



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“Caracterización de las propiedades físicas y
físicoquímicas de sistemas de liberación flotantes
generadores de gas formulados con diferentes polímeros
de naturaleza hidrofílica”**

TESIS

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

PRESENTA:

JOSÉ ALBERTO BARRÓN ARCOS

ASESOR: DESS. RODOLFO CRUZ RODRÍGUEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

EXÁMENES DE

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTÁZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis.

Caracterización de las propiedades físicas y fisicoquímicas de sistemas de liberación flotantes generadores de gas formulados con diferentes polímeros de naturaleza hidrofílica.

Que presenta el pasante: **José Alberto Barrón Arcos**

Con número de cuenta: 305075062 para obtener el Título de la carrera: Química Farmacéutico Biológica

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Septiembre de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	DAR. Juan José Díaz Esquivel	
VOCAL	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
1er. SUPLENTE	M en I. Claudia Mariano Hernández	
2do. SUPLENTE	M en C. Gabriela Rodríguez Patiño	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).



A lo largo de la vida aprendemos y seguiremos aprendiendo de las experiencias que se vayan acumulando, desde que empezamos a decir nuestras primeras palabras o dar pasos hasta la formación universitaria que nos forja junto con los valores para ser capaces de enfrentar un mundo que nos espera afuera, nunca es fácil adaptarse al cambio pero tendremos que hacerlo rápidamente para seguir avanzando y creciendo, de forma perseverante y continua, habrá diversas dificultades afuera, el mundo es como una selva a la cual se tiene que sobrevivir y adaptarse, sin perder nuestra esencia y valores familiares así como los obtenidos por docentes, es decir, tener siempre en consideración la ética laboral y profesional. Durante lo largo de nuestra vida se presentarán siempre cualquier tipo de obstáculos como si danzáramos entre lobos o hienas, o desde otra perspectiva un camino lleno de espinas, pozos y muros, pero por mucho que el camino se vea hostil no debemos parar y debemos seguir continuando, no cuenta las veces que haz caído frente a la vida, frente a los pozos o lobos que se atraviesen o los mismos golpes que te de la vida, lo que cuenta es la veces que te levantes y sigas avanzando, y si más adelante, en el camino sigue habiendo un ambiente hostil la clave es seguir levantándose y seguir avanzando. Desde pequeño siempre fui una persona que ha tenido gusto por el conocimiento no solo en el ámbito químico, también en diversas áreas como dibujo, matemáticas, arte, diseño, ciencias biológicas en general, tecnología, etc. Conforme se avanza vas definiendo un perfil, perfil que deje intacto desde que comencé la universidad y es una grande pasión por la tecnología tanto farmacéutica como cosmética, aun así nunca dije no a un reto por más que se separara de mi perfil, por lo tanto, considero el conocimiento como algo valioso y el cual no cubre su peso ni con diamantes ni oro, en la vida tenemos poco tiempo para aprender tantas cosas, por ello es que no es bueno desperdiciar el tiempo, por que corre muy rápido y algún día te podrías arrepentir por algo que no hayas podido realizar en su momento. Cada situación que se nos presenta es única e irrepetible, algunas de ellas nos llenarán de alegría y otras nos causarán mucho dolor. La vida nos invita a crecer, ser flexibles, asumir desafíos, arriesgarnos por aquello que realmente queremos y deseamos. Hay diversas personas que citan partes de libros o algunas frases por diferentes razones, aquí cito cinco frases y proverbios que en lo personal he ocupado en mi experiencia personal, escolar y laboral.

“No necesito saberlo todo tan solo necesito saber dónde encontrar aquello que me hace falta cuando lo necesite” (Albert Einstein).

“Si una persona es perseverante, aunque sea dura de entendimiento, se hará inteligente; y aunque sea débil se transformará en fuerte” (Leonardo Da Vinci).

“Desconocer una verdad me hace esclavo de una mentira” o “Conocer una verdad a medias es conocer una mentira doble” (Frase usada en Japón y tomada del conferencista Yokoi Kenji Orito Díaz)

“Deru kui wa utareru” - “El clavo que sobresale recibirá el martillazo” o “El diferente (inconformista) será reprimido” (Proverbio Japonés)

“Nana korobi, ya oki” – “Siete veces te caes, ocho veces te levantas” (Proverbio Japonés)

Agradecimientos



AGRADECIMIENTOS

A mi Madre por haberme enseñado a afrontar cualquier tipo de problema, por haberme enseñado valores entre ellos la honestidad y la perseverancia para seguir, y no detenerme jamás por más oscura que se vea la situación, por tus esfuerzos impresionantes junto con mi padre por darnos a mi hermano y a mí una educación universitaria, por habernos proporcionado todo y cada cosa que hemos necesitado, por las enseñanzas que aprendiste de mi abuelo y las cuales haz compartido con mi hermano y conmigo, las cuales aplicamos día a día, por habernos forjado a mi hermano y a mí bajo una educación estricta la cual nos permite ser personas competitivas, por fomentar mi gusto por las matemáticas así como enseñarme a defenderme de los lobos que se presentan en la vida diaria, académica y laboral. GRACIAS

A mi Padre por el apoyo y comprensión que ha tenido hacia mí, por las noches de desvelo al inicio de nuestra educación tanto de mi hermano como mía, así como fomentar mi gusto y conocimiento tanto por el dibujo artístico como arquitectónico. Por sus enseñanzas y sacrificios durante estos años. GRACIAS

A Mi Hermano por estar siempre conmigo y apoyarme a la vez como amigo, porque ni en las peores situaciones que la vida nos pueda provocar sales huyendo, por ser responsable, porque los hermanos son los primeros amigos que uno tiene y no hay nada que no haríamos por ellos. GRACIAS

A mi novia hermosa Jessy Ramos López por estar en todos los momentos buenos y malos conmigo, por ser la mujer más maravillosa, honesta, amorosa, leal, tierna, cariñosa y bondadosa, por comprenderme en mi vida, por amarme y por brindarme siempre su apoyo incondicional. GRACIAS

Al DESS Rodolfo Cruz Rodríguez por la amistad que me ha brindado, así como la paciencia que ha tenido conmigo, sus consejos, el apoyo que me ha brindado, por sus enseñanzas y por haber creado en mí un interés especial por el recubrimiento pelicular, así como aumentar la fascinación que he tenido con respecto a tecnología farmacéutica desde que comencé con la carrera. GRACIAS

Al DAR Juan José Díaz Esquivel por haberme apoyado en conocimientos, así como el haberme dejado utilizar las instalaciones de LEM Farmacia durante el tiempo de mi servicio social y trabajo de tesis. GRACIAS

A los Doctores Raquel López Arellano, Enrique Ángeles Anguiano, Gabriela Rodríguez Patiño, Elizabeth Piñón Segundo, Claudia Mariano Hernández, Eva María Molina Trinidad y Eva Hernández Godínez por darme clase, explicarme las dudas que tuve durante mi estancia en la Universidad, por la enseñanza que dejaron y el gran interés en cada área respectivamente. GRACIAS

A los laboratoristas en turno Malvina, Eva, Baldo, Reina y Edna, que a su vez me tuvieron paciencia en tiempos y préstamo de material. GRACIAS

Al técnico Rodolfo Robles por su colaboración al haber brindado su apoyo en el uso del MEB y toma de micrografías del mismo. GRACIAS

A FMC Health & Nutrition, DVA y Shin – Etsu por los materiales donados para la realización de este trabajo de tesis. GRACIAS



ÍNDICE GENERAL

Índice de tablas

Índice de figuras

Índice de gráficos

Lista de abreviaturas

Introducción

1

Objetivos

3

Hipótesis

3

I. Tabletas

1.1 Definición

4

1.2 Tipo de comprimidos

4

1.3 Formulación y excipientes

6

1.3.1 Diluentes

8

1.3.2 Aglutinantes

9

1.3.3 Desintegrantes

10

1.3.4 Agentes antifricción

11

A. Lubricantes

11

B. Antiadherentes

12

C. Deslizantes

12

1.3.5 Correctores de propiedades organolépticas

A. Edulcorantes

12

B. Colorantes

12

C. Saborizantes

14

D. Correctores de humectabilidad y solubilidad

14

1.4 Ventajas y desventajas

14

1.5 Fabricación de los comprimidos

15

1.5.1 Compresión directa

17

1.5.2 Granulación vía seca

18

1.5.3 Granulación seca activada por humedad (MADG)

19

1.5.4 Granulación vía húmeda

22

1.5.5 Granulación neumática en seco

23

1.5.6 Granulación por congelación

24

1.5.7 Tecnologías de aglutinante espumado

24

1.5.8 Granulación por fusión o granulación termoplástica

25

1.5.9 Granulación por vapor

25

1.5.10 Granulex® Technology

25

1.5.11 Proceso de granulación térmica con adherencia

26

II. Sistemas de administración de fármacos

2.1 Introducción

26

2.2 Clasificación por vía

26



2.2.1	Sistemas de entrega oral	27
2.2.2	Sistemas de entrega oral – transmucosa	27
2.2.3	Sistemas de entrega transdérmica	28
2.2.4	Sistemas de entrega parenteral	28
2.2.5	Sistemas para entrega nasal	28
2.2.6	Sistemas de entrega pulmonar	29
2.2.7	Sistemas de entrega por vía oftálmica	30
2.2.8	Sistemas para liberación en el sistema nervioso central	30
2.3	Liberación controlada	
2.3.1	Introducción	31
2.3.2	Sistemas de liberación controlada	
A.	Liberación controlada – Disolución	35
B.	Liberación controlada – Osmóticamente	36
C.	Liberación controlada – Difusión	38
D.	Liberación controlada – Químicamente	40
E.	Liberación controlada – Resinas de intercambio iónico	41
F.	Liberación controlada – Diversos	42
2.3.3	Sistemas orales de liberación controlada utilizando calidad por diseño	44
III.	Tracto gastrointestinal	
3.1	Generalidades	52
3.2	Anatomía gastrointestinal superior	
3.2.1	Anatomía del esófago	54
3.2.2	Anatomía del estómago y duodeno	55
A.	Mucosa interna	56
B.	Submucosa	57
C.	Muscular	57
D.	Serosa externa	57
3.3	Fisiología gastrointestinal superior	
3.3.1	Fisiología del esófago	57
3.3.2	Fisiología del estómago y duodeno	60
A.	Motilidad gástrica	60
B.	Ritmo eléctrico basal	61
C.	Vaciamiento gástrico	65
D.	Secreción gástrica	66
3.4	Enfermedades de interés	
3.4.1	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	72
3.4.2	Esófago de Barret	75
3.4.3	Gastritis	75
3.4.4	Úlcera péptica	77
IV.	Sistemas gastrorretentivos	
4.1	Introducción	78
4.2	Objetivos y aplicaciones	80
4.3	Absorción gastrointestinal	81
4.4	Retención gástrica y vaciamiento	82
4.5	Tipos de formas de dosificación gastrorretentivas	



4.5.1	Tecnologías dependientes del tamaño	83
A.	Sistemas hinchables	83
B.	Sistemas expandibles	88
4.5.2	Formas farmacéuticas recubiertas gastrorretentivas	
A.	Generalidades	92
B.	Formas farmacéuticas de liberación retardada	92
C.	Formas farmacéuticas de liberación modificada / regulada	92
D.	Tecnologías destinadas para recubrimiento	93
4.5.3	Sistemas basados en densidad	100
A.	Sistemas convencionales flotantes	101
B.	Sistemas flotantes impulsados por gas	101
C.	Núcleos huecos o de baja densidad	103
D.	Sistemas de alta densidad	105
4.5.4	Sistemas flotantes asistidos	105
4.5.5	Sistemas bioadhesivos o mucoadhesivos	106
4.5.6	Sistemas magnéticos	107
4.6	Fármacos utilizados en sistemas gastrorretentivos	108
4.7	Métodos de evaluación	110
4.8	Farmacocinética y aspectos farmacológicos	110
V.	Comprimidos flotantes	
5.1	Definición	113
5.2	Objetivo de los comprimidos flotantes	113
5.3	Ventajas y desventajas	113
5.4	Fármacos para comprimidos flotantes	114
5.5	Excipientes para comprimidos flotantes	
5.5.1	Polímeros	
A.	Generalidades	114
B.	Alginatos	117
C.	Carrageninas	120
D.	Pectina	125
E.	Quitosán	126
F.	Hidroxipropilmetilcelulosa	127
G.	Hidroxietilcelulosa	129
H.	Hidroxipropilcelulosa	130
I.	Carbómeros	130
5.5.2	Agente formador de gas	131
5.5.3	Diluyente	132
A.	Celulosa microcristalina	132
B.	Fosfato dibásico de calcio anhidro	133
C.	Manitol	134
D.	Lactosa	135
5.5.4	Lubricante	
A.	Estearil fumarato sódico	136
5.6	Mecanismo de acción de los comprimidos flotantes	
5.6.1	Mecanismo de flotación	136



5.6.2	Mecanismo de hinchamiento	138
5.6.3	Mecanismo de mucoadhesión	140
VI.	Elaboración de los comprimidos flotantes	
6.1	Compresión directa	143
6.2	Triple capa por recubrimiento o multicapas	144
VII.	Teoría de la compresión	
7.1	Introducción	144
7.2	Llenado de la matriz	145
7.3	Ciclo de compresión	145
7.4	Reordenamiento particular	145
7.5	Deformaciones	145
7.5.1	Deformación elástica	147
7.5.2	Deformación plástica	147
7.5.3	Deformación por fractura	148
7.6	Formación del comprimido	148
7.7	Compresibilidad	151
7.8	Consolidación	151
7.9	Eyección del comprimido	151
7.10	Tableteadoras o prensas	
7.10.1	Prensa hidráulica	151
7.10.2	Tableteadora excéntrica de una sola estación o alternativas	152
7.10.3	Máquinas tableteadoras rotativas	154
7.10.4	Tipo de punzones y comprimidos	157
VIII.	Análisis de textura	
8.1	Introducción	158
8.2	Características, parámetros y equipos	159
8.3	Aplicaciones en sistemas flotantes farmacéuticos	163
IX.	Caracterización de los sistemas flotantes	
9.1	Propiedades reológicas y mecánicas	
9.1.1	Tamaño de partícula	164
9.1.2	Ángulo de reposo	164
9.1.3	Densidad compactada y aparente	164
9.1.4	Índice de compresibilidad	165
9.1.5	Índice de Hausner	165
9.1.6	Variación de la masa	165
9.1.7	Dureza	165
9.1.8	Friabilidad	165
9.1.9	Resistencia a la ruptura	166
9.1.10	Dimensiones (diámetro y espesor)	166
9.1.11	Densidad	166
9.2	Propiedades fisicoquímicas de los comprimidos flotantes	
9.2.1	Tiempo de retraso flotante y flotabilidad	167
9.2.2	Hinchabilidad	167
A.	Índice de hinchabilidad	168
B.	Factor de expansión	168



C. Frentes de hinchabilidad	168
9.2.3 Estudios de erosión	169
A. Estudio de erosión en porcentaje	169
B. Erosión	170
9.2.4 Adhesividad	
A. Análisis de textura hidratando las matrices	170
B. En agar	170
C. Tejido animal	171
9.2.5 Fuerza boyante	172
9.3 Evaluaciones de imagen	
9.3.1 Evaluación macroscópica de la evolución de las matrices	173
9.3.2 Evaluación por microscopías	
A. Microscopía electrónica de barrido	174
9.3.3 Imágenes por resonancia magnética	175
9.3.4 Imágenes por rayos X	176
9.4 Evaluaciones de la liberación o estudios de disolución	178
9.5 Estudios <i>in vivo</i>	178
X. Desarrollo experimental	
10.1 Materiales, sustancias, reactivos, instrumentos y equipos	179
10.2 Planteamiento de la formulación	180
10.3 Manufactura de las formulaciones	180
10.4 Compresión de las mezclas	182
10.5 Diagrama del proceso	183
10.6 Caracterización de los comprimidos	
10.6.1 Peso promedio	185
10.6.2 Dureza y resistencia a la ruptura	185
10.6.3 Friabilidad	185
10.6.4 Tiempo de retraso flotante	186
10.6.5 Tiempo total de flotabilidad	186
10.6.6 Hinchabilidad	186
10.6.7 Densidad	187
10.6.8 Fuerza boyante	187
10.6.9 Evaluaciones de imagen	188
XI. Resultados y discusión	
11.1 Caracterización de los comprimidos	
11.1.1 Dureza	189
11.1.2 Friabilidad	190
11.1.3 Resistencia a la ruptura	191
11.1.4 Densidad	192
11.1.5 Imagenología – Microscopía electrónica de barrido	193
11.2 Caracterización de los sistemas flotantes	
11.2.1 Tiempo de retraso flotante	196
11.2.2 Flotabilidad	198
11.2.3 Masa en función del tiempo	201
11.2.4 Densidad en función del tiempo	207

Índice y Lista de abreviaturas



11.2.5	Fuerza boyante en función del tiempo	213
11.2.6	Capacidad de hinchamiento en función del tiempo	217
11.2.7	Imagenología	
11.2.7.1	Flotabilidad e hinchamiento en ácido clorhídrico 0.1 N - Fotografías con cámara digital	224
11.2.7.2	Comparación de los comprimidos iniciales con los sistemas flotantes e hinchables hasta un tiempo de 24h mediante fotografías digitales	230
11.2.7.3	Comparación de las capas gelosas de los sistemas flotantes en función del tiempo mediante fotografías digitales	231
11.2.7.4	Comparación de los comprimidos iniciales y comprimidos expuestos a un tiempo t en ácido clorhídrico 0.1N por microscopía electrónica de barrido	249
XII.	Conclusiones	257
XIII.	Perspectivas	258
XIV.	Anexos	
14.1	Anexos 1. Formulaciones	259
14.2	Anexos 2. Resultados preliminares	263
14.3	Anexos 3. Tablas de resultados por cada sistema de carragenina, alginato y HPMC	283
14.4	Anexos 4. Estudios de imagen de los sistemas de carragenina, alginato, HPMC y Carbopol® (40% del polímero / 25% del agente formador de gas) en agua destilada con colorante rojo	287
14.5	Anexos 5. Resultados de los polímeros variando sus pesos moleculares (30% del polímero / 17.5% del agente formador de gas) en ácido clorhídrico 0.1 N	295
14.6	Anexos 6. Tabla comparativa del uso de carrageninas sin iones calcio	309
XV.	Referencias	310

Lista de abreviaturas

aa: aminoácido

AAS: ácido acetil salicílico

ABC: área bajo la curva

ACh: acetilcolina

AG: anhidrogalactosa

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

ALG: alginato

AP: siglas en inglés, accordion pill (píldora acordeón)

API: siglas en inglés, active pharmaceutical ingredients (ingrediente farmacéutico activo o principio activo)

Aprox.: aproximadamente

ATP: adenosina trifosfato

BER: ritmo eléctrico basal

Lista de abreviaturas



BP: siglas en inglés, British Pharmacopoeia (Farmacopea Británica)

CaCl₂: cloruro de calcio

CaCO₃: carbonato de calcio

CAR-L: carragenina lambda

c.b.p.: cuanto baste para

CCK: colecistocinina

cm: centímetro

CO₂: dióxido de carbono

COX-1: ciclooxigenasa 1

cP: centipoise

CR: siglas en inglés, controlled release (liberación controlada)

Ctte.: constante

C.V.: coeficiente de variación

DC: compresión directa

D&C: siglas en inglés, Drug and Cosmetic (medicamentos y cosméticos)

DDS: siglas en inglés, Drug Delivery Systems (sistemas de liberación de fármacos)

DEI: dilatación de espacios intercelulares

DF's: formas de dosificación

EB: esófago de Barret

EC: etilcelulosa

e.g.: exempli gratia

EEl: esfínter esofágico inferior

EES: esfínter esofágico superior

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico

EVA: acetato de vinil etileno

F: formulación

FDA: siglas en inglés, Food and Drug Administration (administración de alimentos y medicamentos), órgano regulador

FD&C: siglas en inglés, Food, Drug and Cosmetic (comida, medicamentos y cosméticos)

Lista de abreviaturas



FDDS: siglas en inglés, floating drug delivery system (sistemas de liberación de fármaco flotantes)

g: gramos

GI: gastrointestinal

GIP: péptido inhibidor gástrico

GMO: monoleato de glicerilo

GRDFs: formas de dosificación gastrorretentivas

h: hora(s)

H⁺: protones

HBS: sistemas hidrodinámicamente equilibrados

HCl: ácido clorhídrico

HEC: hidroxietilcelulosa

HPC: hidroxipropilcelulosa

HPMC: hidroxipropilmetilcelulosa

IBP: inhibidores de la bomba de protones

ICH: siglas en inglés, International Conference on Harmonisation (conferencia internacional de armonización (órgano regulador tripartita))

I.D.: intestino delgado

IR: siglas en inglés, immediate release (liberación inmediata)

JP: siglas en inglés, Japanese Pharmacopoeia (Farmacopea Japonesa)

K⁺: iones potasio

kcal: kilocaloría(s)

KCl: cloruro de potasio

kDa: kiloDaltons

Kp: kilopascales

kV: kilovoltio(s)

L: litro(s)

LEMF: Laboratorios de Enseñanza Multidisciplinaria Farmacia

FDiBCa: fosfato dibásico de calcio



Lista de abreviaturas

MADG: siglas en inglés, moisture activated dry granulation (granulación seca activada por humedad)

MCC: celulosa microcristalina

MEB: microscopía electrónica de barrido

mEq: miliequivalente

Min.: minuto(s)

mg: miligramos

mL: mililitros

mm: milímetros

µm: micrómetros

mmHg: milímetros de mercurio

mPas: miliPascales

N: normal

NaHCO₃: bicarbonato de sodio

ng: nanogramo(s)

NO: óxido nítrico

NT: neurotransmisor

ODT: siglas en inglés, orally disintegrating tablet (tabletas de desintegración oral)

Pág.: página

PEG: polietilenglicol

PEO: polioxietileno

P-gp: P – glicoproteína

Ph.Eur.: siglas en inglés, Pharmacopoeia Europaea o European Pharmacopoeia (Farmacopea Europea)

Pk: farmacocinéticos

PLGA: ácido poli (láctico – co – glicólico)

PM: peso molecular

PVA: polivinil alcohol

PVP: polivinilpirrolidona

RF: riboflavina

Lista de abreviaturas



rpm: revoluciones por minuto

R.R.: resistencia a la ruptura

s: segundo

SAP: polímero súper absorbente

SCMC: carboximetil celulosa sódica

SF: sin Flotabilidad

S.H.: ser humano

SI: índice de hinchamiento (o hinchabilidad)

SNA: sistema nervioso autónomo

SNC: sistema nervioso central

SPH: hidrogel superporoso

t: tiempo

Ton: tonelada

UD: úlcera(s) duodenal(es)

UG: úlcera(s) gástrica(s)

USP: siglas en inglés, United States Pharmacopoeia (Farmacopea de los Estados Unidos)

v.gr.: verbigracia

VIP: péptido intestinal vasoactivo

W1: masa del comprimido sin exposición al medio (masa inicial)

W2: masa del comprimido hinchado en función del tiempo

W/W: peso/peso

Índice de Figuras



Índice de figuras		Página
Figura 1	Comprimidos (a) elaborados por compresión directa y (b) los mismos comprimidos después de un recubrimiento perlado.	5
Figura 2	Parámetros críticos del desempeño para los excipientes utilizados en la compresión directa (DC).	6
Figura 3	Mecanismo general de acción de los aglutinantes.	9
Figura 4	Recubrimientos de Colorcon (las dos primeras imágenes) acuosos y perlados, respectivamente, recubrimiento acuoso de Ashland (imagen final).	13
Figura 5	Granulación húmeda comparada con granulación seca.	15
Figura 6	Zonas de predominio en términos generales para la compresión considerando los factores de carga en la formulación y propiedades de compactabilidad del API.	18
Figura 7	Proceso de granulación húmeda tradicional en comparación con la granulación MADG.	20
Figura 8	Granulado obtenido por MADG de la formulación en la tabla 14.	21
Figura 9	Granulado obtenido por MADG visto a 40x en un microscopio óptico.	21
Figura 10	Granulado obtenido por MADG visto a 100x en un microscopio óptico.	21
Figura 11	Granulado obtenido por MADG visto a 100x en un microscopio óptico más 3x de una cámara digital.	21
Figura 12	Granulados obtenidos con diferente diluyente por MADG.	22
Figura 13	Granulado obtenido por MADG visto a 40x en un microscopio óptico.	22
Figura 14	Proceso de granulación vía húmeda comparada con la granulación vía seca.	23
Figura 15	Proceso de granulación por congelación.	24
Figura 16	Ilustración esquemática de varios tipos de perfiles de liberación comúnmente vistos en las formas de dosificación orales de liberación controlada (a) liberación de orden cero, (b) liberación de primer orden, (c) liberación bifásica, (d) liberación pulsátil y (e) liberación por tiempo o retardada.	32
Figura 17	Las cuatro clases principales de los sistemas de liberación controlada para la administración de fármacos: (A) DDS de velocidad preprogramada; (B) DDS de activación modulada; (C) DDS con retroalimentación regulada y (D) DDS con orientación hacia el sitio.	32
Figura 18	Sistema de liberación controlada ideal, específico a un sitio o blanco.	33
Figura 19	Sistemas reservorio encapsulados.	36
Figura 20	Ilustración esquemática de los comprimidos de bomba osmótica con tres capas y el mecanismo de liberación del API (clorhidrato de metformina y repaglinida).	37
Figura 21	Diseño de la evolución de los sistemas orales osmóticos.	38
Figura 22	Sistemas reservorio con diferentes geometrías.	39
Figura 23	Sistemas reservorios y monolíticos, porosos y no porosos.	39
Figura 24	Fotografías de la microscopía electrónica de barrido (MEB) de (b), interior de una microesfera partida a la mitad.	40
Figura 25	Micrografía por MEB de una microesfera multireservorio cargada con moléculas proteicas.	40
Figura 26	Fotografías de la MEB de la superficie de un sistema de alginato sódico hinchable y flotante.	40
Figura 27	Fotografías de la MEB del corte de un sistema de carragenina λ hinchable y flotante.	40
Figura 28	Sistema controlado por intercambio iónico.	41
Figura 29	ICH visión para el futuro de los sistemas de calidad farmacéuticos.	44
Figura 30	Elementos de la calidad por diseño.	46
Figura 31	Implementación PAT en el ciclo de vida de un producto.	46
Figura 32	Utilización de un análisis de riesgo en la calidad hasta identificar las áreas para la utilización de PAT.	47
Figura 33	Mapa de la planificación de la calidad para una tableta de liberación sostenida.	48
Figura 34	Típico ejemplo de priorización de riesgo.	50
Figura 35	Se muestran las tablas de los atributos críticos de la calidad y de la matriz para determinar la criticidad del impacto de estos atributos para comprimidos masticables.	51
Figura 36	Anatomía del GIT.	53
Figura 37	Anatomía del estómago.	56

Índice de Figuras



Figura 38	Representación esquemática del complejo migratorio (MCC) – motilidad interdigestiva.	61
Figura 39	Ritmo eléctrico basal (ondas lentas) son generadas por las células intersticiales de Cajal localizadas entre las capas musculares del intestino.	62
Figura 40	Reflejos intrínsecos y vagovagales que participan en la relajación receptiva del estómago.	63
Figura 41	Patrones de motilidad gástrica que contribuyen a la mezcla, trituración y tamizado del contenido gástrico.	64
Figura 42	Regulación neural de la secreción gástrica en respuesta a la distensión del estómago.	68
Figura 43	A. Formación del ácido clorhídrico desde la célula parietal y (B) simulación de la secreción de HCl desde la célula parietal.	69
Figura 44	Receptores de la célula parietal y representación esquemática de los cambios morfológicos.	70
Figura 45	Proceso de transporte en la mucosa gástrica tomando en cuenta la presencia de diversos iones en el jugo gástrico y para el potencial transmembrana negativo.	70
Figura 46	Mecanismos de estimulación de la secreción del ácido gástrico durante la fase cefálica.	71
Figura 47	Mecanismos de estimulación de la secreción del ácido durante la fase gástrica.	72
Figura 48	Reflujo gastroesofágico.	73
Figura 49	Endoscopia del estómago normal (izquierda) y endoscopia con presencia de gastritis (derecha).	76
Figura 50	Proceso de absorción oral a través del GIT.	81
Figura 51	Diferentes sistemas que hinchan con el uso de diferentes materiales poliméricos.	84
Figura 52	Sistemas gastrorretentivos.	85
Figura 53	Fotomicrografías de tabletas después de la hinchabilidad bajo condiciones estáticas en agua desionizada.	86
Figura 54	Secuencia propuesta del hinchamiento de un hidrogel superporoso seco, la superación de posteriores presiones gástricas y contracciones gástricas para lograr la gastrorretención.	87
Figura 55	Micrografías electrónicas de barrido de un polímero súper absorbente (SAP) no poroso (A) y un hidrogel superporoso (SPH) correspondiente (B y C).	88
Figura 56	Figura esquemática de los comprimidos de dos capas.	89
Figura 57	Tabletas de dos capas con una capa de depósito que contiene el fármaco (blanco) y una capa de colágeno expandible antes y después del contacto con el líquido.	89
Figura 58	Comprimido oblongo de colágeno en comparación con una cápsula de gelatina dura (No.1) antes y después de su expansión en agua.	90
Figura 59	Imagen de un gráfico de cinética de liberación <i>in vitro</i> de 75 mg de riboflavina de AP # 1, AP # 2, y el control IR cápsula.	90
Figura 60	Imagen de un gráfico de la concentración en plasma vs el perfil de tiempo de la riboflavina observado después de la administración de una píldora acordeón y una cápsula control.	91
Figura 61	Mecanismo de acción del Accordion Pill™ de Intec Pharma destinado para la gastrorretención.	91
Figura 62	Mecanismo de flotabilidad de una tableta con recubrimiento multicapa.	94
Figura 63	Comprimido recubierto por multicapa en HCl 0.1 N, donde el núcleo se elaboró por compresión directa, con una capa efervescente de NaHCO ₃ : HPMC; 8:2 w/w y 5% Eudragit®RL 30D.	95
Figura 64	Micrografías ópticas de un corte axial de los comprimidos con recubrimiento a base de Kollicoat® SR/IR a diferentes tiempos de contacto con HCl 0.1 N.	95
Figura 65	Vista esquemática a dos dimensiones de una perla recubierta por múltiples capas.	96
Figura 66	Escaneo de microfotografías electrónicas de las microesferas huecas.	96
Figura 67	Microfotografías de la exploración y de la proyección de las microesferas huecas-bioadhesivas.	97
Figura 68	Microfotografía electrónica de barrido de las micropartículas preparadas por coacervación con CaCl ₂ y quitosano.	98
Figura 69	Diseño de pellets flotantes de liberación sostenida.	98
Figura 70	Ilustración esquemática del proceso de liberación de los pellets.	99
Figura 71	Fotomicrografías mediante la microscopía electrónica de barrido de diferentes pellets.	100

Índice de Figuras



Figura 72	Fotografías de unidades con membranas de alginato de calcio (izquierda) o membranas de alginato de calcio / PVA (derecha) y fotomicrografía por microscopía electrónica de barrido de la superficie de las membranas de alginato de calcio / PVA 100000 después de la inmersión en los jugos gástricos artificiales.	102
Figura 73	Estudios boyantes <i>in vitro</i> de la formulación 10.	103
Figura 74	Microscopía electrónica de barrido de las perlas.	104
Figura 75	Fotomicrografías de la microscopía electrónica de barrido de las microesferas.	105
Figura 76	Diseño de un sistema de recubrimiento comprimido compuesto de felodipina / PVP en 10 / 90 w/w en color negro y una capa de recubrimiento que contiene PVP / HPMC.	106
Figura 77	Fotografía de un comprimido bicapa después de la hinchabilidad en solución salina fisiológica.	107
Figura 78	Diagrama esquemático de un comprimido recubierto prensado con un imán interno.	108
Figura 79	Imagen de un gráfico de concentraciones promedio en plasma de riboflavina mostrando la administración de 100 mg de riboflavina – 5 – fosfato como los CR – GRDF, CR – DF, o como una solución del API para los perros Beagle.	110
Figura 80	Monómeros de alginato.	118
Figura 81	Tipos de bloques de alginato.	118
Figura 82	Unión de calcio en las unidades α -L-GulUA-(1 – 4)-L-GulUA en alginato.	119
Figura 83	Modelo para la formación de la red de alginato, el modelo de “Caja de huevos”.	119
Figura 84	Alginato suprimiendo el efecto “burst” de verapamilo.	120
Figura 85	Perfiles de liberación modulados por calcio desde las matrices de Protanal® – alginato sódico.	120
Figura 86	Estructura de carragenina kappa, iota y lambda.	121
Figura 87	Estructura de carragenina kappa, iota y lambda.	122
Figura 88	Mecanismo general de gelación de carragenina.	124
Figura 89	Esquematación de la reticulación de carrageninas en presencia de iones.	124
Figura 90	Efecto de los cationes sobre carragenina en disolución.	125
Figura 91	Estructura de la pectina (izquierda) y la comparación con la estructura metoxilada (derecha).	126
Figura 92	Estructura química involucrada en el quitosano (izquierda), (a) estructura de la quitina y (b) del quitosano.	127
Figura 93	Estructura química del HPMC.	128
Figura 94	Gráficos de carragenina y HPMC con cambios en la masa y porcentaje de la liberación del API en función del tiempo.	129
Figura 95	Perfil de la liberación de tabletas de teofilina en diferentes soluciones búfer y agua.	129
Figura 96	Unidad de monómero de ácido acrílico en polímeros de carbómero.	130
Figura 97	Estructura del ácido cítrico.	132
Figura 98	Fórmula estructural de celulosa microcristalina.	132
Figura 99	Micrografía de la celulosa microcristalina aumento 200x; voltaje 3kV.	133
Figura 100	Emcompress® anhidro; fabricante JRS Pharma LP; aumento 50x; voltaje 5kV.	134
Figura 101	Emcompress® anhidro; fabricante JRS Pharma LP; aumento 200x; voltaje 5kV.	134
Figura 102	Estructura química de manitol.	134
Figura 103	Estructura química de la α -lactosa monohidratada.	135
Figura 104	Estructura de α -lactosa (arriba), β -lactosa (abajo).	135
Figura 105	Estructura química del estearil fumarato sódico.	136
Figura 106	Mecanismo de flotabilidad de los sistemas matriciales hinchables en presencia de un agente formador de gas.	137
Figura 107	Esquema de los sistemas de liberación controlada formadores de gas monocapa.	137
Figura 108	Mecanismo de flotabilidad de los sistemas multicapa, por recubrimiento o utilizando núcleos huecos.	138
Figura 109	Ilustración de la liberación del API mediante una tableta de matriz hidrofílica a través de un mecanismo de hinchabilidad.	139
Figura 110	Escenarios que pueden ocurrir en la mucoadhesión.	141
Figura 111	Las dos fases en la mucoadhesión.	142

Índice de Figuras



Figura 112	Fuerzas interfaciales y regiones de unión mucoadhesiva.	142
Figura 113	Imágenes (a) la deshidratación teórica de la mucoadhesión y (b) las regiones posibles para perder la mucoadhesión.	143
Figura 114	Imágenes (a) comprimido elaborado por compresión directa con forma cilíndrica a base de sistemas de HPMC y (b) el sistema de HPMC inmerso en HCl 0.1 N mostrando el fenómeno de flotabilidad.	144
Figura 115	Llenado de la matriz.	145
Figura 116	Deformación de las partículas (a) gráfico donde se muestra el espesor y mecanismo de deformación de las partículas en función de la fuerza aplicada sobre ellas y (b) comportamiento de las partículas antes, durante y después de la compresión.	146
Figura 117	Comportamiento viscoelástico en función de una fuerza aplicada (estrés) relacionado con la variable de tensión particular real.	146
Figura 118	Ilustración del comportamiento de las partículas elásticas frente a la fuerza de compresión.	147
Figura 119	Ilustración del comportamiento de las partículas plásticas frente a la fuerza de compresión.	147
Figura 120	Comparación de las diferentes deformaciones con respecto a su espesor recuperado, implicado en cada mecanismo visualizado desde el interior de la matriz con la masa predefinida para el comprimido.	148
Figura 121	Ciclo general de compresión.	149
Figura 122	Perfiles de fuerza – desplazamiento en una máquina de compresión excéntrica.	150
Figura 123	Presencia de poros intragranular e intergranular.	150
Figura 124	Las imágenes muestran (a) la prensa hidráulica tipo C (Carverpress) y (b) un ejemplo del juego de punzón y matriz utilizadas en estas prensas.	152
Figura 125	Imagen de una “tableteadora excéntrica EK 0 – DMS” (izquierda) y un “diagrama de las partes de una tableteadora monopunzónica” (derecha).	153
Figura 126	Se muestra un resumen del “ciclo de compresión para las tableteadoras monopunzónicas o excéntricas.	153
Figura 127	Tableteadoras rotativas de mediana producción en la primera imagen, la segunda imagen muestra una tableteadora de torretas intercambiables serie GZPY CIMA y en la tercera imagen las torretas, las cuales se pueden intercambiar en 45, 37 y 30 estaciones.	154
Figura 128	Se muestran algunas partes de las tableteadoras rotativas junto con el gráfico teórico de la fuerza de compresión en función del tiempo.	155
Figura 129	Imagen en tiempo real de la compresión, en una tableteadora rotativa enfatizando las matrices, punzones y comprimidos generados.	155
Figura 130	Ciclo de compresión en tableteadoras rotativas.	156
Figura 131	Juego de punzones.	157
Figura 132	Formatos de punzones.	157
Figura 133	Comprimidos diversos.	157
Figura 134	Imagen de un gráfico de un perfil de análisis de textura midiendo fuerza en función del tiempo.	158
Figura 135	Imagen de un gráfico de un perfil de análisis de textura midiendo fuerza en función de la distancia.	158
Figura 136	(a) Imagen de un texturómetro CT3™ Brookfield y (b) sonda TA 19 y base TA – TB – KIT.	159
Figura 137	Imágenes de otro tipo de texturómetro (a) la aplicación farmacéutica sobre comprimidos bicapa utilizando una guillotina para determinar las fuerzas necesarias para la separación de las bicapas y (b) texturómetro TA. XT plus de Stable Micro Systems.	160
Figura 138	Esquema (izquierda) de medición de la adhesión y diagrama (derecha) de la fuerza de adhesión.	162
Figura 139	Fuerzas de adhesión de los núcleos de ácido esteárico con diferentes polímeros en el recubrimiento.	162
Figura 140	Perfiles de fuerza en función del desplazamiento de las sondas para las formulaciones (A) HPMC y lactosa; (B) HPMC y MCC y (C) HPMC y FDiBCa (ó DCP de acuerdo a la referencia).	163
Figura 141	Aproximación geométrica para el cálculo del volumen de las tabletas biconvexas.	167
Figura 142	Esquema de los frentes presentados por los comprimidos antes y después de la hinchabilidad.	169
Figura 143	(a) Aparato usado para la medición de tiempos de residencia de diversos polímeros y (b) estudio de adhesión <i>in vitro</i> en un aparato de desintegración USP.	171
Figura 144	Imagen de la presencia de las fuerzas en los sistemas flotantes.	172



Índice de Figuras

Figura 145	Fotografías tomadas de los sistemas B7 (diltiazem HCl - NaCMC), MB (diltiazem HCl - HPMC K 15M - NaCMC) y M15 (diltiazem HCl - HPMC K 15M) después de 30 min., 2, 4, 7 y 16 horas en HCl con pH = 1.0	173
Figura 146	Microscopía electrónica de barrido de un lote optimizado.	174
Figura 147	Imágenes MEB de las secciones transversales de los comprimidos, (a) tabletas antes de la sublimación y (b) tabletas gastroretentivas después de la sublimación de alcanfor.	174
Figura 148	Imágenes externas y por resonancia magnética.	175
Figura 149	Un ejemplo de imágenes de MR de los comprimidos de fumarato de quetiapina durante la hidratación dentro del aparato 4 de la USP.	176
Figura 150	Radiografía 2D durante la disolución del API.	176
Figura 151	Los cambios internos de las estructuras internas de la tableta durante la disolución del API.	177
Figura 152	Los criterios cuantitativos para distinguir la parte frontal de la erosión, el frente de difusión y el frente de hinchamiento con el perfil de la línea del corte vertical de la muestra a 0.5 h.	178
Figura 153	Durómetro Varian® VK200.	185
Figura 154	Friabilizador Mayasa® Modelo FTM45 – 1.	185
Figura 155	Evaluación del tiempo de retraso flotante.	186
Figura 156	Microscopio electrónico de barrido.	188
Figura 157	MEB - Parte superior del comprimido a un aumento de 45x.	193
Figura 158	MEB - Parte superior del comprimido a un aumento de 450x.	193
Figura 159	MEB - Corte transversal del comprimido a un aumento de 45x.	194
Figura 160	MEB - Corte transversal del comprimido a un aumento de 200x.	194
Figura 161	MEB - Parte superior del comprimido a un aumento de 45x.	194
Figura 162	MEB - Parte superior del comprimido a un aumento de 450x.	194
Figura 163	MEB - Corte transversal del comprimido a un aumento de 45x.	194
Figura 164	MEB - Corte transversal del comprimido a un aumento de 200x.	194
Figura 165	MEB - Parte superior del comprimido a un aumento de 45x.	195
Figura 166	MEB - Parte superior del comprimido a un aumento de 450x.	195
Figura 167	MEB - Corte transversal del comprimido a un aumento de 45x.	195
Figura 168	MEB - Corte transversal del comprimido a un aumento de 200x.	195
Figura 169	Mecanismo implicado en la flotación de los sistemas poliméricos.	201
Figura 170	Densidades de alginato LF 200M en combinación con su seguimiento flotante e hinchable.	212
Figura 171	Densidades de Carbopol® en función del tiempo y con la pérdida del efecto flotante.	213
Figura 172	Esquema de la dependencia de las fuerzas boyantes contra las fuerzas de gravedad para permitir la flotabilidad en los sistemas.	216
Figura 173	Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 40/25, alginato LF 200M 40/25, carragenina λ 40/25 y Carbopol® 934 40/25 a 10 minutos de exposición en HCl 0.1 N.	224
Figura 174	Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 40/25, alginato LF 200M 40/25, carragenina λ 40/25 y Carbopol® 934 40/25 a 1 h de exposición en HCl 0.1 N.	224
Figura 175	Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 40/25, alginato LF 200M 40/25, carragenina λ 40/25 y Carbopol® 934 40/25 a 3 h de exposición en HCl 0.1 N.	225
Figura 176	Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 40/25, alginato LF 200M 40/25, carragenina λ 40/25 y Carbopol® 934 40/25 a 6 h de exposición en HCl 0.1 N.	225
Figura 177	Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 40/25, alginato LF 200M 40/25, carragenina λ 40/25 y Carbopol® 934 40/25 a 12 h de exposición en HCl 0.1 N.	226
Figura 178	Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 40/25, alginato LF 200M 40/25, carragenina λ 40/25 y Carbopol® 934 40/25 a 24 h de exposición en HCl 0.1 N.	226
Figura 179	Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de alginato LF 200M a 1 h de exposición en HCl 0.1 N.	228

Índice de Figuras e Índice de Tablas



Figura 180	Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de alginato LF 200M a 3 h de exposición en HCl 0.1 N.	228
Figura 181	Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de alginato LF 200M y HPMC 100000 a 1 semana de exposición en HCl 0.1 N.	228
Figura 182	Estudio de hinchabilidad de las matrices de alginato LF 200M de 12 a 24 h de exposición en HCl 0.1 N en donde se hacen evidentes las diferentes formas de tortuosidades presentadas por los sistemas a base de alginato.	229
Figura 183	Seguimiento del hinchamiento de las matrices de carragenina λ desde tiempo cero hasta 24 h de exposición en HCl 0.1 N.	230
Figura 184	Seguimiento del hinchamiento de las matrices de alginato LF 200M desde tiempo cero hasta 24 h de exposición en HCl 0.1 N.	230
Figura 185	Seguimiento del hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 desde tiempo cero hasta 24 h de exposición en HCl 0.1 N.	230
Figura 186	Contenido de HPMC en proporciones de metoxil e hidroxipropil.	236
Figura 187	Sistemas de HPMC 100000 y alginato LF 200M a 30 minutos de exposición con HCl 0.1 N.	240
Figura 188	Representación esquemática de las diferentes zonas formadas en una matriz hidrofílica hinchable hidratada.	241
Figura 189	Carragenina ι (izquierda) a los 3 – 6 minutos y carragenina κ (derecha) a los 30 – 60 minutos de exposición con HCl 0.1 N.	243
Figura 190	Seguimiento de los sistemas de Carbopol® 934, carragenina λ , alginato LF 200M y HPMC 100000 en agua destilada con colorante rojo.	287

Índice de tablas		Página
Tabla 1	Principales características de los diferentes tipos de comprimidos.	4 y 5
Tabla 2	Resumen del tipo y funciones de los excipientes para la formación de comprimidos.	7
Tabla 3	Excipientes multifuncionales de uso común en la industria.	8
Tabla 4	Principales diluentes utilizados en formas farmacéuticas sólidas orales.	9
Tabla 5	Clasificación de los aglutinantes utilizados por el tipo de granulación.	10
Tabla 6	Desintegrantes utilizados en la industria y clasificados por su solubilidad.	10
Tabla 7	Edulcorantes más comunes en la industria.	12
Tabla 8	Colorantes y pigmentos farmacéuticos.	13
Tabla 9	Ventajas y desventajas de los comprimidos.	14
Tabla 10	Comparación entre las principales etapas involucradas en la fabricación de las tabletas.	16
Tabla 11	Ventajas y desventajas de la compresión directa.	17
Tabla 12	Ventajas y desventajas de la granulación vía seca.	18
Tabla 13	Beneficios en el uso de MADG comparada con la granulación vía húmeda.	19
Tabla 14	Ejemplo de una formulación para MADG – lote 300 g.	20
Tabla 15	Comparación del granulado obtenido por MADG a diferentes aumentos por microscopía óptica.	21
Tabla 16	Comparación de diferentes formulaciones para MADG.	22
Tabla 17	Ventajas y desventajas de la granulación vía húmeda.	22
Tabla 18	Clasificación de las vías en sistémicas y locales.	26
Tabla 19	Clasificación de las vías en invasivas y no invasivas.	27
Tabla 20	Ventajas y desventajas de la liberación controlada.	33
Tabla 21	Presentación de algunos productos orales de liberación controlada actualmente en el mercado.	34
Tabla 22	Comparación entre sistemas tipo reservorio y matriciales.	40
Tabla 23	Resumen de diversos sistemas destinados para la liberación controlada.	42
Tabla 24	Resumen de las ICH's.	45
Tabla 25	Herramientas y ventajas de la tecnología analítica de procesos – PAT.	47



Índice de Tablas

Tabla 26	Resumen objetivo de la calidad en el perfil de un producto y la identificación de los atributos críticos de la calidad de un típico producto oral de liberación controlada. (Ejemplo de un QTPP para un típico sistema oral de liberación controlada).	48
Tabla 27	Ejemplo de un filtro de riesgo durante el desarrollo inicial del desarrollo de un medicamento. La evaluación del riesgo inicial DP QRA (evaluación de riesgo de calidad) mostrando el impacto de los parámetros críticos, atributos, proceso y su impacto en el CQA.	49
Tabla 28	Funciones de los órganos y/o segmentos del GIT con el tiempo de interacción con los alimentos.	53
Tabla 29	Factores que actúan sobre la presión del EEI.	59
Tabla 30	Productos de la secreción gástrica con relevancia.	67
Tabla 31	Causas de gastritis.	76
Tabla 32	Tratamiento de la gastritis a base de medicamentos.	77
Tabla 33	Objetivos y aplicaciones de las formas de dosificación gastroretentivas.	80
Tabla 34	Retos a superar para el diseño de GRDFs.	80
Tabla 35	Factores que pueden afectar la absorción de los API's.	82
Tabla 36	API's utilizados en diseños experimentales para GRDFs.	109
Tabla 37	API's adecuados para la liberación mediante sistemas gastroretentivos (GRDFs) comerciales.	109
Tabla 38	Ventajas y desventajas de los comprimidos flotantes.	113
Tabla 39	API's utilizados en formulaciones de comprimidos flotantes en estudios experimentales.	114
Tabla 40	Tipos de sistemas orales de liberación modificada y los polímeros que se relacionan.	115
Tabla 41	Polímeros usados en formulaciones orales de liberación modificada.	115
Tabla 42	Propiedades típicas de diferentes grados de carragenina.	123
Tabla 43	Propiedades de solubilidad y gelación de carrageninas.	123
Tabla 44	Estabilidad de diferentes grados de carragenina.	124
Tabla 45	Contenido de HPMC y tamaño de partícula.	128
Tabla 46	HPMC's utilizados en la liberación controlada con base a la solubilidad del API.	128
Tabla 47	Uso de carbómeros.	131
Tabla 48	Usos de MCC.	133
Tabla 49	Diferentes tipos de prensas hidráulicas.	152
Tabla 50	Punzones, formatos de punzones y comprimidos generados.	157
Tabla 51	Propiedades o parámetros de medición en un análisis de textura.	159
Tabla 52	Resumen de las aplicaciones farmacéuticas del análisis de textura en los comprimidos.	160
Tabla 53	Parámetros de importancia farmacéutica.	161
Tabla 54	Parámetros predefinidos para la medición de la adhesión.	161
Tabla 55	Material para la elaboración de formulaciones y reactivos.	179
Tabla 56	Formulaciones preliminares en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g.	181
Tabla 57	Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g.	181
Tabla 58	Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g.	182
Tabla 59	Comparativo entre los sistemas a base de HPMC 15 cp con diluentes diferentes.	199
Tabla 60	Comparación entre los sistemas con diferente medio de disolución (HCl 0.1N y agua destilada).	223
Tabla 61	Hinchabilidades axiales y radiales de los sistemas poliméricos en estudio.	223
Tabla 62	Comparación entre los sistemas de alginato variando su peso molecular e inherente viscosidad y fijando los niveles de concentración del polímero y agente formador de gas a 30 y 17.5% respectivamente.	229
Tabla 63	Comparación de las capas gelosas de las matrices de carragenina, alginato y HPMC a una concentración de 20/10%.	231
Tabla 64	Comparación de las capas gelosas de las matrices de carragenina, alginato y HPMC a una concentración de 40/10%.	232
Tabla 65	Comparación de las capas gelosas de las matrices de carragenina, alginato y HPMC a una concentración de 20/25%.	233



Índice de Tablas

Tabla 66	Comparación de las capas gelosas de las matrices de carragenina, alginato y HPMC a una concentración de 40/25%.	234
Tabla 67	Viscosidades para Metolose SR®.	236
Tabla 68	Hidratación completa y pérdida del núcleo vítreo (seco) de las matrices de HPMC a 12 y 24 h en HCl 0.1 N.	238
Tabla 69	Sistemas a base de HPMC en las dos etapas de hidratación y con las fases respectivas en cada etapa.	239
Tabla 70	Comparativo entre carrageninas en presencia y ausencia de iones.	242
Tabla 71	Estudio comparativo de las matrices de alginato en HCl 0.1 N y agua destilada a 30 minutos de exposición.	245
Tabla 72	Estudio comparativo de las matrices de alginato en HCl 0.1 N y agua destilada a 3 horas de exposición.	246
Tabla 73	Estudio comparativo de las matrices de alginato en HCl 0.1 N y agua destilada >6 h y <9 h de exposición.	247
Tabla 74	Comparativo entre los sistemas de carragenina ι , κ y alginato sódico con las referencias utilizando NaHCO_3 .	248
Tabla 75	Estudio comparativo entre la superficie y corte transversal de los comprimidos antes de ser hidratados y después de su hidratación en HCl 0.1 N mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) y observados a un aumento de 45x.	249
Tabla 76	Estudio comparativo entre la superficie y corte transversal de los comprimidos antes de ser hidratados y después de su hidratación en HCl 0.1 N mediante MEB y observados a un aumento de 450x en la superficie y a 200x en el corte transversal.	250
Tabla 77	Evidencia de los canales de poros, erosión y formación de gel en la superficie de los sistemas de carragenina λ .	251
Tabla 78	Evidencia de los canales de poros, erosión y formación de gel en los cortes de los sistemas de carragenina λ .	252
Tabla 79	Evidencia de los canales de poros, erosión y formación de gel en la superficie de los sistemas de alginato LF 200M.	253
Tabla 80	Evidencia de los canales de poros, erosión y formación de gel en los cortes de los sistemas de alginato LF 200M.	254
Tabla 81	Evidencia de los canales de poros, erosión y formación de gel en la superficie de los sistemas de HPMC 100000.	255
Tabla 82	Evidencia de los canales de poros, erosión y formación de gel en los cortes de los sistemas de HPMC 100000.	256
Tabla 83	Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (20% polímero/10% agente formador de gas).	259
Tabla 84	Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (20% polímero/17.5% agente formador de gas).	259
Tabla 85	Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (20% polímero/25% agente formador de gas).	260
Tabla 86	Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (30% polímero/10% agente formador de gas).	260
Tabla 87	Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (30% polímero/25% agente formador de gas).	261
Tabla 88	Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (40% polímero/10% agente formador de gas).	261
Tabla 89	Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (40% polímero/17.5% agente formador de gas).	262
Tabla 90	Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (40% polímero/25% agente formador de gas).	262



Índice de Tablas

Tabla 91	Resultados preliminares de los sistemas de HPMC 15 cp a diferentes fuerzas de compresión y diluentes.	263
Tabla 92	Resultados preliminares de los sistemas de alginato LF 200 M a diferentes fuerzas de compresión y diluentes.	263
Tabla 93	Resultados preliminares de los sistemas de carragenina - ι a diferentes fuerzas de compresión y diluentes.	263
Tabla 94	Comparación de los sistemas de alginato LF 200 M al utilizar diferente diluyente.	267
Tabla 95	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de HPMC 15 cp - Lactosa DCL 21 30/17.5%.	268
Tabla 96	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de HPMC 15 cp - Manitol 30/25%.	269
Tabla 97	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de HPMC 15 cp - FDiBCa 30/25%.	270
Tabla 98	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de HPMC 15 cp - Sorbitol 30/17.5%.	271
Tabla 99	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M-Avicel® PH 102 30/17.5%.	272
Tabla 100	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M - Lactosa DCL 21 30/17.5%.	273
Tabla 101	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M - Manitol 30/17.5%.	274
Tabla 102	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M - FDiBCa 30/17.5%.	275
Tabla 103	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M - FDiBCa 30/25%.	276
Tabla 104	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M - Sorbitol 30/17.5%.	277
Tabla 105	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de carragenina ι – Avicel® PH 102 30/17.5%.	278
Tabla 106	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de carragenina ι - Lactosa 30/17.5% y carragenina ι - Sorbitol 30/17.5%.	279
Tabla 107	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de carragenina ι - FDiBCa 30/17.5%.	279
Tabla 108	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de carragenina ι - Manitol 30/17.5% y 30/25%.	280
Tabla 109	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de carragenina ι - FDiBCa 30/25%.	281
Tabla 110	Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de Carbopol® 934 – MCC 30%/25%.	282
Tabla 111	Resultados de los sistemas de carragenina λ .	283
Tabla 112	Resultados de los sistemas de alginato sódico LF 200M.	284
Tabla 113	Resultados de los sistemas de HPMC 100000.	285
Tabla 114	Resultados de diversos polímeros con diferentes pesos moleculares. 30% de polímero, 17.5% de bicarbonato de sodio y utilizando MCC como diluyente.	286
Tabla 115	Seguimiento en función del tiempo para la matriz de carragenina λ – MCC 40/25% expuestas en agua.	288
Tabla 116	Seguimiento en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M – MCC 40/25% expuestas en agua.	289
Tabla 117	Seguimiento en función del tiempo para la matriz de HPMC 100000 – MCC 40/25% expuestas en agua.	290
Tabla 118	Seguimiento en función del tiempo para la matriz de Carbopol® 934 – MCC 40/25% expuestas en agua.	291
Tabla 119	Seguimiento de las capas gelosas en función del tiempo para la matriz de carragenina λ – MCC 40/25% expuestas en agua.	292



Índice de Tablas e Índice de Gráficos

Tabla 120	Seguimiento de las capas gelosas en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M – MCC 40/25% expuestas en agua.	293
Tabla 121	Seguimiento de las capas gelosas en función del tiempo para la matriz de HPMC 100000 – MCC 40/25% expuestas en agua.	294
Tabla 122	Comparación entre carrageninas κ , ι y λ en HCl 0.1 N sin la interacción con calcio.	309

Índice de Gráficos		Página
Gráfico 1	Dureza de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M) y HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40% y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	189
Gráfico 2	Friabilidad de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M) y HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40% y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	190
Gráfico 3	Resistencia a la ruptura de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M) y HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40% y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	191
Gráfico 4	Densidades calculadas de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M) y HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40% y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	192
Gráfico 5	Tiempos de retraso flotante de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M) y HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	196
Gráfico 6	Tiempos de flotabilidad de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M) y HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	198
Gráfico 7	Masa en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	203
Gráfico 8	Masa en función del tiempo de los comprimidos de alginato sódico (Protanal® LF 200M) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	204
Gráfico 9	Masa en función del tiempo de los comprimidos de HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	206
Gráfico 10	Densidad en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	209
Gráfico 11	Densidad en función del tiempo de los comprimidos de alginato sódico (Protanal® LF 200M) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	210
Gráfico 12	Densidad en función del tiempo de los comprimidos de HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	211
Gráfico 13	Fuerza boyante en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	213
Gráfico 14	Fuerza boyante en función del tiempo de los comprimidos de alginato sódico (Protanal® LF 200M) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	214
Gráfico 15	Fuerza boyante en función del tiempo de los comprimidos de HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	215
Gráfico 16	Índice de hinchamiento en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	218

Índice de Gráficos



Gráfico 17	Índice de hinchamiento en función del tiempo de los comprimidos de alginato sódico (Protanal® LF 200M) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	219
Gráfico 18	Índice de hinchamiento en función del tiempo de los comprimidos de HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO ₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.	221
Gráfico 19	Dureza de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO ₃ a la concentración de 17.5 %.	295
Gráfico 20	Friabilidad de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO ₃ a la concentración de 17.5 %.	296
Gráfico 21	Resistencia a la ruptura de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO ₃ a la concentración de 17.5 %.	297
Gráfico 22	Densidades calculadas de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO ₃ a la concentración de 17.5 %.	298
Gráfico 23	Tiempos de retraso flotante de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO ₃ a la concentración de 17.5 %.	299
Gráfico 24	Flotabilidad de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO ₃ a la concentración de 17.5 %.	300
Gráfico 25	Masa en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO ₃ a la concentración de 17.5 %.	301
Gráfico 26	Densidades en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO ₃ a la concentración de 17.5 %.	304
Gráfico 27	Fuerza boyante en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO ₃ a la concentración de 17.5 %.	306



Gráfico 28	Índice de hinchabilidad en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO ₃ a la concentración de 17.5 %.	307
-------------------	--	------------



Introducción

El presente texto, constituye en esencia uno de los tópicos que debería estar entre los de alta relevancia en la industria farmacéutica, la retención gástrica, la cual está considerada como el “Santo Grial” en la administración oral de fármacos, tiene aplicaciones tanto para humanos como veterinarias. En este tópico el principal objetivo del trabajo es la búsqueda de uno o varios sistemas robustos a partir de materiales poliméricos de naturaleza hidrofílica que puedan flotar en el menor tiempo posible y que mantengan un periodo de flotación como mínimo por arriba de 4 a 6 horas para la liberación controlada de cualquier fármaco que pudiera ser destinado para estos dispositivos principalmente para tratamiento local.

La administración oral de medicamentos es la vía preferencial y la ruta más conveniente para proporcionar un área superficial máxima activa con respecto a los demás sistemas de liberación para la administración de diversos fármacos. Sin embargo, las formas de dosificación convencionales producen una amplia gama de fluctuaciones en la concentración de fármacos en el torrente sanguíneo y tejidos con una toxicidad indeseable derivando en la consiguiente baja de la eficiencia.

El desarrollo de formulaciones de liberación controlada sigue siendo un gran éxito en la industria farmacéutica. El éxito de cualquier tecnología se basa en la facilidad de su proceso de fabricación y reproducibilidad de las propiedades biofarmacéuticas deseables.

Las formas de dosificación orales de liberación controlada se han utilizado de forma amplia para mejorar la eficacia y/o seguridad de los fármacos que se vehiculizan, dentro de los sistemas de liberación de fármacos (“drug delivery systems”) se encuentran los de liberación controlada por vía oral los cuales representan un 60 % de este tipo de sistemas, debido a su diseño en función del tiempo, trayectoria o lugar específico su objetivo principal es obtener una mejora terapéutica en relación a una forma convencional.

Los avances en la tecnología de liberación controlada oral se atribuyen al desarrollo de nuevos polímeros biocompatibles y los mecanismos que permiten la preparación de nuevas formas de dosificación de una manera reproducible. Las formulaciones de comprimidos convencionales son aun populares en el diseño de una sola unidad como son las formas de dosificación de liberación controlada de tipo matriz. Los avances en las tecnologías de granulación, así como las matrices de polímeros disponibles con diferentes propiedades fisicoquímicas (v.gr. Celulosas modificadas, derivados de almidón, polímeros naturales como alginatos, carrageninas y quitosán) han hecho posible el desarrollo de nuevos sistemas de liberación controlada orales.

En la década de los 80s la FDA introdujo regulaciones rigurosas para fármacos destinados a liberación controlada que rigen bioequivalencia y correlaciones *in vitro- in vivo* para productos de liberación controlada entre las evaluaciones farmacocinéticas requeridas implican biodisponibilidad relativa, efecto de alimentos, proporcionalidad de dosis, estudios de bioequivalencia, correlaciones *in vitro- in vivo*, relaciones farmacocinéticas / farmacodinámicas, en general se requiere la demostración de seguridad y eficacia del producto para la población.

Los polímeros disponibles actualmente han permitido la deliberación entre polímeros naturales contra polímeros sintéticos o una mezcla de ellos donde la tendencia actualmente es el uso de los primeros por su biocompatibilidad, biodegradabilidad, la ausencia de toxicidad motivo por el cual dentro de las formulaciones de trabajo se utilizan los dos tipos de polímero.



Introducción

Dentro de esta clasificación de sistemas de liberación controlada podemos encontrar a los sistemas gastrorretentivos y dentro de esta misma un subdivisión de nuestro interés los comprimidos flotantes dependientes del tamaño y asistidos por gas ya que ofrece mediante el aumento de residencia gástrica un control en el lugar de liberación, mejora significativa de biodisponibilidad, regularización del perfil de la curva plasmática por lo tanto se reduce la frecuencia de administración, eliminación de efectos indeseables y consecuentemente una mejora en la eficacia del tratamiento, destinados para ser formulados principalmente con fármacos de estrecha ventana de absorción, para uso local y antibióticos los cuales deben ser ácido resistentes. Sin embargo a pesar de las ventajas que ofrecen hay retos y ciertas desventajas que aún se tienen que superar y por ello es que se busca un sistema robusto durante el desarrollo de estas formas gastrorretentivas como son cambios de postura de la persona, así como movimientos peristálticos del estómago que pueden derivar en hundimiento, no deben afectar el patrón de vaciamiento gástrico, la elección de un vector viable para obtener un tiempo de flotabilidad eficaz y este tiempo tiene diversos puntos de vista entre los investigadores considerando como mínimo de flotación tiempos desde 4 hasta 6 h, la cual tiene dependencia con otro factor importante, el cual es la administración en ayuno o en estado alimentado. La evaluación de estos *in vivo* mediante un diseño animal es complicada, si bien tiene aplicaciones veterinarias se han reportado que los perros y cerdos no son buenos modelos de estudio por lo tanto la principal prueba de gastrorretención debería llevarse a cabo en humanos.

“Las formas de retención gástrica principalmente están destinadas para fármacos con estrecha ventana de absorción, así como para el tratamiento local de enfermedades y desordenes gástricos, además los medicamentos que son destinados para ser degradados en colon e inestables a pH altos se pueden beneficiar mediante este concepto. Aunque existen diversos enfoques relacionados a retención gástrica, las que han sido de mayor interés en la industria farmacéutica son los sistemas dependientes del tamaño y flotantes.”¹

En la parte esencial de este trabajo se encuentran descritas las diferentes formulaciones propuestas que se ponen a prueba con el fin de encontrar los sistemas más eficaces en función de la flotabilidad de estos sistemas.

La finalidad de este trabajo es la caracterización de los sistemas flotantes elaborados mediante el proceso de compresión directa, el cual brinda una gran rentabilidad debido a que se utilizan menores tiempos en procesos de elaboración y así mismo ofrece una disminución en el consumo de energía. La vía oral se mantiene como la ruta más utilizada para la administración de fármacos y las tabletas son la forma farmacéutica más empleada debido a las diferentes ventajas que ofrece. Actualmente el estudio de las formas gastrorretentivas tiene que ser respaldado de forma *in vivo* y monitoreado con por lo menos un estudio de imagenología.

Hay muchas oportunidades para que los investigadores puedan encontrar un sistema robusto y terapéuticamente eficaz, así como comercialmente viable esto requiere de vínculos de la industria con las universidades para desarrollar y trabajar de forma eficaz en la formulación, diseño, tecnología y evaluación de las formas gastrorretentivas.

¹ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). “Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice”. Editorial Wiley. New Jersey. USA. Pág 199.



Objetivo General

Caracterizar física y fisicoquímicamente sistemas flotantes de liberación modificada de matrices de naturaleza hidrofílica, elaborados por compresión directa.

Objetivos Particulares

- Analizar las propiedades flotantes de cada sistema (tiempo de retraso flotante y flotabilidad) y seleccionar las formulaciones con mejores propiedades considerando tiempos de flotabilidad mayores a 6 h y tiempos de retraso flotante menores a 3 min.
- Determinar el umbral de dureza que permita presentar el efecto flotante mediante la evaluación de las propiedades de flotabilidad contra fuerza de compresión.
- Caracterizar y analizar el efecto de la hinchabilidad en las formulaciones funcionales.
- Realizar un seguimiento de las tabletas hinchables por microscopía electrónica de barrido.
- Caracterizar las propiedades (resistencia a la ruptura, friabilidad, tiempo de retraso flotante, capacidad de absorción y tiempo de humectación) de las tabletas elaboradas.
- Analizar el cambio en las variables dependientes de la flotabilidad e hinchabilidad modificando en la formulación las muestras por otras de diferente peso molecular en los polímeros y si existe alguna dependencia en los tiempos de flotabilidad y propiedades de hinchabilidad.
- Analizar si es necesario el efecto de los iones calcio sobre la formulación (adición y ausencia de carbonato de calcio) y propiedades de las matrices flotantes para obtener las características hinchables y flotantes de dichas matrices.

Hipótesis

- Si se seleccionan las combinaciones adecuadas de los tipos de polímeros (hidroxi propil metil celulosa, alginato sódico, iota-carragenina y Carbopol® 934) con respecto al tipo de diluyente (lactosa, fosfato dibásico de calcio, celulosa microcristalina, manitol y sorbitol) en función del porcentaje de agente formador de gas (bicarbonato de sodio y carbonato de calcio) a utilizar por compresión directa entonces se podrán obtener tabletas flotantes eficaces antes del vaciado gástrico y con un tiempo de flotabilidad mayor a 6 h.
- El incremento de la fuerza de compresión se relacionará de forma inversamente proporcional al tiempo de flotabilidad, hinchabilidad y friabilidad, directamente proporcional al tiempo de retraso flotante y resistencia a la ruptura.
- Si se utilizan polímeros con mayores pesos moleculares entonces se pueden obtener sistemas con mejores propiedades hinchables y prolongar los tiempos de flotabilidad.
- Si se utilizan diferentes tipos de carragenina en las formulaciones entonces se podrán obtener efectos diferentes en la flotabilidad e hinchabilidad.
- Si se interaccionan iones calcio en matrices de alginato sódico y iota-carragenina los cuales forman geles entonces se pueden mejorar los tiempos de flotabilidad con respecto a matrices sin la interacción de estos.



I. Tabletas

1.1 Definición

Es una forma farmacéutica sólida que incluye uno o más API's, las cuales pueden variar de tamaño, forma y peso dependiendo de la cantidad de API destinado para su elaboración y modo de administración, obtenidas mediante un proceso de compresión o moldeado respecto a un volumen homogéneo de partículas.

Las formas farmacéuticas sólidas mediante una administración oral son el tipo de formulación más común que existe como medicamento en la industria farmacéutica, esto gracias a que presenta numerosas ventajas con respecto a las otras DF's tanto desde el punto de vista fisiológico, tecnológico y por la facilidad de uso por el paciente.

1.2 Tipo de comprimidos

Tabla 1. Principales características de los diferentes tipos de comprimidos.

Tipo de comprimido		Resumen
Recubierto	Azúcar	Actualmente casi en desuso.
	Polimérico	Ofrecen protección del fármaco a humedad, aire, luz, puede enmascarar sabores, así como olores. Se pueden utilizar como sistemas de liberación controlada (recubrimiento entérico, asistido por gas, etc.).
Sin recubrimiento o convencional		Obtenidos mediante granulación o por compresión directa. Son los más comunes en el mercado generalmente recetados cada 8 o 6 horas. Uso de diversos excipientes de acuerdo el método para granular o si es por compresión directa.
Capas múltiples		Compuestos de varios núcleos superpuestos a diferentes presiones de compactación para la administración de varios fármacos incompatibles entre sí u obtener una liberación modificada (sostenida).
Masticables		Son comprimidos de disgregación mecánica en la boca los cuales necesitan agua para su ingestión. Para efectos locales o sistémicos, no se suele utilizar disgregante y habitualmente se usan diluentes con propiedades edulcorantes como los polioles y colorantes.
Efervescentes		Obtenidos por compresión de un granulado de sales efervescentes, por lo general un álcali (NaHCO_3) y un ácido (ácido cítrico). Destinados para dispersarse en agua antes de su administración.
Bucales		Destinados para disolverse íntegramente en la boca, utilizados para ejercer acción local en la mucosa o sistémica, están en función de si se desea un efecto inmediato o de tiempo prolongado.
Sublinguales		Es ideal para cuando se requiere un efecto sistémico inmediato en casos de urgencia, debido a que la mucosa sublingual está muy irrigada, evita el efecto del primer paso. Los excipientes más usados son diluentes como lactosa o manitol, aglutinantes como goma arábiga, metilcelulosa y carboximetilcelulosa, como lubricante estearato de magnesio en porcentajes superiores a los convencionales. Un medicamento comercialmente muy reconocido es ketorolaco sublingual.
Vaginales		Destinados para API's como antibióticos, antifúngicos y antiinflamatorios.
ODT (Tabletas oralmente dispersables)		Se desintegran o disuelven en la saliva en segundos y en no más de aprox. 3 minutos. Se utilizan materiales muy porosos o se comprimen a bajas fuerzas de compactación.
Osmóticos		Existen bicompartimentales, por medio de compartimientos separados por un diafragma elástico, recubiertos por membrana semipermeable. Otros sistemas con una segunda cámara osmótica no expandible, bombas osmóticas con liberación dirigida al colon, con formulaciones autoemulsificables, de porosidad controlada, multiparticulados de liberación retardada y con agente osmótico recubierto.



Continuación de la tabla 1 principales características de los diferentes tipos de comprimidos.

Tipo de comprimido	Resumen
Bioadhesivos	A base de polímeros que por diferencia de cargas pueden adherirse a la mucosa gástrica.
Hinchables	Formulados a partir de polímeros destinados a los sistemas matriciales con el fin de que en medios acuosos presente una expansión molecular para formar una capa de gel y posterior hinchabilidad axial y radial. Para liberación por difusión o erosión.
Expandibles	Son dispositivos los cuales incrementan su tamaño de forma considerable después de su ingestión por lo general más que los hinchables, las dimensiones obtenidas evitan que pasen por el esfínter límite entre el estómago y el intestino reteniéndose en el estómago y aumentando su gastrorresistencia, su fuerza en la consistencia es mayor a los hinchables, después de la liberación del API disminuyen en dimensión y rigidez.
Formadores de balsa ("Raft")	Formulados con polímeros con o sin desintegrante con la finalidad de comprometer la matriz de forma física disgregándola y paralelamente formando una capa de gel, la cual por diferencia de densidad permanecerá en la superficie del fluido gástrico.
Flotantes	Generados a partir de polímeros ya sea por baja densidad en la matriz o por incorporación de un generador de gas, así como matrices huecas.
Asistidos por gas	Igualmente, formulados a partir de un polímero y un agente formador de gas que ayuda a la flotación del sistema con la interacción del medio ácido teniendo una reacción de neutralización.
Multicapa (recubiertos)	Se inicia con el recubrimiento del fármaco generalmente por HPMC, se prosigue con un segundo recubrimiento a partir de un agente formador de gas/polímero, expuesto consiguientemente a un tercer recubrimiento a partir de una dispersión coloidal generalmente Eudragit® y de esta forma aumentar el tiempo de retención gástrica.
Magnéticos	Basados a partir de un compacto magnético interno.

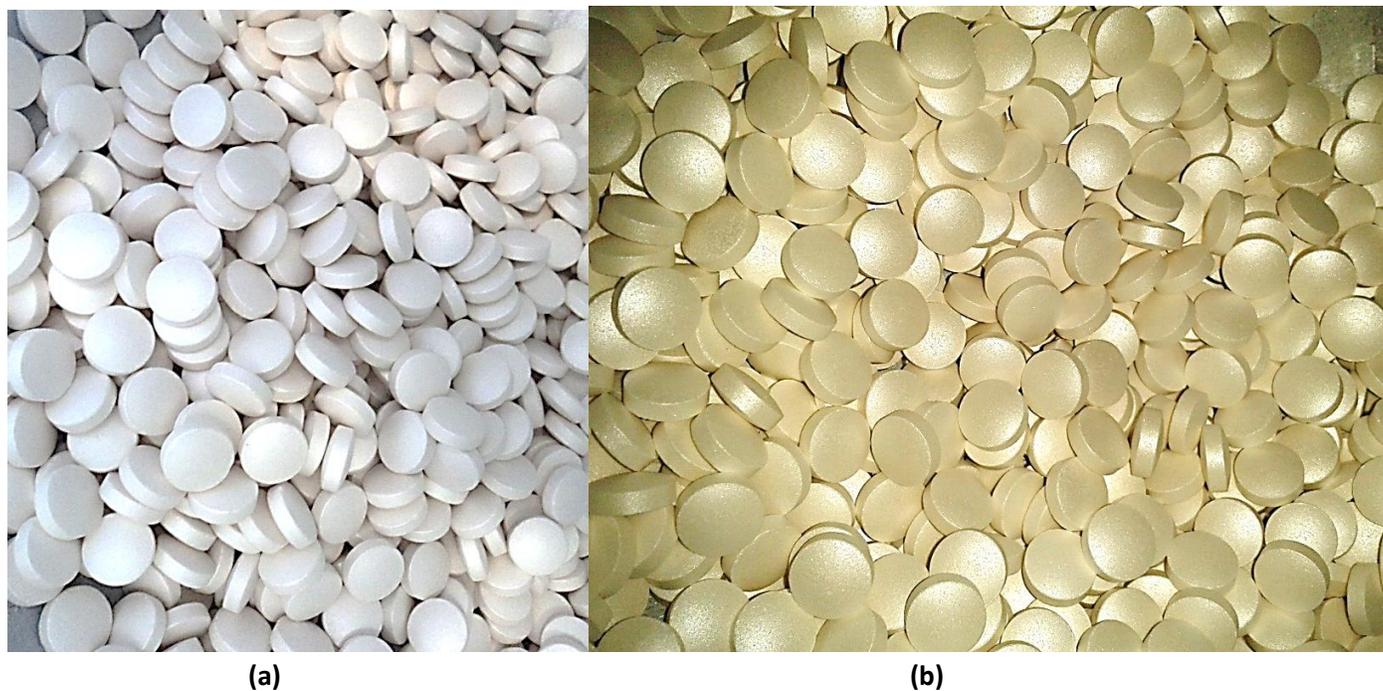


Figura 1. Comprimidos (a) elaborados por compresión directa y (b) los mismos comprimidos después de un recubrimiento perlado.



1.3 Formulación y excipientes

Un excipiente es cualquier componente distinto del API dentro de la formulación, presente en el medicamento o utilizado durante la fabricación, el cual puede ser un conservador o modificador funcional de alguna o varias de sus características para favorecer la eficacia, seguridad, estabilidad, estética o aceptabilidad.

La USP define un excipiente como las sustancias las cuales sean diferentes al ingrediente farmacéutico activo (API) los cuales han sido evaluados adecuadamente para la seguridad y son incluidos intencionalmente en una forma de liberación o dosificación farmacéutica. Por ejemplo, los excipientes podrían hacer lo siguiente:

- Ayuda en el procesamiento del sistema o forma farmacéutica durante su fabricación.
- Protege, soporta, ayuda o mejora la estabilidad, biodisponibilidad o aceptación del paciente.
- Ayuda en la identificación del producto.
- Mejora cualquier atributo de la seguridad en general.
- Contribuye en la efectividad y/o liberación del API en uso.
- Asisten para mantener la integridad del producto durante su almacenamiento.

La selección de los excipientes requiere un balance entre la eficiencia en tiempo, en costo y desempeño esperado por el producto, los excipientes se utilizan para ayudar al API con múltiples funciones para su liberación o entrega en sitios específicos así como forman la base de la consolidación de la forma farmacéutica ayudando a transportar el API, de igual forma protegerlo si así se requiere, por lo tanto, son vehículos funcionales y de los cuales se desea que tiendan a ser de alta funcionalidad, es decir, que en la actualidad sean excipientes multifuncionales (v.gr. celulosa microcristalina silicificada, estearil fumarato sódico, copolímero de alcohol polivinílico – polietilenglicol) que puedan desempeñar varias funciones de los excipientes tradicionales, sin procesos complejos y se logre el efecto terapéutico deseado. Al buscar que un excipiente sea multifuncional tiene como objetivo reducir el número de estos durante la formulación, así como en las etapas del proceso.

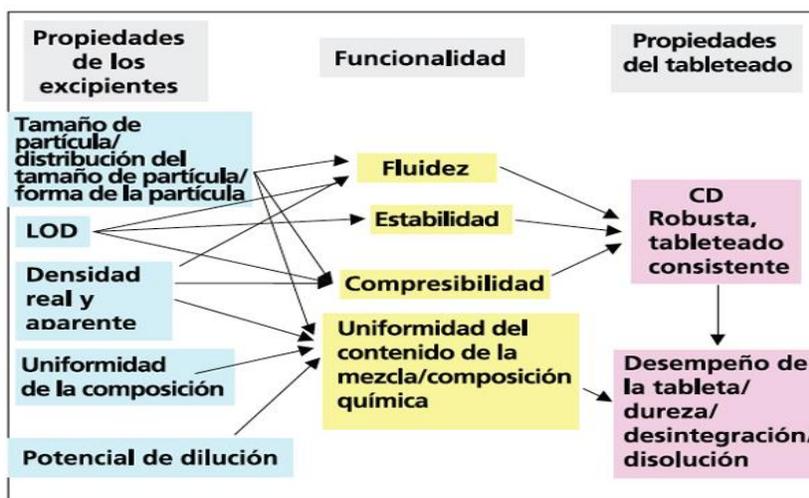


Figura 2. “Parámetros críticos del desempeño para los excipientes utilizados en la compresión directa (DC). (LOD = pérdida por secado).”²

² Miinea L.A., Mehta A., Kallam M., Farina J.A., Deorkar N. Evaluación y características de un nuevo excipiente funcional para compresión directa. Pharm. Tech. en español. Vol. 9, Núm. 2. Publicación mayo 2011 – junio 2011. http://www.pharmatechespanol.com.mx/revista/25.volumen_9_numero_2#articulos Recopilado 14 octubre de 2015.



Tabla 2. “Resumen del tipo y funciones de los excipientes para la formación de comprimidos.”³

Excipiente	Funciones	Ejemplos
Diluyente	Puede actuar como agente de carga o material de relleno.	Azúcares, lactosa, manitol, sorbitol, sucrosa, sales inorgánicas, principalmente sales de calcio, polisacáridos principalmente celulosa microcristalina.
Aglutinante y adhesivos	Para retener polvos juntos hasta la formación de gránulos para el tableado.	Azúcares, glucosa, jarabe, polímeros, gomas naturales, almidón, gelatina o celulosas sintéticas, polivinilpirrolidona (PVP), polimetacrilato (Eudragit™)
Deslizantes	Para mejorar el flujo de los gránulos desde la tolva hasta la cavidad de la matriz y asegurar un relleno uniforme en cada comprimido.	Sílice fina, estearato de magnesio, talco purificado.
Desintegrantes	Para facilitar la desintegración de un comprimido en el tracto GI.	Almidón y derivados (polyplasdone™ XL). Celulosa microcristalina. Arcillas, alginatos, gomas y surfactantes.
Lubricantes	Para reducir la fricción entre gránulos y la pared de la matriz durante la compresión y eyección en el proceso de formación de los comprimidos.	Insolubles en agua: estearatos metálicos, ácido esteárico, talco. Solubles en agua: ácido bórico, cloruro de sodio, benzoato y acetato, lauril sulfato de sodio o magnesio, Carbowax™ 4000 o 6000.
Antiadherentes	Para minimizar el problema de picking, es decir, la porción de la cara de la tableta en cuestión se adhiere a la cara del punzón durante la compresión derivando en defectos del comprimido.	Talco, almidón de maíz, estearatos metálicos, lauril sulfato de sodio.
Colorantes	Para fines de identificación, incrementar un valor visual en la comercialización y protección de fotosensibilidad.	Pigmentos naturales y colorantes sintéticos.
Saborizantes y edulcorantes	Para mejorar el sabor de los comprimidos masticables.	Natural, v.gr. manitol. Artificial, v.gr. aspartamo.

Los excipientes y sus propiedades son únicos de formulación a formulación, los cuales también permiten diferenciar entre cada forma farmacéutica o de dosificación. La funcionalidad de los excipientes es la propiedad deseable en ellos para ayudar a la fabricación, mejora de condiciones en la manufactura, calidad, así como desempeño del medicamento.

Un ejemplo de esto son los excipientes multifuncionales que se encuentran dentro del mercado como Ludipress^{MR}, un producto coprocesado de lactosa, Kollidon^{MR} y Kollidon CL^{MR}, los cuales cumplen funciones de diluentes para compresión directa, aglutinante y desintegrante. Algunos otros ejemplos de excipientes multifuncionales dentro del mercado se enumeran en la tabla 3.

³ SWARBRICK, James, Chan H. – K., Chew N.Y.K. 2007. Encyclopedia of pharmaceutical technology V.3 3ra ed. Editorial Informa healthcare. New York. USA Pág. 1647.



Tabla 3. "Excipientes multifuncionales de uso común en la industria."⁴

Nombre Comercial	Composición	Fabricante	Ventajas
Advantose® FS 95	Fructuosa, almidón.	SPI Pharma	Buen flujo, elevada compresibilidad, edulcorante.
Cellactose®	Celulosa, lactosa.	Meggle	Elevada compresibilidad y sabor agradable.
Ludiflash®	Manitol, Kollidon® CL – SF, Kollicoat® SR 30D.	BASF	Buen flujo, sabor cremoso, dureza con poca friabilidad.
StarCap 1500®	Almidón de maíz, almidón pregelatinizado.	Colorcon	Desintegrante con poco polvo, disolución independiente del pH.
StarLac®	Almidón de maíz, lactosa.	Roquette	Desintegrante, buen flujo.
Xylitab® 100	Xilitol, povidona.	Danisco Sugars	Compresión directa, mejor sabor.

1.3.1 Diluentes

Ayudan a la formación de comprimidos obteniendo tamaños y volúmenes adecuados, facilitando la manipulación del comprimido, también facilitan el flujo, limitan el error en la dosificación diluyendo al principio activo el cual quedará mezclado y ubicado de forma homogénea en el comprimido.

Entre estos excipientes podemos tener lactosa, celulosa microcristalina (MCC), sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, fosfato cálcico, carbonato cálcico y en general las celulosas. La lactosa y celulosa microcristalina son de las más empleadas, la lactosa se disuelve rápidamente en agua, tiene sabor agradable, no es higroscópica ni reactiva y muestra buenas propiedades de compactabilidad, los inconvenientes son que los comprimidos pueden presentarse moteados por pardeamiento no enzimático, interacción con diversos API's por diferentes mecanismos, elevada friabilidad en comparación con otros diluentes, así como problemas de intolerancia. Los derivados celulósicos es un grupo muy importante de diluentes insolubles, químicamente todos tienen una base estructural basada en cadenas de glucopiranosas. Las diversas sustituciones en los radicales – OH libres confieren al producto diferentes propiedades de hidrosolubilidad. MCC se compone de agregados de microcristales de alfa celulosa obtenidos por hidrólisis ácida, cuando se someten a compresión dan lugar a agregados muy estables por medio de deformación plástica y formación de puentes de hidrógeno, está disponible en diversas granulometrías siendo un diluyente de elección por sus propiedades de fluidez, por lo tanto, apenas si requiere de la sinergia con un lubricante, presenta elevada afinidad por el agua derivando en un alto grado de disgregación. La MCC es biocompatible, químicamente inerte y con buenas propiedades de tableteo y disgregación, por lo tanto, también cumplen función como aglutinantes y disgregantes secos en los comprimidos, son compatibles con diversos API's, pero el comportamiento higroscópico que presentan hacen susceptibles e incompatibles a API's, los cuales tienden a hidrolizarse en estado sólido. Dentro del grupo de los polioles es muy utilizado el manitol, por sus buenas propiedades de compactabilidad, baja higroscopicidad, presenta ligero poder edulcorante no cariogénico y al presentar calor de disolución negativo lo hacen buen diluyente para comprimidos de disolución bucal o masticables, la desventaja es su elevado costo y propiedades reológicas deficientes por DC, además de la adherencia que presenta en los punzones.

⁴ Villafuerte Robles, L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Rev. Mex. de Cienc. Farm., vol. 42, núm. 1, enero-marzo, 2011, Pág. 25.



Tabla 4. "Principales diluentes utilizados en formas farmacéuticas sólidas orales."⁵

Solubilidad en agua	Composición química	Ejemplos más habituales
Solubles	Lactosa	Lactosa anhidra (amorfa) Alfa lactosa monohidratada (cristalina)
	Azúcares	Sacarosa Glucosa
	Poliolos	Manitol Sorbitol
	Sales inorgánicas	Cloruro sódico
	Insolubles	Almidón y derivados
Celulosa microcristalina Hidroxipropilmetilcelulosa Hidroxipropilcelulosa		
Sales inorgánicas		Fosfato cálcico Fosfato cálcico dihidratado

1.3.2 Aglutinantes

Se añade en la formulación para garantizar que los gránulos y los comprimidos se puedan formar sin la necesidad de altas fuerzas mecánicas. Mejoran la cohesividad entre partículas facilitando de ese modo la granulación y la compresión, los aglutinantes constituyen estructuras macromoleculares de origen natural o sintético, generalmente hidrofílicos. Estos se pueden añadir en distintas formas:

- Como polvo seco para que pueda ser mezclado con los demás componentes antes de la aglomeración húmeda, en donde se tiene que disolver total o parcialmente durante la aglomeración.
- De igual forma como polvo seco para ser mezclado con el resto de los componentes de la formulación antes del tableteado (aglutinante seco).
- En solución se usa como líquido de aglomeración (solución aglutinante).

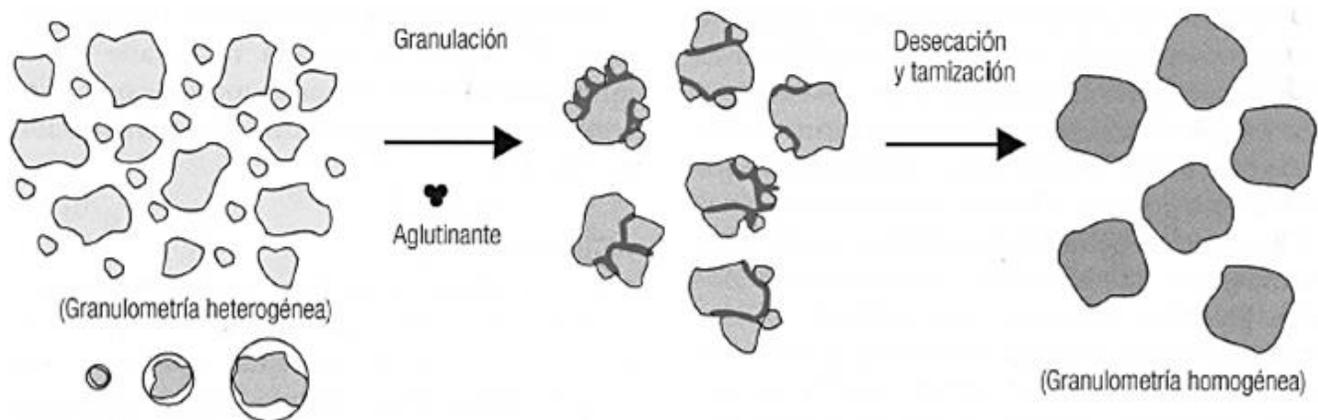


Figura 3. "Mecanismo general de acción de los aglutinantes."⁶

⁵ Lozano M.C., Córdoba D., Córdoba M. (2012) Manual de tecnología farmacéutica. Editorial Elsevier. Barcelona. España. Pág. 297.

⁶ Lozano M.C., Córdoba D., Córdoba M. (2012) Manual de tecnología farmacéutica. Editorial Elsevier. Barcelona. España. Pág. 300.



Tabla 5. Clasificación de los aglutinantes utilizados por el tipo de granulación.

Tipo de granulación	Ejemplos
Granulación anhidra, secos	Productos fibrosos o laminares: PVP, copolímero PVP – acetato de polivinilo (Luviskol®) Aglutinantes con bajo punto de fusión: ésteres de ácidos grasos sintéticos (Precirol®)
Granulación por humectación	Agua, soluciones de azúcares, hexitoles o polioles, etc.
Granulación por conglutinación	Almidones, goma arábica, derivados hidrosolubles de celulosa, alginatos, PVP, gelatina, alcohol polivinílico.

1.3.3 Desintegrantes

Este tipo de excipiente se incluye en la formulación para garantizar la rápida disolución del comprimido mediante la fragmentación en pequeñas partículas al entrar en contacto con el medio de disolución, generando mayor superficie eficaz para interactuar estas con el medio. El más utilizado es el almidón, el cual puede estar hasta un 10 % dentro de la formulación, el mecanismo utilizado es por hinchabilidad.

Tabla 6. Desintegrantes utilizados en la industria y clasificados por su solubilidad.

Clasificación por solubilidad	Ejemplos
Insolubles	Almidones, almidones parcialmente hidrolizados, celulosas, ácido algínico, croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®), glicolato sódico de almidón (Explotab®), crospovidona (Polyplasdone®).
Solubles	Derivados solubles de celulosa.
Sinérgicos	Micelizantes para activos poco solubles; lauril sulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato sódico, ésteres de POE – sorbitano, poloxameros (Pluronic®).

“Los desintegrantes más frecuentes y eficaces actúan por mecanismo de tumefacción y se han desarrollado varios desintegrantes de este tipo los cuales pueden hincharse a velocidades rápidas, asimilando el agua en el comprimido de forma proporcional, generando el rompimiento del comprimido de forma rápida y eficaz. Entre ellos almidones y celulosas modificadas, estos desintegrantes de hinchabilidad rápida se añaden en la formulación en concentraciones bajas 1 – 5 % del peso.”⁷

Existen dos mecanismos por el cual se puede efectuar la desintegración:

1. Desintegrantes que faciliten la asimilación y captación de agua: facilitan el transporte del medio de disolución por medio de poros generados en el comprimido, generando el rompimiento del mismo desde diversos puntos de él, esto se puede lograr con el uso de surfactantes entre otras sustancias que pueden favorecer la penetración del medio de disolución a través de fuerzas capilares aspirando el medio de disolución por canales de poros.

⁷ AULTON, Michael E., Göran Alderborn. (2004) Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2da ed. Editorial Elsevier. Madrid España. Pág. 406.



2. Desintegrantes que comprometen físicamente al comprimido: la fractura se puede lograr por hinchabilidad de las partículas provocando un rompimiento del comprimido al igual desde diversos puntos, también se pueden usar desintegrantes que provoquen repulsión de las partículas al entrar en contacto con agua.

1.3.4 Agentes antifricción

Son excipientes los cuales tienen como función rodear las partículas o partes metálicas durante el proceso de compresión disminuyendo la fricción entre ellas, mejoran las propiedades de fluidez de la mezcla y las fuerzas que intervienen en la compresión.

A. Lubricantes

Facilitan el juego mecánico de las piezas metálicas de las tableteadoras (punzón – matriz) y se puede utilizar para tal fin la parafina, manteca de cacao, grasas hidrogenadas, ácido esteárico, etc. Dependiendo de la naturaleza del material a compactar. La fricción alta durante el tableteo puede provocar problemas de alta relevancia como la calidad inadecuada del comprimido, generando defectos en ellos como el decapado, arañes en sus superficies y en el peor caso la fragmentación de los mismos durante la eyección.

Es de suma importancia considerar la hidrofiliidad que presentan estos excipientes debido a que los lubricantes hidrófobos disminuyen la velocidad de disolución o desintegración. Un ejemplo de la importancia de la hidrofiliidad ocurre dentro de la formulación de comprimidos efervescentes, como sabemos se requiere de que el comprimido se disuelva o desintegre en el medio (agua) en el menor tiempo posible y, por lo tanto, estos sistemas dependerán de los lubricantes hidrosolubles dentro de su formulación tales como cloruro de sodio, leucina, acetato o benzoato de sodio, estearil fumarato sódico, etc.

El talco, aunque es muy utilizado tiene una desventaja durante el proceso de compresión debido a que pierde diversas de sus cualidades. El estearato de magnesio se ha convertido en el lubricante más usado debido a las eficientes propiedades de lubricación que presenta, este se usa normalmente por debajo del 1% de concentración. La adición de un lubricante también provee efectos negativos al comprimido como la inhibición en los enlaces entre las partículas durante la compactación, derivando en el descenso de la resistencia del comprimido. Diversos lubricantes son hidrofóbicos, por lo tanto, es frecuente que impacten durante la desintegración y disolución del comprimido, a su vez influyen otros factores como el orden de adición de los excipientes, tiempo y velocidad de mezclado.

Existen dos mecanismos de acción mediante los cuales ejercen su función los lubricantes dentro de la formulación:

1. Laminar: al entrar en contacto con la superficie de otros sólidos o superficies, existe un mejor deslizamiento entre estas.
2. Pelicular: hay dos tipos dentro del mecanismo de acción pelicular:
 - a) Sobre la superficie de los gránulos: se forma una película de lubricante la cual se mantiene durante la compresión.
 - b) Sobre la superficie de los punzones y matriz: al entrar en contacto la mezcla de polvo (producto intermedio) con las piezas metálicas se forma una película de lubricante, lo cual facilita la compresión y la eyección, del polvo y comprimido respectivamente durante la operación.



B. Antiadherentes

Impiden que el comprimido se adhiera a la matriz y los punzones, durante la compresión, a su vez impiden la adherencia de los polvos en los mismos, así como en tolvas, dosificadores, etc. Diversos polvos son propensos a adherirse en los punzones, un fenómeno que en la industria se le conoce como sticking o picking y el cual se afecta por el contenido de humedad en el polvo, la adherencia se hace más pronunciada sobre todo cuando el formato de los punzones no es plano, provocando que capas de polvo se queden en las partes metálicas generando defectos en los comprimidos.

Estos excipientes presentan tendencia a anclarse en los valles o crestas de las partes metálicas donde se compacta y tienen como fin disminuir al mínimo esta tendencia, entre los más empleados son talco, almidón de maíz, estearatos de calcio, magnesio, zinc y aluminio.

C. Deslizantes

Ofrecen características de flujo al granulado y su objetivo es mejorar la capacidad de deslizamiento del polvo, a través de orificios y tolvas, objetivo de alta relevancia para la compresión a altas velocidades y en DC (compresión directa). Usualmente se utiliza talco en concentraciones de 1 – 2 %, otro deslizante últimamente explotado es la sílice coloidal (dióxido de silicio coloidal), el cual se utiliza a concentraciones muy bajas de aproximadamente de 0.2 %.

1.3.5 Correctores de propiedades organolépticas

A. Edulcorantes

Son incorporados prioritariamente en comprimidos bucales o masticables, su función es la de enmascarar sabores fuertes que presentan los API's para mayor aceptación por los pacientes, entre los de uso común se encuentran enlistados en la siguiente tabla:

Tabla 7. "Edulcorantes más comunes en la industria."⁸

Poder edulcorante	Ejemplo
Bajo	Sacarosa, fructosa, glucosa, manitol, sorbitol y xilitol.
Medio y alto	Ciclamato, aspartamo y sacarina.
Muy alto	Neohesperidina dihidrochalcona.

Estos excipientes son un caso especial de los saborizantes, se usan junto a aromas frutales y de gusto ácido.

B. Colorantes

Principalmente tienen función estética y de identificación en los comprimidos, es común que el color sea adicionado durante el recubrimiento de algún comprimido y también puede ser adicionado durante la granulación por medio de MADG (granulación seca activada por humedad). A su vez son utilizados para conferir de homogeneidad al producto, incrementar y/o conservar la estabilidad de API's fotosensibles y enmascarar propiedades organolépticas. Los colorantes usados en comprimidos están limitados a aquellos que están certificados por la FDA como FD&C (Food, Drug & Cosmetic) y D&C (Drug & Cosmetic), estos incluyen pigmentos sintéticos, lacas (pigmentos adsorbidos generalmente sobre hidróxido de aluminio), algunos colorantes naturales y derivados.

⁸ Lozano M.C., Córdoba D., Córdoba M. (2012) Manual de tecnología farmacéutica. Editorial Elsevier. Barcelona. España. Pág. 302.



Entre los colorantes que se utilizan están los clasificados por FD&C y D&C, estos por lo general se usan al 0.5%. Para el sector farmacéutico se incluyen:

- Colorantes solubles en agua en polvo o gránulos.
- Lacas insolubles en agua, muy bien trituradas, las cuales son ideales para los recubrimientos.
- Colorantes y lacas deben estar certificados por la FDA (CFR, título 21).
- Óxidos de hierro y dióxido de titanio de alta pureza.

Los colorantes solubles son aplicados en solución con el agente granulante, en contraparte las lacas y pigmentos insolubles se incorporan como polvos secos con una parte del diluyente, distribuyéndose durante el mezclado con el resto de la formulación. Algunos colorantes se clasifican en la siguiente tabla:

Tabla 8. "Colorantes y pigmentos farmacéuticos."⁹

1. Pigmentos inorgánicos			Ejemplos en imágenes
Producto Nombre	Colores Nº de índice:	Tonalidad	
NFDC óxido de hierro rojo Nº 3017	77491		
NFDC óxido de titanio	77891		
2. Pigmentos orgánicos			
Producto Nombre	Colores Nº de índice:	Tonalidad	
D & C rojo Nº 34	15880:1		
D & C rojo Nº 36	12085		
3. Soluble en disolvente			
Producto Nombre	Colores Nº de índice:	Tonalidad	
D & C violeta Nº 2	60725		
D & C amarillo Nº 11	47000		
D & C naranja Nº 5	45370:1		
4. Soluble en agua			
Producto Nombre	Colores Nº de índice:	Tonalidad	
D & C verde Nº 5	61570		
FD & C amarillo Nº 5	19140		
FD & C azul Nº 1	42090		
Carmoisina	14720		
Negro azulado de naftol	20470		
D & C rojo Nº 28	45410		
5. Lacas orgánicas			
Producto Nombre	Colores Nº de índice:	Tonalidad	
FD & C amarillo Nº 5 laca	19140:1		
FD & C amarillo Nº 6 laca	15985:1		
Eritrosina laca	45430:1		
Laca de amarillo de quinoleína	47005:1		
Carmoisina laca	14720:1		
FD & C azul Nº 1 laca	42090:2		
FD & C azul Nº 2 laca	73015:1		
D & C rojo Nº 7 laca de calcio	15850:1		
D & C rojo Nº 27 laca	45410:2		

Figura 4. Recubrimientos de Colorcon (las dos primeras imágenes) acuosos y perlados, respectivamente, recubrimiento acuoso de Ashland (imagen final).

⁹Neelikon, <http://www.neelikon.com/es/pharmacol.htm> Recopilado: 14 diciembre 2015.



C. Saborizantes

Tienen como objetivo enmascarar el sabor de la formulación, su uso se limita generalmente a los comprimidos masticables y de disolución oral como los edulcorantes, los solubles en agua tienen poca aplicación en los comprimidos por los problemas de estabilidad que presentan, por lo tanto, se recurre al uso de aceites esenciales, dispersados en arcillas u otros adsorbentes y/o también se pueden añadir micro encapsulados, el uso de aceites en la formulación sobre el granulado deben estar entre 0.5 y 0.75 % como máximo ya que pueden presentar problemas de flujo del granulado y cohesión de las partículas. Entre los saborizantes más empleados están los fenólicos como el mentol, timol, eugenol, etc., aldehídos aromáticos, esencias frutales y el chocolate.

D. Correctores de humectabilidad y solubilidad

Principalmente se utilizan tensoactivos los cuales permiten el ataque de los fluidos GI (gastrointestinales) sobre el comprimido, así como en los procesos de disolución y desintegración.

1.4 Ventajas y desventajas

Tabla 9. Ventajas y desventajas de los comprimidos.

Ventajas	Desventajas
Forma de dosificación unitaria	Difícil de tragar en casos de niños y pacientes inconscientes.
Mayor precisión de dosis	Efectos irritantes en la mucosa gástrica por algunos fármacos (v.gr. AINE's o aspirina).
Su desarrollo es el más económico de todas las formas de dosificación oral	Resistencia de algunos API's a la compresión.
Ligero y compacto	API's con pobre humectabilidad, bajas propiedades de disolución o gran dosificación, pueden dificultar o imposibilitar la formulación y manufactura.
Fácil y barato para empaquetar	No recomendable cuando se requiera de un efecto terapéutico inmediato.
Fácil de tragar	Pacientes con radioterapias o problemas de vómito no se les puede administrar esta forma farmacéutica.
Uso para liberación controlada mediante matrices poliméricas o recubrimiento entérico.	Inicio de acción lento en comparación a parenterales, líquidos y cápsulas.
Se pueden enmascarar sabores y olores mediante recubrimientos	API's con sabores amargos, olores desagradables o sensibles al oxígeno requerirían de procesos extras como encapsulación o recubrimiento.
Adecuado para producción a gran escala	Manufactura compleja, pese a que de forma constante se trata de perfeccionar la operación para su elaboración, las cuales en muchas ocasiones requiere de diversos equipos y manos de obra, por lo cual se deben de multiplicar los controles para reducirlos al mínimo.
Mayor estabilidad química, física y microbiana (menor contenido de humedad) frente a otras formas de dosificación oral	Difícil convertir una dosis alta de API con un índice de compresibilidad bajo en un tamaño normal para uso humano.
Identificación del producto es fácil y rápido	
Tiempo de caducidad largo	
Pocas incompatibilidades	



1.5 Fabricación de los comprimidos

La fabricación de los comprimidos se puede llevar a cabo mediante compresión de granulados o de forma directa a partir de una mezcla de polvos, por lo tanto, se pueden clasificar de la siguiente forma:

- Compresión directa: comprimidos obtenidos a partir de una mezcla de uno o varios API's más excipientes destinados por esta vía.
- Comprimidos obtenidos por la compresión a base de un granulado, los cuales se clasifican en las siguientes vías, principalmente las tres primeras:
 - a) Granulación húmeda.
 - b) Granulación seca.
 - c) Granulación seca activada por humedad ("Moisture Activated Dry Granulation" = MADG).
 - d) Granulación neumática en seco ("Pneumatic Dry Granulation").
 - e) Granulación por congelación ("Freeze granulation").
 - f) Tecnologías de aglutinante espumado ("Foamed Binder Technologies") – (FBT).
 - g) Granulación por fusión ("Melt granulation").
 - h) Granulación por vapor ("Steam granulation").
 - i) Granulex® Technology.
 - j) Proceso de granulación térmica con adherencia ("Thermal Adhesion Granulation Process") – (TAGP).

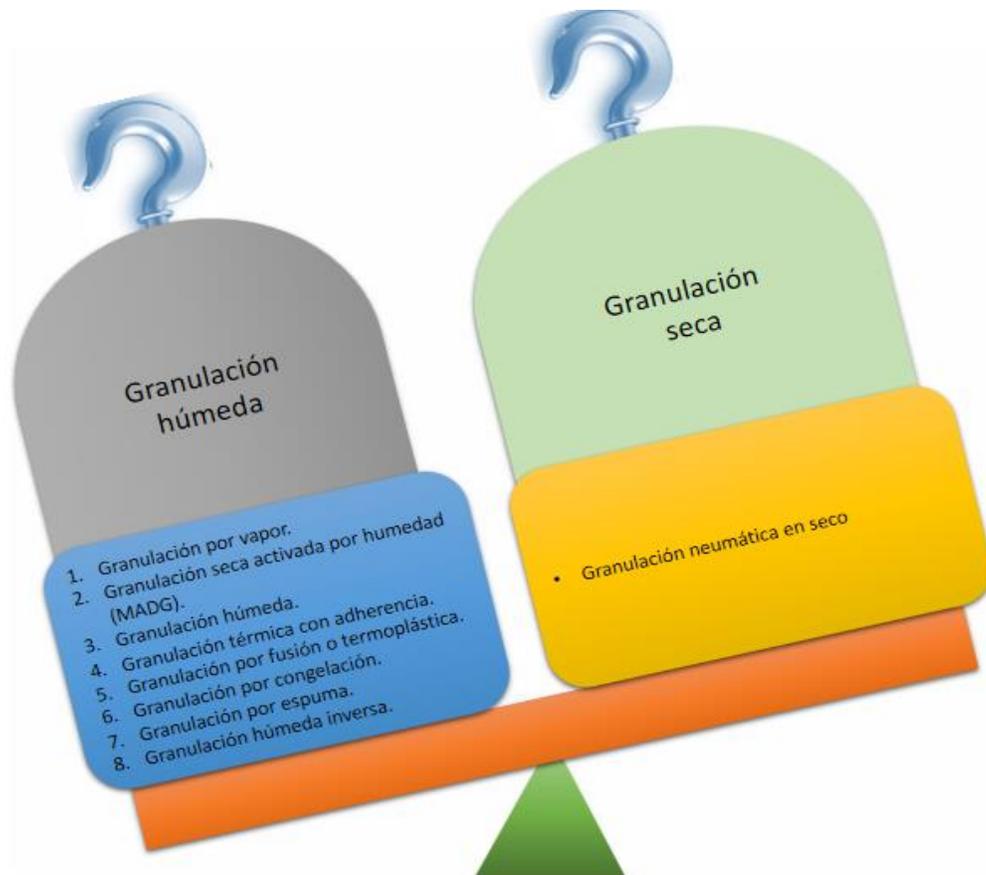


Figura 5. "Granulación húmeda comparada con granulación seca."¹⁰

¹⁰ Shanmugam S. Granulation techniques and technologies: recent progresses. Bioimpacts. 2015; 5(1): 55.



Para tener un mayor entendimiento de los procesos de granulación y compresión directa estos se comparan de acuerdo a las etapas que necesita cada uno hasta la subsecuente compresión de los polvos (producto intermedio). A continuación, se muestran las etapas necesarias para efectuar la compresión directa, granulación seca, húmeda y seca activada por humedad, con posterioridad se da una breve información de la clasificación de estos procesos mencionada con antelación.

Tabla 10. “Comparación entre las principales etapas involucradas en la fabricación de las tabletas (modificada).”¹¹

ETAPA	Compresión directa	Granulación seca	Granulación húmeda	MADG
1	Tamizado de seguridad de materiales (API(s) y excipientes).	Tamizado de seguridad de materiales (API(s) y excipientes).	Tamizado de seguridad de materiales (API(s) y excipientes).	Tamizado de seguridad de materiales (API(s) y excipientes).
2	Mezclado del API con los polvos tamizados y lubricante.	Mezclado del API con el diluyente, la mitad del desintegrante y un porcentaje del lubricante.	Mezclado del API(s) con la mitad del desintegrante.	Mezclado del API(s) con diluyente, aglutinante.
3	COMPRESIÓN	Precompresión para la formación de “slugs”.	Preparación de la solución aglutinante.	Aspersión de agua.
4		Trituración de los “slugs”.	Granulación – mezclado de etapa 3 y 2 para formar masas húmedas.	Con la formación de masa húmeda seguir mezclando y añadir el agente de secado. Con la posterior adición de lubricante.
5		Uniformar el tamaño de partícula por tamizado.	Uniformar el tamaño de partícula. Tamizado húmedo usando mallas 6 a 12.	COMPRESIÓN
6		Mezclado con el resto del desintegrante y lubricante.	Secado de los gránulos húmedos por separado.	
7		COMPRESIÓN	Tamizado y calibración del granulado seco, pasando los gránulos a través del tamiz con No. de malla de 14 a 20.	
8			Mezclado de los gránulos con el resto del desintegrante y lubricante.	
9		COMPRESIÓN		

¹¹ Celis, Trujano J.L. (2006). Fabricación de tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo por vía húmeda y por compresión directa para determinar el efecto de la capacidad del proceso a través del Cpk. Tesis de Licenciatura. FES – Zaragoza, UNAM. México, D.F. Págs. 10-



1.5.1 Compresión directa

Es la compresión de API's pulveriformes o de mezclas de estos con coadyuvantes sin tratamientos previos, esta compresión depende en parte del sistema de cristalización que adopta la sustancia, lo que condiciona la capacidad de deformación plástica y enlaces entre partículas. El término de compresión directa se utiliza ahora para definir el proceso por el cual un polvo o mezcla de polvos se comprimen directamente a partir de mezclas del API y excipientes factibles entre estos diluentes, desintegrantes y lubricantes, los cuales deben fluir uniformemente hacia la cavidad de la matriz derivando en un compacto firme y estable. El primer vehículo utilizado para la compresión directa fue la lactosa spray-dried (con estudios posteriores se demostró su deficiencia en compresibilidad y estabilidad en el color), posteriormente se introdujeron en la industria la celulosa microcristalina, el primer diluyente y aglutinante seco eficaz, Sta - Rx almidón 1500, es un almidón comprimible que mantiene propiedades de desintegración y Emcompress®, un fosfato dicálcico de flujo libre. Las sustancias cristalizadas en un sistema isométrico, pueden en la mayoría de los casos comprimir de forma directa, en contraparte esta es imposible con sustancias de naturaleza orgánica que cristalizan en el sistema monoclinico triclinico, como son el caso de la mayoría de los API's. Las diferencias de densidades y tamaño de partícula entre el API y los excipientes pueden producir estratificación de la mezcla y a su vez producir problemas en la uniformidad de contenido. Debido a que el proceso se realiza en seco, se producen grandes cantidades de polvo, lo que puede generar cargas electrostáticas y una distribución no uniforme del API en la mezcla y, por lo tanto, en el comprimido final.

Tabla 11. Ventajas y desventajas de la compresión directa.

Ventajas	Desventajas
Método de manufactura rápido.	Baja uniformidad provocando tabletas inconsistentes.
Proceso sencillo y económico (menor mano de obra y consumo de energía).	Flujo errático provocando variación de peso, ajustes de presión y baja velocidad de tableteado.
Menor número de operaciones unitarias, por lo tanto, menor uso en el número de equipos, así como de espacios.	Depende de la fluidez y compactabilidad del diluyente aunado al efecto del resto de los excipientes.
Tiempos cortos en el proceso.	No es conveniente para API's con propiedades pobres de flujo.
No involucra ni humedad ni temperatura.	Problemas de uniformidad de contenido con dosis bajas.
Pocos pasos durante la validación – mayor control durante el proceso.	Densidad baja deriva en difícil ajuste de peso, problemas en la alimentación. Se producen tabletas muy delgadas.
Requiere de menor número de excipientes.	Requisitos para los API's: buen flujo, compactabilidad y no ser adhesivo.
	No es apta para todos los API's.
	Baja compresibilidad deriva en tabletas suaves y altas fuerzas de compresión.
	Puede presentar problemas de segregación.
	Debilidad mecánica provocando fragilidad, picado del logo, erosión durante etapa del recubrimiento.



Figura 6. “Zonas de predominio en términos generales para la compresión considerando los factores de carga en la formulación y propiedades de compactabilidad del API.”^{12,13}

1.5.2 Granulación vía seca

En ocasiones se recurre a la granulación seca la cual implica dos procesos: precompactación y ruptura. El uso de esta vía es demasiado útil cuando se tienen formulaciones lábiles a agentes externos, especialmente a la humedad, por lo tanto, si durante el proceso no se requiere o se prescinde del uso de agua es conveniente usar este tipo de vía con el fin de evitar incompatibilidades tecnológicas, v.gr. en granulados efervescentes. Las partículas primarias de polvo se agregan a alta presión y existen dos procesos por los cuales se produce un fragmento grande, el primero es una prensa de tableteo de alta presión (o doble compresión) y el segundo es mediante el prensado entre dos rodillos para producir una lámina de material (compactación por rodillos), para cualquiera de los dos procesos subsecuentemente se les tendrá que fragmentar usando la operación de molienda y su posterior tamizado.

Tabla 12. Ventajas y desventajas de la granulación vía seca.

Ventajas	Desventajas
Se requieren de menos etapas que la granulación vía húmeda.	Se requiere de equipo especial.
Densifica el material.	No mejora la compactabilidad de los componentes de la formulación.
Mejora el flujo de los componentes.	Se presentan problemas con API's adhesivos.
Se pueden fabricar API's termolábiles e hidrolizables.	Se muestra un mayor desgaste en los punzones.
Elimina la sensibilidad al calor y la humedad.	Deficientes características en gránulos en términos de plasticidad, porosidad, etc.
Eliminación de solventes.	
Uniformidad en tamaño de partícula.	
Permite manipulación mecánica sin pérdida en la calidad de la mezcla.	

¹² Cruz Rodríguez, Rodolfo. La operación de mezclado en el área farmacéutica. Diplomado Desarrollo Robusto de Medicamentos del 2012. FMC BioPolymer y FES Cuautitlán. Recopilado: 03 de septiembre de 2015.

¹³ Thone, Gerard. Moisture Activated Dry Granulation. A low cost / high efficiency approach to wet granulation. FMC BioPolymer. <http://www.phexcom.cn/uploadfiles/200899112520480.pdf>. Recopilado: 03 de septiembre de 2015.



En comparación con la granulación por vía húmeda esta vía presenta deficientes características en el gránulo en términos de plasticidad, homogeneidad, porosidad, etc., teniendo la ventaja de tener mayor simplicidad la granulación vía seca en comparación de la húmeda.

1.5.3 Granulación seca activada por humedad (MADG)

Este tipo de granulación es un proceso que implica ventajas de granulación húmeda sin la necesidad del paso de secado, así como la preparación de una solución aglutinante, premezclados y tamizados, los cuales se requerían antes y después del secado en la granulación húmeda convencional. Esta consiste en dos etapas una de aglomeración seguida de una de distribución de humedad. La primera etapa de aglomeración se produce mediante la adición de una cantidad de agua prefijada a la mezcla de polvo (API, aglutinante, diluyente) y la segunda etapa que corresponde a la distribución de la humedad, un porcentaje alto de esta se absorbe durante el mezclado al añadir un agente de secado redistribuyendo cualquier exceso de humedad, comúnmente utilizado el Avicel®PH – 200 LM. Tiene un enfoque de alta eficiencia para la granulación húmeda y la cual puede reducir costos en los procesos, por lo tanto, este método fue desarrollado para producir gránulos con características que son equivalentes a los gránulos producidos por granulación vía húmeda convencional, fundamentado en una adecuada distribución de la humedad y aglomeración.

Como se menciona en los resultados obtenidos por Takasaki H. et al., al comparar el proceso de MADG con una granulación por alto cizallamiento (“High Shear Granulation - HSG”) decidieron que por el proceso de MADG se logran mejores tiempos de desintegración, los rendimientos de dureza y variabilidad en la masa se obtienen igual y/o mayor que efectuando solo HSG.

Tabla 13. “Beneficios en el uso de MADG comparada con la granulación vía húmeda.”¹⁴

MADG vs Granulación vía húmeda	Beneficios primarios	Beneficios secundarios
Menor cantidad de humedad agregada (4 – 8 % del total).	No hay etapa de secado.	Proceso más rápido, mayor eficiencia, menores costos de producción.
Único equipo de granulación (granulador de alto corte).	Menores inversiones y mantenimiento.	Desarrollo de productos más rápido, productos con salidas más rápidas al mercado.
Ningún cambio de equipo.	Reduce el tiempo de proceso.	Mayores rendimientos, menores costos.
No requiere molienda.	Sin finos.	Mayor utilización del capital, disminución en costos.
Menor capping en tabletas (común peso / baja humedad).	Menor tasa de rechazo en los comprimidos.	Mayor eficiencia, menores costos de producción.
No presenta pobre o sobregranulación.	Menos lotes rechazados.	

¹⁴ Thone, Gerard. Moisture Activated Dry Granulation. A low cost / high efficiency approach to wet granulation. FMC BioPolymer. <http://www.phexcom.cn/uploadfiles/200899112520480.pdf>. Recopilado: 02 de agosto de 2015.



Proceso de la granulación MADG comparado con la vía húmeda tradicional.

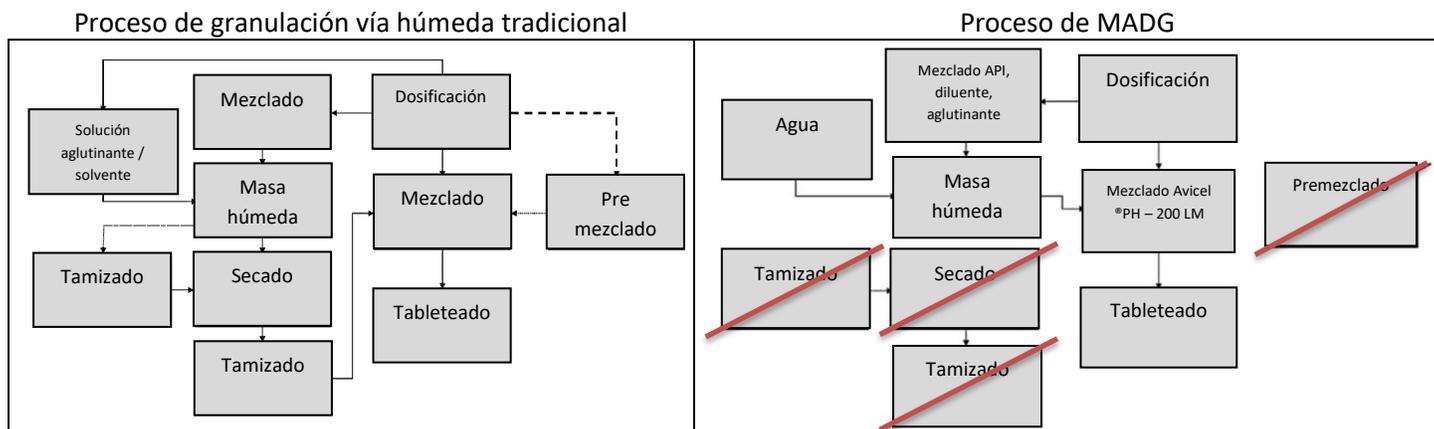


Figura 7. "Proceso de la granulación húmeda tradicional en comparación con la granulación MADG."¹⁵

De esta manera se puede observar de forma más fácil los pasos que se logran eliminar al utilizar MADG en comparación con un proceso de granulación húmeda tradicional.

El resultado del uso de Avicel®PH – 200 LM y del proceso de MADG se puede observar en la siguiente formulación.

Tabla 14. Ejemplo de una formulación para MADG – lote 300 g.

Excipientes	% W/W	Masa (g)
Manitol	66	198
Avicel® PH 200 LM	20	60
Aerosil®	1	3
PVP K 30	5	15
Ac-Di-Sol®	2	6
Estearato de Magnesio	1	3
Agua	5	15 mL

El tipo de granulado obtenido se puede observar en la tabla 15 donde se denota el granulado obtenido de la formulación anterior por MADG a diferentes aumentos.

¹⁵ Thone, Gerard. Up. Cit.

Tabla 15. Comparación del granulado obtenido por MADG a diferentes aumentos por microscopía óptica.



Figura 8. Granulado obtenido por MADG de la formulación en la tabla 14.



Figura 9. Granulado obtenido por MADG visto a 40x en un microscopio óptico.

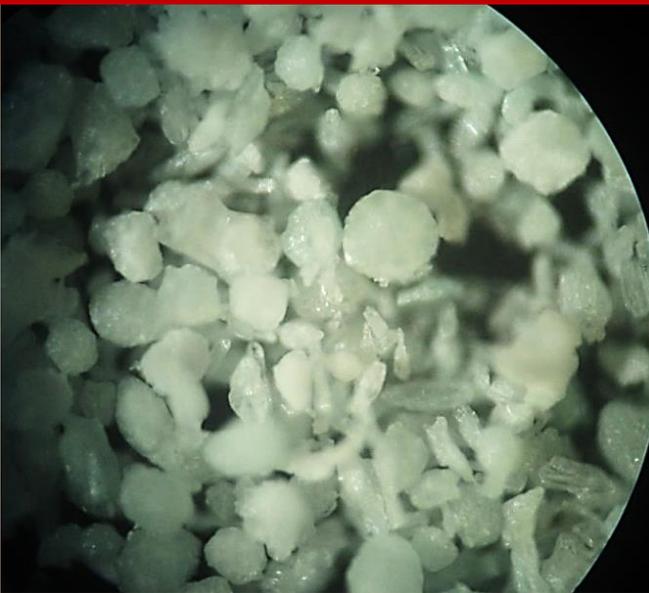


Figura 10. Granulado obtenido por MADG visto a 100x en un microscopio óptico.

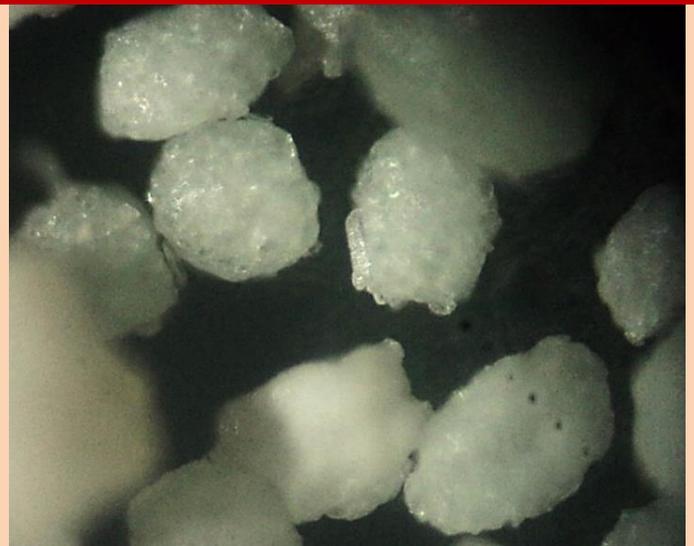
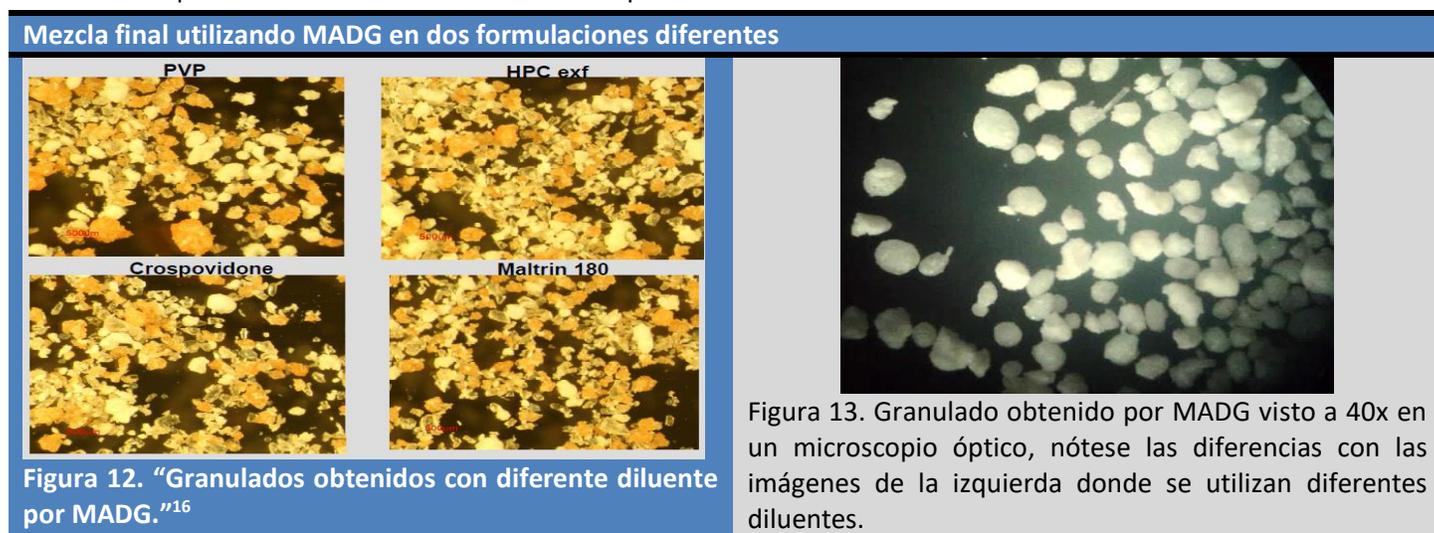


Figura 11. Granulado obtenido por MADG visto a 100x en un microscopio óptico más 3x de una cámara digital.

Tabla 16. Comparación de diferentes formulaciones para MADG.



1.5.4 Granulación vía húmeda

Es más utilizada que la granulación vía seca por la calidad que se logra del granulado final, la mayoría de los granulados se realizan por vía húmeda, el procedimiento clásico depende de un gran número de etapas, derivando en gastos importantes, incremento de tiempos en el proceso, aumento en la mano de obra, etc. La granulación por esta vía implica el amasado de una mezcla de las partículas primarias de polvo utilizando una solución aglutinante, esta solución contiene un solvente el cual debe ser volátil y pueda eliminarse en el secado, por lo tanto, con esta vía es frecuente recurrir a procedimientos diferentes de secado desde traspasar a un armario desecador hasta usar sistemas de lecho fluido. Los líquidos habitualmente usados en la solución aglutinante son agua, etanol e isopropanol ya sea en combinación o solos, esta solución lleva a su vez el aglutinante el cual se encarga de garantizar la adhesión de las partículas.

Tabla 17. Ventajas y desventajas de la granulación vía húmeda.

Ventajas	Desventajas
Buena distribución del tamaño de partícula, buen flujo.	Requiere etapa de molienda.
Flexibilidad, amplias aplicaciones.	Alta mano de obra y costos de fabricación.
Buena uniformidad por coalescencia en las partículas.	Menos robusto, riesgo de sobregranulación (pasarse del punto ideal para la granulación).
Brinda cohesión a los materiales.	La etapa de secado es costosa y prolongada.
Previene la segregación de los materiales.	Probabilidad alta de contaminación cruzada.
Pueden ser procesados sólidos con marcada variedad en el tamaño de partícula.	Problemas relacionados con el calor y API's sensibles a disolventes, es decir, API's termolábiles o hidrolábiles.
Mejora la compactabilidad.	Disolución de gránulos se puede retrasar por la presencia del aglutinante.
Densifica el material.	Pérdida de material durante el proceso.
Mejora la uniformidad de dosis del API's a dosis bajas.	Requiere de múltiples pasos, cada uno requiere de limpieza y validación. Múltiples controles durante el proceso.
La compresibilidad y consolidación se mejoran por medio de la elección correcta del aglutinante, así como el contenido de humedad en los gránulos.	

¹⁶ Thone, Gerard. Up. Cit.

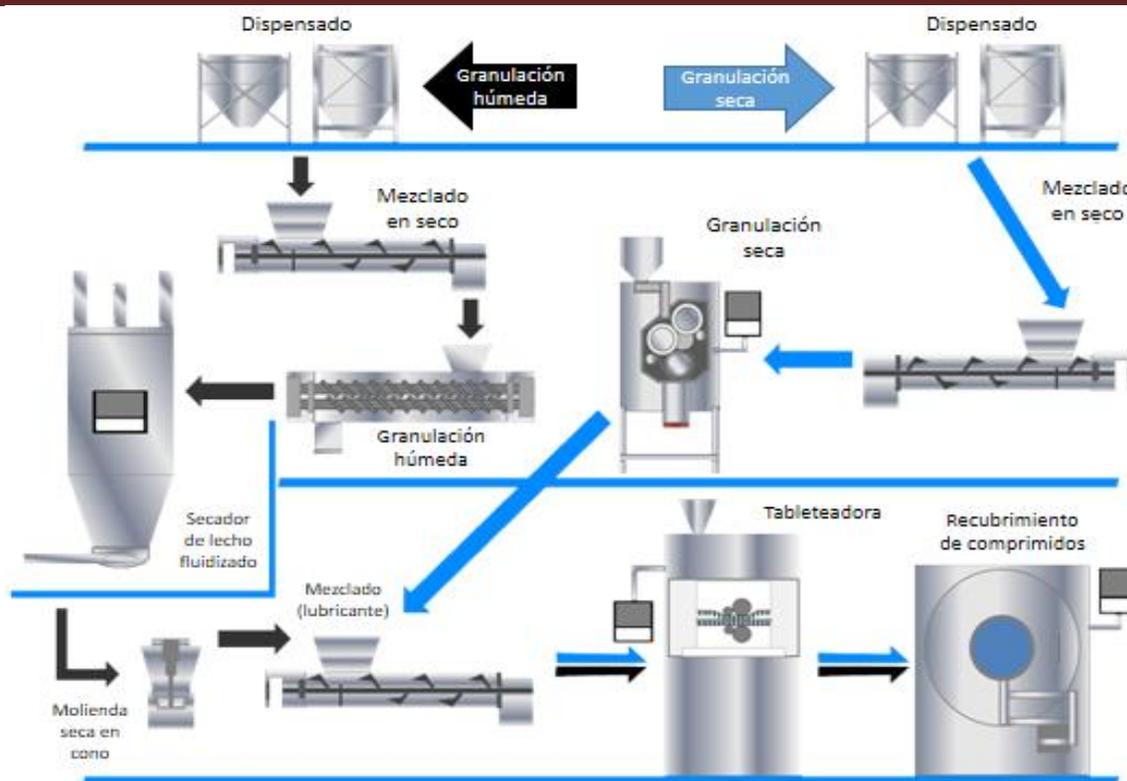


Figura 14. “Proceso de granulación vía húmeda comparada con la granulación vía seca.”¹⁷

1.5.5 Granulación neumática en seco (“Pneumatic Dry Granulation”)

Es un nuevo método en seco para la producción de gránulos mediante métodos automáticos o semiautomáticos, es compatible con otras tecnologías como liberación sostenida, rápida liberación y recubrimiento. Es factible para API's termolábiles y sensibles a la humedad, con esta tecnología se producen compactos con tensión a la fractura de aproximadamente 0.5 mPa, permite la modificación flexible de la carga del API, el tiempo de desintegración, dureza del comprimido, efectos más rápidos, permite una carga del API del 70 – 100%, se obtienen velocidades de procesamiento más rápidas, bajo costo de producción comparado con la granulación vía húmeda, sin desperdicio de materia, baja exposición de polvo, los gránulos generados se pueden usar como relleno de cápsulas, la tecnología es aplicable prácticamente con cualquier producto farmacéutico de dosificación sólida, la principal desventaja es la influencia que puede tener el reciclaje sobre la calidad del gránulo sobre todo en formulaciones con dosis bajas y la exclusividad de comercialización a través de patentes de tecnología. Se utiliza compactación con rodillos junto con un método de clasificación de aire patentado para producir gránulos con extraordinaria combinación de fluidez y compresibilidad. Los gránulos se producen a partir de partículas de polvo, mediante la aplicación desde un principio fuerza de compactación suave por un compactador de rodillos para producir una masa compacta que comprende una mezcla de partículas finas y gránulos. Las partículas finas y/o gránulos más pequeños se separan de los gránulos de tamaño deseado en una cámara de fraccionamiento por arrastre en una corriente de gas (sistema neumático), mientras que los gránulos de tamaño previsto pasan a través de la cámara de fraccionamiento para ser comprimido en tabletas. Las partículas finas arrastradas

¹⁷ Pharma tips. Introduction of Tablet manufacturing process. Publicado 11 de mayo de 2011. <http://pharmatips.doyouknow.in/Articles/Pharmaceutics/Tablet/Introduction-Of-Tablet-Manufacturing-Process.aspx> Recopilado: 27 de enero de 2016.



y/o pequeños gránulos se transfieren a un dispositivo tal como un ciclón y se devuelven para el compactador de rodillos para el re-procesamiento inmediato (reciclaje o proceso de recirculación) o se colocan en un recipiente para la regeneración después de alcanzar los gránulos del tamaño deseado.

1.5.6 Granulación por congelación (“Freeze granulation”)

La atomización por congelación y subsecuente liofilización, implica la atomización de gotitas de una suspensión líquida o suspensión de nitrógeno líquido seguida por la liofilización de estas. Las gotas se congelan instantáneamente en gránulos y con la subsecuente liofilización los gránulos se secan por sublimación del hielo, sin presentar efectos de segregación generando gránulos esféricos de libre flujo. La tecnología es adecuada para la preparación de mezclas de polvos finos con propiedades aditivas, es útil para la preparación de gránulos los cuales necesitan ser preparados a partir de suspensiones de partículas en los que se requiere que el tamaño y la homogeneidad se conserven. Pueden ser utilizados en formulaciones con sistemas de administración de API's autoemulsionables sólidos, parenterales redispersables, nanovectores, etc. Las principales ventajas son la capacidad para controlar la densidad del gránulo por medio del contenido de sólidos en la suspensión, preparación del gránulo sin cavidades, homogeneidad en los gránulos, alto rendimiento del producto, uso de compuestos sensibles a calor, la principal desventaja es el uso de agua para API's y excipientes pobremente solubles en este medio. Esta granulación puede ser aplicada como una gran herramienta para la preparación de diferentes materiales y aplicaciones de distintas industrias como la cerámica, metalurgia de polvos, nanomateriales, herramientas de diamante, farmacéuticos, biomateriales, síntesis de materiales, etc.

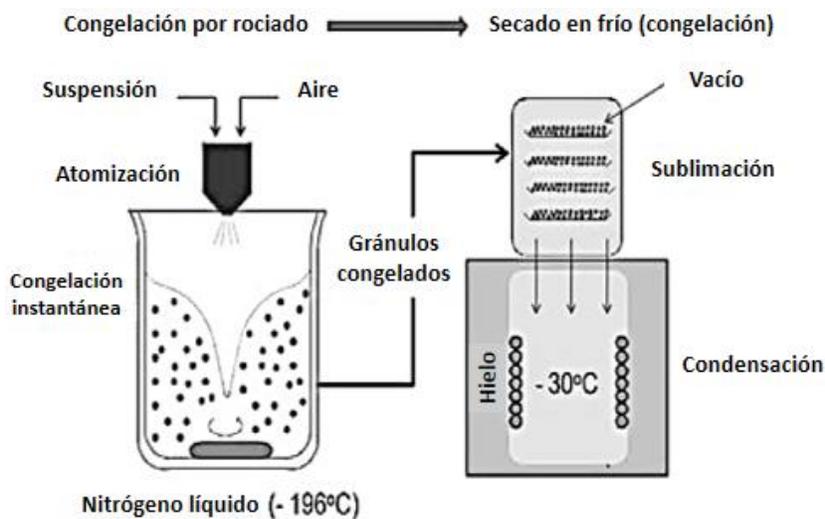


Figura 15. “Proceso de granulación por congelación.”¹⁸

1.5.7 Tecnologías de aglutinante espumado (“Foamed Binder Technologies”) – (FBT)

Implica la adición de un aglutinante líquido (acuoso) en forma de espuma, la espuma es un sistema de dispersión coloidal el cual se compone de un sistema con una fase de dispersión gaseosa distribuida en una fase líquida continua y estas se clasifican en húmeda o transitoria y seca metaestable, se pueden usar polímeros como Methocel™. Esta tecnología logra mejorar considerablemente la distribución del aglutinante en la mezcla debido a que una distribución inconsistente e impredecible del aglutinante puede afectar la dureza del comprimido y liberación del API. Uso de baja cantidad de

¹⁸ Solanki H.K., Basuri T., Thakkar J.H., Pattel C.A. Recent Advances in Granulation Technology. Int. J. of Pharm. Sci. Rev. and Research Vol. 5, 3 (2010) 49.



aglutinante para la granulación, elimina el uso de boquillas de aspersión erradicando el efecto de taponamiento, se pueden recortar tiempos de proceso con el uso de esta tecnología, procesamiento robusto y reproducible, así como el uso de formulaciones con dosis de API's altas o bajas debido a la capacidad de distribuir de forma uniforme los API's, se pueden usar formulaciones sensibles al agua y formulaciones destinadas para liberación inmediata y controlada.

1.5.8 Granulación por fusión (“Melt granulation”) o granulación termoplástica.

Es conocido también como aglomeración por fusión o granulación termoplástica. La granulación por fusión es un proceso mediante el cual los gránulos son obtenidos a través de la adición de un aglutinante fundido o un aglutinante sólido que se funde durante el proceso, estos se funden o reblandecen a una temperatura relativamente baja de 50 – 90 °C, se pueden adicionar aglutinantes con bajos puntos de fusión mediante partículas sólidas, las cuales se funden *in situ* en la granulación o mediante la adición de estos en forma líquida fundida, los aglutinantes pueden ser de naturaleza hidrofílica o hidrofóbica, la hidrofiliidad es un factor crítico dependiente de la disolución de los API's, el uso de aglutinantes lipídicos se pueden utilizar entre un 10 – 30 % w/w en función de la finura de polvos, las ventajas que ofrece el método son que no es necesario la adición de solventes acuosos u orgánicos, la ausencia de agua en el proceso elimina las etapas de humectación y secado, se produce una dispersión uniforme de partículas finas, buena estabilidad a diferentes niveles de pH y humedad, se consume menor energía y tiempo, los principales inconvenientes es el uso de temperaturas altas durante el proceso, lo cual puede derivar en la degradación o inestabilidad oxidativa en la formulación sobre todo en los API's termolábiles. El proceso se compone de una combinación de tres fases:

- ❖ Humectación y nucleación.
- ❖ Etapa de coalescencia.
- ❖ Etapa de desgaste y ruptura.

Los gránulos producidos se pueden utilizar en comprimidos, cápsulas y sobres.

1.5.9 Granulación por vapor (“Steam granulation”)

Es una modificación de la granulación vía húmeda, el vapor se utiliza como aglutinante en lugar de la preparación de una solución aglutinante, los gránulos por vapor son más esféricos, tienen gran área superficial, por lo tanto, generarían mayor velocidad de disolución del API, equilibrio térmico en la etapa de secado más favorable, es decir, después de la condensación del vapor de agua se forma una película delgada caliente sobre las partículas de polvo, la cual requiere de pequeñas cantidades de energía para su eliminación generando que se evapore más rápido, el tiempo de procesamiento es corto, sin riesgo para la salud de los operadores, no presenta restricción por la ICH, aumenta los rendimientos de las tabletas generadas, el uso de vapor de agua en lugar de solventes orgánicos lo hace amigable al ambiente, se puede utilizar para la preparación de gránulos de sabor enmascarado sin comprometer la biodisponibilidad del API, al usarse vapor de agua no es recomendable para API's termolábiles. Sin embargo, el método requiere de entradas de alta energía para la generación del vapor y equipo especial, no es factible para todos los aglutinantes.

1.5.10 Granulex® Technology

Una de las características patentadas de este método es la capacidad de secar el producto dentro de la misma cámara de procesamiento, este secado único proporciona un sistema en un solo recipiente ideal para la fabricación de compuestos farmacéuticos altamente potentes y caros, entre sus “características favorables están:



- ❖ Incrementar la capacidad del lote.
- ❖ Máxima flexibilidad en el proceso.
- ❖ Un solo contenedor de procesamiento.”¹⁹

1.5.11 Proceso de granulación térmica con adherencia (“Thermal Adhesion Granulation Process”) – (TAGP).

Es aplicable para la preparación de formulaciones para compresión directa, se efectúa con un bajo contenido de humedad, es decir, un bajo contenido de disolventes farmacéuticamente aceptables. Se puede seleccionar un aglutinante, el cual está a una temperatura con un intervalo de 30°C a 130°C en un sistema cerrado, se mezcla el polvo húmedo por rotación del tambor hasta la formación de gránulos. Este método utiliza menor cantidad de agua que el método convencional proporcionando gránulos con buenas propiedades de flujo, capacidad de formar comprimidos con baja friabilidad, dureza adecuada, alta capacidad de absorción del API, mayor difusión, mayor velocidad de disolución de los gránulos. Las limitaciones de esta técnica son los requerimientos de insumos de energía y equipos especiales para la generación de calor y regulación, no es adecuada para todos los aglutinantes y es sensible para API’s termolábiles.

II. Sistemas de administración de fármacos

2.1 Introducción

Un sistema de administración de API’s se define como una formulación o dispositivo que permite la introducción de una sustancia terapéutica en el cuerpo, este puede mejorarse en su eficacia y seguridad por medio del control de la velocidad, tiempo y lugar de liberación del API en el cuerpo.

Se incluye desde la administración del producto terapéutico, liberación de los API’s por la forma farmacéutica y el subsecuente transporte de los API’s a través de las membranas biológicas para el sitio de acción. La diferencia entre medicamento y dispositivo, es que el dispositivo se puede introducir en el cuerpo con propósitos diferentes a la administración de un API, como un efecto terapéutico por modalidad física.

2.2 Clasificación por vía

Los API’s se pueden introducir en el cuerpo por diferentes vías anatómicas, pueden estar destinados para efectos sistémicos o específicos para diversos órganos y enfermedades. La elección de la vía depende de la enfermedad, efecto deseado y producto disponible. A continuación, se da una clasificación de diversos métodos de administración de los API’s.

Tabla 18. Clasificación de las vías en sistémicas y locales.

Vías sistémicas (generales)	Vías locales
El medicamento se difunde dentro de todo el organismo: Para tratamientos en mayores sitios, más o menos accesibles.	El medicamento permanece a nivel local: Para el tratamiento de sitios externos, de sitios internos fácilmente accesibles.
Vías: intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, pulmonar, oral, bucal (sublingual y gingival), nasal y rectal.	Vías: vaginal, auricular (ótica), nasal, ocular, intraarticular, epidural, intratecal (LCR), intraperitoneal, pulmonar, oral, rectal, cutánea, etc.

¹⁹ Freund Vector. Granurex® Technology. <http://www.freund-vector.com/technology/fluidbedrotor.asp> Recopilado 26 de enero de 2016.



Tabla 19. Clasificación de las vías en invasivas y no invasivas.

Vías de administración invasivas	Vías de administración no invasivas
Ruptura e inflamación en la piel y mucosas.	Sin ruptura, hinchazón o inflamación en la piel y mucosas.
Uso de dispositivos médicos (jeringas, agujas, etc.).	No necesita de material extra para la administración.
Requiere del personal de salud (enfermeros o médicos).	Sin la necesidad de personal calificado (autoadministración).
Necesita condiciones asépticas, la administración en un sitio estéril.	Acción sistémica o local.
Acción sistémica o local.	

2.2.1 Sistemas de entrega oral

Históricamente la administración por vía oral ha sido la más utilizada tanto para formas convencionales como novedosas. Consisten en la administración del medicamento por medio de la boca y la introducción del mismo por deglución, las razones por las cuales es la vía de preferencia son evidentes, debido a la facilidad que presentan para la administración y una amplia aceptación por los pacientes. Sus ventajas son que es una técnica sencilla, indolora, cómoda y económica la cual permite la autoadministración, es una vía segura y en caso de sobredosis se puede eliminar por lavado gástrico. Entre sus limitaciones están que los medicamentos tomados oralmente para efectos sistémicos tienen variable velocidad de absorción y variables concentraciones séricas las cuales pueden ser impredecibles, en consecuencia, a esto se han desarrollado formas de liberación sostenida y controlada. Posibilidad que el ácido y las enzimas presentes en el sistema gástrico degraden algunos API's antes de alcanzar el sitio de absorción, esta ruta presenta limitaciones para la administración de productos biotecnológicos, no es adecuada para API's destinados a órganos específicos, el API puede ser inactivado por efecto del primer paso (en el hígado), su uso está limitado para efecto local en el GIT debido a que las macromoléculas y compuestos polares no pueden atravesar eficazmente células de la membrana epitelial en el ID, diversos de los activos son insolubles a pH's bajos pudiendo disminuir su biodisponibilidad.

La absorción ocurre fundamentalmente en el ID por la gran superficie de absorción que presenta, buena irrigación y presencia de bilis, también la absorción de varios API's ocurre en el estómago, la velocidad de absorción aumenta proporcionalmente con el vaciamiento gástrico y peristaltismo intestinal, este ocurre de forma inversa si se retarda el vaciamiento gástrico.

2.2.2 Sistemas de entrega oral – transmucosa

El movimiento de penetración a través de las membranas mucosas es por difusión. Al igual que en la epidermis de la piel, las vías de permeación a través de las barreras epiteliales son de forma intercelular e intracelular. La permeabilidad se puede mejorar con el uso de tensoactivos, la liberación de biofarmacéuticos a través de superficies mucosas puede ofrecer varias ventajas sobre las técnicas de inyección. Pueden presentarse para liberación controlada en forma de dispositivos mucoadhesivos los cuales pueden mejorar la eficacia de la administración transmucosa, inhiben la dilución del API en los fluidos del cuerpo permitiendo la orientación y localización de un API en un sitio específico.

La absorción bucal depende de la solubilidad en lípidos del API no ionizado, pH salival, coeficiente de partición derivando en tener el vehículo ideal, como aquel en el que el API es mínimamente soluble.

Los sistemas pueden evitar la inyección, presentan aumento en la eficacia terapéutica, posibilidad de administrar péptidos, son de absorción rápida en comparación con la administración oral, rápido inicio del efecto debido a la absorción de la red en la mucosa rica en venas sistémicas y linfáticas, esta ruta se puede presentar para pacientes con dificultad de



deglución, no presentan el efecto del primer paso por hígado, superior aceptación del paciente comparados con los inyectables y costo más bajo comparado con estos. Sus limitaciones es tener el comprimido en el sitio de absorción el cual no se puede masticar o ingerir, el flujo salival excesivo puede causar una disolución rápida y absorción del comprimido.

2.2.3 Sistemas de entrega transdérmica

La administración transdérmica es un método utilizado para suministrar el fármaco a través de la piel como alternativa a la vía oral, intravascular, subcutánea y rutas transmucosa, ofrecen una mayor sofisticación, son diseñados para proporcionar una liberación controlada continua de los API's a través de la piel hasta la circulación sistémica, permite un nivel en sangre constante generando efectos secundarios sistémicos reducidos, elimina el efecto del primer paso, reduce las fluctuaciones en los niveles plasmáticos, ideal para los API's de vida corta media, no invasiva, comodidad al paciente, administración en varios días y autoadministración. Los sistemas transdérmicos incluyen categorías como son el uso de formulaciones para la aplicación local, v.gr. gel transdérmico, vehículos de API's como nanopartículas o liposomas, simple y multicapa para el API en adhesivos, reservorios, matrices, potenciadores en la penetración, parches transdérmicos y uso de métodos mínimamente invasivos en la administración transdérmica de fármacos, por ejemplo, las inyecciones sin aguja y microagujas. Entre las limitaciones podemos encontrar pobre difusión de moléculas grandes, propiedades que influyen en la liberación transdérmica, penetración por medio de la barrera de la piel y la activación de la respuesta farmacológica. Diversas técnicas han sido mejoradas para la penetración por la piel y han sido desarrolladas para mejorar la biodisponibilidad y poder aumentar la gama de los API's utilizados por estas vías. Existen dos formas por las cuales los API's pueden atravesar la piel y llegar a circulación sistémica: la ruta más directa conocida como vía transcelular y la ruta más común llamada intracelular. La permeación transdérmica de un API consiste en los siguientes pasos:

- Sorción por estrato córneo.
- Penetración del API a través de la epidermis factible.
- La absorción del API por la red capilar en la capa dérmica papilar.

Los beneficios clínicos, un mayor interés por la industria, mercado fuerte y precedencia regulatoria muestran a los sistemas transdérmicos como una forma de dosificación exitosa y factible.

2.2.4 Sistemas de entrega parenteral

Parenteral literalmente significa introducción de sustancias dentro del cuerpo por otras rutas diferentes al GIT, pero prácticamente el término es aplicado para la inyección de sustancias por vías subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, etc.

