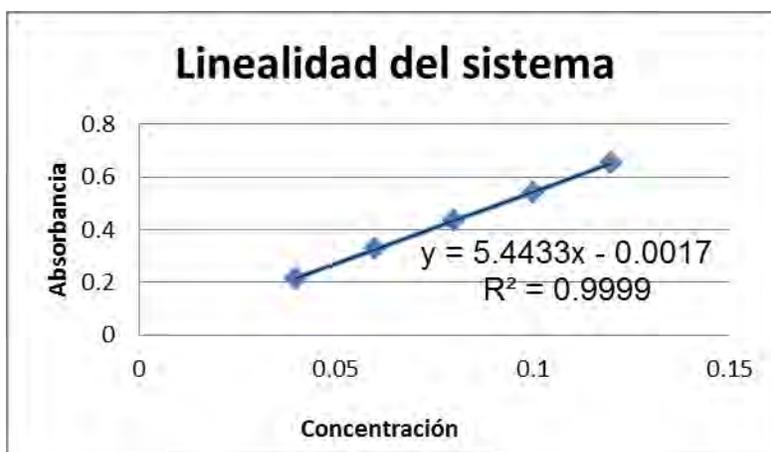
Σy	3.252
Σy^2	1.763
n	6
x	0.542
s	0.0013
CV	0.23%

El CV no excede el 1.5%

3.- Linealidad del sistema

Tabla 3. Resultados linealidad del sistema.

Nivel	Concentración teórica (mg/mL)	Concentración real (mg/mL)	Absorbancia
40%	.040	0.041	0.212
	.040	0.041	0.218
	.040	0.041	0.217
60%	0.06	0.061	0.325
	0.06	0.061	0.327
	0.06	0.061	0.325
80%	0.08	0.081	0.434
	0.08	0.081	0.434
	0.08	0.081	0.435
100%	0.10	0.10	0.541
	0.10	0.10	0.541
	0.10	0.10	0.541
120%	0.12	0.12	0.653
	0.12	0.12	0.653
	0.12	0.12	0.651



Gráfica 1. Regresión lineal de los datos de linealidad del sistema

Intervalo de pendiente con 95% de confianza 5.413 - 5.436

4.- Precisión del método

Tabla 4. Resultados precisión del método

Placebo adicionado	Cantidad adicionada (mg)	Cantidad recuperada (mg)	% de recobro
A	50.1	50.8	101.3
B	50.2	50.6	100.8
C	50.3	51.0	101.3
D	50.3	50.7	100.7
E	49.9	50.6	101.4
F	50.2	50.8	101.1
		Σy	606.6
		n	6
		Promedio	101.1
		desviación	0.289
		CV	0.3 %

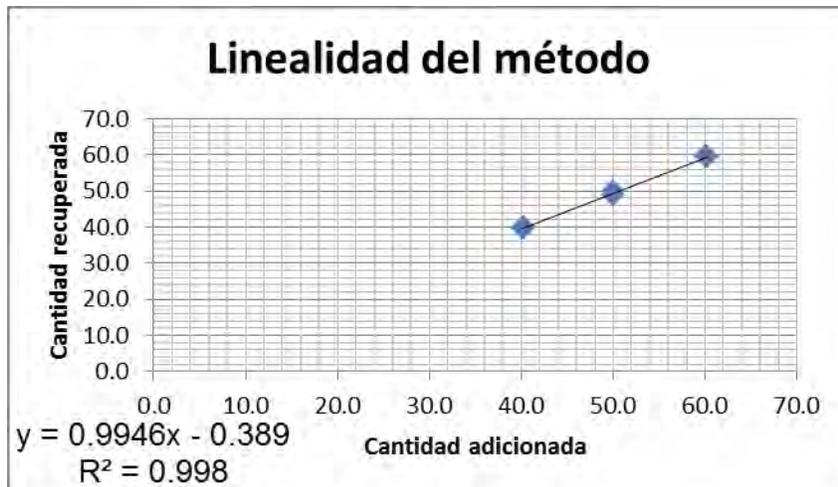
El CV no es mayor del 2.0%

5.- Linealidad del método

Tabla 5. Resultados de linealidad del método

Cantidad adicionada	Nivel	Absorbancia	Cantidad recuperada	%Recobro
40.2	80	0.420	39.7	98.8
40.3	80	0.420	39.7	98.5
40.3	80	0.422	39.9	99.0
50.0	100	0.528	49.9	99.8
50.0	100	0.515	48.7	97.4
50.0	100	0.516	48.8	97.6
60.2	120	0.631	59.7	99.1
60.3	120	0.630	59.6	98.8
60.1	120	0.630	59.6	99.1
Promedio				98.7
Desviación				0.77
CV				0.8

El CV del porcentaje de recobro es menor a 3%



Gráfica 2. Regresión lineal de los datos de linealidad del método.

R^2 es mayor a 0.98

IC pendiente (β_1): 0.9575 a 1.036 → Incluye la unidad

IC ordenada al origen (β_0): -2.489 a 1.512 → Incluye al cero

1. Reproducibilidad

Tabla 6. Resultados de reproducibilidad.

	% Fármaco
Analista 1	112.5
	110.5
	110.7
Analista 2	114.0
	111.3
	109.8
Promedio	111.466667
Desviación	1.53709683
CV	1.37897443

El CV es menor al 3%

ANEXO 4. Protocolo de validación.

Validación de la cuantificación de Ketorolaco trometamina en agua por espectrofotometría UV en películas de disolución oral.

