



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**MATRICES HIDROFÍLICAS BIOADHESIVAS DE  
VITAMINA C COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE EN  
EL TRASTORNO DE ANSIEDAD**

**T E S I S**

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

**PRESENTA**

**ESTELA JUNUED GÓMEZ SEGURA**

**DIRECTORA DE TESIS**

**VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.**

**2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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:**

<b>PRESIDENTE:</b>	Profesora: Tania Campos González
<b>VOCAL:</b>	Profesora: María Josefa Bernad Bernad
<b>SECRETARIO:</b>	Profesora: Viridiana Gisela Llera Rojas
<b>1er. SUPLENTE:</b>	Profesor: Jorge Esteban Miranda Calderón
<b>2° SUPLENTE:</b>	Profesora: María del Socorro Alpizar Ramos

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. FACULTAD DE QUÍMICA.

## **ASESOR DEL TEMA**

Dra. Viridiana Gisela Llera Rojas

## **SUPERVISOR TÉCNICO:**

M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos

## **SUSTENTANTE:**

Estela Junued Gómez Segura

## **AGRADECIMIENTOS:**

**ESTE TRABAJO FUE REALIZADO CON EL APOYO DEL PROGRAMA PAIP 5000-9135**

# ÍNDICE

1.	Justificación	1
2.	Antecedentes	4
2.1.	Sistemas de liberación modificada	4
2.2.	Tipos de sistemas de liberación modificada	4
2.2.1	Tipos de sistemas de liberación modificada según el mecanismo de liberación	4
2.2.1.1	Liberación prolongada	4
2.2.1.2	Liberación retardada	5
2.2.1.3	Liberación múltiple	5
2.2.2.	Tipos de sistemas de liberación modificada según la vía de administración	6
2.2.2.1	Orales	6
2.2.2.2	Parenterales	8
2.3.	Sistemas matriciales orales	9
2.3.1.	Matrices inertes	10
2.3.1.1	Liberación	10
2.3.1.2	Excipientes	11
2.3.1.3	Método de fabricación	11
2.3.2.	Matrices hidrofílicas	11
2.3.2.1	Liberación	11
2.3.2.2	Excipientes	11
2.3.3.	Matrices lipofílicas	12
2.3.3.1	Liberación	12
2.3.3.2	Excipientes	12
2.3.3.3	Métodos de fabricación	13
2.4.	Sistemas matriciales hidrofílicas o hinchables	13
2.4.1.	Frentes	14
2.4.1.1	Frente de hinchamiento	14
2.4.1.2	Frente de erosión	14
2.4.1.3	Frente de difusión	14
2.4.2.	Erosión / degradación de polímeros	15
2.4.3.	Ventajas y desventajas	17
2.5.	Tabletas bioadhesivas	18
2.5.1.	Mecanismo de bioadhesión	18
2.5.1.1	Teoría de la difusión	19
2.5.1.2	Teoría electrónica	21
2.5.1.3	Teoría de adsorción	21
2.5.2.	Ventajas y desventajas de los sistemas bioadhesivos	23
2.5.3.	Factores que afectan la bioadhesión	24
2.5.3.1	Hidrofilia	24
2.5.3.2	Peso molecular	24
2.5.3.3	Enlace cruzado e hinchamiento	24
2.5.3.4	pH	24
2.5.3.5	Tiempo de contacto mucosa/tableta	25

2.5.3.6	Flexibilidad de las cadenas de polímero	25
2.5.3.7	Fuerza inicial de aplicación	25
2.5.3.8	Variables fisiológicas	25
2.6.	Polímeros naturales	25
2.7.	Métodos de evaluación de matrices hidrofílicas	26
2.7.1	Friabilidad	26
2.7.1.1	Aparato para determinar la friabilidad	26
2.7.1.2	Procedimiento	27
2.7.1.3	Interpretación	27
2.7.1.4	Cálculos	28
2.7.2.	Dureza	28
2.7.2.1	Aparato para la determinación de dureza	28
2.7.2.2	Procedimiento	29
2.7.2.3	Interpretación	29
2.7.3.	Liberación	29
2.7.3.1	Aparato de disolución	30
2.7.3.2	Procedimiento	30
2.7.4.	Estudios de hinchamiento y erosión	30
2.7.4.1	Estudios de hinchamiento	30
2.7.4.2	Estudios de erosión	32
2.7.4.3	Método de disolución combinado	33
2.8.	Métodos de evaluación de la bioadhesión	34
2.8.1.	Medición de la fuerza de mucoadhesión	34
2.8.1.1	Procedimiento	34
2.8.1.2	Interpretación	35
2.8.2.	Medición de la resistencia bioadhesiva <i>ex vivo</i>	35
2.8.2.1	Procedimiento	35
2.8.2.2	Interpretación	35
2.8.3.	Medición de la bioadhesión por fractura	36
2.8.3.1	Procedimiento	37
2.8.3.2	Interpretación	37
2.8.4.	Medición del tiempo de mucoadhesión	37
2.8.4.1	Procedimiento	37
2.8.4.2	interpretación	38
2.9.	Vitamina C	38
2.9.1.	Propiedades fisicoquímicas	40
2.9.2.	Función de la vitamina C en el sistema nervioso central	41
2.9.3.	Importancia y función de la vitamina C en el trastorno de ansiedad	42
2.9.4.	Farmacocinética	45
2.9.4.1	Absorción y distribución	45
2.9.4.2	Eliminación	46
2.10.	Goma Xantana	47
2.10.1.	Propiedades fisicoquímicas	49
2.11.	Goma Guar	50
2.11.1.	Propiedades fisicoquímicas	51
3.	Objetivo general	52
3.1.	Objetivos particulares	52

4.	Material y equipo	53
4.1.	Reactivos	54
4.2.	Materia prima	54
5.	Metodología	55
5.1.	Preparación de soluciones	55
5.1.1.	S.A. Fosfatos pH 7.4	55
5.1.2.	Mucina	55
5.2.	Curva de calibración	55
5.3.	Formulación de las matrices	56
5.4.	Peso promedio	57
5.5.	Medición de dureza y friabilidad	57
5.6.	Prueba de fuerza de bioadhesión por masa agregada	57
5.7.	Prueba de fuerza de bioadhesión por tiempo	59
5.8.	Hinchamiento	61
5.9.	Erosión	61
5.10.	Disolución	61
6.	Resultados y análisis	63
6.1.	Disoluciones	63
6.2.	Curva de calibración	64
6.3.	Formulación de las matrices	65
6.4.	Peso promedio	67
6.5.	Friabilidad y Dureza	69
6.5.1.	Friabilidad	69
6.5.2.	Dureza	70
6.6.	Fuerza de bioadhesión por masa agregada	71
6.7.	Prueba de tiempo de bioadhesión	77
6.8.	Prueba de hinchamiento	79
6.9.	Prueba de erosión	83
6.10.	Prueba de disolución	86
7.	Conclusiones	92
8.	Perspectivas	93
9.	Bibliografía	94

## 1. JUSTIFICACIÓN

La ansiedad es un estado emocional en el que se presentan cambios somáticos como mareos, taquicardia, sudoración palpitaciones, temblor, etc. y psíquicos como nerviosismo, deseo de huir, sensación de muerte inminente, inquietud, miedos irracionales y temor a perder la razón o el control. La ansiedad tiende a producir distorsiones de la realidad, del entorno y de la persona misma, lo cual afecta la funcionalidad del individuo.

Los trastornos por depresión y por ansiedad son problemas habituales de salud mental que afectan a la capacidad de trabajo y la productividad. Más de 300 millones de personas en el mundo sufren depresión, un trastorno que es la principal causa de discapacidad, y más de 260 millones tienen trastornos de ansiedad (OMS, 2017).

En México se estima que el 28.6% de la población de entre 18 y 65 años ha sufrido, al menos una vez, un trastorno mental, siendo el trastorno de ansiedad el más frecuente (14.3%) seguido por los trastornos afectivos como la depresión (9.1%). (MEDINA, et al. 2013) Además entre 1990 y 2013, el número de personas con depresión o ansiedad ha aumentado en cerca de un 50% (OMS, 2016).

En un estudio realizado con población mexicana se encontró que la depresión y la ansiedad generan una condición de discapacidad mayor y días de trabajo perdidos comparado con otras enfermedades crónicas no psiquiátricas (OMS, 2017).

Con el propósito de disminuir estas cifras y ayudar en el tratamiento de estos desórdenes con una alta tasa de incremento en la población mexicana, hemos encontrado que existe gran cantidad de evidencia que sugiere que la ansiedad está asociada con el déficit de vitamina C, además se ha demostrado que la administración de suplementos de vitamina C en dosis de 500 a 1000 mg/día puede ayudar a reducir la sensación de ansiedad (KOCOT, et al. 2017). El mecanismo señala que la Vitamina C puede actuar regulando la actividad de los neurotransmisores, atenuando la actividad del cortisol, previniendo el daño oxidativo inducido por el estrés y la defensa antioxidante, entre otros efectos



indeterminados sobre el cerebro, relacionado con la ansiedad. A pesar de ser ésta la función principal del ácido ascórbico intracelular en el cerebro, esta molécula en el sistema nervioso central, tiene otras funciones no antioxidantes, como desempeñar un papel de cofactor enzimático que participa en la biosíntesis de sustancias tales como el colágeno, carnitina, tirosina y hormonas peptídicas. Además también se ha reportado que la formación de mielina en las células de Schwann podría ser estimulada por el ácido ascórbico (KOCOT, et al. 2017).

La vitamina C se considera una molécula antioxidante vital en el cerebro. Actúa a nivel intracelular para ayudar a mantener la integridad y la función de varios procesos en el sistema nervioso central, incluida la maduración y diferenciación neuronal, la formación de mielina, la síntesis de catecolamina, la modulación de la neurotransmisión y la protección antioxidante (KOCOT, 2017 et al.).

Estos resultados resaltan la importancia de brindar tratamientos alternativos, seguros, eficaces, y accesibles para la población que lo requiera.

Con el fin de ayudar a resolver esta problemática tan común en México, se ha decidido realizar una formulación de liberación prolongada, que suministre una dosis mayor de Vitamina C, de la que puede ser ingerida en la dieta, dando así una solución a la necesidad de tratar y/o coadyuvar los tratamientos de los trastornos psiquiátricos más frecuentes y que van en aumento en la población mexicana, como son la ansiedad y depresión.

Realizar un sistema de liberación prolongada es importante ya que las diferentes formulaciones de Vitamina C disponibles en el mercado son de liberación inmediata y a pesar de que las dosis varían desde 100mg hasta 2g, debido a que la concentración plasmática de Vitamina C está altamente regulada por mecanismos homeostáticos, con este tipo de formulaciones solo se conseguiría una absorción promedio de 200mg por toma y el excedente es excretado en la orina, por lo que no se aprovecha la totalidad de la dosis, lo que trae diferentes inconvenientes como incrementar la frecuencia y el número de tabletas administradas para mantener la concentración plasmática, y a su vez esto podría reducir el apego al tratamiento por

parte del paciente; por otro lado con un sistema de liberación prolongada se reduce el número de tomas, se absorbe casi la totalidad del fármaco presente en la formulación, puesto que la liberación es lenta y controlada, se eligió un sistema matricial hidrofílico, debido a que estos sistemas regulan eficientemente la liberación de diferentes fármacos y es ideal para principios activos muy solubles como la Vitamina C, además las características de hinchamiento de estos sistemas pueden ser aprovechados para conferirles propiedades bioadhesivas, lo que incrementaría el tiempo de permanencia dentro del tracto gastrointestinal, asegurando así que el sistema no será excretado antes de que ocurra la liberación completa del principio activo.

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1 Sistemas de liberación modificada.**

Las formas farmacéuticas de liberación modificada son formulaciones en las que la velocidad y/o el sitio de liberación del fármaco, difiere de la forma de liberación inmediata administrada por la misma vía (CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL 2016).

Las formas de dosificación de liberación modificada oral se desarrollan alterando la cinética y el sitio de liberación y absorción del fármaco con el fin de alcanzar objetivos clínicos específicos, como la mejora del apego al tratamiento por parte del paciente, la eficacia optimizada y la reducción de eventos adversos. Típicamente, la liberación del fármaco desde los sistemas de liberación modificada, se altera por uno o más de los siguientes mecanismos: difusión, disolución, hinchamiento, erosión y presión osmótica (QUIU, Y, et al. 2017).

### **2.2 Tipos de sistemas de liberación modificada.**

Los sistemas de liberación modificada pueden clasificarse de acuerdo al mecanismo de liberación y a la vía de administración, los cuales se describen detalladamente a continuación.

#### **2.2.1. Tipos de sistemas de liberación modificada según el mecanismo de liberación.**

**2.2.1.1 Liberación prolongada.** Condición en la que una formulación permite garantizar una liberación más lenta de él o los fármacos por un tiempo determinado (FEUM, 11ª ed.).

Forma farmacéutica formulada para lograr que el ingrediente activo se encuentre biodisponible en un periodo más amplio tras su administración.

Dentro de los sistemas de liberación prolongada se encuentran (QUIU, Y, et al. 2017):

- Liberación extendida.
- Liberación sostenida.
- Liberación controlada.
- liberación repetida.

**2.2.1.2 Liberación retardada.** Condición en la que la formulación permite retrasar la liberación de el o los fármacos (FEUM, 11<sup>a</sup> ed.). La liberación del fármaco se lleva a cabo una vez que transcurre un periodo determinado después de la administración del medicamento, momento en el cual la liberación subsecuente es similar a la de una forma farmacéutica de liberación inmediata (CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL 2016).

**2.2.1.3 Liberación múltiple.** Son sistemas diseñados para lograr una liberación secuencial, combinando características de liberación inmediata y modificada (EMA 2014).

**a) Liberación bifásica.** La primera fase la liberación del fármaco está determinada por una dosis de liberación rápida, dicha fracción proporciona un nivel de fármaco en concentraciones terapéuticas poco después de la administración. En la segunda fase la liberación del fármaco es prolongada, lo cual proporciona la fracción de dosis necesaria para mantener un nivel terapéutico por un período prolongado (EMA 2014).

**b) Liberación pulsátil.** La liberación del fármaco se lleva a cabo por una explosión de liberación de fármaco en intervalos de tiempo específicos (EMA 2014).

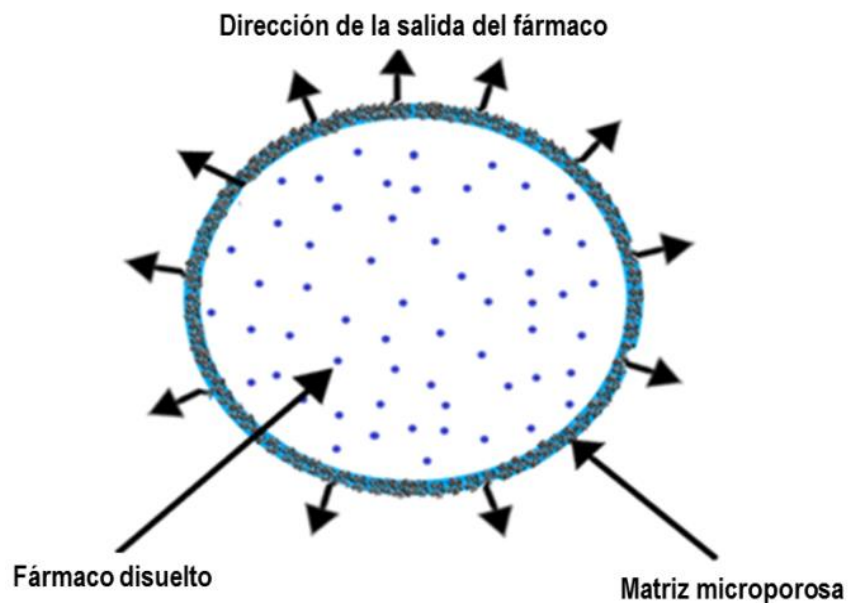
**c) Unidad múltiple.** Una forma de dosificación unitaria múltiple contiene una pluralidad de unidades que contienen excipientes que controlan la liberación (EMA 2014).

**d) Unidad única.** Las formas de dosificación de unidad única constan de una sola unidad (EMA 2014).

## 2.2.2 Tipos de sistemas de liberación modificada según la vía de administración.

### 2.2.2.1 Orales.

**a) Sistemas tipo reservorio.** Son formulaciones en las que la liberación del principio activo está controlado por una membrana a través de la cual difunde el fármaco (Fig.1). De esta manera la velocidad de liberación depende del espesor y la porosidad de la membrana. Para la fabricación de las membranas suelen utilizarse polímeros como, etilcelulosa, metilcelulosa, polivinilacetato, polimetilmetacrilatos, carboximetilcelulosa sódica, polietileno y diversas ceras, gracias a que estos sistemas también pueden ser obtenidos por recubrimiento (PUEBLA, 2014).



**Figura. 1.** Estructura y liberación de un sistema tipo reservorio.

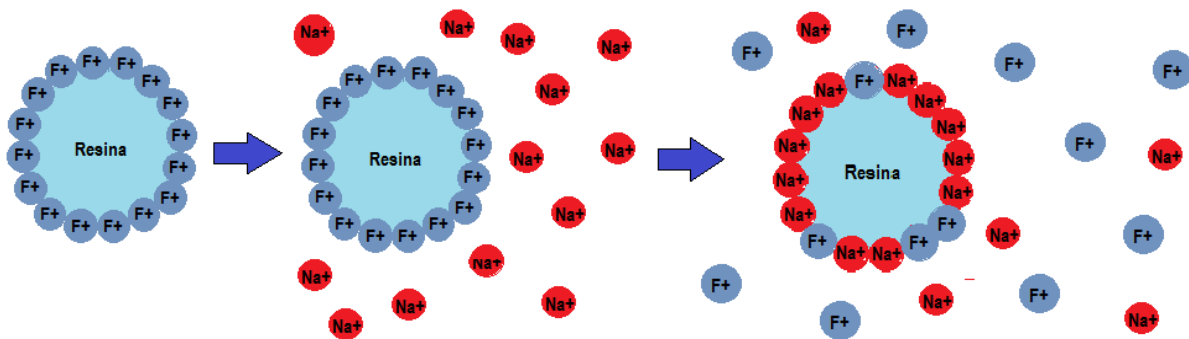
**b) Sistemas osmóticos.** Están compuestos por un núcleo rodeado de una membrana semipermeable que tiene un orificio de diámetro definido (realizado por un rayo láser o alguna otra técnica). Funciona gracias a la presión osmótica que se ejerce cuando el agua (u otro fluido) penetra a través de la membrana semipermeable y disuelve o suspende el fármaco que está al interior; después de que el sistema entra en contacto con el medio acuoso, la cámara de presión

osmótica (capa de empuje) que contiene agentes poliméricos, se hidrata (BAENA, et al 2006), de tal modo que cuanto más fluido penetra más aumenta la presión al interior del sistema provocando que el principio activo salga por el orificio en la membrana (Fig.2). Dentro de los excipientes utilizados para la elaboración de dicha membrana se encuentran materiales que sean permeables al agua pero impermeables al fármaco, como butirato de celulosa, poliuretano, acetato de celulosa, cloruro de polivinilo, etilcelulosa, entre otros (PUEBLA, 2014).



**Figura 2.** Sistema osmótico y mecanismo de liberación del principio activo a través de dicho sistema (Modificado de BAENA, et al 2006).

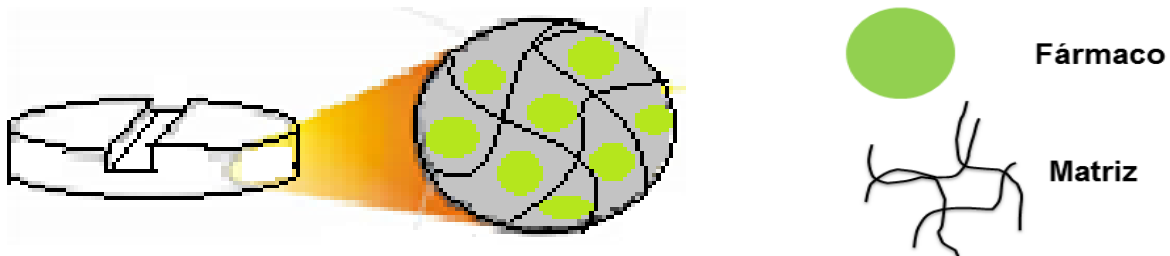
**c) Sistemas de intercambio iónico.** Son sistemas en los que se utilizan fármacos de naturaleza iónica que se unen a resinas de intercambio iónico a partir de las cuales son liberados, por intercambio con los iones de los fluidos intestinales (Fig. 3). Las resinas más utilizadas son copolímeros de estireno/divinilbenceno y para mejorar el control de la liberación, el complejo resina-fármaco suele ser recubierto con una película de polímero insoluble en conjunto con un plastificante (PUEBLA, 2014).



**Figura 3.** Intercambio que ocurre sobre la interfaz de una resina de intercambio iónico.

**d) Sistemas matriciales.** Son formas farmacéuticas en las que el principio activo se encuentra repartido a nivel molecular en un matriz (Fig. 4), generalmente polimérica que dificulta el acceso del medio de disolución al PA y a su vez dificulta la difusión del fármaco disuelto hacia el exterior de la matriz. Estos sistemas pueden ser de tres tipos (PUEBLA, 2014):

- Hidrofilicas
- Inertes
- Lipofílicas

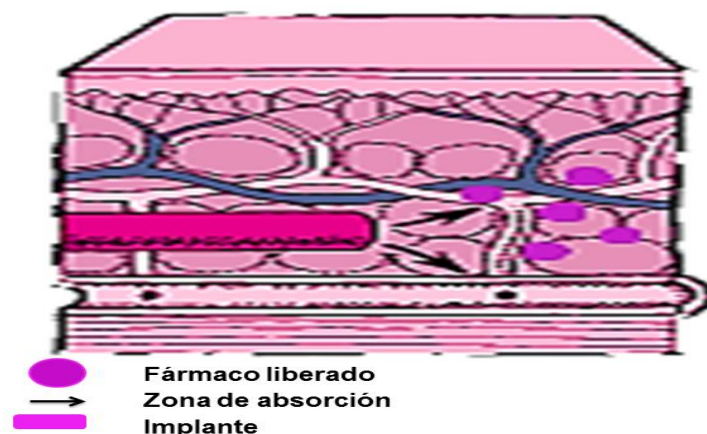


**Figura 4.** Estructura de un sistema matricial.

### 2.2.2.2 Parenterales.

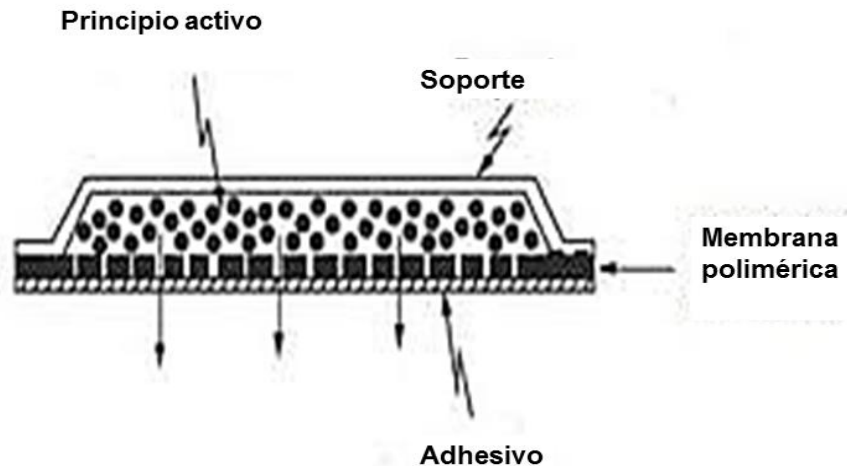
#### a) Formulaciones de depósito intramuscular / subcutáneo.

Una inyección de depósito suele ser subcutánea o intramuscular que libera su compuesto activo continuamente durante un cierto período de tiempo (Fig.5). Las formulaciones de depósito subcutáneo incluyen implantes (EMA 2014).



**Figura 5.** Liberación de fármaco a partir de un implante (Modificado de LE, 2018).

**b) Sistemas de administración transdérmica de fármacos (TDDS).** Un TDDS o parche transdérmico es un sistema flexible de tamaño variable que contiene una o más sustancia (s) activa (s) para ser aplicado sobre la piel intacta para la disponibilidad sistémica (Fig. 6).



**Figura 6.** Componentes de un parche transdérmico y dirección en la que ocurre la liberación del principio activo. (Modificado de VASCONCELOS, 2014).

Existen dos tipos principales de sistemas de parches transdérmicos según la forma en la que el PA esté disperso en otros componentes del parche (EMA 2014):

- Sistemas de matriz con liberación de fármaco basados en la difusión de PA.
- Sistemas de tipo reservorio que contienen un compartimiento de principio activo disuelto. específico y la liberación está controlada por una membrana.

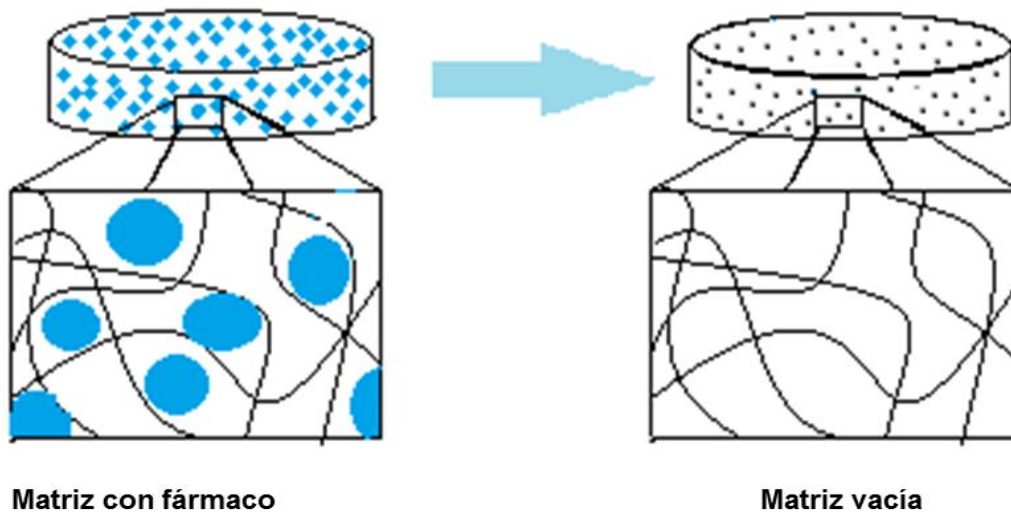
### 2.3 Sistemas matriciales orales.

Un sistema matricial es el sistema en el que el principio activo se encuentra altamente disperso en una matriz polimérica. Estos sistemas retardan y regulan la liberación del principio activo mediante un proceso que sigue las leyes de difusión. Según el material del que estén compuestas, pueden distinguirse tres tipos de matrices.



### 2.3.1 Matrices inertes.

Son sistemas que forman una red sólida porosa compuesta de sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal, que se eliminan en forma intacta junto con las heces (Fig. 7) (COSTA, et al 2004).



**Fig. 7.** Esquema correspondiente a la conformación de una matriz inerte antes y después de la liberación del fármaco.

**2.3.1.1 Liberación.** En estas matrices la liberación del principio se da a través de un proceso que ocurre cuando los líquidos penetran la red porosa del sistema por capilaridad y el fármaco se disuelve para posteriormente difundir a través de los canales llenos de líquido. De este modo la salida del fármaco ocurre por difusión a través de los poros de la matriz, al mismo tiempo dicho proceso depende de la concentración y solubilidad del fármaco, los aditivos etc. (COSTA, et al. 2004).

Los factores que podrían modificar la liberación del principio activo en este tipo de matrices son:

- El tamaño de partícula del excipiente.
- La forma y área superficial del sistema matricial.
- La fuerza de compresión.

**2.3.1.2 Excipientes.** Para lograr la seguridad de este tipo de matrices, los polímeros usados en estas formulaciones deben cumplir con los siguientes criterios (COSTA, et al. 2004):

- La formación de una red porosa no desintegrable después de la compresión.
- Insolubilidad en los fluidos del tracto gastrointestinal.
- Compatibilidad con fármacos y otros componentes.
- No tóxicos.

Entre los polímeros que se utilizan en la elaboración de matrices inertes se incluyen: cloruro de polivinilo, polietileno, copolímeros de acrilato, etc.

**2.3.1.3 Método de fabricación.** En el proceso de elaboración de la matriz, el fármaco se granula con los diferentes excipientes de acuerdo a los procesos clásicos (granulación seca o húmeda) o se disuelve en la sustancia plástica y luego se comprimen (COSTA, et al. 2004).

## **2.3.2 Matrices hidrofílicas.**

Las matrices hidrofílicas hinchables son sistemas monolíticos que no se degradan al contacto con el medio acuoso, sometidos a hidratación, lo que conduce a la formación de una capa de difusión hinchada, que controla las velocidades de liberación (COSTA, et al. 2004).

