



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**PROPUESTA DE PROTOCOLO EXPERIMENTAL PARA EL
LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II: FABRICACIÓN Y
CARACTERIZACIÓN DE MICROPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS PARA
LA OBTENCIÓN DE TABLETAS MATRICIALES**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

DULCE AMEYALLI FONTE LÓPEZ



MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO

AÑO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Novelo Torres Alma Miriam**
VOCAL: **Profesor: Bernad Bernad María Josefa**
SECRETARIO: **Profesor: Llera Rojas Viridiana Gisela**
1er. SUPLENTE: **Profesor: Villanueva Martínez Norma Angélica**
2° SUPLENTE: **Profesor: Alpízar Ramos María del Socorro**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

Viridiana Llera Gisela Rojas

SUPERVISOR TÉCNICO:

María del Socorro Alpízar Ramos

SUSTENTANTE:

Dulce Ameyalli Fonte López

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1 ¿Qué son los sistemas de liberación controlada?.....	3
2.2 Micropartículas lipídicas sólidas.....	5
2.2.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS.....	6
2.3 MÉTODOS DE FABRICACIÓN.....	7
2.4 PRINCIPIOS ACTIVOS.....	8
2.4.1 Clorhidrato de ranitidina (C₁₃H₂₂N₄O₃S·HCl).....	8
2.4.2 IBUPROFENO.....	10
2.5 PRUEBAS DE CALIDAD.....	11
2.5.1 Microscopía óptica.....	11
2.5.2 Capacidad de carga.....	12
2.5.2.1 Eficiencia de encapsulamiento y contenido de fármaco.....	12
2.5.2.2 Estudios de pérdida de masa.....	14
2.6 MÉTODOS DE PURIFICACIÓN.....	14
2.7 REOLOGÍA DE SÓLIDOS.....	16
2.7.1 Propiedades de flujo.....	16
2.7.1.1 Velocidad de flujo.....	16
2.7.1.2 Ángulo de reposo.....	16
2.7.1.3 Densidad aparente.....	18
2.7.1.4 Densidad compactada.....	18
2.7.2 Medidas de compresibilidad de un polvo.....	20
2.7.2.1 Índice de compresibilidad (índice de Carr).....	20
2.7.2.2 Índice de Hausner.....	20
2.8 TABLETAS MATRICIALES.....	21
2.8.1 Pruebas de calidad de tabletas.....	23
2.8.2 Resistencia a la ruptura (dureza).....	23
2.8.3 Disolución.....	24
3. OBJETIVO GENERAL.....	27
3.1 Objetivos particulares.....	27

4. METODOLOGÍA.....	28
4.1 Diagrama de flujo.....	28
4.2 Propuesta de PNO.....	29
4.3 Aplicación del PNO.....	35
5.1 Preparación de las micropartículas.....	35
5.2 Evaluación de las micropartículas.....	37
5.2.1 Microscopías.....	37
5.2.2 %Encapsulamiento.....	37
5.2.3 Caracterización reológica de las micropartículas.....	38
5.2.3.1 Densidad aparente y compactada.....	38
5.2.3.2 Índice de compresibilidad (IC).....	39
5.2.3.3 Índice de Hausner.....	39
5.2.3.4 Ángulo de reposo (AR).....	39
5.2.4 Desarrollo de métodos analíticos.....	40
5.3 Compresión.....	41
5.4 Evaluación de las matrices.....	42
5.4.1 Dimension de las matrices.....	42
5.4.2 Resistencia a la ruptura (dureza).....	42
5.4.3 Prueba de disolución.....	42
6. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	43
6.1 Preparación de las micropartículas.....	43
6.2 Evaluación.....	44
6.2.1 Microscopías.....	44
6.2.2 %Encapsulamiento.....	45
6.2.3 Caracterización reológica de las micropartículas.....	47
6.2.3.1 Densidad aparente y compactada.....	47
6.2.3.2 Índice de compresibilidad (IC).....	49
6.2.3.3 Índice de Hausner.....	50
6.2.3.4 Ángulo de reposo (AR).....	51
6.2.4 DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS.....	53
6.3 Compresión.....	54
6.4 Evaluación de las matrices.....	55
6.4.1 Dimension de las matrices.....	55
6.4.2 Resistencia a la ruptura (dureza).....	56
6.4.3 Prueba de disolución.....	58

7. CONCLUSIONES.....	65
8. BIBLIOGRAFÍA.....	66

1. INTRODUCCIÓN

Las micropartículas lipídicas sólidas, cuyo intervalo de tamaño de partícula es de 1-1000 μm , se definen como acarreadores de fármacos a microescala. Poseen una estructura matricial hecha de ácidos grasos, glicéridos, alcoholes grasos o ceras sólidas con altos puntos de fusión, estabilizadas con ayuda de un tensoactivo en la superficie. El tipo de tensoactivo depende principalmente de la ruta de administración y de la forma de dosificación.

El uso de lípidos como materiales de encapsulamiento amplía la posibilidad de aplicación de las micropartículas, explorando la temperatura o el mecanismo de liberación desencadenada. Las micropartículas lipídicas sólidas combinan muchas de las ventajas de los sistemas acarreadores de fármacos, entre las que destacan su capacidad para proteger sustancias lábiles contra la degradación y así como de controlar el sitio y velocidad de liberación del fármaco, al poseer núcleos sólidos que reducen la movilidad del principio activo, evitan que escape de los acarreadores. Los factores que determinan la capacidad de cargar un fármaco en excipientes lipídicos son: la solubilidad del fármaco en el lípido fundido y la miscibilidad del fármaco fundido en el lípido fundido. (Jaspart S., et al, 2007. Gugu T.H., et al, 2015).

Las micropartículas lipídicas sólidas pueden administrarse de forma subcutánea, oral, ocular, intramuscular, tópica, parenteral o pulmonar (Perge L., et al, 2012). Estas pueden ser preparadas por diferentes procesos, por ejemplo: homogenización en frío o en caliente, spray drying, spray drying, evaporación de disolvente, coagulación por congelación, emulsificación de microcanal, micronización criogénica entre otras (Sznitowska M., et al, 2017; Rahimpour Y. et al, 2016).

En comparación con las micropartículas poliméricas, las micropartículas lipídicas sólidas tienen como ventaja una mejor biocompatibilidad, al ser elaboradas con materiales biocompatibles que existen en las rutas metabólicas y su preparación no requiere del uso de disolventes orgánicos ni procesos de homogenización a alta presión. Esto permite minimizar los peligros de toxicidad aguda y crónica, por lo que son toleradas en sistemas vivos (Costa L., et al, 2013; Gugu T.H., et al, 2015. Maretti E., et al, 2014; Sznitowska M., et al, 2017; Rahimpour Y. et al, 2016).

Además, enmascaran el sabor de algunos fármacos y mejoran la encapsulación y absorción de fármacos hidrofílicos y lipofílicos, se ha demostrado que protegen el tracto gastrointestinal contra efectos secundarios de irritación gástrica de medicamento antiinflamatorios no esteroideos (Gugu T.H.; et al, 2015).

Algunos principios activos que han sido empleados en la fabricación de micropartículas lipídicas sólidas, empleando diferentes métodos, son: salbutamol (Jaspart S., et al, 2007), ibuprofeno (Perge L., et al, 2012), aspirina (Gugu T.H.; et al, 2015), quercetina (Costa, L., et al, 2013), tetraciclina HCl (Rahimpour Y., et al, 2016), curcumina, aceite de jengibre (Oriani V., et al, 2015), licopeno (Pelissari J. et al, 2015), vitamina D3, probióticos, ácido gálico (Consoli L., et al, 2015), ácido ascórbico (Sartori, T., Menegalli, F., 2015), quitosán (Trotta, V., et al, 2018), entre otros.

El objetivo del proyecto es plantear un protocolo experimental donde se formule y evalúen micropartículas lipídicas sólidas, conteniendo fármacos de diferente solubilidad (Ibuprofeno y clorhidrato de ranitidina), fabricadas por el método de emulsificación en caliente; así como caracterizar sus propiedades reológicas, tamaño de partícula, porcentaje de encapsulamiento, perfiles de disolución, utilizando un buffer de fosfatos y agua destilada, respectivamente.

De esta manera se pretende obtener un guion experimental novedoso para el curso de Tecnología Farmacéutica II (0111), donde se cubra el tema de sistemas acarreadores micro particulados, y con esto contribuir con el objetivo de desarrollar habilidades que permitan a los estudiantes adquirir experiencia y conocimientos enfocados al diseño, evaluación y producción de medicamentos utilizando formas farmacéuticas de liberación controlada.

2 ANTECEDENTES

2.1 ¿Qué son los sistemas de liberación controlada?

En los últimos años ha habido una creciente inclinación hacia el desarrollo de sistemas de liberación controlada con polímeros biodegradables. Los sistemas de liberación modificada se desarrollaron para modular la absorción aparente y/o alterar el sitio de liberación de los fármacos, con el fin de lograr objetivos clínicos específicos que no pueden lograrse con formas farmacéuticas convencionales.

El objetivo de diseñar sistemas de liberación modificada para la administración oral de los medicamentos es alterar la tasa de entrada de estos (disolución/absorción) en el lumen intestinal, para lograr un perfil plasmático predeterminado. Las formas más comunes de liberación controlada incluyen: liberación retardada (utilizando un recubrimiento entérico), sitio específica (liberación colónica), liberación prolongada (orden cero, primer orden, liberación bifásica, etc) y liberación programada (pulsátil, liberación retardada extendida, etc) (Qiu, Y. 2009).

Se han aplicado con éxito diversos enfoques físicos y químicos para fabricar sistemas de liberación bien caracterizados que prolongan la entrada de fármacos al tracto gastrointestinal dentro de las especificaciones del perfil de liberación deseado. Hoy en día la mayoría de las tecnologías de liberación prolongada patentadas y no patentadas están basadas en sistemas poliméricos (Qiu, Y. 2009).

Dentro de los sistemas coloidales utilizados como transportadores de fármacos, se encuentran los liposomas, las microcápsulas y las nanocápsulas, clasificados como sistemas de tipo reservorio, donde el fármaco se encuentra encapsulado en las capas o en su interior (en el caso de los liposomas) o en el núcleo (en el caso de las microcápsulas y nanocápsulas).

Otro tipo de sistema, son las microesferas y nanoesferas, las cuales se clasifican como sistemas matriciales, donde el fármaco se encuentra distribuido en toda la partícula (FIGURA 1) (López, D.; Gómez M. 2008).

Un fármaco puede ser liberado en el organismo por diferentes mecanismos (Bizerra, A.; Silva, V. 2016):

- *Difusión*: el fármaco se encuentra envuelto por una película o membrana polimérica (sistema reservorio) o dispersada uniformemente en una matriz (sistema matricial); en ambos casos la difusión se produce mediante gradiente de concentración.
- *Erosión*: el control de la liberación se produce mediante la degradación de la matriz.
- *Activación por disolvente*: en este caso, las cadenas poliméricas se rompen por la separación de sus conexiones intermoleculares, provocando que en su degradación se vaya liberando el principio activo. O el fármaco puede estar ligado covalentemente al polímero y ser liberado por la acción de enzimas específicas. Cuando el proceso de liberación de fármacos ocurre mediante un proceso controlado por el hinchamiento de un polímero, la matriz polimérica que inicialmente se encuentra en estado cristalino, sufre una transición vítrea y se forma un hidrogel.

Este proceso está relacionado con la difusión de un fármaco desde y a través de dicho polímero, bajo difusión a contracorriente de agua o fluido biológico hacia el interior del polímero. En ambos casos los perfiles de liberación de estos sistemas se caracterizan por presentar una disminución de la velocidad de liberación con el tiempo, que se relaciona con la mayor distancia que tiene que recorrer el fármaco dentro de la matriz (Aragón, J; González, R; Fuentes, G; 2010).

Tabla 1. Ventajas y limitaciones de los sistemas de liberación modificada (adaptado de Faustino, A.; Quirino, C.; 2015).

Ventajas	Desventajas
Baja dosis	Probabilidad de que se rompa la matriz y liberar todo el contenido
Frecuencia baja de dosificación	Baja posibilidad de ajustar la dosis una vez ya establecida
Mejor aceptación y cumplimiento por parte del paciente	Alto costo
Mayor uniformidad en el efecto farmacológico	Requieren de mayor especialización para su desarrollo
Mayor relación de eficacia/seguridad	
Mayor control de liberación del principio activo	
Reducción de dosis tóxicas y subterapéuticas	
Monitoreo de los niveles del fármaco en el sitio de aplicación	

2.2 Micropartículas lipídicas sólidas

Las micropartículas son sistemas sólidos coloidales, en las que el principio activo se puede encontrar disuelto, atrapado, encapsulado o adsorbido en el seno de la matriz. las micropartículas tienen un intervalo de tamaño de partícula de 1-1000 μm , dentro de las micropartículas se incluyen las:

Microcápsulas: son partículas o sistemas poliméricos de tipo reservorio, formadas por una cápsula o pared de polímero que puede ser lipídico o no, donde se encuentra disuelto el fármaco. Tienen perfectamente definido núcleo y pared.

Microesferas: son partículas compactas de polímeros, en las que el fármaco se encuentra disperso o solubilizado en el interior de una matriz polimérica (sistema polimérico matricial), en los que no es posible diferenciar núcleo y pared.

Son partículas esféricas sin una distinción entre cubierta y núcleo. Tienen una estructura monolítica (López, D.; Gómez M.; 2008).

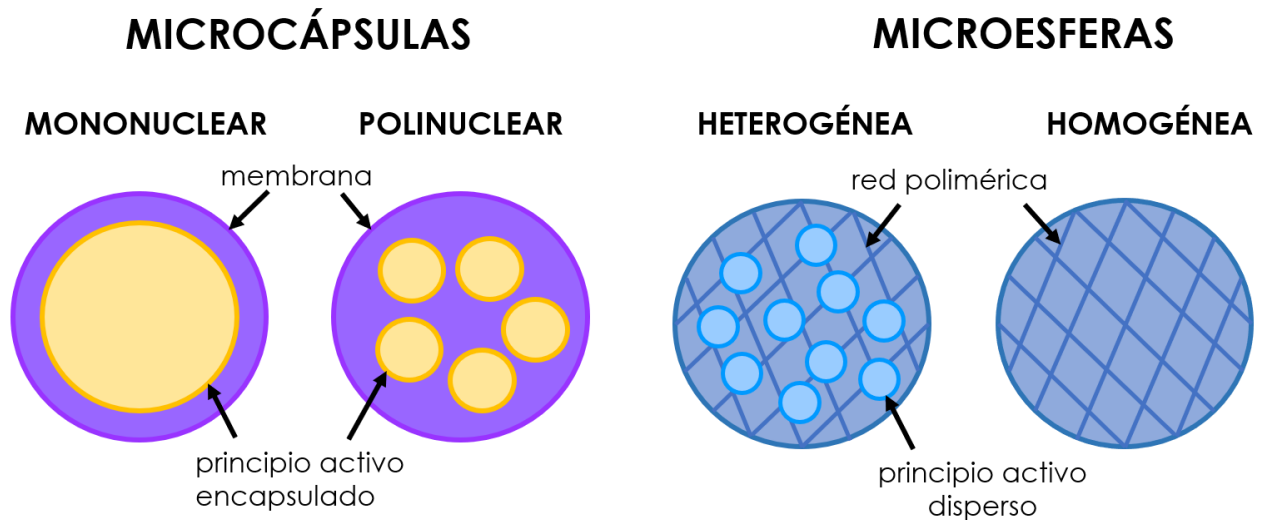


Figura 1. Estructura de los dos tipos de micropartículas.

2.2.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Los acarreadores micrométricos han sido considerados de gran interés en las últimas décadas como sistemas de liberación efectivos de fármacos por muchas razones, éstas incluyen (Qiu, Y. 2009):

- ✓ Estabilidad física y biológica que puede facilitar el atrapamiento o la liberación controlada del fármaco.
- ✓ Buena tolerancia de los componentes.
- ✓ Simplicidad del proceso de formulación y obtención.
- ✓ Posibilidad de escalar el proceso de fabricación.
- ✓ Costo.
- ✓ Tiempos, control de liberación y desempeño variable.

2.3 MÉTODOS DE FABRICACIÓN

Emulsificación- evaporación y emulsificación- extracción

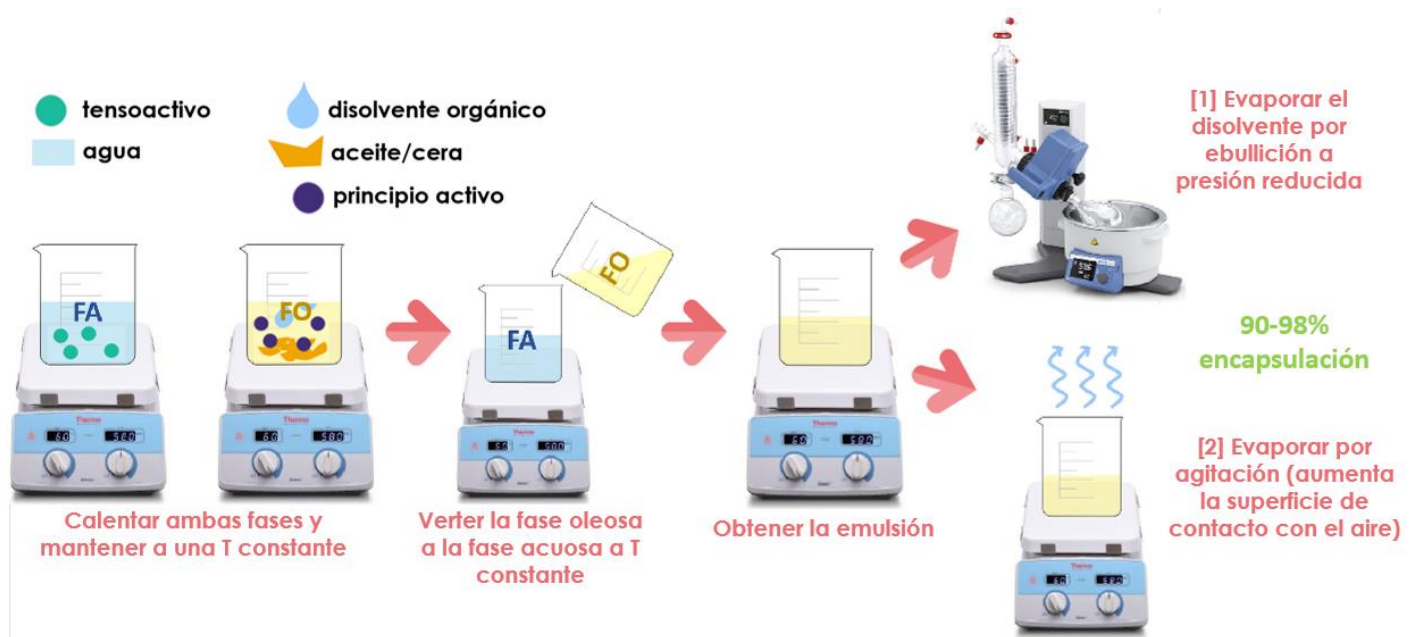


Figura 2. Método de obtención de micropartículas lipídicas sólidas por emulsificación-evaporación de disolvente [1] y emulsificación- extracción de disolvente [2] (López, D.; Gómez M.; 2008; Chandiran, S., Pavan, B. & Narasimha, K. 2013; Ito, F., Kawakami, H. 2015).