Laboratorio de tecnología farmacéutica, Facultad de Química UNAM		
	Elaborado por: Herminio Pozo Ramírez	
	Revisado por: Ma. Eugenia Ivette Gómez Sánchez	
	Aprobado por: M. en I. Ma. Eugenia Ivette Gómez Sánchez	
	Fecha: Jun - 2015	

1. Objetivo

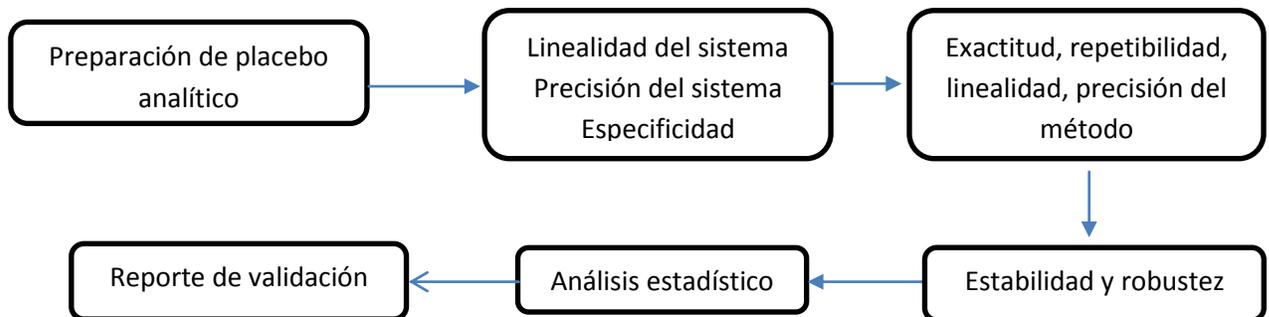
Validar un método no normalizado para la cuantificación de ketorolaco trometamina en películas de disolución oral, utilizando espectrofotometría UV-vis.

2. Alcance

El método se utilizará para la cuantificación de ketorolaco trometamina en láminas de disolución oral.

3. Método de ensayo

Se seguirá el siguiente diagrama de flujo para realizar para realizar el proceso de validación:



4. Equipo:

- Espectrofotómetro UV-Vis
- Balanza analítica (0.0001±0.00005 g)
- Parrilla con agitación magnética

5. Materiales:

Tabla 1. Materiales requeridos para la validación

Volumétrico	General
Matraces volumétricos 100.0 mL, 25.0 mL	Piseta con agua destilada
Pipetas volumétrica 5.0 mL	Perilla de succión
Bureta 10.0 mL	Espátula doble punta
Probeta 50 mL	Celda para detección UV

6. Reactivos:

- Ketorolaco trometamina
- Agua destilada
- HCl o NaOH 0.1 N

7. Muestras:

- Láminas de disolución oral de ketorolaco
- Placebos de láminas de disolución oral.

8. Desarrollo experimental

➤ Preparación de la sustancia de referencia de ketorolaco trometamina:

- 1- Pesar 50 mg de Ketorolaco trometamina y colocarlos en un matraz volumétrico de 50 mL, disolverlos con 20 mL de agua destilada, llevar a la marca con agua destilada.
- 2- Tomar 5.0 mL y colocarlos en un matraz volumétrico de 50.0 mL, llevar al aforo con agua destilada y mezclar.

- 3- De la solución anterior, tomar 5.0 mL y colocarlos en un matraz volumétrico de 50.0 mL, llevar al aforo con agua destilada y mezclar bien.
- 4- Leer la solución anterior en celdas para lectura UV en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 322 nm.

➤ **Preparación del placebo analítico**

El placebo analítico se elaborará por el método de solubilización y moldeo con disolvente (Agua- EtOH 7:3) tomando en cuenta la formulación indicada en la tabla 2, según el tamaño de lote necesario.

Tabla 2. Composición del placebo analítico

Excipiente	25 mL	Cantidad en mg p/1 lámina (4 cm²)
HPMC 3	900	38.8
PVP	300	12.9
Goma Xantana	60	2.6
Glicerina	421.6	18.2
Propilenglicol	105.4	4.5
Ácido cítrico	20	0.9
Citrato de sodio	35.6	1.5
Azul FD&C #1	0.825	0.04
Tween 80	0.0008	3 E-05
Total	1843.4	79.5

Parámetros de desempeño a evaluar en el método analítico

De acuerdo a la guía de validación para métodos analíticos editada por el Colegio Nacional de QFBs, se realizarán distintas pruebas a fin de evaluar los parámetros de desempeño que se mencionan en la tabla 3.

Tabla 3. Parámetros de desempeño a evaluar

Parámetro de desempeño	Prueba de Contenido/Potencia/ Valoración
Precisión del sistema	Si
Linealidad del sistema	Si
Especificidad	Si
Exactitud y repetibilidad	Si
Precisión del método	Si
Robustez	*
Estabilidad analítica de la muestra	*

*Puede ser requerido dependiendo de la naturaleza del método.

➤ **Evaluación experimental de los parámetros de desempeño**

a) Precisión del sistema

Pesar 50.0 mg de la SR de ketorolaco trometamina (materia prima) y colocarlos en un matraz volumétrico de 50.0 mL, disolver con un poco de agua y llevar al aforo. De la solución anterior, tomar 5.0 mL y colocarlos en un matraz volumétrico de 50.0 mL, llevar al aforo con agua y mezclar. De la solución anterior, tomar 5.0 mL y colocarlos en un matraz volumétrico de 50.0 mL, llevar al aforo con agua y mezclar. Colocar 2 mL de la solución anterior en celdas para UV y leer en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 322 nm. Realizarlo por sextuplicado.

b) Linealidad del sistema

Preparar por triplicado 5 niveles de concentración de ketorolaco trometamina en agua de la manera indicada en la tabla 4 y medir la respuesta analítica espectrofotométricamente en celdas para UV, a una $\lambda=322$ nm, reportar la relación absorbancia vs concentración.

