



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUIMICA**

**"FORMULACION DE ALENDRONATO SODICO EN  
TABLETAS DE 70mg DE LIBERACION INMEDIATA"**

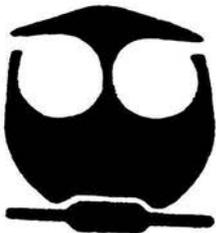
**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE**

**QUIMICA FARMACEUTICA - BIOLOGA**

**P R E S E N T A**

**ADRIANA OVIEDO PACHECO**



**MEXICO, D.F. EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA**

**2004**



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: MA. DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

VOCAL: FRANCISCO GARCÍA OLIVARES

SECRETARIO: MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

1ER. SUPLENTE: EDUARDO JIMÉNEZ LEYVA

2DO. SUPLENTE: MARTÍN RUEDA ESPINOSA

ESTE TRABAJO SE LLEVÓ A CABO EN LOS LABORATORIOS DEL GRUPO INDUSTRIAL FARMEX S.A. DE C.V.

ASESORA: MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

SUPERVISORA TÉCNICA: ROSALBA MÉNDEZ RANGEL

SUSTENTANTE: ADRIANA OVIEDO PACHECO



Handwritten signatures of the three individuals listed: Esther Hernández Jiménez, Rosalba Méndez Rangel, and Adriana Oviedo Pacheco.

## *DEDICATORIA*

A las seis persona que han estado a lo largo  
de mi trayectoria, animando los momentos  
dificiles y alegrando mi camino con su  
presencia.

A ellos que representan mi vida.

Mil gracias.

## *AGRADECIMIENTOS*

A DIOS; que me concedió estar presente en este momento, con todas las personas que amo y por la vida que tengo.

A mis padres Angel y Adriana; por enseñarme a ser como soy, por permitirme crecer en un ambiente hermoso y por darme todo su amor.

A mi padrino Arnulfo; por todo el amor y apoyo que me ha dado desde siempre.

A mis hermanas Mariana, Marcela y Analuisa; por estar conmigo siempre, en las buenas y en las malas.

A mis amigos Brenda, Sergio, Berenice, Isaac, Nadine, Marco, Orlando y Abraham; por ser como son y por demostrarme que represento algo importante en su vida.

A la Universidad Nacional Autónoma de México; por acogerme durante todo este tiempo y por enseñarme la importancia de querer ser cada día mejor.

A la Dra. Alpízar; por las clases tan divertidas que me dio, por ser una amiga para mí sin darse cuenta, por todas las enseñanzas y consejos que dejó en mí.

A la maestra Esther, por apoyarme en la trayectoria de este trabajo y por todas sus enseñanzas.

A Rosalba; por ser mi amiga y por todos sus consejos.

A Carlos, Paty y Pablo; por aceptar ser amigos míos y de mi familia y por su ejemplo de fortaleza ante las adversidades.

A cada persona con la que he convivido en algún momento de mi vida y que por falta de memoria no mencioné; por cruzarse en mi camino y enseñarme que todas las personas son valiosas porque siempre me dejaron algo que me ayudó a crecer cada día más.

A todos ...

*...GRACIAS !!!!!*

**FORMULACIÓN DE ALENDRONATO SÓDICO EN TABLETAS DE 70 mg DE  
LIBERACIÓN INMEDIATA**

**ÍNDICE**

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA .....	5
INTRODUCCIÓN .....	7
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>10</b>
LA DESCALCIFICACIÓN Y SU REPERCUSIÓN EN EL SER HUMANO .....	10
1.1 EL HUESO .....	10
1.1.1 <i>El Hueso y su composición</i> .....	10
1.1.2 <i>Fijación del calcio, formación y resorción de hueso</i> .....	12
1.1.3 <i>La osteoporosis</i> .....	13
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>16</b>
LOS BISFOSFONATOS Y SU ACTIVIDAD DENTRO DEL ORGANISMO .....	16
2.1 LOS BISFOSFONATOS .....	16
2.1.1 <i>Estructura general</i> .....	17
2.1.2 <i>Relación estructura-actividad</i> .....	18
2.1.3 <i>Efecto de los bisfosfonatos sobre la actividad de los osteoclastos</i> .....	19
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>22</b>
EL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO .....	22
3.1 TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA .....	22
3.1.1 <i>Preformulación</i> .....	23
3.1.2 <i>Formulación</i> .....	23
3.1.3 <i>Optimización</i> .....	24
3.1.4 <i>Estabilidad</i> .....	24
3.1.5 <i>Escalamiento</i> .....	24
3.2 FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS .....	24
3.2.1 <i>Definición de tableta</i> .....	24
3.2.2 <i>Métodos generales de compresión (compresión directa)</i> .....	25
3.2.3 <i>Operaciones unitarias involucradas</i> .....	26
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>37</b>
CONSIDERACIONES BIOFARMACÉUTICAS .....	37
4.1 BIODISPONIBILIDAD .....	37
4.2 FACTORES LIMITANTES DE LA ABSORCIÓN .....	38
4.2.1 <i>Disgregación</i> .....	39
4.2.2 <i>Disolución</i> .....	40
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>42</b>
DESARROLLO EXPERIMENTAL .....	42
OBJETIVOS .....	42
I. OBJETIVO GENERAL .....	42
II. OBJETIVOS PARTICULARES .....	42
HIPÓTESIS .....	43
5.1 CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO .....	43
5.1.1 <i>Determinación de morfología</i> .....	43

5.1.2	Determinación del punto de fusión.....	44
5.1.3	Compatibilidad con excipientes.....	44
5.1.4	Estudio de estabilidad.....	45
5.1.5	Características reológicas del principio activo.....	45
5.1.6	Distribución de tamaño de partícula.....	47
5.1.7	Determinación de higroscopicidad.....	48
5.1.8	Perfil de solubilidad.....	49
5.1.8.1	Solubilidad.....	49
5.2	FORMULACIÓN.....	50
5.2.1	Establecimiento de especificaciones.....	50
5.2.2	Pruebas de Formulación.....	51
<b>CAPÍTULO 6</b>	.....	<b>53</b>
<b>RESULTADOS Y ANÁLISIS EXPERIMENTALES</b>	.....	<b>53</b>
6.1	CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	53
6.1.1	Determinación de morfología.....	53
6.1.2	Determinación del punto de fusión.....	54
6.1.3	Compatibilidad con excipientes.....	54
6.1.4	Características reológicas del principio activo.....	55
6.1.5	Distribución de tamaño de partícula.....	56
6.1.6	Determinación de higroscopicidad.....	57
6.1.7	Perfil de solubilidad.....	58
6.2	FORMULACIÓN.....	58
6.3	CONCLUSIONES.....	62
	ANEXOS.....	63
	BIBLIOGRAFÍA.....	67

### JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Uno de los problemas presentes en la gran mayoría de las mujeres que han vivido los estragos de la menopausia es la descalcificación de los huesos, y por ende el advenimiento de la osteoporosis, ésta es una enfermedad que se presenta debido a que la actividad resorptiva de los osteoclastos comienza a aumentar, impidiendo que se forme hueso nuevo y provocando así el adelgazamiento del mismo y su posible fractura.

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto en la cual la baja masa ósea y la longitud reducida de los huesos dan lugar a un alto riesgo de fracturas.

Aproximadamente el 40-50% de mujeres de más de 50 años de edad (etapa postmenopáusicas) presentan severas fracturas relacionadas con la osteoporosis, mermando así su vida productiva.

Generalmente las zonas más afectadas del cuerpo, en cuanto a fracturas se refiere, son los tobillos, la cadera y la espina dorsal.

La mayoría de las veces es casi imposible recuperar la estructura anterior del hueso, si no se lleva un programa de recuperación especial, pues la calcificación de los mismos en las personas que padecen esta enfermedad es casi nula si no se le ayuda de alguna manera al organismo.

En cuanto a fracturas de tobillo se refiere, se ha estimado que del 10-20% de muertes han sido ocasionadas por fracturas de este tipo y más del 33% de los pacientes requieren cuidados especiales durante tiempo prolongado<sup>4</sup>. Las fracturas de columna vertebral son también un problema importante, todo esto efecto de la osteoporosis.

Se ha visto que los bisfosfonatos son compuestos que poseen actividad antiresorptiva, ya que se unen a la hidroxapatita del hueso impidiendo que los osteoclastos actúen de forma perjudicial, es decir, descalcificando el hueso.

Actualmente podemos encontrar medicamentos que contienen como principio activo el Alendronato sódico, perteneciente a los compuestos antes mencionados, en presentaciones de 5, 10 y 35 mg; sin embargo, en los últimos años se ha desarrollado la presentación en tabletas de 70mg.

A pesar de la enorme ayuda que brindan los bisfosfonatos como antiresorptivos, presentan un gran problema, pues resultan muy irritantes para el tracto gastrointestinal y generalmente, si el paciente no sigue las instrucciones de medicación correspondientes al pie de la letra, provocan efectos secundarios

graves, tales como gastritis, úlcera gástrica, entre otras. De ahí la necesidad de encontrar alternativas de administración que eviten dañar en exceso al tracto gastrointestinal.

Una de las ventajas de administrar las tabletas de 70 mg es que sólo se necesita esta dosis única a la semana y, por consiguiente, se disminuye la incidencia del medicamento en la mucosa gástrica.

Estudios han comprobado que bastan 10 mg al día para inhibir la actividad de los osteoclastos y se encontró que al administrar una dosis de 70 mg a la semana, es suficiente para satisfacer el requerimiento de principio activo durante una semana, incluso en formas farmacéuticas de liberación inmediata como en este caso.

En el presente trabajo se busca desarrollar la formulación de una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata para la administración de Alendronato sódico en dosis de 70 mg, con el fin de ayudar al cada vez mayor número de personas que padecen esta enfermedad, brindándoles un tratamiento alternativo debido a su costo menor al del medicamento innovador, pero sobre todo para tratar de evitar los efectos secundarios, dañinos para el tracto gastrointestinal debido a la incidencia del medicamento en el mismo.

## INTRODUCCIÓN

Como se verá en el Capítulo 1, las diversas actividades, características ambientales y sustancias a las que está sometido el ser humano, han contribuido a que en los últimos años se haya acrecentado el problema de la osteoporosis, sobre todo en las mujeres post-menopáusicas.

Esta es una enfermedad provocada entre otras causas, por la falta de estrógenos, y por consiguiente, la descompensación metabólica en todo el organismo, que da como resultado el desequilibrio del mismo.

Cuando el organismo altera su funcionamiento, se presentan enfermedades que, en algunos casos son irreversibles. En este caso, se habla de una enfermedad que afortunadamente, si se detecta a tiempo y se trata con el medicamento y cuidados adecuados, puede combatirse por completo.

Existen varias formas de atacar esta enfermedad entre las cuales se encuentran el tratamiento con estrógenos, calcitonina, sales fluoradas e ipriflavona. De las opciones mencionadas, únicamente los estrógenos han presentado una clara eficacia para aumentar la masa ósea tanto en tobillos como en columna vertebral y reducir la incidencia de fracturas. Sin embargo, el organismo ha presentado muy poca tolerancia, pues ha aumentado el riesgo en las pacientes de sufrir cáncer de mama y endometrio.

Resulta contradictorio atacar un problema y estar al mismo tiempo provocando otro de igual o mayor magnitud, es por eso que varios investigadores han buscado otras alternativas para el tratamiento de la osteoporosis. Gracias a esto, se encontró un grupo de compuestos eficaces para disminuir la actividad de los osteoclastos y por consiguiente permitir que aumente la masa ósea.

En el Capítulo 2 se mencionan generalidades de este grupo de compuestos llamados "bisfosfonatos", que son eficaces para tratar el adelgazamiento crónico de la masa ósea. Sus propiedades se deben principalmente a los grupos funcionales que presentan.

Los bisfosfonatos son compuestos sintéticos, análogos estables del pirofosfato y caracterizados por tener un enlace P-C-P que les permite brindar parte de las propiedades que proporcionan al ser humano.

El Alendronato sódico es una sal derivada del ácido alendrónico, que como ya se mencionó, pertenece a la familia de los bisfosfonatos, esta familia consta de varios compuesto de estructura similar, tales como el Etidronato, Clodronato,

Pamidronato, Alendronato, Risedronato e Ibandronato, presentando los últimos cuatro, una mayor actividad fisiológica.

Estos compuestos son importantes porque tienen la propiedad de inhibir la acción resortiva de los osteoclastos, células óseas que en condiciones óptimas permiten el equilibrio entre el hueso nuevo y el desgastado.

De la gran gama de bisfosfonatos existentes, el Alendronato ha presentado las cifras más convincentes en el tratamiento de esta enfermedad. Es por eso que en el presente trabajo se hablará del desarrollo de un medicamento que contenga como principio activo, precisamente el Alendronato Sódico.

El Capítulo 3 se apega más a lo que realmente se está estudiando en este proyecto, ya que veremos que, para que un compuesto que muestra un efecto biológico pueda llegar al consumidor final, se llevan a cabo una serie de actividades para obtener un medicamento con características definidas de calidad, efectividad terapéutica, seguridad, estabilidad, etc. Para ello se requiere la participación coordinada de especialistas en diversas áreas.

Desde el punto de vista del área farmacéutica, el desarrollo de un medicamento consiste en el diseño de la forma farmacéutica con la dosis y tipo de liberación requerida que cumpla con especificaciones compendiales de calidad, que sea aceptada por parte del paciente y el médico, y que sea viable su producción a escala industrial. A pesar de que el área farmacéutica debe encargarse todo esto, el área de desarrollo cuenta con varias divisiones que se limitan a ciertas funciones dentro de la obtención de una formulación, un medicamento y la estabilidad del mismo, es por tal motivo que el presente trabajo se apega únicamente al desarrollo de la formulación del medicamento.

