



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**DESARROLLO DE UN PROCESO PARA PRODUCIR CO-PROCESADOS
FORMADOS POR ENSAMBLAJE DE NANOPARTÍCULAS Y EXCIPIENTES
FARMACÉUTICOS.**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Luis Eduardo Serrano Mora

Dr. David Quintanar Guerrero
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México
Enero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dra. Susana Elisa Mendoza Elvira
Primer vocal	Dra. Helgi Helen Francisca Jung Cook
Segundo vocal	Dr. Francisco Hernández Luis
Tercer vocal	Dr. Jaime Pérez Villanueva
Secretario	Dra. Elizabeth Piñón Segundo

El presente trabajo se desarrolló bajo la dirección del Dr. David Quintanar Guerrero en el laboratorio L-323 de Posgrado en Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 de la Universidad Nacional Autónoma de México.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, la cual a lo largo de mi formación académica fue un hogar más, por permitirme ser parte de esta gran casa de estudios de la cual me siento orgulloso.

Al CONACYT por la beca 576569 otorgada para realizar mis estudios de maestría

Al Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología, por el apoyo económico brindado a través de su Programa de Becas-Tesis.

A mi tutor, el Dr. David Quintanar Guerrero por el apoyo y confianza otorgado lo largo de este proceso, a quien admiro por su gran trayectoria.

A los miembros del jurado por sus observaciones y consejos que enriquecieron esta tesis.

Dedicatorias

A mis padres

Verónica mora Samperio y Luis Eduardo Serrano Galván.
Quienes con su apoyo, comprensión y lucha constante me han enseñado que todo es posible lo que uno se propone y que a pesar de los tropiezos siempre siguen creyendo en mí.

A mis abuelos

Modesto Serrano Ramírez
Por ser mi mejor amigo, siempre escucharme, darme tu apoyo incondicional y a pesar de las fallas nunca dejar de creer en mí. Eres la mejor persona que podre conocer.

Gloria Galván Ruiz
Por sus palabras de apoyo y ánimos a lo largo de esta etapa,

A Laura Gisela González Iglesias

Por brindarme tú apoyo, comprensión y ser la mejor compañía a lo largo de esta etapa, hiciste que cada día a tu lado fuera diferente e inolvidable. Siempre serás parte de mi vida.

A mis amigos

A Arturo Gómez Arrucha, Manuel Martínez, Aldo Martínez, Martin Salcedo.
Por ser parte de este proceso desde antes de comenzar, porque la verlo causan motivación y orgullo por las grandes personas que son.

Javier Axosco, Ricardo Trejo
Por el tiempo estupendo que compartimos y seguimos compartiendo, por ser personas admirables y por su pasión hacia la investigación que motiva.

Jesús Rivera, Alejandro Martínez, Krizia Chico, Armando Martínez
Por ser compañeros, confidentes y principalmente amigos, por todos los momentos compartidos y el apoyo brindado desde la licenciatura hasta la maestría.

A mis compañeros de laboratorio

Esteban Camacho, Lizbeth Martínez, Citlalli Alonso, Gustavo Vidal, Mara Espinoza de los Monteros, Gilberto García, Oscar Escalona, Paulina Fuentes.
Por hacerme sentir parte de este gran laboratorio que es L-323, por todos los momentos divertidos y dramáticos, aprendí de cada uno de ustedes y siempre serán una parte importante en mi vida.

Contenido

1. Antecedentes	1
1.1 Formas farmacéuticas Orales de Liberación Sostenida	1
1.2 Modelo de Higuchi-Peppas	9
1.3 Proceso de manufactura de comprimidos	11
1.4 Compresión Directa	14
1.5 Compactación	17
1.6. Excipientes para formas farmacéuticas sólidas	19
1.6.1 Rutas o Fuentes de Nuevos Excipientes	20
1.7 Co-procesamiento de Excipientes	26
1.8 Técnicas de co-procesamiento	29
2. Justificación	34
3. Objetivo	34
3.1 Objetivo General	34
3.2 Objetivos Particulares	34
4. Hipótesis	35
5. Materiales	36
6. Procedimiento Experimental	37
6.1 Preparación de nanopartículas lipídicas sólidas	38
6.2 Obtención de los co-procesados a partir de diferentes excipientes funcionales	39
6.3 Caracterización del co-procesado en función de sus propiedades reológicas.	43
6.4 Evaluación de los comprimidos obtenidos.	46
6.5 Determinación del fármaco modelo (Clorhidrato de ranitidina).	47
6.7 Perfiles de disolución de clorhidrato de ranitidina	50
7. Resultados y Discusión	53
7.1 Tamaño de partícula de las nanodispersiones	53
7.2 Obtención de los co-procesados	54
7.3 Propiedades Reológicas	58
7.4 Evaluación de los comprimidos obtenidos.	72
7.5 Validación de método analítico	79
7.6 Perfiles de disolución de clorhidrato de ranitidina	86
7.7.-Micrografías	100
8. Conclusiones	103
9. Referencias	103

Resumen

Muchas empresas farmacéuticas se encuentran actualmente en la búsqueda de nuevas y mejores formulaciones para el suministro de fármacos, con el fin de superar las presiones de la reducción de precios derivadas de la venta de genéricos y de una competencia global muy fuerte, aún entre los fabricantes de productos genéricos. Los fabricantes y distribuidores de materias primas ofrecen continuamente nuevos excipientes que permiten el desarrollo de nuevas formas de dosificación, mejorando la eficiencia y reduciendo el costo de los medicamentos debido a las funcionalidades que le otorgan estos excipientes al principio activo. Actualmente, se reconoce el valor de los excipientes más que nunca y en particular los que presentan varias actividades o funciones.

Los excipientes funcionales dirigidos a la compresión directa deben proveer alta fluidez, buena compresibilidad bajo presión y excelente uniformidad cuando se mezclan con activos farmacéuticos u otros ingredientes

Sin embargo, para incrementar el uso de la compresión directa en el tableteado farmacéutico, son necesarios nuevos excipientes con excelentes propiedades de flujo y compresibilidad, los cuales puedan adaptarse a la variabilidad del principio activo. No obstante, esta no es una tarea fácil de lograr ya que mientras más comprimible es un material es menos fluido. La metodología más redituable es mejorar cierta funcionalidad de un excipiente existente utilizando nuevas técnicas de procesado, o combinándolo de manera sinérgica con otros excipientes comúnmente usados en el proceso de compresión.

Dentro de la funcionalidad que puede otorgar un excipiente existe un gran interés en la búsqueda de plataformas de liberación controlada debido a que los fármacos pueden alcanzar gran variedad de sitios en los cuales puede que se encuentren fuera de su intervalo terapéutico, que sean inactivos, o que su acción sea indeseada o nociva, y por tanto, con efectos secundarios negativos. Es por ello que se busca un método de liberación controlada, el cual trata de eliminar o reducir los efectos

secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco estable en el organismo.

En razón de lo anterior, ha emergido la necesidad de desarrollar nuevos excipientes co-procesados que presenten las bondades de los componentes individuales que los conforman y que controlen la administración del fármaco de manera controlada.

El propósito de este trabajo fue desarrollar un proceso para la obtención de excipientes formados mediante ensamblados de nanopartículas de Behenato de Glicerilo (Compritol® 888ATO), Etilcelulosa (Aquacoat®) y Polimetacrilatos (Eudragit® L 30 D-55) y Fosfato Dibásico de Calcio (Di-Tab™) o Celulosa Microcristalina (Avicel PH 102) como los excipiente funcionales para fines de compresión.

Una vez caracterizados los excipientes coprocesados, se evaluó su capacidad para controlar la liberación utilizando cómo fármaco modelo clorhidrato de ranitidina que ha sido reportado como un fármaco que requiere liberación controlada por vía oral y cuyo perfil de liberación puede ser fácilmente calculado a partir de sus parámetros farmacocinéticos (volumen de distribución (Vd), tiempo de vida media ($t_{1/2}$), dosis inicial (DI), dosis de mantenimiento (DM

1. Antecedentes

1.1 Formas farmacéuticas Orales de Liberación Sostenida

La ruta oral para la liberación de fármacos es típicamente considerada la preferida y la más conveniente forma de administración para el paciente. Los avances en la tecnología farmacéutica con respecto a la modificación de la liberación de formas farmacéuticas orales han sido ampliamente aceptados, comparadas con las formas farmacéuticas convencionales de liberación inmediata, dado que una modificación en la velocidad de liberación del fármaco, resulta en un mayor cumplimiento del paciente con su tratamiento debido a un régimen de dosificación más cómodo.

Los sistemas de liberación controlada son considerados adecuados para fármacos con tiempos de vida media cortos, los cuales requieren de múltiples dosis. Los sistemas de liberación tradicionales son caracterizados por tener una liberación inmediata y la necesidad de múltiples dosis, lo cual provoca que la concentración del fármaco en plasma sea fluctuante, esto generó la necesidad de desarrollar una formulación con el control de liberación, que mantenga uniformes los niveles en sangre [1].

Numerosas formas orales de liberación sostenida tales como sistemas controlados por membranas, matrices con polímeros solubles e insolubles o ceras, así como de sistemas osmóticos han sido desarrolladas y ampliamente investigadas. Sin embargo generar tales sistemas requiere de ciertas consideraciones, por ejemplo la vida media y la acción farmacológica del fármaco [2] [3]

El objetivo de los sistemas de liberación controlada al considerar los inconvenientes de la dosificación y fluctuación de la concentración del fármaco en plasma en sistemas de liberación convencionales son los siguientes [4].

- I. Liberación uniforme del fármaco sobre un periodo prolongado de tiempo.
- II. Reduce la frecuencia de dosis.
- III. Menor fluctuación de los niveles sanguíneos.

Problemas durante la administración múltiple [5] [6] [1]

- I. El inapropiado intervalo entre dosis
- II. La fluctuación de la concentración plasmática del fármaco debido a la vida media del activo.
- III. Toxicidad provocada por altas concentraciones de fármaco como consecuencia de una mala frecuencia dosificación.
- IV. Inconveniente por el paciente, lo cual puede resultar en el incumpliendo del tratamiento.

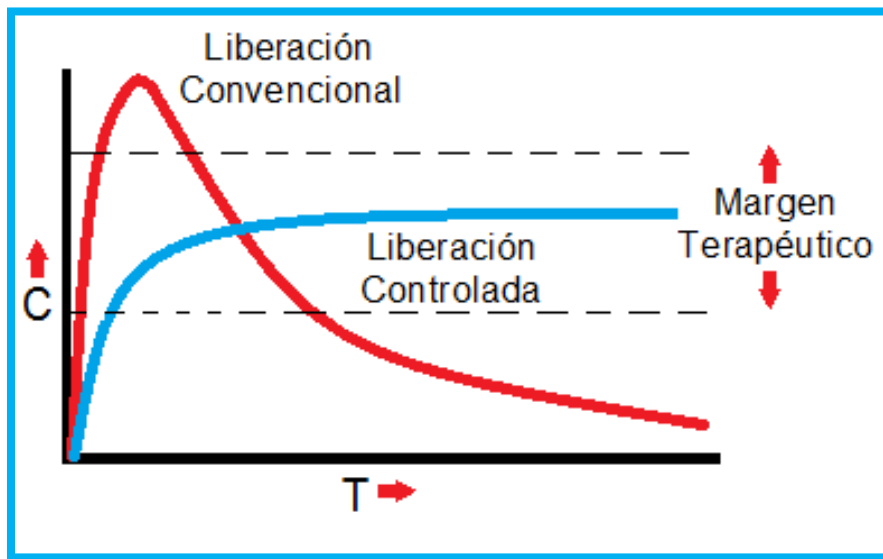


Figura 1 Comparación de perfiles de liberación de una forma convencional y controlada.

1.1.1 Parámetros para Formulaciones Sólidas de Liberación Controlada

Los parámetros fisicoquímicos para la selección del fármaco que será formulado en formas de liberación controlada, incluyen principalmente el conocimiento sobre el mecanismo de absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal, peso molecular del fármaco, solubilidad a diferentes pH y el coeficiente de partición aparente (Tabla 1) [1][7][8].

Tabla 1.- Parámetros Fisicoquímicos para la selección del fármaco

Parámetro	Valor Optimo
Peso molecular	<1000 Daltons
Solubilidad	>0.1mg/ml para pH=1 - 7.8
Coefficiente de partición aparente	Alto
Mecanismo de absorción	Difusión
Capacidad de absorción	Todo el tracto gastrointestinal
Liberación	No debe estar influenciada por pH y Enzimas

De igual forma los parámetros farmacocinéticos para la selección del fármaco incluyen: vida media de eliminación, depuración total, biodisponibilidad absoluta, y las concentraciones al estado estacionario (Tabla 2).

Tabla 2.- Parámetros Farmacocinéticos para la selección del fármaco.

Parámetro	Observación
Vida media de eliminación	Preferentemente entre 2 a 8 horas
Depuración total	No debe ser dependiente de la dosis
Constante de eliminación	Requerido para el diseño
Volumen aparente de distribución	Volúmenes de distribución grandes y Dosis más grandes serán requeridas
Biodisponibilidad absoluta	Debe ser 75% o mas
Velocidad de absorción intrínseca	Debe ser más grande que la velocidad de liberación,
Concentraciones terapéuticas	Concentración al estado estacionario más bajo y pequeño que el volumen de distribución.

I. Virtudes clínicas de sistemas de liberación controlada [1] [7] [8]

1. Disminución de los efectos secundarios locales y sistémicos:
 - Reduce la irritación gastrointestinal.
2. Mejora la utilización del fármaco:

- Reducción de la cantidad de fármaco usada.
 - Mínima acumulación sobre administraciones crónicas.
3. Mejora la eficiencia en el tratamiento:
 - Terapia optimizada
 - Menor reducción en la actividad del fármaco en uso crónico.
 4. Mayor cumplimiento del tratamiento por parte del paciente:
 - Menor frecuencia de dosis
 - Reducción de dosis nocturnas
 5. Economía para los pacientes e industria farmacéutica:

II. Virtudes comerciales [9] [1]

1. Posibilidad de innovación/ liderazgo tecnológico.
2. Extensión del ciclo de vida del producto.
3. Diferenciación del producto.
4. Expansión del mercado.
5. Extensión de la patente.

2.1.2 Factores farmacocinéticos y farmacodinámicos que afectan la liberación en formas farmacéuticas orales

i) Vida media

Los fármacos con vida media de 2-8 horas son considerados adecuados para formas de administración de liberación controlada, dado que esto puede reducir la frecuencia de dosificación. Sin embargo, para aquellos principios con vidas demasiado cortas esto suele ser una problemática, ya que es necesaria una excesiva cantidad de activo en cada unidad de dosificación para mantener las concentraciones, provocando que la forma farmacéutica sea su propia limitante [1] [10].

ii) Absorción

La velocidad de absorción de un fármaco puede ser un factor importante en la cinética de eliminación y para los fármacos que son absorbidos mediante transporte activo, la absorción se ve limitada por el intestino [1] [10].

iii) Distribución

La distribución de fármacos fluctuante puede ser un factor importante en la cinética de eliminación dado que no solamente reduce la concentración de fármaco en circulación sino que también puede ser limitante en la velocidad de su equilibrio en sangre y tejidos extravasculares, consecuentemente el volumen de distribución aparente asume diferentes valores conforme a la disposición del fármaco en función del tiempo. Por este motivo es importante conocer la disposición del fármaco antes de diseñar productos de liberación controlada [1] [10].

iv) Metabolismo

La conversión metabólica de un fármaco es un factor importante en el desarrollo de sistemas de liberación controlada debido al tiempo, la tasa y el grado metabólico que presente dicho activo [1] [10] [11].

1.1.3 Propiedades Relevantes del Fármaco para Formulaciones de Liberación Sostenida.

i) Tamaño de Dosis

Una dosis de 500-1000mg es considerada máxima para una forma de administración convencional. Esto también es válido para formas de liberación controlada, debido que el alto contenido de activo es considerado como un parámetro para la seguridad del paciente haciendo énfasis en aquellos fármacos con un estrecho margen terapéutico [1] [12] [13].

ii) Ionización, pKa y solubilidad acuosa

La difusión a través de la membrana es crucial para el efecto terapéutico deseado por tal motivo el fármaco deberá estar disuelto, factores como la ionización y el pKa son de gran importancia en este proceso [1] [10] [14]

iii) Coeficiente de Partición

La biodisponibilidad de un fármaco es ampliamente influenciada por el coeficiente de partición, dado que las membranas biológicas son de naturaleza lipófila, el transporte de un fármaco a través de esta depende en gran medida del coeficiente de partición del mismo. Los fármacos que tienen un bajo coeficiente de partición son considerados como pobres candidatos para formulaciones de liberación controlada [1][12] [13].

iv) Estabilidad del Fármaco

Cuando los fármacos son administrados oralmente, estos pueden sufrir hidrólisis y degradación enzimática. En este caso, si el fármaco es inestable en el estómago, se prefieren los sistemas de liberación que provean una dosificación por un periodo de tiempo extendido, en contraste con aquellos fármacos inestables en intestino los cuales presentan problema de una menor biodisponibilidad [1] [12] [13] [15].

1.1.4 Diseño de sistemas orales de liberación controlada

La ruta de administración oral como ya se ha mencionado anteriormente, es la más popular, sin embargo, varios parámetros se deben tener en cuenta antes de formular dichas formas farmacéuticas de liberación controlada entre las cuales se encuentran pH en tracto gastrointestinal, la motilidad gastrointestinal, el sistema enzimático y el efecto de la forma de administración y del fármaco. La mayoría de

las formas farmacéuticas sólidas de liberación controlada siguen los mecanismos de difusión, disolución o la combinación de ambos con el fin de producir una lenta liberación del fármaco a una velocidad predeterminada [16].

Métodos que mantienen un sistema de liberación sostenida [17] [1].

1. Sistemas de liberación controlada por disolución
2. Sistemas de liberación de controlada por difusión.
3. Sistemas de liberación controlada por disolución y difusión.

1. Sistemas de liberación controlada por disolución

Estos sistemas son en general fáciles de formular. El fármaco es incorporado en un sistema que tiene una velocidad baja de disolución, los sistemas de liberación controlada por disolución pueden ser clasificados en dos tipos [18] [19] [20] [21] [22] [23]

a) Sistemas Matriciales

Los sistemas de disolución matricial son conocidos como monolíticos dado que el fármaco presente es completamente disperso en la matriz, la cual controla la liberación del fármaco.

Están hechos principalmente de ceras por ejemplo cera de abeja, carnauba, aceite de castor etc. y toman un papel importante en el control de la velocidad de liberación mediante la penetración de fluido dentro de la matriz, alterando la porosidad del comprimido, disminuyendo su humectación y así provocando una velocidad de disolución más lenta. La liberación del fármaco a menudo es de primer orden a partir de estas matrices [18] [19] [20] [21] [22] [23].

b) Sistemas Reservorio

En los sistemas tipo reservorio, el fármaco está recubierto o encapsulado usando materiales de lenta disolución como celulosa, polietilenglicol y ceras. Estos sistemas pueden ser capsulas o comprimidos, la solubilidad y el grosor del recubrimiento juegan un papel importante en la velocidad de liberación del fármaco [18] [21] [22] [23].

2.-Sistemas de liberación controlados por difusión y disolución

En este tipo de sistemas, el fármaco es incorporado en una membrana la cual es parcialmente soluble en agua. La disolución de la matriz se produce debido a la formación de poros los cuales permiten que el medio entre en esta, lo que resulta en la disolución del fármaco en la membrana, seguido de la difusión del fármaco disuelto del sistema. Ejemplo de tales sistemas es la combinación de etilcelulosa con polivinilpirrolidona o metilcelulosa [21] [22] [23] [24].

3. Sistemas de liberación controlados por difusión

En sistemas de liberación por difusión, el paso limitante es la difusión la cual se controla mediante un fenómeno de difusión del compuesto, directamente a través de la estructura molecular del polímero o a través de macro o microporos. En estos sistemas, la velocidad de liberación del fármaco nunca sigue una cinética de orden cero, debido a que la distancia de la trayectoria en la difusión incrementa con el tiempo conforme el fármaco presente en la matriz insoluble se agote.

El mecanismo del proceso de difusión muestra el movimiento de moléculas de fármaco de una región de más alta concentración a una región de menor concentración. El flujo de un fármaco a través de una membrana en dirección a una zona de menor concentración está dada por la ley de Fick:

$$J = -D \frac{dc}{dt}$$

Donde:

J= flujo del fármaco a través de una membrana a favor del gradiente de concentración.

D= coeficiente de difusión del fármaco.

dc/dt= Cambio en la concentración del fármaco en la membrana.

Mientras que el fármaco presente en una matriz insoluble en agua, deba difundir a través de la membrana, la velocidad de liberación estará dada por:

$$dm = \frac{ADK\Delta C}{dtL}$$

Donde:

A= área.

D= coeficiente de difusión del fármaco.

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

L=longitud de la trayectoria de difusión.

ΔC = diferencia de concentración a través de la membrana.

Es muy común que los dispositivos de difusión controlada exhiban una velocidad de liberación diferente de orden cero, debido a un aumento de la resistencia difusional y una disminución de la superficie efectiva de difusión, conforme se va liberando el fármaco [21] [22] [23].

La velocidad de liberación depende de la velocidad de la difusión del fármaco a través de la matriz y no sobre la velocidad de disolución del sólido. La ecuación de Higuchi comúnmente describe la cesión de principios activos desde sistemas matriciales homogéneos, para un sistema tridimensional homogéneo, el cual se libera en una sola dirección.

1.2 Modelo de Higuchi-Peppas

El efecto de la porosidad en la liberación de fármacos a partir de una matriz insoluble se estudió por Higuchi, el cual utiliza un enfoque de pseudo- estado estacionario,

que es válido para los sistemas que contiene inicialmente un gran exceso de fármaco (carga de fármaco >> solubilidad del fármaco).

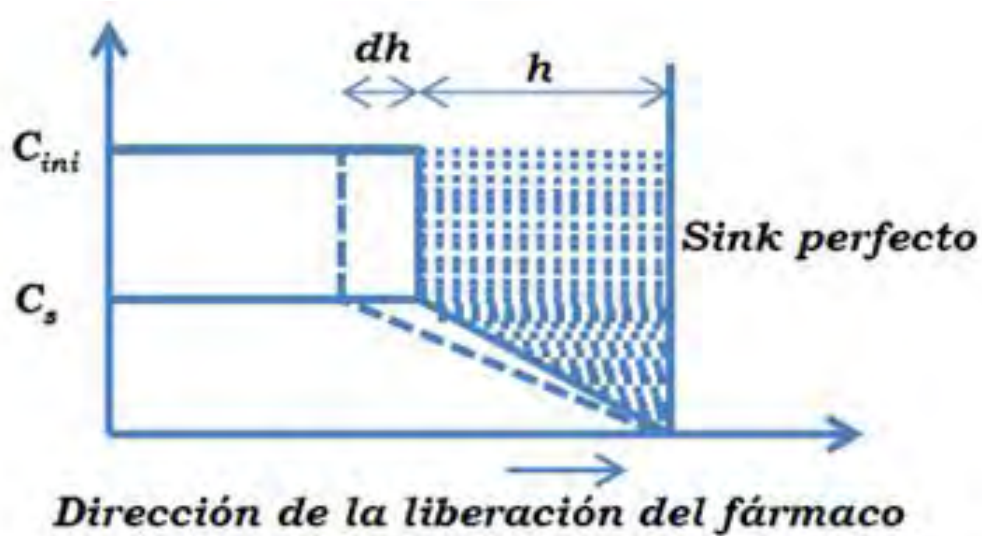


Figura 2 Consideraciones de Higuchi para un sistema de matriz.

Es en 1961 cuando Higuchi publica probablemente la más famosa ecuación matemática utilizada para describir la velocidad de liberación controlada de un fármaco (Figura 2), la ecuación del modelo básico es la siguiente

$$Mt = A[D(2C_0 - C_s)C_s * t]^{1/2} \text{ para } C_0 > C_s$$

Esta ecuación la podemos expresar como la fracción de masa liberada

$$\frac{Mt}{M_\infty} = k * t^{1/2}$$

Siendo $k = [D(2C_0 - C_s)C_s]^{1/2}$, la constante de velocidad, donde Mt es la cantidad absoluta de fármaco liberado al tiempo (t), A el área superficial del sistema de liberación controlada, expuesto al medio de liberación, D es el coeficiente de difusión del fármaco en el medio, C_0 es la concentración inicial del fármaco en el sistema matricial, C_s es la solubilidad del fármaco en el medio polimérico, M_∞ la

cantidad total del fármaco liberado a tiempo infinito, la cual deberá corresponder a la cantidad total incorporada dentro del sistema a $t=0$ y k es una constante que tiene en cuenta las variables de diseño del sistema. [25]

Por otro lado, Korsmeyer y Peppas propusieron un modelo matemático que es generalmente lineal para valores de $Mt/M_{\infty} > 0.6$. Este modelo intenta explicar mecanismo de liberación de la matriz, y no es más que una forma generalizada de la ecuación de Higuchi que se expresa como:

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = k * t^n$$

Donde k es la constante de velocidad de liberación que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación y n es el exponente que indica el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación del fármaco.

El valor del exponente n brinda información sobre la cinética de liberación del fármaco, por lo que si n es igual a 0.5, la liberación del fármaco tiene lugar a través de un fenómeno de difusión de tipo Fickian (modelo matemático de Higuchi), si n toma valores entre 0.5 y 1 indica que la liberación del fármaco es debida a un mecanismo de difusión no Fickiana o anómalo y cuando n es igual a 1, el mecanismo de liberación del fármaco depende del proceso de relajación de las cadenas poliméricas [26].

1.3 Proceso de manufactura de comprimidos.

Los comprimidos son una de las formas de dosificación de mayor preferencia debido a las ventajas que presenta, tales como conveniencia por parte del paciente, exactitud de dosis, fácil manufactura y su bajo costo de producción. Es por estos aspectos que son las formas farmacéuticas más populares en la industria farmacéutica.

La importancia del proceso tecnológico para la elaboración de comprimidos, hace que estos puedan clasificarse según el método de obtención, por granulación o compresión directa (Figura 3), sin embargo en los últimos años la industria farmacéutica se ha inclinado hacia el uso del método de compresión directa. Esto debido a la simplicidad y costo-beneficio del proceso lo que ha provocado su posicionamiento como una atractiva alternativa a las tecnologías tradicionales de granulación [27].



Figura 3.-Proceso de manufactura de comprimidos

Desde que los procesos de compresión fueron introducidos en el año de 1840 numerosos cambios han tenido lugar, entre los cuales se encuentran los cambios en el proceso de manufactura de los comprimidos, incluyendo los establecimientos, los estrictos requerimientos regulatorios para los materiales que deben ser usados, los requerimientos de estabilidad así como el desarrollo de máquinas de alta eficiencia de compresión que pueden producir de 100,000-200,000 tabletas por hora

[28]. Tales desarrollos han afectado negativamente el proceso de manufactura dado que el número de materiales que cumplen dichos requerimientos regulatorios y tecnológicos han decrecido sustancialmente [29].

Los comprimidos consisten de un principio activo y excipientes, para los cuales sus propiedades tales como fluidez, compresibilidad y potencial de dilución tienen una alta influencia en los procesos unitarios de la compresión, sin embargo ninguno de estos posee todas las propiedades físico-mecánicas requeridas para el desarrollo de un proceso de fabricación.

El proceso de compresión directa está directamente influenciado por las propiedades físico-mecánicas de los excipientes (Tabla 3), las cuales aseguran un proceso exitoso y robusto. [30]

Tabla 3. Requerimientos ideales para el proceso de compresión directa

Requerimientos Ideales	Ventajas	Limitaciones
Buena fluidez	Producción rentable	Segregación
Buena compresibilidad	Mayor estabilidad de API	Variación en funcionalidad
Potencial de dilución	Mayor disolución	Bajo potencial de dilución
Manejabilidad	Menor desgaste y deterioro de matrices y punzones	Manejabilidad
Estabilidad	Simple validación	Pobre compresibilidad de API
Control del tamaño de partícula	Bajo riesgo de contaminación microbiana	Sensibilidad a los Lubricantes.