Emulsión- difusión



Figura 3. Método de obtención de micropartículas lipídicas sólidas por emulsificación-difusión, el porcentaje de encapsulamiento varía según las propiedades del principio activo que se emplee (Crespo, J.F. 2015).



Figura 4. Método de obtención de micropartículas lipídicas sólidas por emulsificación-fusión o emulsión en caliente (Dalpiaz, A., et al. 2008; Perge, L., et al. 2012; Sznitowska, M. et al. 2017)

2.4 PRINCIPIOS ACTIVOS

2.4.1 Clorhidrato de ranitidina ($C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$)

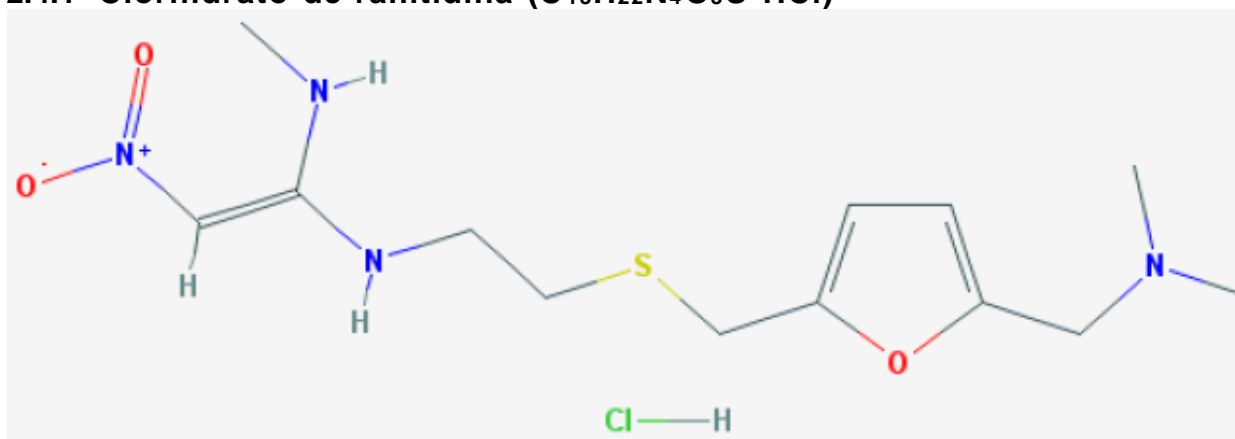


Figura 5. Estructura del clorhidrato de ranitidina (PubChem, s.f.)

Polvo cristalino blanco o amarillo claro, sensible a la luz y a la humedad. Presenta polimorfismo.

Muy soluble en agua (660 mg/mL), fácilmente soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol (190 mg/mL) (Nutrición Hospitalaria, 2006).

Punto de fusión: 133-134°C (Acofarma, s.f.).

Las formas farmacéuticas en las que se encuentra son: solución inyectable, tabletas y grageas.

Vía oral: se administra en pacientes con úlcera gástrica, duodenal o esofagitis por reflujo, la dosis recomendada es de 300 mg al acostarse, o bien, 150 mg dos veces al día, durante 4 a 8 semanas; siendo la dosis de mantenimiento

de 150 mg por la noche. En pacientes con síndrome de Zollinger- Ellison la dosis inicial es de 150 mg tres veces al día. En estos pacientes las dosis máximas que se han indicado son de 600 a 900 mg/día, reportándose buena tolerancia.

Vía intravenosa: se administra en forma lenta en 1 o 2 minutos, diluyendo los 50 mg en 20 mL de solución salina, glucosada o de Hartman, pudiendo repetir la dosis cada 6 u 8 horas.

Mediante infusión continua, se administra a 25 mg por hora, durante 2 horas, cada 6 u 8 horas. Para prevenir el síndrome de Mendelson, si es cirugía electiva, se deberá administrar 50 mg la noche previa y 50 mg junto con la solución anestésica. En cirugía de urgencias se deberá administrar 50 mg lo antes posible (FacMed, 2007).

Se emplea en (FacMed, 2007):

- Tratamientos cortos de úlcera duodenal activa durante 4 semanas.
- Terapia de mantenimiento para pacientes con úlcera duodenal después del periodo agudo a dosis menores.
- Tratamiento de hipersecreción patológica (síndrome Zollinger-Ellison y mastocitosis sistémica).
- Úlcera gástrica activa para tratamientos cortos y después para terapia de mantenimiento por periodos de 6 semanas.
- Tratamiento del síndrome de reflujo gastroesofágico.
- Esofagitis erosiva diagnosticada por endoscopia.

Mecanismo de acción: antagoniza los receptores H₂ de la histamina de las células parietales del estómago. Inhibe la secreción estimulada y basal de ácido gástrico mediante el bloqueo competitivo de los receptores H₂ de la histamina y reduce la producción de pepsina. La ranitidina se absorbe rápidamente en el tubo digestivo y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan unas 2 o 3 horas después de su administración por vía oral. Los alimentos no alteran significativamente la absorción (Acofarma, s.f., Vademecum, s.f.).

2.4.2 Ibuprofeno

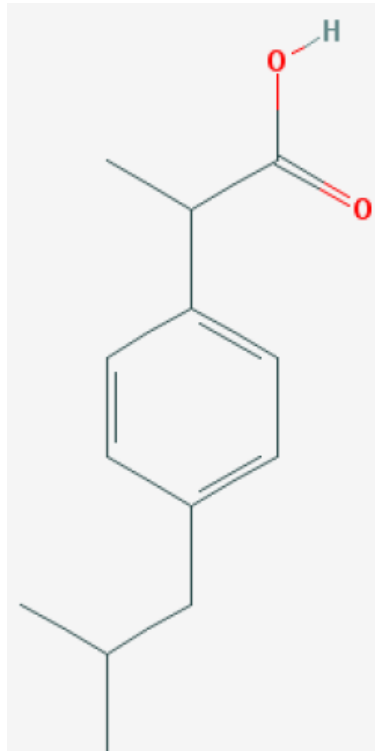


Figura 6. Estructura del ibuprofeno (PubChem, s.f.)

Polvo cristalino blanco o casi blanco, cristales incoloros.

Prácticamente insoluble en agua (21 mg/L), fácilmente soluble en acetona, metanol y cloruro de metileno. Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos y carbonatos (Nutrición Hospitalaria, 2006).

Punto de fusión: 75-78°C (Acofarma, 2006).

Indicaciones terapéuticas: antiinflamatorio no esteroideo, con propiedades analgésicas y antipiréticas, inhibe la actividad de la ciclo-oxigenasa I y II, dando como resultado una disminución en la síntesis de prostaglandinas (por la prostaglandin sintasa) y tromboxano A₂ (por la tromboxano sintasa), por lo tanto inhibe la agregación plaquetaria. Utilizado para el tratamiento de estados dolorosos, acompañados de inflamación significativa como artritis reumatoide leve y alteraciones musculoesqueléticas (osteoartritis, lumbago, bursitis, tenditis, hombro doloroso, esguinces, torceduras, etc.). Se utiliza para el tratamiento del dolor moderado en postoperatorio, en dolor dental, pospisiotomía, dismenorrea primaria, dolor de cabeza (PubChem, s.f.).

Es posible administrar dosis orales diarias de hasta 3200 mg en dosis divididas para el tratamiento de la artritis reumatoide y de la osteoartritis, aun cuando la dosis habitual es de 1200 a 1800 mg, también es posible reducir la dosis con fines de mantenimiento para el dolor leve a moderado, especialmente en la dismenorrea primaria la dosis habitual es de 400 mg cada 4 a 6 horas según sea necesario, puede ingerirse con leche o alimentos para minimizar los efectos colaterales gastrointestinales. En general, se recomiendan dosis de 200 a 400 mg cada 6 horas (PubChem, s.f.).

2.5 PRUEBAS DE CALIDAD

2.5.1 Microscopía óptica (MGA 0566)

Para la caracterización directa de la morfología y granulometría de las partículas sólidas con un tamaño de entre 1 -1000 μm , la microscopía óptica es la técnica instrumental de análisis más simple y adecuada. El límite inferior estará determinado por la resolución del microscopio y el límite superior será la función de la dificultad en el manejo que presenten las partículas de mayor tamaño en este tipo de caracterización.

Una ventaja importante de la microscopía óptica es que proporciona una medida directa del tamaño del sólido y no de propiedades dependientes de éste, además, posibilita la información del hábito cristalino, de la superficie (lisa o rugosa) de las partículas y permite observar la formación de aglomerados (CPFEUM, 2014).

La microscopía óptica ofrece una multitud de modalidades de imagen. Cada uno está optimizado para mostrar propiedades particulares del objeto microscópico o para permitir la observación de procesos específicos. Se distinguen dos tipos básicos de objetos (Bartels, P. 2008):

- Objetos que absorben luz, sus estructuras aparecen en diferentes tonalidades grises o de diferentes colores.
- Objetos en cuyas estructuras son reveladas ópticamente simplemente por diferencias en su índice de refracción. Estos objetos no tienen un contraste natural, son transparentes.

Un microscopio de luz consiste en 3 componentes: el ocular, el objetivo y la fuente de iluminación (condensador). Estos dos últimos tienen una gran influencia en la calidad de imagen, ambos están contruidos por lentes.

Los lentes convexos se utilizan en microscopía de luz ya que la luz incidente converge en un foco principal.

La potencia de un objetivo está dada por la resolución. La resolución de un lente se define como la menor distancia que puede diferenciarse entre dos puntos (Bartels, P. 2008).

Las micropartículas obtenidas se suspenden en agua y se observan en el microscopio de luz utilizando un portaobjetos. Se capturan tres imágenes con diferentes aumentos. Se cuentan y se miden las partículas (Utzinger, M., et al. 2017).

2.5.2 Capacidad de carga

2.5.2.1 Eficiencia de encapsulamiento y contenido de fármaco

El contenido del fármaco se determina utilizando las micropartículas lipídicas sólidas sin liofilizar, inmediatamente después de prepararlas, así como la formulación ya liofilizada. Se toman 5 mL de las micropartículas lipídicas sólidas sin liofilizar de cada lote y se centrifugan. El sobrenadante se diluye con agua (el medio adecuado según el API empleado), posteriormente se filtra con un papel filtro y se analiza en un espectrofotómetro. La cantidad de fármaco actual (CFA) se determina restando la cantidad actual de masa del principio activo en el sobrenadante del contenido teórico del fármaco (CTF). El experimento se repite utilizando 0.5 g de la formulación liofilizada; las micropartículas lipídicas sólidas son extraídas por trituración con agua destilada, se filtran y se analizan como en el caso anterior.

El experimento se repite para cada formulación y la eficiencia de encapsulamiento (EE%) se calcula con la ecuación (Gugu, T.H. 2015):

$$EE\% = \frac{CFA}{CTF} \times 100\%$$

Mientras que la determinación del rendimiento se puede obtener luego de la liofilización usando la siguiente ecuación (Gugu, T.H. 2015):

$$Rendimiento (\%) = \frac{Micropartículas Lipídicas Sólidas (g)}{Fármaco cargado (g) + Excipientes (g)} \times 100\%$$

Por otra parte, existe otra manera de determinar la cantidad de fármaco disuelto a partir de dispersiones de micropartículas lipídicas sólidas diluidas en agua destilada y una porción de disolventes orgánicos para tener el principio activo disuelto, se mezcla durante 10 segundos y se calienta a 45°C por 30 minutos. Se efectúa una extracción por reparto, 3 veces. Se lee la absorbancia de la fase orgánica a una longitud de onda específica utilizando una curva de calibración con el principio activo disuelto en el disolvente orgánico (Brito-Oliveira, T., et al. 2017).

Otro método para determinar la capacidad de carga de las micropartículas es separando las micropartículas obtenidas del medio acuoso por centrifugación. De esta manera se puede obtener la eficiencia de encapsulamiento (EE) y la cantidad del fármaco encapsulado (FE) utilizando las siguientes ecuaciones (Chopra, H., et al. 2011):

$$EE (\% w/w) = \frac{Peso del fármaco total - Peso de fármaco libre}{Peso del fármaco total} \times 100$$

$$FE (\% w/w) = \frac{Peso del fármaco total - Peso de fármaco libre}{Peso total de las micropartículas} \times 100$$

$$Rendimiento del proceso (\%) = \frac{Peso de las micropartículas \times 100}{Peso del fármaco total + Lípido}$$

De igual manera, el porcentaje disuelto de las micropartículas lipídicas sólidas se puede determinar mezclando 50 mg de las micropartículas en el medio donde sea soluble a temperatura ambiente. Posteriormente se secan.

El porcentaje disuelto de las microesferas se determina por triplicado y se calcula de la siguiente manera (Imsombut, T., et al. 2010):

$$\%Disuelto = \frac{\text{Microesferas iniciales (mg)} - \text{Microesferas restantes (mg)}}{\text{Microesferas iniciales (mg)}} \times 100\%$$

2.5.2.2 Estudios de pérdida de masa

La pérdida de masa de las matrices después de la liberación del fármaco puede determinarse por gravimetría. Las tabletas secas se pesan para determinar la masa seca inicial (m_{ini}). Las tabletas húmedas se secan en un horno luego de la prueba de fármaco liberado a una temperatura de 105°C toda la noche para luego ser pesadas nuevamente (m_{final}). La masa perdida se calcula de la siguiente manera (Sartori, T., Menegalli, F. 2015):

$$\%Pérdida\ de\ masa = \frac{m_{ini} - m_{final}}{m_{ini}} \times 100$$

2.6 MÉTODOS DE PURIFICACIÓN

La liofilización es una tecnología de secado que remueve el agua del producto por sublimación del hielo en vapor. Durante el proceso de liofilización se remueve agua de los productos a baja presión y temperatura (por debajo del punto triple), provocando menos cambios físicos y químicos de los productos secos a comparación de los cambios observados en otras técnicas de secado. Las sustancias congeladas aumentan la rigidez del producto y evita que colapse la matriz sólida que queda luego de secarse; dando como resultado un producto seco con estructura porosa, no encogida, que facilita una rehidratación rápida y casi completa (Bando, K. et al. 2017).

La liofilización consiste en tres etapas:

- 1) Congelar el agua contenida en el producto
- 2) Generar vapor por debajo del triple punto en una cámara de secado
- 3) Calentar para remover el agua congelada como vapor de sublimación

En el secado estándar sólo se remueve agua por evaporación.

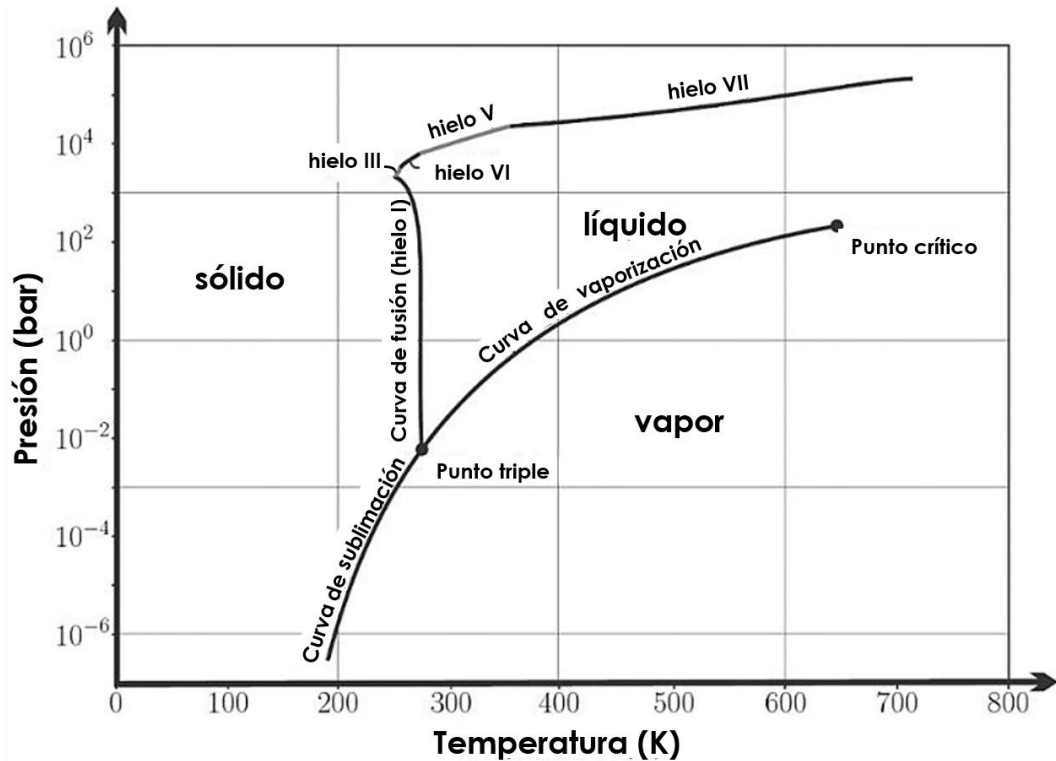


Figura 7. Etapas de la liofilización (adaptado de Bando, K. et al. 2017).