La administración parenteral de los API's es una parte establecida de la práctica médica ahora y el más comúnmente usado en métodos invasivos en la administración de un API. Entre sus ventajas están el inicio de acción rápida, biodisponibilidad predecible y casi completa, es una ruta factible para pacientes muy enfermos o en estado de coma, evitan el paso por el GIT evitando los problemas presentados por vía oral, entre los inconvenientes están el dolor sufrido por las agujas, lo cual puede generar un problema importante para el cumplimiento por el paciente, tienen limitaciones para la administración de productos proteicos, sobre todo los que requieren niveles sostenidos.

2.2.5 Sistemas para entrega nasal

Los API's han sido administrados de forma nasal principalmente para la elección lógica de la administración tópica de enfermedades locales en la nariz y senos paranasales, incluye agentes para el tratamiento de la congestión nasal, rinitis, sinusitis, enfermedades crónicas alérgicas, etc. Diversos medicamentos incluyen corticoesteroides, antihistamínicos,



anticolinérgicos y vasoconstrictores. Entre los factores que pueden afectar la velocidad y grado de absorción son el nivel de secreción nasal, cuanto mayor es este menor es la biodisponibilidad, movimiento ciliar, de la misma forma afecta la biodisponibilidad, vascularidad en la nariz, un aumento en el flujo de sangre conduce a la absorción del API de forma más rápida, metabolismo de los API's en la cavidad nasal y enfermedades que afectan la membrana mucosa nasal.

La nariz también se considera una ruta atractiva para la vacunación sin aguja y para la entrega sistémica del API, esta vía puede ayudar a abordar cuestiones relacionadas con mala biodisponibilidad, absorción lenta, degradación del API, efectos adversos del GIT y efecto del primer paso pero los potenciales en la práctica no han sido plenamente efectivos, considerando los retos inherentes relacionados con la anatomía, fisiología y aerodinámica nasal, los cuales pueden limitar severamente la eficiencia clínica y el potencial. Es de alta relevancia considerar la finalidad primordial de la vía aérea nasal, la cual es proteger a los pulmones de exposiciones peligrosas y no para servir tal cual como una vía de administración. Las nuevas tecnologías y dispositivos de administración tienden a la liberación bidireccionalTM. Los mecanismos ocurren por dos formas:

- Ruta paracelular: en el primer mecanismo de absorción el API implica una ruta acuosa de transporte, es lenta y pasiva, existe una correlación log-log inversa entre el PM de los compuestos solubles en agua y la absorción intranasal. API's con un PM mayor a 1000 Daltons muestran pobre biodisponibilidad.
- Proceso transcelular: incluye el transporte del API por medio de una ruta del tipo lipídico, es responsable para el transporte de los API's lipófilos que muestran una dependencia con la lipofilidad.

“La ruta intranasal tiene enfoques prometedores para el suministro de los API's al cerebro. La entrega de fármacos para el SNC de la ruta nasal puede ocurrir a través del neuroepitelio olfatorio. El transporte a través del sistema nervio trigémino de la cavidad nasal al SNC también se ha descrito. El suministro de fármacos por vía nasal en el SNC se ha informado para la enfermedad de Alzheimer, tumores cerebrales, epilepsia, dolor y trastornos del sueño.”²⁰

2.2.6 Sistemas de entrega pulmonar

Se ha aumentado la atención del potencial que puede generar la vía pulmonar como una administración no invasiva para la administración sistémica de los API's (principalmente péptidos y proteínas) debido al hecho de que los pulmones podrían proporcionar una gran superficie de absorción (hasta 100 m²) pero extremadamente delgada (0.1 – 0.2 m) de absorción de la membrana mucosa y buen suministro de sangre. Entre las barreras de la absorción, se encuentran una capa fina en la interfase aire – agua la cual puede atrapar moléculas grandes, la capa única de células epiteliales es la barrera más significativa, el endotelio vascular es la última barrera de la absorción sistémica, es más permeable para macromoléculas que el epitelio pulmonar. Sus ventajas residen en la amplia área superficial disponible para la absorción, se necesitan dosis más pequeñas que la vía oral para lograr el efecto terapéutico, evita el efecto del primer paso, etc. Las desventajas son que solo del 10 al 40 % de los API's en un dispositivo de inhalación generalmente son depositados en los pulmones con el uso de dispositivos convencionales, los pulmones tienen filtro aerodinámico efectivo el cual debe ser superado para la efectividad de la deposición del API.

A pesar de los desafíos que presentan estos sistemas actualmente son investigados varios API's para su uso en ellos como la calcitonina, análogos de la LHRH (hormona liberadora de gonadotropina), granulocitos factor estimulante de colonias (G-CSF), hormona del crecimiento, etc. La biodisponibilidad de los API's por vía pulmonar se puede mejorar mediante la

²⁰ Pires A., Fortuna A., Alves G. and Falcao A. Intranasal Drug Delivery: How, Why and What for? J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2009; 12(3): 288 – 311. www.cspscanada.org Recopilado: 29 de septiembre de 2015.



inclusión de diversos potenciadores de permeación como tensoactivos, ácidos grasos, sacáridos, agentes quelantes, inhibidores de enzimas, etc.

2.2.7 Sistemas de entrega por vía oftálmica

La administración de medicamentos a los tejidos oculares dirigidos está restringida por diversas barreras oculares precorneales, dinámicas y estáticas. Las soluciones o suspensiones en gotas ocupan el 70% de las recetas para estas formas convencionales y también los ungüentos siguen siendo la primera aproximación a la línea del tratamiento como terapia estándar, sin embargo las circunstancias demandan su uso menos frecuente por la presencia de los efectos secundarios en ellas, para estos casos el uso de la gelificación mediante sistemas poliméricos erosionables y no erosionables han demostrado agregar un valor significativo a este tipo de formas farmacéuticas. Al aplicarse las gotas una gran proporción de la aplicación tópica se diluye inmediatamente en la película lagrimal y el exceso de fluido se derrama por el borde del párpado, el resto se drena rápidamente en el conducto nasolagrimal, estos procesos conducen a un típico tiempo de contacto corneal de aproximadamente de 1 a 2 minutos en S.H. y una biodisponibilidad ocular comúnmente menor al 10%. Se ha incursionado en formulaciones mediante nanovectores para el tratamiento de enfermedades crónicas vitreoretinianas, el uso de nanovectores ayudan a superar las barreras oculares y efectos secundarios asociados con gotas tópicas convencionales, estos nuevos dispositivos y/o formulaciones son sencillos de formular, despreciablemente irritables, alto tiempo de residencia precorneal, logran una liberación sostenida del API y mejoran la biodisponibilidad ocular. Otras estrategias recientes mencionan el uso de geles (hidrogeles) *in situ*, implantes, lentes de contacto y microagujas.

2.2.8 Sistemas para liberación en el sistema nervioso central (SNC)

La mayor obstrucción para los API's de entrega en el SNC es la barrera cerebro – sangre (barrera hematoencefálica), en el pasado y actualmente los tratamientos para las enfermedades del SNC son administrados por vía sistémica, diversas investigaciones para los trastornos del SNC están dirigidas para la liberación controlada. Muchos productos farmacéuticos existentes se vuelven ineficaces en el tratamiento de enfermedades cerebrales debido a nuestra incapacidad para entregar y sostenerlos en el cerebro de manera eficaz. Las investigaciones para la administración de un API en el cerebro han sido intensivas, a continuación, se muestra un listado de estos sistemas:

- ❖ Administración sistémica de los API's.
- ❖ Inyección intravenosa de acción específica.
- ❖ Administración directa de las sustancias terapéuticas.
- ❖ Introducción mediante el líquido cefalorraquídeo por vías subaracnoidea e intraventricular.
- ❖ Conjugados.
- ❖ Geles.
- ❖ Liposomas.
- ❖ Microesferas.
- ❖ Nanopartículas.
- ❖ Terapia celular.
- ❖ Inyección directa en la sustancia cerebral.
- ❖ Bacteriófagos de penetración en el cerebro.
- ❖ Vectores bacterianos.
- ❖ Implantes de células encapsuladas – ingeniería genética.



2.3 Liberación controlada

2.3.1 Introducción

Los sistemas destinados para la liberación controlada nacen de la dificultad que se presenta para el desarrollo de nuevos API's, por consiguiente, ha dado desarrollo y mayor énfasis en nuevos sistemas para la administración de los API's ya existentes, y de esta manera poder mejorar sus propiedades comparados con las formas convencionales.

El sistema de suministro de los API's se puede diferenciar de una forma de dosificación por la implicación que tiene la primera del uso de tecnología para generar un medicamento, el cual pueda ser suministrado a un sitio deseado en el cuerpo para su posterior liberación del API mediante factores predeterminados, entre estos sistemas es más común encontrar a los sistemas orales de liberación controlada, estos sistemas son diseñados para la liberación del API de manera controlada y predecible en función del tiempo o posición predeterminada en el GIT. La liberación controlada es un medio eficaz para el tratamiento de enfermedades por las ventajas que provee sobre las formas convencionales.

Los sistemas de liberación controlada dependen de aquellas formas farmacéuticas que están en función del tiempo de liberación, trayectoria o lugar específico y que son diseñadas para conseguir un objetivo terapéutico mejorado al de una convencional. La USP diferencia dos enfoques en la liberación modificada: la liberación extendida y la retardada.

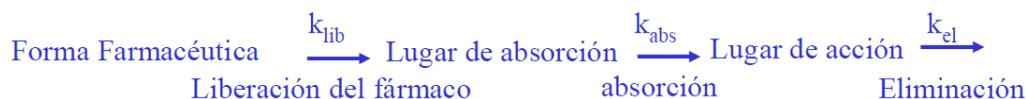
➤ Liberación extendida.

De acuerdo a la FDA, corresponde a aquellas formas farmacéuticas que permiten la reducción en la frecuencia de la dosis a partir de una forma farmacéutica convencional. Por lo general los de mayor interés son los sistemas matriciales, osmóticos, con recubrimiento y complejos poco solubles.

➤ Liberación retardada.

Depende de aquellas formas farmacéuticas que son diseñadas valga la tautología para retrasar la liberación del fármaco a un tiempo posterior a su administración, este retraso puede estar expresado en función del tiempo o de las condiciones fisiológicas del GIT.

Las formas farmacéuticas convencionales se caracterizan por liberar sus API's de manera inmediata hacia el lugar de absorción siguiendo el siguiente esquema:



Donde la velocidad de liberación es > que la velocidad de absorción.

En las formas de liberación modificada ocurre inversamente, la velocidad de absorción es > la velocidad de liberación, por lo tanto, el API se ajusta al siguiente esquema:



Diferentes tipos de liberación y velocidad de liberación del API pueden ser requeridos con base en la farmacocinética o la farmacodinámica de la medicación, los cuales se muestran en la figura 16:

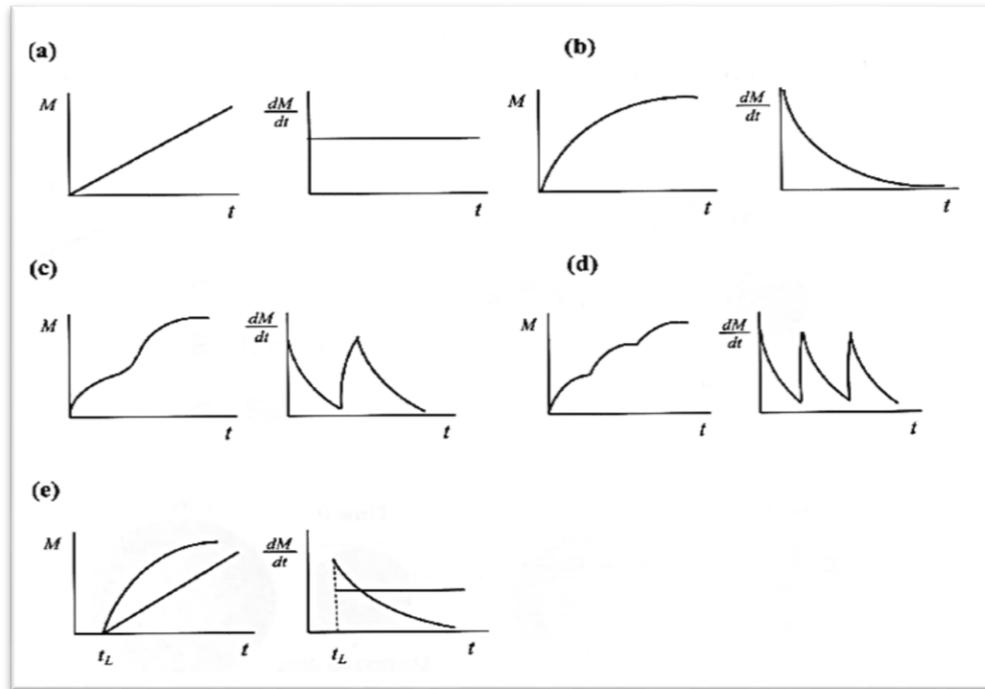


Figura 16. "Ilustración esquemática de varios tipos de perfiles de liberación comúnmente vistos en las formas de dosificación orales de liberación controlada (a) liberación de orden cero, (b) liberación de primer orden, (c) liberación bifásica, (d) liberación pulsátil y (e) liberación por tiempo o retardada."²¹

En la siguiente imagen se muestra las cuatro principales clases de los sistemas de liberación controlada.

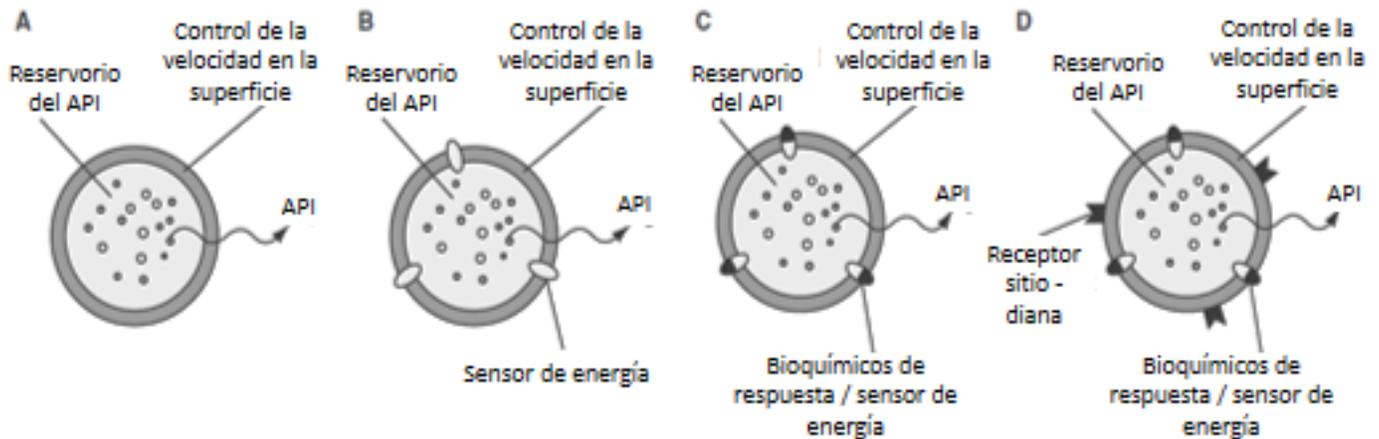


Figura 17. "Las cuatro clases principales de los sistemas de liberación controlada para la administración de fármacos: (A) DDS de velocidad preprogramada; (B) DDS de activación modulada; (C) DDS con retroalimentación regulada y (D) DDS con orientación hacia el sitio."²²

²¹ Am Ende, D.J., Thombre A.G., Am Ende M.T., Wu X.Y. (2011). Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry. R&D to Manufacturing. Editorial John Wiley & Sons. New Jersey. USA. Pág. 705.

²² SWARBRICK, James, Chien Y.W., Lin S. (2007). "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology" V3. 3ra ed. Editorial Informa healthcare. New York. USA Pág. 1083.



Tabla 20. Ventajas y desventajas de la liberación controlada.

Ventajas	Desventajas
Control en la administración y mantenimiento de la concentración del API dentro de un rango terapéutico.	Lograr tiempos de residencia adecuados para la subsecuente liberación que puede verse comprometida por la comida o aspectos fisiológicos como la motilidad y vaciamiento gástrico.
Reducción de la frecuencia en la administración del medicamento. Minimiza el riesgo de acumulación.	Costos.
Mayor cumplimiento en el tratamiento por olvido del paciente en la toma del medicamento.	Baja solubilidad del fármaco.
Minimiza o elimina efectos indeseables locales o sistémicos.	Pobre correlación IV – IV.
Rendimiento optimizado y mayor selectividad.	Absorción limitada en el GIT debido a la absorción multifactorial.
Mejora la eficacia en el tratamiento.	Presencia del efecto del primer paso.
Mejora del control del régimen posológico (máxima relación dosis - eficacia).	Baja potencia, reducción de la cantidad del API absorbido por vía oral sobre todo en los que presentan una ventana de absorción.
Mejora la biodisponibilidad.	Posibilidad de descargas de dosis grandes o liberaciones incompletas.
Uso de efectos especiales (v. gr. liberación matinal del fármaco para aliviar los malestares artríticos al levantarse, liberaciones para el tratamiento local).	Margen de seguridad estrecho.
Posibilidad de conseguir una velocidad de liberación más en consonancia con el lugar y el mecanismo de acción del API.	Prolongado tiempo de vida media.

Desde hace más de 30 años se diseñó como sería un sistema de liberación controlada ideal a un sitio específico representado a continuación, el cual por desgracia sigue existiendo solo en la fase conceptual, su elaboración se ha mantenido por un tiempo prolongado sin resolverse y hasta la actualidad sigue siendo una tarea difícil para ciencias biomédicas y farmacéuticas.

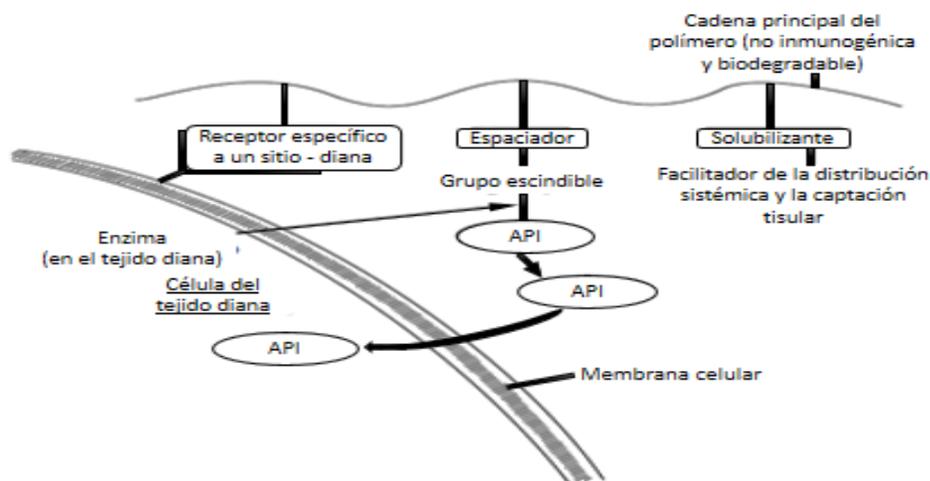


Figura 18. "Sistema de liberación controlada ideal, específico a un sitio o blanco."^{23,24}

²³ Ringsdorf, H. Synthetic polymeric drugs. In Polymeric Delivery Systems; Kostelnik, R.J., Ed.; Gordon and Brech: New York, 1978.

²⁴ SWARBRICK, James, Chien Y.W., Lin S. (2007). "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology" V3. 3ra ed. Editorial Informa healthcare. New York. USA Pág. 1102.



Actualmente existen diversos medicamentos los cuales ofrecen una liberación controlada en el sector farmacéutico, a continuación, se enuncian diferentes API's y su forma comercial.

Tabla 21. "Presentación de algunos productos orales de liberación controlada actualmente en el mercado."^{25,26}

API	Nombre comercial	Compañía
Acetazolamida	Diamox® Sequels®	Duramed
Sulfato de Albuterol	-----	Mylan
Alfuzosina HCl	Uroxatral®	Sanofi - Aventis
Alprazolam	Xanax XR®	Pharmacia
Antiácido Aluminio - Magnesio	Topalkan®	Pierre Fabre Drug, France
Aminofilina	Phyllocontin®	Purdue Pharma
Benserazida y L-Dopa	Madopar® HBS	Roche Products
	Prolopa® HBS	USA
Bupropion HBr	Aplenzin®	Sanofi – Aventis
Bupropion HCl	Wellbutrin XL™	BTA pharmaceuticals
Carbamazepina	Carbatrol®	Shire
Ciprofloxacino	Cifran OD®	Ranbaxy, India
Maleato de Clorfeniramina	Chlor – Trimeton® 12 h	Schering – Plough
Clorfeniramina / fenilpropanolamina	Ornade® Spansules®	GlaxoSmithKline (GSK)
Claritromicina	Biaxin® XL	Abbott
Desloratadina y sulfato de pseudoefedrina	Clarinex – D® 12 h	Schering
Sulfato de dextroanfetamina	Dexedrine®	GSK
Diazepam	Valrelease®	Roche
Diclofenaco sódico	Voltaren®	Novartis
Dietilpropion HCl	Tepanil®	Qualitest
Divalproex sódico	Depakote® ER	Abbott
Magnesio de esomeprazol	Nexium®	AstraZeneca
Fexofenadina HCl y pseudoefedrina HCl	Allegra D® – 12 h	Sanofi – Aventis
Guaifenesina y pseudoefedrina HCl	Mucinex® D	Reckitt Benckiser
Hidróxido de Al y Carbonato de Mg	Liquid Gaviscon®	GSK
Indometacina	Indocin® SR	Keltman
Lansoprazol	Prevacid®	Takeda
Metformina HCl	Glucophage® XR	Bristol – Myers Squibb
	Glumetza®	Depomed
Misoprostol	Cytotech®	Pharmacia, USA
Succinato Metoprolol	Toprol®	AstraZeneca
Succinato Metoprolol y hidroclorotiazida	Dutoprol™	AstraZeneca
Naproxeno	EC - Naprosyn®	Hoffmann – La Roche
	Naprelan®	Victory
Niacina	Niaspan®	Abbott
Niacina y lovastatina	Advicor®	Abbott

²⁵ Ranade V.V., Cannon J.B. (2011). Drug Delivery Systems. 3ra ed. Editorial CRC Press. Boca Raton. USA. Págs. 119 – 201.

²⁶ Cruz Rodríguez, Rodolfo. Módulo 3. Formulación. Diplomado Desarrollo Robusto de Medicamentos del 2012. FMC BioPolymer y FES Cuautitlán. Recopilado: 03 septiembre de 2015.



Nifedipina	Adalat CC®	Schering
	Procardia XL®	Pfizer
Magnesio de omeprazol	Prilosec®	AstraZeneca
Oxicodona HCl	Oxycontin®	Purdue Pharma
Pantoprazol sódico	Protonix®	Wyeth
Procainamida HCl	Procanbid®	Monarch
	Pronestyl - SR®	Bristol – Myers Squibb
Maleato de Proclorperazina	Compazine®	GSK
Propranolol HCl	Inderal® LA	Wyeth
Sulfato Ferroso	Conviron®	Ranbaxy, India
Sulfato de Quinidina	Quinidine sulfate	Teva
Simvastatina y niacina	Simcor®	Abbott
Sulfasalazina	Azulfidine®	Pharmacia
Teofilina anhidra	Theo – 24®	UCB Pharma
	Uniphyl®	Purdue Pharma
Verapamilo HCl	Isoptin® SR	Ranbaxy
	Calan® SR	G.D. Searle

2.3.2 Sistemas de liberación controlada

A. Liberación controlada – Disolución

Los sistemas más importantes en la industria farmacéutica son los sistemas donde se disuelve la matriz y en la cual el API esta homogéneamente distribuido, el más importante atributo de los sistemas de liberación controlada por membrana es su habilidad de mantener una velocidad constante de la liberación del API hasta un largo tiempo funcional. La duración de la constante liberación debe ser compatible con restricciones fisiológicas como es el pH, movimiento peristáltico en el estómago e intestino, vaciamiento gástrico y efecto de las enzimas sobre los sistemas, así como con la vía de administración. Se puede controlar la disolución preparando las sales o derivados pocos solubles del API, en la práctica no es tan común usar este método, otra metodología es mediante el uso de vehículos de disolución lenta, lo cual permitirá retrasar la disolución del API en las matrices generando un proceso lento y continuo.

Los tiempos de liberación del API son muy importantes en el diseño de este tipo de sistemas de liberación controlada, depende del efecto que se desee y a qué velocidad se requiere su liberación, estos incluyen desde los comprimidos sublinguales, los cuales deben liberarse en menos de 3 minutos, e. gr. los conocidos comprimidos de ketorolaco sublinguales, pasando por comprimidos recubiertos los cuales se desea que se retarde su liberación y/o que lleguen a el colon, los diferentes sistemas de gastrorretención que pueden permanecer desde las 6 horas para ser un sistema factible hasta 24 horas y llegar hasta términos de implantes, los cuales pueden liberar en razón de semanas, estos últimos parámetros de tiempo de los implantes ya no son posibles para una vía de administración por el GIT, los cuales son demasiado prolongados. Hay que considerar otros factores sobre todo en las vías destinadas de forma oral como se ha mencionado los diferentes intervalos de pH desde el salival hasta el intestino, los tiempos de interacción que tendrá la forma farmacéutica con cada segmento del GIT, seleccionar para que segmento estará destinado, así como la velocidad a la que se efectuará la liberación y si es posible o no que presente efecto “burst”, la ventana y el tiempo de residencia para el segmento al cual fue destinado, etc.



La mayoría de los sistemas controlados por disolución comúnmente están relacionados con el mecanismo de difusión sobre todo para materiales poliméricos, estos pueden retardar la liberación del API como un medio de barrera para lograr un mecanismo de disolución – difusión o erosión, los cuales se pueden recubrir o encapsular y/o tener excipientes adecuados para la formación de un sistema microporoso.

Para los sistemas de liberación sostenida se puede controlar la disolución mediante el uso de un polímero o una reacción química con la parte soluble, por ejemplo se pueden lograr diferentes espesores de capas mediante recubrimiento limitando la velocidad de disolución y subsecuente la velocidad de liberación del API, en esta parte entra la relación con el mecanismo de difusión en donde las capas de recubrimiento se tendrán que disolver o humectarse poco a poco para liberar el API en cuestión, otras tecnologías donde podemos observar algo parecido es con el recubrimiento de las partículas o la microencapsulación.

“La liberación del API desde sistemas recubiertos se genera en dos pasos:

1. El líquido y/o medio de disolución el cual siempre está en contacto con el sistema y lo rodea, se disuelve el recubrimiento (limitando la velocidad).
2. Al quedar disuelto el recubrimiento, el API queda expuesto al medio y comienza a disolverse continuamente.

Si se requiere una disolución ampliada, el comprimido se diseña para liberar el API en series de impulsos (liberación pulsátil), variando el grosor o solubilidad del recubrimiento, este tipo de liberación no es continua pero generalmente se consigue la biodisponibilidad similar a la ofrecida por los sistemas continuos.”²⁷

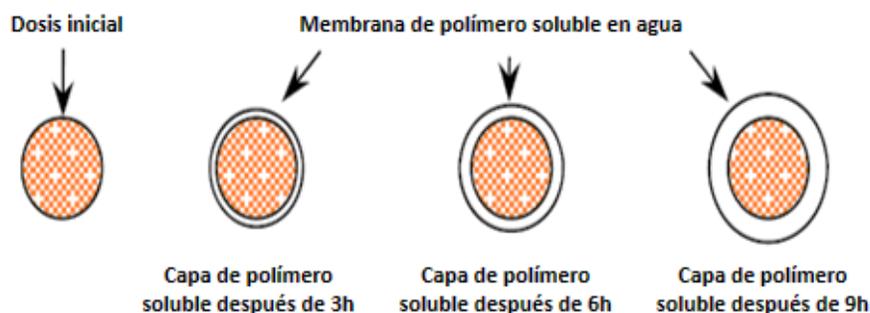


Figura 19. “Sistemas reservorio encapsulados.”²⁸

B. Liberación controlada – Osmóticamente

La ósmosis se refiere al proceso del movimiento de las moléculas en un solvente, las cuales tienen un flujo de concentraciones bajas a concentraciones más altas en una membrana semipermeable. Son los sistemas con membrana semipermeable, como el acetato de celulosa, el cual es utilizado como agente regulador para la permeación osmótica del agua (no se puede utilizar otro tipo de disolvente, utilizando solo el agua para difundir por estos sistemas) y el cual se puede encontrar en diferentes grados de contenido de acetil (grados de sustitución), los mayormente utilizados son los de contenido de 32 – 38 % de acetil, esta ósmosis ha sido utilizada en el desarrollo de los sistemas de liberación de orden cero.

²⁷ AULTON, Michael E., Göran Alderborn. (2004). Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2da ed. Editorial Elsevier. Madrid España. Pág. 416.

²⁸ PARK, Kinam. <http://kinam.com/Lectures/363/9.Mechanisms.pdf> Recopilado: 26 de septiembre de 2015.



Por lo general se debe tener un API de vida media corta v.gr. diltiazem HCl, carbamazepina, glipizida, nifedipina, etc., a su vez los sistemas destinados por un mecanismo osmótico son aplicables en los API's con un amplio intervalo de peso molecular y composición química, los cuales presentan problemas para ser liberados por un mecanismo de difusión. El cual puede ser agregado en cualquiera de los dispositivos que involucran un sistema osmótico. "Los sistemas basados en membranas poliméricas a su vez dependen del valor de vapor de transmisión de agua *per se*, el cual puede diferir extensamente y, por lo tanto, la selección de la membrana semipermeable depende de la naturaleza de la aplicación. Todas las velocidades de liberación basadas en los sistemas de liberación controlada por ósmosis dependen de la presión osmótica del medio de liberación."²⁹

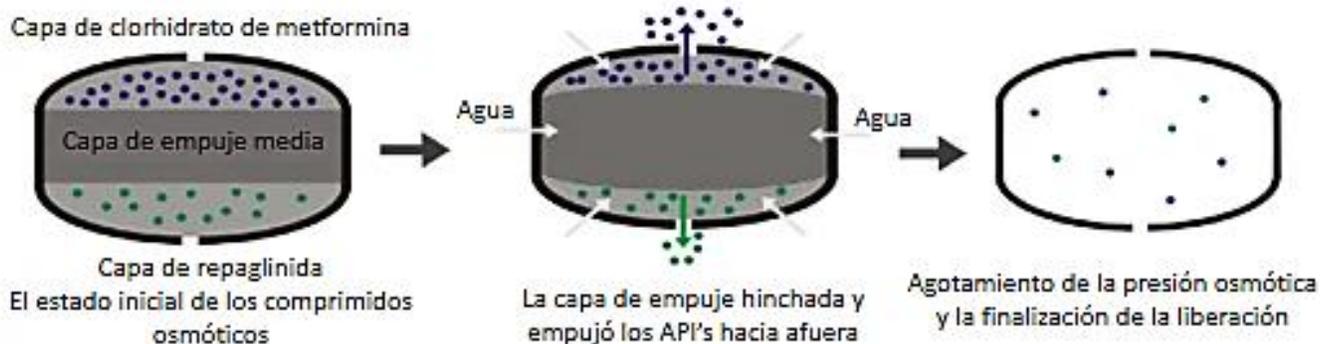


Figura 20. "Ilustración esquemática de los comprimidos de bomba osmótica con tres capas y el mecanismo de liberación del API (clorhidrato de metformina y repaglinida)."³⁰

Al ser la presión osmótica la fuerza que impulsa la liberación del API, se debe tener agentes osmóticos en la formulación, los cuales deben ser farmacológicamente inertes hasta conseguir una concentración de saturación adecuada, otros agentes de uso común son sales de ácidos inorgánicos solubles en agua (clorhidrato o sulfato de Mg, cloruros de sodio, potasio o litio, sulfato de sodio o potasio), sales de ácidos orgánicos solubles en agua (acetato de sodio o potasio, citrato de sodio, benzoato de sodio, etc.), carbohidratos (arabinosa, xilosa, glucosa, lactosa, maltosa, etc.), aminoácidos solubles en agua (glicina, leucina, alanina, etc.) y polímeros (CMC, HPMC, PVP, polimetacrilatos, etc.).

La membrana semipermeable es un parámetro crítico en este tipo de sistemas que liberan por ósmosis, esta debe ser permeable al medio (agua) e impermeable al API y agentes osmóticos contenidos en el núcleo, a su vez debe ser capaz de mantener estables la integridad física del dispositivo (forma y dimensiones) y de este modo garantizar que el volumen sea constante, debe ser capaz de resistir las fuerzas mecánicas, el pH e interacciones enzimáticas del GIT. Otros factores que influyen en este mecanismo son el espesor, tipo y características de la membrana, el tamaño del orificio para la liberación el cual comúnmente se genera por tecnología láser por sus bajos costos, el uso de agentes de transporte, cantidad y tipo de plastificante.

²⁹ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). "Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice". Editorial Wiley. New Jersey. USA Pág. 7.

³⁰ Qin C., He W., Zhu C., Wu M., Jin Z., Zhang Q., Wang G., Yin L. Controlled release of metformin hydrochloride and repaglinide from sandwiched osmotic pump tablet. Int. J. of Pharm. 466 (2014) 276 – 285.



En la siguiente imagen se muestra la evolución que han tenido los sistemas hasta antes del año 2000.

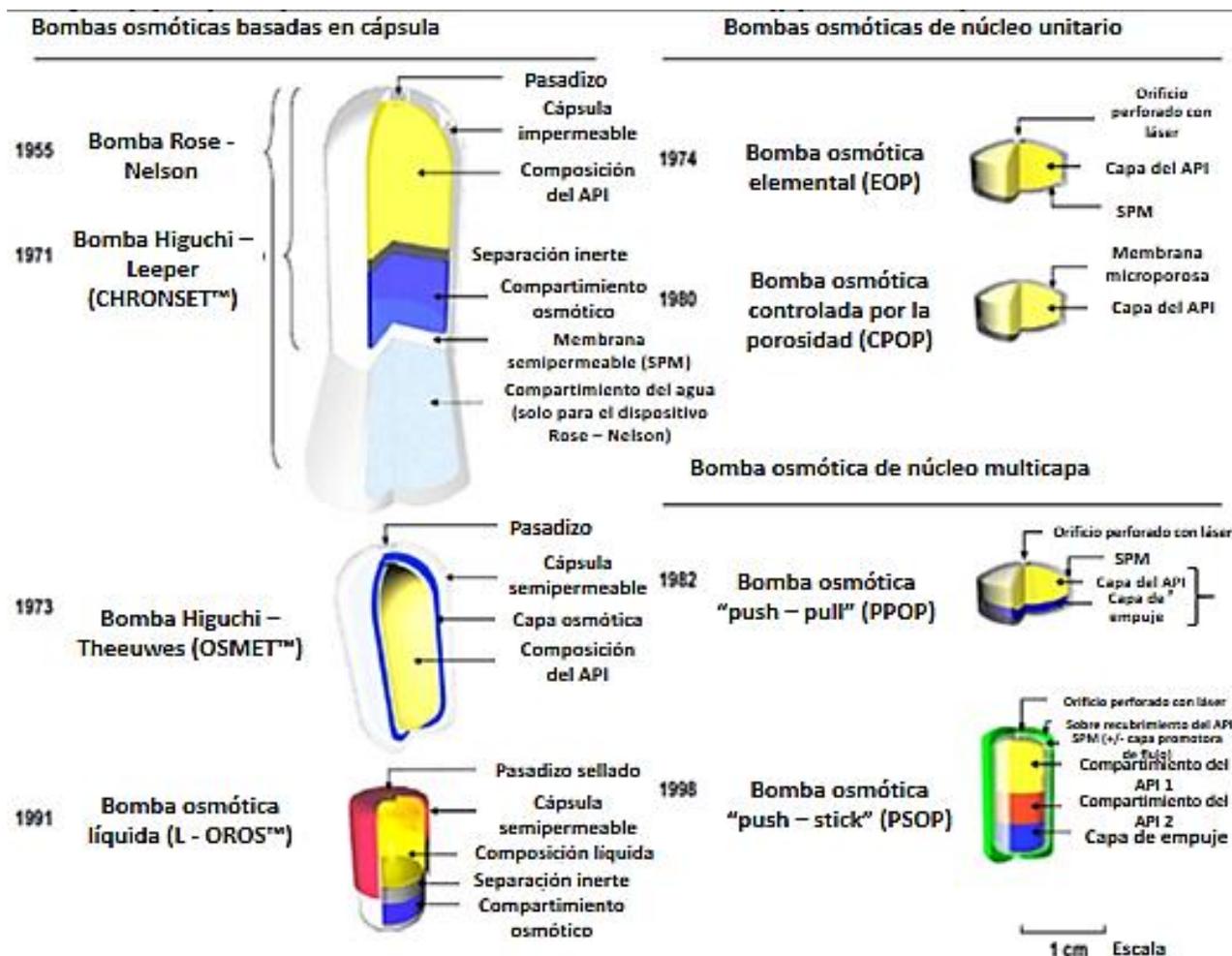


Figura 21. "Diseño de la evolución de los sistemas orales osmóticos."³¹

C. Liberación controlada – Difusión

El material más común para los sistemas de liberación controlada que tienen un mecanismo por difusión son los poliméricos con diferentes hidrofiliidades, el transporte del API ocurre conforme se va hidratando la matriz, las partículas del API se van disolviendo y paralelamente se van difundiendo por las diferentes fases y frentes (o fronteras) que se forman cuando se hidrata la matriz polimérica, la difusión ocurre de un gradiente de baja concentración cruzando por la matriz hasta lograr la subsecuente liberación del API en cuestión, lo cual se puede observar en materiales con diferentes tipos de hidrofiliidad, como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), quitosán, alginatos, carrageninas, colágeno, metacrilatos, etc. Los materiales poliméricos pueden estar en sistemas balsa, flotantes y sus derivados, hidrogeles, hinchables, expandibles, etc. Este mecanismo suele subdividirse con la presencia de dos tipos de sistemas generales, los sistemas tipo reservorio y los sistemas monolíticos, los cuales a su vez se pueden seguir clasificando de acuerdo a la porosidad del sistema en no poroso y microporoso, para los sistemas monolíticos presentan otra categoría

³¹ Malaterre V., Ogorka J., Loggia N., Gurny R. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. Eur. J. of Pharm. and Biopharm. 73 (2009) 311–323.



en donde el API se encuentra en una solución o en una dispersión. Para los sistemas reservorio se pueden tener diferentes formas como las de la figura 22.

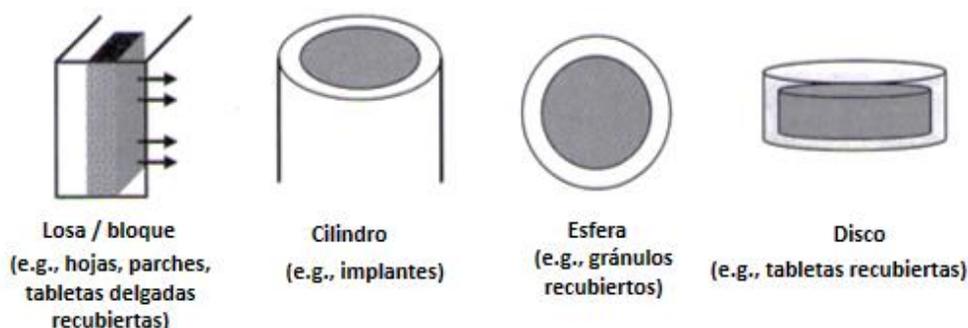


Figura 22. "Sistemas reservorio con diferentes geometrías."³²

"La velocidad de permeación del API a través de una solución que difunde por la membrana es directamente proporcional al producto del coeficiente de difusión del API en el polímero y el coeficiente de partición de la solución / polímero. El primero es una cinética o parámetro de transporte sin equilibrio, mientras el segundo es un equilibrio termodinámico propiamente."³³

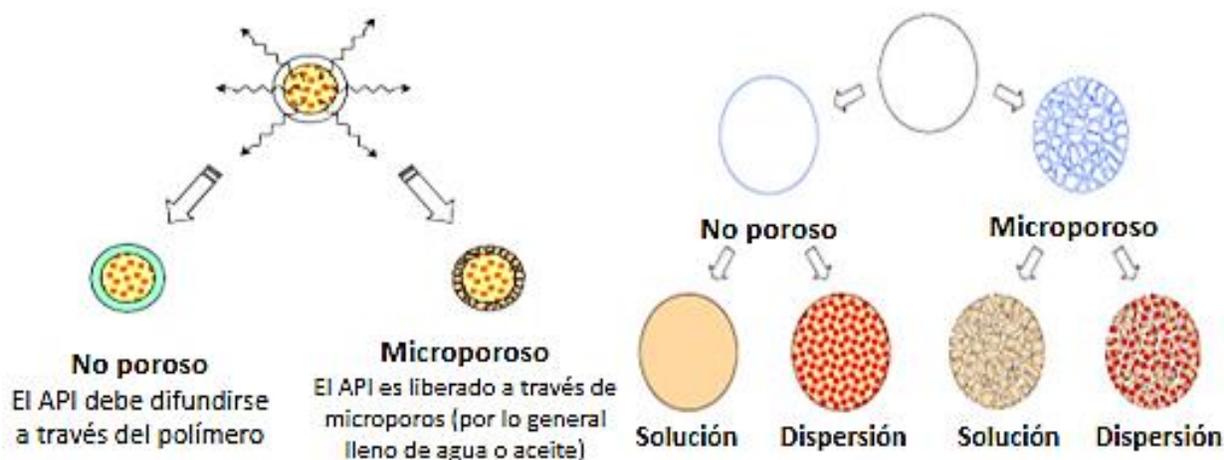


Figura 23. "Sistemas reservorios y monolíticos, porosos y no porosos."³⁴

La variación en las temperaturas de transición vítrea del polímero, movimiento local de las cadenas poliméricas – relajación del sistema, peso molecular del API, tamaño, cristalinidad del polímero, cantidad de la carga del API, contenido del plastificante, el medio en contacto con la matriz, copolimerización, reticulación e injerto, distribución y orientación de los cristales podrían aumentar o disminuir el coeficiente de difusión del API.

"Los sistemas de liberación controlados por poros tienen un tamaño lo suficientemente amplio como para que la difusión del medio se lleve a cabo llenando los canales de poros del polímero, estos poros generalmente tienen un intervalo de 200 – 500 Angstroms"³⁵, generalmente cuando los canales de poros o el espacio entre la relajación que ocurre de las cadenas

³² Am Ende, D.J., Thombre A.G., Am Ende M.T., Wu X.Y. (2011). Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry. R&D to Manufacturing. Editorial John Wiley & Sons. New Jersey. USA. Pág. 707.

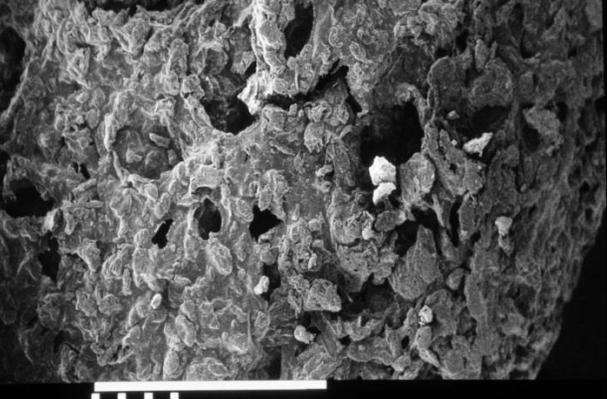
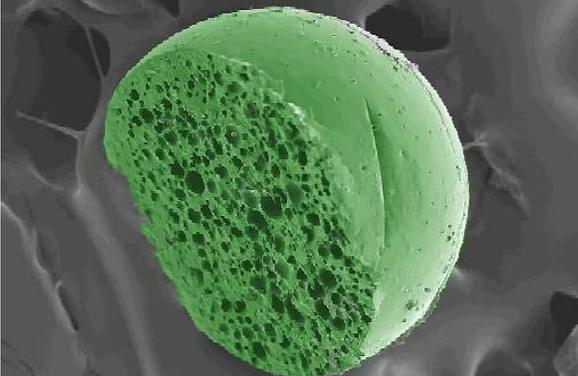
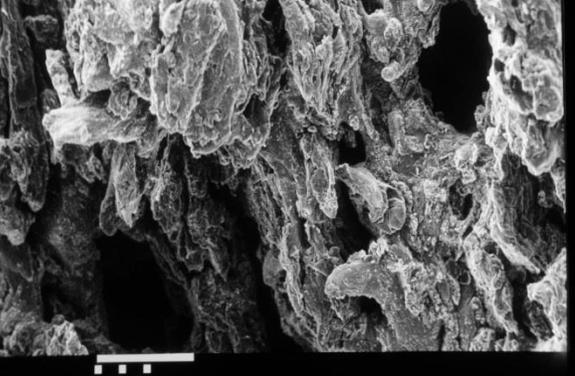
³³ Ranade V.V., Cannon J.B. (2011) Drug Delivery Systems. 3ra ed. Editorial CRC Press. Boca Raton. USA Pág. 179.

³⁴ PARK, Kinam. <http://kinam.com/Lectures/363/9.Mechanisms.pdf> Recopilado: 26 de septiembre de 2015.

³⁵ Ranade V.V., Cannon J.B. (2011) Drug Delivery Systems. 3ra ed. Editorial CRC Press. Boca Raton. USA Pág. 183.

poliméricas llega a ser más pequeño “el movimiento térmico y browniano favorecen la difusión de las moléculas del API a través de la matriz polimérica.”³⁶

Tabla 22. Comparación entre sistemas tipo reservorio y matriciales.

Sistema Reservorio		Sistema matricial
	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">COMPARACIÓN ENTRE SISTEMAS</p>	
<p>Figura 24. “Fotografías de la microscopía electrónica de barrido (MEB) de (b), interior de una microesfera partida a la mitad.”³⁷</p>		<p>Figura 26. Fotografías de la MEB de la superficie de un sistema de alginato sódico hinchable y flotante.</p>
		
<p>Figura 25. “Micrografía por MEB de una microesfera multireservorio cargada con moléculas proteicas.”³⁸</p>		<p>Figura 27. Fotografías de la MEB del corte de un sistema de carragenina λ hinchable y flotante.</p>

D. Liberación controlada – Químicamente

Estos sistemas incluyen todas las formulaciones poliméricas en el cual el soluto de difusión es controlado por una reacción química, como puede ser la disolución de la matriz polimérica por escisión del API hasta la cadena principal polimérica. En estos sistemas la liberación de un API habitualmente tiene lugar en un medio acuoso por alguno o en sinergia de diferentes mecanismos de acción como son la hidrólisis, biodegradación gradual de un sistema polimérico matricial, biodegradación inestable de las uniones con la matriz polimérica y difusión, estos se liberan mediante reacciones con las condiciones biológicas del GIT y de los cuales se pueden controlar las velocidades de la liberación.

³⁶ PARK, Kinam. <http://kinam.com/Lectures/363/9.Mechanisms.pdf> Recopilado: 26 de septiembre de 2015.

³⁷ Pushp, R.N.; Myung, K.C.; Hoo, K.C. Preparation of floating microspheres for fish farming, *Int. J. Pharm.*, v.341, p.85-90, 2007.

³⁸ Meital, Zilberman. Microspheres. <http://www2.tau.ac.il/nano/researcher.asp?id=adfjdeigj> Recopilado: 02 de febrero de 2016.



Las ventajas son proveer de sistemas biodegradables donde los metabolitos de los productos biodegradables no son tóxicos, ni carcinógenos, tampoco teratógenos.

E. Liberación controlada – Resinas de intercambio iónico

Se utilizan resinas de intercambio iónico las cuales son solubles en agua y presentan en su estructura grupos iónicos, los cuales al presentar una carga opuesta al API pueden unirse, siendo el transporte de este mediante interacciones electrostáticas, al final el API es reemplazado por iones con la misma carga y subsecuentemente se libera por intercambio iónico. Este mecanismo ha sido utilizado para la liberación prolongada y sostenida logrando liberaciones de aproximadamente 8 – 12 horas en el GIT.

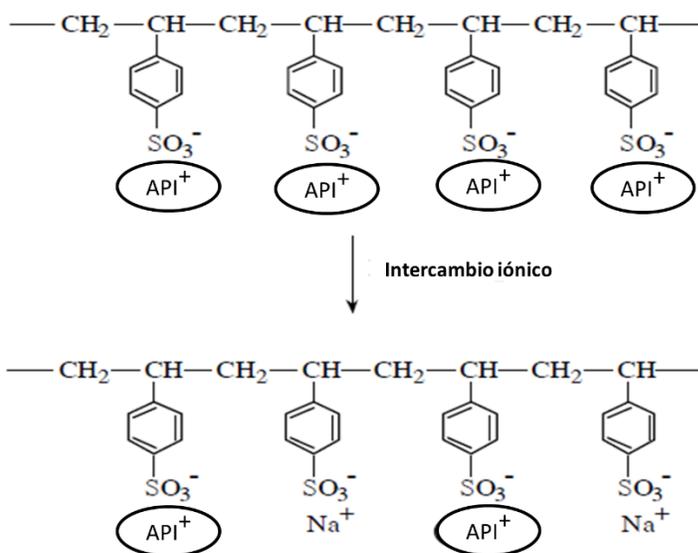


Figura 28. "Sistema controlado por intercambio iónico."³⁹

Este mecanismo de liberación es dependiente de las moléculas que permitirán el intercambio o sustitución del API, así como de otros electrólitos, es decir del ambiente iónico, como el pH y la concentración de los electrólitos, también de las propiedades de la resina en el GIT. La velocidad de difusión es controlada por el área de difusión, la trayectoria de la misma y la cantidad de entrecruzamiento con el agente de reticulación o rigidez de la resina, por lo tanto, la liberación puede controlarse durante la formulación.

Es posible ajustar la dosis mediante el uso de este tipo de sistemas, así como reducir la irritabilidad en el GIT, se puede incrementar la estabilidad del API con el complejo formado de resina – API evitando la hidrólisis y degradación enzimática, lo cual da mayor funcionalidad a la formulación utilizando resinas y sales de resinas solubles en agua o en fluidos intestinales, las cuales no son degradadas por enzimas intestinales.

Se puede lograr una sinergia de este mecanismo al mezclarse con uno de difusión con el uso de recubrimientos poliméricos insolubles en agua. Los complejos formados del complejo resina – API puede conseguirse mediante microencapsulación.

³⁹ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). "Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice". Editorial Wiley. New Jersey. USA Pág. 7



F. Liberación controlada – Diversos

Tabla 23. “Resumen de diversos sistemas destinados para la liberación controlada.”⁴⁰

Densidad variada	<p>Generalmente se utilizan micropellets con un API recubierto, microesferas recubiertas, cápsulas o alguna matriz de material polimérico, los cuales permiten tener una densidad aparentemente menor que la de los fluidos gástricos y los cuales pueden ser utilizados como transporte o acarreadores de los API's, el vehículo permite la flotabilidad en los fluidos gástricos liberando lentamente el API por disolución. Se pueden utilizar diferentes materiales como acetato ftalato de celulosa, derivados del ácido acrílico y metacrílico, azúcar, almidón, celulosas como etilcelulosa, hidrocoloides como alginatos, carrageninas, gomas, pectina etc. Los sistemas de las unidades múltiples tienen mayor ventaja sobre las unidades simples, con la influencia de la comida, un aumento en la densidad de 1.0 a 1.6 puede aumentar el tiempo de tránsito de un promedio de 7 hasta 25 horas, en donde la velocidad de tránsito depende de la densidad. Para los sistemas de densidad alta deben superar la densidad de los fluidos estomacales, por lo tanto, deben ser de al menos de 1.4. El diámetro máximo de las unidades múltiples tiene que ser de 1.5 mm utilizando a su vez materiales de recubrimiento polimérico para obtener un mecanismo de difusión.</p>
pH dependientes	<p>Puede haber sistemas destinados a liberaciones locales en distintos puntos del GIT o en otros casos formulaciones que necesiten llegar al intestino sin tener que ser afectados por los pH's de los segmentos anteriores del GIT, diversos reportes manifiestan la dependencia del pH en formulaciones destinadas para la liberación sostenida, un ejemplo claro es la forma comercial de la papaverina para la liberación sostenida, la cual tiene alto impacto por el pH del medio de disolución. La mayoría de los API's a partir de películas poliméricas dependen del pH del medio y no en si del espesor de la película.</p>
Pro-fármacos	<p>Son compuestos los cuales se obtienen a partir de la modificación química de un API, el cual será liberado por escisión hidrolítica o enzimática, se pueden utilizar para reducir efectos locales como la irritabilidad y lograr un incremento en la absorción en el intestino, presentan capacidades para mejorar reversiblemente las propiedades fisicoquímicas de los API's, lo cual influye en las concentraciones en sangre, pueden utilizarse para mejorar las estrategias de la liberación controlada, se puede controlar la velocidad de disolución al hacer el pro – fármaco menos soluble que el API, v. gr. la 7,7 succinil teofilina es 35 veces más lenta su velocidad de disolución que la teofilina a las mismas condiciones y la velocidad de disolución es independiente del pH, otros intentos se han realizado con la aspirina para reducir sus efectos irritantes.</p>
Barreras de recubrimiento	<p>Estas barreras generalmente se utilizan en comprimidos, gránulos, microesferas o perlas. La liberación del API depende de la degradación y/o humectación del recubrimiento inducida por la permeabilidad, dependiente de su composición y/o en otros casos del espesor. El mecanismo de la liberación generalmente es por diálisis y en raras ocasiones por degradación. Se pueden utilizar lacas basadas en metacrilatos y resinas acrílicas estas barreras se emplean principalmente para API's solubles en agua.</p>
Matrices lentamente erosionables	<p>Los API's pueden disolverse o suspenderse en mezclas grasas con el uso de ceras, butilestearato, ácido esteárico, monoestearato de sacarosa, o mezclas de monoestearato de glicerina, aceite de castor, etc. Los gránulos se pueden agregar en cápsulas de gelatina dura o prepararse para compresión, se pueden preparar mediante aspersion por congelación y los sistemas se componen de dos vehículos, el más externo se desintegra rápidamente y el adyacente al API es la mezcla grasa, la cual presentará la liberación por la erosión gradual de los gránulos serosos. Enzimas y pH del GIT pueden hidrolizar el vehículo a usar, esto dependiendo del tipo de vehículo empleado.</p>
Sistema Synchron	<p>Originalmente de los laboratorios Forest y actualmente Theochron, se basa en materiales de celulosa y no celulósicos para elaborar tabletas. En contacto con un medio acuoso desde la capa más externa, la matriz se comienza a suavizar formando la consistencia de un tipo gel donde quedará atrapado el API para la liberación controlada.</p>

⁴⁰ Ranade V.V., Cannon J.B. (2011) Drug Delivery Systems. 3ra ed. Editorial CRC Press. Boca Raton. USA Pág. 185 – 197.



Tabla 23. Continuación del resumen de diversos sistemas destinados para la liberación controlada.

Matrices plásticas	<p>Se preparan por granulación con materiales inertes plásticos con el uso de solventes orgánicos, subsecuentemente se evaporan los solventes obteniendo una solución tipo sólido - sólido del API - partículas plásticas. Los gránulos se pueden comprimir en tabletas. Solo se pueden usar API's solubles en agua. El material plástico se evacúa intacto en heces y la liberación ocurre por la solubilidad con los fluidos GI, independiente del pH, enzimas, concentración y motilidad.</p>
Acción repetida	<p>Estas preparaciones contienen dos dosis, la primera es liberada inmediatamente y la segunda es liberada después de un intervalo de tiempo o mediante su selectividad a cierto ambiente, para la segunda dosis se utiliza un recubrimiento pelicular mientras que para la primera se puede utilizar un recubrimiento de azúcar o compresión de las partículas recubiertas.</p>
Matrices hidrofílicas	<p>Se preparan mediante la adición del API con la mezcla de materiales hidrofílicos generalmente poliméricos derivados de celulosa, alginatos, carrageninas, quitosán, etc., con el avance de la hidratación y gelificación del polímero, se forma una capa viscosa de gel, liberando lentamente el API. Diversos estudios muestran liberaciones de orden cero o constantes.</p>
Perlas de resina polimérica	<p>Se utilizan epoxi resinas, el API se puede incorporar en material plástico (disolviéndolo o suspendiéndolo), estas a su vez se pueden dispersar en medios hidrofílicos o lipofílicos produciendo una emulsión. El tamaño de estos sistemas dependerá de la fuerza de agitación, tensión superficial y el grado de incorporación de los coloides protectores. Los polímeros usados entre el API y las resinas de epoxi aminas son solubles en medio ácido en la fase inicial.</p>
Paso por esponja	<p>Cápsulas de gelatina blanda pueden ser preparadas disolviendo o suspendiendo el API en una solución de PEG de goma laca o polivinil acetato, se pueden agregar adicionalmente estearatos, ácidos, bases y fosfatos. La gelatina al entrar en contacto con los fluidos GI, penetrando el medio acuoso desde el interior hasta la superficie y se convierte desde el interior en un sistema tipo esponja, por lo tanto, el API se libera mediante microporos por difusión. Las liberaciones más prolongadas son alrededor de 6 horas de forma continua. Otro material considerado es alginato con un donador de calcio formando al final un sistema tipo esponja.</p>
Formación de complejos de API's	<p>Se pueden utilizar API's con un grupo amino en su molécula (alcaloides, histaminas, anfetaminas) los cuales pueden formar complejos con ácido tánico. Se pueden preparar gránulos para cápsulas y comprimidos. Usualmente la solubilidad del complejo es mayor en pH's ácidos.</p>
Bioadhesivos	<p>Se puede prolongar la duración del API en el GIT en donde el sistema interactuará con la mucina epitelial en la superficie del GIT, esta interacción permite la bioadhesión y pertenecen a los sistemas más simples para la liberación controlada. Una de las grandes ventajas es la administración de sustancias de fácil degradación como péptidos y proteínas. Se pueden utilizar derivados de celulosa, gomas, alginatos, almidón, pectina, PEG, carrageninas, etc. Se pueden utilizar formas como parches y comprimidos.</p>
Sistemas dirigidos locales	<p>Siguen en investigación y se trata de encontrar sitios específicos de unión en el GIT para dirigir los API's como ocurre con los péptidos pequeños (fragmentos de fibronectina) que pueden unirse a las células epiteliales. Mediante estos sitios específicos de unión se tratará de dirigir al API mediante un complejo que sea específico a estos sitios.</p>
Sistemas de liberación flotante	<p>Son sistemas poliméricos los cuales se pueden formular de forma parecida a los sistemas de baja densidad y/o a los cuales se les puede adicionar un agente formador de gas, para que las matrices puedan superar las fuerzas de gravedad y con una fuerza boyante presente <i>per se</i>, les permitan ascender a la superficie de los fluidos gástricos. Se pueden utilizar en diferentes formas como comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, cápsulas y minitables.</p>
Sistemas hidrodinámica-mente balanceados	<p>Estos contienen uno o más API's combinados con un hidrocoloide convirtiéndose en un sistema hidrodinámica-mente equilibrado. Al interactuar con los fluidos gástricos se adquiere una densidad menor a 1. Esta densidad permite un efecto boyante manteniéndose en el estómago por un tiempo prolongado. Destinados al segmento superior del duodeno y estómago.</p>



2.3.3 Sistemas orales de liberación controlada utilizando calidad por diseño.

Calidad por diseño (QbD) aunque es un nuevo concepto para la industria farmacéutica Mexicana, este concepto ha sido probado y el cual ha existido desde hace algunos años, ha sido extensamente aplicado en las industrias de automóviles y petroquímicas. El concepto trilogía de Juran identifica la planificación de la calidad, control de calidad y mejora de la calidad como tres aspectos fundamentales de la planificación de la calidad. Este proceso de planificación de la calidad identifica las necesidades del cliente, diseña el proceso y producto reuniendo las necesidades del cliente. La combinación de diversas herramientas como son las ICH Q8, Q9 y Q10 en combinación con las buenas prácticas de manufactura, tecnologías analíticas de proceso, diseños experimentales, análisis de riesgo, etc. Nos permitirán controlar, diseñar, analizar las características, parámetros y procesos críticos en el desarrollo y fabricación de los medicamentos para obtener sistemas de alta calidad los cuales cumplan con las expectativas y características de los consumidores de forma segura y eficaz.

La familia de las normas ICH Q8, Q9 y Q10 fueron desarrolladas por el organismo internacional ICH (Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso Humano), el cual reúne a las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica de Europa, USA y Japón. En donde el objetivo principal es la mejora de calidad de los medicamentos y en consecuencia la mejora de la salud mundial. Cada norma incluye los siguientes tópicos:

- ICH Q8: Calidad del diseño de productos farmacéuticos (desarrollo farmacéutico).
- ICH Q9: Gestión de la calidad del riesgo.
- ICH Q10: Sistema de calidad farmacéutico.

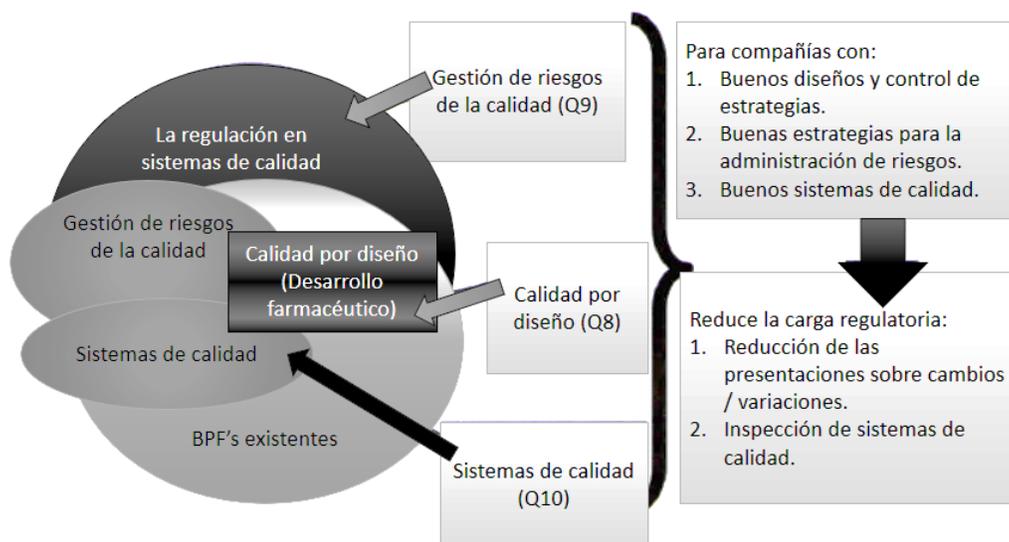


Figura 29. "ICH visión para el futuro de los sistemas de calidad farmacéuticos."⁴¹

La implementación de las ICH's nos aportará reducciones en los costos de comercialización del producto al optimizar los procesos del control, flexibilidad de controles administrativos al demostrar mediante la combinación de estas normas con

⁴¹ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). "Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice". Editorial Wiley. New Jersey. USA Pág. 280.



los demás elementos mencionados con antelación, el control de calidad del medicamento en todo su ciclo de vida, así como la garantía de mantener los estándares de calidad en las transferencias de los procesos y tecnología.

Tabla 24. Resumen de las ICH's.

ICH's		
Q8 – Calidad en el diseño de productos farmacéuticos.	Q9 – Gestión del riesgo.	Q10 – Gestión de calidad.
Calidad en el ciclo de vida del producto por medio de acciones correctivas y mejora continua.	Directrices, herramientas y ejemplos enfocados al riesgo.	Basada en normas ISO y considera cuatro elementos básicos del sistema de calidad, el desarrollo farmacéutico, transferencia de tecnología, fabricación comercial y discontinuación del producto.
Parámetros críticos que influyen en la calidad.	Entender, identificar, analizar, evaluar, reducir y controlar el riesgo.	Evaluación del rendimiento de los procesos.
Experimentos multivariados. Amplio conocimiento del producto, Enfocarse en las estrategias de control y robustez del proceso, uso de herramientas PAT.	Valoración del riesgo: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Identificación del riesgo. ➤ Análisis de riesgos. ➤ Evaluación de riesgos. 	Sistemas de monitorización de la calidad del producto.
QTTPs. - Parámetros que identifican las características de calidad del producto ("Quality Target Product Profile").	Resultado de la valoración expresada en términos cuali o cuantitativos con un rango de probabilidad (alto, medio y bajo) o con probabilidad numérica y una severidad, respectivamente.	Establecimiento de planes de acciones correctivas.
Monitorización y control. Las especificaciones surgen de las estrategias de control generales. Pruebas en tiempo real, que reducen las pruebas en producto terminado.	Control del riesgo: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Reducción del riesgo. ➤ Aceptación del riesgo Comunicación del riesgo Revisión del riesgo.	Sistemas correctivos.
Espacio de diseño.	Áreas de aplicación como documentación, formación y educación, defectos de calidad, auditoria / inspección, revisión periódica, gestión de cambios / control de cambios y mejora continua.	Revisión continua y progresiva del desempeño de la gestión de calidad.

La calidad farmacéutica nos relaciona que el producto obtenga las características deseadas y predefinidas para obtener de forma eficaz, segura y controlada las características que beneficien al consumidor como garantizar que el producto esté libre de contaminación, los sistemas o medicamentos realicen efectivamente el efecto terapéutico que se promete en los productos, los cuales pueden ser evaluados mediante pruebas *in vivo*, *in vitro* o utilización de la correlación de estos. Al pasar a los enfoques de calidad por diseño no solo se tiene que asegurar el rendimiento del medicamento *in vitro*, se debe de ofrecer una garantía de que los rendimientos sean tanto *in vivo* como los obtenidos *in vitro*, por lo tanto, este enfoque sistemático se ha pensado para mejorar la garantía del suministro de medicamentos seguros y eficaces para el consumidor y mejorar los rendimientos finales.



Figura 30. "Elementos de la calidad por diseño."⁴²

PAT se define como un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación por medio de mediciones puntuales (durante el proceso) de atributos críticos de calidad, rendimiento de forma aleatorizada y en proceso de los materiales involucrados junto con los respectivos procesos, con el objetivo de garantizar la calidad del producto final. Este sistema integrado proporciona mayor comprensión del proceso. La utilización de diversos conceptos y herramientas como se mencionó con antelación los DoE, analizadores del proceso, teoría del muestreo, análisis estadístico de datos multivariados, así como el conocimiento previo en combinación con la gestión de riesgos de la calidad facilita el conocimiento de los procesos, así como el conocimiento de las operaciones unitarias de alto riesgo implicadas en ellos. El uso apropiado de PAT en sinergia con QbD permitirá a las empresas farmacéuticas suministrar a los clientes de productos con un mayor nivel de calidad, por lo tanto, PAT es un facilitador de los logros que se pueden obtener con los objetivos de QbD, el primero se ocupa de cómo entender los aspectos del proceso mientras el segundo de que aspectos del proceso pueden ser entendidos.

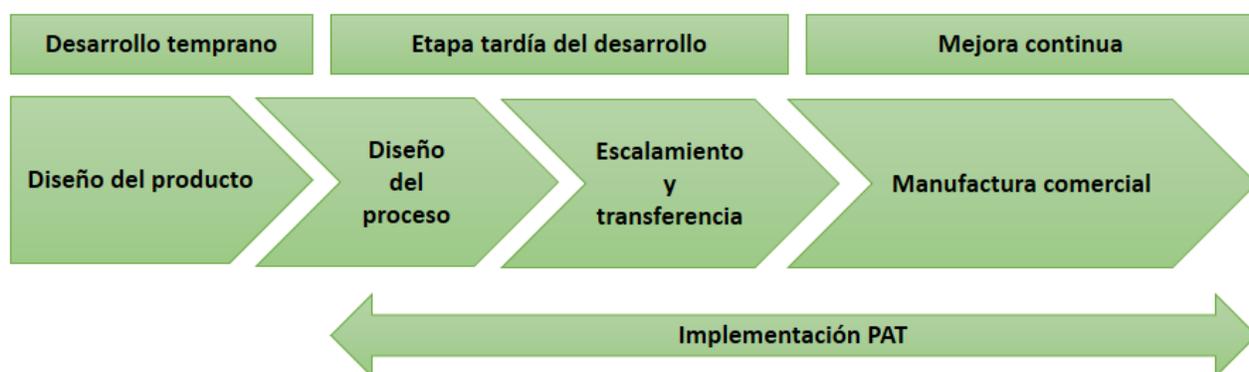


Figura 31. "Implementación PAT en el ciclo de vida de un producto."⁴³

Para entender mejor este concepto se enumerarán las herramientas y ventajas en la tabla 25.

⁴² HONG, Wen, Kinam Park. (2010). "Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice". Editorial Wiley. New Jersey. USA Pág. 283.

⁴³ HONG, Wen, Kinam Park. Up. Cit. Pág. 298.



Tabla 25. Herramientas y ventajas de la tecnología analítica de procesos – PAT.

PAT (Tecnología analítica de procesos)	
Herramientas que utiliza PAT	Técnicas multivariantes para el diseño, adquisición de datos y análisis.
	Analizadores de proceso.
	Automatizadores de procesos.
	Herramientas estadísticas.
Ventajas de aplicación de PAT	Mejora continua y técnicas de gestión del conocimiento.
	Reducción de tiempos en la producción.
	Prevención de rechazos y reprocesados.
	Seguimiento del proceso a tiempo real.
	Facilita el proceso continuo
	Minimiza la variabilidad al usar medidas “on line”.
	Modula el proceso.
Permite la liberación a tiempo real.	

La sinergia de usar diversos tipos de herramientas nos ayuda a identificar los puntos críticos y áreas en las cuales se puede tener un riesgo que puede impactar en la calidad como en la figura 32, en donde se muestra la combinación de un análisis de riesgos con PAT.

Atributos de calidad / operaciones unitarias	Dispensado	Granulación	Molienda	Mezcla	Lubricación	Compresión
Atributos de desempeño						
Disolución						
Uniformidad de contenido						
Ensayo						
Productos de degradación						
Humedad						
Atributos de fabricación						
Dureza de granulación						
Tamaño de partícula de la granulación						
Desintegración						
Dureza de la tableta						
LOD de granulación						
Fluidez de la granulación						
Apariencia						

Figura 32. “Utilización de un análisis de riesgo en la calidad hasta identificar las áreas para la utilización de PAT.”⁴⁴

Entre los factores a considerar para la utilización de PAT como una parte en la estrategia de control pueden ser:

- Planes de recuperación de desastres.
- Mantenimiento de modelos quimiométricos.
- Tratamiento de valores atípicos.
- Proceso de liberación en el ambiente o entorno de pruebas para la liberación en tiempo real.
- Gestión de riesgos de calidad.
- Seguimiento y tendencia de los datos.

⁴⁴ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). “Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice”. Editorial Wiley. New Jersey. USA Pág. 299.



Los principios de QbD aplican a todos los tipos de API's y sus sistemas de liberación convencionales y controlados, sin embargo, la complejidad del API o de la plataforma de la liberación y el desarrollo de un modelo influenciarán la aplicación de QbD, por otra parte, se necesita de mayor escrutinidad para obtener los mecanismos de acción de la liberación y las complejidades asociadas a la tecnología. La elección de los excipientes, el tipo de liberación del sistema, propiedades del API, plataformas de manufactura y de esto modo se influenciarán los atributos de calidad que son críticos para la seguridad, eficacia y fabricación.

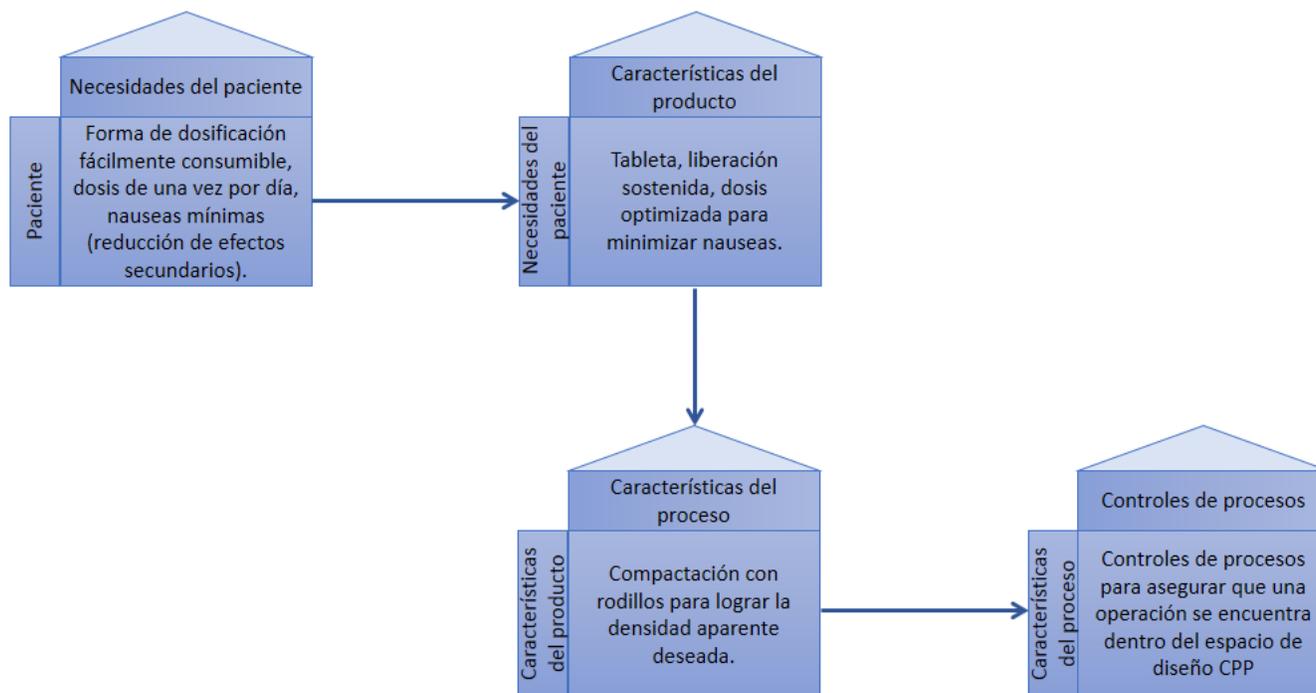


Figura 33. “Mapa de la planificación de la calidad para una tableta de liberación sostenida.”⁴⁵

En las siguientes imágenes y tablas se muestran ejemplos de formatos para efectuar el control de los sistemas destinados para una liberación controlada con un sistema QbD.

Tabla 26. “Resumen objetivo de la calidad en el perfil de un producto y la identificación de los atributos críticos de la calidad de un típico producto oral de liberación controlada. (Ejemplo de un QTPP para un típico sistema oral de liberación controlada).”⁴⁶

Atributo de Calidad (CQA)	Objetivo	Criticidad
Forma de dosificación	La forma de dosificación puede ser en comprimido matricial, máxima masa XX mg	-----
Potencia	Reclamación en la etiqueta de la forma de dosificación.	-----
Dosificación	Una tableta por dosis, una diariamente	
Farmacocinética	Por ejemplo, liberación controlada en un periodo de 12 o 24 h.	Relacionada con disolución
Apariencia	Descripción de la forma de dosificación.	Crítico.

⁴⁵ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). “Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice”. Editorial Wiley. New Jersey. USA Pág. 281.

⁴⁶ HONG, Wen, Kinam Park. Up. Cit. Pág. 285.



Continuación de la tabla 26.

Atributo de Calidad (CQA)	Objetivo	Criticidad
Identidad	Positivo para el nombre del medicamento.	Crítico
Ensayo	95.00 – 105.00 %.	Crítico.
Impurezas	Lista de especificaciones de impurezas con el límite apropiado; impurezas no especificadas con límite; total de impurezas con límite.	Crítico.
Agua	Límite actual (e.gr. NMT 1.0 %).	Crítico / no crítico: dependiendo de la sensibilidad del API a la humedad.
Uniformidad de contenido (CU)	Reunidos de USP / EP / otra farmacopea.	Crítico.
Dureza	NLT x SCU (preferido para recubrimiento pelicular) para una tableta.	Por ejemplo, puede ser crítico si se relaciona con la disolución.
Friabilidad	Límite actual (e.gr. NMT 1.0 %).	
Disolución	Conforme a la USP (v.gr. usar perfil a 5 puntos o NLT 10.0 % en HCl 0.1 N para recubrimientos entéricos).	Típicamente crítico.
Microbiología	Si se requiere la prueba, reunir los criterios armonizados de ICH.	Crítico solo si el API soporta el crecimiento bacteriano.

Tabla 27. “Ejemplo de un filtro de riesgo durante el desarrollo inicial del desarrollo de un medicamento. La evaluación del riesgo inicial DP QRA (evaluación de riesgo de calidad) mostrando el impacto de los parámetros críticos, atributos, proceso y su impacto en el CQA.”⁴⁷

Parámetros Factores críticos	Polímero	Separación de los cilindros / fuerza de los rodillos (porosidad del listón)	Fuerza de compresión	Cantidad de finos después de la CR	Distribución del lubricante	Velocidad de compresión	API PSD (distribución del tamaño de partícula)	Fuerza de pre-compresión
DP (producto farmacéutico) CQA								
Apariencia	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Identidad	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ensayo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
CU	Bajo	Medio	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Impureza	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Disolución	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Dureza de la tableta	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Alto
Friabilidad	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Rendimiento	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

⁴⁷ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). “Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice”. Editorial Wiley. New Jersey. USA Pág. 290.



Atributos de calidad	Matriz de priorización de riesgos												
	Concentración del polímero	Porosidad/fuerza de laminación/separación de los cilindros	Velocidad de la máquina de compresión	Velocidad del alimentador del compactador de rodillo	Fuerza de compresión	Tiempo final de lubricación de mezcla	Tamaño de partícula de la mezcla	PSD de partícula del API	Tiempo de mezcla intragranular	Tamaño de mezcla primaria	Fuerza de compresión	Prioridad del cumplimiento en la calidad	
Disolución	10	1	1	1	1	2	1	1	2	1	10	3	
Ensayo / potencia	5	7	1	1	1	5	5	1	3	2	1	10	2
Uniformidad	2	7	5	7	1	2	5	5	8	4	1	7	2
Dureza	6	9	7	7	10	10	6	5	6	5	8	3	10
Espesor	3	2	3	1	10	1	1	1	1	2	7	2	5
Flujo	7	5	4	7	2	2	5	8	5	5	2	1	4
Apariencia	5	5	3	5	5	3	3	5	1	5	3	6	4
Estabilidad	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	1
Rendimiento	2	4	10	4	1	1	2	3	1	1	1	6	10
Total (calidad)	243	225	170	159	121	148	156	134	139	134	97		
Porcentaje de importancia	14.08%	13.04%	9.85%	9.21%	7.01%	8.57%	9.04%	7.76%	8.05%	7.76%	5.62%		
Rango	1	2	3	4	10	6	5	8	7	8	11		
Totales (fabricación)	188	212	229	183	196	156	141	153	125	129	153		
Porcentaje de importancia	10.08%	11.37%	12.28%	9.81%	10.51%	8.36%	7.56%	8.20%	6.70%	6.92%	8.20%		
Rango	4	2	1	5	3	6	9	7	11	10	7		
Donde	Prioridad=importancia del parámetro de proceso (columna) para los atributos de calidad (fila) de acuerdo a lo determinado por el equipo tmea												
	Totales=la suma de cada prioridad en la columna específica x peso promedio para el atributo de calidad												
	Porcentaje de importancia=el resultado total para la columna/suma de todos los totales												
	Rango=el rango de cada parámetro con respecto a los demás parámetros												

Figura 34. "Típico ejemplo de priorización de riesgo."⁴⁸

⁴⁸ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). "Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice". Editorial Wiley. New Jersey. USA Pág. 291.



Atributos críticos de la calidad para el producto - tabletas masticables														
Atributos de la calidad	Peso	Dímetro	Altura	Color	Sabor	Olor	Potencia	Dureza	Friabilidad	Desintegración	Uniformidad de contenido	Tiempo de fabricación	Secuencia lógica de operaciones	Criticidad del impacto
Criticidad	3	3	3	3	9	9	9	1	1	1	9	9	3	
Matriz para determinar la criticidad del impacto sobre los atributos de la calidad de los componentes de la formulación del producto y de las etapas requeridas para su fabricación														
Atributos de la calidad	Peso	Dímetro	Altura	Color	Sabor	Olor	Potencia	Dureza	Friabilidad	Desintegración	Uniformidad de contenido	Tiempo de fabricación	Secuencia lógica de operaciones	Criticidad del impacto
Criticidad	3	3	3	3	9	9	9	1	1	1	9	9	3	
Impacto de los componentes de la formulación														
Activos	1	1	1	1	3	1	9	1	1	1	1	NA	NA	141
Diluentes	3	1	3	1	1	1	1	1	1	3	1	NA	NA	65
Aglutinantes	1	1	1	3	3	1	1	3	3	9	1	NA	NA	87
Lubrificantes	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	1	NA	NA	57
Saborizante	1	1	1	3	9	3	1	1	1	1	1	NA	NA	147
Colorante	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	NA	NA	57
Edulcorante artificial	1	1	1	1	9	1	1	1	1	1	1	NA	NA	123
Disolventes	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	3	NA	NA	87
Impacto de las etapas de fabricación														
Mezcla diluentes / color	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	69
Preparación aglutinante	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	87
Disolución API 1	1	1	1	1	1	1	9	1	1	1	9	1	3	213
Aglut. / Incorp. API 1	1	1	1	1	3	1	9	1	1	1	9	1	1	225
Granulación	3	1	3	1	1	1	1	3	3	3	3	1	1	99
Secado 1	1	1	1	1	1	1	1	9	9	1	9	3	1	169
Regranulación	3	1	3	1	1	1	1	3	3	3	3	1	1	99
Disolución API 2	1	1	1	1	1	1	9	1	1	1	9	1	3	213
Incorp. API 2	1	1	1	1	3	1	9	1	1	1	9	3	9	267
Secado 2	1	1	1	1	1	1	9	9	9	1	9	9	9	319
Mezcla final	3	1	1	1	9	9	1	9	3	1	1	1	1	223
Compresión	9	1	9	1	1	1	3	9	3	1	3	1	1	157
*NA: No aplica														

Figura 35. “Se muestran las tablas de los atributos críticos de la calidad y de la matriz para determinar la criticidad del impacto de estos atributos para comprimidos masticables.”⁴⁹

⁴⁹ Rocha H., Cuadro J.E., Mora C.E. Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 42 (2), 200, 2013.



QbD es un proceso sistemático basado en un enfoque de riesgo en el desarrollo farmacéutico. El objetivo es mejorar los productos y la comprensión del proceso. Si se habilita una estrategia de control adecuado, entonces se puede llevar a la flexibilidad regulatoria y posiblemente la reducción de pruebas del producto final. A pesar de que se pueden requerir más recursos, tiempo y esfuerzo, al inicio estos deberían de utilizarse para compensar el tiempo reducido y el escalamiento de los recursos, transferencia y comercialización de los productos. Las compañías farmacéuticas están en el proceso de estimar el valor del trabajo de QbD y más datos podrían surgir en los próximos años. Los beneficios clave incluyen el desarrollo estructurado, mejora de la eficiencia de fabricación, flexibilidad normativa, mejora en la gestión del conocimiento, QbD inicia con objetivos predefinidos, énfasis en el entendimiento, control de productos y procesos. Permite el desarrollo de los procesos que son más susceptibles al escalamiento, transferencia y facilita conceptos innovadores como pruebas de liberación en tiempo real, el procesamiento continuo y verificación continua de la calidad.

III. Tracto gastrointestinal

3.1 Generalidades

“El aparato digestivo consiste en:

- Tracto gastrointestinal (superior e inferior).
- Órganos digestivos accesorios.

El tracto GI es esencialmente un tubo que corre a través del centro del cuerpo desde la boca hasta el ano. Este tubo se compone de los siguientes órganos:

- Boca (dientes y lengua).
- Faringe.
- Esófago.
- Estómago.
- I.D.
- Intestino grueso.

Aunque estos órganos son continuos entre sí cada uno tiene importantes modificaciones anatómicas que permiten llevar a cabo sus funciones específicas. Los órganos digestivos accesorios existen fuera del tracto GI, sin embargo, cada uno de estos órganos inician procesos de secreción en el tracto que contribuyen al proceso de digestión. Los órganos digestivos accesorios comprenden:

- Glándulas salivales.
- Hígado.
- Vesícula.
- Páncreas. ⁵⁰

⁵⁰ KELLY, Laurie J. (2005). “Essentials of human physiology for pharmacy”. Editorial CRC Press. New York. USA. Pág.279- 280.

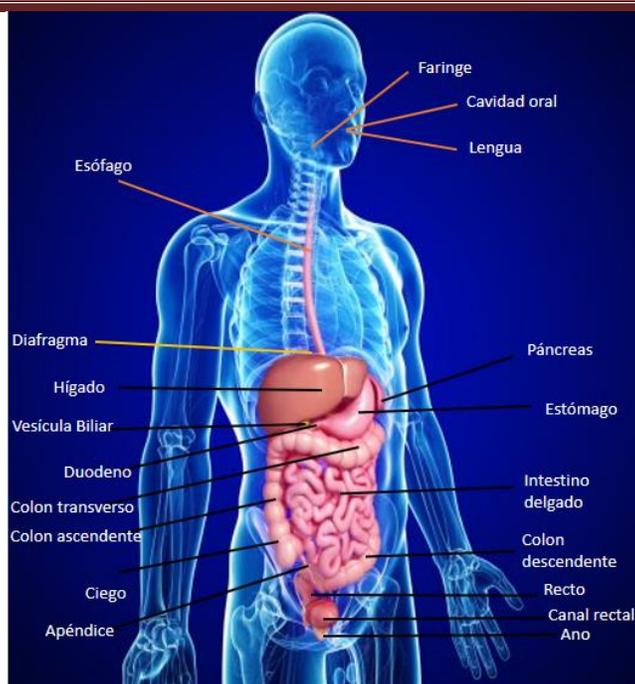


Figura 36. "Anatomía del GIT."⁵¹

Tabla 28. Funciones de los órganos y/o segmentos del GIT con el tiempo de interacción con los alimentos.

Órgano / segmento / fluido del GIT	t de interacción con alimentos	Funciones
Boca	30s – 2 min.	Gusto, masticación y formación de bolo alimenticio.
Saliva	30s – 2 min.	Lubricación, enjuagado y digestión.
Esófago	10 s	Transporte.
Estómago proximal	1 – 3 h	Depósito.
Estómago distal	1 – 3 h	Preparación, fraccionamiento y digestión.
Vesícula biliar	-	Almacenamiento bilis.
Páncreas	-	Exocrino, enzimas digestivas, tampón debido a HCO ²⁻ .
Hígado	-	Desintoxicación.
I.D.	7 – 9 h	Digestión, absorción.
Ciego	-	Depósito.
Colon	30 – 120 h	Absorción.
Recto	-	Depósito, excreción.

El aparato digestivo tiene como funciones esenciales la ingestión, digestión y absorción de los nutrientes necesarios para sostener y mantener el funcionamiento óptimo del cuerpo. La cantidad de alimentos que una persona ingiere depende principalmente de su deseo intrínseco de ellos (el hambre), y el tipo de alimento que se busca con preferencia depende del apetito. La dieta humana suele consumirse en estado sólido la cual consiste en macromoléculas, estas no cruzan con sencillez las membranas celulares, por lo tanto, deben ser degradadas por procesos mecánicos y bioquímicos en sus componentes más pequeños, estas unidades más pequeñas son absorbidas a través de la pared del tracto digestivo para ser distribuidas por todo el cuerpo, por consiguiente, desde que el alimento entra en contacto con la boca, dientes y

⁵¹ Ruiz M. Fisiología creativa. Sistema digestivo. Publicado en septiembre de 2014. http://fisiologiaparalavida.blogspot.com/2014_09_01_archive.html Recopilado. 03 de agosto de 2015.



en consecuencia con la saliva se debe tener un buen hábito de masticación, es decir, triturar con los dientes el mayor porcentaje de la comida y de forma sinérgica con la saliva pueda ayudar a la degradación del estado sólido y empezar a liberar ciertos nutrimentos, por consiguiente, este bolo alimenticio se integre mejor con las secreciones digestivas del estómago y duodeno donde la combinación con estos transforman el bolo alimenticio en quimo, el cual en el intestino se reducirá a una suspensión de partículas pequeñas mezcladas con nutrimentos, y puedan ser alteradas de tal manera que las moléculas resultantes sean capaces de atravesar el recubrimiento intestinal ocurriendo así la absorción de los nutrimentos. Todo esto incluye la digestión y abarca desde la motilidad GI, así como influencia en cambios de pH, enzimas y detergentes biológicos. Finalmente, los nutrimentos saldrán del recubrimiento intestinal hacia circulación sanguínea para que se puedan depositar en sitios distantes del cuerpo (también este proceso implica la absorción).

El aparato digestivo desempeña una influencia considerable en la eficiencia y capacidad de las operaciones que ejerce el organismo y por esta razón sus enfermedades, agudas o crónicas son algunas de las causas del absentismo y discapacidad. Entre algunos de los diversos factores que perjudican al aparato digestivo son los malos hábitos alimenticios (cantidad, calidad y horario de comidas) y como se mencionó con antelación, en nuestro país la gastronomía típica nos puede derivar a varios problemas en el aparato digestivo, considerando esto se mencionaran solo las partes de interés para este estudio del tracto gastrointestinal superior como son el esófago y el estómago.

3.2 Anatomía gastrointestinal superior

3.2.1 Anatomía del esófago

“El termino esófago procede de las palabras griegas << οίζο >> (yo llevo) y << φαεξι >> (comer), es decir, que transporta la comida, ya que el esófago es un conducto músculo membranoso longitudinal de 25 cm como promedio.”⁵²

“La longitud del esófago se mide convencionalmente desde los incisivos hasta la unión esofagogástrica, por lo tanto, dicha distancia es aproximadamente de 40 cm la cual varía proporcionalmente de acuerdo a la altura de cada individuo de tal manera que podemos encontrarnos con longitudes extremas de 30 cm hasta 50 cm.”⁵³ Se extiende desde la sexta vértebra cervical (a nivel del cuello) hasta la onceava dorsal (a nivel del cardias). Atraviesa el músculo diafragma y se sitúa por detrás de la tráquea y del corazón, y por delante de la columna vertebral. Su pared muscular está compuesta por dos capas una externa de fibras longitudinales y otra interna de fibras circulares, las cuales se encargan de facilitar el movimiento y avance del bolo alimenticio.

“El esófago es un conducto músculo membranoso que transporta los alimentos desde la hipofaringe hasta el cardias gástrico. Consta de tres partes: cervical (5 cm), torácica (16 cm) y abdominal (3 cm). Está constituido por mucosa plegada, una submucosa laxa con abundantes glándulas y una muscular potente, circular y longitudinal recubierta por una fina adventicia. El esófago cervical comienza en el borde inferior del cartílago cricoides y llega al borde superior de la escotadura yugular del esternón. Mide 5 – 6 cm de media. El esófago torácico comienza a nivel de la escotadura yugular del esternón y se termina en el hiato esofágico del diafragma mide de 16 – 18 cm de media. Por último, el esófago abdominal es el segmento más corto (3 cm) y termina en el cardias, el cual es el orificio de comunicación esofagogástrico

⁵² Prades J.-M., Asanau A. Anatomie et physiologie de l'oesophage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-800-A-10, 2011. Pág. 1.

⁵³ ABREU García, Luis et al. (2007) “Gastroenterología: endoscópica diagnóstica y terapéutica”. 2da ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España. Pág. 72



circular, marcado en su exterior por la angulación entre el borde izquierdo del esófago y el fundus gástrico (tuberosidad mayor) correspondiente al ángulo de His.”⁵⁴

Presenta dos esfínteres uno superior (hipofaríngeo), que permanece cerrado durante el reposo y otro inferior (gastroesofágico) que se cierra para evitar el reflujo del estómago.

“El esfínter esofágico inferior es la unión entre el esófago y el estómago, esta es una región compleja constituida por el esfínter esofágico inferior (esfínter intrínseco) y las estructuras anatómicas contiguas, sobre todo la suspensión gástrica y el hiato diafragmático (esfínter extrínseco). Todos estos elementos evitan el reflujo gastroesofágico gracias a una zona de hipertonia, a la vez que permiten el paso de los alimentos ingeridos hacia el estómago gracias a una relajación breve debida a la acción de las neuronas inhibitoras. En esta región, en las personas sanas existe una hipertonia intraluminal de 15 – 30 mmHg por encima de la presión intragástrica, lo que supone el 90 % de la presión basal de la unión esofagogástrica. Debido a que el reflujo se produce cuando la presión del esfínter esofágico inferior es menor de 5 mmHg, esta presión del esfínter inferior desempeña un papel protector de gradiente entre el estómago y el esófago. Sin embargo, cuando la presión intraabdominal aumenta, en especial durante la inspiración y los esfuerzos, interviene un mecanismo adicional: el anillo muscular estriado del hiato esofágico del diafragma actúa como una <<honda externa>>, que comprimen los 2 cm proximales del esfínter esofágico inferior y acentúa la angulación esofagogástrica durante la contracción diafragmática con cada inspiración. Incluso en ausencia de una presión basal del esfínter esofágico inferior, el aumento de la presión abdominal no induce un reflujo gastroesofágico si el hiato diafragmático es funcional. En cambio, el reflujo se produce si el anillo diafragmático esta inhibido durante la relajación del esfínter esofágico inferior, lo que demuestra la relevancia funcional de este esfínter estriado externo.”⁵⁵

3.2.2 Anatomía del estómago y duodeno

Su extensión en general es desde la décima vértebra dorsal hasta la primera vértebra lumbar. En el estómago podemos ubicar regiones principales: el cardias, el fundus (fondo gástrico), el cuerpo y el antro.

- 1) “El cardias: el cual es pequeño y es la unión entre el esófago y el estómago.
- 2) El fondo gástrico: parte más inferior del estómago, tiene contacto con el hemidiafragma izquierdo y el bazo.
- 3) El cuerpo: es la continuación del fondo, es la más larga, hasta su tercio inferior donde se identifica la incisura angular para continuar con el antro.
- 4) Antro: parte final del estómago, continúa con el conducto pilórico y el píloro, estructura circular con función de esfínter, previo a la continuación del duodeno. Cuenta con dos bordes, el derecho que corresponde a la curvatura menor y el izquierdo a la curvatura mayor. También tiene dos caras, la anterior en relación con el hígado y la pared abdominal y posterior con el páncreas, colon transversal, diafragma, bazo, borde superior del riñón y glándula suprarrenal derecha.

El cardias el cual es un sitio de transición entre el epitelio columnar y el epitelio columnar gástrico, es el sitio donde se localizan las glándulas secretoras de moco, al fondo y cuerpo se denomina el segmento secretor del ácido del estómago, debido a que contiene glándulas parietales con células parietales, células cimógenas secretoras de ácido, factor intrínseco,

⁵⁴ Prades J.-M., Asanau A. Anatomie et physiologie de l’oesophage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-800-A-10, 2011. Págs. 1 y 2.

⁵⁵ Prades J.-M., Asanau A. Anatomie et physiologie de l’oesophage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-800-A-10, 2011. Págs. 12 y 13.



pepsinógeno y enzimas gástricas, por último el antro y el píloro contienen glándulas pilóricas compuestas por células G productoras de gastrina, células endocrinas y mucosas⁵⁶

La pared del estómago tiene cuatro capas desde la luz: la mucosa interna (secretora), la submucosa (de tejido conectivo), muscular propia (capas circular y longitudinal de músculo liso, también llamada muscular externa) y serosa externa (llamada peritoneo o capa serosa, formada por una capa de mesotelio y una capa de tejido conectivo).

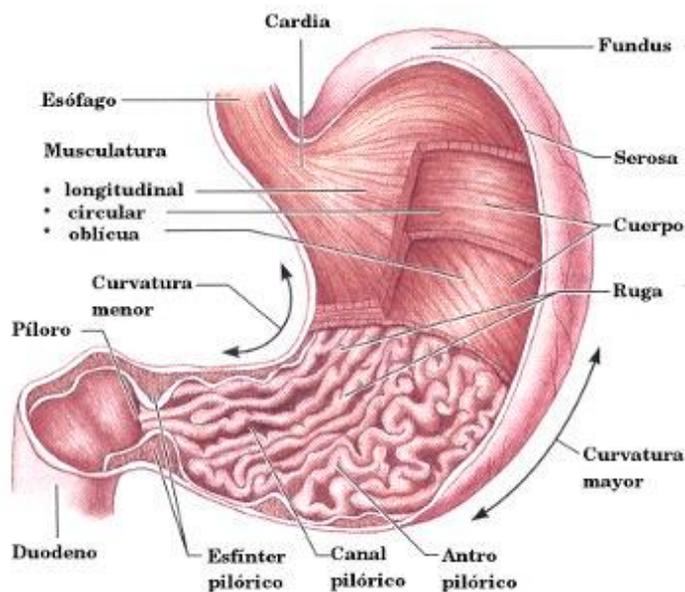


Figura 37. Anatomía del estómago.

A. Mucosa interna

Es la capa funcional secretora del estómago la cual consiste en un recubrimiento de células epiteliales cilíndricas simples (llamada células mucosas superficiales), una delgada capa de tejido conectivo areolar (llamada lámina propia) y una capa subyacente compuesta de músculo liso llamada muscular de la mucosa (o *muscularis mucosae*), esta capa mucosa interna se renueva aproximadamente cada tres días. Hay diversos tipos de glándulas las cuales se distribuyen a lo largo de las diferentes regiones del estómago.

“Las células epiteliales se extienden hacia dentro de la lámina propia donde se forman columnas de células secretoras llamadas glándulas gástricas, las cuales se limitan con conductos estrechos llamados criptas gástricas. Las secreciones de las glándulas gástricas fluyen dentro de las criptas gástricas y de ahí hacia la luz del estómago.”⁵⁷

En la lámina propia se presentan variedad de leucocitos, células cebadas, fibroblastos y células endocrinas por esta corren la mayoría de los conductos linfáticos.

Las glándulas gástricas contienen tres tipos de células glandulares exocrinas que secretan sus productos en la luz del estómago: células mucosas del cuello, células principales y células parietales. “Las células mucosas superficiales y células

⁵⁶ GARCÍA-Compeán, Diego, Maldonado Garza H.J. (2009). “Gastroenterología y hepatología: objetivos y su desarrollo”. Editorial El manual moderno. Ciudad de México. México. Págs. 47 y 49.

⁵⁷ TORTORA, Gerard J. (2010). “Principios de Anatomía y Fisiología”. 11va ed. Editorial Médica Panamericana. Ciudad de México, México. Pág. 917.



mucosas del cuello secretan moco. Las células parietales producen factor intrínseco (necesario para la absorción de vitamina B12) y HCl. Las células principales secretan pepsinógeno y lipasa gástrica. Las secreciones de las células mucosas, parietales y principales forman el jugo gástrico, el cual llega a 2000 – 3000 mL por día. Además, dentro de las células gástricas hay un tipo de células enteroendocrinas, las células G que se localizan principalmente en el antro pilórico y secretan la hormona gastrina en el torrente sanguíneo. ⁵⁸

B. Submucosa

Es una matriz de tejido conectivo areolar la cual contiene colágeno y fibras de elastina.

C. Muscular

Tiene tres capas de músculo liso: una capa longitudinal externa, una circular media y una oblicua interna, esta última está casi limitada por el cuerpo del estómago exclusivamente.

D. Serosa externa

Compuesta por epitelio pavimentoso simple (mesotelio) y por tejido conectivo areolar, la porción de la serosa que cubre al estómago forma parte del peritoneo visceral. En la curvatura menor del estómago el peritoneo visceral se extiende hacia la parte superior y hasta el hígado como epiplón (omento) menor. En la curvatura mayor el peritoneo visceral continúa hasta la parte inferior como epiplón (omento) mayor formando así un delantal que cubre los intestinos.

3.3 Fisiología gastrointestinal superior

3.3.1 Fisiología del esófago

El esófago es un tubo muscular colapsable el cual no cumple funciones de absorción ni produce enzimas digestivas, sirve para trasladar el alimento de la boca al estómago, evitar el reflujo del contenido gástrico al esófago y a las vías respiratorias. Debido a que el contacto de la comida con el esófago es de un tiempo muy corto, no permite a que las secreciones esofágicas interactúen con el bolo alimenticio y en consecuencia la fisiología de esta parte del GIT deriva en la motilidad del esófago. Los movimientos de este órgano, así como las estructuras bucales y faríngeas relacionadas se deben regular en forma precisa con el fin de evitar el desplazamiento del bolo alimenticio hacia las vías respiratorias o que pase aire al estómago.

“En el cuerpo del esófago, la progresión del bolo alimentario se efectúa debido a una onda peristáltica motora en cuya producción colaboran las fibras musculares lisas parietales, circulares y longitudinales externas. Esta onda peristáltica está constituida por una zona contráctil de las fibras circulares proximales precedida de una zona de relajación de las mismas fibras distales. Al mismo tiempo las fibras longitudinales externas se contraen, lo que acorta la porción distal del conducto esofágico en dirección del bolo alimenticio. Hay dos factores que intervienen durante este peristaltismo: la gravedad y el vacío del espacio pleural durante la inspiración con inhibición respiratoria. Las paredes esofágicas se relajan cuando hay progresión del bolo y la luz esofágica adopta la forma de hendidura.”⁵⁹

⁵⁸ TORTORA, Gerard J. (2010). “Principios de Anatomía y Fisiología”. 11va ed. Editorial Médica Panamericana. Ciudad de México, México. Págs. 917 y 919.

⁵⁹ Prades J.-M., Asanau A. Anatomie et physiologie de l’oesophage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-800-A-10, 2011. Pág 11.



“La deglución consta de tres etapas: oral, faríngea y esofágica. En la fase oral el bolo alimentario se mezcla con saliva y lo lleva hasta el istmo de las fauces. En la faríngea ocurre el cierre de las coanas por el velo del paladar, la epiglotis bloquea la laringe, músculos diferentes mueven la laringe hacia arriba y adelante evitando que tenga contacto con el bolo alimentario, en esta etapa el esfínter esofágico superior (EES) se relaja y la hipofaringe se contrae facilitando así el paso del bolo hacia el esófago. En la etapa esofágica el bolo es llevado del esófago al estómago por la peristalsis primaria.”⁶⁰

“Una vez producida la deglución aparece una contracción en el esófago proximal, mediada por la acetilcolina a través de receptores muscarínicos, que avanza a una velocidad de 2 – 8 cm/s hasta alcanzar el esfínter esofágico inferior (EEI) localizado a nivel del cardias, al inicio de la onda de contracción peristáltica se produce igualmente una onda de relajación simultánea del segmento inmediatamente distal al bolo alimentario, mientras que el EEI se mantiene relajado todo el tiempo que el bolo toma en llegar al estómago; ambos son mediados por el óxido nítrico, el cual permite el avance y el paso del bolo alimentario al estómago.”⁶¹

Aunado a la cita anterior, “la musculatura lisa del cuerpo del esófago y del EEI depende del núcleo motor dorsal del vago: las fibras excitadoras (acetilcolina, sustancia P) provienen de la parte rostral del núcleo; las fibras inhibitoras (óxido nítrico [NO], péptido intestinal vasoactivo [VIP], adenosina trifosfato [ATP] provienen de la parte caudal del núcleo.”⁶²

Estos esfínteres no solo cooperan en el proceso de deglución también previenen el reflujo del contenido gástrico mencionado con antelación en la parte de anatomía del esófago.

“En estado de reposo (sin deglución) el EEI se mantiene cerrado gracias al tono basal, impidiendo así el reflujo gástrico al esófago, hipofaringe y vías aéreas. Mientras que la contracción esofágica es controlada en forma exclusiva por el sistema nervioso autónomo (SNA), el EEI es controlado además por medio de hormonas (gastrina, secretina, motilina, etc.) y el grado de distensión gástrica. Este cierre en reposo no es permanente y aparecen de manera normal episodios de relajación espontánea y de corta duración, dependientes principalmente del volumen intragástrico, los cuales pueden en circunstancias anormales aumentar su frecuencia y duración, en consecuencia permite poder explicar algunas patologías intra y extraesofágicas. Se pueden diferenciar tres patrones motores esofágicos diferentes. El primero corresponde a las contracciones primarias, ondas peristálticas originadas por la deglución que progresan desde el cricofaríngeo hasta el EEI. Las contracciones secundarias se originan a nivel esofágico (dos tercios inferiores y son igualmente propulsivas hasta el EEI; pueden aparecer ante la distensión y estímulos físicos o químicos locales. Las terciarias se originan igualmente en esófago, pero no tienen efecto propulsivo y pueden sucederse en forma simultánea en varios segmentos.”⁶³

“La onda peristáltica primaria se origina justo por debajo del esfínter superior después de la propulsión del bolo faríngeo hacia el esófago. Se trata de una contracción inicial potente, la cual puede alcanzar los 80 – 120 cmH₂O. Da lugar a otras contracciones distales que se propagan hacia abajo a una velocidad de 2 – 5 cm/s de modo que recorren el esófago en 7 – 9 segundos, dependiendo de la calidad del bolo alimentario”.⁶⁴

⁶⁰ GARCÍA-Compeán, Diego, Maldonado Garza H.J. (2009). “Gastroenterología y hepatología: objetivos y su desarrollo”. Editorial El manual moderno. Ciudad de México. México. Páginas 1 y 2.

⁶¹ ALVARADO Bestene, Jaime et al. (2006) Gastroenterología y hepatología”. 2da ed. Editorial Celsus. Bogotá. Colombia. Pág. 12

⁶² Prades J.-M., Asanau A. Anatomie et physiologie de l’oesophage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-800-A-10, 2011. Pág. 10.

⁶³ ALVARADO Bestene, Jaime et al. Up. Cit. Pág. 12 y 13

⁶⁴ Goyal RK, Chaudhury A. Physiology of normal esophageal motility. J. Clin. Gastroenterol. 2008; 42:610-9.



“Los líquidos pueden llegar al estómago en dos segundos. En reposo se mantiene una presión negativa en el cuerpo del esófago, con variaciones de ± 10 cmH₂O según la fase respiratoria. Durante la deglución de la saliva, la presión asciende de forma súbita a 15 cmH₂O a la vez que asciende el hueso hioides. La saliva progresa a continuación siguiendo el peristaltismo primario de 60 – 80 cmH₂O. El alcoholismo y la diabetes disminuyen el peristaltismo primario del esófago. La onda peristáltica secundaria no se inicia por la deglución si no por la distensión parietal o el reflujo gastroesofágico. Tiene las mismas características de velocidad de propagación y de amplitud que la primaria. Esta onda peristáltica comienza al nivel de la zona de estimulación esofágica y propulsa el bolo en sentido distal. De este modo, el reflujo gástrico o un resto de un bolo ingerido durante una deglución previa se dirigen del esófago al estómago. Las ondas peristálticas terciarias no son propulsivas, son de baja amplitud comparadas con las contracciones espontáneas y simultáneas de las fibras musculares lisas parietales. Suelen observarse con frecuencia en ancianos”.⁶⁵

Tabla 29. “Factores que actúan sobre la presión del EEI.”⁶⁶

Aumento de la presión	Disminución de la presión
Neuromediadores	
ACh	Dopamina
Agentes alfa-adrenérgicos	Serotonina
	Agentes beta-adrenérgicos
Agentes hormonales	
Gastrina	Glucagón-secretina
Prostaglandina F2	Colecistocinina
Motilina	Prostaglandina E1, E2, A2
Bombesina	GIP, VIP
	Progesterona, estrógenos
Agentes farmacológicos	
Histamina	Histamina
Sustancia P	
Betabloqueantes	Atropina-teofilina
Betanecol	Diazepam-morfina
Metoclopramida	Alfabloqueante
Domperidona	Contraceptivos orales
Cisaprida	Inhibidores cálcicos
Factores alimentarios	
Prótidos	Lípidos-chocolate
Glúcidos	Alcohol- cafeína
	Menta- tabaco

GIP: péptido inhibidor gástrico; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

⁶⁵ Prades J.-M., Asanau A. Anatomie et physiologie de l'oesophage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-800-A-10, 2011. Pág. 11.

⁶⁶ Molkhov P. Reflujo gastroesofágico en el niño. EMC (Elsevier SAS, Paris), Tratado de Medicina, 8-0480, 2005.



3.3.2 Fisiología del estómago y duodeno

El estómago es una dilatación del tracto GI (una bolsa muscular) la cual actúa como reservorio y como un mezclador - triturador de la comida, el cual regula el ritmo de la progresión de la comida siendo la continuación del esófago y el cual se conecta de forma distal con el duodeno en el cual será vaciado el quimo.

“El cardias comienza en la línea Z donde el epitelio escamoso del esófago da origen al epitelio cilíndrico del resto del tubo digestivo, su función principal es secretar moco y NaHCO_3 para proteger la superficie del contenido gástrico corrosivo. Las glándulas fúndicas (o gástricas) están más especializadas, contienen células secretoras específicas que liberan los componentes característicos del jugo gástrico, ácido y pepsina, productos de células parietales y principales, respectivamente. Por lo tanto, la función predominante del fondo es servir como región secretora. Por otra parte, el antro posee amplios patrones de motilidad, mezcla el contenido gástrico, muele y tamiza las partículas ingeridas. Las funciones de motilidad del estómago incluyen un rasgo importante adicional conocido como relajación receptiva. Esta característica permite la relajación de la musculatura gástrica conforme se estiran sus paredes durante el llenado, lo que asegura que la presión dentro del estómago no se eleve mucho mientras aumenta su volumen. Siendo esta respuesta vital para asegurar que en condiciones normales la comida no regrese al esófago y, por lo tanto, una propiedad primordial para la función del estómago como reservorio.”⁶⁷

Aparte de la función secretora, el estómago homogeneiza el bolo alimentario a través de contracciones peristálticas y antiperistálticas. El estómago al igual que el intestino presenta un patrón motor diferente en condiciones de ayuno o después de las comidas (patrón postprandial).

A. Motilidad gástrica

“Considerando al estómago como un homogeneizador el cual reduce el bolo alimentario a una emulsión de pequeñas partículas con enorme superficie de contacto, lo cual amplifica los efectos de la digestión. Lo más importante es el desarrollo de mecanismos mediante los cuales los sólidos ingeridos que no pueden digerirse o dispersarse en forma mecánica, pueden expulsarse del estómago en condiciones normales, considerándose así como función de limpieza doméstica, barriendo materiales no digeridos o cuerpos extraños ingeridos (v. gr. monedas, etc.) por toda la extensión del tubo digestivo, esta función posee la mediación de un patrón de motilidad específico conocido como complejo motor migratorio o MMC.”⁶⁸

Tradicionalmente, desde el punto de vista fisiológico, se distinguen dos regiones en el estómago:

- El estómago proximal, el cual consiste en el cardias, fondo y porción proximal del cuerpo el cual sirve sobre todo como reservorio y para mover el contenido gástrico hacia la parte distal del estómago, además de que las contracciones de esta parte proximal son esenciales para el vaciamiento gástrico.
- El estómago distal, constituido por la parte distal del cuerpo y el antro, sirve en especial para moler y triturar el bolo alimenticio (homogeneiza).

Para que al final el píloro actúe como un esfínter que controla la cantidad y tamaño de partículas.

⁶⁷ BARRET, Kim E. (2007). “Fisiología gastrointestinal”. Editorial McGrawHill. San Francisco. USA. Págs. 11 y 12.

⁶⁸ BARRET, Kim E. Up. Cit. Pág. 143.

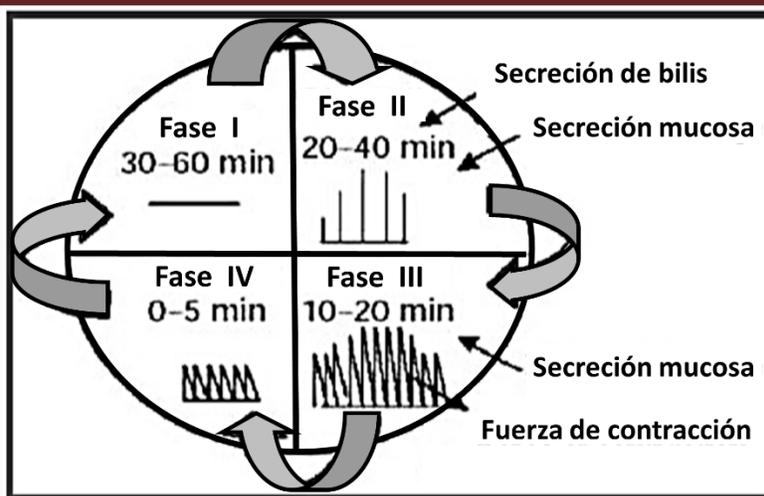


Figura 38. "Representación esquemática del complejo migratorio (MCC) – motilidad interdigestiva."⁶⁹

B. Ritmo eléctrico basal

"El ritmo eléctrico basal (BER) se refiere a las ondas de despolarización rítmica de células musculares lisas del intestino, las cuales se originan en un punto específico y después se propagan a lo largo del tubo digestivo. Los potenciales marcapasos que se originan en esta región determinan los parámetros de contractilidad del estómago como totalidad, en particular la frecuencia máxima de las contracciones, su velocidad de propagación y la dirección en la que propagan. En particular para el estómago las ondas comienzan al parecer en un punto del cuerpo situado en la curvatura mayor y luego recorren el estómago hacia el píloro. El BER representa solo la velocidad máxima de contracción del estómago o de cualquier otro segmento del tubo digestivo. Las ondas de despolarización que ocurren como respuesta a la actividad del marcapasos de la red de células intersticiales de Cajal no tienen la magnitud suficiente para iniciar potenciales de acción de músculo liso. Por el contrario, sólo cuando la liberación de NT's estimulantes de las terminaciones nerviosas entéricas se superpone a estas ondas de despolarización, puede haber un potencial de acción, lo que a su vez induce la contracción del músculo liso. En consecuencia, se pueden obtener varios patrones de motilidad en caso de que el estómago esté lleno con una comida o se encuentre en estado de ayuno."⁷⁰

Diversos autores dividen el proceso de relajación en dos eventos durante la comida, donde la región proximal del estómago presenta dos eventos importantes:

- Relajación receptiva, respuesta coincidente con la deglución.
- Relajación adaptativa, relajación del estómago mediada por la estimulación de mecano-receptores que se activan a medida que la pared gástrica entra en un efecto de estiramiento proporcional a la llegada del alimento.

Sin embargo, se reflejará el evento como uno solo para un fácil entendimiento, ya que estas dos relajaciones son mediadas por el nervio vago, por fibras nitrérgicas que liberan óxido nítrico y producen la relajación de la musculatura proximal del estómago a través de un reflejo vago-vagal, la cual coincide con la ingestión de los alimentos, reflejos vago-vagales y reflejos intrínsecos mediados dentro de la pared gástrica.

⁶⁹ Rathod H., Patel V., Modasia M. Floating drug delivery system: innovative approach of gastroretention. Int. J. Pharm. Sci. Rev. and Research. Sept – Oct. 2010; 4(3) 183.

⁷⁰ BARRET, Kim E. (2007). "Fisiología gastrointestinal". Editorial McGrawHill. San Francisco. USA. Pág 145 y 146.

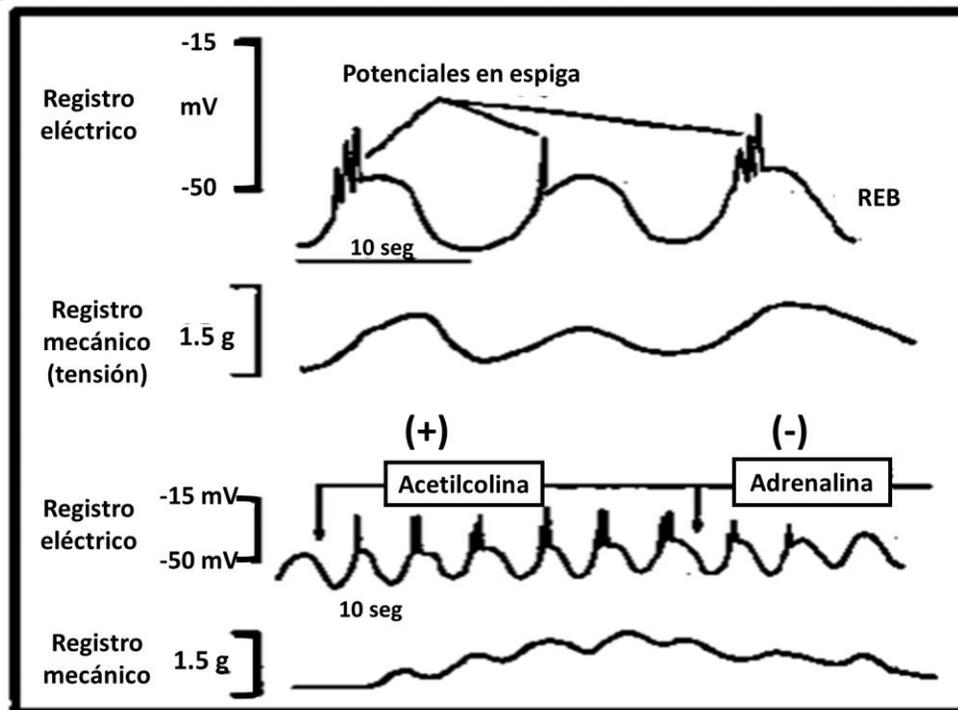


Figura 39. “Ritmo eléctrico basal (ondas lentas) son generadas por las células intersticiales de Cajal localizadas entre las capas musculares del intestino. Em = -40, - 80mV, oscilante, muy dependiente de la bomba Na^+/K^+ . Frecuencia: 3 oscilaciones / min. en estómago, 12 oscilaciones / min. en duodeno y 8 oscilaciones / min. en íleon. El control de la actividad motora intestinal: regulación de las ondas lentas y de los potenciales de acción nerviosa (reflejos de distención), endocrina y paracrina.”⁷¹

Inmediatamente después de la deglución, el estómago proximal se relaja durante 20 segundos, de esta forma cuando la comida ingresa al estómago, la presión intragástrica disminuye, permitiendo la entrada de alimento. Produce un descenso de la presión gástrica justo después de la ingesta de alimentos, la cual se mantiene constante hasta el desalojo total del contenido gástrico. “Cuando la comida llega al estómago tiende a aumentar la presión intragástrica, pero el estómago proximal pierde tono muscular y permite el ingreso de toda la comida ingerida, evitando así el incremento de la presión intragástrica que ocasiona el reflujo del alimento al esófago o un vaciamiento acelerado hacia el duodeno. Si la presión intragástrica alcanza niveles críticos, se experimenta una sensación de llenura o saciedad, que evita que el individuo continúe ingiriendo alimentos.”⁷²

“Los reflejos vago-vagales y los intrínsecos se desencadenan con la activación de terminaciones nerviosas sensibles a estímulos mecánicos dentro de la pared gástrica. A su vez, la acetilcolina (ACh) la cual es liberada en las vías vagales actúa en regiones presinápticas para liberar más NT's que relajan de manera activa al músculo liso gástrico, sobre todo en la parte proximal del estómago. El polipéptido intestinal vasoactivo y el NO intervienen, aunque aún no se conocen de manera específica de que forma. El tono gástrico también se puede ver afectado por las señales de retroalimentación que provienen de segmentos más distales del tubo digestivo. Verbigracia la distensión del duodeno induce un descenso en el tono gástrico, de esta forma es retrasado el vaciamiento gástrico hasta que el duodeno pueda procesar más nutrientes. La distensión del colon también causa relajación del estómago al igual que la perfusión de glucosa o grasa en íleon de este

⁷¹ Universidad de Tecnológica de Pererira. <http://blog.utp.edu.co/internaumana/files/2010/10/Fisiologia-gastrointestinal.pdf>
Recopilado: 13 de noviembre de 2015.

⁷² ALVARADO Bestene, Jaime et al. (2006) Gastroenterología y hepatología”. 2da ed. Editorial Celsus. Bogotá. Colombia. Pág. 328.



modo mediante el mismo mecanismo se manda la información de que se ha superado la capacidad de absorción de la parte proximal del ID y en consecuencia se retrasa la liberación de nutrimentos en el organismo. Los reflejos mediados por el sistema nervioso entérico para producir estos patrones de motilidad gástrica, las señales retrogradas también se atribuyen a la colecistocinina (CCK), el cual es un mediador hormonal importante durante la fase intestinal de la respuesta a una comida. Cuando se altera la motilidad gástrica lo más probable es que esta hormona actúe mediante la unión los receptores CCK-A que se expresan en las aferentes sensoriales vagales. Por el contrario, la distensión gástrica emite señales hacia los segmentos más distales con la finalidad de que se presenten de forma simultánea con la llegada de la comida. Es probable que el mejor conocido de estos reflejos sea el gastrocólico, el cual induce la necesidad de defecar poco después de ingerir una comida.”⁷³

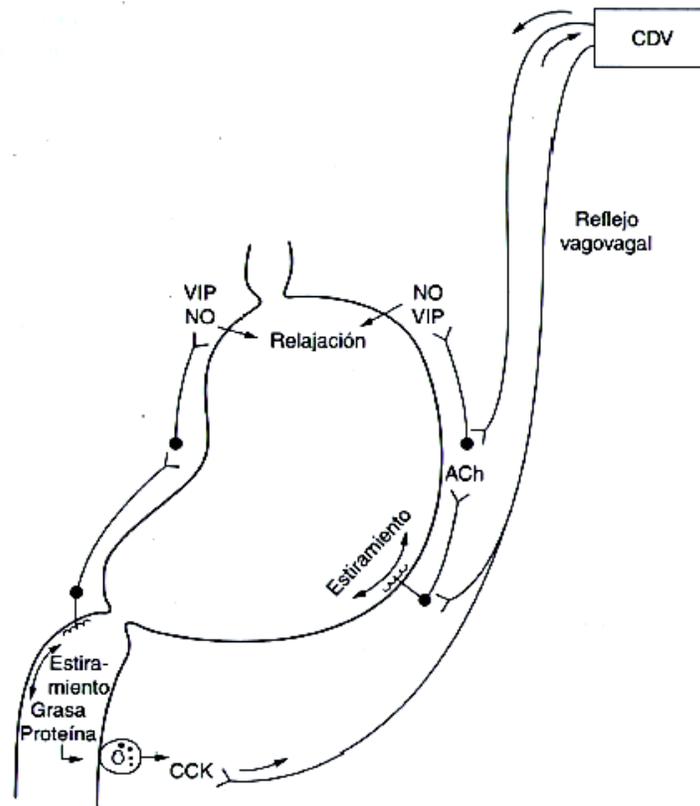


Figura 40. “Reflejos intrínsecos y vagovagales que participan en la relajación receptiva del estómago. La figura indica que las señales producidas por los nutrimentos en la luz duodenal o la distensión duodenal también inducen relajación del fondo gástrico. ACh, acetilcolina; NO, óxido nítrico; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo; CCK, colecistocinina; DVC, complejo vagal dorsal.”⁷⁴

“El estómago se mueve a una frecuencia de 3 contracciones por minuto mientras que el duodeno lo hace a 12 por minuto. Las contracciones del estómago y duodeno generalmente están coordinadas, una onda peristáltica que alcanza el píloro coincide con una contracción duodenal. A esto se le conoce como coordinación antro-píloro-duodenal, la cual juega un papel importante en el vaciamiento gástrico.”⁷⁵

⁷³ BARRET, Kim E. (2007). “Fisiología gastrointestinal”. Editorial McGrawHill. San Francisco. USA. Pág. 146-148.

⁷⁴ BARRET, Kim E. (2007). “Fisiología gastrointestinal”. Editorial McGrawHill. San Francisco. USA. Pág. 147.

⁷⁵ VILLALOBOS Pérez, José de Jesús. (2012). “Gastroenterología”. 6ta ed. Editorial Méndez editores. Ciudad de México, México. Pág. 328.



“La velocidad de estas contracciones depende del ritmo eléctrico basal y ocurren cuando la liberación de los agonistas contráctiles se superpone a este ritmo, lo que aumenta la magnitud y duración de las contracciones individuales. Al aumentar la velocidad de onda peristáltica alcanza todas las partículas que hay en la luz gástrica donde la mayor parte de la comida se moviliza de regreso hacia el cuerpo del estómago, a este fenómeno se le conoce como retropropulsión.

La dispersión mecánica de la comida también se favorece por la propulsión de partículas más pequeñas contra el píloro casi cerrado lo que produce fuerzas en cizalla que actúan sobre ellas. La distensión de la parte proximal del estómago puede iniciar reflejos intramurales que aumentan la motilidad, como un reflejo fundooantral.”⁷⁶

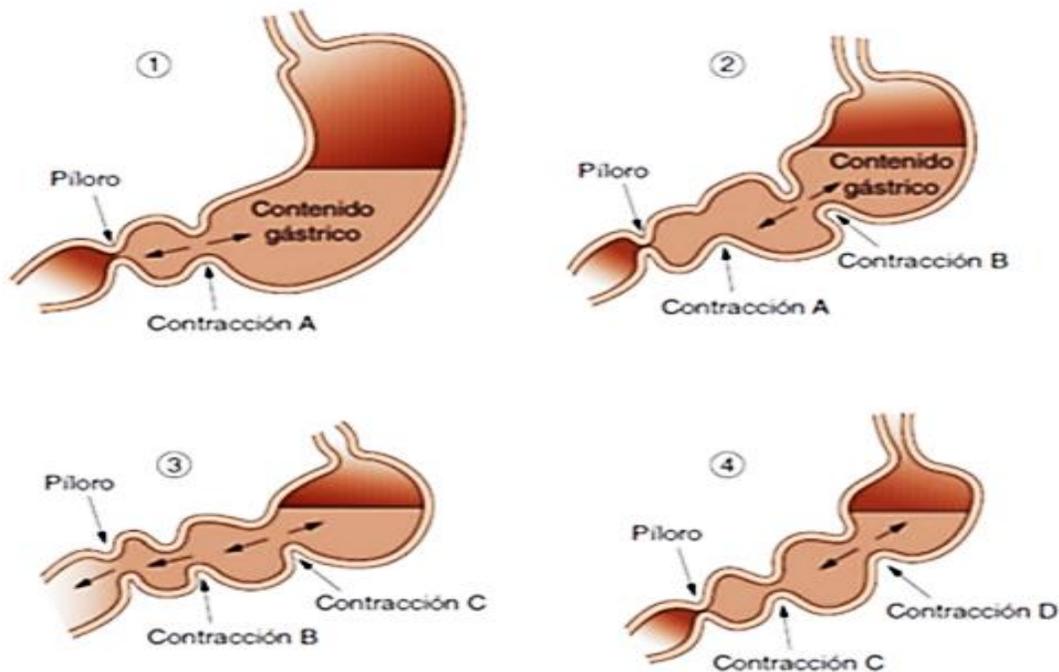


Figura 41. “Patrones de motilidad gástrica que contribuyen a la mezcla, trituración y tamizado del contenido gástrico. 1) Una contracción circunferencial, A, se desplaza hacia el píloro, lo que da como resultado propulsión anterógrada y retrógrada del material. 2) A medida que la contracción desaparece, una segunda contracción, B, mezcla el contenido por otro tiempo. 3) La contracción B es suficiente para causar una abertura transitoria y parcial del píloro, lo que permite que partículas de menos de 1mm salgan del estómago. Las partículas de mayor tamaño son propulsadas de regreso hacia el estómago para ser dispersadas mediante contracciones. 4) Ciclos adicionales de contracción contra el píloro cerrado continúan mezclando y triturando hasta que toda la comida es vaciada desde el estómago.”⁷⁷

“La motilidad durante el periodo entre comidas mantiene un patrón de motilidad estereotípico conocido como complejo motor migratorio (MMC). En ausencia de comida, los ciclos de motilidad duran alrededor de 100 minutos y consisten en tres fases, comienzan en el estómago y se propaga en sentido distal. La fase I comprende de 40 a 60 % del ciclo y se caracteriza por inmovilidad. Durante la fase II aumenta la actividad contráctil, representa 20 a 30% del total, determina la presencia de la actividad motriz intermitente y segmentaria, coordinada propulsiva y retropropulsiva. Por último, la fase III se extiende por un periodo de 5 a 10 minutos de contracciones intensas que ocluyen la luz y se desplazan del cuerpo gástrico al píloro y de ahí al duodeno. Durante este periodo, el píloro se abre por completo en las personas normales y permite eliminar cualquier residuo indigestible que pudiera haber en el estómago o partículas sólidas de menor a mayor

⁷⁶ BARRET, Kim E. Up. Cit. Pág. 148.

⁷⁷ BARRET, Kim E. (2007). “Fisiología gastrointestinal”. Editorial McGrawHill. San Francisco. USA. Pág. 149.



tamaño. Después de la fase III, el estómago y el intestino regresan a la inmovilidad, repitiéndose este ciclo hasta la ingesta de una comida. La motilina intensifica la motilidad propulsora mediante efectos directos e indirectos, entre estos últimos incluida la liberación de ACh, 5-hidroxitriptamina y NO, como consideración hay que tomar en cuenta que la vagotomía elimina la fase II del MMC.”⁷⁸

C. Vaciamiento gástrico

Cuando el estómago está lleno, el píloro es el que fungirá un papel importante en el efecto tamiz que tiene el estómago ya que este permanece cerrado por tiempos prolongados, el cual mediante aberturas intermitentes explicadas por la coordinación antro-píloro-duodenal permitirán el pasó de partículas menores de 1 a 2 mm mientras el resto se seguirá homogeneizando en el estómago, respecto a una ingesta de líquidos estos son los primeros en vaciarse casi inmediatamente y a una velocidad exponencial, en donde generalmente 300 mL de líquido podrán ser vaciados en aproximadamente media hora, al ingerir una comida sólida o semisólida se comenzarán a vaciar después de algunos minutos, este retraso se conoce como “lag-phase” y depende de la carga de comida ingerida. Como lo menciona Barret los líquidos obedecen una cinética de primer orden considerados como inertes pero se ve afectada si el líquido contiene nutrimentos y con respecto a los sólidos considera un tiempo medio de vaciamiento gástrico de 1 a 2 horas, tomando en cuenta una “lag-phase” de hasta una hora, mediante el cual ocurren la retropulsión y la mezcla, aunado a esto tomando en cuenta lo que nos menciona Villalobos el vaciamiento de sólidos y semisólidos pasa a ser lineal después de la fase de latencia ya mencionada con antelación considerando que es menor esta fase para semisólidos ocurriendo en aproximadamente 5 minutos y para los sólidos de 22 minutos, con un promedio de 1 hora para el vaciado de una comida ligera verbigracia pan y una bebida, y 3 horas para una comida con mayor carga o más elaborada, por lo tanto, se puede concluir que la velocidad de vaciamiento gástrico dependerá de la carga calórica o densidad calórica del contenido, del estado del alimento (sólido, líquido o semisólido), la composición (naturaleza del contenido gástrico), el volumen ingerido, la osmolaridad, el tamaño de partícula, el pH de los alimentos así como la masticación.

El NO se ha identificado como el mediador clave en la relajación pilórica y proviene de vías vagales e intrínsecas, la colecistocinina también incrementa la función contráctil del píloro en el periodo postprandial, el vaciamiento real del estómago incluye la contribución primaria de las contracciones tónicas de la región proximal y las contracciones fásicas distales. La inervación extrínseca y el sistema nervioso entérico son vitales para el vaciamiento normal; la 5-hidroxitriptamina se ha reconocido como el mediador clave. Los receptores 5HT₁ intervienen en el retraso del vaciamiento gástrico, mientras que los receptores 5HT₃ lo aceleran.

La osmolaridad disminuye la velocidad del vaciamiento gástrico mediante un efecto en el cual se incluyen osmorreceptores intestinales y señales vagales, por lo tanto, los alimentos isosmolares se vacían más rápido del estómago que los alimentos hipo o hipertónicos. Los alimentos con contenido lipídico o con alto contenido graso tendrán un vaciamiento más lento, siendo que por su naturaleza permanecen en la parte superior del contenido gástrico por su menor densidad y se concentran grandes glóbulos con posibilidad de absorber partículas sólidas, por consecuencia de su escasa solubilidad en agua. Los lípidos atenúan la motilidad propulsora mediante la activación de reflejos enterogástricos de tal forma que una ligera carga que salga de lípidos derivará en una reducción para el vaciamiento del resto lipídico en el contenido gástrico mediante la liberación de CCK y la activación del sistema nervioso entérico.

⁷⁸ BARRET, Kim E. Up. Cit. Pág. 151 y 152.



Lo mencionado con antelación se asocia paralelamente en el duodeno, se tienen quimiorreceptores los cuales detectan la presencia de aminoácidos (a.a.), carbohidratos, lípidos y pH. La influencia del pH en el quimo se verá reflejado de tal modo que pH's ácidos retrasaran el vaciamiento del estómago.

“La evacuación gástrica depende de múltiples factores. La regulación intrínseca está dada por el SNA (simpático y parasimpático) en asociación con factores endocrinos (gastrina, secretina, CCK, motilina, etc.) y humorales (histamina, prostaglandinas, acidez gástrica, etc.). Pero los factores gástricos también pueden modificarlo como son el contenido graso y proteico de los alimentos, su osmolaridad, estado físico (sólido o líquido), temperatura, concentración, energética, contenido de fibras, etc. El efecto de retardo en la evacuación se produce principalmente por las grasas, alimentos sólidos, hiperosmolaridad, elevada carga energética y presencia de fibras no absorbibles en su orden. Los líquidos son evacuados en forma exponencial, en tanto que los sólidos lo son en forma lineal. En el primer caso el tiempo de evacuación del 50% del volumen gástrico es de 17 – 18 minutos, independientemente de su volumen cuando este es isotónico. Este se prolonga a medida que la tonicidad aumenta, con una variación interindividual importante. Para los sólidos, la velocidad de evacuación es constante (lineal) a medida que los procesos de fraccionamiento y homogeneización avanzan, siendo su vida media alrededor de 90 minutos.”⁷⁹

La concentración calórica mencionada con antelación es un regulador importante para la evacuación gástrica, Alvarado et al. nos alude que se liberan 3 Kcal/min. hacia el duodeno en condiciones normales, sobrepasando el límite se pueden presentar complicaciones como diarrea y cólicos, debido al efecto osmótico intraluminal y un desbordamiento de capacidad absorptiva, entre casos más comunes menciona la nutrición enteral o ingestión de grandes volúmenes de soluciones osmóticamente activas y aún isotónicas, *exempi gratia*, suero fisiológico, ingestión oral de mezclas nutricionales líquidas, solutos no absorbibles (PEG, lactulosa, etc.).

“La evacuación gástrica se puede ver alterada por situaciones clínicas específicas, e. gr., hipotensión arterial, hipocalcemia, sangrado digestivo, etc., o algunos efectos farmacológicos, v. gr., sedación con fentanilo y opiáceos, dopamina a dosis elevadas, relajantes musculares, etc.”⁸⁰

D. Secreción gástrica

El principal componente de la secreción gástrica es el HCl, pero también secreta pepsinógenos, NaHCO_3 , moco, factor intrínseco, prostaglandinas, péptidos regulatorios y otros mensajeros químicos. Las funciones digestivas del estómago no son estrictamente necesarias para la asimilación de una comida mixta, no obstante, se requiere cierto grado de función secretora gástrica para la absorción de vitamina B12 y el HCl también es importante para la absorción de hierro dietético no derivado de hem, las secreciones gástricas también nos ayudan para esterilizar el bolo alimentario.

La acidez de las secreciones gástricas comienza el proceso digestivo mediante la hidrólisis simple, el ácido y la pepsina inician la digestión de proteínas, pero en ausencia de enzimas pancreáticas hidrolizan todo el contenido proteico ingerido. “El estómago secreta una enzima proteolítica, la pepsina, en forma de precursor inactivo, el pepsinógeno, y luego se divide en un proceso autocatalítico con el pH bajo de la luz gástrica para producir la enzima pepsina, con actividad catalítica. La pepsina está especializada para la digestión de proteínas como se mencionó con antelación en el estómago, en virtud que tiene una actividad óptima a un pH bajo. El jugo gástrico también posee una enzima lipolítica, la lipasa, que favorece la digestión inicial de los TGA. Otro componente del jugo gástrico es una proteína de 45 KDa sintetizada en las células parietales, el factor intrínseco. Este tiene la función de unirse con la vitamina B12 o cobalamina, necesaria para la

⁷⁹ ALVARADO Bestene, Jaime et al. (2006) *Gastroenterología y hepatología*. 2da ed. Editorial Celsus. Bogotá. Colombia. Pág.13

⁸⁰ ALVARADO Bestene, Jaime et al. (2006) *Gastroenterología y hepatología*. 2da ed. Editorial Celsus. Bogotá. Colombia. Pág.13



absorción final de la vitamina en segmentos más distales del intestino, se especializa en esta función debido a su resistencia relativa a la degradación por el ácido y enzimas proteolíticas. Las células superficiales están recubiertas por una capa de moco, el cual se conforma con una mezcla de glucoproteínas de mucina, fosfolípidos superficiales que suministran propiedades hidrófobas a la superficie de la capa del moco y agua. Las moléculas de mucina tienen enlaces cruzados disulfuro entre las moléculas adyacentes y los oligosacáridos de estas estructuras confieren una estructura muy viscoelástica que se expande de forma considerable con la hidratación. La estabilidad de esta capa se intensifica aún más por la actividad de pequeños péptidos, conocidos como factores trifolios, los cuales interactúan con cadenas laterales de carbohidratos de moléculas de mucina. También secretan iones NaHCO_3 hacia la base de esta capa de moco, las cuales presentan un mecanismo de protección para la superficie gástrica contra el pH bajo mediante una neutralización simple.”⁸¹

Tabla 30. Productos de la secreción gástrica con relevancia.

Producto	Fuente	Funciones
HCl	Célula parietal	Hidrolisis, esterilización de la comida
Factor intrínseco	Célula parietal	Absorción de vitamina B12
Pepsinógeno	Célula principal	Digestión de proteínas
Moco, NaHCO_3	Células mucosas superficiales	Protección gástrica
Factores trifolios	Células mucosas superficiales	Protección gástrica
Histamina	Células ECL	Regulación de secreción gástrica
Gastrina	Células G	Regulación de secreción gástrica
Péptido liberador de gastrina	Nervios	Regulación de secreción gástrica
ACh	Nervios	Regulación de secreción gástrica
Somatostatina	Células D	Regulación de secreción gástrica

La gastrina se secreta en el antro del estómago en la proximidad con el píloro y es el principal regulador de la secreción gástrica postprandial.

“Las glándulas oxínticas o parietales se ubican en el fondo gástrico, el cual tiene diversos tipos específicos de células siendo las más importantes las células parietales, las cuales se especializan en secretar HCl y factor intrínseco. En una parte más basal de la glándula están las células principales que almacenan pepsinógeno en los gránulos apicales que liberan su contenido por un proceso de exocitosis. Las glándulas también muestran células endocrinas encargadas de liberar productos que regulan la función gástrica, en particular células similares a las enterocromafines o ECL, que sintetizan histamina por acción de la enzima descarboxilasa de histidina sobre el aa de histidina. Estas células mucosas superficiales se recambian cada tres días en los S.H.”⁸²

⁸¹ BARRET, Kim E. (2007). “Fisiología gastrointestinal”. Editorial McGrawHill. San Francisco. USA. Pág. 42

⁸² BARRET, Kim E. (2007). “Fisiología gastrointestinal”. Editorial McGrawHill. San Francisco. USA. Pág. 43

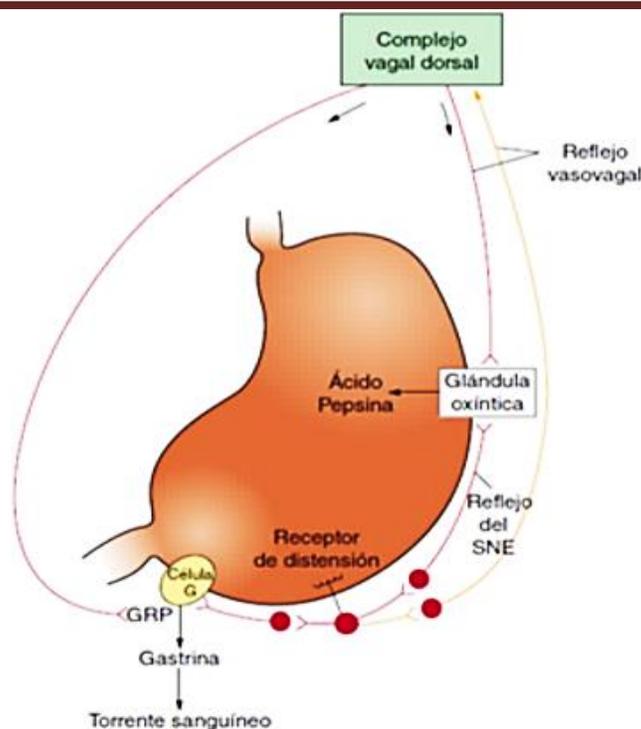


Figura 42. "Regulación neural de la secreción gástrica en respuesta a la distensión del estómago. La distensión de la pared del estómago aumenta la secreción del ácido mediante reflejos intrínsecos y reflejos vagovagales."⁸³

"La capacidad de secreción de ácido de un individuo depende directamente de la masa de células parietales, estas a su vez se relacionan con la masa corporal y disminuye un poco con la edad. El estómago de un humano normal contiene aproximadamente 1 billón de células parietales, las cuales producen ácido a una concentración de 150 a 160 mEq/L. El estómago humano secreta de 1 a 2 L de jugo gástrico por día. Debido a que el pH del jugo final con altos niveles de secreción, puede ser inferior a 1 y en sangre de 7.4, las células parietales deben gastar una gran cantidad de energía para concentrar los iones de hidrógeno. La anhidrasa carbónica y la H^+K^+ -adenosin trifosfatasa (H^+K^+ -ATPasa) son enzimas necesarias para la secreción y producción de ácido, se localizan en las microvellosidades, la actividad de estas enzimas se ve aumentada durante la secreción del ácido. La secreción de ácido comienza a los 10 minutos de haber administrado un estimulante. Este tiempo de retraso probablemente es utilizado en la conversión morfológica y activación de enzimas mencionadas con antelación."⁸⁴

El HCl es secretado por la célula parietal, la estimulación de la cual induce la formación de una densa red de canalículos y formación de microvellosidades largas, las cuales coinciden con la aparición de la mayoría de tubulovesículas en el citoplasma, la fusión de estas a la membrana apical produce una relocalización de la H^+K^+ ATPasa a la cual transporta iones hidrógeno a la luz gástrica. La membrana baso lateral de la célula posee receptores para histamina (H_2), receptor CCK B o receptor de gastrina y receptores muscarínicos (M_3) para ACh, lo cual potencia la secreción cuando todas se presentan al mismo tiempo. La implicación fisiológica de esta potenciación o sinergismo puede inducirse a una mayor secreción de ácido con aumentos relativamente pequeños de cada uno de los tres estímulos, la relevancia farmacológica reside en que la interferencia en la acción de cualquiera de ellos puede inhibir la secreción ácida de forma significativa. Los reacomodos en el citoesqueleto participan en los drásticos cambios morfológicos, los cuales tienen lugar cuando las células parietales pasan del estado de reposo al secretor. Durante el reposo el citoplasma se llena con estructuras de membrana

⁸³ BARRET, Kim E. Up. Cit. Pág. 47

⁸⁴ JOHNSON, Leonard R. (2007). "Gastrointestinal physiology". 7ma ed. Editorial Elsevier. Philadelphia. USA Pág. 68



especializadas conocidas como tubulovesículas, así como los canalículos intracelulares. Los canalículos se fusionan con la membrana plasmática apical y las tubulovesículas se fusionan a los canalículos, lo cual ayuda para poder amplificar la superficie de la membrana avical en unas 5 a 10 veces pudiendo entrar así en contacto con la luz glandular, esto durante la estimulación de la célula parietal, paralelamente para poder realizarse esta fusión el citoesqueleto debe aproximar las estructuras y la activación de proteínas de señalización específicas que promueven la fusión de la membrana.

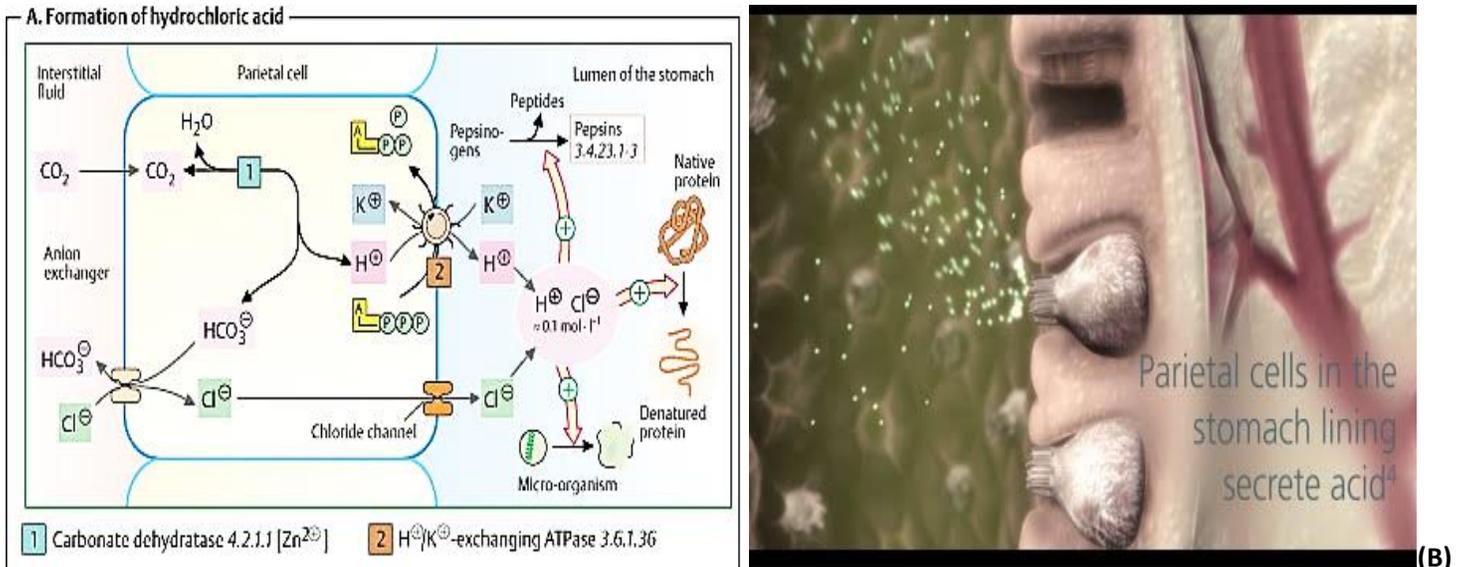


Figura 43. “A. Formación del ácido clorhídrico desde la célula parietal”⁸⁵ y “(B) simulación de la secreción de HCl desde la célula parietal.”⁸⁶

“La respuesta secretora gástrica sufre también la regulación de factores solubles que se originan en células endocrinas y otras reguladoras como ECL, el principal regulador endocrino es la gastrina, la cual consiste en una familia de péptidos, esta se desplaza en la corriente sanguínea desde su sitio de liberación en la mucosa antral para estimular a las células parietales y ECL mediante receptores CCK-B. Los mediadores paracrinos también modifican la secreción gástrica. La histamina sintetizada de las células ECL por acción de la enzima descarboxilasa de histidina se libera bajo la influencia combinada de gastrina y ACh, luego se difunde a las células parietales contiguas para activar la secreción de ácido a través de receptores H₂ para la histamina. La secreción de ácido también está sujeta a la regulación negativa por mediadores específicos, la somatostatina se libera de las células D en la mucosa antral cuando el pH luminal desciende a menos de 3 e inhibe la liberación de gastrina de las células G.”⁸⁷

⁸⁵ Sivakumar S. Digestion. <http://www.sivabio.50webs.com/digestion.htm> Recopilado: 15 de enero de 2016.

⁸⁶ EquinoxGraphics. Gaviscon – Mode of action animation. <https://www.youtube.com/watch?v=d3X0gurRdhg> y <http://www.e-nox.net/> Recopilado 14 de febrero de 2016.

⁸⁷ BARRET, Kim E. (2007). “Fisiología gastrointestinal”. Editorial McGrawHill. San Francisco. USA. Pág. 48 y 49.

