



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**PROPUESTA DE PROTOCOLO EXPERIMENTAL PARA EL
LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II:
EVALUACIÓN DE LOS FRENTES EN MATRICES HIDROFÍLICAS**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICO BIÓLOGA**

PRESENTA

BRENDA REGINA AGUIRRE RAMÍREZ

DIRECTOR DE TESIS

DRA. VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS**

VOCAL: **Profesor: MARIA JOSEFA BERNAD BERNAD**

SECRETARIO: **Profesor: VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS**

1er. SUPLENTE: **Profesor: MARIA DEL ROSARIO LOPEZ GARCIA**

2° SUPLENTE: **Profesor: GERARDO LEYVA GOMEZ**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

Dra. VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS

SUSTENTANTE:

BRENDA REGINA AGUIRRE RAMÍREZ

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Formas farmacéuticas de liberación modificada	3
2.2 Matrices hidrofílicas	4
2.3 Origen de las matrices hidrofílicas	4
2.4 Liberación	5
2.5 Ventajas	6
2.6 Importancia de las matrices hidrofílicas en el mercado	7
2.7 Método de fabricación	8
2.8 Excipientes y formulación	8
2.9 Polímeros semisintéticos y sintéticos	10
2.9.1 HPMC	12
2.9.2 CMC A	14
2.10 Polímeros naturales	15
2.10.1 Goma xantana	18
2.10.2 Alginato de sodio	19
2.11 Frentes	21
2.12 Evaluación de las matrices hidrofílicas	27
2.12.1 Evaluación <i>in vitro</i> de la liberación del fármaco en las matrices hidrofílicas	28
2.12.2 Caracterización física de matrices hidrofílicas	29
2.12.2.1 Estudios de hinchamiento y erosión de matrices hidrofílicas	29
2.12.2.2 Análisis de textura	31
2.12.2.3 Imagen del comportamiento de la matriz hidrofílica durante la liberación de fármacos	31
2.12.2.4 Microscopía óptica	33
2.12.2.5 Imagen de resonancia magnética (IRM)	34
2.12.2.6 Microscopía de escaneo láser confocal (CLSM)	36
2.12.2.7 Imagen de infrarrojos	37
2.12.2.8 Tomografía	40
2.13 Importancia de las prácticas de laboratorio en el aprendizaje de los estudiantes de licenciaturas de Química	41

2.13.1. Procedimiento normalizado de operación (PNO).....	42
3. OBJETIVO GENERAL.....	44
3.1 Objetivos particulares	44
4. METODOLOGÍA	45
4.1 Diagrama de flujo.....	45
4.2. Propuesta del PNO	46
5. APLICACIÓN DEL PNO.....	61
5.1 Desarrollo de la formulación	61
5.2 Evaluación de las matrices	62
5.2.1 Peso promedio	62
5.2.2 Dureza	63
5.2.3 Dimensiones de las matrices	63
5.3 Evaluación de los frentes en las matrices	63
5.4 Desarrollo de la formulación con colorante	63
5.5. Prueba de disolución.....	65
5.5.1 Curvas de calibración de los colorantes	65
6.RESULTADOS.....	66
6.1 Evaluación física de las matrices.....	66
6.1.1 Descripción.....	66
6.2 Medición de frentes de las matrices.....	67
6.2.1 HPMCK 100	67
6.2.1.1 Frente de hinchamiento y de erosión.....	67
6.2.1.2 Comportamiento de la capa de gel.....	71
6.2.2 Alginato de sodio	72
6.2.2.1 Frente de hinchamiento y de erosión.....	72
6.2.2.2 Comportamiento de la capa de gel.....	77
6.2.3 CMC A.....	79
6.2.3.1 Frente de hinchamiento y de erosión.....	79
6.2.3.2 Comportamiento de la capa de gel.....	83
6.2.4 Goma xantana	85
6.2.4.1 Frente de hinchamiento y de erosión.....	85
6.2.4.2 Comportamiento de la capa de gel.....	87
6.3. Perfil de disolución	89

6.3.1 Evaluación física de las matrices.....	89
6.3.2 Selección de colorante como modelo para estudios de disolución. Curva de calibración de los colorantes	90
6.3.3 Perfil de disolución a partir de las matrices hidrofílicas	90
7. ANÁLISIS DE RESULTADOS	92
7.1 Comportamiento de la capa de gel en matrices hidrofílicas.	93
8. CONCLUSIONES	103
9. BIBLIOGRAFÍA	105

1. JUSTIFICACIÓN

Las formas farmacéuticas de liberación modificada son aquellas en las que se modifica la velocidad de liberación, la concentración o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas convencionales.

La liberación modificada puede lograrse a través de diferentes sistemas, dentro de estos se encuentran los sistemas matriciales, un sistema matricial consiste en una dispersión homogénea del principio activo y demás excipientes dentro de una red polimérica de naturaleza hidrofílica, hidrofóbica o inerte.

Las matrices hidrofílicas son uno de los sistemas de liberación controlada más empleados a escala mundial, estas son sistemas monolíticos, en el cual el principio activo (relativamente soluble) se encuentra disperso en un polímero hidrofílico no reticulado e hinchable en agua. Al entrar en contacto con el medio (*in vitro* o *in vivo*) el polímero comienza a hincharse con suficiente rapidez para bloquear los poros en la superficie de la tableta, y rodear al núcleo seco. Esta "capa de gel", actúa como una barrera de difusión a la penetración del agua y, por lo tanto, controla la liberación del principio activo.

Las matrices hidrofílicas, se caracterizan por la formación de tres "fronteras" (interfases en movimiento), las cuales se denominan: frente de erosión, frente de difusión y frente de hinchamiento. A partir del comportamiento de estos frentes se controla la liberación del principio activo y se determina el mecanismo (difusión y/o erosión) por el cual se lleva a cabo la liberación del principio activo del interior del comprimido.

La evaluación *in vitro* de la liberación del principio activo, se puede llevar a cabo, con perfiles de disolución, sin embargo, dicha evaluación no permite observar físicamente los tres frentes formados en las matrices hidrofílicas, por otro lado, se

han empleado varias técnicas de caracterización física y de imagen para lograr una mejor comprensión del comportamiento de las matrices hidrofílicas.

Por lo tanto, el desarrollo de un protocolo experimental que permita al estudiante observar y evaluar los tres frentes, aunado a la evaluación del perfil de disolución, le permitirá entender el comportamiento de este tipo de sistemas y, por lo tanto, será capaz de relacionarlo con el mecanismo de liberación del fármaco a partir del sistema, permitiendo que determine cuál es el mecanismo predominante en la liberación del principio activo. La perspectiva es que una comprensión más detallada de los mecanismos de liberación de matrices hidrofílicas, permitirá el diseño de formulaciones, más robustas para el desafío *in vivo*.

2. ANTECEDENTES

2.1 Formas farmacéuticas de liberación modificada

Las formas farmacéuticas de liberación modificada son aquellas en las que se modifica la velocidad de liberación, la concentración o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas convencionales (Rossi F. et al., 2016), en las cuales, al ser ingeridas, en un tiempo corto, normalmente unos pocos minutos, comienza la liberación del principio activo, mientras que las formas farmacéuticas de liberación modificada permiten tener un mayor control a la exposición del principio activo a lo largo del tiempo, estas formas de dosificación, también pueden ayudar a los principios activos a cruzar barreras fisiológicas, permiten retrasar la eliminación e incluso puede dirigir al principio activo al blanco de acción, por lo tanto incrementan la adherencia del paciente al tratamiento al reducir la frecuencia de administración.

La USP 37, 2014 y la ICH 6A clasifica las formas farmacéuticas de liberación modificada (modified release) en dos subclases:

- Liberación sostenida (delayed release)
- Liberación prolongada (extended release)

Las formas farmacéuticas de liberación sostenida (delayed release), presentan un tiempo de latencia (lag time) mediante el cual no se libera principio activo, el tiempo de latencia esta seguido de la liberación de todo el contenido del principio activo. El ejemplo más conocido de este tipo de dosificación son las formas farmacéuticas gastrorresistentes o de recubrimiento entérico.

Las formas farmacéuticas de liberación prolongada (extended release) están diseñadas para liberar el principio activo durante un periodo de tiempo prolongado y por lo tanto, proporcionar una absorción prolongada del principio activo. Un ejemplo de este tipo de sistemas de liberación son los sistemas matriciales (Aulton, M.E., 2002).

Los sistemas matriciales se caracterizan por contener el principio activo uniformemente distribuido en el seno de un polímero ya sea como suspensión o como disolución. Estos sistemas a su vez se pueden clasificar en:

- a) Matrices hidrofílicas.
- b) Matrices lipídicas.
- c) Matrices inertes.

2.2 Matrices hidrofílicas

Las matrices hidrofílicas son uno de los sistemas de liberación controlada más empleados a escala mundial. El reconocido éxito global de este tipo de sistemas está ligado a su práctica manufactura, por medio de la tecnología convencional para la obtención de comprimidos, además de su bajo costo (Plinio A. et al., 2008).

Las matrices hidrofílicas son sistemas monolíticos elaborados a partir de la compresión de una mezcla de polvo, conformada por un polímero hidrofílico no reticulado e hinchable en agua, el principio activo y los demás excipientes.

2.3 Origen de las matrices hidrofílicas

La tecnología de las matrices hidrofílicas aplicada en las formas farmacéuticas de liberación modificada se ha usado desde hace más de 50 años. La primera patente citada en la literatura es de la compañía Richardson-Merrell en 1962 (Timmins Peter, et al., 2014).

La patente describe el trabajo de una tableta de liberación modificada a la cual los inventores denominaron como una "hydrophilic mucilaginous gum" que, cuando se mezcla con un principio activo y se comprime en una tableta, producía una forma de dosificación que "no se disuelve ni desintegra inmediatamente en contacto con fluidos gástricos, siempre que se emplee un polímero adecuado" (Christensen GL, 1962). La tableta contenía metformina como principio activo y una combinación de polímeros hidrófilos aniónicos y no iónicos (carboximetilcelulosa de sodio e

hidroxipropil metilcelulosa, respectivamente) (Christensen GL, 1962), la concentración total de polímero hidrofílico era de aproximadamente 16% del peso de la tableta.

Estos investigadores parecen haber sido los primeros en describir cómo en contacto con medios acuosos, las matrices hidrofílicas desarrollan una capa superficial de polímero hidratado, la cual actúa como una barrera para la liberación del principio activo al medio en el que se lleva a cabo la hidratación. Reconocieron que la capa más externa de polímero hidratado era erosionable e indicaron que dicha erosión y que la consecuente regeneración de la capa de polímero hidratado era el mecanismo por el cual este tipo de sistema podía proporcionar una liberación prolongada del principio activo (Timmins Peter, et al., 2014).

2.4 Liberación

Cuando la matriz hidrofílica entra en contacto con el medio (*in vitro* o *in vivo*) el polímero comienza a hincharse con suficiente rapidez para bloquear los poros en la superficie de la tableta, y rodear al núcleo seco. Esta "capa de gel" de la superficie rara vez es un verdadero gel, pero normalmente es una solución concentrada de polímero enredado con suficiente viscosidad y resistencia, lo que le permite actuar como una barrera de difusión a la penetración del agua y controlar la liberación del principio activo. El polímero puede ser erosionado mecánicamente en la superficie, pero también puede desenredarse y disolverse (Timmins Peter, et al., 2014).

Los factores que influyen en la liberación de fármacos de las matrices hidrófilas incluyen la viscosidad del polímero, la relación en la concentración del polímero y del fármaco, el tamaño de la partícula tanto del polímero como del principio activo, las mezclas de los polímeros empleados, la fuerza de compresión durante el proceso de fabricación, el grosor de la matriz como producto terminado, el pH del medio en el que se encuentra la matriz, el aire atrapado dentro del comprimido, la solubilidad del fármaco, la presencia de excipientes o aditivos, y el modo de incorporación de estas sustancias (Shayne CG., 2008).

2.5 Ventajas

Históricamente, la vía de administración oral ha sido la vía predominante y más popular para la administración de fármacos, debido a la facilidad para administrarse, permitiendo a los pacientes autoadministrarse cómodamente sin necesidad de ningún profesional de la salud (Tibbitt MW, et al., 2016), por su versatilidad, al eliminar requerimientos de esterilidad y su capacidad de evitar procedimientos dolorosos (Sastry SV, et al., 2000).

Sin embargo, aunque la fisiología gastrointestinal ofrece más flexibilidad en el diseño de formas de dosificación que la mayoría de las otras vías de administración (Chen et al. 2010, Gupta y Robinson, 1992), la administración oral sigue siendo un reto por varias razones: I) El tiempo de tránsito en el intestino (desde la boca hasta el ano) es de aproximadamente 30 horas, lo que limita el uso de medicamentos que requieren tiempos de dosificación más prolongados (Traverso G. y Langer R., 2015); II) Los parámetros fisiológicos y el entorno biológico del tracto gastrointestinal (GI) pueden variar significativamente de una etapa a otra, por ejemplo, el valor de pH de la saliva en la boca generalmente está en el rango de 5.8 y 7.4., dentro del estómago, el valor del pH disminuye dramáticamente a 1 y aumenta de nuevo a 7 en el intestino; III) la ingesta de alimentos y bebidas causa cambios dinámicos en la concentración de sales biliares, lípidos, carbohidratos y enzimas digestivas en todo el tracto GI que pueden interactuar con el medicamento (Kong F y Singh RP, 2008 y Varum FJO, et al., 2013); IV) finalmente, antes de llegar al torrente sanguíneo, el medicamento debe superar algunos obstáculos anatómicos, incluido el entorno reactivo en la luz del intestino, atravesar la mucosa y las células epiteliales.

Por lo tanto, debido a que las formas farmacéuticas de liberación modificada son capaces de administrar el principio activo local o sistémicamente a un ritmo predeterminado durante un período de tiempo específico (Chen et al., 2010, Nair et al., 2010, Rajput et al., 2010), proporcionando perfiles de liberación y niveles terapéuticos deseables (Chen et al., 2010, Grundy y Foster, 1996 y Lordi, 1986), las matrices hidrofílicas se encuentran entre los sistemas más comúnmente

utilizados para la administración oral de medicamentos, al presentar perfiles de liberación reproducibles, ser rentables (Prajapati y Patel, 2010) y aportar grandes ventajas, tales como:

- La frecuencia de la dosificación se reduce, debido a que el fármaco se libera durante un período de tiempo más prolongado, a diferencia de las tabletas convencionales (Kojima H. et al., 2008). Esta cualidad es extremadamente valiosa para los pacientes con enfermedades crónicas que requieren que las concentraciones plasmáticas estén dentro de su rango terapéutico para evitar la aparición de los síntomas de la enfermedad (Aulton ME., 2008).
- Evita la necesidad de la toma de dosis nocturnas (Ratnaparkhi M. P., et al., 2013).
- Se evita, o en su defecto, se reducen los efectos secundarios al evitar altas concentraciones de fármaco en plasma o "descarga de dosis" (Maderuelo et al., 2011).
- Reduce el riesgo de toxicidad en caso de una sobredosis (Ratnaparkhi M. P., et al., 2013).
- Mejora el apego del paciente a la terapia debido a la reducción de la frecuencia de dosificación (Maderuelo et al., 2011).
- Mejora el control de la concentración terapéutica del principio activo en la sangre.
- Reduce las fluctuaciones de concentración en la sangre que generan las formas de dosificación convencionales, manteniendo una concentración terapéutica por más tiempo.
- Ofrece una fabricación rentable a la industria (Maderuelo et al., 2011).
- Reducción de gasto para el paciente ya que la cantidad de comprimidos necesarios para completar el tratamiento se reduciría en comparación con su forma convencional.

2.6 Importancia de las matrices hidrofílicas en el mercado

Un claro ejemplo de cómo el uso de un principio activo ampliamente usado puede mejorarse eficazmente mediante el uso de la tecnología de matriz hidrofílica es el

desarrollo de la formulación de liberación prolongada de metformina. Aunque este ha sido un fármaco ampliamente usado en formas farmacéuticas convencionales, la metformina con una formulación de liberación prolongada permitió mejorar con éxito los eventos adversos gastrointestinales asociados con la dosificación de liberación inmediata, así como aumentar el apego al tratamiento al requerir únicamente una dosis una vez al día, haciéndolo más conveniente para los pacientes (Timmins P., et al., 2005, Feher MD., et al., 2007 y Blonde L., et al., 2004).

Otro ejemplo de la aplicación de matrices hidrofílicas es la niacina de liberación prolongada, en la cual la modificación de la velocidad de liberación disminuyó el riesgo de hepatotoxicidad asociada con la administración de niacina de liberación inmediata a dosis terapéuticas (Gupta EK. y Ito MK., 2002).

2.7 Método de fabricación

Los sistemas de matriz hidrofílica tienden a ser los más populares y menos complicados en lo que respecta a la fabricación, debido a su bajo costo (Tiwari; 2003), ya que independientemente de los métodos (granulación húmeda, peletización o exclusión de esferonización) que se empleen para mejorar las características de flujo y reducir el riesgo de segregación de la mezcla del fármaco y el polímero antes de la compresión, la fabricación únicamente involucran la compresión de la mezcla del principio activo, el polímero y los excipientes necesarios (diluyente, aglutinante y lubricante).

2.8 Excipientes y formulación

Los polímeros hidrófilos se usan ampliamente en la formulación de formas farmacéuticas de liberación modificada debido a su flexibilidad para obtener un perfil de liberación de fármaco deseable, rentabilidad y una amplia aceptación regulatoria.

Dentro de la formulación de matrices hidrofílicas, el excipiente que tiene mayor importancia es el polímero hidrofílico. Los polímeros son cadenas de monómeros unidos covalentemente.

Sin embargo, para garantizar que la matriz hidrofílica cumplirá con este objetivo una vez que entra al cuerpo, es imperativo que I) la matriz permanezca intacta y II) que

el fármaco se libere a una velocidad controlada. Durante el tránsito gastrointestinal, las matrices hidrofílicas se someten a un rango de fuerzas de cizallamiento, como la peristalsis, y también encuentran una gran variedad de entornos químicos y de pH diferentes, por lo que la exposición de las matrices hidrofílicas mal formuladas a estos desafíos mecánicos y químicos, pueden causar que la matriz pierda prematuramente su integridad y se rompa (Fallingborg J., 1999). Por lo tanto, dentro de la formulación de matrices hidrofílicas, los polímeros deben tener ciertas características para controlar y mantener la rigidez de la matriz durante un período prolongado (Kim C., 2000), entre los polímeros que pueden usarse se encuentran: los polímeros naturales o polisacáridos como xantano, dextrano, alginatos o quitosanos, almidones modificados, polímero semisintéticos derivados de celulosa sustituidos como hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilcelulosa (HETC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC) o polímeros sintéticos como poli (óxido de etileno) (PEO) y ácido poliacrílico (Fukuda, M. et al., 2006, Ju, R.T.C. et al., 1995, Körner, A. et al., 2005, Apicella, A. et al., 1993, Gao, P. et al., 1996 y Neau, S.H. et al. 1996).

Los polímeros sintéticos fueron uno de los primeros biomateriales usados en sistemas de liberación de fármacos (Shoichet M. S., 2010), este tipo de materiales demuestra ventajas muy importantes (Tabla 1), como producción a gran escala y propiedades fáciles de modificar. En contraposición con las ventajas de los polímeros naturales, los polímeros sintéticos ofrecen un mayor alcance para diseñar o controlar las características de los materiales. Además, la posibilidad de reducir el riesgo de alergias usando materiales artificiales completamente biocompatibles, en lugar de proteínas provenientes de origen natural. Sin embargo, el uso de polímeros naturales también ha ganado gran atención debido a sus favorables atributos de biodegradabilidad, baja toxicidad, bajos costos de manufactura y bajos costos de tratamiento de desechos (Shoichet 2010; Perale et al., 2011).

Dado que el comportamiento de los polímeros puede cambiar durante la compresión dependiendo de las características del polímero que se use en la matriz hidrofílica

(compresibilidad de los polímeros y los riesgos en la granulación húmeda debido a la higroscopicidad de los polímeros), actualmente se comercializan polímeros, especialmente diseñados para usarlos en formulaciones de matrices hidrofílicas, por ejemplo, se han puesto a disposición diferentes grados de HPMC de compresión directa que pueden ofrecer mezclas compresibles y de flujo libre listas para usarse en este tipo de formulaciones (Timmins Peter, et al., 2014). Un ejemplo es METHOCEL™ Premium CR de Colorcon.

2.9 Polímeros semisintéticos y sintéticos

Dentro de los polímeros semisintéticos, se encuentran los éteres de la celulosa los cuales proceden de la eterificación, con halogenuros de alquilo, de los grupos –OH primarios y secundarios de las moléculas de glucosa. El proceso de semisíntesis de estos éteres consiste en hacer reaccionar celulosa purificada con diferentes agentes químicos en presencia de una base dando lugar a diversas macromoléculas dependiendo de los reactivos que se utilicen. En agua fría dan lugar a una solución coloidal, siendo insolubles en agua caliente donde precipitan por encima de determinadas temperaturas. Todos los éteres de celulosa tienen la capacidad de hincharse en agua, originando soluciones viscosas. La mayoría de los éteres de celulosa tienen carácter no iónico, a excepción de la carboximetilcelulosa sódica, lo que los hace compatibles con muchos fármacos y estables en un amplio rango de pH. Las propiedades físicas y fisicoquímicas de los éteres de la celulosa están determinadas por el tipo, proporción y, en su caso, variedad de los grupos sustituyentes. Posiblemente, el éter de la celulosa que mayor interés ha despertado como excipiente es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) encontrándose en el mercado bajo distintas denominaciones comerciales, como son Methocel®, Metolose®, Pharmacoat®, Spectracel 6®, Spectracel 15® y Tylopur® (Harwood, 2003).

Los polímeros sintéticos tienen tasas de degradación predecibles y reproducibles y perfiles de liberación controlada que superan algunas de las desventajas de los polímeros naturales.

Entre los polímeros sintéticos, los poliésteres están ganando cada vez más interés. Son una clase de polímeros que contienen un enlace éster alifático en su columna vertebral y son degradables debido a la naturaleza hidrolíticamente estable del enlace éster. En particular, son levemente hidrófobos, la estabilidad del enlace éster hace que sufran una erosión masiva. Se pueden sintetizar mediante polimerización por apertura de anillo o por condensación. En este marco, el poli-(ácido láctico) (PLA), el poli-(ácido glicólico) (PGA), poli-(lactida-co-glicolida) (PLGA) y la poli-(ϵ -caprolactona) (PCL) representan una clase versátil de materiales biodegradables sintéticos adecuados para administración controlada de medicamentos.

Las ventajas y desventajas de los polímeros sintéticos se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de polímeros sintéticos (J. Siepmann, et al., 2012).

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> -Diseño de las características fisicoquímicas deseadas. -Fácil adición de grupos funcionales para permitir la reticulación y la modificación de los restos químicos, mejorando la funcionalidad del polímero (peso molecular, la microestructura local, la velocidad de degradación, la densidad de reticulación, la resistencia mecánica y la rigidez) -Perfil de liberación preciso -Alta pureza -No inmunogénicos -Control de las propiedades físicas y mecánicas del polímero (como la ramificación) -Biodegradabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> -Requieren la unión de ligandos para lograr afinidad de unión específica de células y/o tejidos -Requieren síntesis -Presentan características de hidrofobicidad

Las propiedades físicas de los polímeros dependen de la estructura, el tipo de monómero, la longitud de la cadena y la disposición de los monómeros dentro del polímero. Por ejemplo, el diseño personalizado de la ramificación de las cadenas de

polímero puede alterar las fuerzas intermoleculares y, en consecuencia, afectan las propiedades físicas del polímero. En general, las ramificaciones de cadena principal del polímero, pueden aumentar la resistencia del polímero, la tenacidad y la temperatura de transición vítrea (T_g) debido a un aumento en el número de enredos por cadena. De manera similar, la disposición de monómeros en un copolímero se puede usar para controlar las propiedades fisicoquímicas y mecánicas, como la cristalinidad, la resistencia a la tracción y el perfil de degradación (Kumar NJ, et al., 2001).

2.9.1 HPMC

La hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa (HPMC) es un éter de celulosa que se ha utilizado en matrices hidrofílicas durante más de 50 años debido a su facilidad de uso, disponibilidad y muy baja toxicidad (Tahara, K. et al., 1995). La estructura de HPMC es un esqueleto de celulosa parcialmente O-metilada y O-(2-hidroxipropilada), unidos a través de enlaces éter a los grupos hidroxilo de la cadena de celulosa (Figura 1).

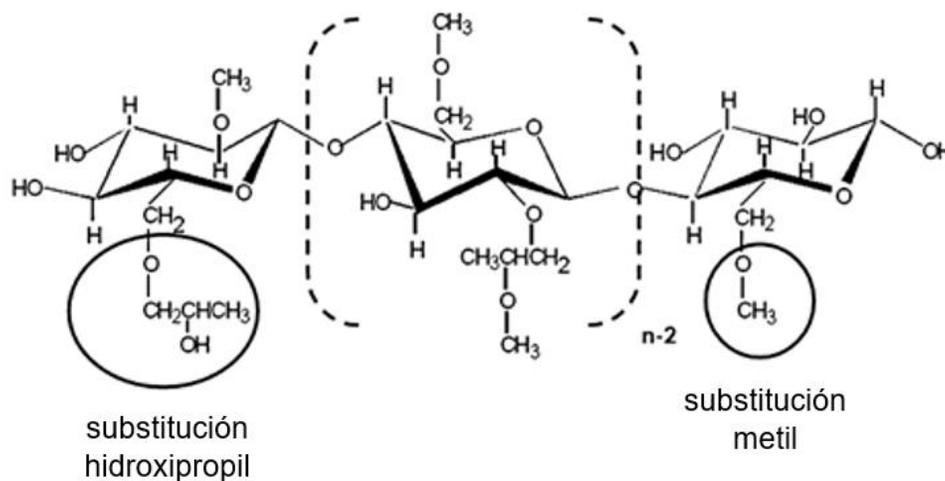


Figura 1. Estructura química del HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa). Este es un diagrama ilustrativo. El grado de sustitución y la posición del grupo metoxi e hidroxipropil no son los mismos en cada unidad de anhidroglucosa. (imagen modificada de Colorcon Inc.)

Durante la síntesis, la celulosa se trata con NaOH y se hace reaccionar con cloruro de metilo y óxido de propileno para crear el polímero sustituido, por lo tanto, está disponible comercialmente en varios grados que varían en viscosidad y grado de sustitución (Rowe, R. C., et al., 2005).

Las propiedades del polímero están fuertemente influenciadas por la proporción de sustitución metoxilo e hidroxipropilo, en la USP, el grado de sustitución se clasifica agregando 4 dígitos numéricos (p. ej. HPMC 1828). Los dos primeros dígitos se refieren al contenido porcentual aproximado del grupo metoxi (-OCH₃) y los últimos dos dígitos se refieren al contenido porcentual aproximado del grupo hidroxipropoxi (-OCH₂CH(OH)CH₃), calculado sobre una base seca (Rowe, R. C., et al., 2005).

Además, de acuerdo a la nomenclatura comercial, para indicar el grado de viscosidad se agrega K, F o E, como un indicador del peso molecular del polímero (Dow, 2000). En matrices hidrofílicas, los grados más utilizados de HPMC son 2208 (Methocel K) y 2910 (Methocel E), con viscosidades que van desde 100 cP a 100.000 cP.

El tipo de sustituyente y el grado de sustitución controla la hidrofiliidad del HPMC. En general, aumentar el número promedio de sustituyentes en la cadena de celulosa reducirá la hidrofiliidad del polímero porque cada sustituyente reemplaza un grupo hidroxilo. Se ha demostrado que el tipo de sustituyente puede influir en la hidratación del polímero, la hinchazón y el transporte de agua (Viridén A, et al., 2010). Los grupos metoxilo son más hidrófobos y reducen en grado hinchamiento del polímero en mayor medida que los grupos hidroxipropilo (Viridén A, et al., 2010).

El peso molecular es de aproximadamente 10 000-1 500 000 kDa (Rowe, R. C., et al., 2005).

Algunas ventajas de usar los éteres de celulosa en matrices hidrófilas, son:

- La capacidad de proporcionar una amplia gama de perfiles de liberación de fármacos deseados.

- Rendimiento independiente del pH (siempre que esta también sea una característica del fármaco).
- Buenas propiedades de compresión.
- Seguridad (no tóxico y no irritante) (Tahara, K. et al., 1995).
- Capacidad de hidratarse rápidamente en la exposición a fluidos acuosos y la simplicidad de la formulación de tabletas.

Este polímero está aprobado como excipiente por la EMA, FDA y Health Canada.

2.9.2 CMC A

La carboximetilcelulosa (CMC), es un derivado de la celulosa, compuesto por grupos carboximetil, enlazados a algunos grupos hidroxilo, presente en polímeros de la glucopiranososa (Figura 2).

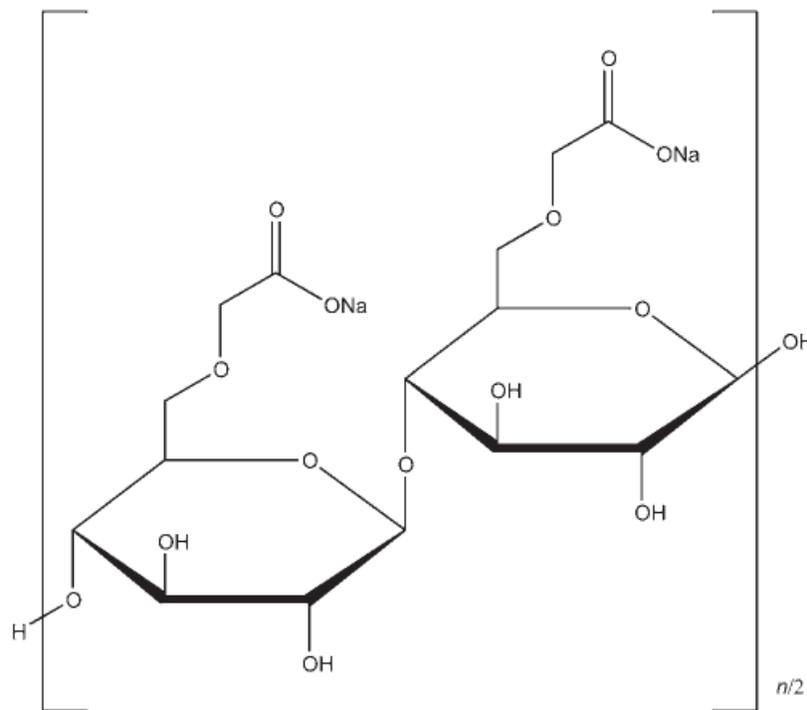


Figura 2. Estructura química de CMC (Carboximetilcelulosa de sodio) (Imagen tomada de Rowe, R. C., et al., 2005).

La CMC es sintetizada a partir de la celulosa alcalina, la cual se obtiene por eterificación con monocloroacetato de sodio para producir carboximetilcelulosa sódica.

La CMC es un polímero hidrofílico soluble en agua, disponibles en varios grados de viscosidad, alta, media y baja, las diferentes viscosidades se obtienen, rompiendo las cadenas de carboximetilcelulosa en fragmentos más cortos, por medio de degradación controlada, que reduce la viscosidad de las soluciones de los derivados solubles correspondientes, generando carboximetilcelulosa sódica, de varios pesos moleculares y por lo tanto de diferentes grados de viscosidad (Remington, 2003). Se pueden obtener soluciones acuosas al 1% p/v con viscosidades de 5–2000 mPas (5–2000 cP). Un aumento en la concentración da como resultado un aumento en la viscosidad (Rowe, R. C., et al., 2005).

Una ligera variación de temperatura no tiene un efecto permanente en la viscosidad, sin embargo, los largos períodos de calentamiento a altas temperaturas despolimerizará la goma y disminuirá la viscosidad de manera permanente. La viscosidad de las soluciones de carboximetilcelulosa de sodio es bastante estable en un rango de pH de 4-10. El rango óptimo de pH es neutro (Rowe, R. C., et al., 2005).

2.10 Polímeros naturales

Los polímeros naturales que mayormente se han usado en matrices hidrofílicas son los polisacáridos, pero también se ha investigado una gama más amplia de otros biopolímeros y de sus formas modificadas químicamente, la tabla 2, muestra ejemplos de los polímeros naturales más comunes que han aparecido en la literatura dentro de las formulaciones de las matrices hidrofílicas.

Tabla 2. *Polímeros naturales y modificados usados en estudios de matrices hidrofílicas en la literatura científica* (Prajapati VD, et al., 2013, Melia CD. 1991; Rana V. et al., 2011 y Bhardwaj T., et al., 2000).

Tipo de polímero	Origen
Almidones y sus derivados	
• Pregelatinizados	Tratamiento físico o químico de almidones nativos
• Amilosa reticulada	
• Almidones sustituidos	
• Almidón retrogradado	
• Amilodextrinas	
Polisacáridos con carga	
• Goma xantana	Fermentación bacteriana
• Alginatos	Algas marinas
• Carrageninas	Algas marinas
• Pectinas	Plantas
• Quitosan	Crustáceos
Polisacáridos neutrales	
• Galactomananos (goma guar)	Plantas
• Glucomananos	Plantas
• Dextrano	Fermentación bacteriana

Molecularmente, las estructuras de los polisacáridos naturales son variadas y complejas, este tipo de polímeros generalmente tienen una disposición molecular regular y comúnmente se someten a ordenamiento molecular, formando estructuras de hélices en el estado hidratado. La posesión de grupos laterales iónicos puede alterar su comportamiento, ya que su solubilidad, estructura en solución y viscoelasticidad pueden verse notablemente alteradas por cambios en el entorno iónico y de pH que los rodea (Timmins Peter, et al., 2014).