Tabla 4. Curva patrón por dilución

	Aforo	Dilución			
Pesar	50.0 mL	5.0 mL en 50.0 mL	2ª Dilución	Concentración	Porcentaje
50 mg	1mg/mL	0.1 mg/mL	3.0 en 50.0 mL	6 µg/mL	60.0 %
			4.0 en 50.0 mL	8 µg/mL	80.0 %
			5.0 en 50.0 mL	10 µg/mL	100.0 %
			6.0 en 50.0 mL	12 µg/mL	120.0 %
			7.0 en 50.0 mL	14 µg/mL	140.0 %

c) Especificidad

Preparar un placebo con todos los componentes de la muestra y aplicar el método de cuantificación por duplicado, analizar a una longitud de onda de 322 nm y un barrido en el intervalo de 200-400 nm, realizar el mismo tratamiento a la solución de referencia de ketorolaco trometamina.

d) Exactitud y repetibilidad del método

A la cantidad de placebo analítico equivalente a una muestra analítica, adicionar la cantidad de ketorolaco trometamina correspondiente al 100% y aplicar el método de extracción, realizarlo por sextuplicado.

Seleccionar dos niveles superior e inferior con respecto al 100% de la cantidad adicionada de ketorolaco trometamina y agregarlos al placebo analítico (ver tabla 5), repetir cada nivel por triplicado. Analizar los placebos adicionados aplicando el método de extracción. A continuación, determinar la cantidad recuperada de analito.

Tabla 5. Placebos adicionados para exactitud y repetibilidad

% adicionado de Ketorolaco trometamina	Repeticiones	Ketorolaco (mg)	Placebo (mg)
80%	3	7.5	82.0
100%	6	10	79.5
120%	3	12.5	77.0

e) Linealidad del método

A) Conociendo los componentes de la muestra preparar el placebo analítico.

A la cantidad de placebo analítico equivalente a una muestra analítica por triplicado, adicionar la cantidad de analito correspondiente al 100% de éste en la muestra. Seleccionar dos niveles superior e inferior de la cantidad del analito y preparar el placebo adicionado por triplicado a cada nivel **manteniendo constante la cantidad de placebo analítico en los tres niveles (Tabla 6).**

Analizar los placebos adicionados utilizando de referencia la sustancia adicionada al placebo analítico en las mismas condiciones. Determinar la cantidad recuperada del analito.

Tabla 6. Preparación de los placebos adicionados para linealidad.

% adicionado de Ketorolaco	Ketorolaco (mg)	Placebo (mg)
80%	8.0	79.5
100%	10	79.5
120%	12.0	79.5

f) Precisión del método

Metodología.- Analizar **por triplicado** una **muestra homogénea del producto** que tenga un nivel igual al 100% (para contenido/potencia/valoración) en dos días diferentes y por dos analistas diferentes. Reportar el contenido/potencia/valoración del analito de todas las muestras.

Resultados de la validación:

Se deberán registrar en las tablas correspondientes para su posterior análisis estadístico (Véase ANEXO A).

9. Análisis estadístico:

Tabla 7. Pruebas y determinaciones estadísticas a realizar con los resultados.

Parámetro	Prueba
Precisión del sistema	Calcular S y CV de la respuesta analítica
Linealidad del sistema	Reportar la relación concentración vs respuesta analítica. Calcular b_1 , b_0 , r^2 , $IC(\beta_1)$.
Especificidad	La respuesta se debe solo al analito
Exactitud del método	Calcular \hat{y} , S, CV e $IC(\mu)$ del porcentaje de recobro.
Repetibilidad del método	Calcular \hat{y} , S, CV e $IC(\mu)$ del porcentaje de recobro.
Linealidad del método	Reportar la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada. Utilizar el método de estimación por mínimos cuadrados y calcular b_1 , b_0 , r^2 , $IC(\beta_1)$, $IC(\beta_0)$ y CVy/x . Calcular el porcentaje de recobro de cada placebo o muestra adicionada al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto de la cantidad adicionada expresada en porcentaje. Calcular \hat{y} , S, CV, $IC(\square)$ del porcentaje de recobro.
Precisión del método	Calcular \hat{y} , S, CV del contenido/potencia/valoración, utilizando todos los resultados obtenidos.

10. Criterios de aceptación:

Tabla 8. Criterios de aceptación de las pruebas realizadas.

Parámetro	Criterio de aceptación
Precisión del sistema	$CV \leq 1.5\%$ para métodos físico-químicos
Linealidad del sistema	$r^2 \geq 0.98$ IC(β_1), no debe incluir el cero
Especificidad	La respuesta se debe solo al analito
Exactitud del método	IC (μ) debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo: 97-103% para método químico o espectrofotométrico. CV del porcentaje de recobro: No mayor de 3% en método espectrofotométrico
Repetibilidad del método	IC (μ) debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo: 97-103% método químico o espectrofotométrico. CV del porcentaje de recobro: No mayor de 3% en método espectrofotométrico
Linealidad del método	1) Cantidad adicionada vs cantidad recuperada: $r^2 > 0.98$ El IC (β_1) debe incluir la unidad. El IC(β_0) debe incluir el cero El CV del porcentaje de recobro: No mayor de 3% en método químico o espectrofotométrico 2) Porcentaje de recobro El IC(μ) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo: 97-103% método químico o espectrofotométrico CV del porcentaje de recobro: No mayor de 3% en método espectrofotométrico