La continua popularidad de formas farmacéuticas sólidas, el complicado desarrollo de nuevos excipientes químicos, así como el incremento del uso de el proceso de compresión directa y la falta de excipientes que cumplan con todos los requerimientos de funcionalidad, da como resultado una importante área de oportunidad en el desarrollo de nuevos excipientes con propiedades multifuncionales.

1.4 Compresión Directa

La manufactura de comprimidos mediante compresión directa ha incrementado sobre los años, dado que ofrece ventajas sobre los otros procesos de manufactura, como lo es la granulación húmeda, esto como consecuencia de su alta eficiencia [31].

Al formular comprimidos mediante compresión directa, la elección del diluyente es extremadamente crítico. Este debe cumplir con ciertos requerimientos como lo son una buena funcionalidad como aglutinante y además presentar una buena capacidad de flujo para lo cual es esencial: una buena distribución de tamaño de partícula que permita un mezclado eficiente, presentar compatibilidad con otros excipientes o fármacos y buena capacidad como diluyente para acarrear grandes cantidades de ingrediente activo. Actualmente, solo muy pocos materiales cumplen los criterios para permitirles ser clasificados como aglutinantes de compresión directa [4] [32].

La compresión directa es un proceso mediante la aplicación de presión a materiales que se encuentran en una cámara de compresión. Los eventos que se encuentran involucrados en el proceso de compresión son:

1. *Rearreglo*: las partículas se acomodan dentro de la cámara de compresión para ocupar los espacios interparticulares. [33] [34] [35] [36] [37] [38].
2. *Deformación*: cuando las partículas ya no pueden reacomodarse, el material comenzara a deformarse plásticamente. [33] [34] [35] [36] [37] [38].
3. *Compactación*: cuando el límite elástico del material es excedido, el material se deformara plásticamente o destructivamente (fragmentación o fractura vítrea). Cualquier mecanismo puede ocurrir y esto depende de las características del material, la velocidad de compactación, la fuerza de compresión, y el tamaño de partícula. La deformación plástica presenta una mayor cohesión debido al contacto entre partículas y la fragmentación produce nuevas superficies de contacto que favorecen una interacción más fuerte. [33] [34] [35] [36] [37] [38].

4. *Relajación*: una vez que la fuerza de compresión ha sido retirada de una masa comprimida (durante la retirada del punzón y eyección de la cavidad de la matriz) el comprimido se someterá a un proceso de relajación; si la fuerza elástica supera la resistencia a la tensión del comprimido, la integridad del compacto se verá afectada [33] [34] [35] [36] [37] [38].

Otro aspecto importante en los diluentes-aglutinantes de compresión directa es su capacidad de compresión, el cual es predominantemente determinado por las propiedades del material tales como su energía superficial y carácter de deformación. En la industria farmacéutica, la medida del cambio de porosidad como una función de la presión de compresión es ampliamente usada en la descripción del proceso de compresión de polvos explicada anteriormente [38] [39].

1.4.1 Ventajas de la Compresión Directa [4] [31] [32] [30].

1.-*Rentabilidad*. La primera ventaja del proceso de compresión directa sobre la granulación húmeda es el aspecto económico debido a que la compresión directa requiere menor número de operaciones unitarias. Esto significa menor equipamiento, menor consumo de energía, menor espacio, menor tiempo y menores horas hombre.

2.-*Estabilidad*. La compresión directa es adecuada para principios activos sensibles a la humedad o calentamiento. Los cambios en los perfiles de disolución son menos probables que ocurran en comprimidos almacenados hechos por compresión directa que aquellos hechos por vía de granulación húmeda.

3.-*Rápida desintegración*. La rápida desintegración de los comprimidos provoca una mayor superficie de contacto con el medio de disolución, lo que conlleva a una mayor velocidad de disolución. Los comprimidos preparados por compresión directa desintegran dentro de partículas de principio activo en vez de gránulos, los cuales

directamente entran en contacto con el medio de disolución provocando una mayor velocidad de disolución.

4.-*Menor desgaste de punzones y matrices.* La alta presión de compactación involucrada en la producción de comprimidos por *slugging* o rodillos de compactación puede ser evitada si se usa la compresión directa y así la posibilidad de desgaste de punzones y matrices es menor.

5.-*Otras ventajas.* Como los ingredientes son procesados por un menor periodo de tiempo, la oportunidad de contaminación es baja. Debido a las pocas operaciones unitarias, la validación y los requerimientos para la documentación resultan más fácil. Además que debido a la ausencia de agua, la oportunidad de crecimiento microbiano es mínima.

1.4.2 Limitaciones de compresión directa [4] [31] [32] [30] [40] [41] [42].

A pesar del constante desarrollo tecnológico de principios activos y excipientes para procesos de compresión directa, aun se presentan diversas limitaciones en el proceso. Los principales problemas que se presenta en el uso de métodos de compresión directa son los siguientes:

1.-*Segregación.* La Compresión directa es más propensa a segregación debido a la diferencia en densidades de los excipientes y principios activos. La sequedad de los materiales durante el mezclado puede inducir cargas estáticas y permitir la segregación lo cual genera problemas de variación de peso y por lo tanto un contenido no uniforme.

2.-*Costo.* Los excipientes de compresión directa son especialmente producidos mediante secado por aspersión (*spray-drying*), secado en lecho fluido, secado en rodillos o co-cristalización. Por lo tanto, los productos son relativamente más costosos con respecto a los materiales convencionales.

3.-*Bajo potencial de dilución.* La mayoría de materiales de compresión directa pueden alojar solamente del 30-40% de ingrediente activos pobremente

compresibles como el acetaminofén lo que significa que el peso de un comprimido de 500 mg de acetaminofén deberá ser de más de 1300 mg.

4.- *Sensibilidad al lubricante.* Los lubricantes tienen más efectos adversos sobre los diluyentes, los cuales casi no presentan fractura o cizallamiento en compresión. Los efectos como la hidrofobicidad de los estereatos alcalinos pueden ser controlados mediante la optimización de tiempo de mezclado que va de 2 a 5 minutos.

5.- *Variación en la funcionalidad.* Hay una falta de conocimiento en algunas situaciones en las que el excipiente se comporta de diferente manera, dependiendo del proceso de manufactura. Por lo tanto hay una necesidad de un mayor control de calidad en la compra de materias primas para así asegurar su uniformidad en cada lote.

1.5 Compactación

Compresión y consolidación

Se requiere hacer la distinción entre los términos compresión y consolidación. La compresión se refiere a la reducción en volumen del material mediante la aplicación de una fuerza. Mientras que la consolidación se refiere a un incremento en la fuerza mecánica del material el cual resulta de interacciones partícula-partícula, durante la fase de consolidación las partículas de polvo adoptan un orden de empaquetamiento más eficiente. De esta forma la compactación involucra la compresión y consolidación de un sistema de dos fases (sólido-gas) [43] [44] [45].

Asimismo la compactibilidad es la capacidad que tiene un material para formar un comprimido compacto y duro, con resistencia a la deformación cuando se aplica una fuerza (figura 4).

Un incremento adicional de la fuerza lleva a la deformación y re-arreglo de las partículas. En este punto los tres principales modos de deformación son:

a) Deformación elástico o reversible

Modo de deformación en que el material regresa a su forma original después de retirar la fuerza que lo provoca.

Todos los materiales solidos cambian en forma/volumen cuando son sometidos a fuerzas mecánicas, quizá mejor expresado como la fuerza por unidad de área sobre la cual actúa, por ejemplo la presión, la mayoría de los materiales sufren deformación elástica en algún grado [43] [44] [45] [46] [47] [48].

b) Deformación platica o irreversible

La deformación plástica es un proceso dependiente del tiempo cuando el grado de deformación está relacionado con la tensión aplicada y el tiempo que dure la carga.

Típicamente los materiales sufren deformación plástica conforme la velocidad del equipo aumenta, debido a que hay menos tiempo de relajación [43] [44] [45] [46] [47] [48].

c) Fractura

Una vez que se excede el límite plástico del material, las partículas sufren fractura (fragmentación) si la fuerza de corte entre las partículas es mayor que su resistencia a la fractura. Bajo estas condiciones las partículas de mayor tamaño son cortadas y fragmentadas en partículas de menor tamaño, los comprimidos pueden resultar laminados o descabezados. Sin embargo, la laminación y descabezamiento puede reducirse si se disminuye la velocidad, fuerza de compresión o incrementando el tiempo de consolidación [43] [44] [45] [46] [47] [48].

Las propiedades finales de la tableta también son afectadas por los mecanismos de consolidación (formación de enlaces) de los polvos que están influenciados por su naturaleza, área superficial, distancia inter-particular, etc.

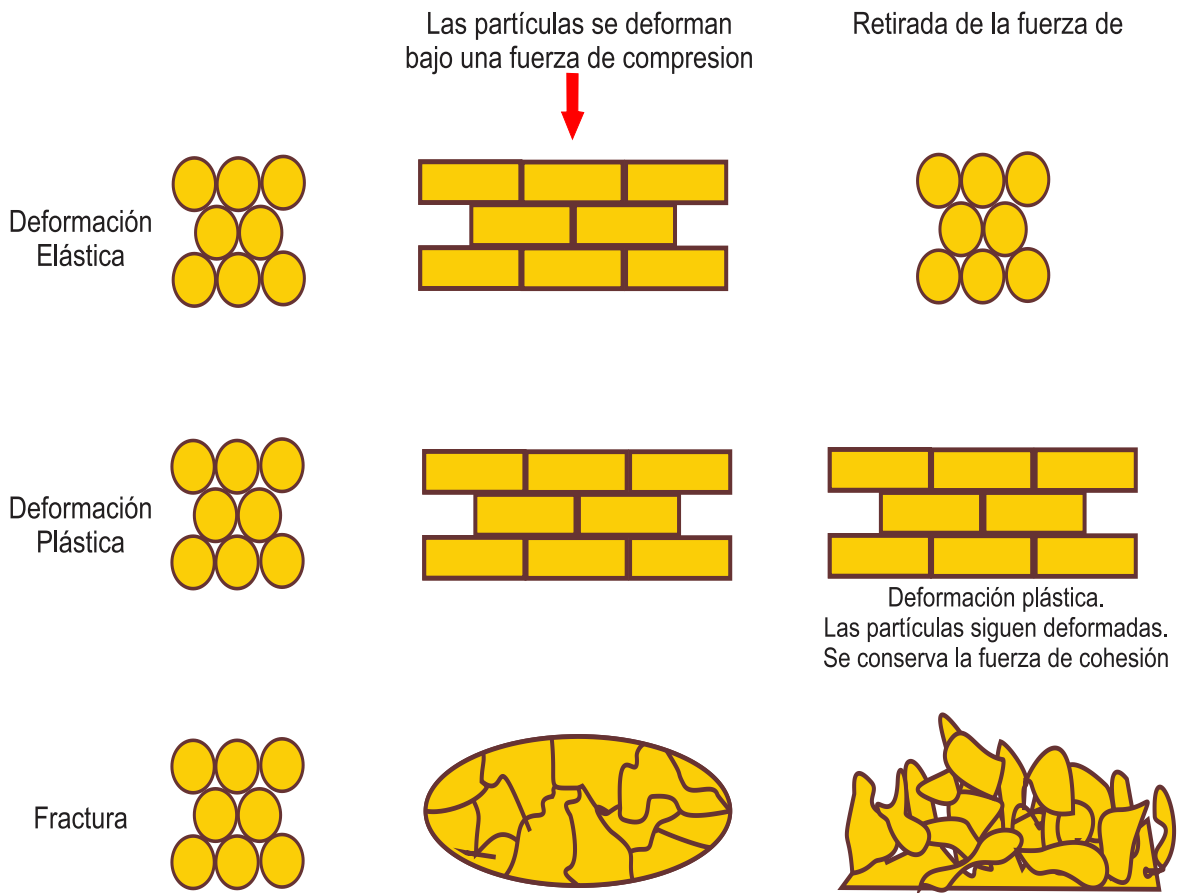


Figura 4.-Representación esquemática de la deformación elástica, plástica y fractura de las partículas durante la compresión [45] [50].

1.6. Excipientes para formas farmacéuticas sólidas

La industria de los excipientes hasta la fecha ha sido una extensión de la industria alimenticia, los cuales han ayudado a mantener un buen perfil de seguridad. El aumento de aspectos regulatorios conforme a pureza, seguridad y estandarización de excipientes ha catalizado la formación de un organismo, el Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos (CIEF). El CIEF es un consejo representado por los Estados Unidos, Europa y Japón los cuales han hecho esfuerzos para armonizar los requerimientos de pureza y pruebas de funcionalidad [49] [50].

El desarrollo de nuevos excipientes hasta la fecha ha sido impulsado por el mercado (es decir los excipientes son desarrollados en respuesta a la demanda en el

mercado) en lugar de ser impulsado por la comercialización (es decir los excipientes son desarrollados primero y la demanda del mercado se crea a través de estrategias de *marketing*) y no se ha visto mucha actividad en el desarrollo de nuevas entidades químicas como excipientes [49] [50] [51].

La primera razón por esta falta de nuevos excipientes químicos es el alto costo que envuelve el descubrimiento y desarrollo de excipientes. Sin embargo, con el incremento de nuevos fármacos con diferentes propiedades fisicoquímicas y estabildades, existe una creciente presión sobre los formuladores de buscar nuevos excipientes para lograr el efecto deseado [7] [52] [53] [54].

Otros factores que dirigen la búsqueda de nuevos excipientes son:

- i) La creciente popularidad del proceso compresión directa y la necesidad por un ideal diluyente-aglutinante que pueda substituir 2 o más excipientes.
- ii) El incremento de máquinas tableteadoras de alta capacidad. Las cuales requieren de la capacidad de buenos excipientes para mantener una buena compresibilidad y una baja variación de peso.
- iii) Defectos de los excipientes existentes tales como pérdida de la compactación de celulosa microcristalina sobre la vía húmeda, alta sensibilidad a la humedad y pobres llenados de la matriz como resultado de la aglomeración.
- iv) La falta de excipientes que direccionen la necesidad de pacientes específicos tales como esos con diabetes, hipertensión o sensibles a la lactosa o sorbitol.
- v) La habilidad para modular la solubilidad, permeabilidad o estabilidad de las moléculas de principio activo.
- vi) Las crecientes expectativas de desempeño de los excipientes para cumplir aspectos tales como la desintegración, disolución y biodisponibilidad.

1.6.1 Rutas o Fuentes de Nuevos Excipientes

Los excipientes con funcionalidad mejorada pueden ser obtenidos mediante el desarrollo de nuevos excipientes químicos, nuevos grados de los ya existentes y

nuevas combinaciones de materiales ya disponibles. Cualquier nuevo excipiente químico desarrollado debe someterse a varias etapas de regulación con el fin de abordar las cuestiones de seguridad y toxicidad, resultando en un proceso largo y costoso. En adición, los excipientes deben someterse a una fase de desarrollo genérico lo cual acorta su tiempo de exclusividad (Figura 5) [7] [52] [55].



Figura 5.-Línea de tiempo del desarrollo comparativo para formas farmacéuticas de un nuevo excipiente químico [61].

El desarrollo de nuevos grados químicos de excipientes ya existentes ha sido la estrategia más exitosa para el desarrollo de nuevos excipientes en las últimas décadas [56].

Una opción interesante es la combinación de excipientes disponibles para mejorar su funcionalidad. Muchas posibles combinaciones de excipientes pueden ser usadas para alcanzar las características físico-mecánicas deseadas. Sin embargo,

el desarrollo de tales combinaciones es un proceso complejo, dado que existe la posibilidad que uno de los excipientes interfiera con la funcionalidad del otro.

El desarrollo de excipientes mediante la combinación a nivel subpartícula, los llamados excipientes co-procesados han ido ganando gran interés. La ingeniería de partículas es un amplio concepto que implica la manipulación de parámetros de la partícula como lo son la forma, talla, y su distribución que se producen a nivel molecular es decir cambios polimórficos y politípicos. Todos estos cambios se reflejan en el nivel volumen (*Bulk*) que a su vez tienen influencia en las propiedades de flujo, compresibilidad, sensibilidad a la humedad y manejabilidad.

1.6.2 Ingeniería de partículas como fuente de nuevos excipientes

Las sustancias solidas son caracterizadas por tres niveles del estado sólido:

- a) Nivel Molecular
- b) Nivel Partícula
- c) Nivel Volumen (*Bulk*)

Estos niveles están estrechamente ligados el uno al otro, cualquier cambio en algún nivel se reflejara en los otros (Figura 6). El nivel molecular comprende el rearreglo de moléculas individuales en la red cristalina e incluye fenómenos como polimorfismo, pseudo-polimorfismo y estados amorfos. Nivel de partícula comprende propiedades de las partículas como forma, tamaño, área superficial y porosidad. El nivel volumen (*bulk*) está compuesto de un ensamblado de partículas y propiedades tales como fluidez, compresibilidad y potencial de dilución, los cuales son factores críticos en los excipientes. [57]

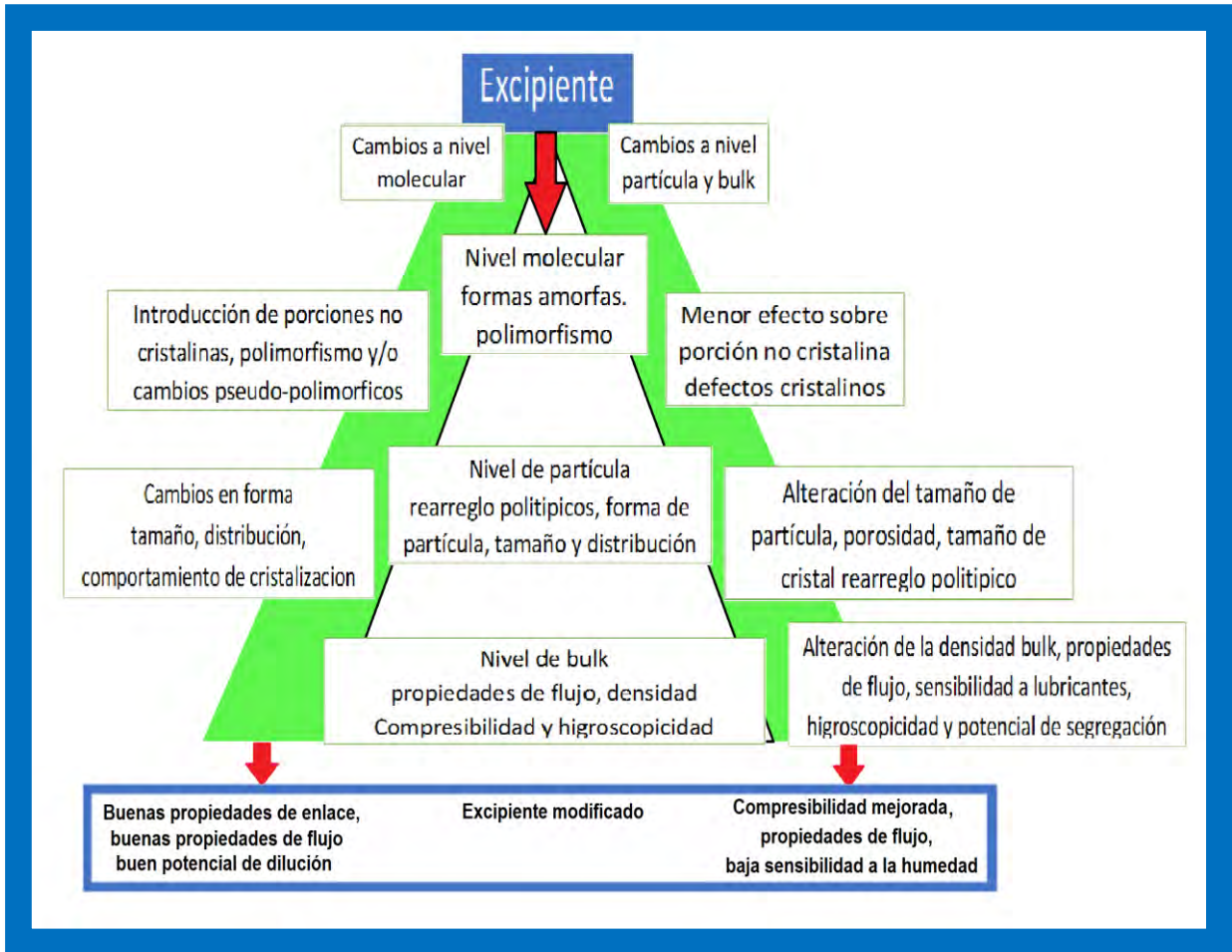


Figura 6.-Pirámide del estado sólido [55].

Esta conexión entre los niveles provee un marco de referencia a los científicos para el desarrollo de nuevos grados así como de nuevas combinaciones de excipientes ya existentes.

Las propiedades fundamentales de las partículas en estado sólido tales como morfología, tamaño de partícula, forma, área superficial, porosidad y densidad se ven reflejadas en la funcionalidad del excipiente, por ejemplo en su fluidez, compactibilidad, potencial de dilución, potencial de desintegración, potencial de lubricación. Por lo tanto, la creación de un nuevo excipiente debe comenzar con el diseño de la partícula que sea adecuada para la funcionalidad deseada.

La variación de la red cristalina se puede llevar a cabo mediante la modificación de ciertos parámetros tales como condiciones de cristalización y secado provocando la formación de partículas con diferentes comportamientos. Es también posible diseñar partículas sin afectar el nivel molecular como se observa en la Tabla 4.- Propiedades de partícula que tiene influencia en la funcionalidad del excipiente.

Tabla 4.-Propiedades de partícula que tiene influencia en la funcionalidad del excipiente.

Propiedad de partícula	Funcionalidad del excipiente
Aumento del tamaño de partícula	Fluidez Compresibilidad
Restricción de la distribución del tamaño de partícula	Potencial de segregación
Aumento de la porosidad de partícula	Compresibilidad Solubilidad
Superficie rugosa	Fluidez Potencial de segregación

Una plataforma más amplia para la manipulación de excipientes funcionales es prevista por el coprocesamiento o ingeniería de partículas de 2 o más excipientes existentes. El coprocesamiento está basado sobre el nuevo concepto de 2 o más excipientes interaccionando a un nivel de subpartícula, el objetivo de esto es proveer un efecto complementario de funcionalidad mejorada así como de un enmascaramiento de las propiedades indeseadas de cada uno de los excipientes [55].

En referencia al Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos un excipiente co-procesado es la combinación de 2 o más excipientes diseñados mediante modificación física, mejorando así sus propiedades de una manera no posible por la simple mezcla de los excipientes que constituyen el co-procesado [8] [58]. Los co-

procesados están recibiendo considerable atención, dado que los componentes son modificados sin alterar su estructura química

Las múltiples ventajas que ofrece los excipientes co-procesados se centran en aspectos complementarios en funcionalidad con respecto a los componentes individuales, la reducción de aspectos regulatorios, dado que no existe un cambio químico sobre los componentes durante el co-procesamiento, además, este tipo de excipientes mejora las propiedades fisicoquímicas y expande su uso en la industria farmacéutica.

La disponibilidad de un gran número de excipientes obtenidos por co-procesamiento proporciona numerosas posibilidades para producir excipientes con los requerimientos exigidos del proceso de manufactura, es decir, el diseño de excipientes con los requerimientos de funcionalidad deseados

Los excipientes co-procesados son preparados mediante la incorporación de un excipiente dentro de la estructura del otro usando un proceso como el co-secado, por lo cual este tipo de excipientes son una simple mezcla a nivel de partícula.

Los componentes individuales son embebidos (incrustados) homogéneamente dentro de microgránulos. Esta incrustación de los componentes individuales dentro de microgránulos minimiza su tendencia anisotrópica. La segregación es también reducida por la adhesión de los activos sobre los poros de la partícula, por lo que hace que el proceso de validación y el control del proceso resulten más fácil y confiable. Entonces, el uso de excipientes co-procesados combina las ventajas de la granulación en húmedo y el co-procesamiento. [58]

El co-procesamiento fue inicialmente usado por la industria alimentaria para mejorar la estabilidad, humectación y solubilidad, con el fin de mejorar las propiedades gelificantes de ingredientes alimenticios algunos ejemplos de estos co-procesados son el Glucomanano y Galactomanano [59] [60]

Los excipientes co-procesados conducen a la formación de gránulos con propiedades mejoradas en comparación con las mezclas físicas de los simples componentes. Este tipo de materiales han sido desarrollados para abordar los

problemas de fluidez, compresibilidad, potencial de desintegración, en donde la combinación de agentes diluentes y aglutinantes son las mezclas más comúnmente usadas.

La combinación de excipientes a co-procesar debe complementar y a su vez enmascarar las propiedades no deseadas de cada excipiente individual, conservando o mejorando cada una de ellas. Por ejemplo, si una sustancia usada como diluyente-aglutinante tiene un bajo potencial de desintegración, se puede co-procesar con otro excipiente que tenga buenas propiedades de humectación y una alta porosidad dado que estos atributos incrementarían la ingesta de agua, que a su vez ayudará y aumentará la disgregación de los comprimidos.

1.7. Co-procesamiento de Excipientes

El actual proceso de desarrollo de un excipiente co-procesado involucra los siguientes pasos:

- a) Identificar el grupo de excipientes para ser coprocesados tomando en cuenta las características del material así como su funcionalidad.
- b) Seleccionar las proporciones de cada uno de los excipientes.
- c) Evaluar el tamaño de partícula requerido para co-procesar. Esto es especialmente importante cuando uno de los componentes es procesado en una fase dispersa.
- d) Seleccionar un proceso disponible.
- e) Optimizar el proceso (dado que este puede contribuir a la variación en funcionalidad).

La combinación de excipientes a elegir debe complementarse uno al otro [58]. Por ejemplo manitol, el cual es un material poco higroscópico y con pobres propiedades de compresión es complementado al ser co-procesado con sorbitol el cual presenta buenas propiedades de compresión y es un material altamente higroscópico [58].

La buena compresibilidad, es lo que se requiere para un buen comprimido, lo cual conlleva a un balance entre plasticidad y carácter vítreo [27] [58]. Usualmente una combinación de un material plástico y uno vítreo es usada para el proceso de co-procesamiento (Figura 7).