Otro tipo de polímeros que puede emplearse son los derivados modificados provenientes de polímeros naturales, los cuales se pueden obtener por tratamiento físico o químico. Estos pueden agregar sustituyentes a la cadena lateral, reducir el

peso molecular u otros cambios morfológicos que puedan influir en la hidratación del polímero y la cinética de liberación del fármaco (Timmins Peter, et al., 2014).

Cada una de estas características moleculares tiene el potencial de influir en las propiedades de difusión y erosión de la capa de gel, y pueden ser factores importantes en el comportamiento de liberación del fármaco de las matrices hidrofílicas (Timmins Peter, et al., 2014).

Las ventajas y las desventajas de este tipo de polímeros se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Ventajas y desventajas del uso de polímeros naturales (Timmins Peter, et al. 2014).

Ventajas	Desventajas
<p>-Alto peso molecular: lo que genera alta viscosidad, por lo tanto, menos contenido de polímero requerido en la matriz.</p> <p>-Alta fuerza del gel: lo que asegura la resistencia de la erosión de la capa de gel.</p> <p>-Conformaciones moleculares ordenadas al hidratarse: lo que mejora las propiedades de viscoelasticidad de la capa de gel, y mejora la resistencia al pH, sales, etc.</p> <p>-Capacidad de combinación con otros polímeros: lo que mejora las propiedades viscoelásticas de la capa de gel.</p> <p>-Grupos laterales cargados: mejorando la afinidad por el agua y genera una hidratación más rápida y la formación de la capa de gel más rápida, evitando el efecto de "inicial burst".</p> <p>-Reticulación medida por iones: brinda alta fuerza del gel y mejora la resistencia a la erosión.</p> <p>-Apareamiento iónico con el fármaco: lo que mejora y asegura la liberación prolongada.</p> <p>-Disponibilidad local: ventajas ambientales y económicas.</p>	<p>-Variabilidad entre los lotes en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Composición química • Propiedades físicas • Comportamiento durante la fabricación de las formas farmacéuticas <p>-Conocimiento limitado acerca de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incompatibilidad en las formulaciones • Toxicología • Estabilidad • Métodos de caracterización • Comportamiento de hidratación y de gelificación <p>-Poca disponibilidad de polímeros naturales de grado farmacéutico</p> <p>-Aprobación regulatoria</p>

En la actualidad, solo unos pocos polímeros naturales han logrado una aplicación comercial, estos incluyen: al almidón con alto contenido en amilosa reticulado (en el excipiente comercializado como Contramid®), goma xantana (en el producto Brufen Retard® (matriz hidrofílica de ibuprofeno)), alginatos (en el producto Isoptin SR® (matriz hidrofílica de verapamilo)) y combinaciones de xantano/galactomanano (en el excipiente TimerX®).

2.10.1 Goma xantana

La goma xantana es un polisacárido ramificado de alto peso molecular, cada unidad contiene cinco residuos de azúcar: dos de D-glucosa, dos de D-manosa y un ácido D-glucurónico. La columna vertebral del polímero consta de cuatro unidades de β -D-glucosa unidas en las posiciones 1 y 4 (Figura 3) (Rowe, R. C., et al., 2005).

En la mayoría de las unidades terminales de manosa se encuentra un resto piruvato; la manosa más cercana a la cadena principal lleva un solo grupo en C-6. La cadena de polímero rígida resultante puede existir en solución como una hélice simple, doble o triple que interactúa con otras moléculas de goma xantana para formar redes complejas y poco ligadas (Rowe, R. C., et al., 2005).

La goma de xantana es un exopolisacárido producido por la bacteria gram negativa *Xanthomonas campestris* por fermentación aeróbica de un carbohidrato. El polisacárido se purifica luego por recuperación con propan-2-ol, se seca y se muele (Jeanes AR et al., 1961 y Godet P.,1973).

El peso molecular de la goma xantana está en rangos de 300 kDa a 8 MDa, lo que resulta en viscosidades de solución y concentraciones de gel elevadas. En el agua, el polímero adopta una estructura de espiral flexible, pero en presencia de una cantidad mínima de iones disueltos, se produce una transición de espiral a hélice en la cual las cadenas de trisacáridos se colapsan en la columna. Esto da como resultado una conformación helicoidal de "varilla rígida" que proporciona soluciones de gomas de xantano y geles con una alta resistencia, y les da una resistencia a los cambios de temperatura, pH y fuerza iónica.

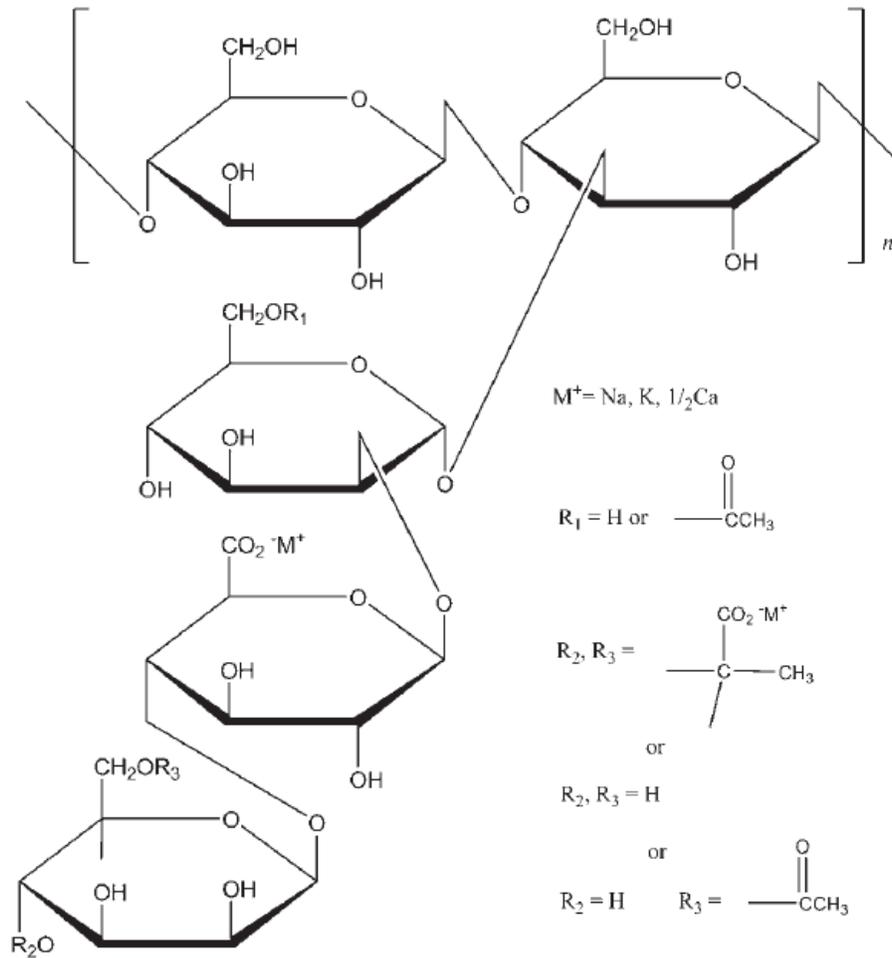


Figura 3. Estructura molecular de la goma xantana (modificada de Rowe, R. C., et al., 2005)

2.10.2 Alginato de sodio

El alginato de sodio es un polisacárido lineal no ramificado derivado del ácido alginico compuesto de los ácidos 1,4- β -D-manurónico (M) y α -L-gulurónico (G) los monómeros M y G están unidos por enlaces glicosídicos $\beta 1 \rightarrow 4$ y $\alpha 1 \rightarrow 4$, formando bloques de homopolímeros MM o GG, que se intercalan con bloques heteropoliméricos de MG o GM (Figura 4) (Rowe, R. C., et al., 2005).

El alginato de sodio es un componente de la pared celular de las algas pardas marinas, y contiene aproximadamente 30 a 60% de ácido algínico. Los alginatos bacterianos son sintetizados por dos géneros bacterianos, *Pseudomonas* y

Azotobacter (L.A. Loureiro dos Santos, 2017). El ácido algínico se extrae de algas pardas y se neutraliza con bicarbonato de sodio para formar alginato de sodio.

La estructura primaria y la variabilidad molecular del alginato dependen de la fuente de algas marinas, del tejido del cual se extraen los alginatos y también de la estación de cosecha. La composición, secuencia de bloques de polímeros y peso molecular de los alginatos son importantes ya que estos factores determinan las propiedades físicas del gel formado (Liew CV et al., 2006).

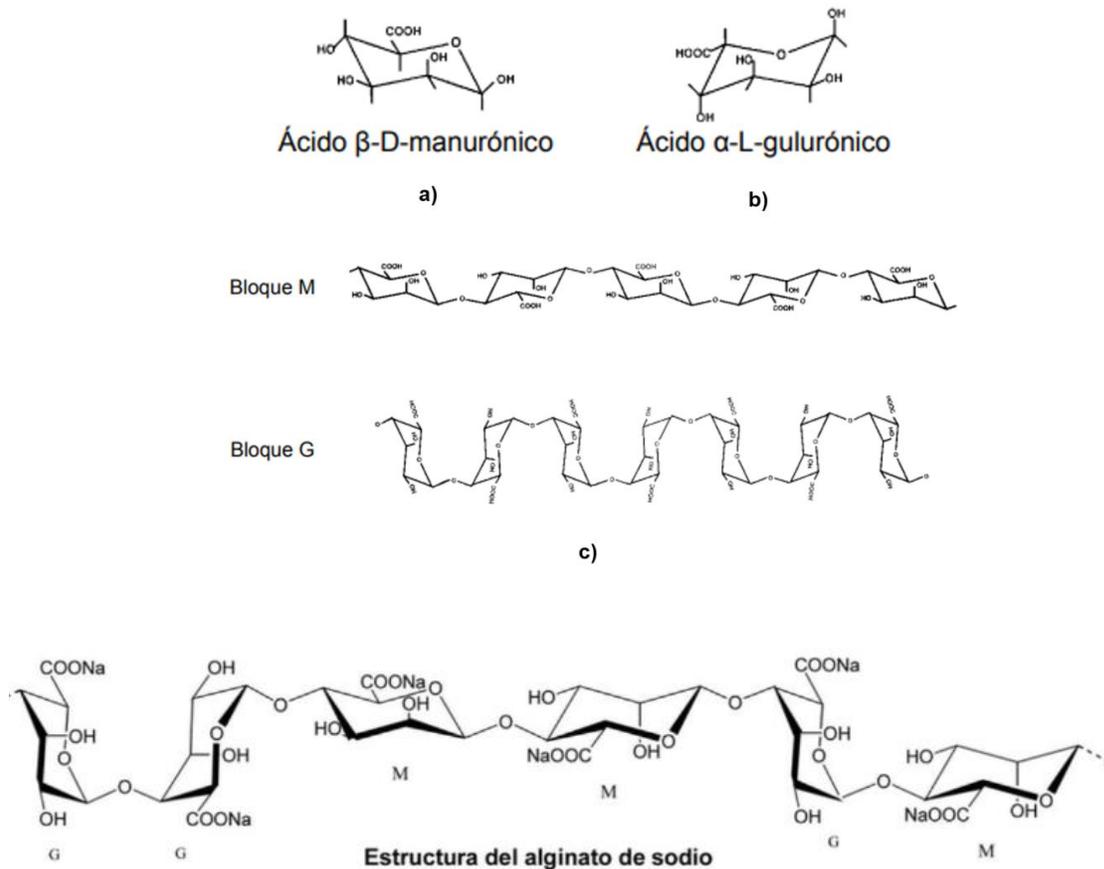


Figura 4. a) y b) Monómeros del ácido algínico; c) Bloques poliméricos del ácido manurónico (M) y ácido gulurónico (G) (imagen tomada de González A. G., 2009)

El comportamiento del polímero como estructura de gel en medio acuoso se favorece por las interacciones iónicas con iones monovalentes (por ejemplo, sodio en alginato de sodio) los cuales se intercambian por iones divalentes (especialmente

calcio), la reacción procede casi inmediatamente, cambiando de una solución de baja viscosidad a una estructura de gel (Holte O. et al., 2003).

El alginato de sodio es un polianión, y su solubilidad se ve afectada por la fuerza iónica. El ácido manurónico y el ácido gulurónico tienen valores de pKa de 3.38 y 3.65 respectivamente, por lo tanto, la solubilidad del alginato también se ve afectada por el pH. Los alginatos forman geles en condiciones químicas relativamente suaves y generalmente son bien tolerados y se consideran no tóxicos (Holte O. et al., 2003).

La naturaleza iónica del alginato de sodio agrega un parámetro adicional a las propiedades y al comportamiento del polímero. A valores de pH inferiores al pKa de los residuos de ácidos (3.38 para el ácido manurónico y 3.65 para el ácido gulurónico), se forma ácido algínico, esta forma de ácido libre es hinchable pero insoluble en agua. Por lo tanto, cuando una matriz de alginato de sodio se hidrata en un medio de pH bajo como el fluido gástrico simulado a pH 1.2, la capa de gel hidratada tiene características muy diferentes a la formada a pH neutro (Hodsdon AC, et al., 1995).

En general, se considera un material no tóxico y no irritante, aunque el consumo oral excesivo puede ser perjudicial, causando molestias gastrointestinales (Anderson DM et al., 1991). Este excipiente está incluido en la base de datos de excipientes aceptados por la FDA, Health Canada y en Reino Unido.

2.11 Frentes

Existen 3 mecanismos principales en los cuales se basa la liberación del principio activo: hinchamiento del polímero, difusión del agua dentro de la matriz y erosión de la capa más externa del polímero.

La temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero, es una característica importante y de gran interés en el diseño de este tipo de formulaciones. Por debajo de la temperatura de transición vítrea, la movilidad de las cadenas del polímero es muy baja, el polímero está en estado vítreo, por lo tanto, se encuentra entrecruzado y la movilidad de las moléculas de fármaco es muy restrictiva, lo que origina que la

velocidad de difusión sea muy baja. En contraste, sobre la temperatura de transición vítrea el polímero está en estado gomoso por lo tanto las cadenas del polímero se “relajan” con dos consecuencias: 1) la movilidad de las moléculas aumenta significativamente y 2) el volumen del sistema se incrementa (J. Siepmann y N.A. Peppas, 2001 y J. Siepmann et al., 2012).

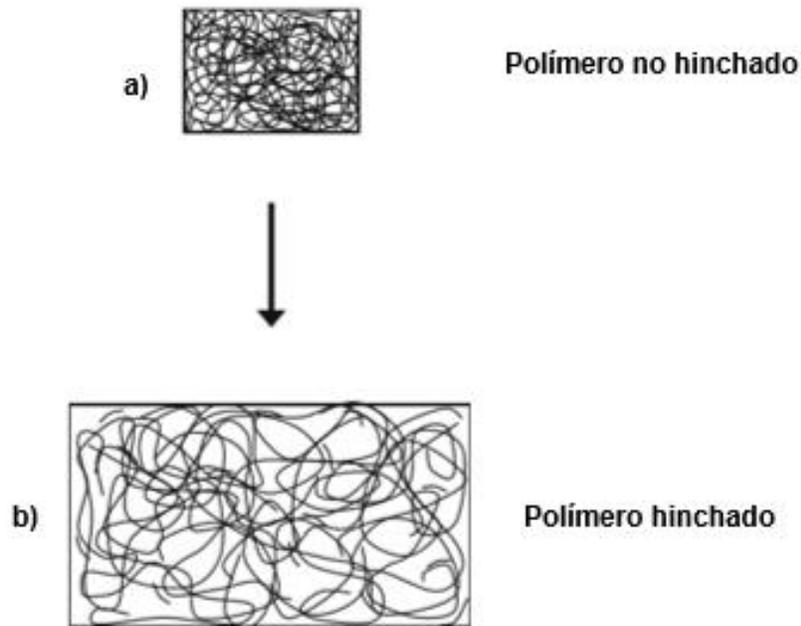


Figura 5. a) Representación del polímero en estado no hinchado (estructura densa, baja movilidad de las cadenas del polímero) y b) polímero en estado hinchado (estructura menos densa, alta movilidad de las cadenas del polímero e incremento del volumen del sistema (imagen modificada de J. Siepmann, et al., 2012).

El proceso, depende fundamentalmente de las características fisicoquímicas del polímero (peso molecular promedio del polímero, estructura química de sus enlaces y de su cadena lateral), y temperatura de transición vítrea, sin embargo, en términos generales el proceso se puede resumir en los siguientes pasos:

1. Cuando el comprimido tiene contacto con el medio acuoso, existe una interacción en la interfaz agua/polímero, que conduce a la imbibición del agua dentro de la matriz a través de los poros. El agua actúa como un plastificante y reduce la temperatura de transición vítrea de la matriz. Una vez que la T_g iguala la temperatura del sistema, las cadenas del polímero sufren un cambio

pasando del estado vítreo al estado gomoso, por lo tanto, se produce la gelificación del polímero (J. Siepmann y N.A. Peppas, 2001).

2. La imbibición del agua dentro de la matriz, origina cambios dramáticos en la concentración del polímero y del principio activo, e incrementa las dimensiones del sistema (debido al hinchamiento del polímero).
3. La interacción agua/polímero que promueve el cambio del hidrocoloide al estado gomoso, ocasiona el fenómeno de la coalescencia de las partículas de polímero que se encuentran hidratadas en la superficie de la matriz. Como resultado final de este proceso se tiene la formación de una capa de gel.

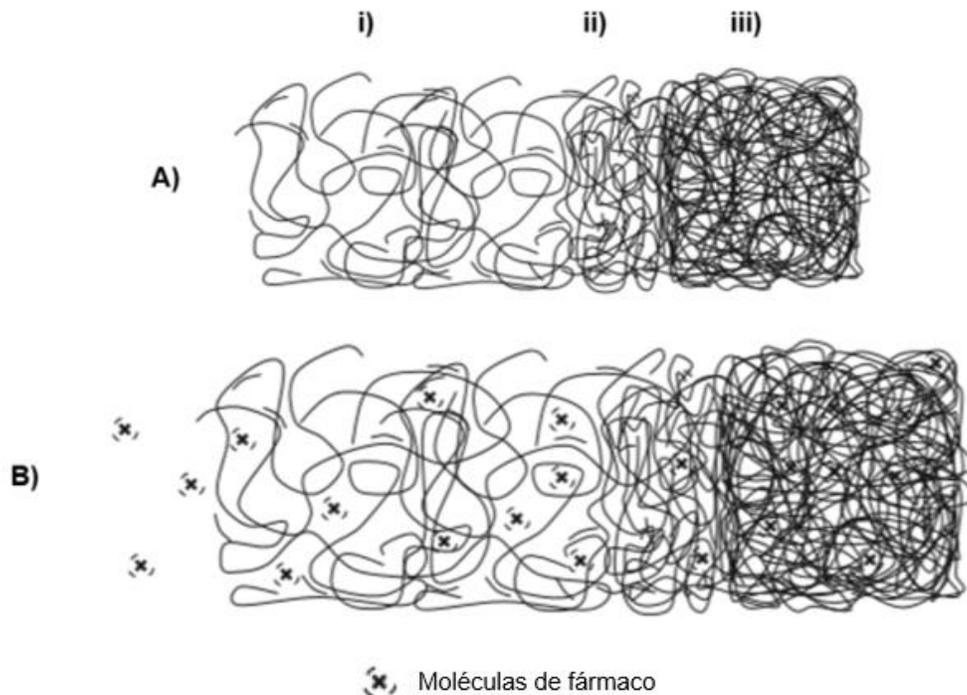


Figura 6. A) Representación de la relajación del polímero, en la cual se observan tres zonas: (i) polímero hinchado (presenta alto contenido de agua/medio, alta movilidad de las macromoléculas del polímero y de las moléculas de agua); (ii) zona de hinchamiento (cadenas del polímero relajadas); y (iii) polímero no hinchado (baja movilidad de las macromoléculas del polímero). B) Representación de la difusión del fármaco (cruces) (imagen modificada de J. Siepmann, et al., 2012).

A través de dicha capa de gel, se difunde agua hacia el interior de la matriz, la que en contacto con el principio activo ocasiona dos fenómenos: 1) disolución del activo

y saturación alrededor del cristal del fármaco, y 2) posterior difusión del principio activo (impulsada por presión osmótica o gradiente de concentración generado alrededor de los cristales del fármaco) desde el interior (a través del gel) hacia el exterior del gel (J. Siepmann y N.A. Peppas., 2001).

El hinchamiento más la difusión del fármaco se ilustra esquemáticamente en la figura 6B), las cruces representan las moléculas de fármaco, inmobilizadas en la red polimérica seca y no hinchada (iii), pero que se vuelven móviles en la zona de hinchamiento (i).

La penetración del medio dentro de la matriz hidrofílica y por lo tanto la expansión de las cadenas del polímero (hinchamiento) es observado macroscópicamente por la formación de diferentes estados termodinámicos del polímero, es decir, distintos “frentes” que separan la región hinchada y no hinchada de la matriz (P. Colombo, et al., 1999).

De acuerdo a la literatura, se han descrito tres frentes y tres zonas (Figura 7):

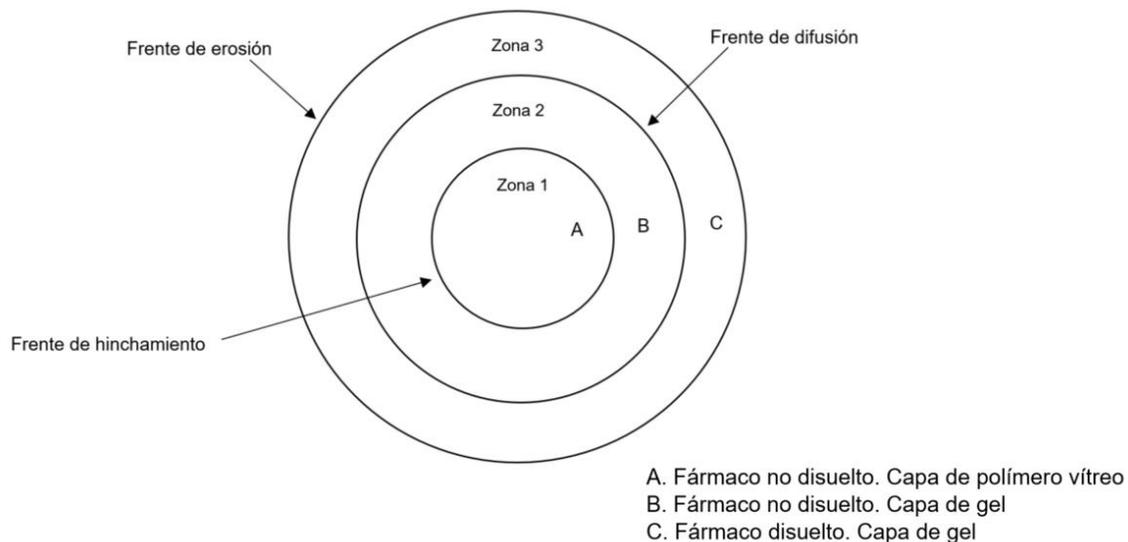


Figura 7. Representación esquemática de una matriz hidrofílica después de un determinado tiempo de exposición en agua, en donde se señalan los diferentes frentes y el estado del polímero y el fármaco en cada frente.

-La zona 1 representa los estados sólidos de todos los materiales del comprimido, incluidos el principio activo y el polímero hidrofílico. A partir de la zona 1 se encuentra el frente de hinchamiento, donde comienza la hidratación del polímero. En este punto comienza la interacción polímero-agua y representa la interacción entre el polímero en estado vítreo y en estado gomoso. La T_g del polímero es igual a la del sistema y por un aumento de la movilidad macromolecular, las cadenas comienzan a realizar movimientos reptacionales (como serpientes) entre sí, debido a estos movimientos, las cadenas de polímero se desenredan en ciertas posiciones y se enredan en otras generando la relajación del polímero y el aumento en las dimensiones de la matriz (J. Siepmann, et al., 2012), así como a la conformación de la capa de gel originada por la coalescencia de las partículas hidratadas del polímero.

-La zona 2 se caracteriza por los siguientes estados: estado hinchado del polímero que contiene el principio activo disuelto y la red polimérica todavía seca con el principio activo en estado sólido. En esta zona se encuentra el frente de difusión, en el cual existe la interacción entre el principio activo no disuelto (sólido) y el principio activo disuelto en la capa de gel como se ilustra en la Figura 8. Solo el fármaco disuelto (cruces) está disponible para difusión, mientras que el exceso de fármaco no disuelto (diamantes negros) no es capaz de difundir. Debido a que en este punto el fármaco se disuelve, se genera el gradiente de concentración que impulsa la difusión del fármaco a través del gel hacia el exterior de la matriz.

-La zona 3 contiene al polímero hidratado en estado de gel y representa el punto en el que el principio activo se disuelve. El último frente es el de erosión, en el que se produce la disolución de polímero y en el que hay interacción de la matriz con el medio de disolución.

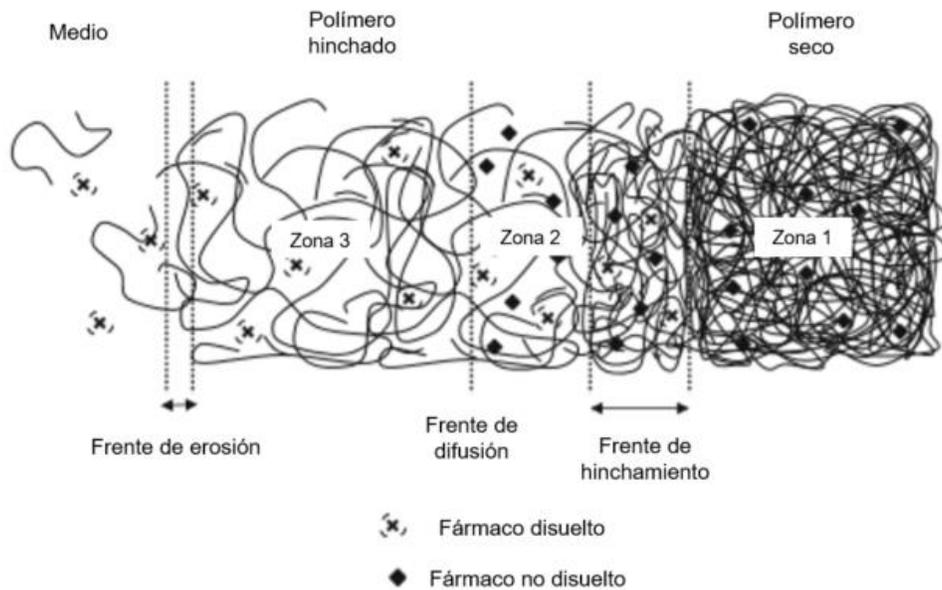


Figura 8. Representación esquemática de una matriz hidrofílica hinchada en donde se señalan los diferentes frentes, las zonas de hinchamiento y el estado del fármaco (imagen modificada de J. Siepmann, et al. 2012).

El ambiente en el que se encuentre la matriz hidrofílica puede influir en el mecanismo de liberación del principio activo (mecanismo de difusión o de erosión). Para que el mecanismo de difusión contribuya a la liberación del principio activo, este necesita ser lo suficientemente soluble para disolverse en la capa de gel y su velocidad de disolución en la capa de gel debe ser más rápida que su velocidad de liberación en el medio fuera de la capa de gel. La concentración del principio activo disuelto es determinada por (1) por la cantidad de fármaco presente, (2) la solubilidad del fármaco en relación al gradiente de concentración de agua en la capa de gel y (3) el pH en el microambiente en la capa de gel (en los casos donde la solubilidad del fármaco depende del pH). En adición al mecanismo de difusión, el fármaco se libera a través del mecanismo de erosión de la capa de gel del polímero, la liberación del fármaco por proceso de erosión es iniciada por la hidratación, el desenredo y la disolución de las partículas del polímero en la superficie de la tableta, los cuales son acelerados por fuerzas mecánicas (J. Siepmann, et al., 2012).

2.12 Evaluación de las matrices hidrofílicas

La liberación del principio activo de las matrices hidrofílicas está controlada por cambios físicos en la estructura de la tableta, asociado con la hidratación, gelificación, hinchazón y eventualmente con la disolución del principio activo (Timmins Peter, et al., 2014). El proceso de control de la velocidad de liberación es físico más que químico y, por lo tanto, es mejor evaluarlas siguiendo métodos físicos. La caracterización física de las formas farmacéuticas permite que se monitoreen los cambios en el tiempo de la forma farmacéutica con el objetivo de correlacionarla con el perfil de liberación. Seguir estos cambios con respecto al tiempo es particularmente importante porque el mecanismo dominante de la liberación del fármaco puede cambiar durante el curso del proceso de liberación del fármaco.

La evaluación *in vitro* de las matrices hidrofílicas, se ha enfocado en estudiar la liberación del principio activo a partir de pruebas de disolución, sin embargo, con el objetivo de entender como la formulación, las variables en el proceso de hinchamiento y el entorno del medio (ej. pH del medio) modifican la liberación del principio activo, las investigaciones se han visto en la necesidad de desarrollar métodos más allá de la simple medición analítica, con el objetivo de optimizar el desarrollo de las formulaciones.

Por lo tanto, el estudio de las matrices hidrofílicas, se ha dirigido hacia el desarrollo de métodos *in situ* robustos que sean más certeros de la situación *in vitro* e *in vivo* del comportamiento de las matrices. Los requerimientos de las técnicas que permiten el estudio *in situ* incluyen I) pruebas no destructivas de las formas farmacéuticas, II) muestreos que no interfiere con el flujo del medio de disolución, III) la capacidad de obtener datos en presencia de medios de disolución y IV) resolución temporal suficiente.

Los avances en la capacidad de la imagen y la instrumentación espectroscópica han permitido el análisis *in situ* de las matrices con un enfoque más dinámico y en

tiempo real para seguir los cambios físicos de matrices durante la liberación del principio activo.

Específicamente para las matrices hidrófilas de HPMC, se han utilizado diversas técnicas de caracterización física, así como de imagen para investigar y caracterizar los mecanismos de liberación de principios activos como i) medición física de los frentes por seccionamiento (Hanley S, et al., 2013), ii) gravimetría (Timmins P, et al., 1997), iii) análisis de textura (Jamzad et al., 2005), iv) imágenes de resonancia magnética (MRI) (Richardson et al., 2005), v) imágenes confocales (Pygall et al., 2007; Williams et al., 2009, 2010), vi) ultrasonido (Konrad et al., 1998), vii) imagen de espectroscopia FTIR (Kazarian y Van der Weerd, 2008) e viii) imágenes de infrarrojo cercano (Li et al., 2010).

2.12.1 Evaluación *in vitro* de la liberación del fármaco en las matrices hidrofílicas.

La evaluación *in vitro* de la liberación del fármaco a partir de matrices hidrofílicas de acuerdo a la Farmacopea de Estados Unidos (United States Pharmacopeia (USP)) se realiza empleando aparatos de disolución. La USP describe cuatro aparatos de disolución que se han estandarizado:

1. Aparato I (Canasta)
2. Aparato II (Paleta)
3. Aparato III (Cilindro oscilante)
4. Aparato IV (Celda de flujo continuo)

El aparato de disolución puede proporcionar entornos bien controlados y caracterizados que son adecuados para evaluar los mecanismos de liberación *in vitro* del fármaco y la influencia de diferentes entornos, como la composición del medio, el pH o la fuerza de cizalla. Es importante destacar que la caracterización, validación y calificación del equipo es crítica, ya que la velocidad de agitación, la composición del medio de disolución, su pH y su capacidad de amortiguación son factores predeterminantes que influyen en el mecanismo de liberación y por lo tanto, requieren una selección cuidadosa.

Hasta el día de hoy, durante el desarrollo de las formulaciones de matrices hidrofílicas, generalmente es necesario un extenso estudio de la formulación con el objetivo de lograr un perfil de disolución *in vitro* deseado. En el contexto industrial, la prueba de disolución y el estudio de la cinética de liberación del fármaco siguen siendo la herramienta universal para el desarrollo, la producción y el control de calidad de las formas de dosificación sólidas orales. Sin embargo, la prueba de disolución no proporciona información microscópica temporal y espacial y su uso en el esclarecimiento de los fenómenos de liberación del principio activo es limitado.

2.12.2 Caracterización física de matrices hidrofílicas

Las pruebas de caracterización física, tienen como objetivo evaluar como los frentes de disolución en las matrices hidrofílicas, pueden determinan y modificar el comportamiento y el mecanismo de liberación del principio activo.

Durante el estudio de las matrices hidrofílicas, se han desarrollado diferentes metodologías que permiten evaluar el hinchamiento y la erosión durante la hidratación.