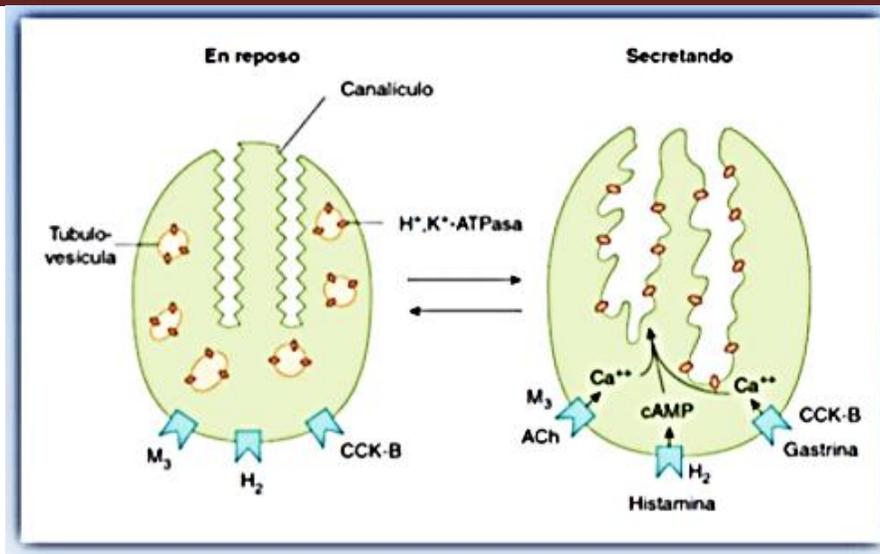


Figura 44. “Receptores de la célula parietal y representación esquemática de los cambios morfológicos. La amplificación del área superficial apical se acompaña de la densidad aumentada de las moléculas H^+ , K^+ ATPasa en este sitio. Nótese que la ACh y la gastrina emiten señales por medio de calcio, mientras que la histamina emite señales por medio de cAMP”.⁸⁸

Los constituyentes luminales específicos también modulan la secreción gástrica de forma indirecta. La secreción gástrica de ácido también se ve activada por el consumo de bebidas alcohólicas, el café y el calcio en la dieta. La reacción que participa en la secreción de ácido se puede resumir de la siguiente manera:

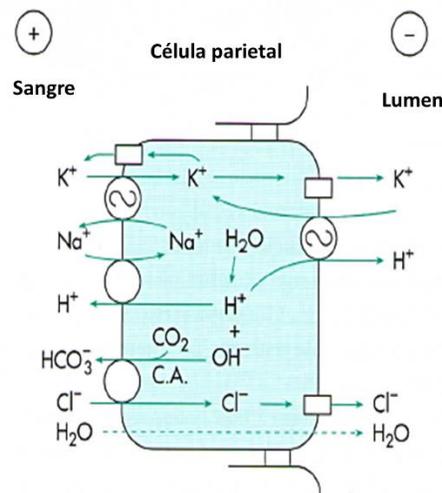


Figura 45. “Proceso de transporte en la mucosa gástrica tomando en cuenta la presencia de diversos iones en el jugo gástrico y para el potencial transmembrana negativo. C.A., anhidrasa carbónica.”⁸⁹

“Los protones se generan en un sitio adyacente a la membrana apical como resultado de la actividad de la enzima anhidrasa carbónica II. Esta enzima genera protones e iones bicarbonato mediante la reacción de agua con CO_2 . Luego los protones se bombean a través de la membrana apical a cambio de iones potasio, con el consumo de energía celular en forma de ATP, se cree que los iones potasio se generan en el citosol celular mantenido en equilibrio mediante la Na^+K^+

⁸⁸ BARRET, Kim E. Up. Cit. Pág. 49.

⁸⁹ JOHNSON, Leonard R. (2007). “Gastrointestinal physiology”. 7ma ed. Editorial Elsevier. Philadelphia. USA Pág.70.



ATPasa y así salir con facilidad a través de la membrana apical por los canales para potasio, aparte de los canales de cloro especializados para posibilitar la salida de iones cloro, los cuales se unen a los protones bombeados de la célula en consecuencia el producto final es HCl y al final el proceso total no causa variaciones eléctricas por cargas complementarias de estos dos iones.”⁹⁰



C.A.



En presencia de una comida se puede considerar que la secreción gástrica ocurre en tres fases: cefálica, gástrica e intestinal.

- Fase cefálica: se tienen quimiorreceptores y mecanorreceptores localizados en la lengua, en las cavidades bucal y nasal son estimulados por gusto, olfato, masticar alimentos e incluso a la misma idea de alimento y revelan la información del complejo vagal dorsal. La secreción gástrica que ocurre durante la fase cefálica prepara al estómago para recibir el bolo alimentario. La señal vagal activa los nervios entéricos, las que a su vez liberan péptido liberador de gastrina (GRP) y ACh. La liberación de GRP en la proximidad de las células G antrales induce la liberación de gastrina. La estimulación durante la fase cefálica representa alrededor del 30 % de la respuesta total a una comida. Los actos vagales directamente sobre las células parietales estimulan la secreción del ácido. También actúa sobre las células antrales de gastrina (células G) para estimular la liberación de gastrina. El mediador de células parietales es ACh. Los mecanismos implicados se muestran en la sig. figura:

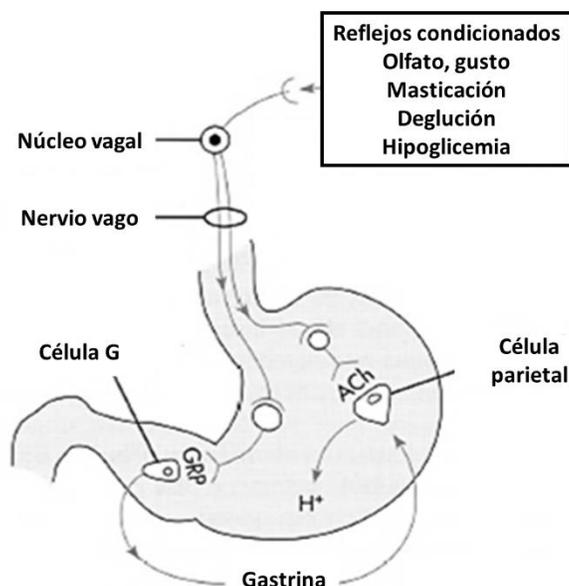


Figura 46. “Mecanismos de estimulación de la secreción del ácido gástrico durante la fase cefálica. Células G – célula productora de gastrina, GRP – péptido liberador de gastrina.”⁹¹

⁹⁰ BARRET, Kim E. (2007). “Fisiología gastrointestinal”. Editorial McGrawHill. San Francisco. USA. Pág. 53 Y 54

⁹¹ JOHNSON, Leonard R. (2007). “Gastrointestinal physiology”. 7ma ed. Editorial Elsevier. Philadelphia. USA Pág. 74.



- Fase gástrica: “cuando el estómago se distiende para adaptarse al volumen de la comida, estos receptores activan reflejos cortos y largos que intensifican las respuestas secretoras en forma directa, sea mediante la liberación de ACh con la contigüidad de células parietales, los mecanismos indirectos cuando la ACh activa las células ECL o GRP que activan las células G para que liberen gastrina.”⁹² La secreción de ácido durante esta fase representa al menos 50 % de la respuesta de una comida.

“El pepsinógeno se divide rápidamente en pepsina mediante una reacción auto catalítica que alcanza un rendimiento óptimo a un pH de 2, aunque se mantenga una actividad secretora intensa, el pH efectivo del contenido gástrico se podría elevar hasta 5.”⁹³

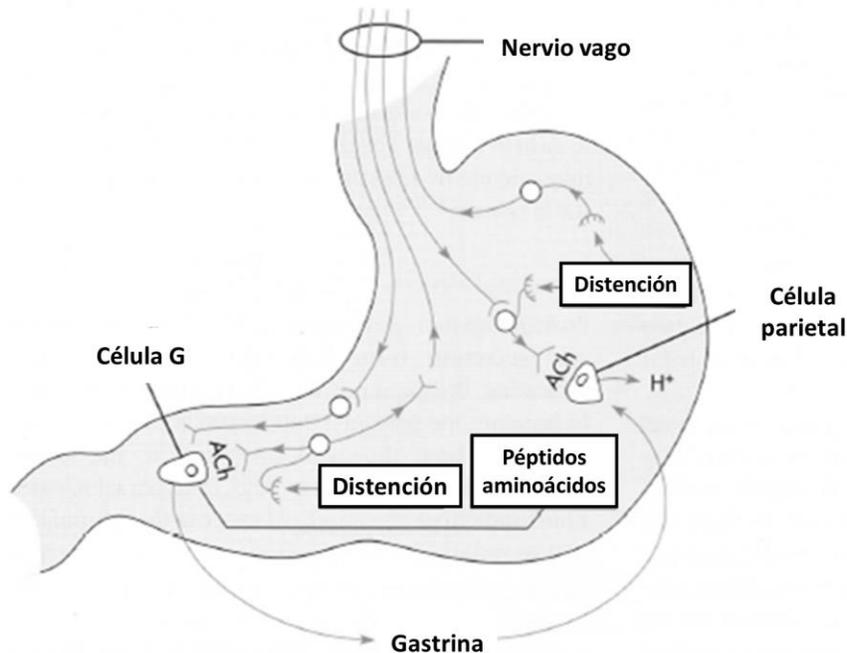


Figura 47. “Mecanismos de estimulación de la secreción del ácido durante la fase gástrica. Células G – célula productora de gastrina.”⁹⁴

3.4 Enfermedades de interés

3.4.1 Enfermedad por reflujo gastroesofágico

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) comprende un conjunto de síntomas o lesiones del esófago causados por el retorno del contenido gástrico o gastroduodenal hacia el esófago. El consenso de Montreal define a la ERGE como la condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico ocasiona síntomas molestos, característicamente quemadura retroesternal (conocida como pirosis) y regurgitación, es una enfermedad muy frecuente. En varias investigaciones se ha demostrado que el 3 al 4 % de la población general tienen ERGE y la prevalencia aumenta hasta el 5 % en personas mayores a 55 años, también se ha informado que las mujeres embarazadas tienen la incidencia más elevada de síntomas debido a que del 48 al 79 % presentan pirosis diaria.

⁹² BARRET, Kim E. (2007). “Fisiología gastrointestinal”. Editorial McGrawHill. San Francisco. USA. Pág. 51.

⁹³ BARRET, Kim E. Up. Cit. Pág. 51.

⁹⁴ JOHNSON, Leonard R. (2007). “Gastrointestinal physiology”. 7ma ed. Editorial Elsevier. Philadelphia. USA Pág. 75.



“La pirosis es la sensación de dolor urente o ardor retroesternal, a veces diferida como acidez o dolor quemante, que asciende hacia la garganta. Se considera reflujo normal o fisiológico al que se presenta después de las comidas, en general no ocurre durante la noche y con un porcentaje de tiempo de exposición ácida (pH<4) menor de 4.2 % en 24 h y que no causa síntomas. El reflujo patológico es aquel con una exposición esofágica al ácido mayor 4.2% en 24h, puede ocurrir durante el día o la noche y es causa de síntomas o lesiones esofágicas.”⁹⁵

El ERGE es una de las patologías GI más frecuentes en México. Se puede asociar a parte de varias patologías al uso de algunos fármacos (anticolinérgicos, β bloqueadores, aminofilina, nitratos, antagonistas de los canales de calcio e inhibidores de fosfodiesterasa). Se alivia con la administración de antiácidos o a veces sentándose después de estar acostado, esta enfermedad empeora con el consumo de picantes, bebidas alcohólicas, cítricos, chocolates, grasas y ácidos, estos últimos contenidos en salsas comerciales.



Figura 48. Reflujo gastroesofágico.

Entre otras causas están asociadas a la debilidad del esfínter esofágico inferior el cual puede ser un defecto congénito o resultado del daño esofágico. El reflujo ocurrirá desde la región de presión alta (estómago) a la de presión baja (esófago). En algunas circunstancias, incluso aunque el esfínter tenga tono normal, existe reflujo si el gradiente de presión es demasiado alto. V. gr. si el contenido gástrico es excesivo, la presión abdominal aumenta en grado significativo esto se puede relacionar cuando se ha comido de forma excesiva, durante embarazo y obesidad, también contribuyen al reflujo la posición horizontal, después de una comida abundante, también flexionarse, consumo de ciertos alimentos y medicamentos ya mencionados con antelación, así como una hernia hiatal puede causar reflujo. El reflujo del contenido gástrico irrita al esófago por la elevada acidez presente en el contenido. Aunque el esófago también tiene células productoras de moco, estas no son tan activas ni tan abundantes como las del estómago.

El reflujo del contenido gástrico puede provocar generalmente anomalías de motricidad esofágica así como esofagitis que puede ser sintomática o asintomática, o la presencia de síntomas como regurgitaciones ácidas, dolores nocturnos y la ya mencionada pirosis pero como un síntoma, ya que se ha diagnosticado ERGE en sinergia con pirosis cuando esta al ser tratada con inhibidores de la bomba de protones el paciente mejora, en conclusión quien produce los síntomas *per se* es el ERGE considerándose, por lo tanto, a la pirosis como un síntoma presente a partir de ERGE.

⁹⁵ GARCÍA-Compeán, Diego, Maldonado Garza H.J. et al. (2009). “Gastroenterología y hepatología: objetivos y su desarrollo”. Editorial El manual moderno. Ciudad de México. México. Págs. 2 y 6.



Se pueden tener diferentes tipos de reflujo de acuerdo al pH del material refluído:

- Reflujo ácido, los cuales son episodios de reflujo donde el pH esofágico se ubica por debajo de 4.
- Reflujo ácido sobreimpuesto, al igual que el anterior el pH esofágico es inferior de 4.
- Reflujo débilmente ácido, cuando el pH en esófago del reflujo va de 4 a 7.
- Reflujo débilmente alcalino, cuando el reflujo no provoca descenso de pH de 7 a nivel esófago.

La fisiopatología de la ERGE es multifactorial y los mecanismos principales que producen el reflujo gastroesofágico son:

1. Disfunción de la barrera antirreflujo en la unión esofagogástrica: delimitado por 2 esfínteres el EEI y el diafragma crural, en donde el EEI es mecánicamente incompetente en un 40 % de los casos aproximadamente, esto se complica si el paciente tiene aunado una hernia hiatal. A mayor grado de incompetencia de esfínteres provoca un mayor grado de esofagitis.
2. Relajaciones transitorias del EEI: mecanismo responsable del 90% de los episodios de reflujo con ERGE, es un fenómeno mediante el cual las relajaciones no son precedidas por la deglución y tienen un tiempo promedio de 30 segundos en comparación con una relajación normal ocurrida después de la deglución, la cual presenta un tiempo promedio de 7 segundos. Las transitorias ocurren en pacientes sanos como con la ERGE, sin embargo, a los que la presentan con ERGE se asocia al reflujo ácido gastroesofágico. La distensión gástrica, liberación de gastrina y colecistocinina inducen las relajaciones transitorias.
3. Motilidad anormal o inefectiva del cuerpo esofágico.
La falla motora el cuerpo esofágico, es decir, la peristalsis fallida o anormal de esófago, la cual mediante manometría es identificada esta falla muy frecuente en pacientes con ERGE teniendo relación directa con la gravedad de la enfermedad, esta falla provoca que el reflujo dure más tiempo, en consecuencia, que el ácido tenga mayor tiempo de contacto con la mucosa del esófago y por tanto una velocidad más rápida de desgaste de la mucosa.
4. Retraso en el vaciamiento gástrico: ocurre hasta en 60 % de los pacientes con ERGE y principal causa para el fallo de tratamiento con antisecretores de ácido.
5. Menor producción de saliva y sus componentes: pronunciada en pacientes con esofagitis por reflujo y fumadores, es un mecanismo debido a la saliva al tener un pH cercano a 7 neutraliza el ácido de la luz esofágica durante los episodios de reflujo.
6. Resistencia epitelial anormal: uno de los mecanismos que contribuyen a la inducción de pirosis, se debe a que los pacientes con ERGE tienen dilatación en los espacios intercelulares (DEI) provocando una mayor exposición del ácido a terminaciones nerviosas de la mucosa.

Entre los signos y síntomas más comunes en la ERGE se pueden clasificar en:

- Esofágicas: la pirosis, hipersalivación, odinofagia, disfagia que es la dificultad para deglutir, es decir, tener la sensación de que el alimento se atora en el esófago, por lo regular ocurre cuando la luz esofágica se reduce a menos de 13 mm, la hemorragia GI la cual es menos frecuente. Estos empeoran de acuerdo a la naturaleza de la comida, así como durante el periodo nocturno.
- Extraesofágicas: incluyen las manifestaciones pulmonares como asma bronquial, apnea, neumonía, bronquiectasia y fibrosis pulmonar idiopática, bronquitis crónica, tos crónica, dolor torácico no cardíaco y pérdida de esmalte en dientes, halitosis, caries dental, ardor oral, manifestaciones otorrinolaringológicas, v. gr. la disfonía, tos crónica, el dolor faríngeo, estenosis, otitis, laringitis y más raro carcinoma faríngeo, cáncer laríngeo, laringomalacia, laringoespasmo y sinusitis crónica.



Es de relevancia para este trabajo de investigación mencionar los tratamientos mediante el uso de fármacos y son los de mayor interés para el trabajo experimental, por lo tanto, cualquier otro tratamiento o consideración médica no se tomó en cuenta.

Tratamiento mediante uso de fármacos:

- Inhibidores de la bomba de protones: fármacos de elección en el tratamiento de ERGE, v.gr. omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol (todos estos se unen de forma covalente a la bomba de protones), otros que no son benzimidazoles sustituidos como los mencionados son soraprazan (inhibición competitiva con K^+ en la bomba de protones) y revaprazan (mismo mecanismo que soraprazan), otro inhibidor de la bomba de protones no benzimidazol es el tenatoprazol (tiene un anillo imidazopiridino, con vida media plasmática de 7 horas contra hora y media a 2 horas de los inhibidores actualmente disponibles).
- Antagonistas de los receptores H_2 de histamina: son indicados para ERGE no erosiva, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, etc.
- Pro cinéticos: solo en síntomas de retraso de vaciamiento gástrico como náuseas, domperidona, metoclopramida (tiene diversos efectos colaterales que frecuentemente obligan a suspenderla), cisaprida (actualmente ya no se usa por efectos colaterales cardiovasculares) y tegaserod (agonista de 5HT₄, disminuye en 50% la exposición del esófago al ácido y tiene menos efectos colaterales que los otros 3).

3.4.2 Esófago de Barret

Es una enfermedad adquirida por causa de un daño grave a la mucosa esofágica esta se define por una transformación en el epitelio escamoso normal a una metaplasia intestinal especializada (las células del recubrimiento epitelial escamoso del esófago pasan a un epitelio columnar intestinal con células calciformes) y donde la presencia de esta puede derivar en un adenocarcinoma esofágico y después en la posible unión esofagogástrica. Este cambio de epitelio es generalmente provocado por ERGE. El esófago de Barret (EB) se puede reconocer mediante una endoscopia para finalmente confirmarse por histopatología. El EB también se puede presentar en pacientes asintomáticos con ERGE. El EB tiene mayor incidencia en hombres y mujeres de raza blanca y menor frecuencia en raza afroamericana, lo cual sugiere una predisposición genética, el EB se presenta mayormente en hombres y personas de edad avanzada, así como en pacientes con una prevalencia de ERGE mayor a 5 años y sus respectivas complicaciones.

El EB se origina de células pluripotenciales de la capa basal del epitelio escamoso del esófago, este cambio de epitelio es considerado como un mecanismo protector, ya que al pasar al epitelio columnar ofrece una mayor defensa contra la acidez que se presenta en el tubo esofágico y aunque se considere mecanismo protector este cambio incrementa el riesgo a que se presente adenocarcinoma (cáncer de esófago).

Como tratamiento para EB se utilizan inhibidores de la bomba de protones y bloqueadores de H_2 al igual que en ERGE, por ello el interés sobre esta complicación del ERGE para que por medio de este estudio se ofrezca una alternativa a este tipo de medicamentos o para aumentar su efectividad. El tratamiento no ayudará a restablecer el epitelio formado, pero evita que el daño progrese por la presencia de acidez en el tubo esofágico.

3.4.3 Gastritis

Es un grupo de trastornos asociados a cambios inflamatorios en la mucosa gástrica que tienen diferentes manifestaciones clínicas, mecanismos casuales y características histológicas. Se considera un término histopatológico, el cual se presenta como una inflamación microscópica del estómago. La mucosa gástrica está sujeta a la interacción con diversos factores



que puede producir daño en esta y la cual deriva en una respuesta inflamatoria, v. gr. la naturaleza de la comida (irritantes, sal, etc.), alcohol, medicamentos, la bacteria *Helicobacter pylori* que se encuentran dentro de los factores exógenos, muchos de estos irritantes producen gastritis aguda y los factores endógenos como la secreción ácido péptica, factores inmunológicos, etc.

Tabla 31. "Causas de gastritis."⁹⁶

Aguda	Crónica
Medicamentos	Infección por <i>H. pylori</i>
➤ Aspirina y AINE's con actividad inhibitoria de la ciclooxigenasa 1	Autoinmunidad
➤ Hierro oral	Factores ambientales
➤ KCl	Irritación química
➤ Bifosfanatos	Reflujo biliar
➤ Fármacos antineoplásicos	Daño por radiación
➤ Efecto secundario de quimioembolización de la arteria hepática	Gluten
➤ Ingestión de metales pesados como sulfato de mercurio	Medicamentos (ticlopidina)
Alcohol	Enfermedad de Crohn
Cocaína	Sarcoidosis
Estrés (térmico, choque, sepsis o traumatismo craneal)	Granulomatosis de Wegener
Radiación	Hipersensibilidad a alimentos
Reflujo biliar	Infección por:
Isquemia	➤ Bacterias
Prolapso	➤ Virus
Reflujo alcalino	➤ Hongos
	➤ Parásitos (<i>anisakiasis</i>)

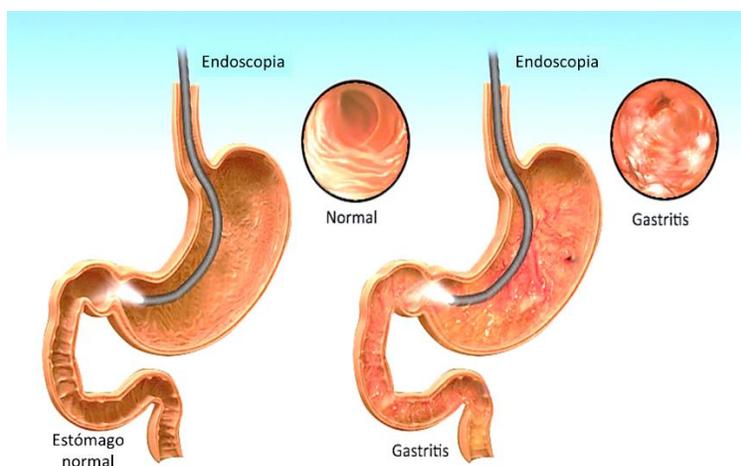


Figura 49. "Endoscopia del estómago normal (izquierda) y endoscopia con presencia de gastritis (derecha)."⁹⁷

⁹⁶ GARCÍA-Compeán, Diego et al. (2009). "Gastroenterología y hepatología: objetivos y su desarrollo". Editorial El manual moderno. Ciudad de México. México. Págs. 58 y 59.

⁹⁷ San José. Functional Medicine. <http://sanjosefunmed.com/gastritis> Recopilado: 15 de enero de 2016.



Tabla 32. Tratamiento de la gastritis a base de medicamentos.

Aguda	Crónica
Antagonistas de receptores H ₂	Pro cinéticos
Inhibidores de la bomba de protones	Agentes protectores (cuando hay daño en mucosa)

3.4.4 Úlcera péptica

Son defectos de la mucosa GI o lesiones localizadas las cuales sobrepasan la *muscularis mucosae* e incluso puede llegar a la capa serosa, en esta enfermedad se presenta inflamación y necrosis, se puede desarrollar en diversas porciones del tubo digestivo expuestas a la acción de HCl y pepsina. Su localización más frecuente es en estómago (úlceras gástricas) y duodeno (úlceras duodenales) aunque también existen úlceras esofágicas, se mencionaran primordialmente las úlceras gástricas (UG), estas se asocian con frecuencia a gastritis multifocal atrófica, normo o hipersecreción ácida, así como vaciamiento gástrico retardado, la UG se desarrolla con mayor frecuencia en la unión del cuerpo con el antro, unión gastroduodenal y en los límites del estómago y esófago, la úlcera duodenal (UD) se asocia con gastritis antral difusa no atrófica, hipersecreción ácida y vaciamiento gástrico acelerado, se presenta con mayor frecuencia en pacientes con gastritis antral debida a *H. pylori*. La causa más frecuente es el consumo de AINE's o aspirina y el sinergismo del efecto causado por estos fármacos con alcohol que aumenta el daño a la mucosa gástrica. Con respecto a la edad la UG es más frecuente de 50 a 80 años, esta enfermedad es considerada como multifactorial. Al tratar sistemas de gastrorresistencia por conveniencia solo se mencionarán las UG.

“Las úlceras gástricas fueron clasificadas por Johnson de acuerdo a su localización y asociación con la úlcera duodenal en 4 tipos:

- Tipo I: localizadas en el cuerpo gástrico, llamadas úlceras gástricas proximales o del cuerpo. Frecuentemente se localizan en la curva menor, cerca de la cisura angularis, en la zona de transición entre la mucosa oxíntica y antral.
- Tipo II: tienen una distribución proximal a las del tipo I, pero se presentan en asociación con úlceras duodenales, o del canal pilórico.
- Tipo III: ocurren en la región pre pilórica en una zona hasta 2 – 3 cm del píloro, ya sean solas o asociadas con úlcera duodenal.
- Tipo IV: se presenta en el área del cardias.”⁹⁸

La predisposición genética es un factor de riesgo, la prevalencia se ve aumentada hasta 3 veces en parientes con primer grado de consanguinidad contra la observada en la población general, aunado a esto la presencia del grupo sanguíneo O se asocia con un discreto aumento de incidencia de UD, así como la presencia elevada de pepsinógeno I. La UD ocurre de forma más temprana, por lo general en los primeros 20 años de edad con respecto a la gástrica. La prevalencia de úlcera péptica se da en mayor porcentaje en hombres que en mujeres.

La dieta (naturaleza de los alimentos) es uno de los factores que predispone a esta enfermedad como el consumo de café, el cual estimula la secreción ácida como se mencionó en la parte de fisiología del estómago, esta estimulación produce en muchas personas síntomas dispépticos, se aumenta la presencia de úlceras por medio de un efecto sinérgico por la combinación de efectos producidos por ERGE, gastritis y úlceras. También se incluyen dentro del factor dieta las bebidas de cola, irritantes, cítricos, sal y salsas comerciales, las cuales dentro de sus ingredientes tienen ácido acético que en consumos excesivos pueden desgastar o dañar la mucosa gástrica. Los factores psicológicos se presentan en UD y son de

⁹⁸ ALVARADO Bestene, Jaime et al. (2006) Gastroenterología y hepatología”. 2da ed. Editorial Celsus. Bogotá. Colombia. Pág. 529



alta importancia en pacientes sujetos a tensión, estrés o angustia. El consumo de cigarrillos es otro factor (tabaquismo) y retarda la cicatrización de úlceras pépticas, por ende, es más frecuente el riesgo de desarrollar úlceras pépticas en personas fumadoras. Se han propuesto varios mecanismos para tratar de explicar la participación del cigarro en el desarrollo y prevalencia de estas úlceras como el acelerado vaciamiento gástrico, promoviendo la acidificación en duodeno, aumento en la secreción ácida basal, disminución en la secreción pancreática de NaHCO_3 , alteración en la motilidad gastroduodenal, aumento de reflujo gastroesofágico, etc.

El alcohol es otro factor que se suma a la prevalencia de UG's ya que en bebidas con bajo porcentaje de alcohol estimulan la secreción de ácido y dependerá si el paciente presenta otras enfermedades como EB, ERGE o gastritis, el alcohol tendrá un efecto significativo con el consumo simultáneo de AINE's, ya que el efecto simultáneo tendrá un mayor impacto sobre la mucosa gástrica. Estos medicamentos son el último factor por el cual pueden desarrollarse UG y UD, las estimaciones son de 1 de cada 10 pacientes que reciben AINE's como tratamiento tienen úlcera gástrica activa y representan una de las causas más relevantes para esta enfermedad. Todos los AINE's causan dispepsia y las lesiones en tracto digestivo alto pueden ser petequias, erosiones y hemorragias intramucosas. Las alteraciones GI se atribuyen al efecto inhibitor sobre la COX-1 (ciclooxigenasa 1, constitutiva) reduciendo la producción de prostaglandinas gastroprotectoras PGE2 y PGI2. Los efectos se ven más frecuentemente al mes de tratamiento con estos medicamentos, así mismo estos aumentan la probabilidad de complicaciones. La causa más frecuente de sangrado digestivo alto es la úlcera péptica y de acuerdo a estadísticas de Norteamérica el 50 % de los casos es por consumo de AINE's o aspirina.

Los síntomas de la úlcera son inespecíficos con frecuencia hay dolor, ardor, hambre dolorosa, molestia en epigastrio, dolor quemante también se puede presentar vómitos, náusea, pirosis y hay pacientes asintomáticos. Las complicaciones más frecuentes son hemorragias seguidas de perforación y/o penetración y obstrucción. Para su diagnóstico los métodos convencionales son radiografía y endoscopia. El tratamiento con uso de medicamentos reside en el uso de antiácidos, bloqueadores de H_2 , inhibidores de la bomba de protones, sucralfato (sal compleja de sulfato de sucrosa e hidróxido de aluminio) y misopristol.

IV. Sistemas gastrorretentivos

4.1 Introducción

Los sistemas gastrorretentivos o formas de dosificación de retención gástrica (GRDFs) son diversas formulaciones para la administración de fármacos, los cuales fueron diseñados con el primordial propósito de poder ser retenidos en el estómago durante un tiempo prolongado para poder liberar al fármaco de forma sostenida y prolongada en el tracto GI superior, en la parte estomacal que funge como reservorio.

En la liberación controlada de un API, un fármaco X necesita de un vehículo, dispositivo o matriz en el cual sea depositado, en el cual después de un tiempo empiece a ser liberado el fármaco de forma controlada, uno de los principales objetivos de la liberación controlada por vía oral es la zona del estómago, en donde dicho órgano puede fungir como un órgano diana o puede ser utilizado como depósito para la liberación del fármaco en un sitio específico. Es de gran interés el mantenimiento del fármaco en el estómago sobre todo para aquellos fármacos donde la absorción no es homogénea en el GIT.

Se han utilizado ampliamente para mejorar la terapia de diversos medicamentos, la incorporación de fármacos en un sistema de liberación controlada (CR), el cual libera al fármaco en el estómago durante un periodo de tiempo prolongado puede dar lugar a ventajas terapéuticas significativas debido a diversos aspectos farmacocinéticos (PK) y



farmacodinámicos, en consecuencia, a diversos aspectos biofarmacéuticos de interés. Las GRDFs permiten la liberación sostenida y prolongada del fármaco en GIT superior. Un factor dependiente es la ventana de absorción, por ejemplo, un fármaco cuya ventana de absorción se encuentre en ID superior no podrá desarrollarse con las formas convencionales, debido a que el tiempo de interacción con el sitio de absorción será escaso por causa de una liberación pobre y, por lo tanto, la absorción será poca proporcionalmente a la biodisponibilidad, en consecuencia necesitan ser formulados para tener un mayor tiempo de retención gástrico, lo cual por ende nos dará una mayor biodisponibilidad. El enfoque de interés para el trabajo experimental que se desarrolló en este tópico de tesis es la de comprimidos hinchables y flotantes, ya que son fácilmente tragados y alcanzan un tamaño significativamente mayor en el estómago. Conforme se termine liberando el fármaco, las dimensiones de esta forma farmacéutica se reduzcan al mínimo para conseguir la evacuación del estómago. Los dos fenómenos mencionados con antelación en sinergia permiten soportar el peristaltismo y contractilidad mecánica del estómago. En varios artículos, así como en la literatura se han demostrado resultados satisfactorios en estudios preclínicos y clínicos en los que se evalúan sistemas hinchables, sistemas flotantes o la mezcla de los dos en sinergismo, demostrando que mejoran las propiedades de absorción.

La retención gástrica favorece tanto para prolongar el tiempo de residencia de una forma farmacéutica en el estómago, así como para la administración de fármacos de forma local, en contraste hay fármacos que no son ideales para estas formulaciones como aquellos que dañan la mucosa gástrica, v.gr. fármacos inestables en medio ácido, aquellos que pueden ser fácilmente absorbibles durante todo el GIT, así como AINE's o aspirina. Una forma de aumentar la retención gástrica y no entra específicamente dentro de los diversos sistemas gastrorretentivos es la administración de fármacos que reducen motilidad gástrica y por ende aumentan el tiempo de retención gástrica de otros fármacos que se puedan administrar de forma concomitante con los primeros como el caso de la metoclopramida.

El logro de la gastrorretención depende de una forma que sea capaz de soportar los movimientos contráctiles resultado de las ondas peristálticas del estómago, así como la constante molienda que se presenta, por lo tanto, esta forma de dosificación requiere que sea resistente al vaciado gástrico mientras se libera el fármaco y está cumpliendo su función, así mismo requiere de la facilidad de su expulsión del estómago tras haber cumplido con su objetivo. Hay diversos sistemas que entran dentro de la clasificación de gastrorretentivos, los cuales incluyen sistemas de baja densidad variable, sistemas dependientes del tamaño (hinchable y expandible), bioadhesivos, sistemas apoyados por recubrimientos múltiples, sistemas asistidos y magnéticos que se describen en los siguientes puntos. Se han llevado varias tecnologías a estudios clínicos como la mucoadhesiva, las dependientes del tamaño y densidad. La nueva tendencia para mejorar los sistemas flotantes es el uso de unidades múltiples, las cuales mejoran la retención gástrica, otras mejoras es la combinación de estos fenómenos como con la mucoadhesión.

Se ha observado que la dieta es un factor importante para la gastrorretención sobre todo en función de la ingesta de calorías y varios autores mencionan la relación proporcional que ocurre de la gastrorretención con respecto a la ingesta calórica. Una desventaja es durante la aplicabilidad y predicción del comportamiento *in vivo*, la cual sigue siendo difícil para una práctica clínica exitosa.

La retención gástrica en la administración de fármacos por vía oral es un tópico de gran interés e importancia, debido a que hay grandes oportunidades para investigadores para llegar a un sistema robusto, terapéuticamente eficaz y factible en el aspecto económico. Pero se requiere de un vínculo constructivo entre la industria, las diferentes academias y universidades para trabajar con eficacia y poder obtener diseños, formulaciones, tecnologías y caracterizaciones factibles de estos sistemas.



4.2 Objetivos y aplicaciones

Tabla 33. Objetivos y aplicaciones de las formas de dosificación gastrorretentivas.

Objetivos	Aplicaciones
Liberación controlada del fármaco.	En API's con estrecha ventana de absorción.
Mejorar significativamente el resultado terapéutico.	Para fármacos ácido – resistentes.
Mejorar la absorción y biodisponibilidad.	Fármacos que se absorben rápido en GIT y con degradación en colon.
Retener el sistema por lo menos 6 horas en el estómago.	Antibióticos.
	Fármacos que actúan de forma local en el estómago.
	Fármacos que son inestables en intestino o colon.
	API's poco solubles en medio básico.

Tabla 34. “Retos a superar para el diseño de GRDFs.”⁹⁹

Retención	Se requiere un vector para permanecer en el estómago durante al menos 6 h, preferiblemente en ayunas, lo que será el estándar oro; DepoMED tiene metformina HCl ER para diabetes tipo 2 y ciprofloxacino HCl para infecciones urinarias ambos requieren de una comida rica en calorías para mostrar retención gástrica; Intecpharma tiene una píldora acordeón que muestra una retención gástrica de 6 h después de la comida baja en calorías.
Administración	Necesita ser administrado por vía oral y tiene que ser en forma de tableta, encapsulado o mediante macropartículas.
Diseño	En caso de tener un diseño simple para facilitar la escalación.
Carga del fármaco	En caso de contener una cantidad sensible de fármaco.
Liberación controlada del fármaco	En caso de liberar el fármaco de manera controlada.
Eliminación	Tiene que ser eliminado del cuerpo después de que se complete su función, puede ser biodegradable o desintegrable.
Efectos sobre la motilidad gástrica	No debería afectar patrón de vaciamiento gástrico.
Efectos adversos	No debe imponer irritación local y sensibilización.
Seguridad y toxicidad	No debería ser una amenaza física como la obstrucción del esófago.
Fuerte	Debe ser mecánicamente fuerte para resistir las presiones de estómago, especialmente durante las contracciones de limpieza en ayunas.
Modelos animales	Un modelo animal apropiado debe ser seleccionado para los principales estudios de prueba, los perros y los cerdos no son buenos modelos para estudios de retención gástrica; la principal prueba de gastrorretención se debería llevarse a cabo en los seres humanos.
Diseño de estudio	El diseño de estudios clínicos sería muy difícil debido a los numerosos factores que influyen.
Factibilidad	El diseño debe ser posible en términos de materiales, equipos y tecnología.

⁹⁹ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). “Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice”. Editorial Wiley. New Jersey. USA Pág. 188.



4.3 Absorción gastrointestinal

Las vías enterales tienen una absorción de los API's desde el estómago pasando por el intestino delgado y grueso, por lo tanto, es el sitio de absorción que presenta mayor número de nutrientes, diversos factores pueden facilitar dicha absorción como la acción peristáltica del estómago, secreción de enzimas y ácido clorhídrico (HCl), vellosidades y microvellosidades del intestino, venas y vasos linfáticos ubicados en esta región.

La absorción del API en diferentes regiones del GIT es diferente, el tiempo de residencia dentro de cada segmento del GIT puede tener un alto impacto en el desempeño de los sistemas orales de liberación controlada. El transporte del API al cruzar el epitelio intestinal en cada segmento no es uniforme y en general este tiende a decrecer moviéndose de este modo por el GIT, si un API solo se absorbe en el segmento superior del GIT es sabido que tendrá una ventana de absorción, por lo tanto, al presentar esta ventana se puede ajustar la velocidad de liberación en diferentes segmentos del GIT. El API debe permanecer en solución y no fijarse en los alimentos u otros materiales del tubo digestivo, debe ser químicamente estable para resistir el pH de GIT o usar tecnologías para ayudar con este inconveniente, a su vez será resistente a la degradación enzimática en la luz, este API se debe difundir a través de la capa mucosa sin fijarse en ella, a través de la capa acuosa estática y por la membrana GI.

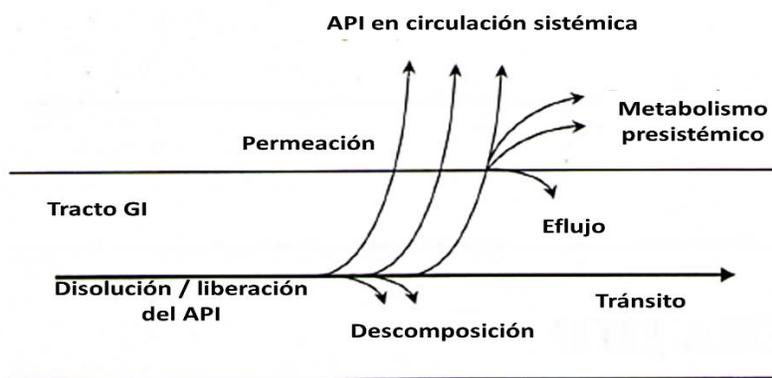


Figura 50. "Proceso de absorción oral a través del GIT."¹⁰⁰

Para algunos API's el aclaramiento presistémico puede ocurrir en algunos sitios del GIT y afecta la absorción del API, la degradación presente en los sistemas administrados oralmente puede ocurrir por hidrólisis en el estómago y digestión enzimática en los fluidos gástricos e intestinales. El pH de los líquidos varía considerablemente en el GIT, el líquido gástrico es muy ácido.

La biotransformación (BT) es principalmente en el hígado y también puede ocurrir en la pared intestinal, BT por microorganismos (m.o.) en el colon para posteriormente entrar a circulación sistémica, las degradaciones se presentan de forma variable, tanto altas como bajas haciéndolas dependientes para la absorción, el aclaramiento presistémico para estos API's es determinado por el sitio de absorción.

Los sistemas destinados para la liberación controlada generalmente presentan dificultad para la correlación *in vitro* – *in vivo* (IV – IV), pero aun así esta correlación es muy valiosa en la predicción del rendimiento del API *in vivo* sobre la base de ensayos de disolución *in vitro*, esta dificultad reside en varios factores como el tiempo de tránsito variable en diversos segmentos del GIT, capacidades de absorción no uniformes y el aclaramiento presistémico.

¹⁰⁰ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). "Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice". Editorial Wiley. New Jersey. USA Pág. 34.



Los API's deben atravesar varias membranas celulares con ciertas características semipermeables antes de llegar a la circulación general. Estas membranas actúan como barreras biológicas que en muchos de los casos de forma selectiva impiden el libre paso de las moléculas del API, debido a estas barreras la cantidad de API absorbido en la mayoría de los casos es menor a la que teóricamente ingresaría al paciente de forma intravascular, excepto por segmentos limitados del aparato digestivo, en donde la circulación venosa drena tanto al sistema porta como venas afluentes directas de la vena cava inferior, la cantidad absorbida llegará al hígado para realizar la BT antes mencionada.

Tabla 35. Factores que pueden afectar la absorción de los API's.

Factores Fisicoquímicos	Factores fisiológicos
PM	Área superficial para la absorción
pH, pKa	Volumen del líquido en el sitio de administración
Grado de ionización	Presencia o ausencia de enzimas necesarias para la BT
Coefficiente de partición lípido – agua	Vaciamiento gástrico, pH de los segmentos, tránsito GIT
Permeabilidad de la membrana en el sitio de absorción	Afinidad por proteínas plasmáticas o tejidos
Tamaño de partícula	Glicoproteínas P

La mayoría de los API's se absorben en el tubo digestivo de forma pasiva, los API's con pH ácido se mantendrán en el estómago en estado no ionizado siendo absorbidos a este nivel rápidamente y en la primera porción del ID, por el contrario, los básicos se absorben mejor en el intestino. La mayoría de los API's administrados por vía oral se absorben en el intestino delgado, por lo tanto, la velocidad de vaciamiento gástrico influye en el grado y cantidad de absorción de un API.

4.4 Retención gástrica y vaciamiento

El vaciamiento gástrico para los líquidos ocurre en función del gradiente de presión del estómago y el duodeno. Las ondas lentas y sostenidas dan la presión basal del estómago, las ondas rápidas tienen poco efecto sobre la presión. La deglución y la distensión producen una rápida relajación en las paredes proximales del estómago por inhibición de las contracciones sostenidas. Esto constituye la relajación receptiva que permite la función de reservorio del estómago manteniendo una presión intra – gástrica baja. Esta relajación mediada por mecanismos neurales y hormonales mediante neuronas vagales inhibitorias como se mencionó en la parte de la fisiología del tracto gastrointestinal. El vaciamiento para los líquidos lo controla el estómago proximal, el cambio de las contracciones lentas y sostenidas en esta zona lleva a cabo el vaciamiento de los líquidos. El vaciamiento aumenta en relación al aumento de la presión intra – gástrica. El vaciamiento de los sólidos ocurre solo en forma licuada hacia el duodeno, las partículas son retenidas hasta tener un tamaño menor a 2 mm. Esto ocurre en el estómago distal en donde se dan las fluctuaciones de la actividad eléctrica que determinan la frecuencia y la velocidad de las contracciones. La frecuencia normal es de 3 a 4 ciclos por minuto, sin embargo, un cambio de potencial más rápido aparece con la acción de los NT's. Las contracciones del estómago distal son las ondas peristálticas que avanzan distalmente, las cuales aumentan de amplitud y velocidad a medida que se propaga. Después de las comidas hay conjuntos rítmicos de estas ondas que conforman el patrón post prandial que tiene función propulsiva pero también de trituración y mezcla de las partículas. Conforme evoluciona la onda peristáltica se acerca al antro y, por lo tanto, se cierran este y el píloro, de esta manera son reducidos los sólidos gradualmente hasta conformar el contenido gástrico o quimo, esta zona también es controlada por mecanismos hormonales y neurales mencionados con anterioridad.

Los sólidos que no se pueden reducir a partículas menores de 2 mm son eliminados del estómago, mediante un mecanismo consistente en una actividad electromecánica que tiene lugar en el periodo interprandial del estómago distal hasta el intestino. El ciclo ocurre aproximadamente cada 2 horas, complejo motor migratorio, compuesto por cuatro fases.



Fase I: un periodo de inactividad motora con esporádicos potenciales de acción con duración de 30 – 60 minutos.

Fase II: contracciones peristálticas intermitentes que aumentan de frecuencia y amplitud de 20 a 40 minutos.

Fase III: de 10 a 20 minutos hay restos de contracciones peristálticas que ocurren con cada potencial de marcapaso, unas 3 contracciones por minuto. En el periodo interdigestivo, contrariamente a lo que ocurre en el periodo prandial, el píloro permanece abierto, de forma que los sólidos no digeridos son barridos del estómago por el complejo motor migratorio.

Fase IV: es un corto periodo de mezcla entre la intensa actividad electromecánica de la fase I, II y III alrededor de 5 minutos. El ciclo del complejo se esquematiza en la parte de motilidad gástrica para el periodo interdigestivo.

Las soluciones calóricamente inertes, las iso – osmolares, son evacuadas rápidamente, la acidez retarda el vaciamiento gástrico mediante sensores de acidez presentes en el duodeno, que actúan por mecanismos neurales, el ácido no se vierte en el duodeno a una velocidad superior a la que permite su neutralización por parte de secreciones pancreáticas y duodenales. Los ácidos grasos son potentes inhibidores del vaciamiento gástrico, los receptores parecen estar localizados en el yeyuno proximal. A mayor densidad calórica por mL, menor es el vaciamiento gástrico.

Al considerar la formulación de sistemas gastrorretentivos se debe pensar en sistemas los cuales soporten diversos factores mencionados durante esta parte del vaciamiento gástrico, así como otros mencionados con antelación, el sistema debe ser capaz de mantener la integridad física de la matriz a pesar de los movimientos y contracciones mencionadas en el complejo motor migratorio, deben conseguir permanecer en el estómago por lo menos con un tiempo de 6 horas de residencia gástrica, por lo tanto, deben ofrecer buenas propiedades de flotabilidad en el caso de sistemas de baja densidad o sistemas asistidos por gas, así como una fuerza en los geles formados en los sistemas a base de matrices poliméricas para resistir los movimientos y contracciones que ocurren en los diferentes ciclos, en el caso de los sistemas multiunidades deben ser capaces de mantenerse a flote en fluidos gástricos sin adherirse a la comida o al quimo. De igual forma no tienen que ser eliminados antes de tiempo y puedan liberar el API de forma controlada.

4.5 Tipos de formas de dosificación gastrorretentivas (GRDFs)

4.5.1 Tecnologías dependientes del tamaño

Estas tecnologías se pueden clasificar en dos, hinchable y expandible (o ampliado). En los dos casos su aumento de tamaño supera al del píloro en condiciones normales asegurando la retención en el estómago. Las dos tecnologías tienen un aspecto compacto antes de la administración, la diferencia ocurre en el desarrollo de estos, los expandibles se desarrollaron por medios físicos, en tanto los hinchables se desarrollan mediante el resultado de interacciones físico-químicas. Las dos tecnologías comparten una desventaja y es la posibilidad de adquirir un tamaño considerable con relación al tubo esofágico durante la deglución, lo cual dificultaría esta o podría quedar atorada la forma farmacéutica en el esófago.

A. Sistemas hinchables

Las técnicas aplicadas para lograr la expansión de estos sistemas suelen ser por hinchamiento o despliegue, donde en la mayoría de los casos el mecanismo de preferencia es por hinchamiento, se utiliza un polímero hidrófilo dentro de la formulación siendo la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) el polímero más estudiado y caracterizado en estos sistemas, así como en bioadhesivos y flotantes, por lo tanto, se puede considerar como un polímero de referencia, otro polímero de uso común es el óxido de polietileno o la combinación de estos dos para formar un hidrogel. Otra forma de expandir estos



sistemas es mediante una capa de gas ocluido, debido a la presión osmótica, lo cual relaciona la tecnología de recubrimiento junto con sistemas flotantes, las cuales se tratarán en los siguientes enfoques de GRDFs. “El uso de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) aumenta la retención gástrica debido al aumento de la viscosidad aparente, utilizando polímeros aniónicos se han secretado de forma satisfactoria del estómago de forma protonada, en estudios realizados en humanos y perros con ayuno en comprimidos hinchables de riboflavina, el comprimido seco al entrar en contacto con el fluido gástrico humano se hincha rápidamente proporcionando una liberación del fármaco de orden cero durante un periodo de 24 h y comparado con los estudios en perros *in vivo*, mostraron que la forma farmacéutica hinchable permanecía en el estómago durante más de 9 h seguido de su desintegración para alcanzar al colon en 24 h. Datos farmacocinéticos obtenidos de la excreción urinaria en humanos, mostraron que la biodisponibilidad depende del tamaño del comprimido. En comparación con una forma de liberación inmediata la forma gastrorretentiva muestra tres veces mayor la biodisponibilidad que la de forma inmediata”.¹⁰¹

Cabe destacar que estos sistemas hinchables pueden presentar dos tipos de hinchabilidad la primera es de forma axial, es decir, en cuanto al espesor del sistema y el segundo es de forma radial con respecto al diámetro de los sistemas, dependiendo de la naturaleza del polímero a utilizar pueden tener una relación de hinchabilidad axial y radial proporcional o un aumento pronunciado en alguno de ellos. Como podemos observar a continuación se presentan tres tipos de sistemas con diferente hinchabilidad.

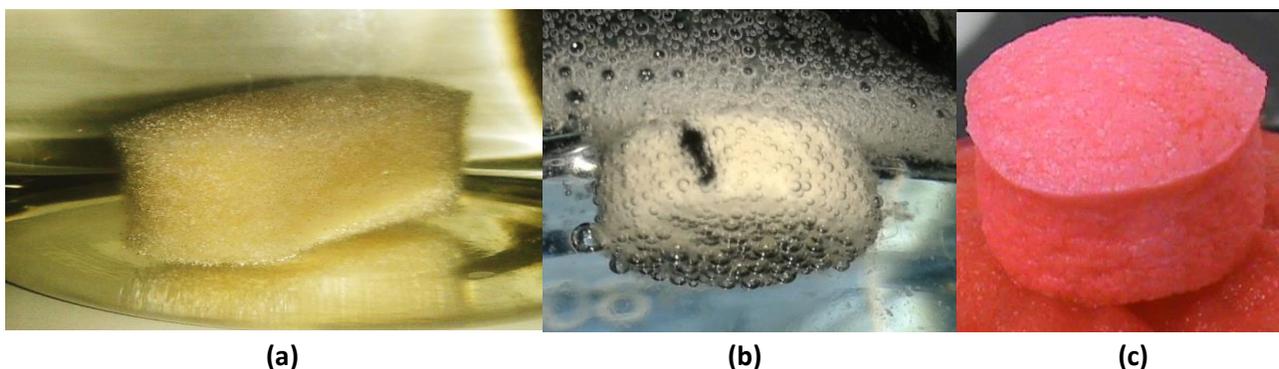


Figura 51. Diferentes sistemas que hinchan con el uso de diferentes materiales poliméricos. (a) Matriz a base de alginato, (b) matriz a base de goma xantana y (c) matriz a base de HPMC con desintegrante.

La hinchabilidad de los sistemas destinados para una forma gastrorresistente es dependiente del medio de disolución, es decir, dependiente del pH, así como del polímero a utilizar, todos ellos tienen diferente grado para asimilar el medio en sus cadenas y lograr un nivel suficiente de relajación para poder obtener niveles proporcionales de hinchabilidad, en contra parte también depende de la velocidad de erosión que presenten los sistemas en el medio o con la interacción con algunos iones (cationes) para aumentar su grado de hinchabilidad o de erosión, aunado a estos factores la elección del tipo de diluyente es importante en las matrices poliméricas. V. gr. el uso de celulosa microcristalina *per se* tiene características hinchables.

“De los primeros enfoques reportados fueron los que se realizaron en los 80’s por Mamajet y Moyer, así como los que realizaron paralelamente Urquhart y Theeuwes, los primeros desarrollaron un sistema compuesto por un reservorio del

¹⁰¹ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). “Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice”. Editorial Wiley. New Jersey. USA pág. 194



fármaco rodeado por un agente hinchable que se expande y una membrana externa elástica permeable, el cual controla la liberación del fármaco, con respecto a los segundos autores desarrollaron un sistema que contiene pequeñas microesferas que contienen a su vez al fármaco, recubiertas por una cera que ejerce el control de la liberación, estas dispersas en una matriz hidrofílica hinchable, el esquema de estos dos se presenta en la imagen de abajo.”¹⁰²

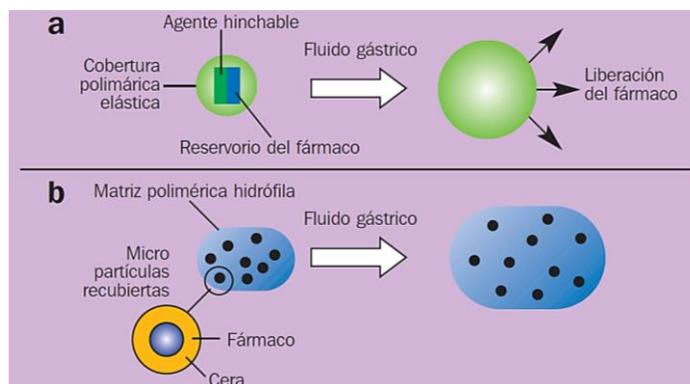


Figura 52. “Sistemas gastroretentivos. Desarrollados por Mamajet y Moyer (a); Urquhart y Theeuwes (b).”¹⁰³

El sistema (a) se constituye por un reservorio del API rodeado por un agente hinchable que se expande y una membrana externa elástica permeable, la cual controla la liberación del API. El sistema (b) al presentar el fenómeno de hinchabilidad las microesferas son liberadas en el estómago y el fármaco liberado lentamente desde el reservorio después de la hidrólisis y erosión del recubrimiento.

Los sistemas hinchables son diseñados para la liberación de un API y que puedan prolongar el tiempo de permanencia gástrica después de la administración oral, en particular el sitio y el control de la liberación del API será útil para lograr un nivel controlado en plasma, así como la subsecuente mejora en la biodisponibilidad. En los últimos años los avances científicos y tecnológicos se han realizado en parte para la superación de adversidades fisiológicas como son el tiempo de residencia gástrica que comparado con los convencionales es muy corto y los tiempos impredecibles de vaciamiento gástrico, el uso de sistemas gastroretentivos hinchables ofrecen varias ventajas como para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, así como la liberación de API's con ventana de absorción pequeña logrando mediante la hinchabilidad de los sistemas comúnmente en sinergia con una bioadhesión o flotación, la liberación del API de forma controlada desde el estómago para que el API sea absorbido de forma continua y prolongada. Como se ha mencionado mejora la absorción del API debido al aumento de la retención gástrica, a su vez mejoran el cumplimiento del tratamiento por el paciente y facilidad de administración al disminuir el número de dosis utilizadas. También minimizan la irritación de la mucosa debida a los API's, por la liberación lentamente del API a una velocidad controlada.

Después de ser deglutido el sistema, estas formas de dosificación se hinchan en función del tiempo hasta un tamaño que impide su paso a través del píloro, como resultado se obtiene un sistema el cual se retiene en el estómago por un tiempo prolongado, estas matrices permanecen en la cavidad gástrica durante varias horas, incluso en el estado alimentado. Al entrar en contacto con los fluidos gástricos estos sistemas quedan embebidos en el medio y posteriormente se hinchan. La extensa hinchabilidad de estos sistemas a base de polímeros es el resultado de la presencia de reticulaciones fisicoquímicas en la pared o red del polímero hidrofílico. Ocurre un equilibrio entre la hinchabilidad y la duración de esta, en función del grado de reticulación de las cadenas poliméricas, por lo tanto, un alto grado de reticulación retardará la capacidad de hinchabilidad del sistema manteniendo la integridad física de la matriz por un tiempo prolongado.

¹⁰² Jiménez Kairuz A., D. Palma S., Allemandi D. Sistemas gastro-retentivos de liberación de fármacos. Farmacotecnia. 2006. 47: 22

¹⁰³ Jiménez Kairuz A., D. Palma S., Allemandi D. Sistemas gastro-retentivos de liberación de fármacos. Farmacotecnia. 2006. 47: 21



Generalmente los agentes que inducen la hinchabilidad en los sistemas son polímeros que hinchan de 10 a 1000 veces su propio peso colocado en medio acuoso. Como se observó en la figura 51, generalmente las clases de sistemas respecto a las propiedades hinchables se pueden tener matrices hinchables, superdesintegrantes y dispositivos que hinchan.

Es común el uso de derivados de celulosa debido a que estos *per se* tienen características hinchables, en los estudios que realizaron Zuleger S. et al. comparan la interacción de las matrices de metil hidroxietilcelulosa, metil hidroxipropilcelulosa y Pharmacoat® 606 (HPMC) en un medio acuoso (agua desionizada), en donde su objetivo principal fue la investigación exhaustiva de la hinchabilidad de comprimidos a base de hidrocoloides para la liberación del API por difusión, erosión, erosión de las partículas poliméricas a fin de revelar las diferencias en el comportamiento hinchable responsable de los mecanismos de liberación del API, en estos estudios observaron la hinchabilidad para las matrices de liberación controlada por difusión con el uso de metil hidroxipropilcelulosa, mientras que se utilizaron sistemas de control de erosión con el uso de Pharmacoat® 606, los cuales se caracterizan por una hinchabilidad limitada y erosión rápida del polímero, por último la erosión controlada por partículas del polímero debido al uso de metil hidroxietilcelulosa del cual se confirmó la importancia de la cantidad de fibras insolubles, hacen presente la hinchabilidad de cada polímero y como se da por varios factores, entre ellos el tipo de polímero, grado de metoxilación, grado de viscosidad, etc. Los grados de hinchabilidad obtenidos por estos tres materiales poliméricos derivados de la celulosa se presentan en la figura 53.

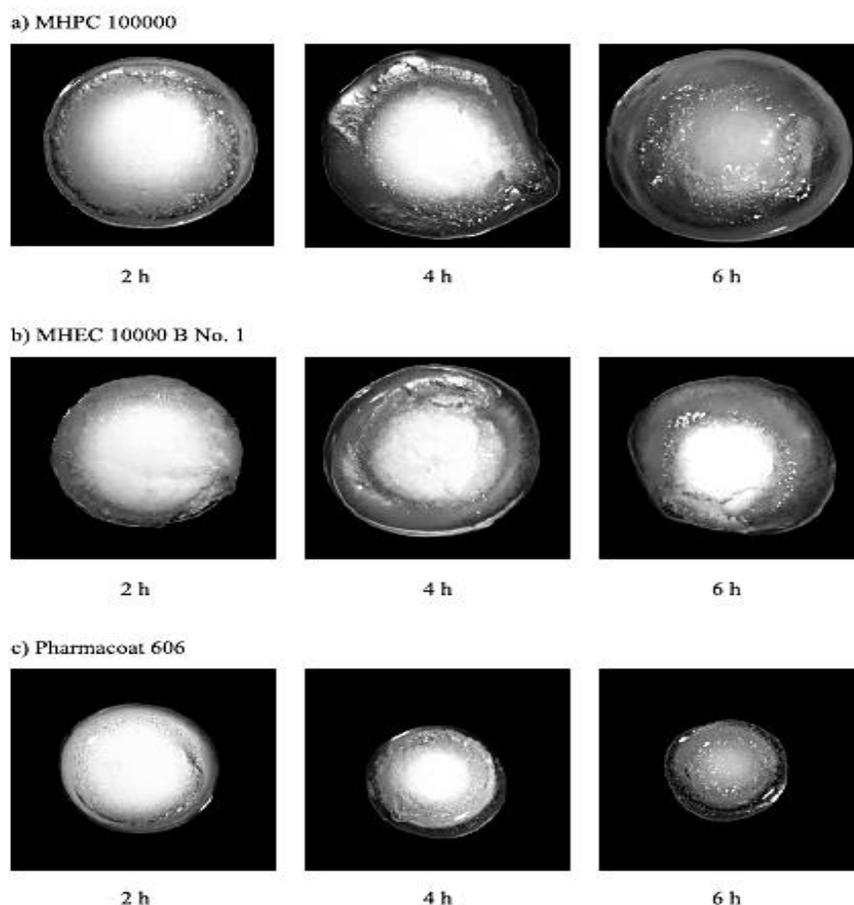


Figura 53. “Fotomicrografías de tabletas después de la hinchabilidad bajo condiciones estáticas en agua desionizada. (MHPC = metil hidroxipropilcelulosa y MHEC = metil hidroxietilcelulosa).”¹⁰⁴

¹⁰⁴ Zuleger S., Fassihi R., Lippold B.C. Polymer particle erosion controlling drug release. II. Swelling investigations to clarify the release mechanism. Int. J. Pharm. 247 (2002) 34.



El uso de hidrogeles convencionales es limitado debido a que presentan una lenta cinética en el hinchamiento, una forma de mejorar esto es hacer que el hidrogel sea poroso o superporoso (la estructura del poro es abierta y conectada), la desventaja de este enfoque es que dependerá en mucho de las propiedades mecánicas para la obtención de mejores cinéticas de hinchamiento, además de que entre más porosa sea la estructura del hidrogel será más débil esta. Se puede observar lo anterior en estudios realizados por Chen et al. los cuales se basan en comparar un hidrogel superporoso convencional y un hidrogel superporoso con propiedades mecánicas mejoradas, esto se logró utilizando croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®) un superdesintegrante, en gastrorretención es mejor tener las propiedades mecánicas mejoradas, utilizando placebos, obtuvieron retención gástrica en ayunas de 2 – 3 h en modelos animales (perros) y bajo condiciones de alimentación de aproximadamente 24 h. La figura 54 explica el mecanismo de gastrorretención de un hidrogel superporoso.

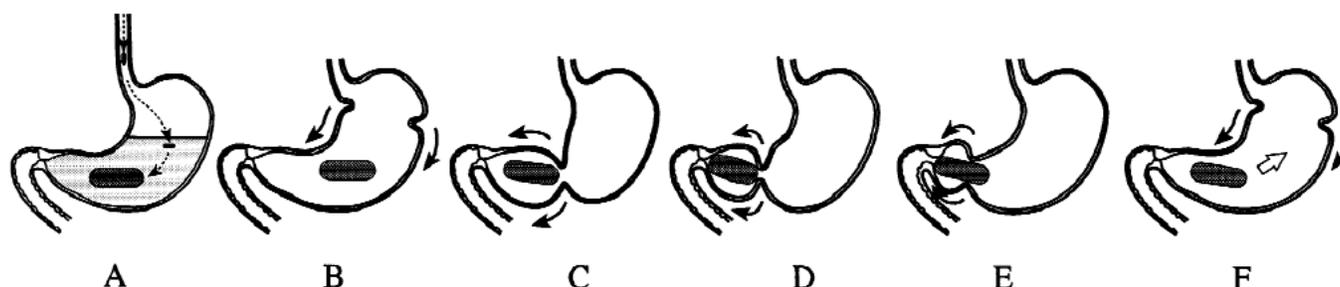


Figura 54. “Secuencia propuesta del hinchamiento de un hidrogel superporoso seco, la superación de posteriores presiones gástricas y contracciones gástricas para lograr la gastrorretención.”¹⁰⁵

Durante el transcurso del tiempo se ha tratado de mejorar este enfoque del uso de hidrogeles superporosos en retención gástrica, desde la optimización de la generación de espuma y gelificación de estos, pasando por la generación de híbridos de estos sistemas utilizando iones mixtos que afectan la capacidad de gelificación para obtener propiedades similares al caucho, llegando hasta la administración de estos mediante su encapsulación dentro de cápsulas de gelatina o HPMC, últimamente se han formulado a base de mezclas con quitosano. La conclusión a la que se ha llegado referente a este enfoque, como se había dicho es optimizar el ajuste de la gelificación y procesos de formación de espuma o gel, ya que estos factores son dependientes del hinchamiento del sistema, así como la densidad del mismo. En la figura 55 se puede observar evidencia mediante microfotografías de los canales bien definidos, mediante la mejora en propiedades mecánicas de estos hidrogeles.

¹⁰⁵ Chen J., Blevins W. E., Park H., Park K. Gastric retention properties of superporous hydrogel composites. J. Control. Release 2000; 64 (1-3); 42.

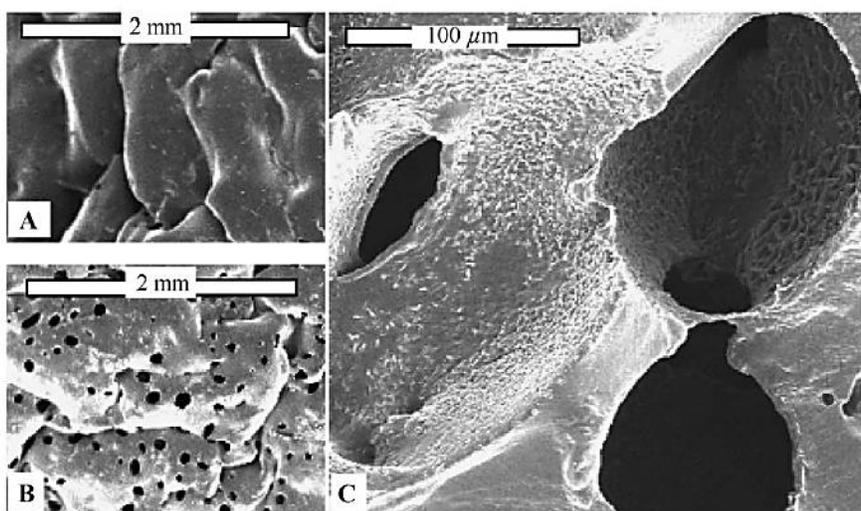


Figura 55. “Micrografías electrónicas de barrido de un polímero súper absorbente (SAP) no poroso (A) y un hidrogel superporoso (SPH) correspondiente (B y C).”¹⁰⁶

B. Sistemas expandibles

Originalmente diseñados para uso veterinario, los sistemas expandibles una vez en el estómago se despliegan y se expanden a un gran tamaño, al liberarse el fármaco sus dimensiones disminuyen para poder ser eliminados del estómago, estos sistemas poseen propiedades de expansión o repliegue, no presentan hinchabilidad por su pobre solubilidad en medios acuosos, fabricados mediante el uso de materiales biodegradables, generalmente se elaboran con polímeros insolubles en agua (v.gr. PLGA), los sistemas expandibles son mecánicamente fuertes y pueden resistir las contracciones estomacales, por ello es que estos sistemas se basan en formas geométricas como son barras continuas, anillos, membranas planas, etc., en contraste pierden sus propiedades mecánicas e integridad al interactuar con las enzimas. Una forma de desarrollarlos es mediante matrices poliméricas con diferentes propiedades mecánicas para ser destinados dentro de una cápsula de gelatina, el uso de este sistema ha demostrado un incremento significativo en la absorción en comparación con una forma de liberación controlada, usada como un control para probar este nuevo enfoque de acuerdo a Klausner et al.

Generalmente estos sistemas sufren una expansión o hinchamiento aún mayor que la de los sistemas presentados en la parte A, los sistemas hinchables, los sistemas expandibles deben obtener una rigidez lo suficientemente apta para que permanezca la integridad física del sistema después de los movimientos peristálticos del estómago y al igual que los anteriores su expansión logrará evitar que sean evacuados por el esfínter pilórico hasta cumplir su objetivo de la liberación del API de forma controlada.

Desde otra perspectiva Gröning et al. desarrollaron una nueva GRDF a partir de colágeno, la cual tiene capacidad de extenderse al entrar en contacto con el jugo gástrico, se prepararon por liofilización en una solución de colágeno conteniendo como fármaco a la riboflavina, poco tiempo después de entrar en contacto con el medio ácido los comprimidos obtuvieron dimensiones de 8 x 18 x 60 mm liberando a la riboflavina durante 16 h.

¹⁰⁶ Omidian H., Rocca J.G., Park K. Advances in superporous hydrogels. J. Control. Release 2005;102(1): 3-12.

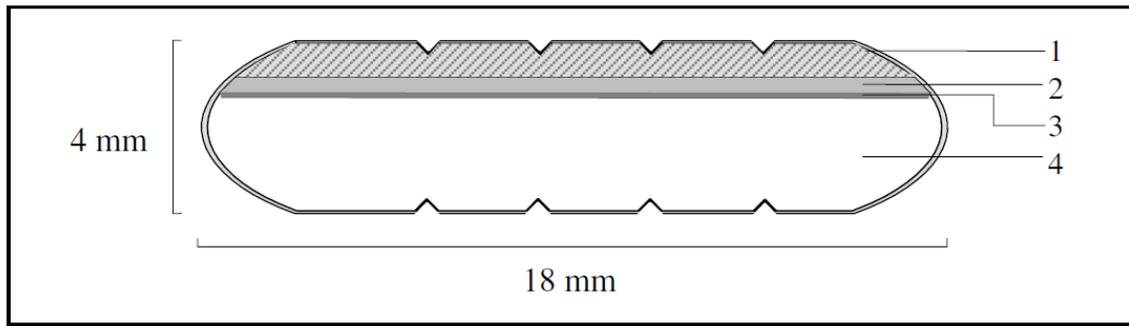


Figura 56. “Figura esquemática de los comprimidos de dos capas que consiste en una (1) capa de depósito que contiene un fármaco y HPMC; (2) capa de unión que consiste en ácido esteárico y HPMC; (3) capa de unión: el ácido esteárico fundido para arreglarlo al colágeno; (4) colágeno comprimido.”¹⁰⁷

La expansión es óptima de estos sistemas, después de su objetivo son factibles para degradarse, desintegrarse o contraerse en el estómago después de un tiempo plausible de la ingestión, para permitir de este su vaciamiento gástrico mediante contracciones peristálticas en la fase 3 del complejo motor migratorio o mioeléctrico interdigestivo.

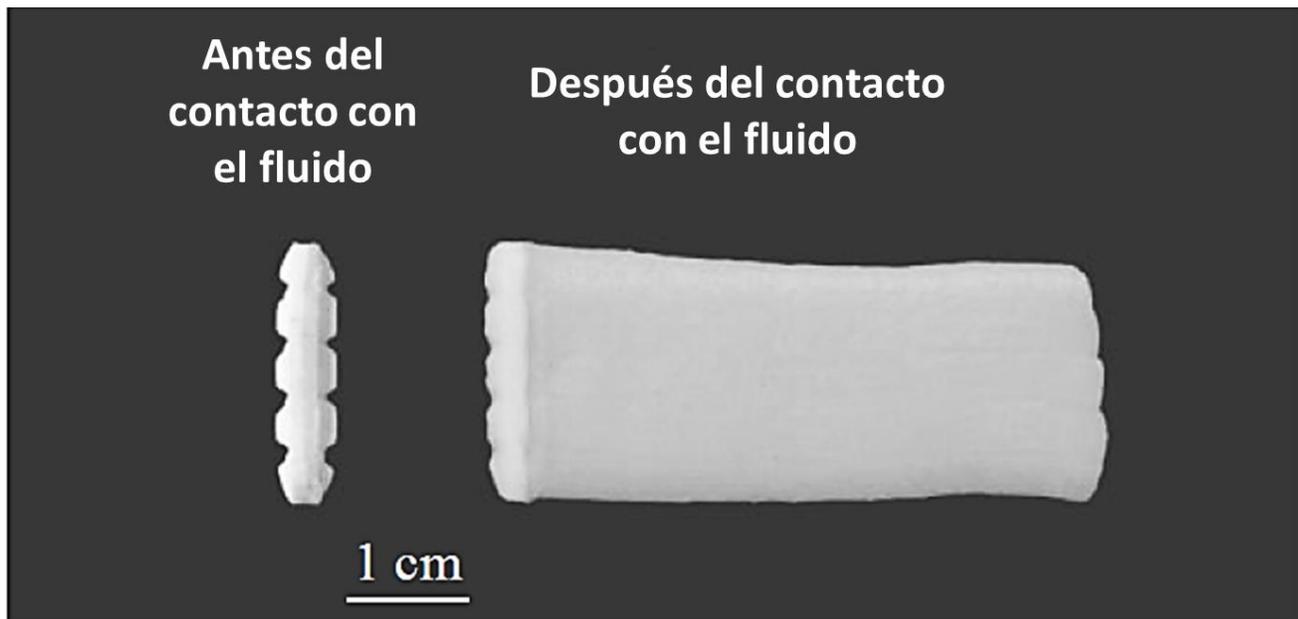


Figura 57. “Tabletas de dos capas con una capa de depósito que contiene el fármaco (blanco) y una capa de colágeno expandible antes y después del contacto con el líquido.”¹⁰⁸

Al igual que en el enfoque anterior los comprimidos oblongos de colágeno desarrolladas por Gröning et al., son clasificados dentro de los sistemas que son expandibles, los cuales se expanden entre 4 a 6 cm después de unos minutos de estar en contacto con el ácido estomacal como se puede observar en la figura 58.

¹⁰⁷ Gröning R., Cloer C., Müller R.S. Development and in vitro evaluation of expandable gastroretentive dosage forms based on compressed collagen sponges. Pharmazie 61 (2006) 7: 610.

¹⁰⁸ Gröning R., Cloer C., Müller R.S. Development and in vitro evaluation of expandable gastroretentive dosage forms based on compressed collagen sponges. Pharmazie 61 (2006) 7: 611.

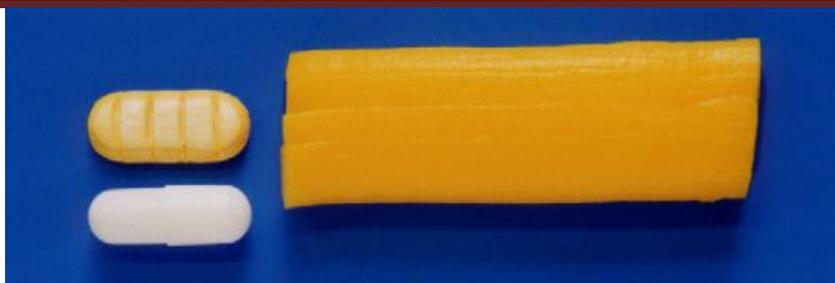


Figura 58. “Comprimido oblongo de colágeno en comparación con una cápsula de gelatina dura (No.1) antes y después de su expansión en agua.”¹⁰⁹

Después de la liberación del API estos sistemas reducen sus dimensiones al mínimo para posteriormente ser evacuados del estómago. Las formas expandibles son usualmente basadas en tres configuraciones como se puede observar en las figuras anteriores, la primera es una forma pequeña que permite la ingesta oral conveniente, la segunda configuración se logra al expandirse en el estómago y de este modo lograr la retención gástrica, finalmente otra pequeña se logra con los movimientos producidos por el estómago hasta su evacuación.

Considerando la importancia que han tomado los sistemas gastrorretentivos, Intecpharma desarrolló una nueva dosificación conocida como píldora acordeón, es una forma de dosificación que se pliega en forma de acordeón en una cápsula de tamaño normal, la cual puede tener un fármaco o una combinación de fármacos. Después de que la cápsula se disuelve en el estómago el acordeón se despliega y por lo general se retiene en el estómago por más de 12 h, este puede proporcionar una liberación inmediata o sostenida dependiendo para lo que quiera ser destinado y una vez que el acordeón se evacúa desde el estómago, se somete a degradación completa. En estudios realizados por Kagan et al. utilizando riboflavina para este enfoque compararon una formulación de liberación inmediata con este sistema gastrorretentivo en concomitancia con una dieta basada en bajas calorías y mediante estos estudios demostraron un tiempo de retención gástrico de la píldora acordeón de 10.5 h y aumentó de biodisponibilidad de $209 \pm 37 \%$, la comparación la podemos observar en las figuras 59 y 60 donde se presentan los gráficos de la liberación y concentración en plasma de estos estudios.

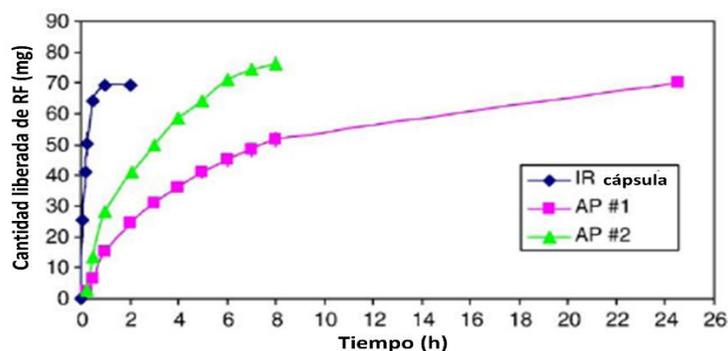


Figura 59. “Imagen de un gráfico de cinética de liberación *in vitro* de 75 mg de riboflavina de un AP # 1, AP # 2, y el control IR cápsula. (AP= píldora acordeón; IR= liberación inmediata; RF= riboflavina).”¹¹⁰

En donde se puede observar la liberación sostenida que ocurre en los dos casos de las formulaciones de un AP con respecto a una de liberación inmediata.

¹⁰⁹ Gröning R., Cloer C., Georgarakis M., Muller R.S. Compressed collagen sponges as gastroretentive dosage forms: *In vitro* and *in vivo* studies. Eur. J. Pharm. Sci. 30 (2007) 4.

¹¹⁰ Kagan L., Lapidot N., Afargan M., Kirmayer D., Moor E., Mardor Y., Friedman M., Hoffman A. Gastroretentive Accordion Pill: enhancement of riboflavin bioavailability in humans. J. Control. Release 2006; 113(3):211.

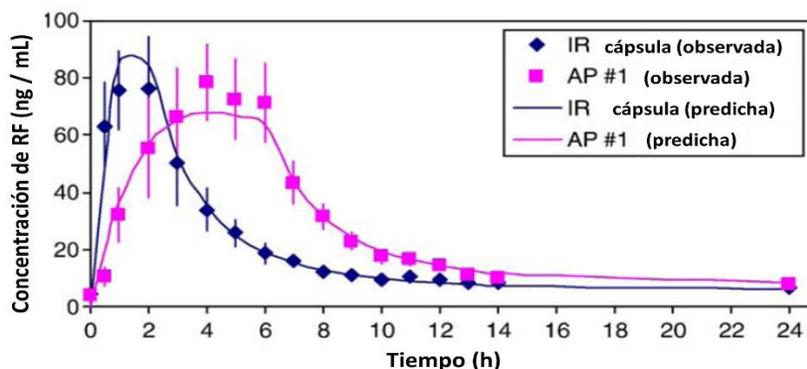


Figura 60. “Imagen de un gráfico de la concentración en plasma vs el perfil de tiempo de la riboflavina observado después de la administración de una píldora acordeón y una cápsula control (formulación de liberación inmediata = IR) realizado a 7 voluntarios.”¹¹¹

En la figura 61 se muestra el modo en que actúa el Accordion Pill™ de Intec Pharma.

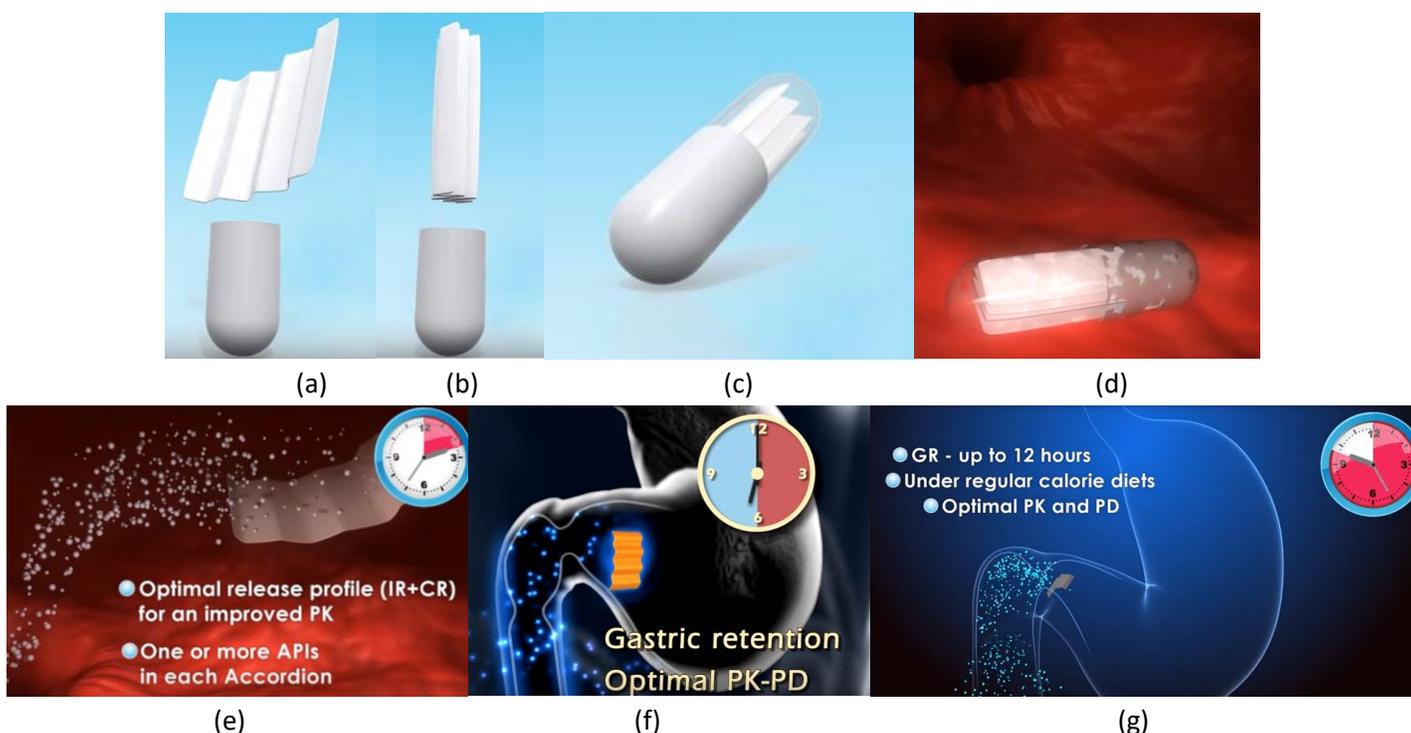


Figura 61. “Mecanismo de acción del Accordion Pill™ de Intec Pharma destinado para la gastrorretención.”¹¹² (a) se muestra la forma antes de ingresar en el vehículo (cápsula), (b) el acordeón entra en una cápsula enrollado, (c) se cierra el vehículo, (d) después de la ingesta se puede observar la desintegración del vehículo en el estómago, (e) el acordeón se desenrolla después de la desintegración de la cápsula liberando el API, (f) mediante los movimientos peristálticos al ser desenrollado el acordeón no permite su eliminación, debido a su expansión ofreciendo la gastrorretención y (g) después de realizado el efecto del sistema para la liberación controlada del API es desechado del estómago.

¹¹¹ Kagan L., Lapidot N., Afargan M., Kirmayer D., Moor E., Mardor Y., Friedman M., Hoffman A. Gastroretentive Accordion Pill: enhancement of riboflavin bioavailability in humans. J. Control. Release 2006; 113(3):213.

¹¹² Intec Pharma. Accordion Pill. <https://www.youtube.com/watch?v=1qJeFwkwnc> Recopilado: 15 de febrero de 2016.



4.5.2 Formas farmacéuticas recubiertas gastrorresistentes

A. Generalidades

Este tipo de DFs son utilizadas para la liberación modificada o controlada y la liberación retardada, dependiendo del destino donde se requiera que se absorba o libere el fármaco será la funcionalidad, ya mencionadas con antelación de cada DFs a desarrollar. De este modo se adecuarán a los siguientes casos:

1. Se necesita que el API se libere en el estómago y se absorba la mayor parte en la mucosa gástrica (sistemas hinchables, mucoadhesivos y flotantes).
2. Contrariamente el API es sensible al jugo gástrico.
3. Protección de la mucosa gástrica referente al API por su agresividad hacia la mucosa o cierto daño que pueda causar malestares.

Por lo tanto, se clasifican del siguiente modo:

1. Formas farmacéuticas de liberación retardada.
2. Formas farmacéuticas de liberación modificada / regulada.

B. Formas farmacéuticas de liberación retardada

“Corresponden a las DFs que han de llevar una cubierta polimérica gastrorresistente, es decir, entérica, para proteger al API del pH del jugo gástrico y/o proteger a la mucosa gástrica del principio activo lesivo para ella, verbigracia:

- Omeprazol pellets, en donde el omeprazol es inestable a pH ácido y se ha de liberar a nivel de intestino.
- Pancreatina comprimidos, sensible al jugo gástrico.
- AAS micro encapsulado (Adiro®) para protección de la mucosa gástrica, a la acción del AAS y salicílico.
- Diclofenaco sódico comprimidos (Voltaren®) para proteger la mucosa gástrica.”¹¹³

C. Formas farmacéuticas de liberación modificada/regulada

“Se caracterizan por liberar escalonadamente con el tiempo al API de su DF:

- Muchas sustancias activas tienen una semivida plasmática breve, por lo que el paciente se tiene que ver obligado a tomar varias veces al día este medicamento.
- Otras veces las sustancias activas han de ir vectorizadas para poder liberarse en una zona determinada del GIT, en la cual se presenta una ventana de absorción selectiva para dicho API o tiene una aplicabilidad específica por vía tópica.
- También es de interés que el API tenga en su lugar de liberación una velocidad de liberación adecuada al proceso de absorción.
- En enfermedades inflamatorias respecto al GIT, en el cual es requerido un tratamiento tópico y se necesita que el API se vaya liberando en un tiempo determinado con el fin de cumplir con su máxima eficacia.

¹¹³ SALAZAR Macian, Ramón. (2010). “Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas”. Editorial Síntesis. Madrid. España. Págs. 40 y 41.



Las formas de dosificación sólidas orales de liberación modificada se clasifican de la siguiente manera:

- DF's de liberación diferida/repetida.
- DF's de liberación prolongada /extendida.
- DF's de liberación sostenida /continuada.”¹¹⁴

D. Tecnologías destinadas para recubrimiento

Existen diferentes enfoques relacionados a formas farmacéuticas recubiertas como el uso de resinas de intercambio iónico cargados con NaHCO_3 y cubiertas con una membrana semipermeable descrita por Atyabi F. et al., múltiples unidades de FDDS las cuales consisten en comprimidos básicos cargados del fármaco, preparados por extrusión-esferonización y estos recubiertos con capas dobles, en donde el primer recubrimiento dará lugar a la formación de gas interno (CO_2) por medio de la interacción del medio con NaHCO_3 y el segundo recubrimiento se compone de una membrana externa de gas atrapado por una dispersión polimérica acuosa coloidal. En los sistemas donde se utilizan múltiples capas de recubrimiento es primordial la cantidad del agente formador de gas, así como el nivel de recubrimiento ya que la liberación del fármaco dependerá esencialmente de estas dos variables.

Respecto a los comprimidos con múltiples capas de recubrimiento mencionados con anterioridad, el fenómeno de flotación que presentan dependerá de varios factores como el nivel o espesor de la capa de recubrimiento, la naturaleza o composición de la película, cantidad del agente formador de gas, porosidad, área superficial de la capa de la película y de igual forma se verá afectada la liberación del fármaco.

A un bajo nivel de recubrimiento dará un menor retardo en el tiempo de flotación (tiempo de retraso flotante), hay un aumento significativo en la fuerza flotante y se pueden lograr flotabilidades máximas. Al incrementar el agente formador de gas, el tiempo de flotación disminuye esto debido a que se provoca una formación más rápida e intensa de CO_2 aumentando la velocidad de erosión del sistema y al aumentar el nivel de recubrimiento, aumenta el tiempo de retraso flotante, es decir, tardará más en presentarse el efecto de flotación, pero en cuanto se presente tardará más tiempo flotando que un nivel de recubrimiento de poco espesor, por lo tanto, para la formulación de las formas farmacéuticas con recubrimiento multicapa se deben optimizar las capas de recubrimiento presentes.

Valores de resistencia flotante constantes generan un equilibrio en la producción de CO_2 y la expansión del comprimido (hinchable), la penetración de agua a través de la capa polimérica podría conducir al hundimiento del comprimido. La figura 62 presenta el mecanismo de acción de un comprimido con múltiples capas de recubrimiento y el cual se puede generalizar no solo para comprimidos, también para otras formas de dosificación sólidas que contengan un recubrimiento multicapa verbigracia las microesferas, pellets, micropartículas, etc.

La penetración del agua y la difusión de HCl dependen del espesor del recubrimiento y por tanto de la producción de CO_2 . El material de recubrimiento o la capa externa polimérica debe ser ideal, esto quiere decir que debe ser permeable o semipermeable al medio de disolución (HCl) o contenido gástrico con el fin de que pueda iniciar una reacción efervescente al interactuar el HCl con el NaHCO_3 (reacción de neutralización), generando una capa de gas atrapado por la producción de CO_2 conduciendo a una expansión del comprimido (el tamaño aumenta en dirección axial y ligeramente en dirección tangencial), provocando una disminución en la densidad permitiendo así la flotabilidad y, por lo tanto, este recubrimiento

¹¹⁴ SALAZAR Macian, Ramón. (2010). “Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas”. Editorial Síntesis. Madrid. España. Pág. 41.



húmedo o hidratado debe ser a su vez impermeable con CO_2 con el fin de promover y mantener la flotación. Es de gran importancia que las propiedades mecánicas de la membrana con el gas atrapado, referente a la “película del polímero, debe ser lo suficientemente flexible en estado húmedo para soportar la presión de CO_2 en el sistema y evitar una ruptura del recubrimiento.”¹¹⁵

La capa de protección o el recubrimiento que se hizo preliminar para el fármaco, se utiliza para retardar la liberación del fármaco y proteger al mismo de un contacto directo con NaHCO_3 , en consecuencia, al hidratarse el núcleo promueve la disolución del fármaco y por tanto su liberación.

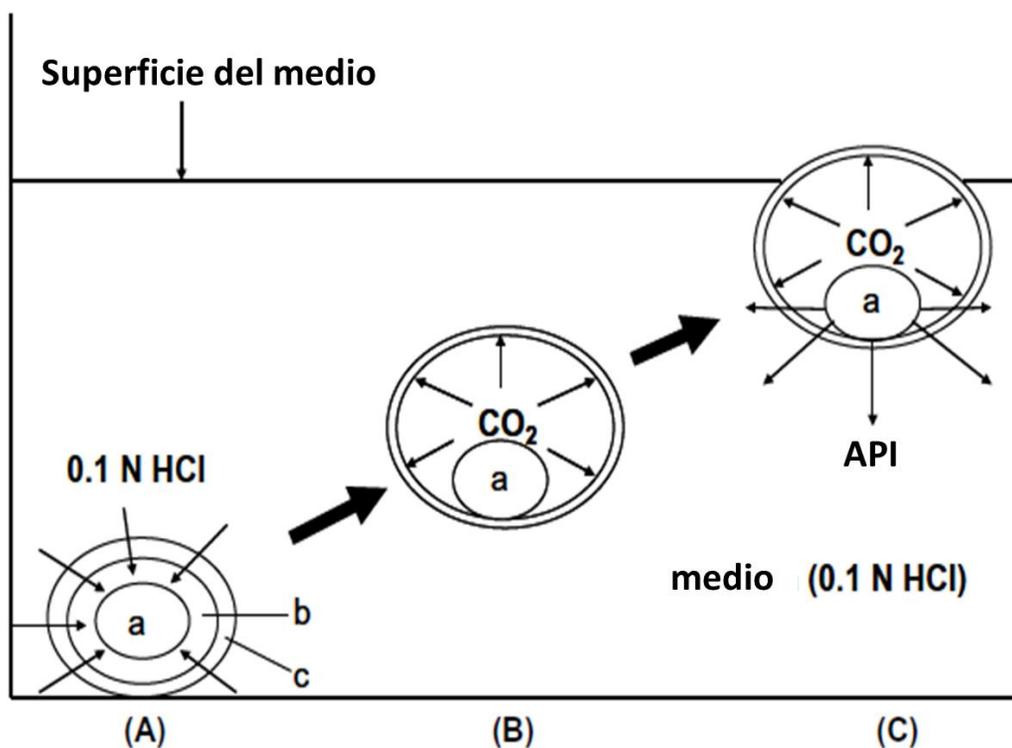


Figura 62. “Mecanismo de flotabilidad de una tableta con recubrimiento multicapa: (A) permeación del medio; (B) formación de gas (CO_2) y flotabilidad; (C) liberación del API. Resumen: (a) el API está contenido en el núcleo con una capa de protección; (b) formación de gas en las capas (bicarbonato de sodio); (c) la membrana atrapa el gas generado.”^{116,117}

Este efecto esquematizado en la figura anterior se puede observar en la figura 63, en donde el comprimido se coloca en medio ácido y después de algunos minutos se observa el efecto flotante por medio del recubrimiento múltiple.

¹¹⁵ Krögel I., Bodmeier R. Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores. *Int. J. Pharm.* 187 (1999) 175–184.

¹¹⁶ Sungthongjeen S., Sriamornsak P., Puttipatkhachorn S. Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation. *Eur. J. of Pharm. and Biopharm.* 69 (2008) 259.

¹¹⁷ Ichigawa M., Watanabe S., Miyake Y. A new multiple – unit oral floating dosage system. I: preparation and *in vitro* evaluation of floating and sustained – release characteristics. *J. Pharm. Sci.* 80 (1991) 1062 – 1066.

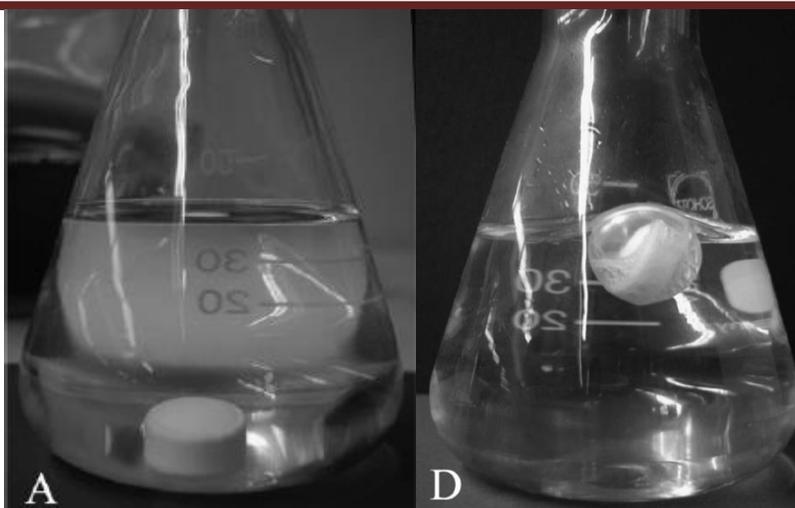


Figura 63. “Comprimido recubierto por multicapa en HCl 0.1 N, donde el núcleo se elaboró por compresión directa, con una capa efervescente de NaHCO_3 : HPMC; 8:2 w/w y 5% Eudragit®RL 30D (A= 0 min y D = después de 480 min).”¹¹⁸

Entre el mecanismo de acción basado en el recubrimiento pelicular recordemos que hay una parte donde se expande el comprimido de forma axial y tangencial, este efecto se puede ver en el desarrollo experimental presentado por Sandra Strübing et al., 2008.

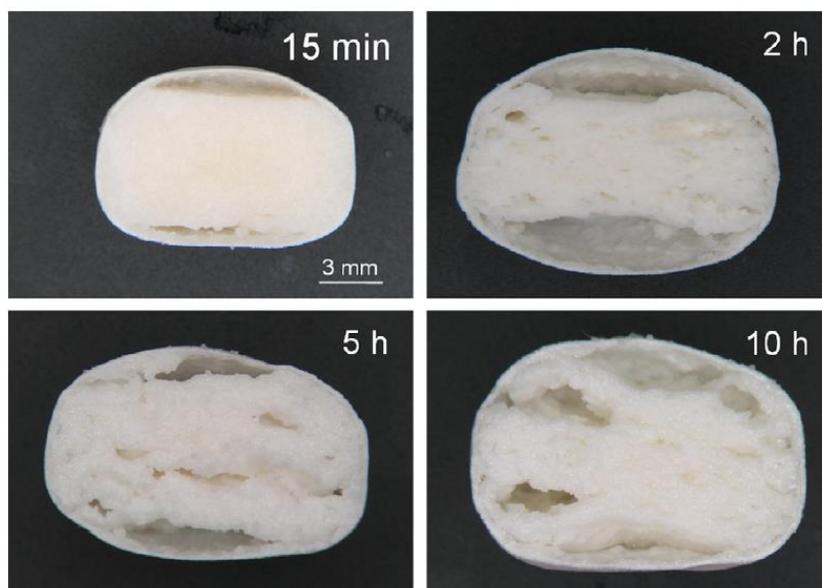


Figura 64. “Micrografías ópticas de un corte axial de los comprimidos con recubrimiento a base de Kollicoat® SR/IR a diferentes tiempos de contacto con HCl 0.1 N.”¹¹⁹

Un enfoque para este tipo de sistemas es utilizando las tecnologías de recubrimiento mediante múltiples capas, este proceso se realiza utilizando una máquina de recubrimiento de lecho fluido, las soluciones son normalmente rociadas usando una bomba peristáltica controlada manualmente. Se utilizan 2 o más soluciones de recubrimiento, las cuales

¹¹⁸ Sungthongjeen S., Sriamornsak P., Puttipatkhachorn S. Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation. Eur. J. of Pharm. and Biopharm. 69 (2008) 260.

¹¹⁹ Strübing S., Abboud T., Vidor Contri R., Metz H., Mäder K. New insights on poly (vinyl acetate)-based coated floating tablets: Characterisation of hydration and CO_2 generation by benchtop MRI and its relation to drug release and floating strength. Eur. J. of Pharm. and Biopharm. 69 (2008) 716.



pueden ser rociadas consecutivamente usando dos o más bombas controladas por computadora y de este modo formar múltiples capas. Mediante este método los parámetros de recubrimiento pueden ser fácilmente controlados, utilizando perlas cargadas del API, las cuales se recubren para la liberación controlada mediante el uso combinado de soluciones de etilcelulosa y quitosano, las perlas recubiertas se preparan mediante los cambios de velocidad de rociado y / o volumen de las soluciones poliméricas usadas como lo demuestran Devanga – Chinta et al. en sus estudios, en donde utilizan propranolol como API de estudio y del cual lograron que la liberación del API se redujera de forma significativa, el esquema de las perlas por capas múltiples se muestra a continuación.

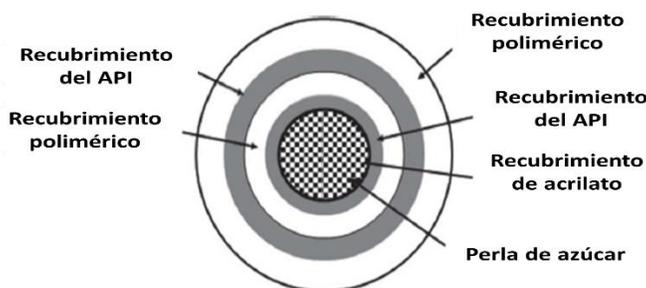


Figura 65. “Vista esquemática a dos dimensiones de una perla recubierta por múltiples capas.”¹²⁰

Otra forma de dosificación de gran interés para los investigadores es el uso de microesferas huecas y bioadhesivas, para poder prolongar el tiempo de retención del fármaco en el estómago, las cuales son consideradas por su buena fluidez, una alta superficie de respuesta y por presentar baja densidad, las microesferas huecas se desean que presenten alta mucoadhesividad, así como alta flotabilidad y con este sinergismo se logre un mejor tratamiento en enfermedades gástricas, entre los fármacos que se han empleado para el uso de microesferas huecas se tienen a la riboflavina, aspirina, nifedipina e ibuprofeno. Son preparadas mediante la difusión del disolvente en una emulsión. En los últimos años se tratan de usar polímeros naturales, los cuales deben ser no tóxicos, biodegradables y biocompatibles, en las siguientes microfotografías Liu Y. et al. presentan un trabajo de investigación utilizando etilcelulosa (EC) para la matriz y monoleato de glicerilo (GMO), el cual es un polímero bioadhesivo con las características deseadas antes mencionadas y comprobable para aplicaciones farmacéuticas.

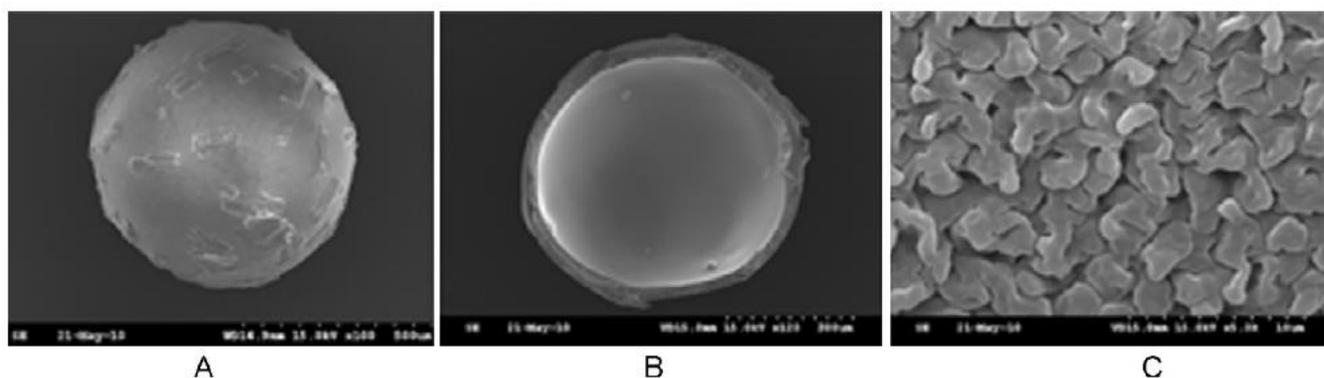


Figura 66. “Escaneo de las microfotografías electrónicas de las microesferas huecas: (A) el aspecto general (100 ×), (B) estructura hueca (120 ×) y (C) morfología de la superficie (5000 ×).”¹²¹

¹²⁰ Devanga – Chinta D., Graves R.A., Pamujula S., Mandal T.K. Controlled release multiple layer coatings. Drug Dev. Ind. Pharm., 36 (2), (2010) 202.

¹²¹ Liu Y., Zhang J., Gao Y., Zhu J. Preparation and evaluation of glyceryl monooleate-coated hollow-bioadhesive microspheres for gastroretentive drug delivery. Int. J. of Pharm- 413 (2011) 105.

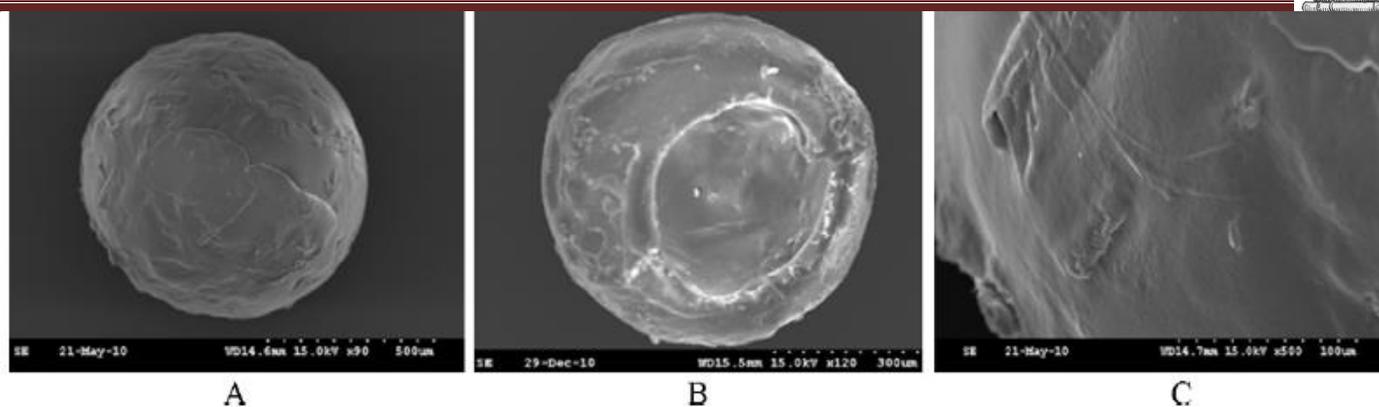


Figura 67. “Microfotografías de la exploración y de la proyección de las microesferas huecas-bioadhesivas; (A) aspecto general (90 ×), (B) estructura hueca (120 ×), y (C) morfología de la superficie (500 ×).”¹²²

Retomando el actual interés por polímeros naturales también se han tratado de adaptar polímeros de industria alimentaria, los cuales por ende no deben ser nocivos para la mucosa gástrica como el alginato, carragenina y quitosano usados de igual forma en microesferas. “Las microesferas son de gran interés al presentar la ventaja de pasar a través del GIT de manera uniforme, evitan ser vaciadas por completo durante el fenómeno de vaciado gástrico, se ha demostrado que tienen una liberación ajustable reduciendo la variabilidad interindividual en la absorción.”¹²³

Otras formas de dosificación registradas en la literatura para el recubrimiento son las perlas como se mencionó y esquematizó en la figura 65, gránulos, micropartículas y pellets, los cuales favorecen la orientación, adherencia, penetración y la liberación del fármaco, así como la entrega a su sitio de absorción en comparación con los comprimidos. “Las micropartículas cargadas positivamente mejoran las propiedades de bioadhesividad o mucoadhesividad, lo cual es de alta importancia para los fármacos destinados por vía nasal o gastrointestinal dado que la mucina posee cargas negativas”¹²⁴.

Se han realizado múltiples estudios de otro polímero natural, el quitosano, el cual es sustancial por no presentar toxicidad, tener bioadhesión y biodegradación, en los estudios realizados por Sultana et al., presentan micropartículas con el uso de quitosano en sinergia con alginato, las cuales preparadas por procesos de coacervación son prometedoras debido a sus propiedades de superficie y un efecto potencial mucoadhesivo.

¹²² Liu Y., Zhang J., Gao Y., Zhu J. Preparation and evaluation of glyceryl monooleate-coated hollow-bioadhesive microspheres for gastroretentive drug delivery. *Int. J. of Pharm.* 413 (2011) 106.

¹²³ Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., Itoh, Y., 1992. Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach. *J. Pharm. Sci.* 81, 135–140.

¹²⁴ Sultana S., Talegaonkar S., Singh D., Ahmad R., Manukonda V., Bhatnagar A., Ahmad F.J. An approach for lacidipine loaded gastroretentive formulation prepared by different methods for gastroparesis in diabetic patients. *Saudi Pharm. J.* (2013) 21, 294.

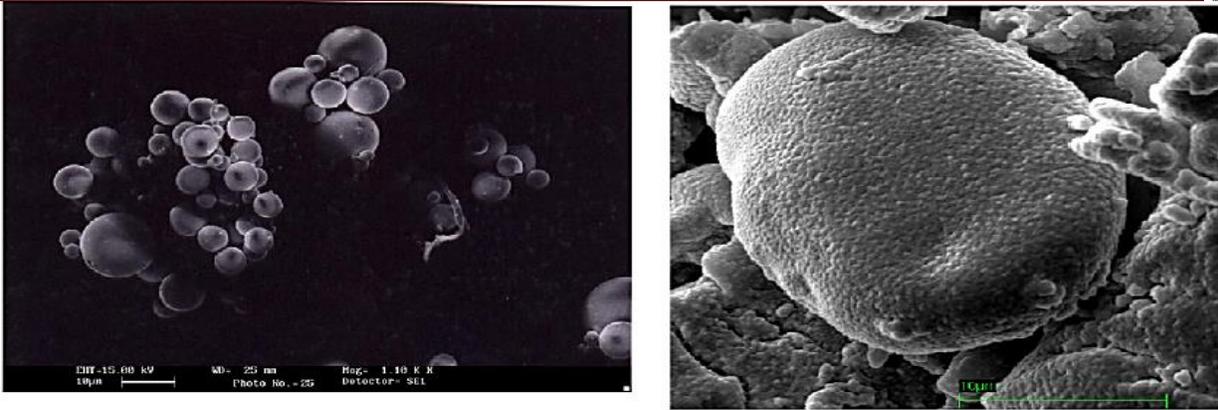


Figura 68. “Microfotografía electrónica de barrido de las micropartículas preparadas por coacervación con CaCl_2 y quitosano.”¹²⁵

Los pellets que se mencionaron con antelación se pueden vaciar al mismo tiempo que la comida va cumpliendo con el fenómeno de vaciado gástrico, obteniéndose la liberación en un tiempo prologando, estos sistemas de liberación controlada con un tiempo de residencia prolongado en el estómago son de gran importancia para los fármacos con absorción en el estómago o ID superior. Los pellets durante el proceso de elaboración son involucrados para esta parte del recubrimiento, se realizan mediante tres recubrimientos donde el fármaco se recubrirá con una película retardante, seguida de una capa efervescente y una membrana polimérica de gas ocluido como se muestra en la figura 69:



Figura 69. “Diseño de pellets flotantes de liberación sostenida.”¹²⁶

Las unidades múltiples tienen la ventaja de reducir la probabilidad de “dumping”, así como de disminuir la variación de la liberación del fármaco, absorción, facilita la disgregación en el estómago, así como ciertas flexibilidades durante el desarrollo de la formulación, reduce la variabilidad intra e intersujeto y disminuye la posibilidad de descarga de dosis. Zhang et al. 2012, en sus estudios nos muestran un mecanismo de acción de los pellets, así como el proceso de elaboración y como se ve la micropartícula al interactuar con HCl 0.1 N por medio de fotomicrografías, así mismo demuestran como por medio de estudios biofarmacéuticos tienen resultados satisfactorios para obtener la liberación sostenida.

¹²⁵ Sultana S., Talegaonkar S., Singh D., Ahmad R., Manukonda V., Bhatnagar A., Ahmad F.J. An approach for lacidipine loaded gastroretentive formulation prepared by different methods for gastroparesis in diabetic patients. Saudi Pharm. J. (2013) 21, 302.

¹²⁶ Zhang C., Xu M., Tao X., Tang J., Liu Z., Zhang Y., Lin X., He H., Tang X. A floating multiparticulate system for ofloxacin based on a multilayer structure: *In vitro* and *in vivo* evaluation. Int. J. of Pharm. 430 (2012) 144.

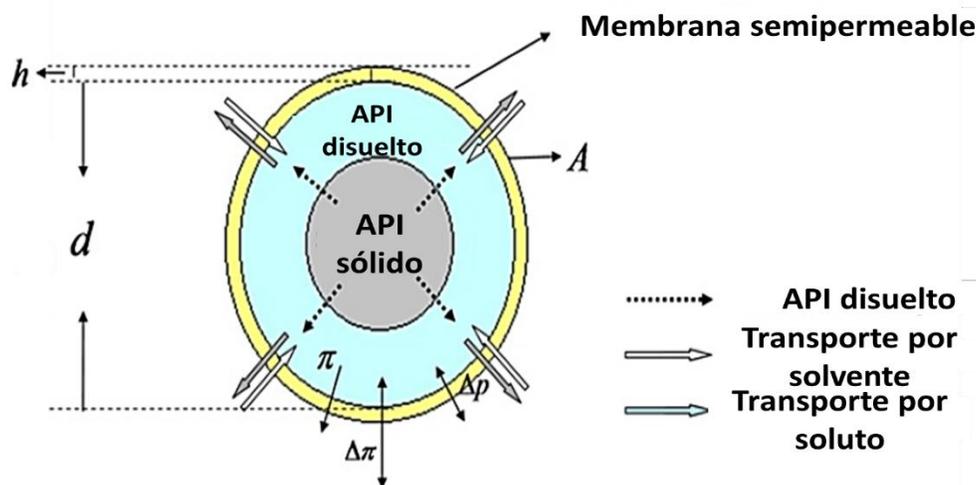


Figura 70. "Ilustración esquemática del proceso de liberación de los pellets."¹²⁷

"Este esquema se resume en la ecuación de la bomba osmótica elemental de Theeuwes, la cual se utilizó en el sistema de liberación de una membrana semipermeable y describe a su vez el proceso de liberación.

$$\frac{dV}{dt} = \frac{A}{h} L_p \times (\Delta\pi - \Delta p)$$

Donde A es el área superficial, h es el espesor del recubrimiento, L_p es la permeabilidad mecánica, $\Delta\pi$ es la diferencia de presión osmótica a través de la capa del recubrimiento, Δp es la diferencia de la presión hidrostática a través de la capa del recubrimiento. Cuando $\Delta\pi \gg \Delta p$ y la presión hidrostática se ve minimizada, Δp se considera que no afecta significativamente comparado con $\Delta\pi$. La concentración del fármaco en el medio de disolución se observa minimizada, comparada con la que está dentro del pellet, así π puede ser sustituido por $\Delta\pi$ para que la ecuación quede del siguiente modo:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{A}{h} L_p \times \pi$$

Donde π será la presión osmótica dentro del pellet."¹²⁸

En los sistemas multiparticulados es común lograr el efecto gastrorresistente, así como fenómenos de flotación o bioadhesión mediante múltiples capas de recubrimiento como se muestra en la figura 71:

¹²⁷ Zhang C., Xu M., Tao X., Tang J., Liu Z., Zhang Y., Lin X., He H., Tang X. A floating multiparticulate system for ofloxacin based on a multilayer structure: *In vitro* and *in vivo* evaluation. *Int. J. of Pharm.* 430 (2012) 142.

¹²⁸ Zhang C., Xu M., Tao X., Tang J., Liu Z., Zhang Y., Lin X., He H., Tang X. A floating multiparticulate system for ofloxacin based on a multilayer structure: *In vitro* and *in vivo* evaluation. *Int. J. of Pharm.* 430 (2012) 142.

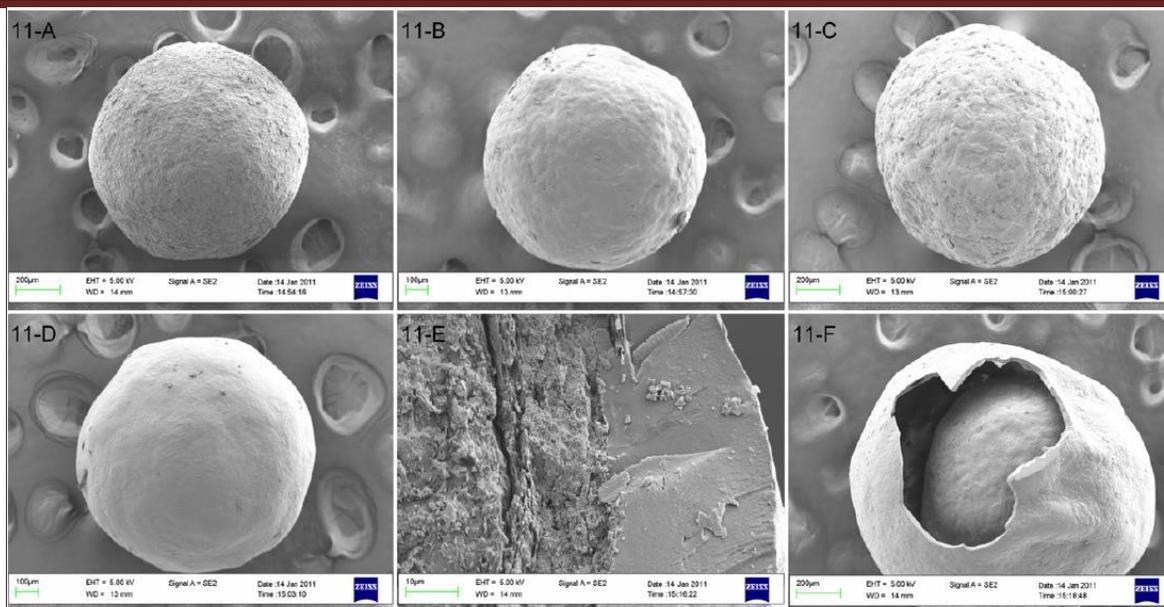


Figura 71. “Fotomicrografías mediante la microscopía electrónica de barrido de diferentes pellets: (A) núcleo de los pellets, (B) pellet revestido con etilcelulosa (película retardante), (C) pellet recubierto con NaHCO_3 : HPMC (capa efervescente), (D) pellet con capa polimérica Eudragit® RL 30D, (E) sección transversal de la morfología de la capa polimérica, (F) superficie de la formulación después de la exposición a HCl 0.1 N.”¹²⁹

Al final los sistemas multiparticulados para las formulaciones gastroresistentes logran flotar por los procesos antes descritos y explicados en los mecanismos de acción mencionados con antelación.

4.5.3 Sistemas basados en densidad

Estos sistemas se clasifican básicamente en alta y baja densidad, por lo general estos sistemas dejan el estómago al final de la fase digestiva o cuando inicia la etapa interdigestiva, es decir, cuando se hace el proceso de limpieza, la primera generación de estos sistemas fueron los HBS o sistemas hidrodinámicamente equilibrados y son de baja densidad. Se basa en un polímero formador de gel hidrófilo de alto peso molecular, cuando el polímero entra en contacto con el fluido gástrico este empieza a hincharse formando una capa gelatinosa suelta, seguida del fenómeno de flotación, las fuerzas de contracción y fricción en el estómago erosionan las capas del gel. Entonces el fármaco se libera por difusión y por ciertos mecanismos que implican la erosión del sistema. Por lo general en estos sistemas basados en densidad, específicamente en los de baja densidad se tiene que formular con un agente formador de gas que en la mayoría de los casos se utiliza bicarbonato de sodio y/o carbonato de calcio o mezclas de ellos, los cuales aumentan la flotabilidad de los sistemas, su adición está fundamentado por una reacción de neutralización que ocurre entre estos agentes y el ácido contenido en el estómago generando CO_2 , el cual queda atrapado en el polímero gelificante sirviendo como un sistema de propulsión para presentarse el fenómeno de flotación. Estos sistemas se pueden realizar mediante unidades múltiples actualmente de gran interés o mediante una sola unidad. Otro enfoque es el uso de microcápsulas huecas o microesferas utilizando polímeros de baja densidad, v.gr. polietileno y polipropileno, otro de los enfoques típicos aparte de los sistemas multiunidades es el generador de balsa (o “raft system”), estos sistemas dependen de muchas variables como son el tipo de forma farmacéutica, la misma fisiología GI, dieta, posición durante la administración, etc.

¹²⁹ Zhang C., Xu M., Tao X., Tang J., Liu Z., Zhang Y., Lin X., He H., Tang X. A floating multiparticulate system for ofloxacin based on a multilayer structure: *In vitro* and *in vivo* evaluation. *Int. J. of Pharm.* 430 (2012) 148.



A. Sistemas convencionales flotantes

Diversos materiales han sido estudiados para estos sistemas, como las matrices a partir de HPMC, otros derivados de celulosa, crospovidona, quitosano, alginato, carragenina y cáscara de *psyllium*, este último usado por aumentar la estabilidad dimensional de la forma de dosificación, la crospovidona aumenta el nivel de la liberación del fármaco, algunos de estos polímeros son usados en los HBS (sistemas hidrodinámicamente equilibrados).

Las propiedades de flotación dependen del tipo de polímero y del estado de ayuno o de alimentación, también el tamaño que adquiera el sistema influye en los valores de las fuerzas flotantes, el polímero modelo que se puede usar como referencia es el HPMC debido a lo amigable que ha resultado para las formulaciones y en las caracterizaciones, utilizando diferentes grados de este con respecto a diferentes variables de respuesta como el tiempo de flotación y propiedades de liberación, las diferencias obtenidas son insignificantes.

B. Sistemas flotantes impulsados por gas

De los primeros sistemas reportados como flotantes fueron en forma de microcápsulas descritas por primera vez por Sheth y Tossounian como formas que pueden flotar en contenidos gástricos debido a su menor densidad aparente. “Por lo general las formulaciones flotantes se preparan a partir de matrices hidrófilas, las cuales tienen una densidad menor a uno o con una densidad de gotas por debajo de uno después de la inmersión en fluidos gástricos debido al fenómeno de hinchamiento.” Se utilizan diversos polímeros como la etilcelulosa (EC), HPMC y el Carbopol® son de los más utilizados así mismo se pueden incorporar ácidos grasos de baja densidad para disminuir el nivel de hidratación y que puedan permanecer durante más tiempo flotando estos sistemas. Como se vió en el enfoque anterior, actualmente se han desarrollado estos sistemas con técnicas de recubrimiento. Dentro de estos sistemas entran también los HBS, los cuales mantienen baja densidad y se pueden mantener flotando e incluso después de la hidratación.

Los tiempos de retención gástrica con estas formas varían desde 1 hora hasta tiempos mayores a 24 horas de acuerdo a diversos artículos consultados, en los sistemas flotantes el API se libera progresivamente de la matriz en estudio. “Sin embargo este sistema sufre alta variabilidad en su rendimiento *in vivo* en estudios en humanos y está muy afectada por los cambios en la postura y volumen de fluido gástrico.”¹³⁰

Estos sistemas se pueden desarrollar también mediante atrapamiento de gas, mediante unidades múltiples utilizando núcleos de alginato de calcio con una membrana de alcohol de polivinilo / alginato de calcio como en estudios *in vivo* realizados por Iannuccelli et al., se basan en tres regímenes de alimentación (en estado de ayuno, en estado de alimentación respecto a una sola comida y en estado de alimentación tras comidas frecuentes) utilizando controles y formas de dosificación flotantes. Se dió seguimiento a los sistemas gastrorretentivos mediante rayos X, llegando a la conclusión de que en estado de ayuno no favorecía al tiempo de gastrorretención, se mantenían las unidades por un tiempo de 5 horas flotando, en estado alimentado este tiempo se prolongaba 2 h más y mediante comida frecuente la flotabilidad duraba 6 h y se podía prolongar hasta 9 h. Estos estudios nos pueden dar una visión de como afecta la carga de alimento a la flotabilidad considerando entonces que el estado de ayuno puede ser el peor caso para un sistema gastrorretentivo flotante y que su flotabilidad se verá beneficiada por un sinergismo con la carga y contenido alimentario.

¹³⁰ SWARBRICK, James et al. (2007) “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology” V3. 3ra ed. Editorial Informa healthcare. New York. USA Pág. 1853

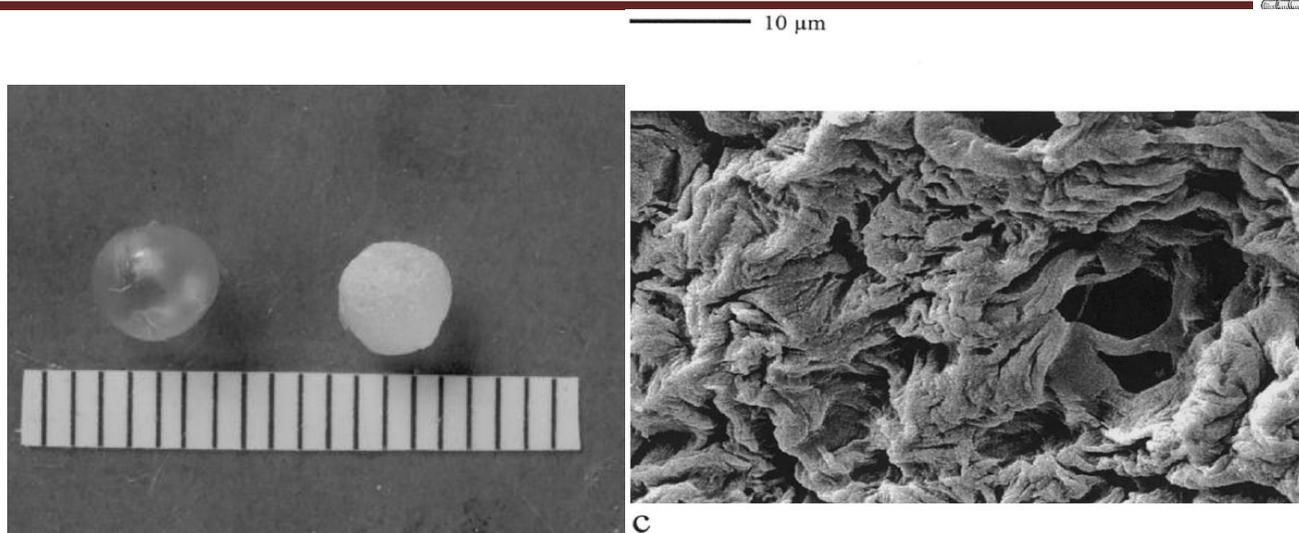


Figura 72. “Fotografías de unidades con membranas de alginato de calcio (izquierda) o membranas de alginato de calcio / PVA (derecha), escala en mm. y (c) fotomicrografía por microscopía electrónica de barrido de la superficie de las membranas de alginato de calcio / PVA 100000 después de la inmersión en los jugos gástricos artificiales.”¹³¹

Como ya se mencionó con antelación ocurre una reacción de neutralización con el bicarbonato y el ácido en el estómago para generar gas, en estudios realizados por Singh et al. utilizan el bicarbonato como generador de poros y muestran el efecto del ácido esteárico y cítrico en el perfil de liberación, en donde indican que es favorecedor tener en las formulaciones donde se ocupen estos dos excipientes cantidades altas de ácido esteárico y bajas de ácido cítrico para favorecer la liberación sostenida.

Entre otros factores hay que recordar que estos sistemas asistidos por bicarbonato para su flotación, a mayores cantidades de este agente formador de gas podrían disminuir la flotabilidad, así como si la forma de dosificación se recubre entonces a mínimos niveles del recubrimiento también disminuye la flotabilidad.

En diversos estudios se hace referencia al trabajo con diferentes tipos de polímero, los cuales son comparados entre sí fijando las concentraciones o el nivel del agente formador de gas, diluyente y lubricantes, manteniéndolos de forma constante, para poder evaluar de este modo el efecto del polímero sobre las matrices, así como el efecto de la viscosidad, variando esta entre los polímeros usados, por otra parte se estudian a su vez las matrices a diferentes porcentajes del agente formador de gas para observar el efecto de este en las matrices y buscar de este modo los sistemas más factibles para la gastrorretención. V.gr. en los estudios realizados por Garrepally P. et al., muestran en su trabajo la elaboración de matrices con diferentes polímeros de los cuales se hace una caracterización fisicoquímica de los sistemas, así como un seguimiento en la liberación del API en estudio, a su vez realizan un estudio de imagen en donde capturan el tiempo de retraso flotante de la matriz como se muestra en la figura 73.

¹³¹ Iannuccelli V., Coppi G., Bernabei M.T., Cameroni R. Air compartment multiple – unit system for prolonged gastric residence. Part I. Formulation study. Int. J. Pharm. 174 (1998) 48 y 52.



Figura 73. “Estudios boyantes *in vitro* de la formulación 10.”¹³²

En estos estudios trabajaron esta fórmula con cefdinir como API de estudio, conteniendo además en las matrices HPMC K4M, bicarbonato de sodio, ácido cítrico, MCC, PVP K 30, talco y estearato de magnesio. De la cual se aprecia que la matriz polimérica flota después de 90 segundos de estar en contacto con el medio de disolución, se obtienen 12 horas de flotabilidad de acuerdo a los resultados obtenidos en sus estudios e integridad de la matriz (+) a este tiempo de flotabilidad, lo que indica que la fuerza del gel generado permite velocidades de erosión lentas.

C. Núcleos huecos o de baja densidad.

Las formas porosas de baja densidad son ampliamente utilizadas en el ámbito farmacéutico, en los últimos años se ha observado que se obtienen más beneficios y se tiene gran eficacia mediante la administración de sistemas flotantes multiparticulados en comparación con los que se administran basados en una sola unidad. Los sistemas de baja densidad por lo general menor a 1 g/mL se caracterizan por sus propiedades flotantes.

Entre estos sistemas se encuentran los multiparticulados, los cuales pueden usarse en la liberación controlada como, por ejemplo, las liberaciones pulsátiles como los presentados en los estudios de Sharma S. et al. en los cuales se utilizan perlas a base de alginato sódico y silicato de calcio de baja densidad, los cuales son los formadores de poros en estos sistemas a tres niveles de concentraciones como se puede observar en la figura 74.

¹³² Garrepally P., Rao Gonugunta C.S. Studies on development and characterization of gastroretentive drug delivery systems for antibiotics: Cefdinir. J. Pharmacy Research 6 (2013) 840.

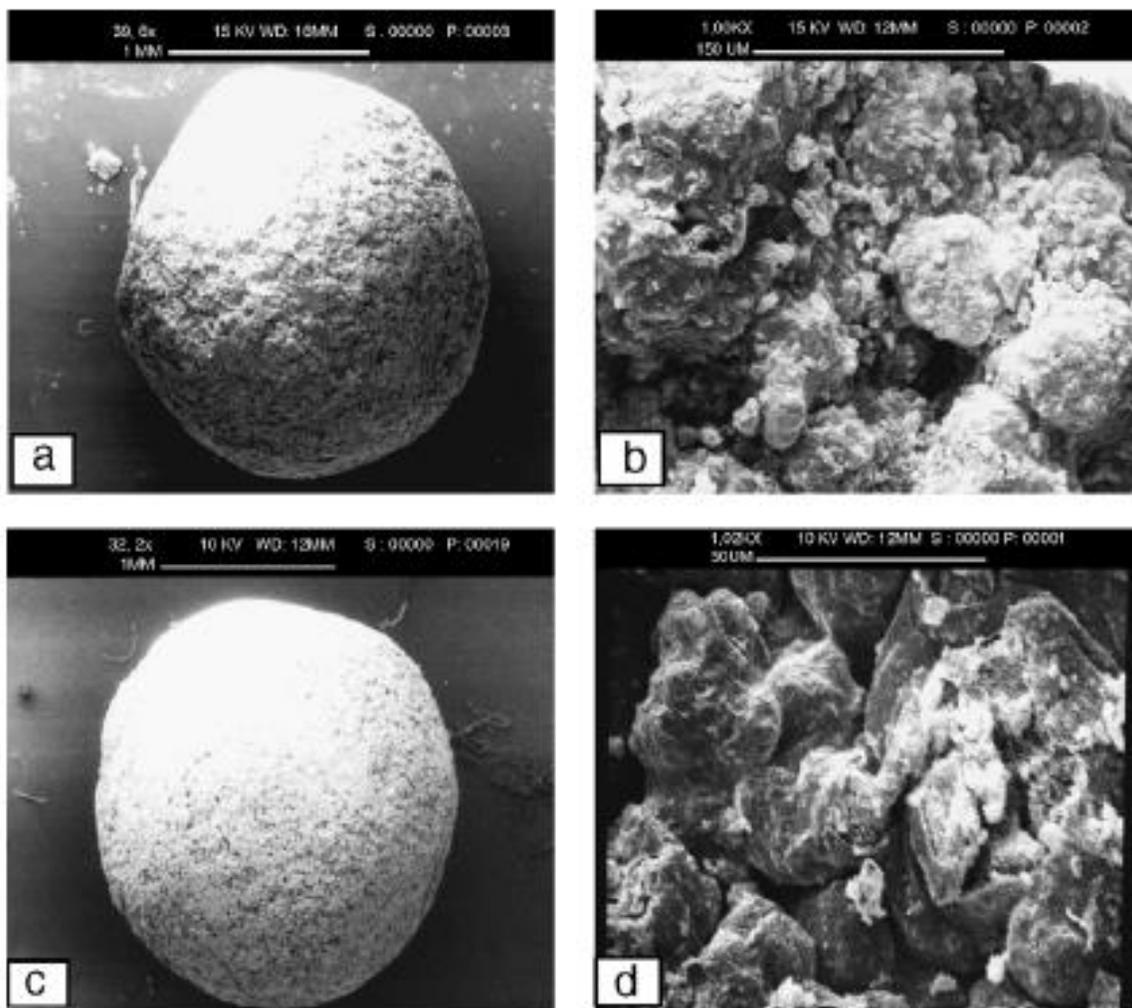


Figura 74. "Microscopía electrónica de barrido de las perlas. (a) y (b) lote 2; (c) y (d) lote 8."¹³³

En los cuales los lotes 2 y 8 corresponden a 200 mg de silicato de calcio / 1% w/v de una solución de alginato sódico y 1000 mg de silicato de calcio / 1% w/v de una solución de alginato sódico respectivamente. Se utiliza el meloxicam como API de estudio. En los resultados obtuvieron tiempos de flotación para los lotes 2 y 8, de 2 y 7 horas respectivamente.

Otro enfoque dentro de estos sistemas son el uso de microesferas, estas pueden prepararse mediante difusión y evaporación del solvente. Los estudios realizados por Yoshida V.M.H. et al. utilizan como API de estudio zidovudina, prepararon las microesferas mediante la preparación de soluciones del API y Eudragit® S100 (1:5) disolviéndolos por separado en etanol y mezclados en una solución de isopropanol / diclorometano (2:5) en conjunto con una dispersión acuosa de PVA, separado por filtración, secado en estufa y puesto en un desecador hasta la obtención de una masa constante. De los cuales se obtienen sistemas como los que se muestran a continuación.

¹³³ Sharma S., Pawar A. Low density multiparticulate system for pulsatile release of meloxicam. *Int. J. Pharm.* 313 (2006) 154.

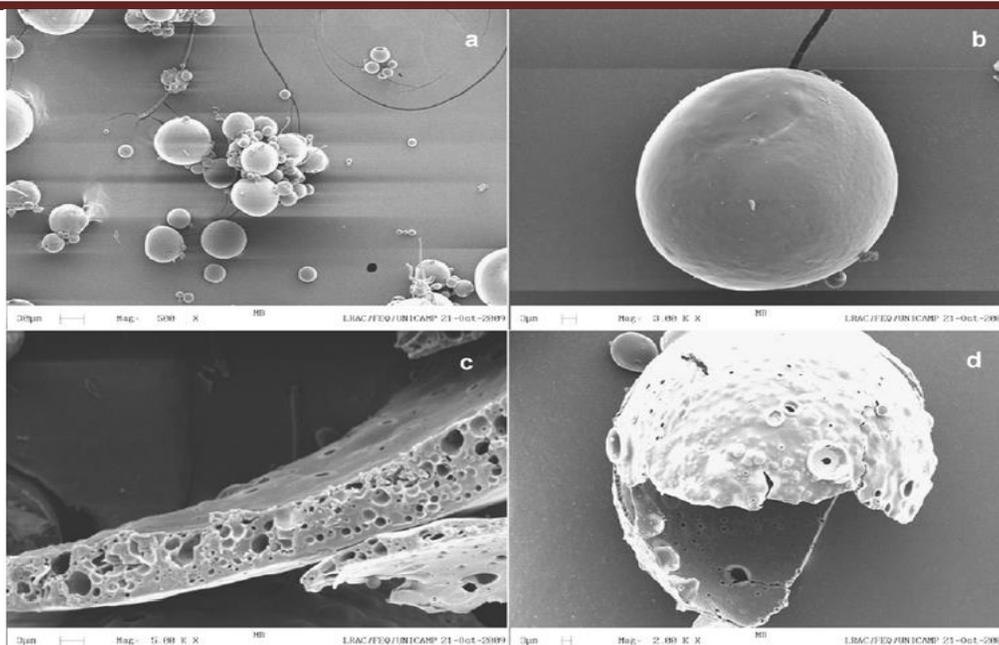


Figura 75. “Fotomicrografías de la microscopía electrónica de barrido de las microesferas. En a y b la morfología externa de las microesferas, c es el fragmento de la pared de la microesfera y d es la cavidad interna de la microesfera, la cual no fue completamente formada.”¹³⁴

Los usos de las microesferas con este API de estudio de acuerdo a los autores permitieron lograr tiempos de retraso flotante en pocos segundos, subsecuentemente de 12 horas de flotabilidad de los sistemas y un 80% de estos al cabo de 24 horas permanecieron en la superficie del medio. Los resultados obtenidos en sus estudios muestran que las propiedades flotantes se obtienen como resultado de la cavidad y paredes porosas de las micropartículas.

D. Sistemas de alta densidad

Los sistemas de alta densidad se basan a partir de dispositivos que tienen mayor densidad al fluido gástrico y que por ende se hunden en la parte inferior del estómago, “para el hundimiento en los fluidos gástricos estos sistemas deben tener al menos una densidad de 1.4 g/mL.”¹³⁵ Así con densidades mayores a esta, la retención gástrica se puede mantener con tiempos prolongados, donde estas formulaciones se mantienen en la parte inferior del estómago. Un éxito limitado se ha informado hasta ahora para estos sistemas de alta densidad.

4.5.4 Sistemas flotantes asistidos

Un sistema de flotación asistida es aquel sistema flotante en el que su rendimiento mejora la retención gástrica con el uso de diferentes tecnologías, ya sea utilizando resinas de intercambio iónico, mediante combinación de efectos como la bioadhesividad con la flotabilidad, la hinchabilidad con la flotabilidad e incluso también entran dentro de estos sistemas los recubiertos mediante 3 capas.

¹³⁴ Yoshida V.M.H., Oliveira Junior J.M., Gonçalves M.M., Carvalho Vila M.M.D., Vinícius Chaud M. Development and evaluation of a floating multiparticulate Gastroretentive System for Modified Release of AZT. AAPS Pharm. Sci. Tech. Vol. 12, Núm. 2. (2011) 661.

¹³⁵ Bechgaard, H.; Ladefoged K. Distribution of pellets in the gastrointestinal tract. The influence of transit time exerted by density or diameter of pellets. J. Pharm. Pharmacol. 1978, 30 (11): 690.



4.5.5 Sistemas bioadhesivos o mucoadhesivos

Se basan en los sistemas compuestos por polímeros principalmente hidrofílicos, que por medio de cargas opuestas a la mucina (carga negativa) puedan adherirse a la capa mucosa estomacal, entre los polímeros más usados se encuentran la carboximetil celulosa sódica (SCMC), HPMC, los carbómeros, alginato sódico, carrageninas, quitosán, policarbofil, etc. Hay diversos enfoques dentro del mecanismo de la mucoadhesividad, pero hasta el momento los más efectivos de acuerdo a diversos autores es la utilización de unidades múltiples, es decir, las micropartículas gastrorretentivas las cuales tienen gran eficiencia demostrada en caracterizaciones y estudios clínicos. Los estudios realizados por Karavas K. et al. muestran sistemas mucoadhesivos elaborados a partir de PVP / HPMC con el uso de felodipina como API de estudio, en los cuales lograron adhesividades favorecedoras esto debido al uso de HPMC en las mezclas y lograron conseguir sistemas como los que se muestran en la figura 76.

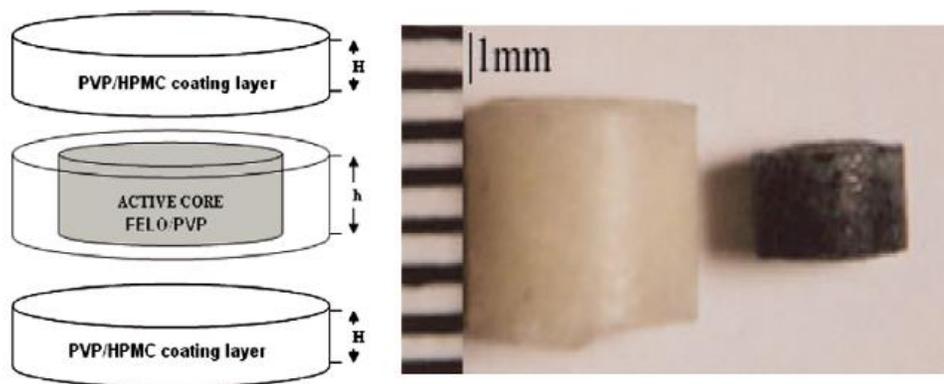


Figura 76. “Diseño de un sistema de recubrimiento comprimido compuesto de felodipina / PVP en 10 / 90 w/w en color negro y una capa de recubrimiento que contiene PVP / HPMC.”¹³⁶

Las formulaciones bioadhesivas o mucoadhesivas se desarrollaron originalmente para mejorar el tiempo de retención gástrica y por ende tener un control en la liberación del fármaco. “Los polímeros de quitosán son los más aceptables para el uso de estas formulaciones farmacéuticas debido a que es un polímero catiónico con capacidad a unirse a la mucosa gástrica con cargas negativas debido a la mucina.”¹³⁷

Actualmente se requieren de más pruebas para demostrar que el tránsito se ve prolongado a partir de polímeros con propiedades adhesivas, “utilizando métodos de medición directa como la gammagrafía en lugar de solo usar la gastrorretentividad como se ha ido demostrando en el área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática contra el tiempo, tomando en cuenta el volumen, rapidez del moco intestinal, el tiempo de tránsito razonable y constante de los alimentos como de los medicamentos en el intestino es independiente del tamaño, volumen, densidad y adhesión de estas formas, es difícil encontrar datos publicados que demuestren que la bioadhesión aumenta el tránsito en el intestino.”¹³⁸ Por ello el interés de que las propiedades bioadhesivas se vean reflejadas en los sistemas que se liberarán en el estómago, independientemente de que se pueda demostrar la gran adherencia de varios materiales en estudios mediante modelos animales y humanos no obstante que haya resultados no favorecedores.

¹³⁶ Karavas E., Georarakis E., Bikiaris D. Application of PVP / HPMC miscible blends with enhanced mucoadhesive properties for adjusting drug release in predictable pulsatile chronotherapeutics. Eur. J. Pharm and Biopharm. 64 (2006) 118.

¹³⁷ SWARBRICK, James, Amnon Hoffman, Bashir A. Qadri. (2007) “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology” V3. 3ra ed. Editorial Informa healthcare. New York. USA Pág. 1853.

¹³⁸ SWARBRICK, James Up. Cit. Pág. 1853.



“El polímero de elección para estos sistemas es el quitosán, el cual es un polielectrólito que al entrar en contacto con ácido en el estómago genera cargas positivas, estas interactúan fuertemente con las cargas negativas de la mucina haciendo más efectivo el efecto de la bioadhesión.”¹³⁹

“La adherencia sería posible durante el proceso de vaciado gástrico tanto en condiciones de ayuno como en presencia de alimentos.”¹⁴⁰

Otro enfoque para estos sistemas bioadhesivos es mediante el uso de comprimidos de doble capa como los que presenta Perioli L. y Pagano C. en sus estudios utilizando carbamazepina como API de estudio, los cuales se formularon con Carbopol® : HPMC (25%:75%) y Carbopol® : HEC (75%:25%), estos mostraron las mejores propiedades en sus estudios, ambos grupos de comprimidos tuvieron buenos resultados de fuerza de bioadhesividad en términos *ex vivo* e *in vivo* así como tiempos favorecedores para una liberación sostenida. Los comprimidos elaborados se muestran a continuación.

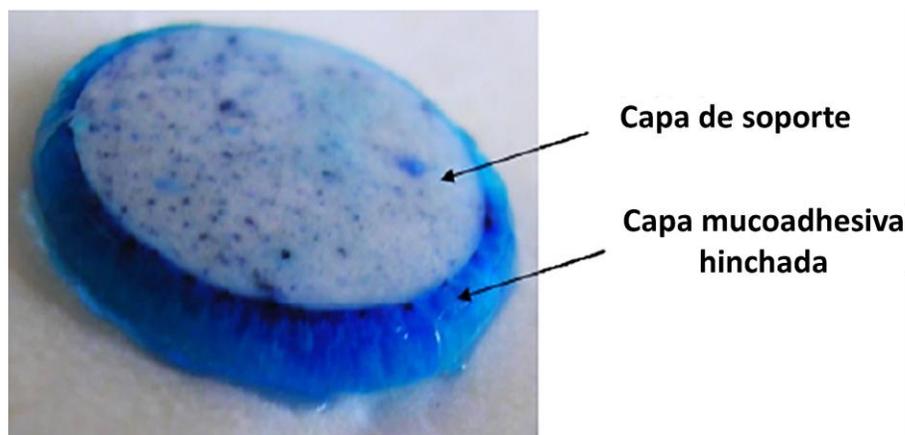


Figura 77. “Fotografía de un comprimido bicapa después de la hinchabilidad en solución salina fisiológica. La capa de soporte no se altera mientras que la capa mucoadhesiva hidratada genera una estructura gelificada. Con el fin de identificar la capa mucoadhesiva esta se coloreo de azul de metileno para la mezcla de los polímeros mucoadhesivos.”¹⁴¹

4.5.6 Sistemas magnéticos

Este enfoque por lo general “contiene dentro de la formulación un material magnético como puede ser una ferrita en el centro de la forma de dosificación, por ende, un imán es el que servirá para anclar la forma de dosificación dentro del cuerpo. Se han desarrollado tabletas de depósito perórales con 200 mg de aciclovir con propiedades de retención gástrica mediante la incorporación de magnetos internos y el uso de un dispositivo magnético extracorporal de acuerdo a Gröning et al., estos dispositivos podrían mejorar la concentración en plasma hasta en un 170%. Otros fármacos como acetaminofén y riboflavina han demostrado una mejor biodisponibilidad mediante estos sistemas, pero esta tecnología es difícil de realizar, así como poco amigable siendo los principales inconvenientes para el desarrollo de estos productos.”¹⁴²

¹³⁹ Jimenez Kairuz A., D. Palma S., Allemandi D. Sistemas gastro-retentivos de liberación de fármacos. Farmacotecnia. 2006. 47: 21.

¹⁴⁰ Jimenez Kairuz A., D. Palma S., Allemandi D. Sistemas gastro-retentivos de liberación de fármacos. Farmacotecnia. 2006. 47: 21.

¹⁴¹ Perioli L., Pagano C. Preformulation studies of mucoadhesive tablets for carbamazepine sublingual administration. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 102 (2013) 918.

¹⁴² HONG, Wen, Kinam Park. (2010). “Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice”. Editorial Wiley. New Jersey. USA pág. 195.



Al utilizar un imán como guía para la forma de dosificación, el cual se coloca en el abdomen se requiere de un cierto grado de precisión para posicionar la forma y el magneto a la par.

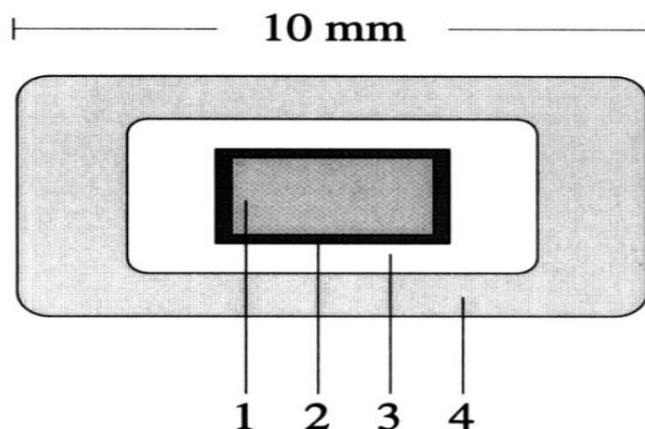


Figura 78. "Diagrama esquemático de un comprimido recubierto prensado con un imán interno. 1, imán; 2, capa de cera de carnauba; 3, la capa interior; 4, capa externa."¹⁴³

4.6 Fármacos utilizados en sistemas gastrorretentivos (GRDFs)

Es de gran interés para diversos investigadores el desarrollo y optimización de formulaciones GRDFs, las cuales ya se usan actualmente en el ámbito clínico. En la selección de estos fármacos se deben considerar la estabilidad y solubilidad en los fluidos gástricos lo cual podemos relacionar en el último factor con la clasificación biofarmacéutica para obtener una mejor selección de los fármacos que se pudieran utilizar para estas formas de dosificación.

El régimen de dosificación es un tópico importante el cual debe ser evaluado mediante la incorporación de un fármaco en estos sistemas. "Algunos medicamentos pueden tener una vida media larga y un régimen de dosificación de una por día. En contraste otros fármacos pueden tener una vida media corta desde el punto de vista farmacocinético (PK) y que aún así se puede administrar una vez al día, al mostrar una prolongada vida media desde el punto de vista farmacodinámico. En cualquiera de estos dos casos se considera innecesario desarrollar un GRDF a menos que una aplicación o nueva aplicación sea destinada como tratamiento local en la pared GI o que sea dirigido de forma específica a una parte en especial del intestino delgado."¹⁴⁴

Hay medicamentos que al ser administrados por vía oral destinados al GIT superior tienen efectos secundarios leves o graves al no absorberse una porción del fármaco, los cuales llegan al colon, por lo tanto, la utilización de un GRDF es una magnífica solución para reducir la aparición de estos fármacos en el colon, v.gr. los antibióticos. Por tanto, un GRDF es la formulación de elección cuando el fármaco se absorbe en GIT superior y con estos vectores no se necesita de una reducción en las fluctuaciones a nivel plasmático y en consecuencia reducir la concentración plasmática del fármaco para reducir las reacciones adversas dependientes de estos niveles del fármaco.

En las siguientes tablas se resumen los fármacos que han sido incorporados con éxito en GRDFs experimentales, examinados en seres humanos y algunos han superado la fase II del desarrollo clínico.

¹⁴³ Gröning R., Berntgen M., Georgarakis M. Acyclovir serum concentrations following peroral administration of magnetic depot tablets and the influence of extracorporal magnets to control gastrointestinal transit. Eur. J. Pharm. Biopharm. 1998; 46 (3): 291.

¹⁴⁴ SWARBRICK, James, Amnon Hoffman, Bashir A. Qadri. (2007) "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology" V3. 3ra ed. Editorial Informa healthcare. New York. USA pág. 1854.



Tabla 36. "API's utilizados en diseños experimentales para GRDFs."¹⁴⁵ (modificada).