**2.3.2.1 Liberación.** El mecanismo de liberación se da por la entrada de agua que entra en la matriz, la cual disuelve al principio activo provocando que éste salga de la matriz por difusión. Por lo tanto el hinchamiento del polímero, la difusión del soluto en toda la matriz y la erosión son mecanismos implicados en el control de la liberación del fármaco (RECIFE, et al 2017).

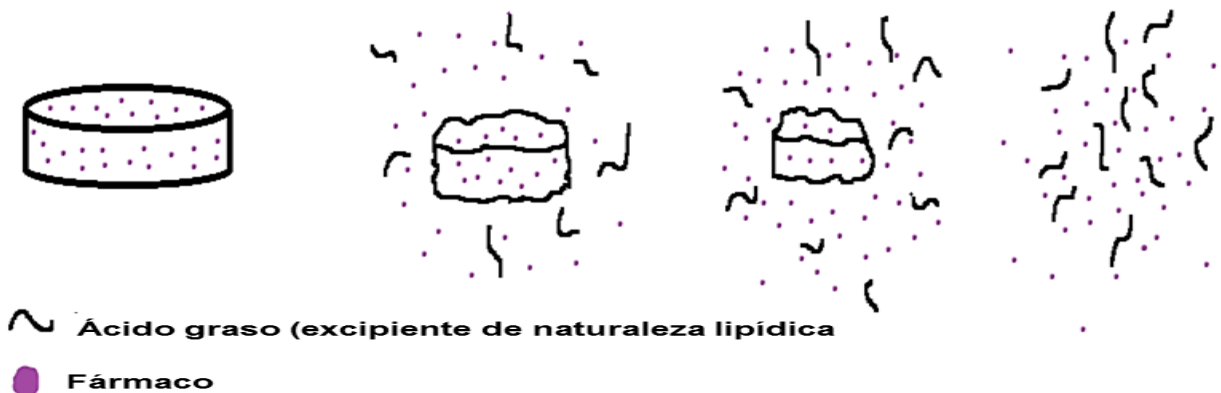
**2.3.2.2 Excipientes.** Para la fabricación de estas matrices suelen ser utilizados algunos polímeros como los que se mencionan a continuación: Derivados de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polisacáridos de tipo no celulósicos como galactomananos a partir de goma guar, goma de algarroba, ácido

algínico y derivados del ácido carragénico y polímeros acrílicos como los carbómeros (COSTA, et al. 2004).

### 2.3.3 Matrices lipofílicas.

Son sistemas de liberación modificada en el que el principio activo se suspende en un excipiente lipídico.

**2.3.3.1 Liberación.** La liberación del principio activo se produce de acuerdo a las características del excipiente lipídico: si el lípido no es digerible, la matriz no se destruye durante el tránsito gastrointestinal, en cambio un lípido digerible se destruye por erosión lenta debido a la hidrólisis de los componentes grasos. La liberación de fármaco desde este último tipo de matriz es controlada por la hidrólisis grasa, en la que la fracción liberada es proporcional a la cantidad de excipiente hidrolizado, pero también por un mecanismo de difusión (Fig.8). Según el tipo de excipiente lipídico y a su sensibilidad a la lipólisis, uno u otro de estos dos mecanismos predomina (COSTA, et al. 2004).



**Fig.8** Erosión y liberación del principio activo a partir de una matriz lipídica.

**2.3.3.2 Excipientes.** Los excipientes están constituidos por glicéridos, principalmente saturados, ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y de alcoholes de bajo peso molecular y por ceras, constituidas principalmente por ésteres de alcoholes y de ácidos grasos superiores (COSTA, et al. 2004).

**2.3.3.3 Métodos de fabricación.** La preparación de estas matrices lipídicas se lleva a cabo en dos etapas: la primera es la obtención de un polvo o granulado; la segunda es la compresión. Para obtener un polvo o un granulado se pueden usar diferentes métodos (COSTA, et al. 2004):

**a) Inclusión por fusión y congelamiento.** El fármaco y los excipientes se mezclan en el lípido fundido (la temperatura usada es ligeramente superior al punto de fusión del lípido) y luego se congelan (COSTA, et al. 2004).

**b) Disolución y evaporación del disolvente.** El principio activo en polvo se incorpora en un disolvente orgánico y luego se adiciona a la sustancia lipídica fundida (COSTA, et al. 2004).

**c) Congelamiento por atomización.** El principio activo en polvo suspendido en pequeñas partículas en el lípido fundido se solidifica mediante atomización en aire frío (COSTA, et al. 2004).

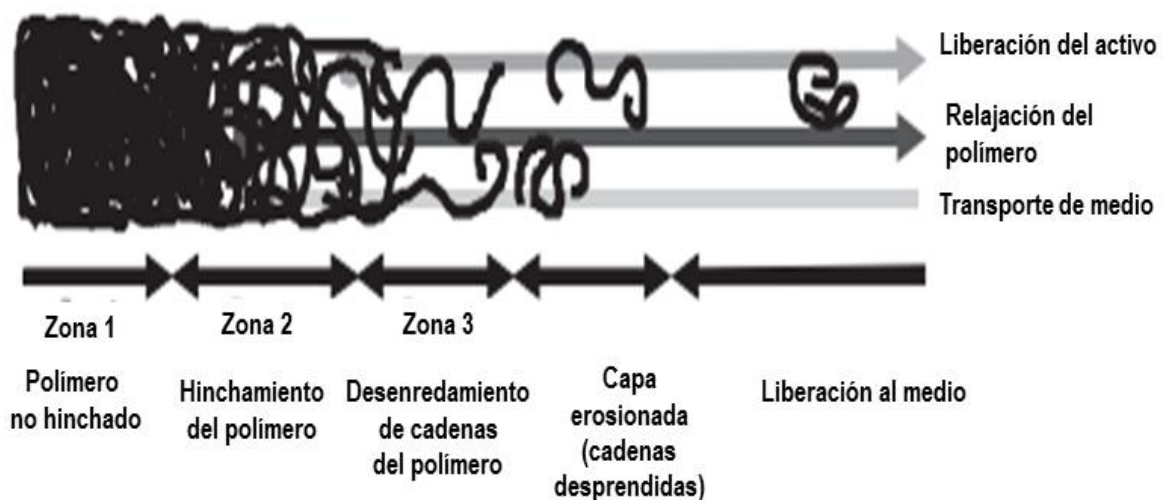
**d) Secado por atomización.** El principio activo micronizado se disuelve en un solvente orgánico que contiene el excipiente disuelto y se seca a una temperatura determinada (COSTA, et al. 2004).

## **2.4 Sistemas matriciales hidrofílicas o hinchables.**

Una matriz hidrofílica es una dispersión homogénea de moléculas de fármaco dentro de un esqueleto en el que uno o varios de los excipientes incorporados son un polímero hidrofílico, que se hincha al contacto con agua.

Las matrices hidrofílicas en contacto con el agua se hidratan en lugar de disgregarse. Esta hidratación, se debe al aumento en el tamaño de las moléculas de polímero como consecuencia de la entrada de disolvente que produce una relajación de las cadenas de polímero y a su vez una disminución en la temperatura de transición vítrea (Tg) a 37 ° C. Esto conduce a la formación de una zona en la que el polímero pasa del estado vítreo a un estado gomoso conocido como una capa de gel, por la cual ocurren la entrada del medio acuoso y la salida del fármaco

hacia el exterior del sistema, y los fenómenos de erosión de la matriz. El espesor de la capa de gel aumenta a medida que más y más agua ingresa al sistema. Al mismo tiempo, las cadenas poliméricas más superficiales, que se hidratan antes que las otras, se relajan gradualmente hasta que pierden consistencia (Fig.9), después de lo cual comienza la erosión de la matriz (MADERUELO, et al. 2011).



**Fig.9.** Proceso de hinchamiento dentro de una matriz hidrofílica, ilustrado por zonas (modificado de BAENA, et al. 2008).

### 2.4.1 Frentes.

En el proceso que ocurre desde la hidratación hasta la desintegración de la matriz se forman diferentes frentes por los cuales difunde el fármaco hasta su liberación (Fig.10); los cuales se describen a continuación.

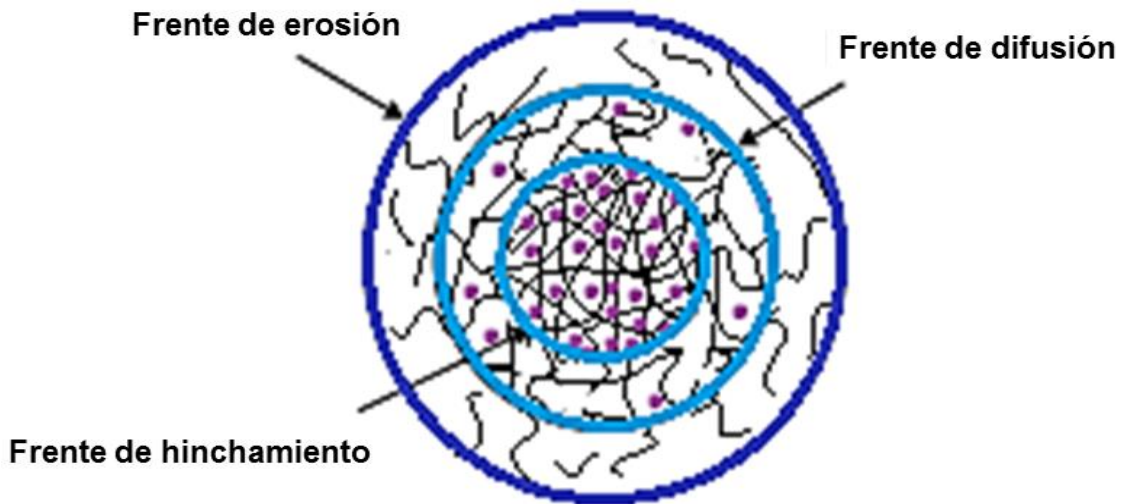
**2.4.1.1 Frente de hinchamiento.** Se forma con la entrada de agua en la matriz; el polímero pasa del estado vítreo a un estado hidratado o gelificado. La zona gelificada se caracteriza por ser aquella en la que ha entrado más disolvente y por lo tanto la Tg del polímero es inferior a la temperatura del polímero en estado vítreo (MADERUELO, et al. 2011).

**2.4.1.2 Frente de erosión.** Es la zona que separa la región gelificada de la matriz del disolvente (MADERUELO, et al. 2011).

**2.4.1.3 Frente de difusión.** Se encuentra entre los frentes de hinchamiento y de erosión y que separa la zona de la matriz gelificada que contiene

el fármaco disuelto en el medio de la zona de la matriz que contiene el fármaco sólido no disuelto (MADERUELO, et al. 2011).

Como se puede observar, los mecanismos mediante los cuales se liberan los fármacos son complejos e implican diferentes procesos: la entrada del medio acuoso en la matriz, el hinchamiento de la matriz, la disolución del fármaco en el medio, la difusión del fármaco a través de la capa de gel y la erosión de la matriz hinchada.



**Fig.10.** Proceso de hinchamiento dentro de una matriz hidrofílica, ilustrado por zonas (BAENA, et al. 2008).

#### **2.4.2 Erosión / degradación de polímeros.**

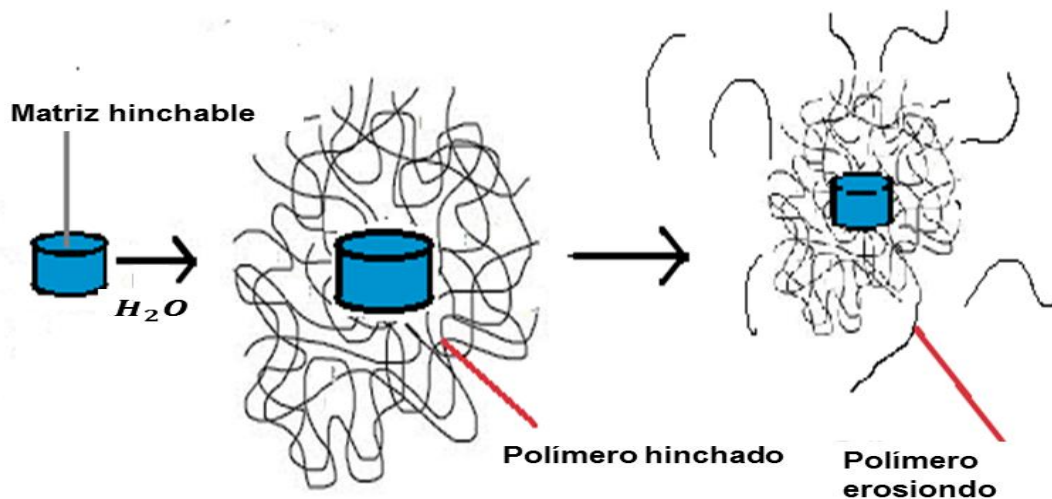
Esto ocurre en matrices en las que después de haber entrado en contacto con el medio de disolución, forman una capa completamente hidratada en la superficie que está sujeta a erosión continua (Fig.11).

El grosor de la capa de gel es uno de los principales factores que determinan la liberación del fármaco. La penetración de agua en la matriz desencadena la transición vítreo-elástica del polímero y provoca cambios en las interacciones que se establecen entre el fármaco, el polímero y el agua; eso provoca cambios en el espesor de la capa de gel. A medida que la capa de gel se vuelve más gruesa, la distancia que debe cubrir el PA aumenta, lo que disminuye la velocidad de liberación.

La estructura de red de una matriz hidrofílica determinará sus propiedades como un dispositivo de administración de fármacos. Hay tres parámetros principales que caracterizan la estructura de red de la matriz hidrofílica (SAURI, et al. 2017):

- La fracción de volumen en estado hinchado.
- El peso molecular de la cadena de polímero entre dos puntos de reticulación vecinos.

La fracción de volumen del polímero en estado hinchado es una medida de la cantidad de fluido absorbido y retenido por el hidrogel. El peso molecular entre enlaces cruzados es una medida del grado de reticulación del polímero. El tamaño de la red proporciona una medida de la distancia entre uniones consecutivas o enlaces cruzados que ofrece una medida del espacio disponible entre las cadenas macromoleculares para la difusión del fármaco (SAURI, et al. 2017).



**Fig.11.** Ilustración del proceso de erosión del polímero a partir de una matriz hinchable

### 2.4.3 Ventajas y Desventajas de los sistemas matriciales hinchables.

A continuación en la Tabla 1, se describen las ventajas y desventajas de este tipo de sistemas.

**Tabla 1.** Ventajas y desventajas de los sistemas matriciales hidrofílicos (NOKODCHI, et al. 2012).

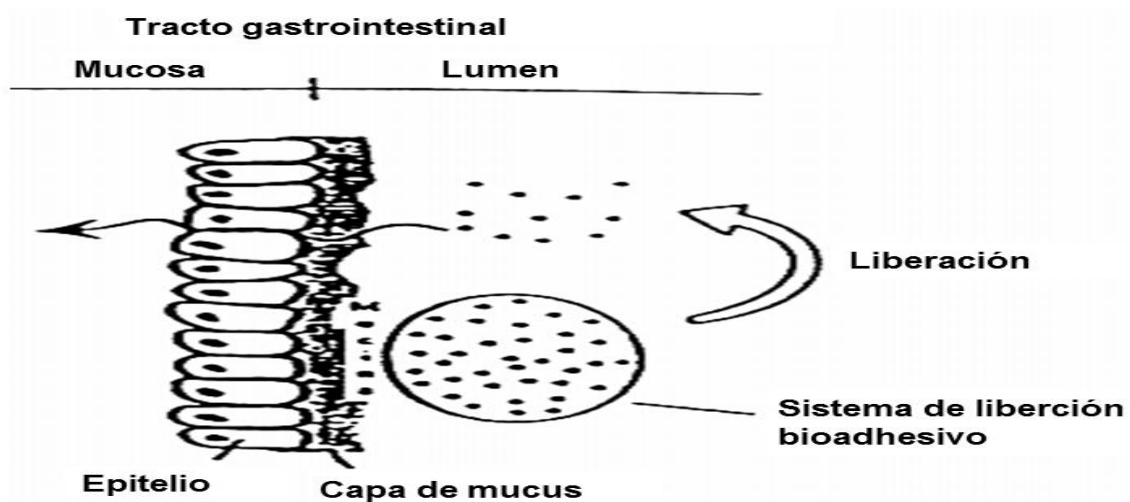
VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La liberación del fármaco no está o está poco influenciada por las variaciones de las condiciones físico-químicas.</li> <li>• Se disminuye el nivel de fluctuaciones del fármaco en la sangre.</li> <li>• Reduce el riesgo de sobredosis.</li> <li>• Se disminuye la frecuencia de administración de un medicamento.</li> <li>• La fabricación de estos sistemas de liberación modificada es sencilla y económica.</li> <li>• Se logra la reducción o la eliminación de los efectos secundarios debidos a las altas concentraciones de fármaco en plasma.</li> <li>• Mejora en el cumplimiento del paciente debido a la reducción de la dosis.</li> <li>• Mejor control de la concentración del fármaco terapéutico.</li> <li>• Fabricación rentable ya que la cantidad de tabletas necesarias por paciente se reduciría en comparación con su forma convencional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La velocidad de liberación del fármaco puede verse alterada por los cambios de pH a lo largo del tracto gastrointestinal.</li> <li>• No se pueden triturar ni masticar productos.</li> <li>• Si el sistema se daña y/o falla la liberación del principio activo se dará de forma inmediata, provocando intoxicación por sobredosis.</li> </ul>



## 2.5 Tabletas bioadhesivas.

La bioadhesión es la capacidad de ciertas macromoléculas, sintéticas o biológicas, de adherirse a los tejidos del organismo.

Las formas mucoadhesivas de administración por vía oral tienen como finalidad fijarse a la mucosa estomacal o intestinal y suministrar de forma continua la dosis de fármaco (Fig.12) para que sea absorbido en el intestino durante periodos prolongados de tiempo (RODRÍGUEZ, 2000).



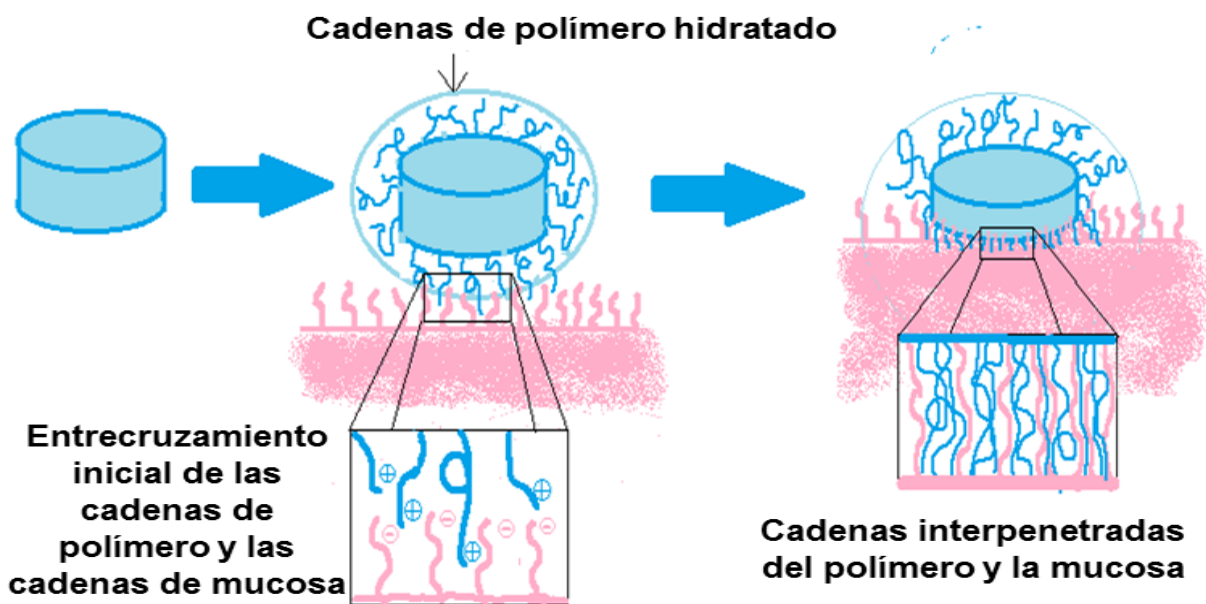
**Fig.12.** Mecanismo general de bioadhesión en la mucosa gástrica (Modificado de Formas farmacéuticas).

### 2.5.1 Mecanismo de bioadhesión.

Para que ocurra la bioadhesión es necesario que haya un contacto directo entre la matriz y la mucosa para permitir la humectación de la matriz bioadhesiva. Posterior a esto, un segundo fenómeno puede ocurrir, el hinchamiento del polímero bioadhesivo, debido al desdoblamiento de las cadenas poliméricas, lo que lleva a la interpenetración del polímero y las cadenas de mucina; durante este proceso intervienen las diferentes interacciones entre las cargas de cadenas del polímero y la concentración iónica al interior de la matriz con la mucosa y el medio de disolución.

El tercer fenómeno es la creación de enlaces en la interfaz mucosa-polímero entre las cadenas interpenetradas del polímero y las proteínas de la mucosa (Fig13). Estos enlaces son del tipo no covalente, como fuerzas electrostáticas, fuerzas de Van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas (DUCHENE, et al. 2017).

Sin embargo se han desarrollado diversas teorías que explican este mecanismo, algunas de las más importantes se describen en seguida.



**Fig.13.** Proceso de interpenetración de las cadenas del polímero y las cadenas de mucosa, durante el mecanismo de bioadhesión.

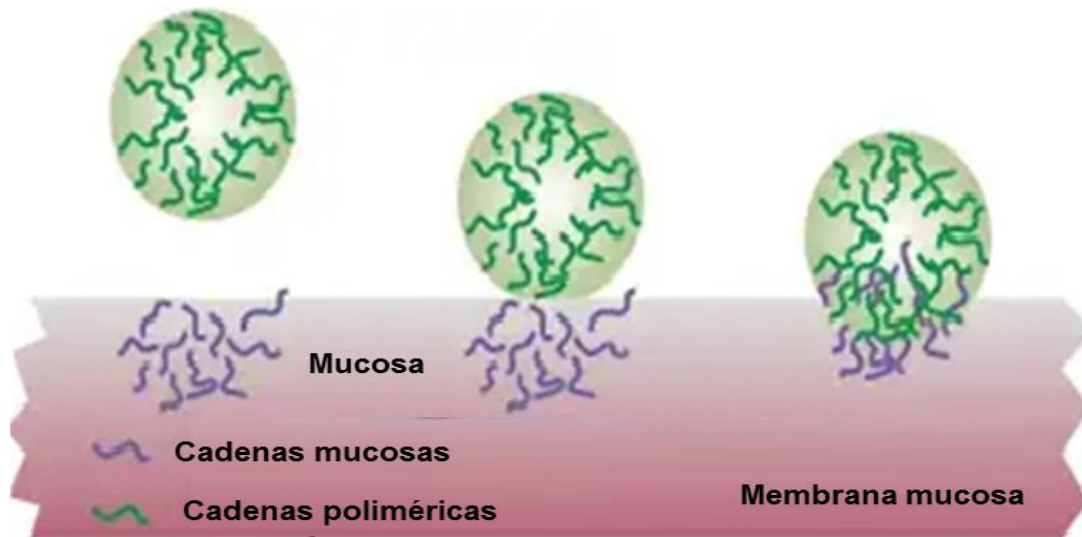
### 2.5.1.1 Teoría de la Difusión.

La teoría de la difusión describe la interpenetración de ambas cadenas de polímero y mucina a una profundidad suficiente para crear una unión adhesiva semipermanente debido a que la fuerza de adhesión aumenta con el grado de penetración de las cadenas de polímero (Fig.14). Esta tasa de penetración depende del coeficiente de difusión, flexibilidad y naturaleza de las cadenas mucoadhesivas, movilidad y tiempo de contacto (LAMOUDI, et al. 2016).

La profundidad de la interpenetración requerida para producir un enlace bioadhesivo eficiente se encuentra en el intervalo de 0.2-0.5  $\mu\text{m}$ . Esta profundidad de interpenetración del polímero y las cadenas de mucina se pueden estimar mediante la ecuación 1 (LAMOUDI, et al. 2016).

$$l = (tD_b)^{\frac{1}{2}} \dots \dots \dots \text{Ecuación 1}$$

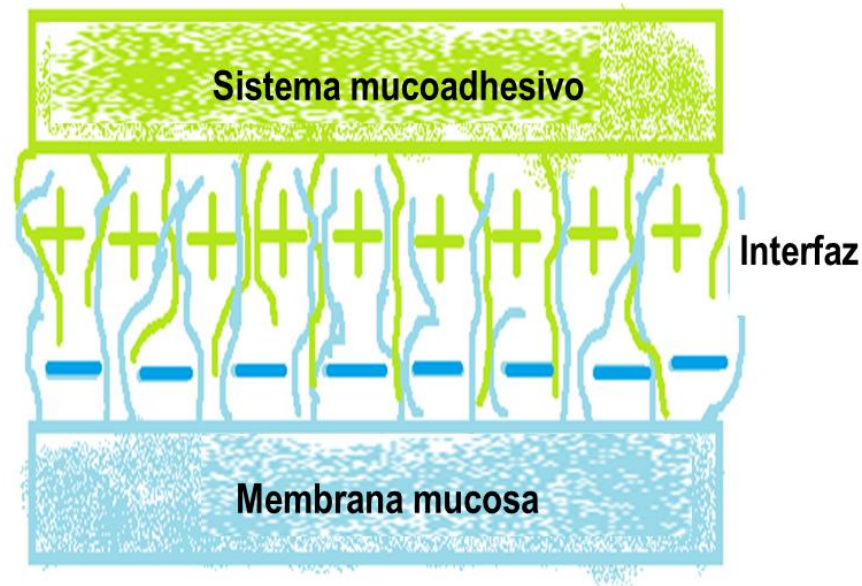
Donde t es el tiempo de contacto y D es el coeficiente de difusión del material en el moco. La óptima fuerza de adhesión de un polímero se alcanza cuando la profundidad de penetración es aproximadamente equivalente al tamaño de la cadena del polímero. Para que se produzca la difusión, es importante que los componentes involucrados tengan buena solubilidad mutua, es decir tanto el bioadhesivo como el moco deben tener estructuras químicas similares. Cuanto mayor sea la similitud estructural, mejor es el enlace mucoadhesivo (LAMOUDI, et al. 2016).



**Fig. 14.** Interacciones secundarias, resultantes de la interdifusión de las cadenas de polímero bioadhesivo y la mucosa (Modificado de CHIVA, et al. 2010).

### 2.5.1.2 Teoría electrónica.

Esta teoría describe la adhesión que ocurre por medios de transferencia de electrones entre el moco y el sistema mucoadhesivo, que surge a través de diferencias en su estructuras electrónicas. La transferencia de electrones entre el moco y el polímero mucoadhesivo contribuye a la formación de una doble capa de cargas eléctricas en el moco y la interfaz mucoadhesiva (Fig.15). El resultado neto de tal proceso es la formación de fuerzas atractivas dentro de la doble capa (LAMOUDI, et al. 2016).

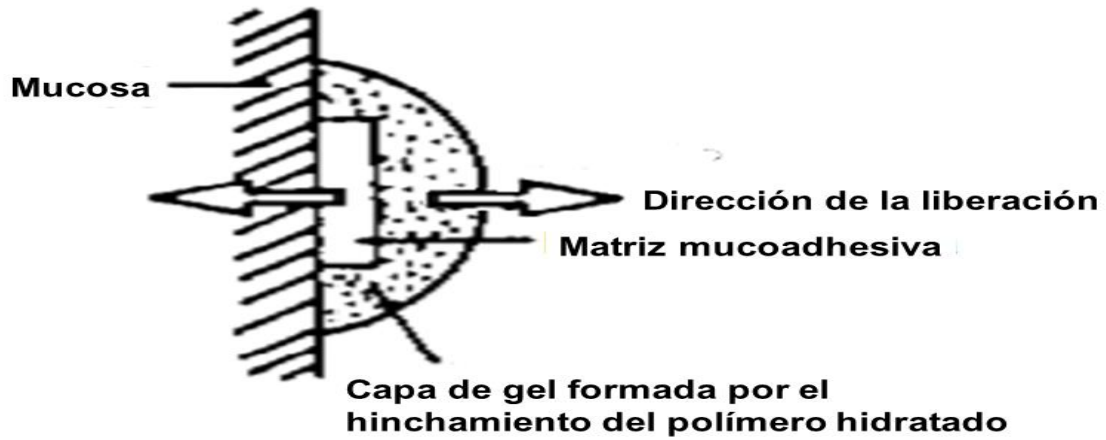


**Fig.15.** Modelo representativo de las interacciones electrostáticas atractivas, entre el sistema mucoadhesivo y la membrana mucosa.