La energía requerida para cada una de las etapas se representa por (Bando, K. et al. 2017):

- 1) Calor latente por solidificación
- 2) Trabajo por la bomba de vacío
- 3) Calor latente de sublimación

La liofilización es un método muy utilizado para la purificación de micropartículas, esta puede tener ciertas variaciones en cuanto a la recolección de las micropartículas, la temperatura y tiempo de secado, así como la presión empleada. Por una parte, se tienen a las micropartículas en una disolución de 50 mL, la formulación muestra se vierte en un matraz Erlenmeyer del 250 mL conectado a una bomba de vacío y para después ser liofilizadas y lograr obtener las micropartículas lipídicas sólidas libres de agua (Gugu, T.H. 2015).

En otro método, las micropartículas lipídicas sólidas se centrifugan y se secan en un horno al vacío a 50°C hasta que el peso se mantenga constante (Imsombut, T., et al. 2010).

2.7 REOLOGÍA SÓLIDOS

2.7.1 Propiedades de flujo

2.7.1.1 Velocidad de flujo (MGA 1061)

Se debe efectuar de manera simultánea a la prueba de ángulo de reposo. Tomar el tiempo (t) con un cronómetro desde que se destapa la parte inferior del embudo hasta que salen las últimas partículas de polvo. Efectuar la prueba por triplicado. Calcular la velocidad de flujo (V_f) utilizando la siguiente ecuación (CPFEUM, 2014):

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

Donde:

V_f = velocidad de flujo

P= peso en gramos

t= tiempo

2.7.1.2 Ángulo de reposo (MGA 1061)

Según las propiedades de flujo de la muestra se emplean embudos con o sin vástago con diferentes ángulos y diámetros del orificio. Colocar un embudo de vidrio o acero inoxidable sobre un soporte, de tal manera que quede fijo y perpendicular a la superficie de prueba. El borde inferior del embudo debe estar a una distancia de 12.5 cm con respecto a la superficie de prueba (FIGURA 8).

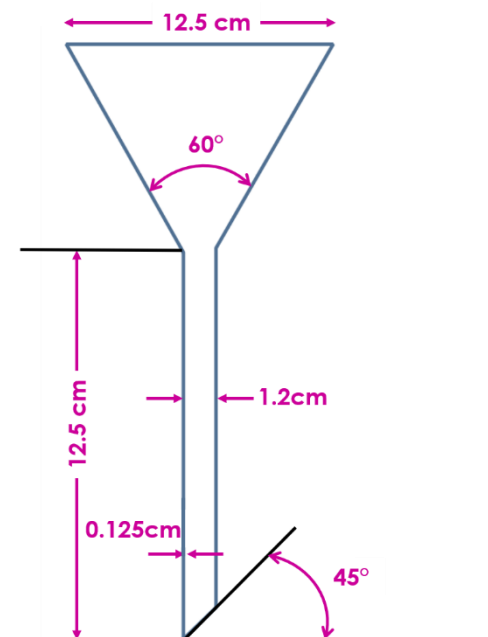


Figura 8. Aparato empleado para determinar el ángulo de reposo.

Introducir, sin compactar, en un embudo seco, cuyo orificio inferior ha sido bloqueado por un medio adecuado, una muestra 50 ± 0.25 g de polvo (P). Destapar el embudo por la parte inferior y permitir que fluya toda la muestra a una superficie de fondo plano. Llevar a cabo la determinación por triplicado.

Medir la altura (h) del lecho de polvos sobre la superficie y el diámetro (D) de la base del cono del lecho de polvos. Calcular el ángulo de reposo (AR) en grados (°) con la siguiente ecuación:

$$AR = \tan^{-1} \frac{2h}{D}$$

Donde:

AR= Ángulo de reposo h= altura del lecho de polvos D= diámetro del lecho

Los resultados pueden expresarse como:

- Valor promedio de las 3 determinaciones, si ninguno de los valores individuales se desvía del valor medio más 10%.
- Intervalo, si los valores individuales se desvían del valor medio más de 10%.

Con el resultado obtenido interpolar en la siguiente tabla:

Tabla 2. Capacidad de flujo y su correspondiente ángulo de reposo (adaptado de CPFEUM, 2014).

Ángulo de reposo (θ)	Capacidad de flujo
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (no necesita ayuda)
41° a 45°	Aceptable (puede demorarse)
46° a 55°	Pobre (es necesario someter a vibración)
56° a 65°	Muy pobre
>66°	Extremadamente pobre

2.7.1.3 Densidad aparente (MGA 1031)

La densidad aparente de un polvo es la relación de la masa de la muestra de polvo sin asentar y su volumen, incluye el volumen del espacio vacío entre las partículas. Por lo que, la densidad aparente depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como de la distribución espacial de las partículas en el lecho del polvo. La densidad aparente se expresa en gramos por mililitro (g/mL) ya que se determina usando probetas. Las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo dependen de: la preparación, el tratamiento y el almacenamiento de la muestra.

La densidad aparente de un polvo se determina midiendo el volumen de una muestra de polvo de peso conocido, que puede haber sido pasado por un tamiz, en una probeta graduada, limpia y seca (CPFEUM, 2014).

2.7.1.4 Densidad compactada (MGA 1031)

La densidad compactada se obtiene después de golpear mecánicamente un recipiente de medición graduado que contiene la misma muestra de polvo utilizada en la prueba de densidad aparente, siendo su valor mayor a ésta última por la reducción de volumen (CPFEUM, 2014).

La reducción de volumen se obtiene por el asentamiento mecánico de la muestra de polvo, cuando se levanta la probeta o recipiente que lo contiene y se impacta desde una altura específica. Para la determinación se utiliza el siguiente método:

Se utilizan dos probetas graduadas limpias y secas, estas deben ser pesadas e identificadas previamente. Las probetas se colocan en un asentador de polvos y se aseguran. Posteriormente, se coloca la muestra en el interior, cuidando de no golpearlas ni compactar, se recomienda usar un embudo de vidrio. Se registra el volumen inicial tomando la marca más cercana. Se realizan 50 asentamientos y se registra el volumen de cada probeta, se realiza por duplicado. Posteriormente, se realizan 100 asentamientos y se registra el volumen, se efectúa por duplicado. Finalmente, se realizan 200 asentamientos y se registra el volumen. Se pesa cada probeta y por diferencia con el peso de la probeta vacía se calcula el peso del polvo.

Para determinar la densidad aparente y la densidad compactada se utilizan las siguientes ecuaciones:

$$\rho_{aparente} = \frac{\text{peso polvo}}{V_0 \text{ probeta}}$$

$$\rho_{compactada} = \frac{\text{peso polvo}}{V_{500} \text{ probeta}}$$



Figura 9. Aparato utilizado para determinar densidad aparente y compactada

2.7.2 Medidas de compresibilidad de un polvo

Dado que las interacciones entre las partículas que afectan las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo también afectan el flujo del polvo una comparación entre la densidad aparente y la densidad por asentamiento puede proporcionar una medida de la importancia relativa de estas interacciones en un polvo determinado. A menudo este tipo de comparación se usa como índice de la capacidad del flujo del polvo, por ejemplo, el índice de compresibilidad o índice de Hausner.

El índice de compresibilidad y el índice de Hausner son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión, son medidas de la capacidad de asentamiento de un polvo y permite evaluar la importancia relativa de las interacciones entre partículas. En un polvo que fluye libremente dichas interacciones son menos relevantes y la densidad aparente y la densidad por asentamiento tendrán valores más cercanos.

En el caso de materiales de menos fluidez, generalmente existen interacciones mayores entre las partículas y se obtiene una diferencia mayor entre la densidad aparente y la densidad compactada. El índice de compresibilidad (Carr) y el índice de Hausner reflejan estas diferencias (CPFEUM, 2014).

2.7.2.1 Índice de compresibilidad (índice de Carr):

$$IC = 100 (V_0 - V_f) / V_0$$

Donde:

V0= Volumen aparente sin asentar

Vf= Volumen final asentado

2.7.2.3 Índice de Hausner:

$$IH = \frac{V_0}{V_f}$$

Tabla 3. Índice de compresibilidad e índice de Hausner (adaptado de CPFEUM, 2014).

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
>38	Extremadamente malas	>1.60

2.8 TABLETAS MATRICIALES

En un sistema matricial, el fármaco está homogéneamente mezclado en el material que controla la liberación y de otros ingredientes inactivos como dispersiones cristalinas, amorfas o, en raros casos, moleculares. La liberación del fármaco ocurre por difusión y/o erosión del sistema matricial. Con base en las características del material que controla su liberación, los sistemas matriciales se pueden dividir en: sistemas hidrofílicos o hidrofóbicos, donde el material que modula la liberación es soluble en agua y/o hinchable, donde el segundo consiste en una matriz inerte insoluble en agua con un hinchamiento mínimo.

Los sistemas matriciales consisten en una mezcla de excipientes hidrofóbicos e hidrofílicos que controlan la liberación del fármaco, pueden pertenecer a alguno de los dos sistemas, dependiendo del mecanismo de liberación dominante (Qiu, Y. 2009).

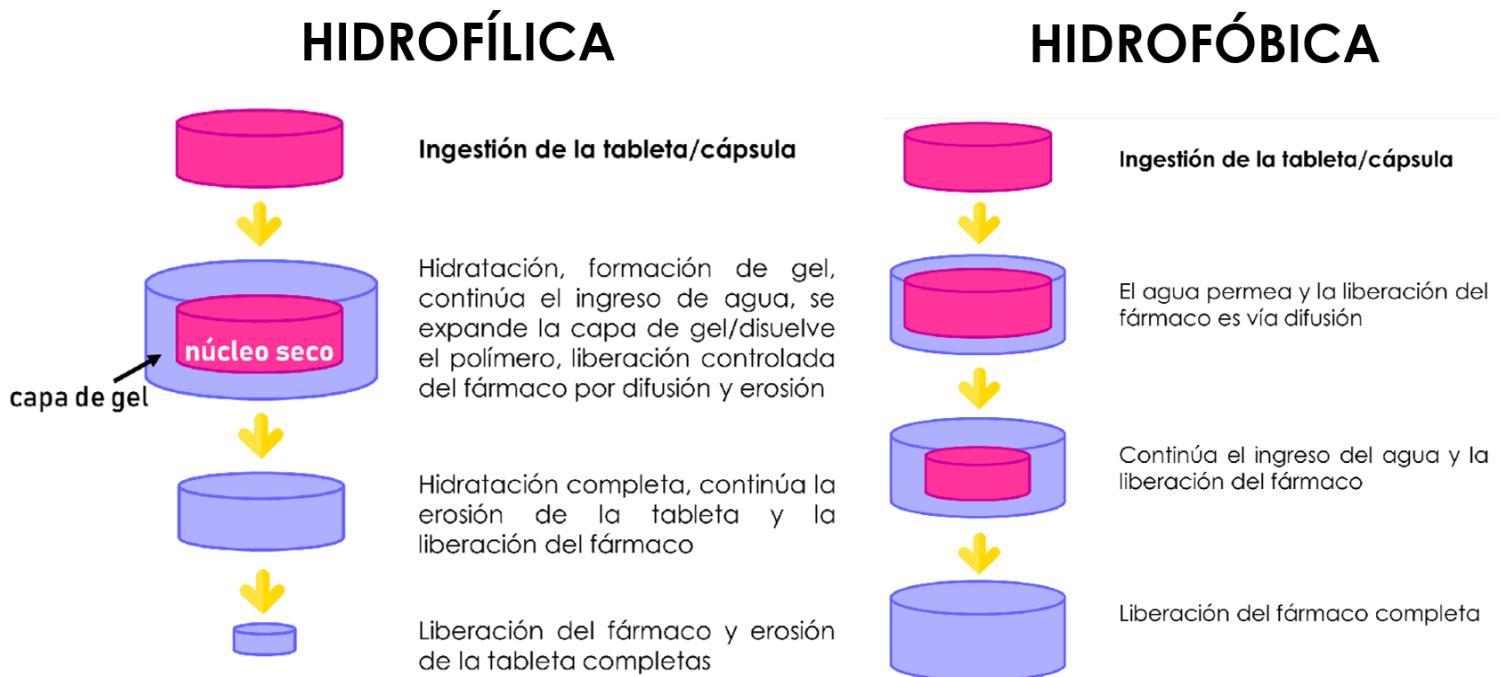


Figura 10. Sistemas matriciales hidrofílico e hidrofóbico y su correspondiente proceso de liberación del principio activo (adaptado de Qiu, Y. 2009).

La ventaja de este tipo de sistemas deriva de la gran versatilidad de las características fisicoquímicas de los excipientes usados: punto de fusión, BHL (Balance Hidrófilo-Lipófilo), viscosidad de la mezcla, entre otros. La liberación del fármaco puede ser adaptada mezclando diferentes tipos de excipientes con diferente BHL y por modificación de la consistencia de la mezcla incorporando otros aditivos como PEG (polietilenglicol), sílica gel en polvo, glicéridos saturados poliglicólicos (Gelucire) que corresponden a una serie de excipientes grasos constituidos por mezclas de glicéridos y ésteres polioxietilénicos (Costa, E., Arancibia, A. & Aiache, J. 2004).

Tabla 4. *Ventajas de las formas farmacéuticas de liberación prolongada sobre las formas farmacéuticas convencionales (Allen, L., Popovich, N. & Ansel, H., 2005).*

Ventaja	Explicación
Mejor fluctuación del fármaco en los niveles sanguíneos	El control de la velocidad de liberación elimina los picos y valles en los niveles sanguíneos.
Reducción en las dosis	Los productos de liberación prolongada se administran como dosis única, por lo tanto, se deben tomar menos dosis.
Mayor comodidad y mejora el cumplimiento	Al tener una menor frecuencia de dosis, el paciente es menos apto a rechazarla, así como mayor comodidad en la administración de día y noche.
Reducción de los eventos adversos.	Ya que existen menos picos de nivel sanguíneo fuera del rango terapéutico y del rango tóxico, los eventos adversos son menos frecuentes.
Reducción en el costo total de la atención médica	Aunque las formas farmacéuticas de liberación prolongada tienen un costo inicial mayor a comparación de las formas farmacéuticas convencionales, el costo total del tratamiento es menor ya que existe un mayor beneficio terapéutico, menos efectos adversos, reducción del tiempo de cuidado de la salud del personal para dispensar y administración de fármacos y supervisar a los pacientes.

2.8.1 Pruebas de calidad de tabletas

De acuerdo con la FEUM 11° edición, algunas formas de caracterizar físicamente a las tabletas son a través de sus dimensiones, su resistencia a la ruptura y la velocidad de disolución del principio activo.

2.8.2 Resistencia a la ruptura (MGA 1051)

Las tabletas están sujetas a diversos eventos que implican una tensión considerable y efecto en la integridad de estos como los procesos de fabricación, entre los cuales se encuentra el envasado y recubrimiento. Las tabletas deben estar en condiciones de resistir todos esos efectos para no presentar desgaste o rupturas. Una medida de integridad mecánica de las tabletas es la resistencia a la ruptura, que es la fuerza que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. De forma general, las tabletas se colocan entre dos platinas, una de las cuales se mueve y aplica suficiente fuerza a la tableta hasta provocar su ruptura. Para obtener una fuerza controlada se debe procurar que el tipo de carga aplicada (compresión, fricción, giro, etc.) y la velocidad de esta sea aplicada bajo condiciones definidas reproducibles, esto garantiza que la fuerza aplicada sea siempre la misma para poder estandarizar los resultados de prueba.

Aparato. Consta de dos platinas una frente a otra (horizontal o vertical), una de las cuales se mueve en dirección a la otra. Las superficies de las platinas, donde se produce la ruptura, son planas, perpendiculares a la dirección del movimiento y mayores que la superficie de contacto del comprimido. El aparato se calibra con ayuda de un sistema cuya precisión es de 1N, y de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Procedimiento. Colocar el comprimido de forma diametral entre las dos platinas y aumentar la presión de forma continua hasta que se produzca la ruptura. Realizar la medición a diez comprimidos, teniendo la precaución de eliminar todos los fragmentos de este antes de cada determinación. Orientar los comprimidos siempre en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza. Expresar el resultado como el valor promedio. Registrar el valor máximo y el valor mínimo de las fuerzas medidas. Indicar el tipo de aparato y, cuando corresponda, la orientación del comprimido.

Interpretación. Los resultados se dan como valor mínimo, medio y máximo y dependen de las especificaciones del diseño de las tabletas, así como del equipo utilizado. Se pueden expresar en N, kg o Kp. Donde $1 \text{ Kp} = 1 \text{ kgF} = 9.807 \text{ N}$ (CPFEUM, 2014).



Figura 11. Durómetro utilizado en la prueba de resistencia a la ruptura

2.8.3 Disolución (MGA 0291)

La prueba de velocidad de disolución aparente, también llamada de disolución, es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de éste en el medio de prueba.

La prueba de disolución implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón del flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual a su vez es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba. Por lo tanto, es de suma importancia la calificación o evidencia documentada, de la calibración mecánica del aparato realizada por personal capacitado, con herramientas e instrumentos cuya calibración y funcionamiento sean trazables a un patrón de referencia.

Descripción del aparato

Aparato 2. Consta de un baño de agua o en su caso chaquetas de calentamiento y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:

- Un vaso cilíndrico de fondo semiesférico, con tapa.
- Un eje transmisor

- Un regulador de velocidad de rotación
- Una paleta o propela

Vaso. Debe ser de vidrio o de otro material inerte y transparente. De forma cilíndrica y de fondo semiesférico, de 160 a 210 mm de alto y de 98 a 106 mm de diámetro interno, con capacidad para 1000 mL. La tapa debe estar ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de muestra. El vaso debe estar firmemente ajustado, sumergido en el baño de agua, el cual debe mantener la temperatura del medio de disolución a $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. El aparato debe permitir la visualización del desarrollo de la prueba.