Aciclovir	Albuterol	Alendronato	Aminofilina	Amoxicilina
Atenolol	Baclofeno	Calcitonina	Captopril	Carbamazepina
Cinarizina	Ciprofloxacino	Cisaprida	Claritromicina	Clorfeniramina
Diazepam	Diclofenaco	Furosemida	Gabapentina	Ganciclovir
G – CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos)	Glipizida	Hidróxido de aluminio	Indometacina	Ketoprofeno
Lansoprazol	Levodopa	Melatonina	Metformina	Metoprolol
Minociclina	Misoprostol	Naproxeno	Niacina	Nicardipina
Omeprazol	Oxicodina	Pantoprazol	Piridostigmina	Procainamida
Propranolol	Riboflavina	Sotalol	Sulfato ferroso	Sulfasalazina
Teofilina anhidra	Tetraciclina	Verapamilo	Vigabatrina	Vitaminas C, E

Tabla 37. "API's adecuados para la liberación mediante sistemas gastrorretentivos (GRDFs) comerciales."¹⁴⁶

API	Efecto	Nombre comercial
Ácido Acetohidroxámico	Inhibidor de ureas para tratar las infecciones urinarias	Lithostat®
Aciclovir	Tratamiento de infecciones virales	Zovirax®
Amoxicilina	Un antibiótico de la penicilina	Amoxil®
Cefuroxima Axetil	Antibiótico	Ceftin®
Celecoxib	Reduce la inflamación	Celebrex®
Ciprofloxacino	Antibiótico	Cipro®
Claritromicina	Antibiótico	Biaxin®
Diltiazem HCl	Bloqueador de los canales de calcio	Tiazac®
Famotidina	Tratamiento en úlceras estomacales e intestinales	Pepcid®
Furosemida	Diurético	Lasix®
Gabapentina	Tratamiento de convulsiones parciales en adultos con epilepsia, disminución del dolor en nervios	Neurontin®
Ibuprofeno	Antiinflamatorio	Motrin®
Levodopa	Tratamiento en la enfermedad de Parkinson	Dopar®
Meloxicam	Reductor de dolor en osteoartritis y artritis reumatoide	Mobic®
Metformina HCl	Tratamiento de diabetes tipo 2	Glumetza™
Metoclopramida	Alivia los síntomas de reflujo gastroesofágico, ayuda a la motilidad estomacal	Reglan®
Metoprolol tartrato	Un bloqueador beta, reduce la carga de trabajo del corazón	Lopressor®
Metronidazol	Mata o impide el crecimiento de ciertas bacterias o protozoos	Flagyl®
Ofloxacino	Antibiótico	Floxin®
Omeprazol	Inhibe la producción de ácido en estómago	Prisolec®
Ranitidina HCl	Bloquea la liberación de ácido en estómago, tratamiento de úlceras estomacales e intestinales	Zantac®
Repaglidina	Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2	Prandin®
Riboflavina	Tratamiento en deficiencias de vitamina B2	Vitamina B2
Tetraciclina	Antibiótico	Sumycin®
Teofilina	Broncodilatador	Theo-Dur®
Verapamilo HCl	Bloqueador de los canales de calcio	Calan®

¹⁴⁵ SWARBRICK, James, Amnon Hoffman, Bashir A. Qadri. (2007) "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology" V3. 3ra ed. Editorial Informa healthcare. New York. USA pág. 1854.

¹⁴⁶ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). "Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice". Editorial Wiley. New Jersey. USA pág. 188.



4.7 Métodos de evaluación

En comparación con otras formulaciones es muy importante tener una técnica de imagen o más de una para visualizar el GRDFs *in vivo*, acompañadas de otras técnicas que ayuden a verificar el comportamiento flotante o hinchable de las formas o de cualquier otro mecanismo implicado en el desarrollo de la GRDF. Es de gran importancia la cinética de tránsito de la GRDF a lo largo del GIT y en especial la determinación del tiempo de retención gástrica.

Los métodos *in vivo* deben ser estrechamente evaluados para distinguir si la gastroretentividad es realizada *per se* por la GRDF o por un tiempo de retención gástrica extendida debido a otros factores, principalmente una comida alta en calorías.

4.8 Farmacocinética y aspectos farmacológicos

La selección del vector adecuado repercute en cumplir con los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para asegurar que habrá una actuación benéfica y ventajas terapéuticas significativas.

De la lista de fármacos mostrados en las tablas de la página anterior, la L-Dopa (pro fármaco de la dopamina), es un fármaco de elección para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Tiene una estrecha ventana de absorción y se absorbe de forma activa en el ID superior, al tener grandes fluctuaciones en la concentración plasmática causa efectos secundarios graves. Tomando en cuenta esto hay una razón farmacocinética para poder elevar el grado de absorción y disminuir al mínimo la concentración plasmática máxima después de la administración oral de una formulación para liberación sostenida.

La riboflavina es un compuesto con una estrecha ventana de absorción que carece de efectos adversos y no afecta la motilidad gástrica, este fármaco es utilizado en varios casos como modelo para evaluar los aspectos farmacocinéticos de un nuevo desarrollo de CR-GRDF en sujetos animales y humanos. En la figura 79 se puede observar claramente el aumento significativo de la duración de los niveles plasmáticos obtenidos por la GRDF a comparación de una solución oral y una formulación de CR.

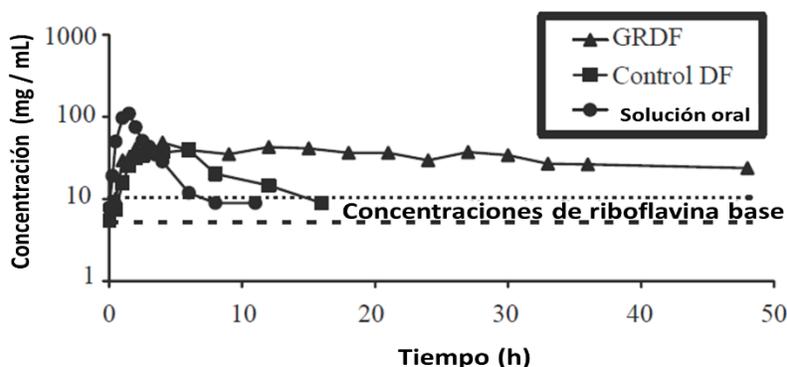


Figura 79. "Imagen de un gráfico de concentraciones promedio en plasma de riboflavina mostrando la administración de 100 mg de riboflavina – 5 – fosfato como los CR – GRDF, CR – DF, o como una solución del API para los perros Beagle (n = 6)."¹⁴⁷

¹⁴⁷ Klausner, E.A., Lavy, E., Stepensky, D., Friedman, M., Hoffman, A. Novel gastroretentive dosage forms: evaluation of gastroretentivity and its effect on riboflavin absorption in dogs. *Pharm. Res.* 2002, 19, 1516–1523.



Para evaluar los sistemas gastroretentivos también es común el uso de tres API's con diferente solubilidad, para profundizar mejor en estos sistemas se utilizan API's de baja, mediana y alta solubilidad para observar el comportamiento de los sistemas con esta variación del API en términos de solubilidad, por lo tanto, los API's comúnmente utilizados para estos estudios son glipizida, teofilina y metformina respectivamente.

Entre los "aspectos farmacocinéticos"^{148,149} :

- Ventana de absorción: un factor importante durante el desarrollo de GRDFs es la absorción del fármaco en el GIT y verificar que existe una ventana de absorción en GIT superior. En general, los candidatos para una CR-GRDF son moléculas que se caracterizan por mejores propiedades de absorción en las partes superiores del GIT.
- Mecanismo de transporte activo: cuando la absorción esta mediada por transportadores activos se tiene una capacidad limitada, la liberación sostenida del fármaco a las enzimas transportadoras puede aumentar la eficacia del transporte y en consecuencia mejora la biodisponibilidad.
- Biodisponibilidad mejorada: cuando la ventana de absorción estrecha está en función de un compuesto, hay que tener en consideración la probabilidad de mejorar la biodisponibilidad mediante la administración constante o continua del compuesto a partir de un sitio específico en el GIT superior. Los estudios *in vivo* son necesarios para determinar el perfil de liberación adecuada del fármaco para vectores que aumentarán la biodisponibilidad, v. gr. aunque el alendronato, levodopa y riboflavina son tres fármacos que se absorben en el estómago, el alendronato en gastrorretención no aumenta la biodisponibilidad en ratas mientras que la levodopa y riboflavina es significativamente mayor cuando se incorpora en un GRDF a comparación con formulaciones poliméricas de CR no gastrorretentivas.
- Metabolismo de primer paso mejorado: al aumentar el tiempo de retención gástrica con un CR-GRDF proporciona una liberación lenta y sostenida del fármaco en el sitio de absorción, mejorando la absorción por transportadores activos mencionados con anterioridad, el mismo proceso ofrecido por una GRDF puede aumentar la eficiencia del metabolismo presistémico por medio de las enzimas metabólicas del citocromo P450 (CYP3A4 es dominante en la pared gástrica). Este es un aspecto importante que se debe tener en consideración ya que un aumento en la absorción no siempre conduce a una mayor biodisponibilidad. El CYP450 se encuentra en la parte superior del intestino y se va reduciendo conforme se acerca al colon, los niveles de P-glicoproteína (P-gp) aumentan longitudinalmente a lo largo del intestino y prevalece a niveles altos en el colon. Si un fármaco es un sustrato de la P-gp y este no sufre metabolismo oxidativo (v.gr. la digoxina), un CR-GRDF puede mejorar significativamente la absorción.
- Vida media de eliminación: cuando los medicamentos tienen una vida media biológica corta al introducirlo en una GRDF para liberación controlada se obtiene una liberación sostenida y lenta, observándose una farmacocinética de "flip-flop". Esto permite la reducción de la frecuencia de dosificación y, por tanto, un mejor cumplimiento durante la terapia por el paciente.
- Terapia local: la continua introducción de los API's mediante un sistema gastrorresistente se utiliza para obtener concentraciones terapéuticas locales mediante el tratamiento local en el estómago e ID superior.

¹⁴⁸ Hoffman A., Stepensky D., Lavy E., Eyal S., Klausner E., Friedman M. Pharmacokinetic and pharmacodynamics aspects of gastroretentive dosage forms. *Int. J. Pharm.* 277 (2004). 141 – 153.

¹⁴⁹ SWARBRICK, James, Amnon Hoffman, Bashir A. Qadri. (2007) "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology" V3. 3ra ed. Editorial Informa healthcare. New York. USA pág. 1856.



“Para los aspectos farmacodinámicos”^{150,151}: un mejor sistema de liberación es aquel que pueda minimizar significativamente las fluctuaciones en niveles y en consecuencia mejorar los beneficios terapéuticos del fármaco, así como reducir el efecto adverso dependiente de la concentración, este último en especial para fármacos con un índice terapéutico estrecho y estrecha ventana de absorción.

- Selectividad de la activación del receptor: el efecto que tienen los fármacos para activar diferentes tipos de receptores a diferentes concentraciones, puede verse mejorada por el control mediante la minimización, fluctuaciones y la obtención de niveles plasmáticos de forma constante, es decir, en una curva de concentración plasmática que se vean los niveles del fármaco más planos.
- Minimizar la actividad de rebote: cuando interviene un fármaco con los procesos fisiológicos naturales, es de alta probabilidad que provoque un efecto de rebote, esto se puede evitar con éxito por su lenta entrada a circulación sanguínea, lo que minimizará la actividad mostrada y aumentará la eficacia del fármaco, lo cual ha sido demostrado en la furosemida, este fármaco es extensamente utilizado como diurético para el tratamiento de diferentes condiciones patológicas como insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática e insuficiencia renal crónica. Tiene una ventana de absorción estrecha y es absorbido principalmente en el estómago y la parte superior del ID. Después de la administración de la furosemida, el efecto natriurético se dispersa rápidamente y se oculta antes de la siguiente administración. Este aspecto problemático en la terapia de la furosemida se atribuye principalmente a los mecanismos de compensación homeostáticos naturales. Últimamente se ha demostrado que los efectos diuréticos y natriurético de la furosemida pueden ser mejorados significativamente después de la entrada continua del fármaco, mediante infusión intravenosa en comparación con las formas de dosificación de liberación inmediata. Además de la ventana de absorción estrecha, la característica farmacodinámica de minimizar la actividad de rebote del fármaco proporciona otra razón para el desarrollo de una GRDF. Cuando la furosemida se incorpora en una GRDF de acuerdo a Klausner y col. el mecanismo de liberación se vió retrasado en el estómago hasta por 5 horas detectado por rayos X y, por tanto, la liberación del fármaco y perfil de absorción se observó de forma lenta y se extendió.
- Tiempo prolongado sobre la concentración crítica (efectiva): para algunos API's que no presentan dependencia farmacodinámica en las concentraciones, como los antibióticos beta – lactámicos la respuesta clínica no está asociada con el pico de concentración, sino, con la duración sobre la concentración crítica terapéutica. El modo de administración sostenida permite la extensión del tiempo sobre la concentración crítica y, por lo tanto, aumenta los efectos farmacológicos derivando en mejoras en los resultados clínicos.
- Mejora de actividad beta-lactámica: algunos medicamentos tales como los antibióticos beta-lactámicos, tienen una farmacodinámica no dependiente de la concentración y su respuesta clínica no se asocia con el pico de concentración, estos fármacos dependen del tiempo de duración de la concentración crítica terapéutica. Mediante formulaciones para la liberación sostenida estos fármacos podrían proporcionar el tiempo prolongado de los niveles plasmáticos por encima de la concentración crítica y mejorar su eficacia.
- Minimización de la actividad adversa en el colon: una GRDF puede ser más beneficiosa ya que puede reducir al mínimo la aparición de estos compuestos en el colon y, por lo tanto, evitar cualquier actividad indeseable en el colon, v. gr. los antibióticos beta-lactámicos que tienen una estrecha ventana de absorción situada en la parte

¹⁵⁰ Hoffman A., Stepensky D., Lavy E., Eyal S., Klausner E., Friedman M. Pharmacokinetic and pharmacodynamics aspects of gastroretentive dosage forms. *Int. J. Pharm.* 277 (2004). 141 – 153.

¹⁵¹ SWARBRICK, James, Amnon Hoffman, Bashir A. Qadri. (2007) “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology” V3. 3ra ed. Editorial Informa healthcare. New York. USA pág. 1856.



superior del ID y al usar una GRDF se evitan estos efectos indeseables, así como el desarrollo de la resistencia del microorganismo, siendo un importante aspecto farmacodinámico.

Algunos ejemplos para desarrollar una GRDF mediante estos aspectos son los antibióticos y otros API's como ya se mencionaron, la furosemida, la metformina, etc.

V. Comprimidos flotantes

5.1 Definición

Es una forma farmacéutica sólida oral para la liberación controlada asistida por gas o de baja densidad, destinada para aumentar su tiempo de residencia gástrica, formulada principalmente con un API gastrorresistente y con un mínimo de 3 a 4 excipientes en los que se incluyen por orden de importancia un polímero de origen natural, semisintético o sintético, agente formador de gas, diluyente y lubricante. Esta debe presentar propiedades de flotación al entrar en contacto en el medio ácido que duren por lo menos 6 horas de la residencia gástrica, así como un tiempo de retraso flotante relativamente corto.

5.2 Objetivo de los comprimidos flotantes

Diversas investigaciones se han concentrado en superar los cortos tiempos de residencia gástrica, así como los tiempos de vaciamiento gástrico impredecibles de los API's en los sistemas orales para la liberación controlada. Por lo tanto, los comprimidos flotantes tienen como objetivo evitar el vaciamiento gástrico flotando en el jugo gástrico, sin la necesidad de afectar la velocidad de vaciamiento gástrico. Se forma una barrera de gel cohesivo, la cual sirve como reservorio y libera el API durante un tiempo deseado y predefinido desde la parte del diseño experimental, esto nos ayuda a incrementar el tiempo de residencia gástrica del API, en conjunto con posibles mecanismos de bioadhesión y reducir de esta forma la variabilidad presentada en la biodisponibilidad. A su vez la minimización de los efectos locales no deseados como la irritabilidad en las mucosas por algunos API's, tener un efecto prolongado mediante efectos locales y en general tener una liberación controlada del API mediante el aumento de residencia gástrica.

5.3 Ventajas y desventajas

Tabla 38. Ventajas y desventajas de los comprimidos flotantes.

Ventajas	Desventajas
Liberación controlada del fármaco	Cambios de postura
Control en el lugar de la liberación	Posible hundimiento por movimientos naturales en el estómago
Mejorar la biodisponibilidad	Solo se puede usar en fármacos ácido – resistentes (solubilidad en ácido)
Mejorar la eficacia del tratamiento	No se puede formular con fármacos agresivos para la mucosa gástrica
Uso en fármacos con estrecha ventana terapéutica	
Aumento de la residencia gástrica	
Disminución y eliminación de efectos secundarios	
Regularizar el perfil de la curva plasmática	
Reducir la frecuencia de administración	
Comodidad para el paciente por la administración de una unidad por día	



5.4 Fármacos para comprimidos flotantes

Se mencionaron varios fármacos en las tablas 36 y 37 en la parte de GRDFs, la siguiente tabla involucra los fármacos encontrados en la literatura que se usaron para estudios experimentales en específico para comprimidos flotantes.

Tabla 39. API's utilizados en formulaciones de comprimidos flotantes en estudios experimentales.

Acetaminofén	Psoraleno	Aciclovir	Fenoforlamina	Fluoruracilo
Verapamilo	Captopril	Riboflavina	Levodopa	Prednisolona
Alfuzosina	Misoprostol	Metformina	DA-6034	Ciprofloxacino
Lacidipino	Diltiazem	Ibuprofeno	Cefuroxima	Metronidazol
Ofloxacino	Furosemida	Amoxicilina	Ampicilina	Nimodipina
Zolpidem	Teofilina	Diazepam	Atenolol	Voriconazol
Gabapentina	Gluconato de quinidina	Tramadol	Metoprolol	Benserazida
Domperidona	Griseofulvina	Glipizida	Cinarizina	Claritromicina
Famotidina	Isosorbida	Cafeína	Mebendazol	Ácido p-amino benzoico
Terfenadina	Tranilast	Amlodipina	Clorfeniramina	

5.5 Excipientes para comprimidos flotantes

5.5.1 Polímeros

A. Generalidades

La velocidad de la liberación de un fármaco para una forma de dosificación destinada por vía oral puede ser controlada mediante el diseño de sistemas de matriz o sistemas de liberación controlado por membranas, ambos elaborados a partir de polímeros, en cuanto a los primeros es común el uso de polímeros hidrófilos para crear un sistema hinchable y erosionable, respecto a los que se controlan por membranas se utilizan polímeros insolubles en agua o polímeros usados en los recubrimientos para obtener la liberación controlada del fármaco. Los polímeros naturales y sintéticos se utilizan para el desarrollo de productos farmacéuticos orales de liberación controlada, aunque los polímeros sintéticos son más útiles que los naturales por consistencias de calidad y propiedades *per se* de estos, actualmente se tiene gran interés en que se formule a partir de los naturales para tener propiedades antes mencionadas como no tóxicos, biodegradables, etc.

Los sistemas con matrices hidrófilas son robustos, flexibles y fáciles de fabricar, por ello se consideran los más populares y son ampliamente utilizados, por lo tanto, los polímeros para este sistema deben ser solubles en agua, formadores de gel y/o hinchables, entre los polímeros hidrófilos hinchables naturales se incluyen al quitosano, alginato y pectina. Los polímeros hidrófilos semisintéticos o sintéticos se derivan de celulosa y carbómeros.

La liberación del fármaco a partir de estos polímeros destinados para una matriz hidrófila está controlada por la formación de una capa viscosa hidratada alrededor de la forma de dosificación, la cual modulará la liberación fungiendo como una barrera oponiéndose a la penetración de medios acuosos de forma directa, por lo tanto, un fármaco soluble en agua se liberará por difusión de moléculas del fármaco, mientras que un fármaco poco soluble en medios acuosos se liberará principalmente por erosión, aunado a esto la liberación también está influida por propiedades físicas y mecánicas de la capa de gel, por lo tanto, las características de hidratación del polímero, propiedades físicas y mecánicas de la capa del gel afectarán significativamente la liberación del fármaco.



Tabla 40. "Tipos de sistemas orales de liberación modificada y los polímeros que se relacionan."¹⁵²

Sistema	Forma de dosificación	Polímeros
Sistema matricial	Sistema hidrofílico	Metilcelulosa, HPMC, HPC, SCMC, alginato, quitosán, gelatina.
	Sistema erosionable	Ácido esteárico, cera de abejas, alcohol estearílico, cera microcristalina, cera blanca, cera amarilla, cera de carnauba.
Sistema de membrana controlada	Sistema insoluble	Polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo.
	Sistema bioadhesivo	HPC, Carbopol®, alginato, quitosán, pectina, PEO.
	Bombas osmóticas, tabletas recubiertas, pellets /esferas recubiertas en cápsulas	Acetato de celulosa, polimetacrilatos, EC, acetato de vinil etileno (EVA), copolímeros, SCMC, acetato ftalato de celulosa, quitosán, HEC, HEMC, HPC, hipromelosa, ftalato de hipromelosa, metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, succinato acetato de hipromelosa.
Sistema bioadhesivo	Tabletas, pellets, cápsulas	Carbopol®, PEO, HPC, hipromelosa, CMC, alginato, pectina, carragenina.

Tabla 41. "Polímeros usados en formulaciones orales de liberación modificada."¹⁵³

Nombre	Peso molecular	Monografía oficial	Nombre comercial
Albúmina	Cerca de 66500	BP, USP, PhEur	Plasbumin®, Pro-bumin®, Albumisol™, Albuspan®, Albutein®.
Ácido algínico, alginato sódico	20000 a 240000	BP, USP, PhEur	Keleosol®, Keltone®, alginato Protanal®, polimanurato sódico.
Carbómeros	7x10 ⁵ a 4x10 ⁹	BP, USP, PhEur	Ácido poliacrílico, polímero carboxivinil, Pemulen™, Carbopol® Ultrez.
CMC Ca	90000 a 700000	BP, JP, USP, PhEur	Carboximetilcelulosa cálcica, CMC, Calcium Nymcel® ZSC.
SCMC	90000 a 700000	BP, JP, USP, PhEur	Aquasorb™, CMC sódica, Akucell®, Tylose® CB.
Carragenina	>100000	USP	Genu®, Hygum® TP-1, extracto del musgo de Irlanda, Seaspen® PF, Gelcarin®, Viscarin®.
Quitosán	100000 a 1000000	BP, PhEur	Quitina desacetilada, Poli-D-Glucosamina.
Dextrina	4500 a 85000	BP, JP, USP, PhEur	Dextrina amarilla, Crystal Gum™, British Gum®, goma almidón.
EC	Amplia gama	BP, USP, PhEur	Aqualon™, Ethocel™, Aquacoat® ECD, Surelease®.
Gelatina	15000 a 250000	BP, JP, USP, PhEur	Instagel®, Cryogel®, Solugel®.

¹⁵² HONG, Wen, Kinam Park. (2010). "Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice". Editorial Wiley. New Jersey. USA Pág. 72.

¹⁵³ HONG, Wen, Kinam Park. Up. Cit. Pág. 73.



Continuación de la tabla 41. Polímeros usados en formulaciones orales de liberación modificada.

Goma guar	Aprox. 220000	BP, USPNF, PhEur	Goma Jaguar, Meyprogat®, Galactosol®, Meyprofin™.
HEC (hidroxiethylcelulosa)	Amplia gama	BP, USPNF, PhEur	HEC, Ethylose®, Hyetellose®, Natrosol™, Oxixelulosa, Tylose® PHA.
HPC (hidroxipropilcelulosa)	50000 a 1250000	BP, JP, USPNF, PhEur	Klucel™, Methocel™, celulosa, hiprolosa, Nisso® HPC.
Hipromelosa	10000 a 1500000	BP, JP, USPNF, PhEur	HPMC, Methocel™, hidroxipropilmetilcelulosa, Metolose®, Tylopur®.
Maltodextrina	900 a 9000	BP, USPNF, PhEur	Glucodry®, Maldex®, Maltrin®, C*Pharm™ dry, Glucidex®, Star-Dri®.
Metilcelulosa	10000 a 220000	BP, JP, USPNF, PhEur	Methocel™, Benecel™, Culminal® MC, Metolose®.
MCC (celulosa microcristalina)	Aprox. 36000	BP, JP, USPNF, PhEur	Avicel® PH, Emcocel®, Celphere™, Fibrocel®, Pharmacel®.
Poli (metil vinil éter/ maleico anhídrido)	200000 a 2000000	Ninguna	Gantrez™.
Policarbofil	700000 a 4 billones	USP	Noveon®.
Polidextrosa	1200-2000	Ninguna	Polidextrosa A, polidextrosa K
PEG	190 a 9000	BP, JP, USPNF, PhEur	Carbowax™ Sentry, Lipoxol®, Carbowax™, Lutrol® E, PEG.
PEO (polioxi-etileno)	100000 a 7000000	USPNF	Polyox™, polioxi-etileno, Polyoxirano.
Estearatos de polioxi-etileno	549 a 4690	JP, USPNF	PEG ésteres de ácidos grasos, Marlosol®, PEG estearatos.
Alcoholes polivinílicos	20000 a 200000	USP, PhEur	Elvanol™, Lemol, polivinol, Alcotex®, PVA.
Povidona	2500 a 3000000	BP, JP, USP, PhEur	PVP, polivinilpirrolidona, Kollidon®, Plasdane™, Polividona.
Celulosa en polvo	Aprox. 243000	BP, JP, USPNF, PhEur	Elcema®, Arbocel®, Sanacel®
Goma tragacanto	840000	BP, JP, USPNF, PhEur	Goma, dragón, goma Benjamín.
Goma xantana	Aprox. 2000000	BP, USPNF, PhEur	Keltrol®, Rhodigel®, Vanzan® NF, goma de azúcar de maíz, Xantural®.
Goma karya	-	BP, USPNF, PhEur	-



B. Alginatos

Es un polímero de polisacáridos naturales con aplicaciones en los sistemas de liberación controlada y, por lo tanto, uno de los más estudiados, el alginato es abundante en la naturaleza, se encuentra como componente estructural en algas marinas marrones y como polisacáridos capsulares en algunas bacterias presentes en el petróleo, los alginatos de calidad farmacéutica se extraen de las algas. En el caso del Protanal® LF 120 M se basa en alginato sódico extraído de *Lessonia nigrescens*, este es soluble en frío y forma geles de fuerza media con una alta estabilidad cuando gelifica con calcio. A medida que las concentraciones de alginato se incrementan la resistencia del gel resultante se hará más fuerte, por lo tanto, este producto se utiliza en las formas de dosificación o formulaciones sólidas de liberación controlada.

El alginato y ácido algínico son términos genéricos aplicados de forma natural para una importante familia comercialmente de polisacáridos hidrofílicos extraídos de una serie de especies estrechamente relacionadas de algas pardas. De forma más específica los alginatos y el ácido algínico son copolímeros lineales compuestos de enlaces 1 – 4 β – D – manurónico y ácido α – L – gulurónico como bloques de construcción monomérica (sales de manuronato y guluronato). Los dos monómeros se hallan en el bloque de forma alternada o en secuencias aleatorias. El valor de pka del ácido manurónico y gulurónico son de 3.4 y de 3.7 respectivamente, lo que limita la solubilidad de estos en agua a pH's bajos.

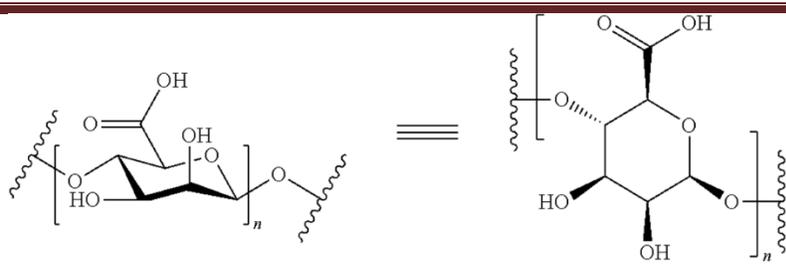
Los materiales a base de alginato son sensibles al pH, la liberación del fármaco a pH bajos mediante una matriz de alginatos se reduce significativamente y los hace de gran interés en formulaciones de liberación controlada motivo por el cual es utilizado dentro de este estudio de comprimidos flotantes, teóricamente el alginato se reduce a pH's bajos, por lo tanto, el fármaco quedaría encapsulado o incrustado retardando la liberación de este.

“Al entrar en contacto con los fluidos gástricos la matriz de alginato se somete a un intercambio de iones entre el catión divalente y el sodio resultando en la desintegración de la matriz y liberación de los fármacos, por lo tanto, esta propiedad de los alginatos dependiente del pH es favorecedor para su uso en liberación controlada adaptando los perfiles de liberación y creando sistemas inteligentes, en contraste su control limitado sobre la disolución de gel y un efecto significativo sobre la liberación han impedido usarlo como componente único en la formulación de sistemas orales para la liberación controlada. Su hinchamiento y disolución en función del pH hacen generalmente que ocurra una liberación significativa del 30 – 40 % en los perfiles de liberación seguido de su posterior sostenimiento de la liberación en el fluido gástrico.”¹⁵⁴

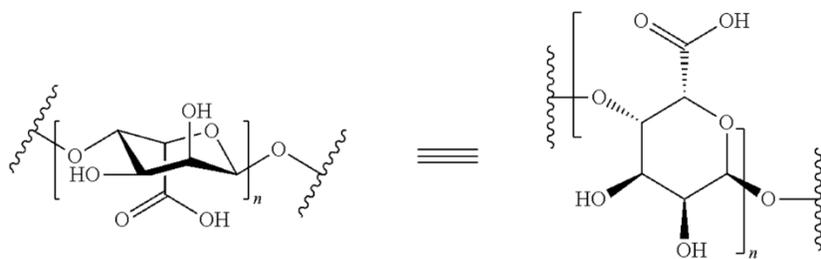
La capacidad de alginato de sodio para formar rápidamente soluciones viscosas en contacto con medios acuosos y su formación de geles en un medio ácido o en presencia de iones catiónicos di o trivalentes, lo hacen ideal para utilizarlo en matrices hidrófilas en sistemas orales de liberación controlada.

El uso de sales de alginato o la combinación de estas con otro polímero en comprimidos y unidades múltiples (micropartículas) han resultado eficaces en la liberación controlada de fármacos, por lo que un hidrogel mediante este polímero es un excelente sistema de matriz hidrófilo para fármacos altamente solubles en pH's ácidos. El alginato muestra buena compresibilidad y comprimidos compuestos de micropartículas de alginato han sido investigados en sistemas orales para la liberación controlada.

¹⁵⁴ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). “Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice”. Editorial Wiley. New Jersey. USA pág 75.



β -D- manuronato monómero (M)



α -L- guluronato monómero (G)

Figura 80. "Monómeros de alginato."¹⁵⁵

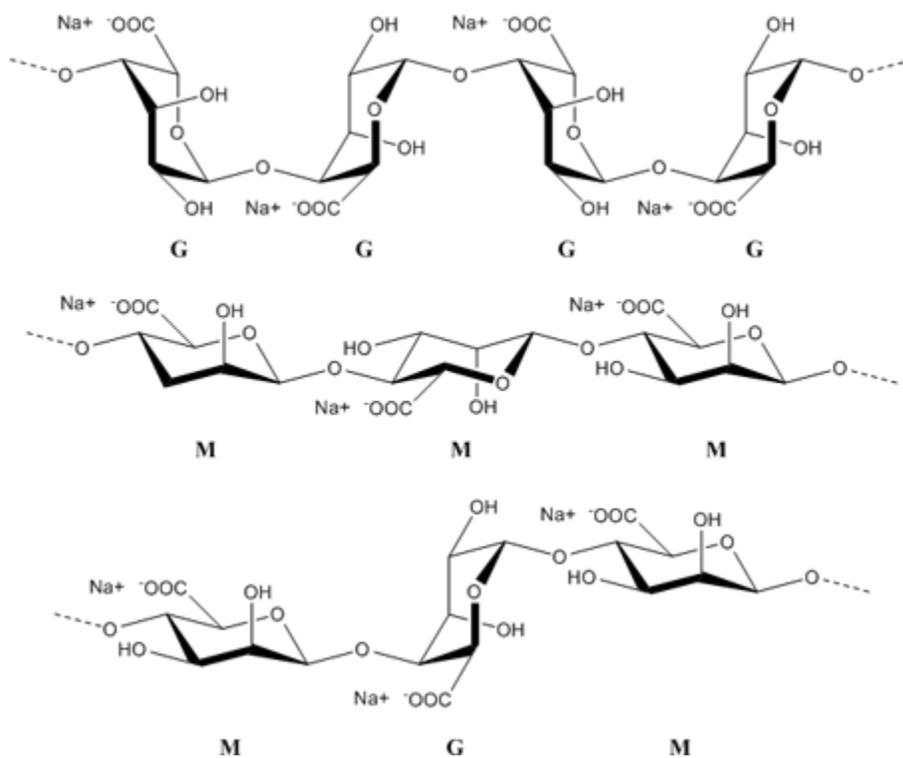


Figura 81. "Tipos de bloques de alginato."¹⁵⁶

¹⁵⁵ FMC BioPolymer Brochure Alginates. Protanal. Protacid. Protanal Ester. (2003) USA. Pág. 6.

¹⁵⁶ FMC BioPolymer Brochure Alginates. Protanal. Protacid. Protanal Ester. (2003) USA. Pág. 6.



Con la incursión de iones Ca^{2+} así como de algún API, hay que considerar que el aumento de iones Ca^{2+} en las formulaciones es un factor de alta importancia al obstaculizar la difusión, debido a obstáculos estéricos causados por la interacción de estos iones con la cadena lateral. Mediante el siguiente mecanismo se puede explicar lo antes mencionado:

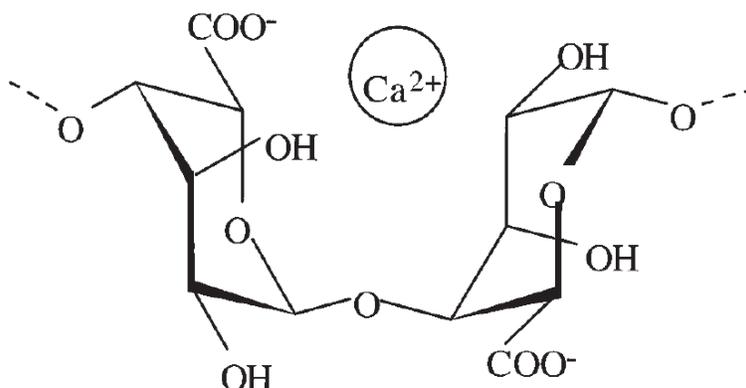


Figura 82. “Unión de calcio en las unidades α -LGulUA-(1 – 4)-L-GulUA en alginato. La principal interacción atractiva es de naturaleza electrostática representada por la atracción entre el catión y los átomos de oxígeno con carga parcial negativa.”¹⁵⁷

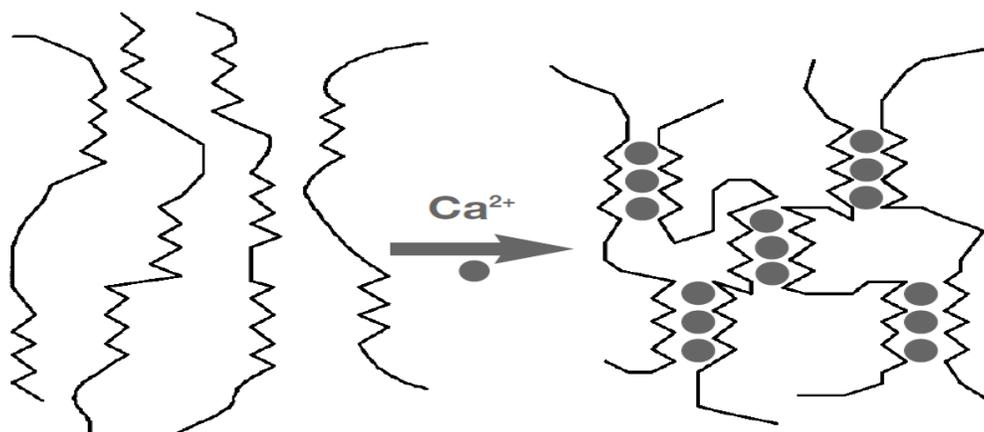


Figura 83. “Modelo para la formación de la red de alginato, el modelo de “Caja de huevos”. La parte de la hebilla del polímero representa los bloques G diaxial vinculados.”¹⁵⁸

¹⁵⁷ Myrvold R., Onsøyen E. Section 16. Alginates. FMC BioPolymer. Pág. 10.

¹⁵⁸ Myrvold R., Onsøyen E. Section 16. Alginates. FMC BioPolymer. Pág. 10.

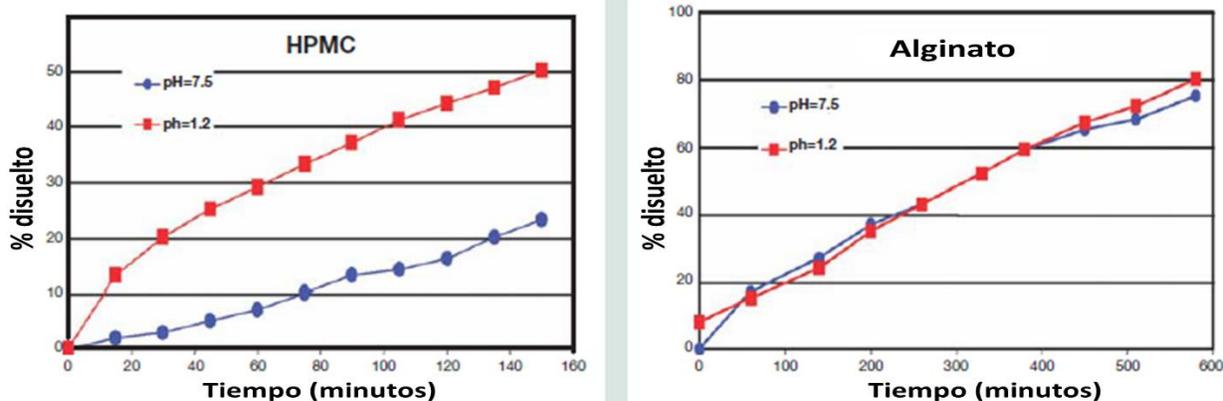


Figura 84. "Alginate suprimiendo el efecto burst de verapamilo."¹⁵⁹

Los perfiles de alginate se pueden adaptar de 6 – 24 horas pasado el tiempo de vaciamiento gástrico y tiempo mínimo para permitir a un sistema flotante realizar su función cuando se requiera de la incursión de algún API en estos sistemas gastroresistentes, esto se puede lograr añadiendo iones calcio a la matriz, lo que provoca un aumento de la gelificación, por lo tanto, reduce la difusión y la erosión, lo que prolonga el periodo de la liberación. Como lo demostraron los estudios realizados por FMC, el sinergismo con iones Ca^{2+} utilizando como API a la teofilina.

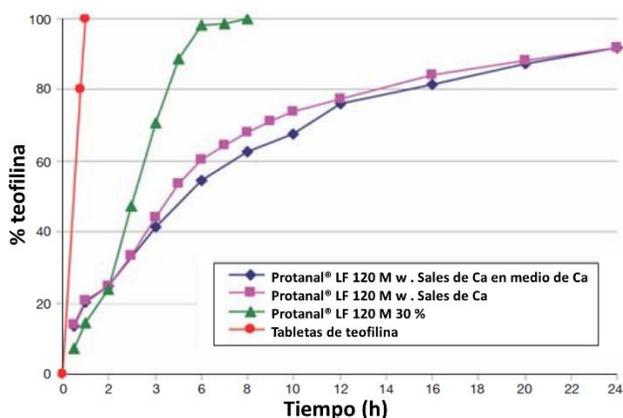


Figura 85. "Perfiles de liberación modulados por calcio desde las matrices de Protanal® – alginate sódico."¹⁶⁰

C. Carrageninas

Son hidrocoloides obtenidos por extracción de agua o álcalis acuosos de algunos miembros de la clase *Rhodophyceae* (algas rojas). Cuando se extrae de la fuente apropiada de algas presenta un color amarillo – marrón a blanco y de un grueso hasta un fino polvo el cual es inodoro e insípido. Es estable, higroscópico, los ácidos y agentes oxidantes pueden hidrolizar a la carragenina en solución que conduce a la pérdida de las propiedades físicas a través de la escisión de enlaces glicosídicos. La hidrólisis ácida depende del pH, temperatura y tiempo, esta se lleva a cabo solo cuando se disuelve la carragenina, la hidrólisis se ve acelerada cuando aumenta la temperatura o el tiempo, sin embargo, cuando la carragenina

¹⁵⁹ Timmins P. et al. Optimisation & Characterization of a pH – independent Extended – release Hydrophilic Matrix Tablet. Pharm. Dev. & Tech., 2 (1), 25 – 31, 1997.

¹⁶⁰ FMC BioPolymer. Technology Overview. Controlled Release Technology from FMC. Bulletin PIB – Controlled Release Technology Version 3. 10.12.06.RS.



está en su estado gelificado la hidrólisis ya no ocurre. Se componen principalmente de potasio, sodio, calcio, magnesio y ésteres de sulfato de amonio de copolímeros de galactosa y 3,6-anhidro galactosa, estas hexosas se alternan vinculados a la α -1,3 y β -1,4, sitios en el polímero. Se dividen en tres familias de acuerdo con la posición de los grupos sulfato y la presencia o ausencia de anhidro galactosa.

- ι – carragenina: es un polímero gelificante que contiene aproximadamente 32% de sulfato de éster en peso y aproximadamente 30 % de 3,6 anhidro galactosa.
- λ – carragenina: es un polímero no gelificante que contiene aproximadamente 35 % de sulfato de éster en peso y no tiene 3,6-anhidro galactosa.
- κ – carragenina: es un polímero fuertemente gelificante ya que contiene una estructura terciaria helicoidal que permite la gelificación, contiene 25 % de sulfato de éster en peso y aproximadamente 34 % de 3,6-anhidro galactosa.

Fungen como agente emulsionante, base de gel, agente estabilizador, agente de suspensión, agente de liberación sostenida, agente que aumenta la viscosidad. Se usan en una variedad de formas de dosificación no parenterales, incluyendo suspensiones, emulsiones, geles, cremas, lociones, colirios, supositorios, tabletas y cápsulas, cuando se utiliza iota carragenina se requiere de la presencia de iones calcio para que se pueda desarrollar una red de gel.

Las carrageninas son moléculas de alto PM, altamente sulfatadas, moléculas lineales con un esqueleto de galactosa; estas se componen de unidades repetidas sulfatadas y no sulfatadas de D-galactosa y 3,6 anhidro galactosa, las cuales se mantienen unidas de forma alterna con enlaces glicosídicos α (1 \rightarrow 3) y β (1 \rightarrow 4). Por lo tanto, para la carragenina las principales diferencias las detonan sus formas estructurales, las cuales se diferencian entre sí por la cantidad de 3,6 – AG (anhidro galactosa) que contienen, así como el número y posición de los grupos éster sulfato presentes como se puede observar a continuación:

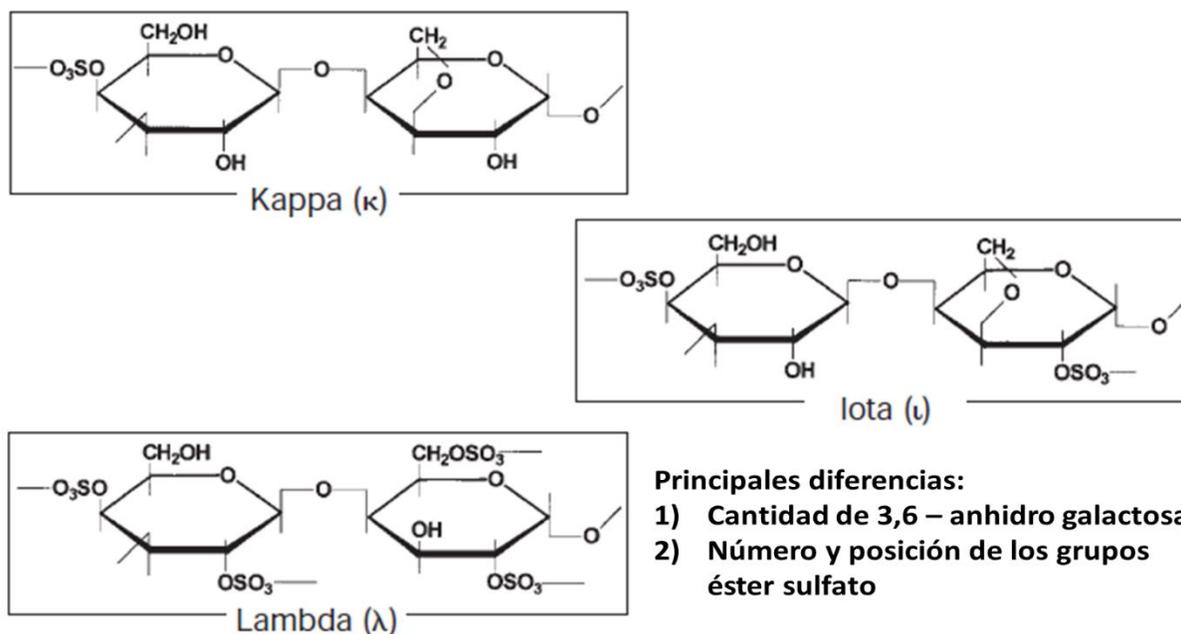


Figura 86. "Estructura de carragenina kappa, iota y lambda."¹⁶¹

¹⁶¹ Bubnis W.A. (2000) Section 13. Carrageenan. FMC BioPolymer. Págs. 10.



La carragenina es un término genérico que se aplica comercialmente a una familia importante de polisacáridos hidrófilos extraídos de una serie de especies estrechamente relacionadas de algas rojas. Más específicamente, los carragenanos son de alto peso molecular, moléculas altamente sulfatadas, lineales con un esqueleto de galactosa. Ellos se componen de unidades repetidas sulfatadas y no sulfatadas de galactosa y 3, 6 – anhidrogalactosa, que están unidas por enlaces glicosídicos alternados α (1 \rightarrow 3) y β (1 \rightarrow 4).

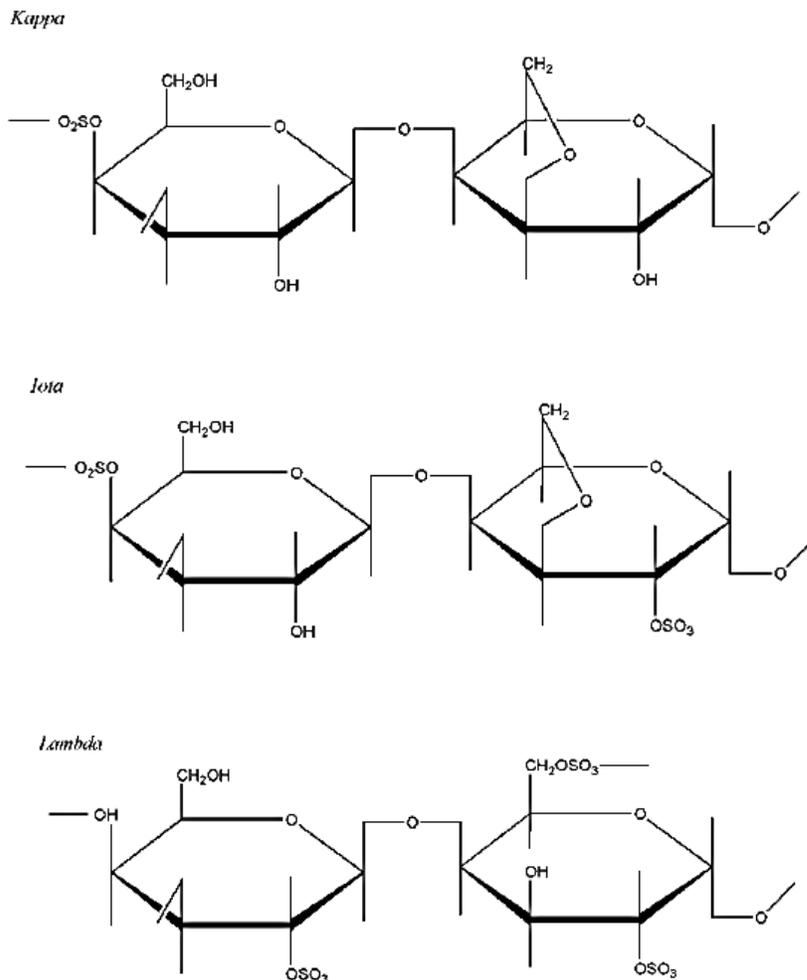


Figura 87. “Estructura de carragenina kappa, iota y lambda.”¹⁶²

De acuerdo al handbook de excipientes el efecto de la carragenina en la mucoadhesión de medicamentos oro faríngeos tiene mayor propensión a la adherencia con respecto a otros coloides. La incorporación de carragenina en tabletas y otros excipientes modifica la liberación del fármaco, tienen buenas propiedades como aglutinante en donde la inclusión de iones calcio o potasio en el comprimido crea un microambiente para que se produzca la gelificación que además controla la liberación del API.

¹⁶² ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (2009). “Handbook of pharmaceutical excipients”. 6ta ed. Editorial Pharmaceutical Press. London. UK. Pág. 122.



Es incompatible con materiales catiónicos ya que puede reaccionar, puede interactuar con otras macromoléculas cargadas para dar diferentes efectos como aumento en la viscosidad, formación de gel, estabilización o precipitación. Entre estos efectos esta la razón por lo cual las carrageninas son atractivas para el uso en la industria farmacéutica, al poder formar barreras de gel con las interacciones de iones calcio en el caso de carragenina kappa e iota y una barrera viscosa en el caso de la carragenina lambda.

Tabla 42. "Propiedades típicas de diferentes grados de carragenina."¹⁶³

Nombre comercial	Tipo de carragenina	Tipo de gel	Solubilidad en agua	Viscosidad	Uso en función de la concentración (%)	Ejemplos
Gelcarin® GP379	Iota	Elástico, resistencia media	Caliente	Alta, tixotrópico	0.3-1	Cremas, suspensiones
Gelcarin® GP 812	Kappa	Frágil (quebradizo), fuerte	Caliente	Baja	0.3-1	Geles
Gelcarin® GP 911	Kappa	Frágil (quebradizo), firme	Parcial frío, caliente	Baja	0.25-2	Encapsulación
SeaSpén® PF	Iota	Elástico, débil	Frío, retrasa formación de gel	Media, tixotrópico	0.5-1	Cremas, suspensiones, lociones
Viscarin® GP 109	Lambda	No forma gel	Parcial frío, completo caliente	Media	0.1-1	Cremas, lociones
Viscarin® GP 209	Lambda	No forma gel	Parcial en frío y completo en caliente	Alta	0.1-1	Cremas, lociones

Tabla 43. "Propiedades de solubilidad y gelación de carrageninas."¹⁶⁴

	Kappa	Iota	Lambda
Solubilidad en agua			
20°C	Solo sin sal	Solo sin sal	Si
80°C	Si	si	si
Gelación			
Iones necesarios	Potasio	calcio	No forma gel
Textura	Quebradizo (frágil)	elástico	No forma gel
Gelación después de cizalla	No	si	no
Estabilidad acida	>pH 3.8	>pH 3.8	-
Sinéresis	Si	No	no
Estabilidad en congelamiento / deshielo	No	si	Si
Sinergismo con otras gomas	Si	no	No

¹⁶³ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (2009). "Handbook of pharmaceutical excipients". 6ta ed. Editorial Pharmaceutical Press. London. UK. Pág 123.

¹⁶⁴ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. Up. Cit. Pág 124.



Tabla 44. "Estabilidad de diferentes grados de carragenina."¹⁶⁵

Grado	Estabilidad a pH alcalino y neutro	Estabilidad a pH ácido
Kappa	Estable	Hidrolizado en solución calentada, estable en forma gelificada
Iota	Estable	Hidrolizado en solución, estable en forma gelificada
Lambda	Estable	Hidrolizado

En las figuras 88 y 89 se muestra el mecanismo de enlazamiento de las cadenas de carragenina:

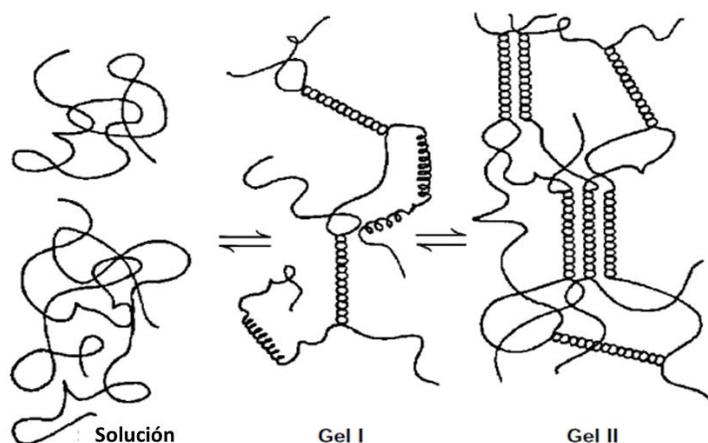


Figura 88. "Mecanismo general de gelación de carragenina, en donde la reacción en frío favorece al enlazamiento y esta se hace reversible con la aplicación de calor."^{166,167}

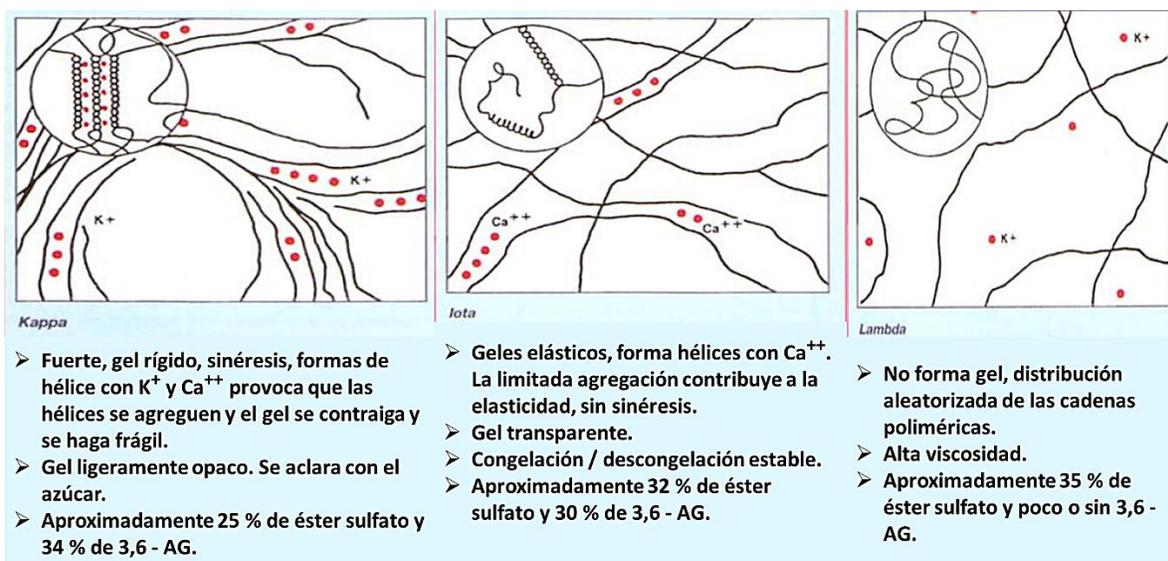


Figura 89. "Esquematación de la reticulación de carrageninas en presencia de iones."¹⁶⁸

¹⁶⁵ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (2009). "Handbook of pharmaceutical excipients". 6ta ed. Editorial Pharmaceutical Press. London. UK. Pág. 124.

¹⁶⁶ Bubnis W.A. (2000) Section 13. Carrageenan. FMC BioPolymer. Págs. 15.

¹⁶⁷ FMC Corporation, Carrageenan Monograph Number One, 1977.

¹⁶⁸ FMC BioPolymer Brochure. Marine Colloids™ Carrageenan. General Technology for Pharmaceutical and other applications. (1993). USA. Pág. 1.



Las carrageninas tienen diferentes efectos al tener diferentes medios de disolución como se puede apreciar en la figura 90:

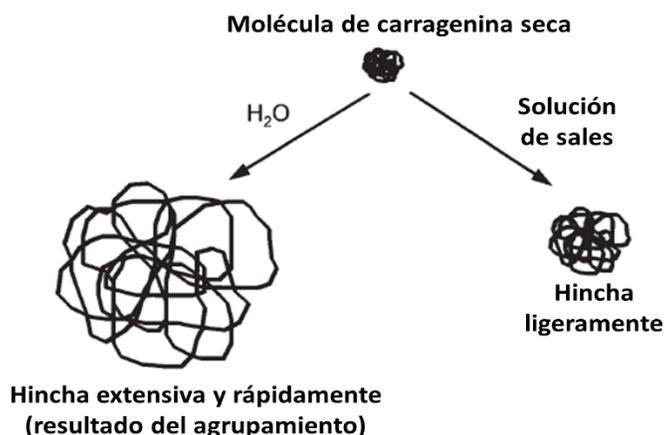


Figura 90. "Efecto de los cationes sobre carragenina en disolución."¹⁶⁹

En donde las carrageninas muestran un hinchamiento rápido y extensivo en medio acuoso, pero a su vez si el medio es saturado con sales, tienen menor contacto con el medio haciendo que el hinchamiento se presente de forma más lenta.

D. Pectina

Es un heteropolisacárido contenido principalmente en las paredes celulares de las plantas. Se produce comercialmente extrayéndolo de la cáscara de frutas. En general es utilizado como un agente de gelación en alimentos, la pectina contiene principalmente 65% de unidades de ácido galacturónico unidas por enlaces $\alpha - (1 - 4)$. Los grupos ácidos se pueden presentar tanto libres, esterificados con grupos metilo, o como sales de sodio, potasio, calcio o amonio. En algunas pectinas los grupos amida también pueden estar presentes. Debido a que la pectina es un hidrocoloide ionizable, es sensible a variaciones de pH y a la presencia de cationes. Las propiedades de gelación dependen de su grado de metoxilación. Las pectinas con un alto grado de metoxilación gelifican a valores bajos de pH, para que los grupos ácidos minoritarios se encuentren fundamentalmente en forma no ionizada y no existan repulsiones iónicas. A pH 3.5 aproximadamente la mitad de los grupos carboxilo del ácido galacturónico se encuentran ionizados, por debajo de pH 2.0 el porcentaje es pequeño. Las moléculas de pectinas de alto nivel de metoxilo pueden entonces unirse a los grupos metoxilo a través de interacciones hidrofóbicas o mediante puentes de hidrógeno, incluidos los de los grupos ácidos no ionizados. En consecuencia, las pectinas de alto nivel de metoxilo formarán geles a pH entre 1.0 – 3.5. Además del pH, es necesario adicionar un cosoluto hidrofílico, como la sacarosa, para disminuir la actividad del agua, la cual se encontrará menos libre para solvatar la molécula de polisacárido. Por lo tanto, la sacarosa aumenta la interacción hidrofóbica entre los grupos éster metílico permitiendo la formación de zonas de unión estables. A la vez la gelificación también depende de las temperaturas utilizadas, la gelificación de las pectinas de bajo grado de metoxilación se encuentra gobernada por las interacciones entre el polímero y los iones calcio. Por esto mismo la disponibilidad de los iones calcio es muy importante para esta gelificación.

La pectina se ha empleado como absorbente intestinal desde hace muchos años por su capacidad de absorber agua, lo que produce un ralentizado del vaciado gástrico permitiendo más tiempo para absorber nutrientes en el intestino.

¹⁶⁹ Bubnis W.A. (2000) Section 13. Carrageenan. FMC BioPolymer. Pág. 20



Además, se le han atribuido ciertos efectos beneficiosos como en la prevención del cáncer, sobre todo colon rectal. Recientemente un equipo de investigadores halló en estudios de laboratorio que ciertos componentes de la pectina se unen y quizás inhiben una proteína que facilitaría la diseminación del cáncer en el organismo humano. Al parecer, ciertos azúcares en la pectina se unen a la galectina 3, una proteína sobre la superficie de las células tumorales que favorece el crecimiento celular y se disemina en el organismo. Por lo tanto, la utilización de pectina como polímero protector de fármacos posee un gran potencial, ya que además de cumplir con su función como biopolímero para la liberación controlada de fármacos puede cooperar como agente anticancerígeno.

Al poseer excelentes características de gelificación y biocompatibilidad ha sido ampliamente estudiada como excipiente de diversas formas farmacéuticas para modular la liberación de los API's, esta permanece intacta en la parte alta del GIT y solo es degradada por la microflora del colon. La pectina tiene alto PM de 30000 – 100000, las características de gelificación se pueden dividir en dos grupos, gelificaciones de alto y bajo metoxi, la diferencia se basa en que las pectinas con alto nivel de metoxi gelifican a pH's bajos mientras que las que tienen bajo nivel de metoxi gelifican con presencia de iones calcio y no depende de la presencia del contenido ácido o alto contenido de sólidos. La amidación puede interferir con la gelificación, retrasando este proceso. En general las pectinas pueden ser utilizadas como adsorbente, agente emulsificante, agente gelante, espesante y estabilizante. Su estructura química se presenta a continuación:

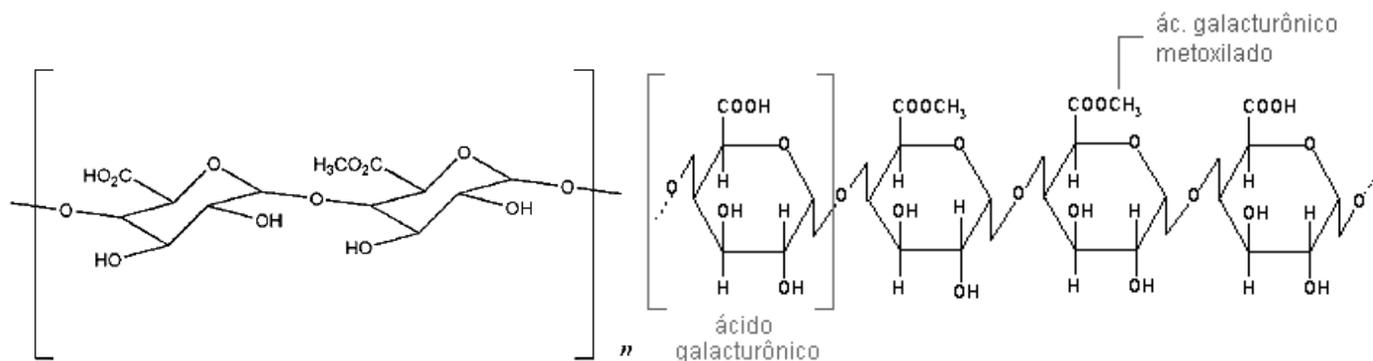


Figura 91. “Estructura de la pectina”¹⁷⁰ (izquierda) y la comparación con la “estructura metoxilada”¹⁷¹ (derecha).

E. Quitosán

La desacetilación parcial de la quitina da como resultado la producción de quitosano, el cual es un polisacárido que comprende copolímeros de glucosamina y N – acetilglucosamina. El quitosano es el término aplicado a la desacetilación de la quitina en diversas fases de la misma desacetilación y despolimerización, por lo tanto, no es fácil definirla en términos de su composición química exacta, la composición varía dependiendo del fabricante. En esencia el quitosano es una quitina lo suficientemente desacetilada para formar sales solubles de amina. El grado de desacetilación necesario para obtener un producto soluble debe ser mayor que 80 – 85 %. El quitosano varía comercialmente en los grados de desacetilación y viscosidad. Puede ser usado generalmente como agente para recubrimientos, desintegrante, agente formador de película, mucoadhesivo, agente para incrementar la viscosidad y aglutinante en tabletas. Comercialmente es un polvo blanco – cremoso a blanco – amarillento, con ligero olor que recuerda a pescado y soluble en agua. Es un polisacárido del exoesqueleto de los crustáceos (sobre todo cangrejos).

¹⁷⁰ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (2009). “Handbook of pharmaceutical excipients”. 6ta ed. Editorial Pharmaceutical Press. London. UK. Pág. 478.

¹⁷¹ Look for Diagnosis. http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Pectinas&lang=2 Recopilado 17 de enero de 2016.



Algunas de las propiedades funcionales del quitosano son biodegradabilidad, biocompatibilidad, mucoadhesión, capacidad filmogénica, hemostático, promotor de absorción, actividad antimicrobiana, anticolesterolémica y antioxidante. Debido a su carácter catiónico, a sus propiedades gelificantes y filmogénicas, el quitosano ha sido estudiado en la industria farmacéutica por su potencial en el desarrollo de sistemas para la liberación de API's. Constituye un vehículo para la encapsulación del API, protegiéndolo y liberándolo de forma controlada, además de promover su absorción a través del epitelio, la toxicidad del quitosano vía oral es baja.

El quitosano al ser una poliamina catiónica con una alta densidad de carga a $\text{pH} < 6.5$, se adhiere a las superficies de carga negativa y quelatos de iones metálicos, a su vez los grupos aminos cargados interactúan con el ácido siálico cargados negativamente en el moco. Es un polielectrólito lineal con grupos hidroxilo y aminos reactivos (disponibles para la formación química y la reacción de la sal), la forma de la sal, el PM y el grado de desacetilación, así como el pH influyen para la utilización de este polímero en productos farmacéuticos.

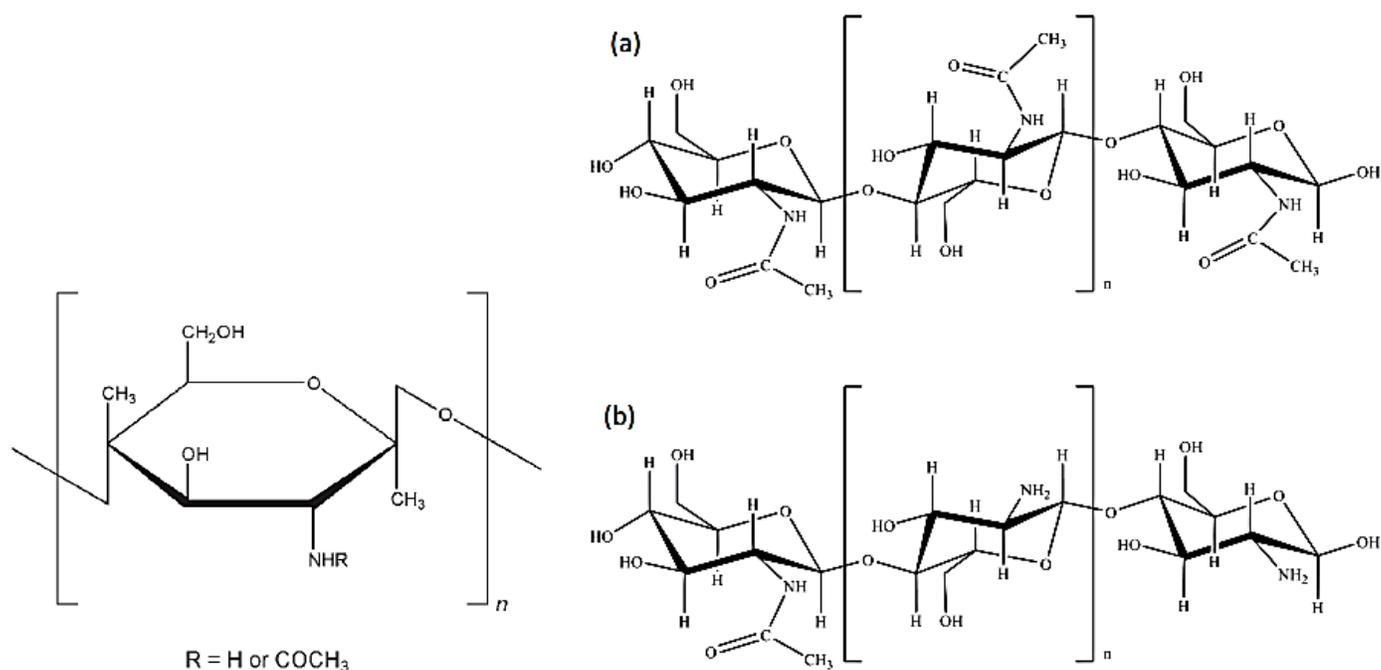


Figura 92. "Estructura química involucrada en el quitosano"¹⁷² (izquierda), (a) estructura de la quitina y (b) del quitosano. Cuando $R=H$ da la estructura de quitosán en tanto $R=COCH_3$ da la estructura de quitina.

F. Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

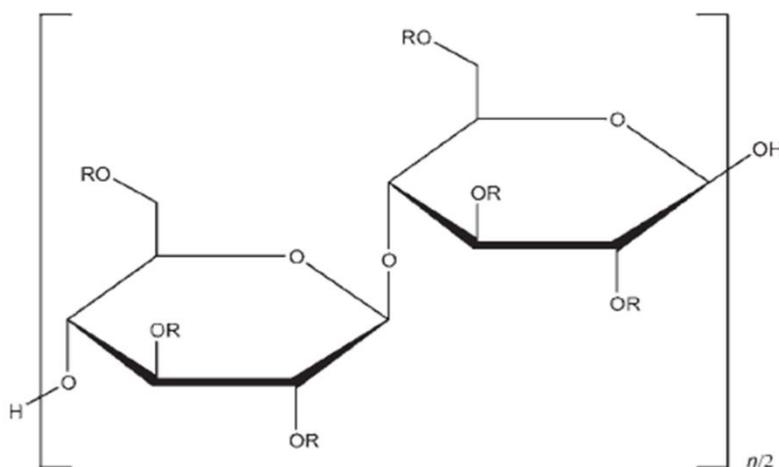
El HPMC existe en forma de pellets blancos o grises claros, es inodoro e insípido, se disuelve ligeramente en etanol anhidro, éter o acetona y presenta hinchabilidad como una solución coloidal transparente o ligeramente turbia en agua fría. Presenta buena compresibilidad y particularmente adecuado para la compresión directa. Se utiliza principalmente como agente espesante, aglutinante, formador de película y material para formación de matrices hidrófilas. Hay diferentes grados de viscosidad de los polímeros de HPMC para el uso en sistemas con matrices hidrófilas que van desde 100 hasta 100 000 mPas. Su uso va desde la administración bucal, sistemas destinados para una administración en colon y sistemas gastrorretentivos. Los sistemas matriciales formulados con HPMC son simples, de bajo costo y fácilmente presentan liberación sostenida, por otro lado, la carga estática en la superficie de HPMC algunas veces da resultados que afectan la

¹⁷² ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (2009). "Handbook of pharmaceutical excipients". 6ta ed. Editorial Pharmaceutical Press. London. UK. Pág. 159.



uniformidad en los comprimidos durante el escalado. Un caso de esto es cuando los fármacos están altamente cargados, ya que la cinética de la liberación de los productos que fueron escalados en el proceso cambia significativamente respecto a los productos elaborados en el laboratorio a baja escala y en estos casos se recurre a la granulación vía húmeda para mejorar la uniformidad. Sistemas matriciales elaborados a partir de HPMC ayudan a mejorar los perfiles de liberación controlada mediante la manipulación en sus propiedades químicas y físicas, estos sistemas absorben agua logrando que se presente la propiedad de hinchabilidad, promoviendo la liberación del fármaco por difusión o por erosión en la capa de gel o una combinación de estos dos. La viscosidad del polímero afecta la vía de difusión, así mismo la hidratación y la formación de gel dependen de la sustitución y peso molecular del polímero. Se han utilizado mezclas de polímeros para los sistemas gastrorretentivos como es HPMC – Carbopol®.

Las matrices de HPMC se pueden usar para controlar la liberación de los fármacos tanto hidrófilos como hidrófobos.



Donde R es H, CH₃, o CH₃CH(OH)CH₂

Figura 93. “Estructura química del HPMC.”¹⁷³

Tabla 45. “Contenido de HPMC y tamaño de partícula.”¹⁷⁴

Metolose® - hipromelosa sustitución tipo 2208		
Tipo	90SH	90SH – SR
Contenido de metoxil	19-24%	22-24%
Contenido de hidroxipropil	4-12%	8-12%
Tamaño de partícula	Los productos pueden pasar a través de tamiz de 355 micras, aprox. 70µm	40-60 mm

(Armonizados entre USP, EP y JP)

Tabla 46. “HPMC’s utilizados en la liberación controlada con base a la solubilidad del API.”¹⁷⁵

Aplicación	HPMC recomendado
API’s baja solubilidad	E50LV, K100LV,
API’s mediana / alta solubilidad	K4M, K15M, K100M, E4M, E10M

¹⁷³ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (2009). “Handbook of pharmaceutical excipients”. 6ta ed. Editorial Pharmaceutical Press. London. UK. Pág. 326.

¹⁷⁴ ShinEtsu. Brochure Metolose® SR. Sustained Release Agent for Matrix Systems. Pás. 7.

¹⁷⁵ Rodríguez Melisa. (2015). Curso: Excipientes para el desarrollo de sistemas de liberación controlada. ASHLAND. Tultitlán. México.



Al tener formulaciones de matrices hidrofílicas con la condición de que los API's no sean de alta solubilidad, la HPMC y el alginato tienen un camino más largo por recorrer para la difusión, en contraste con carragenina donde de acuerdo con los estudios realizados por FMC se obtienen perfiles de liberación de orden cero. Nótese en la figura 94 los porcentajes obtenidos para la carragenina con respecto al HPMC en donde la influencia de una matriz más hinchable impacta en la liberación de un API.

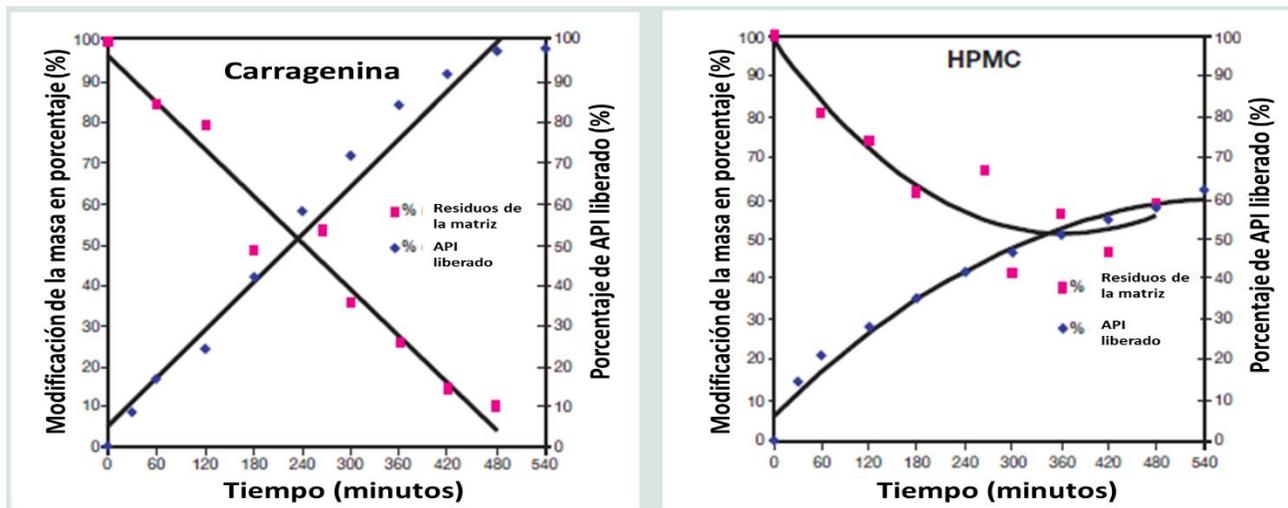


Figura 94. “Gráficos de carragenina y HPMC con cambios en la masa y porcentaje de la liberación del API en función del tiempo.”¹⁷⁶

La liberación del API mediante el uso de Metolose SR® (HPMC) el cual es pH independiente se puede observar en los estudios realizados por Shin – Etsu en la figura 95 tomado de su folleto.

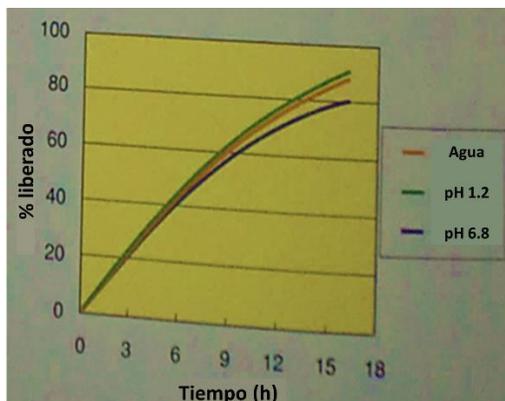


Figura 95. “Perfil de la liberación de tabletas de teofilina en diferentes soluciones búfer y agua.”¹⁷⁷

G. Hidroxietilcelulosa (HEC)

Los derivados de celulosa tales como hidroxipropil celulosa (HPC) e hidroxietil celulosa (HEC) también se utilizan para obtener las velocidades deseables de la liberación de fármacos en los sistemas de liberación controlada de administración oral.

¹⁷⁶ FMC BioPolymer. Technology Overview. Controlled Release Technology from FMC. Bulletin PIB – Controlled Release Technology Version 3. 10.12.06.RS.

¹⁷⁷ ShinEtsu. Brochure Metolose® SR. Sustained Release Agent for Matrix Systems. Pág. 13.



H. Hidroxipropilcelulosa (HPC)

Son éteres de celulosa solubles en agua no iónicos con combinaciones de propiedades notables, por ejemplo, la solubilidad en disolvente orgánico, termoplaticidad, y la actividad de superficie. Se disuelven a temperatura ordinaria en agua o en disolventes orgánicos, tales como metanol, etanol, isopropanol, propilenglicol, cloruro de metileno, acetona, cloroformo, y tolueno. Los pesos moleculares dependen de los grados de polimerización de la cadena principal de celulosa, que, a su vez, controla la viscosidad de hidroxipropil celulosa. Se puede predecir la difusión y liberación del fármaco a partir de matrices de celulosa, Peppas et al. proponen la siguiente relación HPC < HEC < HPMC K100M < HPMC K4M, la liberación deseada se puede obtener mediante la combinación de varios éteres de celulosa, para nuestro interés los grados de viscosidad más altos de HPC y HEC son los que en la literatura se han reportado mayoritariamente, tanto para sistemas bioadhesivos como sistemas flotantes.

I. Carbómeros

Son polvos de color blanco suave, ácidos, higroscópicos, con un ligero olor característico. “En comprimidos son utilizados como aglutinante, agente para la liberación controlada, material bioadhesivo, agente emulsionante, estabilizante de emulsión, modificador reológico, agente estabilizador y agente de suspensión.”¹⁷⁸

Son de alto peso molecular, sintéticos, basados en ácidos acrílicos reticulados, tiene buenas propiedades de mucoadhesión principalmente a pH's bajos donde se muestran protonados, el Carbopol® 934 se retícula con alil sacarosa y se polimeriza en benceno, en cuanto a los demás carbopoles® 71, 971 y 974 se entrecruzan con alilpentaeritritol y se polimerizan en acetato de etilo.

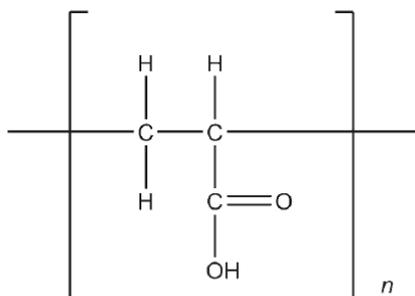


Figura 96. “Unidad de monómero de ácido acrílico en polímeros de carbómero.”¹⁷⁹

“Los polímeros de carbómero contienen un 52 – 68 % de ácido carboxílico y del 0.75 – 2 % de agentes de reticulación, absorben fácilmente agua, forman un gel que se hidrata y se hincha. En vehículos acuosos a un rango de pH de 4 – 6 se hinchan hasta 1000 veces su volumen original y hasta 10 veces su diámetro original para formar un gel. Debido a que el pKa de estos polímeros esta entre 6 – 6.5, el resto de carboxilato en el polímero se ioniza dando como resultado la repulsión entre cargas negativas que se suma al hinchamiento del polímero. Las cadenas del polímero empiezan girando y el radio de giro se hace cada vez más grande, esto se puede observar macroscópicamente por el fenómeno de hinchamiento. A un pH de 7.2 los grupos carboxílicos del carbómero están altamente disociados, la repulsión entre los grupos carboxilo cargados negativamente causa un desenrollamiento y expansión de las moléculas resultando en la

¹⁷⁸ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (2009). “Handbook of pharmaceutical excipients”. 6ta ed. Editorial Pharmaceutical Press. London. UK. Pág. 110.

¹⁷⁹ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. Up. Cit. Pág. 110.



formación de un gel, este gel se compone de partículas hinchadas estrechamente empaquetadas, las cuales retrasan la liberación del fármaco, cuando la concentración del fármaco aumenta la liberación desde el gel aumenta causando una dependencia con respecto a la concentración.”¹⁸⁰

Tabla 47. “Uso de carbómeros.”¹⁸¹

Uso	Concentración (%)
Agente emulsificante	0.1 – 0.5
Agente gelante	0.5 – 2.0
Agente de suspensión	0.5 – 1.0
Aglutinante en tabletas	0.75 – 3.0
Agente para la liberación controlada	5.0 – 30.0

La matriz del carbómero es significativamente diferente a la de HPMC sometándose a gelificación e hinchamiento en contacto con fluidos gástricos, dependiente del pH, la cinética de la liberación presentada por estos polímeros es de orden cero y se puede manipular mediante la concentración del polímero. Tienen incompatibilidades con polímeros catiónicos, ácidos fuertes y altos niveles de electrólitos, pueden formar complejos dependientes del pH con ciertos excipientes poliméricos.

5.5.2 Agente formador de gas

El agente formador de gas es importante para aquellos sistemas que se desean que tengan propiedad flotante, es aquel excipiente que nos ayudará por medio de una reacción de neutralización con HCl para formar gas (CO_2) y que, por lo tanto, los sistemas aparte de bajar su densidad quedarán con gas atrapado dentro de la matriz, equivalente a lo que ocurre con un globo. En la literatura solo se encontraron tres compuestos formadores de gas en las formulaciones utilizadas; NaHCO_3 , CaCO_3 y ácido cítrico.

- NaHCO_3
Sal monosódica del ácido carbónico, con un peso molecular de 84.01 g/mol, el cual es generalmente usado en formulaciones farmacéuticas como generador de gas produciendo CO_2 en gránulos, tabletas efervescentes y sistemas flotantes.
- CaCO_3
Se presenta en forma de polvo o cristales blancos, inodoros e insípidos. Tiene un peso molecular de 100.09, entre otras aplicaciones farmacéuticas aparte de formador de gas en sistemas flotantes se puede utilizar como agente para recubrimiento, agente tampón, colorante, opacificante, aglutinante / diluyente en tabletas, aglutinante en cápsulas y como agente terapéutico. Generalmente es usado como diluyente en formas farmacéuticas sólidas. Pero para este tópico se tiene alta relevancia como formador de gas, se puede emplear a su vez como un antiácido y administrado en forma concomitante con fármacos destinados al GIT puede interferir en la absorción de estos.
- Ácido cítrico
Se produce como cristales incoloros o translúcidos o como un polvo cristalino blanco eflorescente. Es inodoro y tiene un fuerte sabor ácido, la estructura cristalina es ortorrómbica. Se utiliza como agente acidificante,

¹⁸⁰ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). “Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice”. Editorial Wiley. New Jersey. USA pág 82.

¹⁸¹ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (2009). “Handbook of pharmaceutical excipients”. 6ta ed. Editorial Pharmaceutical Press. London. UK. Pág. 110.



antioxidante, agente tampón, agente quelante, potenciador de sabor, preservativo y agente formador de gas. Es incompatible con tartratos de potasio, carbonatos alcalinos y bicarbonatos. El ácido cítrico monohidratado se utiliza para la preparación de gránulos efervescentes, mientras que el ácido cítrico anhidro es ampliamente utilizado en la preparación de comprimidos efervescentes.

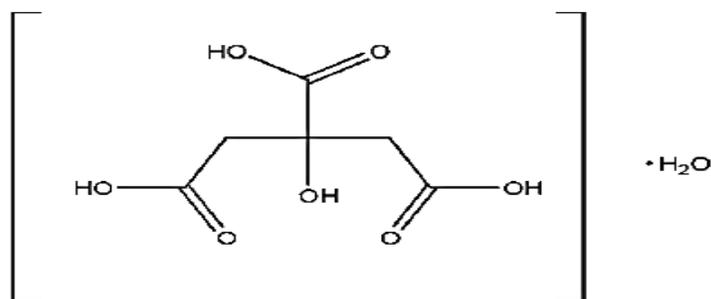


Figura 97. "Estructura del ácido cítrico."¹⁸²

5.5.3 Diluyente

Para los objetivos de la tesis las formulaciones se realizaron a partir de diluyentes para compresión directa, que hasta ahora es el procedimiento para elaboración de tabletas más factible por las ventajas que ofrece con respecto a las granulaciones, por lo tanto, se describirá brevemente los diluyentes utilizados en el desarrollo de este proyecto.

A. Celulosa microcristalina (MCC)

Se utiliza como adsorbente, agente de suspensión, diluyente de tabletas y cápsulas, y desintegrante de tabletas, es ampliamente utilizada en productos farmacéuticos principalmente como diluyente / aglutinante en tabletas y cápsulas, se puede usar tanto en granulación vía húmeda como compresión directa. Es una celulosa purificada, parcialmente despolimerizada la cual se produce como un polvo cristalino blanco sin olor ni sabor compuesto de partículas porosas. Prácticamente insoluble en agua y ácidos diluidos, es un material higroscópico, aunque estable, es incompatible con agentes oxidantes fuertes, está considerado como material relativamente no tóxico ni irritante.

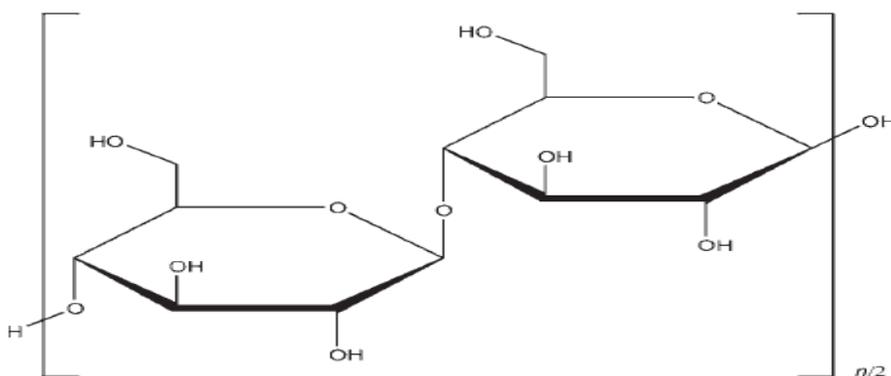


Figura 98. "Fórmula estructural de celulosa microcristalina."¹⁸³

¹⁸² ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (2009). "Handbook of pharmaceutical excipients". 6ta ed. Editorial Pharmaceutical Press. London. UK. Pág. 181.

¹⁸³ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. Up. Cit. Pág.129.

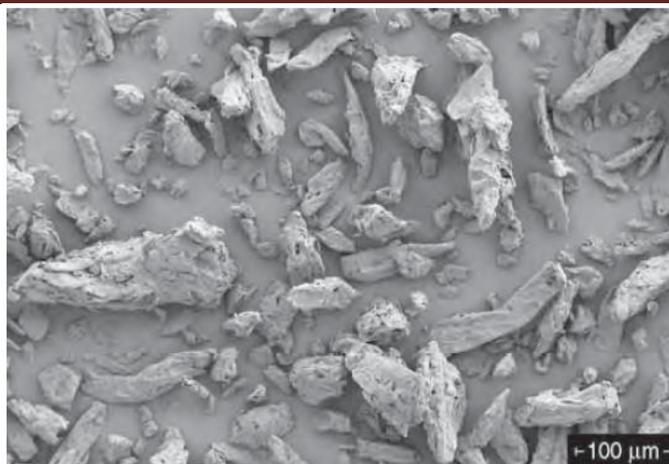


Figura 99. “Micrografía de la celulosa microcristalina aumento 200x; voltaje 3kV. (Avicel® PH-102, fabricante: FMC Health and nutrition).”¹⁸⁴

Tabla 48. “Usos de MCC.”¹⁸⁵

Uso	Concentración (%)
Adsorbente	20 – 90
Antiadherente	5 – 20
Aglutinante / diluyente en cápsulas	20 – 90
Desintegrante en tabletas	5 – 15
Aglutinante / diluyente en tabletas	20 – 90

B. Fosfato di básico de calcio anhidro (CaHPO₄)

Es un sólido en polvo cristalino blanco, inodoro e insípido, no higroscópico y estable a temperatura ambiente. Tiene un peso molecular de 136.06, es utilizado como diluyente en tabletas y cápsulas, a su vez también es utilizado como fuente de calcio en suplementos nutricionales, se considera un material relativamente no tóxico y no irritante debido a sus propiedades de compactación y buenas propiedades de flujo respecto al material de grado grueso, es muy utilizado en productos farmacéuticos, si se comprime a presiones altas puede presentar laminación y capeado, esto se puede reflejar cuando va en una proporción sustancial en la formulación. Es un compuesto abrasivo y se requiere de un lubricante para la formación de comprimidos ya sea estearato de magnesio 1 % o estearil fumarato sódico al 1 % w/w.

Hay dos grados que dependen del tamaño de partícula para uso farmacéutico, el material molido se usa generalmente en formulaciones destinadas para granulación vía húmeda o en compactación por rodillos. El “no molido” o material grado grueso se usa típicamente en formulaciones para compresión directa. Para Emcompress® anhidro su media del diámetro de partícula es de 136 mcm, es soluble en ácido diluido y prácticamente insoluble en agua.

No debe ser formulado para antibióticos como la tetraciclina, la superficie del grado molido es alcalina por lo que no se debe utilizar en fármacos sensibles a pH alcalino y la forma gruesa tiene una superficie ácida.

¹⁸⁴ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (2009). “Handbook of pharmaceutical excipients”. 6ta ed. Editorial Pharmaceutical Press. London. UK. Pág. 130.

¹⁸⁵ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. Up. Cit. Pág. 131.

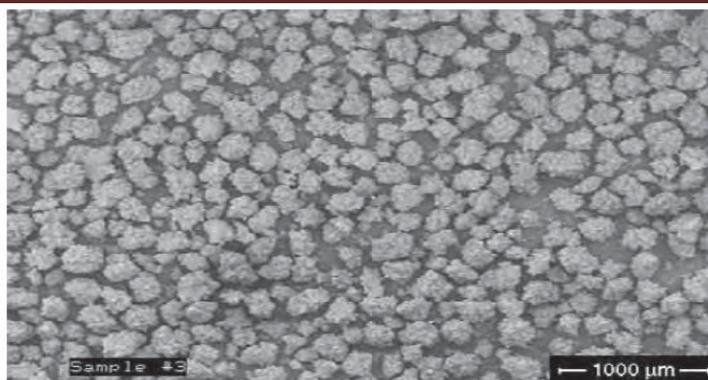


Figura 100. “Emcompress® anhidro; fabricante JRS Pharma LP; aumento 50x; voltaje 5kV.”¹⁸⁶

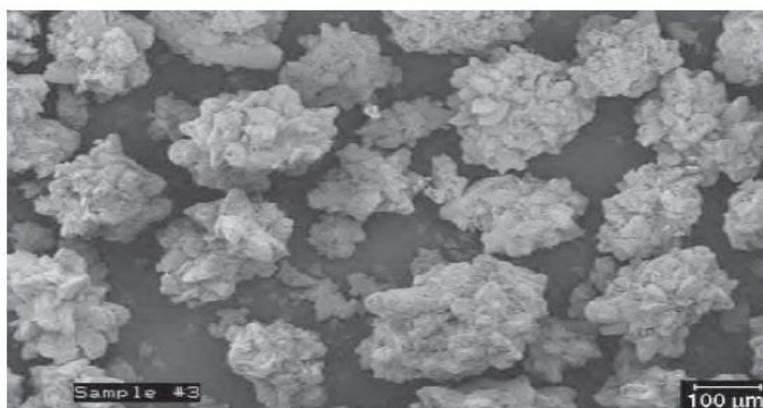


Figura 101. “Emcompress® anhidro; fabricante JRS Pharma LP; aumento 200x; voltaje 5kV.”¹⁸⁷

C. Manitol

El manitol se extrae de la savia seca de maná. El manitol es D-manitol, es un alcohol hexaédrico relacionado con la manosa y es isomérico respecto a sorbitol, se presenta como polvo blanco cristalino e inodoro o como gránulos de flujo libre, de sabor dulce como la glucosa. Tiene un peso molecular de 182.17 y su fórmula empírica es $C_6H_{14}O_6$, el manitol presenta polimorfismo, es estable en estado seco y soluciones acuosas, sirve como diluyente en tabletas y cápsulas, plastificante, agente edulcorante, agente terapéutico y agente de tonicidad. En la industria farmacéutica generalmente se usa como diluyente de un 10 – 90 % w/w en comprimidos, no es higroscópico, por lo tanto, puede usarse fácilmente con fármacos que son sensibles a la humedad y se puede usar para compresión directa.

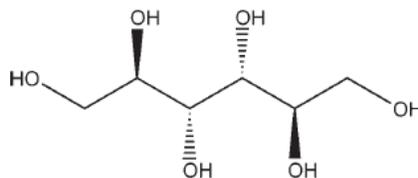


Figura 102. “Estructura química de manitol.”¹⁸⁸

¹⁸⁶ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (2009). “Handbook of pharmaceutical excipients”. 6ta ed. Editorial Pharmaceutical Press. London. UK. Pág. 95.

¹⁸⁷ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. Up. Cit. Pág. 95.

¹⁸⁸ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. Up. Cit. Pág. 424.



D. Lactosa

Se considerará la lactosa monohidratada ya que se trabajó con Pharmatose® DCL 21, este es un disacárido natural obtenido de la leche, el cual consiste en galactosa y una molécula de glucosa, se puede utilizar como auxiliar en liofilización, aglutinante en tabletas, diluyente en tabletas y cápsulas, relleno de tabletas y cápsulas, diluyente como polvo seco para inhalación. Es un polvo o partículas color blanco o blanquecino inodora con un ligero sabor dulce.

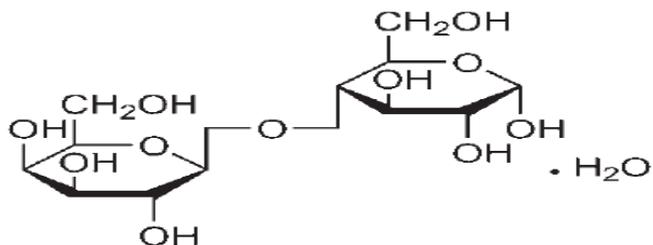


Figura 103. "Estructura química de la α - lactosa monohidratada."¹⁸⁹

Los grados para compresión directa se presentan como granulado / aglomerado de lactosa monohidratada que contiene pequeñas cantidades de lactosa anhidra, en el estado sólido se presenta en diversas formas isoméricas dependientes de la cristalización y formas de secado, v. gr. α -lactosa monohidratada, β -lactosa anhidra, α -lactosa anhidra. Las formas en estado cristalino de lactosa son α -lactosa monohidratada, β -lactosa anhidra, α -lactosa anhidra estable. Puede presentar reacción de Maillard en presencia de un grupo amino primario, se puede observar por el cambio de coloración a marrón o amarillo – marrón.

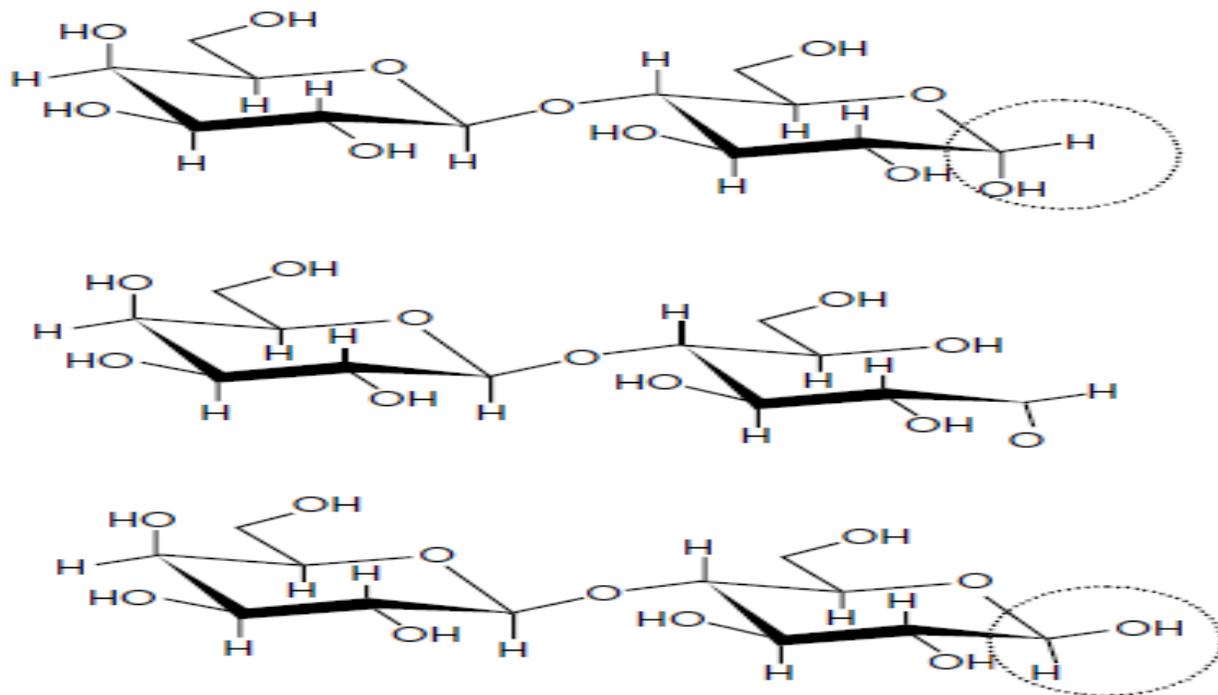


Figura 104. Estructura de α -lactosa (arriba), β -lactosa (abajo).

¹⁸⁹ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (2009). "Handbook of pharmaceutical excipients". 6ta ed. Editorial Pharmaceutical Press. London. UK. Pág. 364.



5.5.4 Lubricante

A. Estearil fumarato sódico

Presenta un peso molecular de 390.5 y su fórmula empírica es $C_{22}H_{39}NaO_4$, se usa como lubricante en cápsulas y tabletas en un 0.5 a 2 % de w/w, es un polvo fino blanco con aglomerados de partículas finas de forma circular, es considerado como un material no tóxico ni irritante. El estearil fumarato sódico es menos hidrofóbico que el estearato de magnesio o ácido esteárico y tiene un efecto menos retardante de la disolución de la tableta que estearato de magnesio.

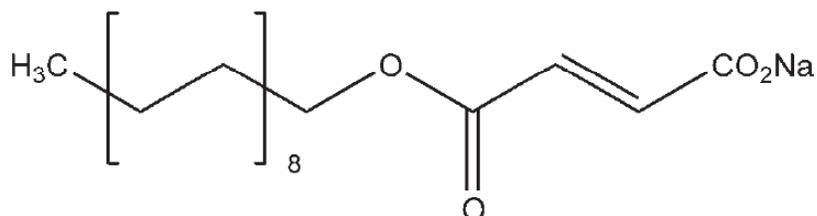


Figura 105. "Estructura química del estearil fumarato sódico."¹⁹⁰

5.6 Mecanismo de acción de los comprimidos flotantes

5.6.1 Mecanismo de flotación

La flotabilidad de los comprimidos o cualquier tipo de forma gastrorresistente que tenga como objetivo la permanencia en el estómago mediante efectos boyantes se puede dar básicamente por tres factores:

- Tener una formulación de baja densidad desde el comienzo o que el sistema baje su densidad durante la interacción con los fluidos gástricos.
- El uso de agentes formadores de gas que sean un medio de propulsión de los diferentes sistemas hasta la superficie de los fluidos gástricos, mediante una reacción de neutralización liberando CO_2 en forma de burbujas, el gas puede quedar atrapado en la matriz para sistemas monocapa, multicapa, recubrimientos o núcleos huecos. Permitiendo superar las fuerzas de gravedad y la densidad del fluido que empujan en contra de los sistemas.
- Adhesión en las paredes (bioadhesión o mucoadhesión), lo cual da un soporte adicional a los dos factores anteriores.

Sin duda con el uso de polímeros en las formulaciones es muy posible que se efectúe la flotabilidad mediante cualquiera de los factores antes mencionados o en sinergia con el resto de los factores. A continuación, se muestran las imágenes del mecanismo de acción de las matrices hidrofílicas monocapa generadoras de gas:

¹⁹⁰ ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. Up. Cit. Pág. 667.

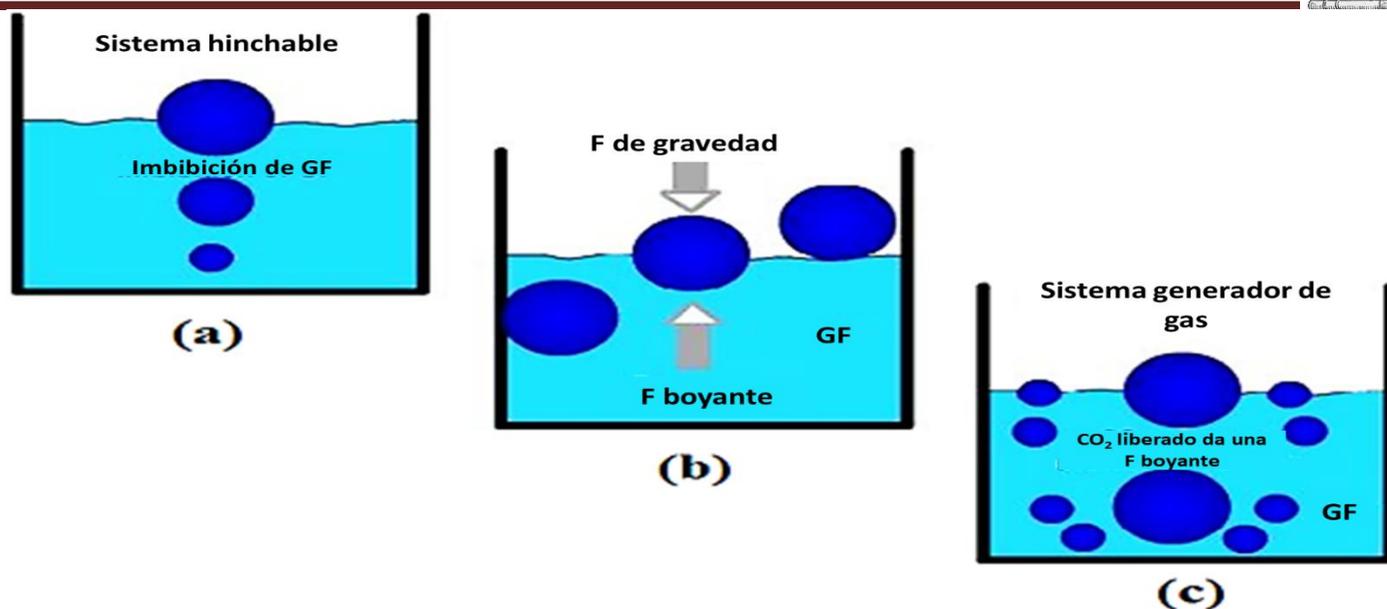


Figura 106. "Mecanismo de flotabilidad de los sistemas matriciales hinchables en presencia de un agente formador de gas."¹⁹¹

Primero ocurre la reacción de neutralización con las partículas más superficiales del agente generador de gas distribuidas por la matriz como se muestra en la parte (a), seguidamente comienza la formación de gas (CO_2) permitiéndose la propulsión, venciendo las presiones y la fuerza de gravedad que se ejercen sobre la matriz, así como la limitante de la densidad de los fluidos gástricos como se aprecia en la parte (b), finalmente el comprimido flota en la superficie de los fluidos gástricos principalmente por el gas atrapado dentro de la matriz visible por la liberación de burbujas de CO_2 y formando una cama de estas alrededor de la matriz hasta la subsecuente pérdida de la densidad de los sistemas hasta obtener una densidad menor a la de los fluidos gástricos, lo que de forma secundaria ayuda a la flotabilidad hasta la eliminación del gas, momento en el que la densidad del sistema es la que les permite seguir flotando de forma primaria.

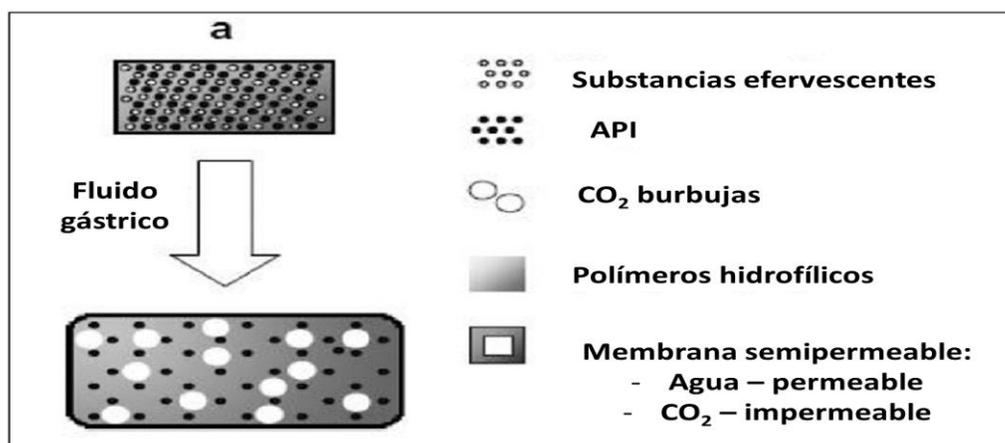


Figura 107. "Esquema de los sistemas de liberación controlada formadores de gas monocapa."¹⁹²

¹⁹¹ Dwivedi S., Kumar V. Floating Drug Delivery Systems – A concept of Gastroretention Dosage Form. Int. J. Res. In Pharm. And Biomed. Sci. vol. 2, 4(2011): 1424.

¹⁹² Rathod H., Patel V., Modasia M. Floating drug delivery system: innovative approach of gastroretention. Int. J. Pharm. Sci. Rev. and Research. Sept – Oct. 2010; 4(3) 185.



En la fig. 106 se mostró el mecanismo por pasos de lo que le ocurre a los sistemas flotantes, en la fig. 107 se muestra la distribución de los componentes de la formulación en la matriz parte (a), al interactuar con los fluidos gástricos ocurre la reacción de neutralización con la subsecuente hinchabilidad del sistema por la permeación de agua que permite a las cadenas poliméricas asimilarla y relajar al sistema.

En la siguiente imagen se resume el mecanismo de acción de los sistemas flotantes basados en sistemas multicapa, recubiertos y sistemas huecos. En la primera imagen (izquierda) empieza la permeación del medio de disolución sobre la matriz, seguidamente al tener multicapas o un núcleo hueco se genera el gas por la permeación del medio dejando a la capa efervescente como una capa inmersa en burbujas de gas atrapada por la matriz dejando al final esta capa hueca, permitiendo la flotabilidad con la reacción de neutralización y de forma paralela la difusión del API mediante las primeras capas, las cuales funcionan como membrana semipermeable.

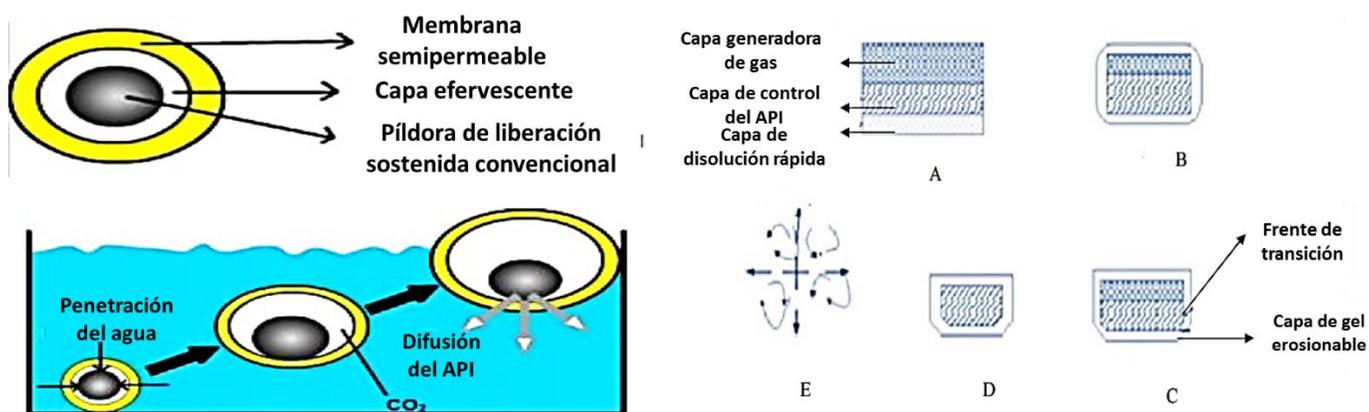


Figura 108. "Mecanismo de flotabilidad de los sistemas multicapa, por recubrimiento o utilizando núcleos huecos."^{193,194}

En la segunda imagen (derecha) se representa de forma más específica el trabajo de un sistema triple capa en donde en la parte (A) se muestra la configuración inicial del comprimido, en la parte (B) ocurre el contacto con el medio de disolución disolviendo la primera capa rápidamente y comenzando la hinchabilidad de la matriz formando una capa gelosa, en la parte (C) el comprimido tiene presente los fenómenos de hinchabilidad y erosión con sus respectivos frentes, en la parte (D) y (E) se muestra de forma consecutiva la erosión de los sistemas hasta la desintegración de la matriz.

5.6.2 Mecanismo de hinchamiento

Los agentes de hinchabilidad realizan un trabajo en tres dimensiones, al tener polímeros hidrofílicos las cadenas de estos pueden entrecruzarse de forma física o químicamente. Depende de la estructura que presenten los agentes pueden absorber agua o soluciones orgánicas. La mayoría de los agentes de hinchabilidad son hidrofílicos los cuales pueden absorber cantidades significativas de gas (humedad) o agua líquida. La fuerza pilar para la absorción e hinchabilidad generalmente se divide y está dada por tres fuerzas principales: osmótica, electrostática y de entropía, las cuales favorecen la disolución del polímero en agua. Las fuerzas elásticas son dependientes de la estructura del gel, que permiten controlar la entropía del proceso de disolución, es decir, los enlaces entrecruzados permitirán un control de la disolución del polímero en agua. Se puede utilizar agentes reticulantes para enlazar las cadenas del gel, por lo tanto, los polímeros podrían contener grupos funcionales capaces de reaccionar con iones u otros grupos funcionales como aldehídos. La

¹⁹³ Dwivedi S., Kumar V. Floating Drug Delivery Systems – A concept of Gastroretention Dosage Form. Int. J. Res. In Pharm. And Biomed. Sci. vol. 2, 4(2011): 1423.

¹⁹⁴ Rathod H., Patel V., Modasia M. Up. Cit. 185 y 197.



presencia de agua en la superficie de los geles resulta en fuerzas bajas de fricción superficiales, la cual es una propiedad deseable en el desarrollo de materiales biocompatibles. Los polímeros hinchables pueden realizar estos fenómenos a diferentes velocidades dependiendo de diversos factores, v. gr. el nivel o grado de reticulación lo que impide que las cadenas colapsen una sobre otra, disminuyendo de este modo las fuerzas intermoleculares entre las cadenas, facilitando la penetración y asimilación de agua en las cadenas, por lo tanto, los geles altamente reticulados tendrán un proceso más rápido de hinchabilidad comparados con los ligeramente reticulados.

En términos generales se tiene que tres elementos principales son los que controlan el proceso de hinchabilidad de los polímeros en estas matrices:

- Nivel o grado de reticulación (entrecruzamiento de cadenas o enlaces).
- El contenido iónico.
- La hidrofiliidad (ó contenido hidrofílico).

La entropía de las moléculas del gel aumenta en el agua, la hinchabilidad del gel podría ser espontánea si las moléculas de gel tienen suficiente movilidad, lo cual es dependiente de la densidad de reticulación del gel.

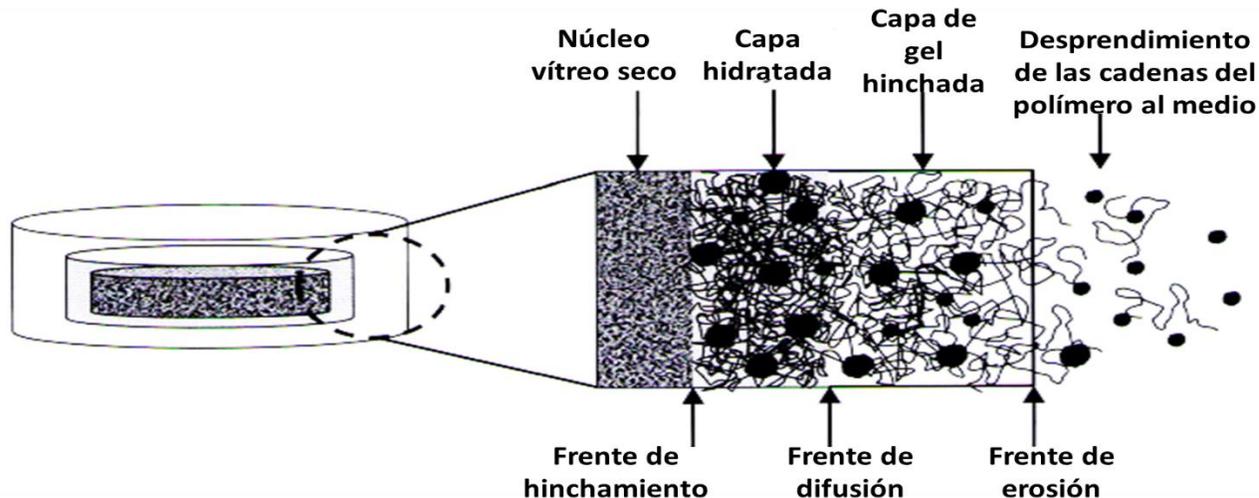


Figura 109. "Ilustración de la liberación del API mediante una tableta de matriz hidrofílica a través de un mecanismo de hinchabilidad."¹⁹⁵

Cuando la matriz hinchable entra en contacto con el medio de disolución se puede observar lo siguiente:

1. El medio de disolución se difunde en la matriz.
2. El medio de disolución actúa como plastificante, reduciendo la temperatura de transición vítrea del polímero, T_g , lo que provoca la transición del estado vítreo del comprimido a gomoso, subsecuentemente ocurre la formación del gel y el polímero comienza a hincharse (relajación de las cadenas poliméricas y entrecruzamiento en caso de interacciones con iones si la naturaleza del polímero así lo permite).
3. El API soluble se disuelve y se difunde a través de la capa gelosa. (Las moléculas de API más superficiales son liberadas con una velocidad rápida).

¹⁹⁵ Am Ende, D.J., Thombre A.G., Am Ende M.T., Wu X.Y. (2011). Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry. R&D to Manufacturing. Editorial John Wiley & Sons. New Jersey. USA. Pág. 709.



4. Conforme aumenta la hinchabilidad e hidratación de la matriz se forman diferentes frentes, así como capas, observando la imagen hay tres capas en la matriz, (1) el núcleo en estado vítreo, (2) la capa hidratada en la matriz y (3) la capa hinchable – gelosa. Entre el núcleo vítreo y la capa hidratada se forma el frente de hinchabilidad, entre la capa hidratada y la gelosa se forma el frente de difusión y finalmente entre la capa gelosa con el medio de disolución se forma el frente de erosión.
5. El ingrediente farmacéutico activo puede ser liberado por mecanismos de difusión y erosión.
6. Finalmente, se disuelve el polímero (se erosiona) desde la superficie de la matriz. En el caso de los API's insolubles, la erosión es el principal mecanismo que permite la liberación para este tipo de API's.

De forma macroscópica es difícil la diferenciación entre las capas, se necesita de mucha observación para poder diferenciarlas y en algunos casos pudieran ser claramente no identificables, estas están en función de la concentración del polímero presente en ellas y la formación de redes, por lo tanto, las concentraciones de polímero decrecen desde el interior hasta el exterior.

Los principales parámetros que afectan la velocidad de expansión o relajación de las cadenas poliméricas en las primeras etapas de hinchabilidad son el tipo de polímero (el cual afecta las interacciones inter cadena), los grupos funcionales interacción agua – polímero y/o iones), secado, nivel de reticulación y porosidad.

5.6.3 Mecanismo de mucoadhesión

Los grupos mayormente investigados por sus propiedades adhesivas son las macromoléculas hidrofílicas que contienen numerosos enlaces de hidrógeno formando grupos. La presencia de grupos hidroxilo, carboxilo y amina en las moléculas favorecen la adhesión y estos son llamados adhesivos húmedos, por su activación en función de la humedad. Algunos ejemplos de materiales bioadhesivos son los carbómeros, quitosano, alginato sódico, derivados de celulosa, etc. Los sistemas mucoadhesivos implican una plataforma de administración polimérica. La eficacia en el grado de unión de la mucoadhesión se ve influenciada por varias propiedades *per se* de los polímeros como el grado de reticulación, longitud de la cadena y la presencia de diversos grupos funcionales. Existen seis teorías generales de la adhesión, las cuales se pueden adaptar para entender la mucoadhesión:

1. Teoría electrónica: sugiere que la transferencia de electrones ocurre al entrar en contacto con superficies de adhesión debido a las diferencias electrónicas de la estructura, por lo tanto, formando una doble capa eléctrica en la interfase con la subsecuente adhesión por fuerzas de atracción.
2. Teoría de humectación: tiene principalmente aplicaciones en sistemas líquidos, considera las energías superficiales e interfaciales, es la capacidad de un líquido para difundir de forma espontánea sobre a la superficie como un prerequisite para el desarrollo de la adhesión. La afinidad del líquido a la superficie se puede obtener usando técnicas tales como la goniometría del ángulo de contacto, considerando que en cuanto menor es el ángulo de contacto mayor es la afinidad del líquido al sólido. Relacionando las energías con el trabajo de adhesión se tiene que cuanto mayor son las energías superficiales individuales de la relación de sólidos y líquidos a la energía interfacial, mayor es el trabajo de adhesión.
3. Teoría de adsorción: se describe como la unión de materiales adhesivos sobre la base de enlaces de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals, estas fuerzas son las principales contribuyentes a la interacción adhesiva. Una subdivisión de esta teoría llamada quimisorción asume que la interacción a través de la interfaz se produce como resultado de la fuerte unión covalente.



4. Teoría de la difusión: describe la interdifusión de las cadenas poliméricas a través de una interfaz adhesiva, este proceso se efectúa por gradientes de concentración y se ve afectada por las variaciones moleculares en las longitudes de las cadenas y sus movilidades. La profundidad de interpenetración depende del coeficiente de difusión y el tiempo de contacto, una suficiente profundidad de penetración crea una unión adhesiva semipermanente.
5. Teoría mecánica: asume que la adhesión se debe a un entrelazamiento de un líquido adhesivo (en ajuste) sobre las irregularidades de las superficies rugosas. Sin embargo, las superficies rugosas también proporcionan una mayor área superficial disponible para la interacción con una viscoelasticidad mejorada y disipación plástica, la cual se piensa que es más importante en el proceso de adhesión que un efecto mecánico.
6. Teoría de la fractura: esta difiere un poco a las anteriores y relaciona la fuerza adhesiva hasta las fuerzas requeridas para la separación de dos superficies involucradas después de la adhesión, esto supone que la pérdida de la unión adhesiva ocurre en las interfaces ocurriendo mayoritariamente en el componente más débil, perdiendo típicamente la cohesividad dentro de una de las superficies adheridas.

Debido a la complejidad del proceso de mucoadhesión este se puede explicar con la sinergia de varias de estas teorías, al considerar este mecanismo se pueden obtener tres escenarios posibles:

1. La forma de dosificación completamente hidratada en contacto con las superficies con capas substanciales de moco (típicamente partículas de sistemas mucoadhesivos de primera generación que han sido hidratados en los contenidos luminales hasta la liberación en el GIT bajo).
2. Formas de dosificación en seco o parcialmente hidratados en contacto con superficies de capas de moco finas / discontinuas (típicamente comprimidos en la cavidad oral).
3. Formas de dosificación completamente hidratadas en contacto con superficies de capas de moco delgadas o discontinuas (por lo general semisólidos acuosos o líquidos administrados en el esófago o estómago).

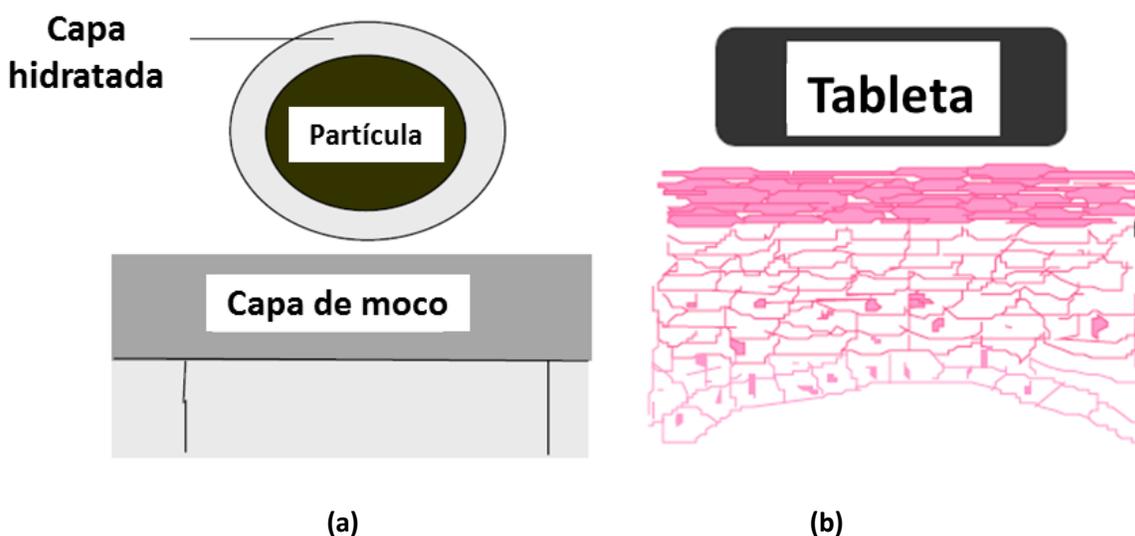


Figura 110. "Escenarios que pueden ocurrir en la mucoadhesión. (a) para el caso 1 y 3, (b) para el caso 2."¹⁹⁶

¹⁹⁶ Smart J.D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesión. Adv. Drug Deliv. Rev. 57 (2005) 1561.



Se pueden considerar dos etapas en el proceso de mucoadhesión:

Paso 1 – Etapa de contacto: un contacto mínimo (humectante) ocurre entre el sistema mucoadhesivo y las membranas mucosas.

Paso 2 – Etapa de consolidación: varias interacciones físico – químicas se producen para consolidar y fortalecer la unión adhesiva, lo que induce una adhesión prolongada.

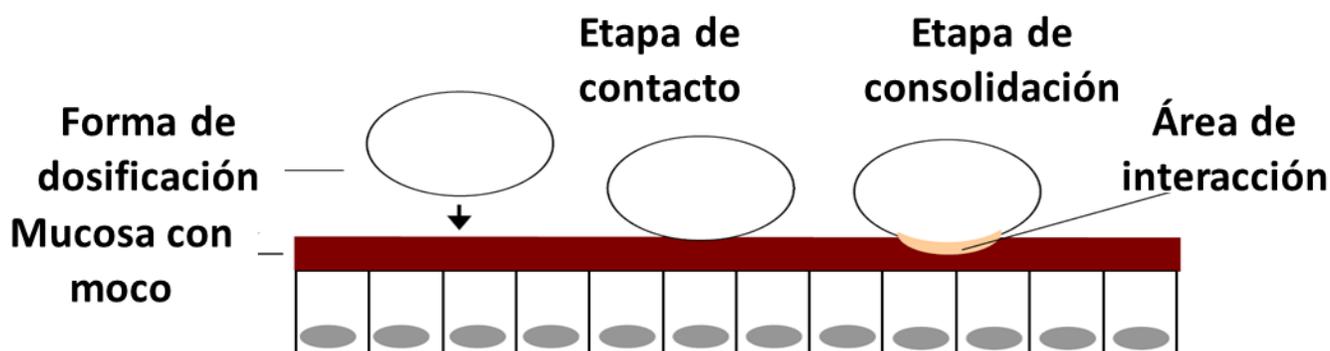


Figura 111. “Las dos fases en la mucoadhesión.”¹⁹⁷

A continuación, en la figura 112 se muestra las regiones y factores que intervienen en la mucoadhesión:

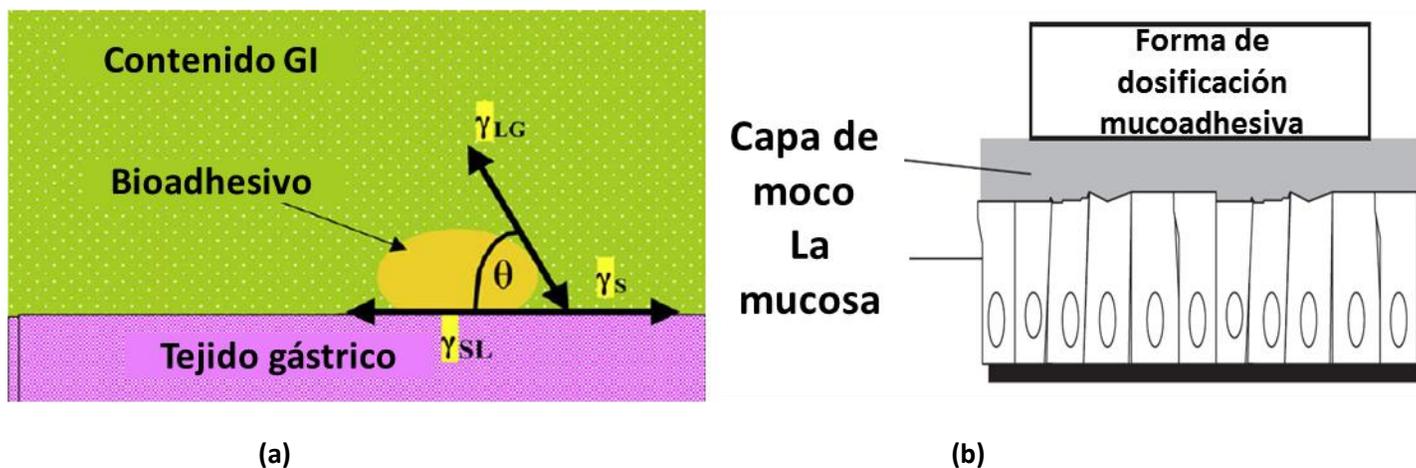


Figura 112. “Fuerzas interfaciales”¹⁹⁸ y “regiones de unión mucoadhesiva”¹⁹⁹. (a) Las fuerzas interfaciales que intervienen en la extensión del polímero, donde θ es el ángulo de contacto γ_{LG} es la tensión superficial líquido – gas, γ_{SL} es la tensión superficial sólido – líquido, γ_{SG} es la tensión superficial sólido – gas y (b) las tres regiones dentro de la unión mucoadhesiva.

¹⁹⁷ Smart J.D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesión. Adv. Drug Deliv. Rev. 57 (2005) 1561.

¹⁹⁸ Andrews G.P., Lavery T.P., Jones D.S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled Drug delivery. Eur. J. Pharm. and Biopharm. 71 (2009) 507.

¹⁹⁹ Smart J.D. Up. Cit. Pág. 1562.

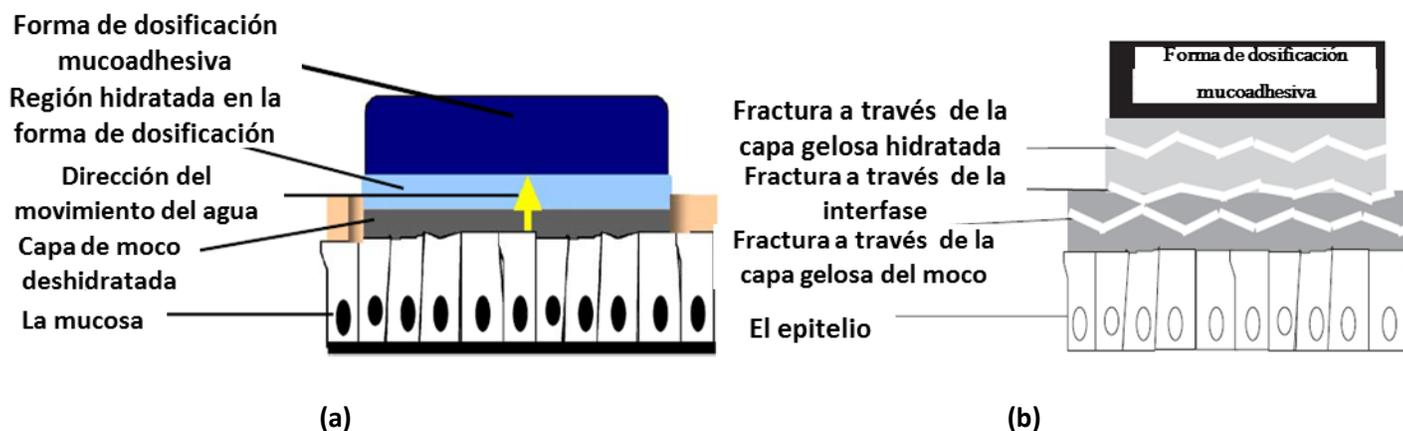


Figura 113. “Imágenes (a) la deshidratación teórica de la mucoadhesión y (b) las regiones posibles para perder la mucoadhesión.”²⁰⁰

VI. Elaboración de los comprimidos flotantes

6.1 Compresión directa

La preparación de los sistemas flotantes por compresión directa implica tener como mínimo cuatro elementos en nuestra formulación más el API(s) como se mencionó con antelación se requiere de un polímero, diluyente, agente formador de gas y lubricante. Durante la formulación pueden ser agregados más excipientes para obtener mejores rendimientos en las liberaciones del API, flotabilidad, tiempos de retraso flotante, hinchabilidad, erosiones, etc., se pueden adicionar otro tipo de polímeros, los cuales hagan sinergia con el polímero pensando como el principal para la formulación como puede ser la mezcla entre carrageninas, carrageninas y algún tipo de goma (tragacanto, guar, etc.), a su vez también se puede hacer mezclas del agente formador de gas con la finalidad de lograr el efecto boyante a una velocidad más rápida, generalmente las mezclas son entre carbonatos de sodio y calcio, esto debido a que se obtienen mejores resultados utilizando bicarbonato de sodio de acuerdo a la investigación realizada, o pueden ser mezclado un carbonato con ácido cítrico para buscar los mismos efectos de sinergia. La adición de diferentes tipos de diluentes, mezclas de estos o utilización de coprocesados, generalmente se utiliza celulosa microcristalina por tener *per se* características hinchables. Se predefine un tamizado de seguridad, tiempos de mezclado y orden de agregación de los excipientes. Es un método sencillo de elaboración de matrices flotantes al tener en cuenta las fases de mezclado y compresión en comparación con una granulación o posterior recubrimiento de las matrices.

Para mayor visualización del proceso ver la sección del diagrama de proceso del presente trabajo, del cual se obtienen los comprimidos cilíndricos e inmersos en el medio se obtiene el sistema flotante como se muestra a continuación:

²⁰⁰ Smart J.D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesión. Adv. Drug Deliv. Rev. 57 (2005) 1563 y 1564.

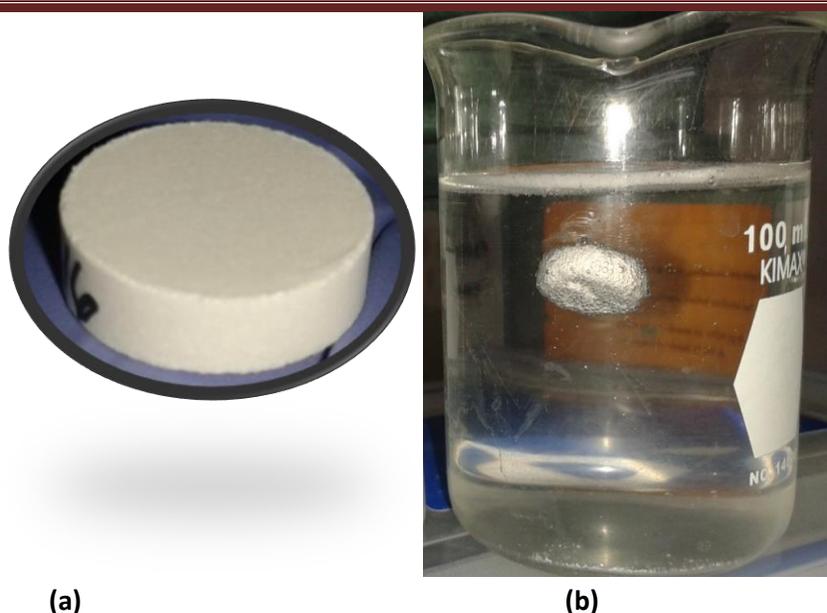


Figura 114. Imágenes (a) comprimido elaborado por compresión directa con forma cilíndrica a base de sistemas de HPMC y (b) el sistema de HPMC inmerso en HCl 0.1 N mostrando el fenómeno de flotabilidad.

6.2 Triple capa por recubrimiento o multicapas

Los dispositivos se preparan mediante una película portadora autosoportante compuesta de una matriz de polímero insoluble en agua con el API disperso en ella y otra película la cual recubre a la película de soporte, las barreras consisten en polímeros y copolímeros solubles e insolubles en agua, y permeables para el API. Otro método es mediante la elaboración de microesferas o balones los cuales mediante granulación dan la primera barrera adyacente al API, los gránulos se destinan para compresión en donde se puede generar una capa de gas en los comprimidos y al final un recubrimiento insoluble que permita permear el API paralelamente a la flotabilidad.

VII. Teoría de la compresión

7.1 Introducción

La compresión es una operación básica mediante la cual se obtienen compactos estables a partir de una mezcla de partículas de diferentes materiales, con la aplicación de una fuerza externa, la cual está dada por la deformación de las partículas características *per se* de los ingredientes dentro de la formulación, obteniéndose un incremento en la densidad del polvo como resultado del desplazamiento de la fase sólida, permitiendo que las partículas cohesionen en una muestra porosa sólida de forma geométrica predefinida. Se pueden distinguir en el proceso de compresión, la compresión realizada a partículas primarias y partículas secundarias (obtenidas a partir de aglomerados en los procesos de granulación).

La técnica es sencilla y básicamente se necesita de dos punzones, uno superior y uno inferior en conjunto con una matriz, los punzones son piezas metálicas generalmente cilíndricas de acero inoxidable grado farmacéutico, la matriz es una pieza del mismo material y perforada, la cual puede tener uno o varios orificios y se pueden tener en diferentes formas geométricas relacionadas a diferentes formatos. La operación se logra con la aplicación de una fuerza axial realizada por los punzones sobre el granulado o polvo dentro de la matriz o cámara de compresión de los cuales se pueden obtener diferentes tipos de comprimidos de acuerdo al formato utilizado (planos, lisos, con bisel, convexos, oblongos, etc.).



7.2 Llenado de la matriz

Se realiza generalmente por el flujo gravitacional del polvo desde una tolva de alimentación a través de una plataforma o platina (de acero inoxidable) en la cual esta incrustada la matriz, por movimiento constante de la tolva o de las matrices alrededor de esta, la matriz es llenada al tener un cierre de la matriz por el punzón inferior.

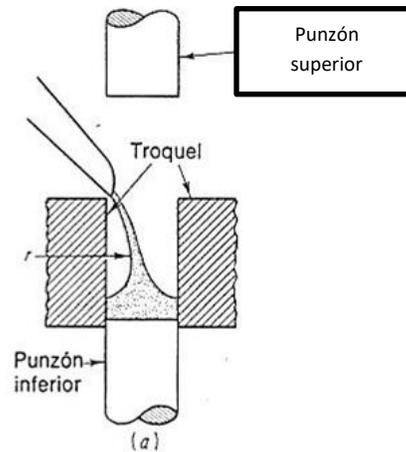


Figura 115. Llenado de la matriz.

7.3 Ciclo de compresión

Básicamente se puede dividir en 3 fases:

Fase 1: descenso del punzón inferior dentro de la matriz hasta cierta altura para permitir el llenado de la matriz por gravedad, esta profundidad o altura de descenso determinará la masa del comprimido.

Fase 2: la aplicación de una fuerza axial por descenso del punzón superior o por la acción simultánea de ambos punzones, ejerciendo sobre las partículas la fuerza y presión necesarias para la formación del comprimido.

Etapas 3: ascenso paralelo de los punzones hasta la superficie de la matriz para lograr la eyección del comprimido.

7.4 Reordenamiento particular

Al ingresar el polvo a la matriz de forma inmediata es sometido a la fuerza ejercida por los punzones, las partículas de menor tamaño se redistribuyen percolando entre la cama de polvo, se disminuye la porosidad al aumentar la fuerza, la reducción del espacio y aumento de fricción interparticular impiden la continuidad del desplazamiento de las mismas, al ser una operación rápida el reordenamiento no ocurre de forma continua, generando por las fuerzas aplicadas deformaciones de diferentes tipos en las partículas, el reordenamiento particular es logrado solo con fuerzas de compresión relativamente bajas y debe existir espacio disponible para el reacomodo.

7.5 Deformaciones

Cuando el polvo es sometido a un estrés mayor deriva en las deformaciones particulares, la partícula puede perder su forma proporcional o en cierto porcentaje originando una ligera cohesión en el material por efecto de la fuerza aplicada e independiente del tiempo de la aplicación de dicha fuerza, generando diferentes mecanismos de deformación de las partículas conforme se aumenta la fuerza aplicada como son las deformaciones elástica, plástica y por fractura, a menudo



el comportamiento del material puede depender del tiempo de aplicación de la fuerza derivando en una deformación viscoelástica, en los cuales la velocidad de compresión influyen en el comportamiento elástico y plástico de las partículas.

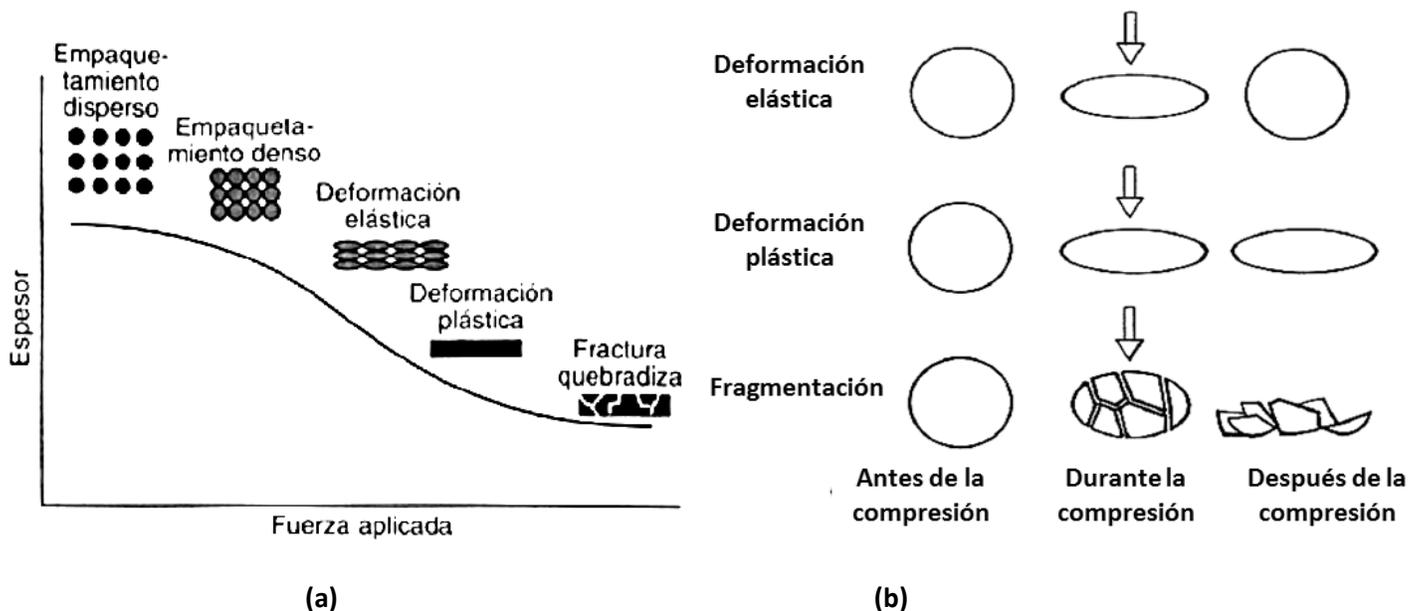


Figura 116. "Deformación de las partículas (a) gráfico donde se muestra el espesor y mecanismo de deformación de las partículas en función de la fuerza aplicada sobre ellas, y (b) comportamiento de las partículas antes, durante y después de la compresión."²⁰¹



Figura 117. Comportamiento viscoelástico en función de una fuerza aplicada (estrés) relacionado con la variable de tensión particular real.

²⁰¹ Oliva i Herrera, Mireia. Compresión. Universidad de Barcelona. Publicado 29 de enero de 2010. <http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.08-COMPRESSIO.pdf> Recopilado 27 de enero de 2016.

7.5.1 Deformación elástica

Sometidos a una fuerza externa, las partículas se deforman gradualmente de manera reversible, en función de su capacidad de deformación dada por el módulo de Young, el cual se obtiene de la pendiente de la recta resultante de representar la deformación del material con respecto a la presión ejercida, por lo tanto, cuanto mayor sea el módulo de Young, más deformable será el material. La deformación elástica está dada principalmente por movimientos internos de grupos de moléculas que conforman el material, v.gr. estructuras reticulares cristalinas. La deformación elástica no es ilimitada debido al estrés que sufren las partículas, al ser sometidas a un mayor estrés se llegará al límite de elasticidad, cuando la presión ejercida llega a un cierto límite, se produce la ruptura de las partículas con la consiguiente liberación de las tensiones internas acumuladas (punto de fractura). Algunos ejemplos de materiales que sufren este mecanismo son el almidón de maíz, paracetamol, etc.

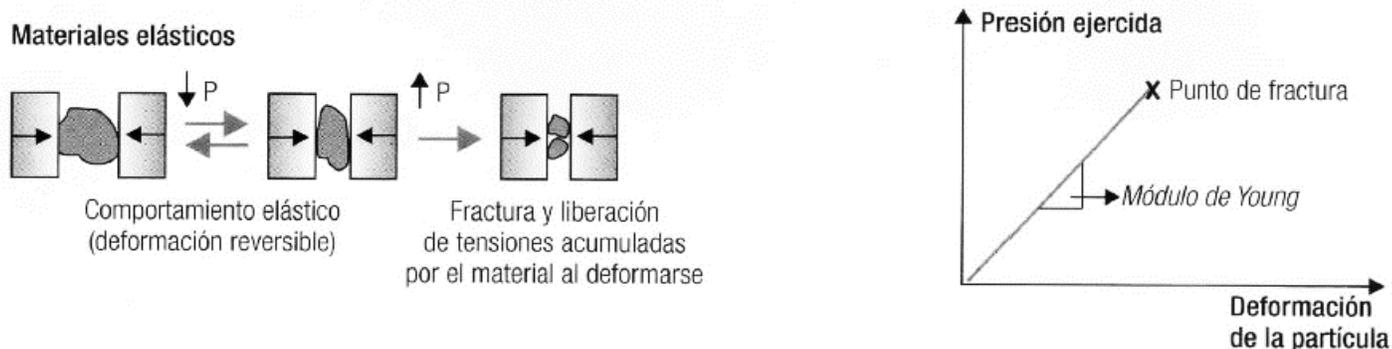


Figura 118. "Ilustración del comportamiento de las partículas elásticas frente a la fuerza de compresión."²⁰²

7.5.2 Deformación plástica

Ocurre cuando una presión externa ejercida sobre las partículas las deforma de manera irreversible y al dejar de ejercer dicha presión la deformación permanece sin recuperar la forma inicial de las partículas, se produce un deslizamiento de los grupos de moléculas que conforman el material por planos de cizallamiento en el interior de la estructura de la partícula, v. gr. celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, ácido esteárico, manitol, ácido fumárico, etc.

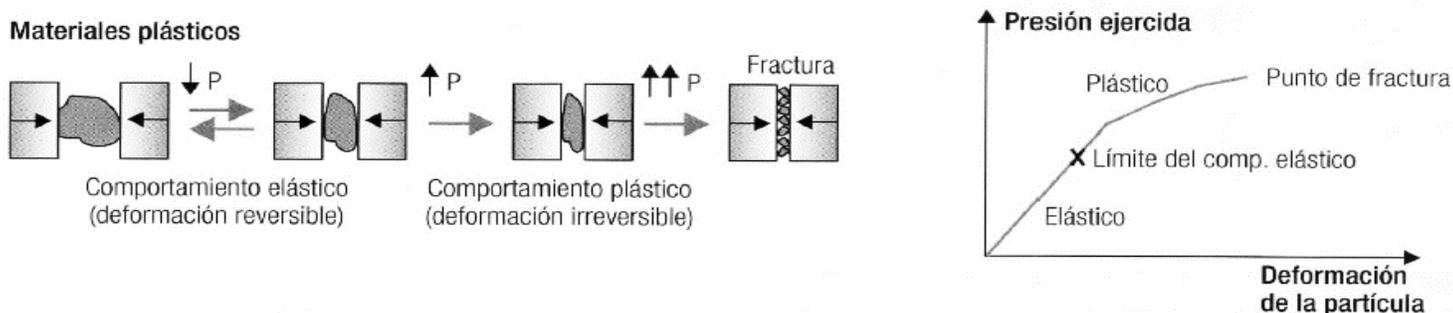


Figura 119. "Ilustración del comportamiento de las partículas plásticas frente a la fuerza de compresión."²⁰³

²⁰² Lozano M.C., Córdoba D., Córdoba M. (2012) Manual de tecnología farmacéutica. Editorial Elsevier. Barcelona. España. Pág. 62.

²⁰³ Lozano M.C., Córdoba D., Córdoba M. (2012) Manual de tecnología farmacéutica. Editorial Elsevier. Barcelona. España. Pág. 297.

7.5.3 Deformación por fractura

Ocurre solo a partir de cierta presión (límite de fractura) la cual produciría de manera apreciable la ruptura de las partículas y su reordenamiento. E. gr. fosfato dibásico de calcio, sucrosa, sacarosa, API's y lactosa.

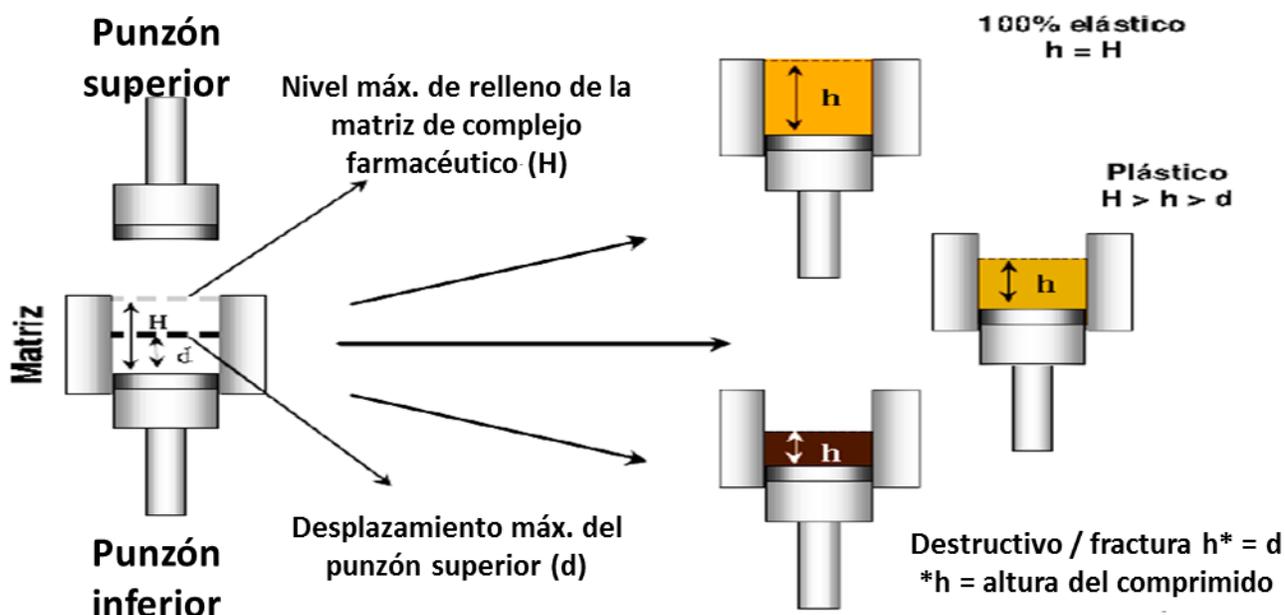


Figura 120. "Comparación de las diferentes deformaciones con respecto a su espesor recuperado implicado en cada mecanismo visualizado desde el interior de la matriz con la masa predefinida para el comprimido."²⁰⁴

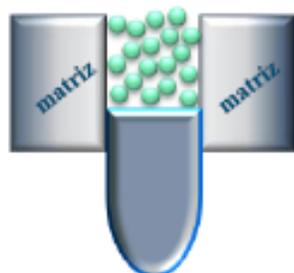
7.6 Formación del comprimido

La compactación en el proceso de tableteo puede ser definido como la capacidad de la columna de polvo o una mezcla de estos para formar un compacto en la matriz, con la ayuda de los punzones inferiores y superiores, por el uso de una fuerza mecánica axial significativa. El proceso mismo de la compactación puede ser descrito simplemente como la compresión y consolidación de un sistema bifásico (sólido -/ aire) y debido a las fuerzas aplicadas, resultando en el desplazamiento del aire, la compresión tiene relación directa con el aumento de la densidad en el compacto y por otro lado, la consolidación está dada por la fuerza mecánica de la masa como resultado de interacciones interparticulares. Sobrepasando el límite de elasticidad el material ya no regresará a la forma original comenzando a deformarse de manera irreversible por los mecanismos mencionados con antelación, para resumir este proceso de formación se anexan a continuación las siguientes imágenes para entender mejor el proceso de formación de los comprimidos.