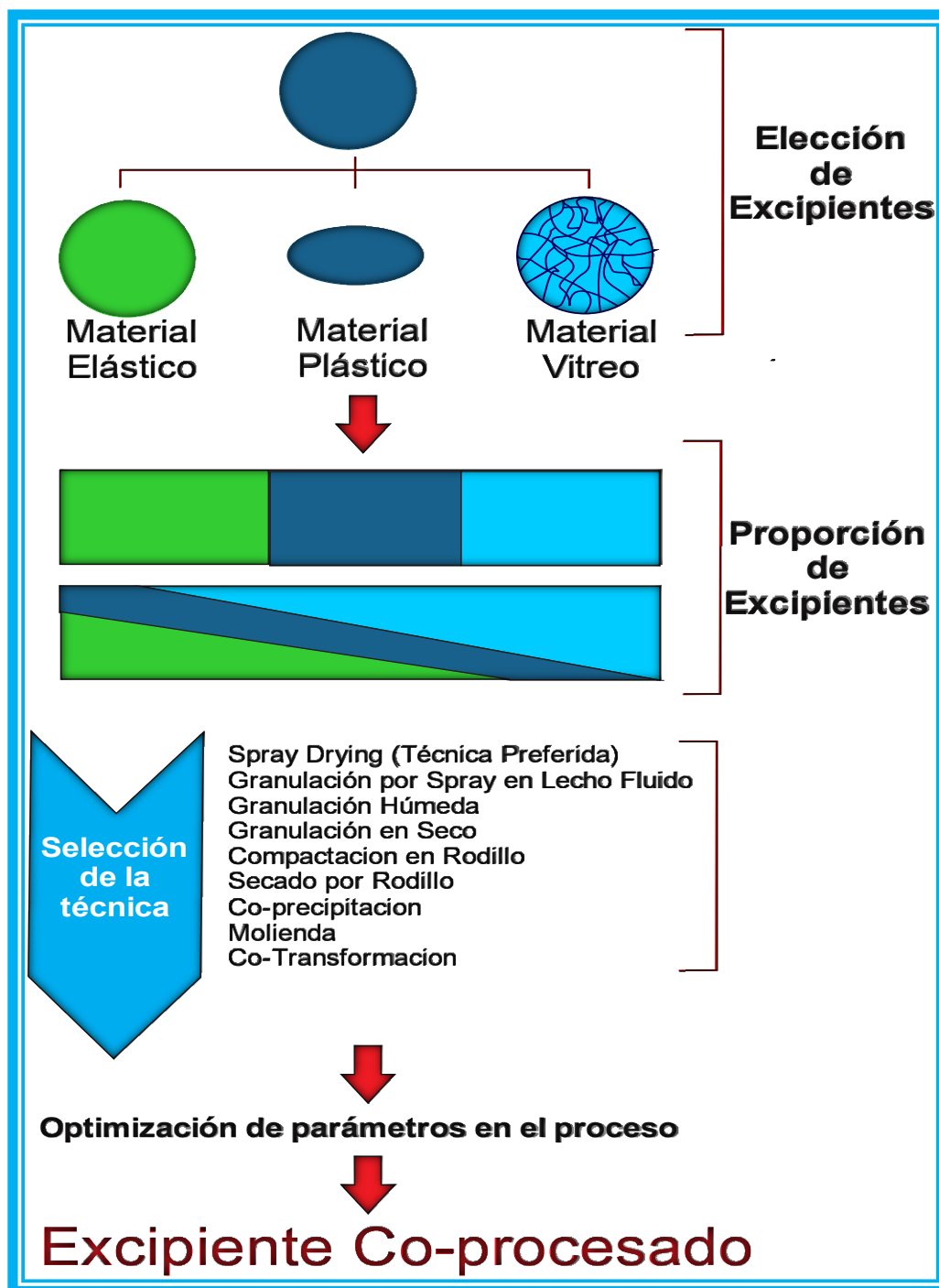


Figura 7.-Representación esquemática de los pasos que involucra el coprocesamiento de excipientes (Modificación. [55])

1.7.1 Consideraciones de las características del material en el co-procesamiento

La ciencia de los materiales juega un importante rol en la modificación de las características físico-mecánicas de un material, especialmente con comportamientos de compresión y flujo. Los excipientes co-procesados ofrecen una interesante herramienta para modificar propiedades físico-mecánicas esto en virtud de su respuesta a una fuerza aplicada, los cuales pueden ser clasificados como elásticos, plásticos o materiales vítreos.

Sin embargo, los materiales no pueden ser clasificados en una sola categoría. Los materiales de uso farmacéuticos presentan estos tres tipos de comportamientos, con un tipo de respuesta dominante, esto ha dificultado limitar que propiedad es buena para la compresión.

El co-procesamiento generalmente se realiza con un excipiente el cual presenta un comportamiento plástico y otro que es vítreo. Maarschalk reportó el co-procesamiento con una gran cantidad de materiales vítreos y una pequeña cantidad de materiales plásticos, por ejemplo la Cellactose (Megggle Corp) en el cual el 75% lactosa (material vítreo) es co-procesado con 25 % de celulosa (material plástico) [61].

Esta combinación particular previene el almacenamiento de demasiada energía elástica durante el proceso de compresión, lo cual resulta en una pequeña cantidad de relajación de fuerza y reduce la tendencia de decaído (capping) y laminación.

Para poder llevar acabo un óptimo proceso de tableteado es necesaria la combinación de materiales con características plásticas y vítreas lo cual resulta en un efecto complementario en términos de compresibilidad, propiedades de flujo, velocidad de deformación, sensibilidad a lubricantes o a la humedad se ven mejoradas mediante la combinación de este tipo de materiales.

1.8 Técnicas de co-procesamiento.

Las técnicas de co-procesamiento son generalmente simples, versátiles y bien conocidos. Las técnicas de co-procesamiento junto con sus condiciones experimentales juegan un rol muy importante en el desarrollo de excipientes coprocesados [58]. La Figura 8 muestra la distribución de patentes por los diferentes métodos de co-procesamiento durante el periodo 1988 a 2012. [58]

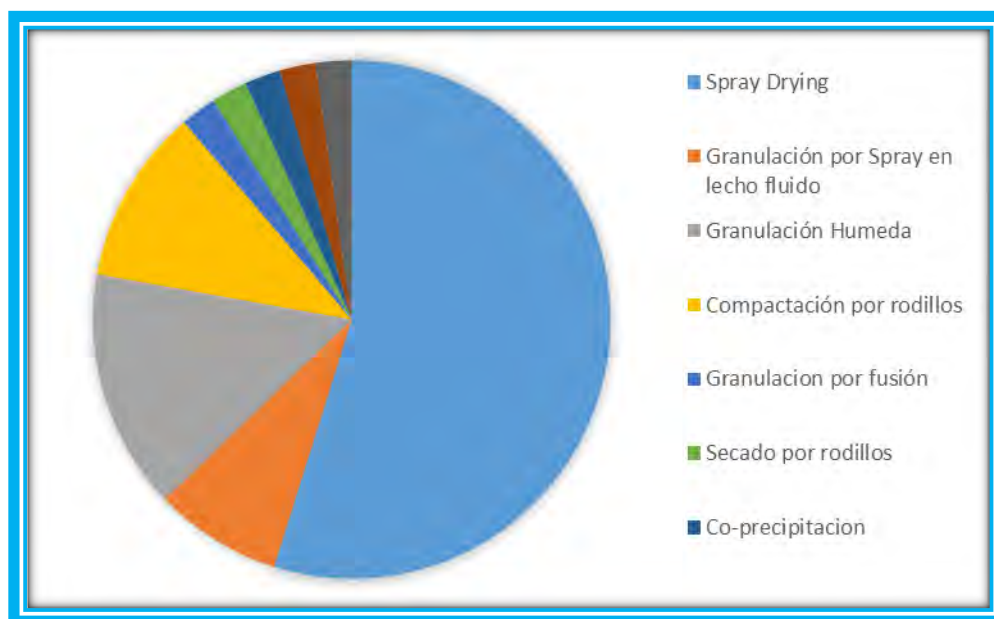


Figura.- 8.-Distribución de patentes por varias técnicas de coprocesamiento durante el periodo de 1988 a 2012.

- **Técnica de secado por aspersión (*Spray-Drying*)**

La técnica de *Spray-Drying* se basa en la atomización de una solución o dispersión homogénea de los mismos excipientes que serán co-procesados en de finas gotas.

Las gotas son entonces lanzadas radialmente dentro de una corriente de gas caliente en movimiento. El incremento de la superficie de las gotas y las altas temperatura causan la formación de partículas esféricas, las cuales las hacen adecuadas para procesos de compresión directa. [58]

El preciso control de los parámetros durante el proceso de *Spray-Drying*, por ejemplo la temperatura de entrada del aire, la presión del aire de atomización, la velocidad de alimentación, la viscosidad del líquido, el contenido de sólido, la velocidad del disco pueden ayudar en el diseño de partículas con las características deseadas. Debido al control sobre las características de las partículas así como su fácil escalamiento el uso de *Spray-Drying* ha sido extensamente usado para la producción de excipientes coprocesados. [62]

- **Granulación por Spray en lecho fluido**

Este tipo de coprocesamiento involucra la atomización de una solución de un excipiente dentro de un lecho fluido con otros excipientes, obteniéndose gránulos de excipientes coprocesados.

Al Omari et al. (2011) desarrollo un excipiente co-procesado conteniendo α -quitina y manitol. El co-procesado α -quitina y manitol fue usado en la preparación de tabletas orales desintegrables, estas presentaron una baja friabilidad, una menor fuerza de eyección y una dureza suficiente para ser procesada en máquinas de alta velocidad, manteniendo sus propiedades de rápida desintegración y disolución. [63]

- **Granulación Húmeda**

El coprocesamiento de excipientes usando la técnica de granulación húmeda involucra un concentrado húmedo de la mezcla de excipientes a ser coprocesados con un aglutinante y finalmente un proceso de secado para obtener el excipiente granulado.

Este tipo de co-procesamiento tiene un gran valor costo-beneficio dado que esta tecnología puede ser adaptada mediante un equipamiento convencional por ejemplo un mezclador planetario/mezclador de alto corte y dado que presenta pocas variables, su validación es mucho más rápida.

- **Granulación en seco/ compactación por rodillos**

El principio de esta técnica es la compactación mediante rodillos de una mezcla de polvos a ser co-procesados, los cuales son comprimidos entre rodillos formando una cinta que posteriormente es sometido a molienda para obtener gránulos.

Bauer et al (2000) describe la técnica de granulación en seco para el co-procesamiento de celulosa con carboximetil-almidón. El novedoso excipiente presenta una alta densidad comparada con los excipientes que los constituyen antes de ser co-procesados, este excipiente ha sido usado en dispersión o como estabilizador de suspensión en la manufactura de preparaciones líquidas y semi-líquidas. [64]

- **Granulación por fusión**

El método de granulación por fusión involucra, la mezcla de los excipientes a ser co-procesados, con una cantidad apropiada de un aglutinante fusionable (aglutinante sólido a temperatura ambiente pero que funde en temperatura del rango de 50-80°C). La mezcla es entonces calentada con un mezclado continuo con el fin de formar pequeños aglomerados. Los aglomerados posteriormente son enfriados a temperatura ambiente para finalmente seleccionar aquellos del tamaño deseado.

La técnica de granulación por fusión elimina el uso de agua o algún otro disolvente, requiere solamente un periodo corto de procesamiento y puede ser adaptada a equipos convencionales. [65]

Cucula et al. (2008) describen la técnica de granulación por fusión para obtener el co-procesado de fosfato de Calcio y un ácido graso. El ácido graso es preferiblemente behenato de glicerilo o gliceril pamitoestereato, este co-procesado sobrelleva problemas como la abrasividad y el decapado asociado con el fosfato de calcio. [66] [67] [68].

- **Secado por rodillos**

El co-procesamiento de excipiente vía secado por rodillos involucra la preparación de una solución homogénea o dispersión de los excipientes a ser co-procesados para posteriormente ser secados sobre rodillos. Esta técnica ha sido adoptada por Meggelaars et al. (1996) para el co-procesamiento de lactosa con glicoles, este tipo de alcohol sacárido son preferentemente sorbitol o lactitol. En particular, en este caso la temperatura de los rodillos debe ser suficientemente alta como para obtener un producto que consista principalmente de su forma cristalina β . El novedoso co-procesado es usado en la industria farmacéutica como excipiente de compresión directa en comprimidos para mejorar su dureza. [69].

- **Co-precipitación**

El co-procesamiento de excipientes vía co-precipitación incluye algunas de las técnicas industriales conocidas como granulación húmeda y seca, co-precipitación por cambios en pH, Spray-Drying, secado en frío, etc.

La co-precipitación por cambios de pH ha sido adaptada por Badwan et. (2006) para el co-procesamiento de almidón con silica coloidal. El método involucra la preparación de una solución alcalina de dióxido de silicón coloidal al que se le agrega lentamente el almidón con una agitación vigorosa. El pH de la mezcla de la mezcla es ajustado con ácido clorhídrico hasta pH 7. Las partículas de almidón con silicato son entonces filtradas y secadas, este excipiente es usado como diluyente y desintegrante en formas solidas de liberación inmediata. [70]

- **Co-transformación**

La obtención de co-procesados por vía de co-transformación involucra la aplicación de calor o un solvente que temporalmente relaje las interacciones interparticulares de uno de los excipientes y entonces otro excipiente sea embebido en este.

Esta técnica ha sido adoptada por Staniforth para obtener co-procesados de excipiente superdesintegrables con unos agentes modificados. El súper desintegrante es preferiblemente carboximetilalmidon de sodio reticulado o carboximetilcelulosa reticulada. El agente modificado puede ser un polímero soluble en agua tal como la maltodextrina, surfactantes como un poloxámero, aceites como ácido esteárico, etc. El superdesintegrante co-transformado presenta mejores propiedades de compresibilidad y puede ser por lo tanto usado en formulaciones de altas dosis de fármaco. [71][72]

- **Molienda**

La molienda o el secado por trituración para la producción de excipientes co-procesados puede ser llevada a cabo mediante molino de rodillos, molino de bolas o perlas o molino de propulsión.

Rao et al. (2012) utilizó la vía de molino de bolas para el co-procesamiento de polivinilpirrolidona reticulada y silicato de calcio. En este particular caso, el molino de perlas operó por 2 horas a una velocidad de 200 rpm usando 25 bolas de acero inoxidable. El co-procesado obtenido mejoro la solubilidad disolución de fármacos pobremente solubles [73].

2. Justificación

A partir de lo anterior comentado y en vista de que el diseño de nuevos excipientes que extienden la liberación de fármacos a partir de comprimidos durante periodos prolongados es esencial para alcanzar mejores niveles terapéuticos. Es de interés principal de esta tesis el estudiar, elaborar y caracterizar co-procesados farmacéuticos para ello se propone la adsorción de nanopartículas en un material de compresión directa para formar excipientes ensamblados que sirvan para preparar plataformas de liberación controlada.

3. Objetivo

3.1 Objetivo General

Obtener un coprocesado a partir del ensamblaje por adsorción de nanopartículas lipídicas sólidas en un material de compresión directa, el cual nos proporcione una plataforma de liberación controlada.

3.2 Objetivos Particulares

- a) Evaluar el proceso de ensamblaje mediante la proporción de excipiente funcional de compresión directa agregado al sistema de ensamblado y así determinar la eficiencia del producto mediante su caracterización física.
- b) Obtener un excipiente co-procesado para la liberación controlada de sustancias activas hidrofílicas que sea altamente funcional y que aporte las características de compresibilidad y flujo en sistemas de compresión directa.
- c) Desarrollar un proceso de manufactura del excipiente co-procesado que sea sencillo, altamente eficiente, económico y rápido basado en operaciones unitarias convencionales para la industria farmacéutica que permita prever su escalamiento.
- d) Evaluar la funcionalidad del co-procesado como excipiente de compresión directa para la obtención de plataformas de liberación controlada mediante pruebas de disolución de un fármaco modelo (Clorhidrato de Ranitidina).

4. Hipótesis

El proceso de adsorción de nanopartículas sobre excipientes funcionales de compresión directa, permitirá obtener un excipiente co-procesado que tendrá la capacidad de formar compactos por compresión directa para su uso en procesos de liberación controlada de fármacos.

5. Materiales

Los materiales y equipos empleados en la elaboración de este proyecto se presentan en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5. Materiales y reactivos.

Materiales	Equipos Empleados
Behenato de glicerilo (Compritol® 888 ATO) – Gattefossé, Francia.	Agitador mecánico de velocidad variable (Caframo RZR-1, Alemania).
Dispersión de etilcelulosa (Aquacoat ® 30ECD)- Donada por FMC BioPolymer.	Analizador de tamaño de partícula (Coulter N4 Plus EUA).
Dispersión polimérica basada en Acido metacrilato y metilo metacrilato (Eudragit® RL 30D).	Aparato de velocidad de flujo (Erwenka, Alemania).
Fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™). Donado por HELM México.	Balanza Analítica (BBC32 BOECO, Alemania).
Celulosa microcristalina (Avicel® PH102).	Disolutor (Optimal Control mod. DT1, EUA)
Poloxámero 188 (Pluronic® F-68, Sigma-Aldrich, México.)	Durómetro (Pharma Test type PTB 301, USA).
Estereato de magnesio (MALLINCKRODT). Fuente Vegetal.	Espectrómetro UV-Vis (Cary IE95031003, EUA).
Clorhidrato de ranitidina donado por Senosiain Laboratorios.	Tableteadora tipo manual (Carver Press, EUA).
Triacetina 99% (ALDRICH-Chemistry)	Tamiz No. 100 (Standard test sieve W.S Tyler, EUA).
	Ultraturraz ® (T50 basic, IKA labortechnik, EUA).
	Densitómetro de polvos (J. Engelsmann A,G., Alemania)
	Deshidratador NESCO Fd-75a 600 W, EUA.
	Molino (IKA A 11 Basic, EUA)

6. Procedimiento Experimental

La secuencia del trabajo experimental se resume en el siguiente diagrama.



6.1 Preparación de nanopartículas lipídicas sólidas

6.1.1 Composición.

Las proporciones para preparar la dispersión de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) se resumen en la Tabla 6.

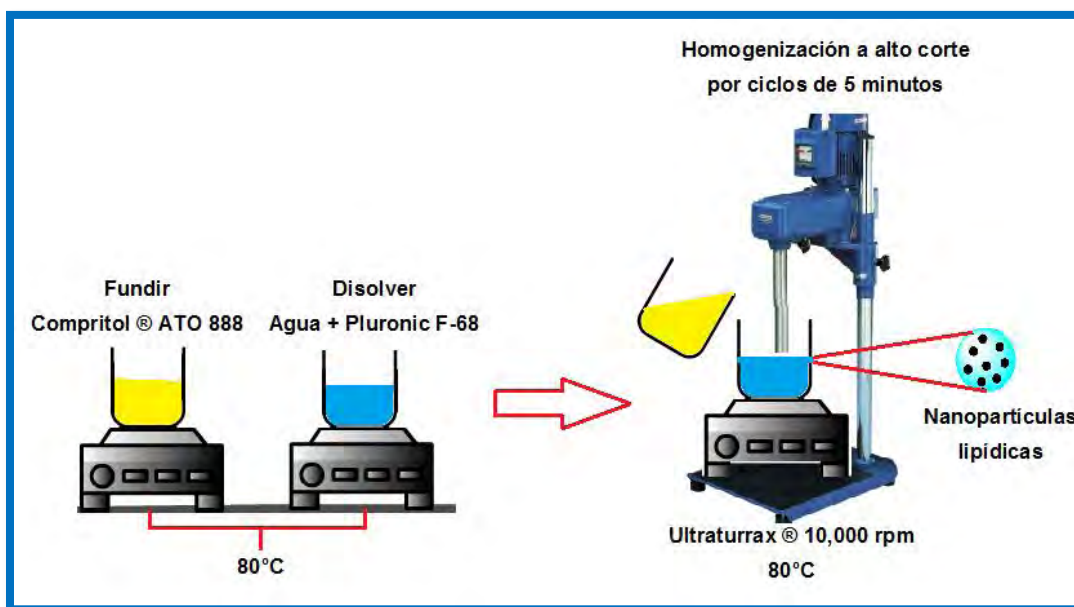
Tabla 6.-Composición de excipientes para obtener nanodispersiones lipídicas.

Componentes	%p/p
Behenato de glicerilo (Compritol® 888 ATO)	8.0
Poloxámero 188 (Pluronic® F-68)	2.5
Agua destilada cpb	89.5

El proceso para la preparación de nanopartículas lipídicas se encuentra descrito a continuación y esquematizado en la Figura 9.

1. Pesar cada uno de los componentes de acuerdo a la composición descrita.
2. Colocar el Behenato de Glicerilo (Compritol® 888 ATO) a una temperatura constante de 80°C hasta su fusión.
3. Por otro lado, disolver el poloxámero en la cantidad de agua destilada descrita la cual también estará a 80°C
4. Agregar el Compritol® fundido a la solución de Pluronic F-68, manteniendo la temperatura del sistema.
5. Homogenizar el sistema a una velocidad de 10,000 rpm por 3 intervalos de 5 minutos con un tiempo de reposo de 3 minutos entre cada uno de ellos.
6. Dejar enfriar y posteriormente medir el tamaño de partícula e índice de polidispersión.

Figura 9.-Proceso de elaboración de las nanopartículas lipídicas sólidas.



6.1.2 Análisis de tamaño de partícula e índice de polidispersión

El tamaño promedio de las partículas y su índice de polidispersión se determinaron por la técnica de dispersión de luz dinámica, mediante el uso de un contador submicrónico de dispersión de rayos láser (Coulter® N4, USA) empleando las siguientes condiciones un ángulo de 90°C por 180 segundos y una temperatura de 25°C. Las dispersiones tuvieron que ser diluidas para asegurar que la cantidad de partículas se encontraba dentro del rango de sensibilidad del equipo. Las determinaciones se hicieron por triplicado.

6.2 Obtención de los co-procesados

6.2.1 Descripción del proceso

Se prepararon 6 mezclas por cada lote del co-procesado obtenido, variando la proporción del excipiente funcional y dejando constante la proporción de la nanodispersión. Las nanodispersiones utilizadas fueron las siguientes behenato de

glicerilo (Compritol ATO 888®), etilcelulosa (Aquacoat® 30D ECD) y Eudragit® LR, las cuales se encontraban en una concentración al 8% p/p. Por otro lado, los excipientes de compresión directa que utilizados fueron fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) y celulosa microcristalina (Avicel® PH102).

El tamaño de lote de las mezclas del co-procesado obtenidos fue de 1000 mL En las siguientes Tabla 7-Tabla 10 se muestra la composición en peso de cada lote fabricado:

Tabla 7.- Formulación para obtener ensamblados de Compritol® 888ATO y Di-Tab™

Co-procesado	Fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) (g)	Dispersión de NLS Compritol® ATO 888 al 8% (g)	Agua (g)
Di-Com 25	25	750	250
Di-Com 50	50	750	250
Di-Com 100	100	750	250
Di-Com 200	200	750	250
Di-Com 300	300	750	250
Di-Com 400	400	750	250

Tabla 8- Formulación para obtener ensamblados de Aquacoat® 30D y Di-Tab™

Co-procesado	Fosfato Dicálcico Dihidratado (Di-Tab™) (g)	Dispersión de Aquacoat® 30ECD al 8% (g)	Agua (g)
Di-Aqu 25	25	750	250
Di-Aqu 50	50	750	250
Di-Aqu 100	100	750	250
Di-Aqu 200	200	750	250
Di-Aqu 300	300	750	250
Di-Aqu 400	400	750	250

Tabla 9.- Formulación para obtener ensamblados de Aquacoat® 30D y Avicel® PH102™

Co-procesado	Celulosa microcristalina (Avicel PH102) (g)	Dispersión de Aquacoat® al 8% (g)	Agua (g)
Avi-Aqu 25	25	750	250
Avi-Aqu 50	50	750	250
Avi-Aqu 100	100	750	250
Avi-Aqu 200	200	750	250
Avi-Aqu 300	300	750	250
Avi-Aqu 400	400	750	250

Tabla 10- Formulación para obtener ensamblados de Eudragit® RL 30D y Di-Tab™

Co-procesado	Fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) (g)	Dispersión de Eudragit L® al 8% (gramos) (g)	Agua (g)
Di-Eud 25	25	750	250
Di-Eud 50	50	750	250
Di-Eud 100	100	750	250
Di-Eud 200	200	750	250
Di-Eud 300	300	750	250
Di-Eud 400	400	750	1000

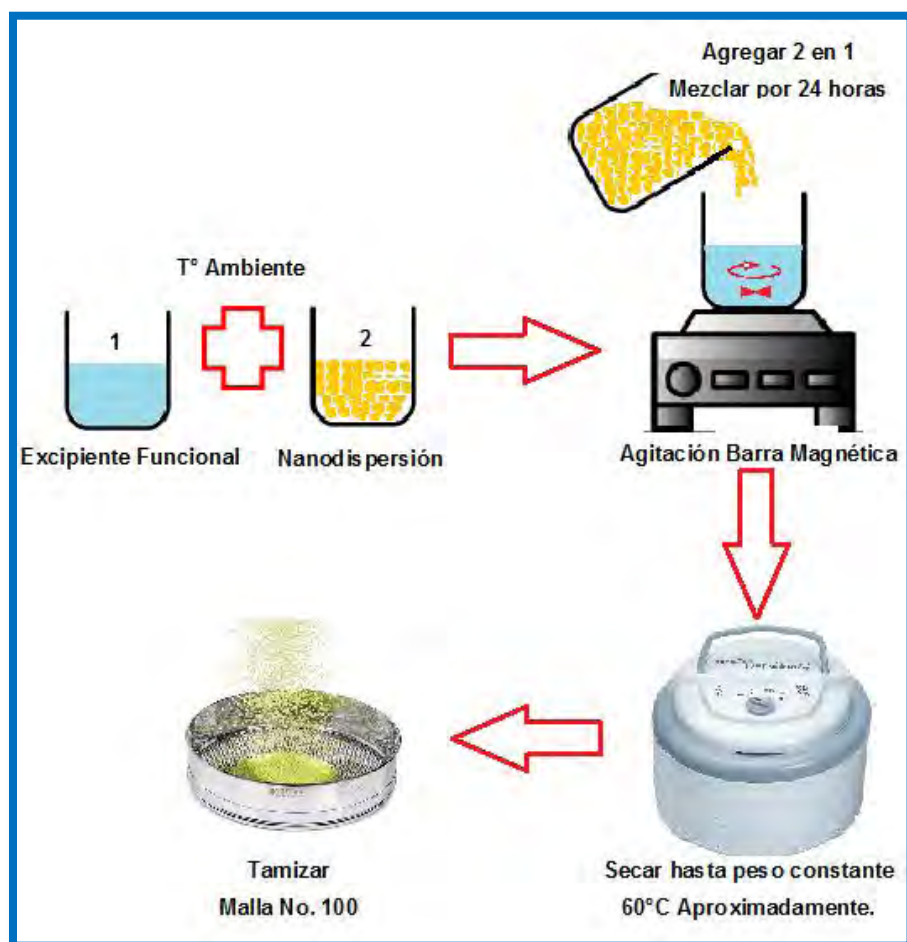
Todos los ensamblados se caracterizaron para determinar las capacidades que presentan en el proceso de compresión y en el control de la liberación del principio activo.

6.2.2 Proceso de elaboración de los excipientes co-procesados.

El proceso para la obtención de los sistemas coprocesados se describe a continuación y representado en la Figura 10.

1. Colocar en un vaso la cantidad de nanodispersión y agua especificada en cada formulación.
2. Adicionar el excipiente funcional de compresión directa lentamente.
3. Mantener la agitación durante 24 horas utilizando un agitador de barra magnética.
4. Colocar el sistema en el Deshidratador (NESCO Fd-75a 600 W) y llevarlo a peso constante, registrando el peso perdido cada hora.
5. Moler los agregados obtenidos en un molino (IKA A 11 basic)
6. Finalmente tamizar por una malla No. 100 (149 micrómetros) (Standard test sieve W.S Tyler E.U.A).

Figura 10.- Proceso de fabricación del material co-procesado.



6.3 Caracterización del co-procesado en función de sus propiedades reológicas

Durante el proceso farmacéutico, la mayoría de los pasos tales como tamizado, vertido, mezcla, molienda secado, compactación están relacionadas con los polvos, por lo cual existen diferentes parámetros que en conjunto describen las propiedades finales de los granulados. Dichos parámetros nos permitieron caracterizar el comportamiento de los co-procesados obtenidos.

6.3.1 Densidad aparente

La densidad aparente (ρ_a) de los sistemas co-procesados se determinó mediante el siguiente método: se llenó una probeta graduada de 100ml con 30 g del co-procesado registrando el volumen inicial que este ocupaba. Cada determinación se realizó por triplicado y mediante el siguiente algoritmo se calculó la densidad de cada lote.

$$\rho_a = \frac{m}{v_i} = \frac{g}{ml}$$

Dónde: m=masa (g) y Vi= volumen inicial (mL)

6.3.2 Densidad Compactada

La densidad compactada (ρ_c) de los excipientes co-procesados se determinó de acuerdo al siguiente procedimiento. Se llenó una probeta con 30 g de muestra registrando su volumen inicial, posteriormente se registró el volumen ocupado después de 100, 200, 300,400 y 500 asentamientos a 3 mm de altura. Para dicha determinación se utilizó un densitómetro de polvos. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado y posteriormente mediante el siguiente algoritmo se calculó la densidad compactada:

$$\rho_c = \frac{m}{v_f} = \frac{g}{ml}$$

Donde: m=masa (g) y Vf= volumen final (mL)

6.3.3 Construcción de Gráficos de Kawakita: estimación del grado de reducción de volumen.

La ecuación de Kawakita nos permite establecer la relación entre la reducción del volumen de una columna de material sólido y la presión aplicada en forma de golpes o asentamientos.