El Capítulo 4 explica parte de las bases biofarmacéuticas necesarias para la elección de la dosis, de la forma farmacéutica y de la frecuencia de dosificación que se tomarán en cuenta para la formulación del medicamento. El fin primordial al diseñar y desarrollar un medicamento es lograr una liberación eficiente en el sitio de acción para alcanzar la respuesta terapéutica esperada y minimizar efectos colaterales.

Además es muy importante tomar en cuenta que en una formulación los distintos excipientes, tipos de recubrimientos (en su caso), vehículos, otros ingredientes activos, diseño de la forma farmacéutica y método de manufactura son factores que pueden afectar la liberación, disolución o estabilidad del fármaco en el sistema biológico y con ello influir en la eficacia y/o seguridad del medicamento.

Es lógico pensar que este proyecto requirió un largo trabajo dentro del laboratorio cuya metodología se presenta en el Capítulo 5 y los correspondientes resultados se encuentran en el Capítulo 6.

# **CAPÍTULO 1**

*LA DESCALCIFICACIÓN Y SU  
REPERCUSIÓN EN EL SER HUMANO*

## CAPÍTULO 1

# LA DESCALCIFICACIÓN Y SU REPERCUSIÓN EN EL SER HUMANO

## 1.1 EL HUESO

### 1.1.1 El Hueso y su composición

El hueso es una estructura un tanto compleja pues es un tipo especial de tejido conjuntivo (matriz orgánica), formado por cristales microscópicos de fosfatos de calcio, en particular hidroxapatitas  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  dentro de una matriz de colágena.

La colágena, a su vez, está organizada en una forma tridimensional compleja, además, el hueso se constituye por un medio gelatinoso homogéneo denominado sustancia fundamental, compuesta de líquido extracelular mas proteoglicanos, especialmente condroitín-sulfato y ácido hialurónico que, entre otras cosas, ayudan a controlar el depósito de sales de calcio (7).

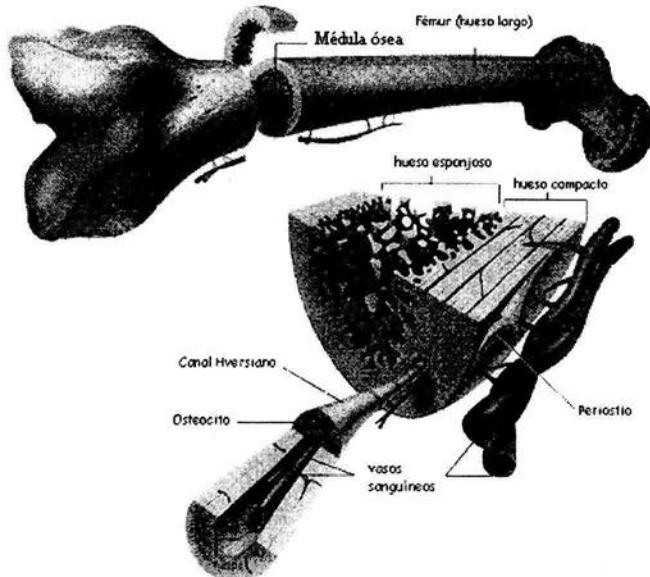


Fig. 1 Esquema del hueso

La mayor parte de los huesos está constituida por una capa exterior de hueso compacto que rodea hueso trabecular, y en muchos casos, cavidad de médula ósea.

Debido a su alto contenido de calcio y fosfato, el hueso tiene función importante en la homeóstasis del calcio, ya que protege órganos vitales, y la rigidez que proporciona permite la locomoción y el soporte de cargas en contra de la gravedad<sup>7</sup>.

El hueso está formado por varios tipos de células que juegan un papel fundamental en el funcionamiento del hueso, los osteoblastos y osteoclastos están relacionados principalmente con la formación y resorción del hueso.

Los osteoblastos son células formadoras de hueso derivadas de precursores de las células del estroma que se encuentran en las superficies externas de los huesos y en las cavidades óseas; secretan cantidades grandes de colágena tipo I, otras proteínas de la matriz ósea y fosfatasa alcalina; se diferencian en osteocitos que son células redondas rodeadas por una matriz de hueso que se encuentran en las lagunas óseas, su principal función es intercambiar el calcio iónico con el LEC.

Los osteoclastos son células multinucleares que erosionan y resorben hueso formado previamente; son derivadas de células progenitoras hematopoyéticas a través de monocitos. Se fijan al hueso por extensiones de la membrana que rodea un área aislada entre el hueso y una porción del osteoclasto.

El hueso se compone de una recia matriz orgánica que se fortalece notablemente por depósitos de sales de calcio. El hueso compacto está compuesto en un 30 % de su peso por matriz y en un 70% por sales.

El hueso neoforado puede tener un porcentaje considerablemente mayor de matriz.

La matriz orgánica del hueso está compuesto en un 50 a 95 % por colágeno, y el resto es un medio gelatinoso homogéneo denominado sustancia fundamental.

Las fibras de colágeno se disponen primariamente siguiendo las líneas de fuerza tensional. Estas fibras confieren al hueso su gran resistencia a la tensión. La sustancia fundamental está compuesta de líquido extracelular mas proteoglucanos, especialmente condroitín-sulfato y ácido hialurónico. La función precisa de cada uno de ellos se desconoce, aunque ayudan a controlar el depósito de sales de calcio.

Las sales cristalinas que se depositan en la matriz orgánica del hueso están compuestas principalmente de calcio y fosfato. La principal sal cristalina es la hidroxapatita  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ .

### 1.1.2 Fijación del calcio, formación y resorción de hueso

Durante el transcurso de la vida existe resorción de hueso y formación de hueso nuevo de modo constante. El calcio en el hueso se recambia con un índice del 100% por año en lactantes y 18% en adultos <sup>(7)</sup>.

La remodelación del hueso es, de manera principal, un proceso local realizado en áreas pequeñas por poblaciones de células llamadas unidades de remodelación ósea.

En primer lugar, los osteoclastos absorben hueso, y luego, los osteoblastos depositan hueso nuevo en la misma área; este ciclo dura cerca de 100 días. El índice de renovación de hueso es de casi el 4% por año en el hueso compacto, y el 20 % en el hueso trabecular. La remodelación está relacionada, en parte, con las tensiones y esfuerzos impuestos sobre el esqueleto por la gravedad y otros factores, y es regulada por hormonas en la circulación sistémica y por factores de crecimiento.

Normalmente, excepto en los huesos en crecimiento, las tasas de depósito y de reabsorción de hueso son iguales entre sí, de tal manera que la masa ósea total permanece constante.

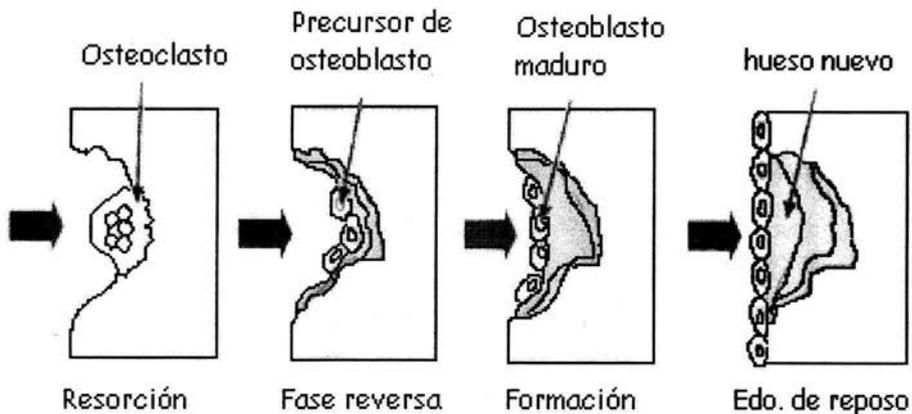


Fig. 2 Proceso de formación de hueso

Los osteoclastos habitualmente se encuentran en forma de masas pequeñas pero concentradas, y una vez que comienza a desarrollarse una masa de osteoclastos, suele fagocitar hueso durante unas tres semanas, excavando un

túnel de entre 0.2 y 1 milímetro de diámetro y varios milímetros de longitud. Al cabo de este tiempo los osteoclastos desaparecen y en lugar de ellos el túnel es invadido por osteoblastos; entonces comienza a desarrollarse hueso nuevo.

El depósito de hueso continúa durante varios meses, y el hueso nuevo se va depositando en sucesivas capas concéntricas (*Jamelas*) en las superficies internas de la cavidad hasta que se llena el túnel <sup>(8)</sup>.

El depósito de hueso nuevo cesa en el momento en el que el hueso comienza a invadir los vasos sanguíneos que riegan el área. El canal a través del cual discurren esos vasos, denominado *conducto de Havers*, es lo único que queda de la cavidad original. Cada nueva área de hueso depositada de esta manera se denomina *osteona* <sup>(8)</sup>.

El calcio se encuentra de tres formas en el organismo.

1) Aproximadamente 40% de calcio circula combinado con las proteínas plasmáticas y de esta forma no se difunde a través de la membrana capilar.

2) Aproximadamente el 10% del calcio se difunde a través de la membrana capilar pero está combinado con otras sustancias del plasma y los líquidos intersticiales (citrato o fosfato de una forma en que está ionizado).

3) El 50 % restante del calcio plasmático se difunde a través de la membrana capilar y está ionizado.

El calcio iónico es el que resulta importante para la mayor parte de las funciones del calcio sobre el corazón, el Sistema Nervioso y la formación de hueso <sup>(7)</sup>.

### 1.1.3 La osteoporosis

Como ya se vio, en condiciones normales, el hueso cuenta con osteoblastos y osteoclastos, cuya función es fijar el calcio y resorber el hueso viejo, respectivamente.

La osteoporosis es una enfermedad que ataca principalmente a las mujeres posmenopáusicas y en menor cantidad a los hombres, además puede inducirse por glucocorticoides. En esta enfermedad se ve modificada la actividad de los osteoclastos del hueso, aumentando y por ende, evitando que se forme hueso nuevo, además provocando con esto la delgadez del mismo y su posterior fractura.

Generalmente las zonas mas afectadas del cuerpo en cuanto a fracturas son los tobillos, la cadera y la espina dorsal, y después es casi imposible recuperar la estructura anterior del hueso pues la calcificación de los huesos en las personas que padecen esta enfermedad es casi nula.

La osteoporosis es un desorden multifactorial sistémico metabólico, principalmente caracterizado por un decremento en la resistencia y masa ósea. Su etiología involucra factores genéticos, ambientales, hormonales y nutricionales.

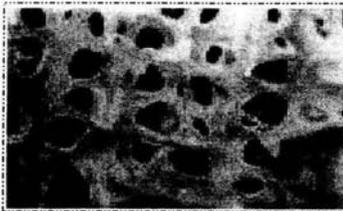


Fig.3 tejido de hueso sano

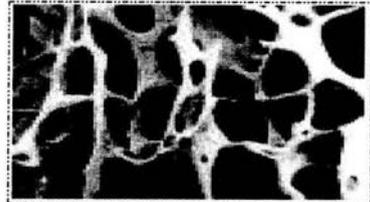


Fig.4 tejido de hueso con osteoporosis

Las fracturas de hueso relacionadas con la osteoporosis, particularmente fracturas de tobillo y columna vertebral, provocan dolor y están asociadas con un alto grado de mortalidad y decremento en la calidad de vida <sup>37</sup>.

La prevalencia de fracturas relacionadas con la osteoporosis posmenopáusica es muy alta, incluso más alta que los casos de problemas de infarto de miocardio, cáncer de mama, entre otros. Se ha visto que las fracturas durante la osteoporosis son tres veces más frecuentes en espina dorsal que en tobillos. Así, una persona que padece osteoporosis, además de sufrir los estragos ocasionados por las fracturas tienen que padecer también deformación de huesos, dolor, disminución en las actividades físicas y sociales, complicaciones respiratorias, dependencia de otras personas, etc.

Esta enfermedad resulta ser degenerativa si no se atiende a tiempo y con el tratamiento adecuado. Afortunadamente la tecnología y la ciencia han avanzado mucho en los últimos años y ahora es posible detectar estos trastornos a tiempo y antes de tener que lamentar pérdidas tan importantes para los pacientes como su libertad de movimiento y, en general su calidad de vida.

# **CAPÍTULO 2**

*LOS BISFOSFONATOS Y SU ACTIVIDAD*

*DENTRO DEL ORGANISMO*

## CAPÍTULO 2

### LOS BISFOSFONATOS Y SU ACTIVIDAD DENTRO DEL ORGANISMO

#### 2.1 LOS BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos son los inhibidores de la resorción ósea más efectivos. Estos compuestos son análogos del pirofosfato en los cuales el oxígeno en P-O-P ha sido reemplazado por un carbono para dar origen al enlace P-C-P<sup>(4)</sup>.

Los bisfosfonatos son estructuras químicas que como su nombre lo dice, están formadas por dos grupos fosfonato unidos por enlaces simples a átomos de carbono, además de que algunos de ellos contienen una amina primaria en uno de sus extremos. Esta estructura les confiere propiedades antiresortivas contra los osteoclastos del hueso, además, son análogos estables de compuestos que contienen pirofosfato<sup>(2)</sup>.

A principios de los años 60 Neuman y Fleisch,<sup>(2)</sup> estudiando los mecanismos de calcificación inducida por colágena, mostraron que fluidos del cuerpo, tal como el plasma y la orina, contiene inhibidores de la calcificación. Desde los años 30 se sabe que ciertas cantidades de polifosfato son capaces de actuar como ablandadores para inhibir la cristalización de las sales de calcio, tal como el carbonato de calcio, y propusieron que los compuestos de este tipo deben ser reguladores naturales de la calcificación bajo condiciones fisiológicas.