2.12.2.1 Estudios de hinchamiento y erosión de matrices hidrofílicas.

Colombo (Colombo P, et al. 1996) describió la hidratación de las tabletas entre dos discos transparentes (figura 9) unidos por medio de cuatro tornillos de acero inoxidable (Plexiglass®) (Bettini R, et al., 1994), que permitían la visualización radial del hinchamiento de la tableta, aunque esta técnica evitaba el contacto con el agua de dos caras de la tableta, aun así permitió evaluar el incremento del diámetro de la matriz y después medir exactamente el incremento durante el hinchamiento por identificación y medición de tres límites (frentes). También se confirmó que, en tabletas de matriz hidrofílica, la liberación del fármaco dependía del espesor de la capa de gel (Bettini R, et al., 1994).

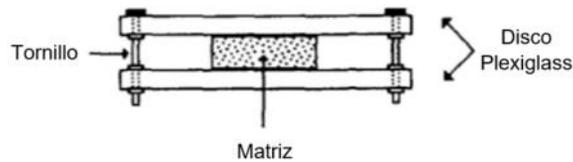


Figura 9. Representación esquemática del artefacto utilizado para obtener el hinchamiento radial (modificada de Bettini R, et al., 1994).

En otros trabajos, después de la hidratación, las matrices hidrofílicas se recuperaron del medio y se seccionaron con un bisturí, lo cual, permitió la evaluación de la hidratación y el espesor de la capa de gel (Hanley S, et al. 2013), sin embargo, el proceso de corte es destructivo y experimentalmente es difícil de realizar porque el núcleo seco tiene una resistencia al corte diferente a la capa de gel, lo que puede introducir errores en la medición.

Por otro lado, la erosión también puede evaluarse. Algunos autores, (Timmins P, et al., 1997) describen el uso de métodos gravimétricos para evaluar la erosión y la liberación del principio activo. Esta evaluación se hace, obteniendo el peso y las dimensiones iniciales de las tabletas secas, posteriormente a varios tiempos durante la hidratación, las tabletas se removieron del aparato de disolución y se secaron hasta peso constante, obteniéndose el peso y las dimensiones después de la hidratación. El peso hidratado y las dimensiones de la matriz hinchada se comparan con las mediciones iniciales, de esta manera se puede caracterizar el grado de hidratación y la erosión de la matriz hidrofílica. Sin embargo, los datos obtenidos del análisis gravimétrico siempre muestran errores relativamente grandes y se utilizan para demostrar tendencias cualitativas con respecto a la hinchazón y la erosión (Yin, X., et al., 2013).

La medición directa de la erosión también se ha realizado cuantificando la cantidad del polímero disuelto en el medio de disolución, usando técnicas como la cromatografía de exclusión (Viriden A, et al., 2009).

2.12.2.2 Análisis de textura

El análisis de textura es un método mecánico en el que se usa una sonda (texturómetro) para penetrar o cortar la matriz hidrofílica, en este tipo de análisis se monitorea la fuerza requerida para conducir la sonda hacia la muestra, lo que permite identificar las interfaces texturales o fuerzas necesarias para romper las diferentes capas de la matriz hidrofílica. El análisis de textura en las matrices hidrofílicas se ha empleado en varios estudios para determinar simultáneamente el espesor de la capa de gel y del núcleo, así como sus propiedades mecánicas (Yang L, et al.,1998).

Aunque el análisis de textura puede proporcionar información valiosa, se requiere especial cuidado en el desarrollo de métodos experimentales suficientemente sensibles, durante estos intentos, se han recubierto superficies de base plana con recubrimientos orgánicos, para lograr la fijación de la matriz hidrofílica antes de la hidratación (Yang L, et al.,1998). En otros estudios, las superficies laterales de las matrices se recubrieron, para evitar la deformación interfacial de la estructura del núcleo/gel durante el avance del texturómetro (Pillay V. y Fassihi R., 2000).

Sin embargo, un análisis más sensible de la estructura de la capa de gel puede ser difícil en tabletas no modificadas (sin recubrimientos) debido a la naturaleza semisólida del gel y su tendencia a deformarse bajo presión, particularmente en la superficie inferior de la tableta hidratada.

2.12.2.3 Imagen del comportamiento de la matriz hidrofílica durante la liberación de fármacos.

Los estudios de imagen se han dirigido a proporcionar evidencia visual del comportamiento de la matriz el cual a menudo es complejo, así como de los procesos que contribuyen a la liberación del fármaco.

La fotografía se ha usado desde el comienzo de las matrices hidrofílicas para ilustrar los cambios morfológicos durante la hidratación y la liberación del fármaco. Los

primeros estudios se enfocaron en simples mediciones de los cambios dimensionales de la capa de gel y del núcleo. Sin embargo, en los años 80's y 90's con el rápido avance de la instrumentación y la mayor accesibilidad del almacenamiento y procesamiento digital, algunos estudios pioneros comenzaron a aplicar técnicas de imagen más sofisticadas en el estudio de las matrices hidrofílicas.

Uno de los primeros estudios combinó criomicroscopía electrónica de barrido con microanálisis por rayos X de dispersión de energía (EDX) para explorar la estructura de la capa de gel y la distribución del fármaco (Melia CD, et al., 1990), el estudio proporcionó clara evidencia del gradiente interno de hidratación en el gel, y el patrón de precipitación de las partículas del fármaco (diclofenaco de sodio) sugiriendo que el gradiente de concentración del fármaco también se encuentra en la capa de gel.

Los primeros estudios con resonancia magnética (MRI) en matrices hidrofílicas se desarrollaron en los años 90's (Rajabi-Siahboomi AR, et al., 1994 y Narasimhan B, et al., 1999).

En 1994, Ashraf (Ashraf M, et al., 1994) produjo las primeras imágenes de resonancia magnética nuclear de protón (H-RMN) de la capa interna de hidratación en una matriz hidrófila, mientras que Gao y Meury (Gao P. y Meury RH., 1996) desarrollaron un método de imagen óptico no invasivo usando dos tubos de luces fluorescentes que al desviarse llegaban a un detector, este método permitió no solo medir los cambios dimensionales de la tableta y de la capa de gel durante el hinchamiento también permitió hacer una estimación semicuantitativa de la concentración del polímero a través de la capa de gel, así como estudiar de manera *in situ* el comportamiento de los frentes de la matriz.

La espectroscopia infrarroja también se ha utilizado para explorar el comportamiento de las matrices hidrofílicas (Van der Weerd J y Kazarian SG., 2004 y Coutts-Lendon CA, et al., 2003). Las imágenes de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) tienen la capacidad de proporcionar mapas de composición química,

lo que permite investigar la homogeneidad de mezcla de componentes activos y excipientes en la superficie de la matriz para ser investigados.

2.12.2.4 Microscopia óptica

La microscopia óptica, ha permitido monitorear los cambios en la apariencia de las matrices hidrofílicas durante la hidratación (Bettini R, et al., 1994) y calcular el área superficial a varios puntos del tiempo durante la evaluación en aparatos de disolución (Colombo P., 1993).

Colombo (Colombo P, et al., 1999) realizó un estudio en el que se enfocó en el movimiento interno de los frentes de disolución en la capa de gel, en el cual se usó fosfato de piridoxal buflomedil (BPP) como principio activo, el cual es amarillo pálido en estado sólido y a medida que se disuelve se torna a un color naranja intenso. El cambio de color permitió visualizar a través de microscopia óptica la difusión del principio activo desde el inicio de la hidratación (cerca del gel/en el límite del núcleo) hasta que se liberaba al medio de disolución, el estudio permitió, distinguir tres distintas regiones o “frentes”. Estos tres frentes y la clara transición en la intensidad del color a través de la capa de gel se muestran en la figura 10.

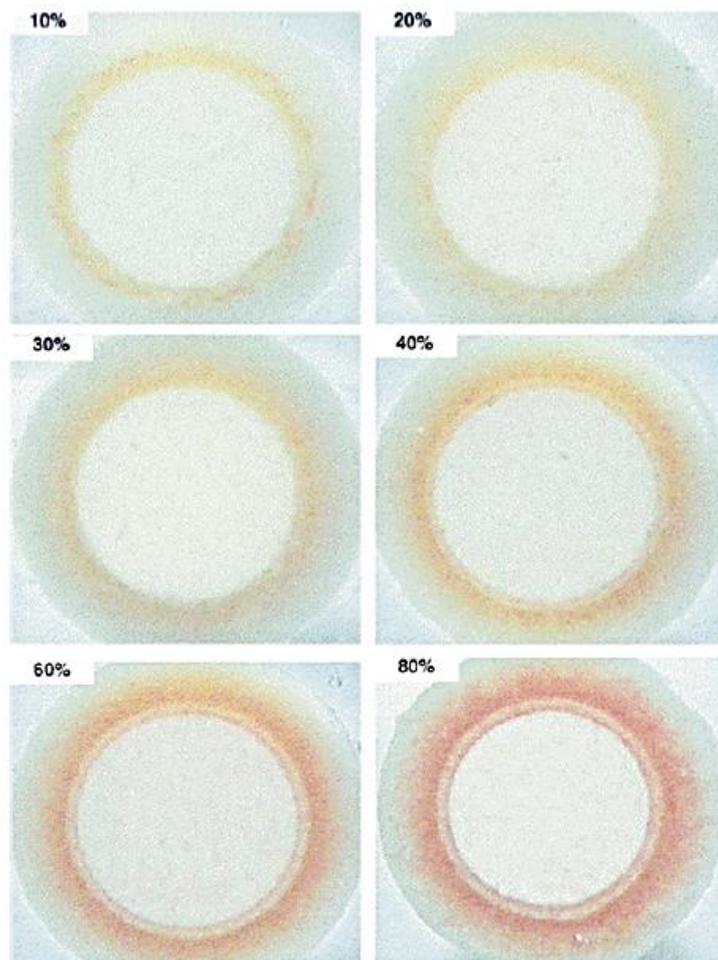


Figura 10. Imagen óptica de matrices de HPMC que contienen diferentes porcentajes de piridoxal buflomedil (BPP) (m/m) tomadas después de 120 minutos de hidratación (imagen modificada de Colombo P, et al., 1999).

2.12.2.5 Imagen de resonancia magnética (IRM)

La microscopía de resonancia magnética H-nuclear (RMN) o la imagen de resonancia magnética (IRM) han demostrado ser técnicas no invasivas y útiles proporcionando imágenes que han permitido examinar la penetración y difusión del agua, así como la concentración del fármaco y el hinchamiento del polímero, por lo tanto, son particularmente adecuadas para explorar las propiedades y el comportamiento de la capa de gel. La principal desventaja es que solo ciertos átomos paramagnéticos pueden proporcionar una fuerte señal de RMN (por ejemplo: ^1H , ^{19}F , ^{31}P y ^{13}C), sin embargo, en el caso de los estudios de matriz

hidrofílica, la obtención de imágenes por RMN de protones ha permitido obtener información significativa sobre la distribución espacial interna y la movilidad del agua durante la hidratación de la matriz.

Los primeros estudios con resonancia magnética (MRI) en matrices hidrofílicas se desarrollaron en los años 90's (Rajabi-Siahboomi AR, et al., 1994, Bowtell RW, et al., 1994 y Narasimhan B, et al., 1999), utilizando instrumentos de alto campo con imanes superconductores, que dieron alta resolución, examinaron los cambios en las dimensiones axial y radial de la capa de gel con respecto al tiempo de hidratación y el grado de hinchamiento del polímero, y observaron la distribución de partículas de excipientes insolubles en la capa de gel (figura 11), estos trabajos sentaron las bases para estudios que ahora utilizan sistemas de bajo campo basados en imanes permanentes (Metz H y Mäder K., 2008 y Nott KP., 2010), los cuales, ofrecen la capacidad de observar la evolución *in situ* de la capa de gel y caracterizar su desarrollo en paralelo que se estudia la liberación del fármaco, sin tener que alterar físicamente la muestra.

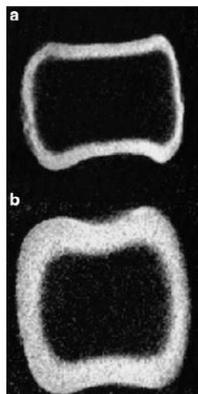


Figura 11. Imagen de resonancia magnética que muestra el desarrollo cóncavo del crecimiento de gel en la dirección axial de una matriz hidratada de HPMC a (a) 10 min y (b) 30 min después de la exposición en agua destilada (imagen de Bowtell RW, et al., 1994).

En trabajos posteriores, la microscopía de RMN, permitió estudiar la movilidad del agua dentro de la capa de gel de una matriz hidrofílica, al determinar el coeficiente de autodifusión de las moléculas de agua en el gel los autores demostraron que el grado de movilidad disminuía progresivamente en el interior del gel, lo que indica

que existe un gradiente de concentración del polímero y del agua a través de la capa de gel (Rajabi-Siahboomi AR, et al., 1996).

La RMN también ha permitido evaluar *in situ* el comportamiento de hinchamiento e hidratación de los comprimidos de matriz de HPMC. Baumgartner y colaboradores, (Baumgartner S, et al., 2005) utilizando diversos polímeros hidrófilos de diversos grados de viscosidad, demostraron que las concentraciones de polímero dentro de la capa de gel y el espesor de la capa de gel podrían correlacionarse con la tasa de polímero hidratado y sus propiedades de erosión.

Debido a la necesidad del estudio *in situ* de la hidratación de la matriz y la evaluación simultánea de la liberación del fármaco, se han desarrollado equipos que combinan IRM con el aparato IV de disolución, esto se ha logrado al ubicar la celda de flujo de un aparato de disolución dentro de un imán de RMN. El sistema se utilizó para visualizar los cambios físicos de un matriz hidrofílica durante la prueba de disolución y para realizar mediciones simultáneas de la liberación de fármaco. Las imágenes de RMN obtenidas en estas condiciones y los datos de liberación de fármacos proporcionan una mejor comprensión de los procesos involucrados en la liberación de fármacos de las matrices hidrofílicas (Fyfe CA, et al., 2000).

2.12.2.6 Microscopia de escaneo láser confocal (CLSM)

La microscopía de escaneo láser confocal (CLSM) también ha permitido estudiar el comportamiento de las matrices hidrofílicas, esta se ha utilizado para estudiar las primeras etapas de la hidratación y, en particular, los procesos implicados en la formación de la capa de gel gracias a su capacidad para generar imágenes de alta resolución.

Un estudio inicial demostró cómo el CLSM usando un fluoróforo activo en celulosa en el medio de hidratación podría usarse para resaltar el crecimiento de la capa de gel en formulaciones de matriz de HPMC (Melia CD, et al., 1997).

Estudios más recientes, han empleado la microcopia de fluorescencia confocal para estudiar las etapas iniciales de la formación de la capa de gel en matrices de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en tiempo real, usando rojo congo para mapear las regiones poliméricas hidratadas dentro de la capa de gel emergente. Este estudio proporcionó imágenes de las etapas iniciales críticas de la formación de la capa de gel (figura 12), permitiendo observar desde la fase inicial de ingreso del medio en la red polimérica de la matriz, seguida de la formación progresiva de la capa de gel y la coalescencia de las partículas del polímero hidratado, debido a la gran resolución de las imágenes obtenidas (Bajwa GS, et al., 2006).

La capacidad de CLSM para la adquisición rápida de imágenes hace que esta técnica sea muy adecuada para analizar los procesos rápidos involucrados en la formación de la capa de gel (Bajwa GS, et al., 2006).

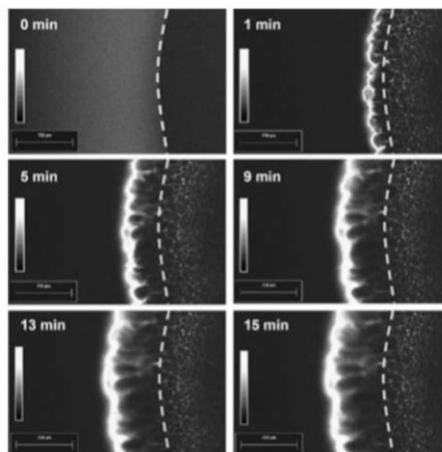


Figura 12. Imágenes de fluorescencia tomadas bajo un microscopio de escaneo láser confocal de una matriz de HPMC que se hidrata in situ en 0.008% p/v de Rojo Congo (imagen de Bajwa GS, et al., 2006).

2.12.2.7 Imagen de infrarrojos

La imagen infrarroja permite obtener imágenes químicas resueltas espacialmente y, en su aplicación más sencilla, puede proporcionar mapas de composición de las muestras. Las imágenes espectroscópicas basadas en Terahertz (THz), la espectroscopia IR media y cercana y la espectroscopia Raman se utilizan de forma rutinaria para proporcionar información sobre la composición de tabletas,

distribución de los excipientes y del fármaco dentro de las tabletas, así como para estudiar los mecanismos de liberación del fármaco a partir de los sistemas de liberación modificada (Kazarian y Van der Weerd, 2008).

La región del infrarrojo cercano (NIR) (800–2,500 nm) ha sido una técnica ampliamente utilizada, ya que muchos medicamentos exhiben un espectro identificable en esta región. Hardy y colaboradores (Hardy IJ, et al., 2007) han utilizado esta región para mapear los componentes en el núcleo y la capa de gel de una tableta de matriz hidrofílica hidratada.

Li W y colaboradores (Li W, et al., 2010) emplearon el NIR en combinación con análisis quimiométrico para mapear la distribución de agua y fármaco dentro de una matriz de HPMC. Las tabletas hidratadas, se diseccionaron y se escanearon por NIR, las imágenes obtenidas, permitieron medir con precisión la dimensión radial de la capa de gel y el tamaño del núcleo de la tableta. En los espectros de IR el análisis de componentes reveló tres regiones (frente de hinchamiento, de difusión y de erosión), los cambios de frecuencia de esta banda a través de la sección transversal de la tableta se usaron para identificar la región en la que el HPMC se sometió a la transición de fase del polímero del estado vítreo al estado gomoso.

Avalle y colaboradores (Avalle P, et al., 2011) demostraron cómo la microscopía NIR podría aplicarse para monitorear en tiempo real la hidratación de una matriz de liberación controlada y el curso del tiempo de liberación del fármaco, adaptando el microscopio NIR a una celda de flujo a medida y empleando varias estrategias de procesamiento de datos para producir mapas químicos. Las imágenes NIR se capturaron durante todo el transcurso del tiempo de la hidratación de la matriz para evaluar simultáneamente el movimiento espacial y temporal del fármaco, el agua y el comportamiento del polímero (HPMC) y al mismo tiempo monitorear el desarrollo de la capa de gel en formulaciones de tabletas de matriz hidrofílica de HPMC, por lo tanto, los datos sugieren que se puede aplicar NIR para monitorear el curso temporal de la hidratación de una formulación de liberación controlada,

proporcionando una caracterización a nivel molecular de forma no invasiva y no destructiva (figura 13).

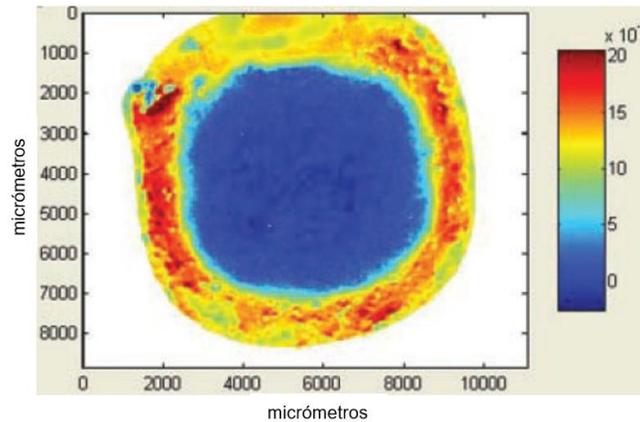


Figura 13. Imagen de longitud de onda única obtenida por NIR (se observa la capa de gel en amarillo y rojo, el área de hinchamiento en azul claro y el núcleo de la tableta en azul oscuro) (imagen modificada de Avalle P, et al., 2011).

En un estudio posterior, Avalle y colaboradores (Avalle P, et al., 2013) empleando NIR, demostraron que la migración de partículas de fármaco poco solubles a través de la capa de gel, se ve favorecida por el fenómeno de erosión para fármacos de baja solubilidad.

Por otro lado, las imágenes espectroscópicas por transformada de Fourier (FTIR), también han permitido obtener información detallada sobre la composición química debido a la capacidad para proporcionar información específica sobre la estructura molecular de las muestras. Las imágenes FTIR utilizan la ventaja del detector infrarrojo de matriz de plano focal para medir miles de espectros IR desde diferentes ubicaciones en la muestra lo que permite recopilar simultáneamente información química resuelta espacialmente (Kazarian SG y Chan KLA, 2003).

Sin embargo, la microscopía FTIR convencional requiere largos tiempos de medición (generalmente varias horas dependiendo del área medida) y, por lo tanto, esta técnica por sí sola, no es adecuada para estudiar procesos dinámicos, por ello,

se han empleado otras técnicas en conjunto con la microscopía FTIR, para permitir el estudio de la hidratación de las matrices hidrofílicas. Kazarian SG y Chan KLA (Kazarian SG y Chan KLA, 2003) demostraron que se puede lograr una resolución espacial mejorada con la microscopía ATR (reflectancia total atenuada) usando un objetivo hecho de un material con alto índice de refracción, obtuvieron imágenes "instantáneas" del proceso con una alta resolución.

Otros estudios han empleado combinaciones de FTIR con los métodos convencionales de disolución (Van der Weerd J y Kazarian SG. 2004), una combinación entre FTIR-ATR con macro-fotografía (Kazarian SG y Van der Weerd J., 2008) permitió interpretar los cambios físicos que dan origen a frentes.

2.12.2.8 Tomografía

Hasta la fecha pocos estudios en el campo de las matrices hidrofílicas han usado las imágenes por tomografía de rayos X.

Laity y colaboradores (Laity PR y Cameron RE., 2010 y Laity PR, et al., 2010) describen la aplicación de la microtomografía de rayos X ($X\mu T$) en el monitoreo de los cambios dimensionales y el comportamiento dinámico de una matriz de HPMC durante la hidratación. La microtomografía de rayos X ($X\mu T$) es una técnica no destructiva que genera un mapa 3D de la muestra, utilizando una serie de imágenes de rayos X (proyecciones) obtenidas en diferentes direcciones con respecto a la muestra. El uso de la intensa iluminación de rayos X de un sincrotrón, permitió la adquisición relativamente rápida de imágenes de buena calidad. En estos experimentos, el comportamiento del hinchamiento de la tableta, se evaluó implementando microesferas de polímero tipo vidrio dentro de las matrices hidrofílicas (que son más densas que el agua o HPMC y, por lo tanto, muestran una mayor absorbancia de rayos X).

El contraste de la imagen de la radiografía de rayos X de un sincrotrón, es generada por la absorción y el cambio de fase de los rayos X que pasan por la muestra, se ha demostrado que con el empleo de esta técnica, es posible distinguir el núcleo de la tableta no hidratada, el frente de difusión y el frente de hinchamiento por el contraste

de absorción, en el cual, el contraste observado se debe principalmente a la absorción de rayos X de la matriz hidratada, que incluye la absorción del polímero (HPMC) y pequeñas cantidades de otros lubricantes que contienen elementos como sodio, aluminio y silicio. Con el aumento en el grado de hidratación del polímero, la hinchazón y la erosión generan que la capa de gel exterior se vuelva más porosa, lo que resultó en diferencias en la densidad aparente de los frentes (Yin, X., et al., 2013).

2.13 Importancia de las prácticas de laboratorio en el aprendizaje de los estudiantes de licenciaturas de Química

Una práctica de laboratorio es una actividad didáctica basada en una experiencia en la que se cuestionan los conocimientos y habilidades de una o más disciplinas, se pone en juego un conjunto de conceptos, procedimientos, métodos y tecnologías que permiten su ejecución. Otros elementos involucrados son la determinación de datos experimentales, la interpretación de estos y la exposición coherente de los resultados para obtener conclusiones. Por ello, es importante que la metodología empleada posibilite relacionar la experimentación con la teoría, así como observar la relación de todos los componentes o elementos decisivos que intervienen en un problema.

Esta actividad, proporciona a los estudiantes una oportunidad para explorar, proponer, reflexionar y elaborar conclusiones a partir de las experiencias realizadas.

El trabajo en el laboratorio debe ser el espacio en el cual se desarrollan habilidades cognitivas que permitan al estudiante acercarse de manera más efectiva a la construcción de su propio conocimiento.

El enfoque que se utiliza para el desarrollo de las actividades de laboratorio, se convierte en pieza clave para la formulación de objetivos orientados a la eficacia del trabajo experimental, los cuales, a su vez, deben estar enfocados en la construcción de conocimiento al ser pensados con una intencionalidad para los estudiantes y para el profesor.

2.13.1. Procedimiento normalizado de operación (PNO)

De acuerdo al Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministros de medicamentos y demás insumos para la salud cuarta edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), los PNO son documentos que contienen las instrucciones mínimas necesarias para llevar a cabo una operación de manera reproducible. Describe de forma específica y clara, las actividades relacionadas directa o indirectamente con el análisis, desarrollo, manejo, control, conservación y venta o suministro de los productos.

La aplicación de los PNO constituye uno de los pilares para el buen funcionamiento del establecimiento, al describir todos los procedimientos que se llevan a cabo y al contribuir a ordenar y controlar la operación del establecimiento, previniendo irregularidades en las diferentes actividades que se efectúan y favoreciendo en la continuidad del trabajo.

A continuación, se presenta una guía para la elaboración de los PNO, en un formato con requerimientos básicos, que sirven de ejemplo para su elaboración.

Logotipo y/o nombre del establecimiento	PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN				
Clave:	Versión:	Vigente a partir de: dd-mm-aaaa	Próxima revisión: dd-mm-aaaa	Sustituye a: NUEVO	Página
<p>GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN (PNO)</p> <p>Contenido</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivo: Expresar claramente los resultados que se pretenden obtener al llevarse a cabo las actividades y tareas que integran cada PNO. 2. Alcance: Indicar el área o la actividad en que se va a aplicar el PNO. 3. Responsabilidades: Personal encargado de la implementación, revisión, actualización y cumplimiento del PNO. 4. Desarrollo del proceso: Describe la forma de llevar a cabo el proceso, señalando de manera cronológica los pasos que contiene dicho proceso, además de indicar el material o los instrumentos utilizados. 5. Referencias bibliográficas: Citar el material bibliográfico, hemerográfico o electrónico utilizado, el cual debe ser actualizado y describir detalladamente, el nombre del libro revista, fecha de consulta y dirección (para material electrónico) según la metodología internacional. 6. Anexos: Incluir todo el material agregado que utiliza como guía o descripción del PNO, estos pueden ser tablas, dibujos, registros y formatos. <ol style="list-style-type: none"> a) Diagrama de flujo b) Glosario o definiciones c) Símbolos d) Abreviaturas e) Control de cambios f) Firmas de conocimiento 					
ELABORÓ FECHA: FIRMA: NOMBRE: PUESTO:		REVISÓ FECHA: FIRMA: NOMBRE: PUESTO:		AUTORIZÓ FECHA: FIRMA: NOMBRE: PUESTO:	

3. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una metodología adecuada que permita a los alumnos de la carrera de Química Farmacéutica Biológica que cursan la materia de Tecnología Farmacéutica II (0111), formular matrices hidrofílicas y evaluar el crecimiento del frente erosión, difusión e hinchamiento a través de una técnica eficaz.

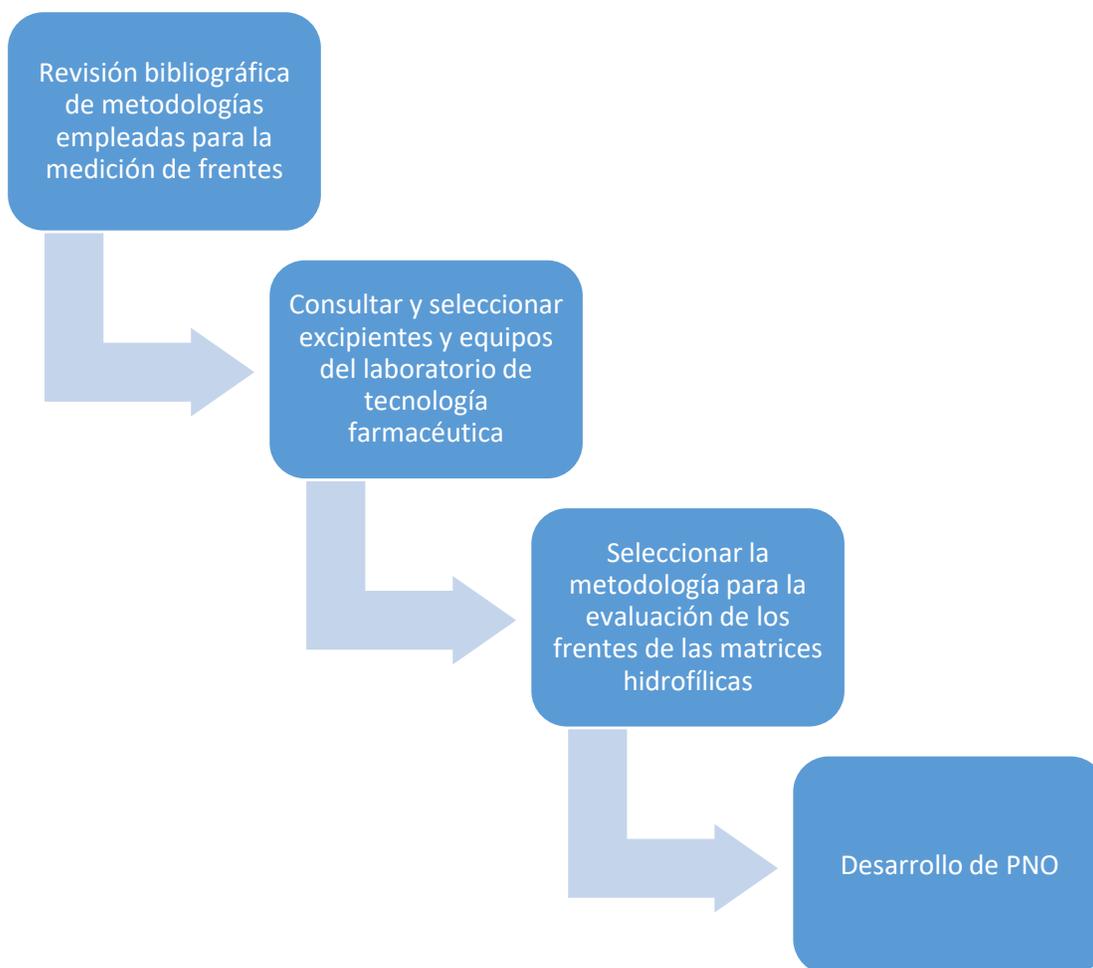
3.1 Objetivos particulares

- Optimizar el procedimiento normalizado de operación actual (PNO) para el estudio de matrices hidrofílicas, implementando un colorante que sea más fácil de manipular y aportar una forma más didáctica y eficaz para realizar la medición de los frentes formados en las matrices hidrofílicas, desarrollando en procedimiento normalizado de operación (PNO), que pueda realizarse en dos secciones experimentales de 4 horas cada una.
- Desarrollar una metodología más eficaz y rápida que la actualmente empleada, que permita evaluar y entender el comportamiento de los frentes en las matrices hidrofílicas.
- Implementar el uso de colorantes que permitan al estudiante comprender el comportamiento de los frentes, de una forma más didáctica y que les permita relacionarlo con el mecanismo de liberación del fármaco a partir del sistema.
- Aplicar el PNO propuesto en la formulación de matrices hidrofílicas con 4 polímeros hidrofílicos.
- Realizar la evaluación física de las matrices (dimensiones, dureza y apariencia) y la medición de los frentes empleando la metodología propuesta (con el software Image J).
- Correlacionar el comportamiento de los frentes con la prueba de disolución, relacionando el tipo de mecanismo de liberación a partir del sistema con las características y concentración del polímero empleado en cada formulación.

4. METODOLOGÍA

4.1 Diagrama de flujo

La metodología empleada para desarrollar el procedimiento normalizado de operación (PNO) para la evaluación de los frentes en matrices hidrofílicas se describe a continuación:



4.2. Propuesta del PNO



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Tecnología Farmacéutica II

MATRICES POLIMÉRICAS HIDROFÍLICAS Evaluación de los frentes en matrices hidrofílicas			PNO: Procedimiento de fabricación	
Escrito por:	Revisado por:	Aprobado por:	PNO: TFII-002	En vigor:
			Sustituye a:	
			Próxima revisión	
Equipo: _____				
Integrantes			Lote No: _____	
			Fecha de inicio: _____	
			Fecha de término: _____	
Objetivo general:				
Evaluar el crecimiento y la liberación de la capa de gel de matrices hidrofílicas, a partir de la medición de los frentes de una matriz hidrofílica, empleando el Software Image J y la prueba de disolución.				
Objetivos particulares:				
<ul style="list-style-type: none">• Determinar cuáles son las características primordiales de los polímeros que permiten el hinchamiento de las tabletas.• Determinar cuál es la relación entre la liberación del fármaco y el crecimiento de los frentes.• Comparar el comportamiento del crecimiento de los frentes entre varios polímeros y varias concentraciones en la formulación de una matriz hidrofílica.				
1. Tamaño estándar del lote: 15 tabletas por cada formulación				

2. Descripción:

Matrices hidrofílicas blancas y lisas con forma cilíndrica y bordes definidos.