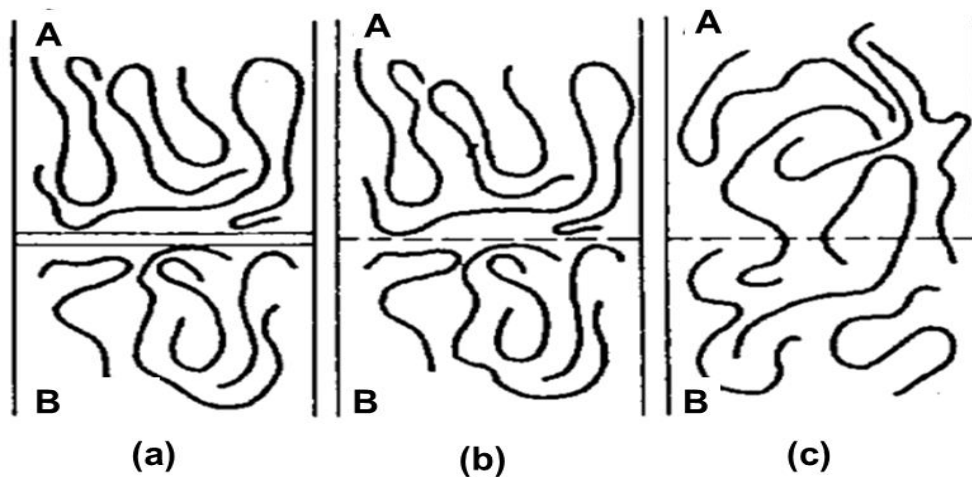
### 2.5.1.3 Teoría de adsorción.

En este caso, la adhesión es el resultado de varias interacciones superficiales entre el polímero adhesivo y el sustrato de moco (Fig.16). Los enlaces primarios ocurren debido a adsorción que da como resultado la adhesión a través de enlaces no covalentes, como fuerzas de Vander Walls, interacciones hidrofóbicas y enlaces de hidrógeno (Fig.17), las cuales además de ser las interacciones que requieren menos energía para romperse, son las más abundantes en la región superficial en el proceso de mucoadhesión (LAMOUDI, et al. 2016).

El mecanismo mediante el cual se forma el enlace mucoadhesivo dependerá de la naturaleza de la membrana mucosa y material mucoadhesivo el tipo de formación, el proceso de fijación y el entorno posterior del vínculo.



**Fig.16.** Sistema mucoadhesivo adherido a una membrana mucosa (Modificado de RODRÍGUEZ et al. 2000).



**Fig.17.** (a), (b) y (c) representan sucesivos estadios de acercamiento, contacto superficial e interpenetración: polímero mucoadhesivo-glicoproteínas del mucus (RODRÍGUEZ et al. 2000).

## 2.5.2 Ventajas y desventajas de los sistemas bioadhesivos.

A continuación se describen las ventajas y desventajas de dichos sistemas:

**Tabla 2.** Ventajas y desventajas de los sistemas mucoadhesivos (RODRÍGUEZ et al. 2000).

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"><li>• La capacidad de aumentar el tiempo de permanencia de la solución y, por tanto, de contacto fármaco/lugar de absorción mejoraría de forma neta la biodisponibilidad del fármaco.</li><li>• Como muchos fármacos se absorben únicamente en la parte superior del intestino delgado, la localización de la forma de administración oral en el estómago o en el duodeno mejoraría significativamente la magnitud de la absorción del mismo.</li><li>• Puede aplicarse en diversas vías de administración, como cavidades gastrointestinal, rectal, bucal, nariz, ojos y la zona vaginal; todas ellas con una capa externa mucosa tapizada por mucus, desde donde pueden obtenerse efectos terapéuticos sistémicos y/o localizados.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La motilidad gástrica puede dificultar la adhesión u originar un desprendimiento del sistema.</li><li>• La renovación de la capa de mucina en el estómago provoca el desprendimiento del mucoadhesivo que queda inhabilitado para una posterior fijación por la mucina arrastrada.</li><li>• La zona de adhesión no es directamente accesible para conseguir, mediante presión, una primera adhesión.</li></ul>

### **2.5.3 Factores que afectan la bioadhesión.**

**2.5.3.1 Hidrofilia.** Los polímeros bioadhesivos poseen numerosos grupos funcionales hidrófilos, tales como hidroxilo y carboxilo. Estos grupos permiten el enlace de hidrógeno con el sustrato, además el hinchamiento en medios acuosos, permite la exposición máxima de posibles sitios de anclaje. En adición, los polímeros hinchados tienen una distancia máxima entre sus cadenas, lo que conduce a una mayor flexibilidad de la cadena y penetración eficiente del sustrato (RODRÍGUEZ et al. 2000).

**2.5.3.2 Peso molecular.** La interpenetración de moléculas de polímero es favorecido por los polímeros de bajo peso molecular, mientras que el enmarañamiento de las cadenas del polímero se favorecen con pesos moleculares más altos. El peso molecular óptimo para el máximo de mucoadhesión depende del tipo de polímero, con fuerzas bioadhesivas que aumentan con el peso molecular del polímero hasta 100,000 Da (RODRÍGUEZ et al. 2000).

**2.5.3.3 Enlace cruzado e hinchamiento.** La densidad de enlaces cruzados es inversamente proporcional al grado de hinchamiento. Cuanto menor es la densidad del enlace cruzado, mayor es la flexibilidad y la tasa de hidratación; cuanto mayor sea el área superficial del polímero, mejor será la mucoadhesión. Los polímeros poco reticulados son favorecidos para lograr un alto grado de hinchamiento. Sin embargo, si hay demasiada humedad presente y el grado de hinchamiento es demasiado grande, el polímero puede eliminarse fácilmente del sustrato. La mucoadhesión de polímeros reticulados puede mejorarse mediante la inclusión en la formulación de promotores de adhesión, tales como cadenas de polímeros libres y polímeros injertados en una red preformada (RODRÍGUEZ et al. 2000).

**2.5.3.4 pH.** El pH en la interfaz del material bioadhesivo y el sustrato puede influir en la adhesión de moléculas que poseen grupos ionizables. Muchos polímeros utilizados en la administración de fármacos son polianiones que poseen funcionalidades de ácido carboxílico. Si el pH local está por encima del pKa del

polímero, será altamente ionizado; si el pH está por debajo del pKa del polímero, estará en gran parte no ionizado. Como resultado de una investigación sistemática de los mecanismos de mucoadhesión se demostró que los grupos carboxilo protonados, en lugar de los grupos carboxilo ionizados, reaccionan con moléculas de mucina, presumiblemente por la simultánea formación de numerosos enlaces de hidrógeno (RODRÍGUEZ et al. 2000).

**2.5.3.5 Tiempo de contacto mucosa/tableta.** Cuanto mayor es el tiempo de contacto inicial entre bioadhesivo y sustrato, mayor será el hinchamiento y la interpenetración de las cadenas de polímero (RODRÍGUEZ et al. 2000).

**2.5.3.6 Flexibilidad de las cadenas del polímero.** Cuando los polímeros hidrófilos se entrecruzan, la movilidad de las cadenas disminuye. A mayor densidad de enlaces cruzados la longitud efectiva de la cadena que puede penetrar en el mucus disminuye reduciéndose la fuerza mucoadhesiva (RODRÍGUEZ et al. 2000).

**2.5.3.7 Fuerza inicial de aplicación.** Fuerzas más altas tienden a mejorar la interpenetración y a incrementar la fuerza bioadhesiva (RODRÍGUEZ et al. 2000).

**2.5.3.8 Variables fisiológicas.** Pueden afectar la mucoadhesión en cuanto a la tasa de recambio de moco, que puede verse afectada por estados de enfermedad y también por la presencia de un dispositivo bioadhesivo. Además, la naturaleza de la superficie donde se llevará a cabo la bioadhesión puede variar significativamente dependiendo del sitio del cuerpo, las características de la formulación bioadhesiva y la presencia de alguna enfermedad sistémica (RODRÍGUEZ et al. 2000).

## **2.6 Polímeros naturales**

Los polímeros naturales desempeñan un papel importante en el diseño de estos sistemas, ya que son materiales procedentes de fuentes renovables y abundantes,



además, son biodegradables, por lo que no generan residuos. Aunado a esto, pueden conferir o mejorar las propiedades de liberación controlada a los sistemas debido a las propiedades moleculares de los polímeros, tales como el tipo / grado de sustitución. Incluso, la liberación in situ del fármaco puede alcanzarse debido a la presencia de enlaces glucósidos en la estructura del polímero que son hidrolíticamente escindidos por las enzimas del colon (MADERUELO, et al. 2011).

## **2.7 Métodos de evaluación de matrices hidrofílicas.**

A continuación se describen los métodos para evaluar las características físicas de las matrices diseñadas.

### **2.7.1. Friabilidad.**

Es una forma de medir la capacidad de los sólidos compactados de resistir la abrasión o el desgaste por fricción durante la manipulación, el envasado y el transporte (FEUM, 11<sup>a</sup> ed.), junto con la dureza, es una propiedad mecánica de granulados o polvos que resulta de su compactación, es un parámetro que indica la fuerza de unión intra e inter partículas dentro del compacto o tableta.

**2.7.1.1 Aparato para la determinación de friabilidad.** Consiste en un tambor de acrílico transparente provisto de una tapa desmontable, el cual se acopla en su centro al eje mecánico de un motor que controla la rotación del dispositivo. La superficie interna del tambor debe estar pulida para minimizar la estática durante la prueba. El diámetro interno del tambor es entre 283 a 291 mm, con una profundidad entre 36 a 40 mm y contiene en el interior un deflector u lamina curvada del mismo material, con forma de "S", la cual actuará a manera de pala que vierte internamente el material contenido en el tambor cuando este gire sobre su eje central (Fig.18). Este deflector se extiende desde el centro del tambor hasta la pared exterior con un radio de 75.5 a 85.5mm. El centro del tambor es un orificio con diámetro entre 24.5 a 25.5 mm, que permitirá introducir el tambor en el eje horizontal del motor del aparato. El tambor con su tapa, se fijará al eje mecánico mediante un

tornillo o dispositivo que no permita la apertura de la tapa ni que se pierda el contenido durante la prueba (FEUM, 11ª ed.).

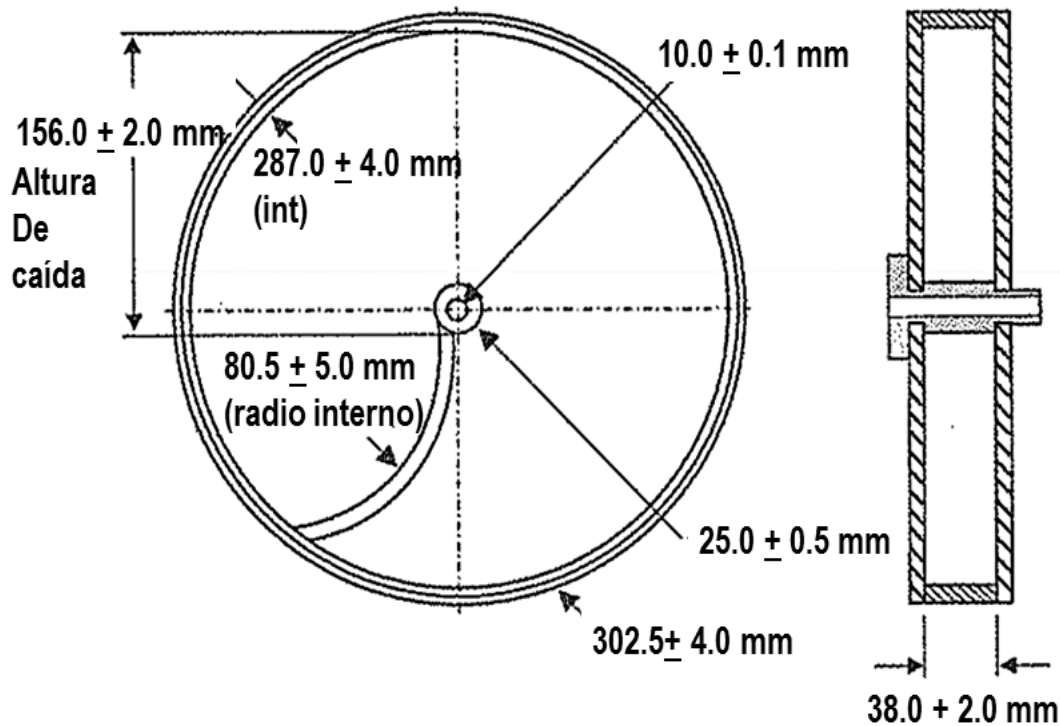


Fig.18. Aparato para la determinación de friabilidad (Modificado de FEUM, 11ª ed.).

**2.7.1.2 Procedimiento.** La prueba consiste en colocar en el interior del tambor una cantidad definida de unidades libres de polvo, las cuales se habrán pesado con exactitud y determinado su peso promedio antes de la prueba. Una vez cerrada la tapa del tambor, éste se hace girar a  $25 \pm 1$  rpm durante 4 min. Las unidades se deslizaran, rodarán e impactarán entre sí y con las paredes del tambor por la acción de vertido del deflector con cada giro del tambor (FEUM, 11ª ed.).

**2.7.1.3 Interpretación.** La muestra pasa la prueba si después del ciclo de rotaciones las unidades sólo presentan pérdidas de masa por astillamiento o abrasión correspondiente a un peso promedio no mayor a 1.0%. Si se observan unidades agrietadas, laminadas segmentadas o rotas, se considera que el producto no pasó la prueba.

Si los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida de peso es mayor que el valor esperado, la prueba debe repetirse dos veces más y determinar la medida de

las tres pruebas, en cuyo caso la pérdida total de peso no debe ser mayor que 1.0% (FEUM, 11ª ed.).

**2.7.1.4 Cálculos** El porcentaje de friabilidad se calcula utilizando la ecuación 12.

$$\left(\frac{P_i - P_t}{P_i}\right) \times 100 \dots \dots \dots \text{Ecuación 2}$$

Donde:  $P_i$  = Peso total de las unidades antes de poner en el friabilizador,  $P_t$  = Peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad.

### **2.7.2 Dureza.**

Una medida de la integridad mecánica de las tabletas es la resistencia a la ruptura, que es la fuerza que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla.

La resistencia mecánica de las tabletas es importante y es un factor que se mide de forma rutinaria debido a que éstas están sujetas a diversos eventos que implican una tensión considerable y efecto en la integridad de las mismas, durante los procesos de fabricación, como el envasado, entre otros. Es por ello que las tabletas deben estar en condiciones de resistir todos esos efectos y llegar a manos del paciente sin desgaste o rupturas (FEUM, 11ª ed.).

**2.7.2.1 Aparato para la determinación de dureza.** Consta de dos platina9s una frente a otra (horizontal o vertical), una de los cuales se mueve en dirección a la otra (Fig.19). 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 (FEUM, 11ª ed.).



**Fig.19.** Durómetro Erweka (Recuperado de erweka.com)

**2.7.2.2 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 del mismo antes de cada determinación. Orientar los comprimidos siempre en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza (FEUM, 11<sup>a</sup> ed.).

**2.7.2.3 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.

### **2.7.3 Liberación.**

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 este en el medio de prueba.

La prueba de disolución implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de 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 (FEUM, 11<sup>a</sup> ed.).

**2.7.3.1 Aparato de disolución.** Para este tipo de formulación se utiliza el aparato 2 el cual se describe a continuación (FEUM, 11<sup>a</sup> ed.).

**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.

**2.7.3.2 Procedimiento.** El procedimiento para evaluar la liberación de las tabletas consiste en colocar el volumen del medio de disolución en el vaso de aparato, calentar y permitir que la temperatura del medio se equilibre. Colocar la unidad de dosis en el aparato antes de iniciar la rotación y sin provocar burbujas, operar el aparato inmediatamente a la velocidad y tiempo indicados en la monografía (FEUM, 11<sup>a</sup> ed.).

## **2.7.4 Estudios de hinchamiento y erosión.**

Existen diversos métodos para evaluar estos parámetros en un sistema matricial hidrofílica, en la mayoría de ellos la tasa de absorción del medio de disolución por las tabletas y el porcentaje de erosión se determinan mediante métodos de análisis de equilibrio o gravimétricos, que pese a que tengan diferentes variaciones entre sí, utilizan las mismas ecuaciones para calcular el porcentaje de agua absorbida y la erosión. A continuación se describen de manera general los métodos empleados.

### **2.7.4.1 Estudios de hinchamiento.**

Estas pruebas se realizan con el fin de determinar el porcentaje de agua que absorben las matrices y cuál es el grado de hinchamiento de los polímeros dentro de la formulación.

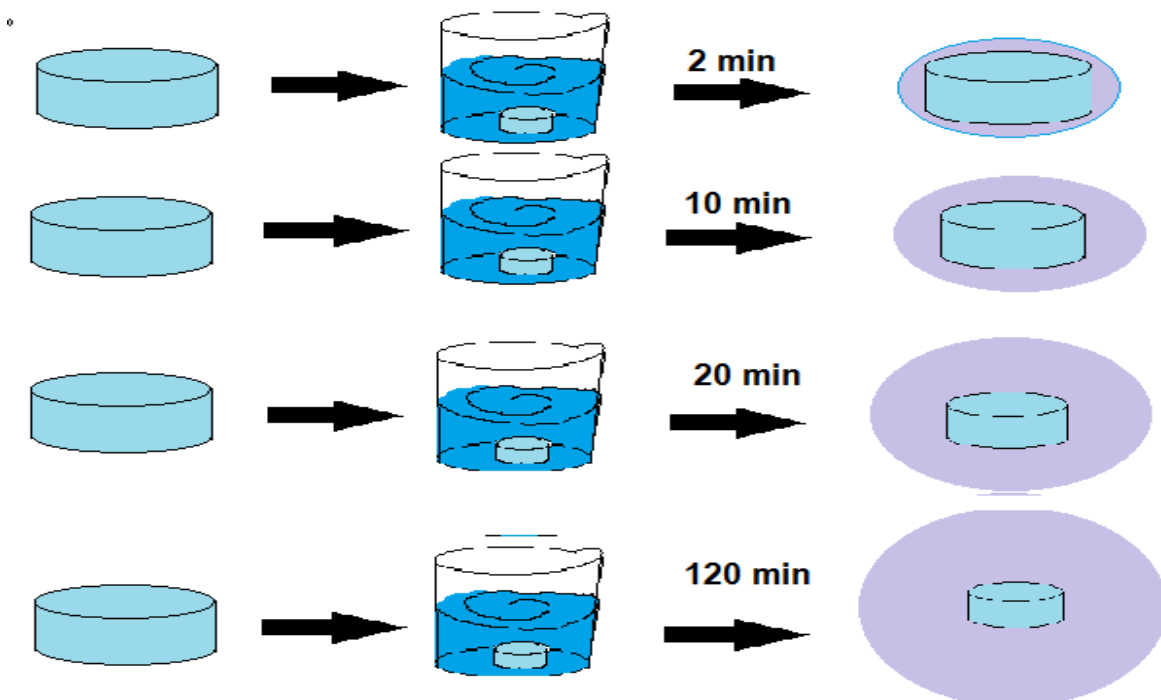
El hinchamiento de los excipientes de la forma farmacéutica implica la absorción de un líquido que resulta en un aumento en peso y volumen. El líquido entra en las matrices a través de los poros de la misma y se unen a grandes moléculas, rompiendo el enlace de hidrógeno y dando como resultado hinchamiento de partículas. El grado de hinchamiento puede ser medido en términos de % de

ganancia de peso. Para lograr este objetivo, el procedimiento llevado a cabo es el siguiente (LAMOUDI, et al. 2016).

- **Procedimiento.** Las matrices secas se pesan con precisión y se colocan en cestas de disolución, posteriormente se sumergen en recipientes con medio de disolución, ajustando el aparato a 200 rpm. Después de diferentes intervalos de tiempo (2, 5, 10, 20, 60 y 120 min por ejemplo), se retira cada tableta con la malla del medio y se seca ligeramente con papel absorbente para eliminar el exceso de líquido, consecutivamente se vuelven a pesar las tabletas en una balanza analítica (Fig.20). El experimento se realiza por triplicado para cada tiempo y deben usarse muestras nuevas para cada tiempo individual (LAMOUDI, et al. 2016). El porcentaje de aumento en peso debido a la absorción de medio se estima en cada momento a partir de la ecuación 3.

$$\text{Agua absorbida (\%)} = \frac{W_1 - W_0}{W_0} * 100 \dots\dots\dots \text{Ecuación 3}$$

Donde:  $W_0$  =Peso de tableta antes de realizar el experimento,  $W_1$  = Peso de la tableta luego de haber terminado el tiempo dentro del medio.



**Fig.20.** Esquema que ilustra el proceso de hinchamiento a lo largo del tiempo.

### 2.7.4.2 Estudios de erosión.

Esta prueba es utilizada con el fin de conocer la cantidad de polímero que se pierde de las matrices, después de que se llevó a cabo el proceso de hinchamiento; una vez que ha ocurrido el elongamiento de las cadenas del polímero por la entrada de agua y que al mismo tiempo comienzan a disgregarse, debido a la pérdida de fuerzas de atracción entre las cadenas de polímero, gracias al aumento la distancia entre ellas, además de otros fenómenos (LAMOUDI, et al. 2016).

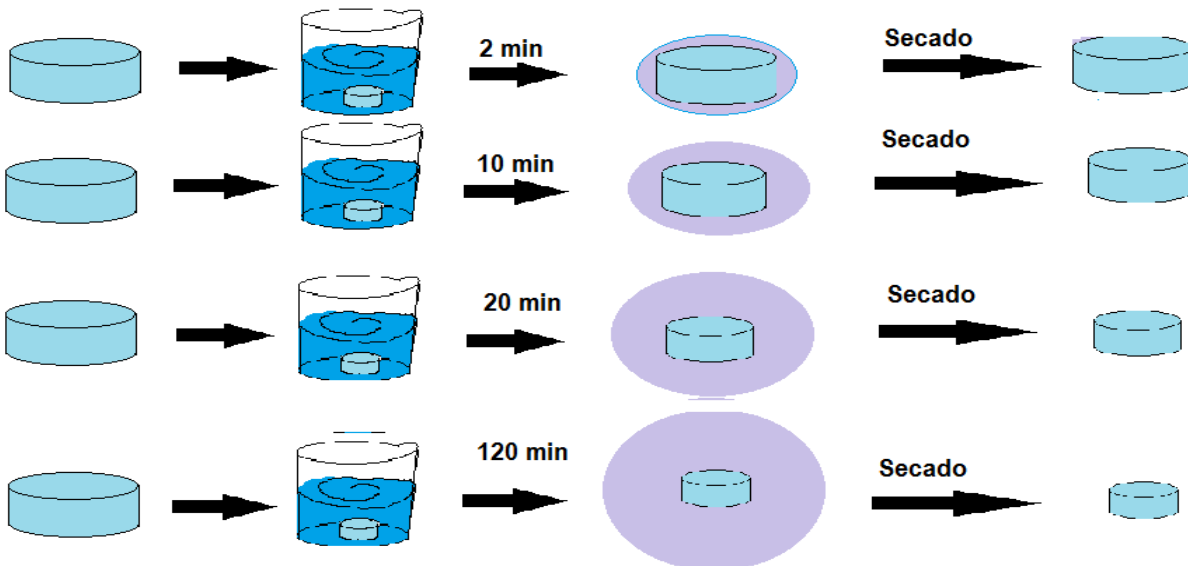
- **Procedimiento.** Después de los estudios de hinchamiento, las muestras húmedas se secan y se introducen en un horno a 80°C durante un período de tiempo de 24 horas, consecutivamente se enfrían en desecadores (Fig.21); finalmente las muestras se pesan hasta que se logra un peso constante ( $W_2$ ). El experimento debe realizarse por triplicado para cada intervalo de exposición al medio de disolución. La erosión de la tableta en diferentes momentos se estima a partir de la ecuación 4 (LAMOUDI, et al. 2016):

$$\text{Erosión (\%)} = \frac{W_0 - W_2}{W_0} * 100 \dots\dots\dots \text{Ecuación 4}$$

Donde:  $W_0$  =Peso de la tableta antes de realizar el experimento,  $W_2$  =Peso de la tableta seca, luego de haber logrado peso constante.

En otros artículos se han descrito modificaciones a los métodos anteriores como la velocidad de agitación, los intervalos de medición o fijar los comprimidos a un disco metálico mediante algún adhesivo, con el fin de mantener constante el contacto entre la superficie del comprimido y el medio acuoso, además de mejorar la manipulación de la muestra durante la prueba (MAMANI, 2012).

Incluso se ha modificado el aparato de la prueba para que incluya una canastilla sobre las paletas y que de esta manera todo el medio mantenga una homogenización constante.



**Fig.21.** Diagrama ilustrativo del procedimiento para evaluar el % de erosión de una matriz hidrofílica.

### 2.7.4.3 Método de disolución combinado.

Este estudio se realiza con la finalidad de conocer el porcentaje de erosión de una matriz hidrofílica, sin embargo, a diferencia del estudio anterior, éste método optimiza el tiempo de prueba, y el número de unidades utilizadas a lo largo del experimento, pues aprovecha la prueba de disolución para obtener la información requerida.

- **Procedimiento.** La erosión de la matriz se determina mediante el uso de la cantidad colectiva de fármaco y polímero disueltos durante la disolución, con este método el porcentaje de erosión se calcula en cada tiempo de muestreo usando la ecuación 5 (GHORI, et al. 2014).

$$\text{Erosión (\%)} = \frac{W_d + W_p}{W_i} * 100 \dots \dots \dots \text{Ecuación 5}$$

Donde:  $W_d$ = Cantidad de fármaco liberado (mg) y  $W_p$ = Cantidad de polímero disuelto (mg), mientras  $W_i$  es el peso inicial de la tableta matriz.



## 2.8 Evaluación de la bioadhesión.

### 2.8.1 Medición de la fuerza mucoadhesiva.

Este método se basa en la evaluación de fuerza mucoadhesiva, es decir, la fuerza requerida para romper la unión entre la membrana y la forma farmacéutica mucoadhesiva. Dependiendo de la dirección en la que el mucoadhesivo es separado de la mucosa, se podrá medir, la fuerza de desprendimiento, cizallamiento y resistencia a la ruptura.

Como su nombre lo indica, esta medición se lleva a cabo con el objetivo de conocer la fuerza con la que la tableta bioadhesiva se va a pegar al tejido biológico una vez que ésta sea administrada, esto con el fin de asegurar que la tableta se mantendrá adherida a la mucosa gástrica o intestinal a pesar de los movimientos peristálticos o el roce con el bolo alimenticio durante la digestión (MANSORI, et al. 2016).

**2.8.1.1 Procedimiento.** Asegurar una sección de mucosa intestinal (diámetro de 1 cm) a un vial de vidrio superior. Fijar una tableta en un vial inferior y ajustar la altura del vial para que la tableta se adhiriera a la mucosa del vial superior (Fig.22). Posteriormente se deben aplicar pesos en incrementos de 0.5 g hasta que los dos viales se separen (MANSORI, et al. 2016).

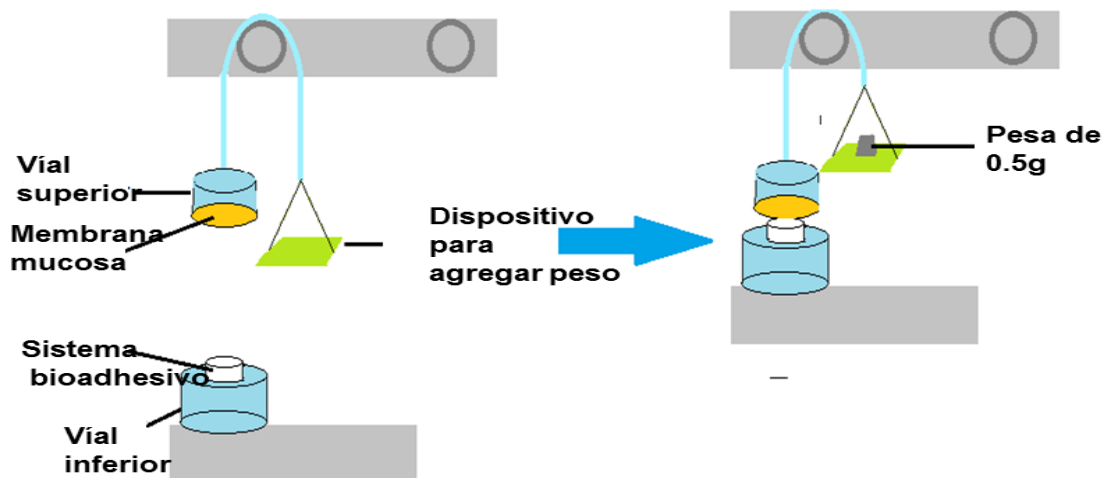


Fig.22. Diagrama del procedimiento para realizar la prueba de bioadhesión

**2.8.1.2 Interpretación.** El peso requerido para separar la tableta de la membrana mucosa se toma como una medida de la fuerza mucoadhesiva. La fuerza de adhesión se calculó posteriormente usando la ecuación 6, donde 9.81 N es la fuerza de la gravedad (MANSORI, et al. 2016).

$$\text{Fuerza de bioadhesión} = \frac{(\text{fuerza de mucoadhesión})(9.81 \frac{\text{kg}\cdot\text{m}}{\text{s}^2})}{100} \dots \text{Ecuación 6}$$

## **2.8.2 Determinación de la resistencia bioadhesiva ex vivo.**

El objetivo de este experimento es determinar que el comprimido estará bioadherido, a la mucosa, simulando el movimiento peristáltico, para garantizar que éste permanezca en su sitio lo suficiente como para que se libere todo el principio activo, en el tiempo deseado.