Fleisch y sus colegas mostraron que el pirofosfato inorgánico, una forma natural de pirofosfato, muy conocido por estar involucrado en buena parte de reacciones biosintéticas en el cuerpo, presente en el suero y la orina puede prevenir la calcificación uniéndose a cristales de hidroxiapatita. A partir de ésto postularon que el pirofosfato (PPi) es un agente que normalmente previene la calcificación de los tejidos blandos y regula la mineralización del hueso.

Al intentar aplicar el descubrimiento realizado, observaron que el pirofosfato y los polifosfatos solo funcionaron al ser dosificados vía parenteral, pues al administrarse oralmente, el pirofosfato y los polifosfatos fueron inactivos, debido a la hidrólisis del pirofosfato en el tracto gastrointestinal, probablemente por las fosfatasas presentes en las fibras de la mucosa.

Durante la búsqueda de análogos estables del pirofosfato, que tuvieran las mismas propiedades de antimineralización que el pirofosfato pero que fueran resistentes a la hidrólisis, se encontró que los bisfosfonatos podrían ser esa clase de compuestos que se buscaba.

Tal como el pirofosfato, los bisfosfonatos presentan una gran afinidad por los minerales del hueso y además se encontró que previenen la calcificación tanto in vitro como in vivo, y sobre todo presentaron actividad al ser administrados oralmente.

### 2.1.1 Estructura general

Los bisfosfonatos utilizados como inhibidores de la resorción ósea contienen dos grupos fosfonato unidos a un átomo de carbono, formando una estructura P-C-P, además, algunos presentan en su estructura un nitrógeno que puede estar unido a una cadena alquílica o a un heterociclo <sup>(2)</sup>.

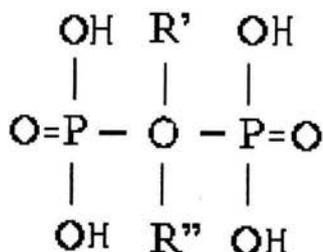


Fig. 5 Pirofosfato inorgánico (PPi)

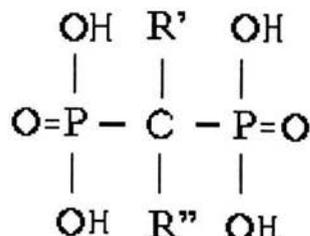


Fig. 6 Estructura general de los bisfosfonatos

Los bisfosfonatos difieren del pirofosfato en cuanto a que presentan un átomo de carbono en lugar del átomo de oxígeno, unido a dos grupos fosfato, lo cual le brinda a los bisfosfonatos estabilidad química y la capacidad de interactuar en medio ácido o con enzimas hidrolíticas .

### 2.1.2 Relación estructura-actividad

La gran relación estructura-actividad de algunos complejos indica que el farmacóforo requerido para la máxima actividad no sólo depende del grupo bisfosfonato sino también de los demás grupos funcionales que presentan.

La unión P-C-P es la responsable de la gran afinidad que presentan los bisfosfonatos por el esqueleto y permite un buen número de variaciones en la estructura basada en la sustitución del grupo R' y R'' del átomo de carbono.

La habilidad de los bisfosfonatos para unirse al mineral del hueso, previniendo tanto el crecimiento de los cristales como la disolución, aumenta cuando el grupo R' es un grupo hidroxilo (como el etidronato), debido a la habilidad de este bisfosfonato de quelar o enmascarar iones de calcio, mas por tener unión tridentada que por ser bidentada. Los bisfosfonatos previenen la calcificación por efectos celulares en los osteoclastos, en lugar de tener acción por mecanismos fisicoquímicos, como anteriormente se pensaba.

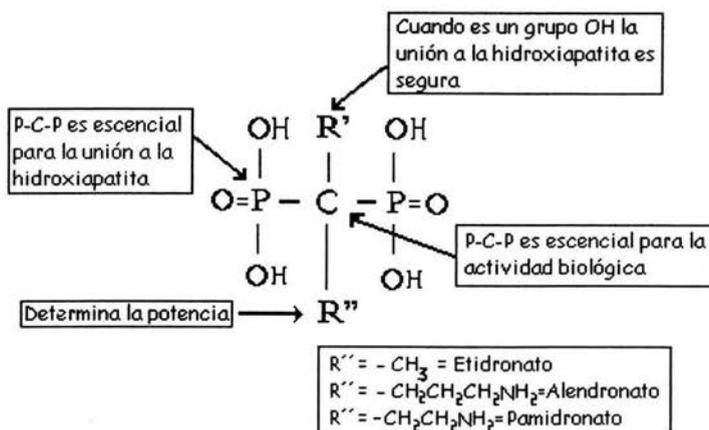


Fig.7 relación estructura actividad

Los bisfosfonatos pueden ser clasificados, por lo menos en dos grupos con diferentes modos de acción:

Primero, los bisfosfonatos muy parecidos al pirofosfato como el clodronato y etidronato pueden ser metabólicamente incorporados en los análogos no hidrolizables de ATP que pueden inhibir las enzimas dependientes de ATP intracelulares.

Segundo, los más potentes, ya que contienen nitrógeno en su estructura como el pamidronato, alendronato, risedronato e ibandronato, no son metabolizados de la misma manera que los anteriores, sino que pueden inhibir enzimas de la vía del mevalonato, previniendo la biosíntesis de compuestos de isopreno que son esenciales para la modificación postranslacional de pequeñas ATPasas.

La inhibición de la prenilación de proteína y la interrupción de la función de estas proteínas regulatorias, explican la pérdida de actividad de los osteoclastos y la inducción de apoptosis <sup>(2)</sup>.

En particular, los bisfosfonatos que en su estructura contienen un átomo de nitrógeno primario en la cadena alquímica (como el pamidronato y alendronato) han demostrado ser mas potentes en un orden de 10 – 100 veces que el etidronato y clodronato.

### 2.1.3 Efecto de los bisfosfonatos sobre la actividad de los osteoclastos

Tanto la resorción como la formación del hueso está manifestándose constantemente en el esqueleto como parte normal de su función, durante el cual paquetes de hueso son destruidos y reconstituídos. A este proceso se le llama remodelación. El hueso es resorbido por osteoclastos, que son células multinucleadas originadas por células hematopoyéticas cuya cantidad y actividad aumentan con la deficiencia de estrógeno y otras condiciones que inducen la pérdida de hueso <sup>(4)</sup>.

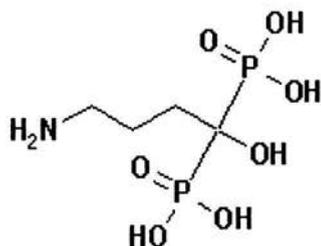


Fig.8 Estructura del Alendronato

Se sabe que los bisfosfonatos son selectivos y se internalizan únicamente en los osteoclastos, esto se debe a la acumulación en el hueso y actividad endocítica de los osteoclastos.

Durante el proceso de resorción ósea, el medio tiende a acidificarse, por causa de las bombas de protones en el borde de la membrana osteoclástica. El pH ácido del medio causa la disolución de la hidroxiapatita del hueso, lo que provoca a su vez que la matriz ósea sufra la acción de las enzimas proteolíticas.

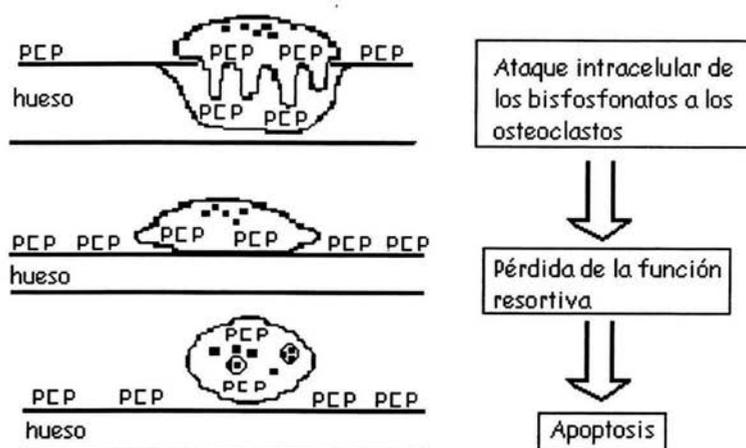


Fig. 9 Ruta por la cual los bisfosfonatos afectan la acción resortiva de los osteoclastos

Debido a que los osteoclastos son altamente endocíticos, los bisfosfonatos presentes en la zona de resorción se internalizan por endocitosis, y de esta manera los atacan directamente, afectando el citoesqueleto de los osteoclastos debido a que afectan las diferentes enzimas, lo cual hace que disminuya el número de osteoclastos o bien puede inducir a las células a sufrir apoptosis.

# **CAPÍTULO 3**

## *EL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO*

---

---

## CAPÍTULO 3

### EL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

#### 3.1 TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

El desarrollo de un medicamento implica, no solamente mezclar el fármaco con excipientes y obtener una forma farmacéutica, es mas complejo de lo que parece. Desarrollar una formulación, conlleva varias actividades estrechamente relacionadas entre sí, es decir, se necesita de un largo proceso antes de obtener el medicamento.

El desarrollo farmacéutico es una rama de la farmacia que nos ayuda a organizar y dividir cada una de estas actividades, ya que engloba a todas aquellas que se realizan con el fin de obtener el máximo aprovechamiento de un fármaco como medicamento. Este consta de varias etapas, buscando obtener un producto estable, es decir, que conserve las características tanto físicas, químicas y microbiológicas, durante la vida útil del medicamento.

Las actividades que se realizan son específicas para asegurar la obtención de un medicamento.

Debe entenderse por *Tecnología* <sup>(28)</sup>, de acuerdo con la definición dada por la Real Academia de la Lengua, el “conjunto de conocimientos propios de un oficio mecánico o arte industrial”. Si se le aplica el término *Farmacéutica*, nos estamos refiriendo al conjunto de conocimientos aplicables al arte de elaborar medicamentos.

La Tecnología Farmacéutica se ocupa de todos los aspectos relacionados con el diseño, elaboración y evaluación de las formas de dosificación de los medicamentos.

Es conveniente establecer el significado de algunos de los términos que ya aparecen en la definición de Tecnología Farmacéutica.

- **MEDICAMENTO:** Todo producto que, convenientemente administrado al organismo, es capaz de prevenir, curar, paliar o diagnosticar un estado patológico.
- **PRINCIPIO ACTIVO Ó FÁRMACO:** Es la sustancia responsable de la aparición de un efecto farmacológico que permite cumplir, después de

administrar un medicamento en una situación patológica, con la finalidad deseada.

- **FORMA DE DOSIFICACIÓN:** Está implícitamente incluido en la expresión “convenientemente administrado”, ya que habitualmente es necesario dotar al principio activo de una características que lo hagan adecuado para su administración al organismo.
- **EXCIPIENTES:** Son sustancias o mezclas de sustancias inertes, por sí mismas de actividad farmacológica que se usan conjuntamente con el principio activo para facilitar la preparación y empleo del medicamento.

### 3.1.1 Preformulación

Constituye el conjunto de actividades a realizar con el objeto de obtener toda la información y propiedades tanto físicas como químicas del principio activo y posibles excipientes a utilizar, es decir, la caracterización del principio activo (solubilidad, pureza, punto de fusión, higroscopicidad, reología), estabilidad del mismo a diferentes condiciones, su compatibilidad con excipientes, entre otras, con el fin de reducir riesgos y aumentar la probabilidad de éxito en el desarrollo del medicamento.

Es común, en países como el nuestro, hablar de estudios para fármacos ya conocidos, debido a que generalmente se desarrollan medicamentos genéricos o innovadores pero en cuanto a la dosis o tipo de administración, no en cuanto al principio activo.

Por el contrario, en países extranjeros, más comúnmente, que pertenecen al primer mundo, se realizan estudios de preformulación a moléculas nuevas, y es por eso que el desarrollo resulta ser más lento y más costoso.

### 3.1.2 Formulación

Es la etapa en la que se realiza el número de “formulaciones prueba” pertinentes, teniendo como base toda la información generada a partir de los estudios de preformulación, con el fin de seleccionar los componentes y proporciones correctos, además se establecen los controles de proceso de fabricación, las especificaciones preliminares de producto a granel y producto terminado, así como las variables críticas que pueden ser tomadas en cuenta en el momento de la optimización del proceso y el tipo de material de empaque compatible con los componentes del medicamento.

La etapa de formulación busca, en general, obtener un medicamento que produzca el efecto deseado, en la forma farmacéutica y dosis más convenientes para el tipo de pacientes y enfermedad a tratar.

### **3.1.3 Optimización**

En el proceso de desarrollo de un medicamento, es muy importante la etapa de optimización, ya que en esta se buscan mejorar lo mas posible las características de la forma farmacéutica desarrollada y/o el proceso de manufactura, con ayuda del diseño experimental, el cual se basa en la selección de variables críticas que ayuden a obtener un medicamento de mejor calidad y/o un proceso mas simple

### **3.1.4 Estabilidad**

Una vez que se logra desarrollar un medicamento con las características físicas y químicas establecidas, es necesario saber si mantendrá sus propiedades iniciales con el paso del tiempo y a diferentes condiciones, es por eso que se realizan estudios de acuerdo a la legislación aplicable como pruebas de estabilidad acelerada, con el fin de conocer el comportamiento del fármaco y obtener en menor tiempo la fecha tentativa de caducidad del medicamento.

### **3.1.5 Escalamiento**

El escalamiento se refiere al aumento del lote, primero dentro del laboratorio (10%) y posteriormente a nivel industrial, con el fin de saber si se comportan tanto el proceso como los componentes y concentraciones de la misma manera que en pequeña escala.

## **3.2 FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

### **3.2.1 Definición de tableta**

De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos <sup>(11)</sup> (FEUM), las tabletas son preparados sólidos de dosificación única que contienen el o los principios activos y aditivos.