3. Seguridad

El personal involucrado en la manufactura de las matrices hidrofílicas, deberá portar bata blanca, limpia en buen estado, cerrada, cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería.

Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actúe como supervisor.

4. Orden de fabricación:

*Matrices para la evaluación de frentes***

Pesado		Inició: _____ hrs Terminó: _____ hrs						
Clave	Excipiente	Para una matriz (mg)	Para 15 matrices (mg)	Peso (mg)	Lote No.	Verificó	Surtió	Fecha
	5% de polímero	25	375					
	Lactosa monohidratada	465	6,975					
	Estearato de magnesio	10	150					
	10% de polímero	50	25,000					
	Lactosa monohidratada	440	6,600					
	Estearato de magnesio	10	150					
	25% de polímero	125	1,875					
	Lactosa monohidratada	365	5,475					
	Estearato de magnesio	10	150					
	50% de polímero	250	3,750					

	Lactosa monohidratada	240	3,600					
	Estearato de magnesio	10	150					

**Considere un exceso de 2 matrices en el pesado de materias primas.

Matrices para la prueba de disolución

NOTA: Se realizará la prueba de disolución para al menos 3 matrices por cada % de polímero**

Pesado		Inició: _____ hrs Terminó: _____ hrs						
Clave	Excipiente	Para una matriz (mg)	Para 13 matrices (mg)	Peso (mg)	Lote No.	Verificó	Surtió	Fecha
	_____ % de polímero							
	Lactosa monohidratada							
	Colorante	120	1,560					
	Estearato de magnesio	10	130					
	_____ % de polímero							
	Lactosa monohidratada							
	Colorante	120	1,560					
	Estearato de magnesio	10	130					
	_____ % de polímero							
	Lactosa monohidratada							
	Colorante	120	1,560					
	Estearato de magnesio	10	130					
	_____ % de polímero							
	Lactosa monohidratada							
	Colorante	120	1,560					

	Estearato de magnesio	10	130					
--	-----------------------	----	-----	--	--	--	--	--

**Considere un exceso de 2 matrices en el pesado de materias primas.

5. Equipo, material y excipientes

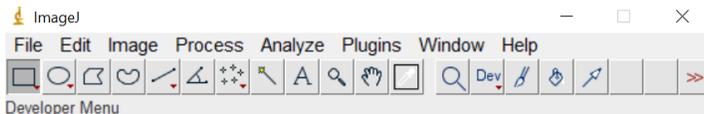
Fabricación de las matrices	Evaluación de frentes	Prueba de disolución
<i>Material</i>		
-1 Espátula de dos puntas -Vasos dosificadores -4 Bolsas de plástico -60 Capacillos de papel -1 Vernier	-5 cajas Petri de plástico -1 vernier o regla pequeña -1 cronómetro -1 jeringa de 20 ml	-1 termómetro -1 cronómetro -40 tubos de ensayo -2 gradillas -2 celda de plástico -1 vaso de precipitados de 1L
<i>Equipos</i>		
-Prensa hidráulica Carver con punzón de 13 mm sin bisel -Balanza analítica -Medidor de dureza Schleuniger	-Celular con cámara fotográfica -Laptop con software Image J	-1 parrilla
<i>Excipientes</i>		
-Polímero _____ -Lactosa monohidratada FlowLac 100 (Meggler, Alemania) -Estearato de magnesio (ADyFARM, México) -Colorante azul #55350 o colorante violeta No. 2 (Droguería Cosmopolita)	-Solución de colorante (azul #55350 o violeta No. 2) (600 mg/L)	-Polímero _____ -Lactosa monohidratada FlowLac 100 (Meggler, Alemania) -Estearato de magnesio (ADyFARM, México) -Colorante azul #55350 o Colorante violeta No. 2 (Droguería Cosmopolita)

6. Procedimiento

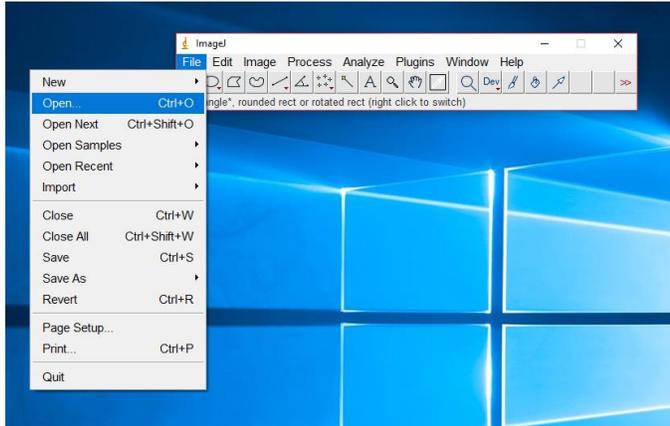
6.1 Surtido y pesado de materias primas	Surtió	Verificó
a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas.		
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas.		
c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas.		
d) Identificar las materias primas y pesar las cantidades necesarias.		
e) Verificar el pesado de las materias primas.		
f) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado.		
g) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida.		
h) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas.		
6.2 Fabricación a granel	Realizó	Verificó
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado.		
b) Identificar el cubículo asignado.		
c) Etiquetar 4 bolsas de plástico, con la concentración del polímero correspondiente.		
d) Mezclar en una bolsa de plástico con movimientos circulares, el polímero _____ y la lactosa monohidratada por 5 minutos. Inició: _____ Terminó: _____		
e) Añadir el estearato de magnesio a la mezcla anterior.		
f) Mezclar con movimientos circulares, por 2 minutos. Inició: _____ Terminó: _____		
g) Pesar 500 mg de la mezcla obtenida en un capacillo correctamente etiquetados con el % y nombre de polímero correspondiente.		
h) Repetir los pasos del inciso d) al g) para cada % de polímero.		
6.3 Compresión		
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de compresión.		
b) Identificar el cubículo asignado.		
c) Verificar la limpieza de la prensa hidráulica y sus accesorios.		
d) Lubricar los punzones con un algodón con estearato de magnesio.		
e) Colocar el punzón inferior con el centro de la base orientando la cara no biselada hacia arriba.		

f) Ensamblar el cilindro sobre la base, asegurándose que el punzón inferior quede insertado en el orificio del cilindro.		
g) Agregar la mezcla debidamente pesada en el otro orificio del cilindro.		
h) Introducir la parte plana del punzón superior en el orificio del cilindro.		
i) Colocar las piezas ensambladas en el centro de la plataforma de la prensa.		
j) Ajustar la fuerza de compresión a 1000 psi girando la perilla lateral en la misma dirección en la que desea mover la aguja roja del manómetro.		
k) Verificar que la perilla de liberación de presión este cerrada (gírala hacia la derecha para cerrar).		
l) Accionar la palanca de presión para que la plataforma suba, cuando las agujas negra y la roja, estén alineadas, dejar de girar la palanca y mantener por 10 segundos en esa posición.		
m) Girar la perilla hacia la izquierda para liberar la presión, hasta que la plataforma baje lo necesario para permitir retirar los punzones ensamblados.		
n) Retirar los punzones con cuidado, para evitar que se desensamblen, sujetar el punzón superior con el dedo índice y girar la pieza completamente, con el punzón superior hacia abajo.		
o) Retirar la base ensamblada al cilindro y reemplazarla por el eyector, colocándolo en el centro de la plataforma.		
p) Ejercer la presión necesaria sobre el eyector para que el punzón superior se desplace dentro del cilindro hacia arriba, expulsando la tableta.		
q) Tomar la tableta y colocarla en una bolsa de plástico correctamente etiquetada con el % y nombre del polímero correspondiente.		
r) Repetir los pasos del inciso a) al q), para 15 matrices.		
s) Repetir lo pasos del inciso a) al r), para cada concentración del polímero.		
t) Limpiar los punzones con un algodón húmedo en alcohol.		
u) Verifique la limpieza y orden de las áreas y equipos empleados.		
6.4 Evaluación de las matrices	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Describir la apariencia de las matrices obtenidas.		
b) Obtener el espesor de 10 matrices.		
c) Obtener el peso de 10 matrices.		
d) Evaluar la dureza de 10 matrices en el medidor de dureza Schleuniger.		

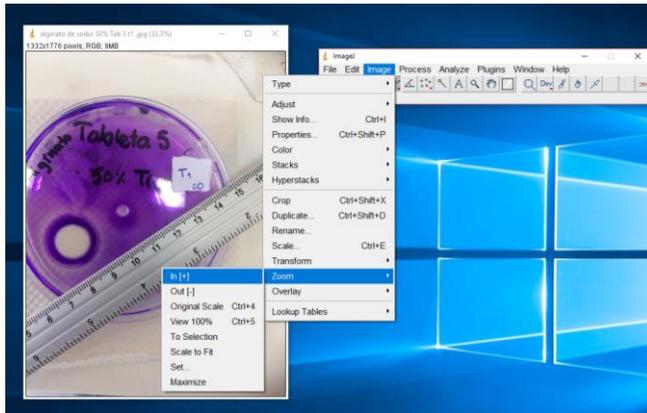
6.5 Evaluación de frentes		
6.5.1 Preparación de la solución de colorante		
a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas.		
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas.		
c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas (Colorante azul #55350 (Droguería Cosmopolita) o Colorante violeta No. 2 (Droguería Cosmopolita)).		
d) Identificar las materias primas y pesar las cantidades necesarias para preparar 500 mL de solución de colorante con concentración de 600 mg/L.		
e) Verificar el pesado de las materias primas.		
f) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado.		
g) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida.		
h) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas.		
i) Preparar la solución, empleando agua destilada como diluyente.		
6.5.2 Medición de los frentes	Realizó	Verificó
a) Etiquetar 5 cajas petri con el polímero usado, el % a evaluar, y con el número 1, 2, 3, 4, o 5 para identificar el número de caja.		
b) Colocar una gota de agua dentro de la caja petri y sobre ella colocar una de las matrices con pinzas de disección, presionándola suavemente.		
c) Tomar 20 ml de solución de colorante con la jeringa de plástico.		
d) Depositar la solución de colorante en la "caja 1", deslizándola lentamente por una de las paredes de la caja petri.		
e) Repetir los pasos del inciso c) y d), para tener 40 ml de solución de colorante en la "caja 1".		
f) Cuando los 40 ml se hayan colocado en la caja petri, accionar el cronómetro (caja 1). Inició: _____ Terminó: _____		
g) Cuando hayan pasado 2 minutos, repetir los pasos del inciso d), e) y f) en otra caja petri con la matriz adherida en el fondo (caja 2).		
h) Repetir el inciso g) para las 5 cajas.		
i) Una vez que se hayan colocado los 40 ml de solución de colorante y hayan transcurrido 20 minutos, retirar con la jeringa el colorante de la caja petri (caja 1) y colocar la solución en un vaso de precipitados.		

<p>j) Sobre una servitoalla voltear la caja petri, colocar una etiqueta con “t₁” (correspondiente a 20 minutos) y una regla junto a la matriz (ver imagen 1 en los anexos, a manera de ejemplo). ¡Cuida que la matriz no este cubierta ni por la etiqueta de tiempo, ni por la regla!</p>		
<p>k) Tomar una foto en la que se observe claramente (ver imagen 1 en los anexos): *La matriz *El nombre del polímero y el % *La etiqueta con “t₁” *La regla</p>		
<p>l) Voltear nuevamente la caja petri y colocar la solución con la jeringa deslizándola lentamente por la pared. Asegurarse de no adicionar la solución con presión sobre la matriz adherida al fondo de la caja petri.</p>		
<p>m) Repetir para cada una de las cajas, los pasos del inciso i) al l) (considerar que se colocó la solución de colorante en cada caja con 2 minutos de tiempo entre cada una). Asegurarse de que todas las fotos se realizan en el mismo ángulo y aproximadamente a la misma distancia.</p>		
<p>n) Repetir los pasos del inciso i) al m) 6 veces cada 20 minutos (2 horas), cambiando la etiqueta en cada uno de los tiempos: t₁ : 20 minutos t₂ : 40 minutos t₃ : 60 minutos t₄ : 80 minutos t₅ : 100 minutos t₆ : 120 minutos</p>		
<p><u>6.5.3 Medición de los frentes empleando el software Image J</u> <u>Realizó</u> <u>Verificó</u></p>		
<p>a) Descargar el software Image J en el siguiente link: https://imagej.nih.gov/ij/download.html</p>		
<p>b) Seguir los pasos de descarga que indica el programa.</p>		
<p>c) Localizar la carpeta comprimida, abrir el programa en el siguiente icono: </p>		
<p>d) Se abrirá, la siguiente ventana: </p>		

e) Dar clic en File > Open y seleccionar la imagen a la cual se le realizará la medición.



f) Aumentar el tamaño de la imagen, para facilitar la medición

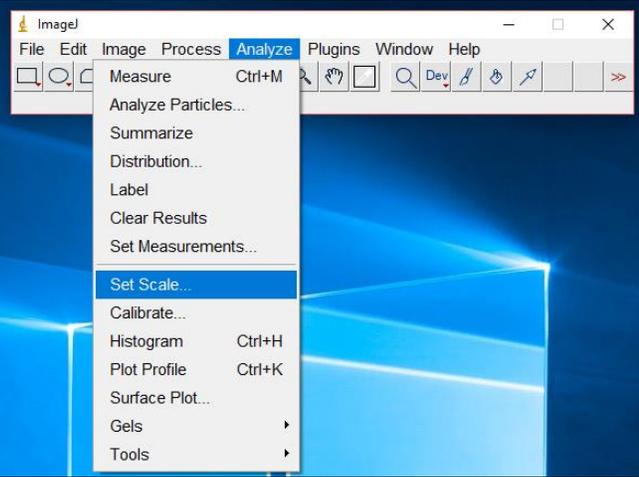
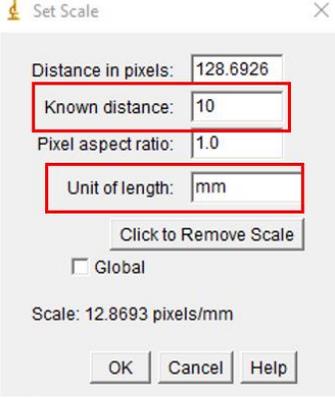


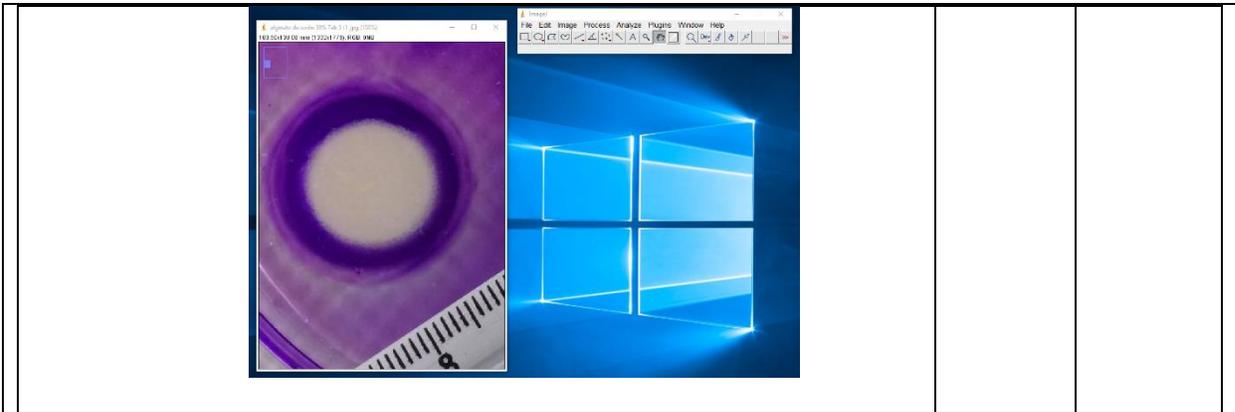
Repetir el paso anterior las veces que sean necesarias, para obtener una imagen aumentada.

Tip: Una vez que se aumentó el tamaño, la imagen se puede mover, con el siguiente ícono 

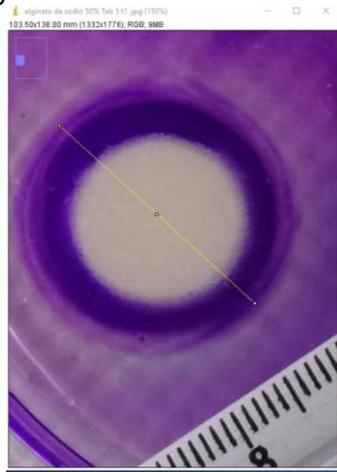
g) Dar clic en , en la barra de tareas.

h) Trazar una línea sobre un centímetro de la regla, la cual permitirá establecer una escala, para realizar la medición.

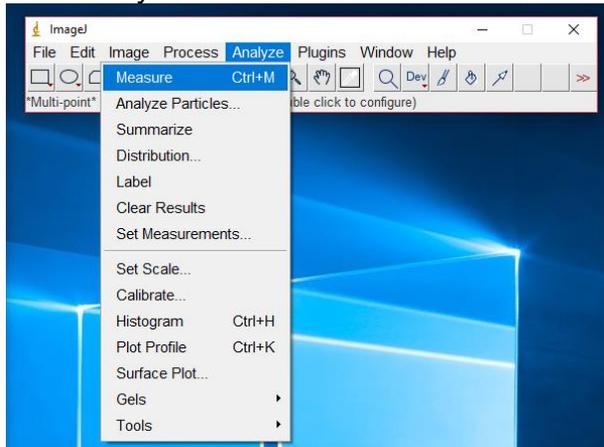
	<p>Asegurarse que la línea sea lo más recta posible y delimite correctamente el tamaño del centímetro.</p>		
<p>i) Dar clic en Analyze > Set Scale</p> 			
<p>j) Se abrirá una ventana, en la opción “Know distance” colocar “10” y en “Unit of length” colocar “mm”. Como se muestra en la siguiente imagen y dar clic en “OK”.</p> 			
<p>k) Mover la imagen como se menciona en el inciso f), para observar la imagen completa de la tableta.</p>			



l) Dar clic en  y trazar una línea en el frente de erosión.



m) Dar clic en Analyze > Measure



n) Se abrirá la siguiente ventana.

	Area	Mean	Min	Max	Angle	Length
1	1.654	125.336	40.667	169.215	-42.330	21.197

La columna "Length", muestra la medida en milímetros.

- o) Repetir la medición del frente de erosión, en una dirección diferente a la realizada anteriormente y repetir los pasos del inciso l), m) y n).

	Area	Mean	Min	Max	Angle	Length
1	1.654	125.336	40.667	169.215	-42.330	21.197
2	1.691	127.147	41.203	170.651	45.146	21.649

En la columna "Length", se muestra la segunda medición del frente en milímetros.

- p) Repetir los pasos del inciso l), m), n) y o) para el frente de hinchamiento.

TIP: realizar dos mediciones de cada frente en diferente dirección. En el anexo 2, se muestra un ejemplo de cómo se debe de realizar la medición de cada frente.		
6.6 Prueba de disolución	Realizó	Verificó
NOTA: Realizar la prueba de disolución de las matrices que hayan mostrado el comportamiento esperado en la evaluación de frentes.		
6.6.1 Fabricación a granel de matrices con colorante		
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado.		
b) Identificar el cubículo asignado.		
c) Etiquetar 4 bolsas de plástico, con la concentración del polímero correspondiente.		
d) Mezclar en una bolsa de plástico con movimientos circulares, el polímero _____, la lactosa monohidratada y el colorante por 5 min. Inició: _____ Terminó: _____		
e) Añadir el estearato de magnesio a la mezcla anterior.		
f) Mezclar con movimientos circulares, por 2 minutos. Inició: _____ Terminó: _____		
g) Pesar 500 mg de la mezcla en capacillos correctamente etiquetados con el % de polímero correspondiente.		
h) Realizar la compresión de las matrices, de acuerdo al punto 6.3 de este PNO.		
6.6.2 Evaluación de las matrices con colorante	Realizó	Verificó
a) Describir la apariencia de las matrices obtenidas.		
b) Obtener el espesor de 10 matrices.		
c) Obtener el peso de 10 matrices.		
d) Evaluar la dureza de 10 matrices en el medidor de dureza Schleuniger.		
6.6.3 Curva de calibración de colorante	Realizó	Verificó
a) Determinar la λ_{\max} del colorante empleado en la fabricación de las tabletas.		
b) De acuerdo a la λ_{\max} obtenida, medir la absorbancia de 5 muestras de diferente concentración de colorante, que permitan generar la curva de calibración.		
6.6.4 Prueba de disolución	Realizó	Verificó
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado.		
b) Identificar el cubículo asignado.		
c) Usar 900 mL de agua destilada en cada uno de los vasos del disolutor.		
d) Realizar la prueba por triplicado para cada % de polímero		

e) Las condiciones para el aparato de disolución para realizar la evaluación son: -Velocidad de agitación: 75 rpm -Temperatura: 37±2°C		
f) Tomar una alícuota de 5 mL con reposición de volumen, cada 20 minutos, hasta completar 2 horas.		
g) Evaluar la absorbancia de cada alícuota de acuerdo a la λ_{max} del colorante empleado.		
h) Calcular el % de colorante liberado de la matriz en cada tiempo.		

Anexos

Anexo 1



Imagen 1. Ejemplo de matriz de alginato de sodio

Anexo 2

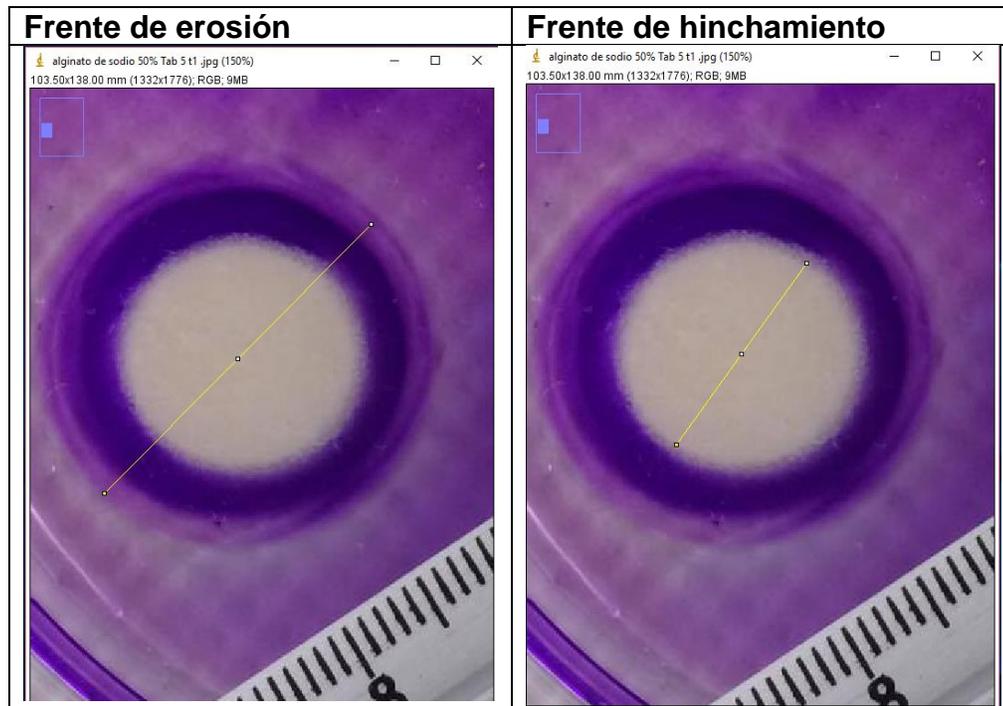


Imagen 2. Referencia de la medición de los frentes en una matriz hidrofílica, empleando el software Image J.

5. APLICACIÓN DEL PNO

El PNO propuesto, se aplicó, empleando como polímeros alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio de alta viscosidad (CMC A), hidroxipropilmetilcelulosa K100 (HPMC K100) y goma xantana, en concentración de 5%, 10%, 25% y 50%.

5.1 Desarrollo de la formulación

Las matrices hidrofílicas fueron fabricadas por compresión directa con ayuda de una prensa hidráulica (Carver 4350) y punzones de 10 mm, aplicando una fuerza de compresión de 1000 psi por 10 segundos, después de realizar la mezcla de los excipientes en una bolsa de plástico en el siguiente orden: polímero y diluyente (lactosa monohidratada) realizando movimientos circulares por 5 minutos, posteriormente, se adiciono el lubricante (estearato de magnesio) y se realizaron movimientos circulares por 2 minutos más. El peso promedio final de cada tableta fue de 501.3 ± 2.2 mg.

La formulación final de las matrices hidrofílicas para cada composición se muestra a continuación en la tabla 4. La formulación de la tabla 4, se repitió para cada uno de los polímeros empleados, alginato de sodio, CMC A, HPMC K100 y goma xantana.

Tabla 4. Formulación de las matrices hidrofílicas.

Porcentaje de polímero	Excipiente	Para una matriz (mg)
5%	Polímero	25
	Lactosa monohidratada	465
	Estearato de magnesio	10
10%	Polímero	50
	Lactosa monohidratada	440
	Estearato de magnesio	10
25%	Polímero	125
	Lactosa monohidratada	365

	Estearato de magnesio	10
50%	Polímero	250
	Lactosa monohidratada	240
	Estearato de magnesio	10

Como polímeros hinchables fueron utilizados hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) K100M (Demacol 2208HK100M DEMACSA, México), goma xantana (Droguería Cosmopolita, México), alginato de sodio (Keltone HVCR) y carboximetulcelulosa de sodio (Droguería Cosmopolita, México); como diluyente lactosa monohidratada (FlowLac 100 (Meggle, Alemania) y como lubricante estearato de magnesio (ADyFARM, México).

Para la medición de los frentes, los colorantes evaluados fueron azul #55350 y violeta No. 2 (Droguería Cosmopolita), ambos en una solución de concentración de 600 mg/L.

Finalmente, para los estudios de liberación *in vitro* (prueba de disolución) fue utilizado como modelo el colorante azul #55350 (Droguería Cosmopolita).

5.2 Evaluación de las matrices

Una vez que se tenían preparadas las matrices hidrofílicas, se evaluó, el peso promedio, dureza y espesor de 10 de ellas, para cada uno de los porcentajes y tipo diferente de polímero.

5.2.1 Peso promedio

Se realizó el pesado de 10 matrices hidrofílicas, empleando la balanza analítica debidamente calibrada, disponible en el laboratorio de tecnología farmacéutica.

5.2.2 Dureza

Se realizó la medición de 10 tabletas, de acuerdo a lo descrito en la FEUM 11^a edición en el MGA 1051. Empleando el durómetro Erweka TBH125, disponible en el laboratorio de tecnología farmacéutica.

5.2.3 Dimensiones de las matrices

Se realizó la medición del espesor de 10 tabletas con ayuda de un Vernier.

5.3 Evaluación de los frentes en las matrices

La evaluación se realizó por quintuplicado para cada porcentaje de polímero, empleando 40 ml de solución de colorante azul #55350 (600 mg/L) o violeta No. 2 (Droguería Cosmopolita) (600 mg/L).

Se colocó una gota de agua destilada en el fondo de una caja Petri de plástico debidamente etiquetada con el nombre y % del polímero, así como el número de tableta y sobre ella se colocó la matriz hidrofílica, presionando ligeramente con una pinza de disección. Se colocaron 40 ml de la solución del colorante antes mencionado, deslizándolo lentamente por la pared. Se empezó a contar el tiempo cuando los 40 ml se habían colocado en cada caja Petri.

Se retiró la solución de colorante y se tomaron fotos de la matriz invirtiendo la caja Petri, cada 20 minutos, durante dos horas (120 minutos). La medición de los frentes a partir de las fotos obtenidas, se realizó empleando el software Image J.

5.4 Desarrollo de la formulación con colorante

Las matrices hidrofílicas con colorante fueron fabricadas por compresión directa con ayuda de una prensa hidráulica (Carver 4350) y punzones de 10 mm, aplicando una fuerza de compresión de 1000 psi por 10 segundos, después de realizar la mezcla de los excipientes en una bolsa de plástico en el siguiente orden: polímero, colorante (azul #55350) y diluyente (lactosa monohidratada) realizando movimientos circulares por 5 minutos, posteriormente, se adiciono el lubricante (estearato de

magnesio) y se realizaron movimientos circulares por 2 minutos más. El peso final de cada tableta fue de 500.7 ± 2.0 mg.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la evaluación de frentes, se realizó la evaluación *in vitro* (prueba de disolución) para las tabletas de concentraciones mayores de polímero (25% y 50%), de todos los polímeros evaluados.

La formulación final de las matrices hidrofílicas para cada composición se muestra a continuación en la tabla 5.

Tabla 5. Formulación de las matrices hidrofílicas.

Porcentaje de polímero	Excipiente	Para una matriz (mg)
25%	Polímero	125
	Lactosa monohidratada	245
	Estearato de magnesio	10
	Colorante	120
50%	Polímero	250
	Lactosa monohidratada	120
	Estearato de magnesio	10
	Colorante	120

Como polímeros hinchables fueron utilizados hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) K100M (Demacol 2208HK100M DEMACSA, México), goma xantana (Droguería Cosmopolita, México), alginato de sodio (Keltone HVCR) y carboximetulcelulosa de sodio (Droguería Cosmopolita, México); como diluyente lactosa monohidratada (FlowLac 100 Meggle, Alemania), como lubricante estearato de magnesio (ADyFARM, México), y como colorante azul #55350 (Droguería cosmopolitan).

5.5. Prueba de disolución

La prueba de disolución se realizó de acuerdo al MGA 0291 de la FEUM 11^a edición, empleando el aparato 2. Como medio de disolución se usaron 900 ml de agua destilada a $37\pm 2^{\circ}\text{C}$, con una velocidad de agitación de 75 rpm.

Las alícuotas de 5 ml se tomaron cada 20 minutos, por 2 horas, con reposición de volumen.

La prueba se realizó por triplicado para cada formulación.

5.5.1 Curvas de calibración de los colorantes

Se realizaron curvas de calibración del colorante violeta N°2 (drogeria cosmopolita) en un rango de 0.02-0.1 mg/mL utilizando agua destilada como disolvente a 525 nm en un espectrofotómetro de UV-visible y del colorante Azul #55350 en un rango de 0.02-2 mg/mL utilizando de igual manera agua destilada como disolvente y realizando lecturas a 630 nm.

6.RESULTADOS

6.1 Evaluación física de las matrices

Dentro de las pruebas físicas realizadas en las matrices hidrofílicas, se evaluó el peso promedio, espesor y dureza por quintuplicado para cada polímero y concentración de polímero.

Tabla 6. Evaluación física de las matrices empleadas para la prueba de evaluación de frentes.

	CMC A			
	5%	10%	25%	50%
Peso promedio (mg)	495.5±3.5	502.4±4.3	498.2±3.5	502.7±4.3
Dureza (kp)	4.3±0.1	4.4±0.1	4.0±0.3	3.9±0.2
Espesor (cm)	0.330±0.005	0.314±0.010	0.318±0.010	0.321±0.0102
	HPMC K100			
	5%	10%	25%	50%
Peso promedio (mg)	501.1±1.6	503.3±2.3	503.6±1.1	502.2±2.2
Dureza (kp)	4.4±0.4	5.1±0.1	5.0±0.4	7.2±0.2
Espesor (cm)	0.296±0.005	0.298±0.004	0.300±0.000	0.308±0.004
	Alginato de sodio			
	5%	10%	25%	50%
Peso promedio (mg)	503.7±7.9	500.7±2.1	499.9±5.6	502.6±3.3
Dureza (kp)	4.1±0.3	3.3±0.1	2.9±0.3	3.4±0.1
Espesor (cm)	0.288±0.012	0.292±0.009	0.293±0.007	0.299±0.005
	Goma Xantana			
	5%	10%	25%	50%
Peso promedio (mg)	502.1±3.1	502.6±4.5	499.8±1.6	500.4±3.4
Dureza (kp)	2.6±0.2	2.5±0.4	2.8±0.3	4.6±0.2
Espesor (cm)	0.294±0.004	0.286±0.005	0.290±0.000	0.294±0.005

6.1.1 Descripción

Todas las matrices, para todos los polímeros y concentraciones, correspondieron a la siguiente descripción: Tabletas lisas, blancas, cilíndricas con bordes definidos.