Eje transmisor. Debe ser de acero inoxidable y girar suavemente sin bamboleo. Debe estar colocado en el centro del vaso, de manera que no quede a más de 2.0 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso.

Regulador de velocidad de rotación. Debe mantener la velocidad constante de acuerdo con lo indicado en la monografía de cada producto.

Paleta o propela. Hélice agitadora en forma de sección de un círculo. Durante la prueba se debe mantener una distancia de 25 ± 2.0 mm entre la orilla inferior de la propela y el fondo del vaso. Se puede utilizar un dispositivo de material no reactivo, para mantener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote.

Procedimiento para la disolución de formas farmacéuticas

Para cápsulas, tabletas no recubiertas y recubiertas, colocar el volumen del medio de disolución indicado en la monografía, en el vaso del aparato, calentar y permitir que la temperatura del medio se equilibre. Colocar la o las unidades de dosis en el aparato sin provocar burbujas, y operar el aparato inmediatamente a la velocidad y el tiempo indicado en la monografía del producto. En el caso de utilizar el aparato 2, la muestra se deposita en el fondo del vaso antes de iniciar la rotación de la paleta. Si la rotación de cada paleta es independiente, es posible depositar la muestra para cada una, registrando el orden y la hora exacta de inicio de agitación en cada vaso.

Transcurrido el tiempo establecido, tomar una alícuota necesaria para la determinación en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o la paleta y a no menos de 1.0 cm de la pared del vaso. Filtrar inmediatamente. El filtro debe ser inerte, sin causar absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no debe contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no debe interferir con los procedimientos analíticos establecidos (CPFEUM, 2014).

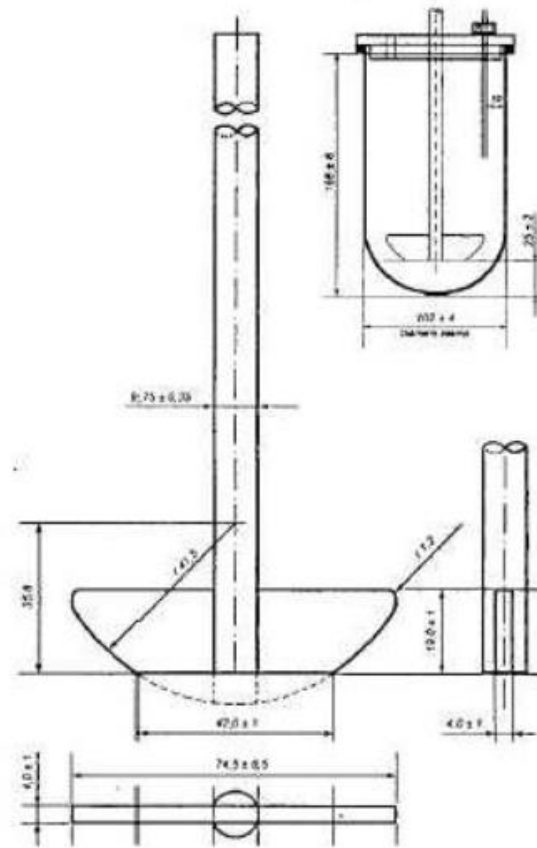


Figura 12. Aparato 2 utilizado para la prueba de disolución

3. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una metodología adecuada a las condiciones del laboratorio que permita a los alumnos de la carrera de Química Farmacéutica Biológica que cursan la asignatura de Tecnología Farmacéutica II (0111) preparar microesferas lipídicas sólidas a partir de dos fármacos con diferente solubilidad, mediante el método de emulsión en caliente, para fabricar matrices de liberación controlada.

3.1 Objetivos particulares

- Elaborar un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) que pueda desarrollarse en tres sesiones experimentales de 4 horas cada una, dividido en preparación de microesferas lipídicas sólidas, liofilización, caracterización reológica, compresión y evaluación de las tabletas matriciales.
- Aplicar el PNO establecido utilizando matrices elaboradas con microesferas de clorhidrato de ranitidina y de ibuprofeno.
- Seleccionar los componentes más adecuados para la preparación de las micropartículas lipídicas sólidas.
- Realizar la caracterización reológica de las microesferas obtenidas.
- Determinar la cantidad de fármaco encapsulado y su eficiencia de encapsulamiento.
- Obtener las tabletas matriciales mediante compresión directa.
- Realizar los perfiles de liberación de ambos fármacos modelo.

4. METODOLOGÍA

4.1 Diagrama de flujo

El siguiente diagrama representa el procedimiento propuesto para el desarrollo del Procedimiento Normalizado de Operación para la fabricación de micropartículas lipídicas sólidas (MLS):



4.2 Propuesta de PNO

TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

Preparación de micropartículas lipídicas sólidas			Procedimiento de Fabricación:	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	PNO: TFS-001	En vigor
			Sustituye a: único Próxima revisión:	

Equipo: _____

Integrantes:

Lote No. _____

Fecha de inicio: _____

Fecha de término: _____

Objetivo general: Preparar microesferas lipídicas sólidas de dos fármacos, por el método de emulsión en caliente, para fabricar matrices de liberación controlada.

Objetivos particulares:

- Determinar las características reológicas de las microesferas fabricadas.
- Cuantificar el porcentaje de encapsulamiento, así como la eficiencia de la encapsulación.
- Obtener las matrices mediante compresión directa.
- Realizar los perfiles de liberación de los fármacos modelo.

1. **Tamaño estándar del lote:** 2 tabletas de 400 mg por cada formulación.

2. **Descripción:**

Matrices ligeramente amarillentas (clorhidrato de ranitidina), matrices blancas (ibuprofeno), lisas, con forma cilíndrica y bordes definidos.

3. **Seguridad:**

El personal involucrado en la manufactura de las tabletas deberá usar bata blanca limpia, en buen estado y cerrada, cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe usar ningún tipo de maquillaje o joyería. Durante la operación de los equipos se deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actúe como supervisor.

4. Orden de producción:

Fórmula maestra				Pesado	Inicio: ____ h Término: ____ h		
Clave	Componente	% w/w	Para un lote	Materia prima	Lote No.	Verificó	Surtió
	Clorhidrato de ranitidina	10.1%	2.8 g				
	Ibuprofeno	10.1%	2.8 g				
	Tween 80	1.8%	0.5 g				
	Span 60	1.2%	0.3 g				
	Alcohol estearílico	9.0%	2.5 g				
	Agua destilada	77.9%	22 mL				

*Cada formulación se fabricará por duplicado

5. Equipo y material:

Material por equipo			Material por grupo:	
2	Espátula de cromo- níquel	-	1	IKA ULTRA-TURRAX T18
12	Vaso de precipitados	50	1	Balanza analítica
12	Vaso de precipitados	100 mL	1	Durómetro Erweka
6	Vaso de precipitados	600 mL		Prensa hidráulica Perkin-Elmer
6	Probeta graduada	10 mL		Espectrofotómetro
1	Termómetro	-		
7	Pipeta Pasteur	-		
3	Filtro con acrodisco 0.45 µm	-		
4	Embudo de vidrio	-		
2	Embudo pequeño de acero inoxidable	-		
1	Piseta	-		
2	Matraz aforado	200 mL		
1	Matraz aforado	100 mL		
6	Matraz aforado	50 mL		
2	Matraz aforado	25 mL		
2	Matraz aforado	10 mL		
1	Pipeta graduada	10 mL		
2	Pipeta graduada	5 mL		
1	Pipeta graduada	2 mL		
32	Tubo de ensayo	-		
2	Celdas de cuarzo	-		
1	Propipeta	-		
1	Vernier	-		
1	Pinzas de disección	-		
1	Brocha	-		
1	Charola de plástico	-		
1	Parrilla de calentamiento con agitación magnética	-		

6. Surtido y pesado de materias primas:

6.1	<u>Surtido y pesado de materias primas</u>	Surtió	Verificó
	a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas.		
	b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas		
	c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas		
	d) Pesar e identificar las materias primas.		
	e) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida		
	f) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado		
6.2	<u>Preparación de la fase oleosa (Vaso A)</u>	Realizó	Verificó
	a) Verificar el orden limpieza del cubículo asignado		
	b) Identificar el cubículo asignado		
	c) Añadir al vaso de precipitado de 50mL el alcohol estearílico, el Span 60 y el principio activo (Mezcla A)		
	d) Calentar el vaso de la mezcla A a baño maría a una temperatura constante (70° C) y agitación magnética moderada.		
6.3	<u>Preparación de fase acuosa (Vaso B)</u>	Realizó	Verificó
	a) Añadir al vaso de precipitado de 50 mL el agua destilada y el Tween 80		
	b) Calentar el vaso de la mezcla B a baño maría a temperatura constante (70° C) y agitación magnética moderada.		
6.4	<u>Preparación de la emulsión (Vaso C)</u>		
	a) Añadir la mezcla del vaso B al vaso A, mantener temperatura de 70°C y agitación moderada.		
6.5	<u>Preparación de las micropartículas lipídicas sólidas</u>	Realizó	Verificó
	a) Verter lentamente la mezcla del vaso C a un vaso de precipitados de 600 mL con 300 mL de agua a 5°C.		
	b) Homogenizar la mezcla con un UltraTurrax T18 a 13000 rpm durante 2 minutos.		
	c) Una vez terminado el mezclado almacenar el vaso de precipitados con las micropartículas formadas en refrigeración.		
	d) Realizar 3 lotes de micropartículas para cada principio activo.		
	e) Desmontar el agitador mecánico y proseguir al lavado de las piezas y del material utilizado.		
6.6	<u>Recolección de las micropartículas</u>	Realizó	Verificó
	a) Recolectar la espuma formada con ayuda de una pipeta Pasteur.		
	b) Colocar la espuma en viales y liofilizar las micropartículas.		

6.7	<u>Microscopía de las micropartículas</u>	Realizó	Verificó
	a) Tomar una alícuota de una suspensión de micropartículas con una pipeta Pasteur.		
	b) Observar las micropartículas en un microscopio óptico a 0.10X, 0.25X y 0.40X.		
	c) Observar la morfología y la forma de las micropartículas.		
6.8	<u>Porcentaje de encapsulamiento</u>	Realizó	Verificó
	a) Tomar una alícuota de 5 mL del sobrenadante de cada lote fabricado de micropartículas y filtrar con acrodiscos de 0.45 µm.		
	b) Determinar la absorbancia del clorhidrato de ranitidina a 322 nm y del ibuprofeno a 273 nm.		
	c) Determinar con ayuda de la curva de calibración la cantidad de fármaco disuelto (no encapsulado).		
	d) Calcular el porcentaje de encapsulamiento con las siguientes ecuaciones: $5 \text{ mL alícuota} \rightarrow \text{mg API disuelto}$ $300 \text{ mL total} \rightarrow \text{mg API total}$ $2.8 \text{ g API} \rightarrow 100\%$ $\text{g API total} \rightarrow \% \text{no encapsulado}$ $100\% - \% \text{no encapsulado} = \% \text{encapsulado}$		
	e) Realizar el mismo procedimiento para cada lote.		
6.9	<u>Densidad aparente y compactada</u>	Realizó	Verificó
	a) Pesar e identificar dos probetas graduadas de 10 mL limpias y secas.		
	b) Colocar y asegurar cada probeta en la base del asentador de polvos Erweka.		
	c) Adicionar las micropartículas liofilizadas en el interior de las probetas usando un embudo de vidrio.		
	d) Registrar el volumen inicial tomando la marca más cercana.		
	e) *** 50 asentamientos. Hacerlo por duplicado.		
	f) *** 100 asentamientos. Hacerlo por duplicado.		
	g) *** 200 asentamientos. Y registrar el volumen final, tomando la marca más cercana.		
	h) Realizar el mismo procedimiento para cada lote.		
	i) Calcular las densidades con las siguientes ecuaciones: $\rho_{\text{aparente}} = \frac{\text{Polvo (g)}}{V_{\text{inicial}} \text{ (mL)}}$ $\rho_{\text{compactada}} = \frac{\text{Polvo (g)}}{V_{\text{final}} \text{ (mL)}}$		

	j) Registrar el valor de las densidades obtenidas, calcular promedio y desviación estándar.		
6.10	<u>Índice de compresibilidad</u>	Realizó	Verificó
	a) Calcular el índice de compresibilidad, de cada lote, utilizando la siguiente ecuación: $IC = \left[\frac{\rho_{compactada} - \rho_{aparente}}{\rho_{compactada}} \right] \times 100$		
	b) Registrar los valores y calcular el promedio y desviación estándar.		
6.11	<u>Índice de Hausner</u>	Realizó	Verificó
	a) Calcular el índice de Hausner, para cada lote, con la siguiente ecuación: $IH = \frac{\rho_{compactada}}{\rho_{aparente}}$		
	b) Registrar los valores obtenidos y calcular el promedio y la desviación estándar.		
6.12	<u>Ángulo de reposo</u>	Realizó	Verificó
	a) Colocar un embudo de acero inoxidable sobre un soporte.		
	b) Introducir una muestra de 1 g de polvo.		
	c) Destapar el embudo por la parte inferior, dejando fluir el polvo en una superficie de fondo plano.		
	d) Medir la altura y diámetro del cono del lecho de polvo con un Vernier.		
	e) Calcular el ángulo de reposo para cada lote, utilizando la ecuación: $AR = \tan^{-1} \frac{\text{altura}}{\text{radio}}$		
	f) Registrar los valores obtenidos y calcular el promedio y la desviación estándar.		
6.13	<u>Desarrollo de las curvas de calibración</u>	Realizó	Verificó
	a) Determinar la absorbancia de las alícuotas de clorhidrato de ranitidina a una longitud de onda de 322 nm.		
	b) Utilizar como medio de disolución agua destilada y preparar las siguientes concentraciones: 0.024, 0.020, 0.010, 0.008 y 0.0005 mg/mL.		
	c) Registrar los valores de absorbancia obtenidos.		
	d) Realizar por triplicado.		
	e) Determinar la absorbancia de las alícuotas de ibuprofeno a una longitud de onda de 273 nm.		
	f) Utilizar como medio de disolución un buffer de fosfatos pH: 7.2 y preparar las siguientes concentraciones: 1.0, 0.8, 0.5, 0.3 y 0.2 mg/mL.		
	g) Registrar los valores de absorbancia obtenidos.		

	h) Realizar por triplicado.		
6.14	<u>Compresión</u>	Realizó	Verificó
	a) Mezclar 200 mg de micropartículas liofilizadas con 200 mg de cellactose 80 durante 5 minutos.		
	b) Lubricar los punzones con un poco de estearato de magnesio.		
	c) Introducir la mezcla de micropartículas-cellactose 80 en la matriz de la prensa hidráulica Perkin-Elmer y aplicar una fuerza de 50 kg/cm ³ durante 5 segundos.		
	d) Realizar el procedimiento para cada lote.		
	e) Lavar los punzones con un poco de alcohol y secarlos para evitar que queden adheridas las tabletas a los punzones.		
6.15	<u>Dimensiones de las matrices</u>	Realizó	Verificó
	a) Medir el grosor y el diámetro de cada tableta con ayuda de un Vernier.		
	b) Calcular el radio, el promedio y su desviación estándar.		
6.16	<u>Resistencia a la ruptura</u>	Realizó	Verificó
	a) Colocar la tableta de forma diametral entre las dos platinas del durómetro.		
	b) Registrar la dureza de las tabletas.		
	c) Eliminar todos los fragmentos antes de cada determinación.		
6.17	<u>Prueba de disolución</u>	Realizó	Verificó
	a) Verificar la limpieza del cubículo y el aparato a utilizar		
	b) Utilizar como medio de disolución agua destilada para el clorhidrato de ranitidina y un buffer de fosfatos a pH: 7.2 para ibuprofeno.		
	c) Usar un volumen de 900 mL para ambos medios a una T= 37±2° C con una velocidad de agitación de 70 rpm.		
	d) Tomar una alícuota cada 30 min, hasta completar 4 horas.		
	e) Registrar las absorbancias de cada alícuota.		
	f) Calcular la cantidad de fármaco disuelto, así como el porcentaje de encapsulamiento de cada tableta.		

4.3 Aplicación del PNO

El PNO se aplicó utilizando clorhidrato de ranitidina e ibuprofeno como principios activos, Tween 80 como tensoactivo y, Span 60 y alcohol estearílico como fase oleosa. Los resultados obtenidos son los siguientes.

5.1 Preparación de las micropartículas

Las micropartículas fueron preparadas mediante la técnica de emulsión en caliente. En un vaso de precipitados de 50 mL se colocaron 22 mL de agua destilada y 0.5 g de Tween 80, que corresponderían a la fase acuosa; mientras que en otro vaso de precipitados se colocaron 0.3 g de Span 60, 2.5 g de alcohol estearílico y 2.8 g del principio activo (clorhidrato de ranitidina o ibuprofeno, según el caso) los cuales corresponderían a la fase oleosa. Ambos vasos de precipitados se calentaron a baño maría, manteniendo una temperatura de 70°C y agitación magnética moderada constante.

Posteriormente, se vertió la fase oleosa a la fase acuosa y se homogenizó, para así obtener una emulsión O/W. Se mantuvo bajo agitación magnética moderada y a una temperatura de 70 °C, para después verter la emulsión en un vaso de precipitados de 600 mL con agua a 5 °C, se mezcló con ayuda de un homogenizador Ultraturrax T18 a 13000 rpm durante 2 minutos para así obtener las micropartículas. Se recolectan las micropartículas que se encuentran en su mayoría en la espuma formada, para después liofilizarlas y hacer las pruebas correspondientes.