**2.8.2.1 Procedimiento.** La bioadhesión ex vivo se determina mediante ensayo de lavado.

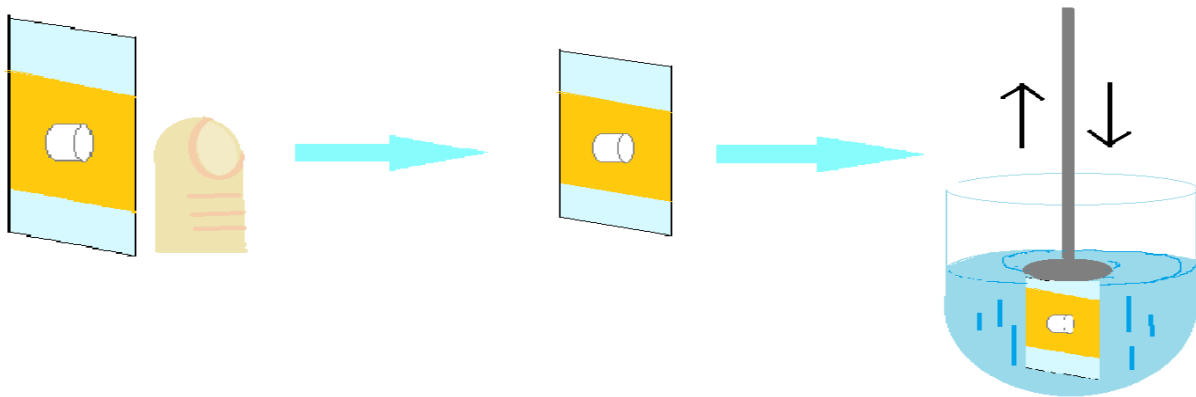
Se debe obtener un intestino de pollo recién extirpado. El tejido intestinal se limpia mediante un lavado con solución salina isotónica y se pega en un portaobjetos de vidrio con pegamento de cianoacrilato con la superficie de la mucosa hacia afuera. Consecutivamente se adhiere la forma farmacéutica al tejido de la mucosa intestinal mediante la aplicación de una fuerza ligera con la yema del dedo durante 30s. El portaobjetos de vidrio se cuelga en el brazo del aparato utilizado en la prueba de desintegración, y se suspende en 900 ml de medio de disolución a 37°C ± 0,5 °C (Fig.23). La muestra de tejido se mueve lenta y regularmente hacia arriba y hacia abajo al operar el aparato utilizado en la prueba de desintegración USP (MURALEEHARA, et al. 2013).

**2.8.2.2 Interpretación.** El experimento se repite con 6 tabletas y se deben contar el número de comprimidos que se mantienen adheridos al tejido a intervalos regulares de hasta 24 h (KUMANI, 2012).

Para calcular el porcentaje de resistencia adhesiva se utiliza la ecuación 7.

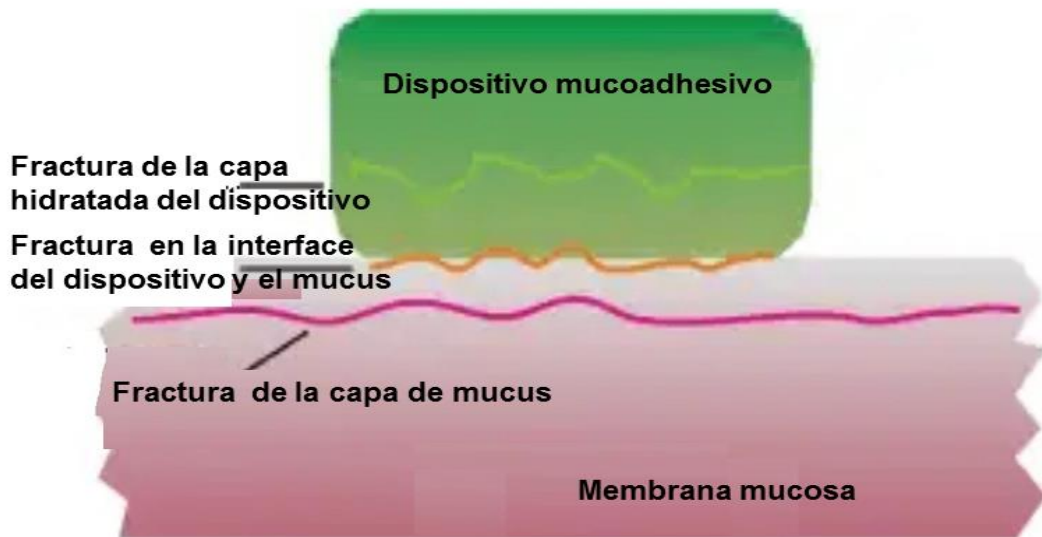
$$\% \text{ de resistencia adhesiva} = \frac{N_s}{N_o} * 100 \dots \dots \dots \text{Ecuación 7}$$

Donde:  $N_o$  = Número inicial de la forma de dosificación distribuidas sobre las superficies de la mucosa durante las 6 repeticiones,  $N_s$  = Número de las formas de dosificación que se desprenden de la superficie de la mucosa.



**Fig.23.** Diagrama correspondiente al procedimiento para realizar la prueba de resistencia bioadhesiva.

**2.8.3 Medición de la bioadhesión por fractura.** Este método analiza la fuerza requerida para separar dos superficies después de que la adhesión se ha establecido (Fig.24).



**Fig. 24.** Sitios donde puede ocurrir la ruptura de la bioadhesión (Modificado de CHIVA, et al. 2010).

**2.8.3.1 Procedimiento.** Esta fuerza se calcula utilizando un texturómetro, con el cual se evalúa la resistencia a la ruptura por la relación de desprendimiento máximo fuerza y la superficie total involucrada en la interacción adhesiva (CHIVA, et al. 2010).

**2.8.3.2 Interpretación.** Para determinar la fuerza de bioadhesión se debe emplear la siguiente ecuación 8.

$$S = \frac{f}{A} \dots \dots \dots \text{Ecuación 8}$$

Donde: S= fuerza de adhesión, A= Área superficial total y f= Fuerza máxima requerida para desprender el sistema.

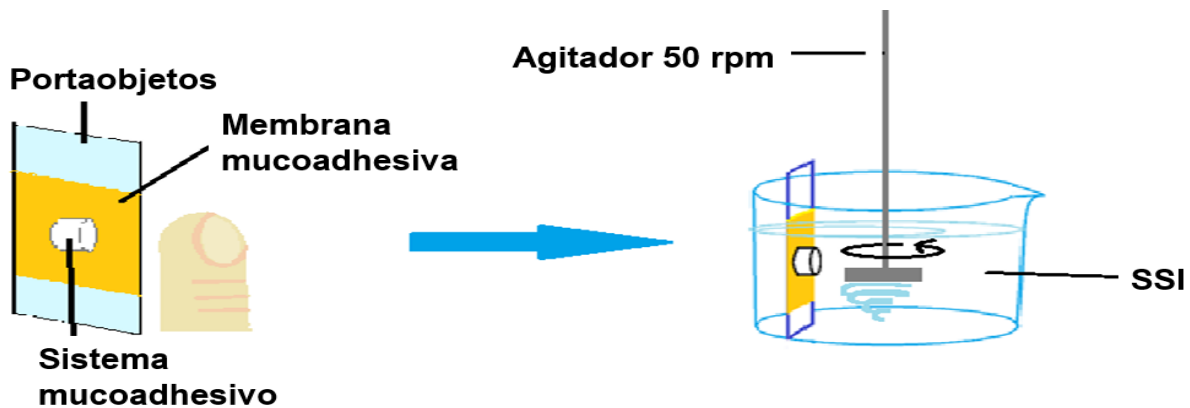
Dado que la teoría de la fractura solo se refiere a la fuerza requerida para separar ambas partes, no toma en cuenta la interpenetración o difusión de cadenas de polímeros. En consecuencia, es apropiado para su uso en los cálculos de bioadhesividad en materiales rígidos o semirrígidos, en los que la cadena del polímero no penetra en la capa de moco (CHIVA, et al. 2010).

#### **2.8.4. Medición del tiempo de mucoadhesión.**

Este método nos ayuda a saber si el tiempo que la tableta permanece adherida a nuestro sistema biológico es suficiente como para que ocurra la liberación completa del principio activo.

**2.8.4.1 Procedimiento.** Se realiza después de la adhesión de la matriz mucoadhesiva en la mucosa fresca, previamente atada a un porta objetos de vidrio; para adherir la matriz, se moja un lado del núcleo mucoadhesivo de cada tableta con 1 gota de buffer de fosfatos pH 6.8 o solución salina isotónica y se pega a la tableta mediante la aplicación de una fuerza ligera con una yema del dedo por 30 segundos (MURALEEHARA, et al. 2013).

El portaobjetos de vidrio se coloca en el vaso de precipitados, que se llena con 200 ml de solución salina isotónica, y se mantiene la temperatura a 37 ° C ± 1 ° C. a velocidad de 50 rpm (Fig.25); la adhesión de la tableta se observa durante 12 horas (MURALEEHARA, et al. 2013).



**Fig.25.** Procedimiento para realizar la prueba de tiempo de mucoadhesión.

**2.8.4.2 Interpretación.** El tiempo para que la tableta se separe de la mucosa se registra como el tiempo de mucoadhesión.

## 2.9 Vitamina C.

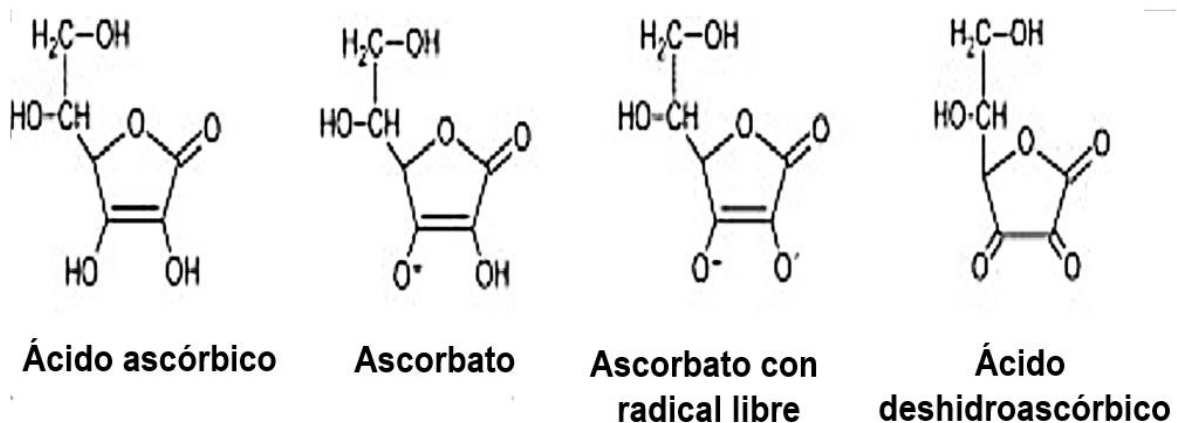
La vitamina C fue descubierta en la década de 1930 por el ganador del premio Nobel Albert Szent-Györgyi como el micronutriente necesario para la prevención del escorbuto y se llamó ácido ascórbico del latín, que significa “sin escorbuto” (GILLBERG, et al. 2018).

El ácido ascórbico o vitamina C, es un ácido orgánico formado por seis átomos de carbono, seis átomos de oxígeno y ocho átomos de hidrógeno, distribuidos en un anillo de lactona. La molécula presenta dos pares de estereoisómeros, los ácidos L - y D -ascórbico y los ácidos L - y D- isoascórbico, aunque la actividad vitamínica está presente solo en el ácido L-ascórbico Y D –isoascórbico (CAZONATTO, et al. 2018).

Es una vitamina hidrosoluble y esencial, sintetizada químicamente a partir de glucosa, mediante una serie de reacciones catalizadas por enzimas, siendo la L-gulonolactona oxidasa (GLO) la última enzima involucrada en su síntesis. El AA es esencial en la síntesis del colágeno, también interviene en la síntesis de lípidos, proteínas, norepinefrina, serotonina, L-carnitina, y en el metabolismo de tirosina, histamina y fenilalanina, además facilita la absorción del hierro en el tracto digestivo

y regula la distribución y almacenamiento del mismo. También posee la capacidad de regenerar vitamina E, y protege de la oxidación a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), conjugándose con compuestos hidrofóbicos (palmitato de ascorbilo, ácido acetal ascórbico) e incorporándose a las LDL para cumplir su rol antioxidante (SERRA, et al. 2007).

En los organismos, la Vitamina C puede existir en dos formas, reducida: el ácido ascórbico exacto, que a pH fisiológico se presenta en su forma aniónica de un ascorbato y oxidado: el ácido 1-deshidroascórbico (DHA). En el curso de los procesos metabólicos, se puede producir un radical libre de ascorbato como resultado de la oxidación de un electrón (Fig.26). Esta variedad puede sufrir dismutación formando ascorbato y DHA (SERRA, et al. 2007) (KOCOT, et al. 2017).



**Fig.26.** Estructura química del Ácido ascórbico, en todas sus formas existentes dentro del cuerpo humano (Modificado de KOCOT, et al. 2017).

De acuerdo con las recomendaciones, el consumo de Vitamina C debe ser de 75 (mujeres) y 90 (hombres) mg por día (KOCOT, et al. 2017).

Además de sus efectos antioxidantes se ha demostrado que posee capacidad para absorber radiación UV y debido a que está altamente concentrado en córnea, humor acuoso y cristalino, protege a diferentes tejidos oculares de dichas radiaciones (SERRA, et al. 2017).

La vitamina C es un micronutriente esencial que desempeña un papel fundamental en muchas funciones bioquímicas. Posee propiedades ácidas y fuertemente reductoras. Tales propiedades se deben a su estructura enediol y a la posibilidad de ionizar el hidroxilo situado sobre el carbono 3, formando un anión que queda estabilizado por resonancia. Eventualmente, puede disociarse el hidroxilo del carbono 2, formando un dianión. Su capacidad antioxidante se asocia con evidencia de actividad anticancerígena y otras propiedades promotoras de la salud (SERRA, ET AL. 2017).

Las concentraciones fisiológicas neutralizan los radicales libres / ROS y restablecen la actividad de las enzimas dependientes de Fe (II), incluidas las diogogenasas TET y JHDM; mientras que la vitamina C en concentraciones farmacológicas causa una mayor producción de ROS y toxicidad prooxidativa (SERRA, et al. 2017).

### 2.9.1 Propiedades fisicoquímicas.

En seguida se presenta una tabla con las propiedades fisicoquímicas del Ácido Ascórbico

**Tabla 3.** Propiedades fisicoquímicas del Ácido ascórbico (FEUM, 11ª ed.)(Handbook of pharmaceutical excipients, 6ª ed.).

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL ÁCIDO ASCÓRBICO	
<b>Temperatura de fusión</b>	192°C
<b>Estado físico</b>	Sólido
<b>Color</b>	Blanco
<b>Olor</b>	Inodoro
<b>Velocidad de evaporación</b>	S/D
<b>Presión de vapor</b>	15.4 mbar 20°C
<b><i>pKa</i><sub>1</sub></b>	4.17
<b><i>pKa</i><sub>2</sub></b>	11.57
<b>Ph</b>	2.1-2.6 (solución acuosa al 5% p / v)
<b>Longitud de onda</b>	243 nm

**Tabla 4.** Solubilidad del Ácido ascórbico (FEUM, 11ª ed.)(Handbook of pharmaceutical excipients, 6ª ed.).

SOLUBILIDAD	
Solvente	Solubilidad a 20 °C
Cloroformo	Practicamente insoluble
Etanol	1 en 50
Etanol (95 %)	1 en 25
Eter	Practicamente insoluble
Aceites artificiales	Practicamente insoluble
Glicerina	1 en 1000
Propilenglicol	1 en 20
Agua	1 en 3.5

**\*Propiedades de absorción.** Las propiedades de absorción de L- A dependen de las especies iónicas presentes y, por lo tanto, dependen del pH de los medios acuosos. Por encima de pH 5.0, L -AA existe predominantemente como monoanión y la absorción máxima ocurre a 265nm. Asociado, a niveles de pH más ácidos, la absorción máxima ocurre a 244-245nm. Disociado, por encima de pH 12.0, la absorción máxima ocurre a 300nm (CHANG, et al. 2016).

### 2.9.2 Función de la vitamina C en el sistema nervioso central.

La vitamina C es un nutriente de mucha importancia para el buen funcionamiento del sistema nervioso y su papel principal en el cerebro es su participación en la defensa antioxidante. Además de este papel, está involucrado en numerosos procesos no oxidantes como la biosíntesis de colágeno, carnitina, tirosina y hormonas peptídicas, así como de mielina. Desempeña un papel crucial en la neurotransmisión y la maduración y funciones neuronales. Se ha demostrado su capacidad para reducir la gravedad y el daño inducido por las convulsiones, además, se ha informado que el tratamiento con vitamina C mejora las alteraciones neuropatológicas, así como las alteraciones de la memoria y los cambios neurodegenerativos en ratas expuestas a sustancias neurotóxicas (KOCOT, et al. 2017).

Algo importante de resaltar es que la vitamina C se considera un co-sustrato la dopamina- $\beta$ -monooxigenasa que contiene cobre y convierte el neurotransmisor



dopamina en norepinefrina por hidroxilación de la cadena lateral de la dopamina. Además el Ácido Ascórbico parece desempeñar un papel en la hidroxilación de triptófano que da como resultado la formación de serotonina en el cerebro. Se ha demostrado que la actividad neuronal glutaminérgica y dopaminérgica se ha asociado estrechamente con cambios en las concentraciones de ácido ascórbico extracelular en el cerebro (KOCOT, et al. 2017).

### **2.9.3 Importancia y función de la vitamina C en el trastorno de ansiedad.**

Los síntomas de la ansiedad y la depresión con frecuencia responden al mismo tratamiento con medicamentos que apunta a una disfunción neuronal común para ambos trastornos, sin embargo la resistencia a los medicamentos y las fallas de tratamiento son frecuentes con las terapias existentes para tratar estos trastornos, lo que hace más urgente la necesidad de una mejor comprensión de la fisiopatología de estos trastornos y de concebir nuevos compuestos para mejorar el manejo clínico de esta afecciones. El ácido ascórbico, una vitamina soluble en agua con propiedades neuroprotectoras y antioxidantes, está emergiendo como un nuevo compuesto putativo para ayudar en el tratamiento de la depresión (MORETTI, 2012), pues además, de estar implicado en la neurotransmisión sináptica, se ha sugerido que desempeña un papel terapéutico en el manejo de trastornos del estado de ánimo, como la ansiedad (FRAGA, Daine B.; et al. 2018).

Lo anterior se sabe gracias a que se ha informado en estudios clínicos previos, que la administración de ácido ascórbico disminuye las puntuaciones en un Inventario de Depresión de Beck en adultos jóvenes sanos, lo que indica una mejora del estado de ánimo. Además, recientemente se demostró que el ácido ascórbico causa un efecto similar y/o sinérgico a los antidepresivos convencionales como fluoxetina, imipramina y bupropión en ratones (MORETTI, 2012). En otro estudio se demostró que 14 días de tratamiento con vitamina C en adultos jóvenes sanos dieron como resultado una presión arterial más baja, una recuperación de cortisol más rápida y

menor estado ansiedad en respuesta a una experiencia psicológicamente estresante (BRODY et al. 2002).

Algunas pruebas respaldan la idea de que el mecanismo por el cual el ácido ascórbico ejerce protección en el trastorno neuropsiquiátrico se debe, al menos en parte, a sus propiedades antioxidantes y su capacidad para mejorar la síntesis de hormonas como norepinefrinay neuropéptido (COCCHI et al., 1980), así como su capacidad para inhibir los receptores de NMDA (MORETTI et al., 2011).

En otro estudio realizado en 2002 mostró que el tratamiento con altas dosis de ácido ascórbico de liberación sostenida disminuyó los niveles de cortisol y la respuesta subjetiva al estrés psicológico agudo, lo que confirma el efecto ansiolítico del ácido ascórbico (BRODY et al. 2002).

Como se mencionó anteriormente, el mecanismo de acción del vitamina C para ejercer efecto ansiolítico, aun no se conoce del todo, sin embargo en un estudio realizado en 2016, se demostró que éste puede depender de la activación de los receptores de GABA<sub>A</sub> y de la inhibición de los receptores GABA<sub>B</sub> ( ROSA et al., 2016 ). Además se menciona que es posible que haya un mecanismo de acción común con la ketamina, un ansiolítico conocido; lo que podría explicar el perfil conductual similar del ácido ascórbico y la ketamina. Incluso la posibilidad de que el sistema serotoninérgico también esté implicado en el efecto ansiolítico del ácido ascórbico, no se puede descartar, especialmente si se tiene en cuenta que el efecto antidepressivo del ácido ascórbico, como se informó anteriormente, depende de la neurotransmisión monoaminérgica ( BINFARÉ et al., 2009 ).

Finalmente, la propiedad antioxidante del ácido ascórbico también puede contribuir a su efecto ansiolítico (Fig.27). Con respecto a este tema, un estudio indicó que la suplementación con ácido ascórbico redujo los niveles de ansiedad en los estudiantes y se propuso que este efecto depende de su propiedad antioxidante, además los resultados de este estudio no solo proporcionan evidencia de que la vitamina C juega un papel terapéutico importante para la ansiedad, sino que también apuntan a un posible uso de antioxidantes en la prevención o reducción de la ansiedad. Esto sugiere que una dieta rica en vitamina C puede ser un

complemento eficaz para el tratamiento médico y psicológico de la ansiedad y mejorar el rendimiento académico. ( DE OLIVEIRA et al., 2015 ).

Como se puede observar, son recientes los diversos estudios que demuestran que el ácido ascórbico posee propiedades ansiolíticas, evaluadas no solo en modelos animales, sino también en estudios con humanos, utilizando escalas para medir los niveles de ansiedad y depresión, y a pesar de que el mecanismo de acción aún no es del todo claro, actualmente se continúan realizando estudios de esta molécula y su acción en trastornos psiquiátricos.

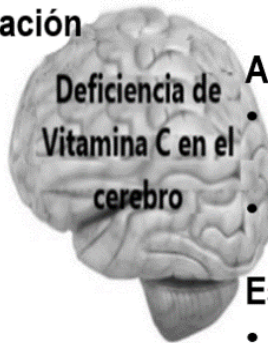
### **Desórdenes neurodegenerativos**

#### **Enfermedad de Alzheimer**

- **Aumenta estrés oxidativo.**
- **Mayor pérdida neuronal.**
- **Aceleración de la agregación amiloide**

#### **Enfermedad de Parkinson**

- **Aumento en las modificaciones post-traduccionales de alfa-sinucleína.**
- **Menor neuroprotección contra la citotoxicidad mediada por glutamato**



### **Desórdenes psiquiátricos**

#### **Depresión**

- **Aumenta estrés oxidativo.**
- **Bloquea canales de potasio.**

#### **Ansiedad**

- **Perturba actividad de los neurotransmisores.**
- **Menor actividad del cortisol**

#### **Esquizofrenia**

- **Cambios en la traslocación de los transportadores de membrana de dopamina**

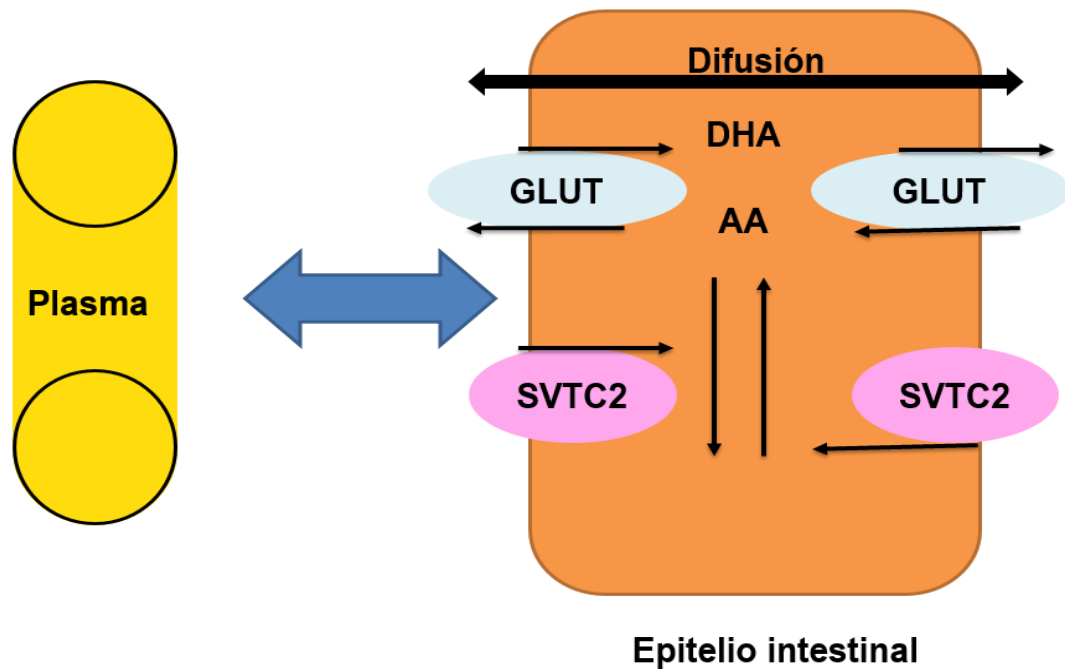
**Fig. 27.** Influencia de la deficiencia de vitamina C, en diversas enfermedades neurodegenerativas y trastornos psiquiátricos (Modificado de KOCOT, et al. 2017).

## 2.9.4. Farmacocinética.

### 2.9.4.1 Absorción y distribución.

La absorción intestinal que se produce se basa en dos vías conocidas (Fig.28) (ZAM, et al. 2017):

- Difusión facilitada mediada por el transportador facilitador de glucosa (GLUT).
- Un mecanismo de transporte de sustrato saturable a través del transportador específico de ascorbato (transportador de vitamina C de sodio (SVCT)).



**Fig.28.** Mecanismos de transporte de Vitamina C de la luz intestinal a la circulación sanguínea (Modificado de ZAM, et al. 2016).

La vitamina C oral se absorbe por aproximadamente 70-90% con una ingesta moderada (30-180 mg por día), pero la tasa de absorción cae por debajo del 50% con una ingesta superior a 1000 mg al día (ZAM, et al. 2016).

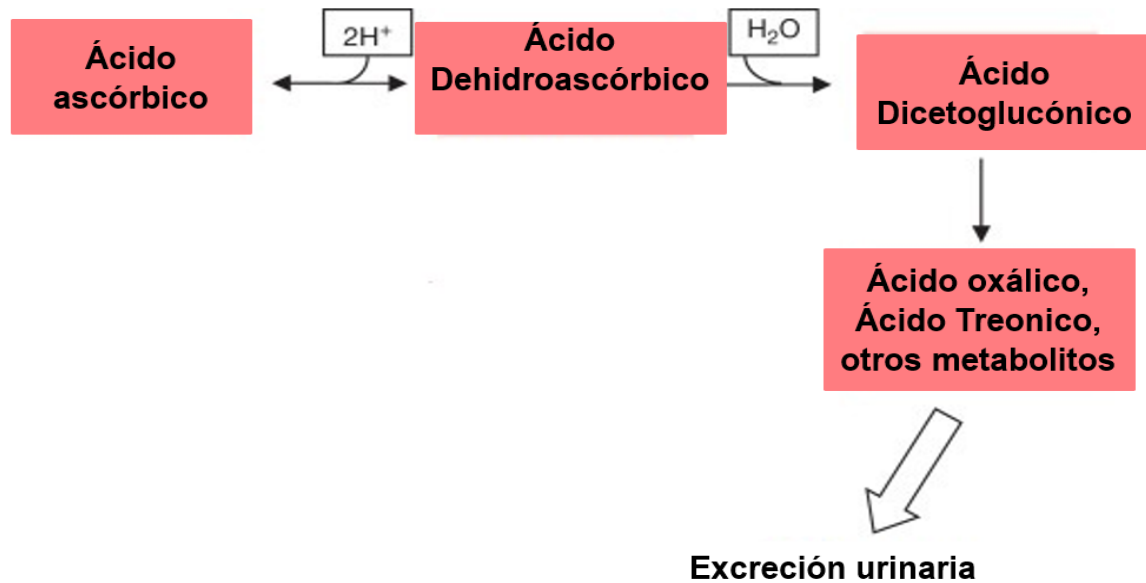
Como dato importante, cabe mencionar que según estudios de farmacocinética, el consumo de al menos 200 mg al día de vitamina C en adultos jóvenes sanos conduce a una concentración plasmática de más de  $50\mu\text{M}$ , lo que equivale a una biodisponibilidad oral casi completa, por lo que una dosis mayor no puede ser absorbida en su totalidad, debido a la saturación de vitamina C en los leucocitos, por lo que se elimina por excreción urinaria. Esto sugiere que la ingestión de vitamina C por vía oral produce concentraciones plasmáticas estrictamente controladas (ZAM, et al. 2016).

