



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**“DESARROLLO DE UN COMPRIMIDO DE CARBAMAZEPINA CON MATRIZ  
HIDROFÍLICA MEDIANTE COMPRESIÓN DIRECTA”**

**TESIS DE GRADO**

**PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE**

**BIOQUÍMICO FARMACEÚTICO**

**PRESENTADO POR**

**LENIS FERNANDO MONTAÑO CASTRO**

**RIOBAMBA – ECUADOR**

**2011**

## **DEDICATORIA**

*A ti Dios por la bendición infinita de todos los días porque depositaste en mi perseverancia y sabiduría para romper barreras y permitirme llegar a la meta que con motivación impartiré con mis semejantes.*

*A mis padres, Nelly Castro y Lenis Montaña por haberme educado. Gracias por cultivar e inculcar ese sabio don de la responsabilidad, les agradezco el cariño, la comprensión, la paciencia y el apoyo que me brindaron para culminar mi carrera profesional. ¡Gracias por el abnegado sacrificio de padres!*

*A mis Hermanos porque siempre he contado con ellos para todo, por la confianza apoyo y amistad que siempre nos hemos tenido.*

*Al amor paciente transformado en mis tres leales compañías y mis razones de motivación diaria Jenyffer, Elián y Eidan.*

*A mis amigos: Miguel, Germán, Edwin, Paola, Vero, Laly y todos los compañeros con quienes compartí momentos de alegrías y adversidades en las aulas...*

## ***AGRADECIMIENTO***

A Dios por mantenerme con vida, salud y siempre con el espíritu luchador y perseverante.

A mis padres por el apoyo incondicional y por heredarme el privilegio de estudiar.

A la ESPOCH por enseñarme valiosos conocimientos con ética profesional en vuestra gran prestigiosa Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia.

A mi tutor Dr. Pablo Naveda y al Dr. Mario Corrales por el grandioso espíritu de colaboración a quienes fuimos sus alumnos y de quienes agradezco el poder haber hecho realidad el proyecto de investigación.

Al Dr. Miguel De La Cadena Director científico, por su enaltecida colaboración permitiéndome realizar esta investigación en la Planta Piloto de Tecnología Farmacéutica Dr. Edmundo Montalvo (+) de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador, dotándome de los recursos necesarios.

A mi colaborador BQ.F. Fausto Contero por su ardua colaboración y dirección.

A la Industria Farmacéutica Life y Nifa, al Centro de Soluciones analíticas Integrales CENTROCESAL CIA. LTDA. A la Delegada Técnica de Quifatex S.A. Q.F.Malena Rivadeneira y a todas aquellas personas que de una u otra forma, colaboraron o participaron en la realización de esta investigación.

# ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

## FACULTAD DE CIENCIAS

### ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que El trabajo de investigación: “**DESARROLLO DE UN COMPRIMIDO DE CARBAMAZEPINA CON MATRIZ HIDROFÍLICA MEDIANTE COMPRESIÓN DIRECTA**” de responsabilidad del Señor egresado Lenis Fernando Montaña Castro, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

<b>NOMBRE</b>	<b>FIRMA</b>	<b>FECHA</b>
Dra. Yolanda Díaz <b>DECANA FAC. CIENCIAS</b>	-----	-----
Dr. Luis Guevara <b>DIRECTOR ESCUELA BIOQUÍMICA Y FARMACIA</b>	-----	-----
Dr. Pablo Naveda <b>DIRECTOR DE TESIS</b>	-----	-----
BQF Fausto Contero <b>MIEMBRO DEL TRIBUNAL</b>	-----	-----
Dra. Janneth Gallegos <b>MIEMBRO DEL TRIBUNAL</b>	-----	-----
Tc. Carlos Rodriguez <b>DIRECTOR CENTRO DE DOCUMENTACIÓN</b>	-----	-----
<b>NOTA DE TESIS</b>	-----	

Yo Lenis Fernando Montaña Castro, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados, expuestos en esta tesis, y el patrimonio intelectual de la tesis de grado pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

---

**Lenis Fernando Montaña Castro**

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

cm	centímetro
CMC	Carboximetilcelulosa
°C	Grados Celsius
g	gramo
mg	miligramo
h	hora
Kg	Kilogramo
Kp	Kilopondio
L	Litro
min	minutos
mg	miligramo
mL	mililitro
%	porcentaje
p.a	principio activo
pg	pulgada
pH	potencial de Hidrógeno
p	promedio
R	resultado
s	segundos
t	tiempo
T	temperatura
μg	microgramos

## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE FIGURAS	
ÍNDICE DE ECUACIONES	
ÍNDICE DE ANEXOS	
INTRODUCCIÓN	
OBJETIVOS	