ANEXO A. TABLAS DE REGISTRO DE RESULTADOS (EN ABSORBANCIA):

TABLA 1. PRECISI3N DEL SISTEMA

Lectura	Abs
1	
2	
3	
4	
5	
6	

TABLA 2. LINEALIDAD DEL SISTEMA

Nivel	Lectura 1	Lectura 2	Lectura 3
60%			
80%			
100%			
120%			
140%			

TABLA 3. ESPECIFICIDAD

Placebo	Abs a 322 nm
1	
2	

TABLA 4. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL M3TOD0

Nivel	Lectura 1	Lectura 2	Lectura 3	Lectura 4	Lectura 5	Lectura 6
75						
100						
125						

TABLA 5. LINEALIDAD DEL MÉTODO

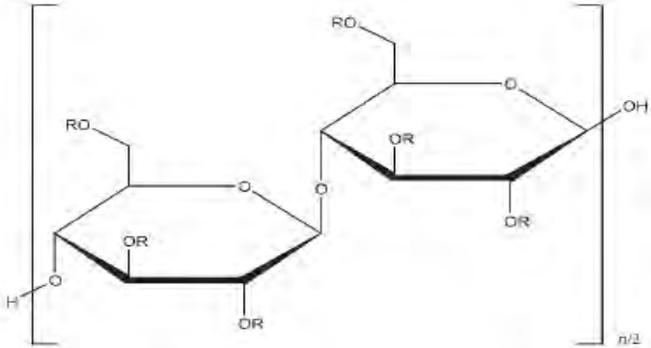
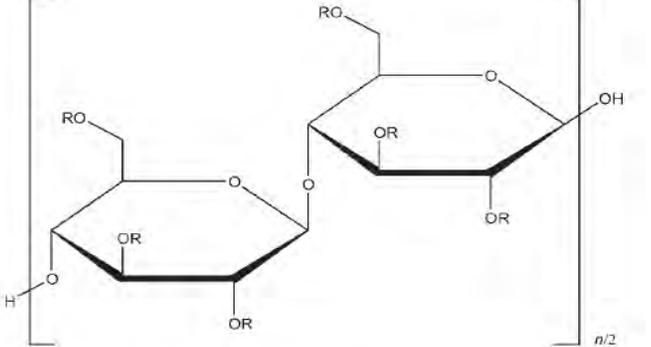
Nivel	Lectura 1	Lectura 2	Lectura 3
90			
100			
110			

Bibliografía del anexo

- Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos. (1995). Guía de validación de métodos analíticos, México.
- Bhatt Y. (et. al.) (2013) A Validated UV Spectrophotometric Method for the Estimation of Olopatadine and Ketorolac Tromethamine in Ophthalmic Dosage Form. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 20(2), May – Jun; n° 20, 118-120

Anexo 5. Características de las materias primas.

Tabla 1. POLÍMEROS

Polímero	Estructura	Peso molecular (Da)	Tf o Tg	Viscosidad (1% m/v)
HPMC 3	 <p>where R is H, CH₃, or CH₃CH(OH)CH₂</p>	10 000–1 500 000	Tg = 170-180°C	K3: 3mPa s E-3: 3mPa s
HPC	 <p>R is H or [CH₂CH(CH₃)O]_mH where m is a common integral number of cellulose derivatives.</p>	50 000 - 1 250 000	Ablanda a 130°C	1500-3000 mPa s

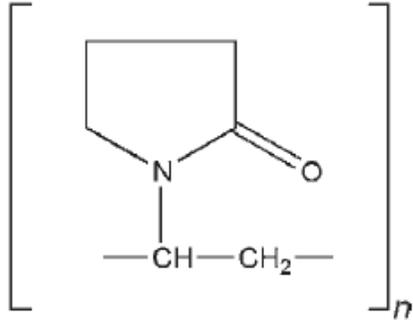
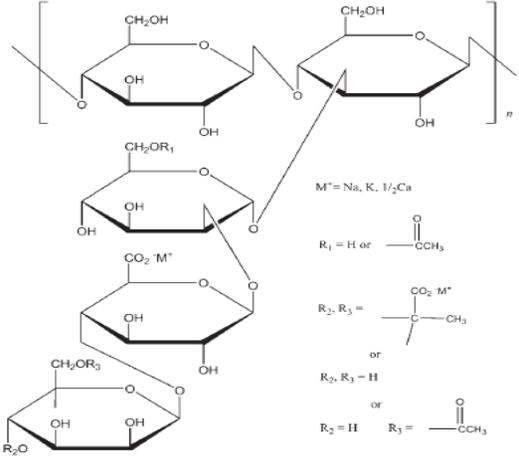
PVP K30		Aproximadamente 50 000	Ablanda a 150°C	5.5 – 8.5 mPa s (10% m/v)
Goma Guar	(C6H12O6)n	220 000	--	4.86 Pa s = 4860 Cp (depende de temperatura, agitación, pH y tamaño de partícula)
Goma Xantana	 <p> $M^+ = \text{Na}, \text{K}, 1/2\text{Ca}$ $R_1 = \text{H or } \text{---C(=O)CH}_3$ $R_2, R_3 = \text{---C(=O)M}^+ \text{---CH}_3$ or $R_2, R_3 = \text{H}$ or $R_2 = \text{H} \quad R_3 = \text{---C(=O)CH}_3$ </p>	1×10^6	Carboniza a 270°C	1200–1600 mPa s (1200– 1600 cP) para solución acuosa 1% m/v a 25°C.