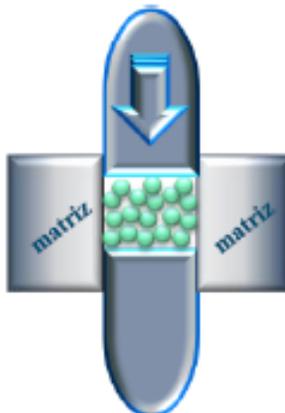
²⁰⁴ Oliva i Herrera, Mireia. Compresión. Universidad de Barcelona. Publicado 29 de enero de 2010. <http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.08-COMPRESSIO.pdf> Recopilado 27 de enero de 2016.

CICLO DE COMPACTACIÓN

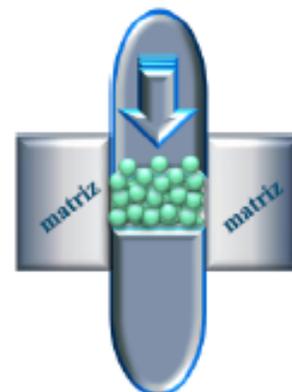
1. Llenado de la cámara de compresión



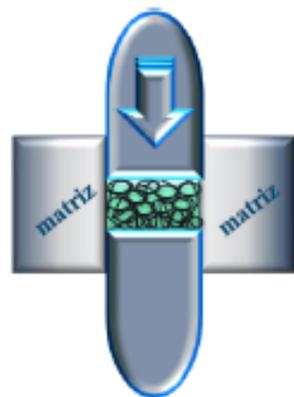
2. Reordenamiento particular



3. Deformación elástica



4. Deformación plástica / Fragmentación de partículas



5. Formación de enlaces interparticulares



6. Eyección del compacto



Animaciones: cortesía María del Rocío Lara Sánchez

Figura 121. "Ciclo general de compresión."²⁰⁵

²⁰⁵ Cruz Rodríguez R. Diplomado Desarrollo Robusto de Medicamentos del 2012. Módulo 3 Formulación.

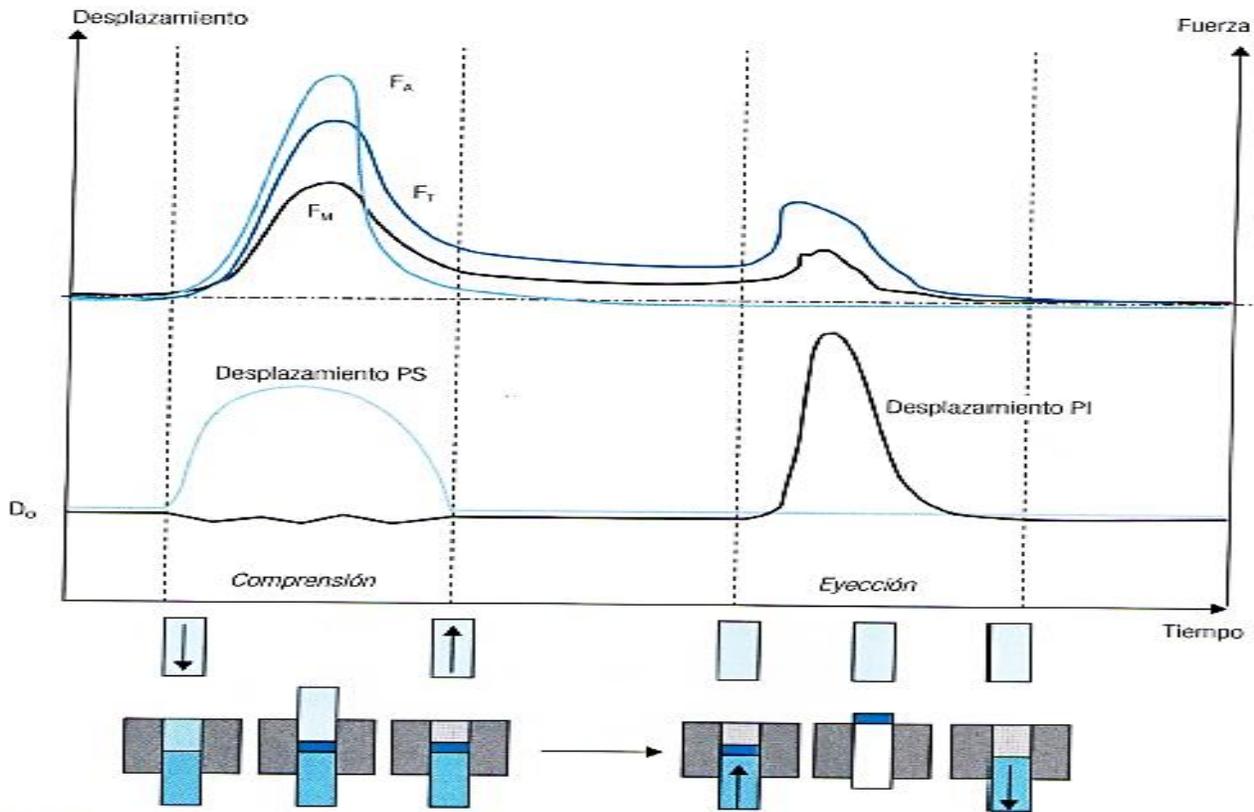


Figura 122. “Perfiles de fuerza – desplazamiento en una máquina de compresión excéntrica. La parte superior de la gráfica ilustra la evolución de las fuerzas aplicadas y transmitidas durante las fases de compresión y eyección, en la mitad inferior se muestra la distancia recorrida por los punzones superior e inferior (PS y PI respectivamente).”²⁰⁶

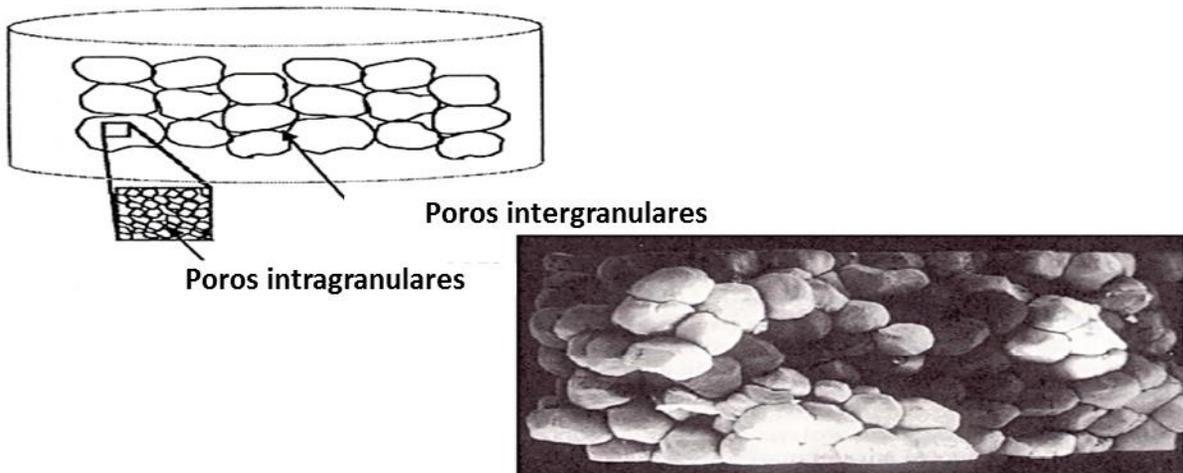


Figura 123. “Presencia de poros intragranular e intergranular.”²⁰⁷

²⁰⁶ Lozano M.C., Córdoba D., Córdoba M. (2012) Manual de tecnología farmacéutica. Editorial Elsevier. Barcelona. España. Pág. 66.

²⁰⁷ Oliva i Herrera, Mireia. Compresión. Universidad de Barcelona. Publicado 29 de enero de 2010. <http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmacéutica-i/fitxers/temes/T.08-COMPRESSIO.pdf> Recopilado 27 de enero de 2016.



7.7 Compresibilidad

El proceso de compresión finaliza cuando los espacios aéreos están totalmente eliminados, con frecuencia existe una relación inversa entre la porosidad residual y la dureza del compacto o comprimido formado. Esta porosidad cambiante de la masa de la tableta durante el ciclo de tableteado es el significado más conveniente y valioso para seguir el grado de compresión alcanzado como resultado de la fuerza aplicada.

7.8 Consolidación

En el tableteado la consolidación es debida principalmente al acercamiento entre el área de las partículas, facilitando la vinculación o formación de enlaces intermoleculares, v. gr. las fuerzas de Van der Waals. Cuando la carga aplicada se transmite a los puntos de contacto partícula – partícula, se desarrollan presiones considerables en estos lo que puede ocasionar calentamiento por fricción con posibilidad de fusión del material, sobre todo si en la formulación hubiera sólidos de bajos puntos de fusión; la liberación resultante de la tensión local en el punto de contacto llevaría a una resolidificación formando un puente entre las partículas. El proceso de consolidación se influencia por las siguientes características del material.

- Naturaleza química de la superficie.
- El grado de la superficie disponible.
- Presencia de contaminantes superficiales.
- Distancias entre las superficies.

Una de las características esenciales y principales del comprimido es que posea una fuerza mecánica adecuada. Por lo tanto, a parte de la compresión otro parámetro importante en la formación del comprimido es el potencial de consolidación, el cual está dado por el incremento de la fuerza mecánica de la masa del comprimido al incrementar la carga.

7.9 Eyección del comprimido

Es la última etapa de la compresión (descompresión) en donde la presión aplicada es retirada, el comprimido se expulsa de la matriz guiado por el punzón inferior, lubricación en la formulación y en las piezas metálicas, al ser eyectado de la matriz por efecto de fuerzas residuales axiales y radiales, el comprimido sufre una ligera expansión dependiendo del tipo de deformación que haya presentado, es posible evaluar la fuerza de lubricación en esta etapa mediante la cual se puede efectuar la eyección.

7.10 Tableteadoras o prensas

7.10.1 Prensa hidráulica

Es muy utilizada con fines de investigación, las Carver Press o prensas hidráulicas han establecido el estándar para los laboratorios de todo el mundo, las prensas estándar incluyen 2 a 4 columnas, una sobremesa y piso estandarizado, existen tres tipos de prensas:

1. Manuales.
2. Automáticas.
3. Eléctricas.



Las cuales tienen tres tipos de capacidades estándar 12, 25 y 30 Ton. Y pueden tener medidores analógicos o digitales. La que generalmente se tiene en los laboratorios es una prensa manual del tipo C y la lectura es en libras fuerza y toneladas métricas, a continuación, se muestra una imagen de la prensa hidráulica tipo C:

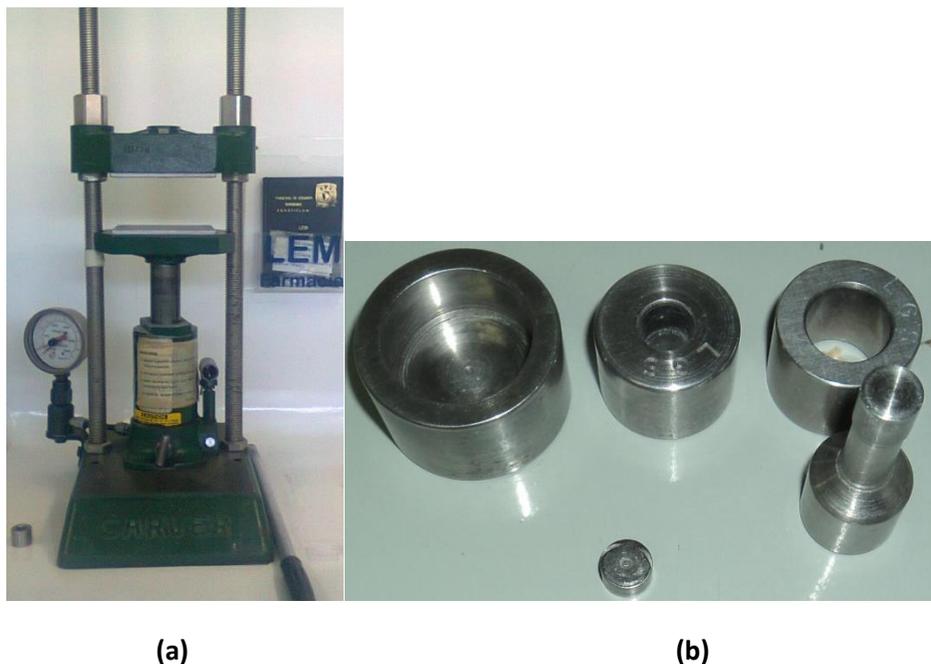


Figura 124. Las imágenes muestran (a) la prensa hidráulica tipo C (Carverpress) y (b) un ejemplo del juego de punzón y matriz utilizadas en estas prensas.

Tabla 49. “Diferentes tipos de prensas hidráulicas.”²⁰⁸

Modelo	Mini C	Pellet	Modelo C	12 – 10	12 – 12	Modelo M	25 – 12	30 – 12
Fuerza de cierre (Ton)	12	12	12	12	12	25	25	30
Fuerza de cierre (lb)	24000	24000	24000	24000	24000	50000	50000	60000
Platinas (in)	6 x 6	4 alrededor	6 x 6	10 x 7	12 x 12	9 x 9	12 x 12	12 x 12
Recorrido vertical (in)	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	6.5	6.5	6.0
Apertura (in)	0.75 – 7.0	0 – 5.50	0.75 – 18.0	1 – 16	1 – 15	0.75 – 16	1 – 14	1 – 17

7.10.2 Tableteadora excéntrica de una sola estación o alternativas

Una tableteadora excéntrica posee una matriz y un par de punzones, los polvos se mantienen almacenados en una tolva la cual se conecta a una zapata situada en la platina o plataforma. La zapata de la tolva con movimientos continuos (acercándose y alejándose de la matriz) giratorios o traslacionales llena la matriz al situarse sobre de esta. El volumen de llenado se controla por la posición del punzón inferior, al retirarse la zapata el punzón superior aplica una fuerza axial predefinida comprimiendo el polvo, después de la eyección la misma zapata retira el comprimido de la superficie y comienza otro ciclo de formación de otro comprimido.

²⁰⁸ Carver Press http://www.carverpress.com/benchtop_manual_standard_presses.html tabla recopilada en julio de 2015.

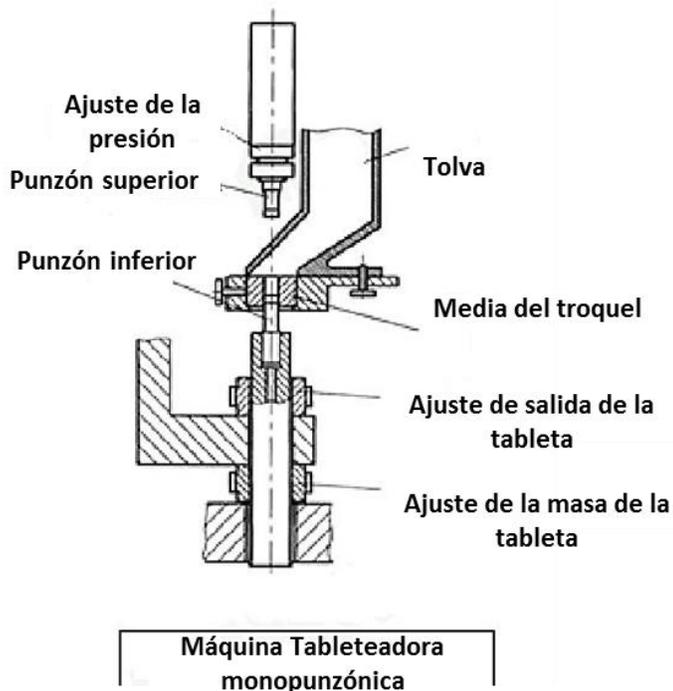


Figura 125. Imagen de una “tableteadora excéntrica EK 0 – DMS”²⁰⁹ (izquierda) y un “diagrama de las partes de una tableteadora monopunzónica”²¹⁰ (derecha).

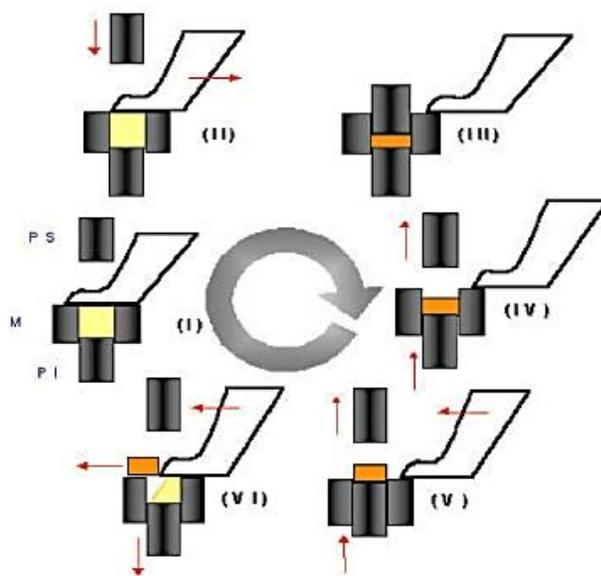


Figura 126. Se muestra un resumen del “ciclo de compresión para las tableteadoras monopunzónicas o excéntricas”²¹¹.

²⁰⁹ Fotografía capturada en los laboratorios de LEMF en enero del 2015.

²¹⁰ Chuan Chu – Maquinaria farmacéutica y equipo de empaque <http://chinapharm-equipment.com/single-tablet-press-machine.html> Recopilado en julio de 2015.

²¹¹ Oliva i Herrera, Mireia. Compresión. Universidad de Barcelona. Publicado 29 de enero de 2010.

<http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmacéutica-i/fitxers/temes/T.08-COMPRESSIO.pdf> Recopilado 27 de enero de 2016

7.10.3 Máquinas tableteadoras rotativas

Generalmente de 16 – 32 punzones utilizadas para producción, los punzones se mueven en dos direcciones, ambos realizan la compresión, como se ha mencionado con antelación el punzón inferior sirve para el control de masa y dureza, a su vez es el que expulsa al comprimido de la matriz, puede tener una o dos tolvas de alimentación. El proceso se efectúa cuando la matriz se mueve pasando por debajo del distribuidor la cual se llena, los punzones se ubican en sus puntos límites de altura, posteriormente el punzón inferior sube ligeramente para definir la masa requerida y el volumen que debe ocupar el polvo dentro de la matriz, al final del distribuidor hay una laminilla la cual enrasa para eliminar el exceso de producto, al tener la masa y volumen definidos, el punzón inferior baja ligeramente y el punzón superior comienza a descender para realizar la compresión mediante fuerzas axiales por ambos punzones, los cuales se aproximan entre si por efecto del paso de los rodillos de compresión y formar el comprimido, los punzones ascienden de forma paralela y simultánea hasta que el punzón inferior llega a la superficie de la matriz, en donde es eyectado el comprimido, este a su vez choca con el distribuidor despegando el punzón inferior, finalmente desciende el punzón inferior para repetir el ciclo de compresión.



Figura 127. Tableteadoras rotativas de mediana producción en la primera imagen, la segunda imagen muestra una “tableteadora de torretas intercambiables serie GZPY CIMA y en la tercera imagen las torretas, las cuales se pueden intercambiar en 45, 37 y 30 estaciones.”²¹²

En la actualidad se cuenta con diferentes tipos de máquinas rotativas como pueden ser:

- Tableteadora rotativa encimera.
- Tableteadora rotativa de baja producción.
- Tableteadora rotativa de mediana producción.
- Tableteadora rotativa de alta producción.
- Tableteadora rotativa con cabezales o torretas intercambiables (como la de la imagen anterior).
- Cada una pueden detener una o tres salidas, y dependiendo el tipo se pueden utilizar para la fabricación de comprimidos bi o tricapa también.

²¹² Empresa CIMA. <http://cimapharma.com/en/solids/#tab-id-5> Recopilado el 18 de enero de 2016.

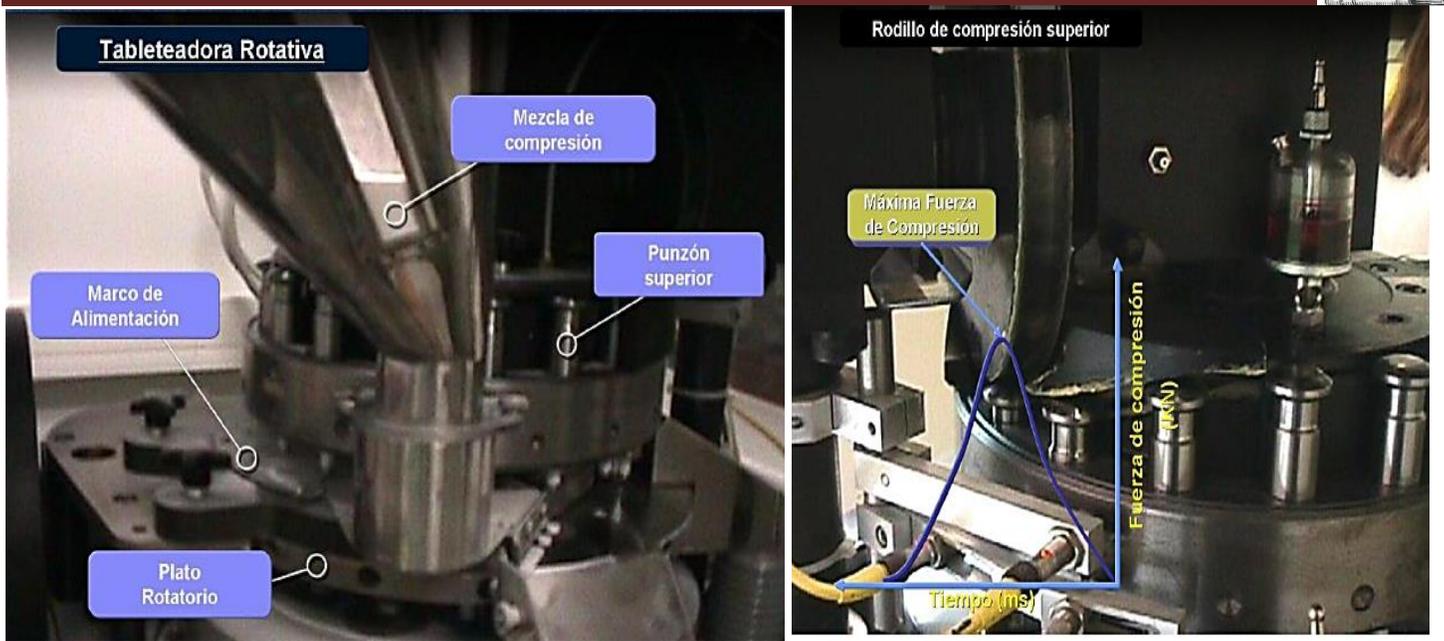


Figura 128. "Se muestran algunas partes de las tabletadoras rotativas junto con el gráfico teórico de la fuerza de compresión en función del tiempo."²¹³

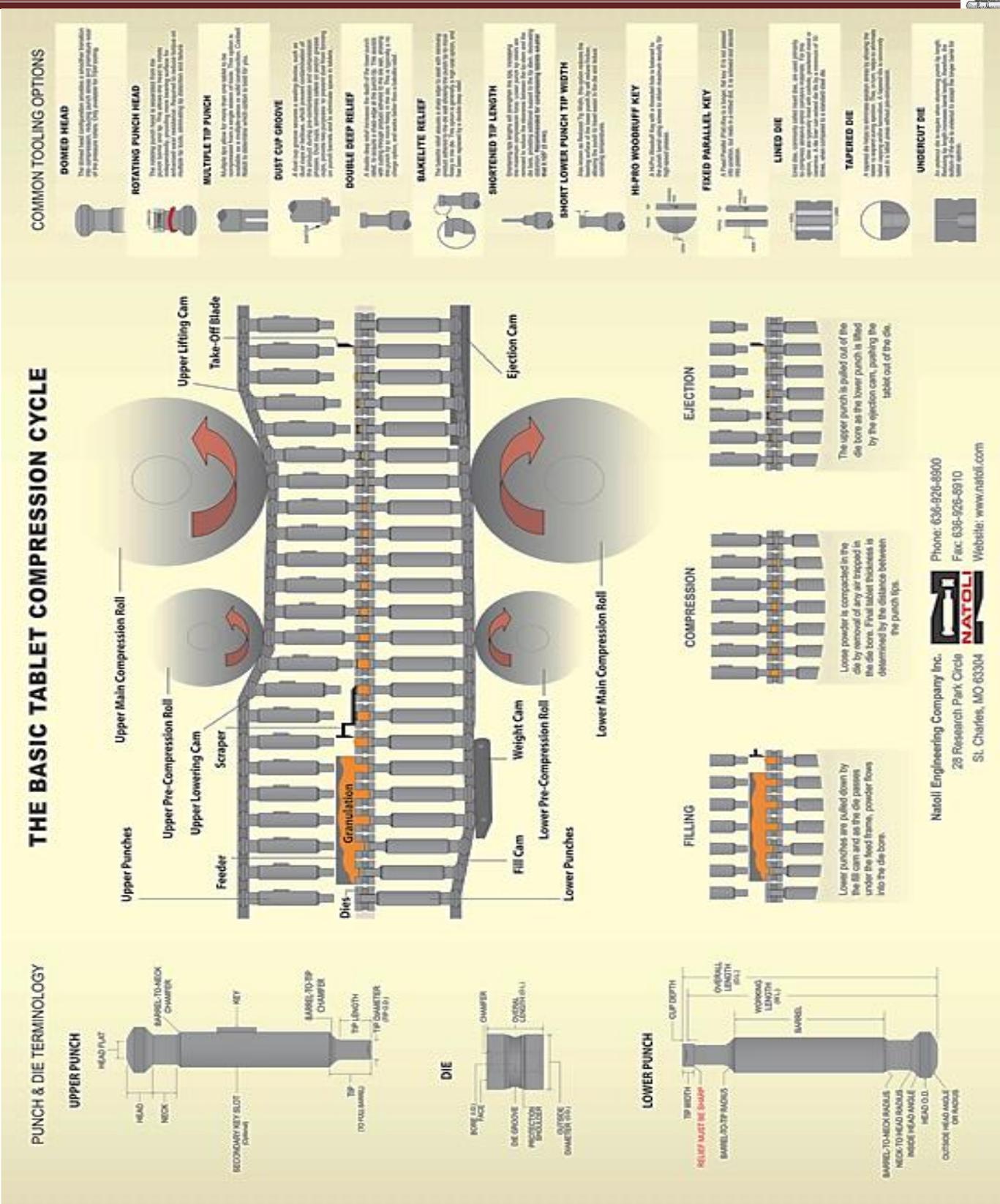
Hasta este punto se han mostrado esquemas del proceso para la formación de los comprimidos, en la figura 129 se muestra la formación de los comprimidos en un taleteadora rotativa en tiempo real.



Figura 129. Imagen en tiempo real de la compresión, en una tableteadora rotativa enfatizando las matrices, punzones y comprimidos generados.

En resumen, este ciclo se efectúa de la siguiente manera:

²¹³ Cruz Rodríguez, Rodolfo. Módulo 3. Formulación. Diplomado Desarrollo Robusto de Medicamentos del 2012. FMC BioPolymer y FES Cuautitlán. Recopilado: 03 septiembre de 2015.



Natoli Engineering Company Inc.
 28 Research Park Circle
 St. Charles, MO 63304
 Phone: 636-926-8900
 Fax: 636-926-8910
 Website: www.natoli.com

Figura 130. "Ciclo de compresión en tableteadoras rotativas."²¹⁴

²¹⁴ Empresa Natoli. <https://natoli.com/posters/> Recopilado el 20 de febrero de 2016



7.10.4 Tipos de punzones y comprimidos

Los punzones con diseños especiales elevan el costo del producto final y presentan mayores problemas que los diseños convencionales cuando se tratan de recubrir. Para generalizar esta parte en la siguiente tabla se resumen algunos tipos de punzones, formatos y tipos de comprimidos de acuerdo a su forma geométrica.

Tabla 50. Punzones, formatos de punzones y comprimidos generados.

Punzones	Formatos	Comprimidos
		
<p>Figura 131. "Juego de punzones."^{215,216}</p>	<p>Figura 132. "Formatos de punzones."²¹⁷</p>	<p>Figura 133. Comprimidos diversos.</p>

²¹⁵ ARMEPSA S.A. de C.V. <http://www.armepsamx.com/> Recopilado el 28 de enero de 2016.

²¹⁶ Edeltec <http://edeltec.com/farmaceutico/> Recopilado el 28 de enero de 2016.

²¹⁷ V.M. Industries India http://tableting.in/common_tablet_shapes.jpg Recopilado el 28 de enero de 2016.



VIII. Análisis de textura

8.1 Introducción

El análisis de textura se refiere principalmente a la evaluación de las características mecánicas de un material, el cual es sometido a una fuerza controlada a partir de la cual se genera una curva de deformación como variable de respuesta.

Los productos de consumo han tenido un gran éxito en el mercado en parte, debido a sus características de textura las cuales son agradables a los clientes. Especialmente para el sector alimenticio, cosmético, farmacéutico, envases, materiales industriales y materiales adhesivos.

El análisis de textura puede evaluar diversos parámetros, entre los dos más importantes nos proporciona dos gráficos, el primero es de fuerza aplicada en función del tiempo, el cual muestra claramente el pico de fuerza resultante de cada ciclo de compresión, el segundo gráfico está dado por la fuerza aplicada en función de la distancia en el cual se muestra mejor la respuesta de las muestras hasta la aplicación y eliminación de la tensión sufrida. A continuación, se muestran los gráficos que se pueden obtener:

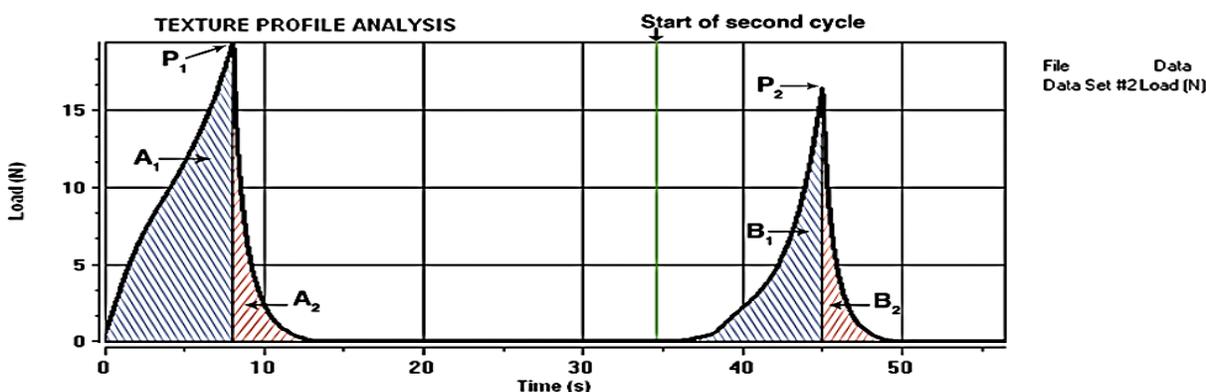


Figura 134. "Imagen de un gráfico de un perfil de análisis de textura midiendo fuerza en función del tiempo."²¹⁸

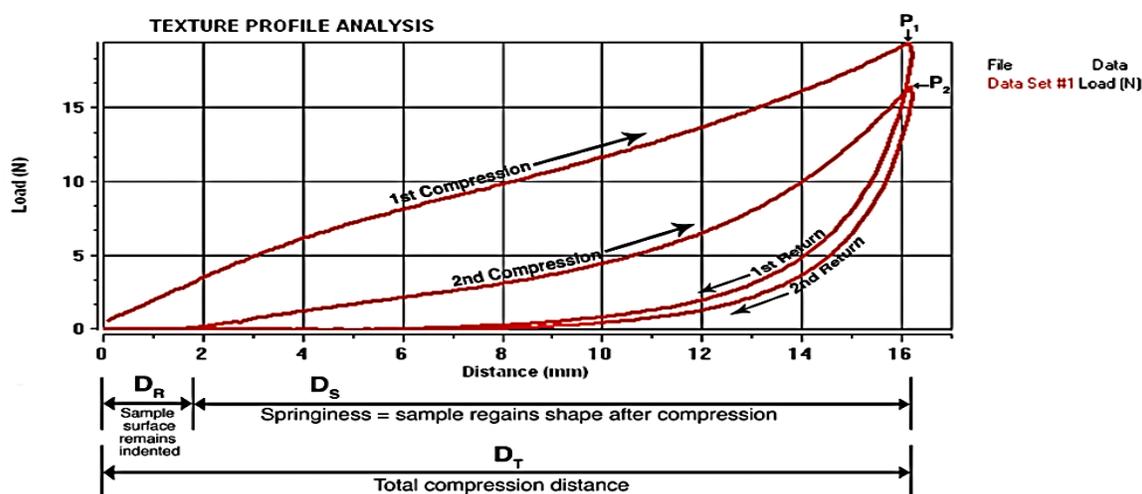


Figura 135. "Imagen de un gráfico de un perfil de análisis de textura midiendo fuerza en función de la distancia."²¹⁹

²¹⁸ Brookfield. <http://www.brookfieldengineering.com/download/files/textureapps.pdf> Recopilado 25 de febrero de 2016.

²¹⁹ Brookfield. <http://www.brookfieldengineering.com/download/files/textureapps.pdf> Recopilado 25 de febrero de 2016.



8.2 Características, parámetros y equipos

Las aplicaciones del análisis de textura involucran el control de calidad y el desarrollo de productos, como se ha mencionado con antelación las industrias donde se puede incursionar son la alimenticia, cosmética, farmacéutica y de materiales. Para la industria farmacéutica se pueden evaluar distintas formulaciones como son:

- Formulaciones las cuales tengan dentro de sus componentes materiales adhesivos (polímeros, copolímeros, gomas, etc.).
- Gelatinas (cápsulas).
- Ungüentos.
- Cremas.
- Prueba de jeringa.
- Dureza de las tabletas.
- Mediciones de dosis en los inhaladores.
- Microagujas hipodérmicas.
- Adhesividad en parches transdérmicos.

Se pueden obtener diversas propiedades de medición o parámetros a partir de un análisis de textura e independientemente de la industria de aplicación, los cuales se enuncian en la siguiente tabla:

Tabla 51. Propiedades o parámetros de medición en un análisis de textura.

Viscosidad	Consistencia	Relajación
Módulo aparente	Elasticidad	Madurez
Punto de ruptura	Fuerza de fractura	Extensibilidad
Resistencia al estallido (“Burst”)	Fuerza de gel	Pegajosidad
Masticabilidad	Gomosidad	Límite de elasticidad
Coefficiente de fricción	Dureza	
Cohesión	Flexibilidad	

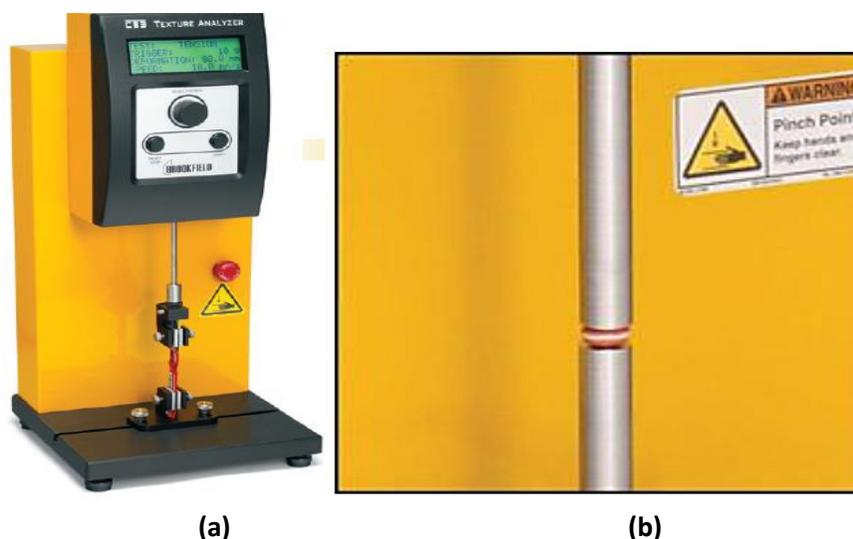


Figura 136. (a) “Imagen de un texturómetro CT3™ Brookfield y (b) sonda TA 19 y base TA – TB – KIT.”²²⁰

²²⁰ Brookfield. <http://www.viscometers.org/PDF/Brochures/texture/CT3Brochure.pdf> Recopilado el 25 de febrero de 2016.

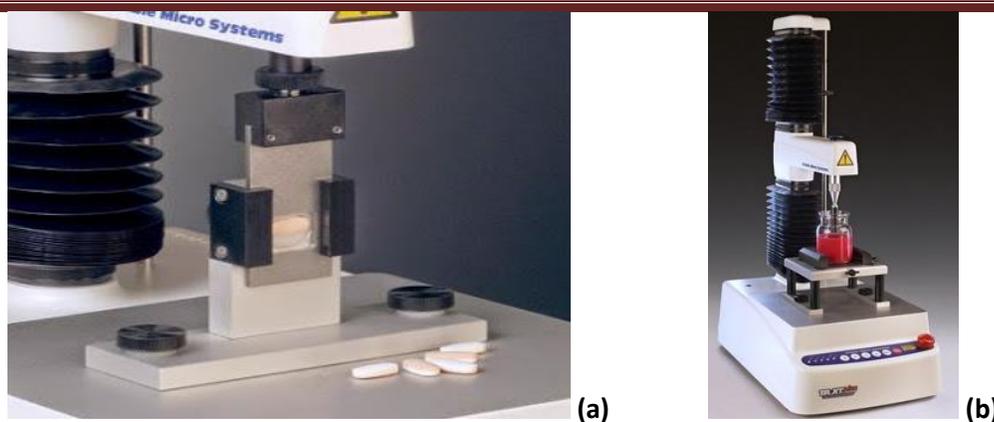


Figura 137. “Imágenes de otro tipo de texturómetro (a) la aplicación farmacéutica sobre comprimidos bicapa utilizando una guillotina para determinar las fuerzas necesarias para la separación de las bicapas y (b) texturómetro TA. XT plus de Stable Micro Systems.”²²¹

Tabla 52. “Resumen de las aplicaciones farmacéuticas del análisis de textura en los comprimidos.”

Tableta de compresión diametral	Las tabletas son las formas farmacéuticas de mayor uso, el análisis de textura se puede realizar para analizar las fuerzas necesarias o límites para los recubrimientos, así como las fuerzas de impacto que pueden sufrir durante la manipulación como producto terminado a granel y hasta su envasamiento. Estos defectos o fallas en los comprimidos pueden ser determinados mediante una prueba aplastante o de compresión diametral con resultados repetibles para cada comprimido.
Recubrimiento de tabletas	La adhesión de un recubrimiento en la tableta esta influenciado por la fuerza interfacial de los enlaces entre la película, la superficie del comprimido y su estrés interno dentro del recubrimiento. Resultados de adhesión pobres reducen marcadamente la funcionalidad de la película, adhesiones bajas pueden comprometer la protección mecánica. Otras variables que influyen la adhesión son la composición del comprimido, la fuerza de compresión, la aspereza en la superficie, así como la formulación y condiciones del recubrimiento. Las pruebas pueden cuantificar la fuerza de adhesividad del recubrimiento en el proceso de manufactura monitoreando los cambios en la integridad del comprimido y la formulación del recubrimiento, por lo tanto, el análisis de textura puede ser utilizado satisfactoriamente para cuantificar la fuerza de adhesión del recubrimiento en la superficie del comprimido.
Tabletas bicapa	Estas contienen dos o más ingredientes activos farmacéuticos en una forma de dosificación, la producción de estas crea grandes dificultades debido a que las tabletas pueden fracturarse entre las capas adyacentes (delaminación) durante la compresión, queda entendido que la fuerza mecánica de los comprimidos es de alta relevancia comercial suponiendo que si fallan las fuerzas mecánicas y ocurre la separación puede tener altos costos para las empresas, al usar el análisis de textura se puede realizar una probabilidad de falla en función de las propiedades de las capas, las cuales se realizan con una cuchilla de una guillotina en donde se les hace pasar una fuerza entre las capas de los comprimidos hasta lograr su separación y obtener la fuerza mínima requerida para su separación, y generar límites de control, cuanto menor sea la fuerza para separar las capas es más probable que el comprimido tendrá fallas en el proceso de manufactura.
Compresión del blister	La calidad del blister podría ser consistente en la fuerza requerida para extraer el comprimido, los grados de rigidez del blister determinan su efectividad. Se utilizan pruebas hemisféricas las cuales simulan la fuerza aplicada por los dedos para extraer el comprimido del blister.

²²¹ Smewing, Jo. Texture Analysis in action: the bilayer tablet shear rig. Texture Analysis Professionals Blog Publicado el 9 de julio de 2015. <http://textureanalysisprofessionals.blogspot.com/2015/07/texture-analysis-in-action-bilayer.html> Recopilado el 29 de febrero de 2016.

Tabla 53. "Parámetros de importancia farmacéutica."²²²

Parámetro	Definición sensorial	Definición Instrumental
Dureza	Fuerza necesaria para alcanzar una deformación dada.	Pico de fuerza del primer ciclo de compresión (en los gráficos P1).
Índice de elasticidad	Relación de la altura de la muestra después de regresar de una fuerza de compresión aplicada en comparación con la deformación máxima.	Elasticidad dividida por el total de deformación. D_s/D_T
Adhesividad	El trabajo necesario para superar las fuerzas de atracción entre la superficie del comprimido y la superficie de los materiales a los que se puede enfrentar como por ejemplo un tejido, por lo tanto, es el trabajo necesario para separar el comprimido o una de sus capas de otra superficie.	Área negativa para la primera fuerza de compresión, representando el trabajo necesario hasta retirar la muestra o separarla.
Fuerza de adhesividad	La fuerza máxima requerida para separar los comprimidos después de estar en contacto con algún medio de disolución y otra superficie.	La máxima fuerza negativa generada una prueba de regreso.
Cohesividad	La fuerza de los enlaces internos en el cuerpo del producto (un valor mayor significa mayor cohesividad).	El índice de trabajo durante la compresión (solo el movimiento hacia abajo) del segundo ciclo B1 dividido por el del primero ciclo A1.

Desde la perspectiva de la liberación controlada las superficies de los comprimidos tienen características hidrofóbicas las cuales dependen del API y excipientes utilizados, especialmente en la liberación modificada en donde se pueden usar excipientes lipofílicos como las ceras, las cuales son frecuentemente añadidas para alterar el perfil de disolución. Como se comentó con antelación la adhesión es importante en los sistemas recubiertos, por lo tanto, los estudios de BASF nos permiten observar como fijaron sus parámetros, los pasos que se siguieron en el texturómetro y las variables de respuesta obtenidas las cuales se muestran a continuación:

Tabla 54. "Parámetros predefinidos para la medición de la adhesión."²²³

Parámetros	Valores
Velocidad pre prueba	1.0 mm/s
Velocidad en la prueba	0.5 mm/s
Velocidad después de la prueba	10 mm/s
Fuerza aplicada	800 g
Tiempo de aplicación de la fuerza	10 s
Tipo de disparo	Auto – 799 g
Tara	Auto
Velocidad de adquisición de datos	500 pps
Accesorio superior e inferior	15 mm diámetro
Número de ensayos por cada lote	6

²²² Brookfield. http://www.viscometers.org/PDF/Brochures/texture/What_Is_Texture.pdf Recopilado el 25 de febrero de 2016.

²²³ Kaiser S., Shahi S., Mertler M., Cech T., Rillmann T. Investigating the adhesion of different coating systems onto the surface of hydrophobic cores. Poster BASF.

El texturómetro puede marcar en un gráfico, la fuerza requerida para desprender al comprimido de una superficie predefinida o quitar del comprimido su capa más superficial en el caso de recubrimientos, como podemos observar a continuación se muestran los pasos hasta la separación de la capa del comprimido y conjuntamente el gráfico que sigue paralelamente a los pasos efectuados.

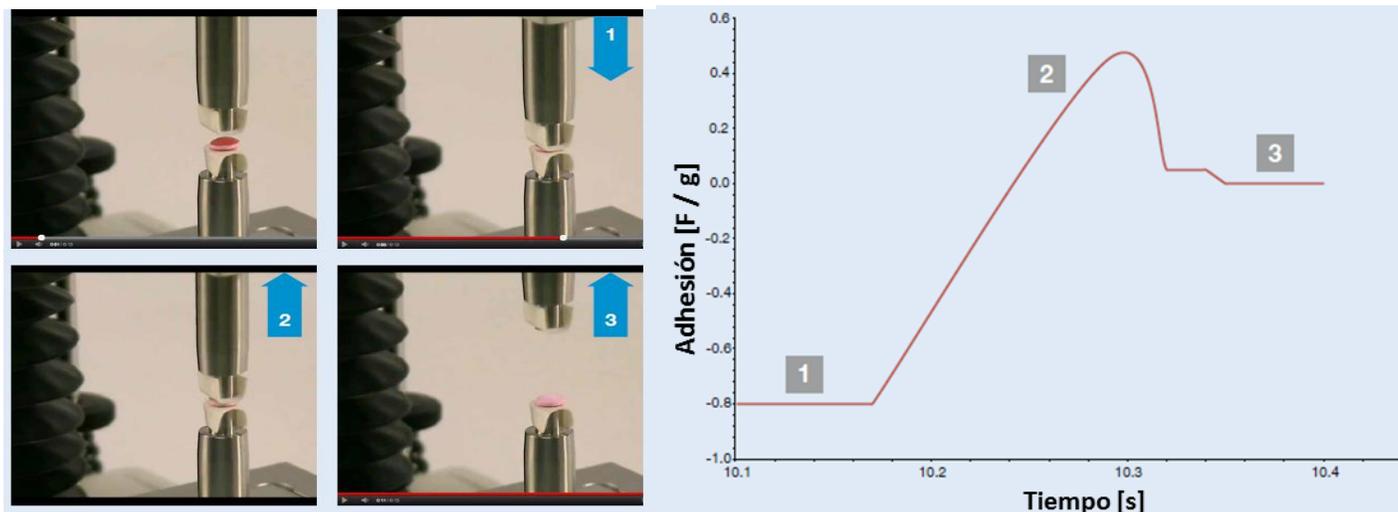


Figura 138. “Esquema (izquierda) de medición de la adhesión y diagrama (derecha) de la fuerza de adhesión.”²²⁴

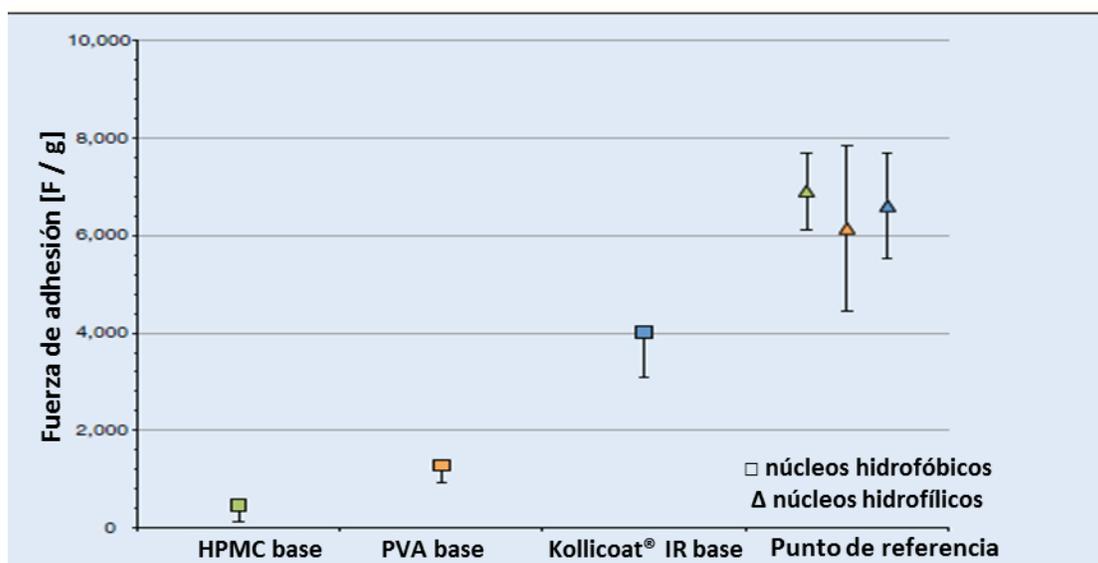


Figura 139. “Fuerzas de adhesión de los núcleos de ácido esteárico con diferentes polímeros en el recubrimiento (n=6, promedio ± SD).”²²⁵

²²⁴ Kaiser S., Shahi S., Mertler M., Cech T., Rillmann T. Investigating the adhesion of different coating systems onto the surface of hydrophobic cores. Poster BASF.

²²⁵ Kaiser S., Shahi S., Mertler M., Cech T., Rillmann T. Up. Cit.



8.3 Aplicaciones en sistemas flotantes farmacéuticos

Este estudio es utilizado en diversos sistemas flotantes por sus capacidades *per se* de hinchabilidad y adhesividad, por lo tanto, al utilizar el análisis de textura se pueden evaluar diversos parámetros de los sistemas desde las típicas pruebas de compresión de los cuales se pueden obtener los siguientes parámetros:

1. Dureza del sistema, es decir la fuerza positiva máxima requerida para obtener una deformación dada ($F_{\text{máx}}$).
2. El trabajo de cohesión, conseguida por el área positiva bajo la curva del gráfico de fuerza en función del tiempo, el cual representa el trabajo necesario para superar los enlaces internos del material.
3. Trabajo de adhesión, dada por el área negativa bajo la curva de fuerza en función del tiempo, el cual representa el trabajo necesario hasta retirar la sonda lejos de la muestra.

Otros factores que se pueden evaluar en el análisis son la textura (fuerza) del gel durante el proceso de hinchabilidad, espesor de la capa de gel, el movimiento de la erosión e hinchabilidad, los diferentes frentes de erosión, difusión e hinchabilidad y el trabajo total de penetración de la sonda en toda la matriz. La aplicación nos permite incursionar en métodos novedosos de medición de hinchabilidad sobre los convencionales, v.gr. la hinchabilidad axial se puede determinar midiendo el valor total del desplazamiento de la sonda en sinergia con la observación de los perfiles de textura y mediante cálculos con fórmulas reportadas, a diferencia de otros métodos para medir la hinchabilidad axial este permite reflejar el espesor axial libre sin ningún tipo de restricción impuesta sobre la hinchabilidad. Por otra parte, el trabajo total de penetración mencionado anteriormente, nos ofrece una medida de la resistencia del gel y resistencia a la sonda de penetración, este se calcula como el área bajo la curva de fuerza en función del desplazamiento, indicando la rigidez o fuerza de la matriz. Los gráficos generados del trabajo total de penetración se muestran a continuación:

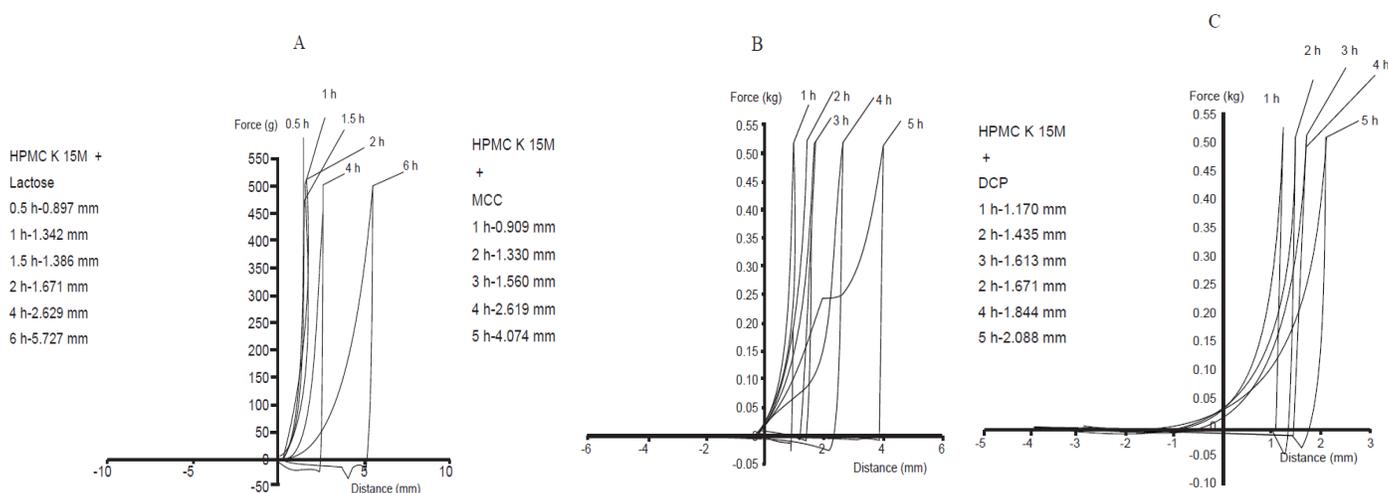


Figura 140. “Perfiles de fuerza en función del desplazamiento de las sondas para las formulaciones (A) HPMC y lactosa; (B) HPMC y MCC y (C) HPMC y FDiBCa (ó DCP de acuerdo a la referencia). La resistencia inicial de la penetración de la sonda en el núcleo (hasta 1.5 h) y un total de espesor en la tableta hasta 5.727, 4.074, 2.088 mm de las formulaciones A, B y C respectivamente.”²²⁶

²²⁶ Namdeo Tukaram B., Vidaya Rajagopalan I., Ikumar Shartchandra P.S. The effects to Lactose, Microcrystalline Cellulose and Dicalcium Phosphate on Swelling and Erosion of Compressed HPMC Matrix Tablets: texture analyzer. Iranian J. Pharm. Research. (2010), 9 (4): 354.



IX. Caracterización de los sistemas flotantes

9.1 Propiedades reológicas y mecánicas

9.1.1 Tamaño de partícula

Se puede realizar mediante el uso de un microscopio óptico y calculando el promedio del tamaño de partícula, midiendo de 200 – 300 partículas con la ayuda de un micrómetro ocular calibrado. V. gr. en las microesferas con sus diferentes tamaños y distribución en cada lote se puede utilizar tamices con un agitador mecánico, con el uso de un conjunto de tamices estándar (ASTM) y un periodo de agitación de 15 minutos, la distribución del tamaño de partícula es determinada y el promedio de las microesferas se calcula con la fórmula:

“Promedio del tamaño de partícula = \sum (Tamaño de partícula de la fracción X masa de la fracción) / \sum (masa de la fracción).”²²⁷

9.1.2 Ángulo de reposo

Se puede utilizar el método de embudo fijo, se utiliza una cantidad predefinida y se vierte en el embudo, se forma por lo general un montón en forma cónica del cual se debe medir el diámetro y la altura. Entonces el ángulo de reposo se puede determinar usando la siguiente fórmula:

$$q \text{ ó } \theta = \text{Tan}^{-1} \left(\frac{h}{r} \right)$$

Donde q ó θ es el ángulo de reposo, h es la altura y r es el radio.

9.1.3 Densidad compactada y aparente

La densidad compactada se determina vertiendo el polvo o los gránulos dentro de un cilindro graduado, la densidad compactada puede ser calculada con la siguiente fórmula:

$$\delta b = \frac{M}{Vb}$$

En donde Vb es el volumen compacto, M es la masa del polvo y δb es la densidad compactada.

Se puede aprovechar la masa conocida de los gránulos por un tiempo fijo, el volumen mínimo ocupado y la masa son medidos, la densidad aparente se puede calcular con la siguiente fórmula:

$$\delta t = \frac{M}{Vt}$$

²²⁷ Viswanathan N.B., Thomas P.A., Pandit J.K., Kulkarni M.G., Mashelkar R.A., Preparation of non – porous microspheres with high entrapment efficiency of proteins by a (water – in – oil) – in – oil emulsion technique J. Control. Release, v.58, p. 9 – 20, 1999.



9.1.4 Índice de compresibilidad

El índice de compresibilidad para micropartículas se puede calcular de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Índice de Compresibilidad (IC)} = \left[1 - \frac{V}{V_0} \right] \times 100$$

Donde V y V₀ son los volúmenes de las muestras antes y después de compactarse.

El índice de compresibilidad (I) para los comprimidos puede calcularse de la sig. forma:

$$I = \left(\frac{\delta t - \delta o}{\delta t} \right) \times 100$$

Donde δt es la densidad compactada y δo es la densidad aparente inicial.

9.1.5 Índice de Hausner

El índice de Hausner puede calcularse de la siguiente forma:

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\delta t}{\delta d}$$

Donde δt es la densidad compactada y δd es la densidad aparente.

9.1.6 Variación de la masa

Se realiza utilizando una muestra de 20 comprimidos seleccionados de forma aleatoria y pesándose individualmente, las masas individuales no deben desviarse más del 5 %, utilizar la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Desviación} = \left[\frac{W_{avg} - W_i}{W_{avg}} \right] \times 100$$

Donde W avg es la masa promedio y W_i es la masa inicial del comprimido (de cada comprimido a evaluar).

9.1.7 Dureza

Se realiza utilizando un durómetro, las muestras pueden ir desde 5 hasta 10 comprimidos y los resultados se expresan en Kp o Kg / cm² utilizando los promedios ± SD.

9.1.8 Friabilidad

La friabilidad se determina con un friabilador y este parámetro es expresado en porcentaje (%). Se pesan inicialmente 10 tabletas (W₀ – masa inicial) y se transfieren al friabilador, el cual se opera con 25 rpm a 4 minutos, es decir, correr hasta 100 revoluciones y los comprimidos son pesados al final (W_f – masa final). El porcentaje de friabilidad es calculado con la siguiente ecuación:

$$\text{Friabilidad (\%)} = 100 \left(\frac{1 - W_0}{W_f} \right)$$

El porcentaje de friabilidad de los comprimidos menor a 1 % es aceptable.



9.1.9 Resistencia a la ruptura

Esta prueba se realiza en conjunto con los datos ofrecidos por la dureza y se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\sigma_x = \frac{2F}{\pi * D * h}$$

Donde F es la fuerza de ruptura, π es la constante circular, D es el diámetro del comprimido y h es la altura o espesor del comprimido.

9.1.10 Dimensiones (diámetro y espesor)

La medición del diámetro y espesor se realiza mediante el uso de un calibrador vernier, los resultados deben estar expresados en términos del promedio \pm desviación estándar ($\bar{X} \pm SD$).

9.1.11 Densidad

La densidad de cada comprimido puede calcularse mediante diferentes métodos, los cuales dependen del tipo de forma geométrica que se tenga, es decir, que depende del formato de los punzones utilizados para comprimir, v. gr. para formatos planos se utilizará la ecuación para obtener el volumen de un cilindro y subsecuentemente la ecuación general de la densidad, para formatos con punzones biconvexos se utilizará la masa, el diámetro, π y la altura del comprimido, etc. como se muestra en la parte B.

A. Comprimido de forma cilíndrica: $V = \pi r^2 h$ y $\delta = \frac{m}{v}$

Donde V es el volumen del comprimido, r es el radio de la tableta, h es el espesor de la tableta, m es la masa de la tableta, y δ es la densidad del comprimido.

Al relacionar las dos ecuaciones se puede dejar el cálculo en una sola ecuación como se muestra a continuación:

$$\delta = \frac{W}{\left[\left(\frac{M}{2}\right)^2 \times \pi \times h\right]}$$

Donde W es la masa de la tableta, M es el diámetro de la tableta, π es la constante circular, y h es la altura de la tableta.

B. Comprimido con forma biconvexa: $V = \pi h_e \left(\frac{d^2}{4} + \frac{h_e^2}{3}\right) + \frac{\pi d^2 h_c}{4}$, $h_e = \frac{h_t - h_c}{2}$ y $\delta = \frac{m}{v}$

Donde h_e es la altura de la sección esférica, d el diámetro de la tableta, h_c es la altura de la cara del comprimido, π es la constante circular. Para poder calcular el volumen de comprimido es necesario realizar antes el cálculo de la altura de la sección esférica (h_e), el cual se obtiene al usar la segunda ecuación en donde h_t es la altura total de la tableta y h_c la altura de la cara. Después se utiliza la ecuación general para determinar la densidad (δ) y en donde m es la masa del comprimido y v el volumen del mismo.

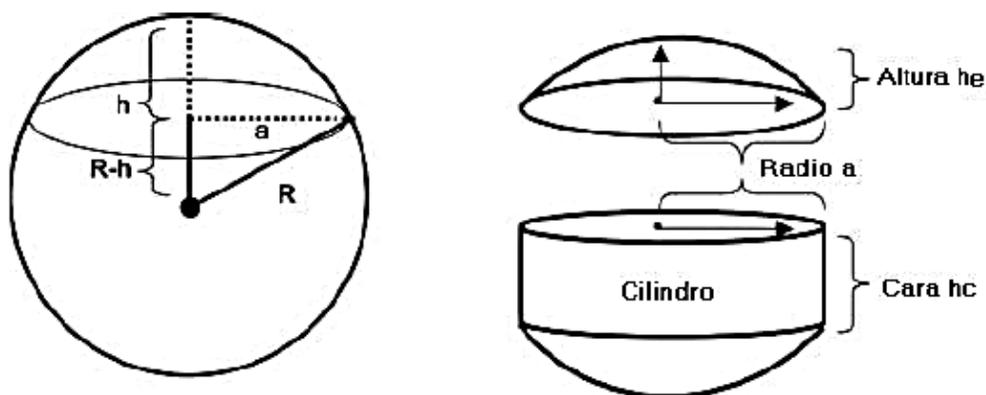


Figura 141. "Aproximación geométrica para el cálculo del volumen de las tabletas biconvexas." ²²⁸

9.2 Propiedades fisicoquímicas de los comprimidos flotantes.

9.2.1 Tiempo de retraso flotante y flotabilidad

Existen diferentes variantes para medir estas dos variables en las cuales se pueden utilizar diferentes tipos de medio como puede ser HCl 0.1 N para simular los fluidos gástricos, agua destilada, o utilizando soluciones búfer como las de acetato a pH's de 4.5 y 6.8. Las cantidades a usar del medio de igual forma varían de referencia a referencia desde 100 mL, 150 mL, 200 mL, 500mL y 900mL este último dato relacionado con los aparatos de disolución. Se debe mantener a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de retraso flotante se mide con un cronómetro el cual se programa desde que el comprimido entra en contacto con el medio de disolución y hasta que logra llegar a la superficie del medio de forma constante.

El tiempo de flotabilidad esta dado desde la ubicación del comprimido en la superficie del medio de forma constante hasta su descenso.

9.2.2 Hinchabilidad

La hinchabilidad propiamente de la formulación se puede determinar por diferentes técnicas, considerando de forma general este factor por medio de las variaciones en las masas, lo cual se relaciona con el poder de asimilación de agua de cada formulación, en términos de espesor (expansión o hinchabilidad axial) y en términos de diámetro (expansión o hinchabilidad radial) y/o considerando los volúmenes, cualquiera de ellos en función del tiempo de exposición al medio de disolución con tiempos predefinidos para poder observar la evolución de los sistemas con un máximo de 24 horas.

²²⁸ Pérez – Ramos J.D., Findlay W.P., Peck G., Morris K.R. Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in – line sensor measurements AAPS Pharm. Sci. Tech. 6(1) (2005) E132.



A. Índice de hinchabilidad

En algunas referencias lo mencionan como índice de hinchabilidad y también ha sido encontrado como porcentaje de cambio de masa, los tiempos de muestreo son variables y están en función del tiempo de residencia gástrica que se desee, se mide desde un tiempo cero, es decir, antes de que la matriz interactúe con el medio, por ello es importante en los sistemas flotantes medir sus dimensiones (diámetro y espesor) antes y después de su adición al medio de disolución. Los tiempos de muestreo deben predefinirse y pueden ser desde minutos hasta horas de interacción con el medio, v.gr. 1, 2, 4, 6, 8 y 12 h, etc. El índice puede determinarse mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Índice de hinchabilidad (SI) ó cambio de masa [\%]} = \left[\frac{(\text{Masa de la tableta hinchada } t - \text{masa inicial de la tableta})}{\text{masa inicial de la tableta}} \right] \times 100$$

$$\% \text{ Hinchabilidad} = \frac{W_2 - W_1}{W_1} \times 100$$

Donde W2 es la masa de la tableta hinchada y W1 es la masa inicial de las tabletas.^{229,230}

Estas fórmulas en otros artículos las refieren como estudios de absorción de agua, donde se aplica la misma fórmula y solo cambia el nombre de la variable como "WU (%)" o porcentaje de absorción de agua²³¹.

Se les debe quitar el exceso de líquido con un papel absorbente o tela absorbente y posteriormente pesarse en una balanza analítica.

B. Factor de expansión

Esta referido al cociente de los espesores de la tableta o matriz, es decir, en términos de expansión axial, este factor se determina a partir de 10 comprimidos o más, mediante el cálculo del cociente de alturas del comprimido expandido y el comprimido inicial, por lo tanto, se medirá la altura inicial de la tableta (ho) y la altura a un tiempo (ht), utilizando la sig. ec.:

$$EFt = \frac{ht}{ho}$$

C. Frentes de hinchabilidad

Mediante la determinación de diversos espesores se pueden calcular los parámetros observados en la imagen donde d es el valor máximo de hinchabilidad posible (cuando el núcleo vítreo no permanece), los factores se determinan de acuerdo al siguiente análisis dimensional:

²²⁹ Tadros M.I. Controlled – release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: Development, optimization and *in vitro* – *in vivo* evaluation in healthy human volunteers. Eur. J. Pharm. and Biopharm. 74 (2010) 332 – 339.

²³⁰ Dorozynski P., Jachowics R., Kulinowski P., Rwicinski S., Jasinski A., The polymers for the preparation of hydrodynamically balanced systems: method of evaluation. Drug Dev. 30 (2004) 947 – 957.

²³¹ Rouge N., Allemann E. Buoyancy and drug release patterns of floating minitabket containing pirtanide and Atenolol as model drugs. Pharm. Dev. and Tech. 3 (1998) 73 – 84.

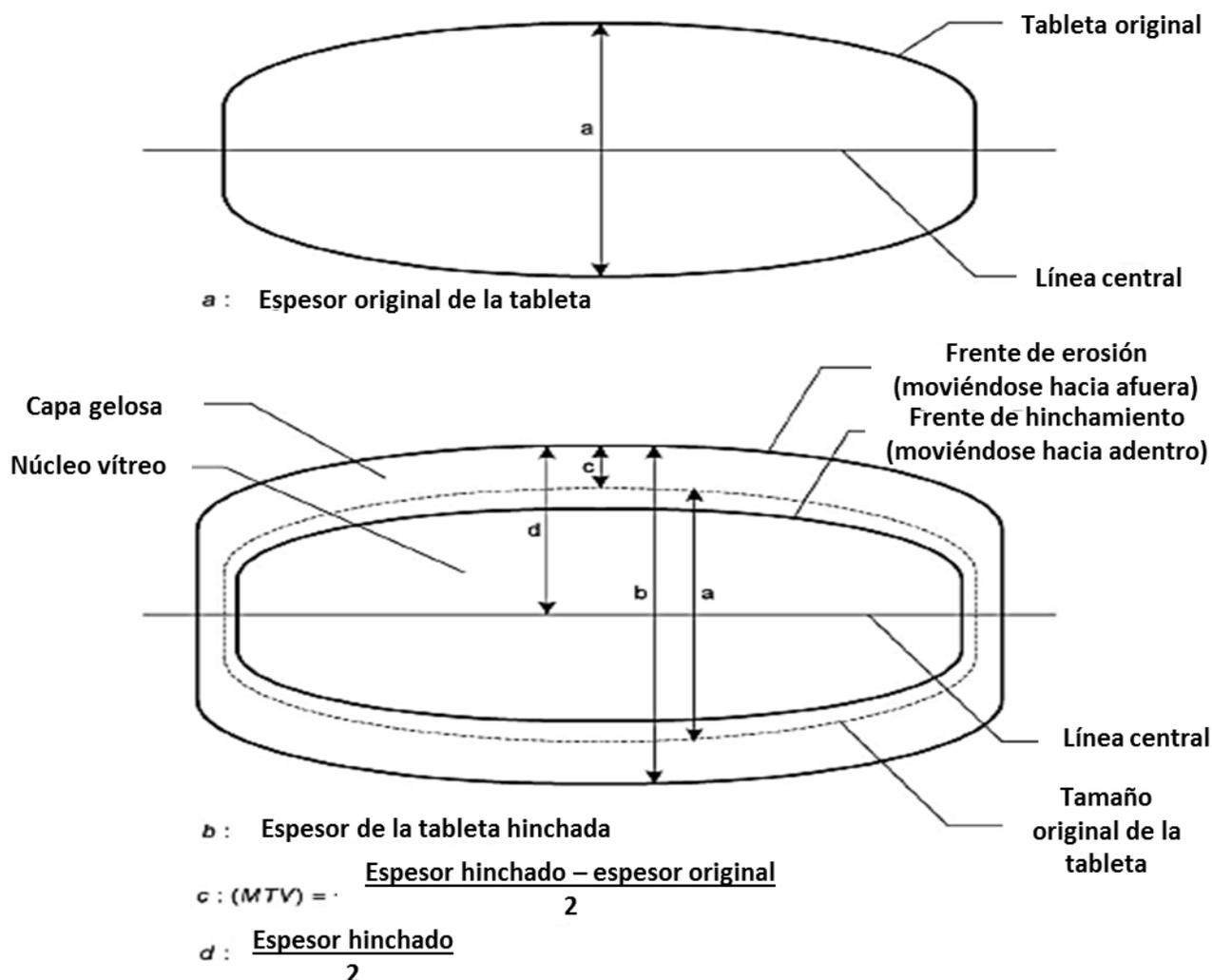


Figura 142. “Esquema de los frentes presentados por los comprimidos antes y después de la hinchabilidad.”²³²

9.2.3 Estudios de erosión

Los estudios de erosión se pueden realizar mediante diferentes técnicas de igual forma para obtener índices o remanentes dependiendo los objetivos del trabajo.

A. Estudio de erosión en porcentaje

Este puede realizarse con un método similar al que menciona Sinha Roy and Rohera utilizando un método por calentamiento siempre y cuando los materiales dentro de la formulación sean estables por este método, las muestras se deben secar en un horno a 50°C por 48 h, seguido del enfriamiento a temperatura ambiente hasta obtener una masa final constante, la cual se registrará como la masa final de la matriz seca, por consiguiente, la erosión (ES) se puede estimar mediante la siguiente ecuación:

²³² Jamzad S., Tutunji L., Fassihi R. Analysis of Macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems. Int. J. Pharm. 292 (2005) 77 y 78.



$$\text{Erosión (ES) ó porcentaje de masa pérdida [\%]} = \left[\frac{\text{masa de la tableta inicial} - \text{masa de la tableta secada}}{\text{masa inicial de la tableta}} \right] \times 100$$

El porcentaje de remanente de la tableta después de la erosión puede calcularse con la siguiente ecuación:

$$\text{Remanente (\%)} = 100 - \text{ES}$$

B. Erosión

La erosión (E) se puede calcular mediante la siguiente ecuación:

$$E (\%) = \frac{W_{dt}}{W_0} \times 100\%$$

Donde W_{dt} es la masa del sistema secado a temperatura ambiente o mediante un desecador a un tiempo (t) y W_0 es la masa inicial antes de la exposición al medio de disolución del sistema flotante.

9.2.4 Adhesividad

A. Análisis de textura hidratando las matrices

Se utilizan matrices hidratadas a diferentes tiempos y con diferentes medios de disolución predefinidos, utilizando un texturómetro se coloca la matriz ubicando una cara a la base plana metálica (sonda), se predefinen los parámetros a utilizar en el texturómetro, v. gr. velocidad constante de 0.1 mm/s, fuerza de disparo 0.005 N o 0.7 g las unidades dependen de los objetivos, velocidad de adquisición de datos de 200 puntos por segundo, mediante la obtención de curvas de fuerza en función del tiempo y la distancia, puede evaluarse la adhesividad. A su vez se puede evaluar el trabajo total de penetración mediante la siguiente ecuación:

$$\text{“Trabajo total de penetración} = WT = \int FdD$$

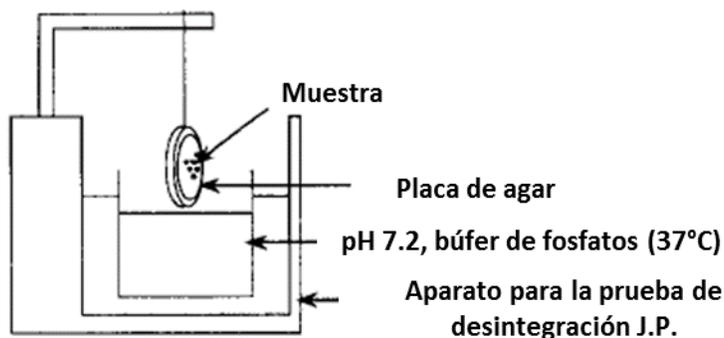
Donde WT es el trabajo realizado, F es la fuerza aplicada, d es el diámetro de la sonda y D la distancia recorrida.”^{233,234}

B. En agar

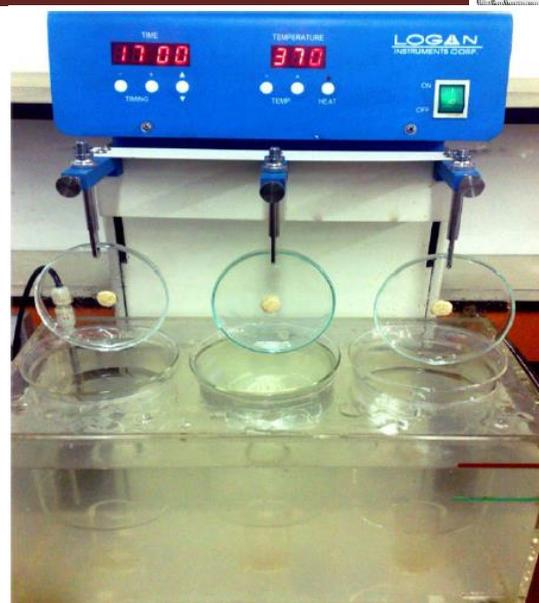
Se evalúa el periodo de retención de los comprimidos mediante un método *in vitro*, en una placa de agar (1 % w/w) en HCl 0.1 N, un lado del comprimido se humedece con 50 mL de HCl 0.1 N después de generar la capa gelosa y puede evaluarse a diferentes tiempos de hidratación, el comprimido se une en el centro del agar mediante la aplicación de una fuerza ligera con los dedos durante un tiempo predefinido, generalmente 20 s, después de 5 minutos la placa de agar se adjunta con un aparato de desintegración USP, subsecuentemente se mueve de forma axial continua (hacia arriba y hacia abajo) en HCl 0.1 N a 37 ± 0.5 °C. El comprimido adherido a la placa se sumerge en los puntos límites y el periodo de retención se evalúa visualmente. En otra variante se puede utilizar el método descrito para un tejido animal sustituyéndolo por el agar.

²³³ Namdeo Tukaram B., Vidaya Rajagopalan I., Ikumar Shartchandra P.S. The effects to Lactose, Microcrystalline Cellulose and Dicalcium Phosphate on Swelling and Erosion of Compressed HPMC Matrix Tablets: texture analyzer. Iranian J. Pharm. Research. (2010), 9 (4): 352.

²³⁴ Jamzad S., Tutunji L., Fassihi R. Analysis of Macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems. Int. J. Pharm. 292 (2005) 79.



(a)



(b)

Figura 143. (a) “Aparato usado para la medición de tiempos de residencia de diversos polímeros y (b) estudio de adhesión *in vitro* en un aparato de desintegración USP.”²³⁵

C. Tejido animal

Se pueden utilizar tejidos del estómago del puerco o de conejo, se corta una sección del tejido hasta el fundus del estómago de los animales experimentales sanos. El tejido se equilibra con una solución de búfer de fosfatos a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 15 minutos, las mediciones se pueden realizar con un texturómetro o medidores de tensión. El comprimido hace contacto con la mucosa a 5 g de peso (variable) por 5 minutos (tiempo variable), las dos variables dependen de los objetivos del trabajo y se pueden usar otros parámetros. Se utiliza una velocidad de separación de 2 mm / min. de igual forma puede variarse hasta separar el comprimido de la superficie del tejido. La fuerza de separación se expresa con el promedio \pm SD y en Newton.

Otro método es fijar los tejidos con pegamento de cianoacrilato utilizando vasos con una capacidad predefinida, la tableta se humedece en 50 mL de HCl 0.1 N a diferentes tiempos, posteriormente se colocan sobre el tejido aplicando fuerza con los dedos durante 20 s, subsecuentemente el vaso se llena a 900 mL o la capacidad predefinida con fluido gástrico simulado y se mantiene a $37 \pm 1.0\text{ }^{\circ}\text{C}$, el comportamiento del comprimido y los tiempos de mucoadhesión se monitorean hasta que se produce el desprendimiento o disolución del comprimido, para medir la fuerza de adhesión (fuerza requerida para retirar el comprimido del tejido) se usa un dinamómetro, las mediciones se realizan a tiempos predefinidos después de la aplicación de la tableta.

²³⁵ Tadros M.I. Controlled – release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: Development, optimization and *in vitro* – *in vivo* evaluation in healthy human volunteers. Eur. J. Pharm. and Biopharm. 74 (2010) 334.



9.2.5 Fuerza boyante

Se puede determinar utilizando un aparato de medición *in vitro* para determinar las capacidades flotantes reales en estas formas de dosificación flotantes en función del tiempo. Se opera mediante la medición de la fuerza equivalente hasta la fuerza F requerida, para sumergir totalmente el objeto en el fluido. Esta fuerza determina la masa resultante del objeto cuando está inmerso, puede utilizarse para cuantificar sus capacidades flotantes y no flotantes. La magnitud, dirección de la fuerza y la masa resultante correspondiente a la suma vectorial de las fuerzas de flotabilidad (F_{bouy}) y gravedad (F_{grav}) actuando sobre el objeto, en esta variable se utiliza la siguiente ecuación:

$$F = F_{\text{bouy}} - F_{\text{grav}}$$

$$F = d_f * gV - d_s * gV = (d_f - d_s)gV$$

$$F = \left(d_f - \frac{M}{V} \right) gV$$

Donde F es la fuerza total vertical (masa resultante del objeto), g es la aceleración de la gravedad, d_f es la densidad del fluido, d_s es la densidad del objeto, M es la masa del objeto y V es el volumen del objeto.

Por convención, una masa resultante positiva significa que la fuerza F es ejercida en dirección positiva y que el objeto es factible para flotar, sin embargo, una masa resultante negativa significa que la fuerza F actúa de forma descendente y que el objeto se hunde.

El análisis dimensional correspondiente resulta de la siguiente manera:

$$F = \left(\frac{g}{\text{cm}^3} - \frac{g}{\text{cm}^3} \right) \left(\frac{\text{m}}{\text{s}^2} \right) (\text{cm}^3) = \left(\frac{g}{\text{cm}^3} \right) \left(\frac{\text{m}}{\text{s}^2} \right) (\text{cm}^3) = (g) \left(\frac{\text{m}}{\text{s}^2} \right) \text{ ó } (g) \left(\frac{\text{m}}{\text{s}^2} \right) \left(\frac{1 \text{ Kg}}{1000 \text{ g}} \right) = (\text{Kg}) \left(\frac{\text{m}}{\text{s}^2} \right) = [\text{N}]$$

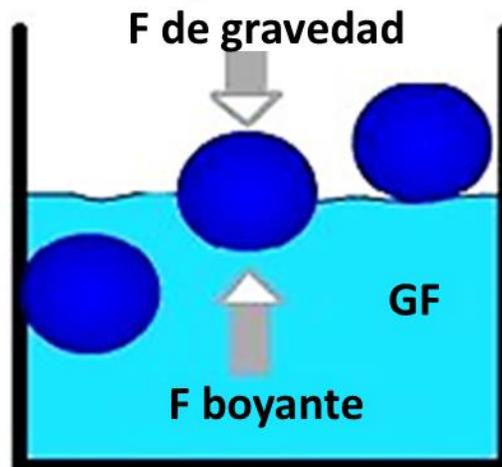


Figura 144. “Imagen de la presencia de las fuerzas en los sistemas flotantes, la de gravedad que impide la flotabilidad del comprimido y la fuerza boyante generada por los sistemas de baja densidad *per se* o un generador de gas, la cual permite ascender al comprimido.”²³⁶

²³⁶ Dwivedi S., Kumar V. Floating Drug Delivery Systems – A concept of Gastroretention Dosage Form. Int. J. Res. In Pharm. And Biomed. Sci. vol. 2, 4(2011): 1424.

9.3 Evaluaciones de imagen

9.3.1 Evaluación macroscópica de la evolución de las matrices

La evaluación se realiza tomando videos y/o fotografías con una cámara digital o profesional a diferentes tiempos de exposición con el medio de disolución predefinidos, lo cual nos dará una perspectiva macroscópica y visual de la evolución que tienen las matrices con respecto a su flotabilidad, hinchabilidad, erosión y subsecuente disolución o desintegración. Por otra parte, se puede hacer un seguimiento con respecto a cortes medios realizados en las matrices desde un tiempo cero hasta un tiempo máximo de 24 horas, de igual forma los tiempos son predefinidos y permiten observar la evolución de las capas gelosas, así como los frentes de hinchabilidad y humectación para entender de mejor manera el mecanismo de difusión, así como lo que ocurre en las matrices de forma interna.

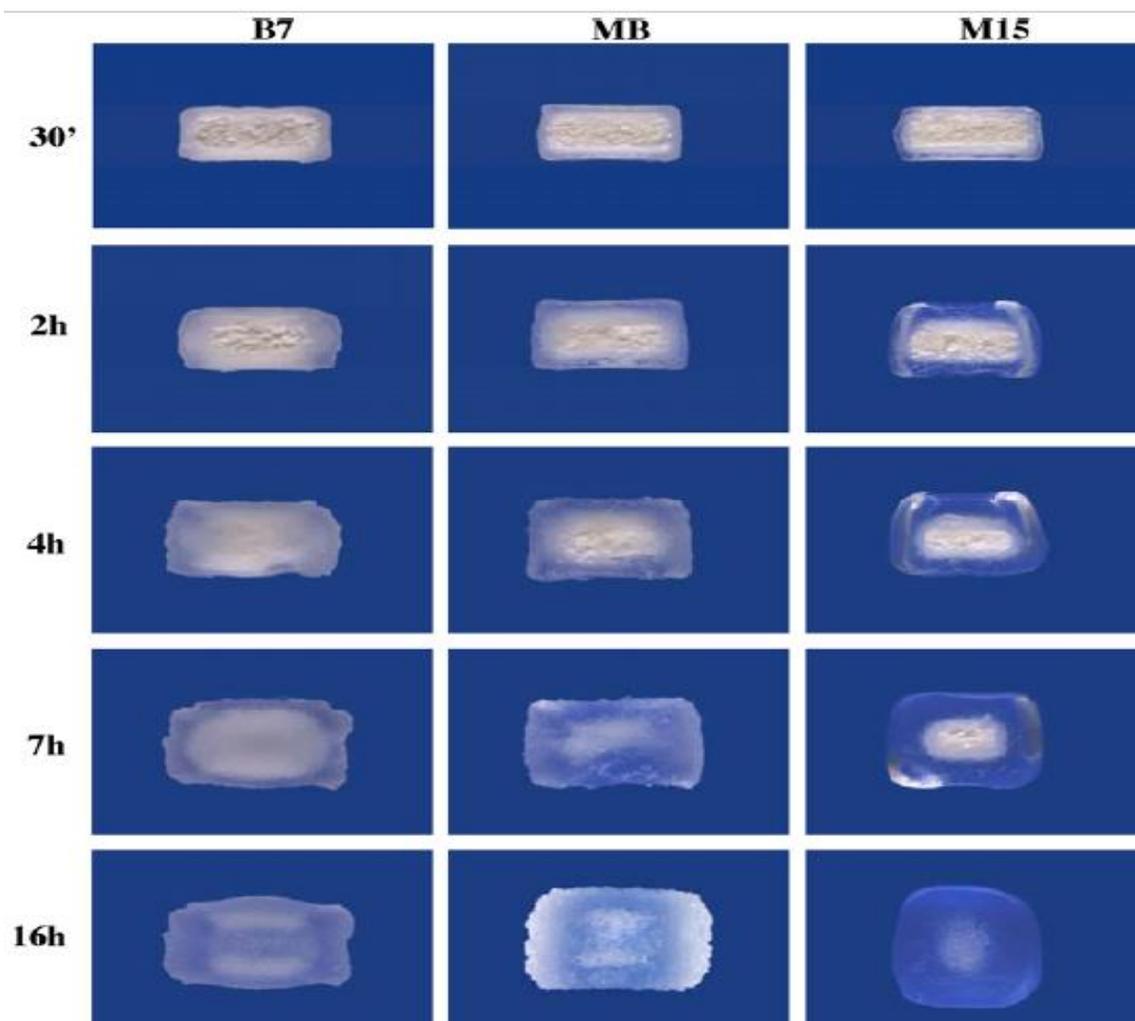


Figura 145. "Fotografías tomadas de los sistemas B7 (diltiazem HCl - NaCMC), MB (diltiazem HCl - HPMC K 15M - NaCMC) y M15 (diltiazem HCl - HPMC K 15M) después de 30 min., 2, 4, 7 y 16 horas en HCl con pH = 1.0."²³⁷

²³⁷ Conti s., Maggi L., Segale L., Ochoa Machiste E., Conte U., Grenier P., Vergnault G. Matrices Containing NaCMC and HPMC 2. Swelling and release mechanism study. Int. J. Pharm. 333 (2007) 146.

9.3.2 Evaluación por microscopías

A. Microscopía electrónica de barrido

Las imágenes (fotomicrografías) tomadas por microscopía electrónica de barrido en los comprimidos son usadas para examinar la superficie y cortes de las matrices, la topografía, textura y morfología de los comprimidos, antes y después de exponerse a un medio de disolución. Se seleccionan las muestras más representativas del estudio en función del tiempo y con aumentos predefinidos se observarán los cambios que han sufrido los sistemas comparados con las fotomicrografías de los sistemas a un tiempo cero, es decir, sin la interacción con el medio de disolución. Generalmente es usado para evidenciar la erosión y relajación de los sistemas, así como la formación de canales de poros.

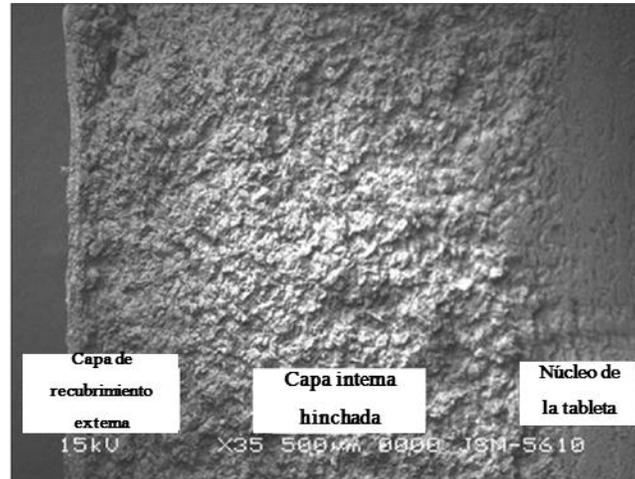


Figura 146. “Microscopía electrónica de barrido de un lote optimizado.”²³⁸

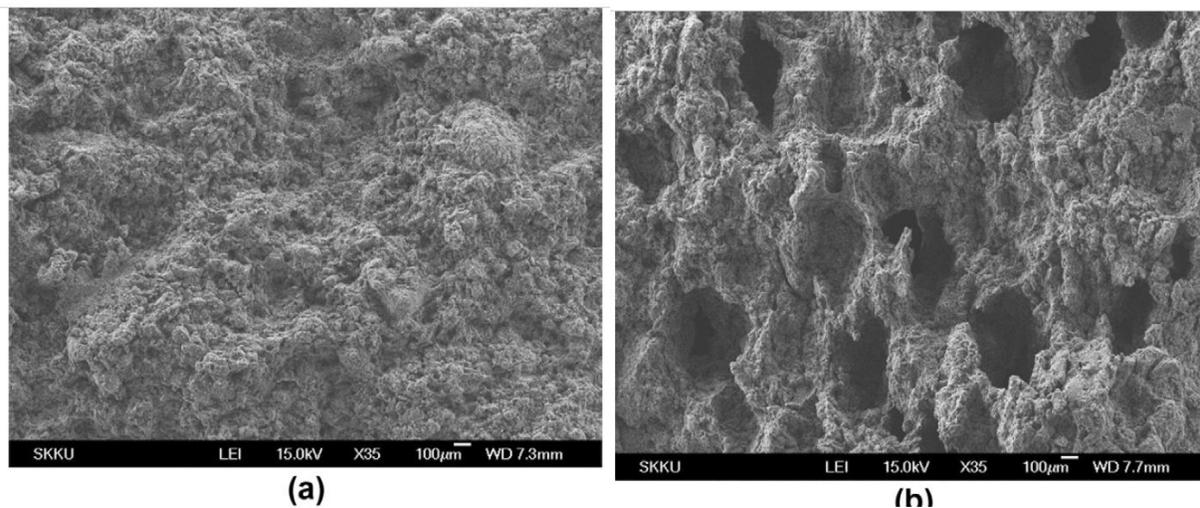


Figura 147. “Imágenes MEB de las secciones transversales de los comprimidos, (a) tabletas antes de la sublimación y (b) tabletas gastroretentivas después de la sublimación de alcanfor.”²³⁹

²³⁸ Desai M., Jivani R.R., Patel L.D., Jivani N.P., Sonagara B. Development of time controlled chronomodulated Tablet with swelling and rupturable layers: Optimization of factors influencing lag – time and drug release. *Int. J. Pharm. Inv.* (2012) 210.

²³⁹ Oh T. – O., Kim J. – Y., Ha J. – M., Chi S. – C., Rhee Y. – S., Park C. – W. Preparation of highly porous gastroretentive Metformin tablets using a sublimation method. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 83 (2013) 465.



9.3.3 Imágenes por resonancia magnética

Los parámetros del equipo son variables, se puede usar un taladro vertical magnético a 11.7 T (500 MHz), el cual es equipado con agua refrigerada y un sistema de gradiente autoprotegido con un diámetro interior de 72.5 mm con el uso de consolas avanzadas y un respectivo software que opere el sistema (v. gr. ParaVision 3.0.2), las imágenes obtenidas pueden ser en 2D, en las cuales se puede observar una distribución espacial de diferentes tiempos de relajación de las matrices.

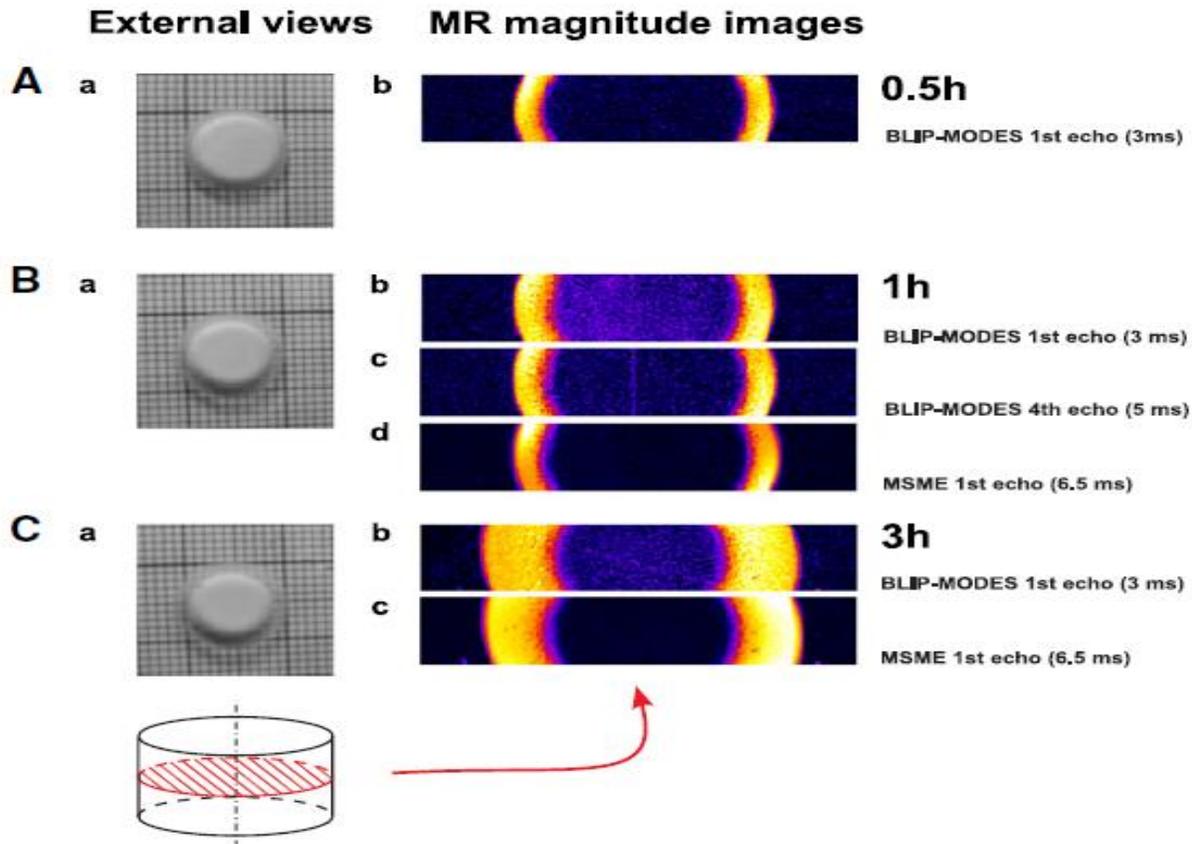


Figura 148. “Imágenes externas y por resonancia magnética. Ejemplos de vistas externas (Aa, Ba y Ca) y las correspondientes imágenes de MR (Ab, Bb – d, Cb y Cc) de HPMC 400 cp obtenidas a diferentes tiempos de hidratación y diferentes tiempos de eco. La vista esquemática del comprimido se muestra en la parte inferior. La vista externa es una vista superior del comprimido. Las imágenes se realizaron en el corte marcado por la sección transversal roja. Todos los conjuntos de datos de imágenes de magnitud de eco fueron analizados por los desarrollos personalizados de scripts de MATLAB.”²⁴⁰

²⁴⁰ Kulinowski P., Mlynarczyk A., Dorożyński P., Jasiński K., Gruwel M.L.H., Tomanek B., Weglarz W. P. Magnetic Resonance Microscopy for Assessment of Morphological Changes in Hydrating Hydroxypropylmethyl Cellulose Matrix Tablets *In Situ*. Pharm. Res. 29 (2012) 3424.

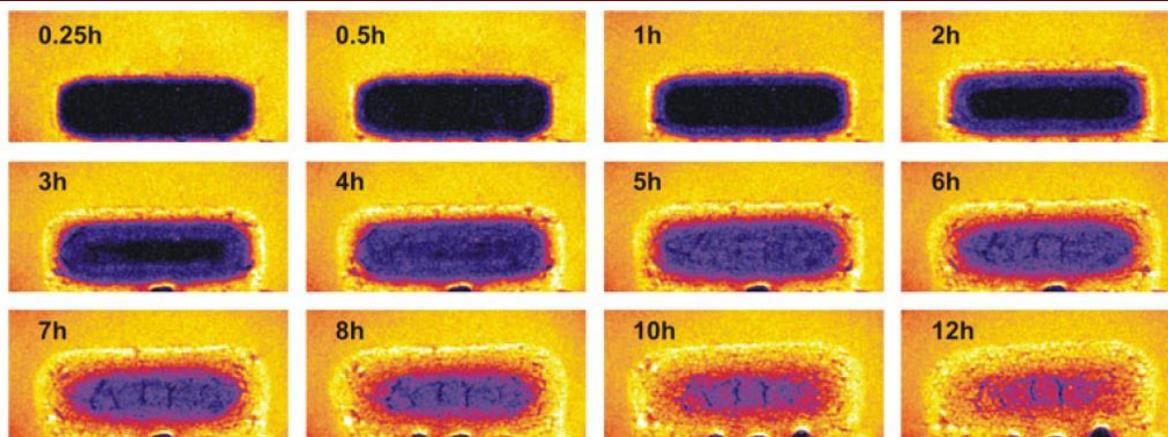


Figura 149. “Un ejemplo de imágenes de MR de los comprimidos de fumarato de quetiapina durante la hidratación dentro del aparato 4 de la USP (TR/TE = 19 / 625 ms). TR = tiempo de repetición y TE = tiempo de eco.”²⁴¹

9.3.4 Imágenes por rayos X

Al usar el método de rayos X se pueden obtener imágenes en 2D, reconstrucción de datos mediante tomografías computarizadas para imágenes en 3D y así obtener parámetros de hidratación y/o erosión en 3D, mediante criterios cuantitativos de la absorción de rayos X sobre el núcleo vítreo, capas hidratadas y gelosas.

Las imágenes 2D pueden grabarse con una cámara digital de rayos X acoplada de forma directa con fibra óptica, el tiempo en las tomas puede variarse y debe estar predefinido

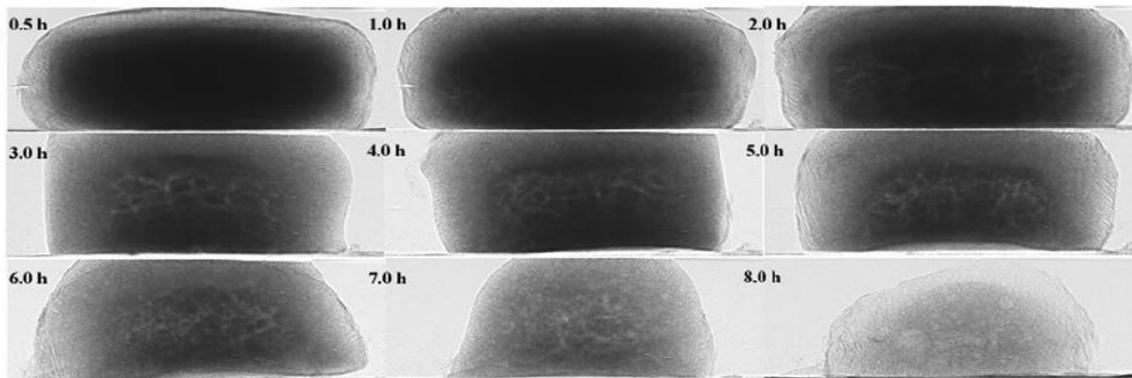


Figura 150. “Radiografía 2D durante la disolución del API.”²⁴²

Los datos se reconstruyen con un software desarrollado con base a un filtro de algoritmos de retroproyección (27). Los datos interpretados en 3D son analizados con VGStudio Max e Image – Pro 3D para la obtención de datos cuali y cuantitativos en sinergia con la construcción de modelos estadísticos con el software PASW Statistics versión 18.0 y mediante los cuales se pueden obtener los siguientes datos e imágenes:

²⁴¹ Kulinowski P., Doroczyński P., Mlynarczyk A., Weglarz W. P. Magnetic Resonance Imaging and Image Analysis for Assessment of HPMC Matrix Tablets Structural Evolution in USP Apparatus 4. Pharm. Res. 28 (2011) 1068.

²⁴² Yin X., Li H., Guo Z., Wu L., Chen F., de Matas M., Shao Q., Xiao T., York P., He Y., Zhang J. Quantification of Swelling and Erosion in the Controlled Release of a Poorly Water – Soluble Drug Using Synchrotron X – ray Computed Microtomography. The AAPS J. Vol. 15, Núm. 4. (2013) 1028.

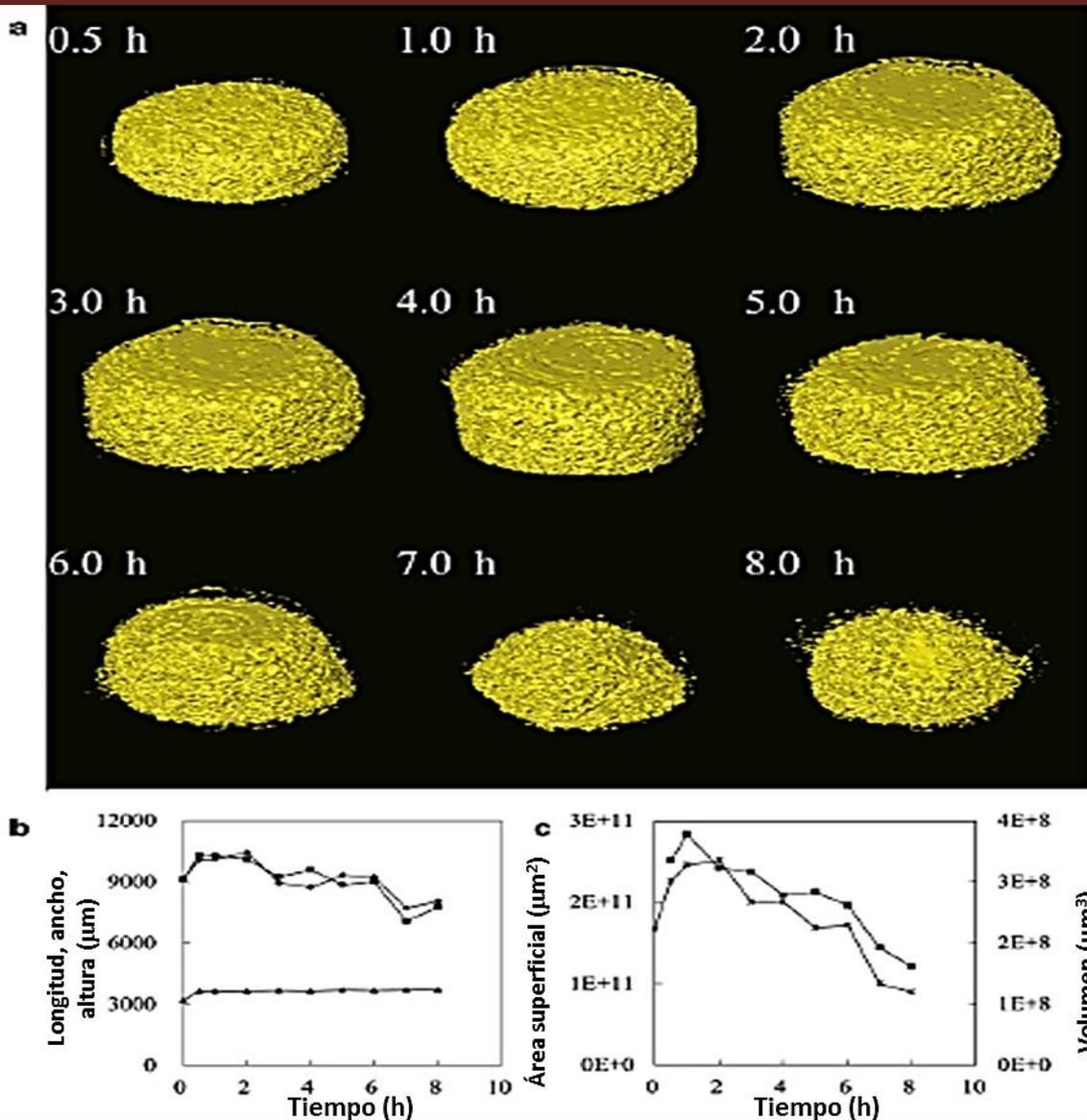


Figura 151. “Los cambios internos de las estructuras internas de la tableta durante la disolución del API. a. Imágenes reconstruidas en 3D b. Longitud (diamantes rellenos), ancho (cuadros rellenos) y la altura (triángulos rellenos) c. Volumen (diamantes vacíos) y los valores del área superficial (cuadrados vacíos).”²⁴³

²⁴³ Yin X., Li H., Guo Z., Wu L., Chen F., de Matas M., Shao Q., Xiao T., York P., He Y., Zhang J. Quantification of Swelling and Erosion in the Controlled Release of a Poorly Water – Soluble Drug Using Synchrotron X – ray Computed Microtomography. The AAPS J. Vol. 15, Núm. 4. (2013) 1030.

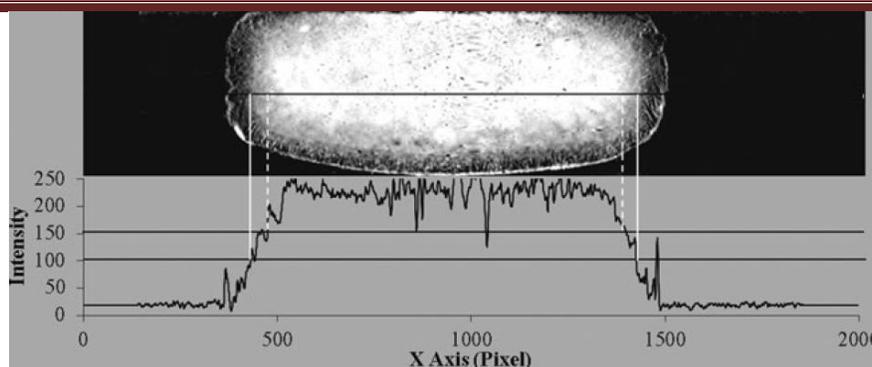


Figura 152. “Los criterios cuantitativos para distinguir la parte frontal de la erosión, el frente de difusión y el frente de hinchamiento con el perfil de la línea del corte vertical de la muestra a 0.5 h (la parte delantera con valor gris de 18 es el frente de erosión, 100 es el frente de difusión y 150 es el frente de hinchabilidad; la parte intermedia entre la parte delantera de la erosión y el frente de hinchabilidad es la capa de hidratación).”²⁴⁴

Los rayos X pueden dirigirse a modelos animales o en estudios con voluntarios humanos para observar la ubicación del comprimido mediante esta técnica y mostrar los resultados obtenidos a un tiempo predefinido. V. gr. en los estudios realizados por Elkheshen et al. utilizan perros Beagle de los cuales predefinen tiempos desde 30 minutos hasta 4 horas.

9.4 Evaluaciones de la liberación o estudios de disolución

Por lo general se utilizan seis comprimidos por formulación y se puede utilizar diferentes tipos de aparatos de disolución tipo I, II, etc. en fluido gástrico simulado (HCl 0.1 N) utilizando 900 mL de este, a una temperatura de 37 ± 0.5 °C, la velocidad de rotación puede variar de 50 – 100 rpm y las muestras son analizadas por espectrofotometría.

9.5 Estudios *in vivo*

Utilizando voluntarios sanos de acuerdo a los principios éticos y estándares en la Declaración de Helsinki y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) / Buenas Prácticas Clínicas (GCP), en las cuales se debe de predefinir el tipo de comida que se les dará, de acuerdo con los estudios realizados por Mostafavi A. et al. se les da un desayuno 30 minutos antes de la administración y una comida ligera 5 horas después de la administración de las formulaciones de prueba, a los voluntarios se les provee de una de las formulaciones experimentales gastroresistentes o una convencional (liberación inmediata) con 200 mL de agua, se les puede asignar diferentes tomas de agua extra 200, 250 y 400 mL a 2, 4 y 8 horas después de la administración del comprimido. Se debe predefinir los tiempos de muestreo sanguíneo en intervalos dentro de las 24 horas después de la administración. Se realiza un análisis por HPLC.

Otra forma de evaluar es mediante el uso de animales experimentales como ratas, conejos o puercos, en los cuales se toman muestras de 10 mL de la vena yugular a diferentes tiempos, se puede dejar una toma libre de agua y se alimenta a las 6 horas después de la administración, el cual es un tiempo cercano al estudio en humanos, utilizando HPLC de igual manera y/o utilizando la combinación con espectrofotometría de masas. En diversas referencias se hace mención de la centrifugación de la muestra sanguínea a 3000 rpm y congelamiento hasta su utilización para ambos casos. Estos estudios *in vivo* pueden determinarse de igual forma cualitativamente, haciendo un seguimiento del comprimido en el organismo con el apoyo de los estudios de imagen específicamente utilizando rayos X.

²⁴⁴ Yin X., Li H., Guo Z., Wu L., Chen F., de Matas M., Shao Q., Xiao T., York P., He Y., Zhang J. Quantification of Swelling and Erosion in the Controlled Release of a Poorly Water – Soluble Drug Using Synchrotron X – ray Computed Microtomography. The AAPS J. Vol. 15, Núm. 4. (2013) 1031.



X. Desarrollo experimental

10.1 Materiales, sustancias, reactivos, instrumentos y equipos

Los materiales utilizados durante el desarrollo experimental fueron:

Tabla 55. Material para la elaboración de formulaciones y reactivos.

Nombre comercial	Materia prima – Excipientes	Función	Procedencia
Avicel PH 102®	MCC	Diluyente	FMC Health & Nutrition
Emcompress®	Fosfato dibásico de calcio (FDiBCa)	Diluyente	Nutrer
Manitol		Diluyente	LEMF
Sorbitol		Diluyente	LEMF
Pharmatose® DCL 21	Lactosa anhidra	Diluyente	
Bicarbonato de sodio(NaHCO ₃)	Bicarbonato de sodio	Agente formador de gas	LEMF
Alubra™ PG – 100	Estearil fumarato sódico	Lubricante	FMC Health & Nutrition
Pharmacoat® Grado 615 Viscosidad 15 cp	HPMC	Polímero	Shin-Etsu
Metolose® 90SH - 100 SR	HPMC	Polímero	Shin-Etsu (DVA)
Metolose® 90SH - 4000 SR	HPMC	Polímero	Shin-Etsu (DVA)
Metolose® 90SH - 100000 SR	HPMC	Polímero	Shin-Etsu (DVA)
SeaSpem® PF NF	Carragenina iota	Polímero	FMC Health & Nutrition
Viscarin® GP 209 NF	Carragenina lambda	Polímero	FMC Health & Nutrition
Protanal® LF120M	Alginato sódico	Polímero	FMC Health & Nutrition
Protanal® LF200M	Alginato sódico	Polímero	FMC Health & Nutrition
Protanal® SD – LB	Alginato sódico	Polímero	FMC Health & Nutrition
Carbopol® 934 polímero	Carbómero	Polímero	Lubrizol
Reactivos			
HCL 0.1 N	Ácido clorhídrico	Medio de disolución	LEMF
Agua destilada	Agua destilada	Medio de disolución	LEMF

Material de vidrio:

- Vasos de precipitado de 100 mL
- Probetas de 100 mL

Material de plástico:

- Cucharones
- Bolsas
- Charolas para pesado 46x46x8 mm
- Charolas para pesado 85x85x24 mm



Equipo e instrumentos:

- Malla # 20 con base
- Friabilizador Mayasa® Modelo FTM45-1
- Micro espátulas

Instrumentos:

- Balanza analítica Mettler Toledo Modelo PG 503-S
- Balanza de precisión OHAUS ADVENTURER™PRO Modelo AV2101
- Prensa hidráulica (Carver Press Modelo C)
- Punzón y matriz (11 mm de diámetro formato plano)
- Durómetro Varian® VK200
- Cronómetro Tranceable® nano™ timer

10.2 Planteamiento de la formulación

Se efectuó el desarrollo de varias formulaciones para compresión directa en las cuales se eligieron 4 diferentes tipos de polímero de los que presentan variadas características de hinchamiento y propiedades de compresión.

De forma paralela se discriminó el tipo de agente formador de gas durante la investigación bibliohemerográfica en el cual de los 3 agentes formadores de gas encontrados en la investigación (ácido cítrico, NaHCO_3 , CaCO_3) de acuerdo a diferentes referencias, se obtienen mejores resultados de flotabilidad con NaHCO_3 . Aunado a lo anterior se eligieron 5 diluentes más comunes en el proceso de la compresión directa (MCC – Avicel® pH102, Emcompress® – fosfato dibásico de calcio, manitol, sorbitol y Pharmatose® DCL 21 – lactosa).

Así como diferentes viscosidades y/o pesos moleculares, grado de sustitución de los polímeros HPMC, alginato y carragenina.

10.3 Manufactura de las formulaciones

Los materiales se pesaron en una balanza de precisión Ohaus Adventurer™ PRO modelo AV2101, se prepararon 60 g de cada formulación.

El polímero, diluyente y agente formador de gas se pasaron por una malla No.20 y posteriormente se transfirió la mezcla a una bolsa de plástico.

El proceso de mezclado se realizó con una bolsa de plástico durante 10 minutos de forma consecutiva se adicionó el lubricante y se mezcló otros 3 minutos. De acuerdo a las tablas 56, 57 y 58:



En la tabla 56 se muestran las formulaciones utilizadas en los estudios preliminares, los cuales se visualizan en los anexos 2.

Tabla 56. Formulaciones preliminares en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g.

Formulación en % (peso / peso) -----> Lote 60 g				
Función	Ingrediente	% (peso / peso)	mg por tableta	Lote 60 g (g)
Polímero (formador de película)	HPMC 15 cp	30.0	150.0	18.0
	Alginato sódico			
	ι-carragenina			
	Carbopol® 934			
Formador de gas	NaHCO ₃	17.5	87.5	10.5
	CaCO ₃			
Lubricante	Estearil fumarato sódico	1.0	5.0	0.6
Diluyente	Celulosa microcristalina	c.b.p. 100 %	257.5	30.9
	Fosfato dibásico de Calcio			
	Lactosa			
	Manitol			
	Sorbitol			
Comprimido	Mezcla de polvo	100 %	500 mg	-----

En la tabla 57 se presentan las formulaciones con 30% de polímero y 17.5% del agente formador de gas para evaluar los comprimidos flotantes con respecto a la variación del porcentaje de polímero 20, 30 y 40%, y la variación del porcentaje del agente formador de gas 10, 17.5 y 25%. (En los anexos 1 se muestran el resto de las tablas).

Tabla 57. Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g.

Formulación en % (peso / peso) -----> Lote 60 g				
Función	Ingrediente	% (peso / peso)	mg por tableta	Lote 60 g (g)
Polímero (formador de película)	HPMC (Metolose® 90SH - 100000 SR)	30.0	150.0	18.0
	Alginato sódico (Protanal® LFM200M)			
	λ-carragenina (Viscarin® GP 209 NF)			
Formador de gas	NaHCO ₃	17.5	87.5	10.5
Lubricante	Estearil fumarato sódico (Alubra™ PG-100)	1.0	5.0	0.6
Diluyente	Celulosa microcristalina (Avicel® PH 102)	c.b.p. 100 %	257.5	30.9
Comprimido	Mezcla de polvo	100 %	500 mg	-----

En la tabla 58 se presentan las formulaciones fijando el porcentaje de polímero al 30% y de igual forma fijando el porcentaje del agente formador de gas al 17.5 % para observar el impacto entre polímeros y entre las viscosidades de HPMC y alginato sódico.



Tabla 58. Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g.

Formulación en % (peso / peso) -----> Lote 60 g				
Función	Ingrediente	% (peso / peso)	mg por tableta	Lote 60 g (g)
Polímero (formador de película)	HPMC (Metolose® 90SH - 100000 SR)			
	HPMC (Metolose® 90SH - 4000 SR)			
	HPMC (Metolose® 90SH - 100 SR)			
	HPMC 15cp			
	Alginato sódico (Protanal® LF 200M)	30.0	150.0	18.0
	Alginato sódico (Protanal® LF 120M)			
	Alginato sódico (Protanal® SD - LB)			
	λ-carragenina (Viscarin® GP 209 NF)			
Formador de gas	NaHCO ₃	17.5	87.5	10.5
Lubricante	Estearil fumarato sódico (Alubra™ PG-100)	1.0	5.0	0.6
Diluyente	Celulosa microcristalina (Avicel® PH 102)	c.b.p. 100 %	257.5	30.9
Comprimido	Mezcla de polvo	100 %	500 mg	-----

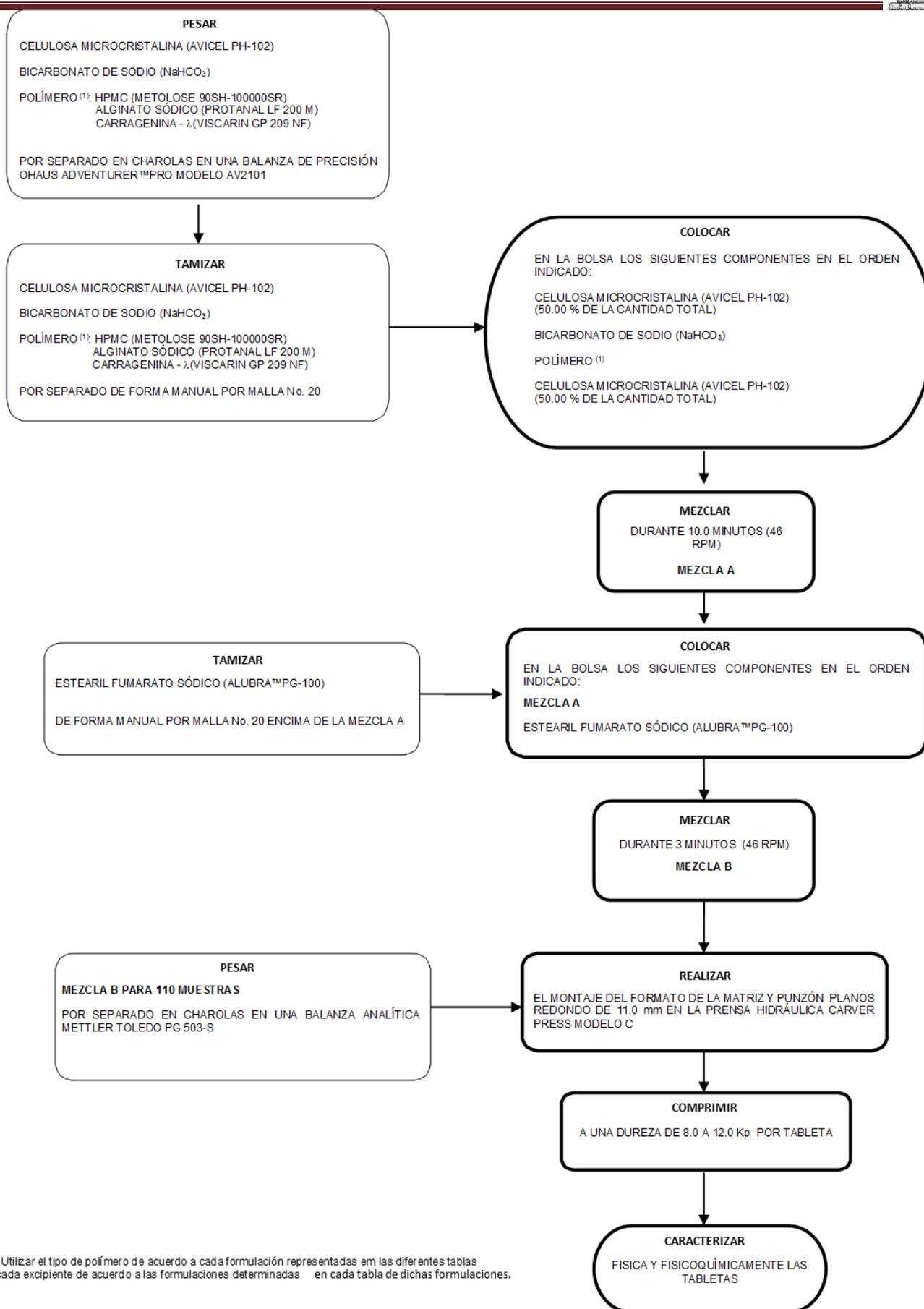
10.4 Compresión de las mezclas

La compresión se realizó mediante compresión directa y se usó una prensa hidráulica Carver Press Modelo C. Se pesó de forma individual 120 muestras de 500.0 mg de cada una de las formulaciones mencionadas con antelación, en una balanza analítica Mettler Toledo Modelo PG 503 – S; la matriz fué llenada de forma manual y se utilizaron punzones planos de 11 mm de diámetro, con un tiempo de compresión de 5 segundos aproximadamente exacto. En el siguiente punto se presentan dos diagramas de proceso el primero con un resumen de las operaciones principales con el uso de imágenes para un mayor entendimiento y en el segundo con el uso de un diagrama de bloques o de flujo de como se realizó todo el proceso.



10.5 Diagrama del proceso





(1) Utilizar el tipo de polímero de acuerdo a cada formulación representadas en las diferentes tablas
Nota: Pesar cada excipiente de acuerdo a las formulaciones determinadas en cada tabla de dichas formulaciones.



10.6 Caracterización de los comprimidos

10.6.1 Peso promedio

Se determinó el peso de 20 comprimidos y se calculó el peso promedio de este conjunto de datos para cada una de las formulaciones. Para esta prueba se utilizó una balanza analítica Mettler Toledo.

10.6.2 Dureza y resistencia a la ruptura

Se determinó la dureza y en conjunto con los datos de esta, se determinó la resistencia que tienen a la ruptura 10 comprimidos y se calcularon los promedios de la dureza de este conjunto de datos para cada una de las formulaciones. Se empleó un durómetro Varian® VK200



Figura 153. Durómetro Varian® VK200.

La resistencia a la ruptura se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\sigma_x = \frac{2F}{\pi * D * h} [=] \frac{N}{m^2} \quad \text{ó} \quad \frac{N}{mm^2} [=] MPa$$

Donde F es la fuerza de ruptura, π es la constante circular, D es el diámetro del comprimido y h es la altura o espesor del comprimido.

10.6.3 Friabilidad

Se ensayó mediante el peso de 10 comprimidos y estos se sometieron a un friabilizador Mayasa® Modelo FTM45 – 1, se fijaron las condiciones de operación a 25 rpm durante un tiempo de cuatro minutos, al finalizar el tiempo, se evaluó de forma física si los comprimidos no tienen defectos demasiado visibles verbigracia laminación, al no presentar estos defectos se procedió a pesar nuevamente los comprimidos que se sometieron al desgaste y finalmente se calculó el porcentaje de friabilidad. Este estudio se realizó para cada una de las formulaciones.



Figura 154. Friabilizador Mayasa® Modelo FTM45 – 1.



10.6.4 Tiempo de retraso flotante

Se obtuvo de 20 comprimidos y se realizó colocando el comprimido en un vaso de precipitado de vidrio que contenía 100 mL de HCl 0.1N, este se empezó a evaluar desde que el comprimido entró en contacto con el medio ácido, se utilizó un cronómetro hasta su ascensión a la superficie del medio donde se detuvo el cronómetro, este tiempo que tardó en lograr su flotabilidad es lo que se evaluó como tiempo de retraso flotante siempre y cuando este fue constante. Como lo podemos observar en la figura siguiente:

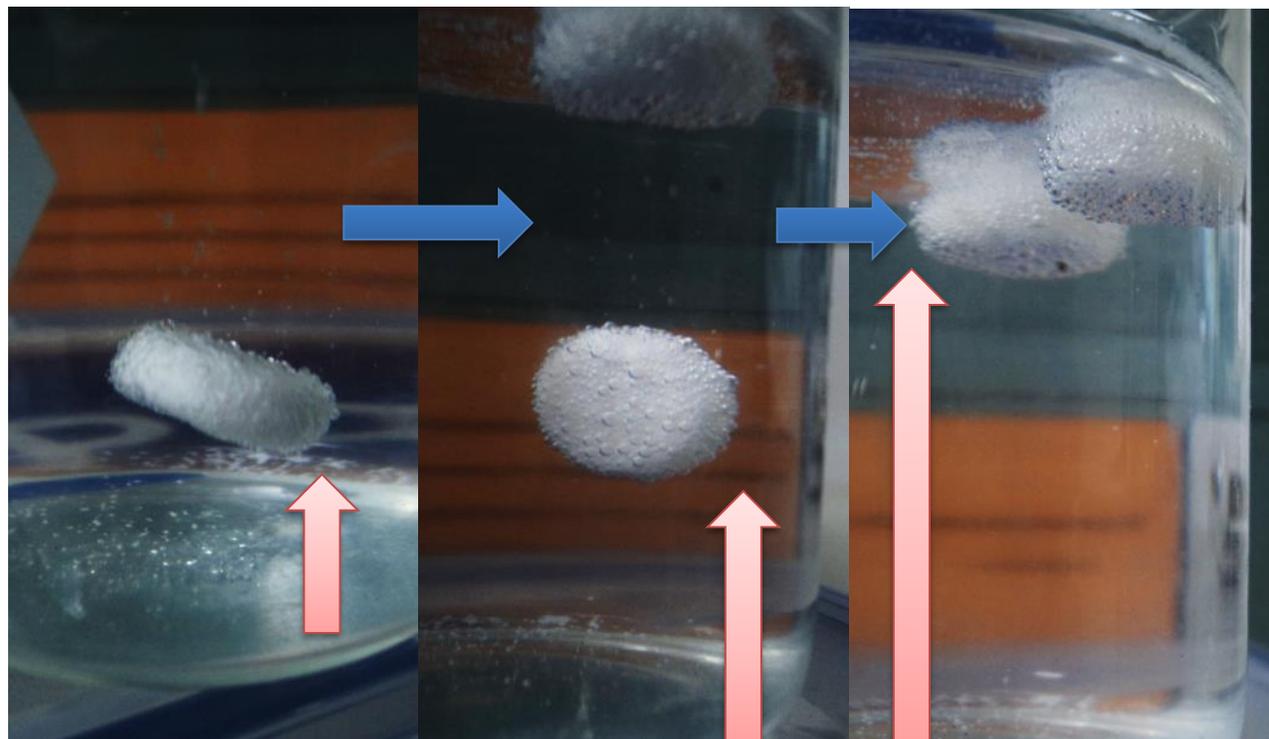


Figura 155. Evaluación del tiempo de retraso flotante.

10.6.5 Tiempo total de flotabilidad

Se determinó de 10 comprimidos, esta caracterización se realizó de manera simultánea con la del tiempo de retraso flotante y a las mismas condiciones de prueba se tuvieron en un vaso de precipitado de vidrio con 100 mL de HCl 0.1 N, se evaluó el tiempo en el cual se mantuvo a flote el comprimido, es decir, el lapso de tiempo desde que asciende este hasta la superficie del medio hasta que se vio abatida su flotabilidad u ocurrió su desintegración. Se determinó utilizando un cronómetro y se consideró favorable los resultados que estuvieron aproximadamente a 6 horas de flotabilidad.

10.6.6 Hinchabilidad

➤ Capacidad de hinchamiento

Se obtuvo de 5 comprimidos y se efectuó del siguiente modo: se pesó el comprimido (W_1) y se colocó en un vaso de precipitados el cual contenía 100 mL de HCl 0.1 N. A intervalos de tiempo regulares (10 y 30 min. posteriormente a 1, 3, 6, 12 y 24 horas), las tabletas se retiraron y el exceso de líquido de la superficie se retiró con cuidado con papel filtro. Acto seguido la tableta hinchada se volvió a pesar W_2 . Se calculó el índice de hinchamiento (SI) mediante la siguiente fórmula:

$$SI = (W_2 - W_1) / W_1$$



➤ Aumento del volumen de la matriz

Se determinó a partir de 5 comprimidos, se realizó midiendo el diámetro y espesor del comprimido, y después fue colocado en 100 mL HCL 0.1 N en un vaso de precipitado de vidrio, posteriormente la tableta se sacó del medio a diferentes tiempos (10 y 30 min. posteriormente a 1, 3, 6, 12 y 24 horas), se medieron las propiedades mencionadas con antelación utilizando un vernier.

Se midió a partir de 5 comprimidos en los cuales se utilizó una hoja milimétrica, se determinaron previamente las dimensiones de la tableta y con posterioridad se colocó en 100 mL de HCL 0.1 N y agua destilada en un vaso de precipitado de vidrio, la tableta fue extraída a diferentes tiempos (10 y 30 min. posteriormente a 1, 3, 6, 12 y 24 horas) y se determinó las nuevas dimensiones con el papel milimétrico y se observó el seguimiento del volumen en la matriz.

Mediante estas dos técnicas se determinó la hinchabilidad axial y radial de los comprimidos en conjunto con el uso de curvas de diámetro y espesor en función del tiempo de exposición antes mencionado.

10.6.7 Densidad

Al tener comprimidos cilíndricos por el uso de punzones de formato plano se determinó la densidad utilizando los promedios del espesor y el diámetro mediante cualquiera de las siguientes ecuaciones:

$$\text{Comprimido de forma cilíndrica: } V = \pi r^2 h \quad \text{y} \quad \delta = \frac{m}{v}$$

Donde V es el volumen del comprimido, r es el radio de la tableta, h es el espesor de la tableta, m es la masa de la tableta, y δ es la densidad del comprimido.

Al relacionar las dos ecuaciones se dejó el cálculo en una sola ecuación como se muestra a continuación:

$$\delta = \frac{W}{\left[\left(\frac{M}{2}\right)^2 \times \pi \times h\right]}$$

Donde W es la masa de la tableta, M es el diámetro de la tableta, π es la constante circular, y h es la altura de la tableta. La densidad se evaluó mediante curvas en función del tiempo de exposición.

10.6.8 Fuerza boyante

Esta se determinó mediante cálculos utilizando los promedios de igual forma de las masas, espesores y diámetros, utilizando las siguientes ecuaciones:

$$F = F \text{ bouy} - F \text{ grav}$$

$$F = \left(df - \frac{M}{V} \right) gV$$

Donde F es la fuerza total vertical (masa resultante del objeto), g es la aceleración de la gravedad, df es la densidad del fluido, ds es la densidad del objeto, M es la masa del objeto y V es el volumen del objeto.

Por convención, una masa resultante positiva significa que la fuerza F es ejercida en dirección positiva y que el objeto es factible para flotar, sin embargo, una masa resultante negativa significa que la fuerza F actúa de forma descendiente y que el objeto se hunde.



El análisis dimensional correspondiente resultó de la siguiente manera:

$$F = \left(\frac{g}{cm^3} - \frac{g}{cm^3} \right) \left(\frac{m}{s^2} \right) (cm^3) = \left(\frac{g}{cm^3} \right) \left(\frac{m}{s^2} \right) (cm^3) = (g) \left(\frac{m}{s^2} \right) \text{ ó } (g) \left(\frac{m}{s^2} \right) \left(\frac{1 Kg}{1000 g} \right) = (Kg) \left(\frac{m}{s^2} \right) = [N]$$

10.6.9 Evaluaciones de imagen

➤ Evaluación macroscópica de la evolución de las matrices

Se realizó tomando videos y fotografías de cada sistema con una cámara digital y de video a diferentes tiempos de exposición 10 y 30 min., 1, 3, 6, 12 y 24 h, lo cual nos dio una perspectiva del seguimiento de las matrices en función del tiempo mediante el estudio de imagen efectuado dentro y fuera del medio de disolución, HCl 0.1 N y agua destilada, así como la evolución de las capas gelosas hasta su completa hidratación de la matriz en función del tiempo.

➤ Microscopía electrónica de barrido

Se realizaron diversas microfotografías de los sistemas antes y después de la exposición al medio de disolución HCl 0.1 N de las cuales se tomaron las superficies a 45x y 450x, la vista de los cortes transversales a 45x y 200x, se tomaron para evaluar la topografía, textura y morfología de los comprimidos, así como para evidenciar la erosión y relajación de los sistemas mediante formación de canales de poros.



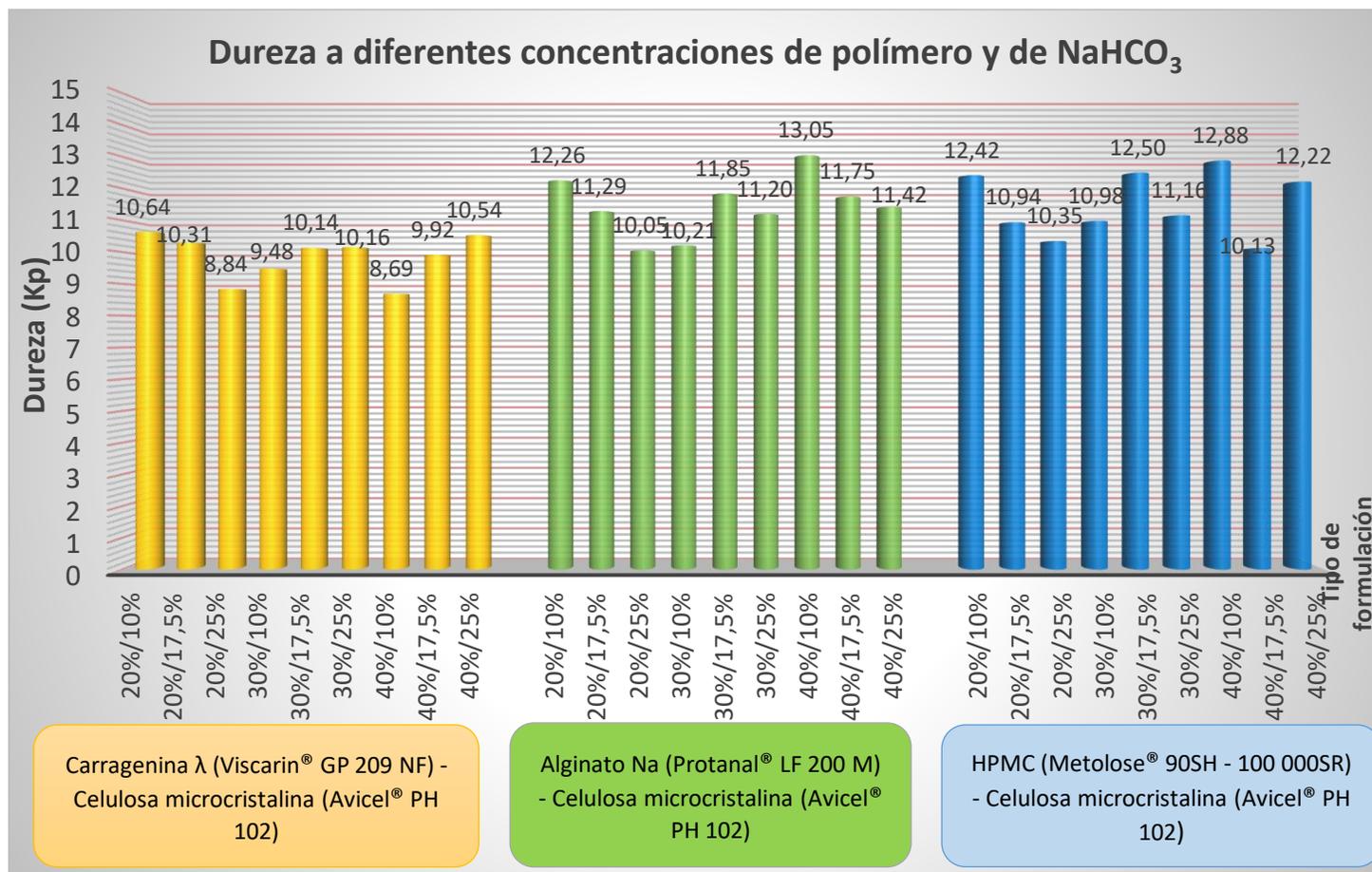
Figura 156. Microscopio electrónico de barrido.



XI. Resultados y discusión

11.1 Caracterización de los comprimidos

11.1.1 Dureza



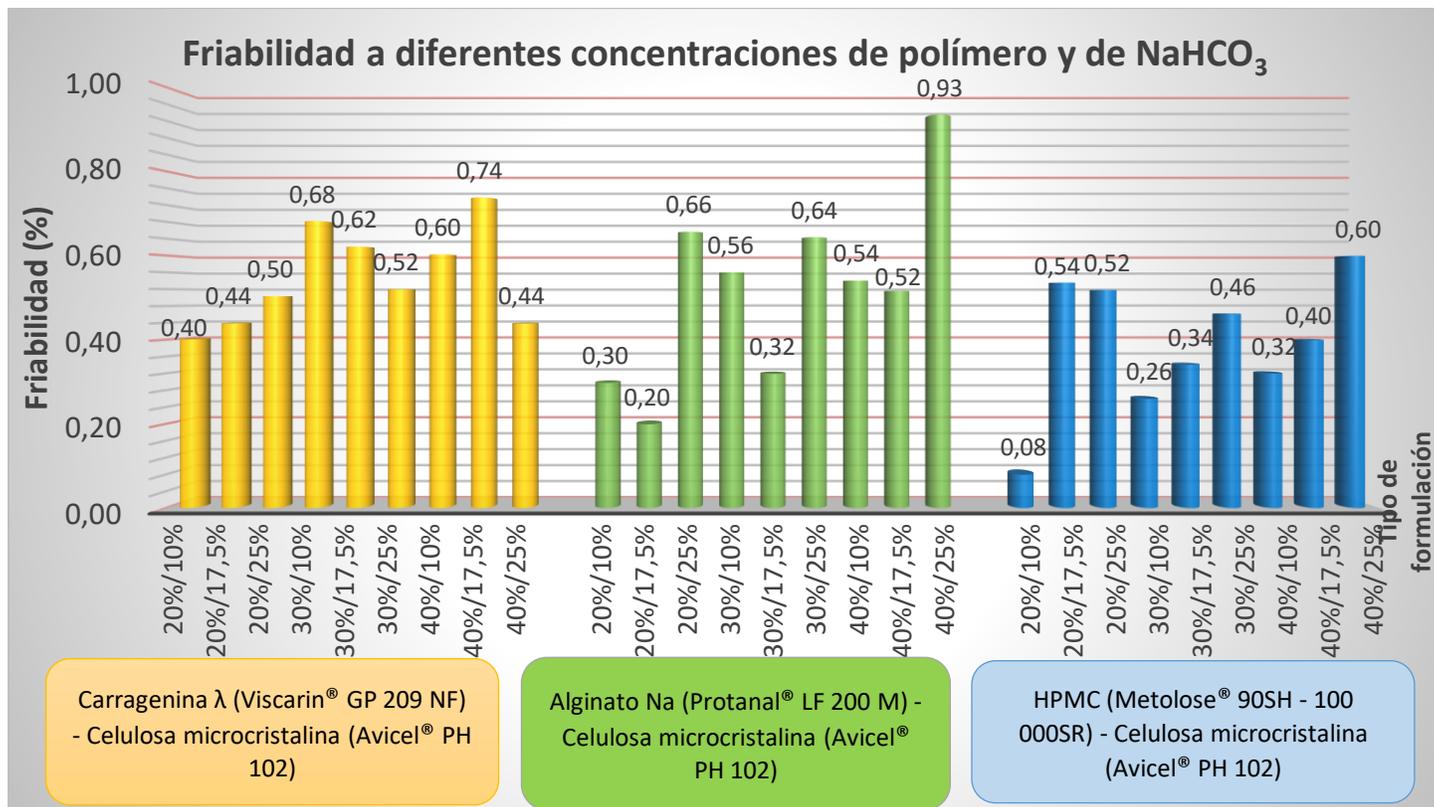
Gráfica 1. Dureza de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M) y HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40% y NaHCO₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

En términos generales el gráfico 1 muestra que para los diferentes sistemas se logró mantener el proceso lo mejor controlado posible, se utilizó diferentes fuerzas de compactación y se obtuvo un rango de durezas de 8 – 13 Kp, además que en estudios preliminares realizados durante este trabajo se observó que la dureza no es un parámetro que impacte ni determine de forma significativa las respuestas de tiempo de retraso flotante y flotabilidad, estos estudios preliminares se evidencian en los anexos 2 del presente trabajo.

En los primeros estudios se trabajaron con diferentes fuerzas de compactación de las cuales se obtuvieron intervalos de 2 Kp a 13 Kp de dureza y se demostró que no existe diferencia significativa por el incremento de dureza en las variables de tiempo de retraso flotante, flotabilidad e hinchabilidad (ver las tablas 91, 92 y 93 de los resultados en los anexos 2), por lo que la dureza no es un factor determinante para permitir la flotabilidad o para el resto de los factores ya descritos dentro del intervalo mencionado.



11.1.2 Friabilidad



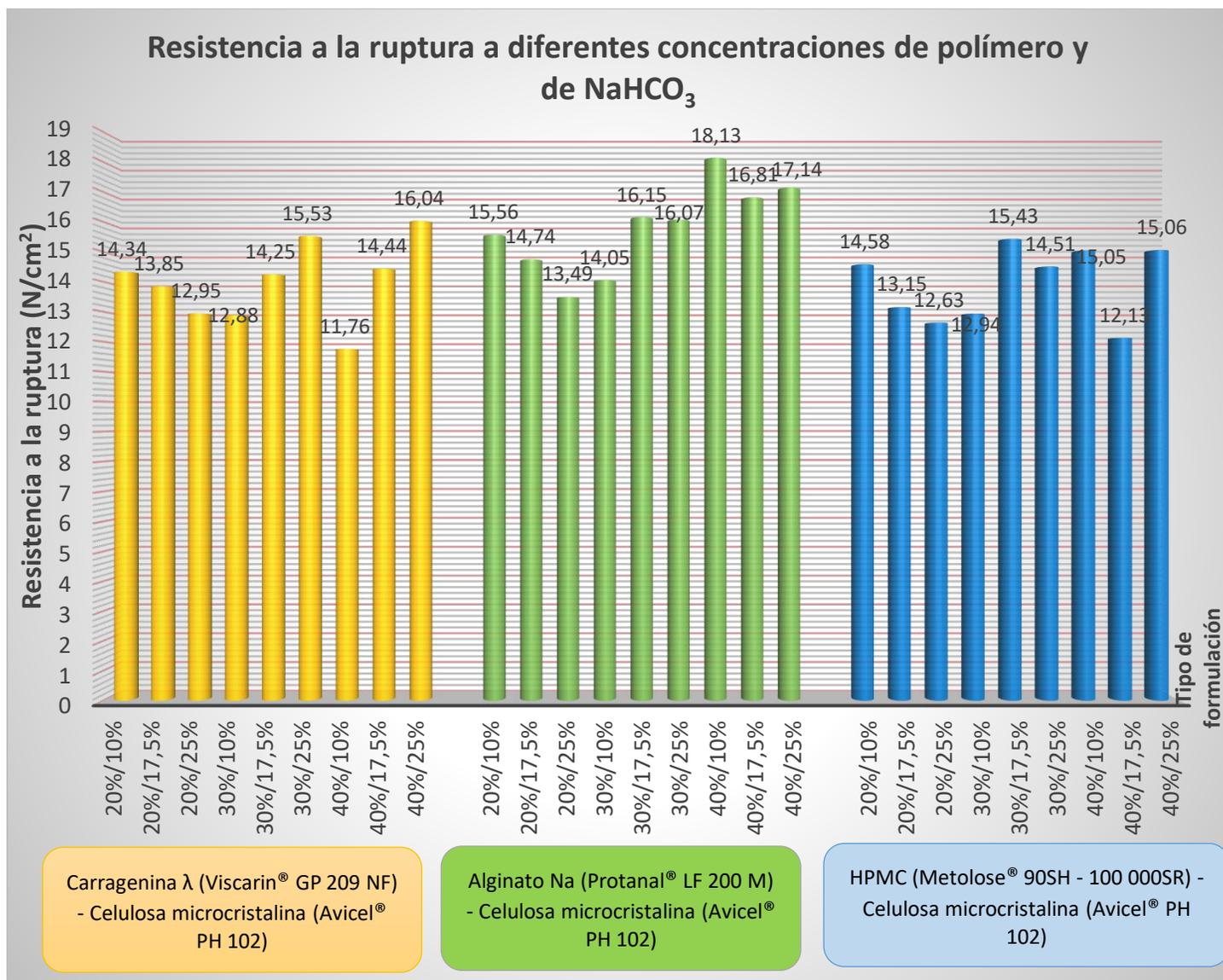
Gráfica 2. Friabilidad de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M) y HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40% y NaHCO₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

Esta prueba mide la resistencia a la abrasión o al desgaste que presentan los comprimidos (evaluación de su integridad física) durante su manipulación desde su elaboración hasta la administración de este por su usuario final, pasando por ende por el envasado y transporte puntos críticos para el desgaste de los comprimidos. El gráfico 2 evidenció que todos los sistemas presentan friabilidades bajas obteniéndose un máximo de 0.93 % para 40 % alginato – 25 % NaHCO₃ y la mínima de 0.08 % para el sistema de 20 % HPMC – 10 % NaHCO₃.

Se consideró que las tabletas tienen buenas características de dureza y friabilidad de acuerdo con lo indicado en los capítulos generales <1216> de friabilidad y <1217> de fuerza de ruptura de la USP 37, así como el diseño de espacio generado en los estudios previos y en las referencias, lo cual indican una alta resistencia al desgaste, por lo tanto, buenas características de compactabilidad.



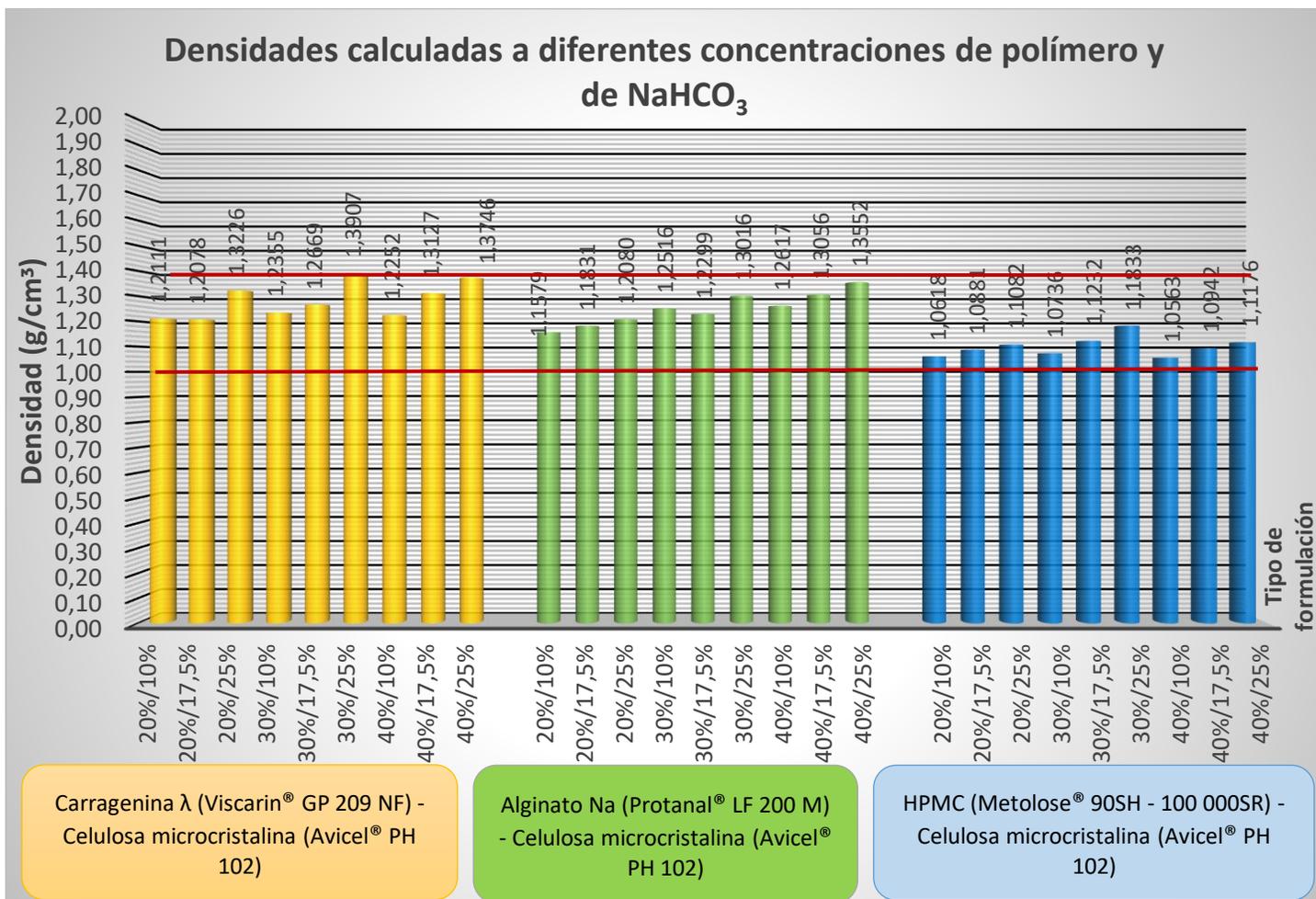
11.1.3 Resistencia a la ruptura



Gráfica 3. Resistencia a la ruptura de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M) y HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40% y NaHCO₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.