Existen tres métodos diferentes de obtención de tabletas, de acuerdo a las propiedades reológicas del polvo y a la concentración del principio activo en la forma farmacéutica. Cuando el principio activo presenta excelentes características de flujo o el activo representa un porcentaje pequeño en la forma farmacéutica, es posible obtener las tabletas por compresión directa, este método consiste únicamente en mezclar apropiadamente los componentes y

comprimir la tableta, lo que permite ahorrar tanto tiempo como recursos por no involucrar muchas etapas.

Cuando el polvo presenta bajas propiedades de flujo o en su defecto, el activo representa un porcentaje alto en la forma farmacéutica, se procede a comprimir por granulación vía húmeda o granulación vía seca si el activo no es estable en condiciones de humedad o es termolábil. Estos últimos dos métodos de fabricación de tabletas, consisten en aumentar el tamaño de partícula y de esta manera lograr un buen flujo para comprimir con éxito las tabletas.

Todo esto implica el aumento de etapas en el proceso y el gasto extra de recursos tanto humanos como materiales.

En realidad, las formas farmacéuticas presentan una buena cantidad de razones para ser utilizadas, en particular, con los comprimidos o tabletas la posología es inequívoca, versátil y razonablemente exacta; cada uno contiene la cantidad de fármaco(s) que se indica en el marbete, evita la administración dolorosa, pueden enmascararse sabores y olores, son de administración rápida, permiten la automedicación, fácil transporte, mejor estabilidad química, mecánica y microbiológica.

Estas características hacen de las tabletas una opción elegible para el desarrollo de medicamentos.

### 3.2.2 Métodos generales de compresión (compresión directa)

La Compresión es el proceso de ejercer presión sobre un material, con el fin de obtener un aglomerado coherente con ciertas propiedades antes establecidas. Se busca una forma definida, resistencia mecánica suficiente y una mayor densidad aparente que la del conjunto de partículas originales <sup>(26)</sup>.

#### □ COMPRESIÓN DIRECTA

El término “compresión directa” se ha utilizado para definir la compresión de compuestos cristalinos, usualmente sales inorgánicas con estructura cúbica, así como el cloruro de sodio, bromuro de sodio o bromuro de potasio; en compactos sin la adición de otras sustancias. Pocos compuestos poseen la fluidez, cohesión y lubricación necesarias como para formar compactos. <sup>(26)</sup>

La compresión directa es la técnica de elección para la manufactura de tabletas que contienen principios activos termolábiles y sensibles a la humedad. Se utiliza cuando el fármaco constituye el 30% o menos de la formulación. Las ventajas de utilizarla son:

- Requiere menos etapas de operación, es decir, presenta un ahorro de tiempo y consumo de energía
- Menos problemas de estabilidad para los activos que son sensibles al calor y a la humedad
- Para algunos compuestos las tabletas fabricadas por compresión directa presentan mayor grado de disolución
- Utiliza menor cantidad de excipientes en su fórmula

Las desventajas de la compresión directa <sup>(1)</sup> son:

- Generalmente la proporción de fármaco en la fórmula está limitado a 30% o 50 mg
- No puede ser aplicable para materiales que poseen baja densidad puesto que se obtienen tabletas muy delgadas.
- No es recomendable para compuestos con flujo pobre
- Si existen cargas estáticas en el polvo se pueden producir aglomerados de partículas que provocan un mezclado pobre

Existe una gran gama de excipientes que son útiles para la CD, los cuales, deben presentar buen flujo y propiedades de compresión, además, son necesarios los siguientes atributos:

- Una distribución de tamaño de partícula uniforme y similar a la del principio activo
- Una alta densidad

### 3.2.3 Operaciones unitarias involucradas

La industria farmacéutica utiliza, durante la realización de diferentes operaciones de producción, una gran cantidad de materiales sólidos con determinadas características de tamaño, forma, opciones de manipulación y de comportamiento tecnológico; con el fin de dar un comportamiento fisicoquímico y farmacológico a los medicamentos terminados.

La tecnología de las partículas se basa en cuatro parámetros básicos para caracterizar un conjunto de partículas, tales como tamaño, forma, densidad y superficie. Estos parámetros se encuentran interrelacionados y dan lugar a otros como la distribución de tamaño, área superficial, densidad aparente, cohesión, adhesión, porosidad, contenido de humedad, resistencia a la tensión y resistencia al corte.

La inclusión de un principio activo en una forma de dosificación puede ser un largo proceso que requiere un cierto número de manipulaciones, cada una de

las cuales se conoce con el nombre de operación básica o unitaria. Así por ejemplo, si se quiere obtener un comprimido se podrían necesitar las operaciones de pulverización del principio activo hasta el tamaño de partícula adecuado, seguidamente se incorporaría el o los excipientes que se mezclarían con el principio activo y, finalmente, se realizaría la compresión de la mezcla obtenida. La pulverización o fragmentación, mezcla y compresión constituirían, en este ejemplo, las operaciones unitarias utilizadas para la obtención del comprimido <sup>(28)</sup>.

## FRAGMENTACIÓN O MOLIENDA

Muchas de las características mencionadas anteriormente son las adquiridas por los sólidos en el proceso denominado fragmentación.

La fragmentación o molienda podemos definirla como una operación unitaria que nos permite realizar una reducción mecánica del tamaño de partícula, existiendo estas partículas en un sistema con un mínimo y un máximo de tamaño y no en un tamaño único <sup>(17)</sup>.

La fragmentación o molienda sirve, entre otros propósitos, para aumentar la superficie disponible para la disolución (ayuda a mejorar la biodisponibilidad), para regular las propiedades de flujo de los polvos y para regular la uniformidad de polvos que serán mezclados.

La habilidad que tienen los materiales para resistir la molienda depende de su dureza, la cual es una medida de la resistencia a la ruptura.

La importancia farmacéutica de esta operación unitaria radica en la eficacia clínica que se puede lograr con la reducción del tamaño de las partículas o en la facilidad y simpleza con que esta operación se realice, es decir, podemos observar que los niveles sanguíneos aumentan conforme disminuye el tamaño de partícula.

En polvos, el tamaño de las partículas y su distribución pueden afectar la fluidez de los mismos, trayendo como consecuencia, falta de uniformidad en el peso, durante el llenado de cápsulas y la compresión.

En el caso del mezclado, las partículas grandes tienden a segregarse de las pequeñas, pudiéndose lograr a través de la molienda partículas más uniformes. Incluso el secado de polvos o granulados es afectado por el tamaño de las partículas, secándose más rápido aquellos polvos que tengan mayor superficie específica.

Cuando se aplica una presión sobre una partícula sólida, ésta experimentará una deformación; es decir, en cambio en alguna de sus dimensiones con respecto a los valores originales. Para caracterizar esta deformación es

necesario distinguir los materiales elásticos de los plásticos. En el caso de materiales elásticos, la deformación cesa cuando deja de aplicarse la fuerza que la produjo y la partícula recupera sus dimensiones iniciales. Para este tipo de materiales existe una relación lineal entre la intensidad de la presión aplicada y la magnitud de la deformación, tal como establece la ley de Hooke. La pendiente del trazado rectilíneo presión-deformación se conoce como módulo de Young <sup>(28)</sup>. Este parámetro constituye una medida de la facilidad con que se deforma elásticamente un material.

Para cada producto existe un valor de presión por encima del cual éste sufriría una deformación de magnitud no aceptable por parte de sus estructuras, produciéndose entonces su fractura.



Fig. 10 Relación presión-deformación para sólidos elásticos

## I. MEZCLADO

La operación de mezclado de sólidos pertenece a la sección de la tecnología farmacéutica de unión de componentes sólido-sólido, y tiene como objetivo el lograr la distribución más uniforme posible de los componentes en la totalidad de la masa de un conjunto, sin que estos materiales cambien física o químicamente.

El mezclado puede definirse, por una parte, como un evento que tiende a producir una distribución al azar de partículas diferentes, dentro de un sistema, resultado al que se le llama "mezclado estocástico o al azar". Esto es posible si se presupone un movimiento individual e independiente de las partículas en el mezclador, que tiene por resultado un estado de máximo desorden de la distribución de cada material. Por otro lado, se puede definir también como un sistema ordenado en el cual las partículas se acomodan de acuerdo a una regla interactiva, de tal manera que presentan un patrón o unidad repetitiva. A este tipo de mezclado se le llama "mezcla ordenada".

Se debe tener en claro siempre la posibilidad de que una mezcla perfecta al azar en un producto farmacéutico no existe. Siempre hay componentes de la mezcla que tienen propiedades cohesivas, las cuales impiden o estorban la formación de una mezcla perfecta al azar.

Las mezclas ordenadas teóricamente tendrían una distribución más homogénea que las mezclas al azar. Sin embargo, las interacciones interparticulares pueden incrementarse, como en las mezclas ordenadas, sin que se observe una distribución del principio activo mejor que en una distribución al azar.

Esta operación unitaria se usa prácticamente en la obtención de todos los productos farmacéuticos sólidos, así como en una gran variedad de otro tipo de industrias diferentes de la farmacéutica.

La operación del mezclado cobró gran importancia algunos años atrás, cuando se introdujo en la farmacopea de los Estados Unidos el concepto de uniformidad de contenido, que ha dado origen desde entonces a una serie de publicaciones al respecto, que nos permiten observar que ésta, al igual que otras operaciones farmacéuticas, no se encuentran en un nivel de conocimiento suficiente <sup>(17)</sup>.

La selección del método de mezclado se debe hacer considerando, de alguna manera, los siguientes puntos:

- La cantidad total por mezclar.
- Proporción en peso de los componentes.
- Resistencia de los materiales al desgaste.
- Propiedades de flujo del sistema de partículas.
- Diferencias en las características físicas de los componentes.

La selección del método de mezclado dependería de si los polvos tienden a segregarse, de si son de flujo libre, de si son polvos frágiles o fragmentan con facilidad, de si hay una gran diferencia en el tamaño o forma de los componentes, de si los polvos son sensibles a la humedad o de si pueden fluidizarse con facilidad o dificultad, de si la proporción del fármaco es menor o mayor al 1%, entre muchos otros.

Como paso previo al mezclado, es conveniente preparar el material por mezclar, a través de una disminución del tamaño de partícula y un tamizado que evite la formación de aglomerados, en especial si las partículas son muy finas. En ocasiones, el tamizado puede acompañarse con un premezclado con una porción de excipientes, para evitar que después del tamizado las partículas del fármaco se puedan aglomerar otra vez.

Generalmente, cuando la proporción a mezclar es más o menos uniforme, es posible realizar esta etapa en una sola exposición; sin embargo, cuando se van a mezclar proporciones muy dispares, es conveniente llevar la mezcla en partes, esto es, mezclar primero el componente menor con una proporción semejante de otro y después, la mezcla obtenida con otra cantidad igual, antes de mezclar el total. Esto se recomienda cuando la proporción del principio activo es mayor de 1 y menor de 10% del total de la fórmula.

El proceso fundamental del mezclado de sólidos es la colocación de las partículas de un material entre las partículas de otro o de otros, de tal manera que la distribución de la masa de polvos muestre una homogeneidad o regularidad de la presencia de cada uno de los componentes en cada muestra que se tome.

Cuando se colocan ciertos polvos juntos, éstos presentan el efecto de fuerzas cohesivas y de la gravedad, de tal suerte que permanecerán inmóviles y sin orden, a menos que se les suministre una cierta cantidad de energía cinética, que permita que las partículas se distribuyan con libertad en todo el recipiente que les contiene.

Así, el mezclado de polvos sólidos, es un proceso en el que habrá que fluidizar el conjunto de partículas como requisito previo a la posibilidad de homogeneizarlo.

La fluidización <sup>(17)</sup> o puesta en movimiento de las partículas será la base para iniciar el mezclado. Para efectuar el mezclado, el movimiento proporcionado a las partículas deberá contener tres tipos de movimientos básicos:

- Movimiento de convección
- Movimiento de difusión
- Movimiento de corte.

El movimiento de convección o mezclado por convección se refiere al movimiento de proporciones grandes del material que se mezcla, de un lugar a otro del sistema. Esto es, es el cambio de lugar de un conjunto de partículas adyacentes dentro de la mezcla. Este movimiento se puede generar por la inversión de una capa o lecho de polvo, por medio de hojas o paletas de un

agitador o por cualquier otro método que sea capaz de mover proporciones grandes del material por mezclar, de un lado a otro.

El movimiento por difusión se entiende como un movimiento al azar de las partículas, dentro de una capa de polvo, que les lleva a un cambio relativo de posición de una partícula con respecto de las otras. El movimiento de difusión se refiere a la redistribución de las partículas de unas con respecto de otras, lo cual contribuye al mezclado.

El movimiento de corte es el cambio en la distribución de los componentes generado por la formación de planos de deslizamiento en la mezcla. Es el resultado de fuerzas que actúan dentro de la capa de polvo que actúan dentro de la capa de polvo que originan la formación de planos de deslizamiento.

Se puede afirmar que estos tres tipos de movimientos se encuentran en todos los mezcladores de uso actual, predominando en cada uno de ellos, en mayor o menor grado, alguno de los tres. Este tipo de movimientos tienen la finalidad de dar la posibilidad de que se realicen el mayor número de cambios de posición de las partículas, por unidad de tiempo.

Para fluidizar o poner en movimiento un grupo de polvos estático, es necesario transmitir energía, lo cual se realiza por medios mecánicos o neumáticos. Para este fin se somete a estrés o tensión por medio de compresión, estiramiento o corte.

La aplicación de estos tipos de estrés o tensión sobre las partículas iniciará el movimiento o fluidización de las mismas, resultando en movimientos al azar, a veces turbulentos <sup>(16)</sup>.

Otra variable que interviene en el mezclado, además del equipo que proporciona la energía cinética, es el sistema de partículas por mezclar. Cada componente de este sistema presentará características más o menos importantes en cada variable que afecta la dinámica del sistema:

- Tamaño de partícula.

Ésta, como todas las demás, es una determinación que nos permite conocer el comportamiento que presentará el polvo durante y después de la manufactura del medicamento.