Tabla 2. SOLUBILIDAD E INCOMPATIBILIDADES

Polímero	Solubilidad	Incompatibilidades
<p>HPMC E3</p>	<p>Soluble en agua fría, insoluble en agua caliente, CHCl₃, etanol (95%), y éter, pero soluble en mezclas de etanol y CHCl₂, y mezclas de agua-etanol. Algunos grados de hipromelosa son solubles en soluciones acuosas de acetona, mezclas de diclorometano y 2-propanol y otros disolventes orgánicos.</p>	<p>Incompatible con fuertes agentes oxidantes, debido a que no es iónico, no forma complejos con sales metálicas o compuestos orgánicos iónicos para formar precipitados insolubles</p>
<p>HPC</p>	<p>Soluble en: 1:10 partes de CHCl₂; 1:2.5 partes de etanol; 1:2 partes de metanol, 1:5 partes de propan-2-ol; 1:5 partes de propilenglicol; y 1:2 partes de agua.</p> <p>Insoluble en hidrocarburos alifáticos, aromáticos, cloroformo, destilados de petróleo, glicerina y aceites.</p> <p>Altamente soluble en agua por debajo de 38°C, formando una solución coloidal clara y fluida. Insoluble en agua caliente, precipita como un flóculo hinchado a temperaturas entre 40-45°C.</p> <p>Soluble en disolventes orgánicos polares en frío o caliente como dimetil formamida; dimetil sulfóxido; dioxano; etanol (95%); metanol; propan-2-ol (95%); y propilenglicol. No precipita en disolventes orgánicos calientes.</p>	<p>Incompatible con derivados fenólicos, como los parabenos. La presencia de derivados aniónicos puede incrementar la viscosidad de las soluciones de HPC. No tolera altas concentraciones de otro material disuelto y puede precipitar a distintas temperaturas</p>

PVP	Fácilmente soluble en ácidos, cloroformo, etanol 95%, cetonas, metanol y agua, insoluble en éter, hidrocarburos y aceite mineral	<p>Es compatible con un amplio rango de sales inorgánicas, resinas naturales y sintéticas y otros químicos.</p> <p>Forma aductos moleculares en solución con sulfatiazol, salicilato de sodio, ácido salicílico, fenobarbital, taninos y otros compuestos.</p> <p>La eficacia de algunos conservadores como el timerosal puede ser afectada por la formación de complejos.</p>
Goma Guar	Prácticamente insoluble en disolventes orgánicos. En agua fría o caliente se dispersa o se hincha casi inmediatamente para formar una solución tixotrópica altamente viscosa. La velocidad óptima de hidratación ocurre a pH 7.5- 9.0. El polvo finamente molido se hincha rápidamente y es más difícil de dispersar. Son necesarias de 2 – 4hrs en agua a temperatura ambiente para alcanzar la viscosidad máxima.	<p>Compatible con otros hidrocoloides vegetales tales como tragacanto. Es incompatible con acetona, etanol (95%), taninos, ácidos fuertes y álcalis.</p> <p>Los iones borato presentes en solución, previenen la hidratación de la goma guar y produce un gel estructural cohesivo.</p> <p>El gel formado puede ser licuado al reducir el pH a menos de 7 o por calentamiento.</p> <p>Puede reducir la absorción de penicilina V de algunas formulaciones hasta un cuarto.</p>
Goma xantana	Prácticamente insoluble en etanol y éter, soluble en agua fría o caliente.	<p>Incompatible con surfactantes, polímeros y conservadores catiónicos, puede precipitar. Surfactantes anfotéricos y aniónicos a un 15% m/v pueden precipitar la goma en solución.</p> <p>En condiciones altamente alcalinas, los iones polivalentes pueden causar gelación o precipitación, ésta puede ser inhibida por la adición de un secuestrante como el glucoheptonato. La presencia de boratos (<300ppm) pueden causar gelación. Ésto se evita al incrementar los iones borato o reduciendo el pH a menos de 5.</p> <p>Es compatible con muchos agentes viscosantes naturales y sintéticos, muchos ácidos fuertes y hasta un 30% de sales</p>

<p>Goma xantana</p>		<p>inorgánicas.</p> <p>Si ésta se combina con derivados de celulosa, la goma debe estar libre de celulosa para evitar la degradación de la celulosa.</p> <p>Las soluciones de goma Xantana, son estables en presencia de hasta el 60% de disolventes orgánicos miscibles con el agua como acetona, metanol, etanol o propan-2-ol. Por arriba de esta concentración, ocurre la precipitación o gelación. La viscosidad de las soluciones de goma xantana es incrementada en presencia de algunos materiales como certaonia, goma guar y aluminio silicato de magnesio. Este efecto es más pronunciado en agua desionizada y se reduce con la presencia de sal.</p> <p>Esta interacción puede ser deseable en algunos casos y puede ser explotada para reducir la cantidad de goma xantana utilizada en una formulación</p> <p>Incompatible con agentes oxidantes fuertes, algunos filmógenos, carboximetilcelulosa de sodio, gel seco de hidróxido de aluminio, y algunos activos como amitriptilina, tamoxifen y verapamilo.</p>
---------------------	--	--

Tabla 3. PLASTIFICANTES

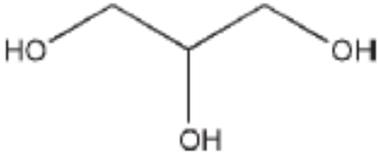
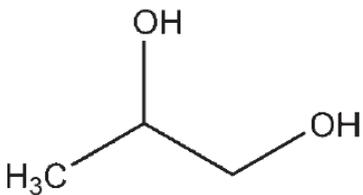
Plastificante	PM (Da)	Estructura	Punto de ebullición	Solubilidad	Viscosidad
Glicerol	92.09		290° C	Soluble en etanol (95%), metanol y agua. Ligeramente soluble en acetona, prácticamente insoluble en benceno y aceites	10% (v/v) 1.311 mPa s
Propilenglicol	76.09		188° C	Miscible con acetona, cloroformo, etanol (95%), glicerina, y agua; soluble en 1 in 6 partes de éter; no miscible con aceite mineral pero puede disolverse con algunos aceites esenciales.	58.1 mPa s (58.1 cP) a 20°C.