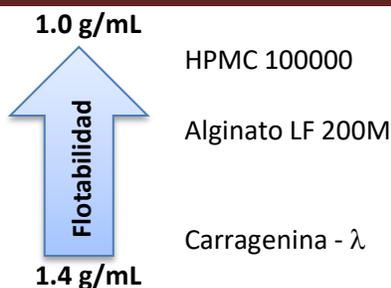
11.1.4 Densidad



Gráfica 4. Densidades calculadas de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M) y HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40% y NaHCO₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

La densidad de los comprimidos se calculó por medio del diámetro y el espesor, se usó la ecuación del apartado 9.1.11 en la pág. 166, como se ha mencionado con antelación los sistemas de baja densidad, menor a 1 g/mL *per se* tienen características flotantes y para el hundimiento en los fluidos gástrico estos sistemas deben tener al menos una densidad de 1.4 g/mL. La densidad es una variable la cual impacta en los tiempos de retraso flotante como se observó en términos generales, las densidades menores las presentan los sistemas a base de HPMC seguido de alginato y carragenina. Se comparó con los tiempos de retraso flotante y los mejores tiempos para lograr la flotabilidad de igual forma en términos generales correspondieron a los sistemas de HPMC seguido de alginato y al final carragenina, estos últimos sistemas no presentaron constancia en los tiempos de retraso flotante al tener un intervalo más amplio comparado con los demás sistemas. Por lo cual las matrices poliméricas con valores de densidad más cercanos al valor de referencia pueden tener características flotantes de forma más rápida, los sistemas de carragenina fueron las matrices que tuvieron mayores densidades y presentaron el efecto flotante de forma más retardada. Por lo tanto, de acuerdo a los sistemas de baja densidad se infirió el tiempo de retraso flotante del siguiente modo de acuerdo a las densidades presentadas en el gráfico:

Tiempo de retraso flotante basado en las densidades de los comprimidos iniciales:



Considerando que la densidad de los comprimidos está relacionada con la porosidad intra e interparticular, se consideró que mientras menor sea la densidad mayor es esta porosidad y, en consecuencia, un menor tiempo de retraso flotante, debido a una mayor cantidad de espacios ocupados por el aire. Por consiguiente, los sistemas de HPMC son los que presentaron las menores densidades, en contacto con el medio ácido esta densidad decreció y, por lo tanto, fueron en general los sistemas que presentaron primero el efecto flotante seguido de alginato y por último carragenina. "Por lo general las formulaciones flotantes se preparan a partir de matrices hidrófilas, las cuales tienen una densidad menor a uno o con una densidad de gotas por debajo de uno después de la inmersión en fluidos gástricos debido al fenómeno de hinchamiento."²⁴⁵

11.1.5 Imagenología – Microscopía electrónica de barrido.

Microfotografías de los sistemas a base de carragenina- λ



Figura 157. MEB - Parte superior del comprimido a un aumento de 45x.

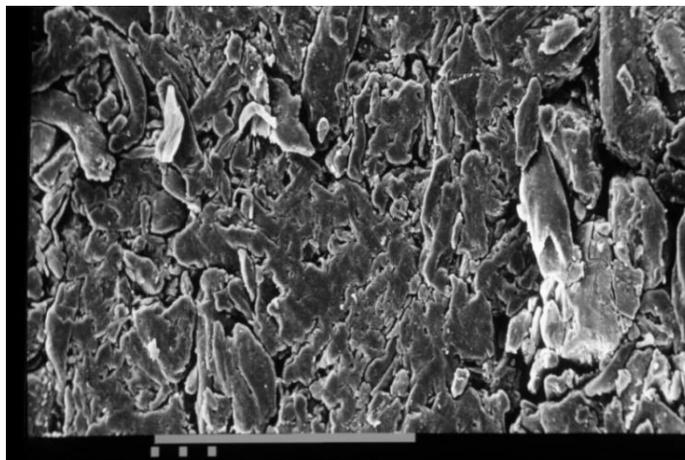


Figura 158. MEB - Parte superior del comprimido a un aumento de 450x.

²⁴⁵ Sheth, P.R.; Tossounian, J. The hydrodynamically balanced system (HBS™): a novel drug delivery system for oral use. Drug Dev. Ind. Pharm. 1984, 10, 313- 339.

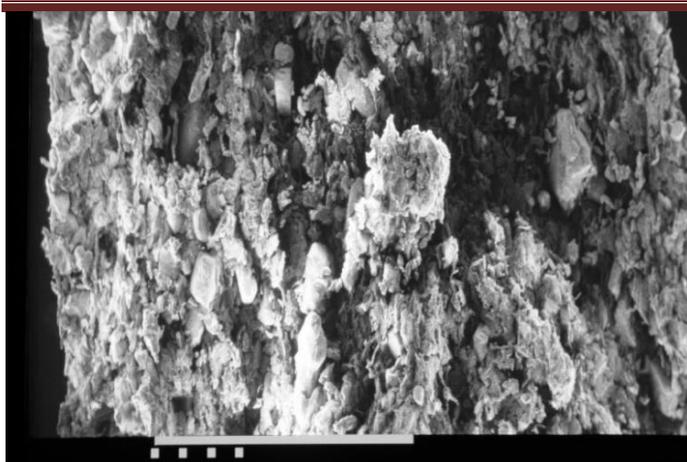


Figura 159. MEB - Corte transversal del comprimido a un aumento de 45x.

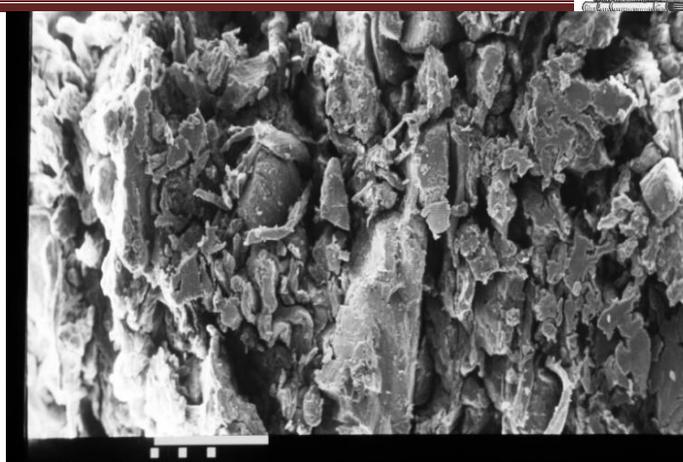


Figura 160. MEB - Corte transversal del comprimido a un aumento de 200x.

Microfotografías de los sistemas a base de alginato LF 200M

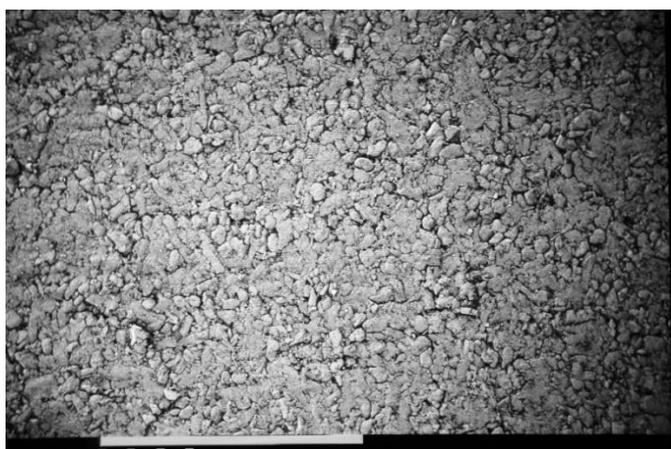


Figura 161. MEB - Parte superior del comprimido a un aumento de 45x.

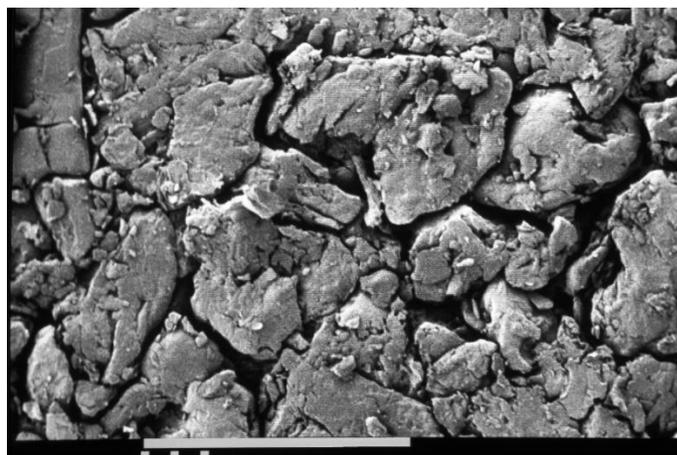


Figura 162. MEB - Parte superior del comprimido a un aumento de 450x.

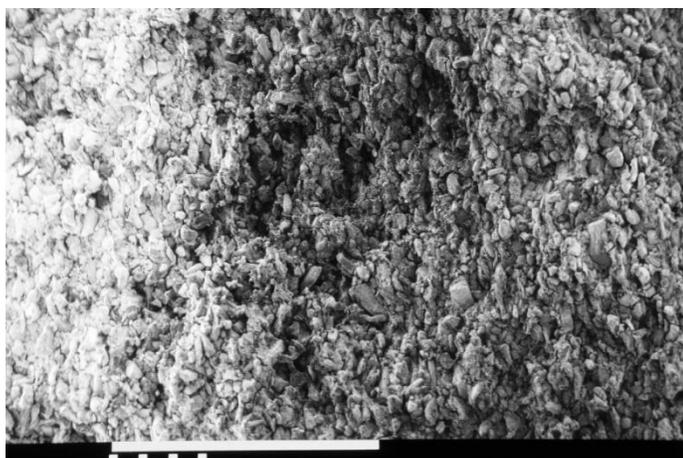


Figura 163. MEB - Corte transversal del comprimido a un aumento de 45x.

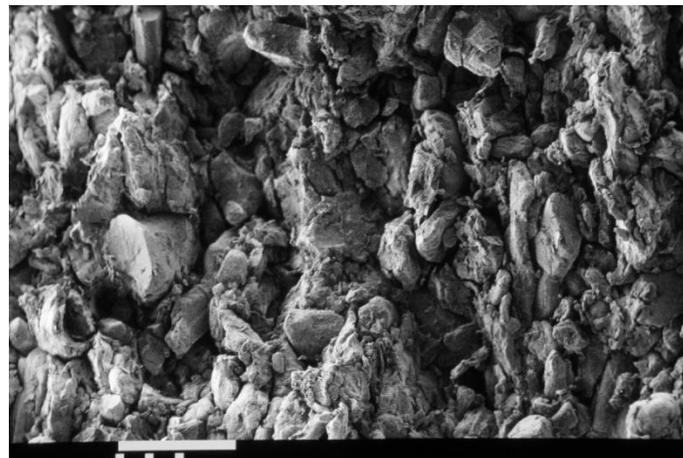


Figura 164. MEB - Corte transversal del comprimido a un aumento de 200x.

Microfotografías de los sistemas a base de HPMC 100000

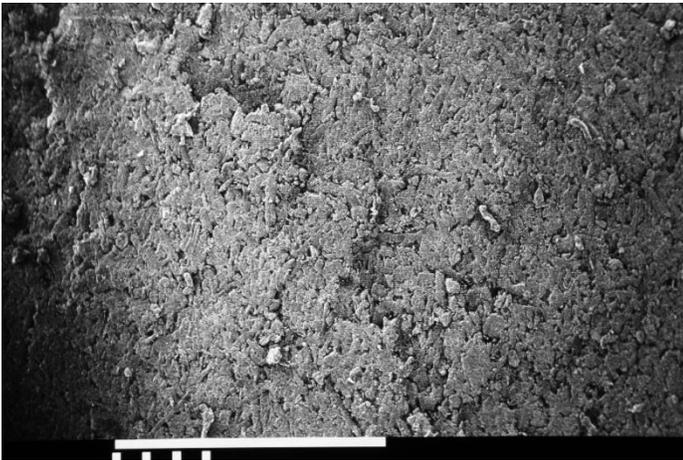


Figura 165. MEB - Parte superior del comprimido a un aumento de 45x.

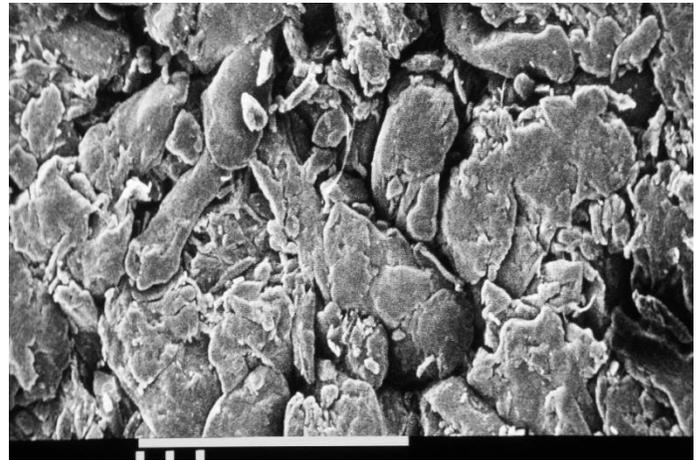


Figura 166. MEB - Parte superior del comprimido a un aumento de 450x.

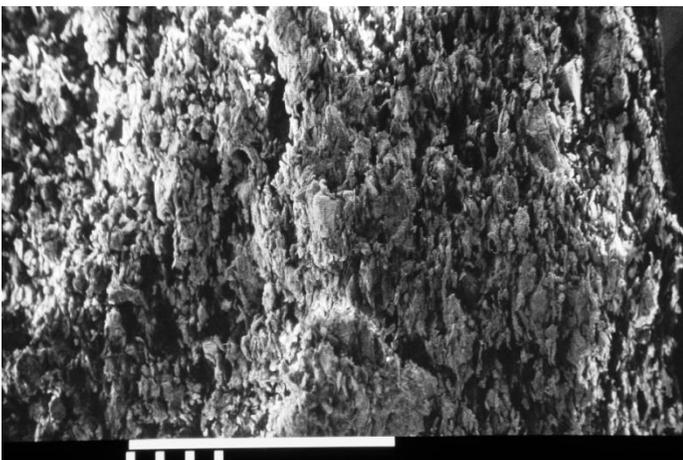


Figura 167. MEB - Corte transversal del comprimido a un aumento de 45x.

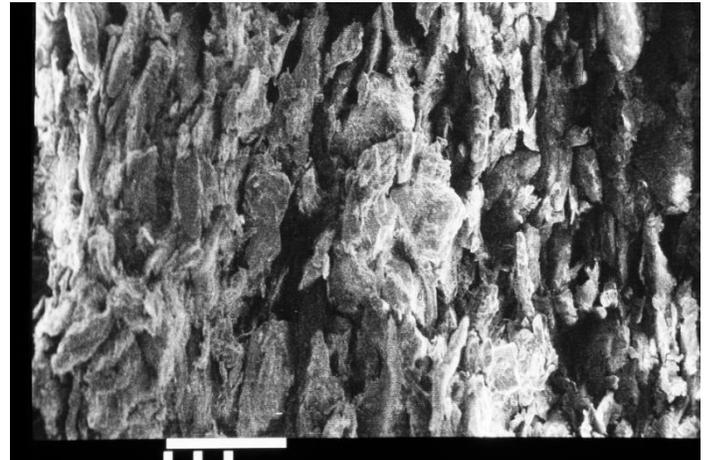


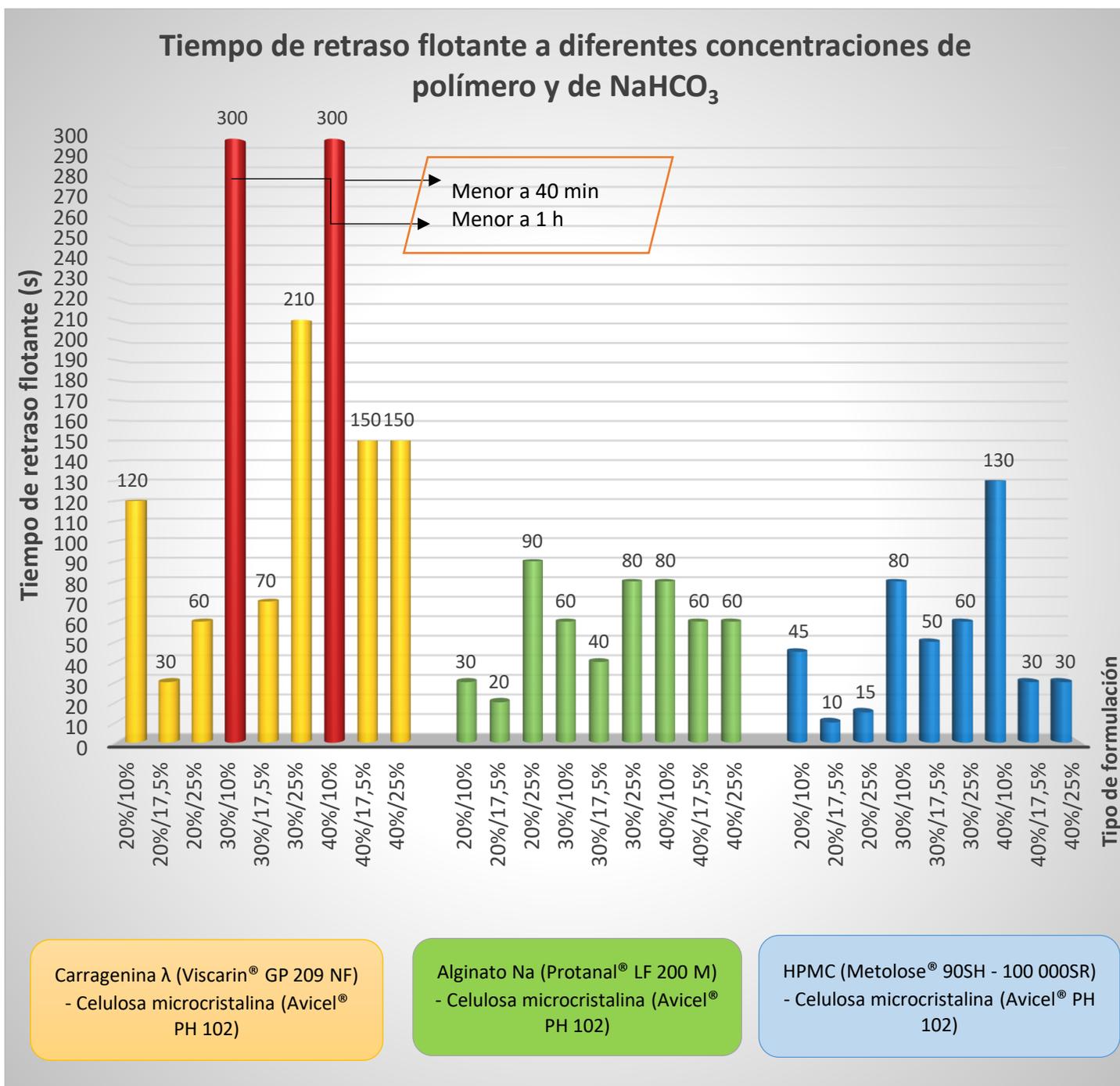
Figura 168. MEB - Corte transversal del comprimido a un aumento de 200x.

En las fotografías realizadas por MEB se pudo observar la deformación plástica de las partículas (mencionado en la parte 7.5.1 y 7.5.2 de las bases teóricas), debido a que las formulaciones contienen MCC y presentan este tipo de mecanismo, aunado a esto se pudieron observar puntos de uniones interparticulares típico del mecanismo por deformación plástica tal y como se puede apreciar en las figuras 158, 162 y 166 de los sistemas de carragenina, alginato y HPMC respectivamente. En las matrices vistas a un aumento de 45x se observaron similitudes en la superficie para los sistemas de carragenina y HPMC, con respecto al sistema de alginato se observó menos homogénea la parte superficial del comprimido distinguiéndose partículas de menor tamaño dispersas en esta. En las fotomicrografías de los cortes transversales se apreció los poros inter e intra particulares, lo cual nos confirmó el uso de sistemas porosos. Por medio de estos poros ocurrió la inmersión hacia el núcleo de la matriz polimérica subsecuentemente se presentaron los efectos de relajación de las cadenas poliméricas de la matriz y el hinchamiento de la misma.



11.2 Caracterización de los sistemas flotantes

11.2.1 Tiempo de retraso flotante



Gráfica 5. Tiempos de retraso flotante de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M) y HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

En la gráfica 5 las barras nos muestran los diferentes intervalos que presentaron los sistemas con respecto al tiempo de retraso flotante indicando que la flotación se presenta en cualquier tiempo dentro de la barra y en la parte superior se encuentran los puntos máximos de flotabilidad que se obtuvieron de cada matriz de polímero. Se pudo observar que de



los tres diferentes polímeros utilizados el que presentó mayor tiempo de retraso flotante fue el sistema de carragenina del cual se observaron tiempos de retraso flotante de hasta 40 minutos siendo los sistemas que tienen un mayor porcentaje de polímero y menor porcentaje de NaHCO_3 . Los datos están en función del intervalo de tiempos de retraso flotante que se presentaron en un estudio de 50 tabletas evaluadas para dichos tiempos, por ello es importante considerarlos como intervalo y no como promedios. En términos generales la mayoría tuvieron buenas propiedades de tiempo de retraso flotante a excepción de las columnas marcadas en rojo, las cuales corresponden a los sistemas de carragenina, en los demás casos la flotabilidad se consiguió en tiempos por debajo de los 3 minutos de exposición en medio ácido (HCl 0.1 N), se logró la flotación de forma más rápida en los sistemas con 17.5 % de bicarbonato de sodio, por esta razón se eligió como la concentración óptima de este agente formador de gas con respecto a los tiempos de retraso flotante. Se obtuvo que para los sistemas de alginato y de HPMC no existen diferencias significativas respecto a esta variable.

Conseguir el efecto flotante conlleva a tener sistemas que no deben tener valores mayores a 1.4 g/mL para favorecer la presencia de dicho efecto, el tener sistemas que presenten un adecuado porcentaje de agente formador de gas (NaHCO_3), así mismo este impulso que tuvieron mediante la liberación de gas en forma de CO_2 , la superación de la fuerza que ejerce sobre la masa del comprimido el medio ácido, tanto las presiones generadas dentro y fuera del medio.

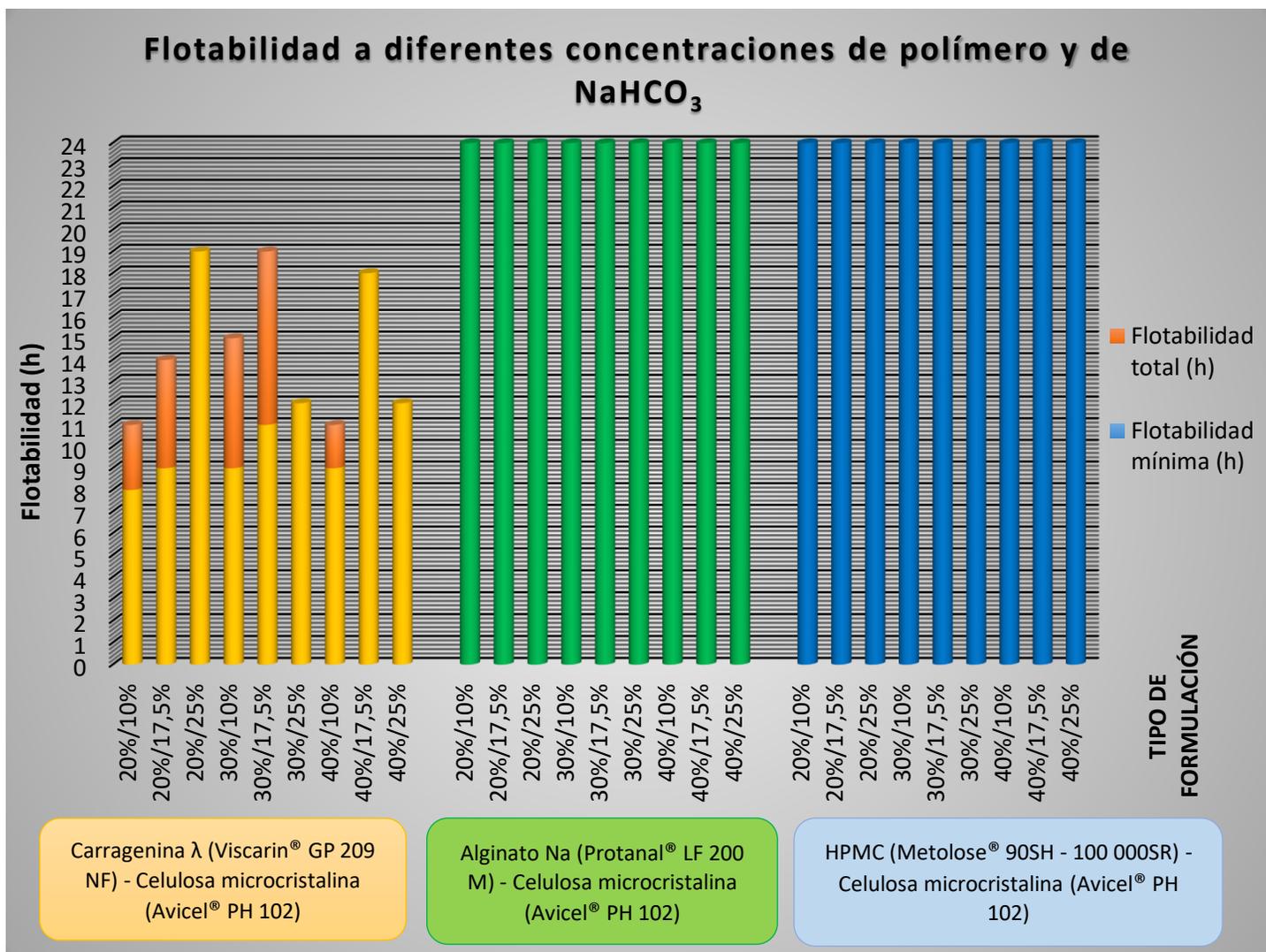
En los anexos 5 se pudo observar el estudio con el cambio de pesos moleculares, los cuales se relacionan con las viscosidades en los polímeros de HPMC y alginato, en ellos se determinó que no ocurre un cambio significativo en los tiempos de retraso flotante, así como flotabilidades. Al comparar HPMC 100000 con HPMC 4000 y HPMC 100 estas dos variables no tuvieron impacto al descender el nivel respecto al grado de Metolose[®] utilizado en ellos, por consiguiente, al tener sistemas de muy baja viscosidad como es HPMC 15 cp influyó el alto grado de erosión presentado por el sistema, con el HPMC 4000 y HPMC 100 se observaron mayores grados de erosión al tener por ende menor grado de viscosidad nominal que el HPMC 100000 pero aún así se logran equiparar en tiempos de flotabilidad y tiempos de retraso flotante con el HPMC 100000, no obstante “los derivados celulósicos y polímeros de óxido de polietileno son los materiales hidrófilos, más ampliamente utilizados en sistemas de liberación controlada debido a su funcionalidad favorable.”^{246,247} Por lo tanto, se puede utilizar un intervalo del HPMC con Metolose[®] 100 – 100000 y de este modo obtener sistemas favorables respecto a sus propiedades flotantes e hinchables.

²⁴⁶ Khurahashi H, Kami H, Sunada H. Influence of physicochemical properties on drug release rate from hydroxypropyl methylcellulose matrices. *Chem. Pharm. Bull.* 1996; 44: 829–832.

²⁴⁷ Shah N., Zhang G., Apelian V., Zeng F., Infeld M.H., Malick A.W. Prediction of drug release from hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) matrices: effect of polymer concentration. *Pharm. Res.* 1993 nov.; 10 (11): 1693 – 1695.



11.2.2 Flotabilidad



Gráfica 6. Tiempos de flotabilidad de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M) y HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO_3 a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

En el gráfico 6 las barras naranjas indican el tiempo total de flotabilidad (máximo de flotación) que presentaron los sistemas flotantes y este caso están unidos con barras amarillas solo para los sistemas de carragenina, las barras amarillas, nos indica el mínimo de flotabilidad que presentaron los sistemas. Estos sistemas de carragenina se comportaron de forma no constante y comparando polímero contra polímero, carragenina es el sistema que tuvo menor tiempo de flotabilidad en comparación con los sistemas de alginato sódico y HPMC. Los intervalos de flotabilidad en términos generales para los sistemas de carragenina fueron de 8 horas hasta un máximo de 19 horas, como se mencionó varios sistemas de carragenina se comportan inconsistentes y se obtuvo que los sistemas de 20% carragenina – 25 % NaHCO_3 , 30 % carragenina – 25 % NaHCO_3 , 40 % carragenina – 17.5 % NaHCO_3 y 40 % carragenina – 25 % NaHCO_3 se comportaron de forma consistente para el biopolímero de carragenina con tiempos de flotabilidad de 19 h, 12 h, 18 h y 12 h respectivamente, las formulaciones con el nivel más alto de bicarbonato de sodio son las que pertenecen a los sistemas con flotabilidad constante, se comparó los resultados del tiempo de retraso flotante del gráfico 5 y los resultados presentados en el gráfico 6 de estos 4 sistemas de carragenina, el que presentó mejores propiedades fue el de 20 %

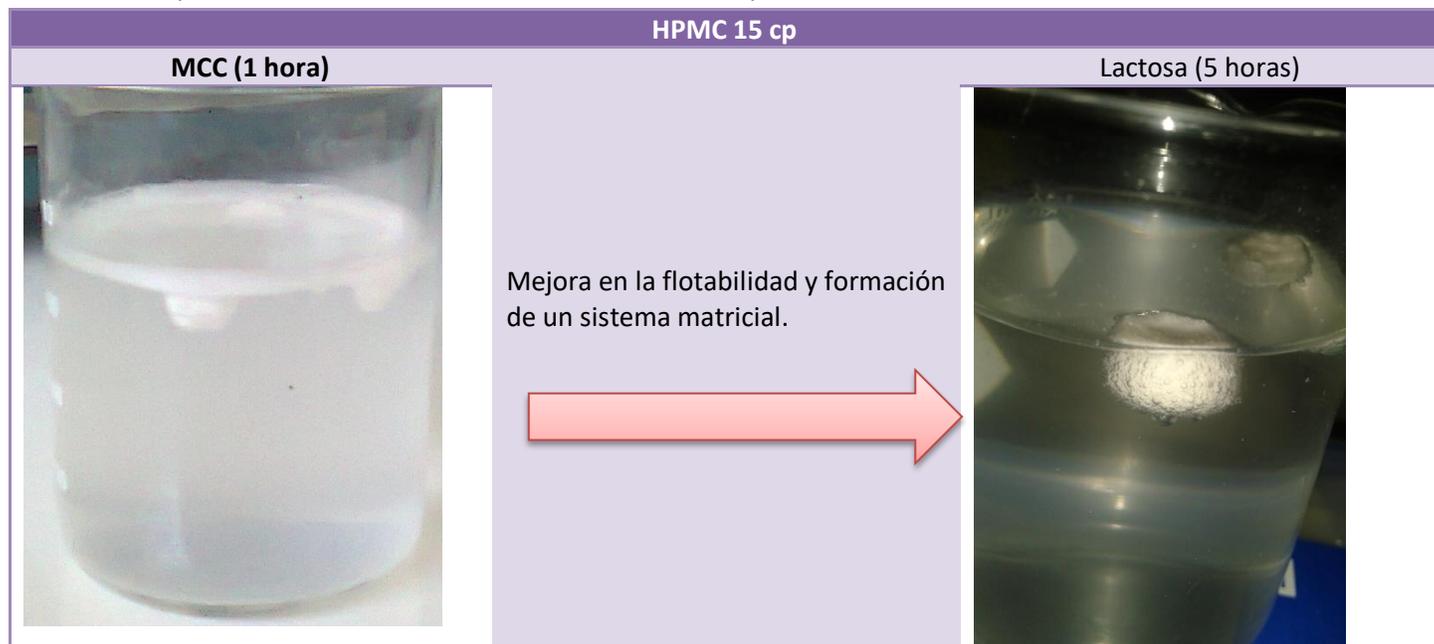


carragenina – 25 % NaHCO_3 , esto se debió a que presentó el mayor tiempo de flotabilidad y un tiempo de retraso flotante menor a 1 minuto. En tanto a los sistemas formulados con alginato y HPMC se comportaron de forma consistente con tiempos mayores a 24 h, alginato y HPMC son las matrices hidrofílicas con tiempos uniformes de flotabilidad en todos sus sistemas. Por lo tanto, los sistemas más favorables para permitir las características flotantes e hinchables son los sistemas de HPMC y alginato.

Mantener la flotabilidad de los sistemas después de haber utilizado el impulso generado por el agente formador de gas en forma de CO_2 , depende de que tan rápido se genere el sistema poroso, por lo tanto, que haya un relajamiento en los sistemas, así como que tan rápido se genere la erosión de dichos sistemas o se vea comprometida la matriz por alguna fractura en ella. En los perfiles que se tuvieron con respecto a las densidades en función del tiempo en las siguientes cuartillas, se observó como todos los sistemas disminuyeron su densidad conforme aumenta el tiempo de exposición al medio ácido y permanecieron por debajo de 1 g/mL, favoreciendo la flotabilidad en todos los sistemas sin excepción, los factores como la erosión fueron los que hicieron descenderlos, perdiendo el efecto como se observó en los sistemas de carragenina.

Las flotabilidades para todos los sistemas de carragenina (sin importar su discontinuidad en la flotabilidad), alginato sódico, así como HPMC son favorables y eficaces al flotar por más de 6 h, por lo tanto, con este tiempo se evita el vaciado gástrico como lo mencionó Hong Wen y Park Kinam, “se requiere un vector para permanecer en el estómago durante al menos 6h, preferiblemente en ayunas, lo que será el estándar oro”. Al correlacionarlo con los datos preliminares (anexos 2 y figura 59), se determinó que también el tipo de diluyente influyó en este aspecto, al tener un sistema como HPMC 15 cp el cual tuvo flotabilidad aproximada a 1 hora y/o nula flotación en comparación a un sistema con lactosa como diluyente, el cual pudo flotar alrededor de 5 h.

Tabla 59. Comparativo entre los sistemas a base de HPMC 15 cp con diluentes diferentes.



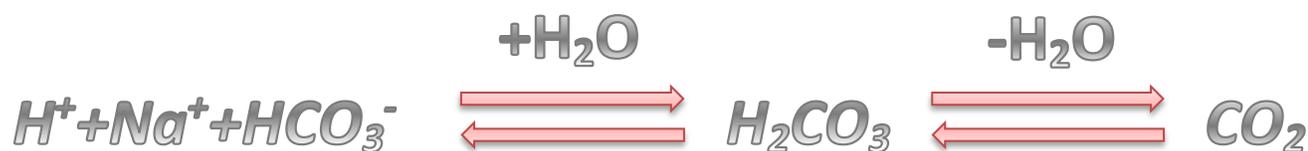
Se cambió de Metolose® SR 100 a 4000 y 100000 del mismo modo que para alginato se modificó en las formulaciones de 120M a 200M y SD – LB, y no hubo efecto sobre ellos, respecto al nivel de bicarbonato de sodio utilizado, debido a que en los tres niveles se consiguieron flotabilidades satisfactorias mayores a 24 horas y con los sistemas de carragenina ocurrió lo inverso a lo mencionado en algunas partes de la literatura. Al utilizar menores cantidades de bicarbonato de sodio



provocó que los sistemas no sean constantes en sus flotabilidades y generó una alta variabilidad en esta propiedad. A su vez en los estudios preliminares (anexos 2) fueron utilizados diluentes como manitol y FDiBCa, al aumentar el porcentaje de bicarbonato se logró y/o se mejoró el efecto flotante en sistemas que no lo tuvieron o tardaron tiempo en presentarlo. Al igual que en la parte anterior, en los anexos 5 al comparar las flotabilidades obtenidas con diferentes pesos moleculares inherentes a sus viscosidades nominales para el HPMC y alginato sódico se obtuvo que tampoco impactó en los tiempos de flotabilidad, los cuales se mantuvieron por más de 24 h manteniendo el intervalo que se mencionó con antelación de Metolose® SR 100 – 100000 para el HPMC.

“Sin embargo, este sistema presenta alta variabilidad en su rendimiento *in vivo* en estudios en humanos y está muy afectada por los cambios en la postura y volumen de fluido gástrico.”²⁴⁸ Por lo cual, surge la necesidad de crear sistemas con buenas propiedades flotantes de acuerdo con el principal objetivo del presente trabajo.

Para lograr el efecto flotante en estos sistemas como se mencionó con antelación, se formuló utilizando un agente generador de gas (NaHCO₃) el cual sirvió para propulsar a los comprimidos hasta la superficie del medio, por lo tanto, se abatieron las presiones y fuerzas que se ejercían sobre de él, la interacción con el medio generó gas en forma de CO₂ de forma constante y, por lo tanto, parte de él se liberó de la matriz y otra parte quedó atrapada obteniéndose una cama de burbujas retenida por la matriz, la reacción se efectuó de la siguiente manera:



Al liberarse CO₂, este se liberó por la formación de poros y a su vez quedó atrapado en el hidrocoloide gelificado subsecuente provocó un efecto de propulsión deseado, lo cual mantuvo a la matriz flotando de forma primaria.

El efecto de las burbujas de gas es dependiente de la reacción con el medio, así como la hinchabilidad de la matriz y el efecto de efervescencia permitió la formación de los canales de poros, los cuales fueron obstruidos por las burbujas para permitir el retraso en la difusión.

²⁴⁸ SWARBRICK, James, Amnon Hoffman, Bashir A. Qadri. (2007) “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology” V3. 3ra ed. Editorial Informa healthcare. New York. USA pág. 1853.

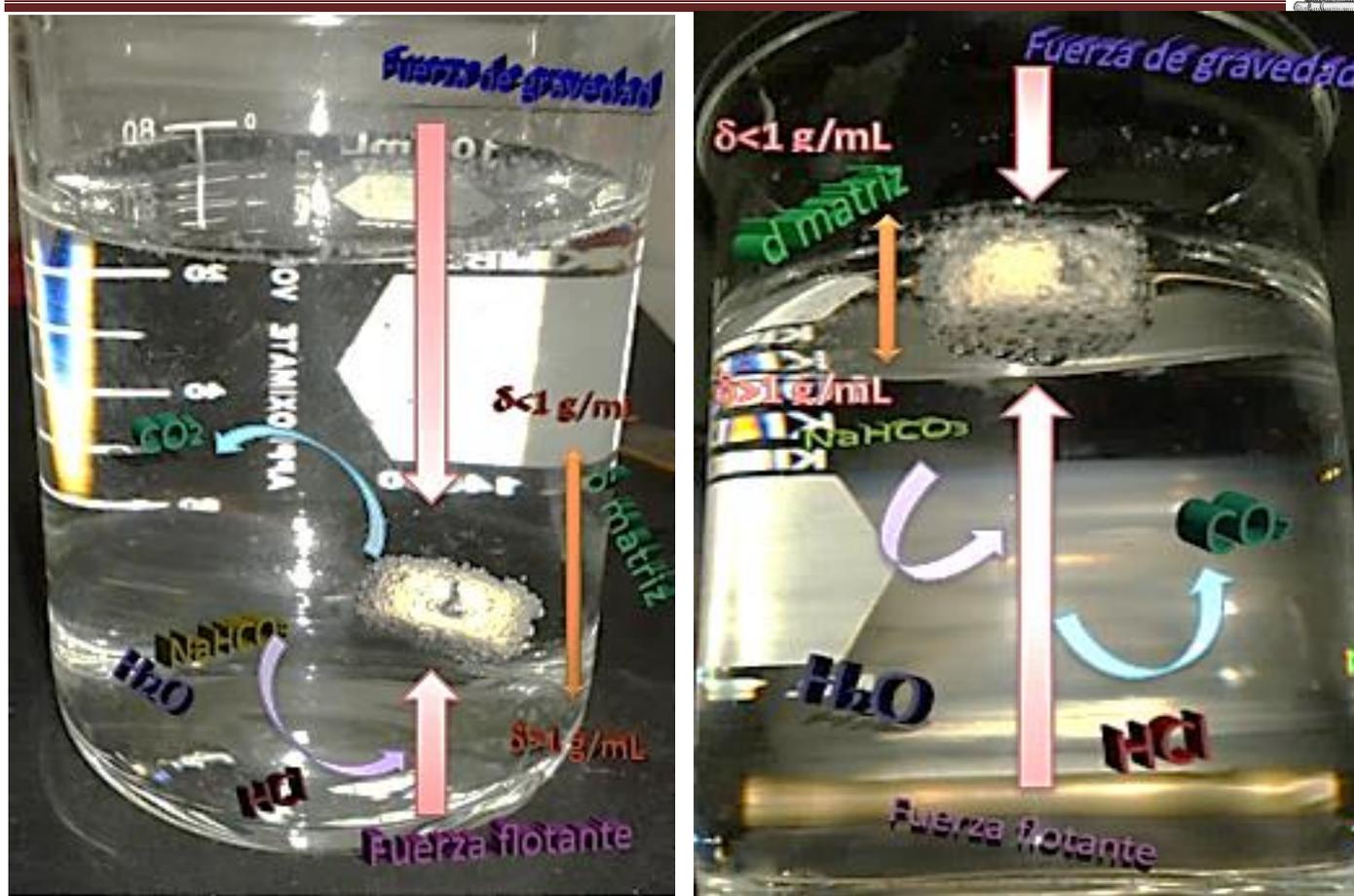


Figura 169. Mecanismo implicado en la flotación de los sistemas poliméricos.

MCC es un diluyente insoluble en agua y medios ácidos diluidos, el cual no tiene el mismo efecto que FDiBCa que a su vez también es insoluble, esto es debido por la característica que tiene *per se* la MCC de favorecer la hinchabilidad, la cual puede ser mantenida por un tiempo prolongado, en comparación con la lactosa esta se disuelve y forma poros los cuales se quedan en la matriz conforme se difunde el medio en esta, lo que resulta en una mayor penetración de agua a la matriz y mayor hinchabilidad. La MCC es un diluyente insoluble pero hinchable favorecido conforme aumentan los pesos moleculares del HPMC, en este caso de los diferentes grados de Metolose® utilizados, subsecuentemente aumentando la longitud de la trayectoria de difusión, por lo tanto, menor desenrollamiento en sus cadenas.

11.2.3 Masa en función del tiempo

La cantidad del polímero se relacionó de forma directa con el aumento en la masa de los comprimidos, a partir de esto se infirió que el aumento de las matrices con respecto a la masa depende del tipo de polímero, la proporción de este en la formulación y la proporción de bicarbonato de sodio adicionado. Considerando que se aumentó las cantidades de polímero en la formulación, el comprimido fue aumentando en su masa, por lo tanto, 40 % polímero > 30 % polímero > 20 % de polímero, el otro factor que se consideró fue el tipo de polímero el cual de acuerdo a los resultados experimentales HPMC > alginato > carragenina, en consecuencia con una mayor cantidad de polímero hay mayor cantidad de cadenas del mismo polímero para poder captar agua, lo cual por ende generó un mayor aumento de la masa conforme se aumentó la cantidad de polímero.

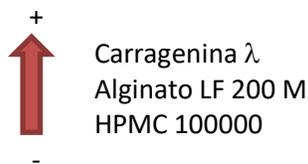


Otro factor que se pudo observar es la hidratación rápida que ocurre desde el tiempo cero hasta las 3 horas, se mencionó antes que en este intervalo de tiempo no se logró diferenciar el incremento de masa, por lo tanto, este incremento rápido se le asoció con un periodo de latencia y durante este periodo se logró formar la capa viscosa o gelosa característica de estos sistemas flotantes e hinchables, al pasar este periodo de latencia se observó que se hizo más consistente, hasta este punto aparentemente la humectación e hidratación de los comprimidos ocurrió dentro de las primeras 3 horas, en el análisis de las capas gelosas mediante fotografías y una lupa de 10X (aumentos) realizado con posterioridad (documentado en las tablas 63 – 66), se logró evidenciar que en el periodo de 1 a 3 h se logró definir perfectamente la capa gelosa de los comprimidos pero que no se humectaron al 100 % a este tiempo, fue hasta las 6 h donde se logró humectar e hidratar un porcentaje alto del comprimido, hasta las 12 horas se obtuvieron la hidratación y humectación casi total en el comprimido.

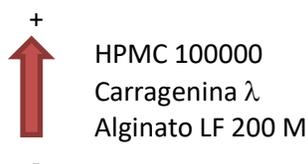
La velocidad de captación de agua de los sistemas a base de HPMC es menor comparada a las de alginato y carragenina, esto se observó al pasar el periodo de latencia, a las 3 h de exposición con HCl 0.1 N los sistemas de alginato y carragenina tuvieron mayor masa comparados a los de HPMC esto dilucidó que el HPMC hinchó más que alginato y carragenina, se puede aseverar más adelante en el análisis dimensional de los sistemas, que el HPMC tuvo un mayor porcentaje en el gráfico 18 de la capacidad de hinchamiento (SI). Se pudo observar que para los sistemas de HPMC siguió aumentando su masa hasta las 24 h, mientras que en otros sistemas como los de alginato, a partir de las 6 horas y hasta las 24 horas la masa empezó a descender. En los sistemas de carragenina de las 12 horas a las 24 horas se vió afectado de forma física pasando de la estructura de un comprimido hinchable a una masa sin forma evidenciando la presencia del gel formado, por lo tanto, para estos sistemas a partir de dichos momentos mencionados, indicó la presencia de erosión de cada uno de estos polímeros en los sistemas.

En general los sistemas de HPMC tuvieron una pendiente positiva, por lo cual nos infirió que son sistemas que hubieran seguido ganando masa si se hubieran expuesto a un mayor tiempo con HCl 0.1 N, en cuanto a algunos sistemas de alginato presentaron su máxima captación de agua a las 12 horas y después disminuyeron su masa por efectos de erosión en su matriz, observable en el gráfico por el cambio de pendiente de positiva a negativa y para los sistemas de carragenina las últimas medidas registradas fueron a las 12 horas como se mencionó su forma física se ve comprometida, por lo cual no se pudo hacer una medición del gel resultante al pasar este tiempo, se obtuvo un grado de erosión alto, el cual lo podemos apreciar en el estudio fotográfico descrito con posterioridad (sección 11.2.7.2 y 11.2.7.3).

A las 3 horas de exposición pasado el tiempo de latencia para los sistemas se observó que su variación de masa fue de la siguiente forma:

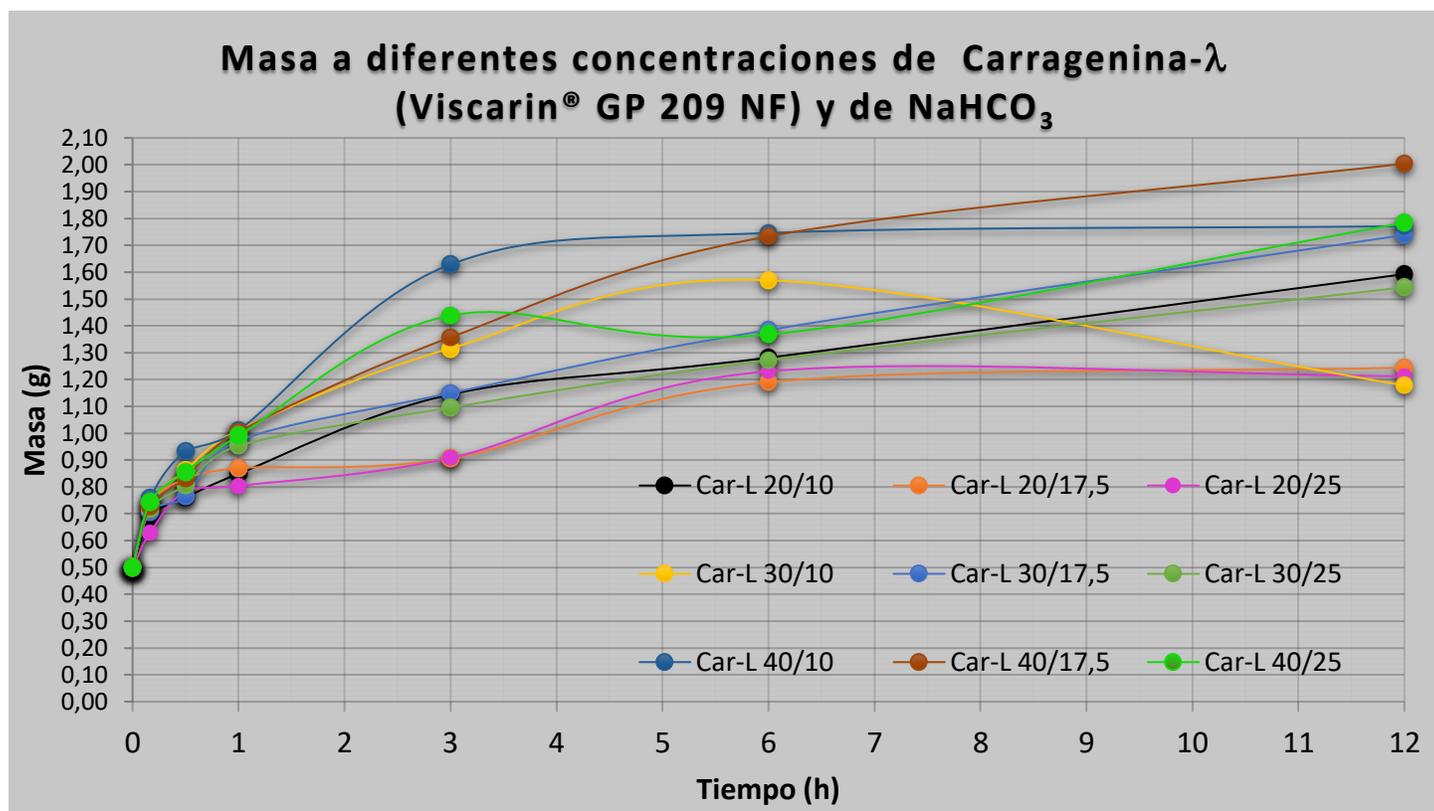


En donde fue notable que tanto para la carragenina como alginato captaron de forma más rápida agua comparativamente con respecto a las matrices de HPMC. Sobre las 12 horas de exposición los sistemas tuvieron cambios respecto a la variación del siguiente modo:



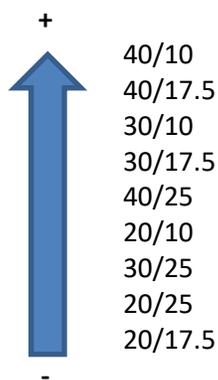


Los sistemas con HPMC a este tiempo lograron ser los que presentan mayor variación en la masa y siguieron así hasta las 24 horas por su lenta y constante captación de agua por absorción.



Gráfica 7. Masa en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

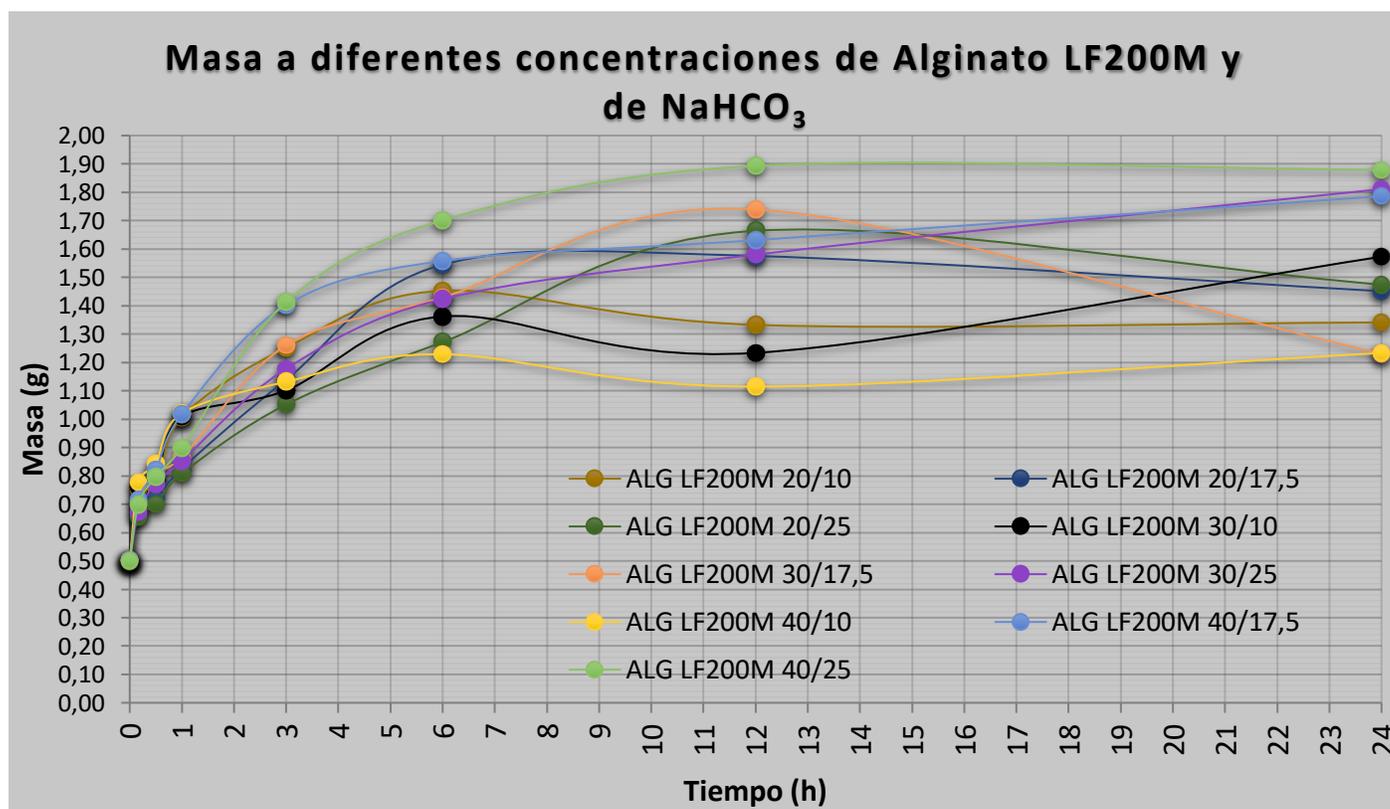
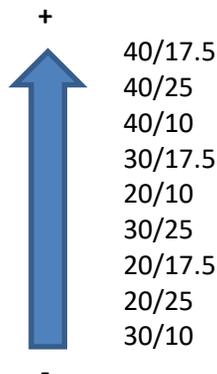
En el gráfico 7 se logró evidenciar que en las primeras 3 horas ocurrió el tiempo de latencia, el cual ya se ha definido, solo se lograron pesar hasta las 12 horas de contacto con el medio ácido HCl 0.1 N debido a que, al obtener las 24 horas de exposición, la matriz quedó deformada en su totalidad y se perdió la consistencia de un comprimido flotante *per se* para pasar a ser un gel. Estos sistemas presentaron un intervalo de flotabilidad de 8 horas hasta las 19 horas donde se vió abatida su flotabilidad, los sistemas de carragenina fueron inconsistentes en su flotabilidad a tiempos mayores a 8 horas en varios de sus sistemas. El efecto del bicarbonato se pudo apreciar del siguiente modo a las 6 horas pasado el tiempo de latencia (a su vez tiempo mínimo para ser considerado un sistema flotante):



En general todos los sistemas hasta las 6 horas de exposición presentaron en los perfiles pendientes positivas indicativo de que la ganancia en masa siguió ocurriendo, pasado este tiempo y hasta las 12 horas de



exposición las pendientes en cada sistema comenzaron a variar y en otros permanecieron constantes. Estos sistemas llegaron a sus niveles máximos de captación de agua por absorción en un lapso de 6 h a 12 h de exposición y en consecuencia después de estos tiempos tuvieron como resultado la erosión, como lo que se pudo apreciar en el sistema de porcentajes 30/10 en el gráfico 7, se observó la erosión que presentó desde las 6 horas de exposición al cambiar de pendiente de positiva a negativa. Los sistemas a las 12 horas fueron del siguiente modo de acuerdo al incremento de masa que han tenido:



Gráfica 8. Masa en función del tiempo de los comprimidos de alginato sódico (Protanal® LF 200M) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO_3 a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

Se pudo observar el periodo de latencia que presentaron los sistemas hasta las 3 horas de exposición y a partir del cual se empezaron a diferenciar uno de otro. La masa del comprimido aumentó en el siguiente sentido con respecto al bicarbonato de sodio 10→17.5→25 % de forma general. Por esta razón fue que el porcentaje de bicarbonato de sodio dependió del tipo de polímero a utilizar y se conoció la relación del aumento de la masa de los comprimidos flotantes, a



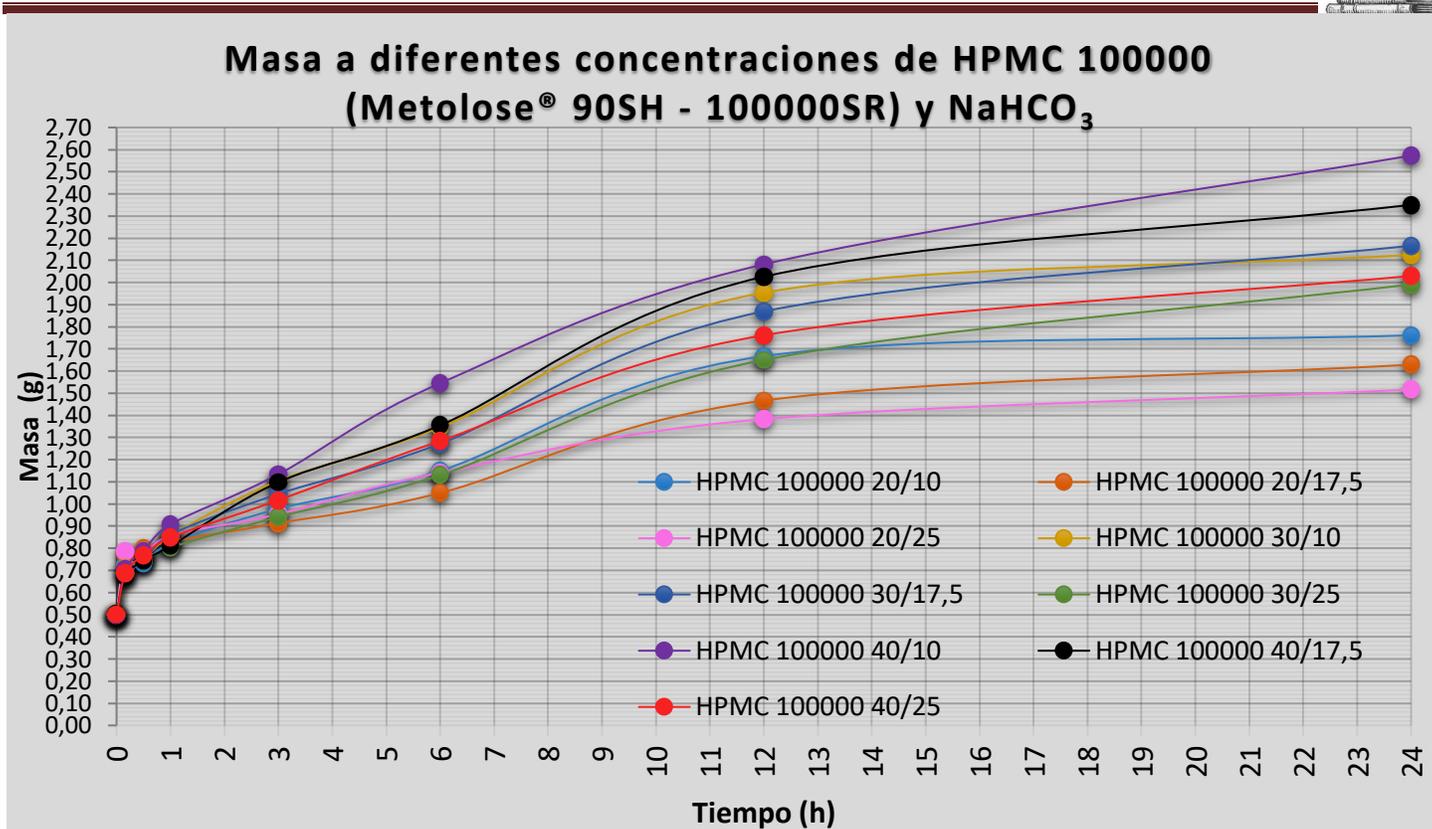
esto se le pudo asociar el tipo de consistencia que presentaron los comprimidos y de los cuales se pudo ver su seguimiento con los diferentes tiempos de exposición en HCl 0.1 N, es necesario observar las tablas 63 – 66 de las capas gelosas junto con las fotografías del seguimiento de los comprimidos en función del tiempo para entender este concepto. Al observar las tablas 63 – 66 y las fotografías, se evidenció que la consistencia del HPMC y carragenina conforme evolucionan las matrices fueron de consistencias similares, mientras que para los sistemas de alginato se obtuvo un comprimido flotante con una masa más coherente y menos fracturable después de las 6 horas de exposición, por lo tanto, al ser de consistencia diferente la formación de las esponjas con respecto a HPMC y carragenina dió un tipo de esponja diferente a estos sistemas, fue por este motivo que se presentó el aumento de la masa con respecto al bicarbonato de la siguiente forma $10 \rightarrow 17.5 \rightarrow 25\%$ y para las matrices de HPMC y carragenina fue de forma inversa a la descrita $25 \rightarrow 17.5 \rightarrow 10\%$ de forma general.

Depende de como se exponga el comprimido al medio ácido ocurren las variaciones en la captación de agua, dimensión del sistema flotante conllevando a la tortuosidad del sistema, para entender mejor este concepto hay que observar las fotografías del seguimiento de los sistemas en medio ácido, así como las fotografías de las capas gelosas y observar las tortuosidades que presentan los sistemas de alginato. Algunos de estos sistemas presentaron un descenso en la variación de la masa a las 12 horas y 24 horas, observado por el cambio de sentido de la pendiente pasando de positiva a negativa a esto se le infirió que los sistemas comenzaron a presentar erosión.

Estos sistemas tuvieron una velocidad más rápida de captación de agua que los sistemas de HPMC por lo que su ganancia de masa fue más rápida como se pudo apreciar en el gráfico 8, la mayoría de los sistemas presentaron una variación de la masa sin cambios significativos a partir de las 12 horas por sus pendientes cercanas a 0 que tuvo cada sistema, es decir, que llegaron a sus máximos niveles para poder ganar masa, así como para poder expandirse o hincharse. Al relacionar los 4 sistemas que en el gráfico 8 tuvieron una pendiente positiva constante con el diámetro y espesor se pudo observar que los aumentos de cada variable ocurren en este sentido:



Donde la masa nos indicó que los sistemas pueden seguir expandiéndose al compararlos con los diámetros, los cuales presentaron el mismo sentido de aumento, por lo tanto, esta variación que ocurrió en la masa de los comprimidos está relacionada con los niveles de hinchabilidad que presentaron los sistemas tanto en términos del diámetro como del espesor y SI.



Gráfica 9. Masa en función del tiempo de los comprimidos de HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

Al gráfico 9 se le pudo relacionar con el analizado para el biopolímero de carragenina - λ , debido a que la relación que tuvo el aumento en la masa con respecto al porcentaje de bicarbonato presentó la misma tendencia 25 \rightarrow 17.5 \rightarrow 10 % de forma general obteniéndose el mayor aumento de la masa en las matrices que tuvieron un porcentaje de bicarbonato al 10 %, al igual que en los dos casos anteriores se consideró el periodo de latencia que va desde el tiempo cero hasta las 3 horas, los sistemas de HPMC fueron los que presentaron mayor aumento en la masa con respecto a carragenina y alginato, hasta este punto fueron los sistemas que presentaron mayor versatilidad debido a que fueron las matrices que tardaron menos tiempo en presentar el efecto de flotación, a su vez estuvieron dentro de los sistemas que presentaron flotabilidad por más de 24 horas y fueron constantes respecto a la variación de su masa, observando que a las 12 y 24 horas todos los sistemas cumplieron con la tendencia mencionada antes del bicarbonato y del polímero, la cual conforme aumentó su proporción aumentó la masa.

Al tener una velocidad menor de captación de agua fueron los sistemas que tienden más a hinchar como se observó en los gráficos del SI (índice de hinchabilidad) al comparar los tres sistemas de cada polímero que tuvieron los índices más altos quedaron en el siguiente sentido:

- +
- ↑
-
- Formulación y tipo de polímero usado
- HPMC 100000 40/10 (SI=4)
- Carragenina - λ 40/17.5 (SI=2.97)
- Alginato LF 200M 40/25 (SI=2.73)

Se acreditó que HPMC hinchó más que el resto de los sistemas, los sistemas de alginato y carragenina presentaron valores cercanos entre sí.



Como todos los sistemas de HPMC con respecto a la hinchabilidad presentaron valores de pendientes positivas se tomaron los 5 sistemas más altos de cada variable al contacto con HCl 0.1 N a las 24 h de exposición:

Masa (aumento de la masa)	Diámetro	Espesor	SI
+	+	+	+
↑	↑	↑	↑
40/10	30/25	40/10	40/10
40/17.5	40/10	40/17.5	40/17.5
30/17.5	40/17.5	40/25	30/17.5
30/10	20/25	30/17.5	30/10
40/25	30/17.5	30/10	40/25
-	-	-	-

Por lo tanto, de los gráficos anteriores (7, 8 y 9) quien obtuvo mayor masa en el intervalo experimental de 24 horas fue HPMC > carragenina = alginato.

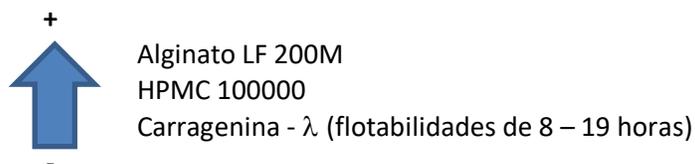
11.2.4 Densidad en función del tiempo

Los sistemas flotantes asistidos por gas tienen su principal efecto por el uso del agente formador de gas, en este caso el bicarbonato de sodio, el cual mediante la constante liberación de CO₂ desde la matriz permite que los comprimidos puedan superar las presiones que se ejercen sobre él y puedan ser impulsados hacia la superficie en cortos tiempos, por lo general en términos de segundos y en algunos casos no mayor a los 5 minutos, para evitar mediante la constante flotación el vaciado gástrico y, por lo tanto, les sea clasificado como sistemas gastrorresistentes. Sin embargo, si los sistemas presentan densidades por debajo de 1 g/mL permiten la flotabilidad al ser sistemas de baja densidad, por consiguiente si los comprimidos presentan densidades bajas ayuda a tener presente dicho efecto flotante, sin olvidar que este pasa a segundo término debido al efecto principal que lo da el bicarbonato de sodio, considerando esto pudimos observar en los perfiles que los sistemas por debajo de 1.4 g/mL lograron obtener la flotabilidad mediante la liberación de CO₂ constante, de acuerdo a la literatura consultada en el marco teórico, los sistemas con densidades mayores de 1.4 g/mL se alojan en el fondo del recipiente o del estómago y sistemas por debajo de 1 g/mL *per se* son flotantes. Por lo tanto, hay un intervalo o una interfase entre estos tiempos, en la cual no se menciona que ocurre con los sistemas con las densidades entre estos dos valores y en los cuales estuvieron todos los sistemas elaborados en el presente trabajo, es por ello que la densidad pasó a segundo término para obtener el efecto flotante. Desde el inicio de la liberación de CO₂ por medio del bicarbonato de sodio los sistemas lograron superar las presiones ejercidas hacia el comprimido por este efecto, como se pudo apreciar los gráficos 10, 11 y 12 hasta los 10 minutos de exposición varios de los sistemas no bajaron de densidad por debajo de 1 g/mL, por lo cual durante este lapso la cama de burbujas generadas en los sistemas y/o alrededor de estos correspondió al gas que permaneció alrededor de él y siguió saliendo de la matriz en forma constante lo que permitió tener el efecto flotante en estos sistemas durante estos primeros minutos (observar el estudio fotográfico para comprender la mención de la expulsión constante de gas de las matrices y la cama de gas generada por las burbujas alrededor de toda la matriz en la sección 11.2.7), a tiempos mayores se observó como los sistemas comenzaron a bajar la densidad obteniéndose por debajo de 1 g/mL. La mayoría de los sistemas cumplió con este parámetro pasando a ser sistemas con matrices de baja densidad, por consiguiente, al consumirse el gas generado por estos sistemas hizo que la baja densidad que presentaron fue la que les permitió seguir flotando por un tiempo prolongado.

Por lo tanto, los sistemas a base de HPMC presentaron menores tiempos de retraso flotante asociados a una menor densidad inicial, debido a que se obtuvieron sistemas con densidades menores a 1 g/mL valores que presentaron cercanía



a los valores límite para permitir flotabilidad, por ser un sistema de baja densidad, como nos menciona Bechgard et al. para que permanezca un comprimido en el fondo del fluido gástrico se necesita por lo menos una densidad de 1.4 g/mL, así como una “densidad de 1 g/mL para permitir la flotabilidad *per se*”²⁴⁹, “estos sistemas poseen una densidad aparentemente menor a la de los fluidos gástricos”²⁵⁰, con la secuencia de las densidades en función del tiempo se observó que efectivamente lograron esta densidad después de terminarse el efecto de propulsión generado por el bicarbonato de sodio y el medio ácido en forma de gas (CO₂), de acuerdo con los perfiles obtenidos en los gráficos 10, 11 y 12 de densidad en función del tiempo, se obtuvo que los sistemas que siguieron flotando por más tiempo se definieron en el siguiente orden por su lejanía con los valores límites, así como continuidad en sus perfiles. De acuerdo al análisis individual de cada gráfico (10, 11 y 12) como el que se presenta al fijar las concentraciones de 30% y 17.5% de polímero y bicarbonato de sodio respectivamente, se pudo inferir que por términos de densidad los sistemas que pudieron seguir flotando por más de 24 horas se ubican en el siguiente orden:



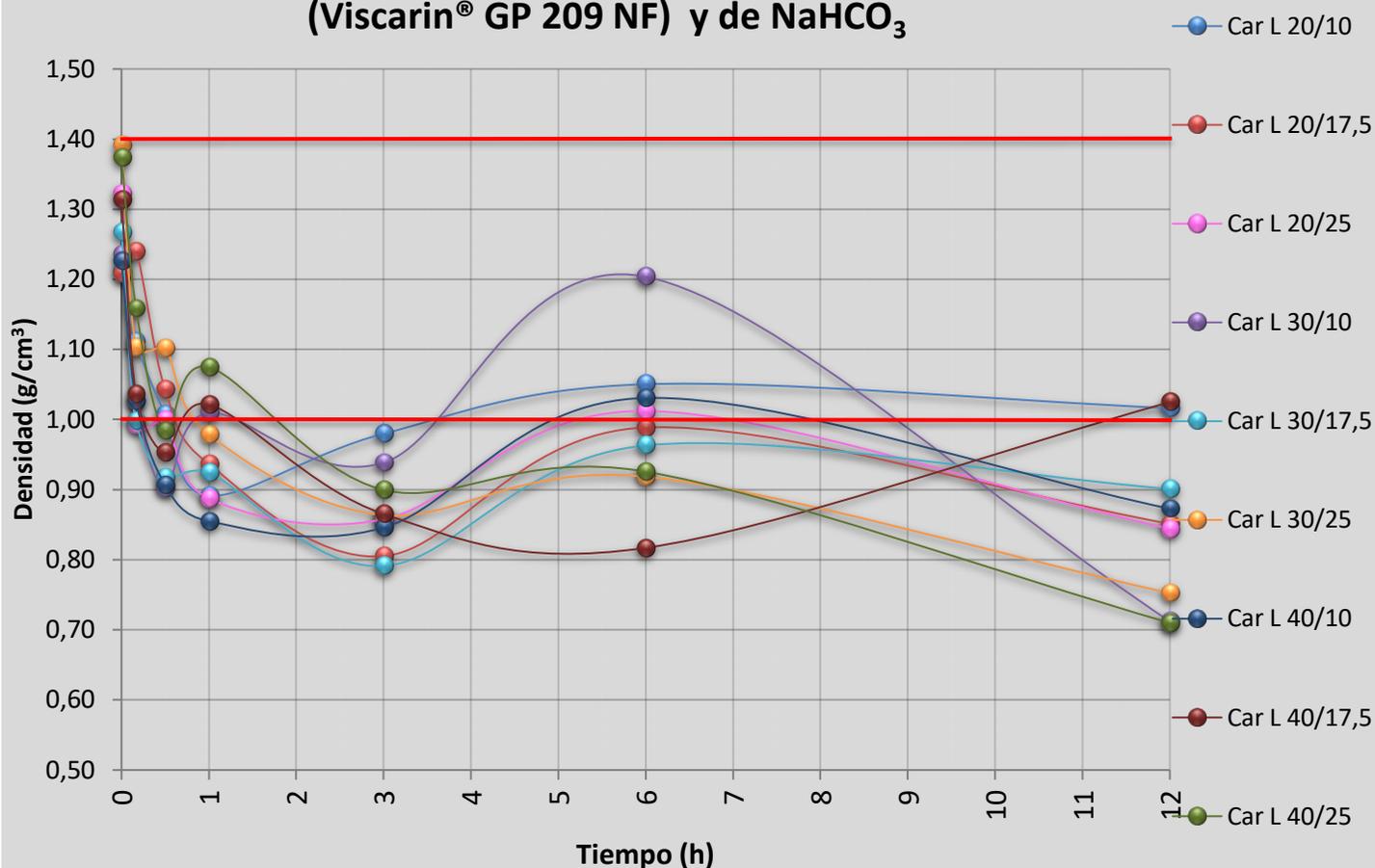
En el estudio de imagen (sección 11.2.7) presentado con posterioridad se adicionó una fotografía con sistemas que permanecieron flotando por más de 1 semana y en los cuales se hace evidente lo antes mencionado, donde los sistemas de carragenina ya fueron erosionados y degradados, solo 1 sistema de HPMC logró este tiempo de flotabilidad y varios sistemas de alginato siguen flotando.

²⁴⁹ Bechgaard, H.; Ladefoged K. Distribution of pellets in the gastrointestinal tract. The influence of transit time exerted by density or diameter of pellets. J. Pharm. Pharmacol. 1978, 30 (11): 690 – 2

²⁵⁰ SWARBRICK, James, Hoffman A., Qadri B.A. (2007) “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology” V3. 3ra ed. Editorial Informa healthcare. New York. USA Págs. 1850-1860.



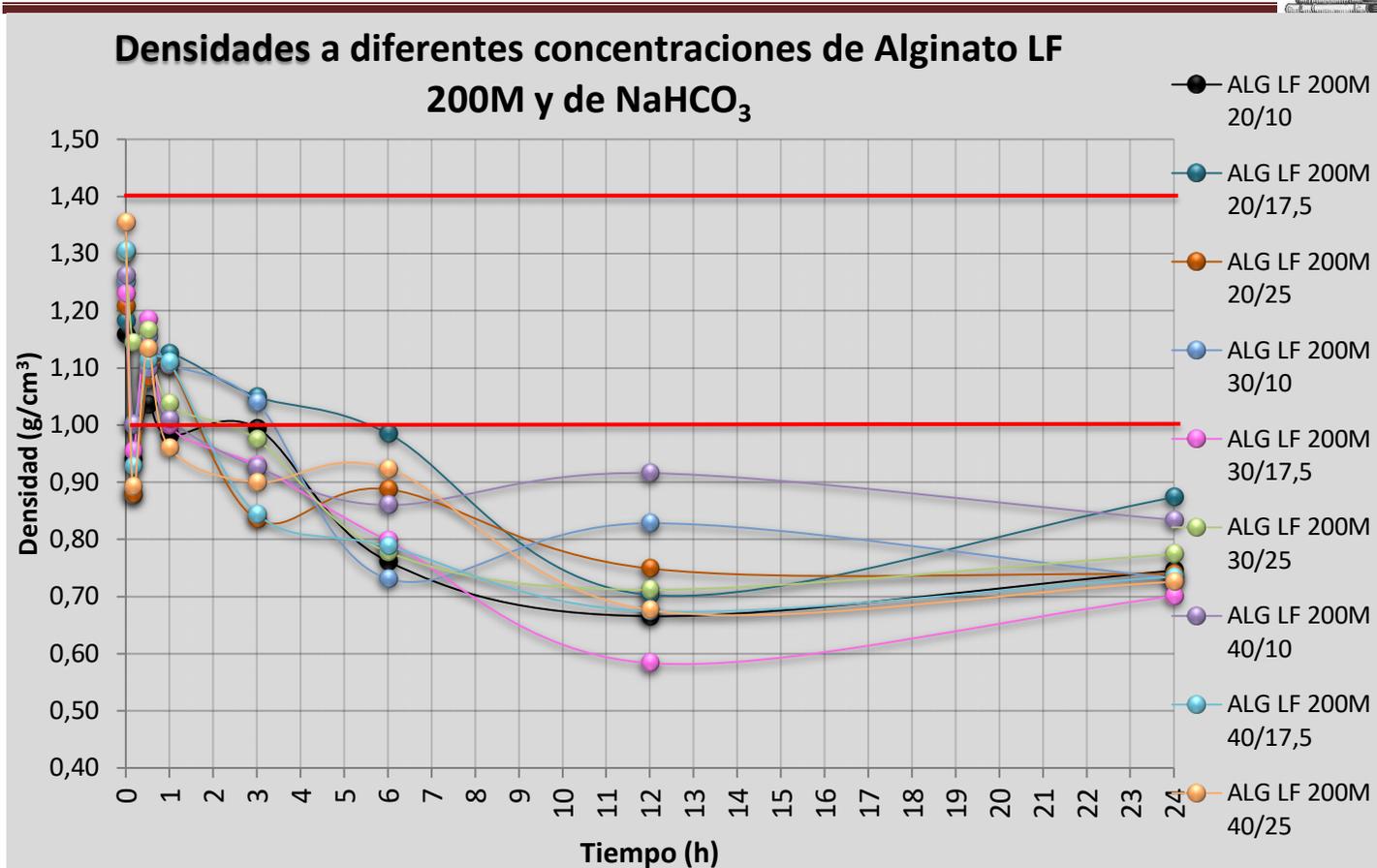
Densidades a diferentes concentraciones de Carragenina- λ (Viscarin® GP 209 NF) y de NaHCO_3



Gráfica 10. Densidad en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO_3 a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

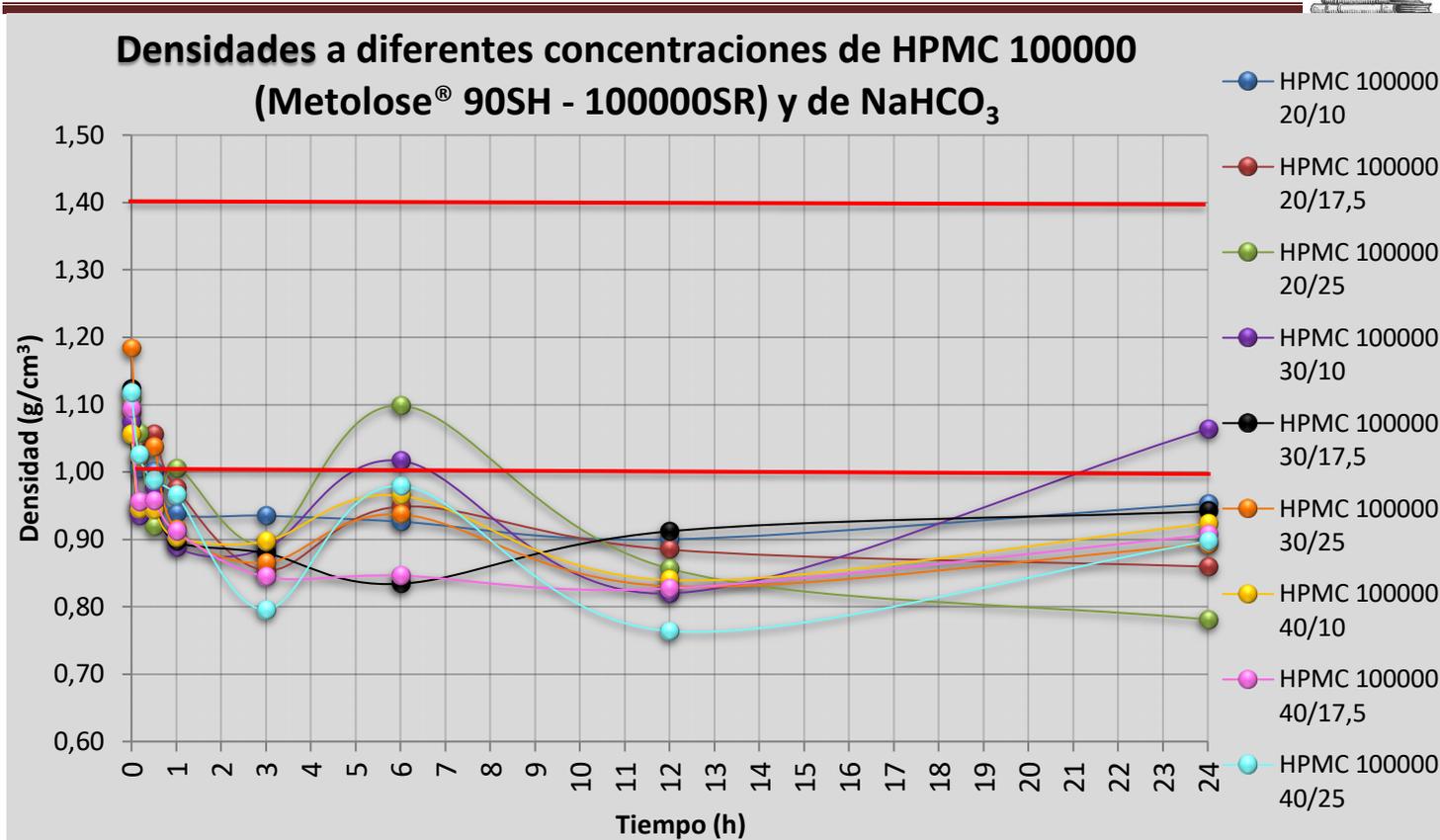
Los sistemas de carragenina fueron los que tuvieron inconsistencias respecto a la densidad estudiada con respecto al tiempo de exposición al medio ácido, pertenecieron a los sistemas en donde varios de estos a partir de las 6 horas y hasta las 12 horas, los perfiles se acercaron al límite y dejaron de ser sistemas de baja densidad, por lo tanto, se puede alterar la flotabilidad por dicho efecto, de este modo se explicó la falta de consistencia que hay en los datos de tiempos de flotabilidad en los sistemas de carragenina, al comparar los datos del gráfico 6 de tiempo de flotabilidad de los sistemas con este, se observó que los sistemas que no presentaron constancia en la flotabilidad fueron los sistemas que más acercados estuvieron a este límite en los tiempos antes mencionados, aunado a la densidad se suma el efecto de erosión presentado en las matrices provocando que los sistemas descendieran y se perdiera el efecto flotante.

Otro factor a considerar al tener una densidad cercana a los límites es con respecto al movimiento peristáltico que presenta el estómago, dichos movimientos también pueden modificar la flotabilidad de las matrices haciendo que el movimiento natural los haga descender, debido a que este estudio se realizó de forma estática, realizando el seguimiento de los comprimidos en un vaso de precipitado con fluido gástrico simulado y al tener inconsistencia en los tiempos de flotabilidad hizo que los sistemas de carragenina comparados con los de HPMC y alginato, sean los sistemas que puedan ser abatidos de forma más fácil perdiendo el efecto flotante no solo por los factores ya mencionados, sino también por el movimiento natural que presenta el estómago.



Gráfica 11. Densidad en función del tiempo de los comprimidos de alginato sódico (Protanal® LF 200M) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

Los sistemas de alginato en general después de las 3 horas, todos los sistemas estuvieron por debajo del límite marcado (densidad = 1 g/mL), convirtiéndose en sistemas de baja densidad, los cuales permanecieron así hasta las 24 horas de exposición como se pudo apreciar en el gráfico 6 de tiempo de flotabilidad que todos los sistemas de alginato presentaron una flotabilidad constante desde la obtención de dicho efecto y hasta valores superiores a las 24 horas, al igual que HPMC los sistemas de alginato presentaron densidades muy por debajo del límite marcado, pero a su vez las densidades de HPMC son ligeramente mayores a las de los sistemas de alginato, por lo que se infirió que los sistemas de alginato pudieron permanecer flotando con tiempos mucho mayores a las 24 horas de exposición, esto se le acreditó a dos factores, el principal es la densidad como se ha mencionado y el segundo es el tipo de cuerpo esponjoso que forma, el cual difirió mucho del que formó HPMC (observar los cortes de las capas gelosas en la sección 11.2.7, así como el estudio del seguimiento por fotografías para comprender las características que presentan cada uno).



Gráfica 12. Densidad en función del tiempo de los comprimidos de HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

Al igual que los sistemas anteriores de alginato, los sistemas de HPMC son matrices cuyas densidades permanecieron por debajo del límite predefinido para sistemas de baja densidad y los cuales continuaron así hasta las 24 horas de exposición al medio, de la misma forma comparando el gráfico 12 con el de los tiempos de flotabilidad (gráfico 6) pudimos apreciar que al ser sistemas que se situaron después de 1 hora por debajo de los límites de densidad permisibles para presentar la flotación, son sistemas que presentaron constancia en sus tiempos de flotabilidad desde la adquisición de dicho efecto hasta tiempos mayores a las 24 horas y, por lo tanto, a parte de la densidad, otros factores que pueden implicar la pérdida de la flotabilidad fueron las erosiones presentadas por los sistemas, lo cual se relaciona con la velocidad a la que el fluido gástrico pueda degradar cada polímero, así como el tipo de gel que formó cada polímero y el tipo de cuerpo esponjoso que tuvo en presencia de este medio.

Como se pudo observar en el estudio de imagen por fotografías (figuras 183 – 185) de los sistemas de HPMC y alginato presentaron diferentes cuerpos esponjosos, pero a su vez les ayudo a permanecer flotando por tiempos prolongados, la HPMC al tener grupos hidrófobos en su estructura y el alginato debido a que en medio ácido tuvo presencia como ácido alginico insoluble, se generaron matrices con una fuerza de gel favorable, adquiridas de forma estérica y pH dependiente respectivamente, así mismo las cuales se visualizaron de forma cualitativa.

Los gráficos de densidad se relacionaron con los estudios de imagen (sección 11.2.7), flotabilidad e hinchabilidades presentados, debido al factor de erosión que presentaron los sistemas y que al seguir bajando su densidad pareciera que pueden seguir flotando de acuerdo a los gráficos de densidad, pero al correlacionarlos con los estudios antes mencionados se determinó que el nivel de erosión presentado por los sistemas afectó la continuidad de la flotabilidad como con los sistemas de carragenina λ .



En el resto de los sistemas hizo que permanecieran constantes al mantenerse con densidades bajas y por debajo de 1 g/mL, lo que permitió de este modo lograr tiempos de flotabilidad altos, por más de 6 horas, tiempo el cual se determinó en los objetivos a partir del estudio bibliohemerográfico. Esta continuidad de flotación se pudo observar en los gráficos de densidad y de fuerza boyante, al relacionar los gráficos con el seguimiento imagenológico se obtuvo lo siguiente (figura 170) para los sistemas de alginato, elegidos por el tipo de gel formado (consistente) y su inherente continuidad en la flotabilidad.

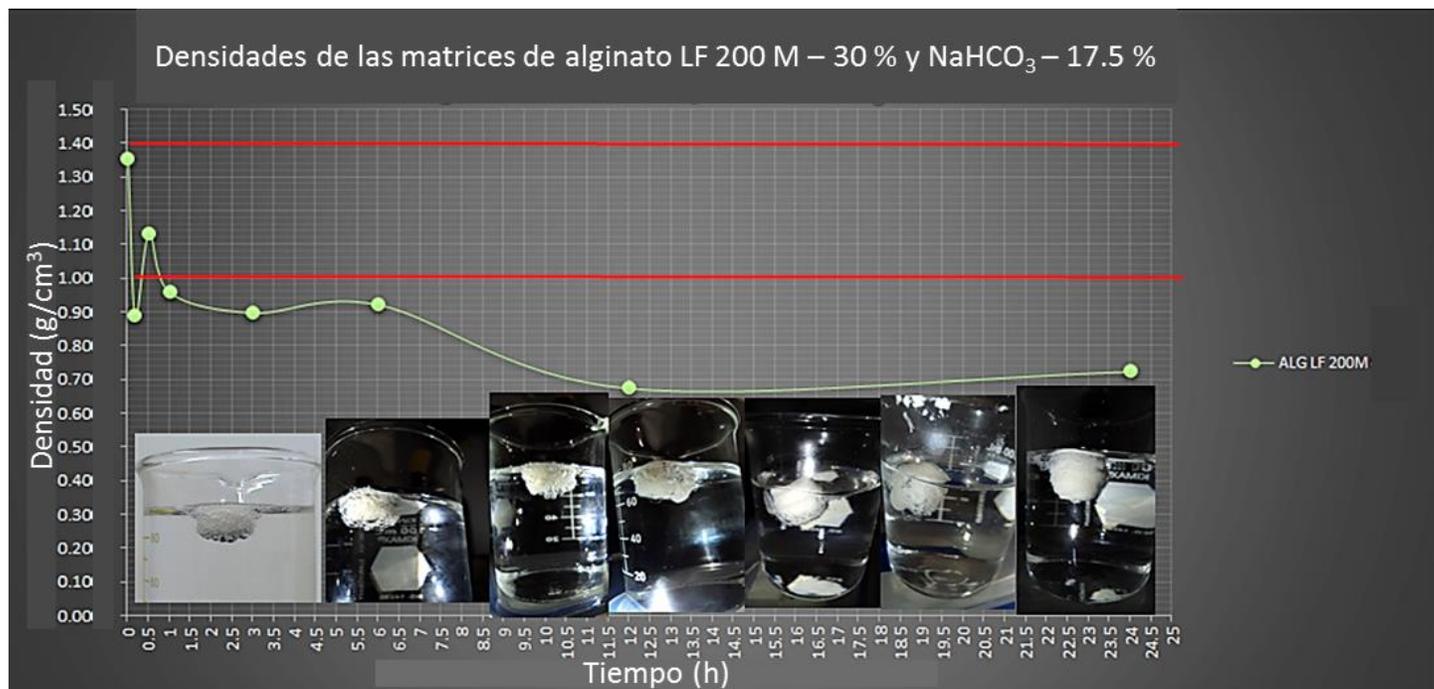


Figura 170. Densidades de alginato LF 200M en combinación con su seguimiento flotante e hinchable.

Un aumento en la densidad de los sistemas puede provocar que sean inestables en su flotabilidad y provocar su descenso como el caso observado para Carbopol® 934 (figura 171).

Esto se pudo comparar desde los anexos 4, 5 y 6 con cualquiera de los polímeros estudiados. Al observar las matrices elaboradas con Carbopol® 934, estos son sistemas que pudieron flotar sin la necesidad de llegar al fondo del recipiente por ser menos densos que el resto de los sistemas ($\delta=0.9524$), con la consiguiente liberación de CO₂ que les permitió seguir flotando, por lo tanto, siempre presentaron el efecto flotante en 1 o 2 segundos y a su vez fueron los sistemas que primero se vieron abatidos en su flotabilidad, después de algunos minutos o hasta un lapso de 1 hora aproximadamente. El desempeño en estas matrices fue por su rápida y completa captación de agua por absorción en el sistema, lo cual provocó un aumento en la densidad de estos y al no tener constancia en la liberación de CO₂ terminó en el hundimiento de estos sistemas, al no presentar un sistema de propulsión constante, la densidad siguió en aumento provocando que aumente la fuerza que se ejerce sobre la matriz obteniendo un empuje descendente, visto en la figura 171 y marcado por flechas amarillas paralelamente al perfil de Carbopol®.

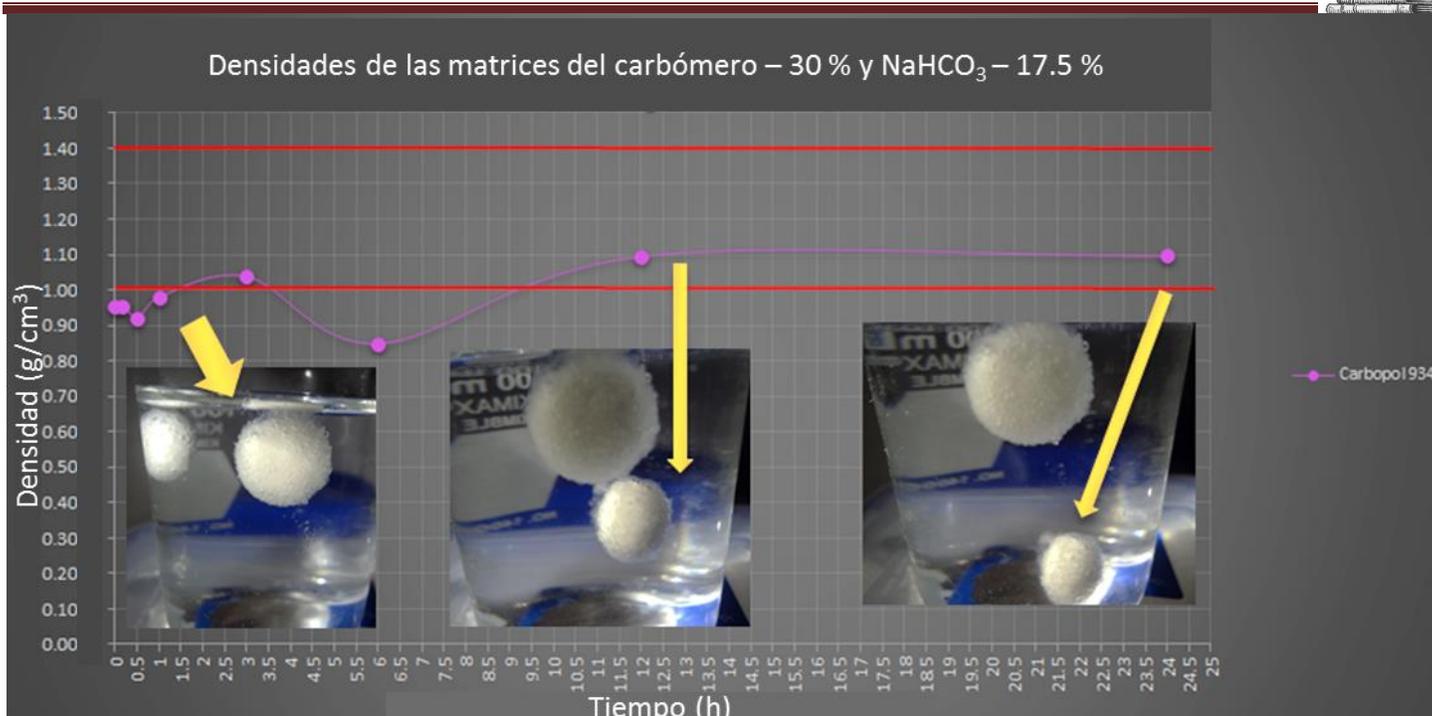
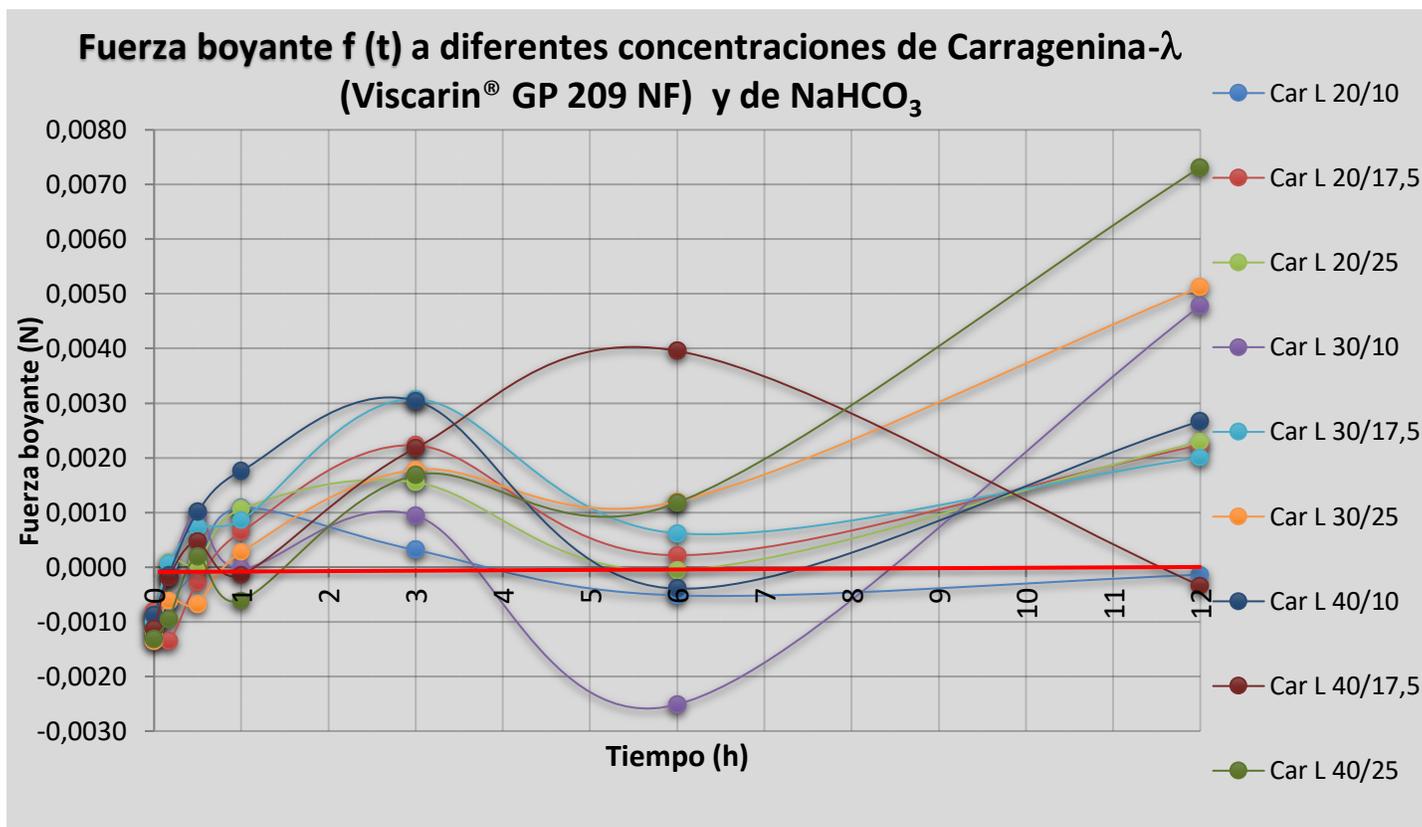


Figura 171. Densidades de Carbopol® en función del tiempo y con la pérdida del efecto flotante.

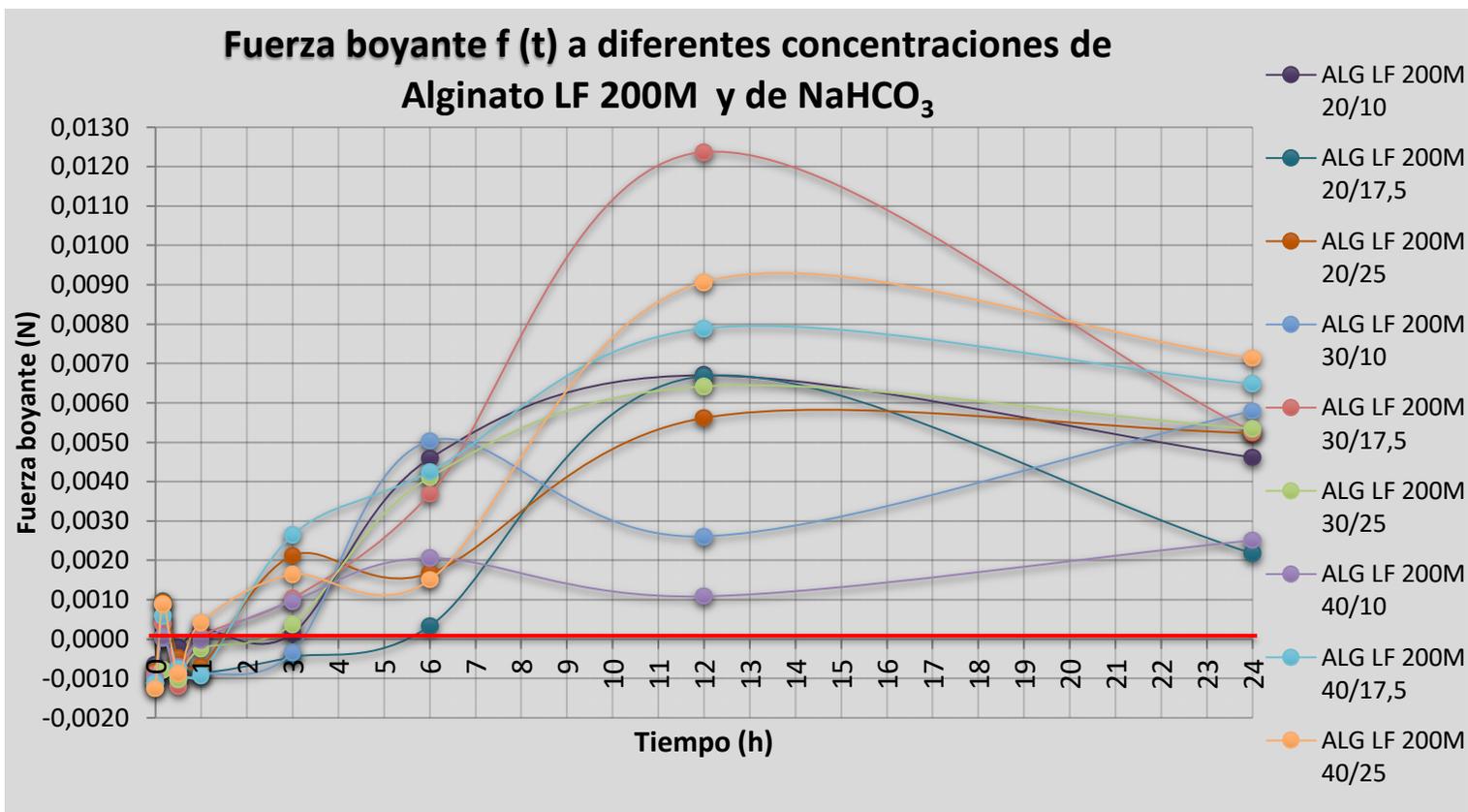
11.2.5 Fuerza boyante en función del tiempo



Gráfica 13. Fuerza boyante en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO_3 a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.



En el gráfico 13 se observó que la mayoría de los sistemas comenzaron con una fuerza boyante negativa, conforme aumentó el tiempo de exposición al medio ácido a la media hora de exposición, la mitad de los sistemas adquirieron fuerza boyante positiva y en una hora de exposición prácticamente todos fueron favorables para poder flotar. Con los sistemas de carragenina 40 / 10 % y 30 / 10 % indicaron una fuerza boyante negativa y, por lo tanto, una posible inestabilidad en su flotabilidad, al observar el gráfico 6 de flotabilidad estos dos sistemas presentaron inestabilidad en las flotabilidades de los cuales se obtuvieron un tiempo de flotabilidad total de 9 horas como límite menor y un máximo de 12 horas de flotabilidad. De igual forma al observar el gráfico 10 de densidad pudimos analizar que estos dos sistemas fueron superiores a la densidad mínima que permite flotar *per se* a los sistemas sobre todo el sistema de carragenina 30 / 10 % al igual que en el gráfico 13.

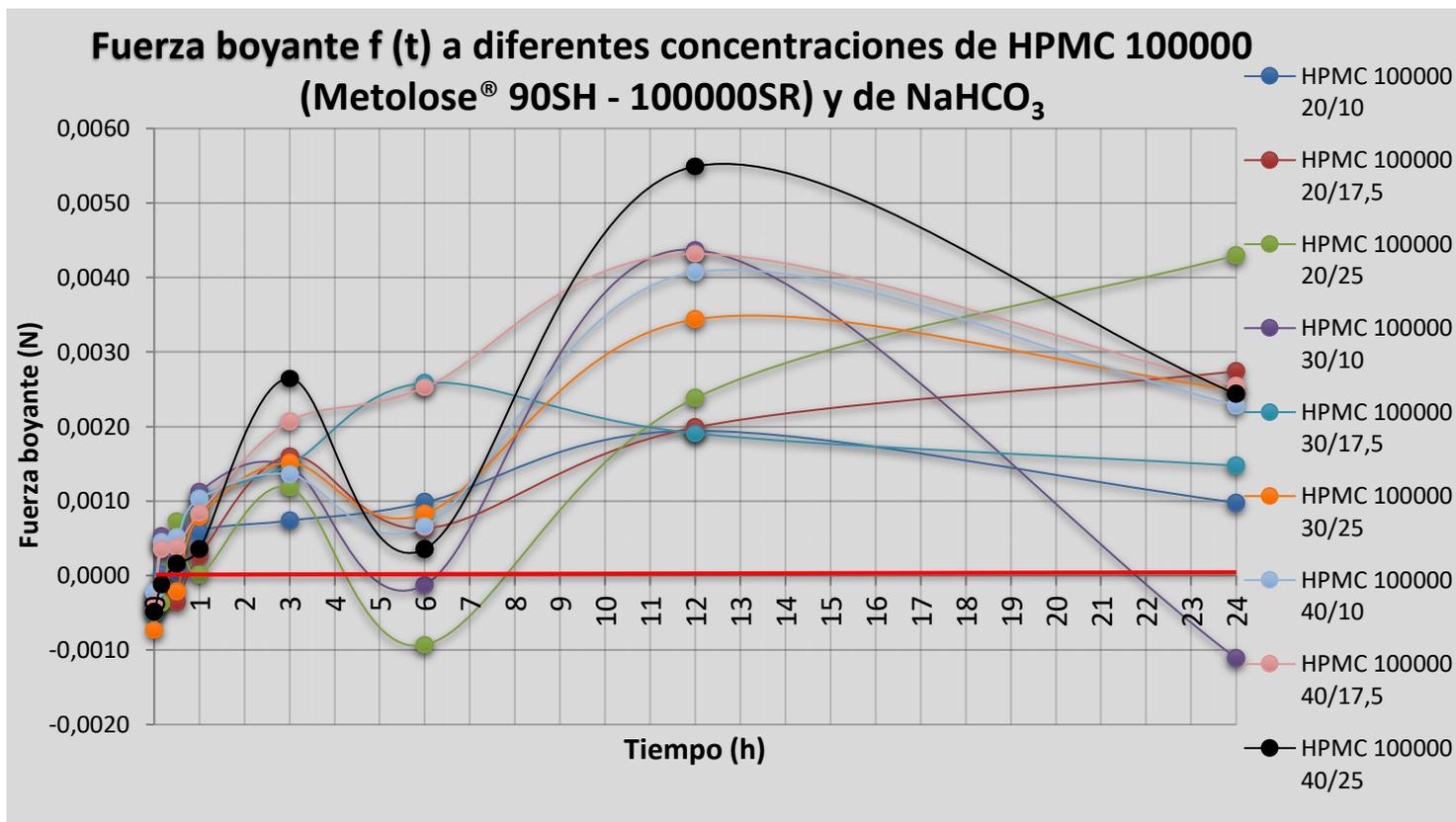


Gráfica 14. Fuerza boyante en función del tiempo de los comprimidos de alginato sódico (Protanal® LF 200M) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

En el gráfico 14 de fuerza boyante para los sistemas de alginato pudimos observar que al igual que carragenina los sistemas iniciaron con una fuerza boyante negativa, es decir, no favorecedores para el efecto de flotabilidad, en cuanto ocurrió el efecto de neutralización generando gas, los sistemas flotaron mediante una propulsión dada, en el gráfico 14 se aprecia que después de 1 hora de exposición, los sistemas presentaron fuerza boyante positiva y a un tiempo de 3 horas la mayoría de los sistemas presentaron una fuerza favorecedora para permitir la flotabilidad. Al comparar los resultados con los de densidad se pudo notar que son los sistemas que se alejaron más de sus respectivos límites tanto para la mínima densidad para flotar, como para el límite marcado en este gráfico 14, que denotó los sistemas que fueron factibles para la flotación en términos de fuerza boyante superando la de gravedad. Todos los sistemas después de las 3 horas presentaron fuerzas favorecedoras para la flotabilidad y no se acercaron al límite en el transcurso de las 24 horas de exposición, al comparar



con el gráfico 6 de flotabilidad, tanto las fuerzas boyantes positivas como la baja densidad que presentaron los sistemas les permitieron flotar por más de 24 horas y no se presentaron inestables en el transcurso de este tiempo.



Gráfica 15. Fuerza boyante en función del tiempo de los comprimidos de HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

En el gráfico 15 se pudo observar que los sistemas iniciaron con una fuerza boyante negativa, a la media hora de exposición al medio ácido la mayoría de los sistemas presentaron fuerzas boyantes positivas y en un lapso de una hora de exposición todos los sistemas consiguieron tener fuerzas boyantes positivas favoreciendo la flotabilidad, al comparar los resultados con los de carragenina y alginato se pudieron observar que fueron los sistemas que más rápido consiguieron el efecto flotante, lo cual pudo ser corroborado con el gráfico 5 de tiempo de retraso flotante, en donde se apreció que efectivamente fueron los sistemas que presentaron menores tiempos para adquirir este efecto. La mayoría de los sistemas presentaron fuerzas boyantes positivas a excepción de dos sistemas que tuvieron cambio de pendiente tanto en los gráficos de densidad como en los de fuerza boyante, HPMC 20 / 25 % y 30 / 10 % a las 6 y 22 horas respectivamente, estas fluctuaciones a estos tiempos infirieron que pudieron ser sistemas que eran propensos a perder la flotación, pero al observar los gráficos de flotabilidad así como los estudios de imagen (sección 11.2.7) se pudo ver que los sistemas consiguieron una flotabilidad sin problemas durante un lapso de 24 horas de forma estática.

Los sistemas a base de alginato y HPMC mantuvieron las fuerzas boyantes positivas al analizar los gráficos 14 y 15, los cuales comparados con los gráficos de flotabilidad y de densidad nos indicaron que fueron los sistemas más estables para presentar dicho efecto. En contra parte los sistemas de carragenina no obtuvieron fuerzas boyantes positivas que superen a los sistemas de HPMC y alginato, se acercaron mucho al límite mínimo en el gráfico 13, el cual indicó la factibilidad para flotar o no según sea el caso, por lo tanto, los sistemas de carragenina fueron considerados no constantes en esta



propiedad de flotación y pudo ser corroborado en los gráficos de flotabilidad (flotabilidades de 8 horas favorecedoras, con tiempos mayores a este se comportaron como sistemas inconsistentes).

El efecto de flotabilidad dependió, por lo tanto, de varios factores como fue la concentración del NaHCO_3 , el tipo de diluyente usado (insoluble o soluble), constancia en el efecto efervescente así como la capacidad de mantenerse en la matriz para permitir el efecto propulsor, la sinergia que tuvo el sistema con el medio o iones Ca^{2+} para permitir la formación de geles y la capacidad *per se* del polímero en sus cadenas poliméricas de mantener la estructura de la matriz y no comprometerla físicamente, es decir, el tipo y velocidad que presentaron las matrices para erosionarse, la capacidad que tuvieron para absorber el agua permitiendo que el sistema adquiriera baja densidad ($< 1 \text{ g/mL}$), resistencia a las fuerzas mecánicas que de forma natural las presenta el estómago, las cuales pueden comprometer la flotabilidad de los sistemas que no presentaron constancia para flotar y por último la adhesividad que presentaron los polímeros.

Como se pudo observar en las figuras del mecanismo de flotabilidad (de las bases teóricas) y la figura 169, estos sistemas dependieron de un medio ácido para conseguir la reacción de neutralización, generar gas en forma de CO_2 y por este medio consiguieron una reacción de propulsión, la cual impulsó a los sistemas a la superficie del medio, debido a la densidad que presentaron los sistemas a un tiempo cero así como la fuerza de gravedad les impidieron flotar *per se*, con la presencia de gas en el tiempo de latencia, se pudo permitir que flotaran mediante el gas atrapado en las membranas poliméricas hasta conseguir una densidad favorecedora así como fuerzas boyantes positivas como se observó en los gráficos de fuerzas boyantes 13, 14 y 15, diversos sistemas consiguieron las fuerzas positivas a tiempos diferentes, esto debido a las características *per se* de cada polímero en las formulaciones y disminución en su densidad, a su vez que tan porosos eran desde el inicio cada sistema, para entender mejor los gráficos 13, 14 y 15, y estas definiciones en la figura 172 se muestra la dependencia de estas fuerzas en los sistemas.

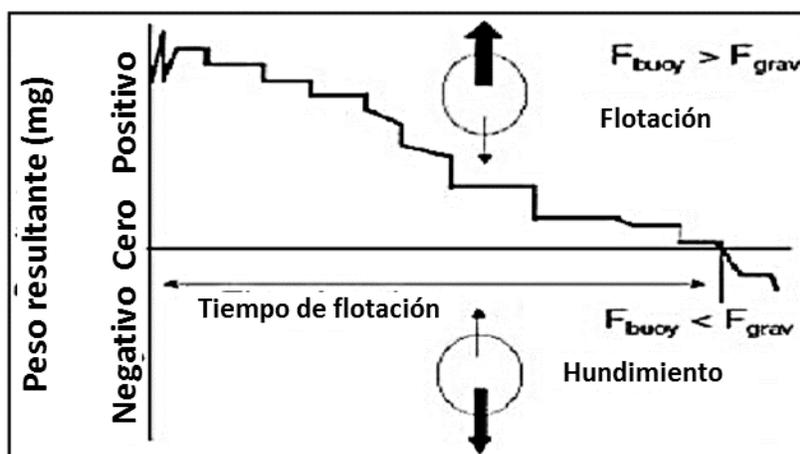


Figura 172. “Esquema de la dependencia de las fuerzas boyantes contra las fuerzas de gravedad para permitir la flotabilidad en los sistemas.”²⁵¹

La figura 172 nos muestra la implicación de la fuerza de gravedad contra una fuerza boyante en función del tiempo de flotación y nos indica que las fuerzas negativas son indicativas de hundimiento en contra parte las positivas son factibles para la flotación. El efecto correspondiente a cada formulación tanto para densidad como fuerzas boyantes fue explicado en sus respectivos gráficos.

²⁵¹ Kumar S., Jamil F., Rajput M., Sharma S. Gastro Retentive Drug Delivery System: Features and Facts. Int. J. Res. In Pharm. And Biomed. Sci. Vol.3, (1) Jan – Mar 2012. 125 – 136.



11.2.6 Capacidad de hinchamiento en función del tiempo

La mayor parte de los sistemas presentados lograron tener un índice de hinchabilidad mayor del 100 % a partir de las 3 h de exposición al medio ácido, a partir de las 12 horas de exposición la mayor parte de los sistemas han alcanzado un índice de hinchabilidad del 200 % y otros del 300 % entre estos últimos fueron los de HPMC 100000 40/10, HPMC 100000 40/17.5 y carragenina – λ 40/10, sobrepasando este tiempo de exposición muchos sistemas comenzaron a presentar erosión o llegaron a su máximo nivel de captación de agua y generó que su índice de hinchabilidad descendiera después de 12 horas. A las 24 horas otros sistemas comenzaron a llegar al 300 % de índice de hinchabilidad como HPMC 100000 30/25, HPMC 100000 40/25, HPMC 100000 30/10 y HPMC 100000 30/17.5 sucesivamente y un único sistema que logró un índice de hinchabilidad mayor al 400 %, el de HPMC 100000 40/10, el cual fue un sistema que logró un incremento de 4 veces su tamaño original, por lo tanto, el sistema que más hinchamiento presentó hasta las 24 horas. Este último sistema de HPMC 100000 40/10 fue el que presentó mayor variación en la masa también, considerando todo lo anterior y transcurrido ya un tiempo de exposición de 24 horas HPMC 100000 fue el polímero que mayor hinchabilidad presentó.

El SI está definido como el cociente de una diferencia de masas entre el comprimido flotante expuesto a un tiempo (t) y el comprimido sin exposición a HCl 0.1 N entre la masa del comprimido sin exposición, es por ello que tiene una estrecha relación con la velocidad de captación de agua, en donde los sistemas a base de HPMC presentaron una velocidad menor comparada a los de alginato y carragenina, esto se observó al pasar el periodo de latencia, a las 3 h de exposición con HCl 0.1 N los sistemas de alginato y carragenina tuvieron mayor masa comparados a los de HPMC, como se mencionó con antelación esto y los gráficos 16, 17 y 18 corroboraron que el HPMC fue el polímero que hinchó más de los tres, debido a su baja velocidad en la que capta el agua sus cadenas, se aseveró que el HPMC efectivamente presentó mayor índice de hinchamiento pero otros factores que impactaron a estos tres polímeros de forma importantes fueron la velocidad a la que erosionan y el tipo de esponja que formó cada polímero en medio ácido, en el estudio fotográfico (sección 11.2.7) se aprecia con mayor detalle visual. A continuación, se muestra el seguimiento con los 6 puntos que presentaron mayor porcentaje del índice de hinchabilidad después del tiempo de latencia y hasta las 24 horas:

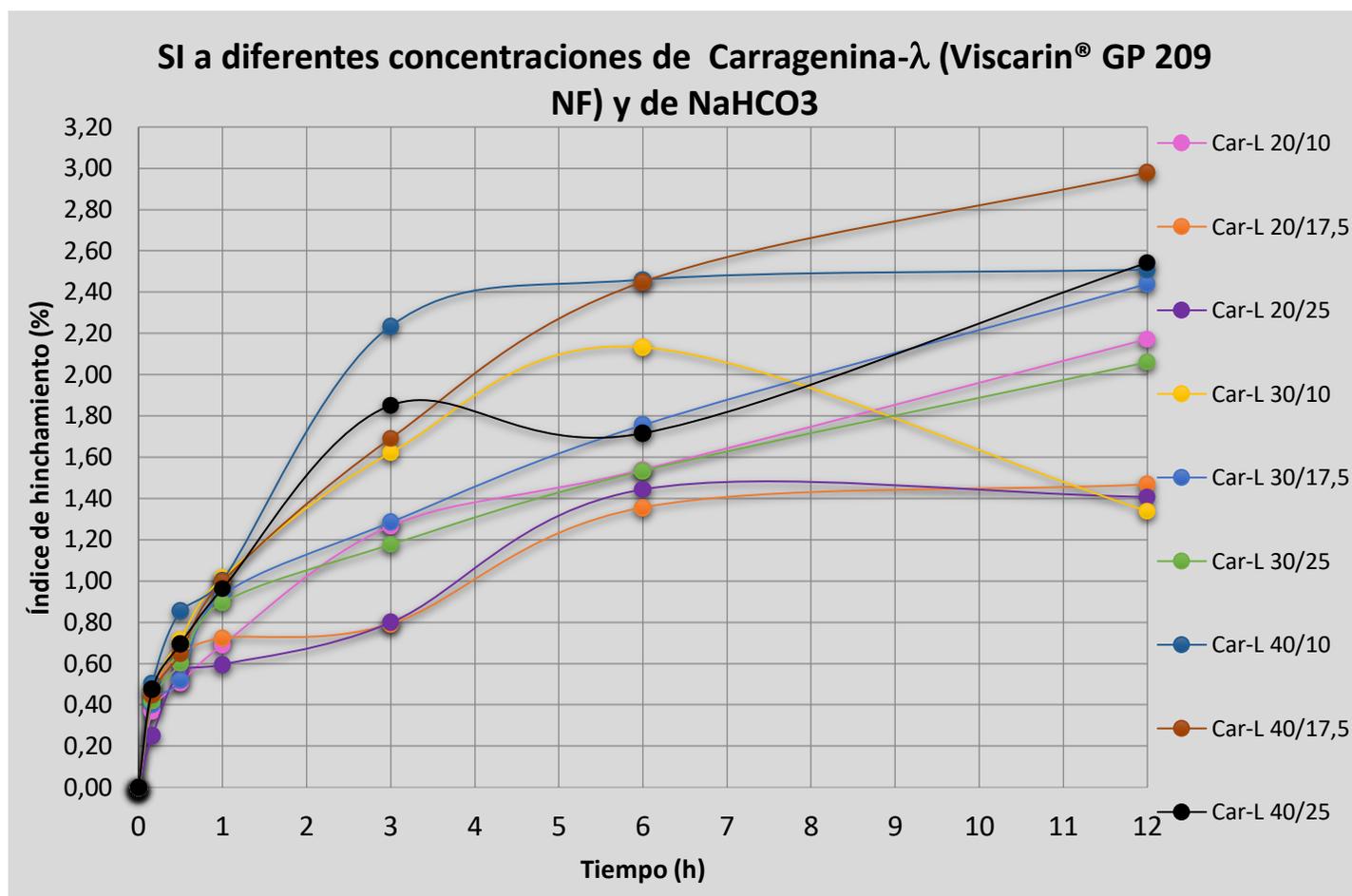
3 h	6 h	12 h	24 h
<div style="text-align: center;">+</div> <div style="text-align: center;">↑</div> Carragenina λ 40/10 (SI=2.23)	<div style="text-align: center;">+</div> <div style="text-align: center;">↑</div> Carragenina λ 40/10 (SI=2.46)	<div style="text-align: center;">+</div> <div style="text-align: center;">↑</div> HPMC 100000 40/10 (SI=3.13)	<div style="text-align: center;">+</div> <div style="text-align: center;">↑</div> HPMC 100000 40/10 (SI=4.09)
Carragenina λ 40/25 (SI=1.85)	Carragenina λ 40/17.5 (SI=2.44)	HPMC 100000 40/17.5 (SI=3.01)	HPMC 100000 40/17.5 (SI=3.65)
Alginato LF 200M 40/25 (SI=1.79)	Alginato LF 200M 40/25 (SI=2.37)	Carragenina λ 40/17.5 (SI=2.97)	HPMC 100000 30/17.5 (SI=3.31)
Alginato LF 200M 40/17.5 (SI=1.78)	Carragenina λ 30/10 (SI=2.13)	HPMC 100000 30/10 (SI=2.87)	HPMC 100000 30/10 (SI=3.21)
Carragenina λ 40/17.5 (SI=1.69)	Alginato LF 200M 40/17.5 (SI=2.07)	Alginato LF 200M 40/25 (SI=2.75)	HPMC 100000 40/25 (SI=3.01)
Carragenina λ 30/10 (SI=1.62)	HPMC 100000 40/10 (SI=2.06)	HPMC 100000 30/17.5 (SI=2.71)	HPMC 100000 30/25 (SI=2.95)
-	-	-	-



A continuación, se muestran los índices de máxima hinchabilidad de cada polímero mostrados en este seguimiento:

- + Formulación y tipo de polímero usado
HPMC 100000 40/10 (SI=4)
Carragenina – λ 40/17.5 (SI=2.97)
Alginato LF 200M 40/25 (SI=2.73)
-

Este comparativo nos permitió visualizar fuera del gráfico las matrices que presentaron mayor porcentaje de hinchabilidad y observar si en función del tiempo siguieron conservando su tendencia a hinchar o presentaron efectos de erosión. Al observar el paso del tiempo de 3 h hasta 12 h, fueron los puntos que les afectó más a los sistemas de alginato y carragenina. Los sistemas a base de HPMC tienen índices de hinchabilidad más constantes, lentos y progresivos como se pudo evidenciar a partir de las 6 horas y hasta las 24 horas.

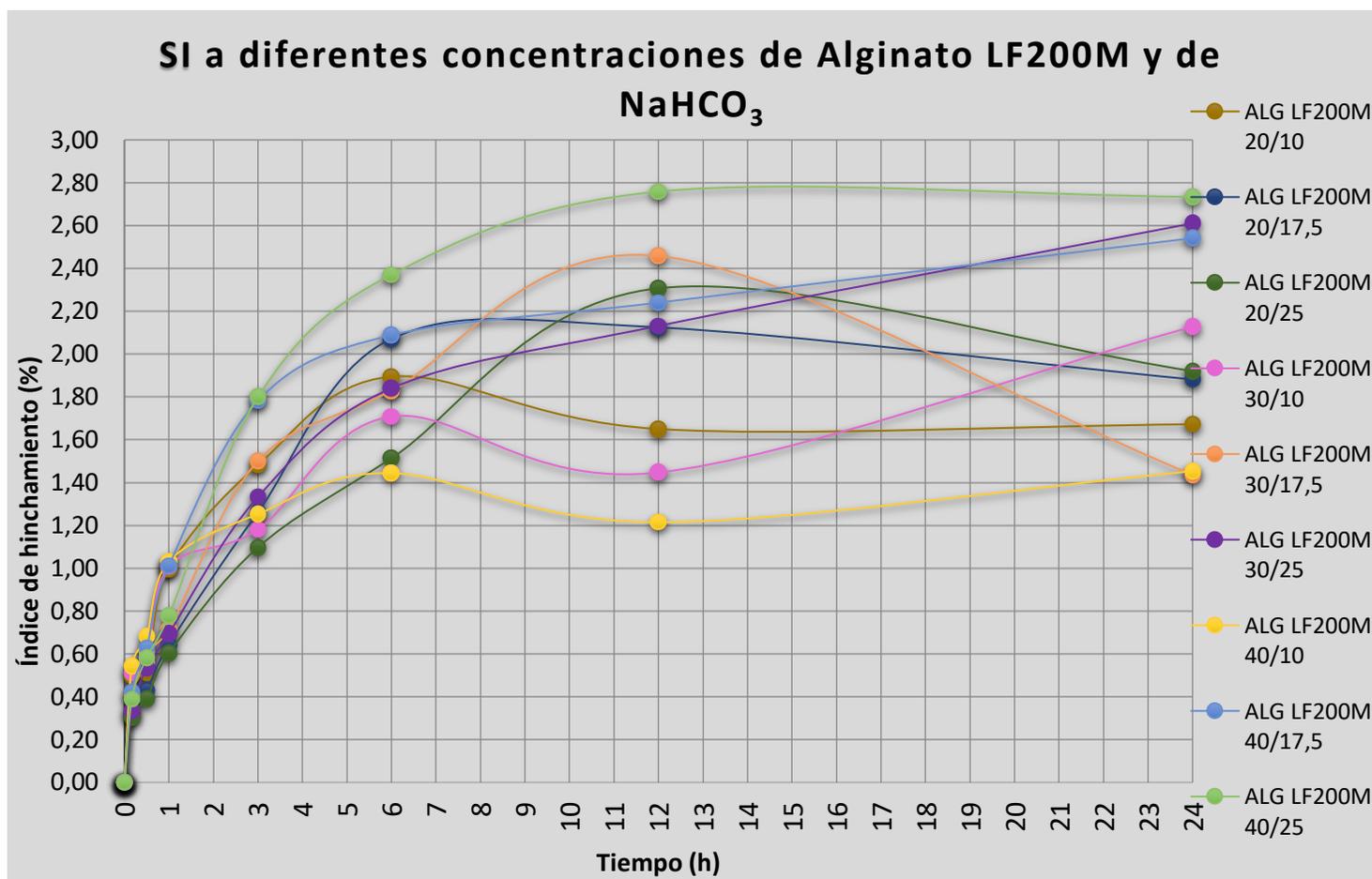
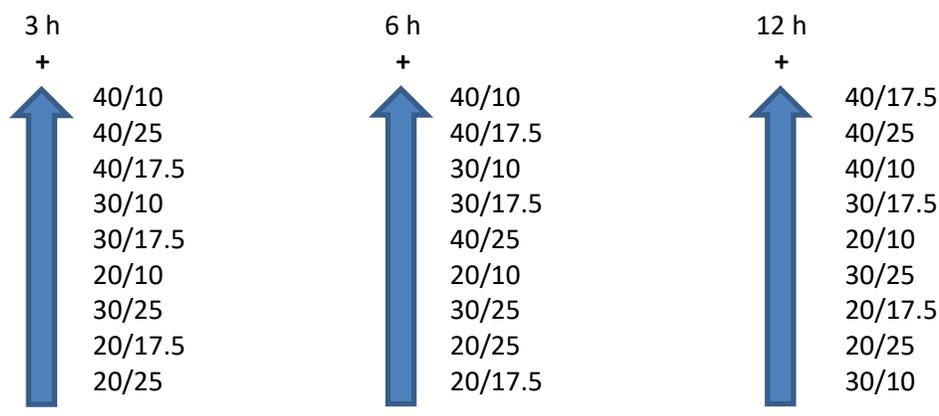


Gráfica 16. Índice de hinchamiento en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

Los sistemas de carragenina que se presentan en el gráfico 16 fueron los sistemas que fácilmente se erosionan comparados con los otros polímeros (HPMC y alginato), pero a su vez fueron los que más rápido captaron agua en sus matrices y como se pudo observar en el gráfico 16 después de 1 hora de exposición los sistemas están muy cercanos a 1, hasta las 12 horas se pudo apreciar como los sistemas se presentaron en el intervalo de índice de 1 a 2, con excepción de 1 sistema el cual fue muy cercano a 3, carragenina 40/17.5. En la siguiente relación de las formulaciones, se tiene un sentido de menor a



mayor respecto a sus índices de SI obtenidos del gráfico 16 y nos muestra de igual forma como se presentó la erosión en los sistemas:

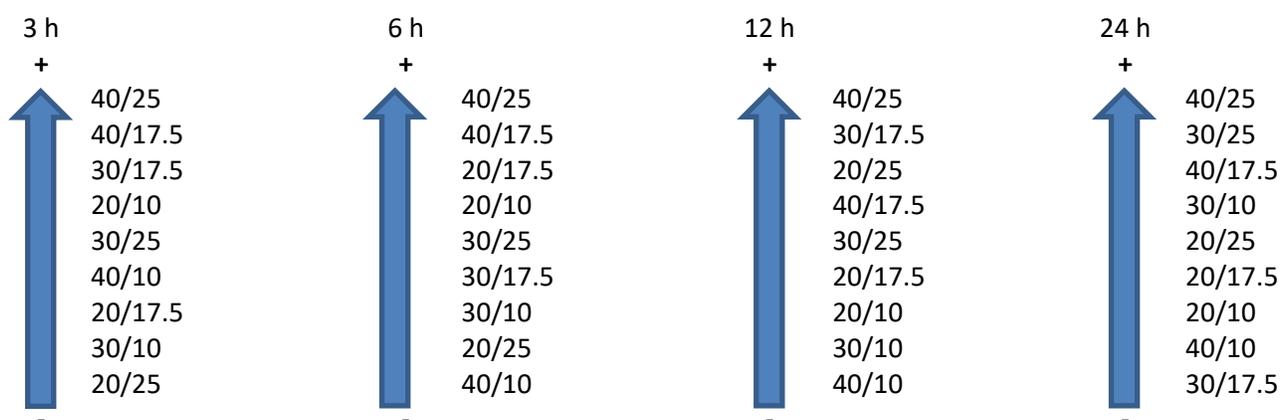


Gráfica 17. Índice de hinchamiento en función del tiempo de los comprimidos de alginato sódico (Protanal® LF 200M) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO_3 a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.

Los sistemas de alginato los cuales también forman parte de los sistemas que más rápido asimilan agua y, por lo tanto, obtuvieron sus niveles máximos de expansión a menores tiempos que los sistemas a base de HPMC. Como se pudo observar en el gráfico 17 al comparar todas las formulaciones de alginato se observó que al haber pasado el tiempo de



latencia a las 3 horas todos los sistemas estuvieron entre 1 a 2 de índices de hinchabilidad, los cuales se conservaron hasta las 24 horas de exposición, los 3 sistemas que lograron tener mayor porcentaje de hinchabilidad son los de alginato LF 200 M 40/25, 30/25 y 40/17.5. Aunque diversos sistemas presentaron una pendiente positiva de 12 h a 24 h de exposición como por ejemplo 30/25 y 40/10, lo que indica que pudieron seguir hinchando después de dichos tiempos, pero la expansión ya no sería significativa debido a que diversos sistemas presentaron constancia en sus índices, es decir, que sus pendientes se fueron acercando a un valor de 0, en otros sistemas se hizo evidente la erosión por el cambio de pendiente a negativa, la presencia de este efecto es independiente a la velocidad a la cual se efectuó sobre la matriz, como se pudo observar en las imágenes de las matrices (sección 11.2.7) los sistemas de alginato fueron los que tardaron más en degradarse (observar el estudio fotográfico en la sección 11.2.7, se han anexado 2 fotografías después de una semana de exposición) por la consistencia de la esponja que formaron así como el tipo de gel formado. A continuación, mediante la siguiente secuencia de las formulaciones obtenidas del gráfico 17 de menor a mayores índices de hinchabilidad se excluyó que el bicarbonato tuviera efecto sobre esta variable y, por lo tanto, su comportamiento es independiente a este excipiente de la formulación.



Los sistemas de alginato se hidrataron rápidamente en la superficie y formaron una capa de gel que envuelve al resto de la matriz, en consecuencia, tuvo la capacidad el alginato sódico de presentar hinchabilidades a bajos pH's, por consiguiente, formó una matriz insoluble en el medio que provocó que los grados de erosión fueran bajos, sustentando por los pka's de los bloques M y G de 3.4 y 3.7 respectivamente, limitando su solubilidad a pH's bajos (tomado de las bases teóricas en la parte de polímeros). Conforme aumentó el tiempo experimental no se observaron cambios significativos con respecto a la erosión en los sistemas de alginato, los cuales fueron generando tortuosidades y desprendimientos de la matriz en función del tiempo, estas solo fueron apreciables por las pérdidas de masa que fueron registradas, las cuales tienden a ser constantes y sin cambios después de cierto tiempo (variable en cada sistema) hasta que se obtuvieron tiempos de flotabilidad sin afectar la integridad de la matriz por más de 1 semana, lo cual concuerda con los datos obtenidos por Sriamornsak P. et al. quienes en sus resultados obtuvieron "diferentes grados de erosión en medio ácido que no sobrepasaban el 30 % de la masa de alginato".

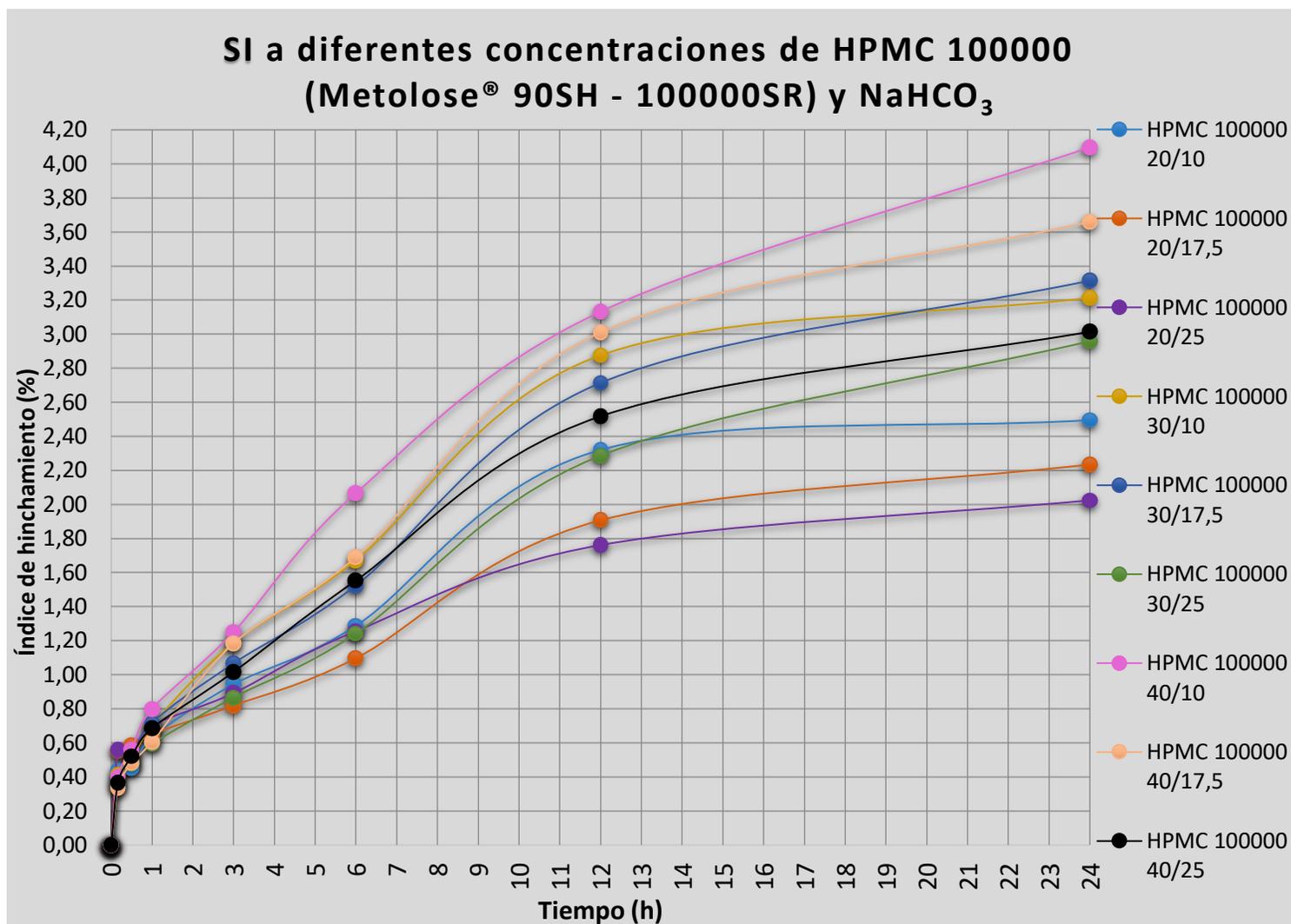
Por otro lado, ocurre un sinergismo con la interacción con iones Ca^{2+} para obtener un sistema flotante esto debido a la insolubilidad que presenta la formación de ácido algínico, así lo menciona Sriamornsak P. et al. "una de las propiedades más importantes y útiles de los alginatos es la capacidad de formar geles en presencia de iones metálicos tales como Ca^{2+} ", esta mención nos infirió que no son selectivos de iones Ca^{2+} para presentar hinchamiento y flotación, la dependencia en el presente trabajo ocurrió con respecto al medio, al tener un pH bajo, asociación con iones Na^+ y el tipo de diluyente, los cuales cambiaron la morfología de las matrices. A pesar de no ser selectivos de iones Ca^{2+} si ha sido muy estudiado su sinergismo para retardar la liberación de los API's como lo mencionan varias fuentes.



Hubo diferencias en las matrices con el cambio de alginato M a SD – LB, para hacer visibles estas diferencias se enlistaron las variables de respuesta obtenidas por los diferentes grados de alginato utilizados, con los puntos máximos obtenidos de cada respuesta con una concentración de polímero al 30 % y de bicarbonato de sodio al 17.5% (ver los anexos 5, tabla 62 y figura 182):

Masa	Espesor f(t)	Diámetro f(t)	SI
+ ↑ SD-LB (2.1556g/24h) 200 M (1.7394g/12h) 120 M (1.7040g/24h)	+ ↑ 200 M (1.672cm/12h) SD-LB (1.152cm/24h) 120 M (1.441cm/24h)	+ ↑ 200 M (1.721cm/12h) SD-LB (1.620cm/12h) 120 M (1.507cm/12h)	+ ↑ SD-LB (3.31/24h) 200 M (2.45/12h) 120 M (2.40/24h)
-	-	-	-

En la parte de arriba se mostraron los puntos máximos presentados por los sistemas junto al tiempo en que ocurrió este punto máximo en un medio de HCl 0.1 N (n=5).

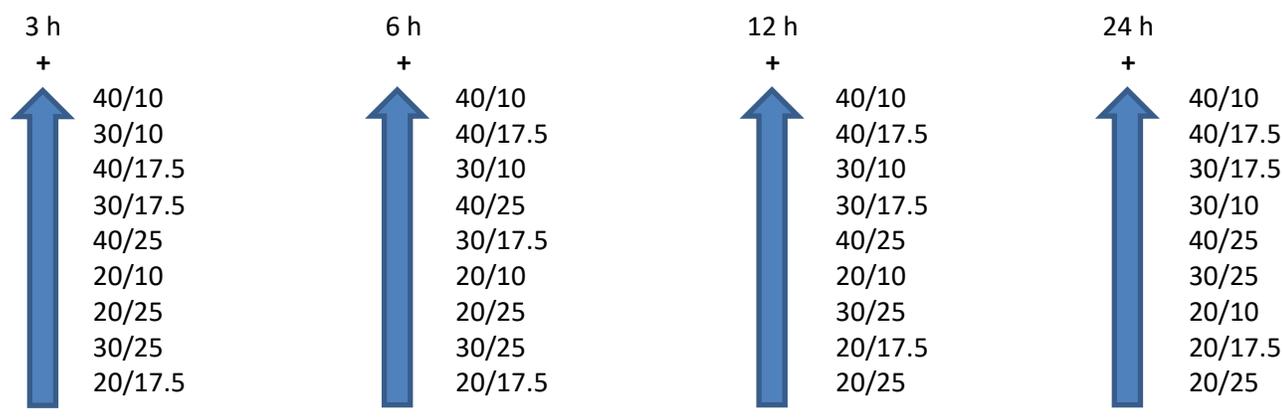


Gráfica 18. Índice de hinchamiento en función del tiempo de los comprimidos de HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR) a las concentraciones de 20, 30 y 40 % y NaHCO₃ a las concentraciones de 10, 17.5 y 25 %.



En el gráfico 18 se pudo evidenciar que la forma de hinchamiento de los sistemas a base de HPMC fue constante, lenta y progresiva. Presentaron un índice de hinchabilidad de 1 y la mayoría cercanos a 1 después de 3 horas de exposición al medio, comparándolos con los sistemas de alginato y carragenina, estos lograron conseguir superar el índice de 1 a partir de 1 hora de exposición indicando las diferencias en la velocidad de hinchabilidad, así como la captación de agua en estos sistemas y, por lo tanto, más lenta en HPMC. A las 12 horas de exposición diversos sistemas obtuvieron valores de SI de 2 a 3 y a un tiempo final de 24 horas, el sistema que logró la mayor expansión fue HPMC 40/10 con un SI=4.09.

En la siguiente secuencia de formulaciones obtenidas del gráfico 18 de menor a mayor índice de hinchabilidad, se pudo observar que las matrices de HPMC tuvieron sus índices de hinchabilidad de mayor a menor porcentaje de polímero por ende y para el factor del bicarbonato de sodio, fue inversamente proporcional, los porcentajes involucrados para la variable de respuesta SI, se logró visualizar desde las 3 horas de exposición hasta el tiempo final de 24 horas.



Los sistemas con bajas concentraciones del polímero son los primeros en erosionar y a su vez los que, a tiempos mayores a 24 horas de exposición al medio ácido, fueron los primeros sistemas que se comprometieron en la flotación, siendo los sistemas de 20 % los que descendieron primero, al relacionarlo con el trabajo de Khurahashi et al. menciona lo siguiente “cuando la concentración de polímero es baja, la matriz hidratada es altamente porosa con bajo grado de tortuosidad lo que conduce a una baja resistencia del gel, por lo tanto, una rápida erosión de la matriz y rápida difusión del API a través de ella”²⁵². Por lo tanto, en conjunto se infirió que los sistemas a base de HPMC tienen una velocidad de hidratación mayor a los niveles de erosión presentados en la periferia de las matrices, esta resistencia como se mencionó la ofrecieron los grupos metoxi de las matrices de forma estérica en los primeros tiempos y conforme aumentó el tiempo de exposición, la matriz se vio afectada por la separación que tuvieron las cadenas en la capa gelosa, derivando en el desprendimiento de algunas partes del material de la matriz.

En el seguimiento fotográfico en función del tiempo (sección 11.2.7) se evidenció que para los sistemas en medio ácido se obtuvieron diversos grados de capas gelosas, así como diferentes grados de hinchabilidad definidos por las diferencias de cada sistema para formar el gel con diferentes fuerzas, el más fuerte fue para alginato sódico seguido de HPMC y carragenina (cualitativamente). Al correlacionarlo con los anexos 4 en los cuales se hizo un cambio de medio de disolución por agua destilada y con un inherente cambio de pH, se observó que el alginato sódico formó un gel menos fuerte a este pH al erosionar más rápido, carragenina permaneció muy parecido y HPMC de igual forma.

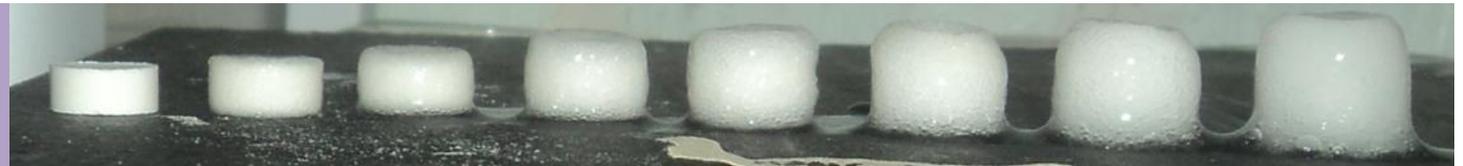
²⁵² Khurahashi H, Kami H, Sunada H. Influence of physicochemical properties on drug release rate from hydroxypropyl methylcellulose matrices. Chem. Pharm. Bull. 1996; 44: 829–832.

Como se mencionó los polímeros que más hinchan se describen en el siguiente orden en términos generales:

- +
↑
-
- + Formulación y tipo de polímero usado
 - HPMC 100000 40/10 (SI=4)
 - Carragenina – λ 40/17.5 (SI=2.97)
 - Alginato LF 200M 40/25 (SI=2.73)

Tabla 60. Comparación entre los sistemas con diferente medio de disolución (HCl 0.1 N y agua destilada).

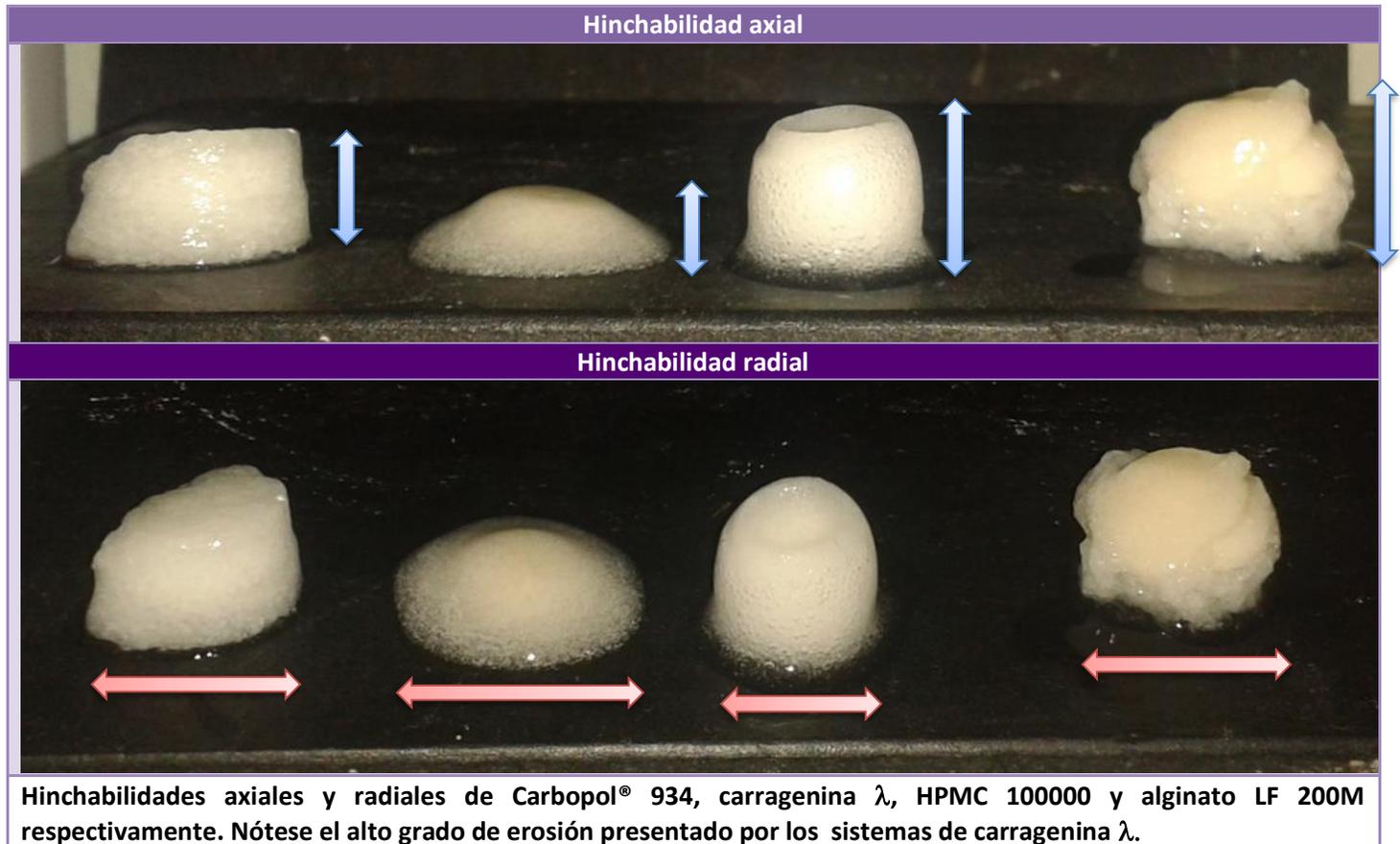
DVA(Shin-Etsu) Metholose® en HCl 0.1 N a 10 min., 30 min., 1 h, 3 h, 6 h, 12 h y 24 h de exposición. (estudio principal)



DVA(Shin-Etsu) Metholose® en agua a 10 min., 30 min., 1 h, 3 h, 6 h, 9 h, 12 h, 18 h y 24 h de exposición. (anexos 4)



Tabla 61. Hinchabilidades axiales y radiales de los sistemas poliméricos en estudio.