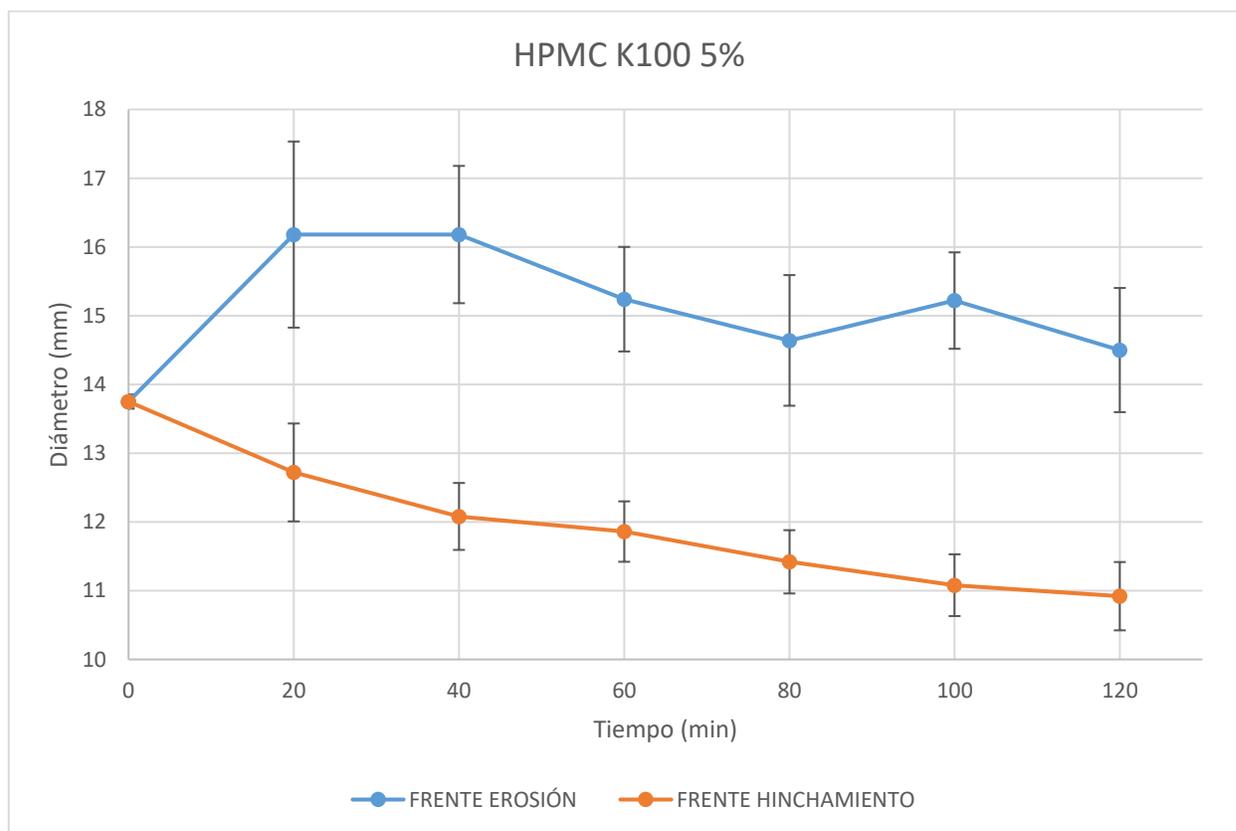
6.2 Medición de frentes de las matrices

6.2.1 HPMCK 100

6.2.1.1 Frente de hinchamiento y de erosión

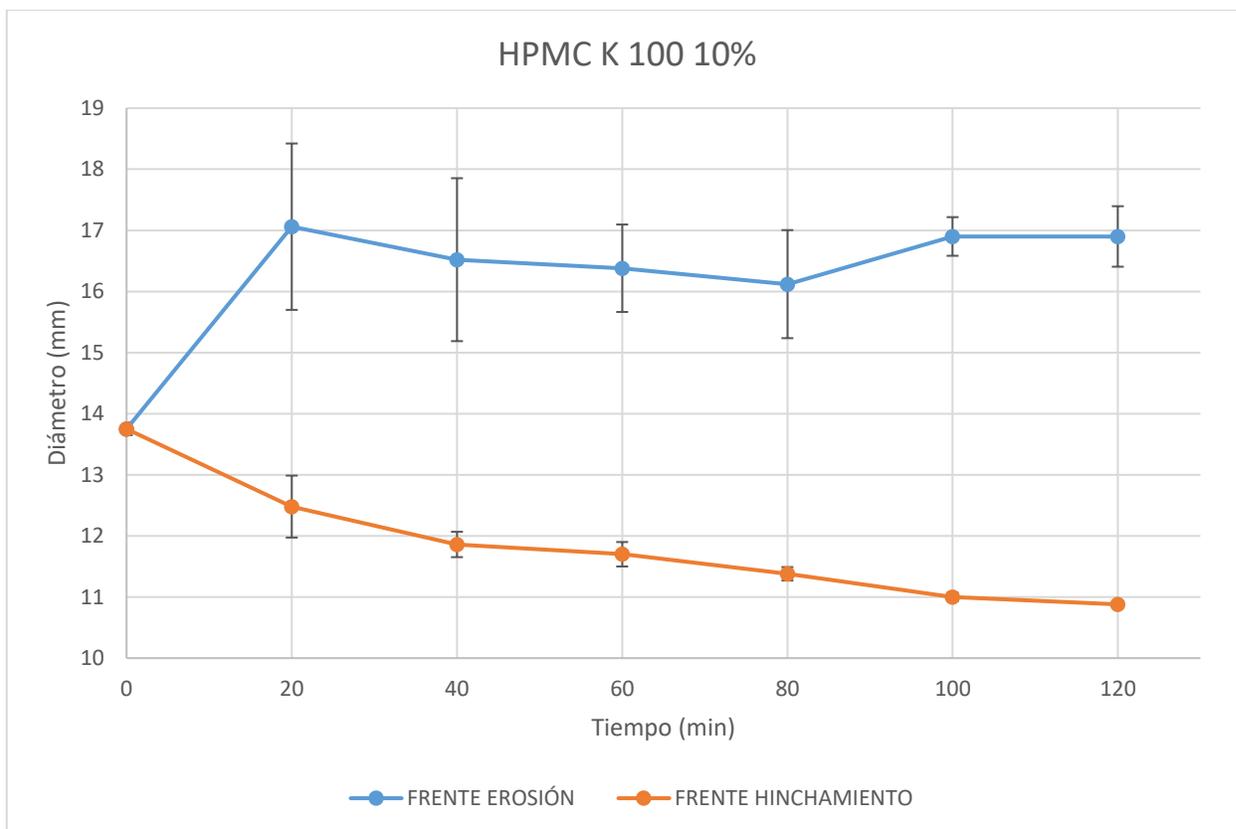
A partir de las mediciones por duplicado obtenidas con el software Image J, del frente de erosión y del frente de hinchamiento para cada concentración del polímero, realizando la prueba por quintuplicado, se obtuvieron las gráficas 1, 2, 3 y 4, que muestran la relación del diámetro de cada frente vs el tiempo para el polímero HPMC K100 en concentración de 5%, 10%, 25% y 50%.

La gráfica 1, muestra el comportamiento de la matriz de HPMC K100 al 5% de polímero, la cual a partir de los 40 minutos no mostró hinchamiento, por el contrario, la erosión de la capa de gel fue evidente.



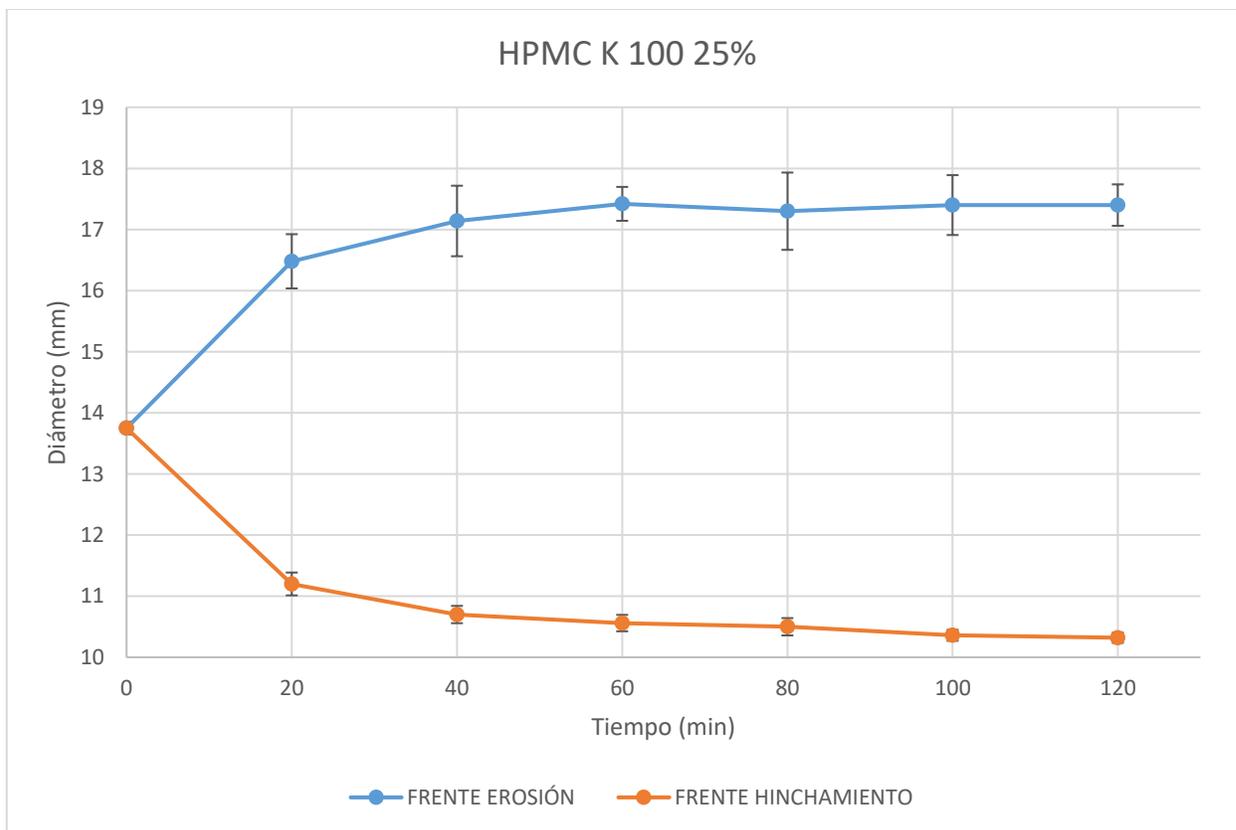
Gráfica 1. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero HPMC K100 5%.

La gráfica 2, muestra el comportamiento de las matrices de HPMC K100 al 10%, la cual en el primer tiempo (20 minutos) muestra mayor hinchamiento que la matriz de 5%, sin embargo, a partir de este tiempo, también presenta erosión de la capa de gel.



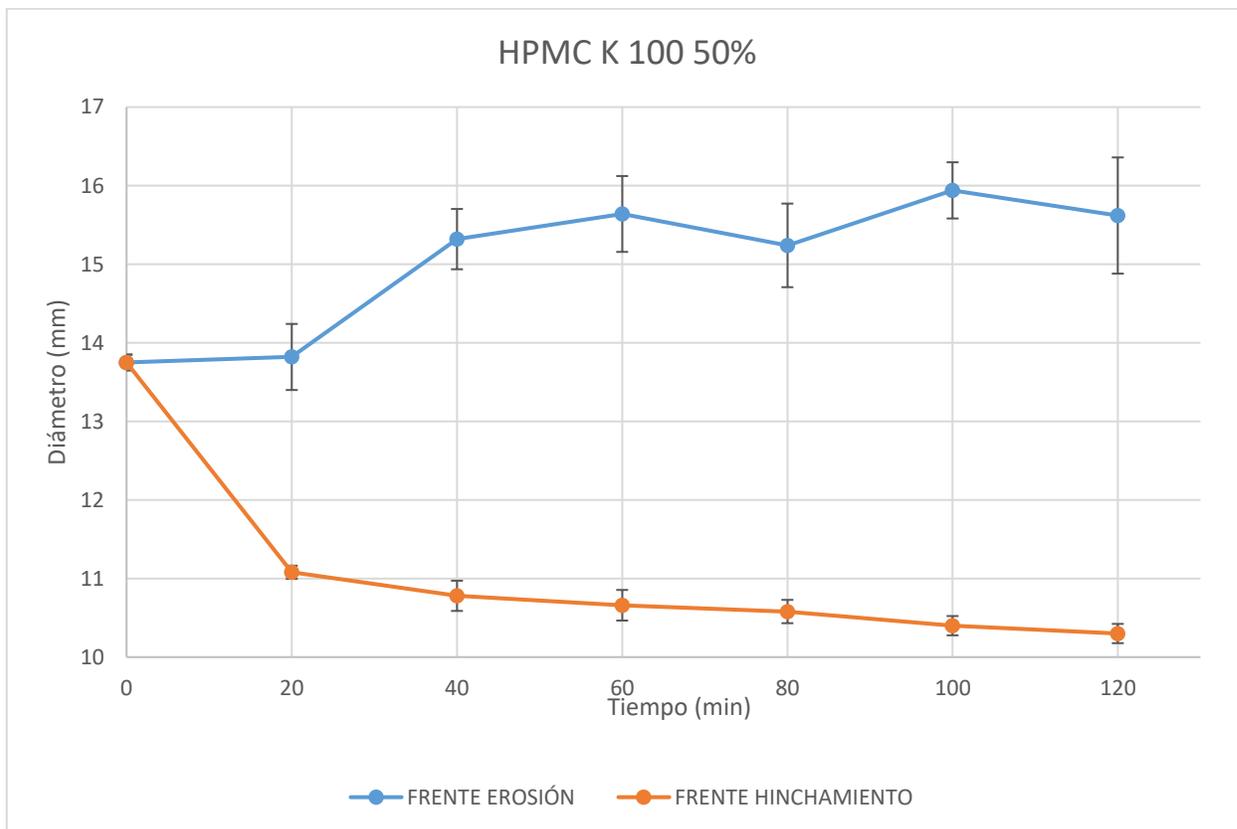
Grafica 2. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero HPMC K100 10%.

La gráfica 3, muestra el comportamiento de la matriz de HPMC K100 al 25%, la cual presenta crecimiento de la capa de gel a lo largo de toda la prueba, sin embargo, la velocidad del crecimiento de la capa de gel es lenta.



Grafica 3. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero HPMC K100 25%.

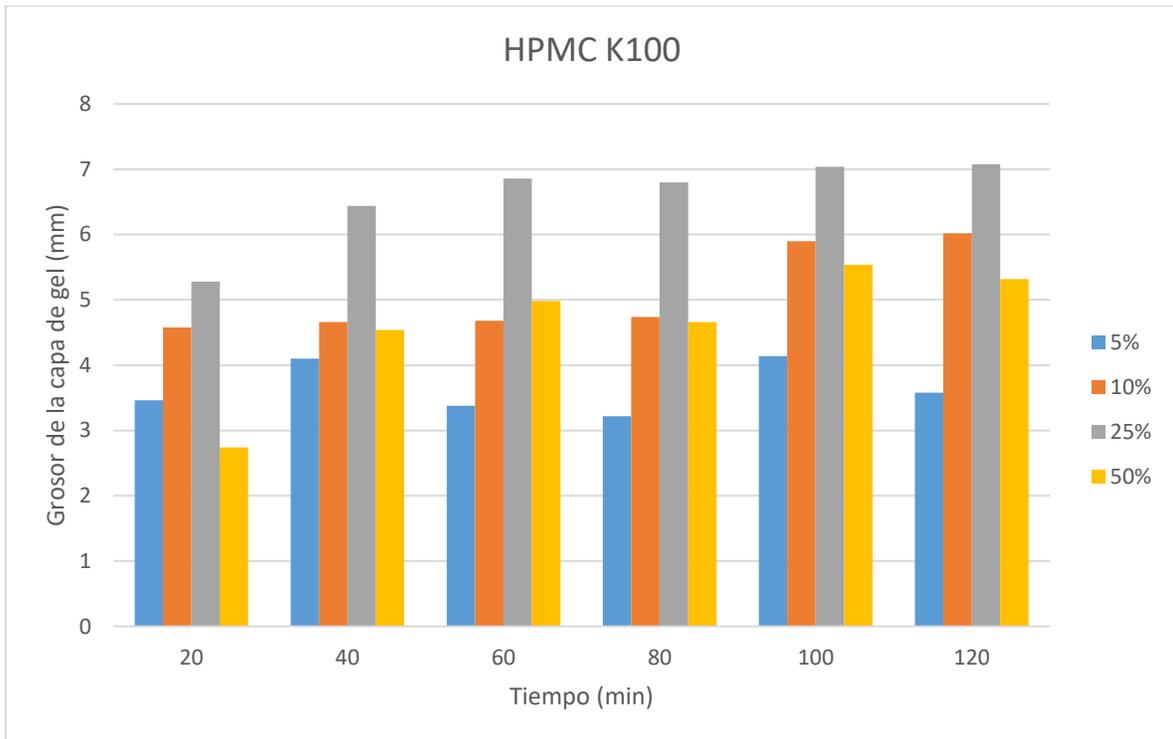
La gráfica 4, muestra el comportamiento de la matriz de HPMC K100 al 50%, la cual muestra un menor crecimiento de la capa de gel en comparación con la matriz al 25%. Se observa erosión del frente de erosión a lo largo de toda la prueba.



Grafica 4. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero HPMC K100 50%.

6.2.1.2 Comportamiento de la capa de gel

De acuerdo a las mediciones del frente de hinchamiento y del frente de erosión, la gráfica 5, muestra el comportamiento del grosor de la capa de gel para el polímero HPMC K100.



Grafica 5. *Espesor de la capa de gel en función del tiempo para cada una de las concentraciones de la formulación de HPMC K 100.*

La figura 14, muestra las matrices evaluadas del polímero HPMC K 100 después de estar expuestas 120 minutos a la solución de colorante Azul #55350.

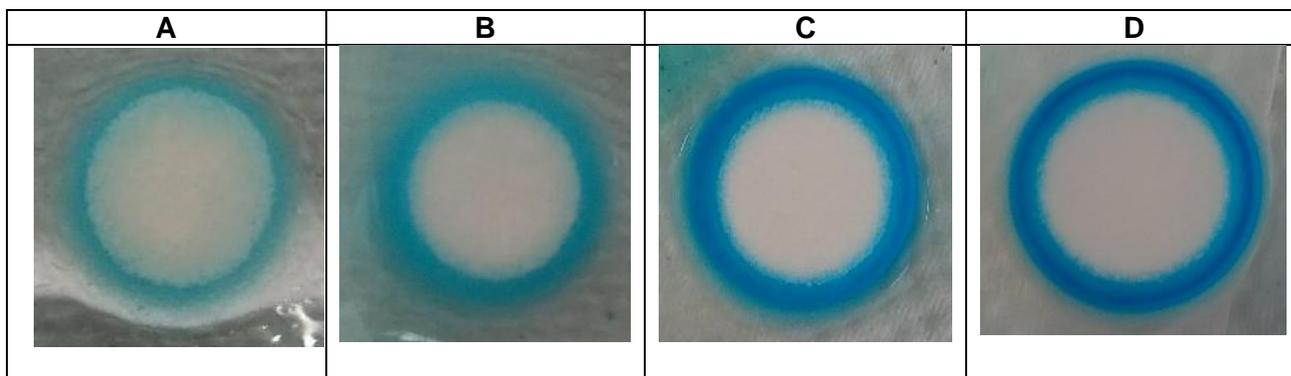


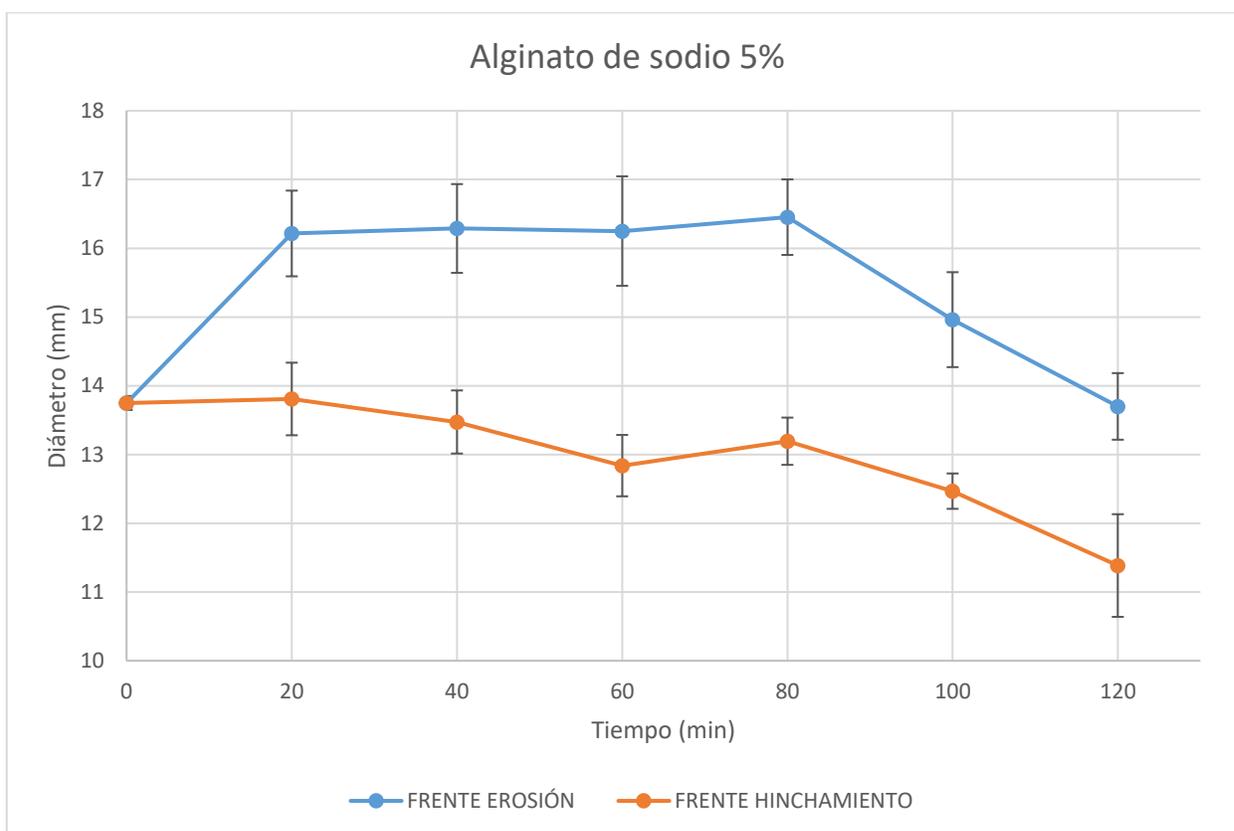
Figura 14. A. Matriz de HPMC K100 5% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; B. Matriz de HPMC K100 10% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; C. Matriz de HPMC K100 25% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; D. Matriz de HPMC K100 50% a los 120 minutos de la evaluación de frentes.

6.2.2 Alginato de sodio

6.2.2.1 Frente de hinchamiento y de erosión

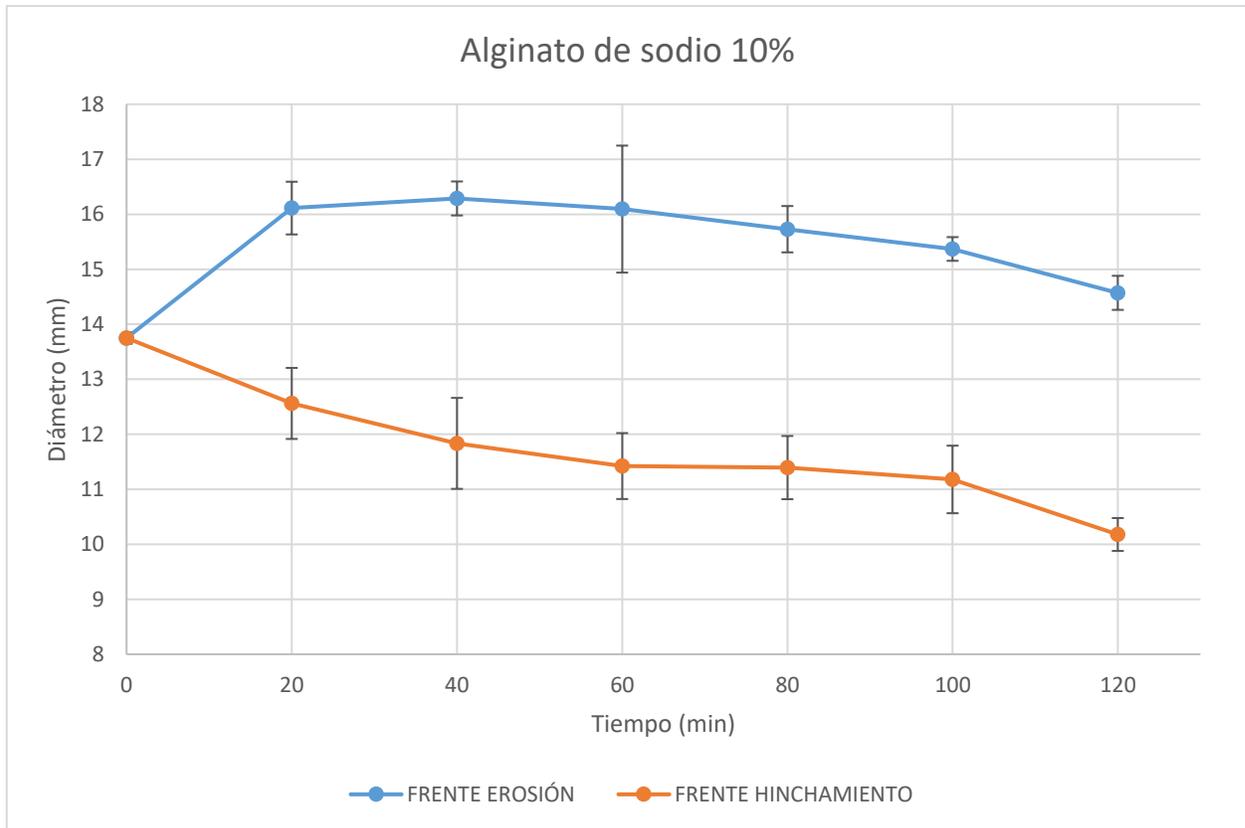
A partir de las mediciones por duplicado obtenidas con el software Image J, del frente de erosión y del frente de hinchamiento para cada concentración del polímero, realizando la prueba por quintuplicado, se obtuvieron las gráficas 6, 7, 8 y 9, que muestran la relación del diámetro de cada frente vs el tiempo, para el polímero alginato de sodio en concentración de 5%, 10%, 25% y 50%.

La gráfica 6, muestra el comportamiento de las matrices de alginato de sodio al 5%, a partir de los 40 minutos no se observó hinchamiento, por el contrario, se observa erosión a partir de los 80 minutos.



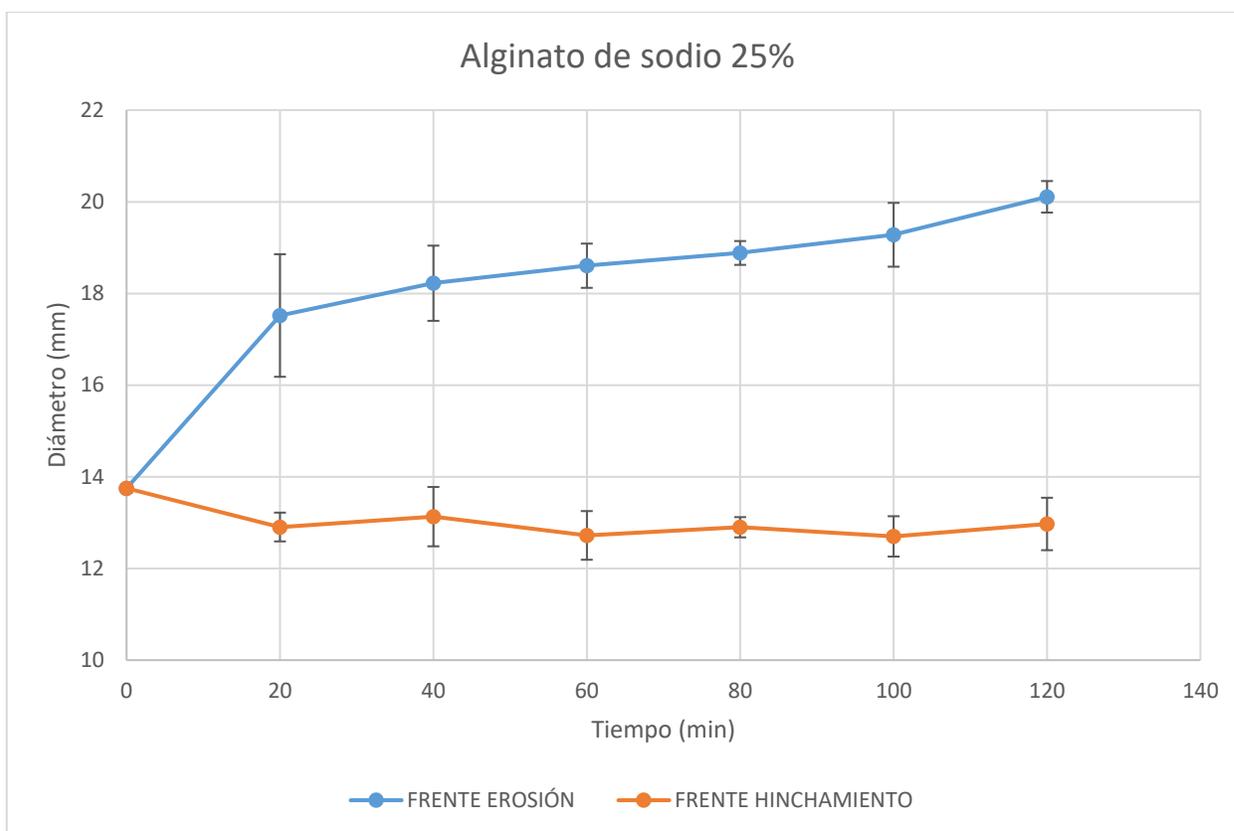
Grafica 6. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero alginato de sodio 5%.

La gráfica 7 muestra el comportamiento de las matrices de alginato de sodio al 10%, al igual que para la concentración de 5%, el frente de erosión no aumento a partir de 40 minutos y también presentó erosión a partir de los 80 minutos.



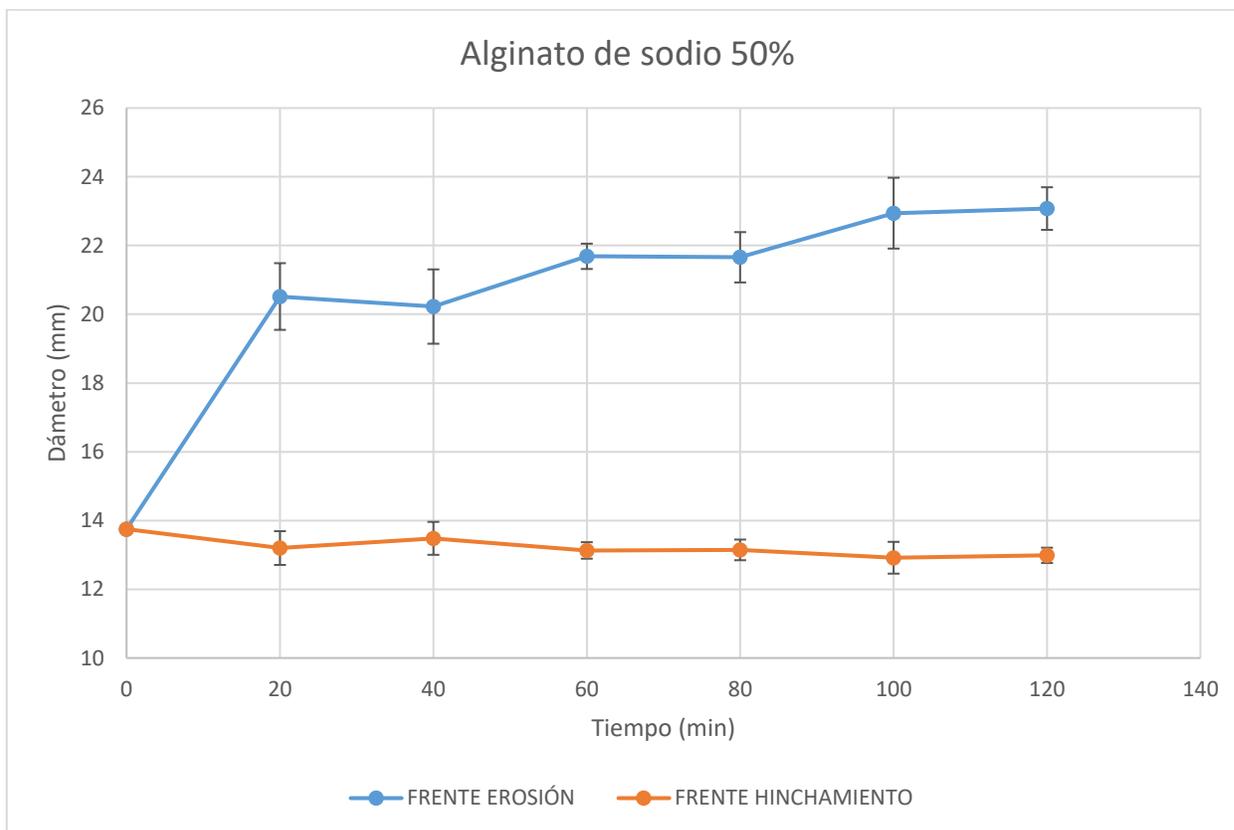
Grafica 7. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero alginato de sodio 10%.

La gráfica 8, muestra el comportamiento de la matriz de alginato de sodio al 25%, este mostró más hinchamiento desde el primer tiempo (20 minutos) en comparación con la concentración de 5% y 10%. No se observó erosión de la tableta a lo largo de la prueba.



Grafica 8. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero alginato de sodio 25%.