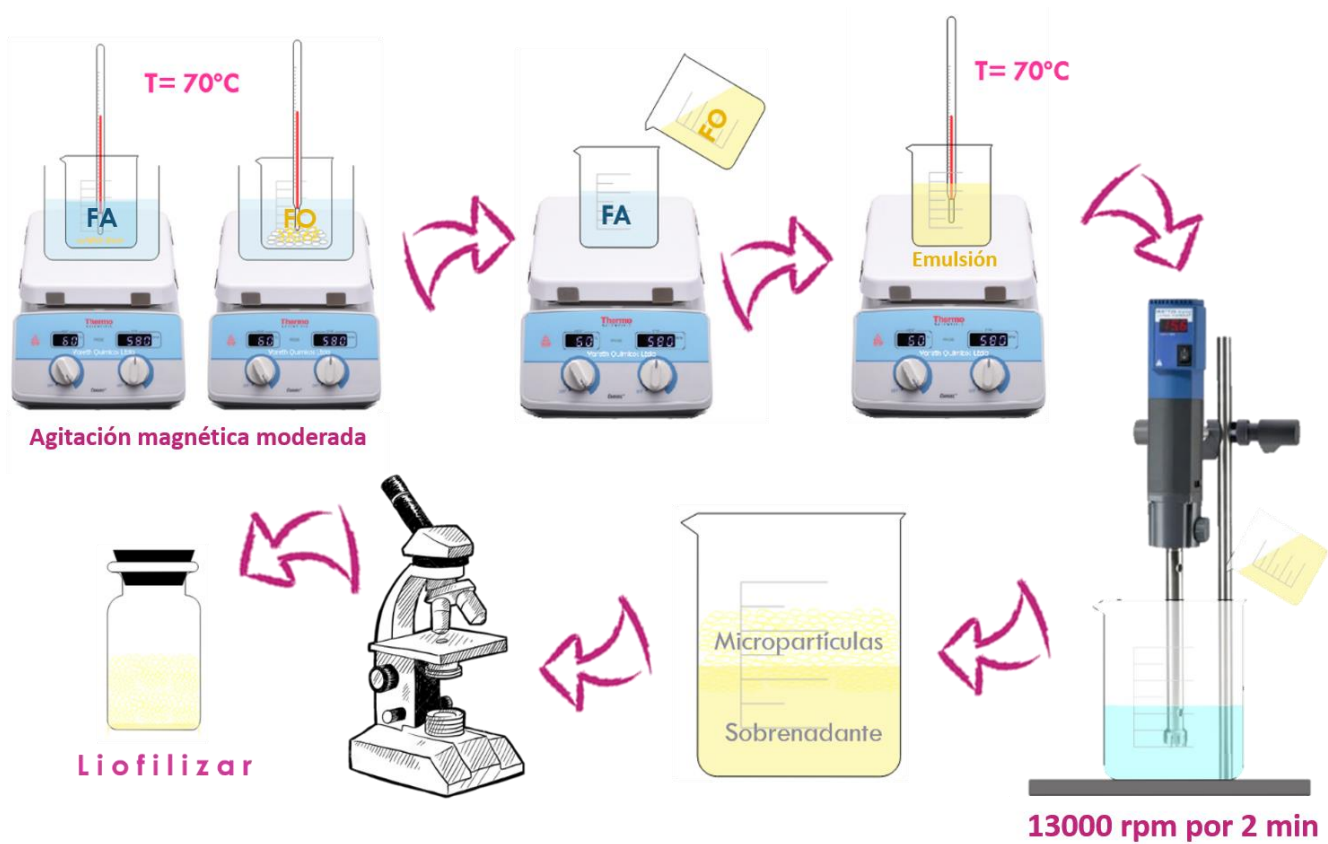


Figura 13. Metodología empleada para la obtención de micropartículas lipídicas sólidas mediante emulsificación-fusión o emulsión en caliente.

Tabla 5. Formulación para preparar las micropartículas lipídicas sólidas.

	Ingrediente	Porcentaje (%)	Cantidad
Fase acuosa	Agua destilada	77.9	22 mL
	Tween 80	1.8	0.5 g
Fase oleosa	Span 60	1.2	0.3 g
	Alcohol estearílico	9.0	2.5 g
	Principio activo	10.1	2.8 g

5.2 Evaluación de las micropartículas

5.2.1 Microscopías

Se tomó una alícuota de una suspensión de micropartículas con una pipeta Pasteur y se observó en un microscopio óptico a 10, 25 y 40 aumentos para comparar su morfología. Se realizó dicho procedimiento para cada lote.

5.2.2 %Encapsulamiento

Se tomó una alícuota de 5 mL del sobrenadante de cada lote fabricado de micropartículas y se filtró con acrodiscos de 0.45 μm . Posteriormente, se diluyó el filtrado que contiene al fármaco no encapsulado para así determinar su absorbancia (322 nm para clorhidrato de ranitidina y a 273 nm para ibuprofeno) y determinar con ayuda de la curva de calibración la concentración de fármaco libre.

Absorbancia de una muestra con clorhidrato de ranitidina:

$$5 \text{ mL} \times \frac{3 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 0,264$$

Ecuación obtenida a partir de la curva de calibración del clorhidrato de ranitidina:

$$A = 39.87 C + 0.0025$$

Despejando, obtenemos la concentración de la muestra:

$$C = \frac{0.273 - 0.0025}{39.87} = 6.56 \times 10^{-3} \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$
$$6.56 \times 10^{-3} \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times \frac{50 \text{ mL}}{1 \text{ mL}} \times \frac{50 \text{ mL}}{2 \text{ mL}} = \mathbf{10.93 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}}$$

Para conocer la cantidad de clorhidrato de ranitidina disuelto:

$$5 \text{ mL alícuota} \rightarrow 10.93 \text{ mg}$$

$$300 \text{ mL total} \rightarrow x$$

$$x = 655.8 \text{ mg}$$

Para conocer la cantidad de clorhidrato de ranitidina encapsulado y no encapsulado:

$$2.8 \text{ g clorhidrato de ranitidina} \rightarrow 100\%$$

$$0.6558 \text{ g clorhidrato de ranitidina} \rightarrow x$$

$$x = \mathbf{23.42\% \text{ no encapsulado}}$$

$$100\% - 23.42\% = 76.58\% \text{ encapsulado}$$

De igual forma, se determinó la absorbancia de una muestra con ibuprofeno:

$$5 \text{ mL} \times \frac{3 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} = 0,315$$

Ecuación obtenida a partir de la curva de calibración de ibuprofeno:

$$A = 0.9606 C + 0.0085$$

Despejando, obtenemos la concentración de la muestra:

$$C = \frac{0.315 - 0.0085}{0.9606} = 0.319 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

$$0.319 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{3 \text{ mL}} = 1.063 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

Para conocer la cantidad de ibuprofeno disuelto:

$$5 \text{ mL alícuota} \rightarrow 1.063 \text{ mg}$$

$$300 \text{ mL total} \rightarrow x$$

$$x = 63.78 \text{ mg}$$

Para conocer la cantidad de ibuprofeno encapsulado y no encapsulado:

$$2.8 \text{ g ibuprofeno} \rightarrow 100\%$$

$$0.0638 \text{ g ibuprofeno} \rightarrow x$$

$$x = 2.28\% \text{ no encapsulado}$$

$$100\% - 2.28\% = 97.72\% \text{ encapsulado}$$

5.2.3 Caracterización reológica de las micropartículas

5.2.3.1 Densidad aparente y compactada

Tal y como se describe en el MGA 1031, FEUM 11^a edición, se pesaron e identificaron dos probetas graduadas de 10 mL limpias y secas. Cada probeta fue colocada y asegurada en la base del asentador de polvos Erweka. Posteriormente se adicionaron las micropartículas liofilizadas en el interior de las probetas usando un embudo de vidrio y se registró el volumen inicial tomando la marca más cercana. Después cada probeta se sometió a ciclos de 50 asentamientos hasta obtener un volumen constante. Se realizó el mismo procedimiento para el resto de los lotes de micropartículas liofilizadas de clorhidrato de ranitidina y de ibuprofeno.

Finalmente, para calcular las densidades se emplearon las siguientes fórmulas (FEUM 11° edición):

$$\rho_{aparente} = \frac{Polvo (g)}{V_{inicial} (mL)}$$
$$\rho_{compactada} = \frac{Polvo (g)}{V_{final} (mL)}$$

5.2.3.2 Índice de compresibilidad (IC)

Éste se calculó utilizando la siguiente ecuación, considerando los valores de densidad aparente y compactada obtenidos previamente (FEUM 11° edición):

$$IC = \left[\frac{\rho_{compactada} - \rho_{aparente}}{\rho_{compactada}} \right] \times 100$$

5.2.3.3 Índice de Hausner (IH)

Se calculó con la siguiente ecuación (FEUM 11° edición):

$$IH = \frac{\rho_{compactada}}{\rho_{aparente}}$$

5.2.3.4 Ángulo de reposo (AR)

Se colocó un embudo de acero inoxidable sobre un soporte y se introdujo una muestra de 1 g de polvo, se destapó el embudo por la parte inferior dejando fluir el polvo en una superficie de fondo plano. Se midieron la altura y el diámetro del cono del lecho de polvo y se calculó el ángulo de reposo con la ecuación (FEUM 11° edición):

$$AR = \tan^{-1} \frac{altura}{radio}$$

5.2.4 Desarrollo de métodos analíticos

Se construyó una curva de calibración por triplicado para cada principio activo.

Clorhidrato de ranitidina

Se prepararon las muestras como se ilustra en la FIGURA 14, el medio de disolución utilizado fue agua destilada. Se determinó la absorbancia de las alícuotas a una longitud de onda de 322 nm, de acuerdo con lo establecido en la monografía de tabletas de clorhidrato de ranitidina en la FEUM 11° edición.

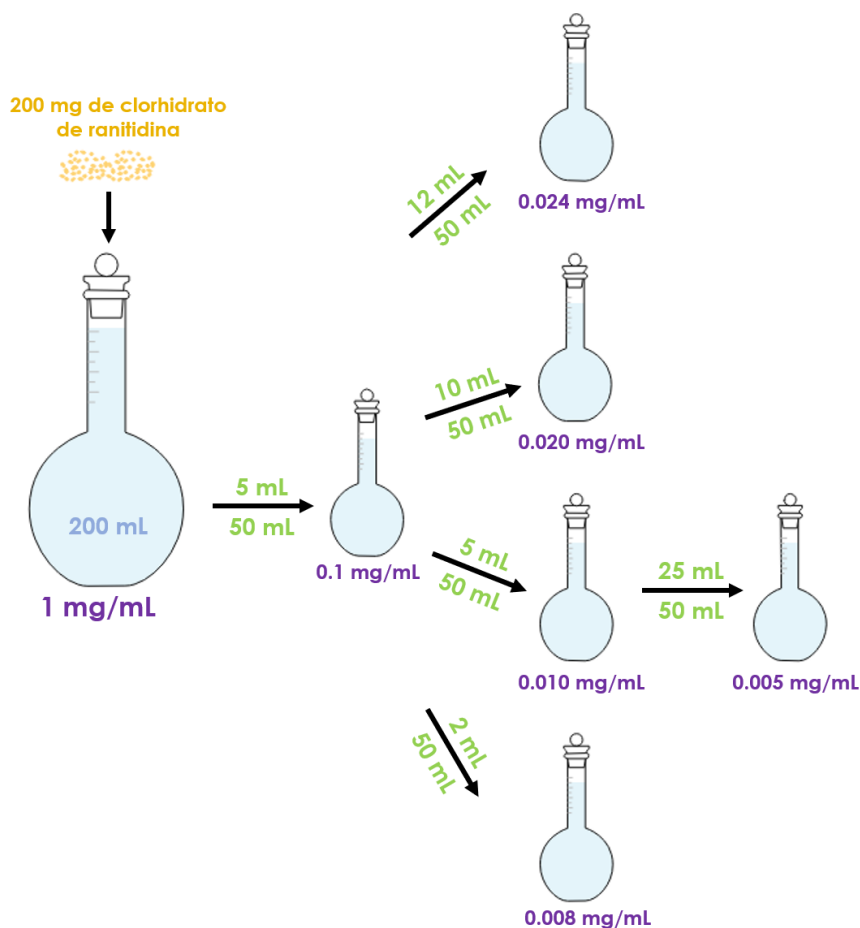


Figura 14. Curva de calibración de clorhidrato de ranitidina

Ibuprofeno

Se prepararon las muestras como se ilustra en la FIGURA 15, el medio de disolución que se utilizó fue un buffer de fosfatos a pH: 7.2. Se determinó la absorbancia de las alícuotas a una longitud de onda de 273 nm.

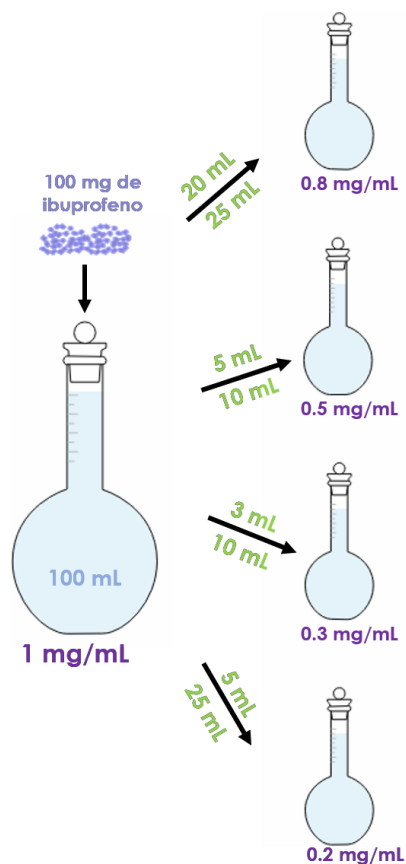


Figura 15. Curva de calibración de ibuprofeno

5.3 Compresión

Las matrices fueron fabricadas con ayuda de una prensa hidráulica, aplicando una fuerza de compresión de 50 kg/cm³ durante 5 segundos. El peso final de las tabletas fue de 400 mg, usando como diluyente el coprocesado Cellactose 80 a una proporción 1:1. Se utilizó estearato de magnesio para lubricar la prensa y evitar que quedara adherida la tableta al punzón.

Tabla 6. Composición de las tabletas matriciales

Principio activo	Diluyente (mg)	Micropartículas (mg)	Fármaco encapsulado (%)	Cantidad de fármaco (mg)
Clorhidrato de ranitidina	200	200	73.83	147.66
Ibuprofeno	200	200	98.13	196.26

5.4 Evaluación de las matrices

5.4.1 Dimensiones de las matrices

Se midió el grosor y el diámetro de cada tableta con ayuda de un Vernier.

5.4.2 Resistencia a la ruptura (dureza)

Se realizó de acuerdo con lo descrito en la FEUM 11^a edición en el MGA 1051.

Utilizando el durómetro Erweka TBH125.

5.4.3 Prueba de disolución

Se realizó de acuerdo con lo descrito en la FEUM 11^a ed. en el MGA 0291, empleando el aparato 2 (paletas). Como medio de disolución para el clorhidrato de ranitidina se utilizó agua y una solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.2 para ibuprofeno. El volumen de ambos medios fue de 900 mL a $T = 37 \pm 2^{\circ} \text{C}$, con una velocidad de agitación de 70 rpm. La primera hora se tomaron muestras cada 30 minutos y posteriormente cada hora, hasta completar 8 horas.

6. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1 Preparación de las micropartículas

Para la fabricación de las micropartículas lipídicas sólidas se utilizó para ambos activos la misma formulación:

Tabla 7. Formulación empleada para fabricar micropartículas lipídicas sólidas con clorhidrato de ranitidina (fármaco hidrosoluble)

Ingrediente	Porcentaje (%)	Cantidad
Agua destilada	77.9	22 mL
Tween 80	1.9	0.5 g
Span 60	1.2	0.3 g
Alcohol estearílico	9.0	2.5 g
Clorhidrato de ranitidina	10.1	2.8 g

Tabla 8. Formulación empleada para fabricar micropartículas lipídicas sólidas con ibuprofeno (fármaco liposoluble)

Ingrediente	Porcentaje (%)	Cantidad
Agua destilada	77.9	22 mL
Tween 80	1.9	0.5 g
Span 60	1.2	0.3 g
Alcohol estearílico	9.0	2.5 g
Ibuprofeno	10.1	2.8 g

6.2 Evaluación

6.2.1 Microscopías



Figura 16. *Micropartículas lipídicas sólidas de clorhidrato de ranitidina fabricadas por el método emulsión en caliente a 0.10, 0.25 y 0.40 aumentos (respectivamente).*

Se puede observar gran cantidad de las micropartículas formadas, con tamaños diferentes y formas irregulares, no obstante, las micropartículas más pequeñas tienen una forma circular mejor delimitada.

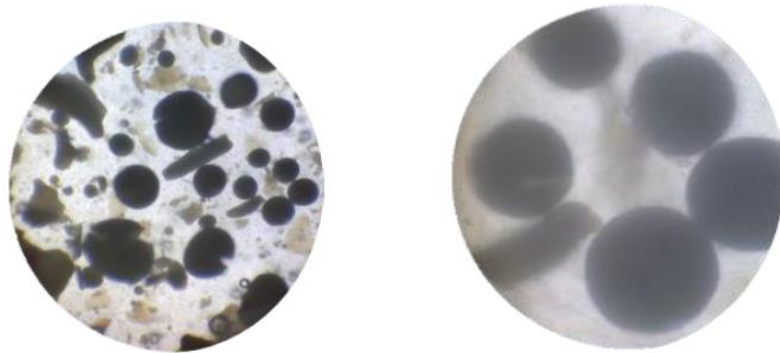


Figura 17. *Micropartículas lipídicas sólidas de ibuprofeno fabricadas por el método emulsión en caliente a 0.10 y 0.25 aumentos (respectivamente).*

En este caso, las micropartículas de ibuprofeno formadas tienen, en su mayoría, una morfología esférica. No fue posible observar las microesferas a 0.40 aumentos ya que no podía apreciarse la forma de las micropartículas.