Tabla 4. Incompatibilidades de los plastificantes.

Plastificante	Incompatibilidades
Glicerol	<p>Puede explotar si se mezcla con oxidantes fuertes como el trióxido de cromo, clorato de potasio y permanganato de potasio. En presencia de luz, nitrato de bismuto u óxido de zinc ocurre una decoloración. La contaminación con hierro es la causa del oscurecimiento de formulaciones con fenol, salicilatos y taninos.</p> <p>La glicerina forma un complejo con ácido bórico que es un ácido más fuerte que el ácido bórico.</p>
Propilenglicol	Incompatible con agentes oxidantes como el permanganato de potasio

Tabla 5. Surfactantes

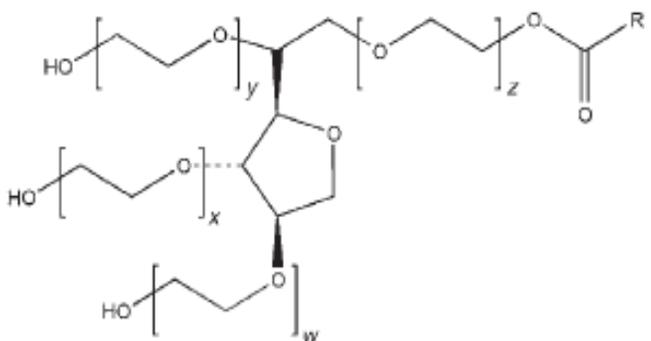
Surfactante	PM (Da)	Estructura	Solubilidad	HLB
Tween	60: 1312 80:1310	 <p>Polyoxyethylene sorbitan monoester</p>	Tween 60 y 80 solubles en agua; todos son solubles en etanol	60: 14.9 80: 15

Tabla 6. Incompatibilidades de los surfactantes.

Surfactante	Incompatibilidades
Tween	Su decoloración o precipitación ocurre con varias sustancias, especialmente fenoles, taninos, alquitranes y materiales parecidos al alquitrán. Disminuye la acción antimicrobiana de los parabenos.

Tabla 7. AGENTES ESTIMULANTES DE LA SALIVACIÓN

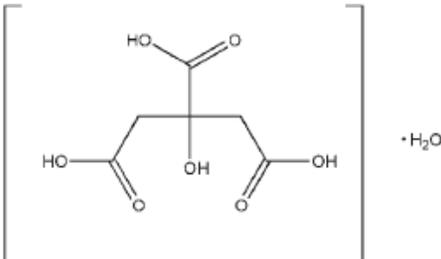
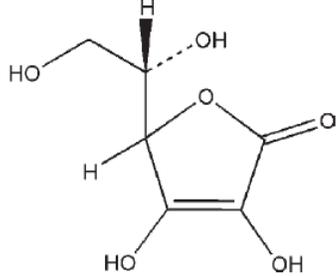
Nombre	Estructura	Masa molecular	pKa	Solubilidad
Ácido cítrico		210.14	<p>pKa 1: 3.128 a 25°C; pKa 2: 4.761 a 25°C; pKa 3: 6.396 a 25°C.</p>	<p>1 en 1.5 partes de etanol (95%) 1 en < 1 parte de agua escasamente soluble en éter</p>
ácido ascórbico		176.13	<p>pKa 1 = 4.17 pKa 2 = 11.57.</p>	<p>1 en 3.5 partes de agua 1 en 50 partes de etanol 1 en 25 partes de etanol al 95% 1 en 20 partes de propilenglicol 1 en 1000 partes de glicerina Prácticamente insoluble en cloroformo, éter y aceites fijos.</p>

Tabla 8. Incompatibilidades de los agentes estimulantes de la salivación.

Nombre	pH	Incompatibilidades	Usos
Ácido cítrico	2.2 (1% m/v)	Incompatible con tartrato de potasio, carbonatos y bicarbonatos, acetatos y sulfuros. Sus incompatibilidades también incluyen agentes oxidantes, bases, agentes reductores y nitratos. Es potencialmente explosivo en combinación con nitratos. En almacenamiento la sucrosa puede cristalizar en jarabes en presencia de ácido cítrico.	Agente acidificante, antioxidante, amortiguador, quelante, potenciador del sabor y conservador.
Ácido ascórbico	5.1-5.6 (5% m/v)	Incompatible con álcalis, iones de metales pesados, especialmente cobre y hierro, materiales oxidantes, metenamina, clorhidrato de fenilefrina, maleato de pirilamina, salicilamida, nitrito de sodio, salicilato de sodio, salicilato de teobromina y picotamida. Adicionalmente se ha visto que el ácido ascórbico interfiere con algunas pruebas colorimétricas por la reducción de la intensidad del color producido.	Antioxidante, agente terapéutico.