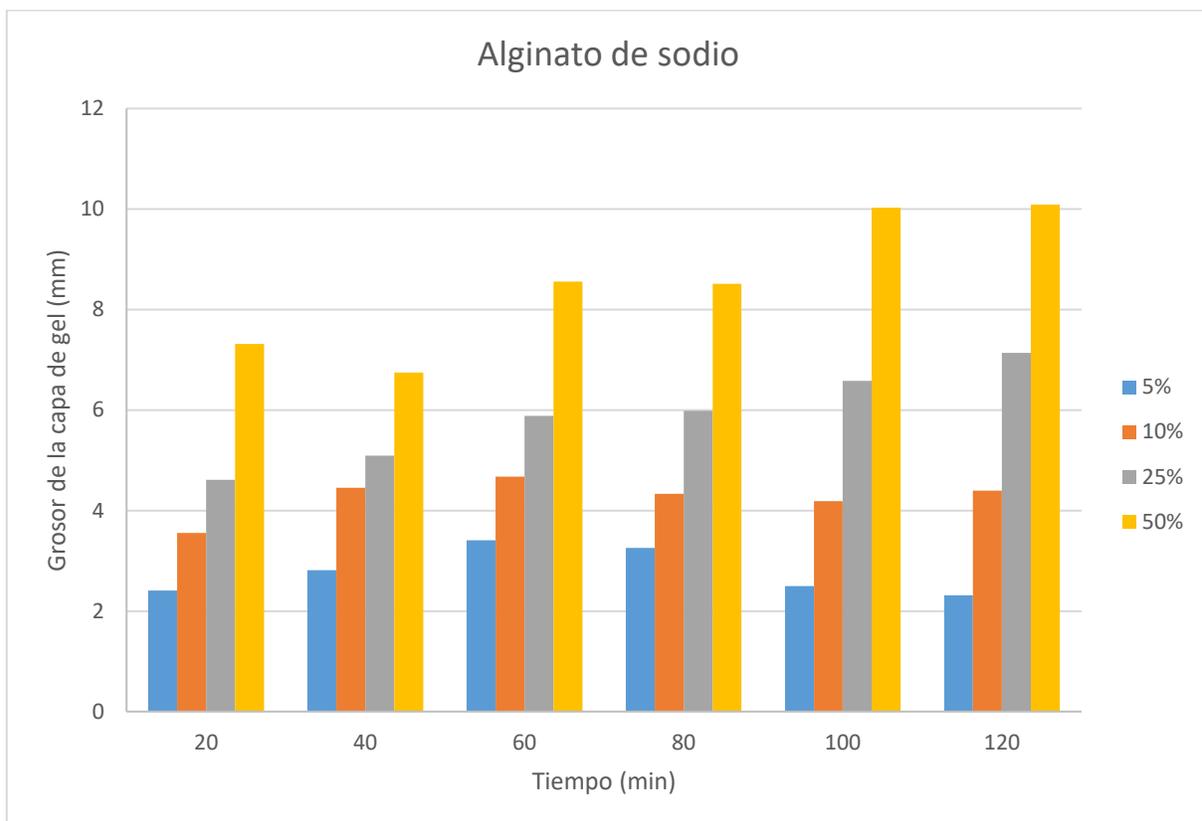
La gráfica 9, muestra el comportamiento de las matrices de alginato de sodio al 50%, la cual mostró un crecimiento de la capa de gel considerable en relación a las concentraciones evaluadas anteriormente, sin embargo, a partir del primer tiempo (20 minutos), el hinchamiento fue muy lento.



Grafica 9. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero alginato de sodio 50%.

6.2.2.2 Comportamiento de la capa de gel

De acuerdo a las mediciones del frente de hinchamiento y del frente de erosión, la gráfica 10, muestra el comportamiento del grosor de la capa de gel para el polímero alginato de sodio.



Grafica 10. Espesor de la capa de gel en función del tiempo para cada una de las concentraciones de la formulación de alginato de sodio.

La figura 15, muestra las matrices evaluadas del polímero alginato de sodio después de estar expuestas 120 minutos a la solución de colorante violeta N° 2 (Droguería Cosmopolita).

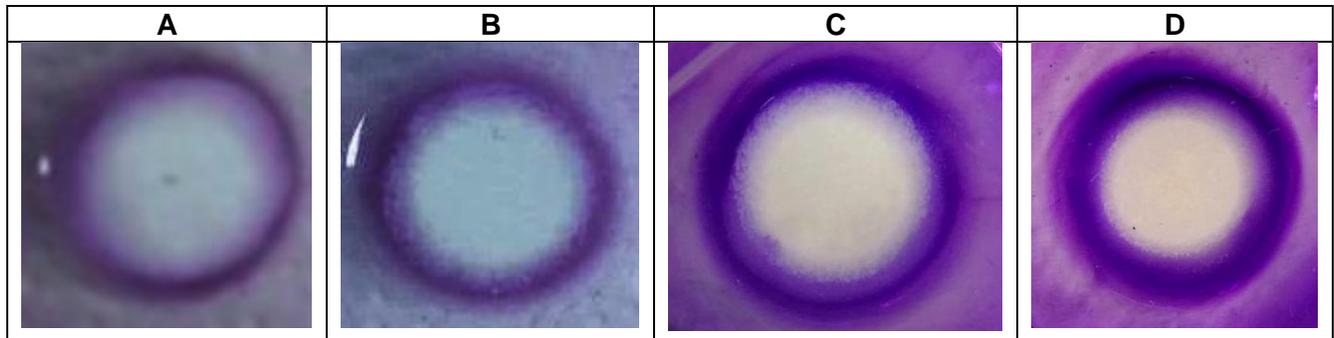


Figura 15. A. Matriz de Alginato de sodio 5% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; B. Matriz de Alginato de sodio 10% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; C. Matriz de Alginato de sodio 25% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; D. Matriz de Alginato de sodio 50% a los 120 minutos de la evaluación de frentes.

Como puede observarse en la figura 16, el colorante no pigmento completamente la capa de gel que rodeaba a la matriz, ya que es posible observar el color blanco de la tableta original, antes de estar en contacto con el medio de colorante.

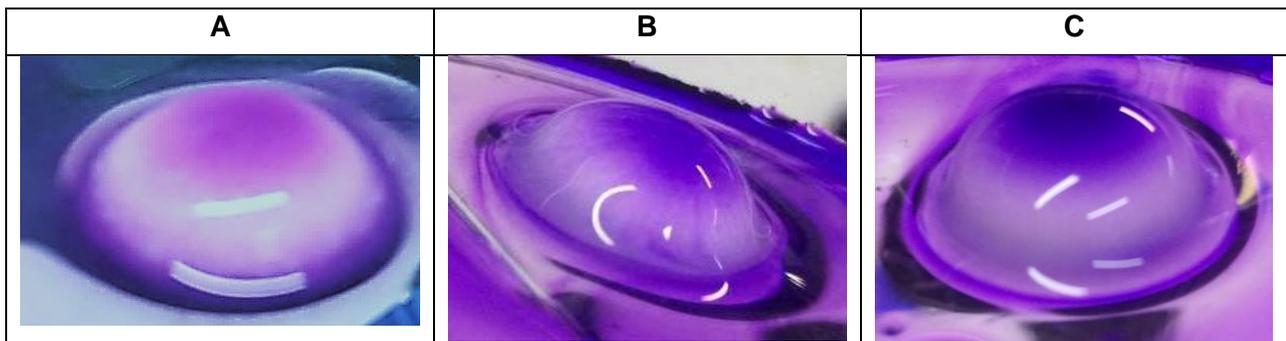


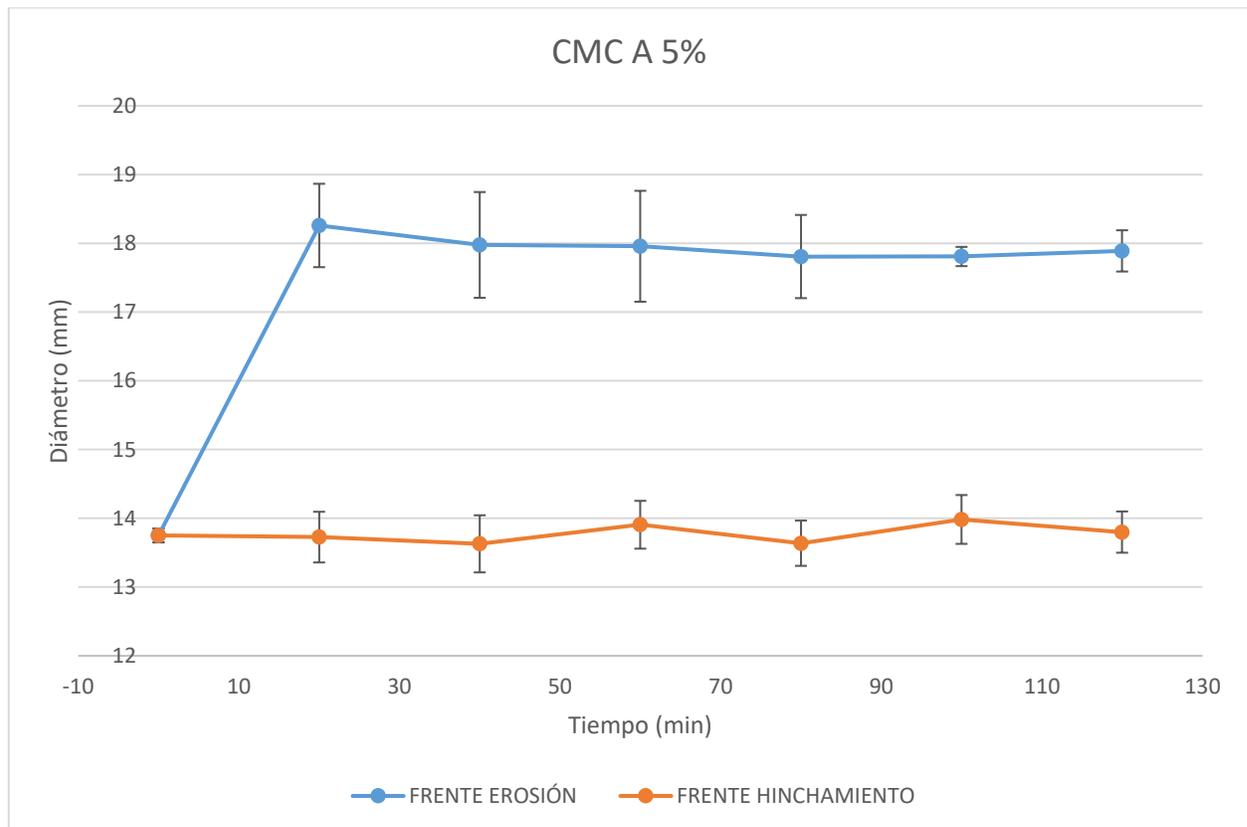
Figura 16. A. Matriz de Alginato de sodio 10% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; B. Matriz de Alginato de sodio 25% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; C. Matriz de Alginato de sodio 50% a los 120 minutos de la evaluación de frentes.

6.2.3 CMC A

6.2.3.1 Frente de hinchamiento y de erosión

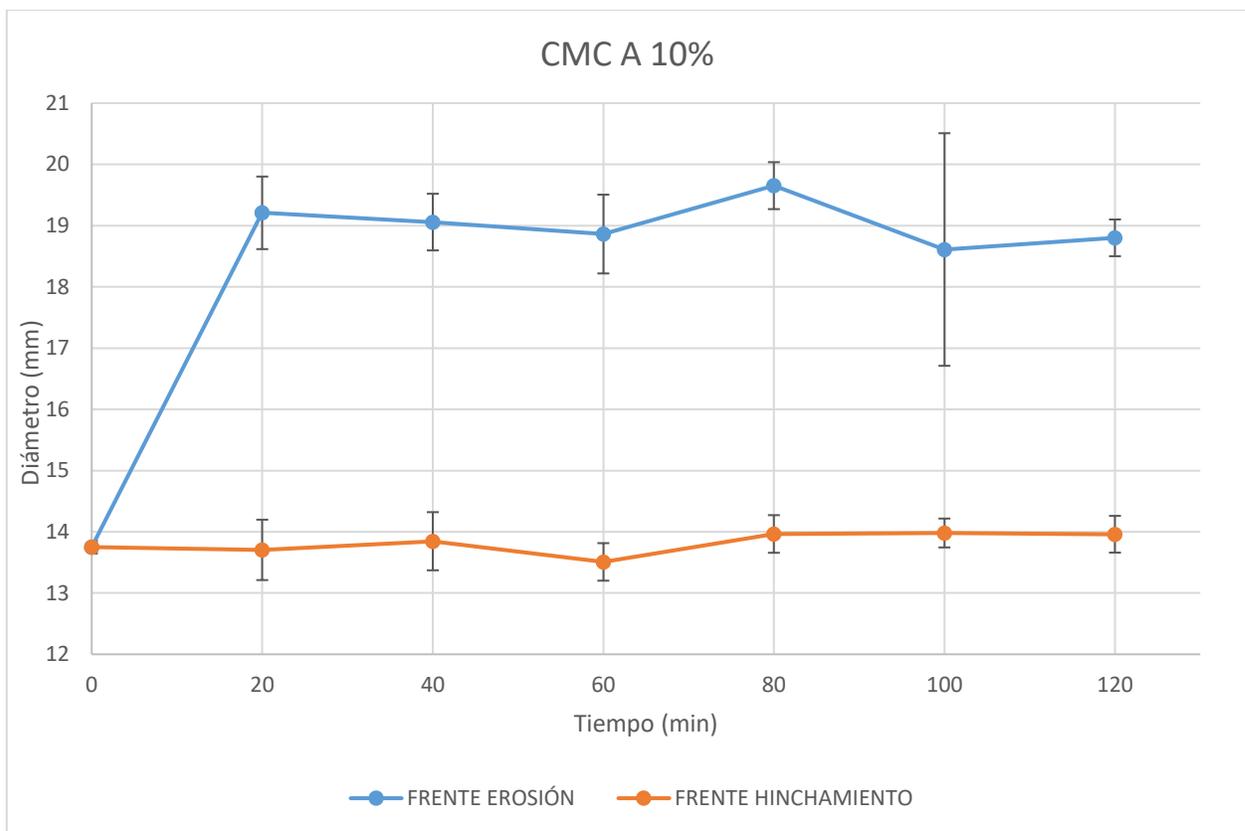
A partir de las mediciones por duplicado obtenidas con el software Image J, del frente de erosión y del frente de hinchamiento para cada concentración del polímero, realizando la prueba por quintuplicado, se obtuvieron las gráficas 11, 12, 13 y 14, que muestran la relación del diámetro de cada frente vs el tiempo, para el polímero CMC A en concentración de 5%, 10%, 25% y 50%.

La gráfica 11, muestra el comportamiento de la matriz de CMC A al 5%, en la cual se observa crecimiento de la capa de gel desde el primer tiempo (20 minutos) y erosión a lo largo de toda la prueba.



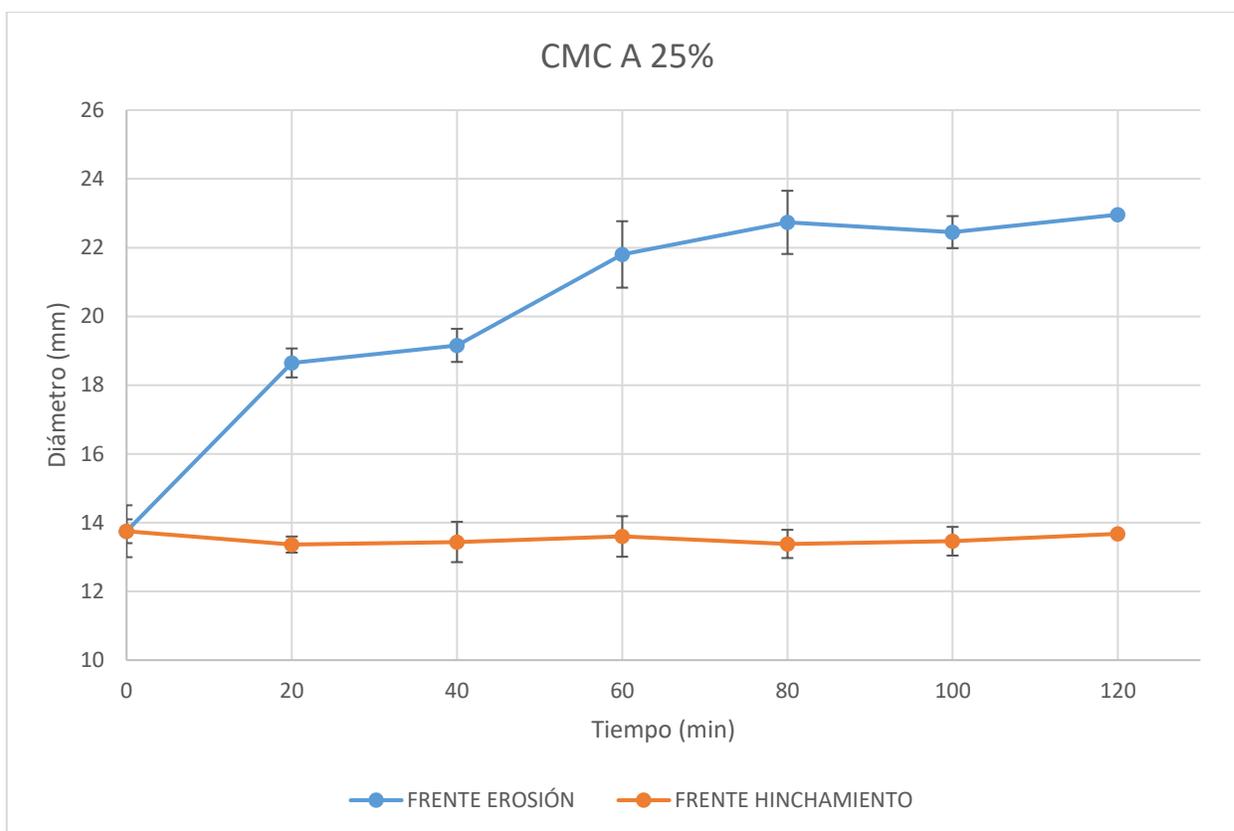
Grafica 11. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero CMC A 5%.

La grafica 12, muestra el comportamiento de la matriz de CMC A al 10%, la cual mostró un mayor crecimiento desde el primer tiempo (20 minutos) en comparación con la formulación de 5%, sin embargo, al igual que la concentración anterior, la capa de gel formada, presentó erosión a lo largo de toda la prueba.



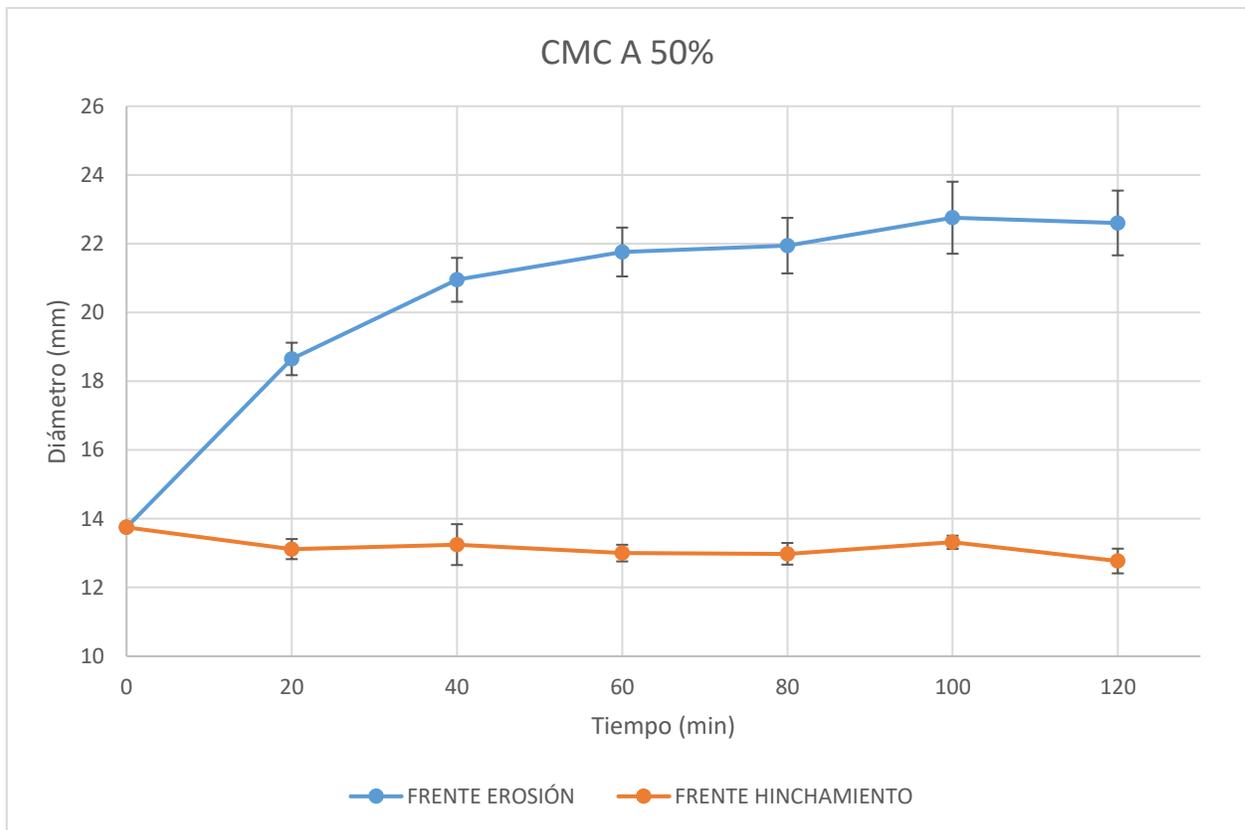
Grafica 12. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero CMC A 10%

La gráfica 13, muestra el comportamiento de la capa de gel de CMC A al 25%, se observó hinchamiento evidente desde el primer tiempo de la prueba (20 minutos). Se observaba erosión de la capa de gel, sin embargo, esta era menor que para las concentraciones menores (de 5% y 10%).



Grafica 13. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero CMC A 25%

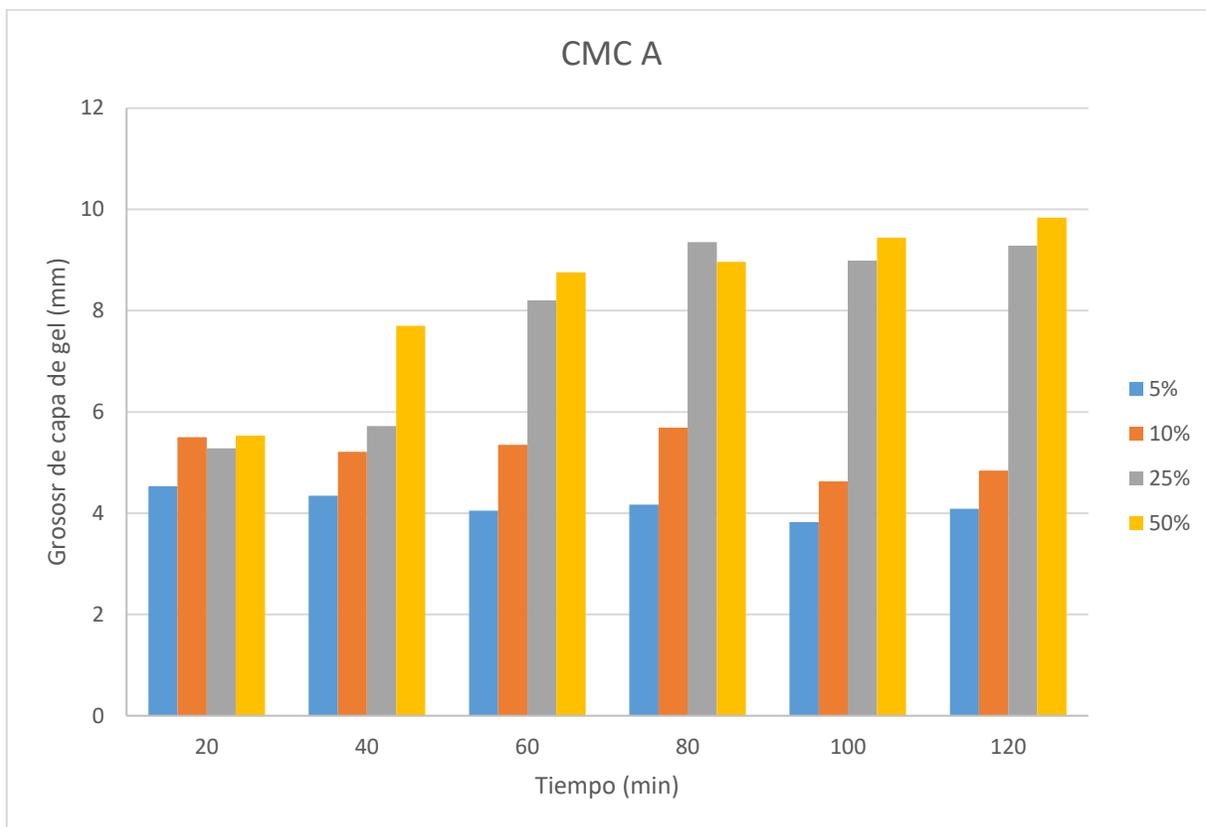
La gráfica 14, muestra el comportamiento de la matriz de CMC al 50%, el hinchamiento es evidente desde el primer tiempo (20 minutos), sin embargo, a partir de 60 minutos, la velocidad de hinchamiento es menor.



Gráfica 14. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero CMC A 50%.

6.2.3.2 Comportamiento de la capa de gel

De acuerdo a las mediciones del frente de hinchamiento y del frente de erosión, la gráfica 15, muestra el grosor de la capa de gel para el polímero CMC A.



Grafica 15. Espesor de la capa de gel en función del tiempo para cada una de las concentraciones de la formulación de CMC A.

La figura 17 y 18, muestran las matrices evaluadas del polímero CMC A después de estar expuestas 120 minutos a la solución de colorante violeta No. 2 (Droguería Cosmopolita).

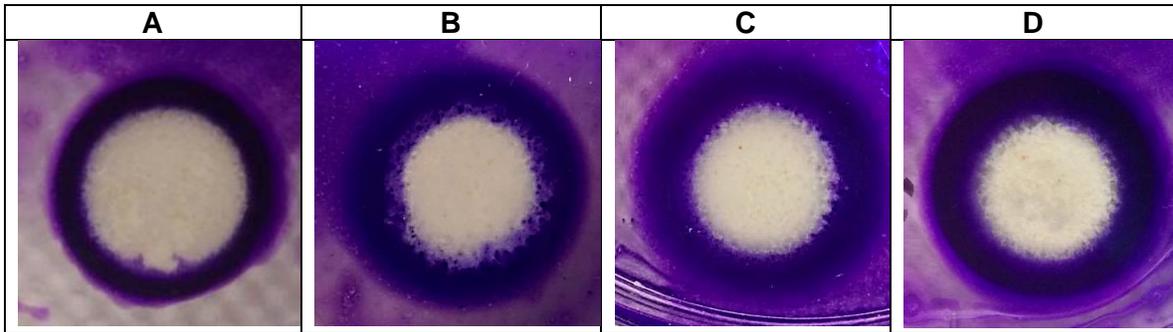


Figura 17. A. Matriz de CMC A 5% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; B. Matriz de CMC A 10% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; C. Matriz de CMC A 25% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; D. Matriz de CMC A 50% a los 120 minutos de la evaluación de frentes.

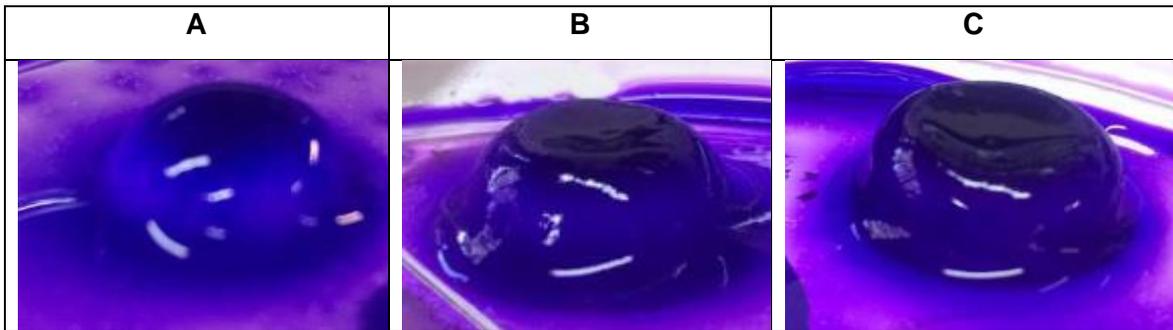
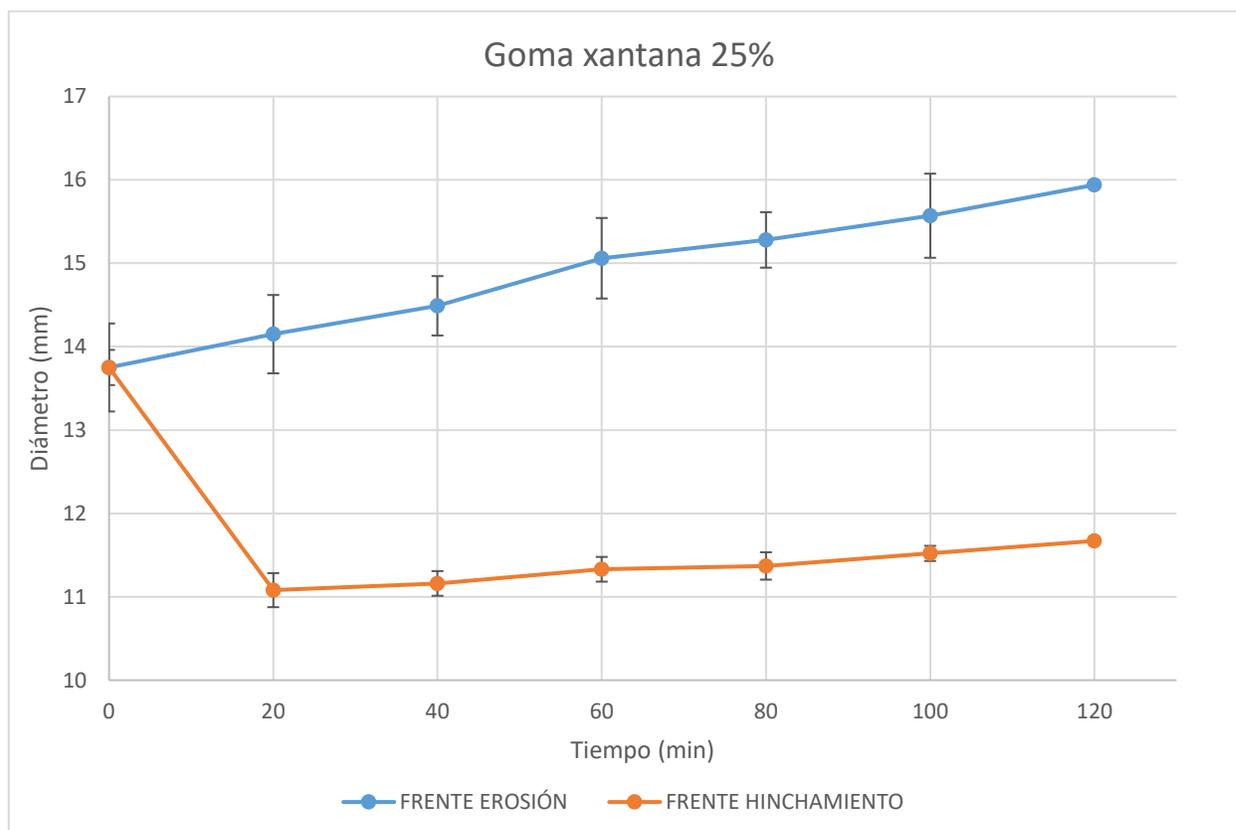


Figura 18. A. Matriz de CMC A 10% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; B. Matriz de CMC A 25% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; C. Matriz de CMC A 50% a los 120 minutos de la evaluación de frentes.