Como puede observarse, las micropartículas de ibuprofeno que se formaron eran de un tamaño mayor a comparación de las micropartículas fabricadas con clorhidrato de ranitidina, además, las micropartículas lipídicas clorhidrato de ranitidina, además, las

micropartículas impactará de gran manera en su capacidad de flujo.

La forma irregular de las micropartículas puede deberse a la velocidad con la que se incorpora la emulsión a la fase acuosa fría, por lo que para mejorar el proceso de enfriamiento de las gotitas de lípidos y obtener una forma más esférica, se debe disminuir su velocidad de agitación. Una vez hecho esto, la morfología de las micropartículas lipídicas sólidas será más uniforme (Capretto, L., Mazzitelli, S., Nastruzzi, C. 2012).

6.2.2 %Encapsulamiento

Tabla 9. Concentración de clorhidrato de ranitidina e ibuprofeno

Lote	Concentración (mg/mL)	
	Clorhidrato de ranitidina	Ibuprofeno
1	11.98	0.946
2	16.65	1.063
3	11.82	0.970
4	12.60	0.887
5	12.02	1.060
Promedio	13.01	0.985
Desviación STD	2.05	0.076

Tabla 10. %Encapsulado y %No encapsulado de clorhidrato de ranitidina e ibuprofeno

Lote	%Encapsulado		%No encapsulado	
	Clorhidrato de ranitidina	Ibuprofeno	Clorhidrato de ranitidina	Ibuprofeno
1	74.33	98.99	25.67	1.01
2	72.89	97.72	27.11	2.28
3	74.67	98.11	25.33	1.89
4	73.00	98.10	27.00	1.90
5	74.24	97.73	25.76	2.27
Promedio	73.83	98.13	26.17	1.87
Desv STD	0.82	0.52	0.82	0.52

En la tabla 9 se observa la cantidad de clorhidrato de ranitidina que se encuentra disuelta en el sobrenadante. Ya que el clorhidrato de ranitidina es muy soluble en agua, éste sale del conglomerado de lípidos, lo cual se traduce en pérdida de fármaco encapsulado. Sin embargo, el porcentaje del fármaco encapsulado (Tabla 10) es aceptable (Perge, L., et al. 2012).

Por otro lado, la cantidad de ibuprofeno que se encuentra disuelta es baja (Tabla 9) por lo que el porcentaje de encapsulamiento del ibuprofeno es mayor a comparación del porcentaje de encapsulamiento de clorhidrato de ranitidina, ya que al tener un punto de fusión bajo (75-78°C), funde junto con las ceras y su incorporación es más eficiente, adicionalmente su naturaleza lipofílica permite que se retenga en las micropartículas manteniendo el porcentaje de encapsulamiento alto.

En este caso se puede observar la relación que existe entre la cantidad de fármaco encapsulado con la tonalidad de las micropartículas formadas, ya que las micropartículas de ibuprofeno presentan una tonalidad más oscura a comparación de las micropartículas de clorhidrato de ranitidina, lo cual coincide con el porcentaje de encapsulamiento de cada fármaco, que, en el caso del ibuprofeno, es mayor.

6.2.3 Caracterización reológica de las micropartículas

6.2.3.1 Densidad aparente y compactada

Tabla 11. Densidad aparente y compactada de las micropartículas lipídicas sólidas del clorhidrato de ranitidina e ibuprofeno

Clorhidrato de ranitidina					
Lote	Polvo (g)	V _{inicial} (mL)	V _{final} (mL)	ρ aparente (g/mL)	ρ compactada (g/mL)
1	1.2094	3.6	3.2	0.3359	0.3779
2	1.2840	3.7	3.3	0.3470	0.3891
3	0.7585	2.9	2.6	0.2616	0.2917
4	1.3891	4.3	4.2	0.3230	0.3370
5	1.4312	4.1	4.0	0.3491	0.3578
Promedio	1.2144	3.7	3.5	0.3233	0.3507
Desv STD	0.2409	0.5	0.6	0.0360	0.0385
Ibuprofeno					
Lote	Polvo (g)	V _{inicial} (mL)	V _{final} (mL)	ρ aparente (g/mL)	ρ compactada (g/mL)
4	0.3143	1.5	1.4	0.2095	0.2245
6	0.7570	3.5	3.0	0.2163	0.2523
Promedio	0.5357	2.5	2.2	0.2129	0.2384
Desv STD	0.2214	1.0	0.8	0.0034	0.0139

En la tabla 11 se puede observar que no hay mucha variación entre la densidad aparente y la compactada para las micropartículas, tanto de clorhidrato de ranitidina como de ibuprofeno, por lo que existe buena reproducibilidad en las propiedades de

flujo entre los lotes fabricados. Además, al comparar los valores de densidad de ambos principios activos con su morfología, se puede observar que, en el caso del ibuprofeno, este presenta valores de densidad aparente y compactada menores a comparación de los valores de clorhidrato de ranitidina, debido a que las micropartículas de ibuprofeno tienen una forma más esférica y son un poco más grandes a comparación de las micropartículas de clorhidrato de ranitidina, por lo que se acomodan de una mejor manera debido a su flujo.

Además, se puede observar que las micropartículas de clorhidrato de ranitidina, que poseen un tamaño menor y una forma irregular, presentan un flujo bueno en contraste con las micropartículas de ibuprofeno que presentan un flujo excelente, debido a su forma esférica y mayor tamaño. Esto se debe a que las partículas más pequeñas inducen fuerzas electrostáticas y agregados cohesivos (pegajosos). La resistencia al flujo se debe a las fuerzas de cohesión entre partículas. Tres principales tipos de fuerzas interpartículas son: fuerzas que se deben a cambios electrostáticos, fuerzas de Van der Waals y fuerzas que se deben a la humedad. Las fuerzas electrostáticas dependen de la naturaleza de las partículas, en particular su conductividad. Las fuerzas de Van der Waals son las fuerzas más importantes para muchos polvos farmacéuticos. Estas fuerzas son inversamente proporcionales al cuadrado de la distancia entre dos partículas, por lo tanto, al tener un tamaño menor la separación incrementa. La forma de la partícula es importante también, por ejemplo, la fuerza entre una esfera y una superficie plana es dos veces mayor a comparación de la fuerza entre dos esferas de tamaño similar (Cox, S., 2008).

6.2.3.2 Índice de compresibilidad

Tabla 12. Índice de compresibilidad de las micropartículas de clorhidrato de ranitidina e ibuprofeno.

Clorhidrato de ranitidina	Lote	Índice de compresibilidad (%)
	1	11.11
	2	10.82
	3	10.32
	4	2.33
	5	2.43
	Promedio	7.40
Desviación STD	4.59	
Ibuprofeno	Lote	Índice de compresibilidad (%)
	4	6.68
	6	14.27
	Promedio	10.48
	Desviación STD	3.80

Se analizaron 5 lotes de micropartículas de clorhidrato de ranitidina para determinar el índice de compresibilidad utilizando los valores de densidad aparente y compactada, de acuerdo con los valores establecidos en la FEUM 11° edición (Tabla 3). El promedio del índice de compresibilidad, las micropartículas formadas de clorhidrato de ranitidina presentan un flujo excelente. No obstante, el valor de desviación estándar es alto, lo cual impacta en la reproducibilidad de la prueba, esto puede deberse a que la cantidad de micropartículas obtenidas variaba de lote a lote, en los casos donde se obtuvo una mayor cantidad de micropartículas, se observó una variación significativa en el volumen antes y después de compactar, esto se debe tanto a la forma como el tamaño de las micropartículas, ya que al no tener una tamaño o forma homogéneo presentan mayor dificultad para fluir.

En el caso del índice de compresibilidad de las micropartículas de ibuprofeno sólo se analizaron dos lotes, en donde uno presenta un flujo excelente (lote 4), mientras que en el caso del lote 6, presenta un flujo bueno. Los valores de índice de compresibilidad son muy diferentes, esto se debe a la cantidad de micropartículas de ibuprofeno obtenidas.

Un índice de Carr pequeño es más deseable para un flujo de polvo aceptable. Si el tamaño de partícula es muy pequeño, las fuerzas de cohesión darán como resultado un flujo deficiente (Cox, S., 2008). En el caso de las micropartículas de clorhidrato de ranitidina al tener un tamaño de partícula menor y formas irregulares, las fuerzas de Van der Waals son menores, por lo que al tener mayor cohesión entre partículas el flujo no es tan bueno a comparación de las micropartículas de ibuprofeno, ya que al tener mayor tamaño y forma esférica las fuerzas de repulsión son mayores, por lo que presentan menor cohesión entre partículas y, por lo tanto, mejor flujo.

En general, si el tamaño de partícula incrementa, la velocidad de flujo también incrementará (Cox, S., 2008).

6.2.3.3 Índice de Hausner

Tabla 13. Índice de Hausner de las micropartículas de clorhidrato de ranitidina e ibuprofeno

Clorhidrato de ranitidina	Lote	Índice de Hausner
	1	1.13
	2	1.12
	3	1.12
	4	1.02
	5	1.02
	Promedio	1.09
	Desviación STD	0.05
Ibuprofeno	Lote	Índice de Hausner
	4	1.07
	6	1.17
	Promedio	1.12
	Desviación STD	0.05

En el caso de las micropartículas de clorhidrato de ranitidina, de acuerdo con los valores establecidos en la FEUM 11° edición (Tabla 3), el valor promedio de índice de Hausner nos indica que las micropartículas presentan un flujo excelente (lotes 4 y 5) mientras que en los lotes 1, 2 y 3 su flujo es bueno. De igual forma las micropartículas de ibuprofeno presenta un flujo excelente (lote 4) y un flujo bueno (lote 6), ya que los valores obtenidos tienen una ligera variación, la cual pudo deberse a la manera en la que fueron vertidas las micropartículas en las probetas graduadas, en todos los casos se tenían que haber vaciado los polvos de la misma forma y cuidando de no golpear los bordes, para evitar que se compactara antes el polvo. Estas propiedades en su flujo se deben a su morfología y a su tamaño, como se mencionó anteriormente, mientras mayor sea el tamaño de partícula y la forma sea regular, mejor será el flujo, ya que las fuerzas electrostáticas serán menores.

6.2.3.4 Ángulo de reposo

Tabla 14. Ángulo de reposo de las micropartículas de clorhidrato de ranitidina e ibuprofeno

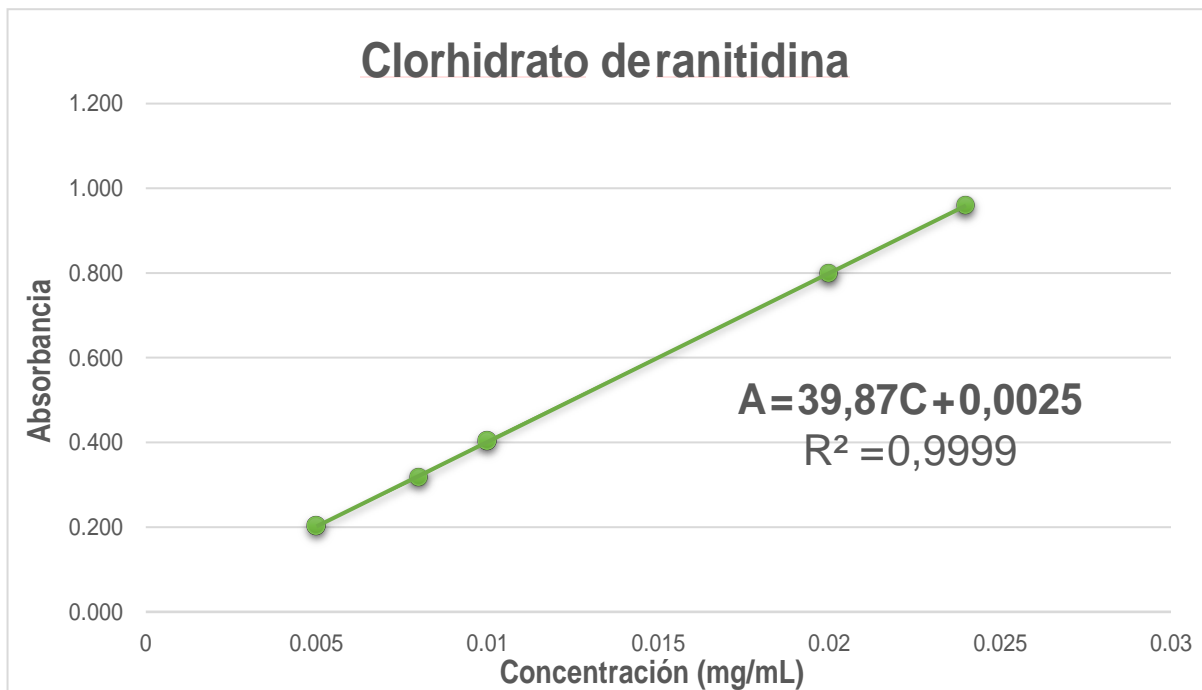
Clorhidrato de ranitidina	Lote	Ángulo de reposo (θ)
	1	40.51
	2	35.10
	3	40.02
	4	36.57
	5	33.38
	Promedio	37.12
	Desviación STD	3.09
Ibuprofeno	Lote	Ángulo de reposo (θ)
	4	25.58
	6	27.87
	Promedio	26.73
	Desviación STD	1.15

De acuerdo con los valores establecidos en la FEUM 11° edición (Tabla 2), se observa que la capacidad de flujo de las micropartículas de clorhidrato de ranitidina es adecuada, mientras que las micropartículas de ibuprofeno tienen un flujo excelente. El ángulo de reposo es una medida de la cohesión del polvo, ya que representa el punto en el cual la atracción entre partículas excede la atracción gravitatoria sobre una partícula. Un polvo que fluya libremente formará un cono con lados poco profundos, y por tanto un ángulo de reposo pequeño, mientras que un polvo cohesivo formará un cono con lados más empinados. Mientras más esférica sea una partícula, mejor será su flujo. Partículas pequeñas son más cohesivas y, por lo tanto, no tienen buen flujo, pero al incrementar el tamaño de partícula mejorará el flujo (Cox, S., 2008). Por lo que, las micropartículas de ibuprofeno al ser un poco más grandes y tener una forma circular, presentan menor cohesión entre partículas, lo cual se traduce como un buen flujo; a comparación de las micropartículas de clorhidrato de ranitidina que al ser de menor tamaño y tener formas irregulares, pero con bordes redondeados, presentan mayor cohesión entre partículas, lo cual no permite que fluyan libremente. La forma esférica de las micropartículas lipídicas sólidas es una característica importante para la aplicación del polvo debido a que las partículas más redondas y más grandes fluyen con mayor facilidad que las finas (Bhandari, B., et al. 2013).

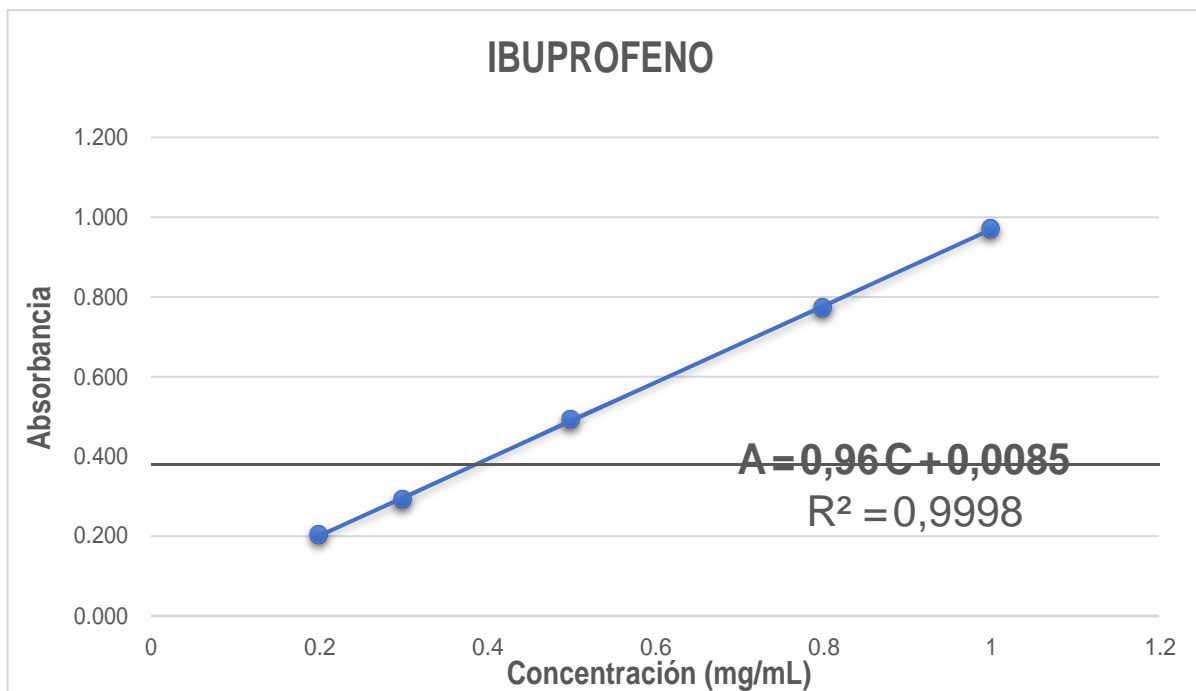
Las propiedades de flujo que muestran las micropartículas de clorhidrato de ranitidina son adecuadas. Es decir, su flujo no es un parámetro crítico durante el proceso de fabricación de tabletas. Mientras que el ibuprofeno presenta un flujo excelente, por lo que la elección de los excipientes de la formulación se enfocó a materiales con buena capacidad de compresión.

6.2.4 Desarrollo de métodos analíticos

Gráfica 1. Curva de calibración del clorhidrato de ranitidina



Gráfica 2. Curva de calibración de ibuprofeno



Las ecuaciones obtenidas a partir de las gráficas 1 y 2 se utilizaron para determinar el porcentaje de fármaco encapsulado, así como el porcentaje de fármaco disuelto para la prueba de disolución.