### CAPITULO I

<b>1</b>	<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>1</b>
1.1.	Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias.....	1
1.2.	Terminología y clasificación de las convulsiones epilépticas.....	2
1.3.	Anticonvulsivos.....	3
1.3.1.	Consideraciones generales.....	3
1.3.1.1.	Historia.....	3
1.3.1.2.	Aspectos terapéuticos.....	4
1.4.	Iminoestilbenos.....	5
1.4.1.	Carbamazepina.....	5
1.4.1.1.	Propiedades químicas. ....	5
1.4.1.2.	Efectos farmacológicos.....	6
1.4.1.3.	Mecanismo de acción.....	6
1.4.1.4.	Propiedades farmacocinéticas.....	7
1.4.1.5.	Toxicidad.....	7
1.4.1.6.	Concentraciones plasmáticas del fármaco.....	8
1.4.1.7.	Interacciones farmacológicas.....	9
1.4.1.8.	Aplicaciones terapéuticas.....	9
1.5.	Sistemas matriciales.....	10
1.5.1.	Matrices inertes.....	10
1.5.2.	Matrices hidrofílicas .....	11
1.5.3.	Matrices lipídicas.....	14
1.5.4.	Formulación de matrices hidrófilas.....	18
1.5.4.1.	Ventajas.....	19
1.5.4.2.	Inconvenientes.....	19
1.5.4.3.	Gestión de la calidad en el desarrollo y fabricación industrial de medicamentos.....	20
1.5.4.3.1.	Compresión directa.....	20
1.5.4.3.2.	Granulación.....	20
1.5.4.3.3.	Conservación.....	21
1.6.	Éteres de celulosa.....	21
1.6.1.	Fabricación.....	22
1.6.2.	Carboximetilcelulosa.....	22
1.6.2.1.	Nombre químico.....	22
1.6.2.2.	Obtención.....	22
1.6.2.3.	Sinónimos.....	23
1.6.2.4.	Usos .....	23

1.6.2.5.	Precauciones.....	23
1.6.2.6.	Efectos colaterales.....	23
1.7.	Liberación modificada.....	24
1.7.1.	Formas farmacéuticas de liberación sostenida:.....	26
1.7.2.	Formas farmacéuticas de liberación prolongada.....	27
1.7.3.	Formas farmacéuticas de liberación repetida.....	27
1.7.4.	Formas farmacéuticas de liberación retardada o diferida.....	27
1.7.5.	Ventajas potenciales de la farmacoterapéutica sostenida.....	29
1.8.	Comprimidos.....	30
1.9.	Excipientes.....	33
1.9.1.	Fluidez:.....	33
1.9.2.	Compresibilidad.....	33
1.9.3.	Lubricación:.....	34
1.9.4.	Clasificación de los excipientes.....	34
1.9.4.1.	Aglutinantes o granuladores.....	35
1.9.4.2.	Deslizantes.....	36
1.9.4.3.	Lubricantes.....	36
1.9.4.4.	Desintegrantes.....	38
1.9.4.5.	Diluyentes.....	39
1.9.5.	Método de fabricación.....	39
1.9.5.1.	Compresión directa.....	40
1.9.5.1.1.	Ventajas de la compresión directa.....	40
1.9.5.1.2.	Desventajas de la compresión directa.....	41
1.9.5.2.	Granulación seca.....	42
1.9.5.3.	Granulación húmeda.....	42
1.9.5.3.1.	Ventajas de la granulación húmeda.....	43
1.9.5.3.2.	Desventajas de la granulación húmeda.....	44
1.10.	Clasificación de los comprimidos.....	44
1.10.1	Comprimidos no recubiertos.....	45
1.10.2.	Comprimidos de capas múltiples.....	45
1.10.3.	Comprimidos recubiertos y grageas.....	46
1.10.4.	Comprimidos con cubierta gastroresistente o entérica.....	46
1.10.5.	Comprimidos de liberación controlada.....	46
1.10.6.	Comprimidos efervescentes.....	46
1.10.7.	Comprimidos bucales.....	47

## CAPÍTULO II

<b>2.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>48</b>
2.1.	Lugar de investigación.....	48
2.2.	Materiales.....	48
2.2.1.	Materias primas.....	48
2.2.2.	Reactivos.....	48
2.2.3.	Materiales de laboratorio.....	49
2.2.4.	Equipos.....	49
2.3.	Formulación.....	49

2.4.	Control de calidad.....	50
2.4.1.	Buenas prácticas de manufactura (BPM o GMP).....	52
2.4.2.	Control de materia prima.....	53
2.4.3.	Control de calidad de comprimidos.....	54
2.4.4.	Controles en producto terminado.....	54
2.4.4.1.	Control de humedad del granulado antes de su compresión.....	55
2.4.4.2.	Control de variación de peso.....	56
2.4.4.3.	Dureza.....	56
2.4.4.4.	Desintegración.....	57
2.4.4.5.	Aspecto.....	58
2.4.4.6.	Friabilidad.....	58
2.4.5.	Velocidad de disolución.....	59
2.4.6.	Identificación y cuantificación del compuesto representativo.....	60
2.4.7.	Control de material de empaque.....	61