Se pesó un total de 30 g de gránulos y se transfirieron a una probeta. Registrando el volumen que este ocupaba (V_0) posteriormente se sometió a diferentes asentamientos de 100, 200,300, 400 y 500 anotando el volumen ocupado (V) para posteriormente obtener las gráficas de Kawakita:

$$\frac{n}{c} = \frac{n}{a} + \frac{1}{ab}$$

Donde

n=número de asentamientos a, b= constantes c= total de volumen reducido

El grado de reducción de volumen fue calculado de la fórmula:

$$c = V_0 - \frac{V}{V_0}$$

Donde

V_0 =volumen inicial de los gránulos antes de los asentamientos

V= volumen final después de los asentamientos

Las constantes “a” y “b” se han asociado con ciertas propiedades del material. La constante “a” está relacionada con el tamaño de partícula, la compactibilidad, la fluidez y la porosidad inicial de la cama de polvos, mientras que la “b” ha sido relacionada con la facilidad de compresión y “1/b” representa las fuerzas interparticulares que se resisten a la reducción de volumen es parámetro indicativo de las fuerzas de cohesión entre las partículas del sólido.

6.3.4 Índice de Hausner y Carr

Una vez obtenidos los resultados de densidad aparente y la densidad compactada se determinó el índice de Hausner (I.H) y Carr (I:C) mediante los siguiente algoritmo:

$$I.H = \frac{\rho_c}{\rho_a}$$

$$I.C = \frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c}$$

Donde: ρ_c = densidad compactada y ρ_a = densidad aparente

6.3.5 Velocidad de Flujo

La velocidad de flujo (V) de los polvos co-procesados se determinó de la siguiente manera, se midió el tiempo que tardo en pasar 30 g de polvo a través de un orificio de salida utilizando un instrumento de velocidad de flujo (Erweka, Alemania). Una vez registrado los tiempo se determinaron los flujos de cada lote mediante el siguiente algoritmo:

$$V = \frac{m}{t} = \frac{g}{s}$$

Donde: m=masa (g) y t=tiempo (s)

6.3.6 Angulo de Reposo θ

Para esta determinación se colocaron 30 g de co-procesado dentro de un cilindro cerrado de la parte inferior con un tapon de hule de diámetro 3.4 cm, posteriormente se retiró el cilindro en un solo movimiento y en posición vertical. Se midió la altura máxima del montículo y el diámetro del tapón con ayuda de un vernier. Cada ensayo se realizó por triplicado. Una vez obtenidos los datos se calculó el ángulo de reposo de la siguiente manera:

$$\theta = \tan^{-1} \left(\frac{2a}{D} \right)$$

Dónde: a= altura del montículo (cm) y D=diámetro del tapo de hule (cm).

6.3.8 Tamaño de Partícula e Índice de polidispersión de los coprocesados

Para dicha determinación se utilizó un analizador de partículas por difracción, el cual utiliza la técnica de difracción láser para medir el tamaño de las partículas, mediante la medición de la intensidad de la luz que se dispersa cuando el haz del láser pasa a través de una muestra de partículas dispersadas. Entonces, esta información se analiza para calcular el tamaño de las partículas que crearon el patrón de dispersión.

Para realizar la medición previamente los polvos fueron dispersados en un pequeño volumen de agua y posteriormente se agregaron a la celda hasta llegar al nivel óptimo de oscuración para realizar la medición. Para el caso de los lotes de coprocesados de Di-Tab™ y Compritol el medio dispersante fue una solución de Lauril Sulfato de Sodio al 2%.

6.4 Evaluación de los comprimidos obtenidos.

6.4.1 Pruebas de compresión.

Para dicha prueba se utilizó un durómetro horizontal (Pharma Test type PTB 301). Las pruebas de compresibilidad se realizaron de acuerdo a la referencia "Pharmaceutical preformulation: The physicochemical properties of drugs substance" de James I. Wells 1988. La determinación consistió en hacer tres lotes (A, B, C) de tres comprimidos utilizando una tableteadora manual (Carver Press, E.U.A) con un diámetro de punzón de 1.13 cm; cada comprimido consistió de 750 mg de co-procesado y 7.5 mg de estereato de magnesio, los parámetros que se variaron fueron el tiempo de consolidación y de mezclado mediante un cubo de mezclado tal como se muestra en la Figura 11.

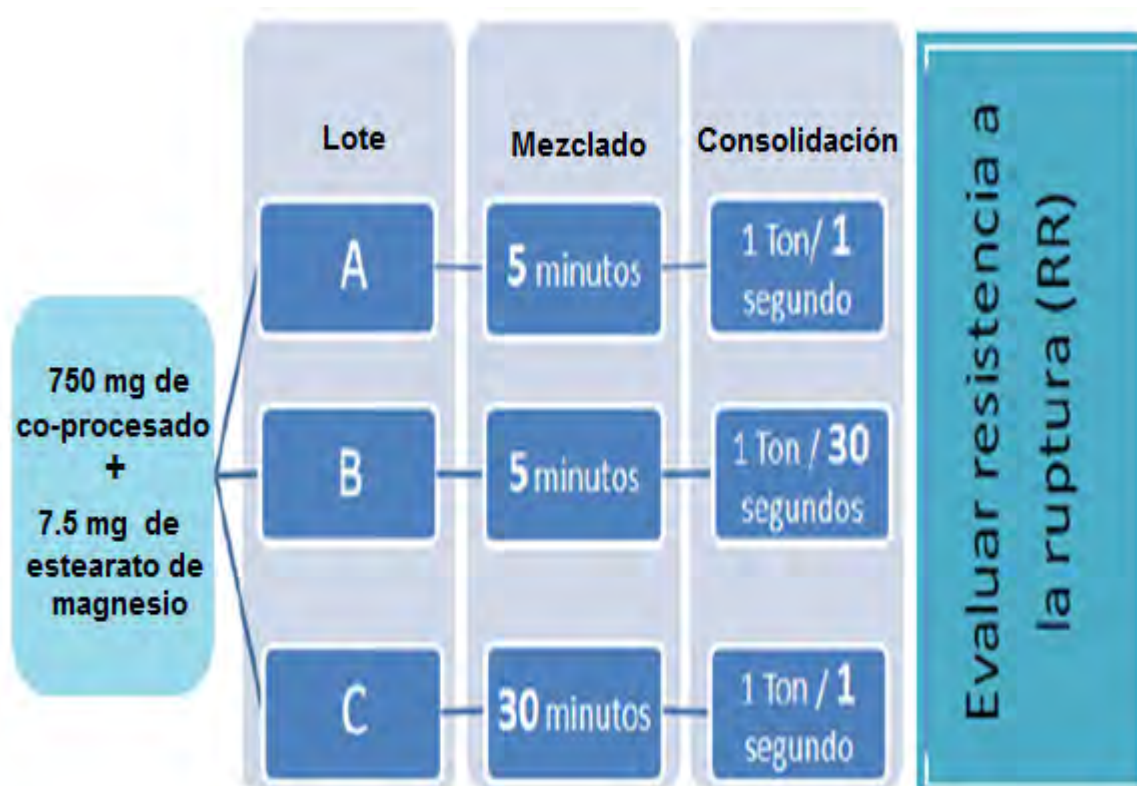


Figura 11. Procedimiento de pruebas de compresibilidad

6.5 Determinación del fármaco modelo (Clorhidrato de ranitidina).

Se utilizó como fármaco modelo el clorhidrato de ranitidina, el cual pertenece a la clase III de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica, este fármaco presenta una biodisponibilidad oral del 50 al 60%, tiene un valor de volumen de distribución alto, encontrándose niveles significativos del mismo en el líquido cefalorraquídeo y en la leche materna y posee una vida media de 2 a 3 horas por lo cual es un candidato para la administración oral de liberación controlada. [74]

Para la cuantificación de clorhidrato de ranitidina se preparó una solución en un medio de HCl 0.1N a una concentración de 200 µg/mL, posteriormente se realizó un barrido en un espectrómetro UV visible (Cary IE95031003, E.U.A) registrando una lectura de absorción máxima a 313 nm.

6.5.1 Cálculo de la dosis teórica de ranitidina para un sistema de liberación controlada.

Con el fin de conocer el perfil de liberación requerido para tener la concentración plasmática dentro del margen terapéutico se determinó tanto la dosis inicial y la dosis de mantenimiento.

❖ Cálculo de la dosis inmediata

Donde

DI=dosis inicial

C_{EE}= Concentración en estado estacionario

V_d= Volumen de distribución

F=Fracción disponible. (Trivedi N.D, et al, 2011).

$$DI = \frac{C_{EE} \times V_d}{F}$$

$$DI = \frac{36 \times 1.4}{50} = 100.8mg$$

• Cálculo de dosis de mantenimiento

$$DM = DI \times \left(\frac{1 + \ln 2t}{t_{1/2}} \right)$$

$$DM = 100.8 \text{ mg} \times \left(\frac{1 + \ln 2 \times 8 \text{ h}}{2} \right) = 279.41 \text{ mg} \sim 300 \text{ mg}$$

Donde

DM= dosis de mantenimiento

DI= dosis inicial

t= tiempo hasta el cual sustenta la liberación requerida

t_{1/2} = tiempo de vida media

6.5.2 Perfil de liberación teórico del clorhidrato de ranitidina.

De acuerdo con la dosis teórica de mantenimiento en la primera hora se deberían liberar 100.8 mg que corresponden al 33.60 % del total de la dosis de mantenimiento, lo cual conlleva a que las próximas 7 horas la cantidad requerida por hora sea del 9.48 % es decir 28.45 mg de clorhidrato de ranitidina (Tabla 11.- Liberación teórica de 8 horas de clorhidrato de ranitidina.

Tabla 11.-Liberación teórica de 8 horas de clorhidrato de ranitidina.

Liberación %	0	33.6	43.08	52.56	62.04	71.52	81.00	90.48	99.96
Tiempo (h)	0	1	2	3	4	5	6	7	8

6.6 Validación de método analítico

Se tomó como referencia los parámetros de desempeño presentes en la guía de validación de métodos analíticos editada por el Colegio Nacional de Químicos farmacéuticos Biólogos de México, para la cuantificación de clorhidrato de ranitidina.

6.6.1 Linealidad del sistema analítico

Se prepararon tres curvas patrón independiente, con un rango de concentración de 16 a 96 µg/mL de clorhidrato de ranitidina en medio de HCL (0.1N) Cada punto de la curva se leyó por triplicado a la longitud de onda de 313 nm. A partir de la gráfica absorbancia promedio contra concentración se obtuvieron los coeficientes de correlación y determinación de (r^2). Se comprobó la significancia del intercepto con respecto a 0 a través de la prueba de Student. Se comparó la media total de los factores de respuesta con el valor de la pendiente de la curva de calibración. Se calculó el coeficiente de variación total de los factores de respuesta y se efectuó un análisis de varianza de la regresión.

6.6.2 Exactitud y precisión del método

Se analizó el porcentaje de recobro analítico en el intervalo de concentración promedio del clorhidrato de ranitidina. Para lo cual, se prepararon soluciones al punto bajo, medio y alto de la curva de calibración (16, 48 y 96 $\mu\text{g/mL}$). Para cada concentración se efectuaron 3 réplicas. Con la lectura de la absorbancia de las muestras se calcularon los porcentajes de recobro y el coeficiente de variación total de los mismos.

6.6.3 Reproducibilidad (Precisión Intermedia).

Se preparó una serie de soluciones de concentraciones a los niveles bajos medios y altos de la curva por triplicado (16, 48 y 96 $\mu\text{g/mL}$) y el análisis se llevó a cabo en diferentes días.

6.6.4 Límite de detección y cuantificación

Para la determinación de los límites de detección y cuantificación se construyó la curva de calibración con las concentraciones (16, 32, 48, 64, 80, 96 $\mu\text{g/mL}$) y se determinó la ecuación de esta recta de calibración aplicando regresión lineal con el paquete Excel [75].

6.7 Perfiles de disolución de clorhidrato de ranitidina.

6.7.1 Elaboración de comprimidos con clorhidrato de ranitidina

Se elaboraron comprimidos con cada uno de los co-procesados obtenidos. El peso total del comprimido fue de 700 mg compuesto de 364 mg del excipiente co-procesado y 336 mg de clorhidrato de ranitidina. La operación de mezclado fue 5

minutos y se aplicó una fuerza de compresión de 1, 2, 3 y 4 toneladas por 15 segundos.

Se estudió el efecto de la triacetina para los lotes de co-procesado de celulosa microcristalina/Aquacoat y Di Tab™ / Eudragit RL para lo cual se añadió 3 % de triacetina del peso total del comprimido. El tiempo de mezclado fue de 5 minutos y se comprimió a una fuerza de 1 tonelada por 15 segundos.

6.7.2 Perfiles de disolución

Los comprimidos se pesaron en una balanza analítica marca BOECO modelo Germani. Posteriormente se realizó la prueba de disolución en un disolutor (Optimal Control modelo DT1) de acuerdo con la USP utilizando el aparato II a 75 rpm con 900 mL de HCl 0.1N como medio de disolución a 37°C.

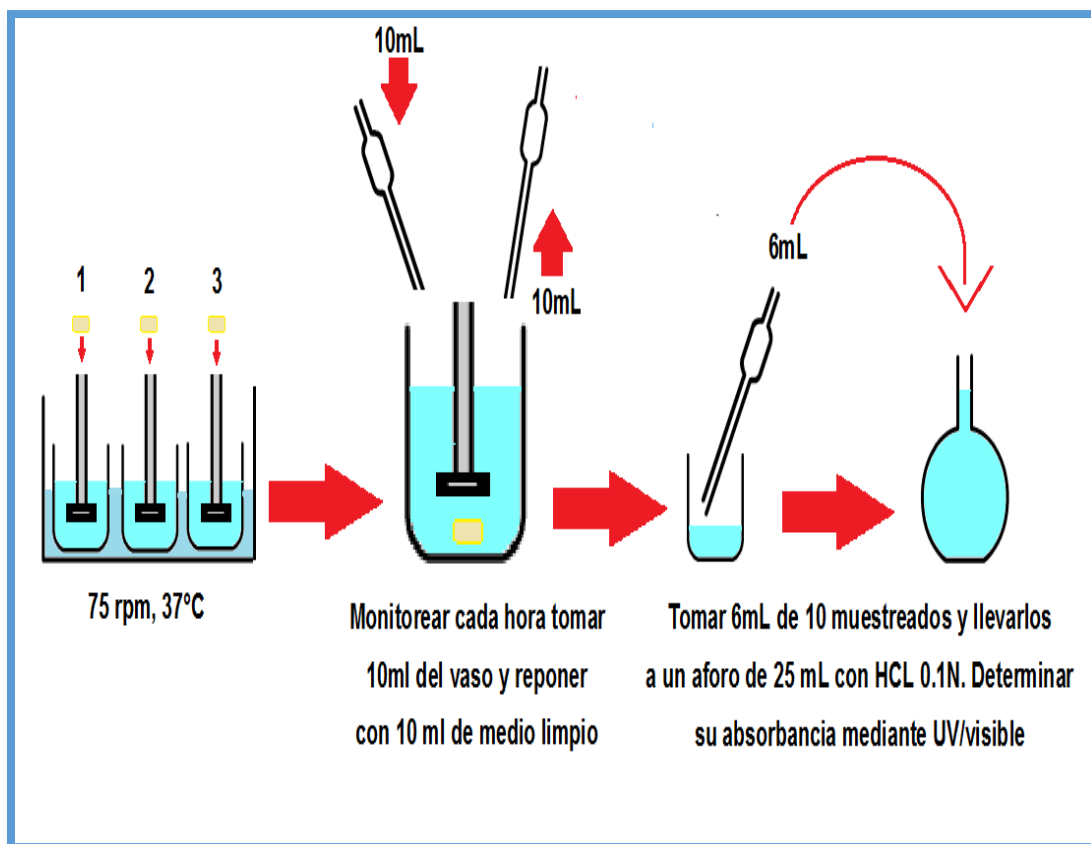


Figura 12. Procedimiento de disolución y preparación de muestra.

Se monitoreó el proceso de disolución en intervalos de 1 hora esto hasta completar el 100% liberado de cada forma farmacéutica. Se tomaron muestras de 10 mL del vaso del disolutor, de los cuales 6 mL se llevarón a un aforo de 25mL con HCL 0.1N, como se muestra en la Figura 12.

Con el objetivo de garantizar las condiciones *sink* a través de todo el análisis, el volumen del medio de disolución se repuso en la misma proporción de la toma de muestra (10mL). A cada muestra se le determinó su absorbancia en un espectrómetro UV-VIS (Cary IE950310003, E.U.A) a una longitud de onda de 313 nm.

7. Resultados y Discusión

A continuación se presentan los resultados del desarrollo de las nanodispersiones de Compritol® ATO 888, así como de su caracterización por medio del tamaño de partícula e índice de polidispersión. En una segunda etapa, se presentan los resultados obtenidos del perfil liberación de clorhidrato de ranitidina de los comprimidos conformados por los ensamblados de los excipientes funcionales y las nanodispersiones lipídicas y poliméricas

7.1 Tamaño de partícula de las nanodispersiones

El análisis del tamaño de partícula para las dispersiones propuestas se muestra en la Tabla 12. Las dispersiones poliméricas mantuvieron su talla después de ser diluidas de la dispersión stock. La dispersión de Aquacoat® presenta tamaños de 211 a 235 nm con un índice de polidispersión bajo en el rango de 0.3, para la dispersión de Eudragit RL 30D se tienen tamaños en el rango de 234-240 nm con índices de polidispersión más grandes del rango de 0.4-0.6, presentando todas las dispersiones tamaños nanométrico.

Con respecto a la elaboración de la nanodispersión lipídica (Compritol® ATO 888) se desarrolló conforme a la metodología descrita por Gasco et al. [76], utilizando el sistema rotor/estator acoplado con el sistema propuesto por Camacho-Ortiz et al. [77], se obtuvo un tamaño de partícula 263-294 nm con índices de polidispersión bajos de 0.246 a 0.352, los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12.-Resultados del tamaño de partícula e índice de polidispersión de las nanodispersiones.

Dispersión	Diámetro			IPD		
	Promedio(nm)			1	2	3
	1	2	3	1	2	3
Compritol® 888ATO	294.8	263.4	263.3	0.275	0.352	0.246
Aquacoat® 30D	211.0	235.8	215.8	0.305	0.315	0.311
Eudragit® LR 30D	234.7	240.1	239.7	0.650	0.587	0.443

7.2 Obtención de los co-procesados

La manufactura de polvos de uso farmacéutico a partir de formulaciones líquidas se puede obtener por la técnica de adsorción sobre un excipiente sólido. El proceso de adsorción es simple e implica la adición de la formulación líquida a un acarreador sólido por medio de un mezclado físico (agitación mecánica). El polvo resultante puede entonces ser llenado directamente en capsulas o ser mezclado con excipientes adecuados para elaborar compactos por compresión directa. Una ventaja importante de la técnica de adsorción es la uniformidad del contenido y el nivel de adsorción de hasta 70% p/p en excipientes sólidos adecuados. [78]

Como se ha descrito antes, la elección de los excipientes a ser co-procesados así como la técnica a utilizar, son puntos cruciales para el óptimo desarrollo de los mismos. Es por este motivo que es necesario conocer las propiedades y el comportamiento de los excipientes individuales de elección para obtener un efecto complementario.

La elección de los excipientes se llevó a cabo teniendo en cuenta dos principales aspectos: excipientes que cumplieran con los requerimientos técnicos para realizar un óptimo proceso de compresión directa y por otro lado, aquellos excipientes que muestren capacidades sobre el control de liberación.

7.2.1 Fosfato dicálcico dihidratado Di-Tab® / Behenato de glicerilo (Compritol ATO 888).

Para la obtención de un efecto complementario, regularmente los excipientes a co-procesar son aquellos con propiedades vítreas como el Di-Tab™ y excipientes con propiedades plásticas como el Compritol® ATO 888.

Este sistema de ensamblaje pretende obtener las bondades que presenta el fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab™) el cual es ampliamente usado en la industria farmacéutica en procesos de compresión directa como un agente diluyente, debido a sus buenas propiedades de flujo y compresibilidad, así como de su baja higroscopicidad y su bajo costo. [79]. Por otro lado, el behenato de glicerilo

(Compritol® ATO 888) es un excipiente lipófilico tradicionalmente usado como lubricante para compresión directa y es actualmente investigado como recubrimiento para polvos o gránulos para obtener una liberación controlada. [80]

El control sobre la velocidad de liberación en el co-procesado es por lo tanto atribuido al Compritol® 888ATO, excipientes como el Di-Tab™ con altas porosidades carecen de esta virtud debido a la rápida humectación y por lo tanto una rápida disolución del activo.

El Di-Tab™ presenta ciertas problemáticas durante los procesos de compresión, es por esta razón la necesidad de una mayor cantidad de agente lubricante, para así evitar la obtención de comprimidos agrietados [81], este aspecto es solucionado mediante el uso de sistemas ensamblados con nanopartículas de Compritol sobre la superficie del Di-Tab® las cuales presentan propiedades lubricantes evitando el uso de estearatos metálicos que pueden traer efectos negativos en nuestra formulación. Otra de las desventajas que presenta el Di-Tab™ es su tendencia a perder agua de cristalización, factor que se ve reflejado en las propiedades del comprimido, por lo que al tener un recubrimiento por nanopartículas servirán como barrera a los efectos ambientales.

La Tabla 13 muestra la relación de sustrato utilizado para la obtención del ensamblado y el tamaño de talla obtenido para cada sistema, cada co-procesado fue evaluado y caracterizado para así obtener el sistema que presentara las mejores capacidades.

Tabla 13.-Proporciones para la obtención de Co-procesados (Di-Tab® y Compritol® ATO 888.)

Excipientes Co-Procesados			Tamaño de Partícula
Componente Vitreo	Componente Plástico	Relación en g NLS/ Di-Tab™	(µm)
25g de Di-Tab®	60 g de Dispersión de Behenato de Glicerilo (Compritol ATO 888)	2,4	205.0
50g de Di-Tab®		1,2	208.8
100g de Di-Tab®		0.6	85.7
200g de Di-Tab®		0.3	114.7
300g de Di-Tab®		0.2	96.9
400g de Di-Tab®		0.15	90.7

7.2.2 Fosfato dicálcico dihidratado Di-Tab™ / Dispersión etilcelulosa (Aquacoat®)

El Aquacoat® EC30D es el excipiente que proporcionara el control de la liberación en los ensamblados obtenidos y a su vez nos proporcionará una barrera contra la deshidratación del Di-Tab™ Tabla 14

Tabla 14.-Proporciones para la obtención de Co-procesados (Di-Tab™ y Aquacoat®.)

Excipientes Co-Procesados			
Componente Vitreo	Componente Plástico	Relación en g Aquacoat® EC30D/ Di-Tab™	Tamaño de Partícula
25g de Di-Tab®	60 g de Etilcelulosa (Aquacoat® EC30D)	2,4	133.5
50g de Di-Tab®		1,2	106.7
100g de Di-Tab®		0.6	96.4
200g de Di-Tab®		0.3	90.5
300g de Di-Tab®		0.2	86.2
400g de Di-Tab®		0.15	87.9

7.2.3 Celulosa microcristalina (Avicel PH102) / dispersión etilcelulosa (Aquacoat® 30ECD)

En los sistemas de ensamblados de Avicel® PH102 y Aquacoat® EC30D, el agente con las propiedades óptimas para procesos de compresión es la celulosa microcristalina, esta es ampliamente usada en la industria farmacéutica en procesos de compresión directa debido a sus buenas propiedades de flujo, además tiene la ventaja de poder ser comprimida sin la necesidad de la adición de lubricantes o humectantes en comprimidos constituidos de hasta un 55% de celulosa microcristalina [82] [83].

Las nanoparticulas de etilcelulosa proporcionan el control en la plataforma de liberación, como consecuencia del recubrimiento hidrofóbico sobre las partículas de

Avicel PH102 lo cual evitará la humectación y por lo tanto el hinchamiento evitando la rápida disgregación de nuestro compacto.

La alta afinidad entre derivados de celulosa fue otro aspecto para la elección de este sistema, la interacción entre los grupos hidroxilo presentes en ambas moléculas contribuyen a la apariencia y eficacia del recubrimiento en el comprimido. El recubrimiento con Aquacoat EC30D dará una barrera a la celulosa microcristalina contra la humedad que afecta sus propiedades de compresión [84]. La Tabla 15 muestra las proporciones para obtener los ensamblados de Avicel®PH 102 y Aquacoat®.

Tabla 15.-Proporciones para la obtención de Co-procesados (Avicel®PH 102 y Aquacoat®).

Excipientes Co-Procesados			
Componente Vitreo	Componente Plástico	Relación en g Aquacoat® EC30D / Avicel® PH102	Tamaño de Partícula
25g de Avicel PH102	60 g de Etilcelulosa (Aquacoat® EC30D)	2,4	91.3
50g de Avicel PH102		1,2	92.4
100g de Avicel PH102		0.6	99.4
200g de Avicel PH102		0.3	86.7
300g de Avicel PH102		0.2	102.5
400g de Avicel PH102		0.15	117.5

7.2.4 Fosfato dicálcico dihidratado Di-Tab® / Dispersión a base de ácido metacrílico y acrilato de etilo. (Eudragit LR 30D)

Este sistema está conformado Di-Tab™ y Eudragit LR 30D (Tabla 16), siendo el Di-Tab® el que proporciona al co-procesado las propiedades óptimas para llevar a cabo el proceso de compresión directa; el agente de control en la liberación es el Eudragit® LR 30D, debido que es un formador de películas insolubles en agua y fluidos digestivos con un mecanismo de liberación por difusión provocado por hinchamiento al entrar en contacto con el agua [85] [86].

Tabla 16.- Proporciones para la obtención de Co-procesados (Di-Tab® y Eudragit RL 30D)

Excipientes Co-Procesados			
Componente Vitreo	Componente Plástico	Relación en g Eudragit® RL 30D / Di-Tab™	Tamaño de Partícula
25g de Di-Tab®	60 g de Eudragit® RL 30D	2,4	162.0
50g de Di-Tab®		1,2	155.0
100g de Di-Tab®		0.6	142.2
200g de Di-Tab®		0.3	91.7
300g de Di-Tab®		0.2	95.8
400g de Di-Tab®		0.15	122.0

7.3 Propiedades Reológicas

La caracterización de los co-procesados obtenidos se llevó a cabo mediante pruebas reológicas, debido a que esta caracterización física de los polvos es importante en los procesos farmacéuticos. El conocimiento de la densidad del polvo del principio activo, así como de los excipientes es extremadamente útil debido a que:

- a) Proveen perspectiva en cuanto al tamaño final del comprimido y el tipo de instrumentación necesaria para el proceso.
- b) Anticipan problemas en la mezcla física del polvo y la homogeneidad del granel y producto final por lo que las diferencias significativas en la densidad real pueden resultar en segregación.
- c) Anticipan problemas en las propiedades de flujo [87]

Pruebas Reológicas

La *densidad aparente* de un polvo es la relación entre la masa y el volumen de espacio que ocupa, la cual depende tanto de la densidad de las partículas como del espacio inter-particular entre ellas determinado por el tamaño, forma y textura de las partículas y la presencia de cargas electrostáticas [88]

La *densidad compactada* se calculó como la masa dividida por el volumen final del polvo después de cierto número de asentamientos. Las interacciones interparticulares que influyen en las propiedades del aumento de volumen de un polvo son también las interacciones que interfieren con el flujo. Por lo tanto, es posible obtener información acerca de la importancia de las interacciones interparticulares, mediante la comparación de la densidad aparente y la compactada bajo estudio para así obtener un parámetro de la capacidad de flujo que tienen los polvos [88],

La *velocidad de flujo* de un material depende de muchos factores, algunos de los cuales están relacionados a la partícula y otros al proceso. El monitoreo de la velocidad a través de un orificio ha sido propuesto como una mejor medida para la determinación de la fluidez de un polvo. La velocidad de flujo de un polvo es un índice directo de las fricciones entre las partículas que lo componen [88]

El *ángulo de reposo* es la medida relativa de la fricción y cohesión de las partículas en un polvo. Entre mayor es la fuerza cohesiva entre las partículas mayor será este ángulo [88].

El *índice de Carr y Hausner* reflejan el potencial para la consolidación de los polvos sobre la base de la cohesión entre las partículas.