La vitamina C absorbida se transporta en plasma como ascorbato de anión libre y se distribuye a todos los tejidos. A niveles celulares, particularmente en los osteoblastos, el músculo y las células de la retina, una forma oxidada de vitamina C conocida como ácido deshidroascórbico (DHA) es absorbida por GLUT y luego se reduce internamente a ácido ascórbico. Debido a que el DHA comparte el mismo transportador que la glucosa, esto conduce a la inhibición competitiva, particularmente durante los niveles alterados de glucosa en suero, como la hiperglucemia secundaria a la diabetes. Por otro lado, el transporte activo de ascorbato a través de SVCT está sujeto a la inhibición de retroalimentación del sustrato que indica un papel regulador en el mantenimiento de la concentración de ascorbato en las células (ZAM, et al. 2016).

El contenido corporal total de vitamina C en adultos sanos oscila entre 300 mg y 2 g, manteniendo concentraciones más altas en los leucocitos, los ojos, las glándulas suprarrenales, la glándula pituitaria y el cerebro (ZAM, et al. 2016) (KOCOT, et al. 2017).

#### **2.9.4.2 Eliminación.**

La ruta principal de eliminación del ácido ascórbico es a través de la excreción urinaria. Para este fin, el ácido ascórbico se oxida a ácido dehidroascórbico, que posteriormente se hidroliza a ácido dicetogulónico (Fig. 29). El catabolismo del ácido ascórbico se completa mediante la descomposición del ácido dicetogulónico en diversos compuestos, como los ácidos oxálico y treónico (ZAM, et al. 2016).



**Fig.29.** Ruta de degradación del Ácido ascórbico, hasta su eliminación por excreción urinaria (Modificado de ZAM, et al. 2016).

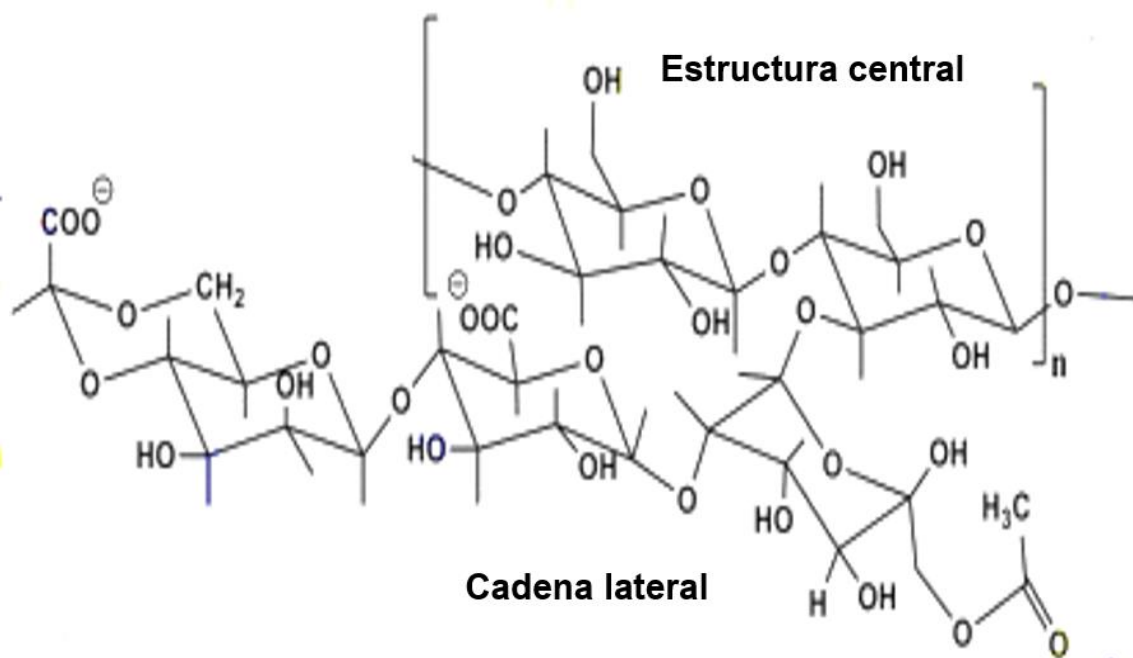
## 2.10 Goma Xantana.

La goma Xantana es un polisacárido ramificado de alto peso molecular (entre  $2 \times 10^6$  a  $20 \times 10^6$ ), que se obtiene por fermentación de carbohidratos con *Xanthomonas campestris*. Está compuesto por D-glucosilo, D-manosilo y D-ácido glucurónico en una relación molar 2: 2: 1 y proporciones variables de restos O - acetilo y piruvilo. Las cadenas laterales consisten en un trisacárido compuesto por un residuo de ácido glucurónico entre dos unidades de manosa, unidos a residuos de glucosa alternados en la cadena principal mediante enlaces  $\alpha$ -1,3 (Fig. 30) (LAMOUDI, et al. 2016).

La goma Xantana es un polímero aniónico hidrofílico, tiene una alta afinidad por el agua, por lo que al entrar en contacto con un medio acuoso, tiene una gran capacidad para formar un gel debido al desenrollamiento de sus cadenas poliméricas y la formación de puentes de hidrógeno (SHILEDAR et al., 2014), gracias a estas características este polímero tiene buenas propiedades bioadhesivas, pues a pesar de ser un polímero aniónico, a pH inferiores a 4 las moléculas de mucina no se encuentran cargadas, por lo que los polímeros polianiónicos son buenos

mucoadhesivos por su capacidad de formación de puentes de hidrógeno con numerosos grupos hidroxilos de los carbohidratos de mucina. Asimismo las cargas de la red molecular de la goma Xantana facilita la entrada de cantidad suficiente de agua, algo sumamente importante para la mucoadhesión porque esta hidratación produce, el hinchamiento y expansión del gel haciendo posible la movilización de las cadenas del goma Xantana facilitando la interdifusión o interpenetración con las cadenas de mucina.

Además la goma Xantana es un polímero natural completamente biodegradable. La goma Xantana es el primer biopolímero natural producido a escala industrial. De acuerdo con estudio en animales, esta goma no mostró toxicidad incluso en concentraciones de hasta 20 g/Kg de peso. Las pruebas de digestibilidad y disponibilidad calórica indicaron que la goma Xantana no es digerible en humanos y mejoró el paso de alimentos en el tracto gastrointestinal superior (LAMOUDI, et al. 2016).



**Fig. 30.** Estructura química de la Goma Xantana (Modificado de KUMAR, et al. 2018).

## 2.10.1 Propiedades fisicoquímicas.

En la siguiente tabla se muestran las propiedades fisicoquímicas de la Goma Xantana.

**Tabla 5.** Propiedades fisicoquímicas de la goma Xantana (FEUM, 11ª ed.)(Handbook of pharmaceutical excipients, 6ª ed.).

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LA GOMA XANTANA	
<b>Fórmula empírica</b>	$(C_{35}H_{49}O_{29})_n$
<b>Ph</b>	6.0-8.0 para una solución acuosa al 1% p / v.
<b>Punto de congelación</b>	0°C para una solución acuosa al 1% p / v.
<b>Calor de combustión</b>	3,5 cal / g
<b>Punto de fusión</b>	270°C
<b>Índice de refracción</b>	$n_D^{20} = 1,333$ (solución acuosa al 1% p / v).
<b>Solubilidad</b>	Prácticamente insoluble en etanol y éter; soluble en agua fría o tibia
<b>Gravedad específica</b>	1.600 a 258C
<b>Viscosidad (dinámica)</b>	1200-1600 mPa s (1200-1600 cP) para una solución acuosa con concentración 1% m / v a 25°C.
<b>Estabilidad</b>	La goma de xantano es un material estable.GHG Las soluciones acuosas con goma xantana son estables sobre un amplio rango de pH 3-12, aunque demuestran un máximo de estabilidad a pH 4-10 y temperaturas de 10-60°C.
<b>Incompatibilidades</b>	La goma de xantano es un material aniónico y generalmente no es compatible con surfactantes catiónicos, polímeros o conservantes, ya que pueden producir precipitación de la goma xantana. Tensioactivos aniónicos y anfóteros en concentraciones por encima del 15% m / v también causan la precipitación de goma de xantano.

Además, la goma de Xantana es compatible con la mayoría de los agentes sintéticos y naturales que aumentan la viscosidad, muchos ácidos minerales fuertes, y hasta 30% de sales inorgánicas (LAZZARI, et al 2018).



La goma de Xantana se ha utilizado para producir matrices directamente comprimidas ya que muestran un alto grado de hinchamiento y un bajo nivel de erosión debido a la relajación del polímero (LAZZARI, et al 2018). Además se ha observado que un óptimo efecto sinérgico de la acción de control de liberación en un sistema matricial se obtiene con una relación de goma Xantana: goma Guar de 3: 7 y 1: 9 (LAZZARI, et al 2018).

## 2.11 Goma Guar.

La goma Guar es un polisacárido hidrofílico no iónico natural. Es un galactomanano obtenido a partir del endospermo *Cyamopsis tetragonolobus* o *Cyamopsis psoraloides*. La molécula de goma Guar tiene una cadena principal compuesta de una cadena lineal de unidades de manosa unidas por enlaces  $\beta$ -1,4 con unidades de galactosa unidas por enlaces  $\alpha$ -1,6 unidos al azar (Fig. 31). La relación manosa-galactosa en la goma Guar oscila entre 1.6 y 1.8. Se puede utilizar como agente estabilizante y espesante para formar soluciones en una amplia gama de concentraciones en varias industrias, como la alimentaria, la agricultura, la cosmética, la textil, etc. (BLANCO, et al. 2017) (PASQUEL, et al. 2001).

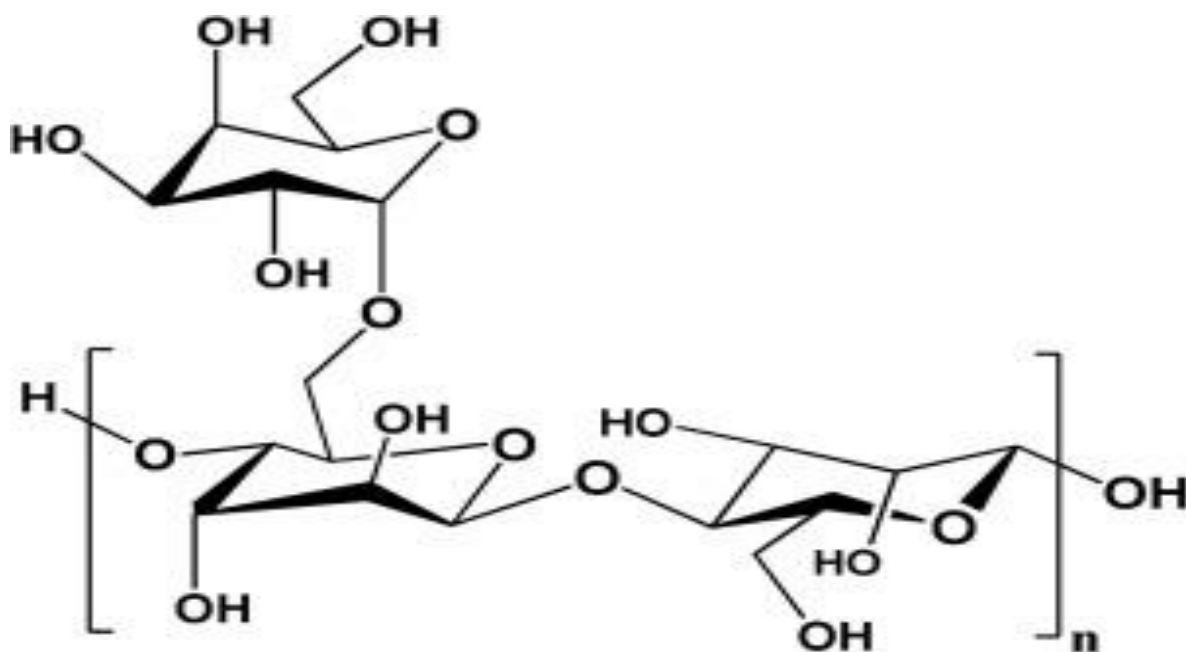


Fig.31. Estructura química de la goma Guar (PASQUEL et al2001).

La goma Guar es un polímero hidrofílico, que en medio acuoso interactúa con moléculas de agua gracias a las unidades de galactosa presentes en las unidades de manosa, y a sus cadenas hidrofílicas con grupos –OH, lo que dan como resultado un enredo intermolecular entre las cadenas, formando un gel, además se ha informado que muchos polímeros de polisacáridos, con cadenas hidrofílicas que contienen numerosos grupos funcionales polares (como –COOH, –OH, –NH<sub>2</sub> y –SO<sub>4</sub> tienen una bioadhesión considerable. La goma Guar posee grupos funcionales –OH que interactúan con las cadenas de glucoproteínas de la mucina. Las cadenas poliméricas se hidrolizan inicialmente para formar un gel por difusión del medio circundante y, posteriormente, las cadenas poliméricas se enredan o se entrelazan con cadenas de glucoproteínas de mucina a nivel molecular para formar enlaces reticulados débiles que dan como resultado una bioadhesión (JAIPAL et al., 2013)

### 2.11.1 Propiedades fisicoquímicas.

**Tabla 6.** Propiedades fisicoquímicas de la Goma Guar (Handbook of Pharmaceutical excipients 6<sup>a</sup> ed.).

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LA GOMA GUAR	
<b>Peso molecular</b>	~220 000g/mol
<b>Formula empírica</b>	$(C_6H_{12}O_6)_n$
<b>pH</b>	5.0-7.0 (dispersión acuosa al 1% p / v)
<b>Densidad</b>	1.492 g / cm <sup>3</sup>
<b>Solubilidad</b>	Prácticamente insoluble en solventes orgánicos. La goma Guar se dispersa en agua fría o caliente. La tasa de hidratación óptima ocurre a pH 7.5-9.0.
<b>Viscosidad (dinámica)</b>	4,86 Pa s (4860 cP) para una dispersión al 1% p / v. La viscosidad depende de la temperatura, el tiempo, la concentración, pH, velocidad de agitación y tamaño de partícula del polvo de goma Guar.
<b>Estabilidad</b>	Las dispersiones acuosas de goma Guar tienen una acción amortiguadora y son estables a pH 4.0-10.5.
<b>Incompatibilidades</b>	Es incompatible con acetona, etanol (95%), ácidos fuertes y álcalis.

### **3. OBJETIVO GENERAL**

1. Desarrollar una matriz hinchable, con propiedades bioadhesivas para la administración de vitamina C para su futura aplicación en el tratamiento de trastornos de ansiedad.

#### **3.1 Objetivos particulares.**

1 Seleccionar los excipientes más adecuados para desarrollar el sistema hinchable bioadhesivo.

2 Establecer la formulación para la fabricación de las matrices.

3 Evaluar :

- a) Características físicas de las matrices obtenidas, peso promedio, friabilidad y dureza de acuerdo a lo especificado en la FEUM 11<sup>a</sup> edición.
- b) Propiedades de hinchamiento y erosión de las matrices obtenidas por métodos gravimétricos.
- c) Propiedades de bioadhesión de las matrices obtenidas por los métodos de tiempo de bioadhesión y fuerza de bioadhesión.
- d) Perfil de disolución de las matrices por el método de disolución simple.

4 Determinar el mecanismo de liberación de las matrices desarrolladas mediante el ajuste de los datos al modelo de Korsmeyer-Peppas.

## 4. MATERIAL Y EQUIPO

En la siguiente tabla se muestra el material y el equipo empleado en este proyecto.

Tabla 7. Material y equipo.

Material	Equipo
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Espátula doble punta.</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Balanza analítica</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Pipetas volumétricas de 1, 2, 3 y 5 mL</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prensa Hidráulica Perkin Elmer</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Matraces aforados de 10, 25 y 50 mL</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Disolutor</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Celda de cuarzo</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Parrilla magnética</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Espátula acanalada</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Espectrofotómetro</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Filtros</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aparato para medir bioadhesión</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Jeringas 5 mL</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Durómetro</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Micropipeta 1 mL</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Friabilizador</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Micropipeta 100 µL</b></li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Tubos de ensaye</b></li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Gradilla de aluminio</b></li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Agitador magnético</b></li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Agitador de vidrio</b></li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Portaobjetos</b></li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Vasos de precipitados 50 mL</b></li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Vasos de precipitados 100 mL</b></li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Caja Petri de vidrio</b></li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Pinzas de disección</b></li></ul>	

## 4.1 Reactivos y tejidos.

- Mucina.
- Buffer fosfatos
- Agua destilada.
- Intestino de pollo

## 4.2 Materia prima.

Tabla 8. Información relativa a la materia prima.

Materia prima	Fabricante	Lote
<b>Ácido Ascórbico (Principio activo)</b>	Droguería Cosmopolita	DY0261611403
<b>Avicel PH 102</b>	FMC	PLI482760
<b>Goma Xantana</b>	Droguería Cosmopolita	D5672-A
<b>Goma Guar</b>	FQ	-----
<b>Estearato de Magnesio</b>	ADy Farm	C908704

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 Preparación de soluciones.**

#### **5.1.1 S.A. Fosfatos pH 7.4**

Con ayuda de una probeta, se tomaron 250mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2M y se colocaron cuidadosamente en un matraz volumétrico de 1000mL, posteriormente, al mismo matraz se añadieron lentamente y con precaución 197.5mL de solución de NaOH 0.2M. Esta mezcla se homogenizó con movimientos circulares, y por último se llevó a la marca de aforo con agua.

Por último se transfirió a un frasco de vidrio y se resguardó hasta su posterior uso, para la preparación de mucina.

#### **5.1.2 Mucina.**

Para realizar una disolución de mucina al 6%, se pesaron 6 g de mucina de estómago de porcino tipo II en una balanza analítica, una vez pesada se colocó en un vaso de precipitados de 250 mL y disolvió con 100 mL de buffer de fosfatos pH 7.4, previamente preparado.

Esta mezcla se conservó dentro del matraz donde se preparó, el cual se selló colocando una tapa de papel aluminio y fijando la misma con parafilm. Por último esta preparación se mantuvo en un refrigerador a 4°C para su adecuada conservación y posterior uso en la prueba de fuerza de bioadhesión.

### **5.2 Curva de calibración.**

Para la preparación de la curva de calibración de vitamina C se pesaron 10 mg de ácido ascórbico en la balanza analítica, se colocaron en un matraz volumétrico de 50mL, posteriormente se adicionaron 10mL de agua destilada y una vez disuelto, la solución se llevó a la marca de aforo con agua destilada.

De la disolución anterior se tomó 1 mL y se llevó a un volumen de 25 mL con ayuda de un matraz volumétrico. Esta será la disolución stock.

En la siguiente tabla se muestran los volúmenes de alícuota y de aforo para el resto de las disoluciones para la curva de calibración

**Tabla 9.** Volúmenes empleados para la preparación de la curva patrón.

Disolución	Volumen de la alícuota del Stock	Volumen de aforo	Concentración (mg/mL)
1	Stock	Stock	0.0080
2	2	10	0.0016
3	3	10	0.0024
4	10	10	0.0032
5	5	25	0.0040

Por último se midió la absorbancia de cada una de las disoluciones en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 264 nm.

### 5.3 Formulación de las matrices.

Se pesaron por separado las materias primas y el principio activo, para un lote de 47 tabletas, las cantidades se muestran a continuación en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Cantidades de materia empleadas en la formulación de las matrices.

Materia prima	Masa/1 tableta (mg)	Masa/ 47.5 tabletas (g)
<b>Ácido Ascórbico</b>	700	33.250
<b>Goma Xantana</b>	100	4.750
<b>Goma Guar</b>	100	4.750
<b>Avicel PH102</b>	195	9.263
<b>Estearato de Magnesio</b>	8.8	0.418
<b>Total</b>	1103.8	52.431 g

Posteriormente se mezclaron el Ácido Ascórbico, el Avicel, la Goma Xantana y la Goma Guar dentro de una bolsa de plástico, a manera de mezclador y los polvos se homogenizaron por un periodo de 8 minutos, con movimientos circulares.

Transcurrido este tiempo se incorporó a la mezcla el Estearato de Magnesio y se mezcló por 2 minutos más, para un tiempo total de 10 minutos de mezclado.

Para poder obtener las tabletas, se pesaron porciones de 1103.8mg correspondientes al peso deseado para el comprimido.

Una vez dosificado el polvo, se comprimieron una por una las tabletas, en la prensa hidráulica Perkin Elmer, a una fuerza de 1.5 toneladas por un periodo de 6 segundos.

#### **5.4 Peso promedio.**

Se pesaron por separado 10 tabletas, de acuerdo a lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª Edición.

#### **5.5 Medición de Dureza y Friabilidad.**

Ambas pruebas se realizaron con 10 tabletas, de acuerdo a lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª Edición.

#### **5.6 Prueba de fuerza bioadhesión por masa agregada.**

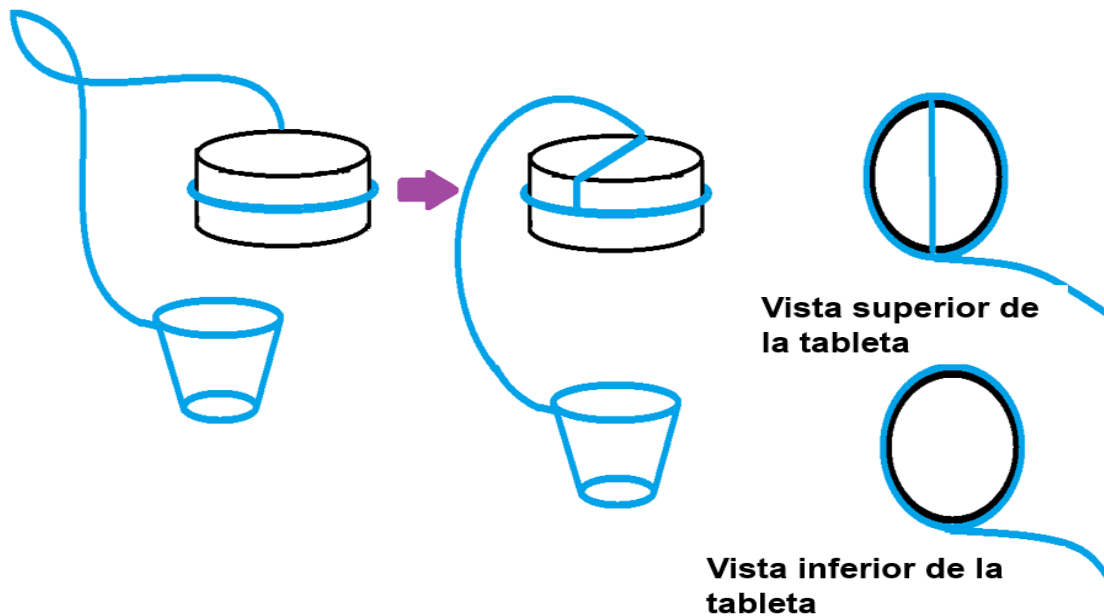
Como paso inicial se cortó un pedazo de hilo de algodón de 40 cm de longitud y de uno de los extremos se sujetó a un vaso de plástico previamente pesado (Fig. 32).



**Fig. 32.** Paso inicial en el procedimiento de la prueba de bioadhesión.

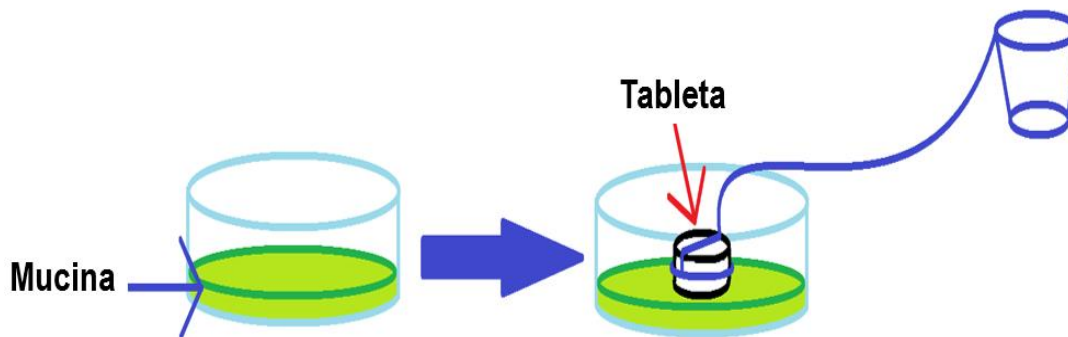


Antes de iniciar cada experimento, el extremo sobrante del hilo se adhirió a cada tableta, por el perímetro y después transversalmente por una de las caras, dejando libre la otra de ellas, esto se realizó con ayuda de silicón caliente, como se muestra en la figura 33.



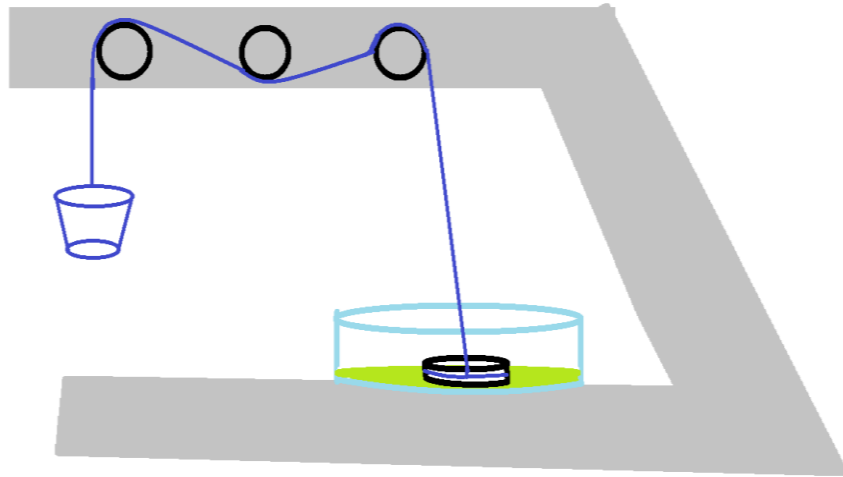
**Fig.33** Procedimiento de sujeción de la tableta con hilo de algodón y silicón.

Uteriormente se colocó dentro de una caja Petri de vidrio, la cantidad necesaria de mucina a temperatura ambiente, para formar una capa de 3 mm de grosor, para después colocar al centro de la caja la tableta sujeta al hilo, con la superficie sin silicón sobre la mucina (Fig. 34).



**Fig.34.** Adhesión de la tableta bioadhesiva a la caja Petri con mucina.

Sobre la tableta se colocó un peso de 8.0 gramos por 2 minutos para promover la humectación de la tableta y por consecuencia la adhesión de la misma a la caja Petri. Transcurrido este tiempo el hilo sobrante se situó alrededor de las poleas del aparato, de tal modo que el extremo del hilo sujeto al vaso de plástico se mantenga libre (Fig.35).



**Fig.35.** Esquema del equipo utilizado para la prueba de bioadhesión por masa agregada.

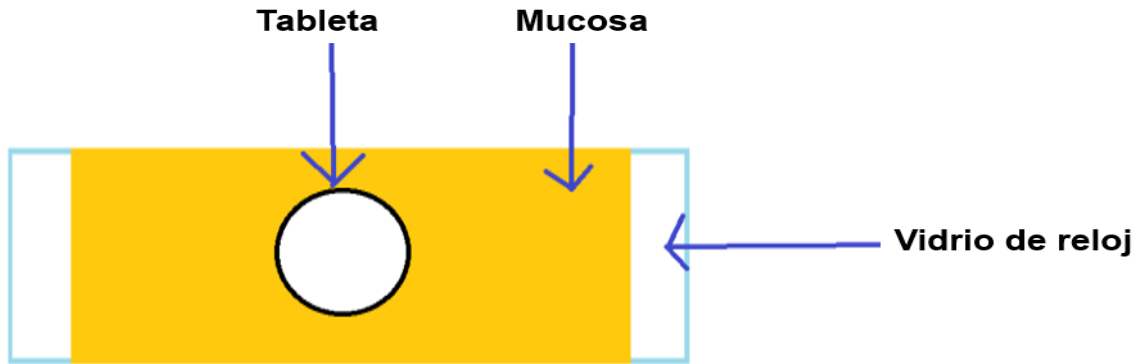
Una vez hecho lo anterior se accionó el cronómetro, el primer minuto únicamente se registró la masa del vaso con el hilo, pero a partir de este tiempo, cada minuto se agregaron suavemente pesas dentro del vaso y se registró el tiempo y la masa a la cual la tableta se desprendió de la caja Petri.

### **5. 7 Prueba de fuerza de bioadhesión por tiempo.**

En esta prueba se utilizó un trozo de intestino de pollo fresco, para simular la mucosa humana.

El intestino se lavó con solución salina isotónica a 37°C, se cortó en 3 secciones de 3 cm y a cada una de ellas se le realizó un corte transversal a manera de obtener un rectángulo.