### **CAPITULO III**

<b>3.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSION.....</b>	<b>63</b>
3.1.	Investigación y desarrollo de la fórmula.....	64
3.2.	Análisis de la materia prima.....	66
3.2.1.	Carbamazepina.....	66
3.2.1.1.	Cuantificación.....	66
3.2.2.	Proceso de manufactura.....	68
3.2.3.	Control de calidad.....	69
3.2.3.1.	Control en proceso.....	69
3.2.3.2.	Control en producto semielaborado.....	72
3.2.3.2.1.	Aspecto.....	72
3.2.3.2.2.	Forma y tamaño.....	72
3.2.3.2.3.	Uniformidad de peso.....	73
3.2.3.3.	Disolución.....	74

### **CAPÍTULO IV**

3.1.	Conclusiones.....	85
------	-------------------	----

### **CAPÍTULO V**

3.2.	Recomendaciones.....	87
------	----------------------	----

### **CAPÍTULO VI**

3.3.	Resumen.....	88
3.4.	Summary.....	89

### **CAPÍTULO VII**

3.5.	Bibliografía.....	90
------	-------------------	----

3.5.1.	Revisión bibliográfica general.....	90
3.5.1.1.	Revisión en libros.....	90
3.5.1.2.	Revisión en internet.....	94
3.6.	<b>ANEXOS</b> .....	98

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA No. 1	Derivados celulósicos empleados en las matrices hidrófilas.....	22
TABLA No. 2	Aglutinantes.....	35
TABLA No. 3	Lubricantes.....	37
TABLA No. 4	Desintegrantes.....	38
TABLA No. 5	Variación de Peso.....	56
TABLA No. 6	Tabla de aceptación para productos de liberación prolongada.....	60
TABLA No. 7	Desarrollo de la formulación aceptada.....	64
TABLA No. 8	Cuantificación de la carbamazepina estándar y muestra.....	67
TABLA No. 9	Control de Humedad.....	69
TABLA No. 10	Control de peso.....	70
TABLA No. 11	Control de dureza.....	71
TABLA No. 12	Control de dimensiones.....	72
TABLA No. 13	Control de peso.....	73
TABLA No. 14	Control de dureza.....	73
TABLA No. 15	Porcentajes de liberación de un comprimido con matriz hidrofílica VASO#1	75
TABLA No. 16	Porcentajes de liberación de un comprimido con matriz hidrofílica. VASO#2	77
TABLA No. 17	Porcentajes de liberación de un comprimido con matriz hidrofílica. VASO#3	78
TABLA No. 18	Porcentajes de liberación de un comprimido con matriz hidrofílica. VASO#4	79
TABLA No. 19	Porcentajes de liberación de un comprimido con matriz hidrofílica. VASO#5	80
TABLA No. 20	Porcentajes de liberación de un comprimido con matriz hidrofílica. VASO#6	81
TABLA No. 21	Resumen de los porcentajes de liberación.....	84

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA No. 1	Estructura química de La Carbamazepina.....	6
FIGURA No. 2	Liberación de un principio activo a partir de una matriz hidrofílica.....	12
FIGURA No. 3	Representación esquemática del proceso de hidratación de un comprimido de matriz hidrofílica.....	13
FIGURA No. 4	Esquema de liberación por erosión y por difusión.....	17
FIGURA No. 5	Representación esquemática comparativa de la liberación regida por la difusión, la erosión y el hinchamiento.....	18
FIGURA No. 6	Curvas plasmáticas.....	25
FIGURA No. 7	Curvas Plasmáticas.....	26
FIGURA No. 8	Perfil de liberación Vaso N°1 de un comprimido con matriz hidrofílica.....	76
FIGURA No. 9	Perfil de liberación Vaso N°2 de un comprimido con matriz hidrofílica.....	77
FIGURA No. 10	Perfil de liberación Vaso N°3 de un comprimido con matriz hidrofílica.....	78
FIGURA No. 11	Perfil de liberación Vaso N°4 de un comprimido con matriz hidrofílica.....	79
FIGURA No. 12	Perfil de liberación Vaso N°5 de un comprimido con matriz hidrofílica.....	80
FIGURA No. 13	Perfil de liberación Vaso N°6 de un comprimido con matriz hidrofílica.....	81
FIGURA No. 14	Cuadro comparativo de los perfiles de liberación de los 6 vasos de un comprimido con matriz hidrofílica.....	83

## ÍNDICE DE ECUACIONES

ECUACIÓN No. 1	Control de Humedad.....	55
ECUACIÓN No. 2	Control de Variación de Peso.....	56
ECUACIÓN No. 3	Dureza.....	57
ECUACIÓN No. 4	Friabilidad.....	59
ECUACIÓN No. 5	Velocidad de Disolución.....	59
ECUACIÓN No. 6	Identificación y cuantificación del compuesto representativo	61

## ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO No. 1	Ilustración de un Comprimido mediante su dilución.....	98
ANEXO No. 2	Recepción de la materia prima.....	99
ANEXO No. 3	Desarrollo de la Técnica de Manufactura.....	100
ANEXO No. 4	Fotografías del desarrollo del comprimido y control de calidad	101
ANEXO No. 5	Disolución del comprimido.....	103
ANEXO No. 6	Envasado y Etiquetado del producto.....	104

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha incrementado el desarrollo de sistemas que permiten que un fármaco o principio activo pueda liberarse de manera controlada o bien dirigirse a un blanco determinado del cuerpo. En este sentido, la investigación en preparados farmacéuticos de liberación modificada ha experimentado un paulatino y constante desarrollo.

La investigación y desarrollo en Tecnología Farmacéutica, posibilita la obtención de nuevas formas farmacéuticas adecuadas al paciente en concreto, considerando la mejor forma de administración y actuación del medicamento que dé lugar a la óptima eficacia y seguridad del fármaco y favorezca una mejor predisposición del enfermo y/o personal sanitario para usar realmente la medicación prescrita. Así, además de mejorar la acción terapéutica de cada principio activo, se consigue mejorar la cooperación del paciente y se ofrece una aportación esencial al éxito terapéutico: son razones concluyentes para procurar la mejora de las formas farmacéuticas ya existentes y la creación de otras nuevas. Junto a ellas, la terapéutica específica de determinados órganos con la posibilidad de dirigir y localizar la concentración de fármaco libre en el tejido "diana" o lugar concreto del organismo, hacen de la investigación de nuevas formas farmacéuticas un puntal básico del futuro de la terapéutica medicamentosa

Las formas farmacéuticas de liberación modificada (FLM) son aquellas diseñadas de tal manera que se modifica la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo.

En la actualidad existen en el mercado numerosos productos formulados para administración oral y parenteral que entregan el principio activo (p.a.) en forma controlada. Sin embargo muchos de estos preparados emplean tecnologías muy sofisticadas en su elaboración, difícilmente alcanzables para países en vías de desarrollo

y con mercados reducidos que son dependientes de la compra de tecnología. Por este motivo, es de particular interés el desarrollo de formulaciones que contengan matrices donde el fármaco se encuentra uniformemente disperso y se logre una liberación controlada prolongada. La gran ventaja de estos sistemas matriciales es que el producto farmacéutico se puede obtener mediante tecnologías convencionales.

El progreso alcanzado en la manufactura de los mencionados sistemas deriva directamente de los avances en la ciencia de los polímeros y del conocimiento cada vez más exacto de los factores que influyen en el comportamiento de estos sistemas. Los sistemas matriciales pueden ser considerados actualmente como una de las formas más simples y menos costosas de controlar la liberación de los principios activos. Estos sistemas retardan y regulan la liberación mediante un proceso que sigue las leyes de la difusión.

Según sus características pueden distinguirse tres tipos de matrices:

- Matrices inertes
- Matrices hidrofílicas
- Matrices lipofílicas

El conocimiento de los parámetros de la formulación y el escalado industrial de las diferentes tecnologías permiten producir diversas formas de dosificación como comprimidos, cápsulas, microgránulos y también la asociación y combinación de estos en una sola forma farmacéutica.

Las matrices hidrofílicas, resultan de la compresión de un polímero hidrofílico no digerible con un principio activo de relativa solubilidad. El polímero se hincha por hidratación al ponerse en contacto con los líquidos del aparato digestivo lo que produce una disminución de la velocidad de liberación del principio activo hasta un valor fijo y teóricamente constante. La liberación del principio activo dependerá de su poder de difusión a través de la red formada por el gel, de la capacidad de erosionarse de la matriz o de la combinación de ambos procesos.

Debido a la naturaleza crítica del proceso de disolución, la evaluación de la disolución in vitro del fármaco es relevante para la predicción de la performance del fármaco in vivo. En particular la determinación de los perfiles de disolución a lo largo del tiempo y la aplicación de modelos cinéticos permite determinar el mecanismo de liberación que se produce desde el comprimido.

En esta misma área, la comprensión de los mecanismos de liberación del fármaco desde sistemas matriciales y el empleo de la correlación de los datos in vivo-in vitro permiten diseñar nuevas formas farmacéuticas usando asociaciones de distintos tipos de matrices.

La importancia de saber las cinéticas de los procesos y los mecanismos predominantes en la liberación de un activo incorporado en una matriz, radica en que el análisis de los resultados puede ayudar a mejorar las formulaciones adicionando otros excipientes que podrían eventualmente, y de requerirse, modificar los perfiles de liberación.

Existen muchos medicamentos por vía oral comercializados como FLM, pero pocos documentan su grado de aportación al arsenal terapéutico ya existente.