Como su nombre lo indica, permite tener una idea del tamaño de partícula que tiene el polvo y por consiguiente, permite saber el tipo de excipientes que se pueden utilizar en la formulación.

La disolución, la reactividad química y la fluidez de una sustancia, así como la homogeneidad de la formulación que la contiene, dependen del tamaño, forma y morfología de la superficie de las partículas que constituyen dicha sustancia activa. Por ello tiene gran interés en la fase de preformulación el análisis granulométrico, que proporciona información sobre el tamaño medio de las partículas, su homogeneidad y la forma de las mismas <sup>(39)</sup>.

□ Distribución del tamaño.

El objetivo básico del análisis granulométrico es la evaluación del tamaño, de la distribución de tamaños y de la forma de las partículas que constituyen un polvo.

Las tres características granulométricas indicadas desempeñan un papel crítico en el comportamiento de los sólidos, ya que, potencialmente, afectan al desarrollo de numerosas operaciones básicas y a las propiedades de las formas de dosificación a que dan lugar.

Así, el tamaño de partícula de algunos principios activos debe adaptarse a la vía de administración que se va a destinar.

Por otra parte, existe una relación inversa entre el tamaño de partícula y la superficie específica de los sólidos. Esta relación determina que una serie de procesos superficiales, como la disolución, transcurran a una velocidad que depende de la granulometría del sólido.

El tamaño de partícula condiciona otras propiedades, como su densidad aparente, que constituye una propiedad crítica en la elaboración de las formas de dosificación sólidas, como cápsulas o comprimidos, en la que intervienen procesos de llenado volumétrico.

Para caracterizar el tamaño de partícula de un polvo, no es suficiente analizar el tamaño de una sola partícula, ya que normalmente, las partículas que lo componen presentan distintos tamaños. Por este motivo, junto con el tamaño de la "partícula promedio" del material, es necesario estimar la magnitud de las diferencias existentes en el tamaño de las distintas partículas <sup>(17)</sup>.

□ Superficie y forma de las partículas.

El estudio de la forma de las partículas es el tercero de los objetivos del análisis granulométrico. La forma de las partículas puede, también condicionar muchas de las propiedades de los sólidos. Así, sus propiedades de flujo son, en buena medida, reflejo de la forma de las partículas que los componen.

En la práctica, definir cuantitativamente e inequívocamente la forma de las partículas irregulares a través de uno o un número reducido de parámetros

resulta muy problemático, es por eso que se les da una definición parcial de su forma.

La superficie de las partículas es también un parámetro de suma importancia en el desarrollo farmacéutico, ya que condiciona propiedades tan relevantes como, por ejemplo, su velocidad de disolución o, una vez más, sus propiedades de flujo.

□ Densidad aparente

La densidad aparente de un sólido es un parámetro que define, junto con la densidad compactada, la capacidad que tiene el polvo para compactar, además da información acerca de el espacio que existe entre partículas.

La densidad aparente, depende fundamentalmente del método de cristalización empleado en su purificación y del grado de pulverización. Cuando la densidad aparente de una sustancia no es la adecuada, se puede modificar este parámetro por pulverización o mediante la incorporación a la formulación de sustancias con densidad bastante diferente a la de la sustancia activa.

El valor numérico de densidad aparente de una materia activa tiene gran importancia, sobre todo cuando se va a administrar una dosis grande en cápsulas o sobres, o cuando va a formar parte de una formulación en la que es minoritaria y su densidad es muy diferente de la del resto de los componentes.

□ Propiedades de flujo.

Las partículas sólidas de interés en la industria farmacéutica se subdividen en dos grupos según sus propiedades de flujo. Sustancias de flujo libre y Sustancias de cohesivas.

Las propiedades de flujo de un polvo están afectadas por los cambios de tamaño de partícula, la densidad, la forma, las cargas electrostáticas y la humedad absorbida, factores que pueden producirse durante la etapa de formulación o en el curso de la fabricación. Como resultado, una sustancia activa que inicialmente presentaba buenas propiedades de flujo puede volverse cohesiva durante la etapa de desarrollo, lo que obliga a cambiar completamente la formulación.

Los estudios de fluidez en la etapa de preformulación permiten conocer de forma cuantitativa las modificaciones debidas a la incorporación de cada nuevo componente y también sirven para orientar los tratamientos a efectuar con el fin de que el flujo sea óptimo <sup>(18)</sup>.

- Tendencia a la aglomeración y carga eléctrica.

La mayor parte de los polvos presentan, como característica común, la de oponer cierta resistencia a movilizarse cuando son sometidos a la acción de una fuerza externa. Esta resistencia se manifiesta tanto en el sólido considerado como una unidad, como en lo que se refiere a los desplazamientos individuales de sus partículas. Ello se debe a la intervención de una serie de fuerzas de distinta naturaleza que se agrupan, genéricamente, bajo el nombre de “fuerzas de cohesión”.

Se entiende por cohesión, la tendencia que presentan las partículas de un material a permanecer unidas entre sí.

Básicamente, es posible distinguir cuatro tipos de fuerzas atractivas que actúan entre partículas contiguas <sup>(17)</sup>:

- Fuerzas de van der Waals, cuyo valor está muy ligado al tamaño de partícula, de manera que su intensidad experimenta fuertes incrementos al disminuir éste.
- Fuerzas electrostáticas.
- Fuerzas capilares debidas a la presencia de películas acuosas en los espacios interparticulares o a la humedad adsorbida sobre la superficie de las partículas, con la consiguiente formación de puentes líquidos de unión.
- Fuerzas de fricción que resulta del entrecruzamiento de partículas de forma irregular y de la fricción de sus superficies en los puntos de contacto.

Dado que todas las fuerzas indicadas son de carácter atractivo, dificultan el desplazamiento relativo de las partículas. Por esta razón, para que éste tenga lugar, es necesario aplicar una fuerza externa de intensidad superior a la de cohesión. En estas condiciones, las propiedades de flujo de un polvo son el resultado de la interacción entre las fuerzas de tipo cohesivo y las aplicadas externamente:

Fuerzas que impiden el flujo $\longleftrightarrow$ Fuerzas que promueven el flujo
---

#### □ Cristalinidad.

El hábito cristalino y la estructura interna de una sustancia activa puede afectar a alguna de sus características tales como fluidez y estabilidad química. Hábito cristalino es la descripción del aspecto externo de los cristales, mientras que la estructura interna es la disposición de los elementos dentro del sólido.

Cuando se inicia la preformulación y no se cuenta con información acerca de todas las posibles formas al estado sólido del principio activo y resulta que es posible la aparición de diversos polimorfos, la gran mayoría de las formulaciones pierden sus propiedades y es necesario modificarlas.

#### □ Polimorfismo.

Polimorfismo es un término técnico que se utiliza en Biología y en Cristalografía para describir el hecho de que un fenómeno natural pueda tener de dos o mas formas diferentes.

En cristalografía, el polimorfismo se refiere a materiales cristalinos naturales o sintéticos. Si una sustancia se presenta en dos formas cristalinas, a una temperatura dada, sólo una es estable y la otra es la forma inestable o metastable.

La importancia que puede tener el que un fármaco posea dos o mas formas cristalinas, se debe a que al ser entidades químicamente idénticas, pero físicamente difieren. Así presentarán no sólo diferente punto de fusión, sino que también diferente densidad, capacidad para fluir, compresibilidad, calores de fusión y disolución, solubilidad, entre otras. Estas diferencias pueden originar dificultades en los procesos tecnológicos de elaboración de las formas farmacéuticas cuando se pase de utilizar un polimorfo a otro <sup>(17)</sup>.

# **CAPÍTULO 4**

## *CONSIDERACIONES BIOFARMACÉUTICAS*

## **CAPÍTULO 4**

### **CONSIDERACIONES BIOFARMACÉUTICAS**

#### **4.1 BIODISPONIBILIDAD**

La forma en que un medicamento se administra condiciona su actividad farmacológica. Mediante la ciencia conocida como Biofarmacia se intenta racionalizar el desarrollo de medicamentos para que el aprovechamiento del fármaco sea máximo y sus efectos secundarios en el enfermo mínimos.

La Biofarmacia estudia las características de liberación del principio activo incluido en la formulación y su absorción a través de membranas. La *biodisponibilidad* se define como una medida de la cantidad y velocidad con que un principio activo llega a la sangre.

Hay que tener presente que la mayoría de los medicamentos que se utilizan deben su acción farmacológica a su distribución en el organismo mediante la sangre y, de esta manera, alcanzan su sitio de acción. Por lo tanto, cualquier modificación en las concentraciones plasmáticas puede alterar las características farmacodinámicas y toxicológicas del medicamento.

El objetivo en Biofarmacia es conseguir que la cantidad de medicamento que entre en el organismo produzca el máximo efecto terapéutico para el enfermo.

Las concentraciones plasmáticas que se obtienen con un principio activo después de su administración se pueden representar de forma gráfica según la relación entre concentraciones plasmáticas a distintos tiempos <sup>(28)</sup>.

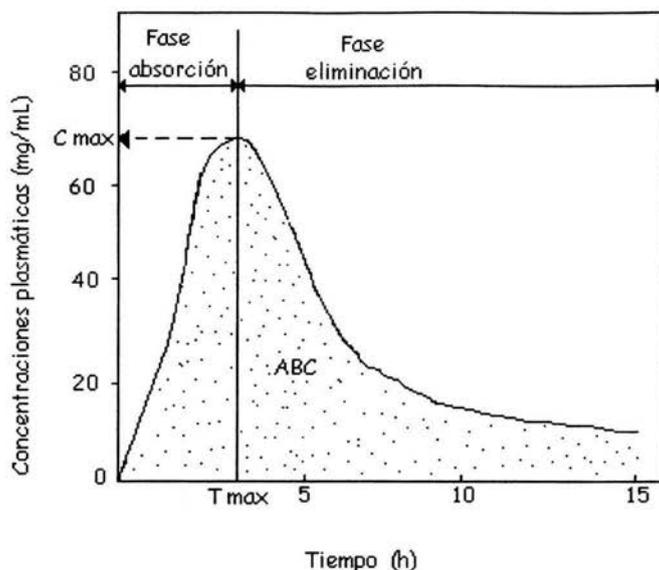


Fig.11 Curva de concentraciones plasmáticas a distintos tiempos después de la administración oral.

En la curva de concentraciones que se muestra en la fig. 11 se aprecian dos fases. En la primera fase predomina la absorción y existe un crecimiento de concentraciones en plasma hasta que se alcanza el valor máximo de concentración ( $C_{max}$ ). El tiempo al que se alcanza ese valor máximo es conocido por las siglas  $T_{max}$ .

Una vez que se alcanza el valor máximo comienza la segunda fase, en la que disminuyen los valores de concentración plasmática. Se puede calcular la biodisponibilidad según el valor del área bajo la curva (ABC) que se obtiene al representar las concentraciones plasmáticas frente al tiempo.

## 4.2 FACTORES LIMITANTES DE LA ABSORCIÓN

La absorción de fármacos se suele producir como consecuencia de los siguientes procesos:

- ✓ Disgregación de la forma farmacéutica y liberación del principio activo.
- ✓ Disolución del principio activo en el medio acuoso fisiológico.
- ✓ Absorción a través de membrana y paso a circulación sistémica.

La velocidad de absorción del principio activo depende al final del proceso que se desarrolle más lentamente, dicho proceso se conoce con el nombre de factor limitante de absorción.

En algunos fármacos con bajas características de solubilidad en medio acuoso el factor limitante será la disolución del principio activo. En medicamentos en los que se quiere prolongar la absorción se recurre en ocasiones a formas de cesión sostenida en las que se puede controlar la disgregación y/o la disolución del principio activo, siendo en estos casos las etapas limitantes de la absorción la disgregación y /o la disolución.



Fig.12 Procesos implicados en la absorción de medicamentos.

La absorción del principio activo, y por lo tanto su biodisponibilidad, depende, en consecuencia, de las características de liberación de la forma farmacéutica en que se administre el fármaco <sup>(28)</sup>.

#### 4.2.1 Disgregación

La disgregación puede definirse como el proceso mediante el cual el medicamento en contacto con un medio acuoso pierde su forma y queda disuelto o en suspensión de partículas sólidas. Suele ser un paso previo a la disolución

y, aunque hubo una época en la cual se aceptó que una rápida disgregación implicaba una rápida disolución y valores altos de biodisponibilidad, no siempre es así.

#### **4.2.2 Disolución**

La disolución se define como el proceso en el que una sustancia química se disuelve en un disolvente. En medios biológicos la disolución se realiza siempre en medio acuoso y suele ser un paso previo a la absorción sistémica.

La disolución está condicionada por distintos factores fisicoquímicos y de formulación que pueden modificar la cantidad disuelta y la velocidad de disolución, y por ello, la biodisponibilidad.

Algunas de las propiedades que más pueden afectar la solubilidad son el tamaño de partícula, el coeficiente de solubilidad, la cristalinidad.

El tamaño de partícula afecta, puesto que influye en la superficie de la partícula y, por lo tanto, puede aumentar la velocidad de disolución. Al disminuir el tamaño de partícula, aumenta la superficie específica y la velocidad de disolución.

El coeficiente de solubilidad depende, entre otros factores, de si la molécula puede o no ser ionizada, si se utiliza una sal, si es una forma anhidra o hidratada. Que el principio activo esté o no cristalizado afecta a la solubilidad y la velocidad de disolución.

Los excipientes que se utilizan en la elaboración de la formulación pueden afectar a las propiedades de solubilidad del principio activo y, por lo tanto, a las características de absorción y biodisponibilidad <sup>(28)</sup>.

# **CAPÍTULO 5**

## *DESARROLLO EXPERIMENTAL*

## **CAPÍTULO 5**

### **DESARROLLO EXPERIMENTAL**

#### **OBJETIVOS**

##### **I. OBJETIVO GENERAL.**

Obtener una formulación de tabletas de Alendronato (70 mg) de liberación inmediata, para el tratamiento de la osteoporosis, que cumpla con las especificaciones de calidad, tiempo y recursos preestablecidas.