6.3 Compresión



Figura 18. Matrices de micropartículas lipídicas sólidas de clorhidrato de ranitidina



Figura 19. Matrices de micropartículas lipídicas sólidas de ibuprofeno

Se obtuvieron tabletas matriciales de aproximadamente 400 mg, las tabletas de micropartículas de clorhidrato de ranitidina tenían una ligera coloración amarillenta, esto debido a la tonalidad del principio activo. Mientras que las tabletas de ibuprofeno eran blanquecinas. En ambos casos, las tabletas elaboradas eran lisas y brillantes.

6.4 Evaluación de las matrices

6.4.1 Dimensiones de las matrices

Tabla 15. Dimensiones de las matrices de clorhidrato de ranitidina y de ibuprofeno

	Lote	Grosor (cm)	Diámetro (cm)	Radio (cm)
Clorhidrato de ranitidina	1	0.212	1.278	0.639
	2	0.223	1.278	0.639
	3	0.218	1.278	0.639
	4	0.228	1.278	0.639
	5	0.214	1.278	0.639
	Promedio	0.219	1.278	0.639
	Desviación STD	0.006	0	0
Ibuprofeno	1	0.222	1.278	0.639
	2	0.216	1.278	0.639
	3	0.220	1.278	0.639
	4	0.225	1.278	0.639
	Promedio	0.221	1.278	0.639
	Desviación STD	0.003	0	0

El grosor de las tabletas es determinado por la cantidad de polvo con la que se llena la matriz, las características de compactación del material y la fuerza o presión aplicada durante la compresión (Allen, L., Popovich, N. & Ansel, H., 2005). Se observa cierta homogeneidad en cuanto a las dimensiones de las tabletas elaboradas a partir de diferentes lotes, ya que el grosor de las tabletas matriciales está en un intervalo de 0.228 a 0.212. No obstante, esta variación puede deberse a la fuerza y tiempo de compresión ya que la compresión fue manual y no automatizada, por lo que en los casos donde su grosor es menor, la fuerza y/o el tiempo de compresión fue un poco mayor a comparación de las tabletas que tienen mayor grosor.

A medida que la fuerza de compresión aumenta, la porosidad de la tableta se acerca a cero y al incrementar la presión se logra una reducción del volumen (Cox, S., 2008).

De igual forma influye el tamaño y la forma de las micropartículas, como se mencionó anteriormente, ya que se puede observar que las tabletas fabricadas con las micropartículas de clorhidrato de ranitidina al tener un tamaño de partícula pequeño y una fuerza de cohesión mayor, el grosor de las tabletas es menor, a comparación de las tabletas fabricadas con las micropartículas de ibuprofeno, que al tener un tamaño mayor y fuerzas de cohesión menores, el grosor de las tabletas fabricadas es mayor.

6.4.2 Resistencia a la ruptura (dureza)

Tabla 16. Valores de resistencia a la ruptura de las matrices lipídicas preparadas.

	Lote	Dureza (kP)
Clorhidrato de ranitidina	1	14.4
	2	7.6
	3	9.5
	4	8.2
	5	8.3
	Promedio	8.4
	Desviación STD	0.8
Ibuprofeno	1	6.3
	2	5.7
	3	6.1
	4	6.7
	Promedio	6.2
	Desviación STD	0.4

La cantidad de presión no afecta solamente al grosor sino también a la dureza; la dureza es un criterio más importante ya que afecta a la desintegración y disolución. Por lo que para tener una uniformidad en grosor

y dureza se debe controlar la fuerza de compresión. La resistencia mecánica de las tabletas depende del grado de deformación plástica que sufrieron las partículas durante la compresión (Pachau, L., Mazumder, B., 2012), por lo que, a mayor fuerza de compresión aplicada, mayor dureza tendrán las tabletas (Allen, L., Popovich, N. & Ansel, H., 2005).). Las matrices fabricadas a partir de las micropartículas de ranitidina presentan una mayor dureza respecto a la matriz de ibuprofeno, ya que se llegaron a obtener matrices con dureza de 17.1 kp. Esto puede deberse a que hay mayor cohesión entre partículas. De igual forma se puede observar que mientras menor es el grosor de las tabletas elaboradas, mayor es su resistencia a la ruptura, es decir, al haber ejercido una fuerza mayor o un tiempo mayor en la compresión, las tabletas eran más delgadas, por lo que estaban más compactadas y al ser así presentaban una mayor dureza.

Se han reportado valores de dureza en tabletas matriciales de 5.4-8.9 kP (Khlisuwan, R., Pongjanyakul, T., 2016), 4.7-6.3 kP (Kaleemullah, M. 2017) y de 5.8–11.1 kP (Pachau, L., Mazumder, B., 2012), sin embargo, tanto los excipientes, principios activos, fuerza de compresión como el tamaño de las tabletas matriciales fabricadas, influyen en los valores de resistencia a la ruptura obtenidos en cada caso. No obstante, las tabletas matriciales presentan valores de dureza dentro de los intervalos mostrados en la literatura, a excepción del valor más alto de dureza (14.4) de la tableta del lote 1 de micropartículas de clorhidrato de ranitidina.

La dureza debe ser adecuada, ya que, si presentan una dureza muy baja, la tableta se desintegraría muy rápido, mientras que una tableta con una dureza muy alta no lograría desintegrarse, por lo cual no se liberaría el principio activo y, por ende, no se obtendría el efecto terapéutico deseado.

6.4.3 Prueba de disolución

Tabla 17. Concentración de clorhidrato de ranitidina a diferentes tiempos

Tiempo (min)	Concentración (µg/mL)				Desviación STD
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Promedio	
30	1.994	2.546	3.750	2.763	0.898
60	3.273	3.248	5.656	4.059	1.383
120	4.226	4.929	6.734	5.296	1.294
180	5.530	5.756	8.891	6.726	1.879
240	5.806	6.960	9.544	7.437	1.914
300	5.907	5.806	9.594	7.102	2.158
360	5.932	6.183	9.694	7.270	2.103
420	6.458	6.208	9.744	7.470	1.973
480	6.509	6.358	9.844	7.570	1.971

Tabla 18. %Liberado de clorhidrato de ranitidina a diferentes tiempos

Tiempo (min)	%Clorhidrato de ranitidina liberado				Desviación STD
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Promedio	
30	1.35	1.72	2.54	1.38	0.46
60	2.21	2.20	3.82	2.03	0.69
120	2.85	3.33	4.55	2.48	0.87
180	3.73	3.88	6.00	3.09	1.15
240	3.91	4.69	6.43	3.58	1.01
300	3.98	3.91	6.46	3.51	1.03
360	4.00	4.16	6.52	3.61	1.04
420	4.34	4.17	6.55	3.70	0.98
480	4.37	4.27	6.61	3.75	0.98

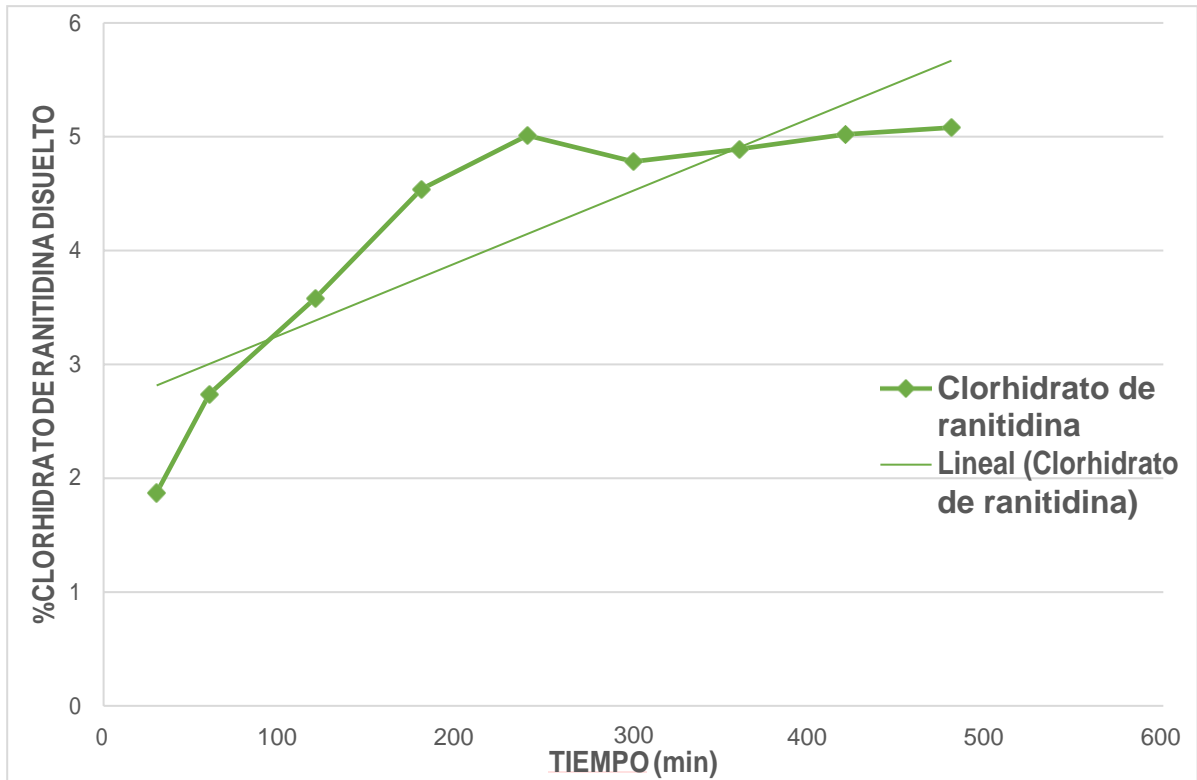
Tabla 19. Concentración de ibuprofeno a diferentes tiempos

Tiempo (min)	Concentración (mg/mL)				Desviación STD
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Promedio	
30	0.189	0.158	0.187	0.178	0.017
60	0.248	0.237	0.078	0.188	0.095
120	0.058	0.072	0.066	0.065	0.007
180	0.065	0.067	0.059	0.064	0.004
240	0.082	0.070	0.065	0.075	0.009
300	0.086	0.079	0.069	0.078	0.008
360	0.087	0.103	0.086	0.092	0.010
420	0.093	0.105	0.109	0.100	0.008
480	0.094	0.106	0.141	0.112	0.024

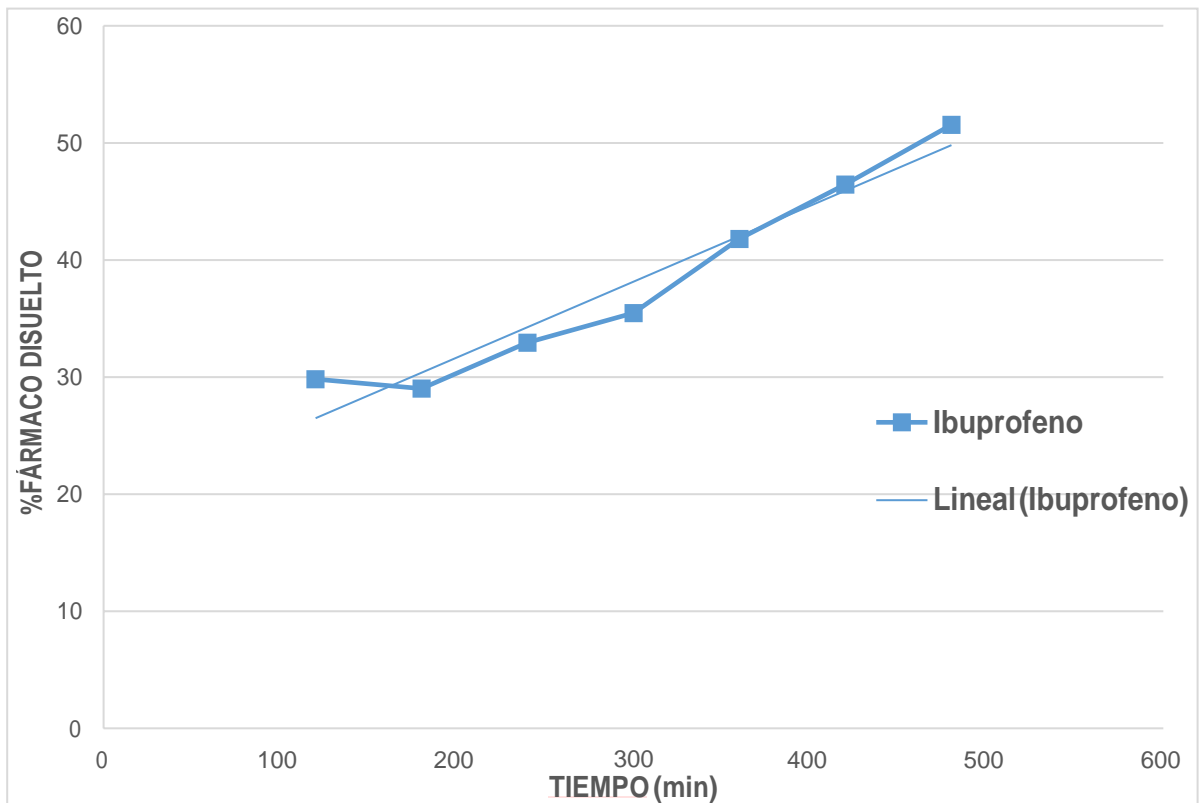
Tabla 20. %Liberado de ibuprofeno a diferentes tiempos

Tiempo (min)	%Ibuprofeno liberado				Desviación STD
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Promedio	
30	86.57	72.37	85.66	63.98	25.88
60	113.35	108.32	35.65	100.47	14.58
120	26.48	32.87	30.13	29.27	3.15
180	29.64	30.55	26.91	28.50	1.86
240	37.35	31.89	29.61	32.34	3.91
300	39.13	35.95	31.40	36.46	2.62
360	39.54	46.81	39.09	41.03	4.25
420	42.22	47.67	49.48	45.59	3.71
480	42.63	48.07	63.94	50.58	10.87

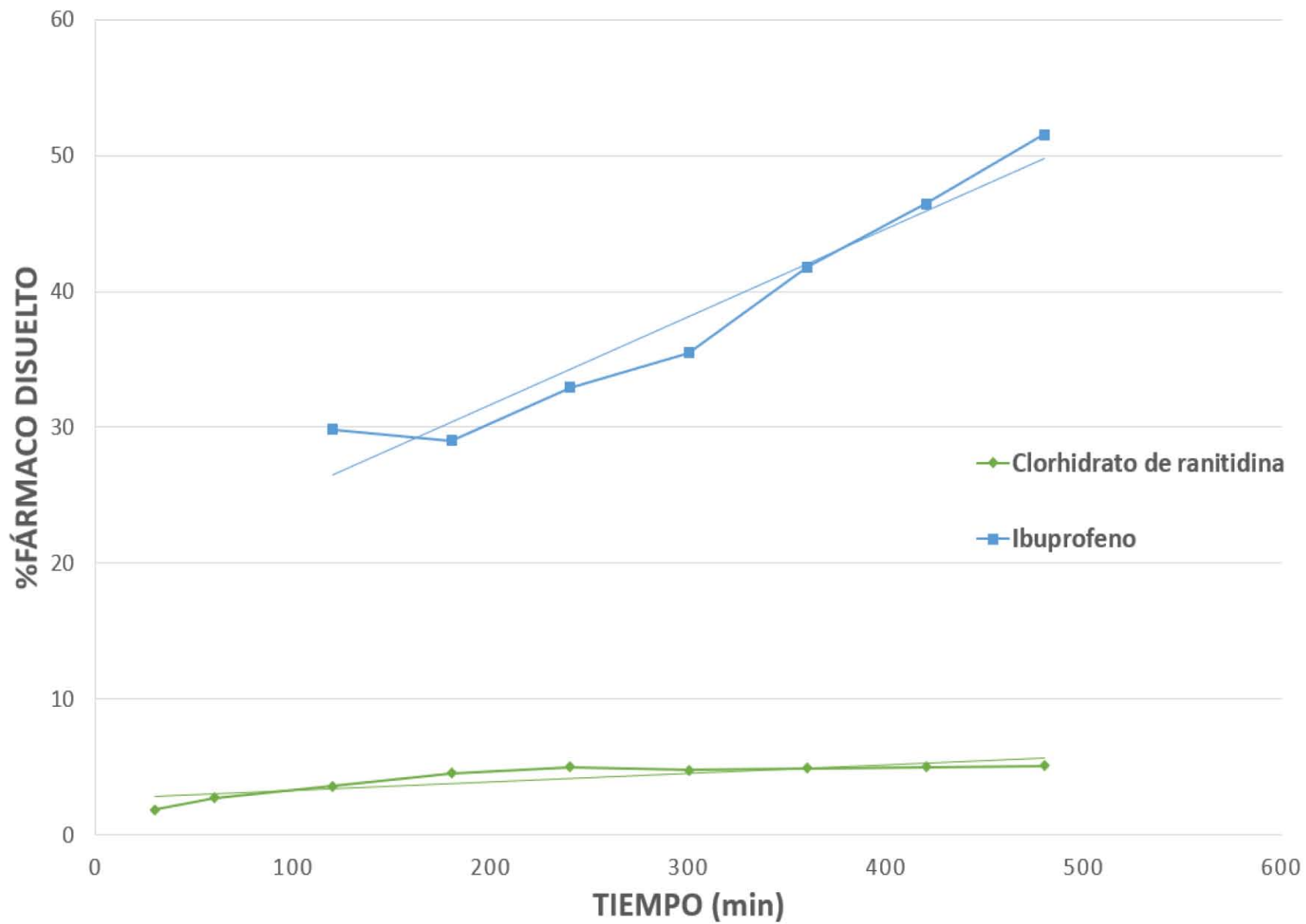
Gráfica 3. Porcentaje de clorhidrato de ranitidina disuelto contra tiempo



Gráfica 4. Porcentaje de ibuprofeno disuelto contra tiempo



Gráfica 5. %API disuelto contra tiempo



En las gráficas de liberación puede observarse que después de 8 horas las matrices lipídicas de clorhidrato de ranitidina liberaron únicamente el 5.08% del principio activo (Gráfica 3), mientras que las matrices lipídicas de ibuprofeno liberaron un 51.55% (Gráfica 4) a pesar de haber utilizado la misma formulación para ambos principios activos y utilizar los medios de disolución recomendados para cada fármaco de acuerdo a la FEUM, considerando que de esta forma se cumple con la condición de mantener condiciones SINK en ambas pruebas.