El empleo del método para el desarrollo del comprimido de carbamazepina con matriz hidrofílica y su posterior estudio de disolución in vitro conjuntamente con el análisis cinético aportará con la validez de la formulación y con el grado de aceptación que requiere la industria farmacéutica para su mayor interés de producción.

La formulación de la carbamazepina como FLM representa una gran ventaja en la economía de la industria y en el campo clínico disminuyendo el número de toma diaria manteniendo las concentraciones plasmáticas dentro de los límites de efectividad y toxicidad.

## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Desarrollar un Comprimido de Carbamazepina con matriz hidrofílica mediante Compresión Directa.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Investigar sobre las matrices hidrofílicas como agentes moduladores de liberación de fármacos y los excipientes existentes en la Tecnología Farmacéutica para Formas Farmacéuticas Orales de Liberación modificada que cumplan con los protocolos necesarios para una matriz de liberación.
2. Obtener la formulación específica satisfactoria del comprimido de carbamazepina con matriz hidrofílica.
3. Manufacturar el comprimido de liberación modificada.
4. Determinar el control de calidad del producto en proceso y del producto terminado.
5. Verificar la eficacia del comprimido mediante un estudio de disolución in vitro y un análisis cinético del mismo desarrollando su respectivo perfil basándose en las especificaciones dictadas por la USP 32.

## CAPÍTULO 1

### 1. MARCO TEÓRICO

#### 1.1 FÁRMACOS EFICACES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS

Las epilepsias son trastornos frecuentes, y a menudo devastadores, que afectan a cerca de 2.5 millones de personas, tan sólo en Estados Unidos. Se han identificado más de 40 formas diferentes de epilepsia. Las convulsiones epilépticas suelen generar alteración transitoria del conocimiento, dejan al individuo en riesgo de lesión corporal y a menudo obstaculizan las actividades de estudio y trabajo de éste. El tratamiento es sintomático, puesto que, si bien los fármacos disponibles inhiben las convulsiones, no se cuenta con profilaxia eficaz ni con métodos de curación. Para el paciente cumplir con el programa prescrito es un problema de primer orden, dada la necesidad de tratamiento a largo plazo, que en el caso de muchos de los agentes terapéuticos conlleva efectos adversos.(13)

Los mecanismos de acción de los anticonvulsivos encajan en tres categorías principales. Los medicamentos eficaces contra las modalidades más frecuentes de crisis epilépticas, ya sean parciales o tonicoclónicas generalizadas, parecen actuar por uno de dos mecanismos. Uno consiste en limitar la activación repetitiva y sostenida de una neurona, efecto mediado por la promoción del estado inactivado de los canales del  $\text{Na}^+$  activados por voltaje. El otro mecanismo parece comprender un incremento de la inhibición sinóptica mediada por ácido gamma-aminobutírico (GABA), efecto mediado por la acción presináptica de algunos fármacos y la postsináptica de otros. Los fármacos eficaces contra una forma menos frecuente de trastorno epiléptico, llamada crisis de ausencia, limitan la activación de un canal del  $\text{Ca}^{2+}$  causada por voltaje de tipo particular que se denomina corriente T. (13)

Aunque se cuenta con muchos recursos terapéuticos, hoy se presta gran atención a criterios novedosos. Muchos de éstos se ocupan de la dilucidación de los mecanismos genéticos, celulares y moleculares de la hiperexcitabilidad, aspectos que parecen ofrecer objetivos específicos para los nuevos tratamientos. (13)

## **1.2. TERMINOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES EPILÉPTICAS**

El término convulsión se refiere a un trastorno transitorio del comportamiento, causado por la activación desordenada, sincrónica y rítmica de poblaciones enteras de neuronas cerebrales. Se denomina epilepsia a un trastorno de la función cerebral que se caracteriza por el surgimiento periódico e impredecible de convulsiones. Éstas pueden ser "no epilépticas", cuando se evocan en un encéfalo normal mediante recursos como electrochoque o agentes convulsivos químicos, o "epilépticas", cuando ocurren sin provocación manifiesta. Los fármacos de uso actual inhiben las convulsiones, por lo que se les aplica la denominación general de anticonvulsivos. No se ha establecido si alguno de estos compuestos tiene valor profiláctico para prevenir la epilepsia (epileptogénesis). Se considera que las convulsiones se originan en la corteza cerebral, y no en otras estructuras del sistema nervioso central (SNC) como tálamo, tallo encefálico o cerebelo. (13)