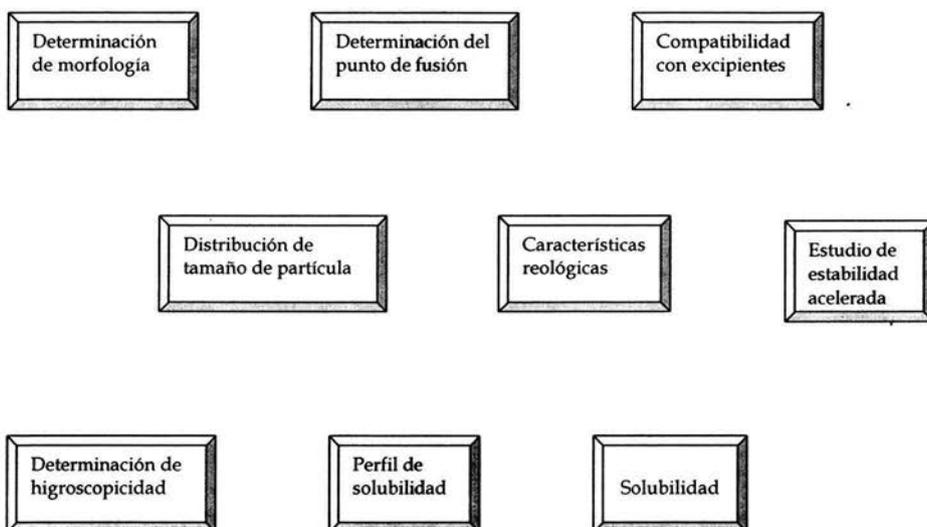
##### **II. OBJETIVOS PARTICULARES.**

- Conocer, en forma teórica, la manera en que actúan los Bisfosfonatos en el organismo.
- Caracterizar física y químicamente al Alendronato sódico como principio activo.
- Realizar estudios de preformulación.
- Establecer un método de formulación para tabletas de Alendronato sódico de 70 mg.
- Elegir, mediante estudios químicos, la formulación que será candidata a estudios de estabilidad acelerada.
- Preparar lotes de la formulación candidata para el estudio de estabilidad acelerada.

## HIPÓTESIS

Al caracterizar el Alendronato sódico como materia prima, es posible utilizar sus propiedades físicas, que en combinación con excipientes compatibles a él y específicos para mejorar las propiedades de flujo del polvo, permitirán la obtención de tabletas de Alendronato sódico utilizando el método de compresión directa y cumpliendo con las especificaciones establecidas al inicio del proceso.

### 5.1 CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO



#### 5.1.1 Determinación de morfología

Material y equipo:

- Microscopio
- Porta objetos
- Espátula de acero inoxidable

Para realizar esta etapa se toma una cantidad muy pequeña de principio activo, se coloca en un porta objetos y se observa al microscopio.

### 5.1.2 Determinación del punto de fusión

Material y equipo:

- Determinador de Punto de Fusión Fisher-Johns (calibrado)
- Cubre-objetos
- Espátula

Esta prueba se realiza con el fin de determinar el grado de pureza del compuesto en estudio, es por eso que, a pesar de tener un valor de punto de fusión teórico se debe comparar con el experimental.

Se toma una pequeña cantidad de principio activo, se coloca sobre un cubre-objetos, se cubre con otro y se observa el rango de temperatura en el que funde el polvo.

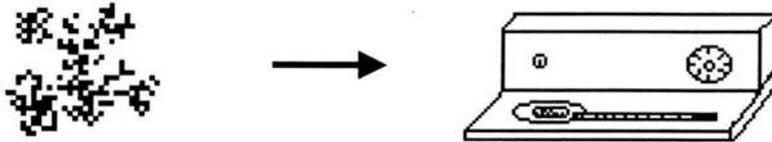


Fig. 12 Alendronato sódico

Fisher-Johns

### 5.1.3 Compatibilidad con excipientes

Material y equipo:

- Estufa de degradación J. M. Ortiz
- Espátula de acero inoxidable
- Frascos viales de vidrio claro
- Cámara de elución
- Campana de extracción de vapores
- Pipetas Pasteur
- Placas cromatográficas Merck GF<sub>250</sub>
- Agua purificada

Se agregan porciones iguales de principio activo y excipiente en cada vial por duplicado, se adiciona una gota de agua destilada a la mitad de los viales y se someten a una temperatura de 65 °C durante tres semanas en las que se monitorean periódicamente mediante placas cromatográficas.

### 5.1.4 Estudio de estabilidad

Material y equipo:

- Estufa de degradación a 60°C  
+/- 50°C J. M. Ortiz
- Frascos viales transparentes
- Espátula de acero inoxidable
- Cámara de elución
- Campana de extracción
- Pipetas Pasteur
- Placas cromatográficas Merck GF<sub>250</sub>
- Luz natural
- HCl 6N
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%
- Agua destilada
- NaOH 6N

Se agregan 50 mg de principio activo y se adiciona (1mL) de un reactivo diferente a cada vial, para determinar su estabilidad en diferentes condiciones.

### 5.1.5 Características reológicas del principio activo

Material y equipo:

- Probeta Pyrex de 50mL.
- Embudo de acero inoxidable
- Soporte universal
- Anillo de metal
- Espátula con mango de madera
- Vernier Mitutoyo
- Cronómetro Hanna
- Balanza analítica Ohaus
- Alendronato sódico S.ref.

Para poder conocer las propiedades reológicas del Alendronato sódico a utilizar se realizan varias pruebas como la determinación de densidad aparente, densidad compactada, ángulo de reposo, índice de Hausner, índice de Carr (%C) y velocidad de flujo.

#### 1. Densidad Aparente

Pesar una probeta de 50 mL. vacía; adicionar polvo hasta llegar aproximadamente a 20 mL de la probeta. Calcular el valor de densidad aparente.

$$\delta_a = \frac{\text{pesoprobetallena} - \text{pesoprobetavacia}}{\text{vol.ocupado}}$$

## 2. Densidad compactada

La probeta del punto anterior y sin modificarle nada, se golpea contra la mesa 25 veces aproximadamente a una altura de 3 cm y se anota el volumen ocupado. Repetir el mismo procedimiento hasta obtener un volumen constante.

$$\delta_c = \frac{\text{pesoprobetallena} - \text{pesoprobetavacia}}{\text{vol.constante}}$$

## 3. Índice de Hausner

Este valor se obtiene únicamente relacionando matemáticamente los valores de densidad compactada con respecto a la aparente, y nos proporciona información acerca del grado de compresibilidad que tiene el polvo en cuestión, de acuerdo al espacio interparticular del polvo y la capacidad de las partículas para unirse entre sí.

$$IH = \frac{dc}{da}$$

## 4. Índice de Carr (%C)

El índice de Carr se basa en una escala para darnos información acerca del grado de compresibilidad y por ende del tipo de flujo que tiene el polvo en cuestión.

$$\%C = \frac{dc - da}{dc} * 100$$

## 5. Velocidad de flujo

Esta determinación se realiza siempre y cuando el valor de compresibilidad indique que el polvo presenta buen flujo. En caso de que el polvo tenga buenas propiedades de flujo, la determinación se realiza de la siguiente manera. Con ayuda de un soporte universal se coloca un embudo a 10 cm de altura del borde de la mesa, se le adicionan aproximadamente 20 g de Alendronato sódico al embudo cubriendo el orificio para impedir que caiga el polvo; con un

cronómetro se toma el tiempo que tarda el alendronato en caer por completo. Se realiza el mismo procedimiento por triplicado.

$$V_f = \frac{g}{t}$$

### 6. Ángulo de reposo

Una vez que termina de caer el polvo de la determinación anterior, con ayuda de un vernier, se mide la altura y el radio del montículo formado. Repetir el mismo procedimiento por triplicado. Esta determinación también está condicionada al tipo de flujo que tenga el polvo.

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

PROPIEDADES DE FLUJO		COMPRESIBILIDAD		
		% Compresibilidad	Carácter de flujo	Radio de Hausner
Excelente	25-30	1-10	Excelente	1.00-1.11
Bueno	25-30	11-15	Bueno	1.12-1.18
Regular	31-35	16-20	Regular	1.19-1.25
Pasable	36-40	21-25	Pasable	1.26-1.34
Pobre	41-45	26-31	Pobre	1.35-1.45
Muy pobre	46-55	32-37	Muy pobre	1.46-1.59
Muy, muy pobre	56-65			
	>66			

Tabla. 1 Valores para la determinación de flujo de un polvo

### 5.1.6 Distribución de tamaño de partícula

Material y equipo:

- Juego de tamices Taylor No. 30, 40, 60, 80, 100, 140 y 200.
- Balanza granataria Ohaus
- Espátula de mango de madera
- Cronómetro Hanna
- Alendronato sódico S ref.

Esta determinación se realiza con el fin de conocer la proporción de polvos en cuanto a tamaño. La distribución de tamaño de partícula pertenece totalmente a las propiedades reológicas del polvo, sin embargo, por tratarse de datos diferentes se maneja por separado.

### 5.1.7 Determinación de higroscopicidad

Material y equipo:

- Cámara de humedad
- Vaso de precipitado Pyrex
- Higrómetro
- Alendronato sódico S ref.
- Balanza analítica Ohaus
- Cámara desecante

Para esta determinación es necesario cuantificar la cantidad de agua que contiene la muestra de Alendronato sódico, después de ser expuesta a ciertas condiciones de humedad relativa.

Se pesa un vaso de precipitados vacío, se adiciona una cantidad considerable de Alendronato sódico y se somete a determinadas condiciones de humedad relativa en una cámara con una solución saturada de NaCl para lograr una humedad relativa de 75% de humedad durante 24 horas, se monitorea la ganancia de humedad por el método de diferencia de pesos durante 0, 2, 4, 20, 22 y 24 horas.

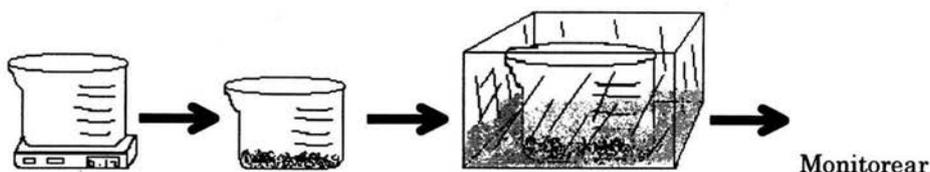


Fig. 13 Determinación de higroscopicidad

### 5.1.8 Perfil de solubilidad

Material y reactivos:

- Tubos de ensaye Pyrex
- Pipeta graduada Pyrex
- Espátula de acero inoxidable
- Alendronato sódico S ref.
- Soluciones amortiguadoras pH 4, 6, 8, 10

Se adicionan 100 mg de Alendronato sódico a cuatro tubos de ensaye y se les va agregando a cada uno, mililitro a mililitro la solución reguladora correspondiente. De esta manera se determina el pH al que es soluble el polvo en cuestión.

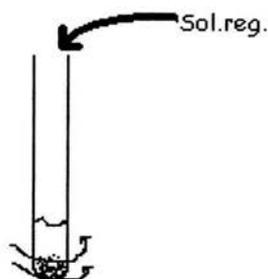


Fig. 14 Perfil de solubilidad

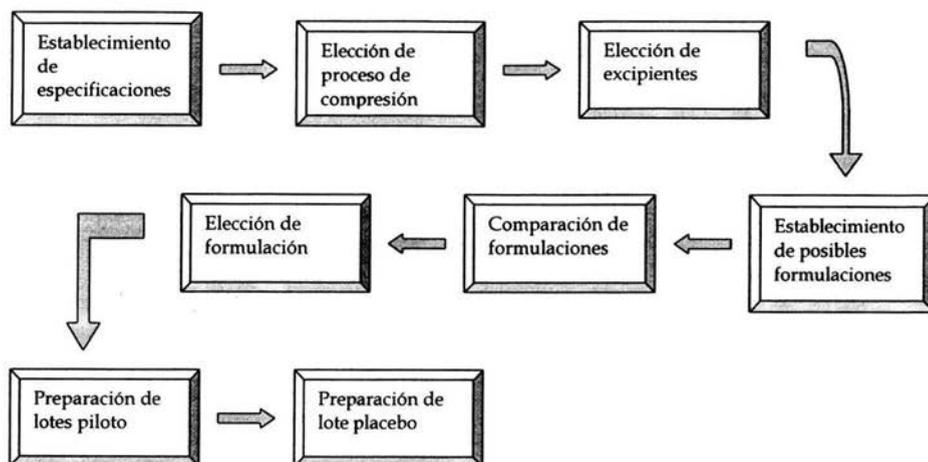
#### 5.1.8.1 Solubilidad

Material y reactivos:

- |                                |                           |
|--------------------------------|---------------------------|
| • 11 Tubos de ensaye Pyrex     | • Agua Purificada         |
| • Pipetas graduadas Pyrex      | • Ácido acético 1N        |
| • Espátula de acero inoxidable | • HCl 1N                  |
| • Alendronato sódico S ref.    | • Ácido sulfúrico 1N      |
| • Etanol absoluto RA           | • Jugo gástrico s/enzimas |
| • Metanol RA                   | • Jugo gástrico c/enzimas |
| • Cloroformo RA                | • NaOH                    |
| • Acetonitrilo RA              |                           |

Se colocan 100 mg en cada uno de los once tubos de ensaye y se va adicionando mL a mL el reactivo correspondiente, con agitación vigorosa, para así determinar la solubilidad que presenta el principio activo.