Tabla 17.-Criterios de valoración de Índice de Hausner, Índice de Carr y Ángulo de reposo.

Tipo de flujo	Índice de Carr	Índice de Hausner	Ángulo de reposo
Excelente	1-10	1.00-1.11	25-30
Bueno	11-15	1.12-1.18	31-35
Adecuado (no es necesaria la facilitación)	16-20	1.19-1.25	36-40
Aceptable (riesgo de bloqueo)	21-25	1.26-1.34	41-45
Pobre (necesaria la facilitación por agitación o vibración)	26-31	1.35-1.45	46-55
Muy pobre	32-37	1.46-1.59	56-65
Extremadamente pobre	>38	>1.60	>66

El *índice de Carr y Hausner* así como también el ángulo de reposo son parámetros determinados en caracterización reológicas de los polvos y se relaciona con las fuerzas de cohesión interparticular. Los criterios de evaluación se encuentran en la Tabla 17 [89].

7.3.1. Ensamblados Di-Tab™/ Compritol® ATO888

La Tabla 18 presenta los resultados del co-procesado (Di-Tab™/ Compritol® ATO88) para caracterizar de forma eficaz las diferentes propiedades relacionadas con el flujo de polvos.

Tabla 18. Resultados obtenidos de la caracterización reológica de ensamblados de Di-Tab™ y Compritol® ATO 888.

Excipiente	Densidad aparente (g/cm ³) (n=3)	Densidad consolidada (g/cm ³) (n=3) 300 asentamientos	Índice de Carr	Índice de Hausner	Ángulo de reposo (n=3)	Vel. de flujo (n=3)
Di-Tab™	0.83±0.20	0.97±0.23	14±1	1.13±0.06	30 ± 1.8	10.82 ± 0.6
Compritol ATO 888®	0.36±0.11	0.49±0.09	26±2	1.34±0.08	62±3.3	1.26 ± 0.4
Di-Com 25	0.53±0.12	0.73±0.11	16±1	1.19±0.04	24 ± 2.5	4.34 ± 0.21
Di-Com 50	0.64±0.15	0.73±0.12	16±1	1.19±0.05	24 ± 1.8	3.00 ± 34
Di-Com 100	0.61±0.12	0.73±0.11	16±1	1.19±0.04	21 ± 2.7	2.67 ± 1.40
Di-Com 200	0.65±0.10	0.77±0.11	16±1	1.19±0.03	26 ± 2.3	3.80 ± 0.62
Di-Com 300	0.72±0.18	0.88±0.13	18±1	1.22±0.05	28 ± 2.1	3.05 ± 0.30
Di-Com 400	0.71±0.12	0.87±0.13	20±1	1.22±0.03	32 ± 4.2	3.33 ± 1.85

Los resultados de la densidad aparente, densidad compactada nos sirvieron para el cálculo de los índices de Hausner y Carr. La utilidad de ambos índices es su habilidad para predecir la capacidad de flujo de un polvo.

Los resultados obtenidos para el índice de Hausner de los co-procesados entre Di-Tab™ y Compritol® ATO 888 (Tabla 18) sugieren que el flujo se ve afectado, esto mediante la comparación con la valores que presenta el Di-Tab™ sin ser sometido al proceso de adsorción de nanoparticulas, sin embargo estos ensamblados siguen presentando un adecuado flujo.

El aumento en la proporción de fosfato dicálcico en el ensamblado no presenta ningún efecto en el índice de Hausner, sin embargo se observa que el proceso de ensamblado con las nanoparticulas de Compritol® ATO 888 presentan un efecto sobre la velocidad de flujo del excipiente de compresión directa Di-Tab™.

Con respecto al índice de Carr los resultados obtenidos muestran la influencia del proceso de adsorción en la determinación, esto se observa debido un cambio en la capacidad de flujo del Di-Tab™, sin embargo a pesar de la modificación todos los co-procesados obtenidos aun presentan un tipo de flujo adecuado.

Los resultados en la Tabla 18 para ángulo de reposo de los ensamblados muestran propiedades de flujo de excelentes a buenas, lo cual sugiere que estos co-procesados tiene la capacidad para ser sometidos a procesos de compresión directa.

Si analizamos la velocidad de flujo, todos los co-procesados presentan valores menores, esto al ser comparados con los excipientes de compresión directa sin co-procesar. Dicho efecto es atribuido a la adsorción de partículas sobre la superficie y a la disminución de tamaño, el cual es otro factor que se ve reflejado en la capacidad de flujo, como consecuencia de una mayor superficie de contacto provocando una mayor fricción interparticular.

En general se observa que los coprocesados Di-Com se encuentran afectados por el proceso de co-procesamiento y esto se debe a que el Compritol que tiene pobres flujos es incorporado al sistema de ensamblado, teniendo un efecto negativo en los co-procesado. A pesar de esto aún presentan buena capacidad para ser sometidos a procesos de compresión directa.

7.3.2. Ensamblados Di-Tab™/ Aquacoat® EC30D

Los resultados obtenidos de propiedades reológicas presentes en la Tabla 19 corresponden a los ensamblados de Di-Tab™ y Aquacoat® EC30D.

Tabla 19. Resultados obtenidos de la caracterización reológica de ensamblados de Di-Tab™ y Aquacoat® EC30D

Excipiente	Densidad aparente (g/cm ³) (n=3)	Densidad consolidada (g/cm ³) (n=3) 300 asentamientos	Índice de Carr	Índice de Hausner	Ángulo de reposo (n=3)	Vel. de flujo (n=3)
Di-Tab™	0.83±0.2	0.97±0.2	14±1	1.13±0.05	30 ± 1.8	10.82 ± 0.6
Di-Aqu 25	0.53±0.2	0.74±0.11	24±1	1.39±0.07	35 ± 2.7	4.06 ± 0.56
Di-Aqu 50	0.58±0.1	0.76±0.09	20±2	1.32±0.02	35 ± 2.5	4.56 ± 0.20
Di-Aqu 100	0.78±0.15	0.93±0.15	17±2	1.19±0.02	33 ± 1.2	5.73 ± 0.88
Di-Aqu 200	0.85±0.18	1.03±0.09	18±2	1.21±0.04	32 ± 2.9	5.29 ± 0.20
Di-Aqu 300	0.79±0.13	0.99±0.08	20±1	1.25±0.02	32 ± 2.4	6.30 ± 0.22
Di-Aqu 400	0.77±0.12	1.01±0.14	24±2	1.32±0.03	31 ± 3.5	4.40 ± 0.52

Los índices de Hausner que presentan los coprocesados de Di-Tab™ y Aquacoat® se muestran en la Tabla 19. En los resultados se observa la influencia que tiene la adición de un material celulósico como el Aquacoat®, provocando una mayor interacción interparticular, aumentando así su fuerza de cohesión y afectando el flujo de los sistemas.

La capacidad de flujo para el co-procesados Di-Aqu 400 se encuentra altamente afectados al presentar índices de Carr pobres, lo que sugiere que las fuerzas de cohesión son mayores en este lote, posiblemente consecuencia de la morfología de la partícula durante el molido, resultando en una mayor superficie de interacción interparticular, por otro lado bajas proporciones de Di-Tab™ propicia la formación de aglomerados amorfos de etilcelulosa lo cual es responsable de los pobres flujos

presentes en los co-procesados Di-Aqu 25 y 50. Con respecto a los co-procesados Di-Aqu 300, 200 y 100 presentan índices de Carr aceptables.

Los resultados obtenidos de índice de Carr para los co-procesados Di-Aqu son congruentes con los resultados para el índice de Hausner. Se observa que hay una influencia por el proceso de coprocesamiento en las capacidades de flujo. Este valor se encuentra influenciado posiblemente por el cambio de morfología de las partículas el proceso de molido, reflejándose en mayor medida en el coprocesado Di-Aqu 400 en la que su pobre fluidez es atribuida a la modificación de la forma, tamaño y área superficial durante el proceso de molido, causando una mayor cohesión entre partículas y afectado su capacidad de fluir.

Se observa que las velocidades de flujo que presentan los co-procesado Di-Aqu 100, 200 y 300 son mayores a las que muestran el resto de los ensamblados, esto es congruente al comportamiento que venían describiendo mediante el I.C y IH los coprocesados DI-Aqu 400, 50 y 25 resultando en capacidades pobres de flujo.

Los flujos para estos ensamblados sugieren que los co-procesados con la más alta proporciones de fosfato dicálcico presentan menor fricción interparticular, lo que sugiere que la adición de un material celulósico como el Aquacoat® provoca un mayor interacción entre partículas. Con respecto al ángulo de reposo los ensamblados tiene la capacidad de fluir de adecuada a buena. Los ángulos de reposo para los coprocesados presentes en la Tabla 19 muestran un resultado bueno similar al que presenta el Di-Tab™.

Los flujos para los ensamblado Di-Aqu sugieren que los candidatos que presentan buenas propiedades de flujo para ser sometidos a procesos de compresión directa son los co-procesados Di-Aqu 100,200 y 300.

7.3.3. Ensamblados Avicel® PH102/ Aquacoat® EC30D

Los resultados obtenidos para la caracterización reológica de los ensamblados de Avicel® PH102 y Aquacoat® EC30D se encuentran en la Tabla 20.

Tabla 20. Resultados obtenidos de la caracterización reológica de ensamblados de Avicel® PH102 y Aquacoat® EC30D

Excipiente	Densidad aparente (g/cm ³) (n=3)	Densidad consolidada (g/cm ³) (n=3) 300 asentamientos	Índice de Carr	Índice de Hausner	Ángulo de reposo (n=3)	Vel. de flujo (n=3)
Avicel PH 102	0.37±0.10	0.43±0.2	15±2	1.17±0.15	33 ± 2.3	11.56± 0.72
Avi-Aqu 25	0.36±0.12	0.53±0.09	27±2	1.37±0.08	38 ± 0.5	3.48 ± 0.23
Avi-Aqu 50	0.37±0.12	0.51±0.0.8	24±1	1.32±0.07	36 ± 4.8	3.78 ± 0.47
Avi-Aqu 100	0.38±0.09	0.49±0.09	22±1	1.30±0.05	35 ± 5.3	3.93 ±0.34
Avi-Aqu 200	0.36±0.12	0.47±0.14	23±2	1.32±0.13	37 ± 2.4	4.59 ± 0.23
Avi-Aqu 300	0.42±0.13	0.54±0.15	21±2	1.27±0.10	33 ± 2.0	6.20 ± 0.43
Avi-Aqu 400	0.42±0.15	0.54±0.12	21±2	1.27±0.10	31 ± 1.1	6.40 ± 0.56

Los índices de Hausner (Tabla 20) de estos excipientes ensamblados muestran propiedades aceptables de flujo excepto para el co-procesado Avi-Aqu 25, la influencia que tiene la incorporación de nanopartículas al sistema co-procesado, provoca la disminución de la fluidez del sistema con respecto al valor de la celulosa microcristalina, la cual presenta un buen flujo. Las propiedades de flujo se encuentran influenciadas por diferentes variables entre las cuales se encuentran el tamaño y forma de las partículas, presentando mayor fluidez aquellas partículas de mayor tamaño y de forma esférica, en este caso se observa que para este sistema de co-procesados los tamaños de partícula mostrados en la Tabla 15 presentan aproximadamente la misma talla que la de la celulosa sin co-procesar, lo que sugiere que el proceso de ensamblado es el principal factor en la disminución de la capacidad de flujo.

Los ensamblados de Avicel PH102 y Aquacoat® muestran la tendencia de incrementar el Índice de Carr inversamente proporcionalmente a la cantidad de celulosa microcristalina agregada, a pesar de esto los ensamblados presentan un índice de Carr aceptable excepto para el co-procesado Avi-Aqu 25, el cual su tipo de flujo pobre es consecuencia de la aglomeración de etilcelulosa que

posteriormente es sometida a procesos de molido perdiendo la morfología esférica y dificultando su libre flujo.

Los resultados de velocidad de flujo la tendencia muestran ir aumentando en función del aumento de la cantidad de celulosa microcristalina utilizada, este efecto se puede explicar a que los excipientes son sometidos a un proceso de adsorción, por lo cual altas cantidad de excipiente funcional de compresión directa presentan menor cantidad de partículas adsorbidas por gramos de celulosa microcristalina, la cual tiene el dominio en esta determinación.

Los resultados para el ángulo de reposo de los co-procesado entre Celulosa microcristalina y Aquacoat en la Tabla 20 muestran capacidad de flujos de adecuados a buenos.

El Avicel PH102 presenta un tamaño de partícula de 100 μm , siendo una partícula altamente porosa y de morfología esférica estas características le confieren una aptitud buena de flujo [90] razón por la cual es de los excipientes de mayor uso en procesos de compresión directa. Los co-procesados aún conserva una adecuada capacidad de flujo, en los cuales se ve una moderada tendencia a la mejora de la propiedad de flujo a medida que aumenta la proporción de celulosa microcristalina, siendo buenos candidatos para ser sometidos a procesos de compresión directa.

7.3.4. Ensamblados Di-Tab™/ Eudragit RL30D

En general todos los resultados de densidad aparente de los diferentes co-procesados constituidos por Di-Tab™ muestran la influencia que tiene el proceso de co-procesamiento en los sistemas de ensamblados, observándose un aumento en el valor de densidad aparente y consolidada proporcional con la cantidad de excipiente funcional utilizado; dado que este parámetro está definido como la relación entre la masa y volumen, altas proporciones de excipiente funcional tienen un dominio en la determinación, esto como consecuencia de la densidad real del material.

Tabla 21. Resultados obtenidos de la caracterización reológica de ensamblados de Di-Tab™ y Eudragit RL30D

Excipiente	Densidad aparente (g/cm ³) (n=3)	Densidad consolidada (g/cm ³) (n=3) 300 asentamientos	Índice de Carr	Índice de Hausner	Ángulo de reposo (n=3)	Vel. de flujo (n=3)
Di-Tab™	0.83±0.2	0.97±0.2	14±1	1.17±0.05	30 ± 1,8	10.82 ± 0.6
Di-Eud 25	0.69±0.11	0.75±0.08	9±0.2	1.37±0.03	36 ± 2.0	7.65 ± 0.56
Di- Eud 50	0.68±0.08	0.79±0.11	11±0.2	1.32±0.03	33 ± 1.9	7.89 ± 0.34
Di- Eud 100	0.70±0.09	0.90±0.10	22±0.4	1.28±0.02	37 ± 2.5	5.97 ± 0.26
Di- Eud 200	0.76±0.08	0.97±0.09	21±0.2	1.30±0.01	39 ± 1.9	6.78 ± 0.22
Di- Eud 300	0.68±0.07	1.03±0.14	20±0.3	1.27±0.02	36 ± 0.9	6.67 ± 0.32
Di- Eud 400	0.68±0.08	1.07±0.11	14±0.2	1.27±0.02	35 ± 1.0	7.08 ± 0.45

Los resultados mostrados en la Tabla 21 muestran los índices de Hausner para los coprocesados obtenidos de Di-Eud que a pesar de ser afectados por la adsorción de las nanopartículas poliméricas siguen presentando aceptables y adecuadas capacidades de flujo, los resultados muestran una fluidez favorecida con el aumento de la cantidad de Di-Tab™ en los ensamblados.

Con respecto a los resultados obtenidos para Índice de Carr, de igual forma se observa la influencia que tiene el adicionar Eudragit® RL30D sobre el excipiente de compresión directa, sin embargo la tendencia a bajas concentraciones de Di-Tab™ específicamente los co-procesados Di-Eud 50 y 25 muestran una mejoría en la capacidad de compresión, lo que es atribuido a la formación de aglomerados de etil celulosa que presentan una mayor cohesión

Los resultados obtenidos de velocidad de flujo para los diferentes los co-procesados Di-Eud no muestran una tendencia en los valores, esto a pesar que la diferencia de tamaños de partícula (Tabla 16), lo que sugiere que las superficies de los polvos presentan una morfología parecida y no se ve influenciada por el proceso o la cantidad de excipiente funcional de compresión directa. La determinación de los ángulos de reposo para los ensamblados entre Di-Tab™ y Eudragit LR 30D,

muestran capacidades de flujo de adecuadas a buenas, siendo estos lotes los menos influenciados por el proceso de molido.

Los excipientes co-procesados Di-Eud presentan capacidad de ser sometidos a procesos de compresión directa como consecuencia de sus adecuadas a buenas propiedades reológicas determinadas.

7.3.5 Modelo de Kawakita

De las gráficas obtenidas de n/c vs n , se obtuvieron los valores de “**a**” y “**b**”. Las constantes de Kawakita pueden ser usadas para estimar el flujo y las propiedades cohesivas en un polvo. Siendo la constante “**a**” inherente del material y se interpreta como la porosidad inicial del material lo que describe la compresibilidad y la constante “**1/b**” que describe las propiedades cohesivas de los polvos o la solidez de la forma que se alcanza en la fase final.

Pequeños valores de “**a**” representan una mejor fluidez en tanto que valores bajos de “**1/b**” son indicativos que el material es flexible por lo tanto fácilmente deformado plásticamente bajo presión [91].

Tabla 22.-Valores para los valores de Kawakita de co-procesados de Di-Tab™ y Compritol® 888 ATO.

Co-procesados	Valores de n/c					a	1/b
	Numero de Asentamientos						
	100	200	300	400	500		
Di-Com 400	2.03	4.07	6.10	8.13	10.16	49.26	0.03
Di-Com 300	2.03	4.07	6.10	8.13	10.17	49.26	0.03
Di-Com 200	2.03	4.07	6.10	8.13	10.17	49.26	0.03
Di-Com 100	2.04	4.07	6.10	8.14	10.17	49.26	0.03
Di-Com 50	2.22	4.44	6.65	8.87	11.09	45.05	0.04
Di-Com 25	3.32	6.64	9.96	13.28	16.60	30.96	0.09

Los valores obtenidos para las constantes de Kawakita en co-procesados de Di-Com se muestran en la Tabla 22, sugiriendo que estos sistemas presentan una mejor aptitud de flujo que propiedades cohesivas. Para aquellos sistemas de

proporciones bajas de fosfato dicálcico, es decir los co-procesados Di-Com 50 y 25 presentan una menor fluidez en los ensamblados, siendo este último el que presenta propiedades de flujo más pobre y siendo el más cohesivo al presentar un valor $1/b$ mayor para estos sistemas.

Tabla 23.- Valores para los valores de Kawakita de co-procesados de Di-Tab™ y Aquacoat® 30D.

Co-procesados	Valores de n/c					a	1/b
	Numero de Asentamientos						
	100	200	300	400	500		
Di-Aqua 400	2.04	4.06	6.09	8.12	10.15	49.26	0.33
Di-Aqua 300	2.04	4.07	6.10	8.12	10.15	49.26	0.33
Di-Aqua 200	2.04	4.07	6.09	8.12	10.15	49.26	0.33
Di-Aqua 100	2.04	4.06	6.09	8.12	10.15	49.26	0.33
Di-Aqua 50	2.03	4.07	6.09	8.12	10.15	49.26	0.33
Di-Aqua 25	2.03	4.06	6.09	8.12	10.14	49.26	0.33

El comportamiento que presentan los ensamblados de Di-Tab y Aquacoat® 30D los valores de Kawakita (Tabla 23) no muestran algún efecto relacionado a la proporción. Sin embargo, se observa que estos sistemas presentan una mejor aptitud de flujo que propiedades cohesivas, esto al presentar valores de “a” mayores que $1/b$.

Tabla 24.- Valores para los valores de Kawakita de co-procesados de Avicel®PH102™ y Aquacoat® 30D.

Co-procesados	Valores de n/c					a	1/b
	Numero de Asentamientos						
	100	200	300	400	500		
Avi-Aqu 400	1.42	2.85	4.27	5.70	7.12	70.42	0.04
Avi-Aqu 300	1.43	2.85	4.27	5.70	7.12	70.42	0.07
Avi-Aqu 200	1.22	2.43	3.65	4.86	6.08	81.97	0.16
Avi-Aqu 100	1.30	2.59	3.89	5.18	6.47	77.52	0.09
Avi-Aqu 50	1.25	2.49	3.74	4.98	6.23	80.00	0.15
Avi-Aqu 25	1.20	2.40	3.60	4.80	6.00	83.33	0.13

Los valores obtenidos de Kawakita para los sistemas de celulosa microcristalina y etilcelulosa se presentan en la Tabla 24. Al igual que los otros sistemas de co-procesados, este presenta una mejor fluidez que propiedades cohesivas, siendo el coprocesado Avi-Aqu 25 el que muestra un mejor flujo. Por otro lado, los valores bajos de $1/b$ determinados en los co-procesados nos indican la flexibilidad del material y el probable comportamiento plástico que presentan, el co-procesado Avi-Aqu 400 el que presenta el valor más bajo, lo cual es lógico al ser el sistema con mayor proporción de celulosa.

Con respecto a los sistemas ensamblados entre Di-Tab™ y Eudragit® RL 30D los valores de Kawakita se resumen Tabla 25.

Tabla 25.- Valores para los valores de Kawakita de co-procesados de Di-Tab™ y Eudragit® RL 30D

Co-procesados	Valores de n/c					a	1/b
	Numero de Asentamientos						
	100	200	300	400	500		
Di-Eud 400	2.03	4.07	6.10	8.13	10.16	49.26	0.03
Di-Eud 300	2.03	4.07	6.10	8.13	10.17	49.26	0.03
Di-Eud 200	2.03	4.07	6.10	8.13	10.17	49.26	0.03
Di-Eud 100	2.04	4.07	6.10	8.14	10.17	49.26	0.03
Di-Eud 50	2.22	4.44	6.65	8.87	11.09	45.05	0.04
Di-Eud 25	3.32	6.64	9.96	13.28	16.60	30.96	0.09

7.3.6 Relación índice de Carr y ángulo de reposo

El análisis de la relación que existe entre el ángulo de reposo y el índice de Carr es una herramienta útil para la determinación de la aptitud de flujo en polvos, la Figura 13 presenta los criterios para la evaluación del flujo.

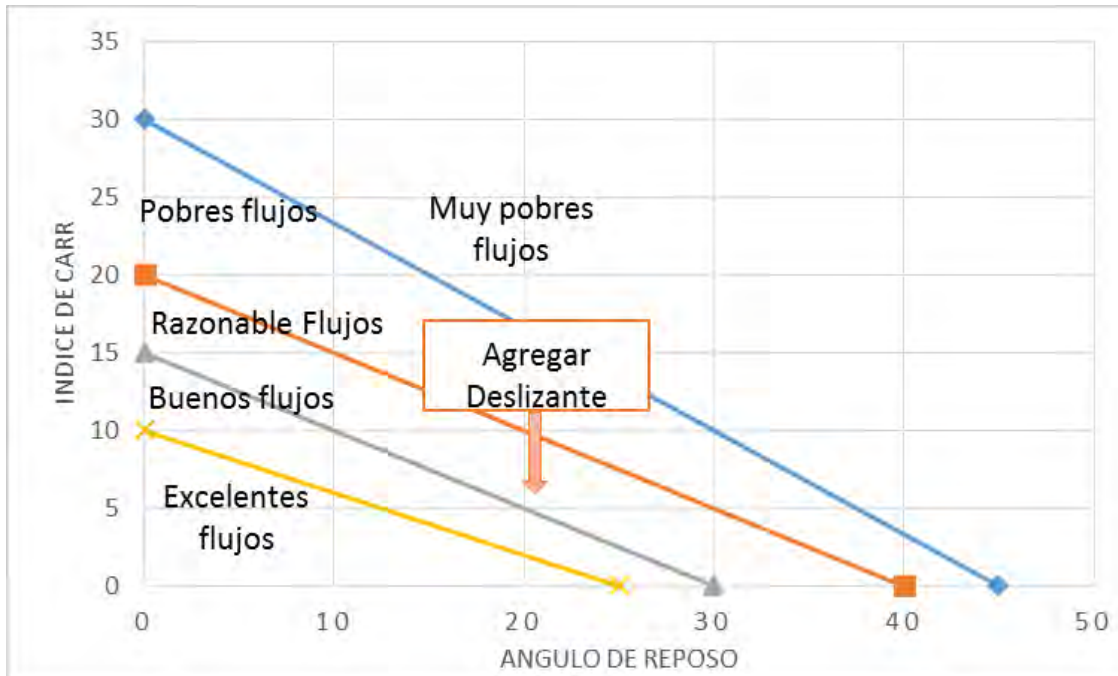


Figura 13.-Relación entre el índice de Carr y el ángulo de reposo

Todos los co-procesados obtenidos muestran una deficiente capacidad de flujo en la relación ángulo de reposo índice de Carr, consecuencia de los altos valores obtenidos de la determinación del ángulo de reposo, que es un parámetro que se encuentra influenciado por la cohesión, fricción interparticular, estos resultados son dependientes del método utilizado, por lo cual es necesario la determinación mediante otra metodología.

Tabla 26.-Relación entre el índice de Carr y el ángulo de reposo de c-procesados de Di-Tab™ y Compritol 888 ATO

Co-procesado	Θ de Reposo	Índice de Carr	Aptitud de flujo
400	32 ± 4.2	20	Muy pobre
300	28 ± 2.1	18	Muy pobre
200	26 ± 2.3	18	Muy pobre
100	21 ± 2.7	16	Pobre
50	24 ± 1.8	16	Pobre
25	24 ± 2.5	16	Pobre

Tabla 27.- Relación entre el índice de Carr y el ángulo de reposo de c-procesados de Di-Tab™ y Aquacoat 30ECD

Co-procesado	Θ de Reposo	Índice de Carr	Aptitud de flujo
400	31 ± 3.58	28	Muy pobre
300	32 ± 2.47	25	Muy pobre
200	35 ± 2.97	24	Muy pobre
100	36 ± 1.25	24	Muy pobre
50	35 ± 2.55	25	Muy pobre
25	35 ± 2.77	24	Muy pobre

Tabla 28.-Relación entre el índice de Carr y el ángulo de reposo de c-procesados de Avicel PH102 y Aquacoat 30ECD

Co-procesado	Θ de Reposo	Índice de Carr	Aptitud de flujo
400	31 ± 1.11	21	Muy pobre
300	33 ± 2.02	21	Muy pobre
200	37 ± 2.46	24	Muy pobre
100	35 ± 5.30	23	Muy pobre
50	36 ± 4.85	24	Muy pobre
25	38 ± 0.58	27	Muy pobre

Tabla 29.-.-Relación entre el índice de Carr y el ángulo de reposo de c-procesados de Di-Tab™ y Eudragit LR 30D.

Co-procesado	Θ de Reposo	Índice de Carr	Aptitud de flujo
400	35 ± 1.01	14	Pobre
300	36 ± 0.96	21	Muy pobre
200	39 ± 1.90	21	Muy pobre
100	37 ± 2.57	24	Muy pobre
50	33 ± 1.93	11	Pobre
25	36 ± 2.02	6	Pobre

7.4 Evaluación de los comprimidos obtenidos.

7.4.1 Pruebas de compresión.

A los tres comprimidos obtenidos por lote se les evaluó la resistencia a la ruptura en un durómetro marca PHARMA TEST (tipo PTB 301). Se determinó su comportamiento de consolidación de acuerdo a la Tabla 30 [92]

Tabla 30.-Interpretación de resultados de resistencia a la ruptura.

Comportamiento	
Plástico	Fragmentación
A<B	A=B
A>C	A=C
C<A<B	A=B=C

Donde:

	Tiempo de mezclado	Tiempo de compresión
A	5 minutos	1 segundo
B	5 minutos	30 segundos
C	30 minutos	1 segundo

Se sabe que el efecto sobre la dureza del comprimido se ve influenciada por los lubricantes usados, especialmente los estearatos alcalinos cuyo efecto está en función de su concentración, tiempo de mezclado así como de la fuerza de corte durante el mezclado [93]

Generalmente existen tres mecanismo de mezclado, mezclado por difusión convección y cizallamiento. El mezclado por difusión ocurre cuando el lecho de polvo se dilata y genera movimiento y mezcla de partículas individuales. El mezclado por convección ocurre por transferencia de grande grupos de partículas desde una parte del lecho de polvo a otra. El mezclado por cizallamiento ocurre

cuando una capa de material se mueve o fluye sobre otra capa. Al utilizar un sistema de cubo como mezclador el mecanismo predominante de mezclado es de convección [94].