Las crisis epilépticas se han clasificado en convulsiones parciales, que se inician de manera focal en un sitio cortical, y generalizadas, que abarcan ambos hemisferios desde el principio (Commission, 1981). Las manifestaciones del comportamiento en las crisis convulsivas dependen de las funciones que ejerza normalmente el sitio de la corteza donde se originan las convulsiones. Por ejemplo, la crisis convulsiva que afecta la corteza motora se relaciona con sacudidas crónicas de la parte del cuerpo controlada por esa región de la corteza. Una convulsión parcial simple se vincula con preservación del conocimiento o estado de conciencia. Una convulsión parcial compleja conlleva un trastorno del conocimiento. La mayor parte de las convulsiones parciales complejas se origina en el lóbulo temporal. Son ejemplos de convulsiones generalizadas las de

ausencia, las mioclónicas y las tonicoclónicas. Del tipo de crisis epiléptica depende el fármaco que se elija para el tratamiento. (13)

Aparte de esta clasificación de las convulsiones epilépticas, hay otra que especifica los síndromes epilépticos, es decir, grupos de síntomas que suelen concurrir y que incluyen tipo de convulsión, causa, edad de inicio y otros factores (Commission, 1989). Se han identificado más de 40 tipos distintos de síndromes epilépticos, los cuales han sido clasificados en epilepsias parciales y epilepsias generalizadas. Las parciales pueden consistir en cualesquier de los tipos de convulsiones de esta clase, y constituyen cerca de 60% de todas las formas de epilepsia. La causa consiste, con frecuencia, en una lesión de alguna parte de la corteza, como tumor, malformación del desarrollo, lesión por traumatismo (trauma) o choque, etc. Estas lesiones suelen tornarse evidentes en estudios de imagen cerebrales, como la resonancia magnética. De manera alternativa, puede haber un origen genético. Las epilepsias generalizadas suelen caracterizarse por uno o más de los tipos de convulsiones generalizadas, y constituyen casi 40% de todas las formas de epilepsia. La causa suele ser genética. La epilepsia generalizada más común se denomina epilepsia mioclónica juvenil, y abarca cerca de 10% de todos los síndromes epilépticos. La edad de inicio es al principio de la adolescencia y el trastorno se expresa de modo característico por convulsiones mioclónicas y tonicoclónicas y, en muchos casos, por crisis de ausencia. Al igual que la mayor parte de las epilepsias de inicio generalizado, la mioclónica juvenil es un padecimiento genético complejo, causado tal vez por la herencia de múltiples genes de sensibilidad; hay acumulación familiar de casos, pero el modelo hereditario no es mendeliano. Hasta la fecha, la clasificación de los síndromes epilépticos ha tenido mayor efecto en la orientación de la valoración clínica y el tratamiento, que en la selección de los anticonvulsivos. (13)

### **1.3. ANTICONVULSIVOS:**

#### **1.3.1. CONSIDERACIONES GENERALES**

**1.3.1.1. Historia.** El fenobarbital fue el primer compuesto orgánico sintético en el que se reconoció actividad anticonvulsiva (Hauptmann, 1912); sus propiedades sedantes

llevaron a los investigadores a sujetarlo a prueba y demostrar su eficacia para suprimir las convulsiones. En un descubrimiento de importancia capital, Merritt y Putnam (1938a) crearon la prueba de convulsiones por electrochoque en animales de experimentación, con objeto de estudiar los agentes químicos con eficacia anticonvulsiva; durante la investigación de diversos fármacos, descubrieron que la fenilhidantoína suprimía las convulsiones sin generar efectos sedantes. La prueba de convulsiones por electrochoque es de utilidad extrema; se ha demostrado que los fármacos eficaces contra la extensión de los cuartos traseros inducida en animales mediante electrochoque son útiles contra las crisis parciales y tonicoclónicas del ser humano. Otra prueba de investigación, la de las convulsiones inducidas por el quimioconvulsivo pentilentetrazol, es de utilidad para identificar medicamentos eficaces contra las crisis de ausencia en el ser humano. Estas pruebas de investigación aún sirven. Las estructuras químicas de la mayor parte de los medicamentos que aparecieron antes de 1965 guardaban relación estrecha con el fenobarbital; entre ellas están las fenilhidantoínas, oxazolidindionas y succinimidias. Las sustancias que aparecieron después de 1965 tienen diversas estructuras químicas. Son benzodiazepinas (clonazepam y clorazepato), un iminoestilbeno (carbamazepina), un ácido carboxílico de cadena ramificada (ácido valproico), una feniltriazina (lamotrigina), un análogo cíclico del GABA (gabapentina), un monosacárido con sustitución sulfamato (topiramato), un derivado del ácido nipecótico (tiagabina), y un derivado pirrolidina (levetiracetam). (13, 30)

**1.3.1.2. Aspectos terapéuticos.** El anticonvulsivo ideal suprimiría todas las convulsiones, sin generar efectos adversos de ninguna clase. Los medicamentos de uso actual logran el control de la actividad convulsiva en algunos pacientes, no sin causar, en muchos casos, efectos no deseados que varían en gravedad desde trastorno mínimo del SNC hasta muerte por anemia aplásica o insuficiencia hepática. El médico que traía pacientes epilépticos afronta, por tanto, el riesgo de seleccionar el fármaco apropiado o la combinación que logre el mejor control de las convulsiones en un sujeto dado, a más de un nivel aceptable de efectos indeseables. Por lo general se sostiene que se pueden suprimir por completo las convulsiones hasta en 50% de los pacientes, y que esta supresión mejora en grado importante en una proporción adicional de 25%. El grado de éxito varía en función del tipo de crisis convulsivas, la causa, y otros factores. (13)