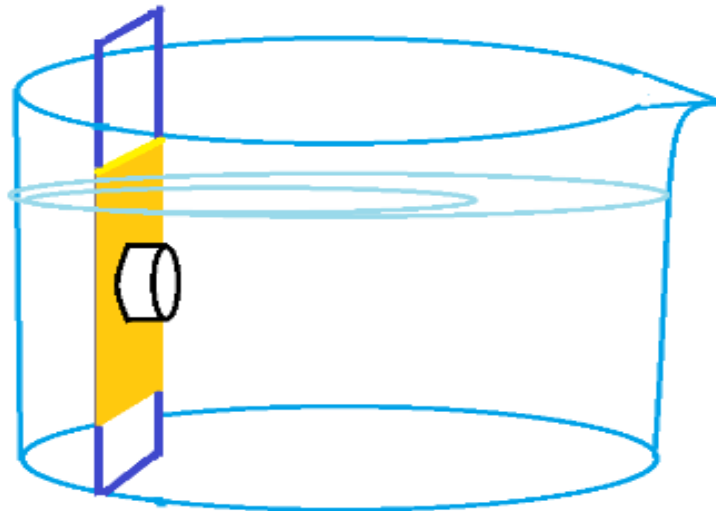
Cada una de las secciones de intestino de pollo se fijó a un portaobjetos atándolo por los extremos con hilo de algodón, dejando la mucosa expuesta.



**Fig.36.** Adhesión de la matriz a la mucosa intestino del pollo.

Una vez fijadas las porciones de intestino, las tabletas se adhirieron a la mucosa presionándolas con la yema de un dedo por 1 minuto (Fig. 36).

Ya que estuvieron fijas las tabletas individualmente los portaobjetos se colocaron verticalmente dentro de un vaso de precipitados con solución salina isotónica a temperatura ambiente y una agitación de 50 rpm (Fig. 37).



**Fig.37.** Sistema mucosa-matriz, dentro de un vaso de precipitados.

El experimento se mantuvo por 24 horas y se determinó el tiempo de bioadhesión.

### **5.8 Hinchamiento.**

Para la prueba de hinchamiento, se pesaron por separado 5 matrices en la balanza analítica, posteriormente cada una de ellas se colocó dentro de diferentes vasos de precipitados enumerados del 1 al 5, con 200 mL de agua destilada, sin agitación.

Transcurridos 2 minutos se sacó la tableta del primer vaso, se retiró el agua en exceso con papel absorbente y se pesó nuevamente. El resto de las tabletas se sacó a los minutos 5, 10, 20 y 120 respectivamente. A todas ellas se les retiró el exceso de agua y se pesaron en la balanza analítica. Se registraron los pesos y se calculó el porcentaje de agua absorbida.

Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

### **5.9 Erosión.**

Para realizar esta prueba se utilizaron las tabletas obtenidas en cada tiempo de la prueba de hinchamiento, todas ellas se secaron y una vez secas se pesaron y se registró el peso, correspondiente a la pérdida de masa por erosión de polímero en cada matriz.

### **5.10 Disolución.**

En este caso se usó el aparato 2 (paletas) , por lo que se montaron las paletas como lo indica la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11 edición y se ajustaron a 100 rpm, adicionalmente se preparó el baño de agua del aparato disolutor a una temperatura de 37°C.

Por separado se calentó a  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  el medio para llenar los vasos de disolución, en este caso como lo indica la monografía individual de la vitamina C, el medio indicado es agua.

Estando listo lo anterior, se colocaron las paletas en posición y se depositaron las tabletas dentro de los vasos; en el momento en el que las tabletas tocaron el medio de disolución se inició el cronómetro.

El tiempo de muestreo fue cada 20 minutos hasta completar 2 horas y después fue cada hora hasta completar 9 horas. Se tomaron muestras de 3mL con jeringas de 5mL.

Ya con el volumen de muestra necesario dentro de las jeringas, el contenido de estas se filtró utilizando acrodiscos con un tamaño de poro de  $0.45\mu\text{m}$ , cada muestra se colocó en tubos de ensayo previamente etiquetados con el número de vaso y tiempo de muestreo.

## **6. RESULTADOS Y ANÁLISIS**

Las matrices hidrofílicas diseñadas en este proyecto tienen la finalidad de coadyuvar en el tratamiento de la ansiedad, un trastorno con una alta prevalencia en la población mexicana y que afecta en gran medida la calidad de vida de aquellos que la padecen.

La formulación de estas matrices, consiste en una mezcla de polímeros, uno hidrofílico y otro bioadhesivo, de tal manera que el polímero hidrofílico impide que el Ácido ascórbico, una molécula con alta tasa de disolución, se libere rápidamente al entrar en contacto con los jugos gástricos, y por consecuencia que se absorba de inmediato a la circulación sistémica.

La finalidad de lograr mantener la liberación sostenida de ácido ascórbico, es debido a que la concentración plasmática de la Vitamina C está altamente regulada por mecanismos homeostáticos, por lo que la liberación completa de la dosis de Vitamina C en un intervalo corto de tiempo, solo conduciría a la absorción de ~200mg, mientras que el resto sería excretado. Así mismo la inclusión de un polímero bioadhesivo como la goma Guar, dentro de la formulación, tiene el objetivo de asegurar que el sistema se mantenga dentro del tracto digestivo el tiempo suficiente como para que ocurra la liberación completa del principio activo. De este modo se podría lograr una concentración plasmática constante de ácido ascórbico, y se aprovecha por completo la dosis de principio activo.

### **6.1 Disoluciones.**

La disolución de fosfatos tuvo desde un inicio un pH= 7.4 deseado, por lo que no fue necesario hacer un ajuste.

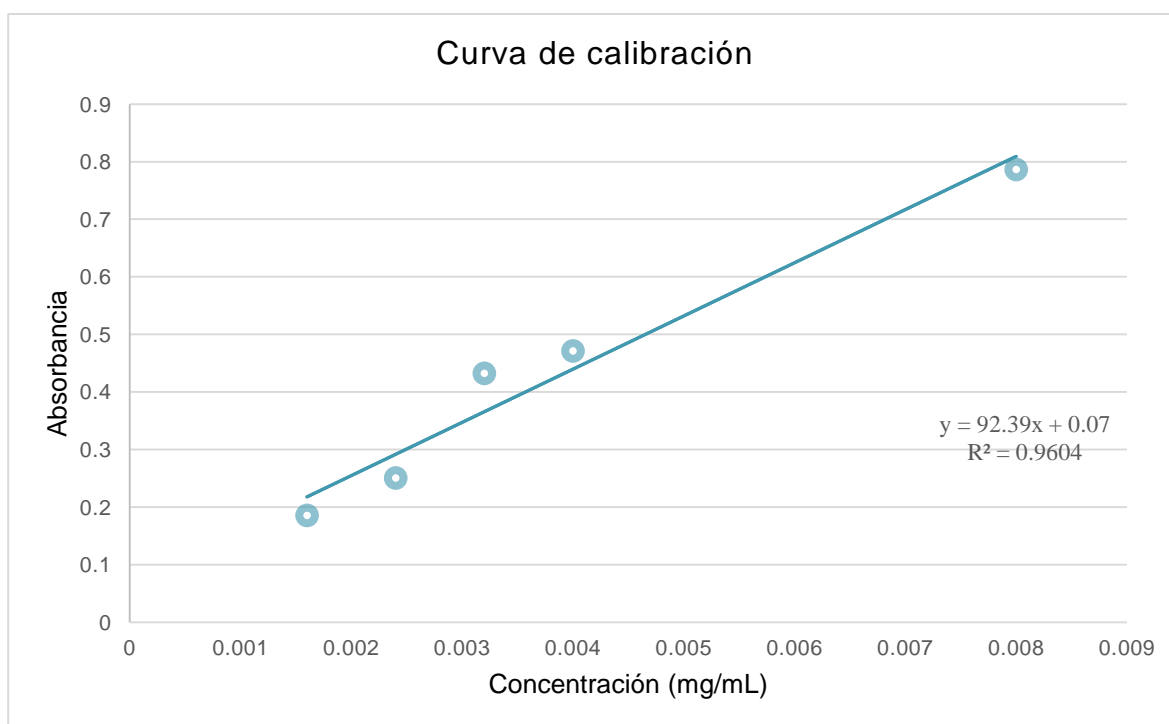
La mucina al 6% tuvo una textura viscosa y fluida para realizar la prueba de fuerza de bioadhesión.

## 6.2 Curva de calibración.

A continuación se muestra una tabla con las absorbancias obtenidas en la curva de calibración, a partir de la cual se analizaron los datos de la prueba de disolución para obtener el perfil de liberación del ácido ascórbico a partir de la matriz hidrofílica bioadhesiva.

**Tabla 11.** Resultados de obtenidos de la curva de

Disolución	Concentración mg/mL	Absorbancia
<b>Stock</b>	0.0080	0.786
<b>2</b>	0.0040	0.471
<b>3</b>	0.0032	0.432
<b>4</b>	0.0024	0.250
<b>5</b>	0.0016	0.185
$r^2$	0.9604	



**Gráfica 1.** Curva de calibración de vitamina C en agua destilada.

### 6.3 Formulación de las matrices.

A continuación en la Tabla 12, se muestran las diferentes formulaciones, experimentadas, para obtener aquella que fuera la más adecuada y que pudiera cumplir con los objetivos del sistema matricial hidrofílico bioadhesivo.

**Tabla 12.** Composición de diferentes formulaciones evaluadas para la fabricación de marices hidrofílicas bioadhesivas.

Composición	F1 (mg)	F 2 (mg)	Composición	F 3 (mg)	F 4 (mg)	F 5 (mg)	F 6 (mg)
<b>Vitamina C</b>	1 000	650	<b>Vitamina C</b>	700	700	700	700
<b>Goma Xantana</b>	200	150	<b>Goma Xantana</b>	75	100	120	100
<b>Goma Guar</b>	200	150	<b>Goma Guar</b>	100	100	125	100
<b>Avicel Ph 200</b>	150	100	<b>Avicel Ph102</b>	220	120	150	195
<b>Estearato de Magnesio</b>	10	8	<b>Estearato de Magnesio</b>	8.8	8.0	8.0	8.8

Se seleccionaron estos excipientes, debido a que la goma Xantana y la goma Guar son polímeros altamente hidrofílicos y con propiedades bioadhesivas, además las gomas naturales son biocompatibles, y su producción es de bajo costo, no representa daños al medio ambiente, puesto que son producidas a partir de fuentes renovables y son biodegradables.

El Avicel fue elegido como un diluyente, por sus buenas características reológicas, ideal para compresión directa; puede usarse como aglutinante y además posee algunas propiedades lubricantes y desintegrantes (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6<sup>ed</sup>), mientras que el estearato de Magnesio fue elegido para cumplir la función de lubricante.

Es importante resaltar que a ninguna de las formulaciones propuestas se le realizaron pruebas de reología de polvos, debido a que no se contó con suficiente materia prima. Adicionalmente estos parámetros proporcionan información acerca del flujo de polvo, dato que no se consideró necesario debido a que la fabricación



se llevó a cabo tableta por tableta en una prensa manual. Sin embargo sería necesario realizar estas evaluaciones para conocer ciertas propiedades de cada formulación, como la compactabilidad de los excipientes, etc. o en caso de que el proceso haga a escala mayor.

**Tabla 13.** Resultados de la evaluación de las matrices fabricadas a partir de diferentes formulaciones.

Prueba	F 1	F 2	F 3	F 4	F5	F6
<b>Dureza</b>	Indet*.	Indet*.	> 25.7 Kp	> 25.7 Kp	9.1 Kp	10.2
<b>Friabilidad</b>	Indet*.	Indet*.	Indet*.	Indet*.	Indet*.	2.2%
<b>Peso promedio</b>	1.55 g	1.06 g	1.10g	1.03 g	1.10 g	1.107 g

\*Indet: indeterminado.

Como se muestra en la Tabla 13, las formulaciones 1 y 2 no pudieron ser evaluadas para dureza, ni friabilidad; la primera de ellas porque las matrices obtenidas presentaron un tamaño muy grande, lo cual no las hacía adecuadas para su administración por vía oral, por lo tanto fueron automáticamente descartadas, sin embargo si se hubiera contado con punzones de mayor diámetro, el problema podría haber sido resuelto. La segunda formulación podía fracturarse con las manos, y eso fue un indicador de la baja dureza de las matrices, por lo que no se consideró pertinente evaluar sus propiedades mecánicas.

Las formulaciones 3 y 4 tuvieron un cambio significativo en cuanto a dureza, en comparación con la formulación 2, esto se debió al cambio de diluyente, de Avicel PH 200 por Avicel PH 102, pues este último posee la capacidad de aumentar la dureza de las matrices, además el estearato de Magnesio jugó un papel muy importante, a pesar de que el tiempo de mezclado fue el mismo para todas las formulaciones (8 minutos más 2 minutos con estearato de Magnesio), pues cuanto más grandes son las partículas en la mezcla de polvo, mayores son las fuerzas de cizallamiento durante el mezclado; las fuerzas de corte forman una película de estearato sobre las partículas, produciendo tabletas más débiles cuando se comprimen (REUS et al. 2006) . Sin embargo el contundente incremento en la dureza se atribuye en mayor medida a la utilización de una Vitamina C diferente, debido a un cambio de proveedor, se llegó a este supuesto al observar que en la

formulación 4 a pesar de disminuir la cantidad de diluyente, la dureza se mantuvo tan alta que se salía del intervalo de medición del aparato, por lo que no se obtuvo algún valor, mientras que en las formulaciones 5 y 6 donde se volvió a emplear la vitamina C de las formulaciones 1 y 2 la dureza volvió a disminuir por lo que fue necesario aumentar nuevamente la cantidad de Avicel PH 102.

Cabe mencionar que el hecho de no haber utilizado las matrices de la formulación 3 o 4 es porque al ser tan duras, la capacidad de penetración del agua se podría haber visto disminuida, por lo que la velocidad de hinchamiento sería más lenta, afectando el mecanismo de bioadhesión y de liberación del principio activo.

**Tabla 14.** Formulación de las matrices hidrofílicas bioadhesivas.

<b>Materia prima</b>	<b>Masa/1 tableta (mg)</b>	<b>Masa/ 47.5 tabletas (g)</b>
<b>Ácido Ascórbico</b>	700	33.250
<b>Goma Xantana</b>	100	4.750
<b>Goma Guar</b>	100	4.750
<b>Avicel PH102</b>	195	9.263
<b>Estearato de Magnesia</b>	8.8	0.418
<b>Total</b>	1103.8	52.431

La formulación mostrada en la Tabla 14 fue elegida puesto que presentó las mejores características, en cuanto a dureza. Además las tabletas obtenidas con esta formulación, poseen un tamaño apropiado (12mm X 7mm) para ser ingerido por vía oral (EMA, 2011), conservando la proporción más adecuada de goma Xantana/goma Guar, para mantener una alta fuerza de bioadhesión y al mismo tiempo lograr la liberación sostenida de la vitamina C.

#### **6.4 Peso promedio.**

Enseguida se presentan los resultados obtenidos de la prueba de peso promedio realizadas a las matrices diseñadas.

**Tabla 15.** Resultados de la prueba de peso promedio.

<b>Masa</b>	<b>Promedio (g)</b>
<b>1</b>	1.107
<b>2</b>	1.107
<b>3</b>	1.109
<b>4</b>	1.104
<b>5</b>	1.109
<b>6</b>	1.109
<b>7</b>	1.111
<b>8</b>	1.105
<b>9</b>	1.108
<b>10</b>	1.104
<b>X</b>	1.107±0.055g
<b>Desv.std.</b>	0.002
<b>C.V.</b>	0.181

Como se puede observar en la Tabla 15, el peso entre las tabletas evaluadas, es muy semejante, donde además la baja desviación estándar, demuestra que el proceso de pesado individual, así como el llenado de los punzones para la compresión de cada una de las tabletas, se realizó adecuadamente, sin pérdidas de masa.

Además de acuerdo con la Farmacopea 11<sup>a</sup> ed. (Fig. 38) las matrices cumplen con la prueba de variación de masa, pues ninguna de las tabletas excede el 5% del peso promedio.

<b>Peso promedio de las tabletas, miligramos.</b>	<b>Diferencia porcentual</b>
<b>130 o menos</b>	<b>10</b>
<b>De 130 a 324</b>	<b>7.5</b>
<b>Más de 324</b>	<b>5</b>

**Fig. 38** Tolerancias para la variación de masa de tabletas con o sin recubrimiento (Modificado de FEUM 11<sup>a</sup> ed).

Incluso estos resultados concuerdan con lo reportado en la literatura, la cual indica que el Avicel PH 102, es uno de los grados de Avicel con los que se logra una menor variación de masa (REUS et al. 2006).

## 6.5 Friabilidad y dureza.

A continuación se muestran los resultados de las pruebas para evaluar las propiedades físicas de las matrices hidrofílicas bioadhesivas diseñadas en este proyecto.

### 6.5.1 Friabilidad.

En seguida en la Tabla 16 se muestran los resultados correspondientes a la evaluación de la friabilidad.

**Tabla 16.** Resultados de friabilidad.

<b>Masa inicial</b>	11.1 g
<b>Masa final</b>	10.8 g
<b>Pérdida de masa por friabilidad</b>	2.2 %

### Cálculo realizado.

$$\left(\frac{11.089-10.840}{11.089}\right) \times 100 = 2.2\% \dots\dots\dots \text{Ecuación 9}$$

Las pruebas físicas de friabilidad mostraron que la pérdida de masa corresponde al 2.2%, por lo que según la Farmacopea Mexicana de los Estados Unidos 11 edición, las tabletas no cumplen la prueba; las matrices mostraron un poco de desgaste en los bordes, sin embargo los comprimidos no mostraron astillamiento ni fractura, por lo que se consideró pertinente utilizar esta formulación para desarrollar este proyecto y realizar el resto de las pruebas; cabe mencionar que para resolver el problema friabilidad, se consideró aumentar la cantidad de Avicel PH 102 para

incrementar la dureza, no obstante este cambio ocasionó un incremento considerable en el tamaño de las matrices, lo que no las hacía convenientes para su consumo por vía oral. Para disminuir la friabilidad de las matrices, se plantea aumentar el diámetro de los punzones con que se realiza la compresión, de este modo aumentara la fuerza aplicada por unidad de área sobre la matriz, lo que haría las matrices más duras. Además se propone cambiar el diluyente, por otro excipiente que incremente la dureza de las matrices, por ejemplo una mezcla de Avicel, que incluya PH 101 y 102, en una relación 8:2, pues se ha reportado que esta mezcla incrementa considerablemente la dureza de las tabletas (REUS et al 2006).

### 6.5.2 Dureza.

Enseguida en la tabla 17 se muestran los resultados obtenidos de la prueba de dureza.

**Tabla 17.** Resultados de la prueba de dureza.

Tableta	Dureza
1	11.2
2	10.2
3	10.2
4	10.0
5	10.1
6	10.2
7	10.1
8	10.1
9	10.0
10	10.0
<b>Promedio</b>	10.2
<b>Desv. std</b>	0.3
<b>C.V.</b>	3.2



**Fig.39.** Determinación de la dureza de las matrices

La dureza es definida como la fuerza requerida para romper una tableta al aplicar compresión diametral (COX SHAYNE 2008). En general las matrices deben ser lo suficientemente duras como para resistir el proceso de acondicionamiento, para asegurar la integridad de las mismas. Las tabletas fabricadas en este proyecto

tuvieron una dureza promedio de  $10.2 \pm 0.4$  Kp, que es una dureza apta para este tipo de formulaciones, pues permite la rápida hidratación de la matriz hidrofílica, controlando velozmente la liberación del principio activo en el tracto digestivo y a su vez permitiendo la adhesión del comprimido en el tejido mucoso.

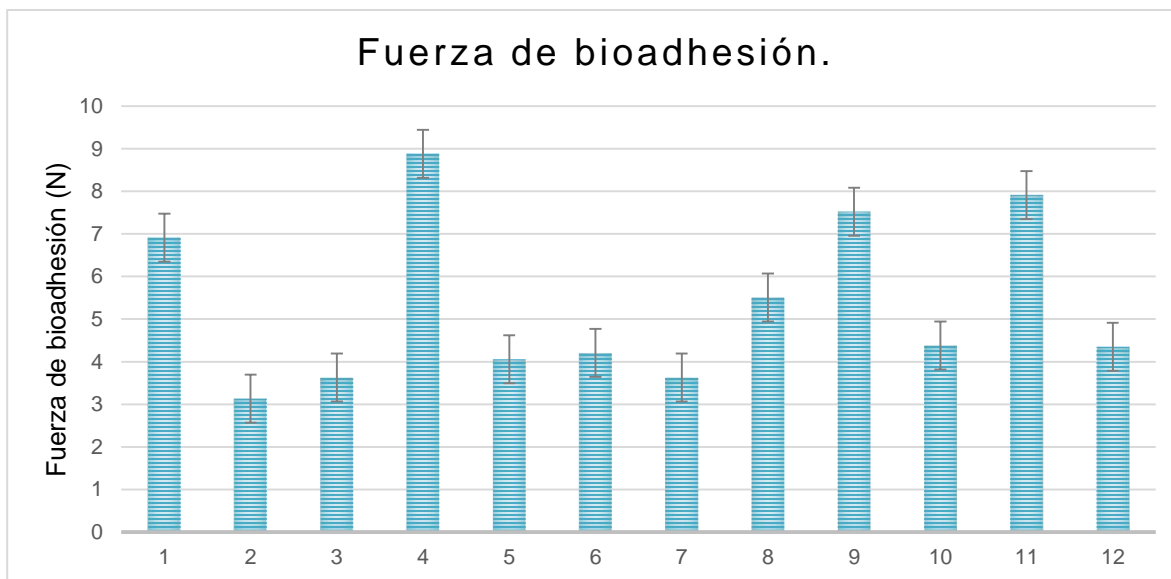
Sin embargo son diversos los factores que afectan la dureza de una forma farmacéutica sólida; por ejemplo las características de prensibilidad y compactabilidad de cada excipiente utilizado y el proceso de compresión durante la fabricación; en este último hay otros mecanismos involucrados que inician cuando la porosidad del polvo se reduce gradualmente, las partículas están tan apretadas que no hay más espacio entre ellas, la proximidad íntima crea estrés en los puntos de contacto interparticulares (COX SHAYNE 2008). Una vez formado el contacto estrecho entre las partículas del polvo, se deformarán plásticamente bajo la carga aplicada. La deformación de las partículas se caracterizará por una fragmentación elástica, plástica, o una combinación de estos fenómenos, que dependerá de la velocidad, la magnitud y la duración de la carga externa aplicada, del estrés inducido localmente. Así mismo, la variación de la dureza del comprimido está íntimamente relacionada con la variación de peso, pues está influenciada por variables de compresión, como el tiempo de permanencia y el espesor de la tableta (COX SHAYNE 2008), de este modo al observar los resultados de dureza (tabla 16) , en la que no hubo una variación significativa entre las matrices analizadas y de acuerdo a los resultados obtenidos en la prueba de peso promedio, en la que ninguna de las matrices evaluadas sobrepasó el  $\pm 5\%$  de peso promedio podemos constatar que estos resultados son consistentes entre sí y a su vez con lo dispuesto en la literatura, por lo que se puede decir que el adecuado control del proceso de compresión reduce una posible variación de peso (COX SHAYNE 2008).

## **6.6 Fuerza de bioadhesión por masa agregada.**

En la Tabla 18 se muestran los resultados correspondientes a la evaluación de la fuerza de bioadhesión por masa agregada.

**Tabla 18.** Resultados de la prueba de fuerza de bioadhesión.

Tableta	Tiempo de desprendimiento (min)	Masa acumulada (g)	Fuerza de bioadhesión (N)
1	13.35	70.48	6.91
2	10.3	31.86	3.13
3	9.04	37.03	3.63
4	18.3	90.49	8.88
5	9.3	41.37	4.06
6	10.34	42.92	4.21
7	8.28	37.03	3.63
8	13.28	56.19	5.51
9	15.39	76.64	7.52
10	10.32	44.67	4.38
11	17.21	80.60	7.91
12	10.47	44.30	4.35
<b>Promedio</b>	12.13	54.46	5.34
<b>Desv. Est</b>	3.07	18.30	1.70



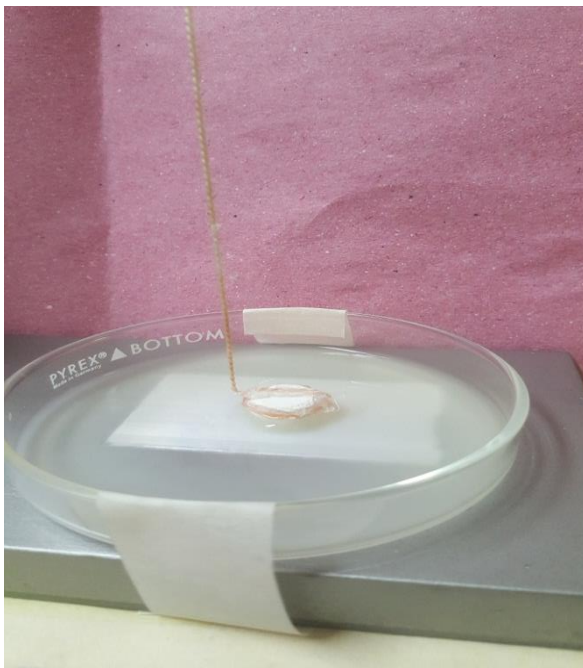
**Gráfica 2.** Fuerza de bioadhesión por masa agregada.

### Ejemplo de cálculo

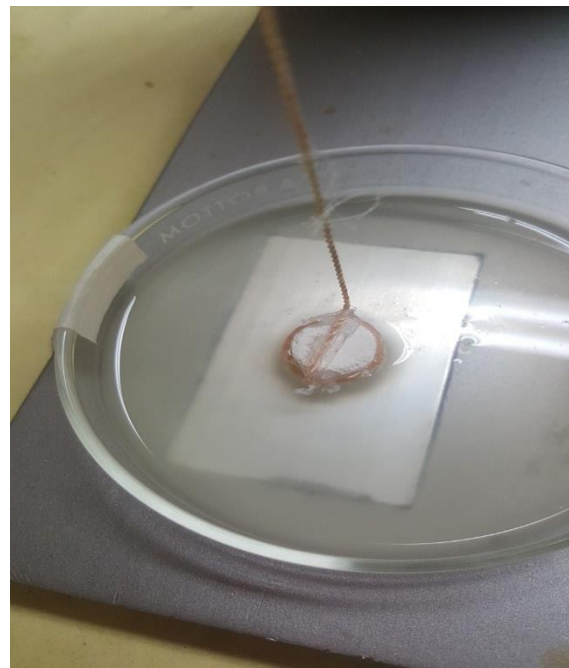
$$\text{Fuerza de adhesión} = \frac{(\text{fuerza de mucoadhesión})(9.81 \frac{\text{kg}\cdot\text{m}}{\text{s}^2})}{100} \dots\dots\dots \text{Ecuación 10}$$



**Fig. 40.** Imagen de la prueba de bioadhesión



**Fig. 41.** Matriz de vitamina C, adherida a una caja Petri, con mucina.



**Fig. 42.** Matriz de vitamina C, adherida a una caja Petri, con mucina, sujeta un hilo.



La mucoadhesión es la adhesión de un material polimérico a una membrana mucosa del cuerpo. Para que ocurra el proceso de bioadhesión, primero, el polímero se humedece y se hincha. Luego, se crean enlaces no covalentes dentro de la interfaz mucosa-polímero. Posteriormente, las cadenas de polímeros y proteínas se interpenetran y se entrelazan para formar enlaces no covalentes y covalentes adicionales (COOK, et al. 2017). Como se puede ver la mucoadhesión ocurre debido a un grupo de interacciones fisicoquímicas entre el material polimérico y el ambiente de la mucosa. Las propiedades del entorno, como el pH y la velocidad de flujo de la secreción de la mucosa, determinarán las interacciones polímero-mucina. Generalmente, hay dos etapas que se consideran esenciales para establecer la mucoadhesión. En primer lugar, se requiere el contacto íntimo inicial entre el material polimérico y la superficie de la mucosa. En segundo lugar, puede seguir el tiempo de contacto, que refuerza la unión mucoadhesiva (COOK, et al. 2017).

El grado de mucoadhesión que ejercerá un material polimérico particular depende de diversos factores que incluyen el tamaño y las propiedades fisicoquímicas del polímero y el entorno en el que residirá. Las características del polímero, como el peso molecular y la viscosidad en solución, muestran una correlación positiva con la fuerza mucoadhesiva (COOK, et al. 2017).

La función de los polímeros bioadhesivos en una formulación es lograr una permanencia del sistema matricial dentro del tracto digestivo por un periodo prolongado, debido a que la retención de un fármaco en la superficie de la mucosa permite una absorción mejorada del fármaco en el sitio previsto de administración, gracias a los tiempos más largos durante los cuales puede producirse la captación a través del tejido (COOK, et al 2015), en este caso de vitamina C. Además de asegurar la permanencia del sistema de liberación sostenida dentro del organismo, el tiempo suficiente como para que ocurra la liberación completa de la vitamina C.