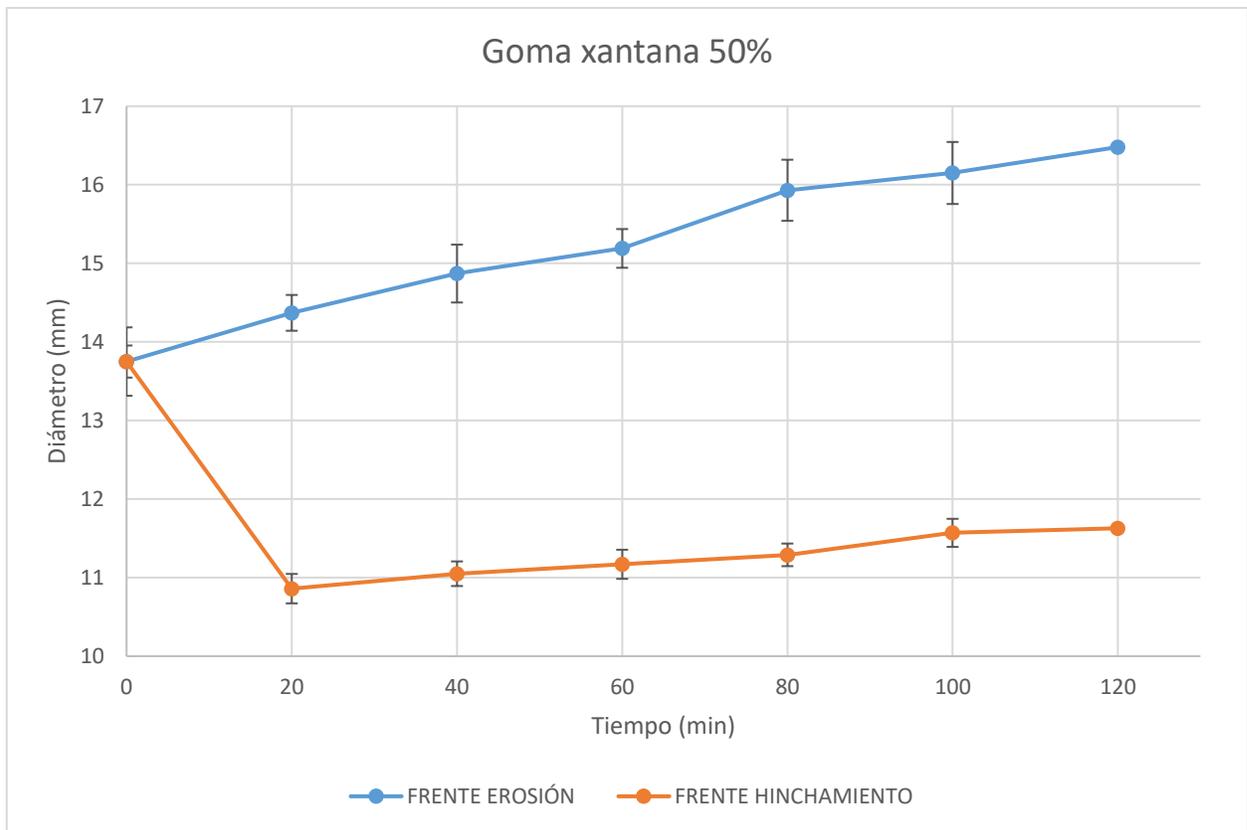
6.2.4 Goma xantana

6.2.4.1 Frente de hinchamiento y de erosión

A partir de las mediciones por duplicado obtenidas con el software Image J, del frente de erosión y del frente de hinchamiento para cada concentración del polímero goma xantana, realizando la prueba por quintuplicado, se obtuvieron las gráficas 16 y 17, que muestran la relación del diámetro de cada frente vs el tiempo, para la concentración de 25% y 50% de polímero, ya que la concentración de 5% y 10% se desintegraron a los 5 minutos de estar en contacto con la solución de colorante (ver figura 19 A y figura 19 B).



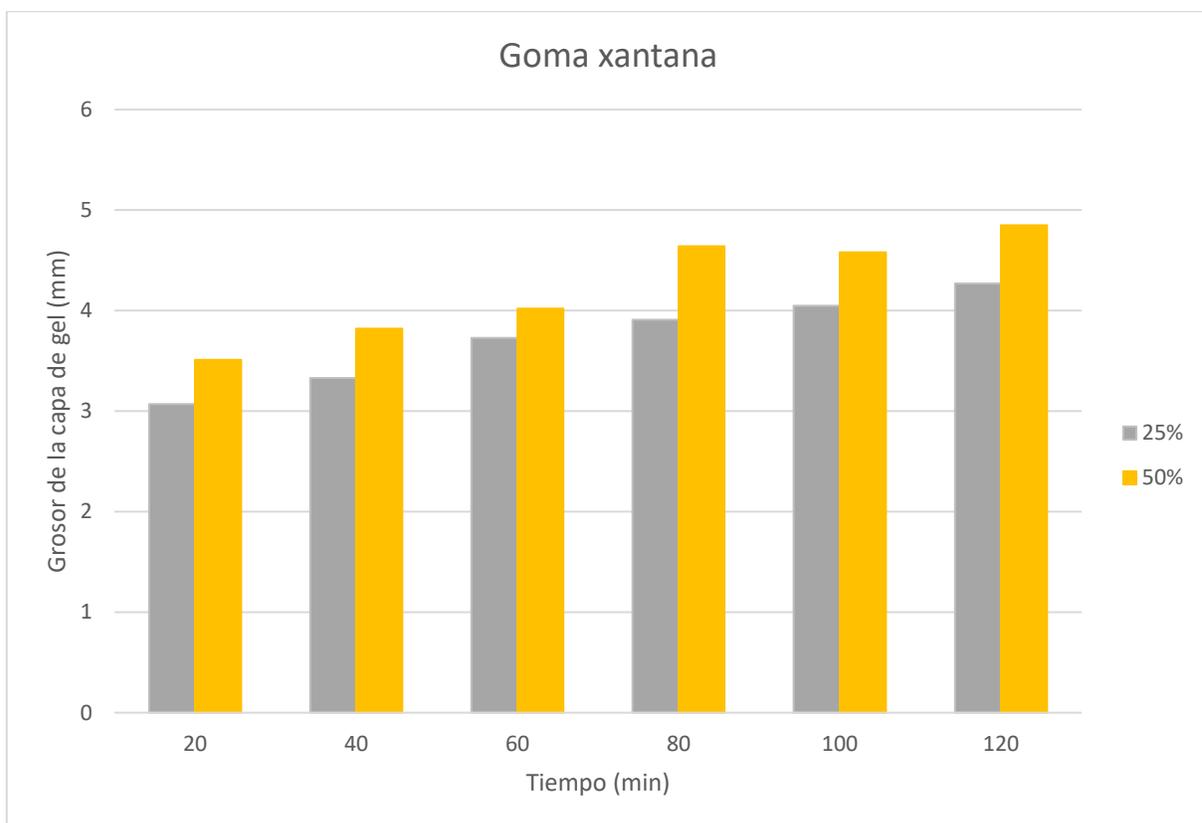
Grafica 16. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero Goma xantana 25%.



Grafica 17. Comportamiento del frente de hinchamiento y de erosión para el polímero Goma xantana 25%.

6.2.4.2 Comportamiento de la capa de gel

De acuerdo a las mediciones del frente de hinchamiento y del frente de erosión, la gráfica 18, muestra el grosor de la capa de gel para el polímero Goma xantana.



Gráfica 18. *Espesor de la capa de gel en función del tiempo para la concentración de 25% y 50% de la formulación de Goma xantana.*

La figura 19, muestra las matrices evaluadas del polímero goma xantana después de estar expuestas 120 minutos a la solución de colorante Azul #55350 (Droguería Cosmopolita).

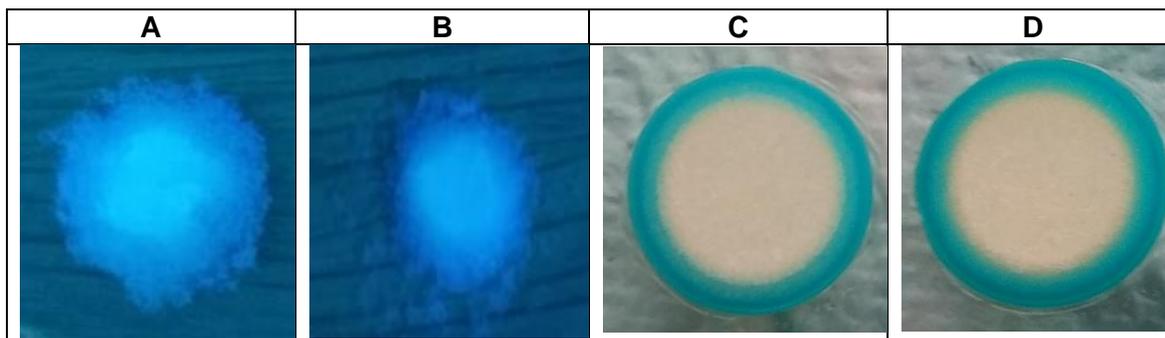


Figura 19. A. Matriz de Goma xantana 5% a los 5 minutos de la evaluación de frentes; B. Matriz de Goma xantana 10% a los 5 minutos de la evaluación de frentes; C. Matriz de Goma xantana 25% a los 120 minutos de la evaluación de frentes; D. Matriz de Goma xantana 50% a los 120 minutos de la evaluación de frentes.

6.3. Perfil de disolución

6.3.1 Evaluación física de las matrices

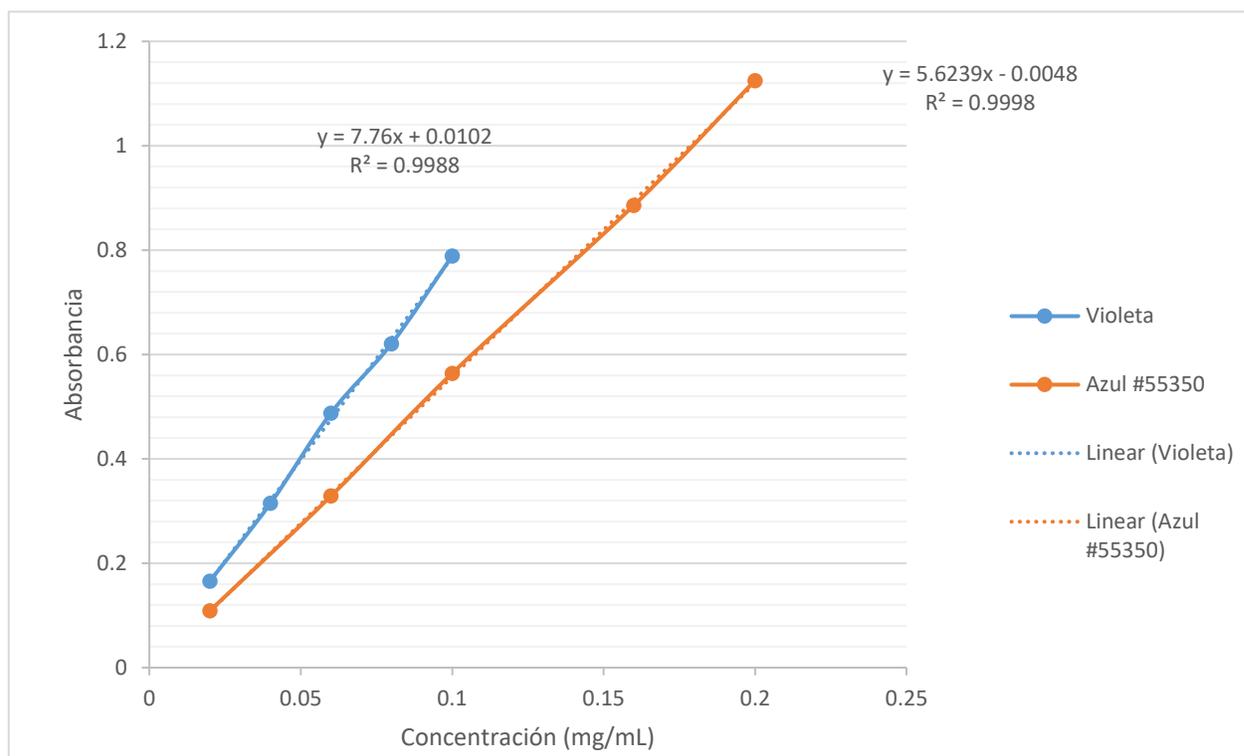
Dentro de las pruebas físicas realizadas en las matrices hidrofílicas con colorante, se evaluó el peso promedio, espesor y dureza por quintuplicado para cada polímero y concentración de polímero.

Tabla 7. Evaluación física de las matrices empleadas para la prueba de evaluación de frentes.

	CMC A	
	25%	50%
Peso promedio (mg)	501.4±2.3	497.3±1.8
Dureza (kp)	1.9±0.3	1.7±0.5
Espesor (cm)	0.305±0.002	0.308±0.002
	HPMC K100	
	25%	50%
Peso promedio (mg)	499±1.7	501.2±3.2
Dureza (kp)	2.6±0.3	4.7±0.2
Espesor (cm)	0.287±0.005	0.291±0.006
	Alginato de sodio	
	25%	50%
Peso promedio (mg)	503.5±5.8	502.1±2.8
Dureza (kp)	2.1±0.5	1.8±0.6
Espesor (cm)	0.302±0.3	0.295±0.004
	Goma Xantana	
	25%	50%
Peso promedio (mg)	499.2±1.5	502±3.1
Dureza (kp)	2.9±0.3	4.7±0.2
Espesor (cm)	0.288±0.004	0.291±0.006

6.3.2 Selección de colorante como modelo para estudios de disolución. Curva de calibración de los colorantes

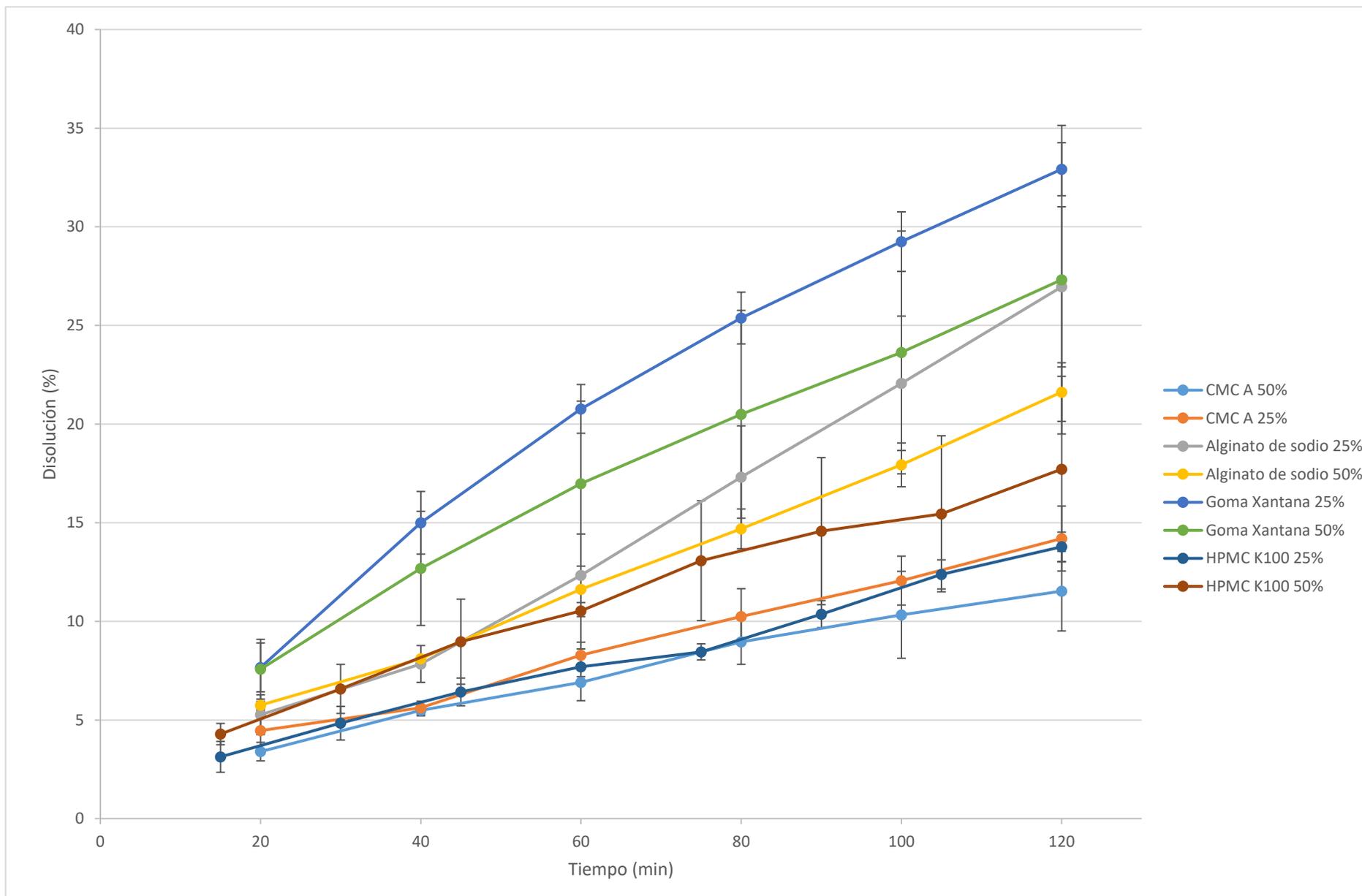
La gráfica 19, muestra las curvas de calibración del colorante violeta No. 2 (Droguería Cosmopolita) en un rango de 0.02-0.1 mg/mL utilizando agua destilada como disolvente a 525 nm en un espectrofotómetro de UV-Visible y del colorante Azul #55350 en un rango de 0.02-0.2 mg/mL utilizando agua destilada como disolvente y realizando lecturas a 630 nm.



Gráfica 19. Curva de calibración de colorante Violeta No. 2 y Azul #5535 (Droguería Cosmopolita).

6.3.3 Perfil de disolución a partir de las matrices hidrofílicas

La gráfica 20, muestra los resultados de la prueba de disolución para los polímeros HPMC K100, CMC A, goma xantana y alginato de sodio en concentración de 25 % y 50%.



Grafica 20. Resultados de % de colorante liberado en matrices de goma xantana, HPMC K100M, alginato de sodio y CMC A al 25% y al 50%.

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos, se propone que el PNO “Evaluación de los frentes en matrices hidrofílicas” se realice en 2 sesiones experimentales de 4 horas cada una, dividiendo las actividades de la siguiente manera:

Sesión 1. Fabricación de las matrices hidrofílicas, de la solución de colorante y evaluación de frentes.

Sesión 2. Prueba de disolución de las matrices hidrofílicas con colorante.

El polímero a emplearse en la formulación, será propuesto por cada equipo, considerando las características requeridas para poder emplearse en la formulación de matrices hidrofílicas. Se propone que cada equipo use un polímero diferente, con el objetivo de compartir los resultados de cada equipo con todo el grupo y poder comparar el comportamiento de cada polímero usado.

Para evaluar el PNO propuesto, de acuerdo a la tabla 4, la elección de los polímeros se realizó considerando polímeros hidrofílicos, y que, de acuerdo a la literatura (Maderuelo et al. 2011), se han empleado con este fin. Los polímeros que se utilizaron fueron: hidroxipropilmetilcelulosa de sodio K100 (HPMC K100), alginato de sodio, goma xantana y carboximetilcelulosa de sodio de alta viscosidad (CMC A).

A nivel molecular, la liberación del principio activo, está determinada por el hinchamiento del polímero, el frente de movimiento, la solubilidad del principio activo, la difusión y la erosión de la matriz, sin embargo, los excipientes empleados también juegan un papel muy importante, se ha reportado que el uso de excipientes hidrofílicos, favorecen la penetración del agua a la matriz (Jamzad S. et al, 2005) y por lo tanto, generan hinchamiento en el polímero al disminuir la temperatura de transición vítrea del polímero, el uso de lactosa monohidratada al ser un excipiente altamente soluble en agua, favorecerá la transición del estado vítreo del polímero al gomoso, facilitando la penetración de agua dentro de la matriz, al generar poros.

De la observación visual, se demostró que tan pronto como las tabletas se exponen a la solución de colorante, el líquido penetra en esta y los cuatro polímeros hidrofílicos empleados se hinchan formando una capa de gel alrededor de la tableta.

7.1 Comportamiento de la capa de gel en matrices hidrofílicas.

Para cada polímero evaluado (HPMC K100, alginato de sodio, goma xantana y CMC A), el crecimiento y la expansión aparentes de la capa de gel promedio se midieron en función del tiempo, empleando el Software Image J, los resultados se representan de la gráfica 1 a la 18.

De acuerdo a la gráfica 1, se observa que a los 40 minutos la matriz de HPMC K100 comienza a presentar erosión, al disminuir el diámetro del frente de erosión, este mismo comportamiento se presenta en la gráfica 2, para la matriz de 10%, por el contrario de acuerdo a la gráfica 3, para la concentración de 25% de polímero, la matriz no presenta erosión, únicamente se observa un comportamiento crecimiento de la capa de gel, evidenciado por el crecimiento del diámetro del frente de hinchamiento, mientras que de acuerdo a la gráfica 4, la concentración de 50% de polímero, muestra erosión a lo largo de la prueba.

Sin embargo, aunque se ha reportado que a un mayor porcentaje de polímero se genera menor porosidad en la matriz (Reza, Quadir y Haider, 2003), de acuerdo a la gráfica 5, la matriz con 25% de HPMC K100 presentó mayor grado de hinchamiento con respecto a las demás concentraciones, este comportamiento puede explicarse de acuerdo a la tabla 6, en la cual para el polímero HPMC K100, la dureza de la matriz con concentración de 50% es mayor respecto a la dureza de las demás concentraciones. Se ha reportado una clara relación entre la dureza de las matrices y la formación de poros a través de los cuales se produce la entrada de agua, la porosidad de la tableta aumenta con la disminución de la dureza de la matriz. Varios autores han estudiado el efecto de la dureza de las tabletas poliméricas y han llegado a la conclusión de que a medida que aumenta, el efecto de la porosidad se vuelve menos pronunciado (Viriden A., et al. 2009), con el aumento de la concentración del polímero la resistencia del gel también se ve

aumentada (Kumar, S. M. et al., 2007) y por ende el agua tarda más en entrar a la matriz. Se ha observado que altas concentraciones de HPMC disminuyen la capacidad de captura de agua debido a que el gel no se forma rápidamente y el proceso de hinchamiento es fuertemente limitado por la transición polimérica del estado vítreo al estado hidratado (Bravo S. A., et al. 2004). El crecimiento de la capa de gel de la matriz de HPMC es el resultado de la hidratación de las cadenas del polímero, principalmente a través de enlaces de H de los átomos de oxígeno en los enlaces éter del polímero, lo que hace que las cadenas de este se extiendan y se desenreden, aumentando el diámetro de la matriz (Sankalia J.M., et al. 2008).

En la figura 14 se observa el comportamiento de los frentes a los 120 minutos para la formulación de las concentraciones evaluadas de HPMC K100, en las cuales, para las concentraciones mayores de polímero, 25 y 50%, los frentes son más definidos en comparación con las concentraciones más bajas, sin embargo, también se observan claramente y, por lo tanto, se pudo realizar la medición para todas las concentraciones de polímero, empleando el software Image J.

De acuerdo a la gráfica 6 y 7, para las matrices con alginato de sodio como polímero hidrofílico, se observa que a los 100 y 80 minutos respectivamente, se comienza a presentar erosión para las concentraciones menores de polímero, de 5 y 10%, mientras que de acuerdo a la gráfica 8 y 9 las matrices con concentración de 25% y 50%, no presenta erosión, por el contrario el crecimiento en la capa de gel aumenta proporcionalmente respecto al tiempo, se ha reportado que cuando la concentración de polímero es baja, la matriz hidratada es altamente porosa con un bajo grado de tortuosidad, lo que llevaría a una baja resistencia del gel y una rápida erosión de la matriz (Khurahashi et al., 1996).

De acuerdo a la gráfica 10, se observa una relación proporcional entre el porcentaje del polímero y el crecimiento de la capa de gel, ya que a medida que el % del polímero aumenta en la formulación, el crecimiento de la capa de gel aumentó, observándose que la matriz que presentó mayor hinchamiento fue la de 50%. El

alginato de sodio es un polímero que se extrae de diferentes tipos de algas y puede ser usado en este tipo de matrices ya que es capaz de absorber 200 a 300 veces su peso en agua.

La figura 15 muestra el comportamiento del crecimiento de la capa de gel a los 120 minutos, en la cual se observa que la matriz de 50% es la que tiene la capa de gel más gruesa y los frentes se observan claramente definidos para todos los % de polímero.

Para las formulaciones con el polímero CMC A, de acuerdo a la gráfica 11, la matriz de 5% y 10% presenta erosión a lo largo de la prueba, es decir, el diámetro del frente de erosión disminuye a lo largo del tiempo, para ambas concentraciones la erosión fue evidente durante la medición de frentes, ya que se observaban partículas de gel en el medio de colorante, estas partículas se desprendían del gel alrededor de la tableta con el simple movimiento de la caja Petri. Este comportamiento explica la gran desviación en las gráficas de estas concentraciones (por ejemplo: gráfica 12, frente de erosión a los 100 minutos).

De acuerdo a la gráfica 13 y 14, la concentración de 25 y 50% del polímero CMC A, se observa crecimiento de la capa de gel, sin erosión de esta, por lo tanto, la desviación estándar en las gráficas no es tan grande. De acuerdo a la gráfica 15, la matriz que presentó un mayor hinchamiento al final de la prueba, fue la de 50% aunque no hay mucha diferencia respecto a la de 25%. El comportamiento de hinchamiento puede atribuirse a los enlaces de hidrógeno formados entre los grupos carboxilo en la CMC y el agua. De acuerdo a la figura 17, se observan claramente los frentes para todas las concentraciones evaluadas.

Para las matrices formuladas con goma xantana, de acuerdo a la gráfica 16 y 17, se observa un comportamiento de crecimiento de la capa de gel proporcional con respecto al tiempo, para la concentración de 25% y 50%, de acuerdo a la gráfica 18, aunque entre el grosor de la capa de gel de ambas concentraciones no hay mucha diferencia. No se pudo realizar la evaluación de los frentes para la concentración de 5% y 10%, ya que estas se desintegraron a los 5 minutos de estar

en contacto con la solución de colorante, de acuerdo a la tabla 6, estas matrices, presentan la dureza más baja de todas las formulaciones, ya que la porosidad de la tableta aumenta con la disminución de la dureza de la matriz, esta característica de la matriz, no permitió que la matriz se mantuviera integra para poder presentar hinchamiento (Viriden A, et al. 2009). Se ha demostrado que los primeros 5 minutos de interacción entre la matriz y el medio de disolución es un momento muy importante para el desarrollo de la capa de gel en la superficie de la matriz (Campos M. E. et al. 1997 y Nellore, R. V., et al. 1998), ya que después de esos momentos, si la estructura de gel no se ha formado, la matriz comienza a erosionarse demasiado rápido como una tableta convencional.

La goma xantana muestra pseudoplasticidad en soluciones acuosas, lo que puede explicarse sobre la base de su estructura helicoidal. La viscosidad de la goma de xantana aumenta debido al desenrollado de la conformación ordenada de las cadenas de polímero, con el consiguiente aumento de la forma y el tamaño resultantes de dichas cadenas. La presencia de cadenas laterales aniónicas en las moléculas de goma xantana mejora la hidratación (Sankalia J.M., et al. 2008).

De acuerdo a la figura 14, la evaluación de los frentes de HPMC K100 se observa claramente cada uno de los frentes pigmentados con el colorante azul #55350 (Droguería Cosmopolita), lo cual permitió realizar la medición de estos con el Software Image J, sin embargo, de acuerdo a la figura 15 (evaluación de los frentes de alginato de sodio), en la cual se empleó el colorante violeta No. 2 (Droguería Cosmopolita), se observa que el colorante azul permite una mejor definición de los frentes en comparación con el colorante violeta, ya que este último pigmenta la caja petri, por lo tanto, el fondo se observa teñido de violeta, lo cual puede confundir al estudiante al realizar la medición con el software Image J.

De acuerdo a los resultados obtenidos, el polímero que presentó mayor hinchamiento fue alginato de sodio, seguido por el CMC A, HPMC K 100 y goma xantana. De acuerdo a la literatura, el peso molecular del alginato de sodio es 216.121 g/mol, el peso molecular del CMC A es 263.198 g/mol, el peso molecular

del HPMC K100 es 10,000–1,500,000 g/mol (Rowe, R. C., et al. 2005), y el peso molecular de la goma xantana es muy alto, aproximadamente de 300,000 g/mol (Cui S.W., et al, 2013), ya que los polímeros son macromoléculas formadas por monómeros, los fabricantes reportan un intervalo para los pesos moleculares y no un único valor. Aunque se ha reportado que la consistencia del gel esta determina por la capacidad de hinchamiento del polímero y que cuanto mayor es el peso molecular del polímero mayor es el grado de hinchamiento; de acuerdo a los resultados obtenidos se observa que la tendencia en el grado de hinchamiento es contraria a lo reportado en la literatura, ya que a mayor peso molecular, se observó menor grado de hinchamiento, esto se puede explicar a que la resistencia de gel, está relacionado directamente con el peso molecular del polímero (y por ende con la liberación del fármaco) (Qiu Y. et al, 2009), por lo tanto, a mayor peso molecular, la penetración del agua es menor. Debido a que el tiempo de la prueba se limitó a 120 minutos, este no fue suficiente, para observar el mayor hinchamiento del polímero con mayor peso molecular, es decir, para la goma xantana.

Por otro lado, de acuerdo a la figura 16 y 18, el gel formado para el alginato de sodio es más traslucido, mientras que para el CMC A, el gel se pigmenta más, ya que se ha reportado que los pesos moleculares altos producen geles más fuertes, y que el polímero CMC A tiene el peso molecular más alto, la alta pigmentación, evidencia la formación de un gel más denso y más fuerte.

De acuerdo, a los resultados obtenidos, se observa erosión para las concentraciones más bajas de todos los polímeros, es decir, para la concentración de 5 y 10%. Se ha reportado que a medida que aumenta el % de polímero en la formulación de una tableta de matriz hidrofílica, da como resultado la formación de un gel más fuerte, por lo tanto, se presentará erosión a % menores de polímero en la formulación, sin embargo, entre los factores críticos que llevan a la erosión de la capa de gel, además del % de polímero, también se considera la viscosidad del polímero, se ha reportado que los polímeros con un alto peso molecular y un grado de viscosidad mayor muestran más resistencia a la erosión del polímero que los grados de bajo peso molecular y baja viscosidad (Wen, H. y Park, K. 2011).

De acuerdo a la literatura, la viscosidad del polímero CMC A es de 1,500-3,000 cPs (solución 1 % en agua a 25 °C), para este polímero, se ha reportado que un incremento en la concentración resulta en un incremento en la viscosidad (Rowe, R. C., et al. 2005), por lo tanto, de acuerdo a la gráfica 11, 12, 13 y 14, se observa erosión para la concentración de 5% desde los 40 minutos, hasta el final de la prueba, mientras que para la concentración de 10%, esta se presenta a partir de los 80 minutos y para la concentración de 25 y 50%, ya no se presenta erosión, ya que la viscosidad aumenta, conforme la concentración aumenta.

La viscosidad reportada del HPMC K100 es 75,000 a 140,000 cPs, la de goma xantana es 1,200 a 1,600 cPs, (solución 1% en agua a 25 °C) (Rowe, R. C., et al. 2005), y la del alginato de sodio es 20 a 400 cPs (Rowe, R. C., et al. 2005).

Aunque el alginato de sodio, presenta la menor viscosidad, el diseño de la prueba no permite evaluar si debido a esta propiedad es el polímero que presenta mayor erosión, ya que el tiempo que realizó la evaluación es muy corto para poder evaluarlo, además de que debido al diseño de la práctica, y al requerirse vaciar el contenido del líquido, aunque se trató de tener mucho cuidado de no mover demasiado la caja, retirando el líquido con la jeringa, se desconoce si la erosión que se presenta se relaciona con la viscosidad de cada polímero o al diseño de la prueba. Sin embargo, se puede asegurar que a mayor % de polímero en todas las formulaciones el gel es más resistente a la erosión, ya que las concentraciones mayores de 25% y 50% de todos los polímeros no se presentó erosión.

Debido a que los % menores de polímero presentan mayor erosión todas las gráficas de las concentraciones menores, mostraron una mayor desviación en las mediciones para cada tiempo, mientras que para la concentración más altas la desviación es menor.

Otro factor crítico que determina la velocidad de hinchamiento y la resistencia a la erosión de la capa de gel es la sustitución de las cadenas laterales de los polímeros, los sustituyentes de una cadena lateral de polímero alteran su polaridad y punto de fusión. Las sustituciones de los grupos de cadena lateral por grupos más polares dan como resultado una reducción en la cristalinidad del polímero, afectando la solubilidad del polímero en agua, la cual está relacionada con su capacidad para establecer puentes de hidrógeno entre los átomos de hidrógeno del agua y los del oxígeno presente en la cadena lateral y los sustituyentes del polímero (Sarkar, N. y Walker, L. 1995), el tipo de sustitución no solo influye en la solubilidad del polímero en agua, sino también en la resistencia del gel y en la hinchazón y erosión del polímero. En el caso de HPMC, la tasa de hinchamiento depende de los sustituyentes de la cadena lateral, de modo que cuanto mayor sea el número de grupos hidroxilo, más rápida será la hidratación. Este comportamiento se puede confirmar para el polímero HPMC K100 y CMC A. En el polímero CMC A la sustitución en la cadena lateral es del grupo hidroxilo y carboximetil (altamente hidrofílico), mientras que para la HPMC K100, la sustitución es del grupo metil (no polar) y del grupo hidroxipropil; los grupos metoxilo son más hidrófobos y reducen en grado hinchamiento del polímero en mayor medida que los grupos hidroxipropilo. Por lo tanto, el HPMC K100 posee más grupos hidrofóbicos que la CMC A. De acuerdo a la gráfica 5 y 15, se comprueba que a lo largo de toda la prueba el espesor de la capa de gel de la CMC A presentó mayor espesor para todos los % de polímero que la de HPMC K100. A lo largo de la prueba este comportamiento se repite. Además, la velocidad de crecimiento de la capa de gel del polímero CMC A es mayor a lo largo de la prueba en comparación a la velocidad del crecimiento de la capa de HPMC K100, relacionado por la mayor hidrofobicidad de los sustituyentes y por lo tanto con la velocidad con la que penetra el agua a la matriz.