## 5.2 FORMULACIÓN



### 5.2.1 Establecimiento de especificaciones

#### □ Especificaciones

Peso	350 mg +/- 5% (332.0-367.0)
Dureza	5-8 KgF
Diámetro	11mm
Friabilidad	< 1.0%
Tiempo de desintegración	< 15min

Tabla 2. Especificaciones establecidas.

**NOTA:** Las especificaciones aquí mencionadas fueron establecidas en base a los recursos y necesidades de la empresa.

## 5.2.2 Pruebas de Formulación

De las formulaciones realizadas se seleccionaron las siguientes:

		D I L U E N T E				
		1	2	3		
DESINTEGRANTE	I	*	*	*	A	AGLUTINANTE
	II	*	*	*		
		1	2	3		

MATRIZ No. 1 Elección de excipientes a utilizar

- A) Aglutinante A
- B) aglutinante B
- C) Desintegrante I
- D) Desintegrante II
- E) Diluyente 1
- F) Diluyente 2
- G) Diluyente 3

# **CAPÍTULO 6**

## *RESULTADOS Y ANÁLISIS EXPERIMENTALES*

---

---

## CAPÍTULO 6

### RESULTADOS Y ANÁLISIS EXPERIMENTALES

#### 6.1 CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

##### 6.1.1 Determinación de morfología

Cristales blancos translúcidos con forma de lanzas, en gran parte, delgadas y alargadas y en menor proporción, otras un poco más gruesas.



Realizar la determinación de la morfología de cualquier sustancia a utilizar tiene una importancia trascendental en el área farmacéutica, sobre todo cuando se va a realizar una forma farmacéutica determinada ya que las propiedades que tenga la formulación dependerán en gran medida de la morfología del polvo.

En el caso de la manufactura de tabletas, la morfología dará información acerca de las características de flujo que poseerá la forma farmacéutica final. Cuando se tiene un polvo que presenta partículas redondas, generalmente éste presentará propiedades de flujo bueno o excelente, sin embargo, si tiene un polvo con morfología alargada, el flujo que presente este polvo, será definitivamente nulo o casi nulo.

En este caso, si vemos la morfología del Alendronato sódico, es posible asegurar que las propiedades de flujo no serán muy buenas, para lo que será necesario utilizar excipientes que permitan mejorar las propiedades de flujo.

### 6.1.2 Determinación del punto de fusión

EXPERIMENTAL	
Alendronato sódico	274 - 277 °C

Tabla 3. Punto de fusión del Alendronato sódico ( °C )

### 6.1.3 Compatibilidad con excipientes

Una vez que sabemos las propiedades reológicas del principio activo y habiendo visto la necesidad de utilizar excipientes, se procede al estudio de compatibilidad fármaco-excipiente.

La tabla 3. muestra los resultados obtenidos en este estudio, en condiciones de 65 °C y humedad no controlada.

EXCIPIENTE	OBSERVACIONES FÍSICAS
Aglutinante	Polvo blanco, pegado a paredes, muy húmedo
Diluyente	Precipitado crema, pegado al piso, húmeda
Lubricante	Precipitado blanco amarillento, pegado al piso, apariencia húmeda.
Diluyente	Polvo blanco c/café, pegado al piso, apariencia seca.
Lubricante-Desintegrante	Precipitado blanco pegado al piso, apariencia húmeda.
Aglutinante	Precipitado blanco pegado al piso, apariencia seca.
Aglutinante	Polvo blanco pegado a paredes, apariencia poco húmeda.
Deslizante	Polvo blanco pegado a paredes, apariencia seca.
Aglutinante	Precipitado blanco pegado a paredes, apariencia húmeda.
Desintegrante	Precipitado blanco pegado al piso, apariencia húmeda.
Aglutinante	Precipitado crema pegado al piso, apariencia muy húmeda.
Diluyente	Precipitado café claro, pegado al piso, apariencia húmeda.
Diluyente	Precipitado amarillento pegado al piso, sobrenadante amarillo.

Tabla No.4 Compatibilidad fármaco-excipiente. Observaciones químicas(65 °C–humedad )

Uno de los objetivos que siempre se busca es desarrollar medicamentos cuyo proceso no represente un alto costo, es por esto que se busca fabricar el medicamento por compresión directa, debido a que este método representa menos etapas, y por consiguiente una disminución en el tiempo, energía y personal utilizados.

Por tal motivo se realizó el estudio con excipientes que pudieran proporcionar a la formulación características apropiadas para utilizar compresión directa como método de fabricación.

El análisis se realizó por apariencia física y apariencia química, la primera, describiendo el aspecto del polvo después de 5 días. El análisis físico se llevó a cabo a partir de la descripción física de cada fármaco-excipiente. El análisis químico, se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina, sin embargo, la elección del excipiente, se buscó principalmente en la apariencia física debido a que la mayoría de los valores de R.f. de las muestras fueron prácticamente todas iguales, sin embargo, en la apariencia sí hubo diferencias entre cada muestra, es decir, que después de cierto tiempo, la apariencia no fue igual, puesto que algunos cambiaron de coloración o consistencia. Se observó que en general, el Alendronato sódico es compatible con la mayoría de los excipientes estudiados, a excepción de la lactosa pues de ser un excipiente color blanco tomó una coloración café después de mezclarla con el principio activo. Esta incompatibilidad se puede deducir debido a que el Alendronato sódico presenta en su estructura una amina primaria y la lactosa es incompatible con aminoácidos, aminofilinas y anfetaminas, las cuales contienen grupos amino <sup>(5)</sup>.

#### 6.1.4 Características reológicas del principio activo

CARACTERÍSTICA	RESULTADO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Densidad aparente	0.63 g/cm <sup>3</sup>	
Densidad compactada	0.83 g/cm <sup>3</sup>	
Índice de Hausner	1.32	1.00-1.18
Índice de Carr	24.09 %	1-15 %
Velocidad de flujo	No fluye	25-30 g/s
Ángulo de reposo	No fluye	<30°

Tabla No.5 Características reológicas del Alendronato sódico

En la tabla 5 se encuentran las propiedades de flujo que presenta el Alendronato sódico y, en general, los resultados obtenidos del estudio reológico están, definitivamente, inclinados a la baja capacidad para fluir que tiene el

polvo, ya que los valores que presenta son todos correspondientes a un flujo pobre o deficiente, de acuerdo a los criterios de aceptación lo cual tendrá que modificarse con la adición de los excipientes adecuados.

### 6.1.5 Distribución de tamaño de partícula

No. de malla	% Retenido	% Retenido acum.
30	0.49	0.49
40	0.49	1.00
60	5.85	6.83
80	13.7	20.50
100	13.2	34.00
140	14.15	48.00
200	23.41	71.22
Base	22.93	94.15

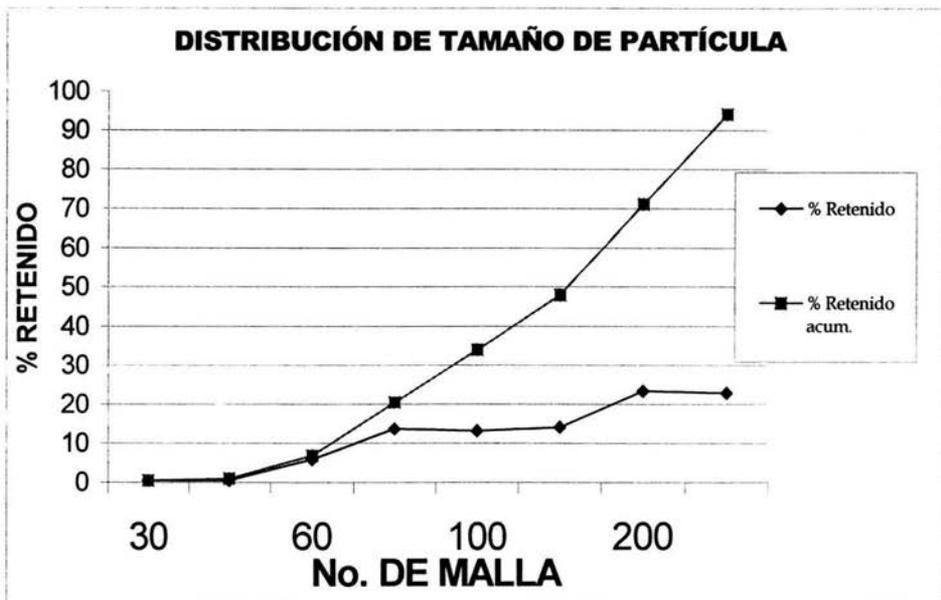


Gráfico 1. Distribución de tamaño de partícula.

En el gráfico No.1, se puede observar la distribución de tamaño de partícula presente en la muestra utilizada para caracterizar el principio activo. Ambas curvas representan el porcentaje de finos acumulados en cada una de las mallas y determinan el tamaño medio de partícula del polvo. En este caso se puede observar que la mayor parte de los finos se encuentran acumulados en la malla 200, y debido a que en este método el producto entra en contacto inicialmente con el tamiz de mayor apertura de malla, es posible saber que el polvo analizado presenta un tamaño de partícula relativamente pequeño, menor a 100  $\mu\text{m}$ .

La distribución de tamaño de partícula representa una actividad muy significativa dentro del área de formulación, ya que en esta se puede determinar el tipo de excipientes a utilizar en cuanto a morfología, tamaño, y propiedades químicas.

### 6.1.6 Determinación de higroscopicidad

Condiciones utilizadas =	75% H.R. y 24 hrs.
peso vaso =	33.75g
peso caja =	8.85g
peso caja + muestra húmeda =	18.02g
peso vaso + muestra seca =	42.87g
muestra húmeda =	9.17g
muestra seca =	9.12g

TIEMPO (hrs.)	VASO + MUESTRA (g)	PESO MUESTRA (g)	AGUA ACUMULADA (g)
0	42.87	9.12	0.00
2	42.87	9.12	0.00
4	42.87	9.12	0.00
20	42.89	9.14	0.02
24	42.89	9.14	0.02

En los resultados obtenidos de este estudio se encontró que el Alendronato sódico se mantuvo con un peso casi constante después de los muestreos a diferentes tiempos. Esto nos indica que el polvo no representa un problema para la fabricación de tabletas, ya que se trata de un polvo poco higroscópico, es decir, no absorbe humedad del medio ambiente y por lo tanto no habrá problema de humedad en cuanto a la estabilidad del producto terminado.

El hecho de que un polvo no presente características de higroscopicidad significa que al preparar cualquier formulación, el polvo no provocará cúmulos grandes que eviten el fácil mezclado del principio activo. También es importante esta determinación en caso de emplear granulación húmeda, ya que no se verán afectadas las características fisicoquímicas del principio activo antes, durante ni después del proceso de manufactura.

### 6.1.7 Perfil de solubilidad

peso de la muestra: 100 mg

DISOLVENTE	VOLUMEN DISOLVENTE (mL)
Etanol absoluto	15
Metanol	15
Cloroformo	15
Acetonitrilo	15
Agua	5
Ácido acético 1N	5
Ácido clorhídrico 1N	6
Ácido sulfúrico 1 N	5
Jugo gástrico s/enzimas	5
Jugo intestinal s/enzimas	7
Hidróxido de sodio 1 N	3

Un perfil de solubilidad representa la capacidad del polvo para disolverse en diferentes medios, es decir, a diferentes condiciones de pH principalmente. En el caso del Alendronato sódico, encontramos que se disuelve mas fácilmente en condiciones de alcalinidad, lo cual coincide con la información de biodisponibilidad reportadas, que mencionan que el Alendronato sódico se absorbe a nivel intestino delgado, donde el pH es casi neutro.

## 6.2 FORMULACIÓN

De la cantidad de formulaciones realizadas utilizando las bases obtenidas en la caracterización del principio activo se eligieron únicamente las que arrojaron resultados importantes.

COMPONENTE	FORMULACIONES						
	P.A.	1	2	3	4	5	6
ALENDRONATO SÓDICO	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
LUBRICANTE		⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
DESINTEGRANTE I		⊙	⊙	⊙			
DESLIZANTE		⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
DILUENTE 1		⊙			⊙		
AGLUTINANTE A		⊙	⊙	⊙			
DILUENTE 2			⊙			⊙	
DESINTEGRANTE II					⊙	⊙	⊙
DILUENTE 3				⊙			⊙
AGLUTINANTE B					⊙	⊙	⊙
<b>R E O L O G Í A</b>							
D. APARENTE (G/CM)	0.63	0.647	0.439	0.95	0.659	0.425	0.799
D. COMPAC. (G/CM)	0.83	0.679	0.487	1.11	0.693	0.496	0.932
ÁNG. DE REPOSO (°)		27.11	30.28	33.89	25.85	25.35	27.2
ÍNDICE DE HAUSNER	1.32	1.05	1.109	1.17	1.05	1.167	1.166
% COMPRESIBILIDAD	24.09	4.713	9.86	14.41	4.906	14.31	14.27
VEL. DE FLUJO (G/SEG.)		7.18	2.33	7.15	6.54	2.06	4.92

Tabla 6. Resultados obtenidos de las diferentes formulaciones.

En la tabla 6 se encuentran los resultados obtenidos del estudio reológico de las formulaciones de la matriz 1. De acuerdo a los datos que se pueden observar, todas las formulaciones presentaron buenas características de flujo, sin embargo en cuanto a los valores de densidad compactada y aparente, no se obtuvieron resultados adecuados para lograr la compresión directa de la formulación.