Tabla 9. COLORANTE FD&C AZUL No.1

Código FDA	74.1101	
Nombre Oficial	FD&C AZUL No.1	
Nombre químico	Sal disódica del (4-(p-etil(m-sulfobencil)amino)-alfa-(o-sulfonil)bencilideno)2.5 ciclohexadieno-1-ilideno(m-sulfobencil) hidroxido de amonio.	
Nombre comercial	Azul brillante, ARIAVIT AZUL, AZUL PATENTE AC C.I., FOOD BLUE 2, FD&C Azul No.1	
Numero CAS	2650-18-2	<p style="text-align: center;">Estructura</p>
Formula empírica	$C_{37}H_{34}N_2O_9S_2Na_3$	
Peso molecular	792 g/mol	
Clasificación química	TRIFENILMETANO	
Color	AZUL	
Tono	AZUL VERDOSO	
Solubilidad en Agua	Soluble en agua, glicerol y etanol	
PH Mínimo	3	
PH Máximo	7	
Estabilidad	Estable al ácido cítrico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, bicarbonato de Na, carbonato de Na, hidróxido de amonio, hidróxido de Na, dextrosa, sacarosa, benzoato de Na, ácido ascórbico. Estable a la luz. Inestable a agentes oxidantes y reductores.	
Año de aprobación	1969	

Bibliografía del anexo.

1. Rowe R. (et. al). (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6a Edición. Pharmaceutical Press. Italia.
2. (Universidad Nacional de Colombia) <http://bioinf.ibun.unal.edu.co/SINCO/ficha.php?formIDColorante=33>

XIV. REFERENCIAS

-
- ¹ Betes M, et. al. (2008). Farmacología para fisioterapeutas. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España. Pág. 8
- ² Dawson J, Taylor M. (2003). Lo esencial en Farmacología. 2ª Edición. Elsevier, España. Pág. 11
- ³ El cuerpo humano (s.f.). Recuperado el 21-oct-2015, Imagen modificada de: <https://miceliux.com/elcuerpohumano2webquest/bienvenidos-a-la-webquest-sobre-el-cuerpo-humano/el-sistema-digestivo/>
- ⁴ Moore K, Agur A (2007). Fundamentos de anatomía: con orientación clínica. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana. España. Pág. 554
- ⁵ Imagen de: Kraan H. (et. al.), (2014). Buccal and sublingual vaccine delivery. Journal of controlled release. 190: págs. 280-592.
- ⁶ Welling P. (2007). Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3a Edición .Vol 1. Informa Healthcare, USA. Pág. 107
- ⁷ Sattar M, Sayed M, Lane M. (2014). Oral transmucosal drug delivery – Current status and future prospects. International Journal of Pharmaceutics 471, págs. 498–506
- ⁸ Imágen modificada de: Sattar M, Sayed M, Lane M. (2014). Oral transmucosal drug delivery – Current status and future prospects. International Journal of Pharmaceutics; 471, págs. 498–506
- ⁹ Zhang H, Zhang J, Streisand J. (2002). Oral Mucosal Drug Delivery Clinical Pharmacokinetics and Therapeutic Applications. Clin Pharmacokinet; 41 (9):662 – 680.
- ¹⁰ McElnay J. Hughes C., (2007). Enciclopedia of Pharmaceutical Technology. 3a Ed., Vol 1. Informa Healthcare, USA. Págs. 1072, 1073.
- ¹¹ Aulton M. (2004). Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª Ed. Gráficas hermanos Gómez. España. Págs. 36, 37.
- ¹² Hoffmann E, Breitenbach A, Breitreutz J. (2011). Advances in orodispersible films for drug delivery. Expert Opin. Drug Deliv. (2011) 8(3)
- ¹³ Tesa Labtec GmbH Our History (s.f.). Recuperado el 21-oct-2015 de la página de Tesa Laboratorios: <http://www.tesa-labtec.com/eng/company/history>
- ¹⁴ Siddiqui N, Garg G, Kumar S. (2011). A Short Review on “A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents”. Advances in Biological Research, 5 (6): 291-303.
- ¹⁵ Saadya A., et. Al., (2015). Sumatriptan succinate sublingual fast dissolving thin films: formulation and in vitro/in vivo evaluation. Pharmaceutical Development and Technology. DOI: 10.3109/10837450.2014.1003655
- ¹⁶ Ghodake P, et.al. (2013). Mouth Dissolving Films: Innovative Vehicle for Oral Drug Delivery. International Journal of Pharma Research & Review, Oct; 2(10):41-47.
- ¹⁷ Dixit R, Puthli S. (2009). Oral strip technology: Overview and future potential. Journal of Controlled Release. 139 : 94–107
- ¹⁸ Morales J., Mc Conville J.(2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 77: 187–199