11.2.7 Imagenología

11.2.7.1 Flotabilidad e hinchamiento en HCl 0.1 N – Fotografías con cámara digital

En las siguientes imágenes se muestra el seguimiento que tuvieron los polímeros utilizados en este trabajo, HPMC, alginato, carragenina y carbopol® 934 en función del tiempo de contacto con HCl 0.1 N:



Figura 173. Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 40/25, alginato LF 200M 40/25, carragenina λ 40/25 y Carbopol® 934 40/25 (respectivamente de izquierda a derecha) a 10 minutos de exposición en HCl 0.1 N.



Figura 174. Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 40/25, alginato LF 200M 40/25, carragenina λ 40/25 y Carbopol® 934 40/25 a 1 h de exposición en HCl 0.1 N.



Figura 175. Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 40/25, alginato LF 200M 40/25, carragenina λ 40/25 y Carbopol® 934 40/25 a 3 h de exposición en HCl 0.1 N.



Figura 176. Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 40/25, alginato LF 200M 40/25, carragenina λ 40/25 y Carbopol® 934 40/25 a 6 h de exposición en HCl 0.1 N.



Figura 177. Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 40/25, alginato LF 200M 40/25, carragenina λ 40/25 y Carbopol® 934 40/25 a 12 h de exposición en HCl 0.1 N.



Figura 178. Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 40/25, alginato LF 200M 40/25, carragenina λ 40/25 y Carbopol® 934 40/25 a 24 h de exposición en HCl 0.1 N.

En el presente estudio se hizo un seguimiento de imagen de los sistemas flotantes desde un tiempo cero hasta 24 horas de exposición con HCl 0.1 N, se pudo evidenciar mediante el estudio de imagen las partes analizadas en los diferentes gráficos anteriores como la flotabilidad, SI, diámetro, espesor y densidad, así mismo nos permitió caracterizar de forma morfológica a dichos sistemas y tener la evidencia de que los sistemas cumplieron paralelamente con los gráficos y el estudio morfológico.

Como se pudo apreciar en las primeras figuras a los 10 minutos de exposición se hizo presente el efecto flotante en los sistemas, así como la liberación de CO_2 en ellos en forma de burbujas, las cuales permanecieron alrededor de la matriz formando una cama que le permitió flotar por la liberación de gas y se presentaron los primeros efectos de hinchamiento en los sistemas, no diferenciados uno del otro en este tiempo. A los 30 minutos de exposición se empezó a diferenciar el



sistema de alginato de los sistemas de HPMC y carragenina por la presencia de un halo de burbujas más pronunciado que en el resto de los sistemas, la flotación siguió constante al igual que el proceso de hinchabilidad. Con un tiempo de exposición de una hora, los sistemas permanecieron de forma constante y el hinchamiento siguió aumentando.

En un lapso de 3 horas de exposición al medio se pudo apreciar cambios morfológicos, los sistemas de alginato tuvieron un cambio en la forma de la matriz. En la matriz de HPMC se pudo apreciar que siguió ocurriendo el efecto de hinchamiento, por lo tanto, las matrices se siguieron hidratando. Los sistemas de carragenina presentaron hinchamiento más pronunciado que el resto de los sistemas, se observó el desprendimiento de material de las matrices, por lo tanto, siguió la expansión, pero con su consiguiente erosión liberando partes de la matriz gelificada.

Con un tiempo de exposición al medio ácido de 6 horas se observó el efecto de flotación constante, el sistema de alginato tuvo mayores cambios morfológicos en su matriz con indicios de perder la forma cilíndrica, el diámetro de HPMC comparado con los otros sistemas resultó menor. Tanto para el sistema de carragenina y alginato fue apreciable el desprendimiento de algunas partes de la matriz y el sistema de HPMC permaneció con el hinchamiento lento, constante y progresivo.

A las 12 horas de exposición ocurrieron cambios significativos en todas las matrices, la matriz de carragenina presentó cambios en los bordes estos eran más redondos con una forma ovoide, evidencia del efecto de erosión en estos sistemas, el cuerpo esponjoso formado tuvo características de no ser consistente y fácilmente fracturable, tendió a perder su forma y pasó a ser un gel *per se*. Los sistemas de alginato fueron los que más cambios morfológicos han presentado desde las 3 horas de exposición iniciaba la presencia de tortuosidades, al compararlos a este lapso de 12 horas la tortuosidad ya fue muy evidente generando una matriz amorfa como se apreció en la fotografía, al igual que en carragenina hubo desprendimiento de parte de la matriz indicios de erosión y formó un tipo de cuerpo esponjoso totalmente diferente a carragenina y HPMC. Los sistemas de HPMC presentaron el poder de hinchabilidad que tiene el material *per se*, al compararlos con los otros sistemas presentaron mayor expansión, el cambio morfológico mayormente visible ocurrió en términos del espesor. Los sistemas de alginato tuvieron cambios en su consistencia formando un cuerpo esponjoso más definido, menos geloso y fracturable. Los sistemas de carragenina y alginato presentaron erosión indicada por el desprendimiento de material que hubo en sus matrices y desde esta perspectiva no se observaron cambios para HPMC.

A las 24 horas de exposición al medio ácido se hizo evidente que los sistemas de HPMC son los que se expandieron más comparados con el resto de los sistemas, se comparó las evaluaciones de variación de masa y SI con las fotografías y se logró entender mediante los perfiles y el estudio de imagen los niveles de hinchamiento que los sistemas de HPMC presentaron. La matriz de HPMC en la figura 178 presentó la forma de un cono truncado, así como su cuerpo esponjoso tuvo similitudes al formado por carragenina, la cual se pudo describir como una forma gelosa no tan consistente como la de alginato. Los sistemas de alginato presentaron tortuosidades bien definidas, por lo tanto, la matriz quedó amorfa y estos sistemas a su vez presentaron una expansión intermedia, es decir, por debajo de HPMC y superior a carragenina como se pudo corroborar en los gráficos de SI o los del análisis dimensional. Los sistemas de carragenina presentaron erosión visible tanto en la matriz como en la parte superior y fondo del medio ácido, se observaron partes de desprendimiento de la matriz. Algunos de estos sistemas tuvieron una flotación simulada debido a la adhesividad que presentó el biopolímero de carragenina, a causa de la forma en que interactuó la matriz con el vaso y el medio ácido, es decir, que el gel formado en su superficie al interactuar con la pared del vaso derivó en que el sistema se fue adhiriendo a esta pared, se hicieron movimientos con el vaso y se trató de separar la matriz de la pared del vaso y el efecto flotante se perdió. Los sistemas de alginato hicieron evidente la tortuosidad *per se* de este tipo de sistemas y en los sistemas de HPMC se apreció en la figura 178 que la matriz tuvo 2 diámetros diferentes, uno superior de menores dimensiones y uno inferior de mayor dimensión al superior, debido al tiempo de exposición que tuvo el diámetro inferior fue mayor en



comparación del superior, por lo tanto, se perdió su forma cilíndrica y se obtuvo un cono truncado como se mencionó con anterioridad.



Figura 179. Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de alginato LF 200M a 1 h de exposición en HCl 0.1 N.



Figura 180. Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de alginato LF 200M a 3 h de exposición en HCl 0.1 N.

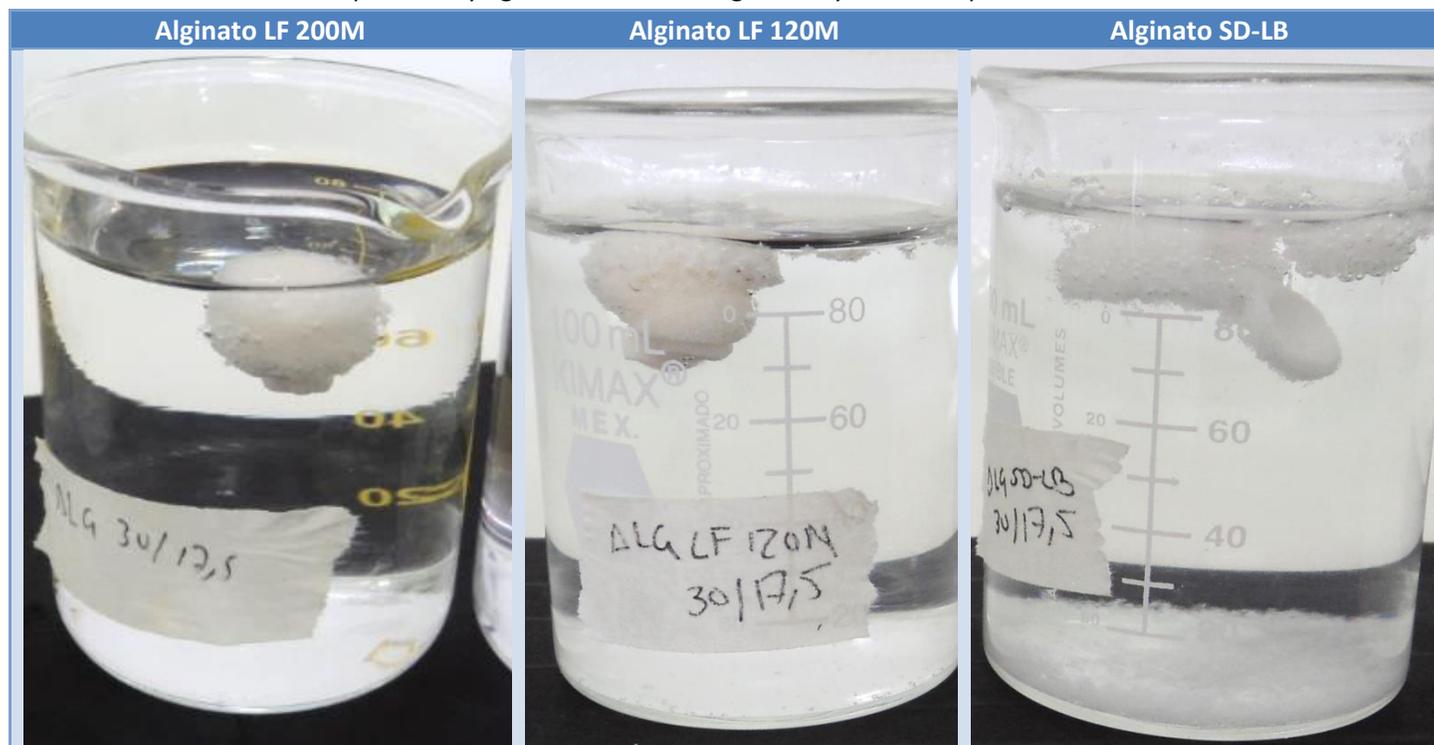


Figura 181. Seguimiento de la flotación e hinchamiento de las matrices de alginato LF 200M y HPMC 100000 a 1 semana de exposición en HCl 0.1 N.

En la tabla 62 se muestran las diferencias morfológicas con tiempos de 24 horas y tiempos mayores a este con respecto al cambio de alginato de 200M a 120M y SD – LB, es decir, en sus pesos moleculares e inherentemente a su viscosidad, se mantuvo fija la concentración del polímero (30 %) y bicarbonato de sodio (17.5 %):



Tabla 62. Comparación entre los sistemas de alginato variando su peso molecular e inherente viscosidad y fijando los niveles de concentración del polímero y agente formador de gas a 30 y 17.5% respectivamente.



Por lo tanto a tiempos prolongados influyó también el tipo de alginato que se tuvo, como se pudo observar en la tabla 62, la matriz de alginato SD – LB se vió comprometida físicamente con el paso del tiempo a comparación de los otros dos alginatos donde siguió intacta la matriz, por su tendencia a formar geles más fuertes y presentó diversos tipos de tortuosidad.



Figura 182. Estudio de hinchabilidad de las matrices de alginato LF 200M de 12 a 24 h de exposición en HCl 0.1 N en donde se hacen evidentes las diferentes formas de tortuosidades presentadas por los sistemas a base de alginato.

La figura 182 fue la evidencia de la formación de las tortuosidades y un cuerpo esponjoso bien definido por los sistemas de alginato, los cuales dentro del medio ácido como fuera de él mantuvieron su integridad física. En la figura 182 se apreció los diferentes cambios morfológicos que pudieron presentar estos sistemas, dependientes de la forma en que fue expuesto el comprimido al medio ácido y razón por la cual en las evaluaciones anteriores para estas matrices de alginato se presentaron discontinuos o con inconsistencias en las mediciones realizadas, estas tortuosidades también fueron reportadas en los estudios realizados por Sriamornsak P. et al. con diferentes cambios morfológicos al tener dos medios de disolución, HCl 0.1 N y búfer de fosfatos de pH = 6.8.

11.2.7.2 Comparación de los comprimidos iniciales con los sistemas flotantes e hinchables hasta un tiempo de 24 h mediante fotografías digitales.

Sistemas basados en carragenina – λ



Figura 183. Seguimiento del hinchamiento de las matrices de carragenina – λ desde tiempo cero hasta 24 h de exposición en HCl 0.1 N.

Sistemas basados en alginato LF 200M



Figura 184. Seguimiento del hinchamiento de las matrices de alginato LF 200M desde tiempo cero hasta 24 h de exposición en HCl 0.1 N.

Sistemas basados en HPMC 100000



Figura 185. Seguimiento del hinchamiento de las matrices de HPMC 100000 desde tiempo cero hasta 24 h de exposición en HCl 0.1 N.



11.2.7.3 Comparación de las capas gelosas de los sistemas flotantes en función del tiempo mediante fotografías digitales.

Tabla 63. Comparación de las capas gelosas de las matrices de carragenina, alginato y HPMC a una concentración de 20/10%.

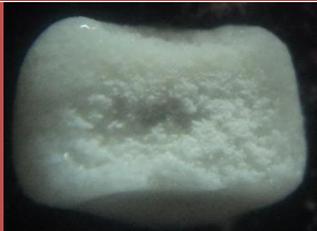
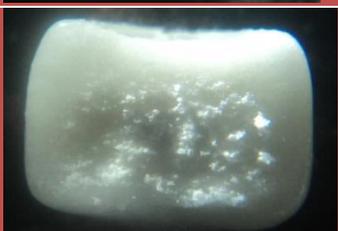
Tiempo exposición	Carragenina- λ 20/10	Alginato LF 200M	HPMC 100000
10 min.			
30 min.			
1h			
3h			
6h			
12h			
24h			

Tabla 64. Comparación de las capas gelosas de las matrices de carragenina, alginato y HPMC a una concentración de 40/10%.

Tiempo exposición	Carragenina- λ 40 /10	Alginato LF 200M	HPMC 100000
10 min.			
30 min.			
1h			
3h			
6h			
12h			
24h			

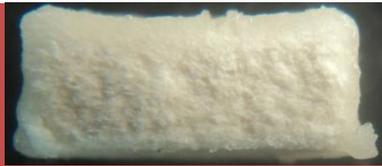
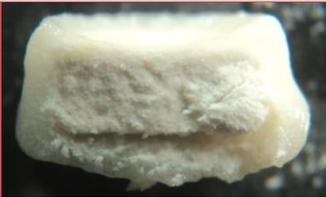
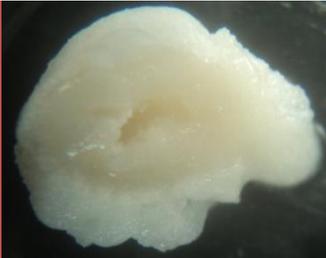


Tabla 65. Comparación de las capas gelosas de las matrices de carragenina, alginato y HPMC a una concentración de 20/25%.

Tiempo exposición	Carragenina- λ 20/25	Alginato LF 200M	HPMC 100000
10 min.			
30 min.			
1h			
3h			
6h			
12h			
24h			



Tabla 66. Comparación de las capas gelosas de las matrices de carragenina, alginato y HPMC a una concentración de 40/25%.

Tiempo exposición	Carragenina- λ 40 /25	Alginato LF 200M	HPMC 100000
10 min.			
30 min.			
1h			
3h			
6h			
12h			
24h			



En el estudio comparativo de las capas gelosas formadas por las diferentes formulaciones a diferentes porcentajes de polímero y bicarbonato de sodio se hizo evidente la presencia de la humectación progresiva que tuvo cada sistema mediante la formación de las capas gelosas en sus matrices, estas capas gelosas se apreciaron desde los 10 min. de exposición y hasta las 12 horas en medio ácido. Las capas gelosas fueron más pronunciadas después de un tiempo de 3 horas de exposición inherentemente por el tiempo de latencia, consecutivamente la capa gelosa incrementó hasta tender a formar un cuerpo esponjoso muy bien definido como fue el caso de alginato y HPMC, los sistemas de carragenina no presentaron las mismas características a este tiempo de exposición, debido a que su integridad física fue abatida con el paso del tiempo, por la presencia de la erosión rápida que presentaron los sistemas, como se observó a un tiempo de exposición de 24 horas. A su vez se visualizó el avance que tiene la hidratación de las matrices hacia el centro del comprimido y mediante este mecanismo es como se liberan los API's destinados a este tipo de forma de gastrorresistencia mediante la permeación del activo a través de la capa gelosa presentada por las matrices. Las matrices de HPMC desde el tiempo cero hasta después de 1 hora de exposición al medio no presentaron una capa gelosa pronunciada como los sistemas de alginato y carragenina, esto se debió a la lenta captación de agua por absorción que se presentaron en las cadenas de este polímero, como se pudo analizar en los gráficos de la masa así como el análisis dimensional y SI, se determinó que la velocidad de hinchamiento de estos sistemas es lenta, constante y progresiva como pudimos apreciar en esta parte de forma visual con el estudio de las capas gelosas, los gráficos de hinchabilidad y a su vez el grado de hinchabilidad en esta sección de imagenología comparado con el resto de los sistemas. Se observaron las diferencias entre cada matriz formada por cada polímero en las cuales se obtuvo mayor definición y consistencia para alginato, seguido de HPMC y consecutivamente de carragenina, así como la hidratación se presentó primero y de forma más rápida en los sistemas de carragenina, seguido de alginato y HPMC, lo cual se pudo diferenciar a las 6 h , 12 y 24 horas de exposición con el medio, la presencia de erosión en los mismos tiempos y la existencia de tortuosidades en los sistemas de alginato a un tiempo mayor a 6 horas.

Al observar las matrices de HPMC las cuales fueron las que más hinchan, aunque de forma más lenta con respecto al resto de los sistemas, en el presente trabajo se obtuvieron los datos más consistentes con estos sistemas y en las imágenes de las capas gelosas presentadas para estos sistemas se observó que la hidratación ocurrió de forma rápida en la superficie de la matriz, así como su lenta hidratación hacia el centro de la misma. Los sistemas de HPMC junto con los de alginato se resistieron a la erosión y se pudo explicar de forma estructural al tener grupos hidrofóbicos en su estructura de forma inicial para HPMC y para alginato al tenerlo como ácido algínico insoluble en medio ácido.

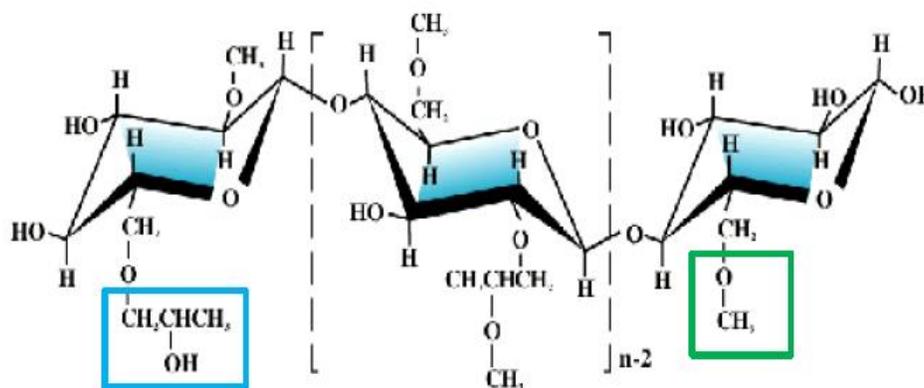
“La velocidad de hidratación difiere por el grado de sustitución e.g. para hipromelosa:

% de hidroxipropil → relativamente hidrofílico

% de metoxil → relativamente hidrofóbico.”²⁵³

Por lo tanto, la estructura de HPMC presenta una parte hidrófila y otra hidrofóbica, esta última parte fue la que se encargó dentro los sistemas de HPMC de ofrecer resistencia a la erosión inicialmente, mostrado estructuralmente en la figura 186.

²⁵³ Rodríguez Melisa. (2015). Curso: Excipientes para el desarrollo de sistemas de liberación controlada. ASHLAND. Tultitlán. México.



% Contenido Hidroxipropil

% Contenido Metoxil

% Contenido Metoxil **% Contenido Hidroxipropil**

Hypromellose 2910 **TIPO DE SUSTITUCIÓN**

→ HPMC E

Figura 186. "Contenido de HPMC en proporciones de metoxil e hidroxipropil."²⁵⁴

En el caso del presente trabajo se utilizó Metolose 90SH – SR® este tipo de HPMC presenta una sustitución tipo 2208, es decir que se tiene 22 % de contenido de metoxi como mínimo y 8 % de contenido de hidroxipropil como mínimo. Shin-Etsu recomienda Metolose SR® el cual es adecuado para aplicaciones de sistemas matriciales especialmente para compresión directa y de los cuales se puede obtener una liberación sostenida pH independiente. Cuentan con diversos grados y especificaciones de densidad para este grupo, pero se muestran solo los que fueron utilizados.

Tabla 67. "Viscosidades para Metolose SR®"²⁵⁵

90SH-SR	Viscosidad marcada	Especificación USP (mPa•s)⁻¹
	100	80 - 120
4000	3000 - 5600	
100000	75000 - 140000	

(Viscosidad armonizada entre USP, EP y JP)

Al observar los índices de hinchabilidad, así como el análisis dimensional realizado para los sistemas, se observó que los sistemas de HPMC y los de alginato al presentar un mecanismo de difusión, tuvieron un camino más largo por recorrer para esta difusión como se mencionó en el marco teórico.

La influencia de los grados de viscosidad e inherentemente relacionados con los pesos moleculares utilizados por el polímero en cuestión, en el presente trabajo principalmente se usó HPMC 100000 variando la concentración del polímero y del bicarbonato de sodio, se obtuvo que este polímero permitió obtener las características flotantes sin importar estas concentraciones porque tuvo todos los sistemas favorables en tiempos de retraso flotante, flotabilidad, densidad, fuerzas

²⁵⁴ Rodríguez Melisa. (2015). Curso: Excipientes para el desarrollo de sistemas de liberación controlada. ASHLAND. Tultitlán. México.

²⁵⁵ ShinEtsu. Brochure Metolose® SR. Sustained Release Agent for Matrix Systems. Pág. 7.



boyantes y formar un gel que no comprometió la integridad física de la matriz. En los anexos 5 se observó el estudio variando los sistemas de HPMC 100000 a HPMC 4000 y por último a HPMC 100 fijando la concentración del polímero en 30 % y bicarbonato de sodio en 17.5 %, en las cuales por ende se obtuvieron mayor erosión en los sistemas con menores pesos moleculares y menor viscosidad nominal, esto de acuerdo a la etiqueta nominal que presenta el Metolose® pero aún así con el incremento en la velocidad de erosión permitió tener los sistemas desde 100 hasta 100000 con propiedades favorables de flotabilidad, como nos menciona Reynolds et al. en su trabajo utilizando un API “los aumentos en la viscosidad de HPMC, disminuyen la liberación del API principalmente por tener una difusión más lenta y mayor grado de hinchabilidad.”²⁵⁶

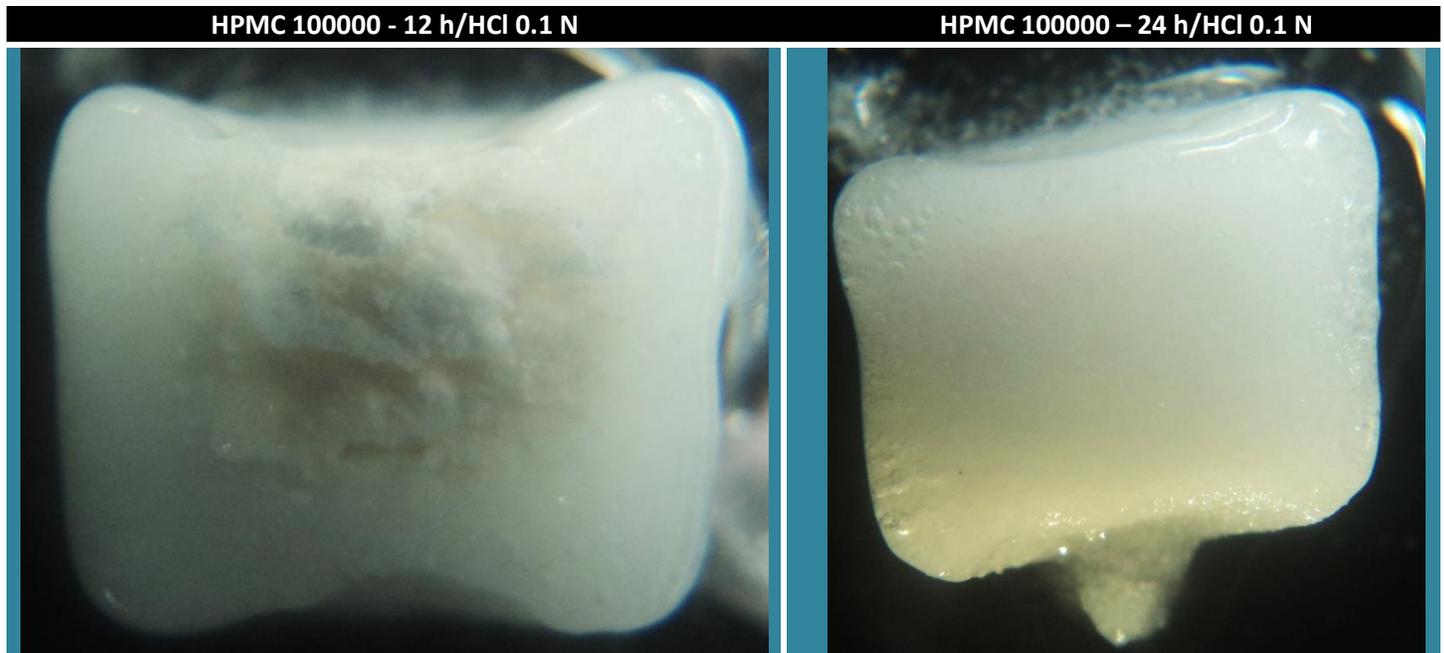
“La formación de la capa de gel y su estabilidad, las cuales definen la cinética de administración del API a partir de sistemas matriciales son dependientes de la concentración, la viscosidad y estructura química del polímero.”²⁵⁷ Los resultados obtenidos, por lo tanto, para los 3 tipos de HPMC 100, 4000 y 100000 se observó en el estudio de imagen (sección 11.2.7) como en los diversos gráficos la formación de gel, el cual se caracterizó por su alta resistencia a la erosión por los grupos metoxi dentro de la estructura de HPMC, su consistencia es menos susceptible a la erosión y la separación de las cadenas poliméricas fue más retardado al no desprender material de la matriz polimérica, las cadenas se fueron desenredando conforme el agua avanzó hacia el núcleo, considerando esto, el mecanismo de liberación de la matriz se infirió que sería por difusión principalmente, así como por la relajación que ocurrió en las cadenas del polímero. La matriz de HPMC se caracterizó por una estructura rígida y elástica parecidas a las de un hidrogel reticulado, al entrar en contacto con el medio de exposición HCl 0.1 N los hidratos del sistema lentamente consiguieron hincharse para dar lugar a una capa gelosa. El espesor de la capa de gel aumentó conforme fue mayor la captación de agua por absorción del polímero, indicativo de la hidratación de los sistemas y en forma inversa se perdieron las dimensiones del núcleo de la matriz al formarse esta capa de gel en la superficie de la tableta, esta actuó como una barrera para el medio previniendo una rápida penetración del medio y desintegración del comprimido, reduciendo la velocidad de difusión hacia la matriz. La hidratación rápida de los polímeros durante la fase de latencia se le acreditó a la interacción del medio con el comprimido en estado vítreo o seco, el medio se captó por absorción desde diversos puntos después de los 10 min. y 30 min. se observó una delgada capa de gel. Conforme aumentó el tiempo a 6 h y 12 h se pudo observar un núcleo el cual aún no estaba gelificado pero el cual fue infiltrado por el medio, de las 12 a las 24 horas la matriz en su mayoría estaba completamente hidratada y gelificada, como se puede observar en la tabla 68.

La capa de gel formada es una capa de difusión que retardó la captación de agua, la mejora de la movilidad de las cadenas del polímero favorece el transporte de agua, a medida que el agua entra en las cadenas las fuerzas entre estas disminuyen, en un principio las cadenas macromoleculares tienen libre rotación conforme se asimila más agua, comienzan a ocupar más espacio evidenciando de esta forma la hinchabilidad presentada por las diferentes matrices. De acuerdo con Pharm y Lee en cuanto el API se disuelve se difunde posteriormente en forma radial, así como la liberación constante del API son dependientes de la hinchabilidad y las diferentes fronteras (o frentes) que presente cada polímero para la difusión.

²⁵⁶ Reynolds, T.D., Gehrke, S.H., Hussain, A.S., Shenouda, L.S., 1998. Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropylmethylcellulose matrices. *J. Pharm. Sci.* 87, 1115 – 1123.

²⁵⁷ Varma, M.V.S., Kaushal, A.M., Garg, A., Garg, S., 2004. Factors affecting mechanism and kinetics of drug release from matrix based oral controlled drug delivery systems. *Am. J. Drug Deliv.* 2, 43 – 57.

Tabla 68. Hidratación completa y pérdida del núcleo vítreo (seco) de las matrices de HPMC a 12 y 24 h en HCl 0.1 N.



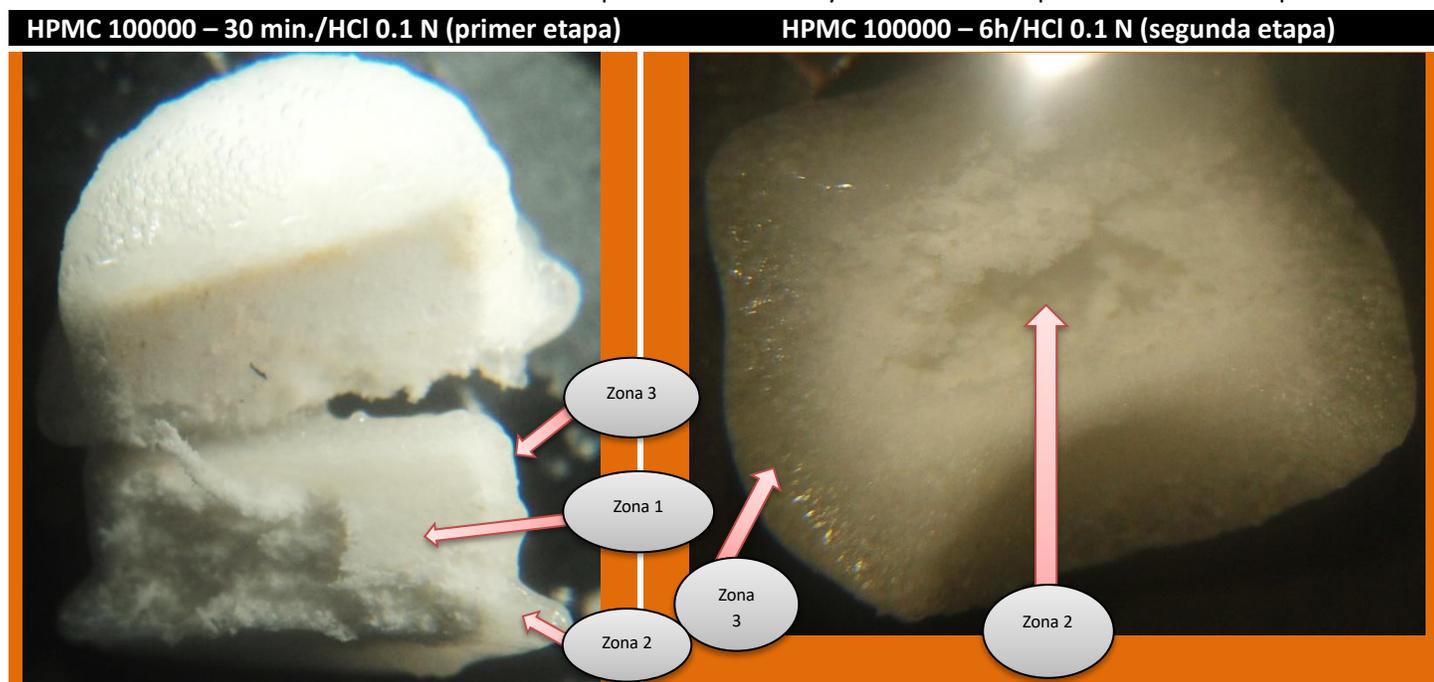
La selección de los grados de HPMC afectan a la hidratación inicial, mojado, hinchabilidad y fuerza del gel, en una primera etapa, inicialmente antes de la formación de la capa gelosa, las partículas del comprimido en la superficie comienzan a hidratarse parcialmente. En la segunda etapa la capa gelosa está completamente formada. De acuerdo con Shin – Etsu los tipos adecuados para los sistemas matriciales como se dijo son los grados de 90SH – SR los cuales tuvieron características de rápida hidratación y formación de gel en comparación con otros grados de HPMC, generalmente un óptimo contenido de HPMC en la tableta es mínimo 20 %. Debido a que si el contenido está por debajo del 20 % existe riesgo de erosión inicial o exceso de disolución en la primera etapa.

La hinchabilidad de las matrices ocurrió de forma axial principalmente, el aumento de la altura (espesor) de las matrices fue evidentemente mayor al de sus diámetros como se observó en las imágenes, por consiguiente, de los tres polímeros de estudio, el HPMC es el sistema que no fue afectado por el cambio de pH. Las dimensiones de la matriz se conservaron hasta las 24 horas, tiempo máximo del trabajo experimental y dentro de los cuales el HPMC no presentó indicios de erosión consecuencia de una alta resistencia en el gel formado. Durante los primeros tiempos de exposición al medio se pudieron diferenciar tres fases:

- 1) Estado vítreo (seco): el agua no ha penetrado a esta zona aún.
- 2) Zona de infiltración: donde el polímero ha sido hidratado sin pertenecer a la capa gelosa.
- 3) Capa gelosa.



Tabla 69. Sistemas a base de HPMC en las dos etapas de hidratación y con las fases respectivas en cada etapa.



Zona 1 = núcleo seco (estado vítreo), Zona 2 = capa hidratada, Zona 3 = capa gelosa

Como podemos observar en la tabla 69 el HPMC a los 30 min. mostró las tres zonas antes mencionadas capa gelosa, capa de matriz hidratada y núcleo seco (o en edo. vítreo), en comparación con la imagen donde fue expuesta a 6 h en medio ácido, solo se observaron dos zonas la capa gelosa formada y una capa de matriz hidratada. Las figuras 109 y 188 son esquemas de referencia donde relacionan estas tres capas o zonas con sus diferentes frentes (hinchamiento y erosión). El estado vítreo fue penetrado por el agua y subsecuentemente gelificó la matriz “reduciendo la temperatura de transición vítrea desde las temperaturas de 154 – 184°C hasta una temperatura de 37°C aproximadamente.”²⁵⁸ En la zona 1 “la movilidad de las macromoléculas es muy baja, por lo tanto, una difusión del agua baja del orden de 10^{-16} m/s a 37°C”²⁵⁹ y en las zonas 2 y 3 la movilidad de las cadenas poliméricas realizan un incremento comparado al de la zona 1, “las velocidades de difusión del agua se hacen más rápidas del orden 10^{-10} m/s a 23°C.”²⁶⁰

Retomando diversos factores que afectaron a los sistemas de HPMC están el efecto en las matrices por el tipo de sustitución, el cual afectó la velocidad de hidratación de las partículas de HPMC, así como la fuerza del gel. Los pesos moleculares con la inherente relación con la viscosidad del HPMC afectó la fuerza del gel, la velocidad de erosión en la segunda etapa y la velocidad de hidratación en la primera etapa, al seleccionar los grados de viscosidad nominal en la formulación el perfil de liberación puede ser fácilmente controlado. Al tener tamaños de partícula más grandes requieren tiempos de hidratación más largos y en ese periodo las partículas tienden a hincharse a cierto volumen. El efecto del contenido de HPMC en el comprimido afectó significativamente la erosión inicial de la tableta en la primera etapa, para evitar este riesgo el contenido de HPMC debe ser 20 % o mayor.

²⁵⁸ Joshi, N.H., Wilson, T.D., 1993. Calorimetric studies of dissolution of hydroxypropyl methylcellulose E5 (HPMC E5) in water. J. Pharm. Sci. 82, 1033–1038.

²⁵⁹ Wesselingh, A., 1993. Controlling diffusion. J. Control Release 24, 47–60.

²⁶⁰ Gao, P., Fagerness, P.E., 1995. Diffusion in HPMC gels. I: Determination of drug and water diffusivity by pulsed-field-gradient spin-echo NMR. Pharm. Res. 12, 955–964.



Aunado al estudio de imagen macroscópico los sistemas fueron analizados mediante otro estudio de imagen del tipo microscópico por MEB, estudios donde se pudo diferenciar que en cada sistema ocurrió la erosión a diferente grado así mismo la relajación que ocurrió en el sistema, la formación del gel, un sistema poroso por la relajación del mismo y la liberación constante de CO₂ provocando canales en los sistemas. Diversos de los factores y zonas en un sistema matricial hinchable se observan en la figura 187 como forma de resumen.

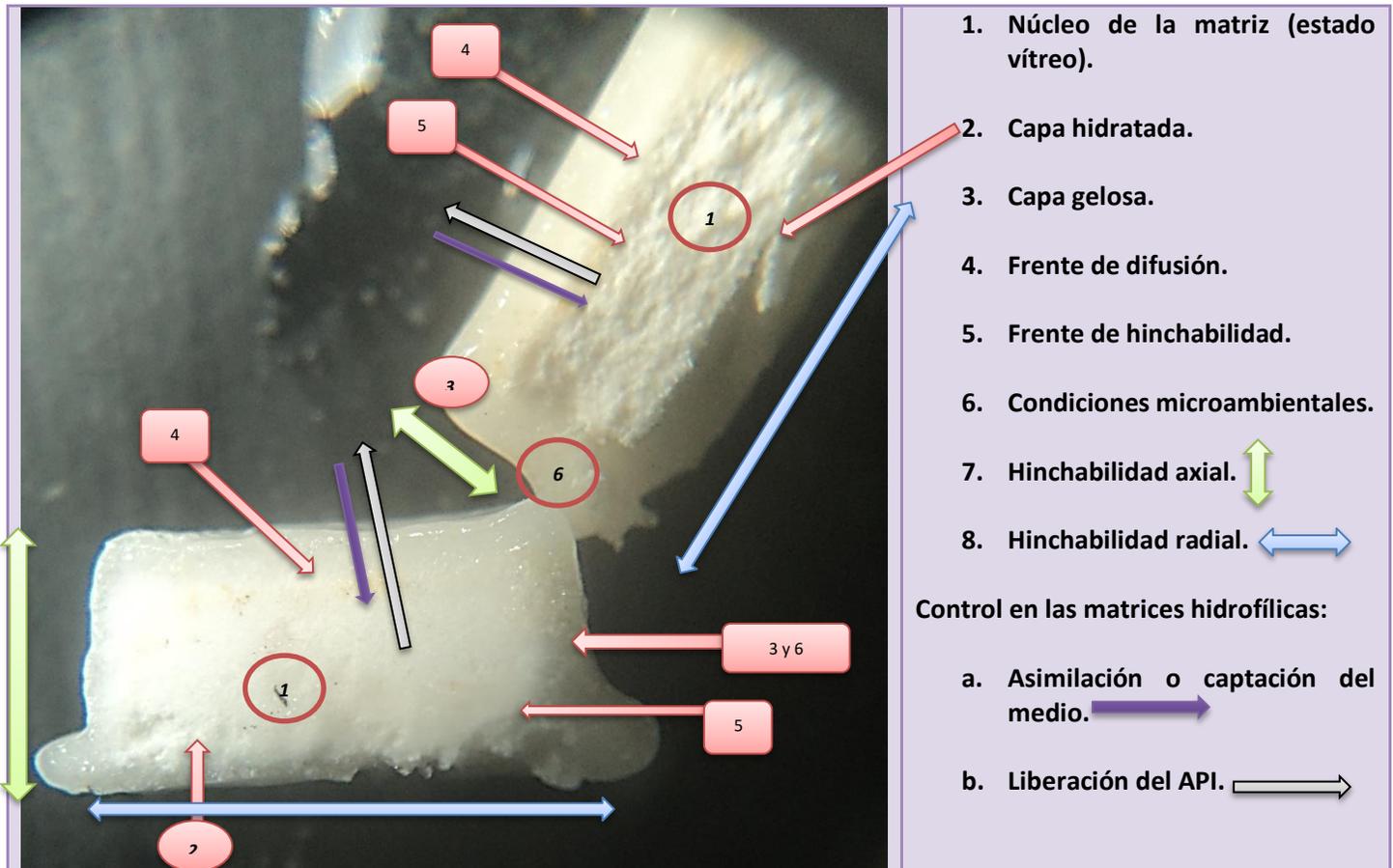


Figura 187. Sistemas de HPMC 100000 y alginato LF 200M a 30 minutos de exposición con HCl 0.1 N.

Considerando todos los factores que involucran la formación de la matriz para cada sistema, en general para los sistemas flotantes asistidos por gas y las matrices hidrofílicas hinchables, podemos tener el siguiente esquema (figura 188) para diferenciar cada zona dentro del sistema hinchable (tomado de las referencias y guía para fines comparativos con las fotografías de las matrices y con la figura 187):

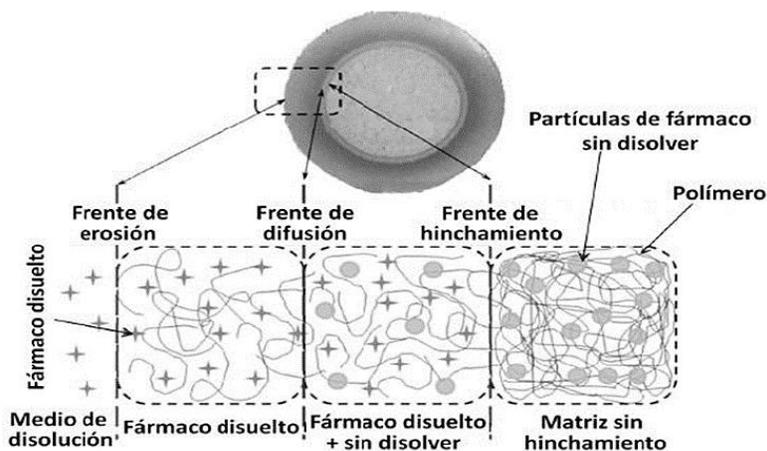


Figura 188. “Representación esquemática de las diferentes zonas formadas en una matriz hidrofílica hinchable hidratada.”²⁶¹

Para analizar las capas gelosas de los sistemas de carragenina, así como sus respectivas hinchabilidades se retomaron las bases teóricas para comprender el motivo de por que no funcionaron los sistemas de carragenina κ e ι como se esperaba con la interacción de iones calcio y sin ellos. Carragenina κ presenta un grupo sulfato sustituido en la posición 4 del residuo de galactosa, iota contiene un segundo grupo sulfato sustituido en la posición 2 del residuo de 3,6 – AG y lambda es un carragenano que no forma gel. Este contiene enlaces alternados de 1,3 y 1,4 de los residuos de galactosa. Los grupos sulfato están sustituidos en la posición 2 de cada residuo de galactosa, así como en la posición 6 de los residuos del enlace 1,4. Por lo tanto, el contenido de 3,6 – AG en las moléculas de carragenina nos indican la capacidad de cada una para formar gel, es decir, sin la unidad 3,6 – AG no se producirá gelificación. Por lo tanto, los grupos sulfatos crean un impedimento estérico para poder efectuar los enlazamientos entre moléculas iguales como carragenina κ , las cuales al seguirse enlazando forman una red tridimensional, el grupo 6-sulfato crea las torceduras en la cadena principal del polisacárido, las cuales derivan en la inhibición de la gelificación aunado a esto a medida que aumenta el contenido en grupos éster sulfato inversamente son afectados la sinéresis, fuerza del gel y aumento de la claridad del gel.

“Gelcarin® (carragenina iota) tiene el grado óptimo de sulfatación para la formación de gel en presencia de iones divalentes como Ca^{2+} , por el contrario, Viscarin® (carragenina lambda) es altamente sulfatado y no produce gel, si no que crea una barrera de difusión altamente viscosa.”²⁶²

Para carragenina lambda en el medio ácido y utilizando NaHCO_3 como observamos en las imágenes de hinchabilidad, así como la de las capas gelosas de los sistemas, la matriz de carragenina λ quedó embebida en una capa de alta viscosidad la cual le permitió dejar atrapado parte del gas y con la terminación de este, permitió pasar a un sistema de baja densidad. Este efecto de presencia de iones calcio y ausencia de ellos se observó en la tabla 70 en donde se apreció que para carragenina κ e ι , las cuales necesitan de iones calcio, con la ausencia de este catión se formaron sistemas tipo balsa en lapsos de 30 – 60 minutos y 3 – 6 minutos respectivamente. Se diferenció muy bien las características que presentó cada sistema comparados con el uso de carragenina λ .

²⁶¹ HONG, Wen, Kinam Park. (2010). “Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice”. Editorial Wiley. New Jersey. USA Pág. 92.

²⁶² FMC BioPolymer Brochure. Marine Colloids™ Carrageenan. General Technology for Pharmaceutical and other applications. (1993). USA. Págs. 1 – 7.



Tabla 70. Comparativo entre carrageninas en presencia y ausencia de iones.

Desarrollo experimental – Carragenina λ	Imágenes de FMC (con iones Ca^{2+}) y parte experimental (sin iones Ca^{2+}) – Carragenina κ (arriba) e ι (abajo) respectivamente.



En contraste este tipo de barrera ofrecida por carragenina λ y la cual fue muy parecida a la de HPMC, difirieron en las consistencias de la matriz al tener iones Ca^{2+} en donde se formó un gel más firme y a su vez más fracturable como se observó en la tabla 70, en comparación de la misma carragenina iota si se negó esta sinergia se produjo un sistema tipo balsa para ciertos tipos de diluyente como se mencionó antes y se puede observar en los anexos 2.

Ya es muy conocida y ha sido estudiada la interacción de iones Ca^{2+} en las matrices de carragenina para producir la hinchabilidad en estos sistemas, carragenina κ sin embargo forma sus geles más fuertes con la interacción con K^+ , estos tienden a ser fuertes y frágiles; carragenina ι forma sus geles más fuertes con iones Ca^{2+} , estos tienden a ser débiles y elásticos, por lo tanto, como se muestra en las tablas 42, 43 y 70 hay iones de los cuales dependen las matrices de carragenina κ y ι para obtener el fenómeno de hinchabilidad y como podemos observar en la parte de solubilidad en frío en las tablas 42 y 43 donde se indican las condiciones de gelificación de carrageninas, estas indican que carragenina λ puede obtener un comportamiento hinchable, que fue lo que observamos en el presente estudio el cual se realizó a temperatura ambiente, permitió que los comprimidos elaborados con carragenina lambda y expuestos en medio ácido hincharan en función del tiempo y la interacción con bicarbonato de sodio pudiera hacer que los sistemas sean competitivos para los sistemas flotantes asistidos por gas. En consecuencia, el efecto de los cationes en las matrices de iota y kappa carragenina es fundamental, así como los iones potasio y calcio producen los geles más fuertes para kappa e iota, con iones sodio no formaron geles de forma significativa, por lo que al interactuar los comprimidos de iota y kappa carragenina en el medio ácido y frente a la generación de gas continua, hizo que la interacción con estos dos provoque una velocidad de hinchabilidad rápida, la cual terminó comprometiendo la integridad física de la matriz y derivó en su deformación total para pasar a ser una capa de gel sobre la superficie del medio, capa de gel característica para los sistemas tipo balsa (“raft systems”) como se aprecia a continuación:

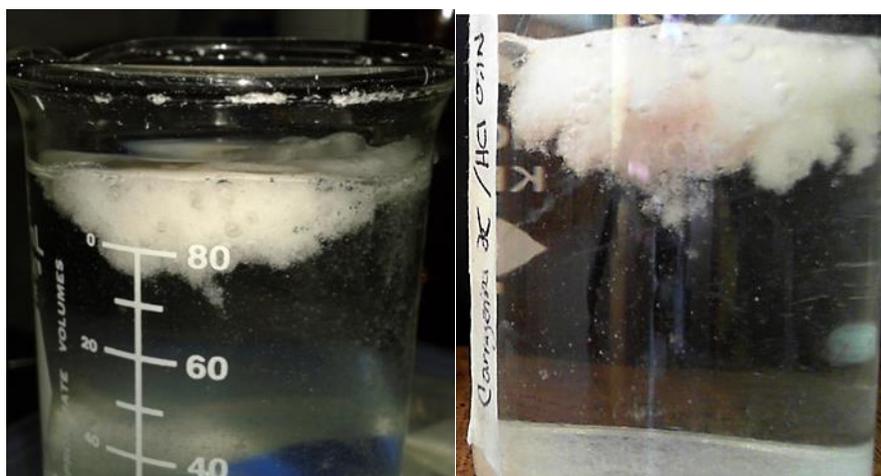


Figura 189. Carragenina ι (izquierda) a los 3 – 6 minutos y carragenina κ (derecha) a los 30 – 60 minutos de exposición con HCl 0.1 N.

Como lo menciona FMC Health & Nutrition en sus apartados, “la presencia de cationes afectará la facilidad de dispersión, temperatura de disolución, temperatura de gelificación, temperatura de fusión y resistencia del gel”.

A su vez los niveles de sal (el uso de iones preferentes para cada carragenina) en el medio pueden obstaculizar la solubilidad, debido a que se tiene menos agua disponible en el sistema para interactuar con carragenina, es decir, que conforme aumenten los niveles de cationes adecuados no permitirán que carragenina erosione y se disuelva tan rápido, debido a que las moléculas de carragenano se neutralizan más rápida y extensivamente, esto resultando en la formación



de dobles hélices adicionales que comienzan a crear una red extensa tridimensional *a priori* si existe algún aumento en la temperatura.

Aunado a esto existe otro efecto presenciado en las matrices con carragenina, el cual fue dado por el pH, las carrageninas son más estables a pH's alcalinos y neutros. Pero todas las carrageninas presentarán hidrólisis a condiciones de pH ácido, pudiendo derivar en fenómenos como pérdida de viscosidad y potencia de gelificación. Los geles resultantes de κ e ι son estables a $\text{pH} \geq 3.0$, esto debido a la formación de dobles hélices en estos que ofrecen resistencia al mecanismo de hidrólisis. Los sistemas de carragenina lambda son relativamente más estables a pH ácido que κ e ι . Lo que produce carragenina en general es que la superficie se hidrate en cuanto entra en contacto con el medio, posteriormente forma una capa de gel alrededor de la tableta, la capa de gel restringe la movilidad del agua retardando la penetración del agua hacia el centro de la matriz mediante los factores y mecanismos mencionados con antelación.

Para comprender la formación de la capa gelosa, cuerpo esponjoso e hinchabilidad presentados por los sistemas de alginato se consideró lo siguiente, al tener matrices de alginato las cuales pertenecen a una familia de polisacáridos hidrófilos que consta de guluronato (G) y monómeros de manuronato (M), más específicamente son copolímeros lineales compuestos de enlaces ácido 1-4 β -D-manurónico y α -L-gulurónico construidos por bloques monoméricos (sales de manuronato y guluronato). Los dos monómeros se sitúan en bloques en secuencias alternadas o aleatorizadas. Cuantos más bloques G mayor es la capacidad de formación de gel en presencia de iones divalentes tales como calcio.

Por lo tanto, todos los alginatos forman geles de estructuras tridimensionales al combinarse con iones multivalentes. La selectividad para la unión de cationes, así como las propiedades de formación del gel varían de forma dependiente a la composición y la secuencia. Los cationes divalentes tales como calcio se unen preferentemente a los bloques G de forma altamente cooperativa. Por lo tanto, pareciera que tiene el mismo mecanismo que las carrageninas, la cuestión es ¿por qué se formó un gel de alta fuerza y poco erosionable?, esto se debió a que su interacción fue con un medio simulado del fluido gástrico (HCl 0.1 N) a $\text{pH}=1$ (pH bajo), la superficie de la matriz se presentó en forma de ácido algínico insoluble el cual controla la erosión y puede reducir al mínimo la difusión, los valores de pKa de ácido manurónico y gulurónico son de 3.4 y 3.7 respectivamente, esta propiedad limita su solubilidad de los ácidos polimanurónico y gulurónico en agua a pH's bajos y fundamentó la insolubilidad presente del alginato en medios ácidos (pH's bajos), en los anexos 4 se muestra un cambio de pH al colocar este sistema en un medio acuoso (agua destilada) y se observó que las matrices erosionaron de forma más rápida, a tal grado de que a tiempos menores a 24 horas de exposición se han erosionado prácticamente todas las matrices para obtener un gel. Esto se logró explicar porque a pH's cercanos a los fluidos intestinales el ácido algínico se neutraliza en su sal correspondiente formando una barrera de alta viscosidad, pero con una matriz más rápida de erosionar como lo observamos al comparar las tablas de las capas gelosas en medio ácido con las que se expusieron solo con agua destilada, por lo tanto, los alginatos de sodio son solubles en agua al presentar matrices con cambios significativos en la erosión. La formación del sistema matricial y la expansión del sistema fueron dadas por el fluido gástrico, el cual promovió la relajación del polímero y la formación de una capa de gel, seguida de una subsecuente hinchabilidad presentando una barrera para la penetración del agua, por lo tanto, el ácido algínico al entrar en contacto con una solución ácida este tiende a expandirse. En consecuencia, los cambios de pH desde 1.0 con HCl para pasar a otro de aproximadamente 7 con el agua destilada fueron un punto crítico para la hidratación del polímero y la fuerza del gel obtenida por alginato, esto se debió a la interconversión de iones carboxilato (alginato sódico) a grupos carboxilos libres (ácido algínico), así como el aumento en la concentración de iones hidrógeno muy parecido a lo descrito por los estudios de Sanchita et al. en donde fundamentan esta interconversión con respecto al medio usado. A pH bajo del estómago, el alginato forma un gel insoluble y no erosionable de ácido algínico, el cual sirve como barrera para la penetración de agua.



A pH del intestino el cual es más alto, el ácido algínico se convierte en sales de sodio formando una lenta y erosionable barrera viscosa de difusión.

Tabla 71. Estudio comparativo de las matrices de alginato en HCl 0.1 N y agua destilada a 30 minutos de exposición.

Matrices de alginato 40/25 en HCl 0.1 N 30 min.

Matrices de alginato 40/25 en agua destilada 30 min.





Tabla 72. Estudio comparativo de las matrices de alginato en HCl 0.1 N y agua destilada a 3 horas de exposición.

Matrices de alginato 40/25 en HCl 0.1 N 3 h.

Matrices de alginato 40/25 en agua destilada 3 h.

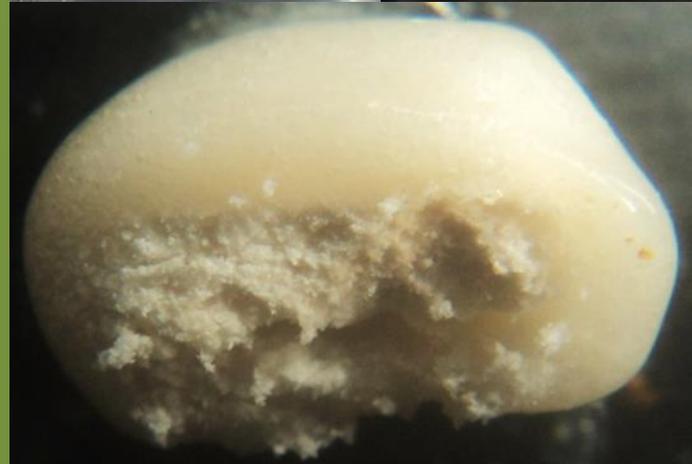
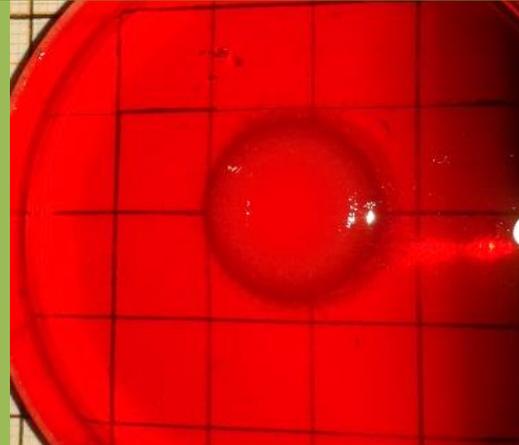
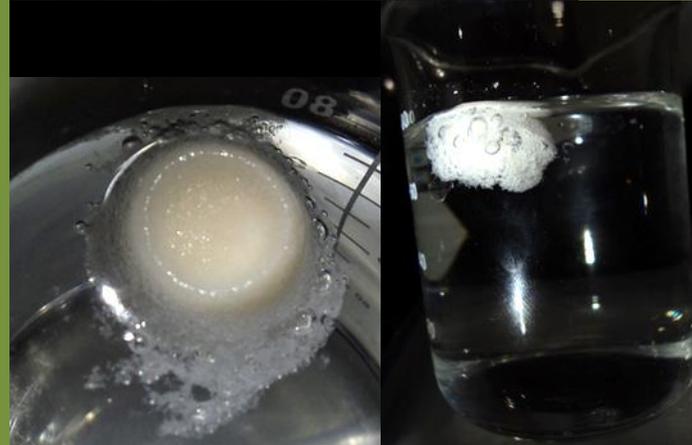
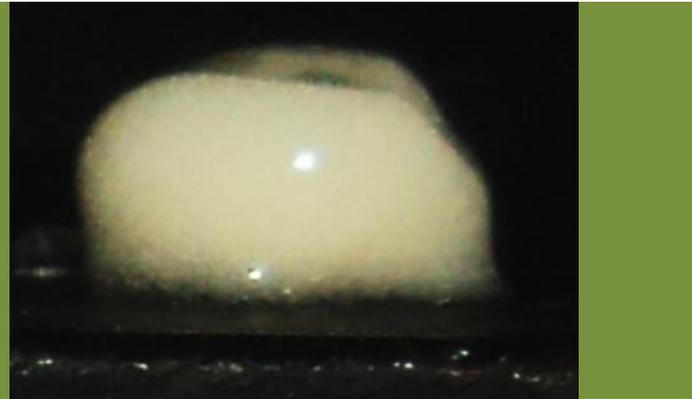
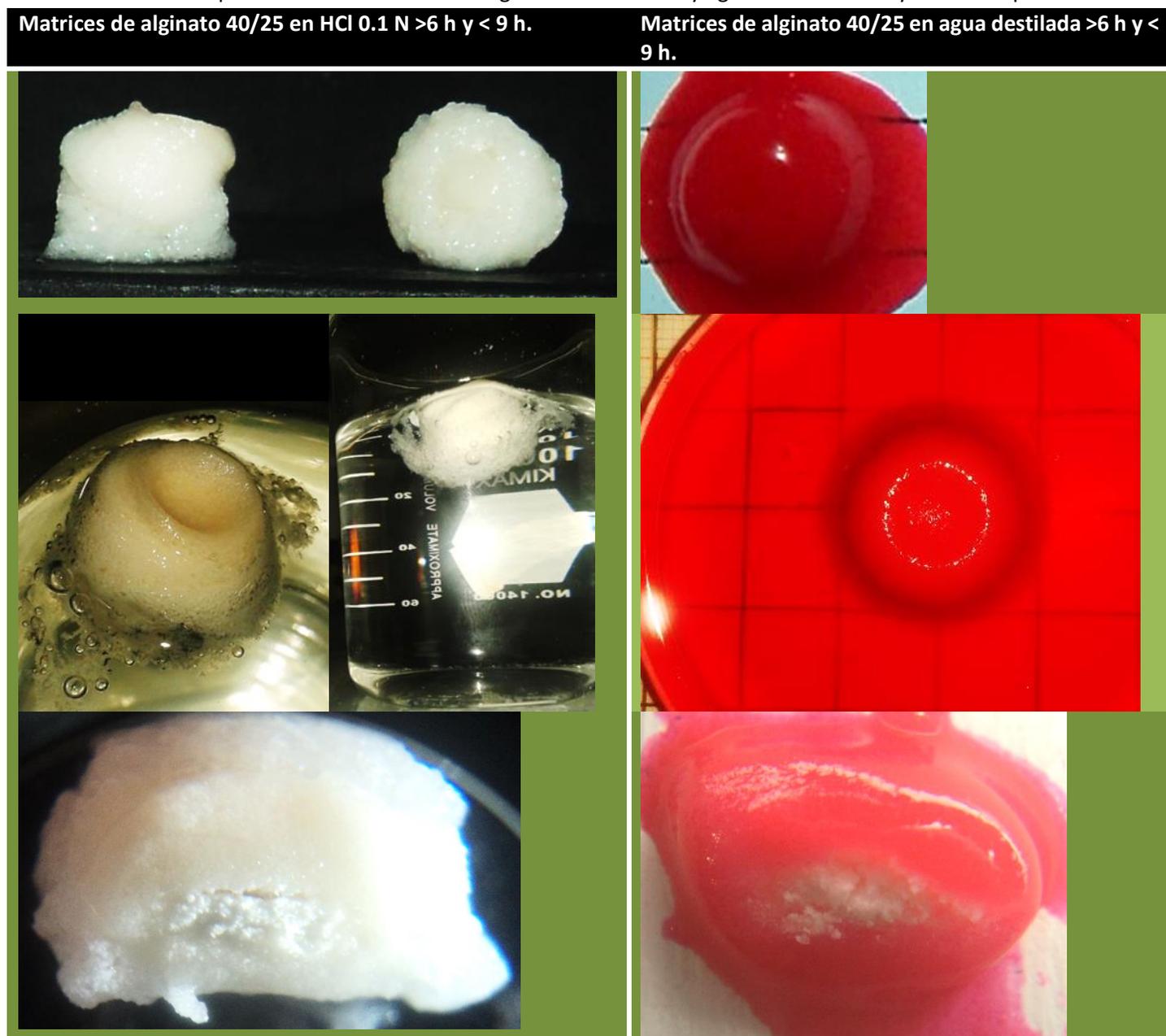




Tabla 73. Estudio comparativo de las matrices de alginato en HCl 0.1 N y agua destilada >6 h y <9 h de exposición.



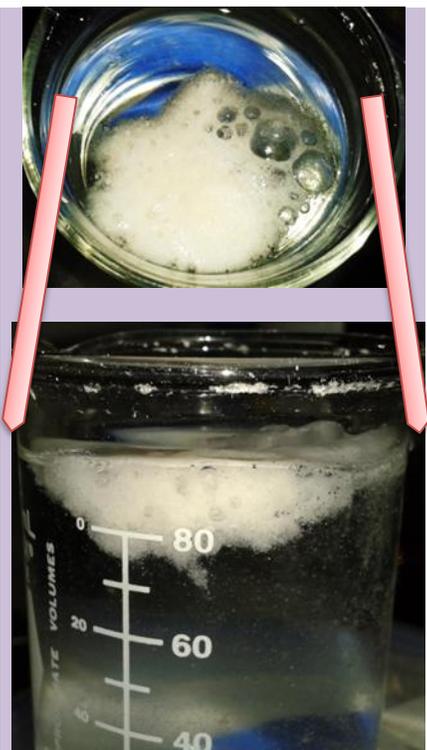
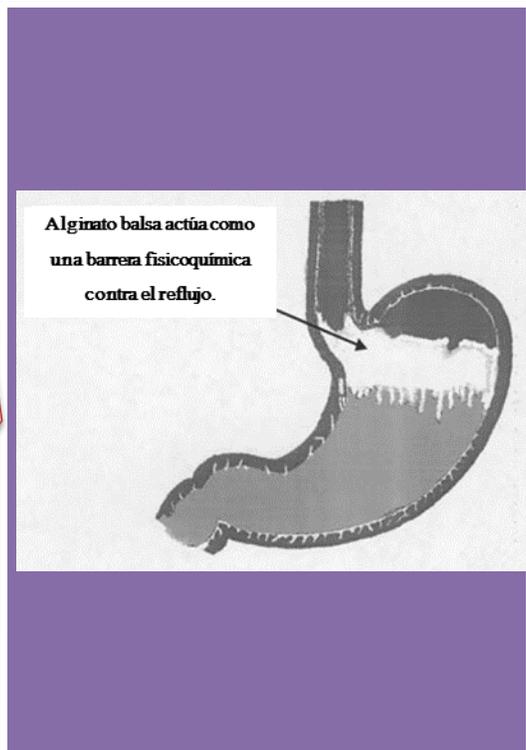
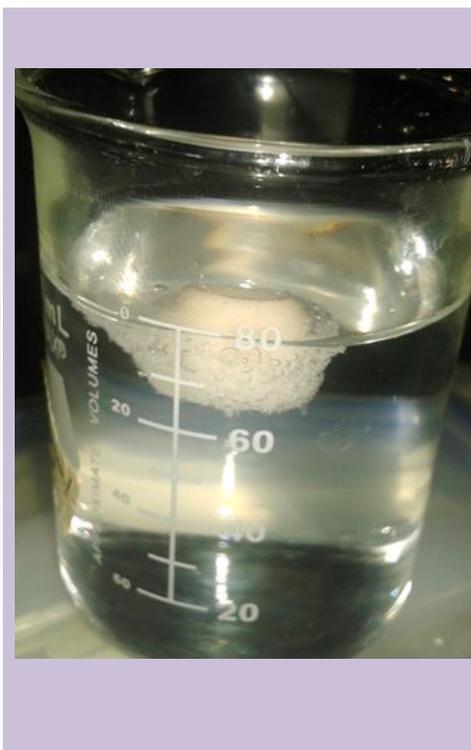
El comportamiento inusual en el hinchamiento de alginato (generación de tortuosidades) se puede atribuir a una asociación en la cadena lateral. “La presencia de sales de amonio o de calcio inducen la desintegración de las matrices en medio ácido, así como la incorporación de acetato de calcio y bicarbonato de sodio pueden alterar la hinchabilidad de la tableta en medio ácido”²⁶³, por lo tanto, relacionando esto con el presente trabajo realizado de forma experimental el bicarbonato de sodio logró un efecto positivo en la hinchabilidad de las matrices y al revisar la literatura si se adiciona sales de calcio se obtiene un efecto negativo obteniéndose sistemas más erosionables (observar los anexos 2 al usar FDiBCa como diluyente).

²⁶³ Sriamornsak P., Thirawong N., Korkerd K. Swelling erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets. Eur. J. Pharm. & Biopharm. 66 (2007) 435 – 450.



“Las propiedades mecánicas a diferentes concentraciones de calcio pueden estar relacionadas con variaciones en los bloques G, a su vez con el aumento de estas concentraciones se observa una reducción de la hinchabilidad para los sistemas de alginato”^{264,265,266}, al comparar los resultados de estos equipos de trabajo con el presente se tuvo que para un medio ácido se favoreció el hinchamiento con el uso de diluentes solubles o insolubles pero hinchables como la MCC, así como el uso de bicarbonato de sodio creando una esponja la cual no es erosionable con tiempos mayores a 24 horas, formó un gel fuerte como se observó en las tablas 71, 72 y 73 así como en las imágenes del seguimiento de las matrices de alginato.

Tabla 74. Comparativo entre los sistemas de carragenina ι , κ y alginato sódico con las referencias utilizando NaHCO_3 .

Carragenina ι y κ / NaHCO_3 ó CaCO_3 en HCl 0.1 N	Alginato sódico / CaCO_3 y NaHCO_3	Alginato sódico / NaHCO_3 en HCl 0.1 N.
		

Las diferencias se infirieron al tipo de vehículo utilizado para estos sistemas siendo posible que el efecto visto en la imagen central sea a partir de una suspensión como la del medicamento Gaviscon[®] o con una matriz con un desintegrante en su formulación, sin embargo, pudimos observar el mismo efecto tipo balsa (“raft system”) utilizando carrageninas ι y κ sin la interacción de iones calcio y a su vez con la interacción de iones calcio, debido a la inestabilidad del gel presentada a pH’s bajos por estas carrageninas como se analizó con antelación.

²⁶⁴ Davidovich – Pinhas M., Bianco – Peled H. A quantitative analysis of alginate swelling. Carbohydrate Polymers. 79 (2010) 1020 – 1027.

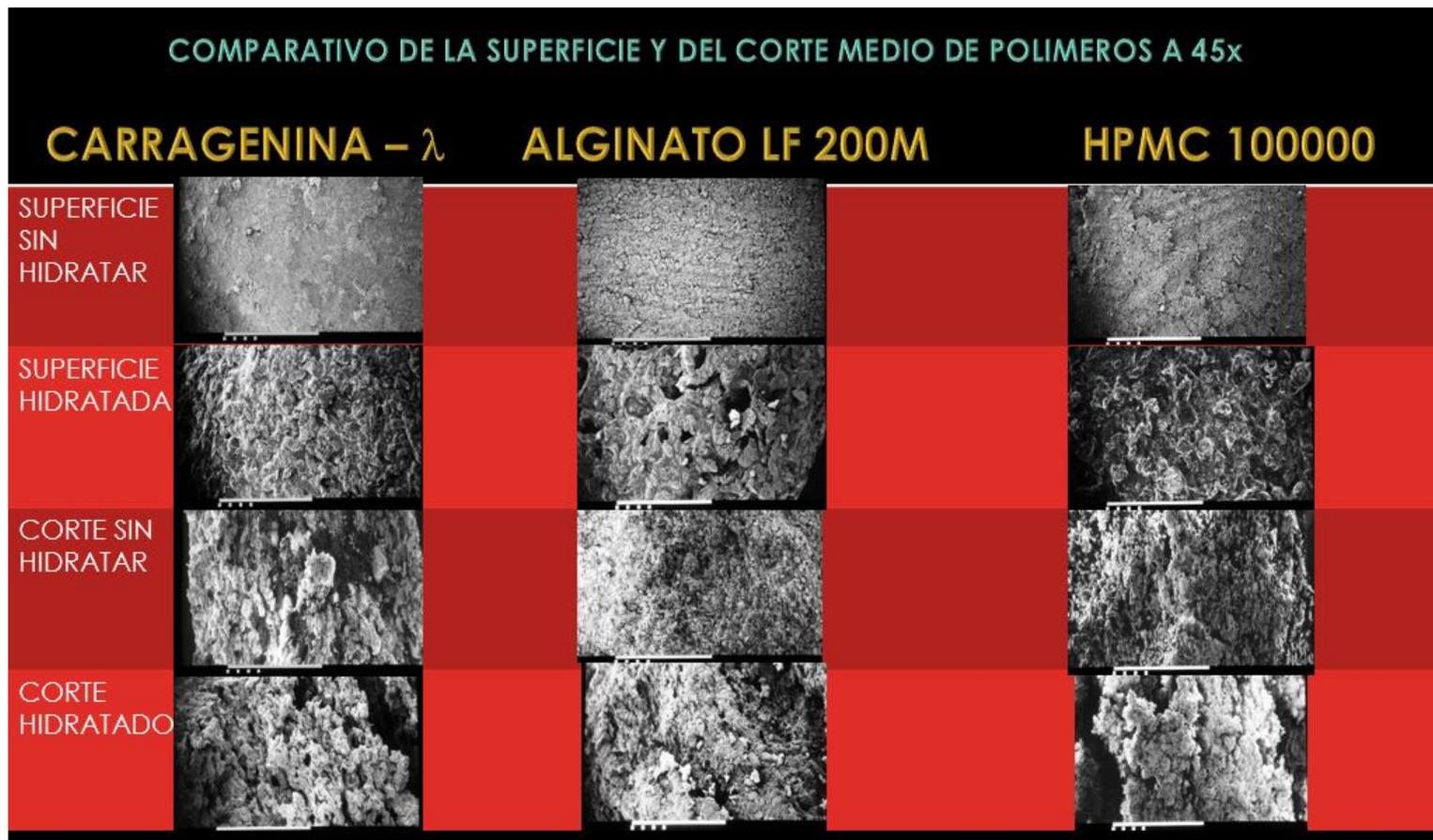
²⁶⁵ Sriamornsak P., Thirawong N., Korkerd K. Swelling erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets. Eur. J. Pharm. & Biopharm. 66 (2007) 435- 450.

²⁶⁶ Kong, H. J., Lee, K. Y., & Mooney, D. J. (2003). Nondestructively probing the crosslinking density of polymeric hydrogels. Macromolecules, 36(20), 7887–7890.



11.2.7.4 Comparación de los comprimidos iniciales y comprimidos expuestos a un tiempo t en HCl 0.1 N por microscopía electrónica de barrido.

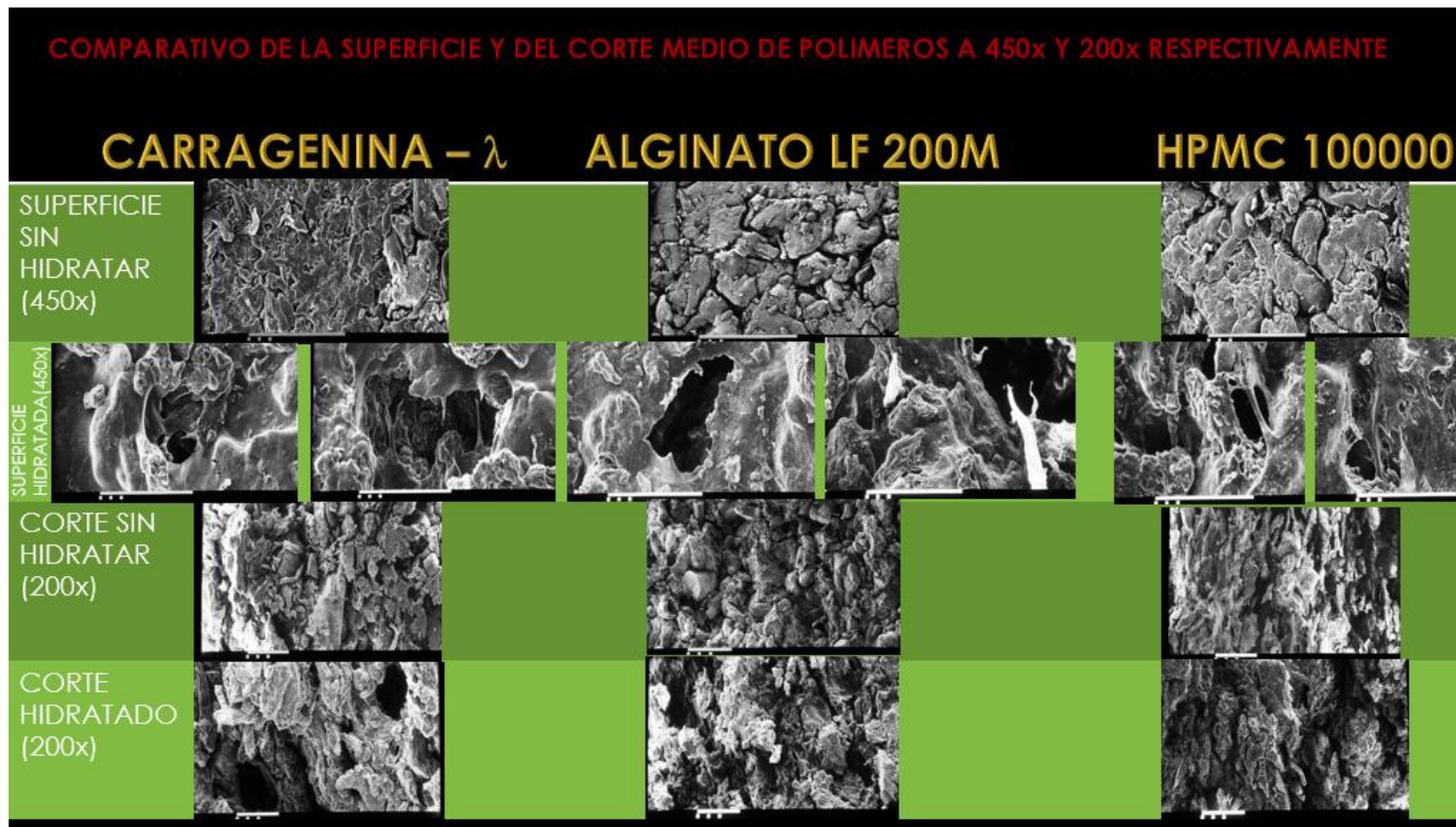
Tabla 75. Estudio comparativo entre la superficie y corte transversal de los comprimidos antes de ser hidratados y después de su hidratación en HCl 0.1 N mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) y observados a un aumento de 45x.



Se analizó cada fotomicrografía con sus respectivas partes en la tabla 75 antes de ser hidratados los comprimidos y después de 3 horas de hidratación con HCl 0.1 N, se pudo observar las diferencias en la erosión que presentaron en la superficie cada sistema, el sistema de alginato presentó un mayor tamaño en los poros formados a comparación de los otros dos sistemas de HPMC y carragenina, se relacionó esta diferencia con el tipo de cuerpo esponjoso que tiende a formar después de las 12 horas de exposición, dichos poros fueron la evidencia que se presentó al haber relajamiento por parte de las matrices al contacto con medio ácido, así como el medio para la liberación de gas en forma de CO₂ de los sistemas y por estos mismos poros puede ocurrir la liberación del API (si se incursiona en alguno dentro de estas matrices) de la matriz. Al observar los cortes transversales sin hidratar e hidratados, en los comprimidos sin hidratar se evidenció la deformación que tuvieron las partículas durante la compactación obteniendo diferentes tipos de superficie, al hidratarse la superficie la captación del medio ocurrió hacia el núcleo, por lo que hubo hinchamiento de las partículas por las cuales se fue captando el medio como se observó en los cortes hidratados en comparación con los que no están hidratados, en la superficie de los comprimidos hay evidencia tanto de erosión como de hinchamiento de las partículas y a su vez de la formación de gel por lisamiento de las mismas.



Tabla 76. Estudio comparativo entre la superficie y corte transversal de los comprimidos antes de ser hidratados y después de su hidratación en HCl 0.1 N mediante MEB y observados a un aumento de 450x en la superficie y a 200x en el corte transversal.



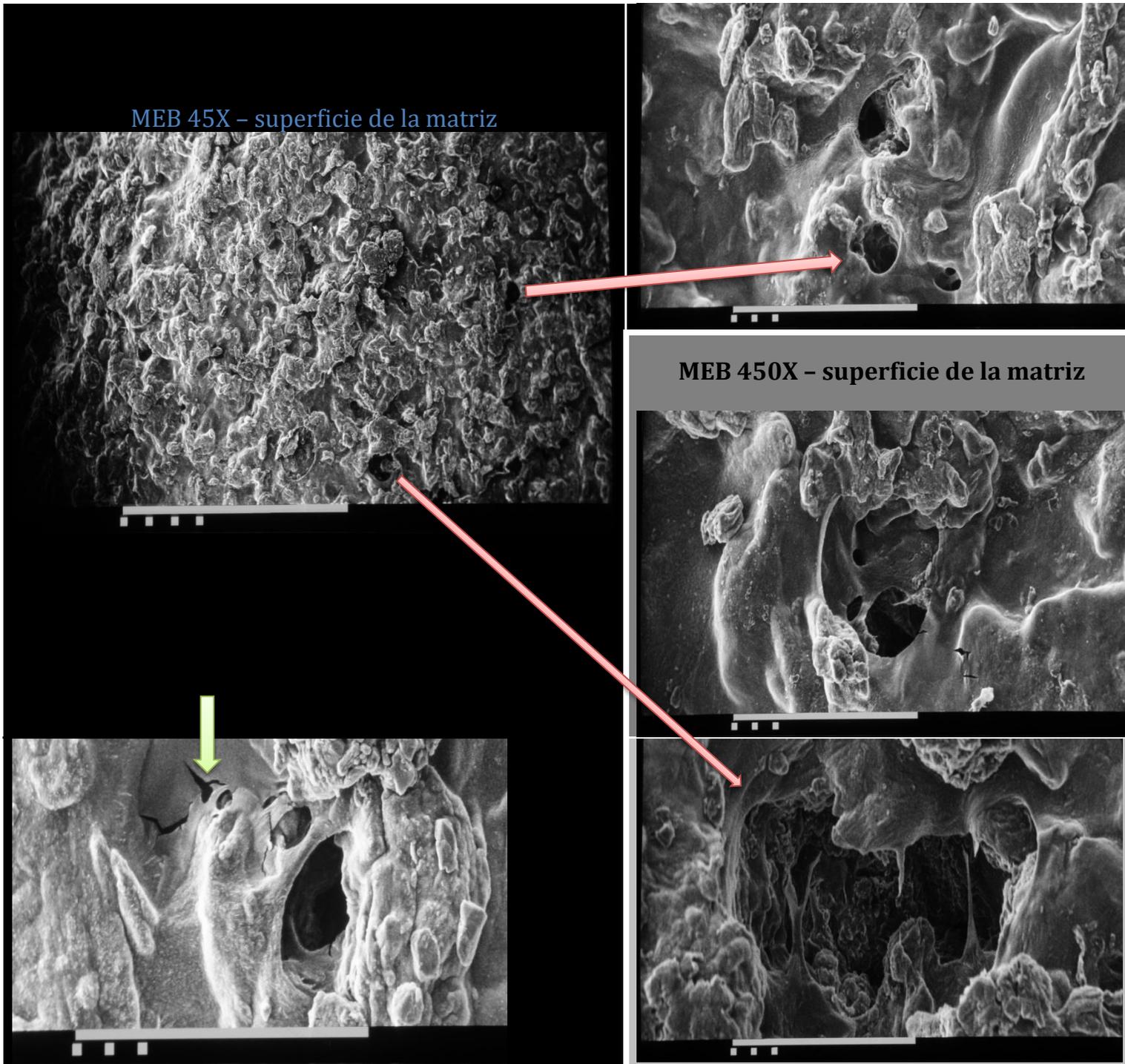
Las fotografías mostradas en la tabla 76 son de la superficie y corte transversal, de las matrices hidratadas y sin hidratar a un aumento de 450x y 200x respectivamente mediante MEB, al obtener un mayor acercamiento en las superficies sin hidratar se hace evidente la deformación plástica que sufren estas partículas con el conocimiento previo de que los sistemas a base de celulosa microcristalina presentan este tipo de mecanismo, aunado a esto se pudieron observar puntos de uniones interparticulares típico del mecanismo por deformación plástica, al compararse con las imágenes de las matrices hidratadas se obtuvo un lisamiento de estas partículas así como el relajamiento del sistema con la subsecuente formación de canales de poros, algunas partículas con la presencia de erosión y otras con indicios de hinchamiento. En los cortes fue donde se pudo hacer más evidente el hinchamiento de las partículas debido a que es una zona donde la matriz fue hidratada, pero sin formar todavía la capa gelosa a comparación de las superficies donde la capa gelosa se formó y por eso se observaron estas diferencias entre la superficie y el corte, donde pudimos observar mejor la formación de gel en las superficies, así como la elasticidad de cada uno presente por la formación de hebras entre los poros o cercanos a ellos.

Sistemas de carragenina observados por MEB

Como se pudo observar para los sistemas de carragenina en las tablas 77 y 78:

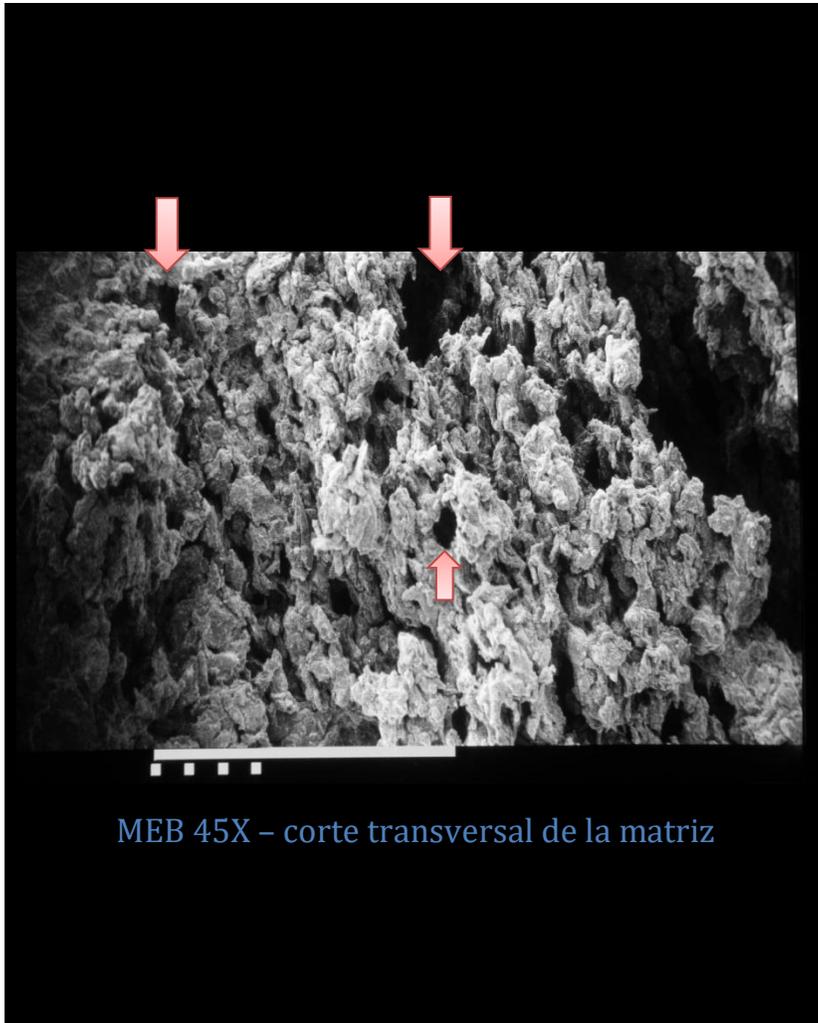
En la tabla 77 la fotografía de la superficie del sistema de carragenina λ , se puede observar la formación de gel en la matriz por la superficie lisa en las micrografías, las rugosidades indican la presencia de erosión y ligeramente se pudo observar poros formados en la imagen de 45x, en las 4 imágenes a 450x se apreció mejor la formación de los poros y canales por el sistema, a su vez fue más visible el gel formado por el sistema y algunas fracturas del gel.

Tabla 77. Evidencia de los canales de poros, erosión y formación de gel en la superficie de los sistemas de carragenina λ .

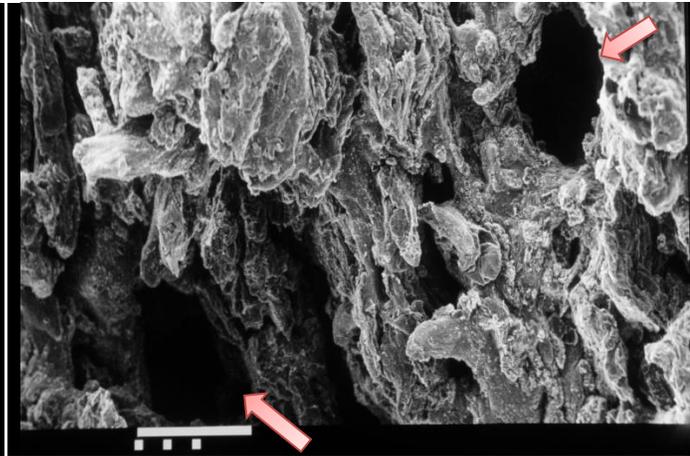


En las imágenes de la tabla 78 se evidenció el sistema desde otra perspectiva, mediante un corte transversal realizado a las matrices se observó que la matriz ha sido hidratada, esto evidenciado por las partículas las cuales se hincharon y, por lo tanto, adquirieron un mayor volumen en comparación con las partículas de los comprimidos sin hidratar, como se mencionó con antelación las partículas han sido hidratadas pero sin formar gel en esa zona, característico de la segunda etapa, así como mayor presencia de canales de poros.

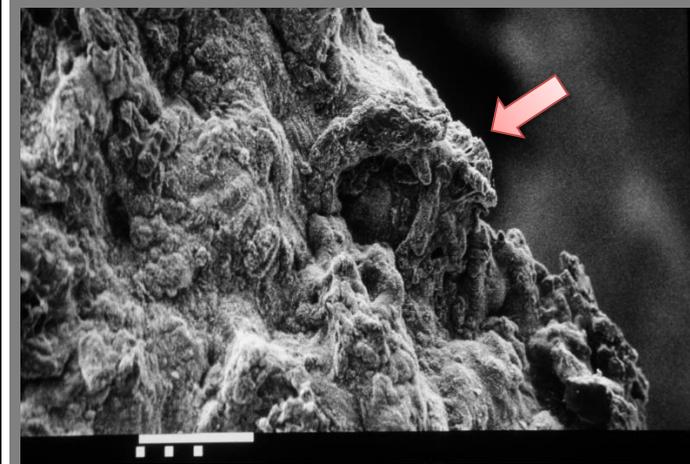
Tabla 78. Evidencia de los canales de poros, erosión y formación de gel en los cortes de los sistemas de carragenina λ .



MEB 45X – corte transversal de la matriz



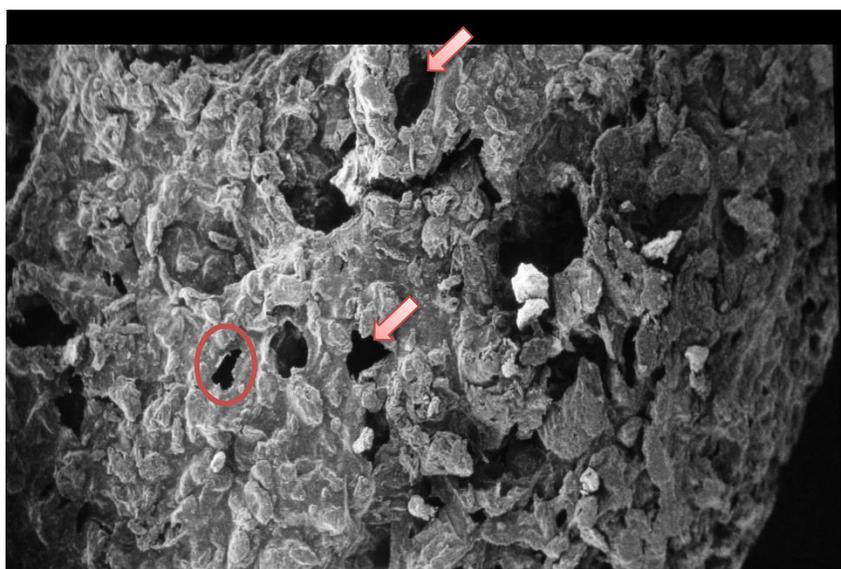
MEB 200X – superficie de la matriz



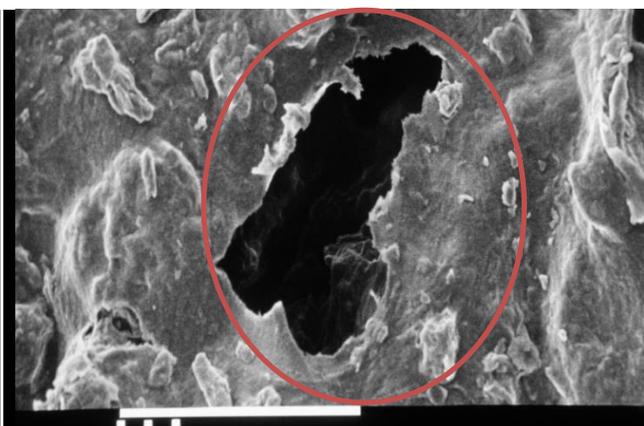
Sistemas de alginato observados por MEB

Los sistemas de alginato conforme aumentó el tiempo de exposición a un medio ácido fueron aumentando la rigidez del gel formado por la insolubilidad del ácido algínico en medios ácidos. Como se observó en las microfotografías de la tabla 79 de la parte superficial de la matriz hubo presencia de erosión, a su vez por debajo de las erosiones adyacentemente ocurrió la formación de un gel de mayor fuerza y consistencia que carragenina, al cual no se le observaron fracturas en él. Se visualizó que el sistema paso a ser muy poroso, tuvo un alto grado de canales de poros en la matriz muy bien diferenciados y también el hinchamiento de las partículas en este sistema.

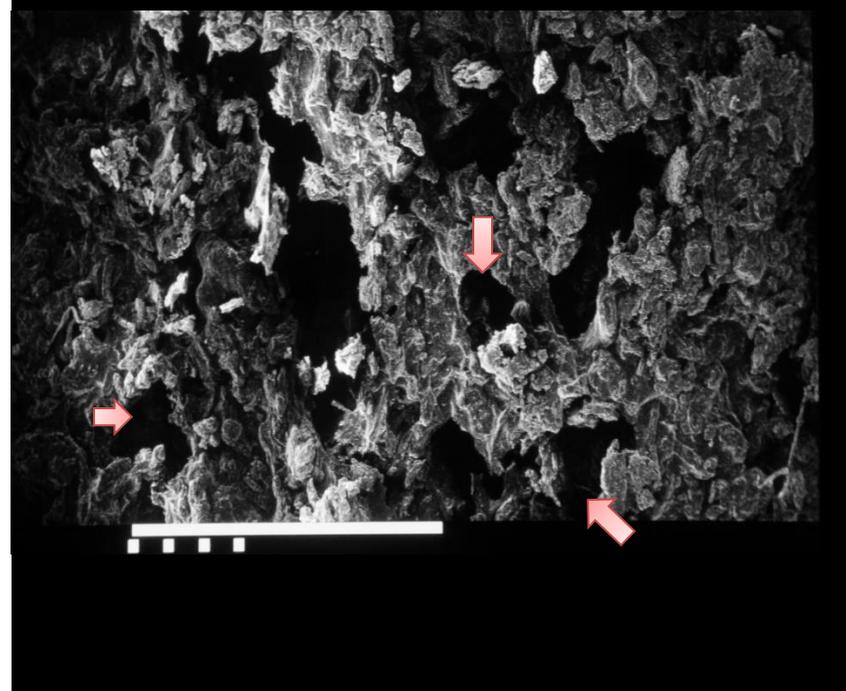
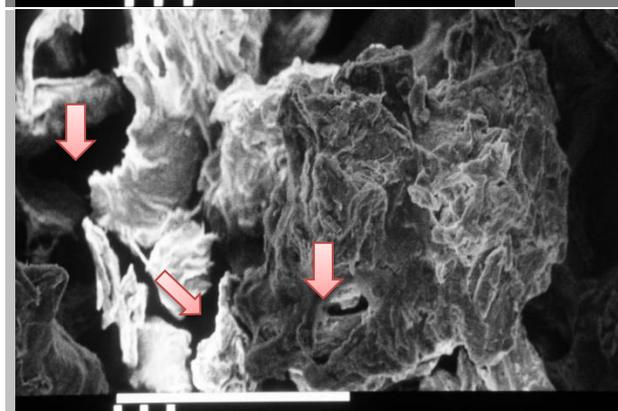
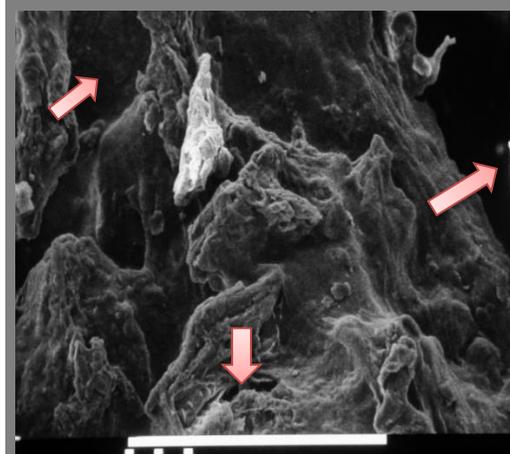
Tabla 79. Evidencia de los canales de poros, erosión y formación de gel en la superficie de los sistemas de alginato LF 200M.



MEB 45X – superficie de la matriz



MEB 450X – superficie de la matriz

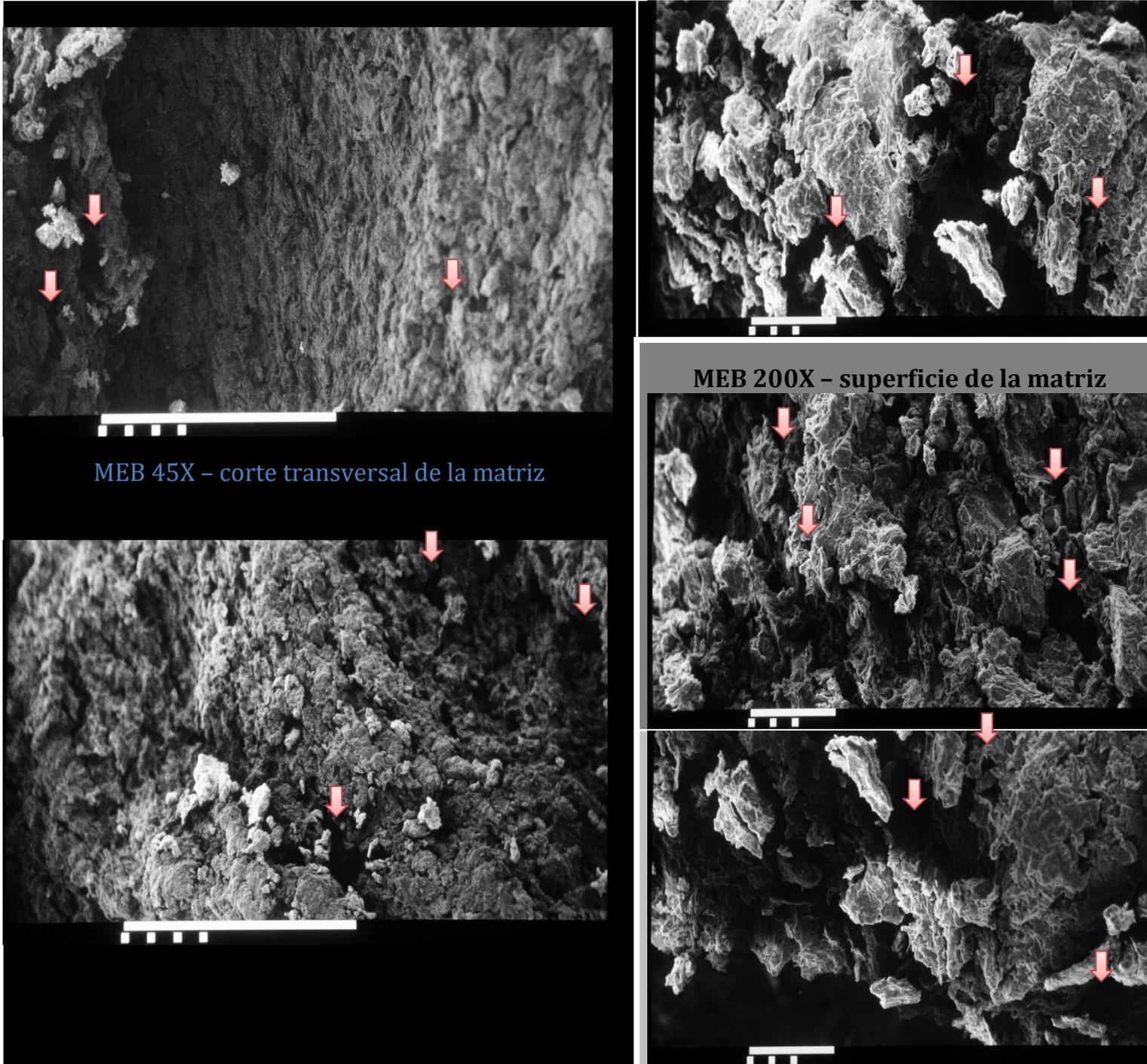


En las fotomicrografías de la tabla 80 del corte transversal de la matriz hidratada se observó como el núcleo fue hidratado y no formó en algunas partes la capa gelosa característica, la hidratación fue evidenciada por el hinchamiento de las partículas en estas zonas, característico de la segunda etapa de los sistemas matriciales. Como se observó en las dos imágenes con un aumento de 45x (del lado izquierdo) y en las imágenes con 200x de aumento (lado derecho), se visualizó mejor la formación de los canales de poros, en algunos casos la matriz hidratada y en otros la formación de gel, esto se diferenció por la disminución en las rugosidades (tortuosidades) entre las partículas que tuvieron tendencia a lisarse. Al



presentarse estas tortuosidades pudo indicar tanto la erosión por parte del sistema como la hidratación de la matriz, lo cual se observó por el hinchamiento de las partículas provocando diferentes tipos de rugosidades en las matrices.

Tabla 80. Evidencia de los canales de poros, erosión y formación de gel en los cortes de los sistemas de alginato LF 200M.

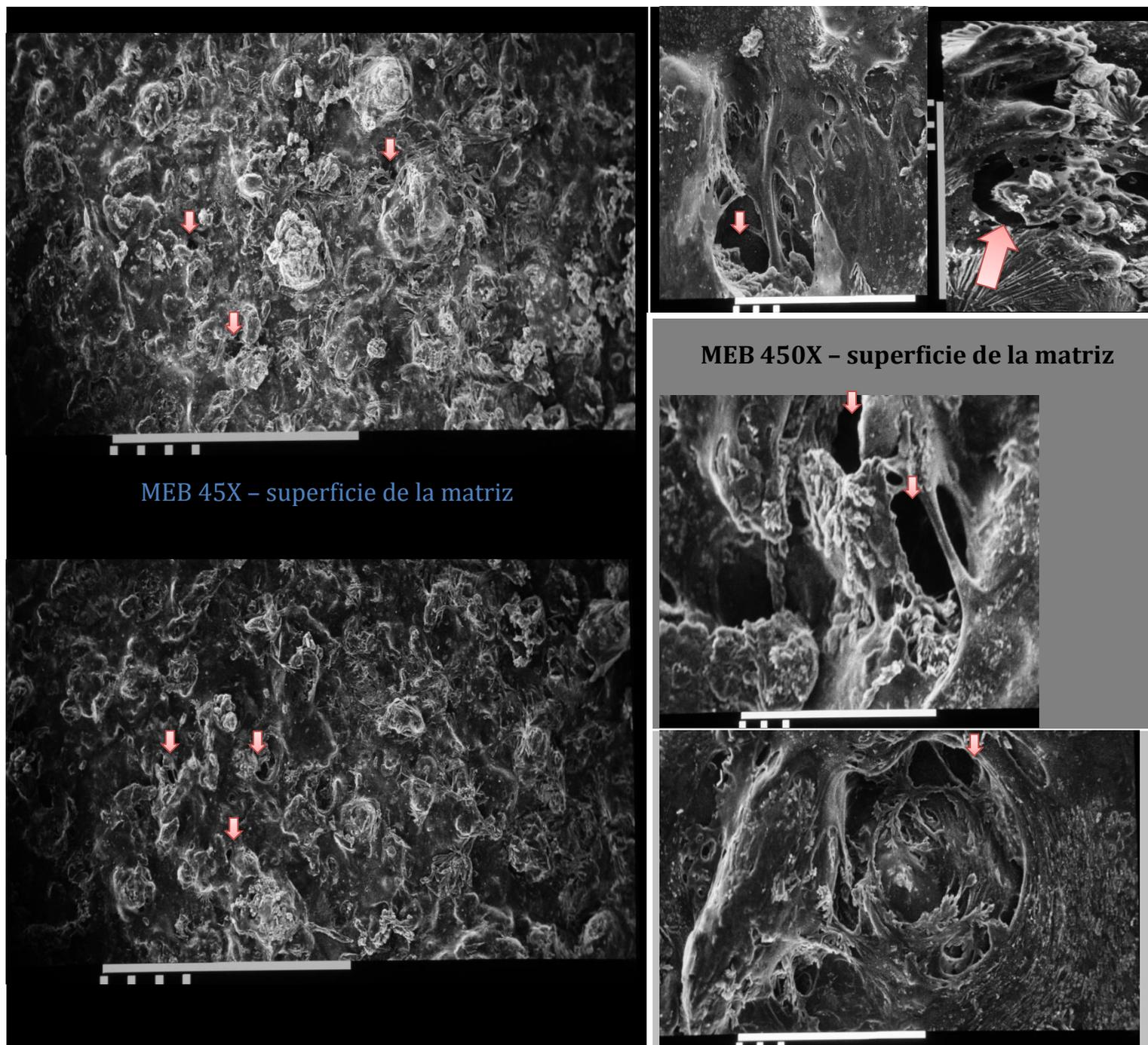


Sistemas de HPMC observados por MEB

Los sistemas a base de HPMC presentaron menos rugosidades o tortuosidades en la superficie de la matriz comparadas con carragenina y alginato lo que indicó la resistencia a la erosión debido a los grupos hidrofóbicos en su molécula, los

grupos metoxil en los primeros tiempos de exposición. Se observó mejor en todas las imágenes de la tabla 81 la presencia de un gel elástico por las hebras formadas entre los poros, las cuales se observaron en las microfotografías con aumento de 450x (derecha) de la superficie de la matriz, así mismo la formación de poros y canales de estos, pero menos pronunciados que los sistemas de carragenina y alginato. En todas las fotografías de la tabla 81 de la superficie se observó mejor la formación de una capa gelosa por lisamiento de las partículas y que el sistema de HPMC generó menos tortuosidades que los otros dos polímeros. En comparación con los otros polímeros el tamaño de los poros de HPMC fue comparable con los del sistema de carragenina, pero al comparar estos dos polímeros con alginato se observó que tienen mayor tamaño de poro los sistemas de alginato.

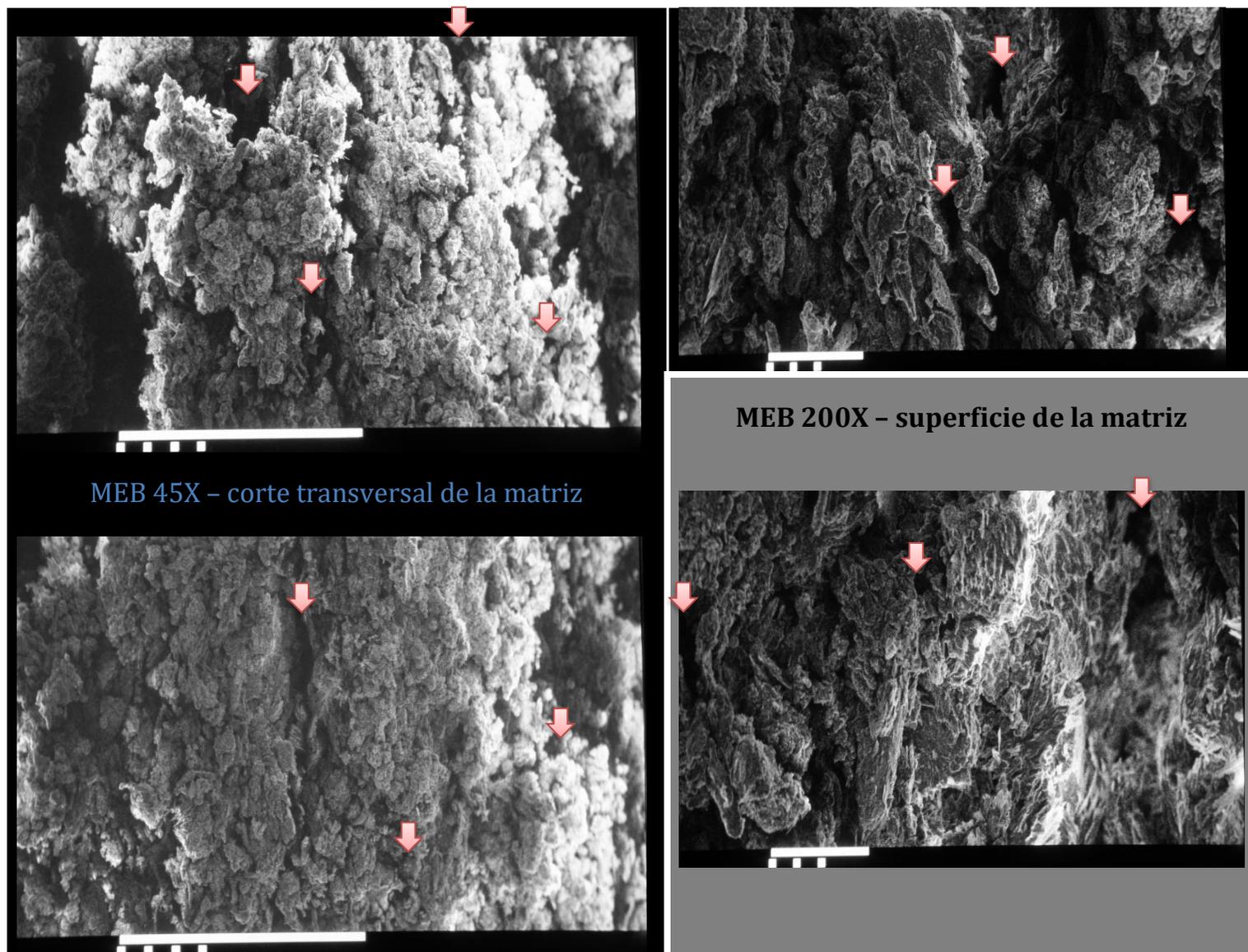
Tabla 81. Evidencia de los canales de poros, erosión y formación de gel en la superficie de los sistemas de HPMC 100000.





En las microfotografías de la tabla 82 se tiene un corte transversal de la matriz a 45x (lado izquierdo) y 200x (lado derecho), en las imágenes a 45x se logró observar que la matriz estuvo en la segunda etapa por la hinchabilidad que presentaron las partículas en el núcleo y el cual perdió su estado vítreo, así como un aumento en la formación de canales de poros. En las imágenes con aumento de 200x se diferenció mejor la presencia de estos canales junto con el lisamiento e hinchamiento que presentaron las partículas en esta zona de la matriz, indicando la relajación de los sistemas de HPMC.

Tabla 82. Evidencia de los canales de poros, erosión y formación de gel en los cortes de los sistemas de HPMC 100000.



Para poder utilizar cada uno de estos polímeros en la incursión de los API's se tiene que considerar diversos aspectos, los cuales debieron tomarse en cuenta desde el diseño y la preformulación de un sistema de liberación controlada como los presentes en este trabajo (algunos previstos desde el marco teórico pero no fueron utilizados y otros factibles de acuerdo con los objetivos de trabajo) y son el tipo de API el cual se puede formular con este tipo de sistemas, tiempo de residencia gástrica que se desea tener (flotabilidad) así como el tipo de erosión requerida, necesidades clínicas, perfiles de liberación y estos últimos en consecuencia definirán la relación eficacia-seguridad presentada por el API en estos sistemas, y por último estudios de factibilidad.



XII. Conclusiones

Se realizaron las evaluaciones correspondientes a las diferentes formulaciones realizadas para los sistemas flotantes con una matriz hidrofílica antes y después de la exposición a un medio ácido (HCl 0.1 N), con el fin de lograr la mayor caracterización posible, así como la obtención de los sistemas más robustos. En los sistemas flotantes a base de polímeros de naturaleza hidrofílica los aspectos a considerar en el desarrollo de estas matrices fueron el tiempo de residencia gástrica (flotabilidad) que se prefijó para seleccionar el tipo del polímero a usar, el agente formador de gas, el cual pudo o no llevar los cationes que provocaron el sinergismo en algunos polímeros, tipo de diluyente, la capacidad de hinchamiento que presentó la matriz en función del tipo de polímero, relacionado con la velocidad de captación de agua y erosión presentes. Estos últimos tres son factores de alto impacto para la incursión de un API en los sistemas y cuyos factores se involucran con el mecanismo mediante el cual se liberará un API (difusión – hinchamiento).

La hidrofiliidad del polímero, la viscosidad, el PM y el grado de sustitución fueron puntos críticos en el diseño de estos sistemas, los cuales son dependientes del mecanismo de hinchamiento (y liberación para un API que se quiera seleccionar para estudios posteriores) mediante la formación de la capa gelosa y límites frontera.

Se realizaron sistemas a diferentes fuerzas de compresión en los estudios preliminares, en los cuales se obtuvo un amplio intervalo de durezas. Por lo tanto, la modificación de la dureza en el intervalo estudiado no fue factor crítico para la flotabilidad.

Los sistemas usados en el estudio a 3 niveles de los porcentajes de polímero y agente formador de gas (HPMC 100000, alginato sódico LF 200 M y carragenina – λ , bicarbonato de sodio, respectivamente) presentaron tiempos de flotabilidad factibles (mayores a 6 h) para evitar el vaciado gástrico, en contra parte para los tiempos de retraso flotante (intervalo de tiempo para lograr la flotabilidad) presentaron mayor eficacia los sistemas de alginato y HPMC, en consecuencia carragenina fue un sistema con falta de continuidad y con variación en la mitad de sus sistemas.

Los sistemas de carragenina κ e ι fueron evaluados con la adición de iones Ca^{2+} y sin ellos, se demostró que para la carragenina – ι y κ se necesitó el sinergismo con iones calcio para obtener un sistema matricial y un medio el cual no sea ácido, contrariamente a carragenina - λ el cual no gelifica, pero bajo estas condiciones formó gel y permitió la presencia del efecto flotante, paralelamente se definió que carragenina κ e ι fueron dependientes del medio y los iones utilizados.

Los sistemas de carragenina κ e ι presentaron un sinergismo con iones calcio que permitieron mejorar las condiciones de estos sistemas para el resto de las carrageninas, obteniendo sistemas más eficaces en medios con pH's cercanos a la neutralidad o alcalinos para el factor de la hinchabilidad.

Se evaluó el efecto de la hinchabilidad en términos de ganancia de masa, SI, diámetro y espesor obteniendo de forma general un nivel de hinchamiento de la siguiente forma; HPMC 100000 > carragenina – λ > alginato sódico LF 200 M, a su vez con un nivel de erosión donde carragenina – λ > HPMC 100000 > alginato sódico LF 200 M. Aunado al seguimiento de las matrices por imagenología, el nivel de erosión dependió de la constancia de la flotabilidad, la cual se obtuvo de la siguiente forma; alginato sódico LF 200 M > HPMC 100000 > carragenina – λ , por lo tanto, se logró realizar y evidenciar mediante un estudio de seguimiento fotográfico de las matrices y de las capas gelosas de forma macroscópica los niveles de hinchabilidad, hidratación, erosión, efecto flotante y tiempo de retraso flotante, las primeras tres variables de respuesta en sinergia con otro estudio de imagen por MEB mediante el cual se evidenció la presencia de poros en las matrices, relajación, erosión y cambios morfológicos por la formación de gel.



Se evidenció el descenso de la densidad de los sistemas, variable que influyó terminada la reacción de propulsión y liberación de gas junto a la erosión para permitir la flotabilidad constante, se determinó que los sistemas con densidades iniciales cercanas a 1 g/mL pueden flotar de forma más rápida.

Se obtuvo el impacto al cambiar el tipo de diluyente, el cual puede provocar un efecto de sinergismo o antagonismo (v. gr. en flotación o hinchabilidad). Se evidenció paralelamente las fuerzas boyantes de los sistemas en función del tiempo, estas fuerzas con el descenso de la densidad se vieron favorecidas para permitir la flotabilidad y comparativamente con los polímeros se obtuvo que la fuerza boyante de alginato > HPMC > carragenina – λ .

Se determinó que los pesos moleculares y su inherente viscosidad nominal para el alginato y HPMC no fueron influyentes en un lapso de 24 horas de acuerdo con los siguientes parámetros, para sistemas a base de HPMC utilizando Metolose® 100 a 100000 y alginato usando 120M, 200M y SD – LB. Se observó la hinchabilidad de los sistemas macroscópicamente y a un nivel microscópico utilizando la MEB evidenciándose así la erosión de los sistemas, la formación de un sistema poroso y la presencia del gel.

Los excipientes a utilizar en la fabricación de los sistemas flotantes de matrices poliméricas hidrofílicas no se pueden considerar neutros o de relleno, ya que pueden alterar la integridad física de la matriz al inhibir el proceso gelante, alterar la penetración del agua en el sistema, modificar y/o inhibir el tiempo de retraso flotante en consecuencia la flotabilidad, erosión y finalmente alterar la velocidad y/o mecanismo de liberación.

XIII. Perspectivas

El presente estudio es parte de una de las fases en el desarrollo y diseño de los sistemas flotantes de matrices hidrofílicas para la liberación controlada de los API's, por lo que se hizo una exhaustiva caracterización de los sistemas contemplando varios factores tales como un análisis dimensional, ganancia en masa de las matrices, densidades, fuerzas boyantes, estudios de seguimiento macroscópico de las matrices y capas gelosas en medio ácido con pH = 1, así como el cambio de pH, al cambiar el medio por agua destilada, la comparación entre diversos pesos moleculares con sus respectivas viscosidades nominales en los materiales, en general una caracterización fisicoquímica de los sistemas respaldados por los estudios de imagen tanto macroscópicamente como de forma microscópica utilizando MEB.

De los sistemas más robustos obtenidos en el presente trabajo se propone estudiar sus efectos con la incursión de 3 API's utilizando diferentes niveles de solubilidad de estos; alta, moderadamente y baja, para obtener perfiles de liberación de los fármacos y observar la factibilidad de los sistemas con los API's de diferente solubilidad.

Tanto carragenina – λ como alginato no requieren de iones Ca^{+2} para presentarse *per se* como un sistema matricial, por lo tanto, al conocerse que ocurre un sinergismo con la adición de cationes, se les puede adicionar carragenina ι y κ en un estudio aparte considerando también al HPMC, en consecuencia poder observar la liberación del API con iones calcio y mejorar las propiedades de estos sistemas, tomando en cuenta que para los sistemas de alginato los iones calcio favorecen a cierto grado la erosión de los sistemas.

Adicionar otro estudio de imagen que puede ser cualquiera de los siguientes:

- Mejorar los estudios de MEB para ubicar los diferentes puntos en la matriz como los frentes de erosión, hinchabilidad y humectación.
- Adicionar estudios a base de rayos X, u otro tipo de estudio de imagen para seguir la hinchabilidad en los comprimidos como los mostrados en la investigación bibliohemerográfica.



XIV. Anexos

14.1 Anexos 1. Formulaciones.

En el presente anexo se muestran las formulaciones utilizadas en el desarrollo experimental.

Tabla 83. Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (20% polímero/10% agente formador de gas).

Formulación en % (peso / peso) -----> Lote 60 g				
Función	Ingrediente	% (peso / peso)	mg por tableta	Lote 60 g (g)
Polímero (formador de película)	HPMC (Metolose® 90SH - 100000 SR)	20.0	100.0	12.0
	Alginato sódico (Protanal® LFM200M)			
	λ-carragenina (Viscarin® GP 209 NF)			
Formador de gas	NaHCO ₃	10.0	50.0	6.0
Lubricante	Estearil fumarato sódico (Alubra™ PG-100)	1.0	5.0	0.6
Diluyente	Celulosa microcristalina (Avicel® PH 102)	c.b.p. 100 %	345.0	41.4
Comprimido	Mezcla de polvo	100 %	500 mg	-----

Tabla 84. Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (20% polímero/17.5% agente formador de gas).

Formulación en % (peso / peso) -----> Lote 60 g				
Función	Ingrediente	% (peso / peso)	mg por tableta	Lote 60 g (g)
Polímero (formador de película)	HPMC (Metolose® 90SH - 100000 SR)	20.0	100.0	12.0
	Alginato sódico (Protanal® LFM200M)			
	λ-carragenina (Viscarin® GP 209 NF)			
Formador de gas	NaHCO ₃	17.5	87.5	10.5
Lubricante	Estearil fumarato sódico (Alubra™ PG-100)	1.0	5.0	0.6
Diluyente	Celulosa microcristalina (Avicel® PH 102)	c.b.p. 100 %	307.5	36.9
Comprimido	Mezcla de polvo	100 %	500 mg	-----



Tabla 85. Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (20% polímero/25% agente formador de gas).

Formulación en % (peso / peso) -----> Lote 60 g				
Función	Ingrediente	% (peso / peso)	mg por tableta	Lote 60 g (g)
Polímero (formador de película)	HPMC (Metolose® 90SH - 100000 SR)			
	Alginato sódico (Protanal® LFM200M)	20.0	100.0	12.0
	λ-carragenina (Viscarin® GP 209 NF)			
Formador de gas	NaHCO ₃	25.0	125.0	15.0
Lubricante	Estearil fumarato sódico (Alubra™ PG-100)	1.0	5.0	0.6
Diluyente	Celulosa microcristalina (Avicel® PH 102)	c.b.p. 100 %	270.0	32.4
Comprimido	Mezcla de polvo	100 %	500 mg	-----

Tabla 86. Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (30% polímero/10% agente formador de gas).

Formulación en % (peso / peso) -----> Lote 60 g				
Función	Ingrediente	% (peso / peso)	mg por tableta	Lote 60 g (g)
Polímero (formador de película)	HPMC (Metolose® 90SH - 100000 SR)			
	Alginato sódico (Protanal® LFM200M)	30.0	150.0	18.0
	λ-carragenina (Viscarin® GP 209 NF)			
Formador de gas	NaHCO ₃	10.0	50.0	6.0
Lubricante	Estearil fumarato sódico (Alubra™ PG-100)	1.0	5.0	0.6
Diluyente	Celulosa microcristalina (Avicel® PH 102)	c.b.p. 100 %	295.0	35.4
Comprimido	Mezcla de polvo	100 %	500 mg	-----



Tabla 87. Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (30% polímero/25% agente formador de gas).

Formulación en % (peso / peso) -----> Lote 60 g				
Función	Ingrediente	% (peso / peso)	mg por tableta	Lote 60 g (g)
Polímero (formador de película)	HPMC (Metolose® 90SH - 100000 SR)	30.0	150.0	18.0
	Alginato sódico (Protanal® LFM200M)			
	λ-carragenina (Viscarin® GP 209 NF)			
Formador de gas	NaHCO ₃	25.0	125.0	15.0
Lubricante	Estearil fumarato sódico (Alubra™ PG-100)	1.0	5.0	0.6
Diluyente	Celulosa microcristalina (Avicel® PH 102)	c.b.p. 100 %	220.0	26.4
Comprimido	Mezcla de polvo	100 %	500 mg	-----

Tabla 88. Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (40% polímero/10% agente formador de gas).

Formulación en % (peso / peso) -----> Lote 60 g				
Función	Ingrediente	% (peso / peso)	mg por tableta	Lote 60 g (g)
Polímero (formador de película)	HPMC (Metolose® 90SH - 100000 SR)	40.0	200.0	24.0
	Alginato sódico (Protanal® LFM200M)			
	λ-carragenina (Viscarin® GP 209 NF)			
Formador de gas	NaHCO ₃	10.0	50.0	6.0
Lubricante	Estearil fumarato sódico (Alubra™ PG-100)	1.0	5.0	0.6
Diluyente	Celulosa microcristalina (Avicel® PH 102)	c.b.p. 100 %	245.0	29.4
Comprimido	Mezcla de polvo	100 %	500 mg	-----



Tabla 89. Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (40% polímero/17.5% agente formador de gas).

Formulación en % (peso / peso) -----> Lote 60 g				
Función	Ingrediente	% (peso / peso)	mg por tableta	Lote 60 g (g)
Polímero (formador de película)	HPMC (Metolose® 90SH - 100000 SR)	40.0	200.0	24.0
	Alginato sódico (Protanal® LFM200M)			
	λ-carragenina (Viscarin® GP 209 NF)			
Formador de gas	NaHCO ₃	17.5	87.5	10.5
Lubricante	Estearil fumarato sódico (Alubra™ PG-100)	1.0	5.0	0.6
Diluyente	Celulosa microcristalina (Avicel® PH 102)	c.b.p. 100 %	207.5	24.9
Comprimido	Mezcla de polvo	100 %	500 mg	-----

Tabla 90. Formulaciones seleccionadas en porcentaje y cantidad de gramos a pesar por lote de 60 g. (40% polímero/25% agente formador de gas).

Formulación en % (peso / peso) -----> Lote 60 g				
Función	Ingrediente	% (peso / peso)	mg por tableta	Lote 60 g (g)
Polímero (formador de película)	HPMC (Metolose® 90SH - 100000 SR)	40.0	200.0	24.0
	Alginato sódico (Protanal® LFM200M)			
	λ-carragenina (Viscarin® GP 209 NF)			
Formador de gas	NaHCO ₃	25.0	125.0	15.0
Lubricante	Estearil fumarato sódico (Alubra™ PG-100)	1.0	5.0	0.6
Diluyente	Celulosa microcristalina (Avicel® PH 102)	c.b.p. 100 %	170.0	20.4
Comprimido	Mezcla de polvo	100 %	500 mg	-----



14.2 Anexos 2. Resultados preliminares.

Tabla 91. Resultados preliminares de los sistemas de HPMC 15 cp a diferentes fuerzas de compresión y diluentes.

HPMC 15 cP																										
Variable / diluyente	Lactosa (NaHCO ₃ 17.5 %)		MCC (NaHCO ₃ 17.5 %)		Manitol (NaHCO ₃ 17.5 %)					Manitol (NaHCO ₃ 25 %)				FDiBCa (NaHCO ₃ 17.5 %)				FDiBCa (NaHCO ₃ 25 %)					Sorbitol (NaHCO ₃ 17.5 %)			
Fuerza compresión (Ton)	0.75	1.00	0.25	0.50	0.25	0.50	1.00	1.50	2.00	2.50	1.00	1.50	2.00	2.50	1.20	1.40	1.60	1.80	1.00	1.20	1.40	1.60	1.80	2.00	0.25	0.50
Dureza (Kp)	10.70±0.70	10.67±0.57	8.17±0.32	13.40±0.35	1.70±0.12	2.50±0.33	4.10±0.21	6.70±0.26	7.80±0.30	9.10±0.20	5.23±0.15	7.60±0.26	9.50±0.20	10.73±0.15	7.13±0.15	9.93±0.57	11.03±0.21	13.00±0.10	6.17±0.12	7.10±0.26	8.77±0.95	9.40±0.30	10.43±0.45	11.70±0.26	7.27±0.49	11.90±0.36
Tiempo de retraso flotante	<60s	<60s	<5s	SF	<2s	<4s	13min	20min	22min	20min	<10s	<13s	<33s	<22s	SF				18min (*36min)	24min (*42min)	27min (*45min)	33min (49min)	35min (*52min)	38min (*55min)	<37s	60-80s
Flotabilidad	>5h	>5h	30-50 min	SF	48min	41min	22min	18min	16min	18min	1h15min - 2h15min	2h	2h	30min - 2h	SF				5h 20min	5h 6min	5h 10min	5h 30min	5h 20min	5h 15min	55min - 1h20min	1h - 1h20min

* ---> flotación ctte a un tiempo (t); primer t indica inicio del efecto flotante no ctte. SF= sin flotabilidad.

Tabla 92. Resultados preliminares de los sistemas de alginato LF 200 M a diferentes fuerzas de compresión y diluentes.

Alginato Na																									
Variable / diluyente	Lactosa (NaHCO ₃ 17.5 %)				MCC (NaHCO ₃ 17.5 %)			Manitol (NaHCO ₃ 17.5 %)				Manitol (NaHCO ₃ 25 %)				FDiBCa (NaHCO ₃ 17.5 %)				FDiBCa (NaHCO ₃ 25 %)				Sorbitol (NaHCO ₃ 17.5 %)	
Fuerza compresión (Ton)	1.20	1.40	1.60	1.80	0.25	0.50	0.75	1.20	1.40	1.60	1.80	1.20	1.40	1.60	1.80	1.80	2.20	2.40	3.00	1.80	2.20	2.40	3.00	0.50	0.75
Dureza (Kp)	6.97±0.35	9.50±0.46	14.27±1.12	13.32±0.79	3.97±0.25	7.83±0.15	11.43±0.74	6.47±0.38	7.57±0.45	9.80±0.40	11.93±0.71	5.10±0.35	6.23±0.80	8.00±0.36	10.27±0.76	6.23±0.25	9.03±0.81	9.77±0.06	12.50±0.17	4.00±0.82	5.93±0.38	7.57±0.06	10.73±0.46	5.53±0.55	10.10±1.11
Tiempo de retraso flotante (s)	<60s				<60s			<40s				<60s				2min	4min	6min	8min	2min	3min 20s	4min 40s	6min	<30s	
Flotabilidad	>1 semana				>1 semana			>1 semana				>1 semana				>1 semana				>1 semana				>2 semanas	

Tabla 93. Resultados preliminares de los sistemas de carragenina - ι a diferentes fuerzas de compresión y diluentes.

Carragenina ι																												
Variable / diluyente	Lactosa (NaHCO ₃ 17.5 %)					MCC (NaHCO ₃ 17.5 %)			Manitol (NaHCO ₃ 17.5 %)				Manitol (NaHCO ₃ 25 %)				FDiBCa (NaHCO ₃ 17.5 %)				FDiBCa (NaHCO ₃ 25 %)				Sorbitol (NaHCO ₃ 17.5 %)			
Fuerza compresión (Ton)	0.50	1.00	1.20	1.50	1.80	2.00	0.25	0.50	0.75	1.20	1.60	2.00	3.50	1.40	1.50	2.00	2.50	1.50	2.00	2.50	3.00	1.50	2.00	2.50	3.00	0.25	0.50	0.75
Dureza (Kp)	2.10±0.17	4.80±0.36	5.83±0.35	8.87±0.81	11.90±0.26	15.27±0.40	5.50±0.62	10.03±0.31	12.83±0.80	6.07±0.40	7.73±0.32	9.50±0.26	10.00±0.69	6.63±0.46	7.93±0.23	10.57±0.06	12.27±0.67	6.07±0.31	8.33±0.25	11.33±0.31	14.67±0.55	4.23±0.12	6.40±0.53	8.57±0.91	11.40±0.26	4.23±0.25	8.47±0.50	11.37±1.82
Tiempo de retraso flotante (s)	SF					<6s	<6s	<9s	<10s	<20s y SF(1)	<21s y SF(2)	<30s y SF(3)	<13s	<35s	<19s	<60s y SF(1)	<40s	<60s	SF	SF	<7s	<72s y SF(2)	<96s y SF(2)	<128s y SF(2)	SF			
Flotabilidad	SF					<6min	<6min	<6min	<5min	<6min	<180s	<80s	<10min	<7min	<5min	<8min	<60s	<90s	SF	SF	<90s	<10s	<15s	<30s	SF			

SF= Sin flotabilidad, SF (1) = 1 comprimido no floto.

En los sistemas de HPMC 15 cp formulados con un 17.5 % de bicarbonato de sodio y 30 % de polímero se pudo apreciar que, para los sistemas con diluentes como lactosa, MCC y sorbitol no presentaron problemas con respecto a la variable de tiempo de retraso flotante debido a que a diferentes valores de dureza presentaron tiempos favorecedores para lograr la flotabilidad, estos por debajo de 1min. 30s. Los sistemas con diluentes como manitol y fosfato dibásico de calcio (FDiBCa) tuvieron tiempos de retraso flotante mayores a 13 min. y por debajo de los 25 min., así como sistemas que no presentaron flotabilidad a estos factores prefijados, respectivamente. Se pudo deliberar que la flotabilidad es determinante del tipo de diluyente que se utilice en los sistemas, no se logró el mismo tiempo de flotabilidad con los diferentes diluentes



utilizados, por ejemplo con lactosa y MCC con los parámetros antes mencionados que fueron fijados (porcentaje del agente formador de gas y porcentaje del polímero) se obtuvo para el primero flotabilidades por más de 5 horas, por el contrario con MCC se lograron flotabilidades por debajo de 1 hora y/o no presentaron flotación, al seguir comparando con los resultados del resto de los polímeros utilizados se observó los intervalos de diferencia, con sorbitol se obtuvieron tiempos de flotabilidad por más de 50 minutos y por debajo de 1 hora y media, para manitol flotabilidades por más de 15 min y por debajo de 50 minutos, y por último para los sistemas de FDiBCa no lograron flotar. También se logró deliberar que modificando el porcentaje del agente formador de gas en la formulación (NaHCO_3) se logró modificar los tiempos de flotabilidad, obteniendo un efecto favorecedor para estos sistemas, esto se probó en los sistemas con menores tiempos de flotabilidad o que presentaron nula flotabilidad como en el caso de manitol y FDiBCa, los cuales al cambiar el porcentaje del agente formador de gas a 25 % se obtuvieron dichos cambios, en los sistemas a base de manitol se logró mejorar el tiempo de retraso flotante con tiempos menores a 30 segundos y la flotabilidad incrementó hasta lograr un intervalo de tiempos de flotabilidad de 2 a 2 horas y media. En los sistemas a base de FDiBCa con el cambio del 25 % de NaHCO_3 que tuvieron nula flotabilidad al 17.5 %, se obtuvieron flotabilidades con intervalos de 5 horas a 5 horas y media, los tiempos de retraso flotante no fueron favorecedores debido a que se obtuvieron tiempos mayores a los 30 min. y por debajo de 1 hora para lograr el efecto flotante en estos sistemas. Fue determinante para la mayoría de los sistemas, el impacto nulo con el incremento en las fuerzas de compactación, es decir, que se obtuvo diferentes intervalos de durezas en los comprimidos y no fueron dependientes para el tiempo de retraso flotante y la flotabilidad en los sistemas, el único sistema que mostró un ligero comportamiento dependiente de la dureza con respecto al tiempo de retraso flotante fueron los formulados con FDiBCa y a un porcentaje de bicarbonato de sodio del 25 %, conforme se aumentó la fuerza de compactación en estos sistemas cambió el tiempo de retraso flotante en un intervalo de 3 a 5 minutos por cada aumento en la fuerza de compactación, es decir, al modificarse en una unidad la dureza, pero no se vió afectado de este modo su flotabilidad. Se logró un hinchamiento moderado dependiente del tipo de diluyente que se utilice como se pudo apreciar en las tablas 94 – 110 pero menor al presentado por los sistemas de alginato, por lo que la hinchabilidad dependió del tipo de diluyente y polímero usado, así como de las viscosidades nominales de este último. Para un mejor entendimiento en las siguientes cuartillas se muestran las tablas del seguimiento de los estudios de imagen que se les hicieron a los comprimidos formulados con HPMC 15 cp en función del tiempo.

En los sistemas que en su formulación incluyeron como polímero alginato sódico LF 200 M, se observó en la tabla 92 de los resultados obtenidos con diferentes tipos de diluyentes para la compresión directa, que el cambio del tipo de diluyente no impactó de forma significativa en los tiempos de retraso flotante, es decir, que para la mayoría de los sistemas formulados con este biopolímero no fue dependiente el tipo de diluyente con el cual se formuló para lograr obtener el efecto flotante, se obtuvo dicho efecto por debajo de un minuto de exposición al fluido gástrico simulado HCl 0.1 N con excepción de los sistemas de FDiBCa los cuales presentaron una variación con respecto a sus tiempos de retraso flotante que abarcaron de los 2 minutos hasta los 8 minutos, este tipo de comportamiento fue el mismo que se observó para HPMC 15 cp y al igual que en este tipo de polímero, solo se reflejó en los sistemas que tuvieron en su formulación el diluyente FDiBCa debido a la naturaleza de este. El lapso de tiempo mencionado se interpretó que por cada cambio en la fuerza de compactación se vió modificado el tiempo de retraso flotante en 2 minutos con respecto a su antecesor, es decir, cambiando la dureza en 2 unidades es como se observó este cambio. Al subir el porcentaje del agente formador de gas en estos sistemas de FDiBCa a un 25 % de NaHCO_3 descendió este intervalo de 2 a 6 minutos, es decir, que por cada cambio en la fuerza de compactación el tiempo de retraso flotante se vió afectado en un minuto con respecto al nivel anterior, con esto se observó que al aumentar el porcentaje de bicarbonato de sodio se pudo mejorar el tiempo de retraso flotante, bajando el intervalo de los tiempos de retraso flotante que se obtuvo con los sistemas que se formularon con 17.5 % de bicarbonato de sodio, a su vez que al aumentar el porcentaje a 25 % se siguió observando dicha dependencia al obtener diferentes durezas y diferentes tiempos de retraso flotante, estos cambios fueron en términos de 1 minuto para 25 % y 2



minutos para 17.5 %. Tomando en cuenta el mayor tiempo de retraso flotante de 8 minutos para el sistema con 17.5 % de NaHCO_3 con un promedio de dureza de 12.5, y 6 minutos para el sistema con 25 % de NaHCO_3 con un promedio de dureza de 10.73 siguieron siendo tiempos favorecedores con respecto al presente trabajo, los cuales deben lograr conseguir un tiempo de retraso flotante lo menor posible para lograr la flotabilidad y evitar el tiempo de vaciado gástrico mencionados en el marco teórico.

En todos los sistemas formulados con este tipo de biopolímero (alginato LF 200 M) y no dependientes del tipo de diluyente que se utilice en su formulación, se lograron tiempos favorables de flotabilidad. Todos los sistemas presentaron flotabilidad por más de 1 semana, por lo tanto, lo que hizo la diferencia de cada sistema fueron sus tiempos de retraso flotante y como se mencionó con antelación los únicos que tuvieron esta diferencia fueron los sistemas a base de FDiBCa. En términos generales se logró obtener que estos sistemas fueron muy favorables, los cuales fueron los que tuvieron menos diferencias con los cambios en el porcentaje de bicarbonato y el tipo de diluyente utilizado. La mayoría de estos sistemas lograron un hinchamiento mayor a los presentados con HPMC 15 cp, así como la consistencia formada de la matriz cambia al comparar los de HPMC con estos sistemas de alginato, estos últimos se obtuvieron con un cuerpo esponjoso bien definido.

Los sistemas de HPMC 15 cp y alginato LF 200 M no pudieron ser comparados con respecto a carragenina - ι y κ debido a que estos últimos presentaron un efecto diferente a los dos anteriores como se explica a continuación.

Los sistemas que fueron formulados con el biopolímero de carragenina - ι se observaron diferentes cambios con respecto al tipo de diluyente que se utilizó en su formulación, con los diluyentes como lactosa y sorbitol no se logró que los comprimidos tuvieran el efecto de flotabilidad, los sistemas formulados con FDiBCa y 17.5 % de NaHCO_3 con más de 11 Kp de dureza no se obtuvo flotabilidad en ellos y por debajo de esta dureza se consiguieron que los comprimidos tuvieran el efecto flotante por debajo de un 1min. 30s expuestos al medio ácido HCl 0.1 N. Al aumentar el porcentaje de NaHCO_3 hasta un 25 % en las formulaciones, se observó que varios de estos sistemas lograron un tiempo de retraso flotante por debajo de los 2 minutos y que al aumentar la fuerza de compactación este tiempo de retraso flotante se elevó en 30 segundos por cada cambio en la fuerza de compactación, es decir, aumentado la dureza en 1 a 1.5 unidades, con este porcentaje de bicarbonato de sodio utilizado también se observó que los sistemas que tenían en su formulación FDiBCa presentaron inconsistencia en las flotabilidades, un porcentaje de ellos lograron flotar y otro porcentaje no tuvieron este efecto, por lo tanto, se obtuvieron sistemas no constantes. Utilizando diluyentes como fue la celulosa microcristalina (MCC) así como el manitol se lograron obtener que los comprimidos tuvieran un tiempo de retraso flotante por debajo de los 30 segundos y tiempos de flotabilidad con el uso de MCC con un intervalo de 3 minutos hasta 6 minutos antes de la desintegración de la matriz, en contra parte para el manitol desde 1 minuto y 30 segundos hasta 6 minutos de flotabilidad al igual con su consiguiente desintegración de la matriz a 17.5 % de bicarbonato de sodio. Al aumentar el porcentaje de bicarbonato de sodio no se obtuvieron cambios significativos en la flotabilidad y el tiempo de retraso flotante, un punto importante que se logró identificar para estos sistemas fue que presentaron inconsistencia para flotar, esto debido a que hubo comprimidos los cuales no lograron dicha flotabilidad.

Con base a lo observado en los estudios de los tres polímeros fue concluyente que los sistemas formulados con carragenina - ι no pudieron ser comparados con los sistemas formulados con los polímeros de HPMC 15 cp y alginato LF 200 M, desde que se comenzó a analizar en las tablas de resultados estos polímeros se observó un mínimo de flotabilidad de 1 hora y al analizar los datos para carragenina - ι ocurrió una desintegración de la matriz demasiado rápido por no más de 7 minutos de exposición con el medio ácido, por lo tanto, podemos cuestionarnos ¿qué es lo que les pasa a estos sistemas?, ¿por qué ocurre la desintegración de la matriz a una velocidad rápida?, como se ha descrito con antelación en el marco teórico existen tres tipos de carragenina: carragenina iota, kappa y lambda (ι , κ y λ), la carragenina iota la cual se utilizó durante



estos estudios preliminares gelifica en un medio acuoso y presenta una viscosidad media, en comparación de la carragenina lambda que no gelifica y se comenzó los estudios con esta primera carragenina iota, durante este estudio previó como se visualiza más adelante en el estudio imagenológico de estos sistemas de carragenina en función del tiempo de exposición al medio ácido por medio de una cámara fotográfica, se observó como en cuestión de un tiempo por debajo de los 3 minutos se tuvo el efecto de flotabilidad deseado, al pasar este tiempo la matriz se deformó y terminó por desintegrarse de su forma parecida a un comprimido hinchable cambió a una capa superficial gelosa. En el estudio de imagen mostrado a continuación en los sistemas de carragenina- Avicel® PH 102 se logró una hinchabilidad rápida a los 30 segundos de exposición con el medio ácido, a un minuto de exposición el tamaño de la matriz fue comparable con las que presenta alginato después de 24 horas de exposición al medio, en cuestión de 2 minutos de estar en contacto con ácido HCl 0.1 N se logró una expansión máxima de la matriz, prosiguiendo a los 3 minutos de exposición la matriz se fracturó y eclosionó, perdió forma la matriz y paralelamente se formó una capa en la superficie así como alrededor de la matriz, con un tiempo mayor a los 3 minutos de exposición la matriz quedó totalmente deformada y en su lugar permaneció una capa gelica en la parte superior del medio ácido.

Los sistemas que fueron formulados con manitol como diluyente en un lapso de tiempo de 30 segundos a 1 minuto de exposición al medio ácido ocurrió la hinchabilidad del comprimido, con un tiempo mayor a 2 minutos la formación de la capa gelica en la parte superior del medio ácido y alrededor de la matriz se hizo presente, esta matriz por consiguiente perdió masa y formó un cambio muy visible en la experimentación, al final estos sistemas con un tiempo mayor a los 3 minutos de exposición quedó totalmente deformada la matriz y desintegrada generando la típica capa gelosa mencionada con anterioridad en los sistemas con Avicel® PH 102.

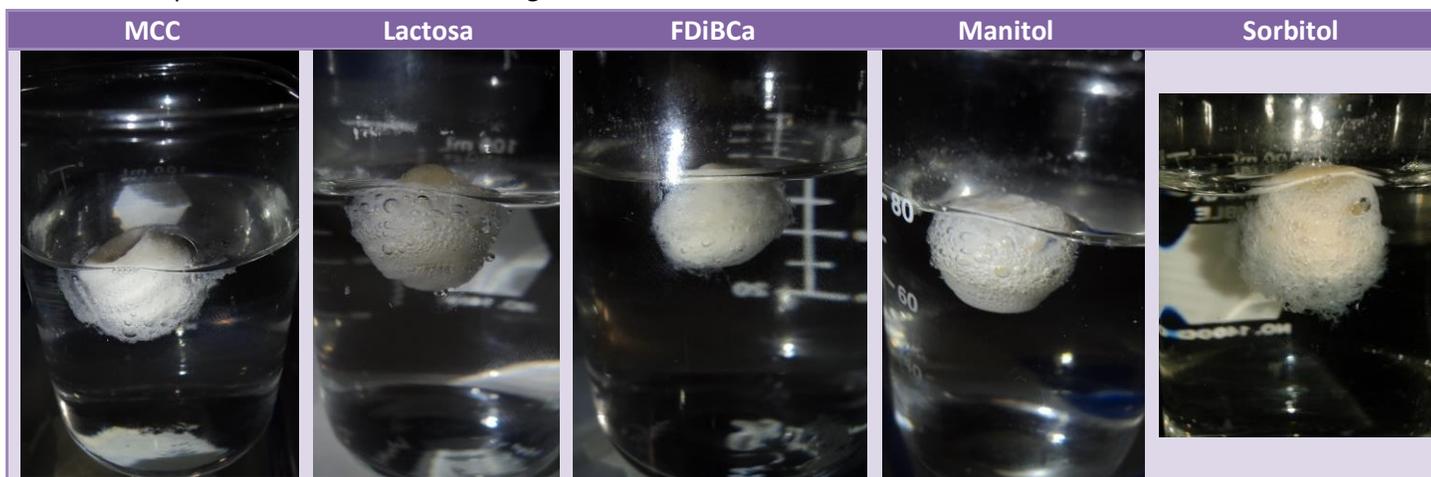
Las formulaciones que tuvieron como diluyente FDiBCa son sistemas que presentaron similitud con los formulados con Avicel® PH 102 y manitol, en estos sistemas a los 15 segundos de exposición con el medio ácido se logró el efecto flotante deseado y comenzó a notarse la hinchabilidad en los sistemas, en un lapso de 15 a 30 segundos se observó una desintegración constante del sistema flotante con la subsecuente deformación de la matriz en su capa exterior y la formación de la capa gelosa alrededor del sistema, en un tiempo de exposición de 30 a 45 segundos la desintegración ocurrió constante y a una rápida velocidad, diferente a lo ocurrido con sistemas de alginato y HPMC la matriz dió indicios de separación, en un tiempo mayor a los 45 segundos de exposición se separó la matriz dejando en la parte superior del medio ácido la capa gelosa característica de estos sistemas y descendiendo el resto de la matriz con la continua desintegración, estos sistemas al final presentaron una dispersión por debajo de la capa gelosa ya formada en la parte superior.

Los sistemas de carragenina iota cuyas formulaciones tuvieron como diluyente lactosa y sorbitol no presentaron el mismo efecto que los sistemas con Avicel® como diluyente, no presentaron el efecto flotante, con un tiempo mayor a los 8 minutos de exposición el comprimido no flotó y no formó gel *per se*, se obtuvo una desintegración del comprimido como los convencionales. Se observó que para los sistemas de alginato no hubo influencia en el tipo de diluyente utilizado, por otro lado los sistemas de HPMC dependieron del tipo de diluyente para presentar un distinto tiempo de flotabilidad, en los sistemas de carragenina se determinó que también dependen del tipo de diluyente para presentar algún efecto gastrorresistente pero no fue determinante hasta este punto de la investigación, al final de este estudio previo se observó una relación estrecha que presentaron los polímeros de carragenina y HPMC por la dependencia que presentaron ambos, es decir, que tuvieron sistemas parecidos sobre todo al cambiar el tipo de carragenina de iota a carragenina lambda y se comparó de que forma impacta el tipo de carragenina para lograr los sistemas flotantes de matriz hidrofílica.