Para reducir la toxicidad, debe buscarse el tratamiento con un solo fármaco. Si no se eliminan las convulsiones con concentraciones plasmáticas adecuadas del medicamento inicial, se prefiere sustituir al primer fármaco por un segundo, en vez de efectuar administración concurrente de otra sustancia. Sin embargo, quizá se requiera terapéutica con fármacos múltiples, en especial cuando ocurren dos o más tipos de convulsiones en el mismo paciente. (13)

La medición de las concentraciones plasmáticas del fármaco facilita lograr una medicación anticonvulsiva óptima, sobre todo cuando se inicia el tratamiento, después de los ajustes posológicos, en caso de fracaso de la terapéutica, cuando se manifiestan efectos tóxicos, o cuando se instituye tratamiento con muchos medicamentos. Sin embargo, los efectos clínicos de algunos compuestos no se correlacionan bien con sus cifras plasmáticas, y las concentraciones recomendadas son, por tanto, sólo guías de referencia para el tratamiento. El programa terapéutico final debe definirse según la valoración clínica del efecto y la toxicidad. (13)

## **1.4. IMINOESTILBENOS**

### **1.4.1. CARBAMAZEPINA**

Ésta (tegretol, carbatrol, otros productos) inicialmente se aprobó en Estados Unidos como anticonvulsivo en 1974. Se ha utilizado desde el decenio de 1960 para tratar la neuralgia del trigémino. En la actualidad, se considera un medicamento primario para la terapéutica de las convulsiones parciales y tonicoclónicas. (13, 31)

#### **1.4.1.1. Propiedades químicas.**

Desde el punto de vista químico, la carbamazepina se relaciona con los antidepresivos tricíclicos. Es un derivado del iminoestilbeno, con un grupo carbamilo en la posición cinco; esta mitad es esencial para la actividad anticonvulsiva potente. Su fórmula estructural es la siguiente:

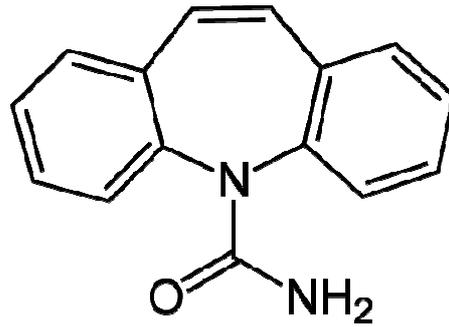


FIGURA Nº1: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CARBAMAZEPINA

**1.4.1.2. Efectos farmacológicos.** Aunque en animales y seres humanos, los efectos de la carbamazepina son similares en muchos sentidos a los de la fenilhidantoína, ambos fármacos difieren en varios aspectos potencialmente importantes. Se ha encontrado que la carbamazepina genera reacciones terapéuticas en pacientes maniaco-depresivos, entre ellos algunos en los que es ineficaz el carbonato de litio. Más aún, tiene efectos antidiuréticos que en ocasiones conllevan reducción de las concentraciones de hormona antidiurética (ADH) en plasma. No se conocen con claridad los mecanismos de tales efectos de la carbamazepina. (13)

**1.4.1.3. Mecanismo de acción.** Al igual que la fenilhidantoína, la carbamazepina limita la activación repetitiva de potenciales de acción evocados por la despolarización sostenida de la médula espinal del ratón o las neuronas corticales conservadas in vitro (McLean y Macdonald, 1986b). Este fenómeno aparece mediado por un decremento en la velocidad de recuperación de los canales del Na<sup>+</sup> activados por voltaje, a partir de la inactivación. Estas acciones de la carbamazepina se manifiestan con concentraciones que se hallan dentro de los límites terapéuticos del fármaco en el LCR del ser humano. Los efectos de la carbamazepina son selectivos a estas concentraciones, puesto que no hay influencia alguna en la actividad espontánea ni en las reacciones al GABA o al glutamato aplicados de manera iontoforética. El metabolito de la carbamazepina, 10,11-epoxycarbamazepina, limita también la activación repetitiva sostenida a concentraciones de importancia terapéutica, lo cual sugiere que este metabolito puede contribuir a la eficacia anticonvulsiva de la carbamazepina. (13, 31)

**1.4.1.4. Propiedades farmacocinéticas.** Las características fármaco-cinéticas de la carbamazepina son complejas. Dependen de su solubilidad acuosa limitada y de la eficacia de muchos anticonvulsivos, entre ellos la propia carbamazepina, para incrementar su conversión en metabolitos activos por las enzimas oxidativas hepáticas. (30)