-
- ¹⁹ Filipa A, (et. Al.) (2015). Oral films: current status and future perspectives I – Galenical development and quality attributes. *Journal of Controlled Release*, 206 ; 1–19
- ²⁰ Gurgel M. (et. al.) (2011). Natural-based plasticizers and biopolymer films: A review. *European Polymer Journal* 47 (2011) 254–263
- ²¹ Ambike S, Bess W, Kulkarni N, Ramsay M. Fast dissolving orally consumable films containing an ion exchange resin as a taste masking agent. WO 2001070194A12001
- ²² Summary of Color Additives for Use in the United States in Foods, Drugs, Cosmetics, and Medical Devices (s.f.). Recuperado el 21-oct-2015 de la página de la FDA <http://www.fda.gov/ForIndustry/ColorAdditives/ColorAdditiveInventories/ucm115641.htm>
- ²³ Welling P. (2007). *Enciclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3a Ed.Vol 1. Informa Healthcare, USA. Pág. 15
- ²⁴ Jyoti A, et. Al.(2011). Fast Dissolving Films a Novel Approach to Oral Drug Delivery. *International Research Journal of Pharmacy*. 2 (12), 69-74.
- ²⁵ Arya A, Chandra A, Sharma V, Pathak K. (2010). Fast Dissolving Oral Films: An innovative Drug Delivery System and Dosage Form. *International Journal of Chemtech Research* Vol.2, No.1, págs. 576-583
- ²⁶ Mechanism of film formation. (s. f.) Recuperada el 30-nov-2015 de la página de Paint Quality Institute: <http://www.industrialpaintquality.com/education/inthecan/vs03.html>
- ²⁷ Kolter K., Karl M., Gryczke A. (2012). Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers, Extrusion compendium. BASF CE. 2nd revised and enlarged edition.
- ²⁸ Satturwar P., Fulzele S, Dorle A, Evaluation of Polymerized Rosin for the Formulation and Development of Transdermal Drug Delivery System: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech* 2005; 6 (4); 81
- ²⁹ Reómetro (S.f.) Imagen recuperada el 30- nov-2015 de página de Universidad Jiaotong de Shangai: <http://scce.sjtu.edu.cn/cal/equipment/Instron4467.htm>
- ³⁰ Nair A. et. al. (2013). In vitro techniques to evaluate buccal films. *Journal of Controlled Release* 166: 10–21
- ³¹ Miralles R, Miralles I. (2005). *Biomecánica clínica de los tejidos y articulaciones del aparato locomotor*. Masson Doyma. 2^a Ed. México. Pág. 12
- ³² Okabe H, et. al. (2008). Development of an easily swallowed film formulation. *International Journal of Pharmaceutics*. 355: 62–66
- ³³ Nair A. et. al. (2013). In vitro techniques to evaluate buccal films. *Journal of Controlled Release* 166: 10–21
- ³⁴ El-Malah Y, Nazzal S. (2013). “Real time” disintegration analysis and D-optimal experimental design for the optimization of diclofenac sodium fast dissolving films. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2013; 18(6): 1355–1360
- ³⁵ Bala R, Pawar P, Khanna S, Arora S. (2013). Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *Int J Pharma Investig*; 3: págs. 67-76.
- ³⁶ Yellanki SK, Jagtap S, Masareddy R. (2011). Dissofilm: A novel approach for delivery of phenobarbital; design and characterization. *J Young Pharmacists*; 3:181-8.
- ³⁷ Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos

-
- ³⁸ Ketorolac Tromethamine (s.f.). Recuperado el 21-oct- de 2015 de página NCBI Pubmed http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketorolac_tromethamine#section=Drug-Information
- ³⁹ Ketorolac (s.f.). Recuperado el 21-oct-.2015 de página de DrugBank <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00465>
- ⁴⁰ Instructivo ketorolaco tabletas, 2015. Laboratorios Kendrick, S. A. México D. F.
- ⁴¹ Ketorolaco (3-Ago-2007). Recuperado el 6-Nov-2015 de la página de Facultad de química, UNAM. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Ketorolaco.htm
- ⁴² Ketorolaco (Enero-2014). Recuperado el 30-nov-2015. De la página del Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Ketorolaco.pdf>
- ⁴³ Ketorolaco (s.f.). Recuperado el 21-oct-2015 de página de Facultad de medicina-UNAM. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Ketorolaco.htm
- ⁴⁴ Mecmesin (s.f.). Recuperado el 21-oct-2015, de la página de Mecmesin: <http://www.mecmesin.es/rotura>
- ⁴⁵ FD&C No 1 (s. f.). Recuperado el 30-nov-2015 de la página del Centro de Bioinformática –Instituto de Biotecnología Universidad Nacional de Colombia <http://bioinf.ibun.unal.edu.co/SINCO/ficha.php?formIDColorante=33>
- ⁴⁶ Rowe R. (et. al). (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6a Edición. Pharmaceutical Press. Italia.
- ⁴⁷ Martínez R, Rodríguez M. (2007). Química: un proyecto de la American Chemical Society. 1ª Ed. 1ª Reimpresión. Barcelona, España. Pág. 42
- ⁴⁸ Weininger J., Stermitz F. (1988). Química Orgánica. Editorial Reverté. Barcelona, España. Pág. 746
- ⁴⁹ Kostić V, Stafilov T, Stojanoski K. (2008). HPLC investigation of the degradation of some artificial azo food colorants in the presence of ascorbic acid. *Contributions, Sec. Math. Tech. Sci.*, XXIX, 1–2, págs. 89–98.
- ⁵⁰ Ketorolac (CAS 74103-06-3) (s.f.). Recuperado el 21-oct-2015, de <http://www.scbt.com/es/datasheet-279250-ketorolac.html>
- ⁵¹ Acular R. (s.f.). Recuperado el 21-oct-2015, de la página de DrugBank: http://www.drugbank.ca/system/fda_labels/DB00465.pdf?1265922794
- ⁵² FEUM 11ª Ed. SSA. 2014
- ⁵³ Sistemas dispersos y suspensiones (s.f.) Recuperado el 20 –ene-2016, de la página de amyde de Facultad de Química, UNAM, diapositiva 14 http://depa.fquim.unam.mx/amyde/archivero/Suspensiones_5210.pdf
- ⁵⁴ PC Grin. (s.f.). Recuperado el 21-oct-2015, de <http://mx.privademedecum.com/producto.php?producto=5919>
- ⁵⁵ Alanazi et al. (2007). Formulation and physicochemical characterization of buccoadhesive films containing ketorolac. *J. Drug del. Sci. Tech.*, 17 (1).
- ⁵⁶ El-nabarawi M, Makky A, El-setouhy D, Abd Elmonem R, Jasti b. (2012). Development and characterization of ketorolac tromethamine (kt) orobuccal films. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 4, (4), págs. 186-193