Para evaluar la propiedad mucoadhesiva de nuestros sistemas de liberación prolongada, se estudiaron 12 de las matrices diseñadas en este proyecto, las cuales se sometieron a una prueba de fuerza de bioadhesión por masa agregada, para

medir la fuerza de mucoadhesión de dichos sistemas (Gráfica 2). Como resultado de esta evaluación se obtuvo que la fuerza de bioadhesión en promedio fue de 5.3429 N (Tabla 18). Este resultado, es la suma de las diferentes interacciones entre el polímero y la mucosa, y de las características propias de cada uno de los polímeros que constituyen estas matrices (goma Xantana y goma Guar). El hecho de que nuestro sistema este conformado por polímeros de alto peso molecular y que a su vez posea una buena fuerza de bioadhesión, concuerda con las observaciones realizadas por COOK et al. 2017, quienes señalan que el grado de mucoadhesión que ejercerá un material polimérico particular depende de diversos factores que incluyen el tamaño y las propiedades fisicoquímicas del polímero, además mencionan que dentro las características más importantes de los polímeros, que muestran una correlación positiva con la fuerza mucoadhesiva, se encuentran, el alto peso molecular y la flexibilidad de las cadenas poliméricas, pues esto influye en la cantidad de enlaces formados al inicio de la mucoadhesión, puesto que a mayor flexibilidad, ocurre una mejor difusión del polímero en la red de moco y, en consecuencia serán más las interacciones entre el polímero y los grupos hidroxilo de oligosacáridos de mucina formando enlaces de hidrógeno, los cuales son esenciales para la mucoadhesión (COOK et al. 2017). Por lo tanto estos resultados no solo demuestran que el alto peso molecular de los polímeros utilizados en la formulación juega un rol importante en el proceso de mucoadhesión, sino que además son indicativos de la gran flexibilidad, que poseen las cadenas poliméricas de los mismos.

Desafortunadamente hasta el momento no se han reportado escalas a través de las cuales se puedan interpretar los resultados obtenidos a partir de los diferentes estudios existentes para evaluar la fuerza de mucoadhesión, sin embargo un indicativo de qué tan buena es la fuerza de mucoadhesión, es el tipo de ruptura que ocurre entre la mucosa y la matriz, cuando estas son separadas. Es decir para las tabletas que demuestran desprendimiento interfacial, la cohesión entre las partículas sólidas dentro de la tableta es más alta que la adhesividad con la superficie de la mucosa, mientras que para las tabletas que demuestran una ruptura por escisión (fractura del comprimido), la integridad de la tableta no se puede

preservar durante las pruebas de adhesión porque las fuerzas adhesivas con la mucosa son mucho más altas que la cohesión de la tableta (SHAKWEH et al. 2007). En nuestro sistema, la ruptura entre la superficie con mucina y la matriz, se dio por escisión, lo que indica que el grado de adhesión de nuestro sistema es fuerte. Esta es una situación deseada, porque generalmente se acepta que la unión total de un buen adhesivo debe ser tan fuerte como la fuerza interna de la matriz (COOK et al. 2015).

Otro factor importante de considerar para una mucoadhesión óptima es la concentración de polímeros empleada en la formulación, puesto que si la concentración es demasiado baja, la interacción entre el polímero y la mucina es inestable, mientras que una concentración demasiado alta dará como resultado que la red del polímero sea impermeable al disolvente, lo que resulta en una falta de cadenas poliméricas, debido a su estructura muy enrollada y compacta, esto demuestra además, que la hidratación de las cadenas de polímero dentro de la capa de moco está influenciada en gran medida por la concentración de polímero (COOK, et al. 2017).

La goma Guar cumple la función de ser el polímero mucoadhesivo; en esta formulación, se ha encontrado que la goma Guar mejora la mucoadhesión de las formulaciones sólidas cuando está mezclada con otros polímeros mucoadhesivos y que a pesar de que la goma Guar varía desde ser un mucoadhesivo relativamente pobre hasta exhibir una buena mucoadhesión (KRISHNA, et al. 2014), el hecho de haberla integrado en la matriz, junto con un polímero altamente hidrofílico, permitió que la fuerza de mucoadhesión fuera óptima.

Además de la goma Guar, el segundo polímero empleado en el diseño de las matrices, fue la goma Xantana, el cual fue crucial para el éxito de la bioadhesión de las matrices, pues su capacidad de hinchamiento no solo aportó al sistema la capacidad para lograr una liberación sostenida, sino que además ha sido demostrado que debido a sus fuertes propiedades de hinchamiento, produce una adecuada adhesión a membranas biológicas (CALUM et al. 2004).

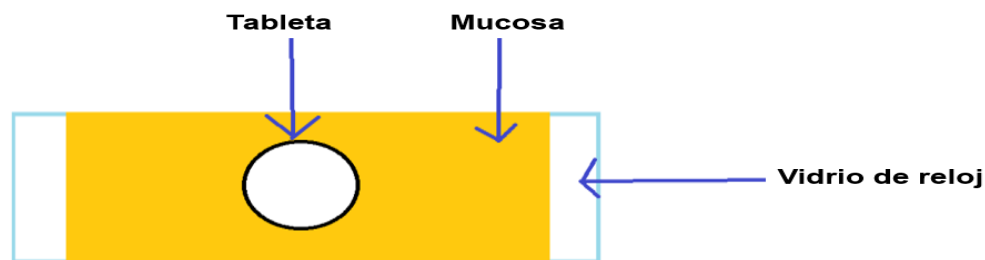
Aunado a lo anterior, se han publicado estudios en los que se ha comparado la fuerza de mucoadhesión de diversos polímeros naturales y como resultado se ha establecido que las fuerzas de mucoadhesión superiores a 3 N son consideradas como un óptimo grado de mucoadhesión, pues asegura la permanencia del sistema en su sitio de unión por un periodo prolongado, a pesar de los diversos factores que puedan afectar la bioadhesión, como los movimientos peristálticos, el bolo alimenticio, etc. (MANSURI et al 2016). Es por lo anterior que se puede considerar que las matrices formuladas en este trabajo cumplen con características adecuadas de bioadhesión para mantenerse unidas a la mucosa gástrica y de este modo suministrar Vitamina C por un periodo prolongado de tiempo. Lo anterior estuvo favorecido por la gran tasa de hinchamiento proporcionada no solo por la goma Guar, sino por la goma Xantana.

## 6.7 Prueba de tiempo de bioadhesión.

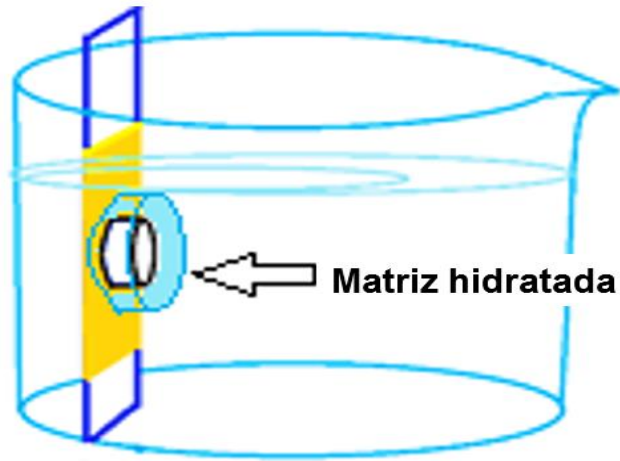
El experimento se realizó por triplicado y todas las tabletas permanecieron adheridas al intestino de pollo por 24 horas.

Al finalizar las 24 horas de prueba el diámetro de las matrices hinchadas en promedio fue de 2.5cm, mientras que el diámetro del núcleo sólido en promedio fue de 0.5 cm. Cabe señalar que al momento de separar la matriz de la mucosa, el desprendimiento ocurrió por fractura de la matriz. Estos resultados son consistentes con la prueba de evaluación de la bioadhesión por masa agregada, pues el tiempo prolongado de permanencia, también es un indicador de alta fuerza de bioadhesión.

Esta prueba nos da un mejor acercamiento al comportamiento de la matriz dentro del tracto digestivo, pues se realizó sobre una membrana mucosa.



**Fig.43.** Matriz de vitamina C adherida a intestino de pollo.



**Fig.44.** Matriz de vitamina C, minutos antes de terminar la prueba de tiempo de bioadhesión.

De acuerdo a los resultados, de esta prueba, las tabletas cumplen el objetivo de mantenerse adheridas a una mucosa por un periodo mínimo de 24 horas, pues además se observó que transcurrido este tiempo las matrices seguían adheridas al tejido mucoso, por lo que tuvieron que ser desprendidas del mismo, esto ocurrió en todos los experimentos, lo anterior se atribuye a que las matrices aún conservaban un núcleo sólido sin gelificar; además la separación de la matriz de la mucosa se dio por fractura de la matriz, esto demuestra que se llevó a cabo una bioadhesión eficiente entre las cadenas de goma Guar, por una estrecha interpenetración de las cadenas entre la mucosa y las cadenas poliméricas de la matriz, así como por la formación de una gran cantidad de interacciones no covalentes, esta prueba demuestra una vez más la gran flexibilidad de las cadenas de goma Xantana y Guar para interactuar con las cadenas del tejido mucoso. Lo anterior puede ser explicado con la teoría de deshidratación que describe que el movimiento del agua desde una membrana mucosa a la forma de dosificación sólida que contiene un polímero hidrófilo, es decir, una vez en contacto con la mucosa húmeda, la forma de dosificación deshidratará rápidamente la superficie y se producirá la adhesión (COOK et al. 2017). Sin embargo otra teoría que explica los resultados obtenidos es la teoría de la adsorción, esta considera las interacciones entre la superficie de la mucosa y el polímero; incluyendo fuerzas de Van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas. Es probable que estos enlaces no

covalentes formen la mayoría de las interacciones debido a las propiedades químicas del polímero (COOK et al. 2017) y la mucina.

No obstante lo anterior puede ser explicado por más de una teoría, puesto que el fenómeno total de mucoadhesión probablemente sea un resultado combinado de todos los fenómenos considerados por las diferentes teorías(SAURÍ et al. 2017).

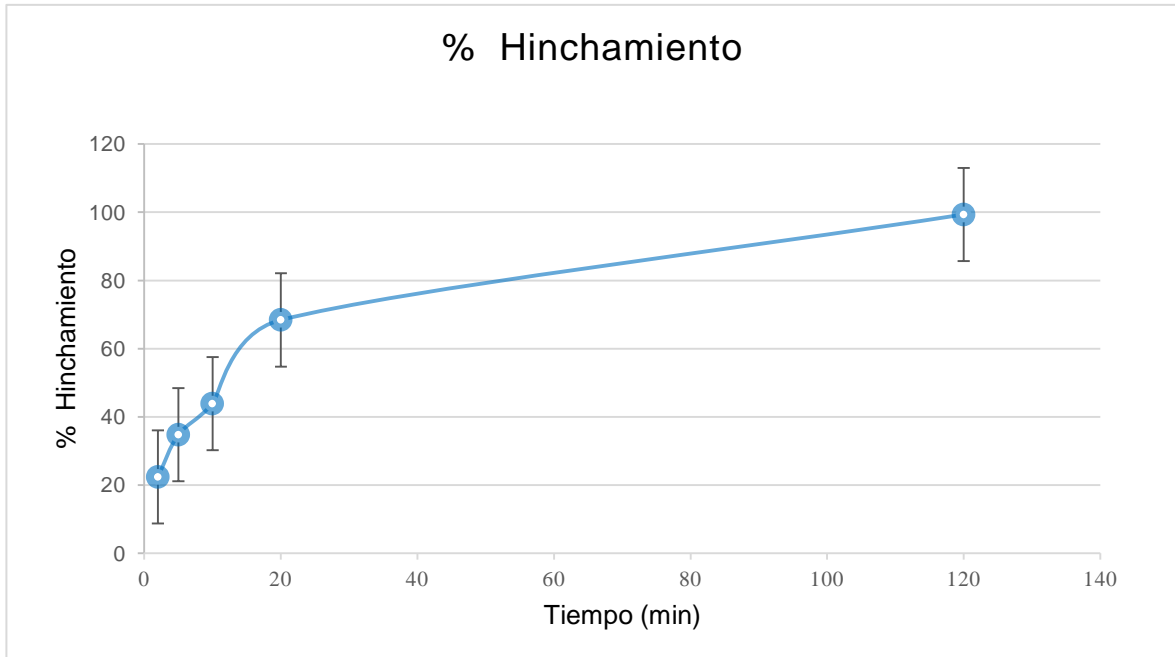
Un factor que fue crucial en la efectividad de la bioadhesión fue que tanto la goma Xantana y la goma Guar son polímeros altamente hidrofílicos, y tienen una alta capacidad de hinchamiento, ya que si bien las interacciones de contacto interfacial y de enlace químico son necesarias para las etapas iniciales de la bioadhesión, la interpenetración o interdifusión entre las moléculas de las dos superficies de contacto mantendrá la unión adhesiva. El proceso de interpenetración implica la movilidad de las cadenas individuales y su enmarañamiento en la membrana biológica opuesta, por lo tanto una alta capacidad de hinchamiento para un polímero implica que tiene una mayor movilidad de la cadena y una mayor tendencia a la interpenetración (PALACIO et al. 2012).

## 6.8 Prueba de hinchamiento.

Enseguida se muestran los resultados promedio obtenidos de la evaluación de las propiedades de hinchamiento de las matrices hidrofílicas diseñadas, luego de realizar cada experimento por triplicado.

**Tabla 19.** Resultados promedio de la prueba de hinchamiento.

Tableta	Tiempo (min)	Masa inicial (mg)	Masa final (mg)	Masa perdida por erosión (mg)	Masa final real (mg)	% Hinchamiento
1	2	1107	1271	84.0	1355.0	22.4 ± 0.6
2	5	1104	1377	110.9	1487.9	34.8 ± 0.5
3	10	1107	1471	121.7	1592.7	43.9 ± 1.1
4	20	1107	1706	158.4	1864.4	68.4 ± 1.3
5	120	1107	1967	239.8	2206.8	99.3±1.9

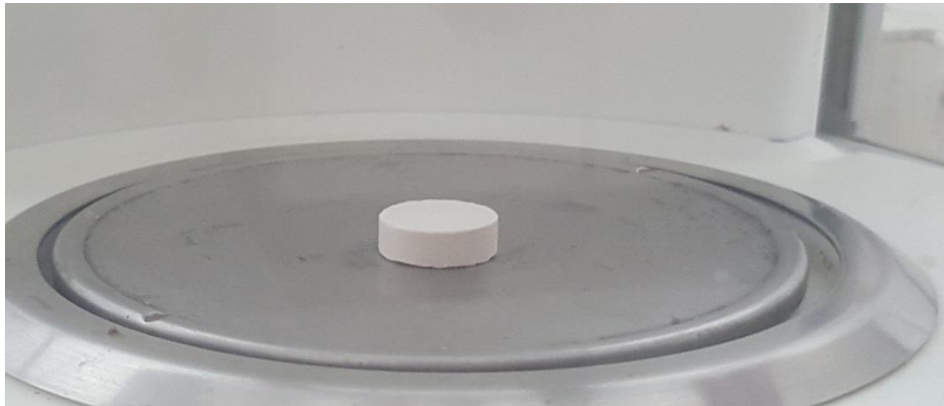


**Gráfica 3.** Porcentaje de hinchamiento con el transcurso del tiempo.

Como se puede observar en la gráfica anterior, el proceso de hinchamiento ocurre de manera rápida durante los primeros minutos, y aunque la velocidad de absorción de agua disminuye con el tiempo, la tasa de hidratación continúa siendo alta pues al final de la prueba, el grado de hinchamiento es de 99.3%

**Ejemplo de cálculo**

$$\text{Hinchamiento}(\%) = \frac{W_1 - W_0}{W_0} * 100 \dots\dots\dots \text{Ecuación 12}$$



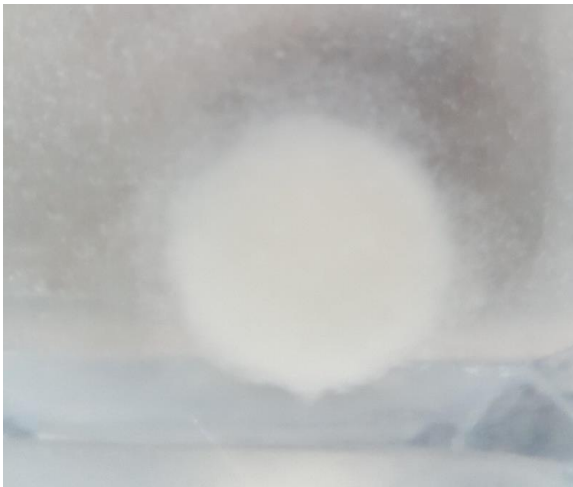
**Fig. 45.** Matriz seca.



**Fig.46.** Prueba de hinchamiento, matrices a los 2 minutos de prueba.



**Fig.47.** Matrices después de 2 minutos de prueba.



**Fig.48.** Prueba de hinchamiento, matrices a los 5 minutos de prueba.



**Fig.49.** Matrices después de 5 minutos de prueba.



**Fig.50.** Prueba de hinchamiento, matrices a los 10 minutos de prueba.



**Fig.51.** Matrices después de 10 minutos de prueba.





**Fig.52.** Prueba de hinchamiento, matrices a los 20 minutos de prueba.



**Fig.53.** Matrices después de 20 minutos de prueba.



**Fig.54.** Prueba de hinchamiento, matrices a los 120 minutos de prueba.



**Fig.55.** Matrices después de 120 minutos de prueba.



**Fig.56.** Matriz después de 120 minutos de prueba.

La rápida hidratación de las matrices diseñadas, fue el resultado de la disminución de la temperatura de transición vítrea, a una por debajo de la temperatura experimental, lo que permitió que la goma Xantana pasara de un estado vítreo a un estado gomoso, en donde sus cadenas poseen una gran flexibilidad y libertad de movimiento al estar en el medio de disolución.

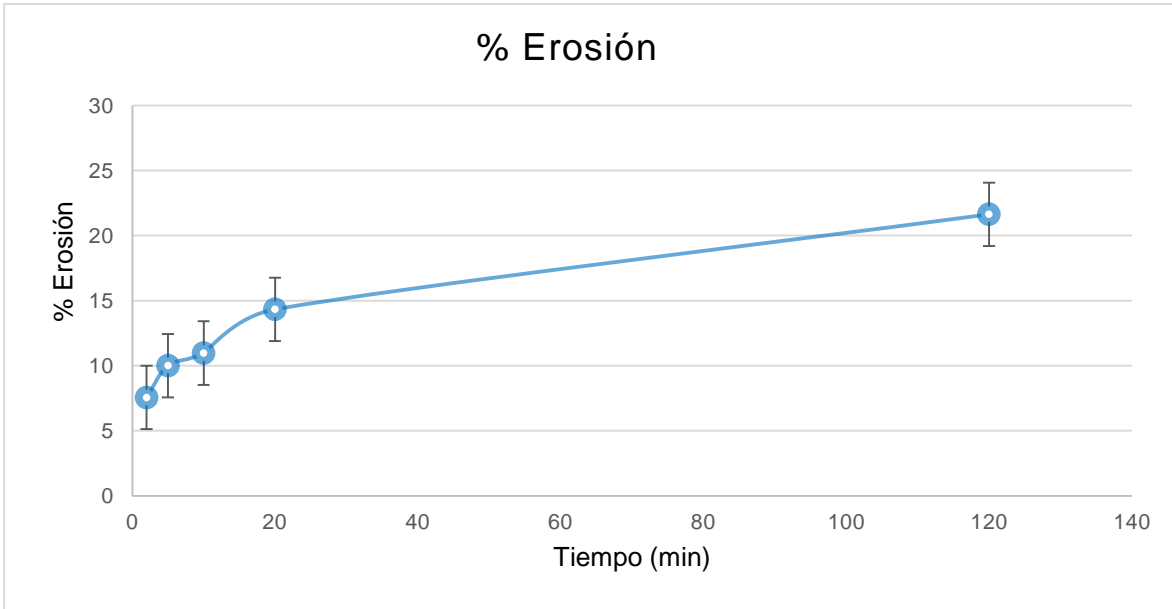
Aunado a esto, como se observó anteriormente, el sistema presentó una bioadhesión estable y un alto grado de hinchamiento; esto significa que la proporción elegida para el diseño de las matrices fue la adecuada, ya que se requiere un buen grado de hinchamiento para que el polímero se expanda y forme una red con el moco para formar una unión adhesiva fuerte (COOK et al. 2015).

## 6.9 Prueba de erosión.

A continuación en la Tabla 20 se muestran los resultados obtenidos de la evaluación de la erosión de las matrices diseñadas.

**Tabla 20.** Resultados de la prueba de erosión.

Tableta	Tiempo (min)	Masa inicial promedio (mg)	Masa final promedio (mg)	% de Erosión
1	2	1107	1023	7.6 ± 0.7
2	5	1104	993.1	10.0 ± 0.7
3	10	1107	985.3	11.0 ± 1.4
4	20	1107	948.6	14.3 ± 0.6
5	120	1107	867.2	21.6 ± 2.7



**Gráfica 4.** Porcentaje de erosión de las matrices con el transcurso del tiempo.

**Ejemplo de cálculo**

Erosión(%) =  $\frac{W_0 - W_2}{W_0} * 100$ .....**Ecuación 13**



**Fig.57.** Prueba de erosión, matrices secas luego de 2 minutos de prueba.



**Fig.58.** Prueba de erosión, matrices secas luego de 5 minutos de prueba.



**Fig.59.** Prueba de erosión, matrices secas luego de 10 minutos de prueba.



**Fig.60.** Prueba de erosión, matrices secas luego de 20 minutos de prueba.



**Fig.61.** Prueba de erosión, matrices secas luego de 120 minutos de prueba.

El proceso de entrada de agua al interior de la matriz, provocó un relajamiento gradual de las cadenas de goma Xantana y de goma Guar hasta que las cadenas más superficiales perdieron consistencia y se separaron de la matriz, esto se traduce en el fenómeno de erosión, lo cual resultó al final de los 120 minutos de prueba en una pérdida de peso equivalente al 21.6%, esto representa una baja tasa de erosión, considerando además que la masa perdida durante la prueba no solo corresponde a las cadenas de polímero que se separaron de la matriz sino también al Avicel PH 102, que se liberó de la matriz, cuando las cadenas de los polímeros se elongaron.

Los resultados de estas pruebas tienen su fundamento en el alto peso molecular, tanto de la goma Xantana como de la goma Guar puesto que cuanto mayor es el

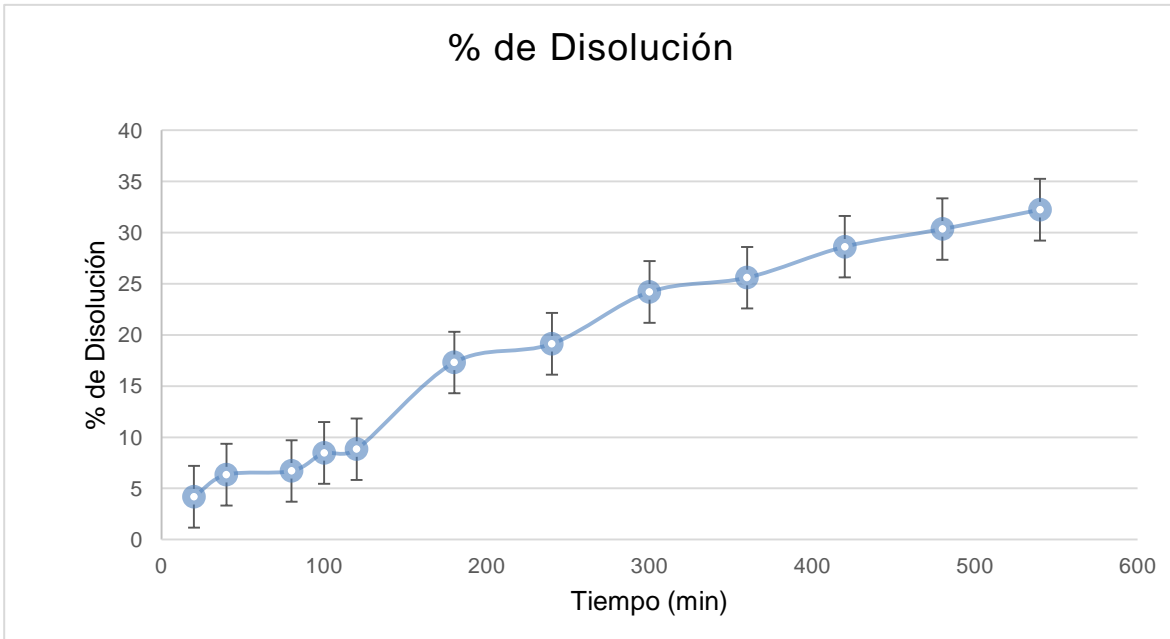
peso molecular de los polímeros, mayor es el grado de hinchamiento y menor su capacidad de erosión. Además se sabe que la goma Xantana posee grupos funcionales hidrofílicos –OH y –COOH, por lo que sus cadenas interactúan con las moléculas de agua provocando un desenrollamiento de su estructura helicoidal (una conformación inicial ordenada) para dar lugar a una espiral aleatoria. Aunado a esto, la presencia de goma Guar incrementa la viscosidad de la capa de gel formada por la hidratación de la matriz, lo que al mismo tiempo reduce el grado de erosión.

## 6.10 Prueba de disolución.

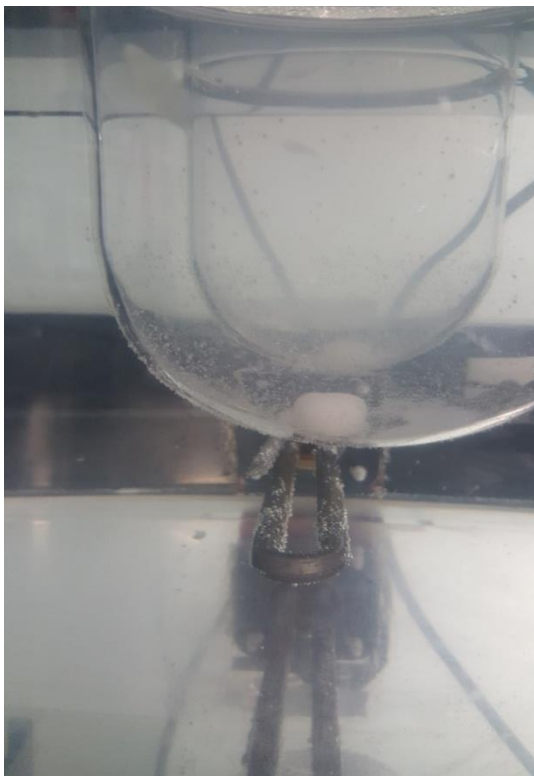
En seguida se presenta el perfil de disolución, de las matrices diseñadas en este trabajo. Los datos mostrados corresponden al promedio de disolución de los 6 vasos.

**Tabla 21.** Resultados de la prueba de la prueba de disolución.

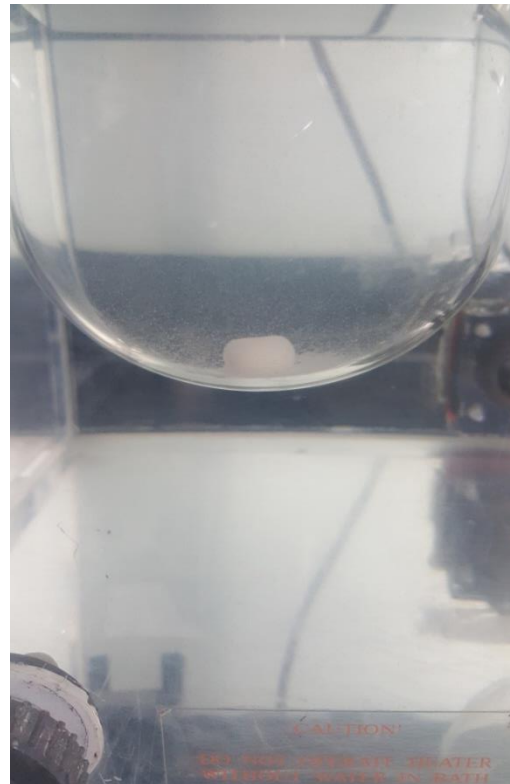
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	PROMEDIO	CV
Tiempo (min)	%dis	%dis	%dis	%dis	%dis	%dis	% DIS	
20	2.26	3.94	3.06	6.55	5.81	3.47	4.18±1.51	0.36
40	5.68	6.32	4.25	8.61	7.54	5.62	6.34±1.40	0.22
80	4.45	6.71	5.41	9.60	8.36	5.68	6.70±1.77	0.27
100	7.13	9.12	7.73	9.97	9.41	7.45	8.47±1.07	0.13
120	7.63	9.04	8.47	9.89	10.55	7.43	8.84±1.13	0.13
180	15.86	18.47	15.76	20.14	18.43	15.20	17.31±1.80	0.10
240	18.43	20.86	20.34	23.21	19.18	12.78	19.14±3.21	0.17
300	23.77	25.53	22.29	27.33	24.38	21.92	24.20±1.85	0.08
360	24.49	27.74	22.11	30.28	25.61	23.38	25.60±2.73	0.11
420	26.58	30.43	29.55	29.73	29.97	25.52	28.63±1.86	0.07
480	29.01	33.00	28.97	34.55	28.72	27.85	30.35±2.49	0.08
540	28.67	33.84	32.88	36.55	32.07	29.47	32.25±2.64	0.08



**Gráfica 5.** Perfil de disolución de la Vitamina C a partir de las matrices hidrofílicas bioadhesivas.



**Fig.62** Matriz hidrofílica dentro de un vaso de disolución.



**Fig.63.** Matriz hidrofílica dentro de un vaso de disolución.





**Fig.64** Matriz hidrofílica dentro de un vaso de disolución.

En las pruebas se observó que ocurre un hinchamiento inmediato de la matriz cuando ésta entra en contacto con el agua, por lo que a pesar de que el Ácido ascórbico es un fármaco altamente soluble, gracias a la facilidad de hidratación de la goma Xantana, cuando la matriz entra en contacto con el medio de disolución, no se observa un efecto burst, que consiste en la liberación abrupta de cierta cantidad de principio activo, para después mantenerse la liberación a una velocidad constante. Incluso la velocidad de liberación fue lenta, pues tras 9 horas de prueba, el porcentaje de liberación fue solo del 32%.