En todas las gráficas de los frentes de erosión e hinchamiento, se observa que conforme aumenta el frente de erosión, el frente de hinchamiento disminuye, ya que el aumento en la capa de gel, la disminución en el tamaño del núcleo y un aumento

en el diámetro de la matriz con el tiempo son tres características observadas durante el hinchamiento de la matriz (Ranga Rao K.V. y Padmalatha Devi K., 1988).

A lo largo de la prueba, el agua que penetra en la matriz, modifica las características del polímero, haciendo que las cadenas de este se extiendan y, por lo tanto, generando que la capa de gel se vuelva más gruesa. El grosor de esta región es uno de los principales factores que determinan la liberación del fármaco (Jamzad S. et al, 2005). Para evaluar el comportamiento de la liberación a partir de las matrices formuladas, se realizó la prueba de disolución de matrices con el colorante Azul #55350 disperso en la formulación.

La elección del colorante como modelo para estudios de disolución se basó en que este tuviera un intervalo de concentraciones amplio en el cual fuera detectable utilizando un espectrofotómetro UV-Visible, de acuerdo a la gráfica 19, el colorante azul #55350 fue el que cumplió con dicha característica.

El mecanismo de liberación del principio activo y la cinética de las matrices hidrofílicas, esta principalmente basada en la solubilidad del principio activo en cuestión y en las propiedades de hinchamiento y erosión del polímero, para principios activos solubles, la liberación se controlará por los procesos de difusión, mientras que en el caso de los principios activos menos solubles la liberación se controla por la erosión del polímero.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la evaluación del crecimiento de la capa de gel, se optó por evaluar la liberación a partir de las matrices hidrofílicas con mayor concentración de polímero en su formulación (25 y 50%), ya que estas presentaban menos erosión y permitirían estudiar la liberación del colorante (altamente soluble en agua) dependiendo del comportamiento de la capa de gel de cada polímero, a partir del mecanismo de difusión.

En la tabla 7, se muestra que el peso promedio de las tabletas utilizadas en la prueba de disolución, es consistente en todas las formulaciones, la uniformidad de este parámetro en las formulaciones es muy importante, ya que, al llevarse a cabo

el perfil de disolución, la variación en el peso de la tableta, influiría en la cantidad de colorante presente en cada tableta.

La gráfica 20, muestra los resultados obtenidos de la prueba de disolución, en la cual se observa que todos los polímeros usados en las formulaciones, retrasaron la liberación del colorante azul #55350, este comportamiento se explica ya que la penetración del agua en la matriz desencadena la transición vítreo-elástica del polímero y provoca cambios en las interacciones que se establecen entre el colorante, el polímero y el agua; es decir, cambios en el espesor de la capa de gel. A medida que la capa de gel se vuelve más gruesa, la distancia que debe de recorrer el colorante para salir de la matriz aumenta, lo que disminuye su velocidad de liberación.

Para todos los polímeros, independientemente de las características fisicoquímicas, se observa que la velocidad de liberación del colorante disminuye con el aumento del porcentaje del polímero en la matriz, es decir la formulación con mayor concentración (50%) retardo más la liberación del colorante en comparación con la formulación de 25%. El mayor porcentaje de polímero corresponde a una menor porosidad de matriz, lo que genera tasas de liberación más lentas (Reza M.S., et al. 2003).

La formulación que mostró la liberación más lenta fue la de CMC A 50%, al liberar el 12% a los 120 minutos, mientras que la formulación que liberó más rápido el colorante fue la de Goma xantana al 25%, al liberar el 33% a los 120 minutos. Este comportamiento, se relaciona con los resultados obtenidos en la medición de los frentes, al ser la goma xantana, el polímero que presentó el menor grosor de la capa de gel en comparación con todos los demás polímeros.

Por lo tanto, se comprueba la relación entre el grosor de la capa de gel, la concentración del polímero en la formulación y la liberación a partir de la matriz.

Para el polímero HPMC K 100, se observa el efecto Burst para ambos % de polímero (25% y 50%), anteriormente se ha reportado este mismo efecto para este polímero (Talukdar M.M., et al, 1996), esta rápida liberación del principio activo a partir de los sistemas matriciales es indeseable terapéuticamente, ya que la cantidad total de principio activo liberado esta principalmente influenciada por el control inicial de la liberación de la matriz. El efecto burst se genera principalmente cuando el área del polímero, no es lo suficientemente grande para cubrir las partículas del principio activo (en este caso del colorante) en la superficie de la matriz. También puede generarse cuando el polímero no se hidrata lo suficientemente rápido, la barrera superficial de gel no se formará inmediatamente lo que puede causar que una gran parte del principio activo se libere durante la fase inicial del perfil de disolución. Ya que cómo se mencionó antes, la presencia de grupos hidrofóbicos en el polímero HPMC, generan que la hidratación sea más lenta y se presente dicho efecto.

Los polímeros que controlaron más la liberación del colorante son la CMC A y la HPMC K100, estos son polímeros modificados a partir de la celulosa, mientras que los polímeros que liberaron más rápido el colorante son la goma xantana y el alginato de sodio, los cuales provienen de fuentes naturales. Este comportamiento, puede explicarse por la uniformidad y el patrón de sustitución presente en las cadenas de los polímeros, ya que si el grado y tipo de sustituyente de las cadenas del polímero son uniformes, la homogeneidad del gel formado con la entrada de agua será mayor, lo que a su vez implica un mayor obstáculo para la difusión del colorante hacia el medio de disolución (Viridén, Wittgren y Larsson, 2011), y debido a esto, los lotes con sustituyentes más heterogéneos (CMC A y la HPMC K100), producen tasas de liberación más lentas (Viridén A, et al. 2010 y Viridén, Wittgren, Andersson y Larsson, 2009). Por lo tanto, ya que no podemos asegurar la homogeneidad de los lotes provenientes de fuentes naturales (alginato de sodio y goma xantana), además de que el alginato de sodio al ser un polímero natural, que se extrae de diferentes especies de algas, sus características (como el peso molecular) dependerán del origen de dicho polímero (tipo de alga del que se

obtiene), por lo tanto, se observa este comportamiento en la liberación del colorante a partir de las matrices.

Como ya se revisó, también la viscosidad, está relacionada con la velocidad de liberación a partir de las matrices, ya que la CMC A y el HPMC K100 presentan la mayor viscosidad, controlan más la liberación a partir de las matrices, ya que cuanto mayor es la viscosidad de un polímero, más rápido es el hinchamiento de sus cadenas laterales, formando un gel muy fuerte, lo que disminuye la velocidad de liberación del fármaco. Además, varios estudios han reportado una disminución en la tasa de liberación del fármaco con el aumento de la viscosidad del polímero (Ghori, y Conway, 2015).

8. CONCLUSIONES

Mediante la optimización de la práctica, se logró desarrollar un nuevo PNO, titulado: “Evaluación de los frentes en matrices hidrofílicas”, permitiendo plantear una nueva metodología para el estudio del comportamiento de los frentes de diferentes polímeros en matrices hidrofílicas.

La optimización se logró con el uso de colorantes que no presentaran problemas para limpiarse, por lo tanto, presenta una gran ventaja con respecto al azul de metileno que era usado anteriormente, también se optimizó el tiempo en el que se realiza la práctica con el uso de software Image J, el cual facilita y hace que la evaluación de los frentes se haga más rápido, ya que la medición de los frentes se puede realizar al terminar la sesión experimental, además de que el software es compatible con cualquier equipo de cómputo y el uso de este es muy sencillo.

Aplicando el PNO propuesto se determinó, que existe una relación directamente proporcional entre el % de polímero en la formulación y el grosor de la capa de gel, así como la relación que hay entre la erosión de la capa de gel del frente de erosión y el menor % de polímero en la formulación. Se demostró la relación directamente proporcional entre el grosor de la capa de gel y la liberación del colorante a partir de

la matriz hidrofílica, ya que entre mayor es el grosor de la capa de gel en el frente de erosión, la liberación a partir de esta es más controlada, también se demostró como las características fisicoquímicas de los polímeros, tales como la viscosidad, el peso molecular y el tipo de grupos hidrofílicos en las cadenas laterales de los polímeros son claves importantes que explican el comportamiento de la capa de gel de cada uno de los polímeros.

De acuerdo a los colorantes que se usaron se determinó que el colorante azul #55350 (Droguería cosmopolita), permite una mejor pigmentación de los frentes y presenta un intervalo de concentraciones más amplio en el cual puede detectarse por espectrofotometría UV-visible.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Rossi Filippo, Perale Giuseppe y Masi Maurizio, (2016) Controlled drug delivery system. Towards New Frontiers in Patient Care. Springer.
2. United States Pharmacopeia (USP) 37, 2014.
3. ICH 6A Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A.
4. Aulton, M.E. (editor) (2002), *Pharmaceutics, the science of dosage form design*, 2ª Ed. Churchill, Livingstone, 2002.
5. Plinio A. Sandoval H., Yolima Baena, Marcela Aragón, Jaiver E. Rosas y Luisa F. Ponce D'León. (2008). Mecanismos generales de cesión de principios activos a partir de matrices monolíticas hidrofílicas preparadas con éteres de celulosa. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* Vol. 37 (2), 105-121.
6. Timmins Peter, Pygall Samuel R. y Melia Colin D. (2014). *Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release*. Springer.
7. Christensen GL, Dale LB. Sustained release Tablet US patent. US3065143. 1962. [En línea], disponible en: <https://patents.google.com/patent/US20030104059>
8. Shayne Cox Gad, Ph.D., D.A.B.T. (2008). *Pharmaceutical Manufacturing Handbook. Production and Processes*. 1ra ed. Wiley-Interscience, 995-998.
9. Tibbitt MW, Dahlman JE, Langer R. (2016). Emerging frontiers in drug delivery. *J Am Chem Soc*;138:704-17
10. Sastry SV, Nyshadham JR, Fix JA. (2000). Recent technological advances in oral drug delivery – a review. *Pharm Sci Technol Today*;3:138-45
11. Chen X, Wen H and Park K. (2010). Challenges and new technologies of oral controlled release. *Oral controlled release formulation design and drug delivery: Theory to Practice*, 16, 257-277.
12. Gupta PK and Robinson JR. (1992). Oral controlled release delivery. In: Kyodenius A. (Ed). *Treatise on Controlled Drug Delivery*. New York:Marcel Dekker.
13. Traverso G, Langer R. (2015). Perspective: Special delivery for the gut. *Nature*;519:S19-S19

14. Kong F, Singh RP. (2008). Disintegration of solid foods in human stomach. *J Food Sci*;73:R67-R80.
15. Varum FJO, Hatton GB, Basit AW. (2013). Food, physiology and drug delivery. *Int J Pharm*;457:446-60.
16. Nair AB, Vyas H. y Kumar A. (2010). Controlled release matrix uncoated tablets of enalapril maleate using HPMC alone. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 001(002), 71-5.
17. Rajput GC, Majmudar FD, Patel JK, Thakor RS, Patel BP and Rajgor NB. (2010). Stomach specific mucoadhesive microsphere as a controlled drug delivery system. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research*, 1, 30-41.
18. Grundy JS and Foster RT. (1996). The nifedipine gastrointestinal system: Evaluation of pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacological properties. *Clinical Pharmacokinetics*, 30, 28-51.
19. Lordi NG. (1986). Sustained release dosage form: In theory and practice of industrial pharmacy. 3rd ed. Philadelphia, USA: Lea and Febiger. pp. 430-456.
20. Prajapati GB and Patel RK. (2010). Design and in vitro evaluation of novel nicorandil sustained release matrix tablets based on combination of hydrophilic and hydrophobic matrix systems. *International Journal of Pharmaceutical Sciences review and research*, 1: 33-35.
21. Kojima H, Yoshihara K, Sawada T, Kondo H and Sako K. (2008). Extended release of a large amount of highly water-soluble diltiazem hydrochloride by utilizing counter polymer in polyethylene oxides (PEO)/polyethylene glycol (PEG) matrix tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 70, 556-562.
22. Aulton ME. (2008). *Aulton's Pharmaceutics; The Design and Manufacture of Medicines*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Churchill Livingstone Elsevier. pp: 99-102.
23. Ratnaparkhi M. P., Gupta Jyoti P. (2013). Sustained Release Oral Drug Delivery System - An Overview. *International Journal of Pharma Research & Review*, Mar; 2(3):11-21.
24. Maderuelo C, Zarzuelo A and Lanao JM. (2011). Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J. Control. Release*, 154, 2-19.
25. Timmins P, Donahue SR, Meeker JB, Marathe PH. (2005). Steady state pharmacokinetics of a novel extended release metformin formulation. *Clin Pharmacokinetics*;44:721-9.

26. Feher MD, Al-Mrayat M, Brake J, Leong KS. (2007). Tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage® SR) in individuals intolerant to standard metformin - results from four UK centres. *Br J Diabet Vasc Dis*, 5, 225–8.
27. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. (2004). Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared with immediate-release tablets; results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*, 4, 565–72.
28. Gupta EK, Ito MK. (2002). Lovastatin and extended release niacin combination product: the first drug combination for the management of hyperlipidemia. *Heart Dis*, 4, 124–37.
29. Tiwari SB, Murthy K, Pai MR, Mehta PR and Chowdary PB. (2003). Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. *Pharm. Sci. Tech*, 4, 1-6.
30. Fallingborg J. (1999). Intraluminal pH of the human gastrointestinal tract. *Dan Med Bull*, 46, 183–96.
31. Kim C. (2000). *Controlled release dosage form design*. Florida, USA: CRC Press.
32. Fukuda, M.; Peppas, N.A.; McGinity, J. (2006). Properties of sustained release hot-melt extruded tablets containing chitosan and xanthan gum, *Int. J. Pharm.*, 310, 90-100.
33. Ju, R.T.C.; Nixon, P.R.; Patel, M.V., (1995). Drug Release from Hydrophilic Matrixes 1. New Scaling Laws for Predicting Polymer and Drug Release Based on the Polymer Disentanglement Concentration and the Diffusion Layer. *J. Pharm. Sci.*, 84, 1455-1463.
34. Körner, A. Larsson, A.; Piculell, L.; Wittgren, B. (2005). Tuning the polymer release from hydrophilic matrix tablets by mixing short and long matrix polymers. *J. Pharm. Sci.*, 94, 759-769.
35. Apicella, A.; Cappello, B.; Del Nobile, M. A.; La Rotonda, M. I.; Mensitieri, G.; Nicolais, L. (1993) Poly(Ethylene oxide) (PEO) and different molecular weight PEO blends monolithic devices for drug release, *Biomaterials*, 14, 83-90.
36. Gao, P.; Skoug, J.W.; Nixon, P.R.; Ju, T.R.; Stemm, N.L.; Sung, K.C. (1996). Swelling of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. 2. Mechanistic study of the influence of formulation variables on matrix performance and drug release. *J. Pharm. Sci.*, 85, 732-740.

37. Neau, S.H.; Chow, M.Y.; Durrani, M.J. (1996) Fabrication and characterization of extruded and spheronized beads containing Carbopol 974P, NF resin. *Int. J. Pharm.*, 131, 47-55.
38. Shoichet, M. S. (2010). Polymer scaffolds for biomaterials applications. *Macromolecules*, 43, 581–591
39. Perale, G., Rossi, F., Sundstrom, E., Bacchiega, S., Masi, M., Forloni, G., et al. (2011). Hydrogels in spinal cord injury repair strategies. *ACS Chemical Neuroscience*, 2, 336–345
40. Harwood, R.J. (2003). Hypromellose. En: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 4^a Edición. (R.C. Rowe, P.J. Sheskey y P.J. Weller, Eds.), American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, Londres, 297- 300.
41. J. Siepmann, R. A. Siegel, M. J. Rathbone. (2012). *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. Springer.
42. Kumar NJ, Ravikumar MN, Domb AJ (2001) Biodegradable block copolymers. *Adv Drug Deliv Rev*, 53, 23–44.
43. Tahara, K., Yamamoto, K., and Nishihata, T. (1995), Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910, *J. Controlled Release*, 35, 59 – 66.
44. Remington Gennaro Alfonso. (2003). *Farmacia*, Volumen 2. Ed. Médica Panamericana,
45. COLORCON 2019. [En línea], disponible en <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/download/677/2063/34?method=view>
46. Rowe, Raymond C., Sheskey y Paul J., (2005). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. APhA. Sexta edición.
47. Dow Commercial Information. (2000). Using methocel cellulose ethers for controlled release of drugs in hydrophilic matrix systems. USA: The Dow Chemical Company; 1–36.
48. Viridén A, Larsson A, Wittgren B. (2010). The effect of substitution pattern of HPMC on polymer release from matrix tablets. *Int J Pharm.*, 389, 147–56.
49. Sigma Aldrich (7 Enero 2019). Recuperado de :
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c5678?lang=en®ion=US>

50. Prajapati VD, Jani GK, Moradiya NG, Randeria NP. (2013). Pharmaceutical applications of various natural gums, mucilages and their modified forms. *Carbohydr Polym.*, 92(2), 1685–99.
51. Melia CD. (1991). Hydrophilic matrix sustained-release systems based on polysaccharide carriers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.*, 8(4), 395–421.
52. Rana V, Rai P, Tiwary AK, Singh RS, Kennedy JF, Knill CJ. (2011). Modified gums: Approaches and applications in drug delivery. *Carbohydr Polym.*, 83(3), 1031–47.
53. Bhardwaj T, Kanwar M, Lal R, Gupta A. (2000). Natural gums and modified natural gums as sustained-release carriers. *Drug Dev Ind Pharm.*, 26(10), 1025–38.
54. Jeanes AR et al. (1961). Polysaccharide B-1459: a new hydrocolloid polyelectrolyte produced from glucose by bacterial fermentation. *J Appl Polym Sci*, 5(17), 519–526.
55. Godet P. (1973). Fermentation of polysaccharide gums. *Process Biochem*, 8(1), 33.
56. S.W. Cui, Y. Wu, H. Ding, (2013). The range of dietary fibre ingredients and a comparison of their technical functionality. *Food Science, Technology and Nutrition*, 96-119.
57. L.A. Loureiro dos Santos, (2017). *Natural Polymeric Biomaterials: Processing and Properties*. Reference Module in Materials Science and Materials Engineering, Elsevier.
58. Liew CV et al. (2006). Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *Int J Pharm*, 309(1–2), 25–37.
59. González Alvarado Gisley M. (2009), Estabilidad e intercambio de iones calcio en geles de alginato. (Tesis de licenciatura). Instituto Tecnológico de Durango. Victoria de Durango, Dgo.
60. Holte O et al. (2003). Sustained release of water-soluble drug from directly compressed alginate tablets. *Eur J Pharm Sci*, 20(4–5), 403–407.
61. Hodsdon AC, Mitchell JR, Davies MC, Melia CD. (1995). Structure and behavior in hydrophilic matrix sustained-release dosage forms. 3. The influence of pH on the sustained-release performance and internal gel structure of sodium alginate matrices. *J Control Release*, 33(1), 143–52.
62. Anderson DM, Brydon WG, Eastwood MA, Sedgwick DM. (1991). Dietary effects of sodium alginate in humans. *Food Addit Contam*, 8(3), 237–248.
63. J. Siepmann, N.A. Peppas. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *En: Advanced Drug Delivery Reviews*. 48; 139

64. P. Colombo, R. Bettini, N.A. Peppas. (1999). Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. En: *Journal of Controlled Release*, 61; 83
65. Hanley S, Brown J, Timmins P. (2013). Investigation into the potential for prodrug hydrolysis within a hydrated HPMC matrix. APS Pharm Sci Meeting, Edinburgh.
66. Jamzad S., Tutunji L., Fassihi R., (2005). Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 292 (23), 75-85.
Recuperado desde:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517304006465>)
67. Timmins P, Delargy AM, Howard JR. (1997). Optimization and characterization of a pH independent extended-release hydrophilic matrix tablet. *Pharm Dev Technol.*, 2(1), 25–31.
68. Richardson, J.C., Bowtell, R.W., Mader, K., Melia, C.D., (2005). Pharmaceutical applications of magnetic resonance imaging (MRI). *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57, 1191–1209.
69. Pygall, S.R., Kujawinski, S., Timmins, P., Melia, C.D., (2009). Mechanisms of drug release in citrate buffered HPMC matrices. *Int. J. Pharm.* 370, 110–120.
70. Williams, H.D., Ward, R., Hardy, I.J., Melia, C.D., (2009). The extended release properties of HPMC matrices in the presence of dietary sugars. *J. Control. Release* 138, 251–259.
71. Williams, H.D., Ward, R., Culy, A., Hardy, I.J., Melia, C.D., (2010). Designing HPMC matrices with improved resistance to dissolved sugar. *Int. J. Pharm.* 401, 51–59.
72. Konrad, R., Christ, A., Zessin, G., Cobet, U., (1998). The use of ultrasound and penetrometer to characterize the advancement of swelling and eroding fronts in HPMC matrices. *Int. J. Pharm.* 163, 123–131.
73. Kazarian, S.G., Van der Weerd, J., (2008). Simultaneous FTIR spectroscopic imaging and visible photography to monitor tablet dissolution and drug release. *Pharm. Res.* 25, 853–860
74. Li, W.Y., Woldu, A., Araba, L., Winstead, D., (2010). Determination of water penetration and drug concentration profiles in HPMC-based matrix tablets by near infrared chemical imaging. *J. Pharm. Sci.* 99 (7), 3081–3088.
75. Colombo P, Bettini R, Santi P, De Ascentiis A, Peppas N. (1996). Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. *J Control Release*, 39, 231–7.
76. Bettini R, Colombo P, Massimo G, Catellani P. L. y Vitali T., (1994). Swelling and drug release in hydrogel matrices: polymer viscosity and matrix porosity effects, *J Pharmaceutical Sciences*, 2, 213-219

77. Timmins P, Delargy AM, Howard JR. (1997). Optimization and characterization of a pH independent extended-release hydrophilic matrix tablet. *Pharm Dev Technol.*, 2(1), 25–31.
78. Yin X, Li H, Guo Z, Wu L, Chen F, de Matas M, Shao Q, Xiao T, York P, He Y, Zhang J. (2013). Quantification of swelling and erosion in the controlled release of a poorly water-soluble drug using synchrotron X-ray computed microtomography. *AAPS J.*, 15(4), 1025-34.
79. Viriden A, Wittgren B, Andersson T, Larsson A. (2009). The effect of chemical heterogeneity of HPMC on polymer release from matrix tablets. *Eur J Pharm Sci.*, 36, 392–400.
80. Yang L, Johnson B, Fassihi R. (1998). Determination of continuous changes in the gel layer thickness of poly(ethylene oxide) and HPMC tablets undergoing hydration: a texture analysis study. *Pharm Res.*, 15(12), 1902–6.
81. Pillay V, Fassihi R. (2000). A novel approach for constant rate delivery of highly soluble bioactives from a simple monolithic system. *J Control Release.*, 67, 67–78.
82. Melia CD, Binns JS, Davies MC. (1990). Polymer hydration and drug distribution within the gel layer of hydrophilic matrix devices during drug release. *J Pharm Pharmacol.*, 42, 125.
83. Rajabi-Siahboomi AR, Bowtell, Mansfi eld P, Henderson A, Davies MC, Melia CD. (1994). Structure and behavior in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 2. NMR-imaging studies of dimensional changes in the gel layer and core of HPMC tablets undergoing hydration. *J Control Release.*, 31, 121–8.
84. Narasimhan B, Snaar JEM, Bowtell RW, Morgan S, Melia CD, Peppas NA. (1999). Magnetic resonance imaging analysis of molecular mobility during dissolution of poly(vinyl alcohol) in water. *Macromolecules.*, 32, 704–10.
85. Ashraf M, Iuorno VL, Coffin-Beach D, Anderson Evans C, Augsburger LL. (1994). A novel magnetic resonance (NMR) imaging method for measuring the water front penetration rate in hydrophilic polymer matrix capsule plugs and its role in drug release. *Pharm Res.*, 11, 733–7.
86. Gao P, Meury RH. (1996). Swelling of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. 1. Characterization of swelling using a novel optical imaging method. *J Pharm Sci.*, 85, 725–31.
87. Van der Weerd J, Kazarian SG. (2004). Combined approach of FTIR imaging and conventional dissolution test applied to drug release. *J Control Release.*, 98, 295–305.

88. Coutts-Lendon CA, Wright NA, Mieso EV, Koenig JL. (2003). The use of FTIR imaging as an analytical tool for the characterization of drug delivery systems. *J Control Release*, 93, 223–48.
89. Bettini R, Colombo P, Massimo G, Catellani PL, Vitali T. (1994). Swelling and drug release in hydrogel matrices: polymer viscosity and matrix porosity effects. *Eur J Pharm Sci.*, 2, 213–9.
90. Colombo P. (1993). Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. *Adv Drug Deliv Rev.*, 11, 37–57.
91. Colombo P, Bettini R, Catellani PL, Santi P, Peppas NA. (1999). Drug volume fraction profile in the gel phase and drug release kinetics in hydroxypropylmethyl cellulose materials containing soluble drug. *Eur J Pharm Sci.*, 9, 33–40.
92. Bowtell RW, Sharp JC, Peters A, Mansfield P, Rajabi-Siahboomi AR, Davies MC, Melia CD. (1994). NMR microscopy of hydrating matrix pharmaceutical tablets. *Magn Reson Imaging.*, 12, 361–4.
93. Metz H, Mäder K. (2008). Benchtop-NMR and MRI - a new analytical tool in drug delivery research. *Int J Pharm.*, 364, 170–5.
94. Nott KP. (2010). Magnetic resonance imaging of tablet dissolution. *Eur J Pharm Biopharm.*, 74, 78–83.
95. Rajabi-Siahboomi AR, Bowtell RW, Mansfield P, Davies MC, Melia CD. (1996). Structure and behavior in hydrophilic matrix sustained release dosage forms. 4. Studies of water mobility and diffusion coefficients in the gel layer of HPMC tablets using NMR imaging. *Pharm Res.*, 13, 376–80.
96. Baumgartner S, Lahajnar G, Sepe A, Kristl J. (2005). Quantitative evaluation of polymer concentration profile during swelling of hydrophilic matrix tablets using H-1 NMR and MRI methods. *Eur J Pharm Biopharm.*, 59(2), 299–306.
97. Fyfe CA, Grondy H, Blazek-Welsh AI, Chopra SK, Fahie BJ. (2000). NMR imaging investigations of drug delivery devices using a flowthrough USP dissolution apparatus. *J Control Release.*, 654 (68), 73–83.
98. Melia CD, Marshall P, Stark P, Cunningham S, Kinahan A, Devane J. (1997). Investigating *in vitro* drug release mechanisms inside dosage forms. Monitoring liquid ingress in HPMC hydrophilic matrices using confocal microscopy. In: Young D, editor. *In vitro-in vivo correlations*. New York, NY: Plenum.
99. Bajwa GS, Hoebler K, Sammon C, Timmins P, Melia CD. (2006). Microstructural imaging of early gel layer formation in HPMC matrices. *J Pharm Sci.*, 95(10), 2145–57.

100. Kazarian SG y Van der Weerd J. (2008). Simultaneous FTIR spectroscopic imaging and visible photography to monitor tablet dissolution and drug release. *Pharm Res.*, 25(4), 853–60.
101. Hardy IJ, Windberg-Baarup A, Neri C, Byway PV, Booth S, Fitzpatrick S. (2007). Modulation of drug release kinetics from hydroxypropyl methyl cellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone. *Int J Pharm.*, 1–2(7), 246–253.
102. Li W, Woldy A, Araba L, Winstead D. (2010). Determination of water penetration and drug concentration profiles in HPMC-based matrix tablets by near infrared chemical imaging. *J Pharm Sci.*, 99(7), 3081–8.
103. Avelle P, Pygall SR, Gower N, Midwinter A. (2011). The use of in situ near infrared spectroscopy to provide mechanistic insights into gel layer development in HPMC hydrophilic matrices. *Eur J Pharm Sci.*, 43(5), 400–8
104. Avelle P, Pygall SR., Pritchard J, Jastrzemska A. (2013). Interrogating erosion-based drug liberation phenomena from hydrophilic matrices using near infrared (NIR) spectroscopy, *Eur J Pharm Sci.*, 48(1–2), 72-79,
105. Kazarian SG, Chan KLA. (2003). “Chemical Photography” of drug release. *Macromolecules.*, 36, 9866–72.
106. Van der Weerd J, Kazarian SG. (2004). Combined approach of FTIR imaging and conventional dissolution tests applied to drug release. *J Control Release.*, 98, 295–305.
107. Kazarian SG, van der Weerd J. (2008). Simultaneous FTIR spectroscopic imaging and visible photography to monitor tablet dissolution and drug release. *Pharm Res.*, 25(4), 853–60.
108. Laity PR, Cameron RE. (2010). Synchrotron X-ray microtomographic study of tablet swelling. *Eur J Pharm Biopharm.*, 75(2), 263–76.
109. Laity PR, Mantle MD, Gladden LF, Cameron RE. (2010). Magnetic resonance imaging and x-ray microtomography studies of a gel-forming tablet formulation. *Eur J Pharm Biopharm.*, 74(1), 109–19.
110. Reza M.S., Quadir M.A., Haider S.S., (2003). Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 6(2), 282–291.
111. Viriden A., Wittgren B., Larsson A., (2009). Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 36(2–3), 297–309.
112. Kumar, S. M., Chandrasekar, M. N., Gopinath, R., Srinivasan, R., Nanjan, M. J., & Suresh, B. (2007). In Vitro and In Vivo Studies on HPMC-K-100 M Matrices Containing Naproxen Sodium. *Drug Delivery*, 14(3), 163-169. doi:10.1080/10717540601098682

113. Bravo S. A., Lamas M. C. Salomon C. J. (2004), Swellable Matrices for the Controlled-Release of Diclofenac Sodium: Formulation and In Vitro Studies. *Pharmaceutical Development and Technology* 9(1), 75-83.
114. Sankalia J.M., Sankalia M.G., Mashru R.C. (2008). Drug release and swelling kinetics of directly compressed glipizide sustained-release matrices: establishment of level A IVIVC, *J. Control. Release*, 129(1), 49–58.
115. Khurahashi, H., Kami, H., Sunada, H., (1996). Influence of physicochemical properties on drug release rate from Hydroxypropylmethylcellulose matrices. *Chem. Pharm. Bull.*, 44, 829–832.
116. Campos-Aldrete, M. E. & Villafuerte-Robles, L. (1997). Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 43, 173-178.
117. Nellore, R. V., Singh Rekhi, G., Hussain, A. S., Tillman, L. G. & Augsburger, L. L. (1998). Development of metoprolol tartrate extended-release matrix tablet formulations for regulatory policy consideration. *Journal of Controlled Release*, 50, 247-256
118. National Center for Biotechnology Information, ficha técnica de Alginato de sodio. Recuperado de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-alginate>
119. National Center for Biotechnology Information, ficha técnica de carmelosa de sodio. Recuperado de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carmellose-sodium>
120. Cui S.W., Wu Y., Ding H., (2013). The range of dietary fibre ingredients and a comparison of their technical functionality. *Food Science, Technology and Nutrition*, 96-119.
121. Brady J.E., Dürig T., Shang S.S., en: Qiu Y., Chen Y., Zhang G., Yu L., Mantri R. V. W. (Editors.), (2009). *Developing Solid Oral Dosage Forms Pharmaceutical Theory&Practice*, Esselvier, New York.
122. Wen, H. and Park, K. (2011). *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice*, Wiley.
123. Ghori, M. U., Conway, B. R., (2015). Effect of viscosity on swelling, dissolution and compaction properties of hypromellose matrices. In-*Proceedings of CRS Annual meeting & Exposition*.
124. Wen, H. and Park, K. (2011). *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice*, Nueva Jersey, USA: Wiley.

125. Dow información de excipientes.
Recuperado de:
http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_08e5/0901b803808e5f58.pdf?filepath=dowwolff/pdfs/noreg/198-02289.pdf&fromPage=GetDoc
126. Sarkar, N. y Walker, L. (1995). Hydration—dehydration properties of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *Carbohydrate Polymers*, 27, 177-185.
127. Ranga Rao K.V., Padmalatha Devi K., (1988). Swelling controlled-release systems: recent developments and applications, *Int. J. Pharm.*, 48(1–3), 1–13.
128. Talukdar M.M., Michoel A., Rombaut P., Kinget R., (1996). Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behaviour, *Int. J. Pharm.*, 129 (1–2), 233–241.
129. Viriden A., Wittgren B., Andersson T., Larsson A., (2009), The effect of chemical heterogeneity of HPMC on polymer release from matrix tablets, *Eur. J. Pharm.Sci.*, 36 (4–5), 392–400.
130. Viridén A., Wittgren B., Larsson A., (2011). The consequence of the chemical composition of HPMC in matrix tablets on the release behaviour of model drug substances having different solubility, *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 77(1), 99–110.
131. Ghori, M. U., & Conway, B. R. (2015). Hydrophilic Matrices for Oral Control Drug Delivery. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 3(5), 103-109.