Sheskey y colaboradores reportaron que al emplear solamente estearato de magnesio en la formulación de comprimidos que contenían hidroxipropilmetilcelulosa, la cantidad de este no siempre cambia la velocidad o la cantidad de fármaco liberado [95].

Por otro lado, la resistencia de compresión está influenciada proporcionalmente conforme se aumenta la cantidad de estearato de magnesio usado, además se sabe que el tiempo de mezclado disminuye la dureza en los comprimidos. [96]

Se realizó el tratamiento estadístico para la determinación de diferencias significativas en los resultados obtenidos para la evaluación del comportamiento de consolidación en los comprimidos. Las pruebas de hipótesis se realizaron con un nivel de significancia de 0.05.

Se utilizó el siguiente estadístico de prueba "t de student" debido a que no se conocen las desviaciones estándares de la población y n_1+n_2 es menor que 30.

$$t_{prueba} = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}}$$

El valor crítico de t para una probabilidad del 95% y 4 grados de libertad tiene un valor de 2.13; siendo la premisa H_0 la igualdad entre las medias.

Los criterios de aceptación fueron los siguientes:

- Rechazando H_0 si: $t_{calculada} > 2.13$
- Aceptando H_0 si: $t_{calculada} < 2.13$

Tabla 31.-Pruebas de compresión de co-procesados de Fosfato dicálcico dihidratado Di-Tab® / Behenato de glicerilo (Compritol ATO 888) n=3

Mezclado Compresión	Promedio Dureza (kg Fuerza)		
	5min/1 ton /1 seg	5min/ 1 ton/ 30 Seg	30min/ 1 Ton/ 1 Seg
Di-Com 400	10.26±	9.93±	10.6±
Di-Com 300	12.20±	11.43±	11.80±
Di-Com 200	10.77±	13.27±	11.90±
Di-Com 100	10.63±	11.07±	10.87±
Di-Com 50	7.17±	7.43±	7.33±
Di-Com 25	13.13±	12.70±	13.00±

Tabla 32. Resultado de t prueba obtenidos de la resistencia de ruptura de co-presados de Di-Tab™/Compritol ATO888.

Lote	Ho		
	A=B	A=C	B=C
Di-Com 400	1.18	0.57	1.11
	Rechazo	Rechazo	Rechazo
Di-Com 300	0.21	0.63	0.53
	Aceptó	Aceptó	Aceptó
Di-Com 200	1.3	0.44	1.45
	Aceptó	Aceptó	Aceptó
Di-Com 100	0.97	0.47	0.56
	Aceptó	Aceptó	Aceptó
Di-Com 50	1.20	0.6	0.58
	Aceptó	Aceptó	Aceptó
Di-Com 25	1.06	0.38	0.82
	Aceptó	Aceptó	Aceptó

En la Tabla 31 se presentan los valores obtenidos de resistencia de ruptura de ensamblados de Di-Tab™ y Compritol. Los resultados obtenidos mediante el análisis estadístico para los comprimidos elaborados de estos co-procesados, muestran un comportamiento fragmentable (Tabla 32), lo cual sugiere que el proceso de adsorción no tiene influencia sobre el comportamiento de consolidación

del co-procesado, dado a que este presenta un comportamiento igual en comprimidos conformados únicamente por Di-Tab [81]. Por lo tanto comprimidos con mecanismos de consolidación predominantes fragmentales, ni el lubricante, tiempo de mezclado o tiempo de compresión afectara la fuerza del comprimido [56]

Tabla 33.-Pruebas de compresión de co-procesados de fosfato dicálcico dihidratado Di-Tab® / Aquacoat® EC30D. n=3

Mezclado Compresión	Promedio Dureza (kg Fuerza)		
	5min/1 ton /1 seg	5min/1 ton /1 seg	5min/1 ton /1 seg
Di-Aqu 400	1.9±	2.0±	2.1±
Di-Aqu 300	2.1±	2.3±	2.2±
Di-Aqu 200	3.4±	4.5±	3.9±
Di-Aqu 100	3.3±	5.7±	5.3±
Di-Aqu 50	5.2±	7.5±	6.4±
Di-Aqu 25	6.6±	4.7±	3.7±

Tabla 34 Resultado de t prueba obtenidos de la resistencia de ruptura de co-presados de Di-Tab™/Aquacoat® EC30D.

Lote	Ho		
	A=B	A=C	B=C
Di-Aqu 400	0.12	1.51	0.38
	Aceptó	Aceptó	Aceptó
Di-Aqu 300	1.06	0.53	0.58
	Aceptó	Aceptó	Aceptó
Di-Aqu 200	6.28	2.06	3.59
	Rechazo	Aceptó	Rechazo
Di-Aqu 100	4.60	4.52	1.10
	Rechazo	Rechazo	Aceptó
Di-Aqu 50	11.01	4.97	6.11
	Rechazo	Rechazo	Rechazo
Di-Aqu 25	13.19	17.39	6.74
	Rechazo	Rechazo	Rechazo

En la Tabla 33 se presentan los valores obtenidos de resistencia de ruptura de los co-procesados Di-Aqu, los resultados obtenidos mediante el análisis estadístico para los comprimidos elaborados de estos co-procesados Tabla 34, muestran un comportamiento fragmentable para los coprocesado Di-Aqu 400 y 300, mismo comportamiento que presenta comprimidos conformados únicamente por Di-Tab [81], conforme la proporción de Di-Tab disminuye en el ensamblado el comportamiento plástico es predominante.

Los materiales presentan características tanto plásticas como vítreas, dicho cambio se ve reflejado en el coprocesado Di-Aqu 200, ensamblado que presenta un comportamiento mixto entre plástico y fragmentable a la vez, donde el tiempo de consolidación se ve reflejado en comprimidos más duros y el tiempo de mezclado no tiene influencia en la dureza. Con respecto a los co-procesados restantes estos presentan un mecanismo de consolidación plástico, comportamiento que se atribuye a la adsorción de las partículas de Aquacoat®.

La deformación plástica es un proceso dependiente del tiempo, esto cuando el grado de deformación está relacionado con la tensión aplicada y el tiempo que dura la carga [97].

El co-procesado Di- Aqua 100 muestra un comportamiento plástico en base al resultado de $B > A$, este ensamblado no muestra efecto en el proceso de mezclado dado que los resultados muestran que se obtienen comprimidos de la misma dureza que en lote C. Los co-procesados Di-Aqua 50 y 25, de igual forma, presentan un mecanismo de consolidación plástico con la diferencia que el tiempo de mezclado muestra un efecto sobre la dureza, lo cual conlleva a comprimidos más frágiles, al no generar nuevas superficies durante la consolidación, ligado a que lapsos largos de tiempos de mezclado propician la formación de una monocapa de estereato de magnesio que cubre las moléculas de ensamblado disminuyendo la interacción interparticular y por consecuencia una menor fuerza de cohesión.

Los resultados obtenidos de dureza para los comprimidos conformados por el ensamblado de Avicel® 102 y Aquacoat se muestran en la Tabla 35.

Tabla 35.-Pruebas de compresión de co-procesados de Avicel® PH102 / Aquacoat®PH102.n=3

Mezclado Compresión	Promedio Dureza (kg Fuerza)		
	5min/1 ton /1 seg	5min/1 ton /30 seg	5min/1 ton /1 seg
Avi-Aqua 400	18.2±	21.47±	11.4±
Avi-Aqua 300	21.67±	23.7±	19.5±
Avi-Aqua 200	25.2±	26.9±	23.8±
Avi-Aqua 100	22.1±	24.7±	21.5±
Avi-Aqua 50	31.4	24.5±	31±
Avi-Aqua 25	21.1±	21.9±	22.6±

Tabla 36.-Resultado de t prueba obtenidos de la resistencia de ruptura de Co-presados de Avicel PH102/Aquacoat® EC30D .

Lote	Ho		
	A=B	A=C	B=C
Avi-Aqua 400	5.63	15.19	16.67
	Rechazo	Rechazo	Rechazo
Avi-Aqua 300	4.00	13.25	24.19
	Rechazo	Rechazo	Rechazo
Avi-Aqua 200	11.00	28.34	49.51
	Rechazo	Rechazo	Rechazo
Avi-Aqua 100	5.23	12.28	23
	Rechazo	Rechazo	Rechazo
Avi-Aqua 50	15.82	15.82	1.40
	Rechazo	Rechazo	Aceptó
Avi-Aqua 25	0.92	0.92	1.04
	Aceptó	Aceptó	Aceptó

La resistencia a la ruptura de los comprimidos de celulosa microcristalina resulta de los enlaces de puentes de hidrógeno entre la deformación plástica y la gran área de las partículas. La celulosa microcristalina es conocida por ser la más compresible y la que menos fuerza de compresión necesita para dar una dureza razonable [98].

Los resultados obtenidos para los comprimidos conformados por Avicel®PH102 y Aquacoat® EC30D muestran que el comportamiento plástico atribuido al Avicel® es conservado, dadas las premisas $A < B$, dichos comprimidos no presentan efecto sobre el tiempo de mezclado debido que se obtiene comprimidos de dureza similar que la dureza que presenta el lote C. Con respecto al ensamblado Avi-Aqu 25 el mecanismo de consolidación resulta en comprimidos formados mediante fragmentación dada la premisa $A = C$, en los cuales no hay influencia del tiempo de mezclado.

Tabla 37.-Pruebas de compresión de co-procesados de fosfato dicálcico dihidratado Di-Tab® / (Eudragit LR 30D).n=3

Mezclado Compresión	Promedio Dureza (kg Fuerza)		
	5min/1 ton /1 seg	5min/1 ton /30 seg	5min/1 ton /1 seg
Di-Eud 400	6.5±	7.0±	6.3±
Di-Eud 300	6.5±	6.6±	6.5±
Di-Eud 200	3.4±	3.6±	3.3±
Di-Eud 100	4.3±	4.0±	3.4±
Di-Eud 50	4.5±	5.1±	3.3±
Di-Eud 25	4.5±	4.7±	4.8±

}

La Tabla 37 muestra los resultados obtenidos para el análisis de resistencia de ruptura de ensamblados de Di-Tab™ y Eudragit RL 30D. Estos resultados mediante el análisis estadístico “t de student”(Tabla 38) muestran un mecanismo de consolidación mediante fractura, obteniéndose comprimidos más duros para altas proporciones de Di-Tab™ (Di-Eud 400 y 300). Lo anterior sugiere la influencia que presenta la incorporación de Eudragit® en el ensamblado provocando la obtención de comprimidos más débiles.

Tabla 38. Resultado de t prueba obtenidos de la resistencia de ruptura de co-presados de Di-Tab™ /Eudragit LR 30D.

Lote	Ho		
	A=B	A=C	B=C
Di-Eud 400	1.37	0.54	2.35
	Aceptó	Aceptó	Rechazo
Di-Eud 300	1.78	0.17	0.55
	Aceptó	Aceptó	Aceptó
Di-Eud 200	1.58	1.73	0.86
	Aceptó	Aceptó	Aceptó
Di-Eud 100	0.71	2.71	1.74
	Aceptó	Rechazo	Aceptó
Di-Eud 50	1.81	1.15	2.38
	Aceptó	Aceptó	Aceptó
Di-Eud 25	0.52	1.41	0.30
	Aceptó	Aceptó	Aceptó

7.5 Validación de método analítico

La validación del método analítico nos aseguró la capacidad para obtener resultados confiables, el primer paso del desarrollo de un método es confirmar la identidad del analito, en este caso fue el clorhidrato de ranitidina. Se determinó el comportamiento del espectro de absorción del clorhidrato de ranitidina en un medio de disolución marcado por la USP (HCl 0.1N), obteniéndose un máximo de absorbancia a 313nm.

7.5.1 Linealidad

La evaluación del criterio de linealidad del sistema, nos demuestra si la respuesta analítica es directamente proporcional a la concentración en el modelo propuesto. En el rango de concentración de 16 a 96 µg/mL de clorhidrato de ranitidina, se satisfacen las condiciones de linealidad del sistema analítico pues se cumple con

los requerimientos de un coeficiente de determinación lineal (r^2) mayor o igual a 0.98 y un coeficiente de variación (C.V.) menor o igual a 2 [99].

Tabla 39.-Curvas de calibración del método analítico para la determinación de la linealidad en el análisis de clorhidrato de ranitidina

Concentración $\mu\text{g/mL}$	Absorbancia			σ	Promedio	C.V
	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
16	0.053	0.0472	0.0519	0.0031	0.0507	0.0607
32	0.1025	0.1024	0.1107	0.0048	0.1052	0.0452
48	0.1518	0.1500	0.161	0.0059	0.1543	0.0382
64	0.2065	0.2052	0.2043	0.0011	0.2053	0.0053
80	0.256	0.2654	0.2602	0.0047	0.2605	0.0180
96	0.3052	0.3021	0.3114	0.0047	0.3062	0.0154

Se realizó el análisis de regresión mediante el paquete estadístico Excel, se muestran los parámetros evaluados los cuales se encuentran dentro de los límites de aceptación demostrando que el modelo es lineal (Tabla 40)

Tabla 40.-Estadísticos Referentes a la Curva de calibración de clorhidrato de ranitidina.

Estadísticas de la regresión	
Coeficiente de correlación múltiple	0.9997
Coeficiente de determinación R^2	0.9993
R^2 ajustado	0.9991
Error típico	0.0024
Observaciones	5

Los resultados obtenidos para el análisis de varianza de la evaluación de la linealidad del método para perfiles de disolución de clorhidrato de ranitidina se presentan en la Tabla 41

Tabla 41.- Análisis de varianza del método analítico para la determinación de clorhidrato de ranitidina.

ANÁLISIS DE VARIANZA					
	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico de F</i>
Regresión	1	0.025840278	0.025840278	4491.588984	7.3202E-06
Residuos	3	1.72591E-05	5.75304E-06		
Total	4	0.025857537			

En la gráfica de análisis de residuales (Tabla 42), se observa que estos son homocedásticos, ya que existe una varianza constante de los residuos alrededor del cero y no varían en las diferentes concentraciones.

Tabla 42.- Análisis de los residuales del método analítico para la determinación de clorhidrato de ranitidina

Análisis de los residuales			
Observación	<i>Pronóstico</i> <i>0.0507</i>	<i>Residuos</i>	<i>Residuos estándares</i>
1	0.1046	0.0005	0.2663
2	0.1554	-0.0012	-0.5841
3	0.2063	-0.0010	-0.4717
4	0.2571	0.0034	1.6304
5	0.3079	-0.0017	-0.8409

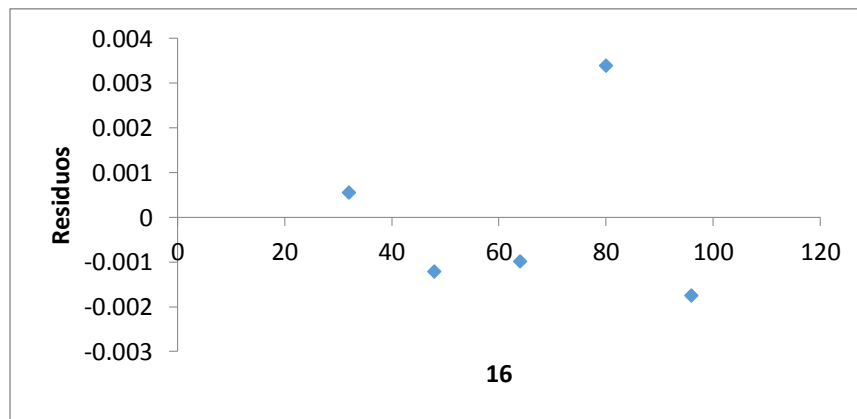


Figura 14. Gráfico de análisis de los residuales del método analítico para la determinación de Clorhidrato de Ranitidina.

Los parámetros obtenidos para la curva de calibración ($r^2=0.9997$) se ajustaron a un modelo lineal (Figura 15).

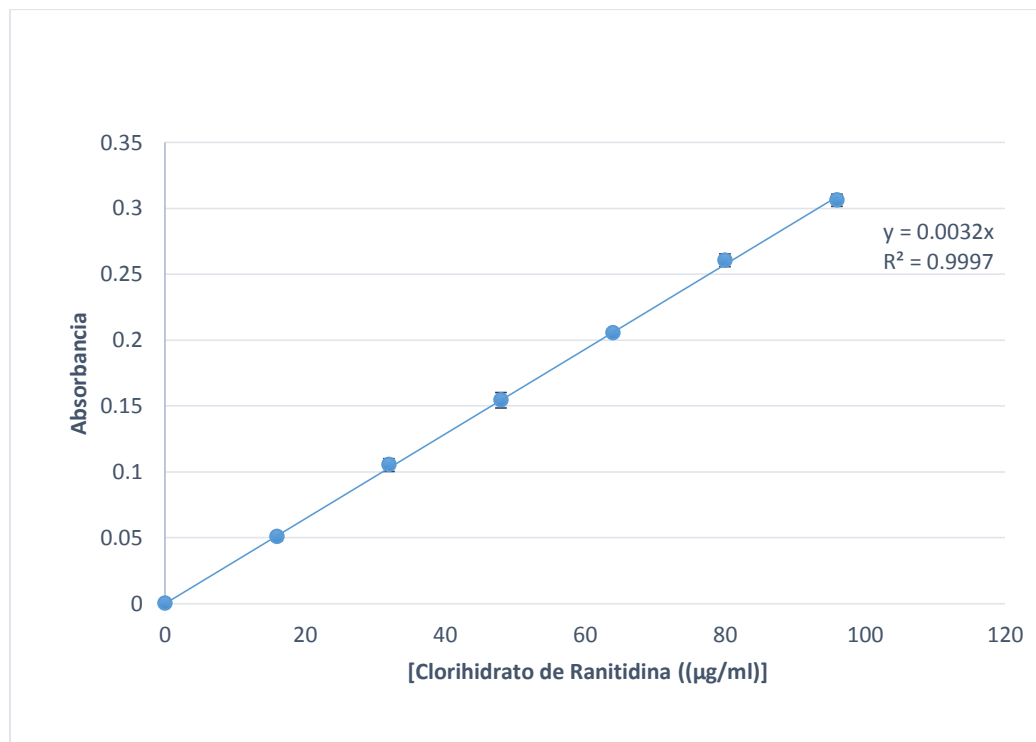


Figura 15.- Gráfico del modelo de calibración obtenido a partir de la evaluación del sistema

7.5.2 Precisión y Exactitud

Los resultados de la determinación de los parámetros de desempeño referentes a la precisión y exactitud del sistema se presentan en la (Tabla 43.-Recobros de Muestras de clorhidrato de ranitidina del punto bajo, intermedio y alto de la curva de calibración), se aprecia que existe concordancia de los resultados analíticos obtenidos con un coeficiente de variación menor al 2 % y porcentajes de recuperación del 96 al 100 % por lo tanto se concluye que el método es capaz de cuantificar adecuadamente el analito de interés [99].

Tabla 43.-Recobros de Muestras de clorhidrato de ranitidina del punto bajo, intermedio y alto de la curva de calibración

Concentración Adicionada (µg/ml)	Concentración Recuperada (µg/ml)	% Recuperado	Parámetros de Evaluación	
16	15.15	94.73	X	100.16
	16.96	100.05		
	16.12	100.78	S	4.11
	15.43	96.48		
	16.03	100.20	C.V	0.04
	16.43	102.73		
48	48.18	100.39	X	100.37
	47.78	99.54		
	46.93	97.79	S	1.59
	49.93	104.04		
	50.09	104.36	C.V	0.03
	46.12	96.09		
96	95.53	99.51	X	96.02
	95.53	99.51		
	95.53	99.51	S	0.72
	95.62	99.61		
	96.93	100.98	C.V	0.01
	96.96	101.01		

7.5.3 Reproducibilidad (precisión intermedia)

Se prepararon muestras a las concentraciones baja, media y alta de la curva de calibración (Tabla 44) por sextuplicado, por pesadas independientes en días diferentes.

Tabla 44.- Recobros del 2do día de la determinación de clorhidrato de ranitidina

Concentración Adicionada (µg/ml)	Concentración Recuperada (µg/ml)	% Recuperado	Parámetros de Evaluación	
16	17.17	107.29	X	102.47
	16.75	104.69		
	15.96	99.74	S	2.93
	16.29	101.82		
	16.04	100.26	C.V	0.03
	16.17	101.04		
48	50.54	105.30	X	101.69
	51.38	107.03		
	48.17	100.35	S	3.54
	47.67	99.31		
	47.46	98.87	C.V	0.03
	47.67	99.31		
96	96.96	101.00	X	101.02
	97.04	101.09		
	96.96	101.00	S	0.07
	96.92	100.95		
	96.92	100.95	C.V	0.001
	97.08	101.13		

Tabla 45.-Porcentaje de recuperación de clorhidrato de ranitidina en diferentes días.

Concentración Adicionada (µg/ml)	% liberado	
	Día 1	Día 2
16	94.73	107.29
	106.05	104.69
	100.78	99.74
	96.48	101.82
	100.20	100.26
	102.73	101.04
48	100.39	105.30
	99.54	107.03
	97.79	100.35
	104.04	99.31
	104.36	98.87
	96.09	99.31
96	99.51	101.00
	99.51	101.09
	99.51	101.00
	99.61	100.95
	100.98	100.95
	101.01	101.13

7.5.4 Límite de detección y Cuantificación

Para la determinación de los límites de detección y cuantificación se construyó la curva de calibración con las concentraciones (16, 32, 48, 64, 80, 96 µg/mL) y se determinó la ecuación de esta nueva recta de calibración aplicando regresión lineal con el paquete Excel.

Con los datos correspondientes a la ordena al origen (Yb) y la estimación del error estándar de la regresión (S y/x), se determinaron los valores de los límites de detección y cuantificación, con las formulas:

$$\text{Límite de detección} = b + 3S_{xy}$$

$$= 0.0009 + 3(0.003252893)$$

$$= 0.010663123 \mu\text{g/mL}$$

$$\text{Límite de Cuantificación} = b + 10S_{xy}$$

$$= 0.0009 + 10(0.003252893)$$

$$= 0.033433372 \mu\text{g/mL}$$

Tabla 46.-Análisis estadístico t de Student sobre la pendiente de la curva de calibración

Hipótesis sobre la ordenada		a= 0.0009266	Riesgo $\alpha=0.05$	
Ho: a=0				
Posibles hipótesis alternas	T de Student	T de tablas	Resultado	Decisión
H1: a > 0	0.42607907	2.13184679	Igual	Aceptar Ho
H1: a \neq 0	0.42607907	2.13184679	igual	Aceptar Ho

Como se puede observar tanto el límite detección y cuantificación son prácticamente 0 debido a la alta sensibilidad del método analítico, se realizó un análisis estadístico t de student para corroborar que la ordenada al origen de la curva de calibración es 0 (Tabla 46.-Análisis estadístico t de Student sobre la pendiente de la curva de calibración).

7.6 Perfiles de disolución de clorhidrato de ranitidina.

7.6.1.-Diseño de los Comprimidos

Para la preparación de los comprimidos orales de liberación controlada de clorhidrato de ranitidina con los ensamblados con los co-procesados obtenidos, se tomaron en cuenta distintos factores como:

- a) El tiempo de mezclado: A pesar de que los comprimidos formados por fragmentación no son afectados por este parámetro, se estandarizó el tiempo de 5 minutos para aquellos de comportamiento plástico, y así evitando la obtención de comprimidos de menor dureza consecuencia de la menor interacción.
- b) Tiempo de Compresión: El tiempo de aplicación de fuerza muestra efecto para aquellos comprimidos de comportamiento plástico, por lo cual se estandarizó un tiempo de compresión de 15 segundos.
- c) Fuerza de compresión se estableció en 1 Tonelada.
- d) Cantidad de ranitidina: Debido a que se trata de un sistema matricial de liberación controlada la dosis estimada fue de 336 mg de ranitidina lo que sugiere que el co-procesado debe estar en proporción similar para actuar como un agente aglutinante, resultando en un comprimido de 700 mg constituido por 364 mg de co-procesado y 336 mg de clorhidrato de ranitidina.

Una vez obtenidos los resultados de la sección anterior se procedió a evaluar la aptitud que presentan los co-procesados en el control de liberación. Se obtuvieron los datos de las absorbancias de cada lote de co-procesado durante el perfil de disolución con lo cual calculó el % liberado de ranitidina mediante el siguiente algoritmo con base en el modelo matemático de la curva de calibración de clorhidrato de ranitidina:

$$y = mx + b$$

De donde sabemos que “y” corresponde a la absorbancia de la muestra, por lo tanto la concentración viene dada por:

$$x = \frac{y - b}{m}$$

La concentración final del 100 % liberado de los comprimidos corresponde a lo siguiente.

$$\left(\frac{336 \text{ mg de Clorhidrato de Ranitidina en el comprimido}}{900 \text{ mL de medio de disolución}} \right) \times \left(\frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} \right) = 373.33 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

De esta forma se obtiene.

$$\% \text{ Liberado} = \left(\frac{\text{Absorbancia} - b}{m} \right) \times \left(\frac{25\text{mL}}{6\text{mL}} \right) \times \left(\frac{100\%}{373.33} \right)$$

7.6.1 Comprimidos Di-Tab® -Compritol ATO 888/ clorhidrato de ranitidina.

Los comprimidos elaborados con fosfato dicálcico dihidratado como excipiente mayoritario; en ausencia de lubricante presentaron dificultades en la eyección a nivel de la matriz. Para los co-procesados en Di-Com 100 y 200 no fue necesario la adición de estearato de magnesio. Para los ensamblados Di-Com 25 y 50, la eyección de la matriz se vio afectada debido a las altas proporciones de Compritol ATO888, a pesar de esto se obtuvieron comprimidos con buena apariencia y no fue necesario el uso de estearato de magnesio.

Los resultados de los perfiles de liberación de los comprimidos elaborados se presentan en la Tabla 47.