Posteriormente los datos obtenidos de la prueba de disolución fueron evaluados utilizando varios modelos matemáticos de liberación. El modelo de Korsmeyer–Peppas (**ecuación 14**) fue el de mayor ajuste para la liberación de este sistema.

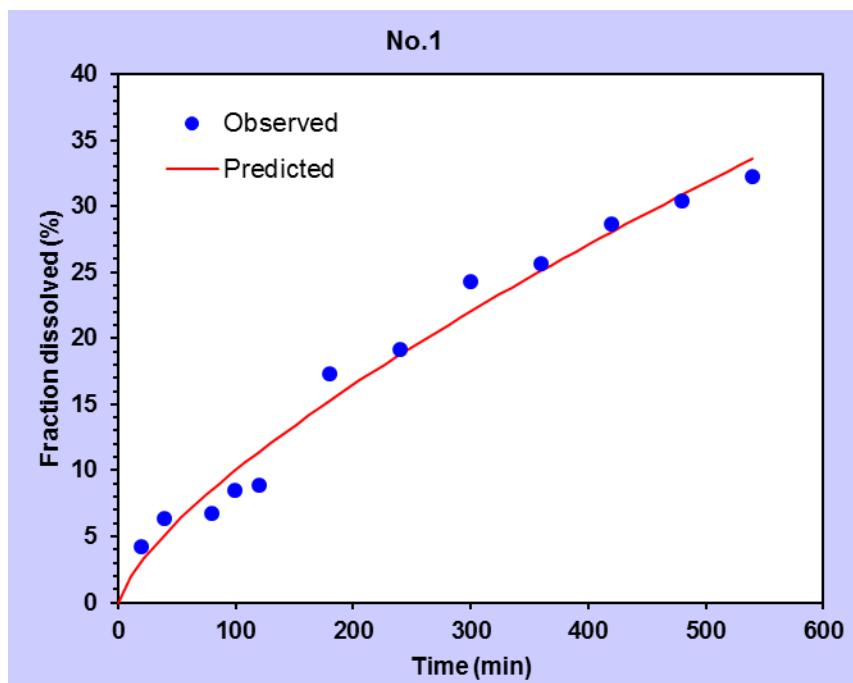
$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_p t^n \dots\dots\dots \text{Ecuación 14}$$

Donde  $\frac{M_t}{M_\infty}$  es la fracción de fármaco liberado, t es el tiempo,  $K_p$  es una constante cinética que incorpora características estructurales y geométricas de las tabletas y n es el exponente difusional indicativo del mecanismo de liberación.

Los parámetros obtenidos de este ajuste se muestran a continuación:

**Tabla 22.** Parámetros resultantes del ajuste al modelo de Korsmeyer-Peppas.

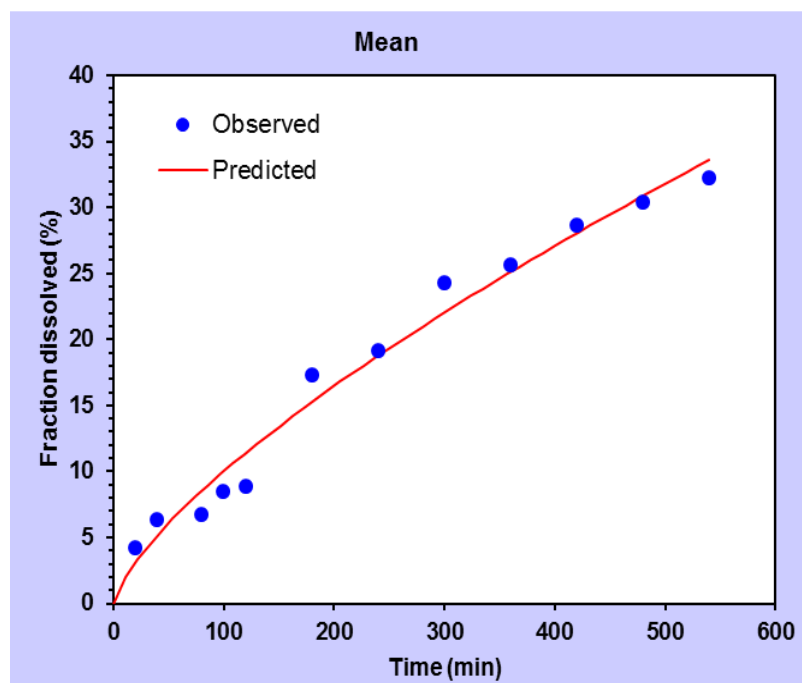
Goodness of Fit	
Parameter	No.1
N_observed	12
DF	10
R_obs-pre	0.9889
Rsqr	0.9779
Rsqr_adj	0.9757
MSE	2.6419
MSE_root	1.6254
Weighting	1
SS	26.4191
WSS	26.4191
AIC	43.2891
MSC	3.4782



**Gráfica 6.** Perfil de disolución resultdo del ajuste al modelo de Korsmeyer-Peppas.

**Tabla 23.** Parámetros resultantes del ajuste al modelo de Korsmeyer-Peppas.

Best-fit Values		
Parameter	No.1	Mean
kKP	0.368	0.368
N	0.718	0.718



**Gráfica 7.** Perfil de disolución resultdo del ajuste al modelo de Korsmeyer-Peppas.



El modelo de Korsmeyer-Peppas, describe la liberación a partir de un sistema hidrofílico cilíndrico y además contempla diferentes factores involucrados, tales como el hinchamiento y la erosión del polímero, así como la disolución y difusión del principio activo. El modelo de Korsmeyer-Peppas mostró una linealidad de  $R^2 = 0.9779$  y una pendiente  $m=0.368$ , lo que indica que el mecanismo de liberación del fármaco a partir de los comprimidos se obtuvo por difusión controlada, además según este modelo se obtuvo el parámetro  $n=0.79$  lo que de acuerdo a la figura 65, significa que el proceso de liberación del Ácido ascórbico a través de la matriz fue por un mecanismo no fickiano, esto significa que la tasa de difusión del fármaco y de relajación/erosión del polímero son del mismo orden de magnitud lo que quiere decir que estos procesos ocurren simultáneamente, por lo que ninguno de los dos mecanismos impera en la liberación de la vitamina C. Sin embargo cabe resaltar que la cinética de liberación pudo estar afectada debido a la reducción de aproximadamente 30% del total de la superficie de contacto entre la matriz y el medio de disolución, a causa de la adhesión de la matriz a la base del vaso de disolución, al inicio de la prueba, lo que impidió la liberación del Ácido ascórbico a través de una de las caras de la tableta.

**Tabla 24.** Interpretación del valor  $n$ , de acuerdo al modelo de Korsmeyer –Peppas (KHAZAE, Ardeshi; et al. 2015).

Exponente $n$	Mecanismo de liberación del fármaco
$n \leq 0.45$	Difusión fickiana (difusión caso I)
$0.45 < n < 0.89$	Difusión(no fickiana) anómala
<b>0.89</b>	Liberación de orden cero (transporte caso II)
$n > 0.89$	Transporte súper caso II

Los resultados de las pruebas de hinchamiento concuerdan con los resultados de la prueba de disolución, pues contrario a lo esperado, aunque el rápido incremento en la capa de gel aumenta significativamente la superficie de contacto entre la matriz

y el medio de disolución para una mayor liberación de Ácido ascórbico, el paso de las moléculas de fármaco a través de las cadenas hidratadas de goma Xantana y goma Guar es más difícil a medida que incrementa la longitud de la capa de gel, por lo tanto la velocidad de liberación de Vitamina C es cada vez más lenta. Así mismo los mecanismos de hinchamiento y difusión son dos procesos que ocurrieron simultáneamente en la formulación desarrollada en este proyecto y que contribuyeron en la lenta liberación de Vitamina C, gracias a la elevada tasa de absorción de agua y el bajo porcentaje de erosión, lo que mantuvo por un periodo mayor la capa de gel.

Con estos resultados podemos ver que las matrices diseñadas en este proyecto, cumplen con las características de hinchamiento y bioadhesión adecuadas para suministrar vitamina C por un periodo prolongado, y a una velocidad adecuada, siendo así una buena alternativa para ser empleadas como auxiliares en el tratamiento del trastorno de la ansiedad.

## 7. CONCLUSIONES

- Luego de probar 6 formulaciones diferentes, los excipientes seleccionados fueron Avicel PH 102, estearato de Magnesio, goma Xantana y goma Guar.
- La formulación elegida consistió en 700mg de ácido ascórbico, 100 mg de goma Xantana, 100 mg de goma Guar, 195 mg de Avicel PH 102 y 8.8 mg de estearato de Magnesio, para formar matrices de 1103.8 mg.
- Las matrices fabricadas poseen un peso promedio de  $1107.03 \pm 0.055\%$ , dureza de  $10.2 \pm 0.4$  Kp y friabilidad igual al 2.2%.
- Las matrices no cumplen con las características de friabilidad establecidas por la FEUM 11<sup>a</sup> ed. por lo que se sugiere cambiar el diluyente o el diámetro de los punzones para incrementar la dureza de las mismas y de este modo sean adecuadas para resistir el proceso de acondicionamiento.
- Las matrices poseen un porcentaje de hinchamiento del 99.3%, este alto porcentaje de hidratación incrementa el nivel de bioadhesión, al formarse un mayor número de enlaces entre las cadenas poliméricas y la membrana mucosa.
- Las matrices presentan un bajo grado de erosión de 21.6%, lo que corresponde con el bajo nivel de liberación de Vitamina C durante las pruebas de liberación *in vitro*.
- Se pudo comprobar que el sistema diseñado posee un alto grado de bioadhesión, lo que asegura la permanencia del sistema dentro del sistema digestivo, por un periodo mínimo de 24 horas.
- Se liberó un total de 32.25% de fármaco a las 9 horas.
- A partir de las matrices fabricadas se consiguió una liberación sostenida de Vitamina C, un fármaco altamente soluble, manteniendo una cinética de liberación dominada por un mecanismo no fickiano.

## **8. PERSPECTIVAS**

Se espera que el diseño de estas matrices sea considerado para tratar el trastorno de ansiedad en México, como una alternativa, segura y de bajo costo.

Se plantea ampliar los estudios de esta formulación, para obtener datos más precisos, como aumentar el tiempo de la prueba de disolución, o realizar los estudios de bioadhesión con otros aparatos. Además dada la rapidez de hinchamiento y el alto grado de mucoadhesión de las matrices elaboradas, hay cierto riesgo probable de que las matrices se adhieran al tracto gastroesofágico, lo que representaría un problema grave para los pacientes, es por esto que se sugiere un recubrimiento por compresión con una película polimérica, de este modo se asegura la integridad de las matrices diseñadas, lo que no ocurriría durante un proceso de recubrimiento convencional.

Se propone optimizar la formulación a través de un diseño de experimentos para mejorar la resistencia mecánica de las matrices. Además de realizar la evaluación reológica a la mezcla de excipientes para compresión en tableteadoras y determinar sus propiedades de flujo.

Proponemos realizar pruebas biológicas en un modelo adecuado.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- 1) **OMS (2017)** Salud mental 2017. Organización Mundial de la Salud. [http://www.who.int/mental\\_health/es/](http://www.who.int/mental_health/es/)
- 2) **MEDINA, et al, 2003**, MEDINA, Ma elena; BORGES, Guilherme; et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. Salud Mental. 2003. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=58242601>
- 3) **OMS (2016)** La inversión en el tratamiento de la depresión y la ansiedad tiene un rendimiento del 400%. Comunicado de prensa 2016. Washington DC, EE UU. Organización Mundial de la Salud. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/depression-anxiety-treatment/es/>
- 4) **KOCOT, et al. 2017**, KOCOT Joanna; LUCHOWSKA-KOCOT Dorota, Does Vitamin C Influence Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders?. Nutrients 2017 Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537779/>
- 5) **CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL 2016**, Guía de Estudios de bioequivalencia de medicamentos sólidos orales de liberación modificada. Consejo de Salubridad general 2016. Recuperado de <http://www.cofepris.gob.mx/as/documents/registrosanitariomedicamentos/guias/Gu%C3%ADa%20de%20bioequiv%20de%20med%20s%C3%B3lidos%20orales%20de%20liberaci%C3%B3n%20modificada.pdf> )
- 6) **QIU, Y. 2017**, QIU Y; ,LEE, P.I. ; Diseño racional de los sistemas de administración oral de fármacos de liberación modificada. Capítulo 19. Desarrollo de formas de dosificación oral sólida. Teoría y práctica farmacéutica 2ed. 2017 <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/B9780128024478000194>
- 7) **FEUM 11ª ed.** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11ª Edición, 2014 Vol. I.
- 8) **EMA 2014** Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/EWP/280/96, 20 de Noviembre 2014. Recuperado de [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/11/WC500177884.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177884.pdf)
- 9) **PUEBLA, 2014**, PUEBLA, González Ma del Mar.; ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LOS PARÁMETROS TECNOLÓGICOS Y DE FORMULACIÓN SOBRE LA

LIBERACIÓN DE TEOFILINA EN COMPRIMIDOS MATRICIALES LIPÍDICOS.  
Tesis doctoral. Universidad de Granada, Facultad de Farmacia. Granada 2014.  
Recuperado de <https://hera.ugr.es/tesisugr/2145551x.pdf>

- 10) **BAENA, et al. 2006**, BAENA Yolima; ARAGÓN Marcela; et al. Sistemas osmóticos de administración oral. *Farm.* Vol 35 no.2 Bogotá, Diciembre 2006. Recuperado de [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74182006000200004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182006000200004)
- 11) **LE, 2018**, LE Jennifer; Administración de los fármacos, Manual MERCK, Versión para el público general. 2018. Recuperado de <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/f%C3%A1rmacos/administraci%C3%B3n-y-cin%C3%A9tica-de-los-f%C3%A1rmacos/administraci%C3%B3n-de-los-f%C3%A1rmacos>
- 12) **VASCONCELOS, 2014**, VASCONCELOS, de Silva Ingrid Dantas, Preparacao e caracterizacao de blendas formadas por goma Xantana e poli(álcool vinílico) para aplicacao na área de liberacao controlada de fármacos. Universidad de Federal Da Paraíba, Centro de Ciencias de Saúde. 2014. Recuperado de <http://rei2.biblioteca.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/601/1/IDVS22072014.pdf>
- 13) **COSTA, et al. 2004**, COSTA Edda, ARANCIBIA Aquiles, et al. Sistemas Matriciales, *Acta Farm. Bonaerense* 23 (2):259-65 (2004) Recuperado de [http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/2/LAJOP\\_23\\_2\\_6\\_1\\_0PM30H5NDZ.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/2/LAJOP_23_2_6_1_0PM30H5NDZ.pdf)
- 14) **RECIFE, et al. 2017**, RECIFE, Ana Cristina Diniz; EVANGELISTA, Raúl Cesar; Evaluation of retrograded starch as excipient for controlled release matrix tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Vol. 40. Agosto 2017. Recuperado de <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1773224717300059>
- 15) **MADERUELO, et al. 2011**, MADERUELO, Cristina; LANA O, José M.; Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices, *Journal of Controlled Release*, Vol.154, No.1 Agosto 2011, Recuperado de <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0168365911002124>
- 16) **BAENA, et al. 2008**, BAENA, Yolima; SANDOVAL, Plinio A.; et al. Mecanismos generales de cesión de principios activos a partir de marices monolíticas hidrofílicas preparadas con éteres de celulosa. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* Vol 37, 2008. Recuperado de [www.scielo.org.co/pdf/rccqf](http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf)
- 17) **SAURÍ, et al. 2017**, SAURÍ, J.; ZACHARIAH, M.; et al. Formulation and characterization of mucoadhesive controlled release matrix tablets of captopril, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Vol.42, Diciembre 2017.

- Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1773224717300527>
- 18) NOKODCHI, et al. 2012**, NOKODCHI, Alian; RAJA, Shaista; et al. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems , BiolImpacts:BI, Tabriz University of Medical Science 2012. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648939/>
- 19) RODRÍGUEZ, et al. 2000**, RODRÍGUEZ, I.C.; CEREZO, A.; SALEM, I.I.; Sistemas de Liberación Bioadhesivos, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, 1807 Granada. 2000. Recuperado de: [http://farmacia.ugr.es/ars/ars\\_web/ProjectARS/pdf/186.pdf](http://farmacia.ugr.es/ars/ars_web/ProjectARS/pdf/186.pdf)
- 20) Formas Farmacéuticas y Vías de Administración**, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Recuperado de <http://bscw.rediris.es/pub/bscw.cgi/d829269/Formas%20farmac%C3%A9uticas%20y%20v%C3%ADas%20de%20administraci%C3%B3n%20de%20farmaco>s.pdf
- 21) DUCHENE, 1997**, DUCHENE, Dominique , 1997;PONCHEL Gilles; Research paper Bioadhesion of solid oral dosage forms, why and how?', Chritenay Malabry, France March 1997
- 22) MURALEEDHARA, KK; et al. 2013**; MURALEEDHARA, KK; SK Senthil Kumar, S Parthiban, MUCOADHESIVE VAGINAL DRUG DELIVERY SYSEM: A REVIEW ON ADVANCE STATUS, International Journal of Pharmaeutical Research & Analysis, Vol.3. 2013. Reuperado de [www.ijpra.com](http://www.ijpra.com)
- 23) LAMOUDI, et al. 2016**, LAMOUDI, Linda; et al. Swelling, erosion and drug release characteristics of Sodium Diclofenac form heterogeneous matrix tablets. Journal of Drug Delivery Science and Technology, Vol.3 2016, Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1773224715300678>
- 24) MAMANI, 2012**, MAMANI, Crispin Pseidy Luz; Estudio comparativo de pectina e Hidroxipropilmetilcelulosa en la formulación e comprimidos matriciales para la liberación controlada de fármacos hidrosolubles, Tesis de doctoral, Universidad Complutense de Madrid. 2012. Recuperado de <http://eprints.ucm.es/16546/1/T33969.pdf>
- 25) GHORI, et al, 2014**, GHORI, Muhammad U. et al. Simultaneous quantification of drug release and erosion from hypromelose hydrophilic matrices, International

- Journal of Pharmaceutics, Vol. 465, Abril 2014, Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0378517314001215>
- 26) MANSURI, et al. 2016**, MANSURI, Shakir, et al. Lyophilized mucoadhesive dendrimer enclosed matrix tablet for extended oral delivery of albendazole, Vol. 102, Mayo 2016, Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0939641115004300#b0225>
- 27) KUMAR, et al. 2012**, KUMAR, Ashok; AHUJA, Munish, Carboximethyl gum kondagogu: Synthesis, characterization and evaluation as mucoadhesive polymer. Carbohydrate Polymers, Vol. 90, Septiembre 2012, Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0144861712005486>
- 28) GILBERG, et al. 2018**, GILLBERG, Linn; LIU, Minmin; et al. Vitamin C – A new player in regulation of the cancer epigenome. Seminars in Cancer Biology, Vol.51, Agosto 2018, Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0144861712005486>
- 29) CAZONATTO, et al. 2018**, CAZONATTO, Alessandro Galvao; THOMAS, Rafael; et al. Solubility and thermodynamics of Vitamin C in binary liquid mixtures involving water, methanol, ethanol and isopropanol at different temperatures. The Journal of Chemical Thermodynamics, Vol.121, Junio 2018, Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0021961418300399>
- 30) SERRA, et al. 2007**, SERRA, Horacio Marcela; CAFARO Tamara Analía; Ácido ascórbico: desde la química hasta su crucial función protectora en el ojo, BIOQUÍMICA CLÍNICA, Acta bioquim. Clín. Latinoa. Vol 41, 2007 [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572007000400010](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572007000400010)
- 31) CHANG, et al. 2016**, CHANG, S.K.; Z.A.M, Daud A. Ismail; Ascorbic Acid: Properties, Determination and Uses, Encyclopedia of Food and Health 2016, Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/B9780123849472000441>
- 32) ZAM, et al, 2012**, Z.A.M. Daud; SARMADI, B.; Ascorbic Acid: Physiology and health effects, Encyclopedia of Food and Health, 2016 Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/B9780123849472000453>
- 33) VARIABLES EFECTIVAS SOBRE LA PRODUCCION Y LA ESTRUCTURA DE LA GOMA XANTANO Y SUS APLICACIONES ALIMENTARIAS: UNA REVISION**



- 34) KUMAR, et al. 2012**, KUMAR, Anuj; MADHUSUDANA, Rao Kummara; Application of xanthan gum as polysaccharide in tissue engineering: A review; Carbohydrate Polymers ; 2018 Recuperado de
- 35) CHIVA, et al. 2010**, CHIVA, Carvalho Flavia; BRUSCHI, Marcos Luciano; et al. Mucoadhesive drug delivery systems; Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences; Vol. 46; 2010; Recuperado de
- 36) Tablet Hardness Testers**, Recuperado de [www.erweka.com/products/category/tablet-hardness-testers.html](http://www.erweka.com/products/category/tablet-hardness-testers.html)
- 37) Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6°ed.** Ed. Staff of the Pharmaceutical Press.
- 38) LAZZARI, et al. 2018**, LAZZARI, Alessia; KLEINE; BUDE , Peter; KNOP, Klaus; Xanthan gum as a rate-controlling polymer for the development of alcohol resistant matrix tablets and mini-tablets, International Journal of Pharmaceutic, Vol.536, Enero 2018, pp.440-449. Recuperado de [www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0378517317311419](http://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0378517317311419)
- 39) BLANCO, et al. 2017**, BLANCO, Ana Cantón; LÓPEZ, Fernández Ma. Teresa; et al. Utilidad en la clínica de la goma guar parcialmente hidrolizada: revisión de la evidencia y experiencia; Nutrición Hospitalaria 2017.
- 40) PASQUEL, 2001**, PASQUEL, Antonio; GOMAS: UNA APROXIMACIÓN A LA INDUSTRIA DE ALIMENTOS; Revista Amazónica de Investigación Alimentaria, Vol.1 p.1-8, 2001. Recuperado de
- 41) MORETTI, et al. 2012**, MORETTI, Morgana; et al. 2012 ; Ascorbic acid treatment, similarly to fluoxetine, reverses depressive-like behavior and brain oxidative damage induced by chronic unpredictable stress; Journal of Psychiatric Research; Vol. 46, Issue 3, March 2012, Pages 331-340; Recuperado de <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0022395611002755>
- 42) BROODY; et al. 2001** BROODY Stuart; et al. 2001, A randomized controlled trial of high dose ascorbic acid for reduction of blood pressure, cortisol, and subjective responses to psychological stress; Psychopharmacology (2002) 159:319–324 Recuperado de <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-001-0929-6>
- 43) FRAGA, et al. 2018**, FRAGA, Daiane B.; et al 2018 Anxiolytic effects of ascorbic acid and ketamine in mice; Journal of Psychiatric Research; Vol.100, May 2018, Pages 16-23 Recuperado de <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0022395617310439>

- 44) COCCHI, P.; et al. 1980;** Antidepressant effect of vitamin C; *Pediatrics* Volume 65, Issue 4, 1980, Pages 862-863 Recuperado de <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0018857632&origin=inward&txGid=6e84dab5880d2e57f657f53a7d42368f>
- 45) ROSA et al., 2016;** Antidepressant-like effects of ascorbic acid and ketamine involve modulation of GABA A and GABA B receptors; *Pharmacological Reports* Vol. 68, Issue 5, October 2016, Pages 996-1001 Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1734114016300500>
- 46) BINFARÉ et al., 2009;** R.W. BINFARÉ, Ricardo W; A.O. Rosa, K.D. Lobato, A.R. Santos, A.L. Rodrigues; Ascorbic acid administration produces an antidepressant-like effect: evidence for the involvement of monoaminergic neurotransmission; *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 33 (2009), pp. 530-540 Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0278584609000426>
- 47) DE OLIVEIRA et al., 2015;** I.J. DE OLIVEIRA, V.V. de Souza, V. Motta, S.L. Da Silva; Effects of oral vitamin C supplementation on anxiety in students: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial; *Pakistan J. Biol. Sci.*, 18 (2015), pp. 11-18, Recuperado de <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84921883795&origin=inward&txGid=fc2f568f5d5e645ed87ae6bd405b9e5b>
- 48) KHAZAE, Ardeshir; et al. 2013** Grafting amino drugs to poly(styrene-alt-maleic-nhydre) as a potential method for drug release; *Journal of the Brazilian Chemical Society*; Julio 2013; recuperado de [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-50532013000700004](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532013000700004)
- 49) COOK et al. 2017;** COOK, Sarah L.; KHUTORYANSKIY, V.; Mucoadhesion: A food perspective; *Food Hydrocolloids*; Volume 72, November 2017, Pages 281-296. Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0268005X16310591#bib125>
- 50) COOK et al. 2015;** COOK, Michael T.; KHUTORYANSKIY, Vitaly V.; Mucoadhesion and mucosa-mimetic materials—A mini-review; *International Journal of Pharmaceutics*; Volume 495, Issue 2, 30 November 2015, Pages 991-998. Recuperado de <https://www-sciencedirectcom.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0378517315302623>
- 51) SHAKWEH et al. 2007;** SHAKWEH, Monjed; BRAVO, Osuna Irene; PONCHEL, Gilles; Comparative in vitro study of oesophageal adhesiveness of different commercial formulations containing alendronate; *European Journal of*

Pharmaceutical Sciences; Volume 31, Issue 5, August 2007, Pages 262-270.  
Recuperado de <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0928098707000802>

- 52) KRISHA et al 2014;** KRISHNA, M. Sai; P. John; SYED, Ahmed Izhar; Formulation and *in-vitro* evaluation of mucoadhesive buccal tablets of Atorvastatin Calcium.; International Journal of Drug Delivery. 2014 páginas 140-150; Recuperado de <http://www.arjournals.org/index.php/ijdd/index>
- 53) CALUM et al. 2004;** CALUM R. Park and Dale; Munday, L.; Evaluation of Selected Polysaccharide Excipients in Buccoadhesive Tablets for4 Sustained Release of Nicotine.; DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY; Vol. 30 No.6, pp.609-617, 2004. Recuperado de <http://www.dekker.com/servlet/product/DOI/101081DDC120037492>
- 54) PALACIO et al. 2012;** PALACIO, Manuel L.B.; BHUSHAN, Bharat; Bioadhesion: a review of concepts and applications; Philosophical transactions of the royal society. Abril 2012. Recuperado de <http://rsta.royalsocietypublishing.org/content/370/1967/2321.long#ref-22>
- 55) REUS et al. 2006;** REUS, Medina María de la Luz; KUMAR, Vijay; Evaluation of cellulose II poder as a potential muntifuncional excipient in tablet formulations; International Journal of Pharmaceuics; Volumen 322, pp. 31-35, Septiembre 2006.
- 56) COX SHAYNE 2008** PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK: Production and Processes; Carolina del norte 2008
- 57) SHILEDAR et al.,2014** SHILEDAR, R. Rewathi; KOKARE, Chandrakant R.; Formulation and *in vitro* evaluation of xanthan gum-based bilayered mucoadhesive buccal patches of zolmitritan; Carbohydrate Polymers; Vol.101; Enero 2014; recuperado de <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0144861713011016>
- 58)JAIPAL et al., 2013;** .JAIPAL, A.M.; PANDEY,A. M.; ABHISHEKS, VinayS, et al., Interaction of calcium sulfate with xanthan gum: Effect on in vitro bioadhesion and drug release behavior from xanthan gum based buccal discs of buspirone; Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, Volume 111, 1 November 2013, Pages 644-650; recuperado de <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0927776513004311>
- 59)EMA,** 2011; Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use; EMA/CHMP/QWP/180157/2011 Committee for Medicinal Products for Human

Use (CHMP), Mayo 2011; recuperado de  
[https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en-0.pdf)zznc