Estos sistemas que presentaron semejanza en este mecanismo de efecto flotante, hinchabilidad rápida (menor a un minuto o dos generalmente), erosión de la matriz rápida de igual modo, desintegración y formación de una capa gelica en la parte superior del medio ácido pertenecen a otros sistemas de gastrorresistencia diferentes a los deseados en el presente trabajo y los cuales fueron definidos en el marco teórico como sistemas tipo balsa, los cuales es muy importante no confundirlos con los sistemas o tabletas flotantes, debido a que presentan efectos parecidos en su mecanismo inicial al usar comprimidos como forma farmacéutica, así como en el significado literal de ambos a tal grado que parecieran ser sinónimos dando a entender que ambos sistemas se ubican sobre la superficie de un medio acuoso de la misma forma y mecanismo, retomando la investigación bibliohemerográfica en las referencias consultadas para el presente estudio dentro de los sistemas gastrorretentivos están los sistemas tipo balsa (en inglés raft systems) y los sistemas o tabletas flotantes (en inglés floating systems o floating tablets), la diferencia como se mencionó con antelación en el marco teórico radica generalmente en que los sistemas tipo balsa formaran en la parte superior del contenido gástrico otra fase dejando al fluido gástrico por debajo de ella, esta es una fase o capa gelosa a partir de la cual se liberará el fármaco (API) y los sistemas o comprimidos flotantes permanecerán del mismo modo en la parte superior del fluido gástrico con la diferencia de que estos comprimidos presentaran la hinchabilidad y su subsecuente erosión en función de un tiempo más prolongado de exposición, liberando el API a partir de la formación de una capa gelosa *per se* del comprimido formándose del exterior hacia el interior, formando junto con ella un sistema a base de poros. En las siguientes tablas de los estudios evolutivos de las diferentes matrices en función del tiempo se pudo observar lo antes mencionado.

Tabla 94. Comparación de los sistemas de alginato LF 200 M al utilizar diferente diluyente.



Como se observó en la tabla 94 para los sistemas con FDiBCa se tuvo una matriz que erosionó de forma más fácil que el resto de los diluyentes con sus respectivos cambios morfológicos de cada sistema, los cuales también fueron dependientes del área de contacto que sufra la matriz con el medio.

Tabla 95. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de HPMC 15 cp - Lactosa DCL 21 30/17.5%.

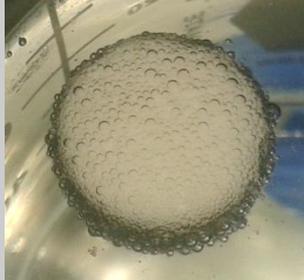
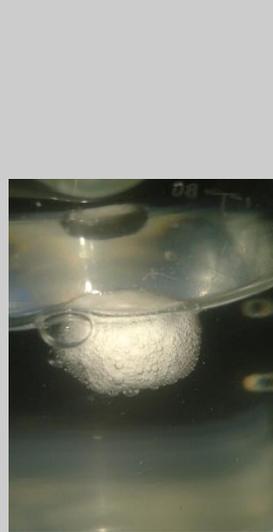
t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad	t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad
0			1 h		
10 min			3 h		
30 min					

Tabla 96. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de HPMC 15 cp - Manitol 30/25%.

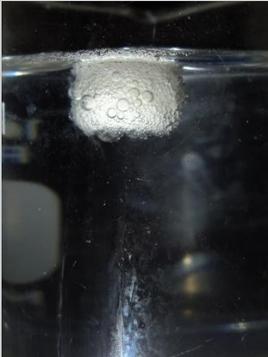
t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad	t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad
0			40 min		
10 min			50 min		
20 min			60 min		
30 min			Antes de 2 h		

Tabla 97. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de HPMC 15 cp - FDiBCa 30/25%.

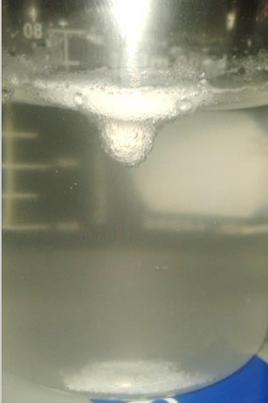
t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad	t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad
0			3 h		
10 min			6 h		
30 min					
1 h					

Tabla 98. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de HPMC 15 cp - Sorbitol 30/17.5%.

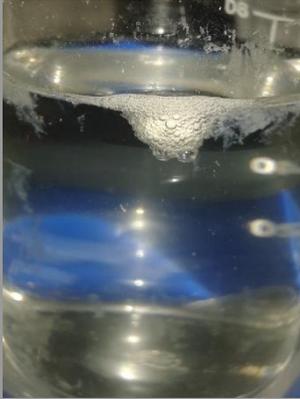
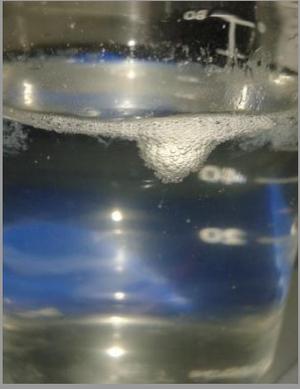
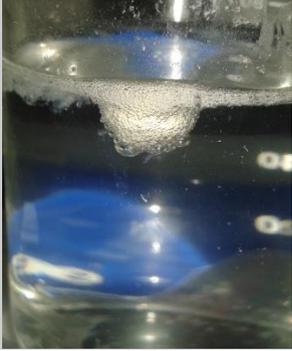
t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad	t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad
0			40 min		
10 min				60 min	
20 min					
30 min					

Tabla 99. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M-Avicel® PH 102 30/17.5 %

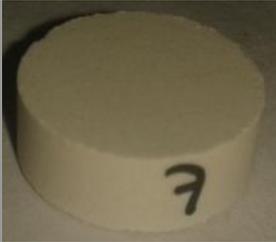
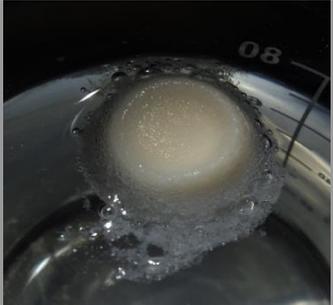
t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad	t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad
0			3 h		
10 min			6 h		
30 min			12 h		
1 h			24 h		

Tabla 100. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M - Lactosa DCL 21 30/17.5%.

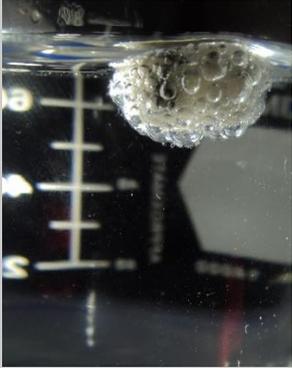
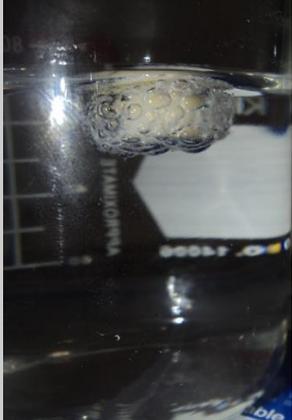
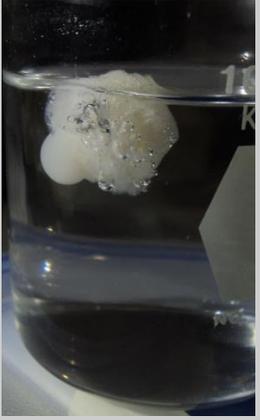
t exposición	Matriz - hinchabilidad		t exposición	Matriz - hinchabilidad	
	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad		Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad
0			3 h		
10 min			6 h		
30 min			12 h		
1 h			24 h		

Tabla 101. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M - Manitol 30/17.5%.

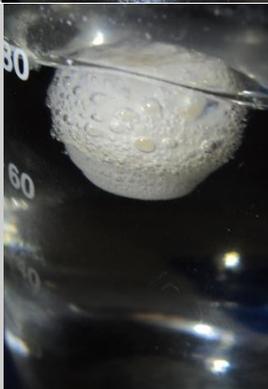
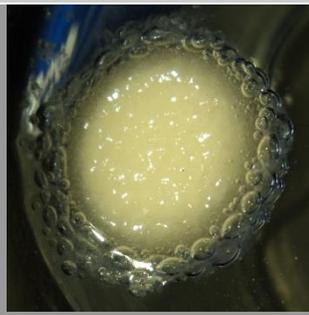
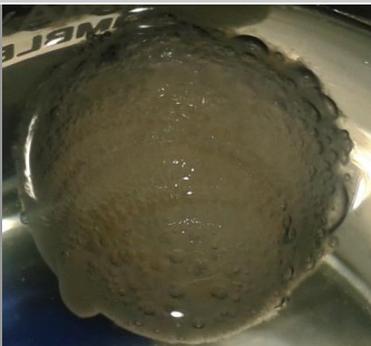
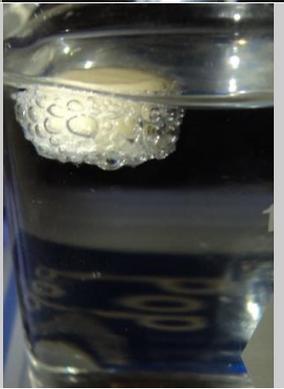
t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad	t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad
0			3 h		
10 min			6 h		
30 min			12 h		
1 h			24 h		

Tabla 102. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M - FDiBCa 30/17.5%.

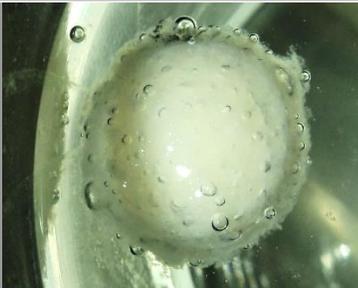
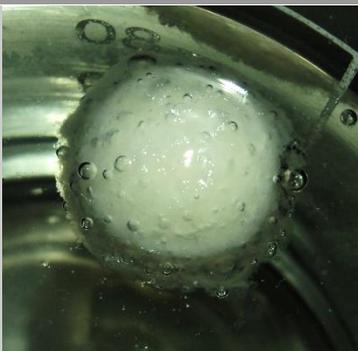
t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad	t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad
0			3 h		
10 min			6 h		
30 min			12 h		
1 h			24 h		

Tabla 103. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M - FDiBCa 30/25%.

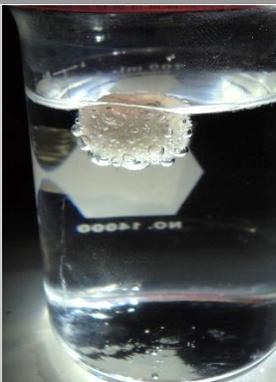
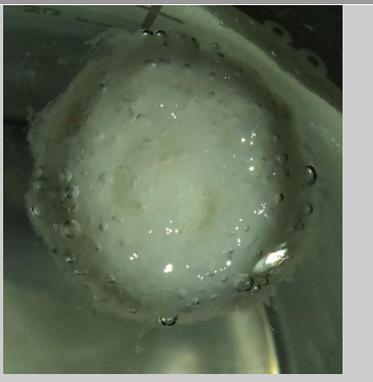
t exposición	Matriz - hinchabilidad		t exposición	Matriz - hinchabilidad	
	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad		Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad
0			3 h		
10 min			6 h		
30 min			12 h		
1 h			24 h		

Tabla 104. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M - Sorbitol 30/17.5%.

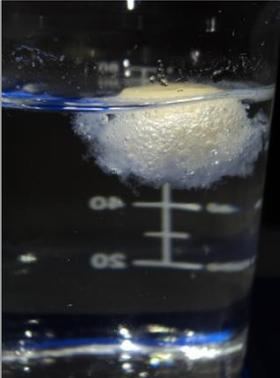
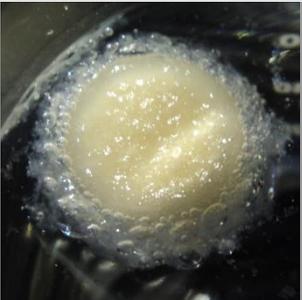
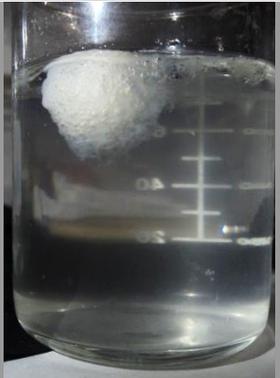
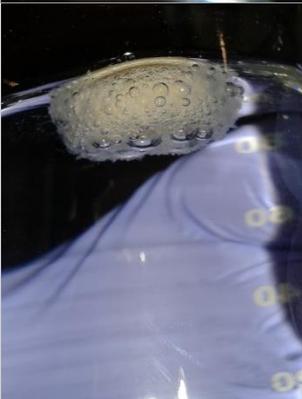
t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad	t exposición	Flotabilidad	Matriz - hinchabilidad
0			3 h		
10 min			6 h		
30 min			12 h		
1 h			24 h		



Tabla 105. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de carragenina ι – Avicel® PH 102 30/17.5%.

t exposición	0	15 s	30 s	1 min.
				
t exposición	1 min.	2 min.	2 min.	3 min.
				
t exposición	3 min.	3 min. 30 s	3 min. 30 s	6 min.
				

Tabla 106. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de carragenina ι - Lactosa 30/17.5% y carragenina ι - Sorbitol 30/17.5%.

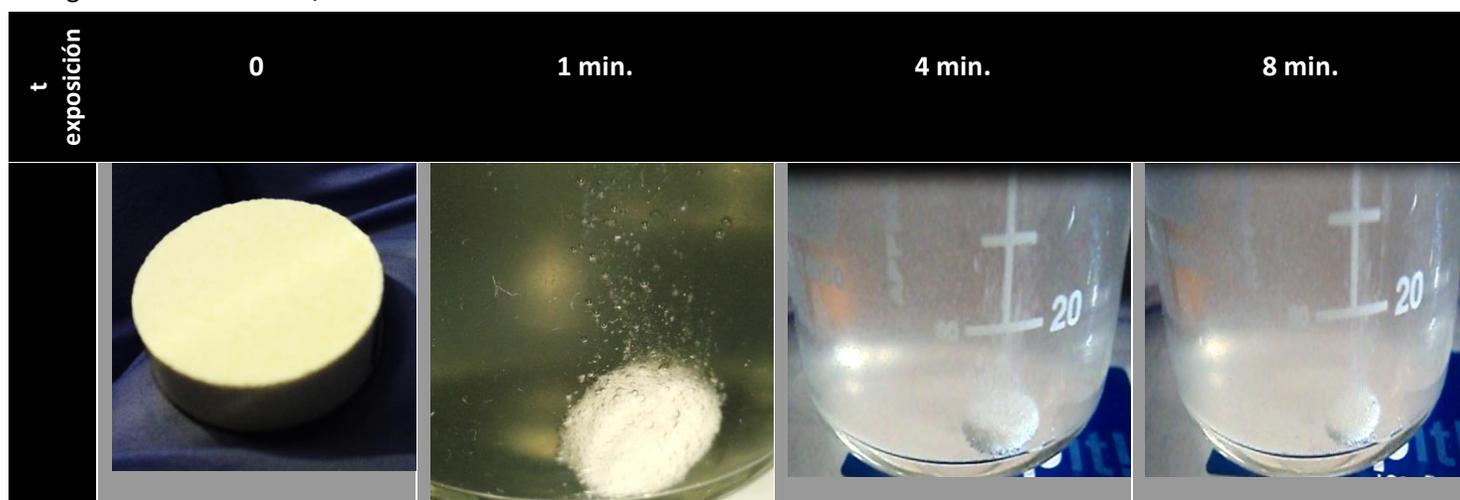


Tabla 107. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de carragenina ι - FDiBCa 30/17.5%.

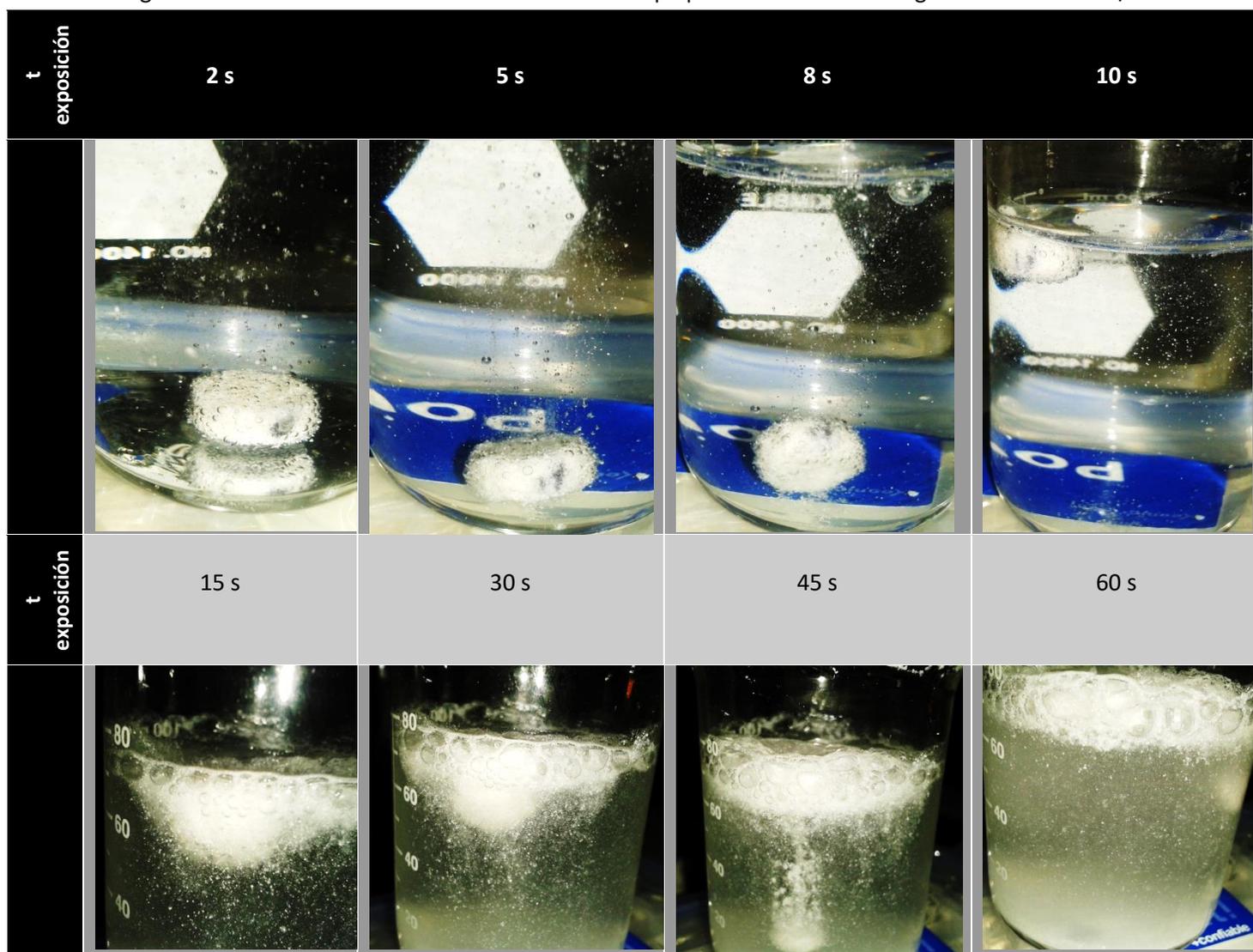




Tabla 108. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de carragenina ι - Manitol 30/17.5% y 30/25%.

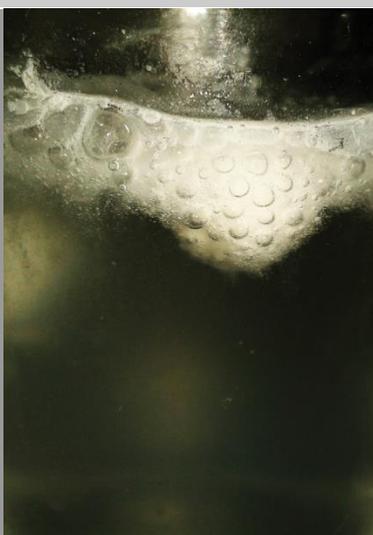
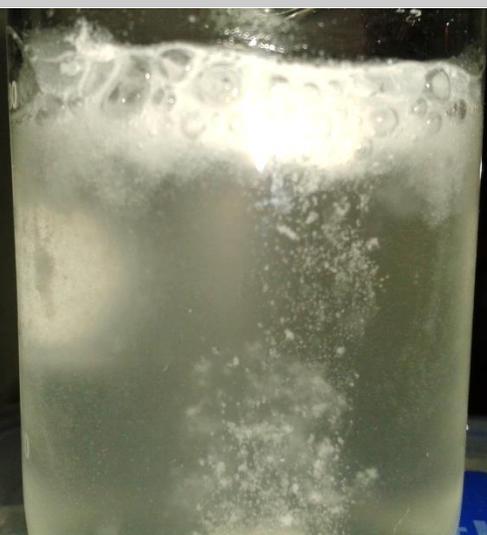
t exposición	0	11 s	30 s	1min.
				
t exposición	1min.	2min.	3min.	
				

Tabla 109. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de carragenina ι - FDiBCa 30/25%.

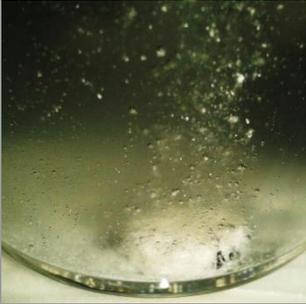
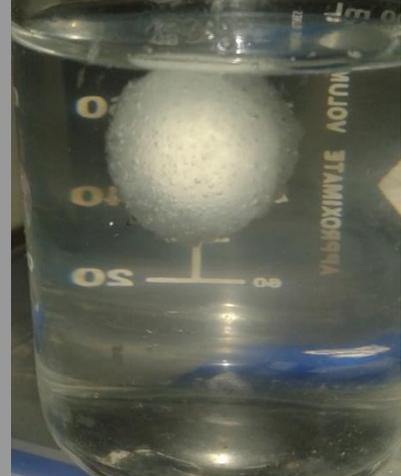
t exposición	0	2 s	12 s	30 s
				
t exposición	45 s	60 s	1 min 40 s	
				



Tabla 110. Seguimiento del sistema flotante en función del tiempo para la matriz de Carbopol® 934 – MCC 30%/25%.

t exposición	0	30 min.	1 h
			
t exposición	3 h	6 h	24 h
			



14.3 Anexos 3. Tablas de resultados por cada sistema de carragenina, alginato y HPMC

Tabla 111. Resultados de los sistemas de carragenina λ .

Carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF) - Celulosa microcristalina (Avicel® PH 102)										
Prueba	Unidades	20%/10%	20%/17.5%	20%/25%	30%/10%	30%/17.5%	30%/25%	40%/10%	40%/17.5%	40%/25%
Fuerza de compresión	Ton	0.5	0.5	0.75	0.5	0.5	1	0.5	0.75	1
Masa polvo	g	0.50125 ± 0.00111	0.50143 ± 0.00123	0.50202 ± 0.00138	0.50410 ± 0.00181	0.50237 ± 0.00178	0.50420 ± 0.00148	0.50250 ± 0.00142	0.50207 ± 0.00144	0.50250 ± 0.00148
Masa tableta	g	0.49713 ± 0.00293	0.49805 ± 0.00171	0.49963 ± 0.00237	0.50372 ± 0.00237	0.49965 ± 0.00282	0.50393 ± 0.00147	0.50063 ± 0.00262	0.49873 ± 0.00278	0.49995 ± 0.00256
Diámetro	cm	1.1064 ± 0.00091	1.1078 ± 0.00082	1.1066 ± 0.00062	1.1081 ± 0.00079	1.1085 ± 0.00068	1.1077 ± 0.00126	1.1059 ± 0.00077	1.1059 ± 0.00077	1.1069 ± 0.00086
Espesor	cm	0.4270 ± 0.00563	0.4278 ± 0.00618	0.3928 ± 0.00445	0.4228 ± 0.00472	0.4087 ± 0.00444	0.3760 ± 0.00491	0.4254 ± 0.00438	0.3956 ± 0.00359	0.3780 ± 0.00396
Dureza	Kp	10.64 ± 0.30	10.31 ± 0.39	8.84 ± 0.30	9.48 ± 0.31	10.14 ± 0.26	10.16 ± 0.29	8.69 ± 0.35	9.92 ± 0.22	10.54 ± 0.36
Friabilidad	%	0.40	0.44	0.50	0.68	0.62	0.52	0.60	0.74	0.44
Resistencia a la ruptura	N/cm ²	14.3389	13.8490	12.9469	12.8818	14.2503	15.5288	11.7597	14.4374	16.0376
Volumen calculado	cm ³	0.4105	0.4124	0.3778	0.4077	0.3944	0.3624	0.4086	0.3799	0.3637
Densidad calculada	g/cm ³	1.2111	1.2078	1.3226	1.2355	1.2669	1.3907	1.2252	1.3127	1.3746
Radio	cm	0.5532	0.5539	0.5533	0.5540	0.5543	0.5538	0.5530	0.5529	0.5534
Área calculada	cm ²	3.4069	3.4166	3.2890	3.4004	3.3533	3.2358	3.3991	3.2952	3.2388
Tiempo de retraso flotante	s	<120	<30	<60	< 3600 (< 1 h)	<70	<210	< 2400 (<40 min.)	<150	<150
Tiempo de flotabilidad	h	>8 y <11	>9 y <14	>19	>9 y < 15	>11 y <19	>12	>9 y <11	>18	>12



Tabla 112. Resultados de los sistemas de alginato sódico LF 200M.

		Alginato Na (Protanal® LF 200 M) - Celulosa microcristalina (Avicel® PH 102)								
Prueba	Unidades	20%/10%	20%/17.5%	20%/25%	30%/10%	30%/17.5%	30%/25%	40%/10%	40%/17.5%	40%/25%
Fuerza de compresión	Ton	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.75	0.75	0.75	1
Masa polvo	g	0.50472 ± 0.00164	0.50217 ± 0.00211	0.50072 ± 0.00124	0.50457 ± 0.00168	0.50205 ± 0.00183	0.50367 ± 0.00177	0.50403 ± 0.00227	0.50447 ± 0.00144	0.50172 ± 0.00172
Masa tableta	g	0.50453 ± 0.00196	0.50120 ± 0.00272	0.49812 ± 0.00282	0.50393 ± 0.00264	0.50022 ± 0.00242	0.50288 ± 0.00243	0.50373 ± 0.00276	0.50420 ± 0.00202	0.49990 ± 0.00226
Diámetro	cm	1.1063 ± 0.00088	1.1064 ± 0.00083	1.1073 ± 0.00080	1.1084 ± 0.00062	1.1090 ± 0.00083	1.1089 ± 0.00179	1.1095 ± 0.00093	1.1052 ± 0.00085	1.1070 ± 0.00088
Espesor	cm	0.4533 ± 0.00597	0.4406 ± 0.00561	0.4282 ± 0.00548	0.4173 ± 0.00537	0.4211 ± 0.00544	0.4001 ± 0.00664	0.4130 ± 0.00370	0.4025 ± 0.00454	0.3832 ± 0.00402
Dureza	Kp	12.26 ± 0.50	11.29 ± 0.31	10.05 ± 0.30	10.21 ± 0.35	11.85 ± 0.44	11.20 ± 0.37	13.05 ± 0.57	11.75 ± 0.52	11.42 ± 0.36
Friabilidad	%	0.30	0.20	0.66	0.56	0.32	0.64	0.54	0.52	0.93
Resistencia a la ruptura	N/cm ²	15.5632	14.7427	13.4944	14.0533	16.1513	16.0722	18.1331	16.8144	17.1365
Volumen calculado	cm ³	0.4357	0.4236	0.4123	0.4026	0.4067	0.3864	0.3992	0.3862	0.3689
Densidad calculada	g/cm ³	1.1579	1.1831	1.2080	1.2516	1.2299	1.3016	1.2617	1.3056	1.3552
Radio	cm	0.5531	0.5532	0.5537	0.5542	0.5545	0.5544	0.5547	0.5526	0.5535
Área calculada	cm ²	3.4978	3.4545	3.4156	3.3828	3.3987	3.3251	3.3729	3.3164	3.2579
Tiempo de retraso flotante	s	<30	<20	<90	<60	<40	<80	<80	<60	< 60
Tiempo de flotabilidad	h	>24	>24	>24	>24	>24	>24	>24	>24	>24



Tabla 113. Resultados de los sistemas de HPMC 100000.

HPMC (Metolose® 90SH - 100 000SR) - Celulosa microcristalina (Avicel® PH 102)										
Prueba	Unidades	20%/10%	20%/17.5%	20%/25%	30%/10%	30%/17.5%	30%/25%	40%/10%	40%/17.5%	40%/25%
Fuerza de compresión	Ton	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.375	0.25	0.25	0.375
Masa polvo	g	0.50208 ± 0.00171	0.50243 ± 0.00172	0.50293 ± 0.00180	0.50390 ± 0.00150	0.50310 ± 0.00150	0.50328 ± 0.00183	0.50157 ± 0.00180	0.50420 ± 0.00190	0.50223 ± 0.00180
Masa tableta	g	0.50080 ± 0.00256	0.50103 ± 0.00265	0.50193 ± 0.00260	0.50273 ± 0.00320	0.50218 ± 0.00180	0.50233 ± 0.00250	0.49935 ± 0.00300	0.50367 ± 0.00245	0.50065 ± 0.00285
Diámetro	cm	1.1070 ± 0.00075	1.1071 ± 0.00088	1.1058 ± 0.00121	1.1033 ± 0.00145	1.1038 ± 0.00126	1.1037 ± 0.00127	1.1046 ± 0.00160	1.1022 ± 0.00140	1.1041 ± 0.00087
Espesor	cm	0.4901 ± 0.00620	0.4783 ± 0.00735	0.4716 ± 0.00630	0.4898 ± 0.00660	0.4672 ± 0.00620	0.4437 ± 0.00355	0.4934 ± 0.00850	0.4824 ± 0.00470	0.4679 ± 0.00460
Dureza	Kp	12.42 ± 0.40	10.94 ± 0.42	10.35 ± 0.38	10.98 ± 0.35	12.50 ± 0.33	11.16 ± 0.44	12.88 ± 0.37	10.13 ± 0.39	12.22 ± 0.26
Friabilidad	%	0.08	0.54	0.52	0.26	0.34	0.46	0.32	0.40	0.60
Resistencia a la ruptura	N/cm ²	14.5754	13.1516	12.6345	12.9360	15.4300	14.5079	15.0472	12.1283	15.0590
Volumen calculado	cm ³	0.4716	0.4605	0.4529	0.4683	0.4471	0.4245	0.4727	0.4603	0.4480
Densidad calculada	g/cm ³	1.0618	1.0881	1.1082	1.0736	1.1232	1.1833	1.0563	1.0942	1.1176
Radio	cm	0.5535	0.5536	0.5529	0.5517	0.5519	0.5519	0.5523	0.5511	0.5520
Área calculada	cm ²	3.6291	3.5889	3.5593	3.6098	3.5340	3.4519	3.6284	3.5787	3.5377
Tiempo de retraso flotante	s	<45	<10	<15	<80	<50	<60	<130	<30	<30
Tiempo de flotabilidad	h	>24	>24	>24	>24	>24	>24	>24	>24	>24



Tabla 114. Resultados de diversos polímeros con diferentes pesos moleculares. 30% de polímero, 17.5% de bicarbonato de sodio y utilizando MCC como diluyente.

		HPMC (Metolose® 90SH - 100000SR)	HPMC (Metolose® 90SH - 4000SR)	HPMC (Metolose® 90SH - 100SR)	HPMC (Pharmacoat® 15cp)	Alginato Na (Protanal® LF 200 M)	Alginato Na (Protanal® LF 120 M)	Alginato Na (Protanal® SD - LB)	Carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF)	Carbómero (Carbopol® 934)
Prueba	Unidades	30%/17.5%								
Fuerza de compresión	Ton	0.25	0.25	0.375	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.25
Masa polvo	g	0.50310 ± 0.00150	0.50282 ± 0.00150	0.50398 ± 0.00150	0.50100 ± 0.00150	0.50205 ± 0.00183	0.49902 ± 0.00094	0.50065 ± 0.00098	0.50237 ± 0.00178	0.50000 ± 0.00113
Masa tableta	g	0.50218 ± 0.00180	0.50153 ± 0.00230	0.50328 ± 0.00180	0.49827 ± 0.00240	0.50022 ± 0.00242	0.49592 ± 0.00263	0.49415 ± 0.00368	0.49965 ± 0.00282	0.49148 ± 0.00200
Diámetro	cm	1.1038 ± 0.00126	1.1035 ± 0.00111	1.1035 ± 0.00121	1.1035 ± 0.00072	1.1090 ± 0.00083	1.1051 ± 0.00096	1.1041 ± 0.00079	1.1085 ± 0.00068	1.1020 ± 0.00143
Espesor	cm	0.4672 ± 0.00620	0.4649 ± 0.01310	0.4647 ± 0.00480	0.4722 ± 0.00720	0.4211 ± 0.00544	0.4357 ± 0.00699	0.4125 ± 0.00900	0.4087 ± 0.00444	0.5410 ± 0.00800
Dureza	Kp	12.50 ± 0.33	10.77 ± 0.30	9.10 ± 0.40	12.13 ± 0.25	11.85 ± 0.44	10.52 ± 0.34	11.17 ± 0.37	10.14 ± 0.26	14.86 ± 0.43
Friabilidad	%	0.34	0.32	0.59	0.60	0.32	0.71	0.35	0.62	0.25
Resistencia a la ruptura	N/cm ²	15.4300	13.3655	11.2977	14.8200	16.1513	13.9079	15.6135	14.2503	15.8674
Volumen calculado	cm ³	0.4471	0.4446	0.4444	0.4516	0.4067	0.4180	0.3949	0.3944	0.5160
Densidad calculada	g/cm ³	1.1232	1.1281	1.1325	1.1034	1.2299	1.1865	1.2512	1.2669	0.9524
Radio	cm	0.5519	0.5517	0.5517	0.5517	0.5545	0.5526	0.5521	0.5543	0.5510
Área calculada	cm ²	3.5340	3.5243	3.5236	3.5496	3.3987	3.4313	3.3457	3.3533	3.7807
Tiempo de retraso flotante	s	<50	<90	<80	<60	<40	<30	<70	<70	<2
Tiempo de flotabilidad	h	>24	>24	>24	>1 y <2	>24	>24	>24	>11 y <19	>0.4167 y <2



14.4 Anexos 4. Estudios de imagen de los sistemas de carragenina, alginato, HPMC y Carbopol® (40% del polímero / 25% del agente formador de gas) en agua destilada con colorante rojo.

Se realizó un seguimiento de las matrices en función del tiempo y utilizando una cámara fotográfica para observar el comportamiento de los diferentes sistemas cambiando el medio ácido a agua destilada con un colorante rojo para evidenciar mejor las capas gelosas de cada sistema.

Existieron diversas diferencias entre los sistemas que fueron incorporados a un medio ácido y los que fueron expuestos en agua destilada, entre las que se pudo diferenciar en este estudio de imagen fueron la forma en que presentaron el hinchamiento los sistemas, como se observó en las tablas del seguimiento de cada sistema de Carbopol® 934, este tiende a presentar mayor hinchamiento que los sistemas en medio ácido, en los sistemas de alginato ocurrió un efecto inverso, a las 18 horas de exposición con el medio acuoso la matriz de alginato prácticamente estuvo casi erosionada en su totalidad y formó un gel, a diferencia de los sistemas que se expusieron al medio ácido donde las matrices de alginato tuvieron un cuerpo esponjoso bien definido, en las matrices de carragenina se observó que tienden a hinchar más que las matrices de carragenina expuestas en medio ácido, presentaron un efecto similar estas matrices en los dos medios y con un tiempo de exposición de 12 horas comenzaron a comprometerse la consistencia de la matriz a tal grado de que se redujo en un alto porcentaje en las siguientes 6 horas, esto se observó mejor en el estudio de imagen de las capas gelosas de cada sistema (tablas 119 – 121).

Los sistemas a base de HPMC captaron a menor velocidad el agua en el estudio donde fueron expuestos a agua destilada comparados con los sistemas en medio ácido, los cuales de igual forma que los anteriores se observaron de mejor forma en las tablas 119 – 121 del estudio del seguimiento de las capas gelosas, al comparar la tabla 121 con la del estudio realizado a tres niveles de este trabajo (tabla 66) se observó que la parte del centro o del núcleo tardó más en hidratarse estando solo en contacto con agua a diferencia del que se expuso en medio ácido, a las 24 horas la matriz fue hidratada prácticamente en su totalidad. En todos los sistemas se generaron matrices menos consistentes y más blandas.

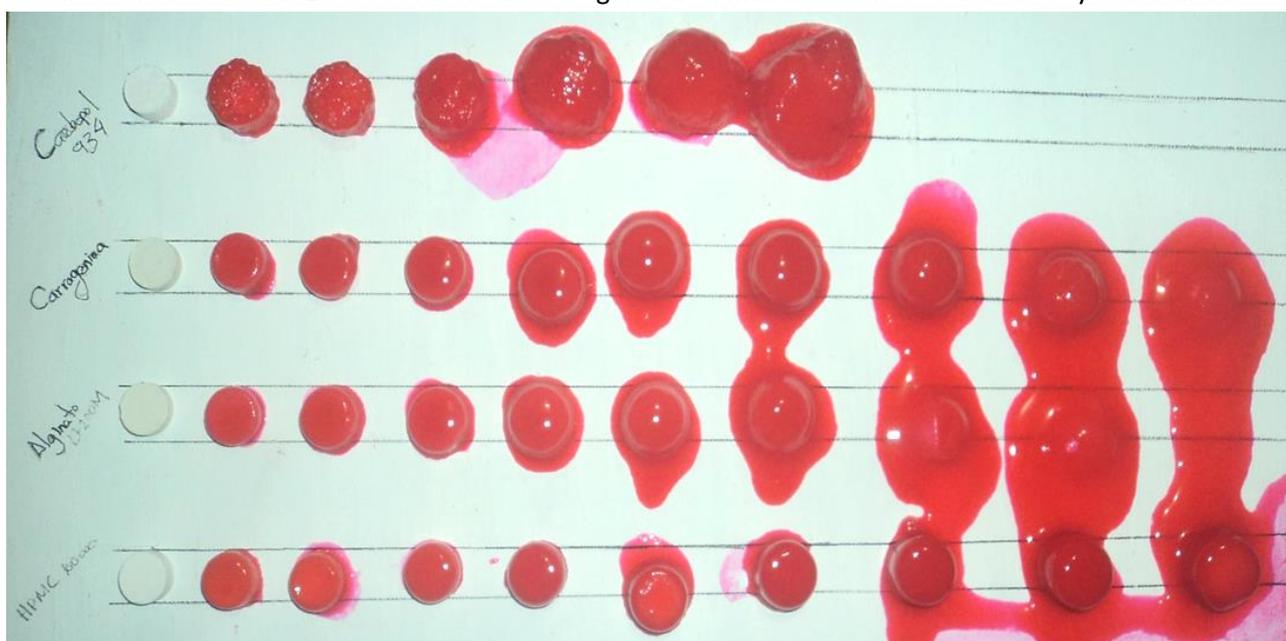


Figura 190. Seguimiento de los sistemas de Carbopol® 934, carragenina λ , alginato LF 200M y HPMC 100000 en agua destilada con colorante rojo. Se colocaron en un vaso de precipitado con 100 mL de agua destilada con un colorante hidrosoluble de color rojo y se sacaron muestras a tiempos de 10 y 30 min., 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 horas comparados con los comprimidos antes de la interacción con el medio acuoso.

Tabla 115. Seguimiento en función del tiempo para la matriz de carragenina λ – MCC 40/25% expuestas en agua.

Tiempo de exposición	Matriz - hinchabilidad	Tiempo de exposición	Matriz - hinchabilidad
0		6 h	
10 min		9 h	
30 min		12 h	
1 h		18 h	
2 h		24 h	
3 h			



Tabla 116. Seguimiento en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M – MCC 40/25% expuestas en agua.

Tiempo de exposición	Matriz - hinchabilidad	Tiempo de exposición	Matriz - hinchabilidad
0		6 h	
10 min		9 h	
30 min		12 h	
1 h		18 h	
2 h		24 h	
3 h			

Tabla 117. Seguimiento en función del tiempo para la matriz de HPMC 100000 – MCC 40/25% expuestas en agua.

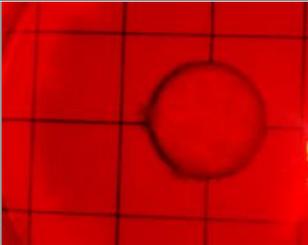
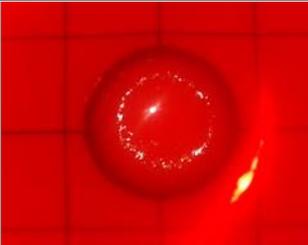
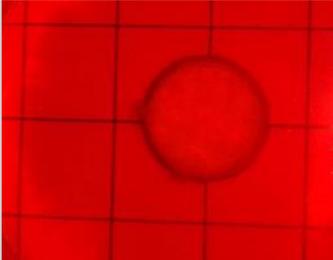
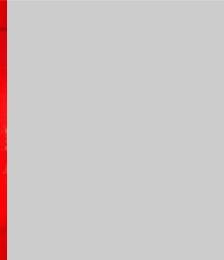
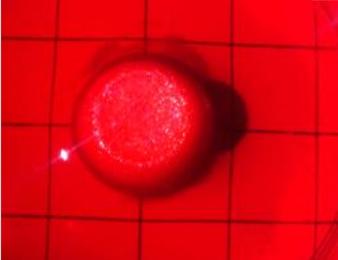
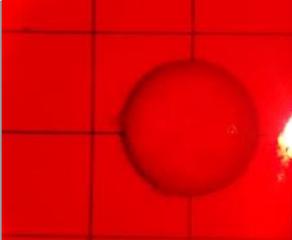
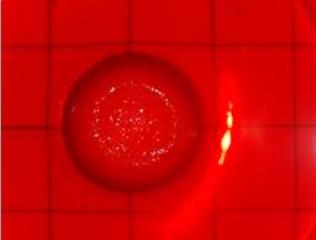
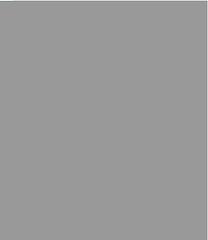
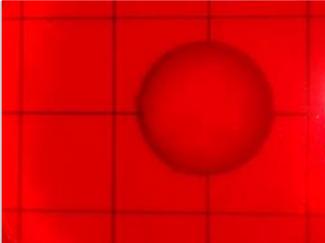
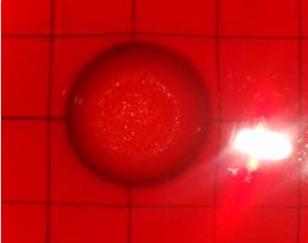
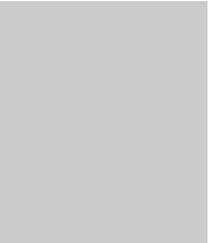
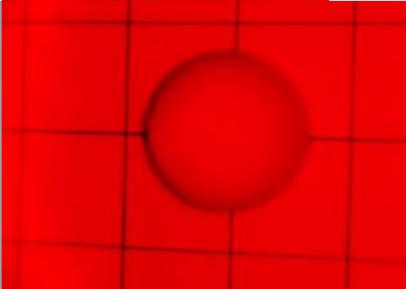
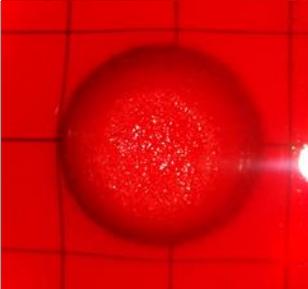
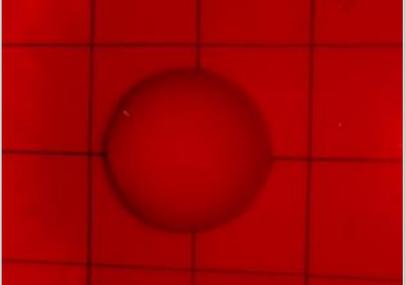
Tiempo de exposición	Matriz - hinchabilidad		Tiempo de exposición	Matriz - hinchabilidad	
0			6 h		
10 min			9 h		
30 min			12 h		
1 h			18 h		
2 h			24 h		
3 h					



Tabla 118. Seguimiento en función del tiempo para la matriz de Carbopol® 934 – MCC 40/25% expuestas en agua.

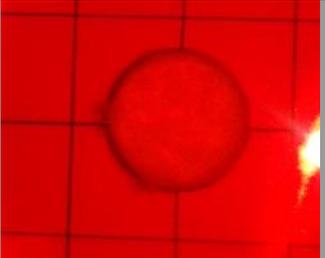
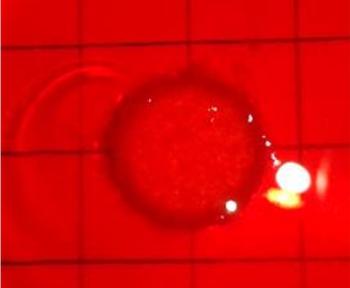
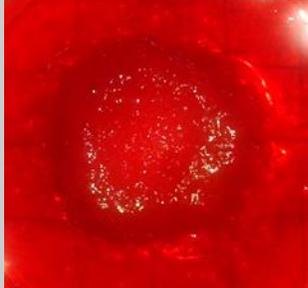
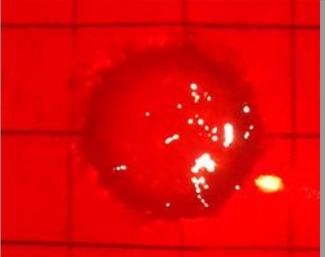
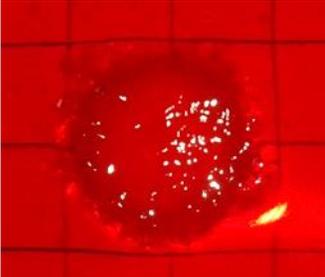
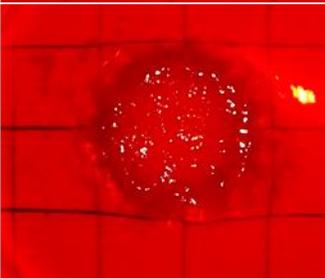
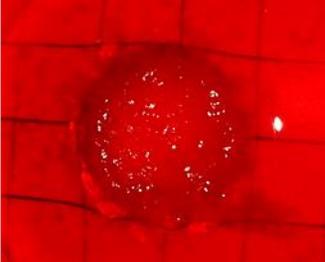
Tiempo de exposición	Matriz - hinchabilidad	Tiempo de exposición	Matriz - hinchabilidad
0		6 h	
10 min		9 h	
30 min		12 h	
1 h		18 h	
2 h		24 h	
3 h			



Tabla 119. Seguimiento de las capas gelosas en función del tiempo para la matriz de carragenina λ – MCC 40/25% expuestas en agua.

Tiempo de exposición	Capa gelosa	Tiempo de exposición	Capa gelosa
0		6 h	
10 min		9 h	
30 min		12 h	
1 h		18 h	
3 h		24 h	



Tabla 120. Seguimiento de las capas gelosas en función del tiempo para la matriz de alginato LF 200M – MCC 40/25% expuestas en agua.

Tiempo de exposición	Capa gelosa	Tiempo de exposición	Capa gelosa
0		6 h	
10 min		9 h	
30 min		12 h	
1 h		18 h	
3 h		24 h	

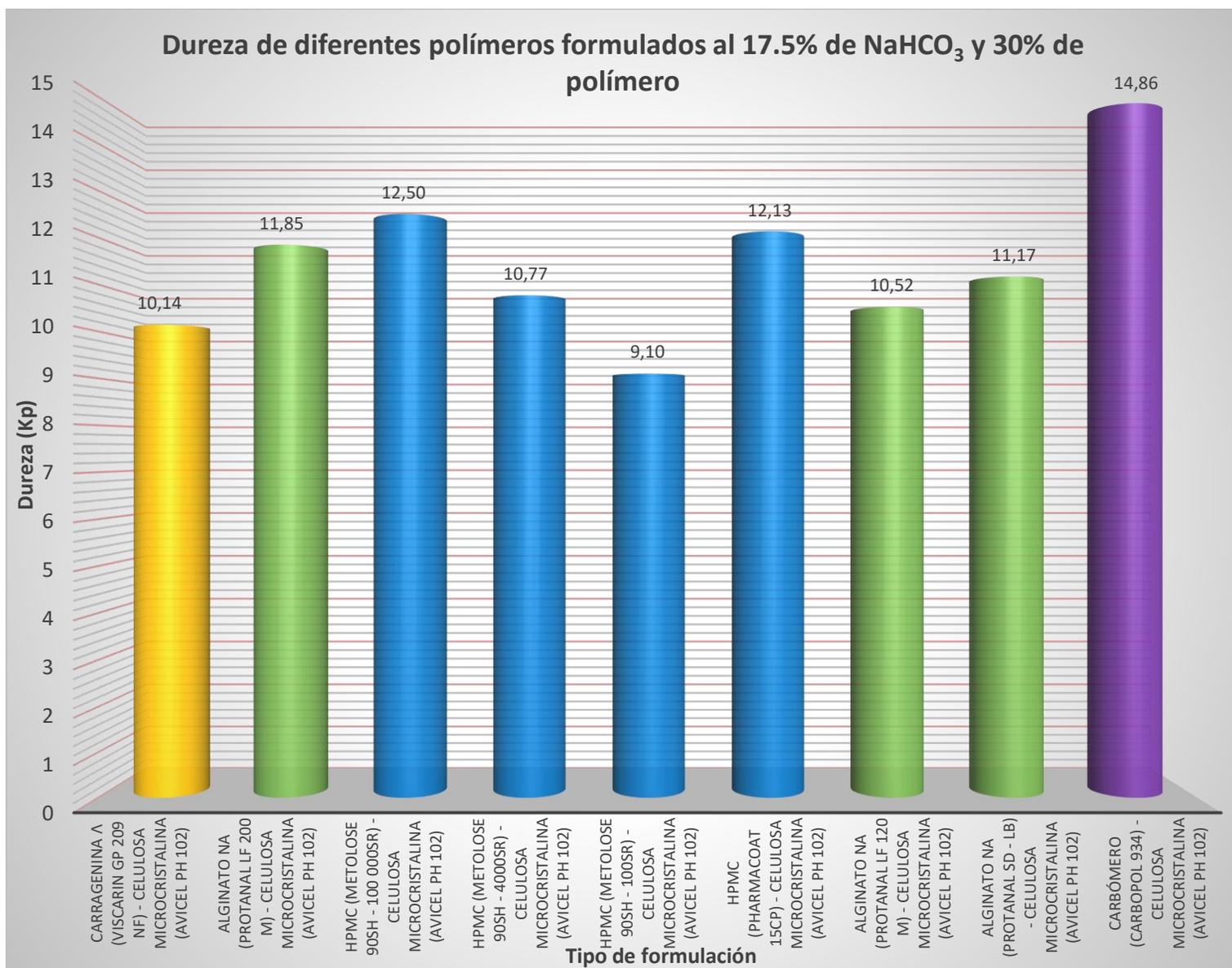


Tabla 121. Seguimiento de las capas gelosas en función del tiempo para la matriz de HPMC 100000 – MCC 40/25% expuestas en agua.

Tiempo de exposición	Capa gelosa	Tiempo de exposición	Capa gelosa
0		6 h	
10 min		9 h	
30 min		12 h	
1 h		18 h	
3 h		24 h	



14.5 Anexos 5. Resultados de los polímeros variando sus pesos moleculares (30% del polímero / 17.5% del agente formador de gas) en HCl 0.1 N.

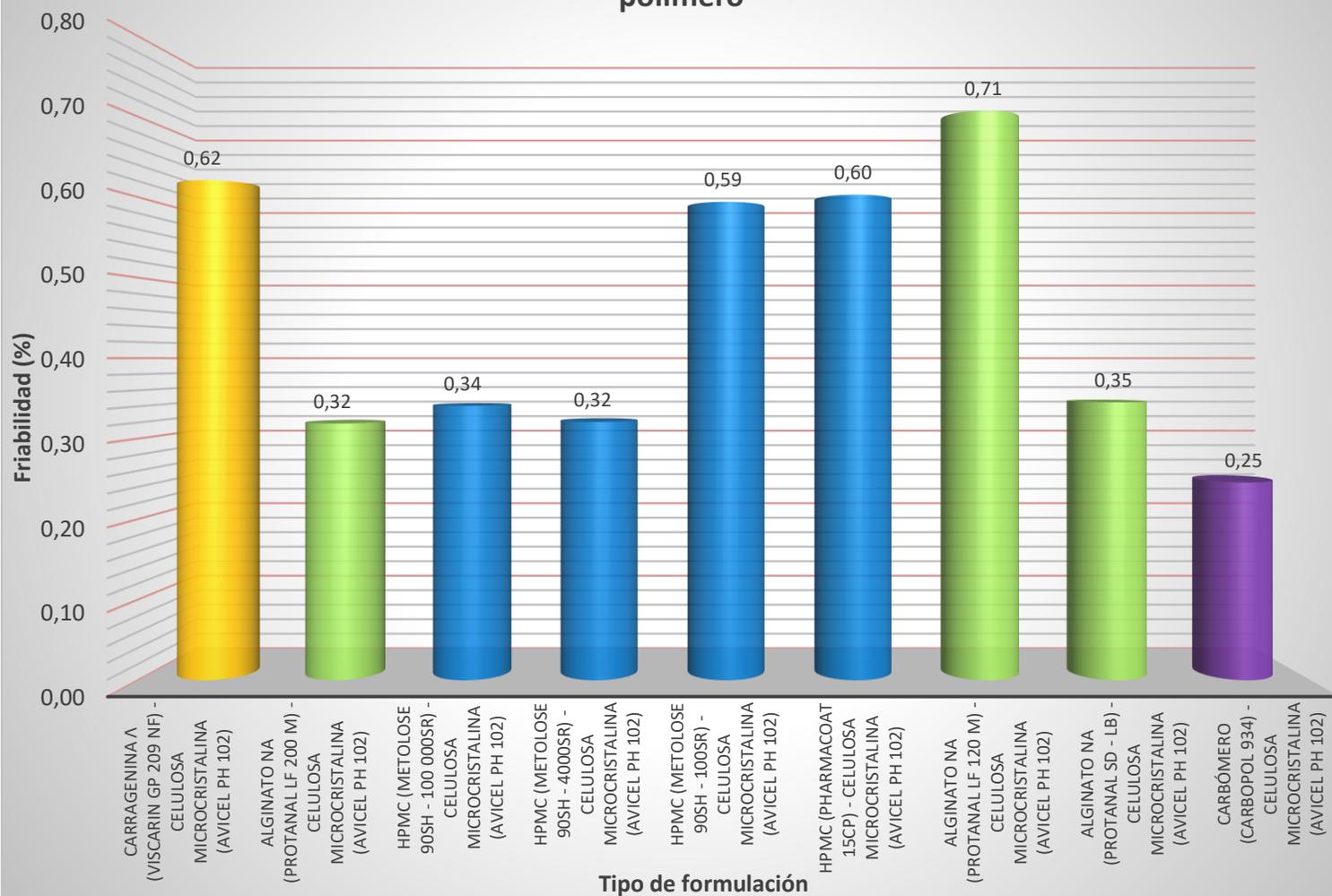


Gráfica 19. Dureza de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y el carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO₃ a la concentración de 17.5 %.

En el gráfico 19 se observó que las fuerzas de compactación de la mayoría de los sistemas fueron similares, se mantuvo el proceso lo mejor controlado posible, fijando las fuerzas de compactación se obtuvo un rango de durezas de 8 – 13 Kp, con excepción de Carbopol® 934 el cual presentó gran variación al disminuir la fuerza de compactación obteniéndose niveles mucho a 8 Kp, además en estudios preliminares mencionados en los anexos 2 se determinó que la dureza no fue un parámetro que impacte ni determine de forma significativa las respuestas de tiempo de retraso flotante y flotabilidad.



Friabilidad de diferentes polímeros formulados al 17.5% de NaHCO₃ y 30% de polímero

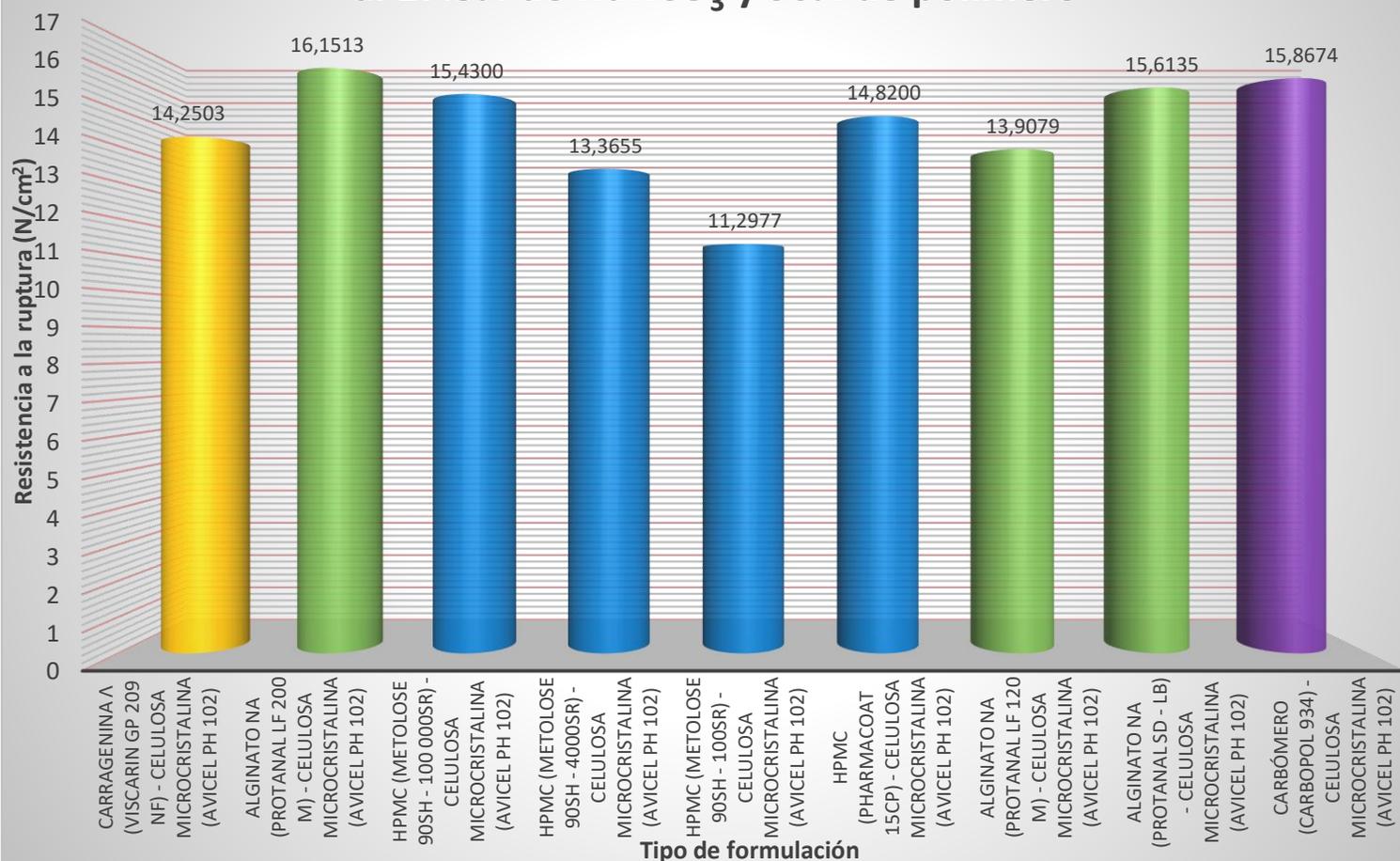


Gráfica 20. Friabilidad de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y el carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO₃ a la concentración de 17.5 %.

El gráfico 20 evidenció que los sistemas presentaron en general friabilidades bajas obteniéndose así un máximo de friabilidad para los sistemas de Alginato SD – LB con un valor de 0.71 % y un mínimo para los sistemas de Carbopol® 934 con un valor de friabilidad de 0.25 %, por lo tanto, se consideró que las tabletas tienen buenas características de dureza y friabilidad de acuerdo con lo indicado en los capítulos generales <1216> de friabilidad y <1217> de fuerza de ruptura de la USP 37, lo cual indica una alta resistencia al desgaste, por lo tanto, buenas características de compactabilidad.



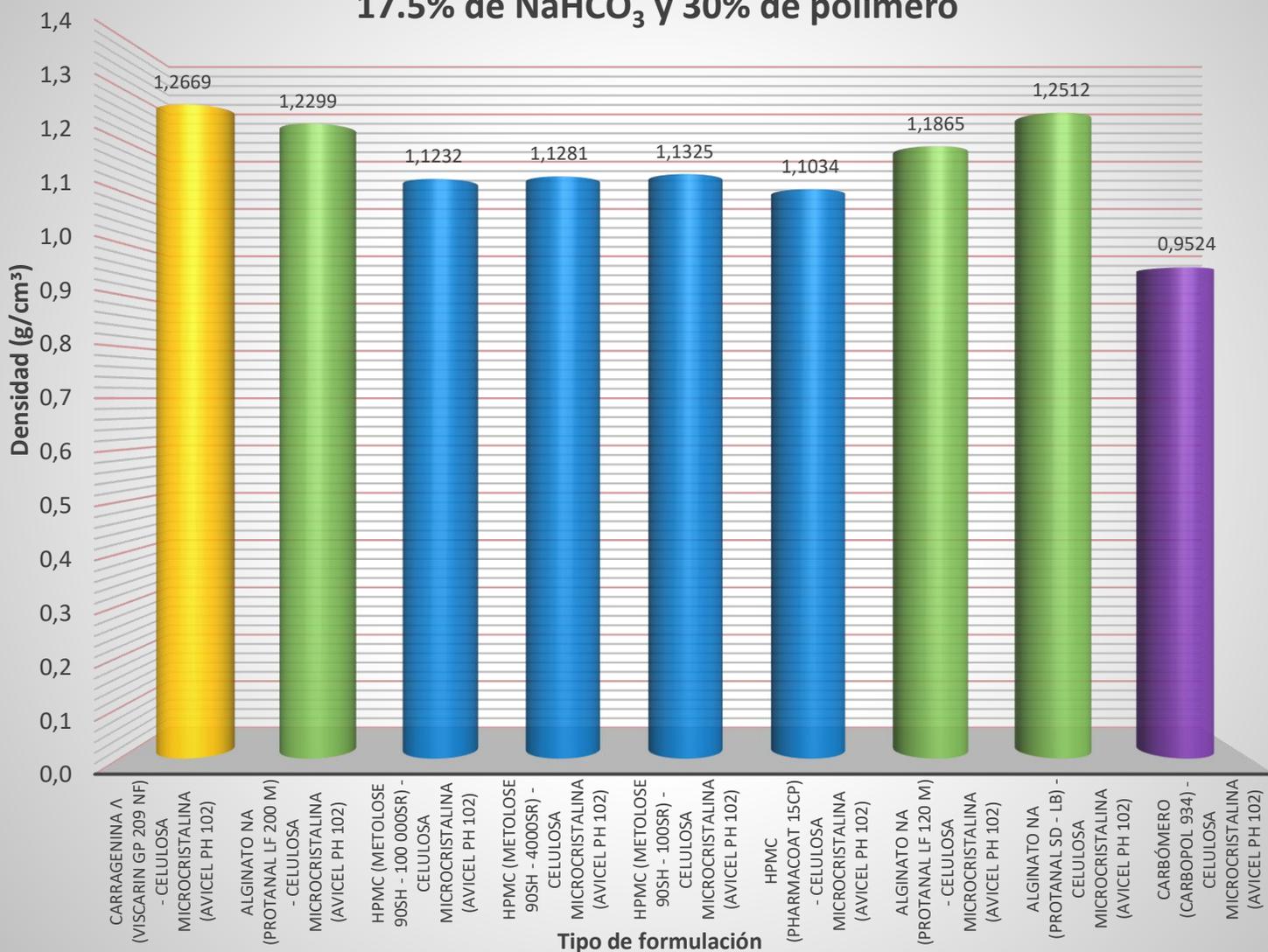
Resistencia a la ruptura de diferentes polímeros formulados al 17.5% de NaHCO₃ y 30% de polímero



Gráfica 21. Resistencia a la ruptura de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y el carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO₃ a la concentración de 17.5 %.



Densidades calculadas de diferentes polímeros formulados al 17.5% de NaHCO₃ y 30% de polímero



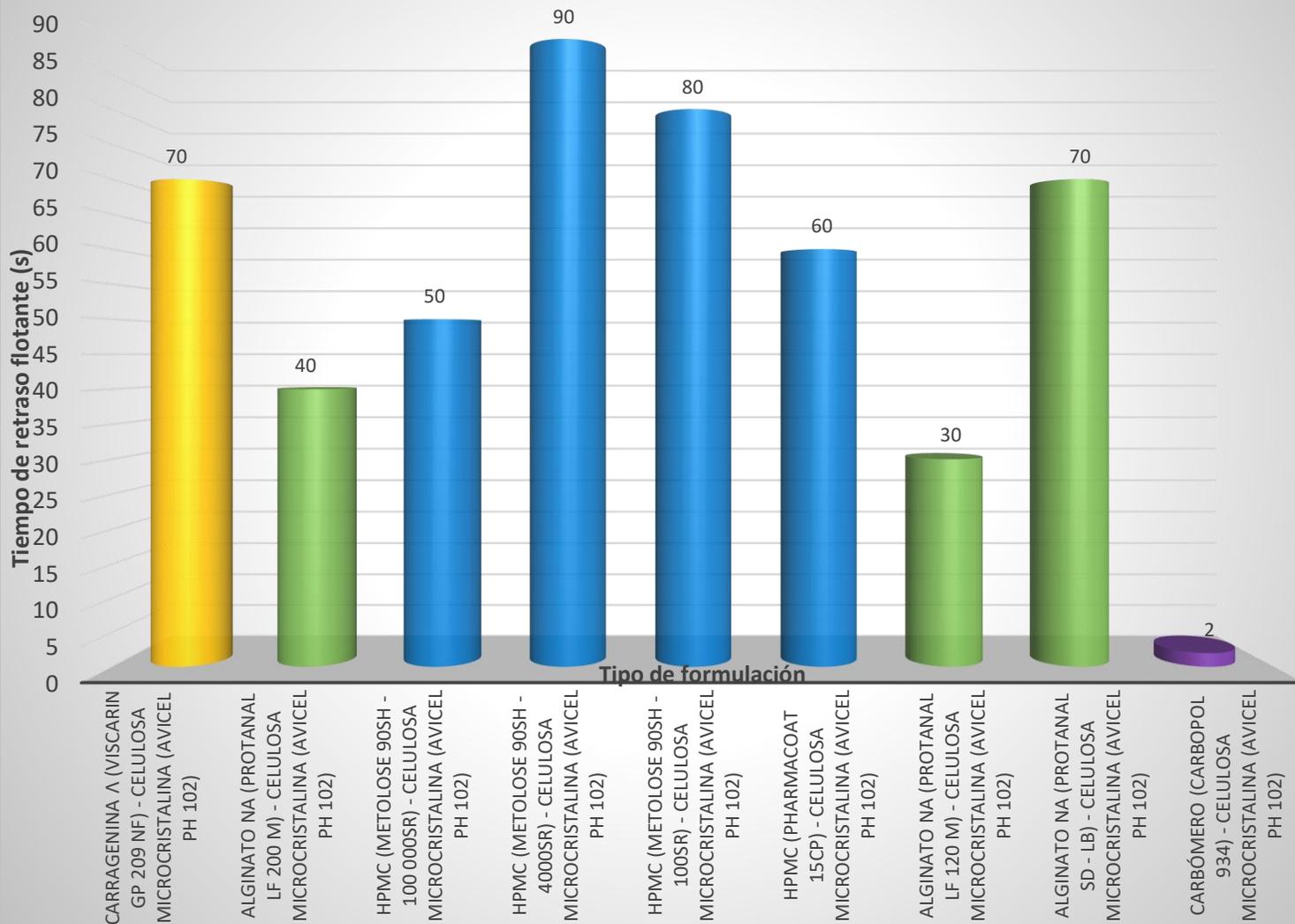
Gráfica 22. Densidades calculadas de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y el carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO₃ a la concentración de 17.5 %.

La densidad que presentaron los comprimidos antes de ser expuestos a un medio ácido fue un parámetro importante el cual impactó en los tiempos de retraso flotante para lograr la flotabilidad, así como la densidad que se tuviera en función del tiempo de exposición de estos sistemas ayudaron a mantener la flotabilidad de ellos, es decir, que los sistemas que presentaron bajas densidades fueron los primeros que presentaron el efecto flotante, en otras palabras tuvieron menor tiempo de retraso flotante cuyo efecto no solo fue determinante de la densidad ocurrió un sinergismo al usar en las formulaciones un agente formador de gas, el cual propulsó estos sistemas que fueron impulsados por gas y así mismo dependió del porcentaje de bicarbonato de sodio (agente formador de gas) a utilizar.

Como se mencionó con anterioridad los sistemas de baja densidad menor a 1 g/mL *per se* tienen características flotantes.



Tiempo de retraso flotante de diferentes polímeros formulados al 17.5% de NaHCO₃ y 30% de polímero

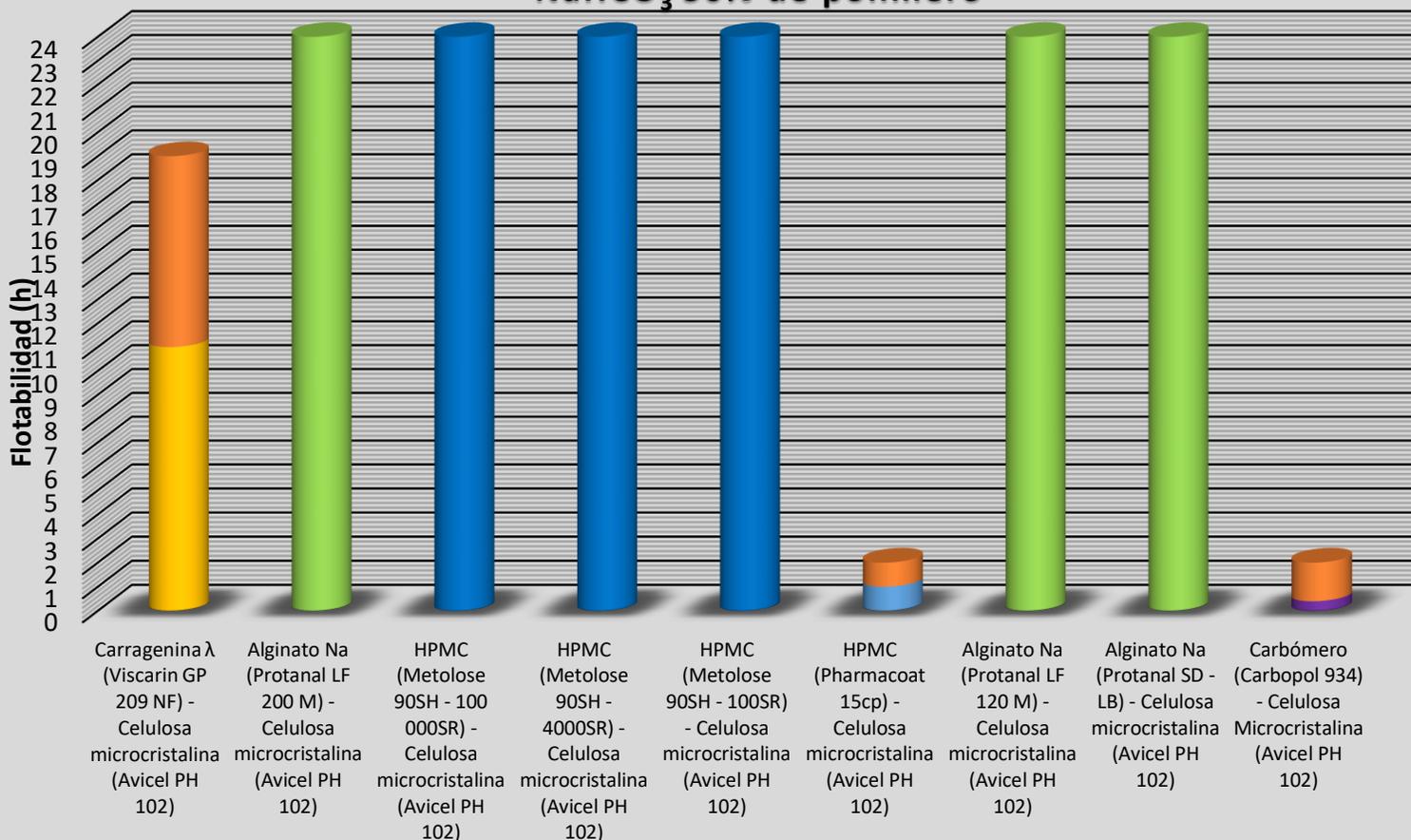


Gráfica 23. Tiempos de retraso flotante de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protana® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y el carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO₃ a la concentración de 17.5 %.

En el gráfico 39 se determinó que el sistema que tiene un intervalo menor con respecto al tiempo de retraso flotante es el Carbopol® 934, el del intervalo más amplio y cuyas tabletas tardaron en presentar el efecto fue HPMC 4000 pero aún así siendo el sistema del intervalo más alto, fue un sistema que presentó buen tiempo de retraso flotante logrando la flotabilidad antes de 1 min. 30 s. En general todos los sistemas presentados en el gráfico tuvieron un tiempo de retraso flotante favorecedor y los datos de esta variable fueron consistentes. Se observó que a las concentraciones fijadas de bicarbonato de sodio y del polímero no presentaron problemas los sistemas para iniciar el efecto flotante, pero la influencia de los mismos polímeros con sus respectivos cambios de pesos moleculares inherentes a su respectiva viscosidad para HPMC y alginato empezaron a diferenciarse en tiempos de flotabilidad, densidades, hinchabilidades y fuerzas boyantes como se muestra a continuación.



Flotabilidad de diferentes polímeros formulados al 17.5% de NaHCO_3 30% de polímero



Gráfica 24. Flotabilidad de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin[®] GP 209 NF), alginato sódico (Protanal[®] LF 200M), HPMC (Metolose[®] 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose[®] 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose[®] 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat[®] 15cp), alginato sódico (Protanal[®] LF 120M), alginato sódico (Protanal[®] SD - LB) y el carbómero (Carbopol[®] 934) a la concentración de 30 % y NaHCO_3 a la concentración de 17.5 %.

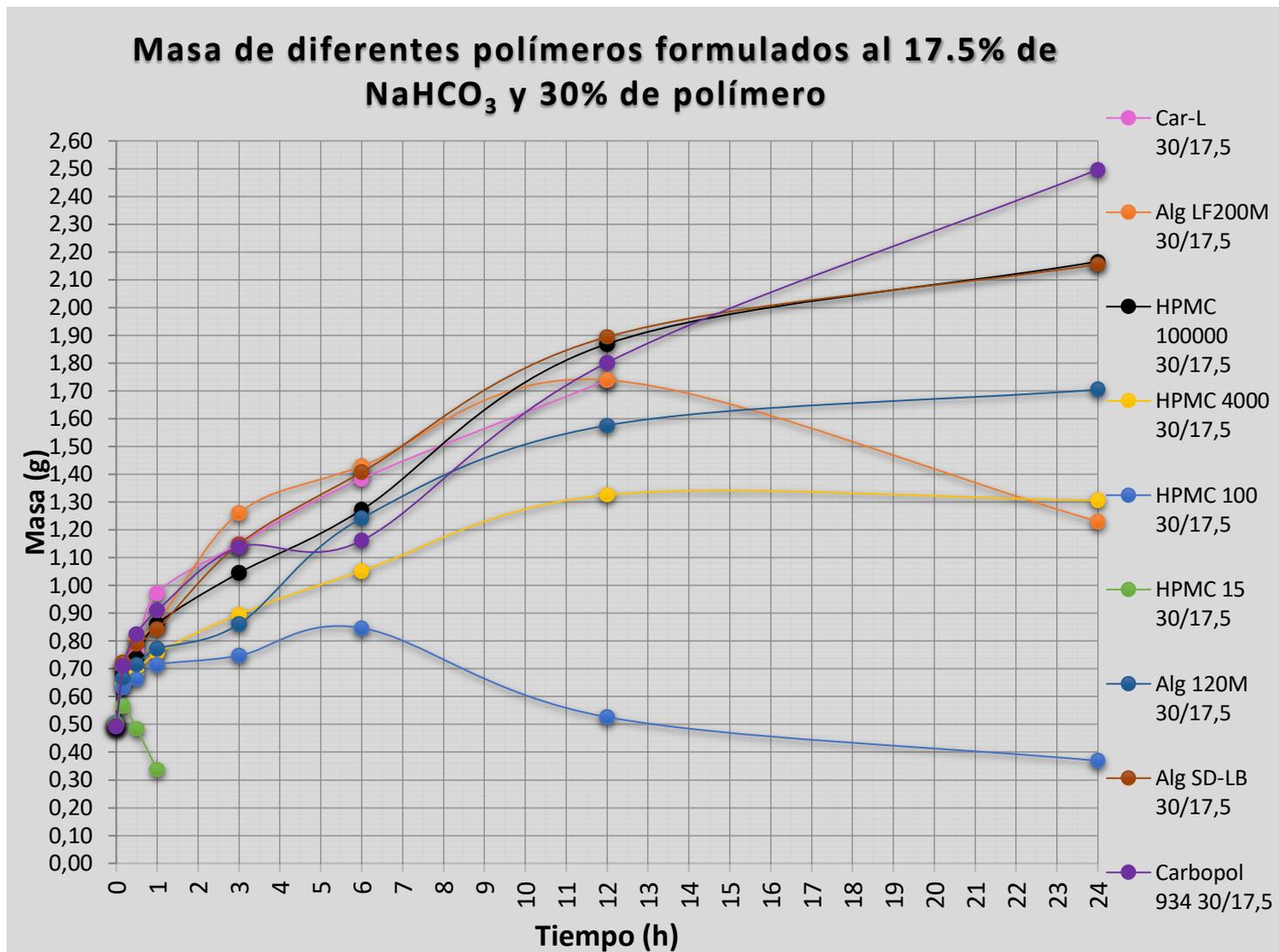
En el gráfico 24 el final de cada barra nos indica el tiempo total de flotabilidad que presentaron los sistemas flotantes y en el caso de los que están unidos con otras barras de distinto color, la barra extra nos indica el mínimo de flotabilidad que presentaron los sistemas, los únicos sistemas que presentaron estos mínimos y máximos de flotabilidad fueron los sistemas de carragenina - λ , HPMC (Pharmacoat[®] 15 cp) y el carbómero (Carbopol[®] 934), por lo tanto, estos sistemas se comportaron de forma no constante y al comparar el polímero contra polímero, Carbopol[®] 934 y HPMC (Pharmacoat[®] 15cp) fueron los sistemas que presentaron un menor tiempo de flotabilidad. Una comparación de alta relevancia en los gráficos 23 y 24, fue la posibilidad de evaluar al alginato y HPMC a diferentes grados de peso molecular diferenciados por su viscosidad nominal, estos dos polímeros tuvieron flotabilidades y tiempos de retraso flotante más consistentes, se observó si principalmente les impactó en los tiempos de retraso flotante y la flotabilidad, el cambio de los pesos moleculares visualizados en las etiquetas desde su viscosidad nominal, como se observó al analizar primero al HPMC, el cual se modificó en las formulaciones de los comprimidos de Metolose[®] 100000 a 4000 se observó que no impacta de ninguna forma en el tiempo de flotabilidad ya que estos sistemas siguen flotando después de 24 h, al descender el Metolose[®] 4000 a 100 se observó que tampoco impactó en la flotabilidad a los sistemas manteniéndose está por más de



las 24 h y al final al cambiar de 100 a 15 ocurrió un cambio significativo en la respuesta de la flotabilidad descendiendo de 24 h a un intervalo de 1 a 2 h de flotabilidad.

Al analizar el grupo de los 3 alginatos se observó de la misma forma que con el HPMC que al cambiar de Protanal® en los comprimidos de 200 M a 120 M no ocurrió ningún cambio importante para la variable de flotabilidad y al cambiar de nuevo la viscosidad por la de alginato SD – LB no se tuvo cambio en esta variable.

Del gráfico 24 se concluyó que los pesos moleculares inherentes a sus respectivas viscosidades nominales presentadas en cada producto Metolose® y Protanal® pueden impactar en los sistemas de flotación, por debajo de los tiempos obtenidos en el presente trabajo, generalmente 24 h y fueron los sistemas por debajo de 100 en la viscosidad nominal.

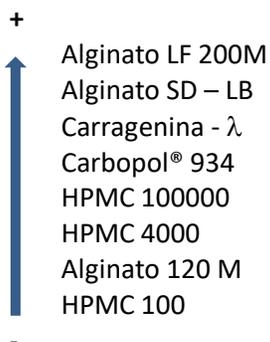


Gráfica 25. Masa en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y el carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO_3 a la concentración de 17.5 %.



En el gráfico 25 se mostraron las variaciones que tuvieron los comprimidos en su masa en función del tiempo de exposición al medio ácido HCl 0.1 N (fluido gástrico simulado), hasta un tiempo de mediciones máximo de 24 horas. Todos los sistemas mantuvieron el factor de porcentaje de agente formador de gas constante a 17.5% en cada formulación, como se mencionó con anterioridad en los diferentes análisis esta variable sostuvo un alto grado de relación con la capacidad de captación de agua, en las primeras horas ya definido como tiempo de latencia, se observó un tiempo de latencia hasta las 3 horas como se visualizó en ocho de los nueve sistemas presentados con excepción del sistema de HPMC 15 cp esto debido a que pertenece a un grupo de bajo peso molecular (dependiente de su viscosidad nominal baja), al comparar este sistema con el resto de las matrices cambió de forma significativa, por lo tanto, en este sistema presentado a 15cp se observó su periodo de latencia antes de la media hora de exposición al medio ácido, para después descender su masa al presentar la erosión de forma más rápida que el resto de los sistemas. Se pudo observar este sistema en el gráfico con la línea color verde aunado al gráfico se obtuvo su seguimiento visual mediante el estudio fotográfico del sistema, el cual se mostró en las tablas antes descritas del seguimiento del sistema de HPMC 15 cp, por lo tanto, en este estudio se observó que al usar las formulaciones por debajo de 100 en la viscosidad nominal para los sistemas de HPMC, estas formulaciones tuvieron cambios significativos en algunas variables como fue la flotación y el hinchamiento, por consiguiente, en su masa y capacidad para captar agua, las cuales se relacionan también con el grado de erosión que presentaron al exponerse al fluido gástrico simulado.

A las 3 horas de exposición pasado el tiempo de latencia para los 8 sistemas restantes, se observó que su variación de masa se presentó de la siguiente forma:



Esto nos indicó que los sistemas a base de alginato son quienes poseen una velocidad de captación de agua más rápida que el resto de los sistemas como se mostró en la parte de arriba, seguido de carragenina - λ , Carbopol® 934 y al final HPMC en orden descendente. Al ser los sistemas de HPMC los que tardaron más en ganar masa debido a que tiende a hinchar más que el resto de los sistemas. Se hizo el comparativo con los diferentes pesos moleculares utilizados y se obtuvo que esta velocidad de captación de agua por absorción es dependiente del grado de la viscosidad nominal, la cual es inherente a sus pesos moleculares que se utilizaron con respecto a este polímero en las formulaciones, debido a que no se obtuvieron los mismos grados de hinchamiento a diferentes grados de viscosidad nominal (diferentes pesos moleculares) de HPMC por ende y como se observó a continuación.



A las 12 horas de exposición se observó que su variación de masa se presenta de la siguiente forma:

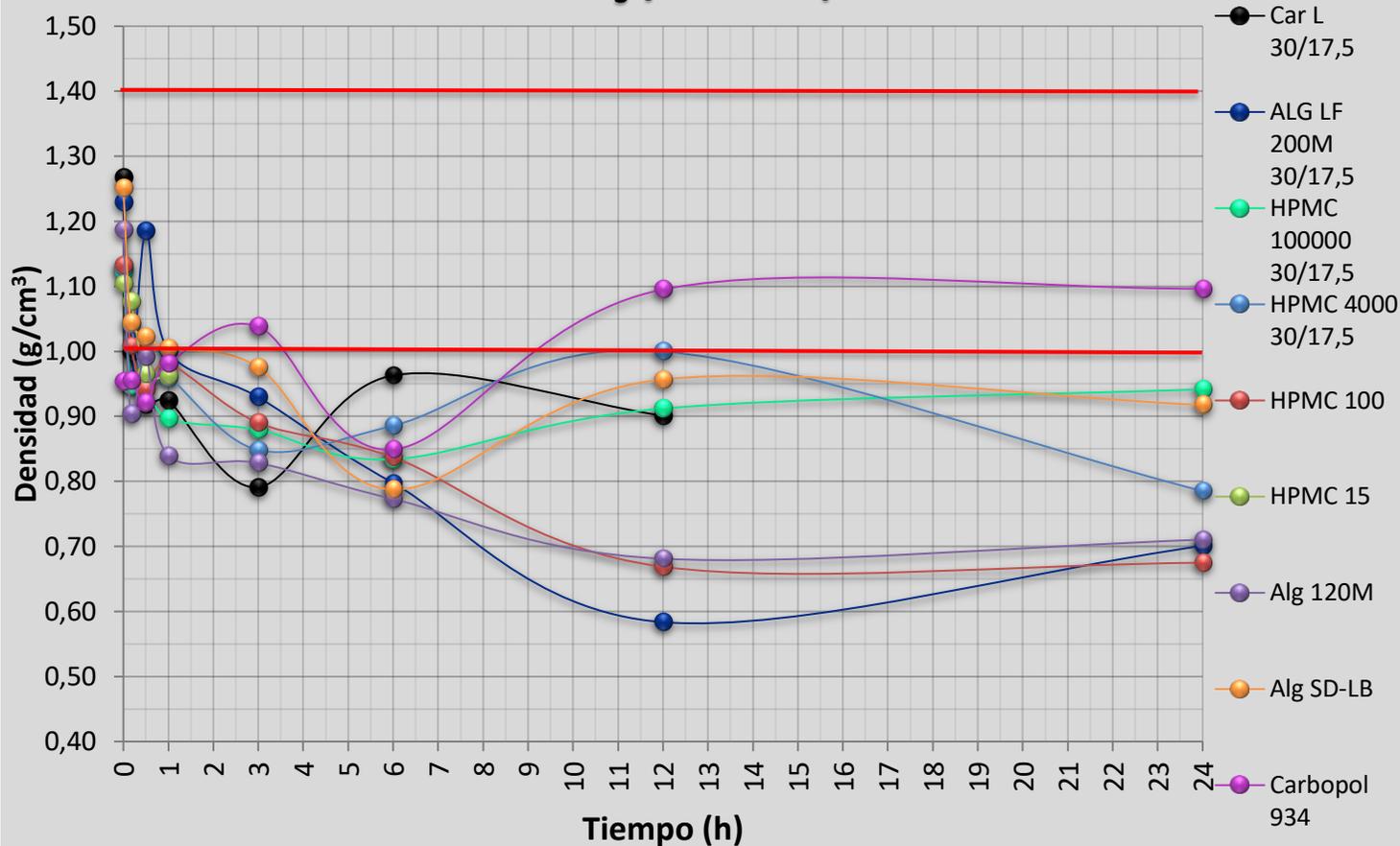
+	Alginato SD - LB
↑	HPMC 100000
	Carbopol® 934
	Alginato LF 200M (presentó indicios de erosión).
	Carragenina - λ (después de este tiempo comenzó la erosión de este sistema).
	Alginato 120 M (a partir de este tiempo su masa se comportó de forma constante, sin cambios significativos).
	HPMC 4000 (a partir de este tiempo su masa se comportó de forma constante, sin cambios significativos).
	HPMC 100 (su masa comenzó a tener una pendiente negativa después de las 6 h, a este tiempo se observó perfectamente la erosión).
-	

Con este tiempo de exposición al fluido gástrico simulado los sistemas de HPMC 100, alginato LF 200 M y carragenina - λ presentaron erosión al tener una reducción en su masa. Alginato 120 M y HPMC 4000 empezaron a mantenerse de forma constante y sin cambios significativos, como se observó en el gráfico 25 y como se describió en la parte de arriba, esto nos indicó que comenzaron a obtener su máximo nivel de captación de agua e hinchabilidad al presentarse su pendiente cercana a 0, es decir, que tuvieron un comportamiento constante. A partir de estas 12 horas de exposición fue donde se distinguió que efectivamente el HPMC fue de los sistemas que más hinchabilidad presentó y a su vez el que más tardó en tener esa captación del agua, pero en un grado de orden dependiente a su viscosidad nominal y peso molecular. Por consiguiente, se compararon estos grados de Metolose® respecto a sus pesos moleculares y viscosidad nominal presentados de tal modo que el HPMC 100000 siguió con una pendiente positiva, por lo tanto, fue capaz de seguir captando agua e hinchándose este sistema, seguido de HPMC 4000 el cual comenzó a tener sus límites como se mencionó con anterioridad y finalmente HPMC 100 sistema que a partir de las 6 horas presentó erosión y siguió teniendo una pendiente negativa indicativo de que la erosión siguió ocurriendo. El HPMC 100000, Carbopol® 934 y alginato SD – LB tuvieron una pendiente positiva, es decir, que son los únicos tres sistemas que pudieron seguir captando agua e hinchando hasta las 24 horas, obteniéndose más versatilidad y constancia en general en el sistema de HPMC, cada sistema con sus pros y contras después de las 12 horas de exposición, debido a que Carbopol® como se observó en el gráfico de flotabilidad, perdió dicha flotación al par de horas de exposición con el medio ácido pero que a su vez fue un sistema que presentó alta adhesividad. Alginato SD – LB a las 12 horas su adhesividad decreció de forma significativa al formar un cuerpo esponjoso bien definido pero el cual siguió flotando hasta las 24 horas, después de este tiempo la matriz tendió a romperse como se observó en la tabla 62. HPMC 100000 fue un sistema que se comportó de forma más favorable por su flotabilidad constante hasta las 24 horas y siguió ganado masa, por lo cual siguió hinchando y la consistencia de la matriz siguió manteniéndose.

Los sistemas a las 24 horas en general se comportaron de forma parecida al tiempo de exposición de 12 horas presentado con excepción de HPMC 4000, sistema el cual a este tiempo presentó indicios de una pendiente negativa comenzando su erosión.



Densidades de diferentes polímeros formulados al 17.5% de NaHCO₃ y 30% de polímero



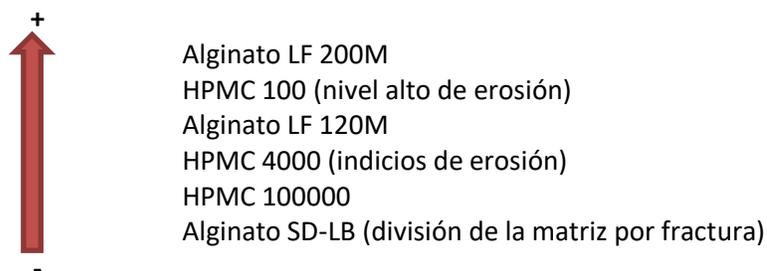
Gráfica 26. Densidades en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin[®] GP 209 NF), alginato sódico (Protanal[®] LF 200M), HPMC (Metolose[®] 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose[®] 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose[®] 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat[®] 15cP), alginato sódico (Protanal[®] LF 120M), alginato sódico (Protanal[®] SD - LB) y el carbómero (Carbopol[®] 934) a la concentración de 30 % y NaHCO₃ a la concentración de 17.5 %.

El efecto de la flotación está dado principalmente por la propulsión generada por el agente formador de gas (NaHCO₃) al interactuar con el medio ácido y formar gas (CO₂), mientras esté presente dicho efecto, la densidad en las matrices pasa a un segundo término, terminada la reacción de propulsión la densidad pasa a primer término en el efecto flotante presentado por las matrices, es decir, que al interactuar los sistemas con el medio ácido bajan su densidad y cambia su clasificación a sistemas de baja densidad. En la literatura hay valores de referencia para mantener a un comprimido en el fondo del reservorio o del estómago, el cual es una densidad mayor a 1.4 g/mL, en contra parte para permitir un efecto flotante *per se* en las matrices deben tener una densidad por debajo de 1 g/mL. Como se mencionó con antelación hay una interfase donde no se hace mención de las consecuencias de tener una densidad en este intervalo y cuyas densidades de la mayoría de los sistemas estuvieron dentro del intervalo con excepción de Carbopol[®] 934 ($\delta=0.9524$), este último sistema fue el que presentó los menores tiempos de retraso flotante al ser igual a 2 segundos o menor a este tiempo. Este sistema tuvo este comportamiento por un efecto sinérgico entre la densidad baja que presentó y el bicarbonato en la matriz principalmente en su superficie. El efecto flotante de este sistema fue dado principalmente por su densidad a diferencia del resto de los sistemas, los cuales llegaron al fondo del reservorio y de forma consecutiva la reacción entre el medio ácido y bicarbonato de sodio se dio para poder propulsarlos a la superficie del medio.

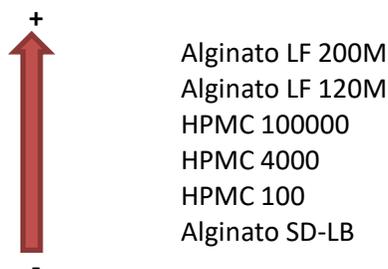


Comenzada la reacción de propulsión y liberando CO₂ de forma constante los sistemas lograron superar las presiones ejercidas sobre ellos, en los primeros minutos de exposición como se pudo observar en conjunto con el estudio del seguimiento fotográfico, permaneció la liberación de CO₂ por el burbujeo constante que se ubicó alrededor de las matrices y formando una cama de dichas burbujas. La mayoría de los sistemas obtuvieron la densidad deseada para tener características flotantes *per se* al paso de 30 minutos y en 1 hora de exposición todos los sistemas estuvieron por debajo de 1 g/mL.

De acuerdo al gráfico de flotabilidad hubo dos sistemas que presentaron un tiempo de flotabilidad alrededor de 1 h, HPMC 15 cp y Carbopol® 934, estos sistemas perdieron el efecto flotante por dos causas diferentes. El sistema de HPMC 15cp pertenece a un grupo de bajo peso molecular inherente a su baja viscosidad nominal, debido al uso de este polímero y aunado al uso de MCC como diluyente se observó que la velocidad de erosión del sistema ocurrió de forma rápida y paralelo al efecto flotante, por consiguiente, la matriz se logró desintegrar por completo pasado este tiempo de exposición. Los sistemas de Carbopol® 934 a diferencia de HPMC 15 cp erosionaron de forma más lenta, con tiempos mayores a 1 h de exposición la densidad de estas matrices ascendió, sobrepasando el valor de referencia indicado como el límite permisible para seguir flotando como sistema de baja densidad y permanecieron de forma constante superior a este límite, por lo tanto, se abatió el efecto flotante en ellos como se comparó con las imágenes de estos sistemas. El resto de los sistemas permanecieron por debajo del límite indicado y a su vez presentaron el efecto flotante por más de las 24 horas a excepción de carragenina, cuyo caso ya fue estudiado y analizado. De acuerdo al análisis del gráfico 26 se pudo inferir que en términos de densidad los sistemas pueden seguir flotando por más de 24 h en el siguiente orden:



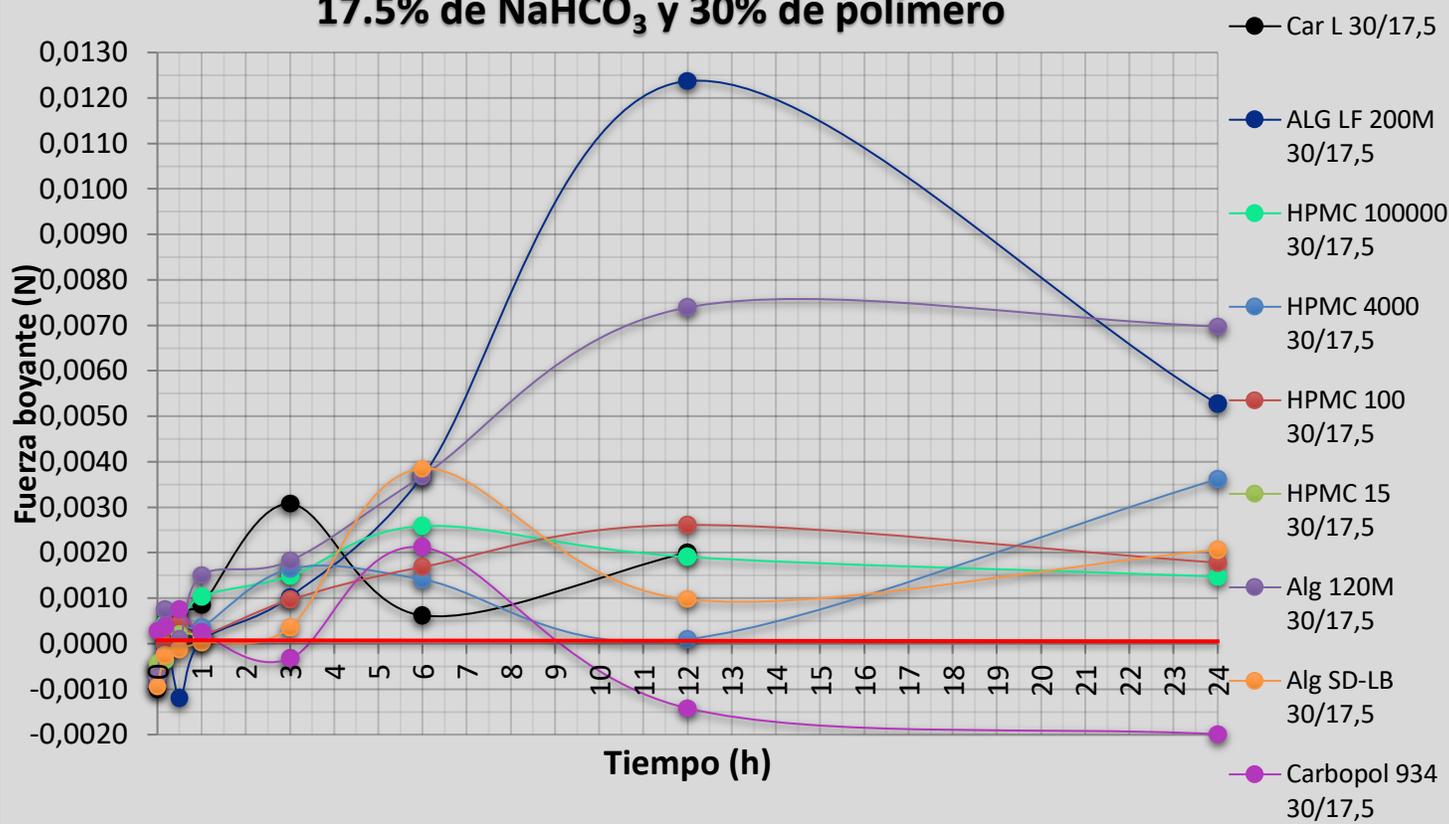
Al comparar el gráfico 26 con el estudio de imagen realizado se observó que los sistemas de HPMC 100 y 4000 presentaron densidades bajas en conjunto con un nivel de erosión alto, por lo tanto, la tendencia a flotar por más de 24 horas cambia de la siguiente forma:



Fue dependiente la continuación de la flotación en estos sistemas por el peso molecular y el grado de viscosidad nominal del polímero mediante el cual se formuló, es decir, que con mayores pesos moleculares se presentó el efecto flotante por un tiempo más prolongado, esto debido a que tardaron más tiempo en erosionar de forma significativa e impactar de forma importante la integridad física de las matrices. Nótese en las imágenes presentadas de estos sistemas en la tabla 62 con tiempos de 24 horas, que el sistema de alginato SD – LB sufrió un alto impacto en la integridad física de la matriz y en consecuencia resultó en la división de la misma.



Fuerza boyante f (t) de diferentes polímeros formulados al 17.5% de NaHCO_3 y 30% de polímero



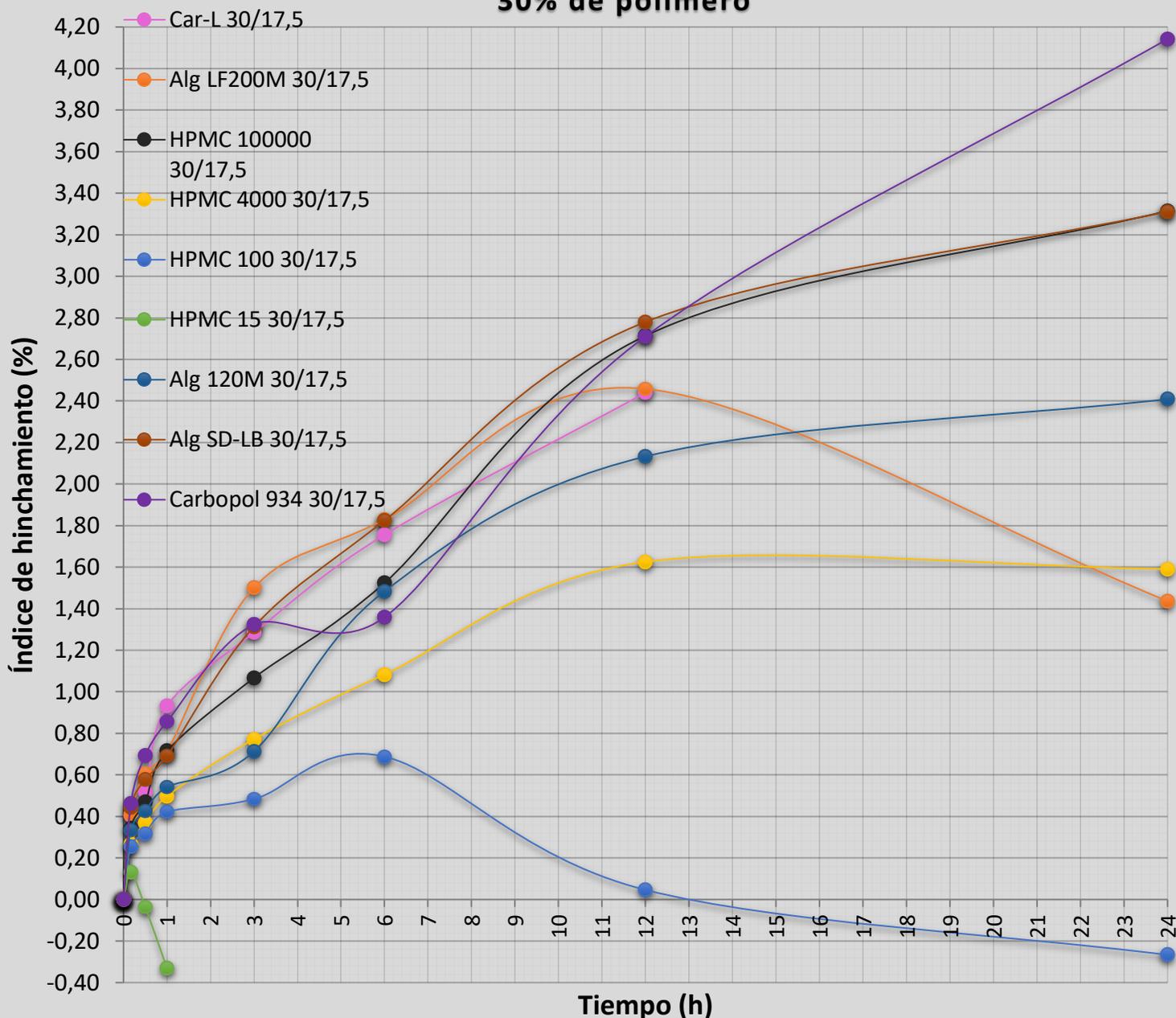
Gráfica 27. Fuerza boyante en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y el carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO_3 a la concentración de 17.5 %.

Se visualizó en el gráfico 27 que los sistemas presentaron fuerzas boyantes favorecedoras después de 30 minutos de exposición al medio ácido, el sistema de Carbopol® comenzó a tener fuerzas negativas boyantes después de una hora de exposición, lo cual al compararlo con los gráficos de flotabilidad y de la densidad, fue factible que los sistemas se hundieran en aproximadamente este tiempo, con respecto al resto de los sistemas se observó que los sistemas de alginato fueron los que ofrecieron mayores fuerzas boyantes seguidos de HPMC y por último carragenina. Lo antes mencionado pudo explicarse junto con los gráficos de densidad y el por que los sistemas de alginato siguieron flotando después de una semana de exposición al medio ácido, en sinergia con las fuerzas del gel que se obtuvieron con este polímero lo cual los hizo menos propensos a la erosión.

De acuerdo con el gráfico 27 pudimos determinar lo siguiente en términos de fuerzas boyantes, la F boyante de alginato > HPMC > carragenina > Carbopol®, en términos de la viscosidad nominal de cada polímero fue difícil encontrar un patrón debido a su modificación durante las 24 horas, por ejemplo, para los sistemas a base de HPMC después de las 12 y 24 horas, los sistemas formulados con Metolose® de 100 y 4000 ofrecieron fuerzas boyantes superiores al de HPMC 100000, esto debido a que su masa descendió por efectos de erosión indicando menor resistencia para poder flotar y, por lo tanto, en el gráfico 27 se ubicaron con fuerzas superiores al polímero con mayor viscosidad nominal.



SI de diferentes polímeros formulados al 17.5% de NaHCO₃ y 30% de polímero



Gráfica 28. Índice de hinchabilidad en función del tiempo de los comprimidos de carragenina λ (Viscarin® GP 209 NF), alginato sódico (Protanal® LF 200M), HPMC (Metolose® 90SH – 100000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 4000SR), HPMC (Metolose® 90SH – 100SR), HPMC (Pharmacoat® 15cP), alginato sódico (Protanal® LF 120M), alginato sódico (Protanal® SD - LB) y el carbómero (Carbopol® 934) a la concentración de 30 % y NaHCO₃ a la concentración de 17.5 %.

En el gráfico 28 se percibió que varios de los sistemas a partir de las tres horas y en adelante lograron un índice de hinchamiento del 100 % (HPMC 100000 logró el 100 % a un tiempo muy cercano a las 3 h) y otros sistemas lograron superar el 100 % a este tiempo como alginato SD – LB, alginato LF 200 M, Carbopol® 934 y carragenina - λ .

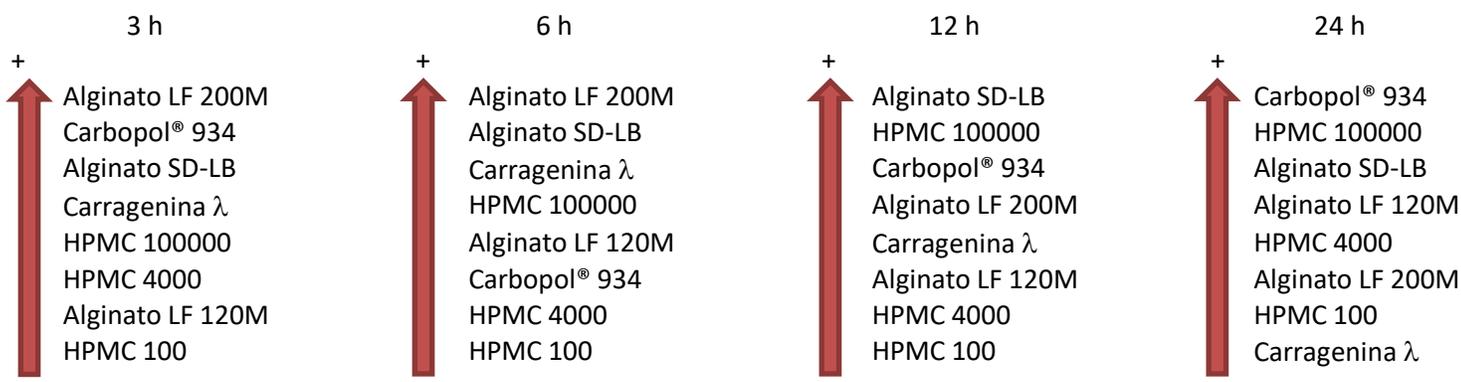


El sistema de HPMC 15 cp logró antes de la media hora de exposición al medio ácido un porcentaje de hinchamiento del 15% y pasando este tiempo su pendiente cambió de positiva a negativa indicando así su erosión.

A las 6 horas de exposición del sistema a base de HPMC 100 al igual que del sistema de HPMC 15 cp tuvo un cambio de pendiente de positiva a negativa, tiempo en el cual comenzó la erosión para este sistema. En un tiempo de exposición de 12 horas, el sistema de HPMC 100 tuvo las dimensiones de la matriz parecidas al comprimido antes de ser expuesto al medio ácido como se observó en el gráfico 28 presentó una erosión de forma significativa, el sistema a base de carragenina llegó a su punto máximo de índice de hinchabilidad a este tiempo, siguiendo el comportamiento de la matriz hasta las 24 horas cambió la pendiente de estos sistemas con un tiempo mayor a 12 horas indicando la erosión en ellos, se perdió la masa en sus sistemas así como la consistencia de forma dimensional lo que impactó en su flotabilidad como se apreció en el gráfico de flotabilidad, los sistemas de HPMC 4000 a las 12 horas de exposición comenzaron a tener una pendiente cercana a 0 indicativo de constancia en sus espesores y al seguir su estudio hasta las 24 horas se logró observar un ligero cambio de pendiente a negativa obteniéndose así el efecto de erosión en ellos. Al igual que los sistemas anteriores alginato LF 200 M después de las 12 horas de exposición comenzaron a tener erosión observable en el gráfico por el cambio de pendiente de positiva a negativa.

Al seguir el estudio hasta las 24 horas de exposición se observó que para el HPMC 100 la erosión le hizo perder el 30 % dimensional con respecto a los valores iniciales, del cual se infirió que si se mantuviera con un tiempo más prolongado con el medio ácido le ocurriría lo mismo que al sistema a base de carragenina y HPMC 15 cp, con su consiguiente pérdida en la flotabilidad.

A las 24 horas los únicos sistemas que lograron tener un índice de hinchabilidad del 300 %, es decir, tres veces su tamaño al comprimido antes de exponerse al medio ácido son los sistemas de Carbopol® 934, HPMC 100000 y alginato SD – LB.

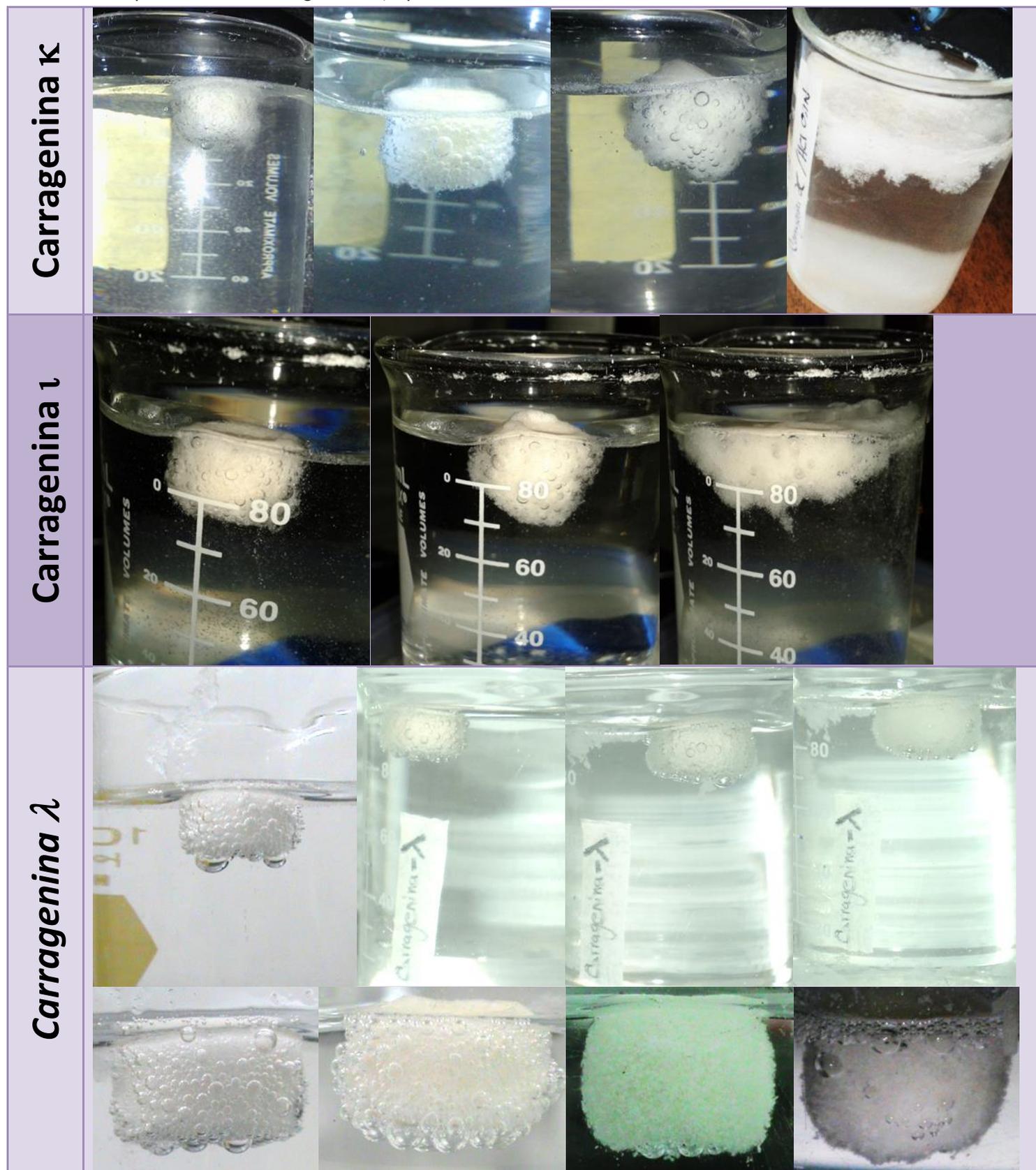


Se observó que los sistemas a base de Carbopol® 934, HPMC 100000 y alginato SD – LB fueron los sistemas que presentaron un mayor hinchamiento después de las 6 horas (tiempo mínimo reportado para los sistemas flotantes). Esto se reflejó en los gráficos de masa y SI por las pendientes positivas indicativo del hinchamiento, pendientes cercanas a cero lo cual es indicativo de ser constantes y pendientes negativas indicativo de la erosión de los diferentes sistemas.



14.6 Anexos 6. Tabla comparativa del uso de carrageninas sin iones calcio.

Tabla 122. Comparación entre carrageninas κ , ι y λ en HCl 0.1 N sin la interacción con calcio.





XV. Referencias

1. ABREU García, Luis, Herreros de Tejada A., Botella Mateu E., González Haba M., Matallana Royo V. (2007) "Gastroenterología: endoscópica diagnóstica y terapéutica". 2da ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España. Pág. 72.
2. Agarwal V., Mishra B. Design, development and biopharmaceutical properties of buccoadhesive compacts of pentazocine, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25 (1999) 701- 709.
3. ALVARADO Bestene, Jaime, Otero Regino W., Archila Falla P.E., Rojas Villamil E., Sabbagh de Sanvicente L.C., Hani de Ardila A.C., Aponte Martín D.M. (2006). "Gastroenterología y hepatología". 2da ed. Editorial Celsus. Bogotá. Colombia. Pág. 12, 13, 72, 328 y 529.
4. Am Ende, D.J., Thombre A.G., Am Ende M.T., Wu X.Y. (2011). *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry. R&D to Manufacturing*. Editorial John Wiley & Sons. New Jersey. USA. Págs. 703 – 720.
5. Andrews G.P., Laverty T.P., Jones D.S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled Drug delivery. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 71 (2009) 505 – 518.
6. Atyabi, Sharma H.L., Mohammad H.A.H., Fell J.T., Controlled drug release from coated floating ion exchange resin beads, *J. Control. Release* 42 (1996) 25–28.
7. AULTON, Michael E., Göran Alderborn. (2004) *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2da ed. Editorial Elsevier. Madrid España. Pág. 404 – 410, 414 – 417.
8. BACA Cuevas, Roberto Carlos. (2011). "Caracterización de mezclas: celulosa microcristalina (Avicel pH 102) Sorbitol para la formulación de tabletas oralmente dispersables (ODT). Tesis de Licenciatura QFB FES Cuautitlán, UNAM. México, Estado de México. 4 – 6, 30 – 39.
9. BARRET, Kim E. (2007). "Fisiología gastrointestinal". Editorial McGrawHill. San Francisco. USA. Págs. 11,12, 143
10. Bechgaard, H.; Ladefoged K. Distribution of pellets in the gastrointestinal tract. The influence of transit time exerted by density or diameter of pellets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1978, 30 (11): 690 – 2.
11. Betageri G.V., Deshmukh D.V., Gupta R.B. Oral sustained – release Bioadhesive tablet formulation of didanosine, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 27 (2001) 129 – 136.
12. BROWDER Lazenby, Ramona. (2012). "Fisiopatología". Editorial el manual moderno. Ciudad de México. México. Pág. 650.
13. Bubnis W.A. (2000) Section 13. Carrageenan. *FMC BioPolymer*. Págs. 1 – 34.
14. Calvet, Xavier. Enfermedad por reflujo gastroesofágico y esófago de Barret: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 34(supl. 1):28-34.
15. Cedillo-Ramírez E., Hernández-León A., Villafuerte-Robles L. Efecto del Bicarbonato de sodio sobre la flotación y la liberación controlada de metronidazol desde matrices de Methocel K4M y Carbopol 971 NF. *Rev. Mex. de Cienc. Farm.* vol38. 2 (2007) 33-41.
16. Celis, Trujano J.L. (2006). Fabricación de tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo por vía húmeda y por compresión directa para determinar el efecto de la capacidad del proceso a través del Cpk. Tesis de Licenciatura. FES – Zaragoza, UNAM. México, D.F. Págs. 10-14.
17. Chen J., Blevins W. E., Park H., Park K. Gastric retention properties of superporous hydrogel composites. *J. Control. Release* 2000; 64 (1-3); 39-51.
18. Choy Fun Wong, Kah Hay Yuen, Kok Khiang Peh. An in-vitro method for buccal adhesion studies: importance of instrument variables. *Int. J. Pharm.* 180 (1999) 47-57.



19. Chungang Zhang, Ming Xu, Xiaoguang Tao, Jingya Tang, Zitong Liu, Yu Zhang, Xia Lin, Haibing He, Xing Tang. A floating multiparticulate system for ofloxacin based on a multilayer structure: In vitro and in vivo evaluation. *Int. J. of Pharm.* 430 (2012) 141– 150.
20. Conti s., Maggi L., Segale L., Ochoa Machiste E., Conte U., Grenier P., Vergnault G. Matrices Containing NaCMC and HPMC 2. Dissolution performance characterization. *Int. J. Pharm.* 333 (2007) 136 – 142.
21. Conti s., Maggi L., Segale L., Ochoa Machiste E., Conte U., Grenier P., Vergnault G. Matrices Containing NaCMC and HPMC 2. Swelling and release mechanism study. *Int. J. Pharm.* 333 (2007) 143 – 151.
22. Costa P., Lobo J.M.S. Modeling and Comparison of dissolution profiles *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2001) 123 – 133
23. Cruz Rodríguez, Rodolfo. La operación de mezclado en el área farmacéutica. Diplomado Desarrollo Robusto de Medicamentos del 2012. FMC BioPolymer y FES Cuautitlán. Recopilado: 03 septiembre de 2015.
24. Cruz Rodríguez, Rodolfo. Módulo 3. Formulación. Diplomado Desarrollo Robusto de Medicamentos del 2012. FMC BioPolymer y FES Cuautitlán. Recopilado: 03 septiembre de 2015.
25. Desai M., Jivani R.R., Patel L.D., Jivani N.P., Sonagara B. Development of time controlled chronomodulated Tablet with swelling and rupturable layers: Optimization of factors influencing lag – time and drug release. *Int. J. Pharm. Inv.* (2012) 208 – 212.
26. Davidovich – Pinhas M., Harari O., Bianco – Peled H. Evaluating the mucoadhesive properties of Drug delivery systems based on hydrated thiolated alginate. *J. Control. Rel.* 136 (2009) 38 – 44.
27. Davidovich – Pinhas M., Bianco – Peled H. A quantitative analysis of alginate swelling. *Carbohydrate Polymers.* 79 (2010) 1020 – 1027.
28. Devanga – Chinta D., Graves R.A., Pamujula S., Mandal T.K. Controlled release multiple layer coatings. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 36 (2), (2010) 200 – 208.
29. Dighe D.A., Choudhary N.H., Thorat M.S., Vir P.R., Kumbhar M.S., Sing M.C. Floating Drug Delivery System: A Novel Approach towards Gastroretention. *Int. J. Pharm. and Chem. Sci.* Vol. 1, 3 (2012): 1128 – 1142.
30. Dwivedi S., Kumar V. Floating Drug Delivery Systems – A concept of Gastroretention Dosage Form. *Int. J. Res. In Pharm. And Biomed. Sci.* vol. 2, 4(2011): 1413 – 1426.
31. Dorozynski P., Jachowics R., Kulinowski P., Rwicinski S., Jasinski A., The polymers for the preparation of hydrodynamically balanced systems: method of evaluation. *Drug Dev.* 30 (2004) 947 – 957.
32. Elkheshen S.A., B. Yassin A.E., Alsuwayeh S., Alkhaled F.A. In vitro and in vivo Evaluation of Floating Controlled Release Dosage Forms or Verapamil Hydrochloride. *Pharm. Ind.* 66, 11 (2004) 1364 – 1372.
33. Flávia Chiva Carvalho, Marcos Luciano Bruschi, Raul Cesar Evangelista, Maria Palmira Daflon Gremiao. Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian J. Pharm. Sci.* vol.46. 1(2010) 1-17.
34. FMC BioPolymer Brochure Alginates. Protanal. Protacid. Protanal Ester. (2003) USA. Pág. 6.
35. FMC BioPolymer Brochure. Marine Colloids™ Carrageenan. General Technology for Pharmaceutical and other applications. (1993). USA. Págs. 1 – 7.
36. FMC BioPolymer. Technology Overview. Controlled Release Technology from FMC. Bulletin PIB – Controlled Release Technology Version 3. 10.12.06.RS.
37. FMC Corporation, Carrageenan Monograph Number One, 1977.
38. Gao, P., Fagerness, P.E., 1995. Diffusion in HPMC gels. I: Determination of drug and water diffusivity by pulsed-field-gradient spin-echo NMR. *Pharm. Res.* 12, 955–964.
39. Garrepally P., Rao Gonugunta C.S. Studies on development and characterization of gastroretentive drug delivery systems for antibiotics: Cefdinir. *J. Pharmacy Research* 6 (2013) 836 – 844.
40. GARCÍA-Compeán, Diego, Maldonado Garza H.J. (2009). “Gastroenterología y hepatología: objetivos y su desarrollo”. Editorial El manual moderno. Ciudad de México. México. Páginas 1-38,47-49.



41. Garrigues Vicente, Julio Ponce. Aspectos menos conocidos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: pirosis funcional y reflujo no ácido. *Gastroenterología y hepatología*. Vol. 31, Núm. 8, Octubre 2008, 522 – 529.
42. Goyal RK, Chaudhury A. Physiology of normal esophageal motility. *J. Clin. Gastroenterol.* 2008; 42:610-9
43. Gröning R., Berntgen M., Georgarakis M. Acyclovir serum concentrations following peroral administration of magnetic depot tablets and the influence of extracorporal magnets to control gastrointestinal transit. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1998; 46 (3): 285-291.
44. Gröning R., Cloer C., Georgarakis M., Müller R.S. Compressed collagen sponges as gastroretentive dosage forms: *In vitro* and *in vivo* studies. *Eur. J. Pharm. Sci.* 30 (2007) 1 – 6.
45. Gröning R., Cloer C., Müller R.S. Development and *in vitro* evaluation of expandable gastroretentive dosage forms based on compressed collagen sponges. *Pharmazie* 61 (2006) 7: 608 – 612.
46. Hoffman A., Stepensky D., Lavy E., Eyal S., Klausner E., Friedman M. Pharmacokinetic and pharmacodynamics aspects of gastroretentive dosage forms. *Int. J. Pharm.* 277 (2004). 141 – 153.
47. HONG, Wen, Kinam Park. (2010). “Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice”. Editorial Wiley. New Jersey. USA Pág. 21 – 33, 71 – 100, 185 – 204, 279 – 304.
48. Iannuccelli V., Coppi G., Bernabei M.T., Cameroni R. Air compartment multiple – unit system for prolonged gastric residence. Part I. Formulation study. *Int. J. Pharm.* 174 (1998) 47 – 54.
49. Iannuccelli V., Coppi G., Sansone R., Ferolla G. Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. Part II. *In vivo* evaluation. *Int. J. Pharm.* 174 (1998) 55 – 62.
50. Ichigawa M., Watanabe S., Miyake Y. A new multiple – unit oral floating dosage system. I: preparation and *in vitro* evaluation of floating and sustained – release characteristics. *J. Pharm. Sci.* 80 (1991) 1062 – 1066.
51. Jamzad S., Tutunji L., Fassihi R. Analysis of Macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems. *Int. J. Pharm.* 292 (2005) 75-85.
52. Jiménez Kairuz A., D. Palma S., Allemandi D. Sistemas gastro-retentivos de liberación de fármacos. *Farmacotecnia*. 2006. 47: 20-25
53. JOHNSON, Leonard R. (2007). “Gastrointestinal physiology”. 7ma ed. Editorial Elsevier. Philadelphia. USA Pág. 70,74 y 75.
54. Jones D.S., Woolfson A.D., Brown A.F. Textural, viscoelastic and mucoadhesive properties of pharmaceutical gels composed of cellulose polymers. *Int. J. Pharm.* 151 (1997) 223-233.
55. Joshi, N.H., Wilson, T.D., 1993. Calorimetric studies of dissolution of hydroxypropyl methylcellulose E5 (HPMC E5) in water. *J. Pharm. Sci.* 82, 1033–1038.
56. Kaiser S., Shahi S., Mertler M., Cech T., Rillmann T. Investigating the adhesion of different coating systems onto the surface of hydrophobic cores. Poster BASF.
57. Kagan L., Lapidot N., Afargan M., Kirmayer D., Moor E., Mardor Y., Friedman M., Hoffman A. Gastroretentive Accordion Pill: enhancement of riboflavin bioavailability in humans. *J. Control. Release* 2006; 113(3):208-215.
58. Kampanart Huanbutta, Katsuhide Terada, Pornsak Sriamornsak, Jurairat Nunthanid. Advanced technologies for assessment of polymer swelling and erosion behaviors in pharmaceutical aspect. *Eur. J. Pharm & Biopharm.* 83 (2013) 315-321.
59. Karavas E., Georgarakis E., Bikiaris D. Application of PVP / HPMC miscible blends with enhanced mucoadhesive properties for adjusting drug release in predictable pulsatile chronotherapeutics. *Eur. J. Pharm and Biopharm.* 64 (2006) 115 – 226.
60. Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., Itoh, Y., 1992. Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach. *J. Pharm. Sci.* 81, 135–140.



61. KELLY, Laurie J. (2005). "Essentials of human physiology for pharmacy". Editorial CRC Press. New York. USA. Pág. 279- 280.
62. Khan K. A., Rhodes C.T. Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems. *Pharm. Act.* 13 (1972) 594 – 607.
63. Khurahashi H, Kami H, Sunada H. Influence of physicochemical properties on drug release rate from hydroxypropyl methylcellulose matrices. *Chem. Pharm. Bull.* 1996; 44: 829–832.
64. Klausner E.A., Lavy E., Friedman M., Hoffman A. Expandable gastroretentive dosage forms. *J. Control. Release* 2003; 90(2):143-162.
65. Klausner E.A., Lavy E., Friedman M., Hoffman A. Novel Gastroretentive dosage forms: evaluation of gastroretentivity and its effect on levodopa absorption in humans. *Pharm. Res.* 2003;20(9):1466-1473.
66. Klausner, E.A., Lavy, E., Stepensky, D., Friedman, M., Hoffman, A. Novel gastroretentive dosage forms: evaluation of gastroretentivity and its effect on riboflavin absorption in dogs. *Pharm. Res.* 2002, 19, 1516–1523.
67. Kong, H. J., Lee, K. Y., & Mooney, D. J. (2003). Nondestructively probing the crosslinking density of polymeric hydrogels. *Macromolecules*, 36(20), 7887–7890.
68. Krögel I., Bodmeier R. Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores. *Int. J. Pharm.* 187 (1999) 175–184.
69. Kulinowski P., Doroczyński P., Mlynarczyk A., Weglarz W. P. Magnetic Resonance Imaging and Image Analysis for Assessment of HPMC Matrix Tablets Structural Evolution in USP Apparatus 4. *Pharm. Res.* 28 (2011) 1065 – 1073.
70. Kulinowski P., Mlynarczyk A., Doroczyński P., Jasiński K., Gruwel M.L.H., Tomanek B., Weglarz W. P. Magnetic Resonance Microscopy for Assessment of Morphological Changes in Hydrating Hydroxypropylmethyl Cellulose Matrix Tablets *In Situ*. *Pharm. Res.* 29 (2012) 3420 – 3433.
71. Kumar S., Jamil F., Rajput M., Sharma S. Gastro Retentive Drug Delivery System: Features and Facts. *Int. J. Res. In Pharm. And Biomed. Sci.* Vol.3, (1) Jan – Mar 2012. 125 – 136.
72. Liang Li, Linlin Wang, Yang shao, Rui Ni, Tingting Zhang, Shirui Mao. Drug release characteristics from chitosan-alginate matrix tablets based on the theory of self-assembled film. *Int. J. Pharm.* 450 (2013) 197-207.
73. Liu Y., Zhang J., Gao Y., Zhu J. Preparation and evaluation of glyceryl monooleate-coated hollow-bioadhesive microspheres for gastroretentive drug delivery. *Int. J. of Pharm-* 413 (2011) 103– 109.
74. Lozano M.C., Córdoba D., Córdoba M. (2012) *Manual de tecnología farmacéutica*. Editorial Elsevier. Barcelona. España. Págs. 61 – 72, 297, 300, 302.
75. Mahesh D., Chavanpatil P., Jain S., Chaudhari R. Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for Ofloxacin. *Int. J. Pharm.* 316 (2006) 86 – 92.
76. Malaterre V., Ogorka J., Loggia N., Gurny R. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *Eur. J. of Pharm. and Biopharm.* 73 (2009) 311–323.
77. Mamajek, R.C.; Moyer, E.S. Drug-Dispensing Device and Method. US Patent 4207890, June 17, 1980.
78. Mina Ibrahim Tadros. Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: Development, optimization and in vitro–in vivo evaluation in healthy human volunteers. *Eur. J. of Pharm. and Biopharm.* 74 (2010) 332–339.
79. Mohammed F.A., Khedr H. Preparation and in vitro / in vivo evaluation of the buccal Bioadhesive properties of slow – release tablets containing miconazole nitrate, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29 (2003) 321 – 337.
80. Molkhou P. Reflujo gastroesofágico en el niño. EMC (Elsevier SAS, Paris), *Tratado de Medicina*, 8-0480, 2005.
81. Mostafavi A., Emami J., Varshosaz J., Davies N.M., Rezazadeh M. Development of a prolonged – release gastroretentive Tablet formulation of Ciprofloxacin hydrochloride: Pharmacokinetic characterization in healthy human volunteers. *Int. J. Pharm.* 409 (2011) 128 – 136.



82. Myrvold R., Onsøyen E. Section 16. Alginates. FMC BioPolymer. Págs. 1 – 16.
83. Namdeo Tukaram B., Vidaya Rajagopalan I., Ikumar Shartchandra P.S. The effects to Lactose, Microcrystalline Cellulose and Dicalcium Phosphate on Swelling and Erosion of Compressed HPMC Matrix Tablets: texture analyzer. Iranian J. Pharm. Research. (2010), 9 (4): 349-358.
84. Oh T. – O., Kim J. – Y., Ha J. – M., Chi S. – C., Rhee Y. – S., Park C. – W. Preparation of highly porous gastroretentive Metformin tablets using a sublimation method. Eur. J. Pharm. and Biopharm. 83 (2013) 460 – 467.
85. Omidian H., Rocca J.G., Park K. Advances in superporous hydrogels. J. Control. Release 2005;102(1): 3-12.
86. Omidian, H., Rocca, J. G., & Park, K. (2006). Elastic, superporous hydrogel hybrids of polyacrylamide and sodium alginate. Macromolecular Bioscience, 6(9), 703–710.
87. Oral controlled-release dosage forms: research and development, evaluation, scale-up, manufacture, approval and marketing: the second international conference / sponsored by: The Pharmaceutical Division, Technomic Publishing.
88. Peppas N.A. Analysis of Fickian and non – Fickian drug release from polymers. Pharm. Acta 60 (2009) 110 – 112.
89. Peppas NA., Baumgarther S., Kristl J. Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and at equilibrium. Pharm. Res. 2002; 19 (8): 1084-1090.
90. Pérez – Ramos J.D., Findlay W.P., Peck G., Morris K.R. Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in – line sensor measurements AAPS Pharm. Sci. Tech. 6(1) (2005) E127 – E136.
91. Perioli L., Pagano C. Preformulation studies of mucoadhesive tablets for carbamazepine sublingual administration. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 102 (2013) 915 – 922.
92. Pham, A.T., Lee, P.I., 1994. Probing the mechanism of drug release of hydroxypropylmethyl cellulose matrices. Pharm. Res. 11, 1379–1384.
93. Prades J.-M., Asanau A. Anatomie et physiologie de l’oesophage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhinolaryngologie, 20-800-A-10, 2011.
94. Pushp, R.N.; Myung, K.C.; Hoo, K.C. Preparation of floating microspheres for fish farming, Int. J. Pharm., v.341, p.85-90, 2007.
95. Qin C., He W., Zhu C., Wu M., Jin Z., Zhang Q., Wang G., Yin L. Controlled release of metformin hydrochloride and repaglinide from sandwiched osmotic pump tablet. Int. J. of Pharm. 466 (2014) 276 – 285.
96. Ranade V.V., Cannon J.B. (2011). Drug Delivery Systems. 3ra ed. Editorial CRC Press. Boca Raton. USA. Págs. 79 – 124, 169 – 238.
97. Rathod H., Patel V., Modasia M. Floating drug delivery system: innovative approach of gastroretention. Int. J. Pharm. Sci. Rev. and Research. Sept – Oct. 2010; 4(3) 183 – 192.
98. Reynolds, T.D., Gehrke, S.H., Hussain, A.S., Shenouda, L.S., 1998. Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropylmethylcellulose matrices. J. Pharm. Sci. 87, 1115 – 1123.
99. Ringsdorf, H. Synthetic polymeric drugs. In Polymeric Delivery Systems; Kostelnik, R.J., Ed.; Gordon and Brech: New York, 1978.
100. Rocha H., Cuadro J.E., Mora C.E. Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 42 (2), 200, 2013.
101. Rodríguez Melisa. (2015). Curso: Excipientes para el desarrollo de sistemas de liberación controlada. ASHLAND. Tultitlán. México.
102. Rosa M., Zia H., Rhodes T. Dosing and testing in vitro of a Bioadhesive and floating drug delivery system for oral application, Int. J. Pharm. 105 (1994) 65 – 70.
103. Rouge N., Allemann E. Buoyancy and drug release patterns of floating minitabket containing piretanide and Atenolol as model drugs. Pharm. Dev. and Tech. 3 (1998) 73 – 84.



104. ROWE, Raymond C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (2009). "Handbook of pharmaceutical excipients". 6ta ed. Editorial Pharmaceutical Press. London. UK. Pág. 95, 110, 122, 123, 124, 129, 130, 131, 159, 181, 326, 366, 424, 478 y 667.
105. SALAZAR Macian, Ramón. (2010). "Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas". Editorial Síntesis. Madrid. España. Págs
106. Sami Nazzal, Mahmoud NazzalYasser El-Malah. A novel texture-probe for the simultaneous and real-time measurement of swelling and erosion rates of matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 330 (2007) 195-198.
107. Sanchita M., Sanat K.B., Biswanath S. Sustained release of a water – soluble drug from alginate matrix tablets prepared by wet granulation method. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2009; 10: 4.
108. Sandeep Kumar G., Sathish D., Madhusudan Rao Y. Formulation and evaluation of Gastroretentive Floating tablets of Cefuroxime Axetil. *Int. J. of Research in Pharm. and Bio. Sci.* Vol3. 1(2012) 187-195.
109. Saritha D., Sathish D. and Madhusudan Rao Y. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Tablets of Domperidone Maleate. *J. of Applied Pharm. Sci.* 02 (03); 2012: 68-73.
110. Shah N., Zhang G., Apelian V., Zeng F., Infeld M.H., Malick A.W. Prediction of drug release from hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) matrices: effect of polymer concentration. *Pharm. Res.* 1993 Nov.; 10 (11): 1693 – 1695.
111. Shanmugam S. Granulation techniques and technologies: recent progresses. *Bioimpacts.* 2015; 5(1): 55.
112. Sharma S., Pawar A. Low density multiparticulate system for pulsatile release of meloxicam. *Int. J. Pharm.* 313 (2006) 150 – 158.
113. Sheth, P.R.; Tossounian, J. The hydrodynamically balanced system (HBS™): a novel drug delivery system for oral use. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1984, 10, 313- 339.
114. ShinEtsu. Brochure Metolose®. Water – Soluble Cellulose Ethers. Págs. 1 – 24.
115. ShinEtsu. Brochure Metolose® SR. Sustained Release Agent for Matrix Systems. Págs. 1 – 17.
116. Shivare U.D., Chilkar P.M., Bhusari K.P, Mathur V.B. Formulation and Evaluation of floating matrix tablet for controlled drug release. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures* Vol. 6, 4(2011) 1841-1850.
117. Singh B.N., Kim K.H. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J. Control. Rel.* 2000; 63: 235 – 259.
118. Sinha Roy D., Rohera B.D. Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices, *Eur. J. Pharm. Sci.* 16 (2002) 193 – 199.
119. Smart J.D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesión. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57 (2005) 1556 – 1568.
120. Solanki H.K., Basuri T., Thakkar J.H., Pattel C.A. Recent Advances in Granulation Technology. *Int. J. of Pharm. Sci. Rev. and Research* Vol. 5, 3 (2010) 48-54.
121. Sriamornsak P., Thirawong N., Korkerd K. Swelling erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets. *Eur. J. Pharm. & Biopharm.* 66 (2007) 435- 450.
122. Stithit, S., Chen, W., Price, J.C., 1998. Development and characterization of buoyant theophylline microspheres with near zero order release kinetics. *J. Microencapsul.* 15, 725–737.
123. Stokke, B. T., Draget, K. I., Smidsrod, O., Yuguchi, Y., Urakawa, H., & Kajiwara, K. (2000). Small-angle X-ray scattering and rheological characterization of alginate gels. 1. Calcium alginate gels. *Macromolecules*, 33(5), 1853–1863.
124. Strübing S., Abboud T., Vidor Contri R., Metz H., Mäder K. New insights on poly (vinyl acetate)-based coated floating tablets: Characterisation of hydration and CO2 generation by benchtop MRI and its relation to drug release and floating strength. *Eur. J. of Pharm. and Biopharm.* 69 (2008) 708–717.



125. Sultana S., Talegaonkar S., Singh D., Ahmad R., Manukonda V., Bhatnagar A., Ahmad F.J. An approach for lacidipine loaded gastroretentive formulation prepared by different methods for gastroparesis in diabetic patients. *Saudi Pharm. J.* (2013) 21, 293–304.
126. Sungthongjeen S., Sriamornsak P., Puttipipatkachorn S. Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation. *Eur. J. of Pharm. and Biopharm.* 69 (2008) 255–263.
127. SUÑE Negre, José María. (). “Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración
128. SWARBRICK, James, Hoffman A., Qadri B.A. (2007) “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology” V3. 3ra ed. Editorial Informa healthcare. New York. USA Pág. 1083, 1102, 1850-1860.
129. Szakonyi G., Zekó R. Prediction of oral disintegration time of fast disintegrating tablets using texture analyzer and computational optimization. *Int. J. Pharm.* 448 (2013) 346-353.
130. Tadros M.I. Controlled – release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: Development, optimization and *in vitro* – *in vivo* evaluation in healthy human volunteers. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 74 (2010) 332 – 339.
131. Takasaki H., Yonemochi E., Messerschmid R., Ito M., Wada K., Terada K. Importance of excipient wettability on tablet characteristics prepared by moisture activated dry granulation (MADG). *Int. J. of Pharm.* 456 (2013) 58–64.
132. Timmins P. et al. Optimisation & Characterization of a pH – independent Extended – release Hydrophilic Matrix Tablet. *Pharm. Dev. & Tech.*, 2 (1), 25 – 31, 1997.
133. TORTORA, Gerard J. (2010). “Principios de Anatomía y Fisiología”. 11va ed. Editorial Médica Panamericana. Ciudad de México, México. Págs. 914-919.
134. Ullah I. et al., *Pharm. Technol.* 1987; 11 (9), 48 – 54.
135. Ullah I. et al., *Pharm. Technol.* 33; 11 (2009), 62 – 70.
136. Urquhart, J.; Theeuwes, F. Drug Delivery System Comprising a Reservoir Containing a Plurality of Tiny Pills. US Patent 4,434,153, February 28, 1984.
137. Varma, M.V.S., Kaushal, A.M., Garg, A., Garg, S., 2004. Factors affecting mechanism and kinetics of drug release from matrix based oral controlled drug delivery systems. *Am. J. Drug Deliv.* 2, 43 – 57.
138. Villafuerte Robles, L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Rev. Mex. de Cienc. Farm.*, vol. 42, núm. 1, enero-marzo, 2011, pp. 18-36.
139. VILLALOBOS Pérez, José de Jesús. (2012). “Gastroenterología”. 6ta ed. Editorial Méndez editores. Ciudad de México, México. Pág.
140. Viswanathan N.B., Thomas P.A., Pandit J.K., Kulkarni M.G., Mashelkar R.A., Preparation of non – porous microspheres with high entrapment efficiency of proteins by a (water – in – oil) – in – oil emulsion technique. *J. Control. Release*, v.58, p. 9 – 20, 1999.
141. Wesselingh, A., 1993. Controlling diffusion. *J. Control Release* 24, 47–60.
142. WISE Donald, Lee (2000) “Handbook of pharmaceutical controlled release technology”. Editorial Marcel Dekker. New York U.S.A. Pág. 1 – 30, 65 – 88, 183 – 210, 255 – 270, 431 – 460.
143. Yin X., Li H., Guo Z., Wu L., Chen F., de Matas M., Shao Q., Xiao T., York P., He Y., Zhang J. Quantification of Swelling and Erosion in the Controlled Release of a Poorly Water – Soluble Drug Using Synchrotron X – ray Computed Microtomography. *The AAPS J.* Vol. 15, Núm. 4. (2013) 1025 – 1034.
144. Ying-Chen Chen, Hsiu-O Ho, Tzu-Yu Lee, Ming-Thau Sheu*. Physical characterizations and sustained release profiling of gastroretentive drug delivery systems with improved floating and swelling capabilities. *Int. J. of Pharm.* 441 (2013) 162– 169.



145. Yoshida V.M.H., Oliveira Junior J.M., Gonçalves M.M., Carvalho Vila M.M.D., Vinícius Chaud M. Development and evaluation of a floating multiparticulate Gastroretentive System for Modified Release of AZT. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* Vol. 12, Núm. 2. (2011) 658 – 664.
146. Zhang C., Xu M., Tao X., Tang J., Liu Z., Zhang Y., Lin X., He H., Tang X. A floating multiparticulate system for ofloxacin based on a multilayer structure: *In vitro* and *in vivo* evaluation. *Int. J. of Pharm.* 430 (2012) 141– 150.
147. Zuleger S., Fassihi R., Lippold B.C. Polymer particle erosion controlling drug release. II. Swelling investigations to clarify the release mechanism. *Int. J. Pharm.* 247 (2002) 23 – 37.

Referencias electrónicas

1. ARMEPSA S.A. de C.V. <http://www.armepsamx.com/> Recopilado el 28 de enero de 2016.
2. Brookfield. <http://www.brookfieldengineering.com/download/files/textureapps.pdf> Recopilado 25 de febrero de 2016.
3. Brookfield. <http://www.viscometers.org/PDF/Brochures/texture/CT3Brochure.pdf> Recopilado el 25 de febrero de 2016.
4. Brookfield. http://www.viscometers.org/PDF/Brochures/texture/What_Is_Texture.pdf Recopilado el 25 de febrero de 2016.
5. Carver Press http://www.carverpress.com/benchtop_manual_standard_presses.html Recopilado en julio de 2015.
6. Chuan Chu – Maquinaria farmaceutica y equipo de empaque <http://chinapharm-equipment.com/single-tablet-press-machine.html> Recopilado en julio de 2015.
7. Colorcon. <http://www.yf115.com/web/colorcon/Productxx.aspx?ProductId=313>. Recopilado: el 8 de noviembre de 2015.
8. Colorcon. Pigmented Film Coatings Help Reduce Medication Mix – Ups In – Line and In – Use. *Epm Magazine*. Publicado 12 de julio de 2013. <http://www.epmmagazine.com/technology/pigmented-film-coatings-help-reduce-medication-mix-ups/> Recopilado 8 de noviembre de 2015.
9. Edeltec <http://edeltec.com/farmaceutico/> Recopilado el 28 de enero de 2016.
10. Empresa CIMA. <http://cimapharma.com/en/solids/#tab-id-5> Recopilado el 18 de enero de 2016.
11. Empresa Natoli. <https://natoli.com/posters/> Recopilado el 20 de febrero de 2016.
12. Equinox Graphics. Gaviscon – Mode of action animation. <https://www.youtube.com/watch?v=d3X0gurRdhg> y <http://www.e-nox.net/> Recopilado 14 de febrero de 2016.
13. Freund Vector. Granurex® Technology. <http://www.freund-vector.com/technology/fluidbedrotor.asp> Recopilado 26 de enero de 2016.
14. Intec Pharma. Accordion Pill. <https://www.youtube.com/watch?v=1qJeFrwkonc> Recopilado: 15 de febrero de 2016.
15. Look for Diagnosis. http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Pectinas&lang=2 Recopilado 17 de enero de 2016.
16. Meital, Zilberman. Microspheres. <http://www2.tau.ac.il/nano/researcher.asp?id=adfjdejg> Recopilado: 02 de febrero de 2016.
17. Miinea L.A., Mehta A., Kallam M., Farina J.A., Deorkar N. Evaluación y características de un nuevo excipiente funcional para compresión directa. *Pharm. Tech.* en español. Vol. 9, Núm. 2. Publicación mayo 2011 – junio 2011. http://www.pharmatechespanol.com.mx/revista/25.volumen_9_numero_2#articulos Recopilado 14 octubre de 2015.
18. Neelikon. <http://www.neelikon.com/es/pharmacol.htm> Recopilado: 14 diciembre 2015.



19. Oliva i Herrera, Mireia. Compresión. Universidad de Barcelona. Publicado 29 de enero de 2010. <http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.08-COMPRESSIO.pdf> Recopilado 27 de enero de 2016.
20. PARK, Kinam. <http://kinam.com/Lectures/363/9.Mechanisms.pdf> Recopilado: 26 de septiembre de 2015.
21. Pharma tips. Introduction of Tablet manufacturing process. Publicado 11 de mayo de 2011. <http://pharmatips.doyouknow.in/Articles/Pharmaceutics/Tablet/Introduction-Of-Tablet-Manufacturing-Process.aspx> Recopilado: 27 de enero de 2016.
22. Pires A., Fortuna A., Alves G. and Falcao A. Intranasal Drug Delivery: How, Why and What for?. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2009; 12(3): 288 – 311. www.cspsCanada.org Recopilado: 29 de septiembre de 2015.
23. Ruiz M. Fisiología creativa. Sistema digestivo. Publicado en septiembre de 2014. http://fisiologiaparalavida.blogspot.com/2014_09_01_archive.html Recopilado. 03 de agosto de 2015.
24. San José. Functional Medicine. <http://sanjosefuncmed.com/gastritis> Recopilado: 15 de enero de 2016.
25. Sivakumar S. Digestion. <http://www.sivabio.50webs.com/digestion.htm> Recopilado: 15 de enero de 2016.
26. Smewing, Jo. Texture Anaylisis in action: the bilayer tablet shear rig. Texture Analysis Professionals Blog Publicado el 9 de julio de 2015. <http://textureanalysisprofessionals.blogspot.com/2015/07/texture-analysis-in-action-bilayer.html> Recopilado el 29 de febrero de 2016.
27. Thone, Gerard. Moisture Activated Dry Granulation. A low cost / high efficiency approach to wet granulation. FMC BioPolymer. <http://www.phexcom.cn/uploadfiles/200899112520480.pdf> Recopilado: 02 de agosto de 2015.
28. Universidad de Tecnológica de Pererira. <http://blog.utp.edu.co/internaumana/files/2010/10/Fisiologia-gastrointestinal.pdf> Recopilado: 13 de noviembre de 2015.
29. V.M. Industries India http://tableting.in/common_tablet_shapes.jpg Recopilado el 28 de enero de 2016.