Tabla 47.-%liberado de clorhidrato de ranitidina en comprimidos de co-procesados de Di-Tab™ y Compritol ATO888, 1 tonelada de presión. n=3

	Tiempo (h)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Di-Com 400	47.09±4.38	69.35±4.84	88.03±1.62	99.44±0.24				
Di-Com 300	48.75±2.31	71.06±3.39	83.99±3.74	99.25±1.74				
Di-Com 200	34.68±1.84	51.05±1.86	64.44±2.82	70.29±2.38	80.41±4.12	82.35±3.95	82.09±3.18	
Di-Com 100	45.75±0.85	58.96±2.56	68.09±0.15	72.8±1.55	78.17±1.41	83.75±1.10	85.71±1.26	86.01±0.77
Di-Com 50	52.88±4.21	74.09±2.78	80.05±3.10	97.04±3.57	97.52±5.03	99.77±4.93	101.11±4.23	
Di-Com 25	52.88±4.21	74.09±2.78	80.05±3.10	97.04±3.57	97.52±5.03	99.22±3.84		

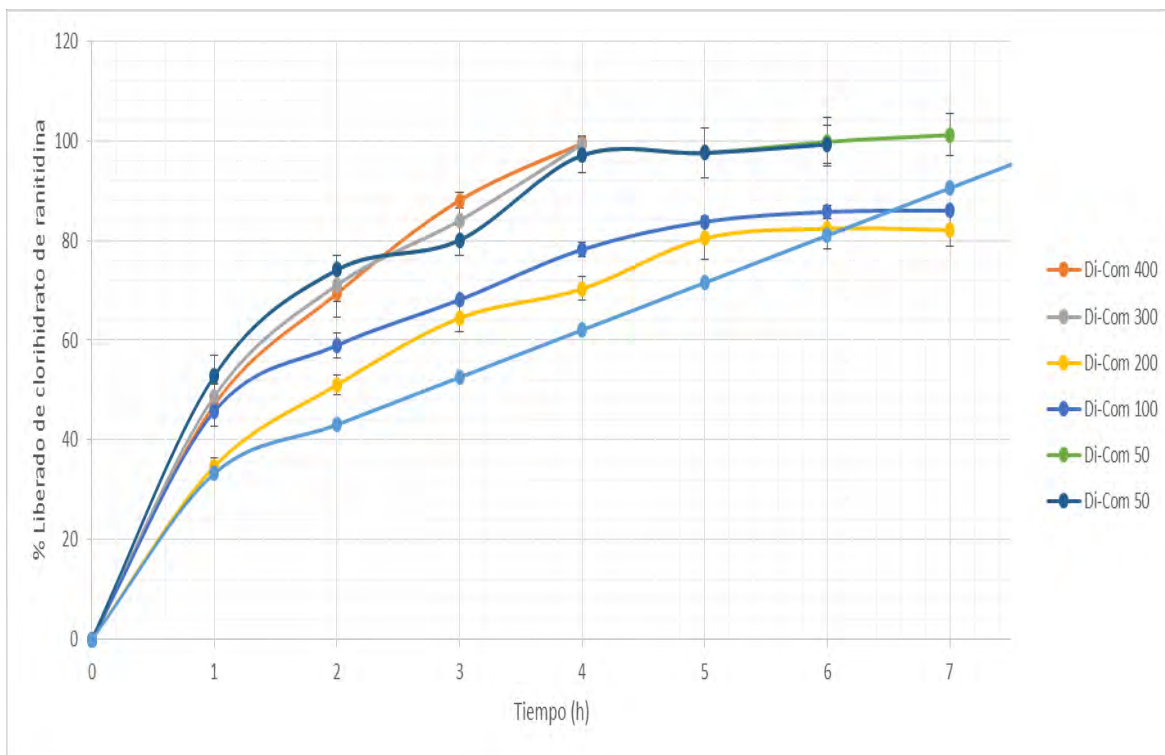


Figura 16. Perfiles de disolución de Clorhidrato de Ranitidina de comprimidos de co-procesados de Di-Tab™ y Compritol ATO888 con una fuerza de compresión de 1 toneladas

La figura 16 muestra los resultados de los perfiles de liberación obtenidos del ensamblado entre Di-Tab™ y Compritol ATO 888. Se observa mediante la comparación que el coprocesado Di-Com 200 y 100 presentan una mayor similitud con respecto al perfil teórico planteado; los comprimidos constituidos por los coprocesados Di-Com 400, 300 se observa entre ellos un comportamiento similar durante las primeras horas, de igual forma los compactos Di-Com 25 y 50 que se comportan de la misma forma en la liberación del activo.

Los co-procesados Di-Com 100 y 200 presentan una mayor similitud al perfil teórico, presentando una liberación constante a partir de las 5 horas de análisis, con el paso del tiempo la liberación de principio activo se ve afectado por el proceso de difusión por la dificultad que presenta el disolvente al centro del comprimido.

Se propuso analizar estos dos lotes de ensamblados a diferentes fuerzas de compresión, basados en que la disminución de la porosidad de las partículas

superficiales se vería disminuidas y por lo tanto provocaría nuevas superficies de contacto como consecuencia de la fractura en aquellas partículas más profundas.

Tabla 48.-%liberado de clorhidrato de ranitidina en los co-procesados Di-Com 200 y 100, 2 toneladas de presión. n=3

	Tiempo (h)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Di-Com 400	34.79±0.44	54.23±1.76	63.44±1.53	73.41±3.10	80.69±2.88	85.04±2.93	96.87±3.64	102.47±2.86
Di-Com 300	51.95±0.92	64.83±2.00	76.24±0.92	84.67±0.51	87.22±2.98	89.01±0.45	91.74±1.84	95.06±2.04

Los resultados presentes en la Tabla 48 corresponden a los perfiles de disolución de los comprimidos conformados por clorhidrato de ranitidina y los co-procesados Di-Com 200 y 100, estos compactos se obtuvieron con un mezclado de 5 minutos, una fuerza de compresión de 2 toneladas durante 15 segundos. El perfil para el compacto formulado con el coprocesado Di-Com 200, muestra una mayor similitud con el perfil teórico, mostrando un mayor control de la liberación durante las primeras horas, esto en comparación al comprimido obtenido a 1 tonelada, también se observa una mejora en el perfil después de la quinta hora de liberación, problema que presentaba su homólogo a 1 tonelada. Sin embargo, a pesar de la mejorara en el perfil de liberación, aun es evidente que entre la segunda y quinta hora existe una liberación más rápida que la deseada, por lo cual se prosiguió a evaluar el control de liberación de este ensamblado a 3 y 4 toneladas.

Con respecto al comprimido formulado con el co-procesado Di-Com100 se observa una mejoría en la liberación después de la quinta hora de análisis Tabla 48 las primeras horas se vieron afectadas con el aumento de la fuerza de compresión en comparación a los resultados obtenidos a 1 tonelada, debido a estos resultados no se optó por el análisis a distintas fuerzas de compresión.

La Figura 17 muestra los perfiles de los coprocesados a 2 toneladas de presión, siendo estos los que presentaron una mayor similitud al perfil teórico determinado.

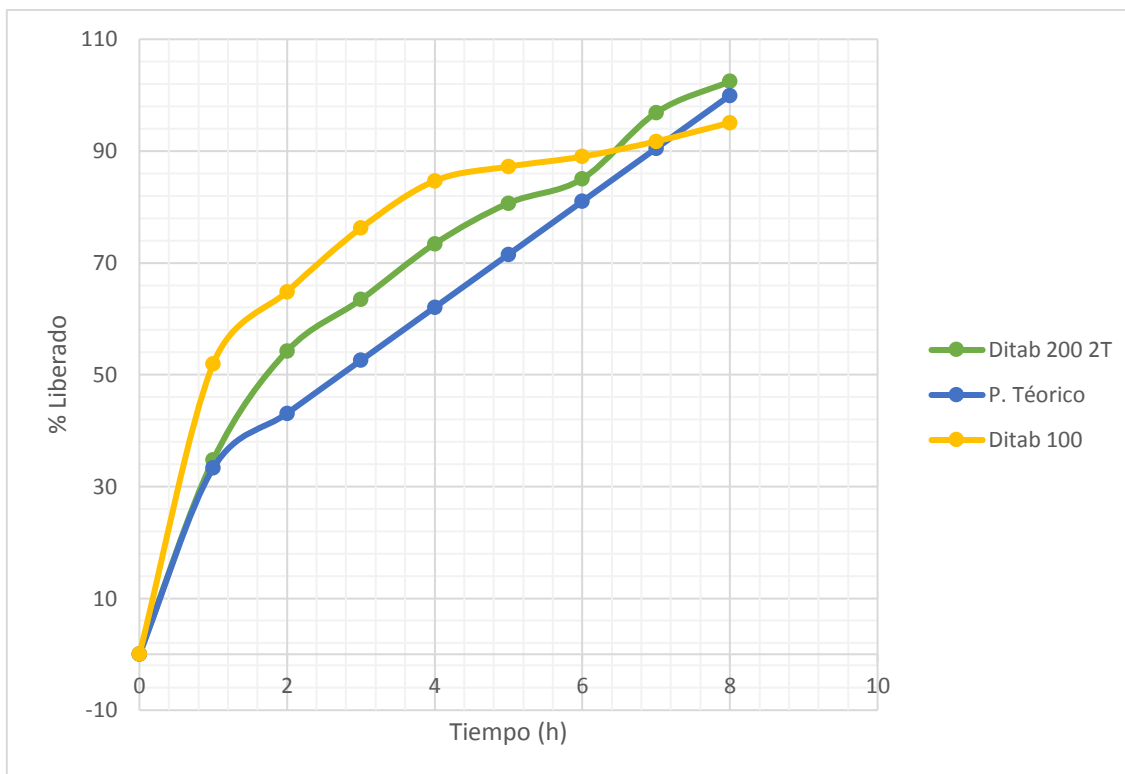


Figura 17. Perfiles de disolución de Clorhidrato de Ranitidina de comprimidos de Di-Tab™ y Compritol ATO888 (coprocesado 200 y 100) con una fuerza de compresión de 2 toneladas

Tabla 49-%liberado de clorhidrato de ranitidina en comprimidos de co-procesado Di-Com 200, 3 y 4 toneladas de presión. n=3

	Tiempo (h)						
	1	2	3	4	5	6	7
Di-Com 200 3T	56.38±1.51	64.93±1.34	84.56±2.78	85.05±3.55	92.58±2.16	94.01±2.40	100.02±3.53
Di-Com 200 4T	58.78±1.35	98.72±2.35					

Los resultados obtenidos del comportamiento de comprimidos constituidos de clorhidrato de ranitidina y el ensamblado Di-Com 200 con una fuerza de compresión de 3 y 4 toneladas se encuentran en la Tabla 49.

El compacto conformado por clorhidrato de ranitidina y Di-Com 200 sometido a 3 toneladas mostró un efecto negativo al ser sometido a esta fuerza, ya que el 56% del contenido de clorhidrato de ranitidina del comprimido es liberado en la primera

hora de análisis, lo que sugiere una humectación más rápida debido a las nuevas superficies de contacto generadas.

El límite del comportamiento plástico se vió reflejado en el co-procesado Di-Com 200 sometido a 4 toneladas, en el cual se observa un comportamiento de consolidación por fractura lo que da como resultado una rápida humectación y por lo tanto una liberación del 100% del activo en tal solo 2 horas.

Comparado con el comprimido a 3 toneladas se observa una similitud durante la primera hora, lo que sugiere que la interface del comprimido no se ve afectada, siendo las partículas más profundas las que obtiene el mayor efecto por la consolidación.

Con el fin de definir el comportamiento de liberación de los comprimidos y al ser un sistema matricial se aplicó el modelo de Higuchi en ambas formulaciones. Di-Com 200 y 100 con una fuerza de compresión de 2 toneladas, graficando la concentración de clorhidrato de ranitidina en función de la raíz cuadrada del tiempo Figura 18.

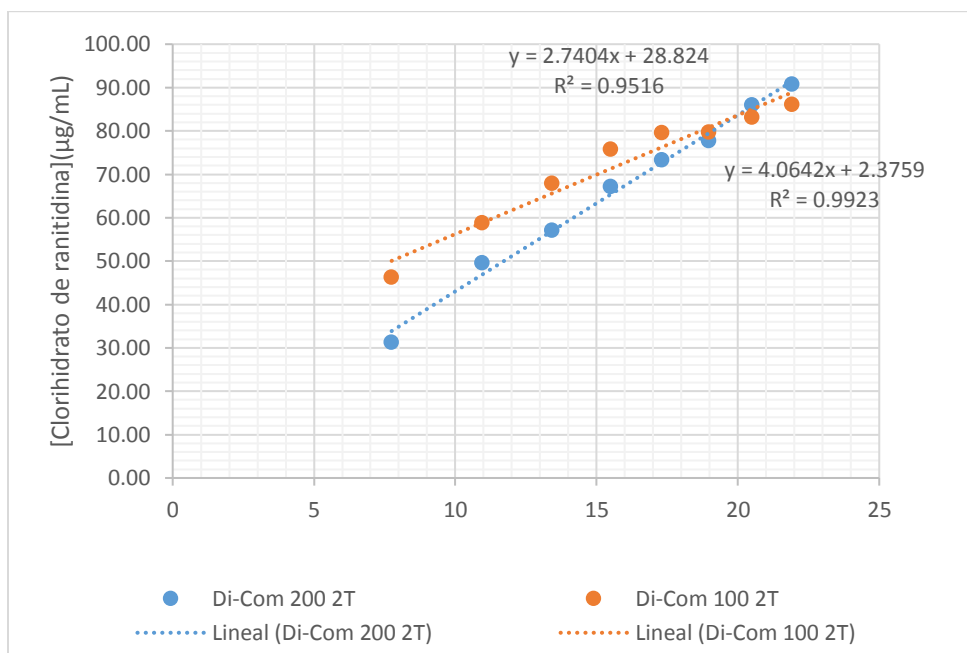


Figura 18. Perfiles de disolución de clorhidrato de ranitidina formuladas con Di-Com 200 y 100 a 2 toneladas de compresión: modelo de Higuchi.

El resultado del valor de k empleando la ecuación de Higuchi se presenta en la Tabla 50 .La liberación del activo es función directa del poder de atrapamiento o adsorción intrínseca del co-procesado y se propone bajos los resultados obtenidos, este se lleva a cabo a través de canales creados al momento de compactar los polvos.

Es factible explicar el mecanismo de liberación a través de la ecuación de Higuchi bajo la consideración que los sistemas de erosión propuestos cumplen con los supuestos bajo las cuales se propuso dicha ecuación los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 50.

Tabla 50.-Valores de la constante de velocidad de disolución empleando la ecuación de Higushi.

Modelo de Higushi		
Compacto	Constante de velocidad de disolución k $\left(\frac{\mu g}{h^{1/2} cm^2}\right)$	Determinación R ²
Di-Com 200 2T	4.0642	0.9923
Di-Com 100 2T	2.7404	0.9516

Dado que el valor de k está directamente relacionado con la difusión del sistema, se puede inferir que bajo condiciones de operación establecidas, es factible crear sistemas de liberación controlada. En especial estos sistemas matriciales no solo presentan características de plataforma de liberación, sino que además no hay uso de solventes durante el ensamblaje, lo cual reduce el riesgo de toxicidad en el organismo.

7.6.2 Comprimidos Di-Tab® -Aquacoat® / clorhidrato de ranitidina.

Los resultados presentados en la Tabla 51 corresponden a los perfiles de disolución de comprimidos de 700 mg formulados con 336 mg y co-procesados de Di-Tab™ y

Aquacoat® 30D. Se observa el comportamiento generalizado de una rápida liberación de todos los compactos obtenidos, sin tener alguna influencia la proporción de Di-Tab™ presente en los ensamblados.

Tabla 51.-%liberado de clorhidrato de ranitidina en comprimidos de co-procesados de Di-Tab™ y Aquacoat EC30D, 1 tonelada de presión. n=3

	Tiempo (h)			
	1	2	3	4
Di-Aqu 400	79.99±2.46	93.42±3.83	96.26±4.01	100.37±1.66
Di-Aqu 300	85.22±2.49	96.99±4.05	97.82±2.38	
Di-Aqu 200	87.37±1.23	99.69±3.46		
Di-Aqu100	80.63±2.09	100.84±1.17		
Di-Aqu 50	62.66±2.63	99.07±1.76		
Di-Aqu 25	82.25±3.71	95.92±3.70		

La rápida entrega del principio activo es consecuencia de la rápida disgregación que tuvieron los comprimidos debido a la disolución del fosfato dicálcico, lo cual sugiere que el comprimido presenta múltiples porosidades que sirven como canales para la penetración de disolvente, además de que sugiere que el proceso de adsorción de etilcelulosa no fue óptimo, este proceso se ve reflejado en comprimidos de baja dureza, como consecuencia de las débiles interacciones interparticulares en el compacto que provocan una débil fuerza de cohesión, permitiendo la aparición de espacio interparticular.

Al no presentar una diferencia en el comportamiento de liberación de estos comprimidos y además presentar durezas parecidas entre lotes se sugiere que el proceso de adsorción en los ensamblados no es eficiente.

7.6.3 Comprimidos Avicel PH102 -Aquacoat® / Clorhidrato de Ranitidina.

Los resultados obtenidos del proceso de disolución de compactos formulados con el principio activo y co-procesados entre Avicel PH102 y Aquacoat® 30D se

presentan en la Tabla 52. Este sistema de ensamblado no presenta cualidades para el óptimo control en el proceso de liberación, el 100% de clorhidrato de ranitidina es liberado durante la primera hora en la mayoría de los comprimidos elaborados.

Tabla 52.- % liberado de clorhidrato de ranitidina de comprimidos de co-procesados de Avicel® PH102 y AquacoatEC30D con una fuerza de compresión de 1 tonelada. n=3

Co-procesado	Tiempo (h)	
	1	2
Avi-Aqu 400	99.8±1.05	
Avi-Aqu 300	100.53±0.30	
Avi-Aqu 200	98.96±0.45	
Avi-Aqu 100	97.09±0.72	
Avi-Aqu 50	100.9±0.15	
Avi-Aqu 25	76.47±2.09	100.04±3.07

La rápida disolución del comprimido se debe a que la celulosa es un excipiente hinchable, proceso por el cual los comprimidos son desintegrados, este efecto es atribuido a su alta porosidad que provoca una rápida humectación y rompe las interacciones entre partículas causantes de la unión del comprimido.

Por lo cual, se sugiere que el proceso de adsorción de nanopartículas de etilcelulosa sobre la superficie de la celulosa microcristalina no fue óptimo y como consecuencia no se presenta una barrera hacia el disolvente que disminuya la velocidad de liberación, a pesar de que se tiene conocimiento que comprimidos de Avicel PH102 contribuyen a la eficiencia en los recubrimientos, debido a la interacción de los grupos hidroxilo presentes en la interface que proveen un excelente sitio de anclaje para películas celulósicas [90].

Como consecuencia de la mala aptitud que presenta el ensamblado en el control de liberación, se prosiguió a aumentar la fuerza de compresión con el propósito de evaluar el comportamiento del comprimido, sugiriendo la disminución de los espacios interparticulares en el compacto.

Tabla 53.-% liberado de clorhidrato de ranitidina en comprimidos de co-procesados de Avicel® PH102 y Aquacoat EC30D, 2 toneladas de presión. n=3

Co-procesado	Tiempo (h)	
	1	2
Avi-Aqu 400	96.61±1.05	
Avi-Aqu 300	98.00±2.98	
Avi-Aqu200	98.46±2.39	
Avi-Aqu 100	100.09±3.84	
Avi-Aqu 50	96.24±0.84	
Avi-Aqu 25	87.46±1.87	99.19±1.38

Los resultados del análisis se encuentran en la Tabla 53, no se obtuvo una diferencia con respecto a fuerzas de compresión menores lo que sugiere que el proceso de adsorción no fue óptimo o la interacción interparticular es débil provocando una mala cohesión y por consiguiente una rápida disrupción en el comprimido.

La evaluación del efecto de triacetina en la formulación tiene como fin disminuir la disrupción. La Triacetina es un plastificante lo cual sugiere que provoque la inducción en la formación de película de las nanopartículas de etilcelulosa sobre la superficie del Avicel PH102, esto provocara que la velocidad de disgregación por efecto de hinchamiento se vea disminuida por un efecto barrera.

Los resultados de los comprimidos (700mg) formulados con el 48 %p/p de clorhidrato de ranitidina, 49% de co-procesado y el 3% de triacetina se presentan en la Tabla 54. Se observa una mejoría en la plataforma de liberación, como consecuencia de la ausencia del proceso desintegración, lo cual muestra el efecto de la triacetina en la formulación, sin embargo ninguno cumplió con el perfil requerido.

Tabla 54.-% liberado de clorhidrato de ranitidina de comprimidos de co-procesados de Avicel® PH102 y Aquacoat EC30D con 3% de triacetina, 1 tonelada de presión. n=3

	Tiempo (h)						
	1	2	3	4	5	6	7
Avi-Aqu/ Tria 400	53.71±2.27	72.83±3.55	74.35±3.55	76.09±3.66	82.96±2.19	84.05±2.42	93.74±1.81
Avi-Aqu / Tria 300	46.61±2.13	66.07±2.22	68.57±2.55	82.07±0.84	90.06±2.07	94.93±2.60	96.01±3.40
Avi-Aqu / Tria 200	33.36±1.22	55.31±1.75	62.39±2.27	68.76±1.32	92.08±0.92	97.72±0.74	
Avi-Aqu / Tria 100	37.38±0.84	56.13±4.5	68.42±1.05	72.24±2.71	100.52±4.51		
Avi-Aqu / Tria 50	43.73±2.31	62.81±2.48	81.48±2.24	85.31±1.49	85.57±4.91	90.73±0.24	97.05±0.52
Avi-Aqu / Tria 25	45.99±1.66	64.12±2.94	81.02±2.60	82.37±0.34	85.51±1.47	98.54±0.85	

A pesar de que en otras formulaciones se evaluó la fuerza de compresión para mejorar el proceso de liberación, en estos lotes no es posible debido a las inconvenientes que presenta la formulación en el proceso de compactación, altas fuerzas de compresión o cantidad de triacetina dificulta la eyección de la matriz.

Los resultados del análisis de los compactos formulados con co-procesados Avi-Aqu/Tria 400 y 300 muestran un comportamiento parecido durante el proceso de disolución, en la primera hora se observa una liberación de alrededor del 50%. El proceso de liberación se ve disminuido conforme aumenta el tiempo de disolución, esto como consecuencia de la lenta humectación de las partículas más internas, este proceso que se ve reflejado entre las horas 2 y 4 de análisis, lo cual sugiere la formación de encapsulados que dificultan la penetración del disolvente al interior del comprimido

Para los co-procesados Avi-Aqu/Tria 200 y 100, los datos muestran un comportamiento similar con una mayor similitud con respecto del perfil teórico en las primeras 4 horas de liberación sin embargo alcanzan un 100% antes de las 8 horas, comparados con los comprimidos del coprocesado Avi-Aqu 400 y 300 se observa que a menor cantidad de excipiente funcional hay menor efecto de

encapsulamiento, lo que sugiere que la adición de triacetina tiene un efecto negativo sobre la superficie del Di-Tab en ausencia de partículas de etilcelulosa, encapsulando partículas de ranitidina dentro de aglomerados y así dificultando su disolución.

Los resultados para el estudio de liberación de los sistemas conformados por los co-procesados Avi-Aqu/Tria 50 y 25 se observa que se comportan de forma similar, los compactos no presentan cambios en la liberación entre las horas 3 y 5 del estudio, lo que sugiere una falta de humectación en el comprimido que puede ser consecuencia del efecto de encapsulamiento del activo, al presentar bajas concentraciones de fosfato dicálcico esto puede conducir la aparición de aglomerados de etilcelulosa que con la adición de triacetina inducen a la formación de película la cual actúa como una barrera a la humectación del comprimido.

7.6.4 Comprimidos Di-Tab® -Eudragit RL 30D® / Clorhidrato de Ranitidina

Los resultados obtenidos para los compactos formulados con el co-procesado de fosfato dicálcico dihidratado y Eudragit RL 30D se encuentran en la Tabla 55. Se observa para todas las formulaciones la mala capacidad que presentan en el control de liberación del activo, siendo liberado el 100% de clorhidrato de ranitidina en la primera hora.

La dureza de un comprimido está relacionado con la velocidad de liberación de un activo, esto quiere decir que altos valores del análisis de ruptura del comprimido indican un alto grado de empaquetamiento y por lo tanto menor espacio inter e intraparticular, aspecto que dificultara la humectación del comprimido, los comprimidos obtenidos con estos co-procesados presentan valores bajos para un índice de ruptura, lo cual conlleva a una baja fuerza de cohesión y una rápida disrupción de las interacciones interparticulares, aspecto que se ve reflejado en la rápida disgregación de los compactos.

Tabla 55.- % liberado de clorhidrato de ranitidina de comprimidos de co-procesados de Di-Tab™ y Eudragit RL30D con una fuerza de compresión de 1 tonelada. n=3

Co-procesados	Tiempo (h)	
	1	2
Di-Eud 400	100.06±3.36	
Di-Eud 300	97.92±3.38	
Di-Eud 200	99.81±2.30	
Di-Eud 100	99.20±2.12	
Di-Eud 50	101.81±3.69	
Di-Eud 25	92.35±1.87	101.72±2.51

Tabla 56.-% liberado de clorhidrato de ranitidina de comprimidos de co-procesados de Di-Tab™ y Eudragit® RL30D con 3% de triacetina, 1 tonelada de presión. n=3

	Tiempo (h)					
	1	2	3	4	5	6
Di-Aqu/ Tria 400	79.65±2.52	89.70±3.80	98.98±3.20	99.39±3.24		
Di-Aqu/ Tria 300	65.98±2.86	80.91±2.15	84.97±3.31	88.48±1.67	89.66±1.26	96.22±2.67
Di-Aqu/ Tria 200	79.16±2.57	82.82±2.23	85.16±2.16	85.63±3.68		
Di-Aqu/ Tria 100	79.24±4.61	89.99±3.16	91.16±4.47	96.72±0.65		
Di-Aqu/ Tria 50	58.23±2.43	70.81±4.86	76.72±1.10	99.57±4.60		
Di-Aqu/ Tria 25	58.23±2.43	70.81±4.86	76.71±1.10	99.57±4.60		

Debido a la falta de control de liberación en los comprimidos de las formulaciones anteriores, se evaluó el efecto de la adición de triacetina en la formulación con el fin de aumentar la dureza del comprimido. Los comprimidos de 700 mg estuvieron

constituidos por el 48% p/p de clorhidrato de ranitidina el 49 % de excipiente co-procesado y 3% de Triacetina (

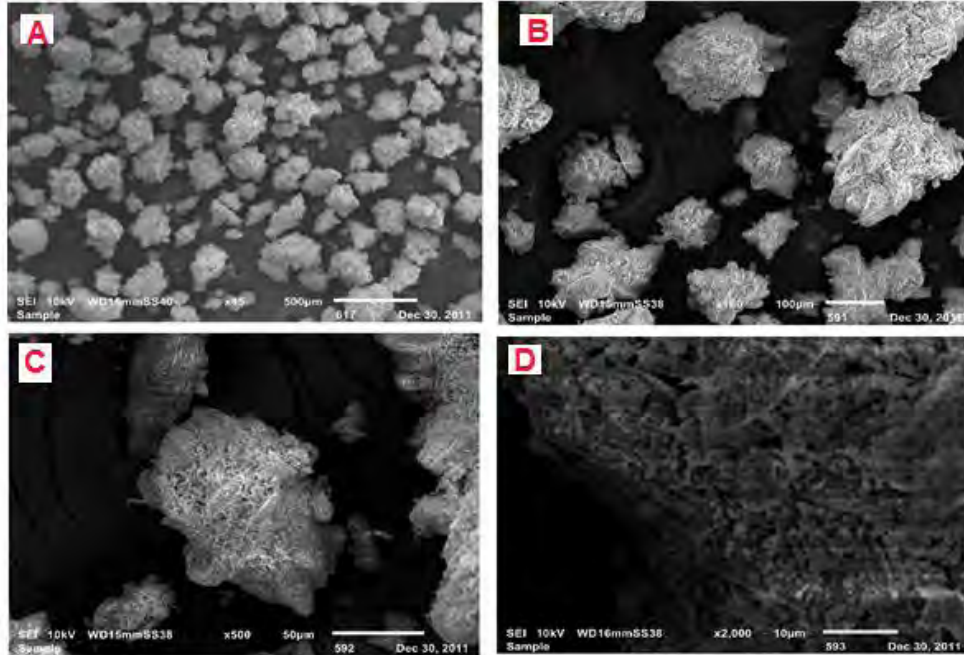
Tabla 56)

El proceso de liberación no muestra un efecto significativo en el control de liberación a pesar de la adición de la triacetina, de igual manera no se observa la influencia de la proporción de Di-Tab™ en los compactos, lo cual sugiere que el proceso de adsorción no es óptimo.

7.7.-Micrografías

Las micrografías electrónicas de transmisión fueron adquiridas en un equipo JEOL JSM-6010LA, permitió conocer la morfología de los sistemas micrónicos resultado del ensamble de nanopartículas de Compritol® 888ATO y Di-Tab™. La imagen 1 muestra las micrografías obtenidas para el Di-Tab™, se puede observar que presenta una morfología esférica además de una alta porosidad, lo cual es característico de este excipiente como consecuencia del método de obtención.

Imagen 1.- Micrografía de Fosfato Dicalcico Dihidratado (Di-Tab™). Aumento A=45x, B=160x, C=500x, D=2000



Se caracterizaron los ensamblados de Di-Tab™ y Compritol® 888ATO, debido a que estos presentaron una mayor capacidad en el control de liberación. Las micrografías presentadas en las Imágenes 2-4 corresponden a los co-procesados Di-Com 400, 200 y 25.