Este comportamiento puede deberse principalmente a las diferentes propiedades de solubilidad de ambos activos en los excipientes utilizados para la fabricación de las micropartículas y las matrices fabricadas, así como en las características de las matrices obtenidas. Pues la dureza de las matrices de ibuprofeno resultó menor que las de clorhidrato de ranitidina, 6.3 ± 0.36 y 8.4 ± 0.79 respectivamente (Tabla 16).

Inicialmente el efecto de liberación prolongada para ambos fármacos puede explicarse considerando el proceso de fabricación de las micropartículas, pues durante el proceso de enfriamiento de la emulsión caliente, la matriz lipídica en el núcleo de las partículas comienza a cristalizar, atrapando al principio activo en el núcleo de lípidos, dando como resultado la propiedad de liberación sostenida. (Berardi, A., et al. 2017).

Mientras tanto, el principio activo en la fase acuosa se vuelve a dividir continuamente en la fase oleosa debido a la disminución en la solubilidad de este en la fase acuosa cuando baja la temperatura. En consecuencia, el principio activo podría localizarse en la capa externa o en la interfase de las micropartículas, permitiendo la rápida liberación del principio activo más superficial (Chantaburanan, et al., 2017).

Por lo que, la cantidad inicial de principio activo que se liberó en las primeras horas se encontraba en la parte externa de las micropartículas, mientras que la cantidad de principio activo que se fue liberando en las horas posteriores se debe a la erosión o desgaste que presentan las micropartículas. Dicha cinética del proceso es ventajosa, ya que asegura, que habrá inicialmente principio activo en dosis altas disponibles, así como dosis de mantenimiento liberadas en las próximas horas (Wolska & Sznitowska, 2013).

Otro factor que pudo ejercer un efecto importante en la velocidad de liberación de los fármacos es la dureza de las matrices, la cual depende del grado de deformación plástica que sufrieron las partículas de los excipientes durante la compresión. (Pachuaui, L., Mazumder, B. 2012). La dureza juega un papel importante durante la liberación del activo, pues está relacionado con el grado de porosidad del comprimido y con su capacidad de hidratarse, erosionarse y permitir la salida del principio activo (Allen, L.; et al, 2005).

En cuanto a los perfiles de disolución de ambos fármacos es importante recordar que el ibuprofeno es un fármaco altamente insoluble en agua, más afín a los lípidos de los que están compuestas las micropartículas y la matriz lipídica, por lo que podríamos esperar una velocidad de liberación mucho más lenta en comparación con la ranitidina, que es un fármaco altamente soluble en agua y muy poco afín hacia medios hidrofóbicos, pero el resultado obtenido fue contrario al esperado.

El perfil de disolución del ibuprofeno Gráfica 4, puede ser consecuencia del proceso de fabricación de las micropartículas, pues el ibuprofeno, al tener un punto de fusión bajo (75-78°C) funde junto con las ceras, pudiendo obtenerse una transformación polimórfica, de una forma cristalina a una forma amorfa, las formas amorfas de un fármaco poseen el punto de fusión más bajo y usualmente una solubilidad mayor (Cox, 2008). Además, las matrices de ibuprofeno presentaron una menor dureza, lo que facilita la entrada de agua, la erosión de la matriz y la consecuente salida del fármaco. Lo que concuerda con la obtención de una mayor cantidad de ibuprofeno liberado después de 8 horas

Mientras que, en el caso de las tabletas de clorhidrato de ranitidina pudimos observar una liberación mucho más lenta (Gráfica 3). La ranitidina tiene un punto de fusión alto (133-134°), por lo que no pudo obtenerse un proceso de recristalización durante la obtención de las micropartículas. Además, la cantidad de fármaco encapsulado fue mucho más baja que en el caso del ibuprofeno, 5.08% y 51.55%, respectivamente.

Esto provoca que la mayor parte de las matrices de ranitidina correspondan principalmente a ceras y lípidos que no son solubles en medio acuoso, por lo que son

capaces de retener al fármaco en su interior durante un periodo prolongado, a pesar de que el clorhidrato de ranitidina es muy soluble en agua, la matriz erosiona lentamente, por lo que la liberación del principio activo es mucho más lenta. Por otra parte, las matrices de clorhidrato de ranitidina al tener una dureza mayor, no se desintegraban tan fácilmente, por lo que la salida de la ranitidina era mucho más lenta, por lo que la cantidad del principio activo que se encontraba disuelto en el medio era menor.

7. CONCLUSIONES

- Se elaboró un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) para ser desarrollado en tres sesiones experimentales de 4 horas cada una, dividido en preparación de microesferas lipídicas sólidas, liofilización, caracterización reológica, compresión y evaluación de las tabletas matriciales.
- Se aplicó el PNO establecido y se fabricaron matrices elaboradas con microesferas de clorhidrato de ranitidina y de ibuprofeno.
- Se seleccionó la siguiente fórmula conformada por: Tween 80 (1.8%), Span 60 (1.2%), alcohol estearílico (9.0%), agua destilada (77.9%) y el principio activo (10.1%) para la preparación de las micropartículas lipídicas sólidas.
- Las microesferas obtenidas de clorhidrato de ranitidina presentaron las siguientes características reológicas: ρ_{aparente} : 0.3233 ± 0.0360 mg/mL, $\rho_{\text{compactada}}$: 0.3507 ± 0.0385 mg/mL, índice de compresibilidad: 7.40 ± 4.59 , índice de Hausner: 1.09 ± 0.05 y ángulo de reposo: $37.12^\circ \pm 3.09^\circ$. Mientras que las microesferas de ibuprofeno presentaron los siguientes valores: ρ_{aparente} : 0.2129 ± 0.0034 mg/mL, $\rho_{\text{compactada}}$: 0.2384 ± 0.0139 mg/mL, índice de compresibilidad: 10.48 ± 3.80 , índice de Hausner: 1.12 ± 0.05 y ángulo de reposo: $26.73^\circ \pm 1.15^\circ$.
- La cantidad de clorhidrato de ranitidina encapsulada fue de $73.83\% \pm 0.82\%$, por otra parte, la cantidad de ibuprofeno encapsulada fue de $98.13\% \pm 0.52\%$.
- Se obtuvieron tabletas matriciales de aproximadamente 400 mg, lisas y brillantes, mediante compresión directa con las siguientes dimensiones: grosor 0.219 ± 0.006 cm, diámetro 1.278 ± 0 cm y radio de 0.639 ± 0 cm, así como una dureza de 8.4 ± 0.8 kP para el caso de las tabletas de clorhidrato de ranitidina. Mientras que para las tabletas de ibuprofeno se obtuvieron las siguientes dimensiones: grosor 0.221 ± 0.003 cm, diámetro 1.278 ± 0 cm y radio de 0.639 ± 0 cm, así como una dureza de 6.2 ± 0.4 kP.
- Se realizaron los perfiles de liberación de los fármacos modelo obteniendo un porcentaje disuelto de clorhidrato de ranitidina de 5.08% y 51.55% para el caso del ibuprofeno.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Costa Silva, L.F., Kasten, G., Maduro, C.E., Chinelatto, A., Lemos, E. (2013). "Preparation and characterization of quercetin- loaded solid lipid microparticles for pulmonary delivery". *Powder Technology*. 239, pp. 183-192. 2018, marzo 2, De ScienceDirect Base de datos.
2. Gugu, T.H.; Chimea, S.A., Attamab, A.A. (2015). "Solid lipid microparticles: An approach for improving oral bioavailability of aspirin". *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 10, pp. 425-432. 2018, marzo 2, De ScienceDirect Base de datos.
3. Maretti, E., Rossi, T., Bondi, M., Croce, M.A., Hanuskova, M., Leo, E., Sacchetti, F., Iannuccelli, V. (2014). "Inhaled solid lipid microparticles to target alveolar macrophages for tuberculosis". *International Journal of Pharmaceutics*. 462, pp. 74-82. 2018, marzo 2, De ScienceDirect Base de datos.
4. Sznitowska, M., Wolska, E., Baranska, H., Cal, K., Pietkiewicz. (2017). "The effect of a lipid composition and a surfactant on the characteristics of the solid lipid microspheres and nanospheres (SLM and SLN)". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 110, pp. 24-30, marzo 7, De ScienceDirect Base de datos.
5. Rahimpour, Y., Javadzadeh, Y., Hamishekar, H. (2016). "Solid lipid microparticles for enhanced dermal delivery of tetracycline HCl". *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 145, pp. 14-20. 2018, marzo 2, De ScienceDirect Base de datos.
6. Jaspert, S.; Bertholet, P.; Piel, G.; Dogné, J.; Delattre, L.; Evrard B. (2007). "Solid lipid microparticles as a sustained release system for pulmonary drug delivery". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Volumen 65 Tomo 1. pp 47-56
7. Perge, L., Robitzer, M., Guillemot, C., Devoisselle, J.M., Quignard, F., Legrand, P. (2012). "New solid lipid microparticles for controlled ibuprofen release: Formulation and characterization study". *International Journal of Pharmaceutics*. 422, pp. 59-67, marzo 7, De ScienceDirect Base de datos.

8. Oriani V., Dutra, I., Consoli, L., Molina, G., Pastore, G., Dupas, M. (2015) "Solid lipid microparticles produced by spray chilling technique to deliver ginger oleoresin: Structure and compound retention". *Food Research International*. 80, pp. 41-49. 2018, marzo 2, De ScienceDirect Base de datos.
9. Pelissari, J., Souza, V., Pigoso, A., Tulini, F., Thomazini, M., Rodrigues, C., Urbano, A., Favaro-Trindade, C. (2015) "Production of solid lipid microparticles loaded with lycopene by spray chilling: Structural characteristics of particles and lycopene stability". *Food and Bioproducts Processing*. 98, pp. 86-94. 2018, marzo 2, De ScienceDirect Base de datos.
10. Consoli, L., Grimaldi, R., Sartori, T.; Menegalli, F., Dupas Hubinger, M. (2015) "Gallic acid microparticles produced by spray chilling technique: Production and characterization". *LWT-Food Science and Technology*. 65, pp. 2016. 2018, marzo 2, De ScienceDirect Base de datos.
11. Sartori, T., Menegalli, F. (2015) "Development and characterization of unripe banana starch films incorporated with solid lipid microparticles containing ascorbic acid". *Food Hydrocolloids*. 55, pp. 210-219, marzo 5, De ScienceDirect Base de datos.
12. Trotta, V., Pavan, B., Ferraro, L., Beggiato, S., Traini, D., Gomes Des Reis, L., Scalia, S., (2018). "Brain targeting of resveratrol by nasal administration of chitosan- coated lipid microparticles". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. pp. 1-48. 2018, marzo 2, De ScienceDirect Base de datos.
13. Qiu, Y. (2009). "Chapter 20- Rational design of oral modified- release drug delivery systems". *Pharmaceutical Theory and Practice*. pp. 469-499. 2018, marzo 5, De ScienceDirect Base de datos.
14. López Hernández, Orestes Darío, & Gómez Carril, Martha; 2008. "Preparation of microspheres through spray drying". *Revista Cubana de Farmacia*, 42(3) Recuperado en 14 de agosto de 2017, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152008000300010&lng=es&tlng=en
15. Bizerra, A., Silva, V. (2016). "Sistemas de liberação controlada: Mecanismos e aplicações". *Revista Saúde e Meio Ambiente*, 3(2), pp. 1-12.

16. Aragón Fernández, Javier; González Santos, Ramón; Fuentes Esteves, Gastón; 2010. "Estudio in vitro de liberación de fármacos desde un biomaterial compuesto". *Revista CENIC. Ciencias Químicas*, S. N. Sin mes, pp. 1-8.
17. Faustino-Vega, A., & Quirino-Barreda, C. (2015). Nanomedicina y biomimetismo. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria En Nanociencia Y Nanotecnología*, 7(12). doi: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/nano/article/view/49708/44712>
18. Chandiran, S., Pavan, B. and Narasimha, K. (2013). Characterization of glibenclamide loaded cellulose acetate microparticles prepared by an emulsion solvent evaporation method. *Journal of Pharmacy Research*, 7(1), pp.766-793.
19. Ito, F., Kawakami, H. (2015) "Facile Technique for the preparation of monodispersed biodegradable polymer nanospheres using solvent evaporation method". *Colloids and surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 482, pp. 734-739, marzo 7, De ScienceDirect Base de datos.
20. Crespo, J.F. (2015) "Estudio de la emulsificación-difusión como método para la preparación de partículas lipídicas".
21. Dalpiaz, A., Mezzena, M., Scatturin, A., Scalla, S. (2008). "Solid lipid microparticles for the stability enhancement of polar drug N6-cyclopentyladenosine". *International Journal of Pharmaceutics*. 355, pp. 81-86, marzo 7, De ScienceDirect Base de datos.
22. PubChem. (s.f.). PubChem. Recuperado el 16 de abril de 2018, de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ranitidine_hydrochloride.
23. Hospitalaria, N. (2006). Nutrición Hospitalaria. Recuperado el 9 de abril de 2018, de <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/3748.pdf>.
24. Acofarma. (s.f.). Acofarma. Recuperado el 13 de abril de 2018, de http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/4092-4b25e581b3594d6fba5d0f7dcaf4610026a356f6/main/files/Ranitidina_clorhidrato.pdf.
25. FacMed. (2007). FacMed. Recuperado el 23 de marzo de 2018, de http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Ranitidina.htm.
26. Vademecum. (s.f.). Vademecum. Recuperado el 23 de marzo de 2018, de <https://www.vademecum.es/principios-activos-ranitidina-a02ba02>.

27. PubChem. (s.f.). PubChem. Recuperado el 16 de abril de 2018, de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ranitidine_hydrochloride.
28. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (CPFEUM). (2014). "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos". Tomo I, 11° edición, pp. 430-431, 518-523.
29. Bartels, P. (2008). *Light Optical Microscopy*. En *Comprehensive Cytopathology*. United Kindom: British Library. pp. 1007-1010
30. Utzinger, M., Jarzebinska, A., Haag, N., Schweizer, M., Winter, G., Dohmen, C., Rudolph, C., Plank, C. (2017). "cmRNA/lipoplex encapsulation in PLGA microspheres enables transfection via calcium phosphate cement (CPC)/PLGA composites". *Journal of Controlled Release*. 249, pp. 143-149, marzo 9, De ScienceDirect Base de datos.
31. Brito-Oliveira, T., Molina, C., Netto, F., Pinho, S. (2017). "Encapsulation of Beta-carotene in lipid microparticles stabilized with hidrolized soy protein isolate: Production parameters, Alpa-tocopherol coencapsulation and stability under stress conditions". *Journal of Food Science*. 82, pp. 659-669, marzo 9, De ScienceDirect Base de datos.
32. Chopra, H., Suryawanshi, R., Chawla, V., Saraf, S. (2011). "Fabrication and characterization of solid lipid microparticles of ketoprofen". *Ars Pharmaceutica*. 52. 12-15, marzo 15, De ScienceDirect Base de datos.
33. Bando, K., Kansha, Y., Ishizuka, M., Tsutsumi, A. (2017). "Inovative freeze-drying process bassed on self-heat recuperation technology". *Journal of Cleaner Production*. 168, pp. 1244-1250, marzo 20, De ScienceDirect Base de datos.
34. Imsombut, T., Srisuwan, Y., Srihanam, P., Baimark, Y. (2010). "Genipin-cross-linked silk fibroin microspheres prepared by the simple water-in-oil emulsion solvent diffusion method". *Powder Technology*. 203, pp. 603-608, marzo 15, De ScienceDirect Base de datos.
35. Costa, E., Arancibia, A. & Aiache, J.M. (2004). "Sistemas matriciales". *Acta Farm. Bonaerense*. 23(2), p. 259-265.
36. Capretto, L., Mazzitelli, S., Nastruzzi, C. (2012). "Design, production and optimization of solid lipid microparticles (SLM) by coaxial microfluidic device".

- Journal of Controlled Release*. 160(3), pp. 409-417, 2018, abril 6, De ScienceDirect Base de datos.
37. Cox, S., 2008. Powder Characteristics. En: W. Interscience, ed. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook*. New Jersey: John Wiley & Sons, p.902, 906, 918.
 38. Bhandari, B., Bansal, N., Zhang, M., Schuck, P. (2013). *Handbook of food powders: Process and properties*. Oxford: Woodhead Publishing.
 39. Allen, L., Popovich, N. & Ansel, H., 2005. En: *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. s.l.:s.n., pp. 232-233, 259.
 40. Pachuau, L., Mazumder, B. (2012). "Albizia procera gum as an excipient for oral controlled release matrix Tablet". *Carbohydrate Polymers*. 90(1), pp. 289-295, 2018, abril 13, De ScienceDirect Base de datos.
 41. Khlibsuwan, R., Pongjanyakul, T. (2016). Chitosan-clay matrix tablets for sustaines-release drug delivery: Effect of chitosan molecular weight and lubricant. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 35, p. 303-3013.
 42. Kaleemullah, M., Jiyauddin, K., Thiban, E., Rasha, S., Al-Dhalli, S., Budiasih, S., Gamal, O.E., Fadli, A., Eddy, Y. (2017). "Development and evaluation of Ketoprofen sustaines release matrix Tablet using *Hibiscus rosa-sinensis* leaves mucilage". *Saudi Pharmaceutical Journal*. 25, p. 770-779.
 43. Wolska, E., Sznitowska, M. (2013). Technology of stable, prolonges-release eye-drops containing Cyclosporine A, distributed between lipid matrix and surface of the solid liphid microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*, 441(1-2), 449-457.