La formulación número 5 presentó menos tiempo en la velocidad de flujo, sin embargo, sus características de compresibilidad fueron buenas a comparación de las formulaciones 1, 2 y 3 que tuvieron excelentes características de compresibilidad.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

COMPONENTE	C O N C E N T R A C I Ó N (%)										
	P.A.	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ALENDRONATO SÓDICO	26.1	26.1	26.1	26.1	26.1	26.1	26.1	26.1	26.1	26.1	26.1
DESINTEGRANTE.		1	1	1	3	3	3	5	5	5	7
DILUENTE		50.9	16	31	50	40	60.45	49	39	58.54	52.9
AGLUTINANTE		21	55.9	40.9	19.9	29.9	9.45	18.9	28.9	9.45	13
LUBRICANTE		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
R E O L O G Í A											
DENSIDAD APARENTE	0.63	0.492	0.444	0.45	0.452	0.457	0.533	0.478	0.496	0.54	0.544
DENSIDAD COMPAC.	0.83	0.544	0.49	0.522	0.5	0.505	0.561	0.534	0.5455	0.568	0.605
ÁNGULO DE REPOSO		25.56		24.8	24.28	26.53	23.898	27.83	26.82	24.599	23.58
ÍNDICE DE HAUSNER	1.32	1.106	1.06	1.16	1.106	1.105	1.052	1.117	1.099	1.052	1.112
% COMPRESIBILIDAD	24.09	9.56	9.57	13.79	9.6	9.5	4.991	10.487	8.99	4.929	10.1
VELOCIDAD DE FLUJO		2.23		2.3	3.06	2.177	2.42	2.617	1.751	2.64	2.1
P R O P I E D A D E S F Í S I C A S											
DUREZA (Kgf)		11.4	0	12.7	6	5	0	7	6.5	0	6
TIEMPO DE DESINT. (min)		>30	0	27.23	19.21	17.03	0	21.06	16.34	0	5.41
FRIABILIDAD (%)		0.25	0	0.1	0.65	0.55	0	0.4	0.1	0	0.5
PESO (g)		0.35	0	0.349	0.35	0.35	0	0.35	0.349	0	0.35

Tabla 7. Formulaciones con resultados de proceso de tableteo

Con base en los resultados obtenidos en la matriz 1 se pudieron elegir los excipientes mas adecuados para realizar la formulación, sin embargo, no basta con elegir los mejores excipientes, también influye la concentración en la que se adiciona cada uno. En la tabla 7 se observa la variación en concentraciones de excipientes entre cada formulación.

Las formulaciones presentadas en la tabla 7 tuvieron excelentes condiciones para fluir, además se logró una buena compactación en la mayoría de ellas. Sin embargo, el tiempo de desintegración no se apegaba a los intervalos establecidos desde un principio, así que se tomó como factor de respuesta el tiempo de desintegración.

Este factor, depende en gran parte del tipo de desintegrante que se adicione a la formulación, ya que si se elige mal este excipiente, la etapa de compresión resultará totalmente imposible, pues no se logrará ajustar la dureza y por consiguiente se verá afectado el tiempo en el que se desintegra la tableta.

Es posible observar que, de todas las formulaciones presentadas en la tabla 7, la que presentó propiedades semejantes a las especificaciones iniciales fue la número 16, sobre todo porque su tiempo de desintegración resultó ser el más corto y cercano a los 5 minutos, lo cual representa mucho, pues si el tiempo de desintegración es corto, es más factible que haya una absorción al torrente sanguíneo en menor tiempo y un efecto más rápido.

### 6.3 Conclusiones

- I. Los bisfosfonatos son compuestos parecidos al pirofosfato, capaces de unirse a la hidroxiapatita del hueso impidiendo, de esta manera, la acción resortiva de los osteoclastos sobre el hueso.
- II. El Alendronato sódico es un compuesto que presenta cristales en forma de bastones y un tamaño de partícula menor a  $100\ \mu\text{m}$ , lo que limita el flujo puesto que estas propiedades favorecen la estática en el polvo y que se impregne más a las superficies, es soluble en medio alcalino y menos soluble en medio ácido, tiene un punto de fusión experimental de  $274\ ^\circ\text{C}$  -  $277\ ^\circ\text{C}$ , es un compuesto no higroscópico que permite su fácil manejo durante el proceso de formulación y manufactura de medicamentos.
- III. Los estudios de preformulación demostraron que el Alendronato sódico es estable en diferentes condiciones de humedad y temperatura, es compatible también con la mayoría de los excipientes farmacéuticos a los que se le sometió, excepto con la lactosa, con la cual presenta cambio de coloración al contacto con el principio activo.
- IV. El proceso de manufactura empleado para obtener las tabletas de Alendronato sódico se realizó por medio de compresión directa, lo cual es benéfico para la empresa puesto que disminuye los costos y tiempos de fabricación.
- V. Se logró obtener la formulación candidata de las matrices experimentales tomando como variable de respuesta el tiempo de desintegración, el cual debía ser menor a 15 min.
- VI. Se prepararon tres lotes de la formulación elegida, para someterlos a estudios de estabilidad acelerada, puesto que esta formulación fue la que más se apegó a las especificaciones establecidas al inicio del proyecto.
- VII. Resultó relativamente fácil mejorar las propiedades del Alendronato sódico de tal manera que se pudiera lograr un proceso de manufactura por compresión directa, ya que se utilizaron los excipientes adecuados, de acuerdo a los resultados obtenidos en la etapa de caracterización de fármaco y excipientes.
- VIII. El método empleado durante este desarrollo permitió ir estableciendo puntos críticos y variables de estudio, mismas que dieron pauta a todos los resultados, y finalmente a la obtención de una formulación apegada a las especificaciones establecidas al inicio.

# *A N E X O S*

# REOLOGÍA DE POLVOS Y GRANULADOS

PRODUCTO: \_\_\_\_\_

No. DE LOTE: \_\_\_\_\_

ETAPA: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

## DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD APARENTE

PESO DE LA PROBETA VACÍA: \_\_\_\_\_

VOL. OCUPADO: \_\_\_\_\_

PESO DE LA PROBETA LLENA: \_\_\_\_\_

DENSIDAD APARENTE ( $\delta\alpha$ ): \_\_\_\_\_

### DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD COMPACTADA

No. DE GOLPES

VOLUMEN

25	_____
50	_____
75	_____
100	_____
125	_____
200	_____
250	_____

PESO DEL MATERIAL: \_\_\_\_\_

DENSIDAD COMPACTADA ( $\delta c$ ): \_\_\_\_\_

### DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE CARR (%C)

$$\%C = \frac{d_c - d_a}{d_c} \times 100$$

% C = \_\_\_\_\_%

CONCLUSIÓN: \_\_\_\_\_

### DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE FLUJO

$$V_f = g/t$$

PESO DEL POLVO: \_\_\_\_\_

T<sub>1</sub> = \_\_\_\_\_ V<sub>1</sub> = \_\_\_\_\_

T<sub>2</sub> = \_\_\_\_\_ V<sub>2</sub> = \_\_\_\_\_

T<sub>3</sub> = \_\_\_\_\_ V<sub>3</sub> = \_\_\_\_\_

CONCLUSIÓN: \_\_\_\_\_

### DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE HAUSNER

$$IH = \frac{d_c}{d_a}$$

IH = \_\_\_\_\_

CONCLUSIÓN: \_\_\_\_\_

### DETERMINACIÓN DE ÁNGULO DE REPOSO

$$\theta = \tan^{-1} h / r$$

r<sub>1</sub> = \_\_\_\_\_ h<sub>1</sub> = \_\_\_\_\_  $\theta_1$  = \_\_\_\_\_

r<sub>2</sub> = \_\_\_\_\_ h<sub>2</sub> = \_\_\_\_\_  $\theta_2$  = \_\_\_\_\_

r<sub>3</sub> = \_\_\_\_\_ h<sub>3</sub> = \_\_\_\_\_  $\theta_3$  = \_\_\_\_\_

CONCLUSIÓN: \_\_\_\_\_



PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA DE LOTE PILOTO

PRODUCTO:	F. FARMACEUTICA	No. DE PROYECTO	F. EMISION	No. LOTE
<p>1. Verificar la limpieza del área, equipo y material de trabajo.</p> <p style="padding-left: 40px;">a. Vo.Bo.: _____</p> <p>2. Identificar y pesar todos los componentes que se indican en la orden de fabricación.</p> <p>3. Colocar en una bolsa de polietileno transparente y mezclar durante _____ minutos las siguientes materias primas:</p> <p style="padding-left: 80px;">_____</p> <p style="padding-left: 80px;">_____</p> <p style="padding-left: 80px;">_____</p> <p style="padding-left: 80px;">_____</p> <p>4. Posteriormente, adicionar y agitar durante _____ min. Mas las siguientes materias primas:</p> <p style="padding-left: 80px;">_____</p> <p style="padding-left: 80px;">_____</p> <p style="padding-left: 80px;">_____</p> <p>5. Finalmente, adicionar y agitar durante _____ min. la sig. Materia prima previamente tamizada con malla # _____:</p> <p style="padding-left: 80px;">_____</p> <p>6. Determinar la reología de la mezcla de polvos de acuerdo al DO-PNO-AT-02/F2.</p> <p>7. Comprimir bajo las siguientes especificaciones</p> <p>ESPECIFICACIONES:</p> <p>Descripción:</p> <p>Peso promedio:</p> <p>Variación de peso:</p> <p>Dureza:</p> <p>Friabilidad:</p>				
ELABORADO POR:	REVISADO POR:		AUTORIZADO POR:	
FECHA:	FECHA:		FECHA:	

---

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Mira Livraj, Luigi G. Martini and Carol M. Thomson. (2000) "An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets" *PSTT*. 3, 58-63.
2. Russell R. G. G. and Rogers M. J.(1999) "Bisphosphonates: From the Laboratory to the Clinic and Back Again". 25: 97 – 106.
3. Shozo Nishida, Yoshiki Fujii, Shohei Yoshioka, Sigeru Kikuichi, Masanobu Tsubaki, Kiyohiro Irimajiri (2003) " A new bisphosphonate, YM529 induces apoptosis in Hl60 cells by decreasing phosphorylation of single survival signal ERK". 2655-2664.
4. A. John and Gideon A. Rodan. (1998) "Alendronate and osteoporosis". Vol. 3, 69-78.
5. "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 49" Ed. PLM México 2003.
6. Terán Escobar Ma. de Lourdes. (2003) "Estudios de preformulación para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas" (tesis).
7. William F. Ganong. "Fisiología Médica"  
Ed. El Manual Moderno México 1996 p.p.425-438
8. Arthur C. Guyton. "Tratado de Fisiología Médica" 9ª edición  
Ed. Interamericana México 1997 p.p. 1085-1092
9. James A. Simon, MD, E. Michael Lewiecki, MD, Mary E. Smith, BS, Richard A. Petruschke, PharmD, Lixia Wang, PhD, and Joanne J. Palmisano, MD. (2002) "Patient preference for once-weekly Alendronate 70 mg versus once-dially Alendronate 10 mg: A multicenter, randomized, open-label, crossover study" 24:1871-1886.
10. Henry G. Bone,MD, Silvano Adami, MD, Rene Rizzoli, MD, Murray Favus, MD, Philip D. Ross, PhD, Arthur Santora, MD, PhD, Srinivasa Prahalada, PhD, Anastasia Daifotis, MD, John Orloff, MD, and John Yates, MD. (2000) " Weekly Administration of Alendronate: Rationale and Plan for Clinical Assesment" 22:15-28.
11. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 7ª edición (2000).
12. U.S. Department of Health and Human Services Food and Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (1997) "Guidance for Industry, SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms"
13. Handbook of Pharmaceutical Excipients 3<sup>rd</sup> edition Ed. Arthur H. Kibbe USA. 2000.
14. "Pharmacopeial Forum" The United States Pharmacopoeial Convention (2002). 28:603-624.
15. Remington. "Farmacia" vol. 2 19ª edición  
Ed. Panamericana España 1998. p.p. 2470-2559
16. Timothy M. Crowder y Anthony J. Hickey "La física del flujo de polvo aplicada a los sólidos farmacéuticos" . 4:15-20

17. Villafuerte Robles Leopoldo. (1996) "Curvas de compactabilidad en la preformulación como una característica del comportamiento tecnológico de los polvos" 26:25-33
18. Kees van der Voort Maarschalk y Gerard K. Bolhuis (1999) "Mejorar las propiedades de los materiales para compactación directa"
19. Bertil Abrahamsson, Tamsin Albery, Anna Eriksson, Ingrid Gustafsson, Marie Sjöberg. (2004) "Food effects on tablet disintegration". 1-8.
20. Andrea Schüssele, Annette Bauer-Brandl. (2003) "Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia" 257:301-304.
21. J. Sebastian Kaerger, Stephen Edge, Robert Price. (2004). "Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose"
22. Faustino R. Pérez-López. (2004) "Postmenopausal osteoporosis and alendronate". 48:179-192.
23. Fredrik Borgtröm, Olof Johnell, Bengt Jönsson, Niklas Zethraeus and Shuvayu S. Sen. (2004) "Cost effectiveness of alendronate for the treatment of male osteoporosis in Sweden". 34:1064-1071
24. Toyotaka Iguchi, Yoshitaka Miyakawa, Kaori Yamamoto, Masahiro Kizaki, Yasuo Ikeda. (2003) "Nitrogen-containing bisphosphonates induce S-phase cell cycle arrest and apoptosis of myeloma cells by activating MAPK pathway and inhibiting mevalonate pathway" 15:719-727.
25. Arthur Little, K.A. Mitchell. "Tablet Making" 2<sup>nd</sup> ed. Ed. The Northern Publishing Co. Liverpool 1963.
26. Lieberman, Lachman, Schwartz. "Pharmaceutical dosage forms: Tablets" Vol. 1,2,3 2<sup>nd</sup> edition Ed. Marcel Dekker, Inc. USA 1990.
27. B.N'Dri-Stempfer, D. Oulahna, O. Etteradossi, A. Benhassaine, J, A. Dodds. (2003) "Binder granulation and compaction of coloured powders". Powder Technology. 130, 247-252.
28. Vila Jato José Luis. "Tecnología Farmacéutica. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas". Vol. 1 Ed. Editorial Síntesis España 2001
29. Helman José. "Farmacotecnia teórica y práctica" Vol. VII Ed. Continental. México 1981.