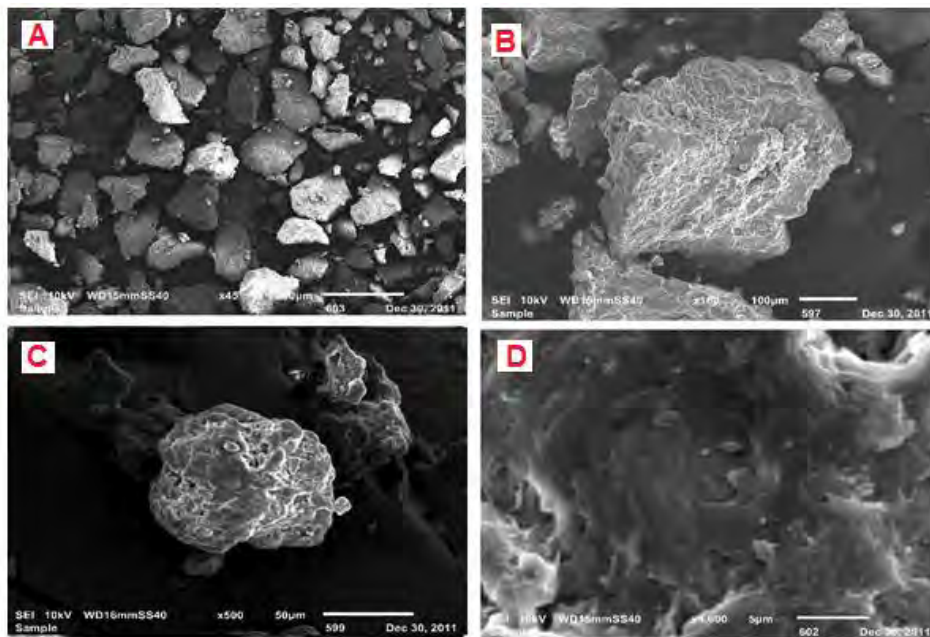


Imagen 2.- Micrografía del co-procesado Di-Com 25 Aumento A=45x, B=160x, C=500x, D=4000

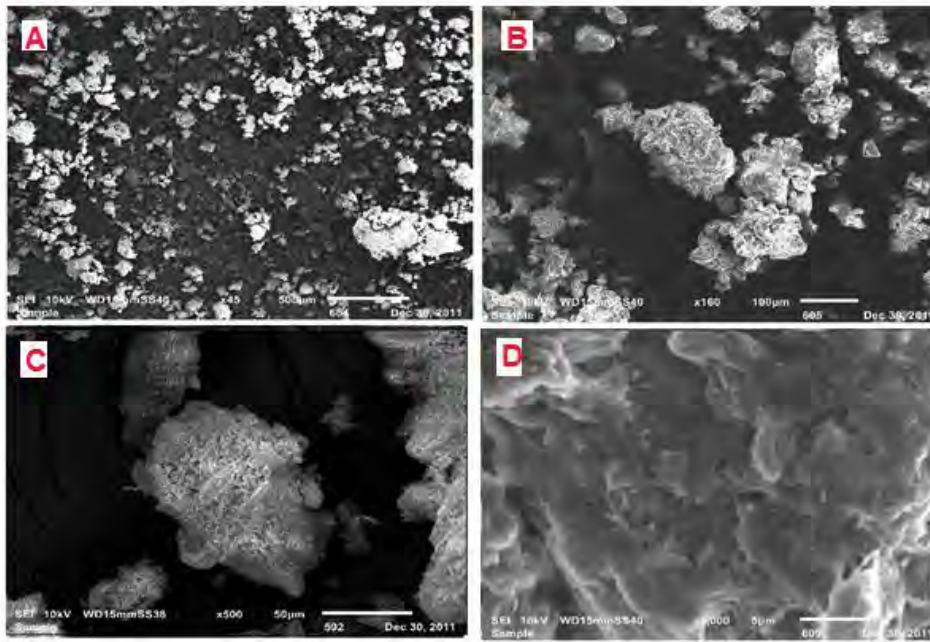


Imagen 3. Micrografía del co-procesado Di-Com 200. Aumento A=45x, B=160x, C=500x, D=4000

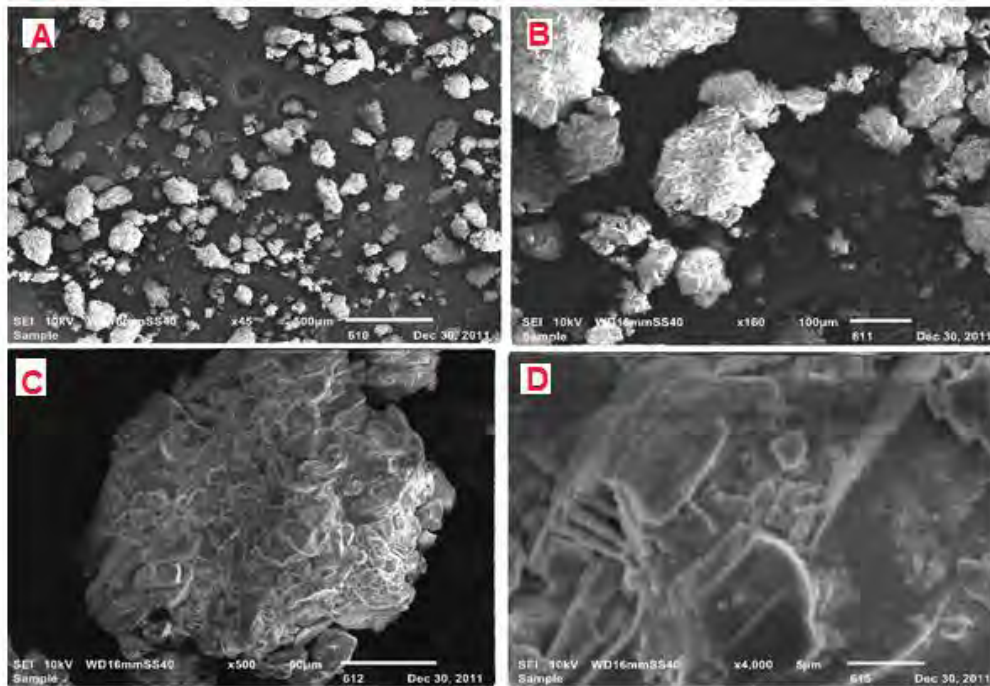


Imagen 4.-Micrografía del co-procesado Di-Com 400. Aumento A=45x, B=160x, C=500x, D=4000

8. Conclusiones

- a) El proceso de fabricación propuesto en el presente trabajo permitió la preparación de sistemas matriciales de liberación controlada, los cuales fueron obtenidos mediante la adsorción de nanopartículas en un material de compresión directa, presentando la capacidad en el control de liberación de fármacos hidrofílicos.
- b) Se evaluó la eficiencia de los excipientes coprocesados, esto permitió conocer la influencia del proceso de adsorción en los sistemas, determinando su capacidad para ser sometidos a procesos de compresión directa.
- c) El co-procesado Di-Com 200 presentó la capacidad de formar plataformas de liberación tipo matricial las cuales se ajustan al modelo de Higuchi, generando una nueva vía de obtención de estos sistemas.
- d) El proceso de fabricación propuesto para la obtención de excipientes coprocesados optimiza el tiempo de producción al descartar la operación de separación de la nanopartículas no adsorbidas obteniendo una mayor eficiencia económica.

9. Referencias

- [1] A. Bhargava, R. Rathore y Y. Tanwar, «Oral Sustained Release Dosage Form: An Opportunity to Prolong the Release of Drugs,» *International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical and Bio Science*, vol. 3, nº 1, pp. 7-14, 2013.
- [2] G. Nandita y K. Sudip, «Controlled-Release of Oral Dosage Forms,» 2003. [En línea]. Available:
http://images.alfresco.advanstar.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/547fb71f-0ec7-4c94-814c-d9f67a80eb09/article-59302.pdf. [Último acceso: 16 Junio 2016].
- [3] Q. Yihong, «Research and Development Aspects of Oral Controlled-Release Dosage Forms.,» de *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Marcel Decker, 2000, pp. 465-511.
- [4] E. M. Aulton, «Ciencia de las partículas y tecnología relacionada con el polvo,» de *La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*, 2 ed., Madrid, Elsevier España, 2004, pp. 141-185.

- [5] I. Chugh, S. Nimrata y S. Gupta, «Oral sustained release drug delivery system: An overview,» *International Research Journal of Pharmacy*, vol. 3, nº 5, pp. 57-62, 2012.
- [6] W. MS., «Controlled Release System,» Pharmainfo.net, 2008. [En línea]. Available: www.pharmainfo.net/review/controlled-released-suystem-review. [Último acceso: Junio 2016].
- [7] M. Gohel, «A review of Co-processed directly compressible excipient,» *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, vol. 8, nº 1, pp. 76-93, 2005.
- [8] B. N. Singh, «Drug Delivery: Oral Route,» de *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3 ed., vol. 1, S. James, Ed., USA, Healthcare, 2007, pp. 1242-1296.
- [9] A. Dusane y P. Gaikwad, «A review on: Sustained release technology,» *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, vol. 2, nº 6, pp. 1701-1708, 2011.
- [10] M. Gupta y R. Brijesh, «A review on: Sustained Release Technology,» *International Journal of Therapeutic applications*, vol. 8, nº 1, pp. 18-23, 2012.
- [11] P. Costa y J. M. Sousa, «Modeling and comparison of dissolution profiles,» *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 13, nº 2, pp. 122-133, 2001.
- [12] V. Sáez, E. Hernández y L. Leyre, «Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas,» *Revista Iberoamericana de Polímeros*, vol. 4, nº 2, pp. 111-122, 2003.
- [13] R. J. C. Muller y O. Kayser, «Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy: Rationale for development and what we can expect for the future,» *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 47, nº 1, pp. 3-19, 2001.
- [14] T. Vasconcelos, B. Sarmento y P. Costa, «Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poorly water soluble drugs,» *Drug Discovery Today*, vol. 12, nº 23-24, pp. 1068-1075, 2007.
- [15] M. Crowley, B. Schoroeder, A. Fredersdorf, S. Obara y M. Talarico, «Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot melt,» *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 269, nº 2, pp. 509-522, 2004.
- [16] W. N. Charman A. Susan, «Oral Modified-Release Delivery System,» de *Modified Release Drug Delivery Technology*, New York, Marcel Dekker, 2002, pp. 1-18.
- [17] V. Sáez, E. Hernández y L. López, «Liberación Controlada de Fármacos. Aplicaciones Biomédicas,» *Revista Iberoamericana de Polímeros*, vol. 4, nº 2, pp. 111-121, 2003.
- [18] S. Modi, G. P.D, V. Bankar y P. S.P., «Sustained Release Drug Delivery System: A Review,» *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, vol. 2, nº 12, pp. 217-160, 2011.

- [19] T. Higushi, «Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices.,» *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 52, nº 12, pp. 1145-1149, 1963.
- [20] L. Bingxin, H. Jing, D. G. Evans y X. Duan, «Enteric-coated layered double hydroxides as a controlled release drug delivery system,» *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 287, nº 1-2, pp. 89-95, 2004.
- [21] V. K. Balaji, Mechanism of drug release from matrix tablets involving moving boundaries (Tesis), Toronto: University of Toronto, 2001.
- [22] J. Manish y A. Kothari, «Sustained release matrix type drug delivery system: A review,» *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, vol. 2, nº 6, pp. 142-148, 2012.
- [23] H. Patel, D. R. Panchal, U. Patel, T. Brahmbhatt y M. Suthar, «Matrix tipe drug delivery system: a review,» *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, vol. 1, nº 3, pp. 143-151, 2011.
- [24] Y. Raghunathan, L. Amsel, O. Hinsvark y W. Bryant, «Sustained-release drug delivery system: Coated ion-exchange resin system for phenylpropanolamine and other drugs,» *Journal of Pharmaceutics Sciences*, vol. 70, nº 4, pp. 379-384, 1981.
- [25] H. Andreetta, «Farmacos de accion prolongada: mecanismos de liberacion. Usos de distintos modelos,» *Latin American Journal of Pharmacy*, vol. 22, nº 4, pp. 355-364, 2003.
- [26] F. J. Aragón, S. R. González y G. N. Brizuela, «Estudio cinetico de liberacion in vitro en un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃,» *Revista iberoamericana de polimeros*, vol. 10, nº 2, pp. 119-130, 2009.
- [27] R. Shangraw, «Direct Compression Tableting,» de *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2 ed., vol. 4, Marcel Dekker, 1988, pp. 195-246.
- [28] E. Hines, «Restocking the Excipient Superstore,» *Pharmaceutical Technology*, 01 Enero 2004. [En línea]. Available: www.pharmaquality.com/excipient.html. [Último acceso: Junio 2016].
- [29] R. Cannolly, F. Berstler y D. Coffin-Beach, «Tablet Production,» de *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, New York, Marcel Dekker, 1990, pp. 369-415.
- [30] M. Jivraj, L. Martini y C. Thompson, «An overview of the different excipient useful for the direct compression of tablets,» *Pharmaceutical Science and tecnology today*, vol. 3, nº 2, pp. 58-63, 2000.
- [31] K. Gowtham y C. P. Dokala, «Direct Compression: An Overview,» *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, vol. 4, nº 1, pp. 155-158, 2013.
- [32] C. Jarowski, «The pharmaceutical Pilot Plant,» de *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vol. 1, New York, Marcel Dekker, 1989, p. 303 365.

- [33] R. Bushra, M. H. Shoaib, N. Aslam y D. Hashmat, «Formulation development and optimization of ibuprofen tablets by direct compression method,» *Pakistan Journal of Pharmaceutics Sciences*, vol. 21, nº 2, pp. 113-120, 2008.
- [34] M. Jivraj, L. Martini y C. Thomson, «An overview of the different excipient useful for the direct compression of tablets,» *Pharmaceutical science & technology today*, vol. 3, nº 2, pp. 58-63, 2000.
- [35] B. Yunxia, Y. Yonezawa y H. Sunada, «Rapidly disintegrating tablets prepared by the wet compression method: Mechanism and optimization,» *Journal of Pharmaceutical Science*, vol. 88, nº 10, pp. 1004-1010, 1999.
- [36] C. M.J y R. Ho, «Ordered mixing in direct compression of tablets,» *Powder Technology*, vol. 14, nº 1, pp. 161-167, 1976.
- [37] R. A. Fassihi y W. Ritschel, «Multiple-layer, direct-compression, controlled-release system: In vitro and in vivo evaluation,» *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 82, nº 7, pp. 750-754, 1993.
- [38] M. A. L. F. J. Troy John P., «Direct compression vehicles». USA Patente US3627583A, 14 December 1971.
- [39] Y. Zhang y L. Yuet, «Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders,» *PharmSciTech*, vol. 4, nº 4, p. 489, 2003.
- [40] G. Alderborn, K. Pasanen y C. Nystrom, «Studies on direct compression of tablets X. Measurement of tablet surface area by permeability,» *Powder Technology*, vol. 41, nº 1, pp. 49-56, 1985.
- [41] V. A. Loyd, G. P. Nicholos y Howard C. Ansel, «UKESSAYS,» 23 Marzo 2015. [En línea]. Available: <https://www.ukessays.com/essays/engineering/advantages-and-disadvantages-of-tablets-in-pharmaceutical-industry-engineering-essay.php>. [Último acceso: Junio 2016].
- [42] A. Imran, «Pharmaceuticalguide,» wednesday december 2010. [En línea]. Available: <http://pharmaceuticalguidebook.blogspot.mx/2010/12/tabletmanufacturing-methodsdirect.html>. [Último acceso: junio 2016].
- [43] M. Bogda, «Tablet Compression:Machine Theory, Desing and Process Troubleshooting,» de *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 3, S. a. Boylan, Ed., New York, Marcel Dekker, 1999, pp. 249-286.
- [44] D. Alfred, «Formas farmaceuticas solidas,» de *Elementos de Tecnologia Farmaceutica*, Acribia, 1982, pp. 83-95.
- [45] A. E., Teis licenciatura:Caracterizacion reologica y funcional de excipientes para compresion directa., Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, UNAM, 1995.

- [46] E. Hernandez, «Los excipientes y su funcionalidad en productos farmaceuticos sólidos.,» *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 42, nº 1, pp. 18-36, 2011.
- [47] B. C. Swarbrick James, «Tablet compression: Machine Theory, Desing and Process Troubleshooting.,» de *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, USA, MARcel Decker, 2013, pp. 174-203.
- [48] C. Z. Bolhius G., «Material for direct compaction,» de *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, vol. 71, USA, Healthcare, 1996, pp. 176-179.
- [49] K. Neha, K. Loveleen, N. Manju y B. Rajni, «Modified Excipients in Novel Drug Delivery: Need of the Day,» *Journal of Pharmaceutical Technology, Research and Management*, vol. 1, nº 1, pp. 81-107, 2013.
- [50] H.-K. Chan y N. Y. Chew, «Excipient: powders and Solid Dosage Forms,» de *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, USA, Healthcare, 2007, pp. 1646-1656.
- [51] A. T. Serajuddin, A. Thakur, R. F. M. Ghoshal y S. Ranadive, «Selection of solid dosage form composition through drug-excipient compatibility testing,» *Journal Pharmaceutical Sciences*, vol. 88, nº 7, pp. 697-704, 1999.
- [52] G. Pifferi, P. Santoro y M. Pedrani, «Quality and functionality of excipients,» *Il Farmaco*, vol. 54, nº 1-2, pp. 1-14, 1999.
- [53] Y. Peter, «Solid-state properties of powders in the formulation and processing of solid dosage forms.,» *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 14, nº 1, pp. 1-28, 1983.
- [54] S. B. E. H. E. Staniforth John N., «Pharmaceutical excipient having improved compressibility». Patente US5725883 A, 10 March 1985.
- [55] K. Satish y K. B. Arvind, «Coprocesed Excipient for Solid Dosage Forms,» *Pharmaceutical Technology*, Enero 2004. [En línea]. Available: http://images.alfresco.advanstar.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/78422492-bb24-46e6-8f4d-ef6ebbdb6d31/article-81434.pdf. [Último acceso: Junio 2016].
- [56] M. Çelik, «Compression mechanisms of pharmaceutical particles,» de *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, USA, Healthcare, 2011, pp. 180-215.
- [57] M. C. Ashok Katdare, «Manufacturing Poblems in Solid Dosage Forms,» de *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*, New York, Helthcare, 2006, pp. 110-115.
- [58] G. Nidhi, D. Harish y K. Deepak, «Co-Processed Excipient: A Patent Review,» *Recent Patents and Drugs Delivery and Formulation*, vol. 7, nº 1, pp. 73-83, 2013.
- [59] J. M. a. D. Ballard, «Coprocesed Galctomannan– Glucomannan». USA Patente US 5498436 A, 12 Diciembre 1996.

- [60] A. Paradkar y P. York, «Crystal engineering and particle desing for the powder compaction process,» de *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, USA, Healthcare, 2011, p. 235.
- [61] M. Marwaha, D. Sandhu y R. Kumar, «Coprocesing of excipient: A review on excipient development for improved tableting performance,» *International Journal of Applied Pharmaceutics*, vol. 2, nº 3, pp. 41-47, 2010.
- [62] I. E. Bone A., «Excipient on the move. IPEC Europe news.,» The International Pharmaceutical Excipients Council Europe, 15 March 2011. [En línea]. Available: [www. ipec-europe.org/UPLOADS/2004_October.pdf](http://www.ipeceurope.org/UPLOADS/2004_October.pdf). [Último acceso: Junio 2016].
- [63] M. B. A. Al Omari, «Pharmaceutical excipient, method foe its preparation and use there of.» España Patente EP2384742, 9 Noviembre 2011.
- [64] K. K. K. Bauer, «Coprocesed polysaccharide product». España Patente EP1006148, 7 Junio 2000.
- [65] M. Gohel y J. P.D., «Exploration of Melt Granulation Technique for the Development of Coprocesed Directly Compressible Adjuvant Containing Lactose and Microcrystalline Cellulose,» *Pharmaceutical Development and Technology*, vol. 8, nº 2, pp. 175-185, 2003.
- [66] E. Cucula y M. Luengo, «Modified calcium phosphate excipient». USA Patente US7364755, 2 Abril 2008.
- [67] E. Cucula y M. Luengo, «Modified release velafaxine hydrochloride tablets.» USA Patente US 20050048118, 3 Marzo 2005.
- [68] J. Cucula y M. Luengo, «Extended release venlaxine besylate tablets». USA Patente US20060018963, 17 Agosto 20010.
- [69] M. Meggelaars, A. Henricus y K. Kussendrager, «Tableting excipient». USA Patente US5534555, 9 Julio 1996.
- [70] A. Badwan, M. Al-Remawi y R. Iyad, «Starch silica co-precipatate, method for preparing the same and use thereof». Francia Patente E1886671, 13 Febrero 2008.
- [71] J. Staniforth, «Pharmaceutical superdesintegrant». USA Patente US20020068084, 6 Junio 2002.
- [72] J. Staniforth, «Pharmaceuticals superdesintegrant». USA Patente US20050100600, 12 Mayo 2005.
- [73] V. B. J. Rao, «Co-processed excipient compositions». USA Patente US20120178822, 12 Julio 2012.

- [74] H. Festen, E. Schenk y G. Tan, «Omeprazole versus high-dose ranitidine in mild gastroesophageal reflux disease: short and long term treatment,» *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 94, nº 4, pp. 931-936, 1999.
- [75] M. J. C. Miller James N., «Métodos de calibración en análisis instrumental: regresión y correlación,» de *Estadística y Quimiometría para Química Analítica*, Madrid, Pearson Educación, 2002, pp. 111-152.
- [76] M. Gasco, «Method for producing solid lipid microspheres having a narrow size distribution.» USA Patente US 5250236 A, 5 Octubre 1993.
- [77] O. E. A. Camacho, Evaluación del uso de nanopartículas lipídicas sólidas como modificadores de las propiedades de recubrimientos farmacéuticos acuosos.(Tesis), UNAM, 2010.
- [78] Y. Ito, T. Kusawaka, M. Ishida y R. Tawar, «Oral solid gentamicina preparation using emulsifier and adsorbent,» *Journal of Controlled Release*, vol. 105, nº 1-2, pp. 23-31, 2005.
- [79] M. Landin, R. Martínez-Pacheco y G.-A. J.L, «Dicalcium phosphate dihydrate for direct compression: Characterization and intermanufacturer variability.,» *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 109, nº 1, pp. 1-8, 1994.
- [80] D. Opota, J. Kaloustian, P. Senga, A. Vempa y R. Cimanga, «The efficiency of glyceryl behenate as sustained-release agent compared with hydroxypropyl cellulose in tablets,» *International Journal of PharmTech Research*, vol. 5, nº 2, pp. 622-628, 2013.
- [81] H. Ruey-Ching y P. Gretchen, «A Systematic Evaluation of the Compression and Tablet Characteristics of Various Types of lactose and Dibasic Calcium Phosphate.,» *Pharmaceutical Technology*, vol. 2, nº 1, pp. 64-81, 2001.
- [82] G. E. Reler, «Avicel PH Microcrystalline Cellulose, NF, Ph Eur.; JP, BP,» FMC, [En línea]. Available: <http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/bio/content/Docs/PS-Section%2011.pdf>. [Último acceso: Junio 2016].
- [83] S. Muschert, F. Siepmann, B. Leclercq y S. J, «Dynamic and static curing of ethylcellulose:PVA-PEG graft copolymer film coatings,» *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 78, nº 3, pp. 455-461, 2011.
- [84] R. Schmitt, R. True, P. William y O. Potermann, «Cellulose Ethers: Applications,» de *Handbook of encapsulation and controlled release*, USA, CRC Press, 2016, pp. 517-534.
- [85] V. K. K. B. Nikam, «Eudragit a versatile polymer: a review,» *Pharmacologyonline*, vol. 1, nº 1, pp. 152-164, 2011.
- [86] K. Golam, S. Islam y J. Reza, «Comparative Study of Aqueous Dispersion of Different Types of Polymers on Release Behavior of Salbutamol Sulphate from Coated Pellets,» *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, vol. 2, nº 2, pp. 107-115, 2010.

- [87] O. A. Tolulope y G. Alebiowu, «Flow and consolidation properties of neem gum coprocessed with two pharmaceutical excipient.,» *Powder Technology*, vol. 246, nº 1, pp. 187-192, 2013.
- [88] B. Abhaykumar, Correlation between physical properties and flowability indicators for fine powders (Tesis), Canada: Universidad de Saskatchewan, 2006.
- [89] R. Carr, «Evaluating Flow Properties of Solid,» *Chemical Engineering Journal*, vol. 72, nº 163-8, pp. 163-168, 1965.
- [90] G. Reier, «Avicel PH Microcrystalline Cellulose, NF, PH Eur; JP, BP,» FMC, [En línea]. Available: <http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/bio/content/Docs/PS-Section%2011.pdf>. [Último acceso: Junio 2016].
- [91] P. R. Teja, K. Kumar y S. Satyanandam, «Development of co-processed excipient in the design and evaluation of atorvastatin calcium tablets by direct compression method.,» *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, vol. 4, nº 2, pp. 102-106, 2014.
- [92] J. Wells, «Pharmaceutical preformulation:the physicochemical properties of drug substances,» *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 79, nº 6, pp. 553-561, 1988.
- [93] K. Gerard y W. Hans, «Compaction properties of directly compressible materials,» de *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, USA, Healthcare, 1996, pp. 143-204.
- [94] C. H. J. Elias, *Caracterizacion reologica y determinacion de tiempo optimo de mezclado(T.O.M) en mezclas de polvos para uso veterinario.(Tesis)*, Valdivia: Universidad Austral de Chile, 2011.
- [95] K. Pingali, R. Mendez, D. Lewis y A. Cuitino, «Mixing order of glidant and lubricant-influence on power and tablet properties,» *International Journal Pharmacy*, vol. 409, nº 0, pp. 269-277, 2011.
- [96] P. Kalyana, R. Mendez y D. Lewis, «Mixing order of glidant and lubricant – Influence on powder and tablet properties,» *Int J Pharm*, vol. 409, nº 1-2, pp. 269-277, 2011.
- [97] O. A. Tolulope y G. Alebiowu, «Flow and consolidation properties of neem gum coprocessed with two pharmaceutical excipient.,» *Powder technology*, vol. 246, nº 1, pp. 187-192, 2013.
- [98] G. Thoorens y F. Krier, «Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment- A review,» *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 473, nº 1-2, pp. 64-72, 2014.
- [99] A. C. COLEGIO NACIONAL DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS MÉXICO, «Guia de Validacion de metodos analiticos editada por QFB de Mexico,» [En línea]. Available: https://www.academia.edu/4513278/Guia_de_Validacion_de_metodos_analiticos_editada_por_QFB_de_Mexico. [Último acceso: Junio 2016].

- [10 G. M. Hernandez y C. A. Fernández, «Biodisponibilidad y bioequivalencia,» de *Biofarmacia y 0] Farmacocinética: ejercicios y problemas resueltos*, USA, Elsevier, 2008, pp. 213-235.
- [10 Y. C. Y. Z. G. Qui, *Developing Solid Oral Dosage Forms.*, Londres: Academic Press, 2009.
1]
- [10 P. Zhang, «Application of Carr index method in comprehensive evaluating properties of coal
2] powder,» *China Powder Science and Technology*, vol. 6, nº 5, pp. 176-184, 2000.
- [10 Y.-C. Chen y Hung-Hao, «Entrapment and release of saquinavir using novel cationic solid lipid
3] nanoparticles,» *Int. J. Pharm.*, vol. 365, nº 1-2, pp. 206-213, 2009.
- [10 T. Higuchi, «Rate of Release of medicaments from ointment bases containing drugs in
4] suspension,» *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 50, nº 10, pp. 874-875, 1961.
- [10 T. Higuchi, «Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release
5] of solid drugs dispersed in solid matrices.,» *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 52, nº
12, pp. 1145-1149, 1963.
- [10 M. Dev y P. W. Kenneth, «Coprocesed Microcrystalline Cellulose and Calcium Carbonate
6] and Its Preparation». USA Patente US 4744987 A, 17 Mayo 1988.
- [10 L. Palfrey y A. Armstrong, «The Effect of Machine Speed on the Consolidation of Four
7] Directly Compressible Tablet Diluents,» *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 41, nº
3, pp. 149-151, 1989.
- [10 S. Mukherjee, S. Ray y R. Thakur, «Solid lipid nanoparticles: A modern formulation approach
8] in drug delivery system,» *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 71, nº 4, pp. 349-
358, 2009.