Administrada por vía oral, la carbamazepina se absorbe con lentitud y de manera errática. Suelen observarse cifras plasmáticas máximas en plazo de cuatro a ocho horas después de la ingestión, pero éstas se pueden retrasar hasta 24 horas, sobre todo después de proporcionar una dosis grande. El medicamento se distribuye con rapidez por todos los tejidos. Ocurre fijación a proteínas plasmáticas en una proporción aproximada de 75%, y las concentraciones del LCR parecen corresponder a la cifra del fármaco libre en plasma. (13)

La vía predominante del metabolismo en el ser humano consiste en su conversión en 10,11-epóxido. Este metabolito es tan activo como el compuesto original en varias especies animales, y sus concentraciones en plasma y encéfalo pueden llegar a 50% de las de la carbamazepina, en especial durante la administración concurrente de fenilhidantoína o fenobarbital. El 10,11-epóxido se metaboliza en mayor grado aun hasta compuestos inactivos, que se excretan por la orina principalmente como conjugados del ácido glucurónico. La carbamazepina también es inactivada por conjugación e hidroxilación. La isoforma del citocromo P450 hepático que se encarga de manera primaria de la biotransformación de la carbamazepina es la CYP3A4. La carbamazepina induce a la CYP2C y CYP3A, y a la transferasa de glucuronosilo de UDP, lo que aumenta el metabolismo de fármacos desintegrados por estas enzimas. A este respecto tienen particular importancia los anticonceptivos orales, que se metabolizan por medio de la CYP3A4. (13)

**1.4.1.5. Toxicidad.** La intoxicación aguda con carbamazepina puede culminar en estupor o coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria. Durante el tratamiento prolongado, los efectos adversos más frecuentes del fármaco son somnolencia, vértigo,

ataxia, diplopía y visión borrosa. Puede incrementarse la frecuencia de convulsiones, sobre todo en caso de sobredosificación. Otros efectos adversos son náusea, vómito, toxicosis hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitosis) y reacciones de hipersensibilidad (dermatitis, eosinofilia, linfadenopatía y esplenomegalia). Una complicación tardía del tratamiento con carbamazepina es la retención de agua, con disminución de la osmolalidad y la concentración del  $\text{Na}^+$  en plasma, sobre todo en sujetos geriátricos cardiopatas. (13)

Aparece cierta tolerancia a los efectos neurotóxicos de la carbamazepina, y éstos se pueden volver mínimos mediante incremento gradual del programa de dosificación o ajuste de la dosis de sostén. Se han informado diversas anomalías hepáticas o pancreáticas durante el tratamiento con carbamazepina, más a menudo incremento transitorio de las enzimas hepáticas en plasma en 5 a 10% de los pacientes. Sobreviene leucopenia leve transitoria en casi 10% de los enfermos durante el inicio de la terapéutica, y suele resolverse dentro de los cuatro primeros meses de la administración sostenida; se ha observado también trombocitopenia transitoria. En cerca de 2% de los sujetos, se presenta leucopenia persistente, que requiere suspender la administración del fármaco. No se ha demostrado el concepto inicial de que la anemia aplásica podría ser una complicación frecuente del tratamiento prolongado con carbamazepina. En la mayor parte de los casos, la administración de muchos medicamentos o la presencia de otra enfermedad de base han vuelto difícil establecer una relación causal. En todo caso, la prevalencia de anemia aplásica parece ser de 1:200 000 pacientes tratados con el fármaco. No está claro si la vigilancia de la función hematológica puede evitar o no la aparición de anemia aplásica irreversible. Aunque la carbamazepina es carcinógena en la rata, no se sabe que lo sea en el ser humano. Más adelante, se analiza la inducción de malformaciones fetales por este compuesto durante el tratamiento de embarazadas. (13)

**1.4.1.6. Concentraciones plasmáticas del fármaco.** No hay una relación simple entre la dosis de carbamazepina y sus concentraciones en plasma. Se ha informado que las cifras terapéuticas son de 6 a 12 ug/ml, aunque ocurren variaciones considerables. Son

frecuentes los efectos adversos relacionados con el SNC al usar concentraciones superiores a 9 ug/ml. (13, 31)

**1.4.1.7. Interacciones farmacológicas.** Fenobarbital, fenilhidantoína y valproato pueden aumentar el metabolismo de la carbamazepina al inducir a CYP3A4; ésta incrementa, a su vez, la biotransformación de la fenilhidantoína, lo mismo que la conversión de primidona en fenobarbital. La administración de carbamazepina disminuye las concentraciones de valproato, lamotrigina, tiagabina y topiramato proporcionados de manera concurrente. La carbamazepina reduce tanto la cifra plasmática como el efecto terapéutico del haloperidol. (13, 30)

Propoxifeno, eritromicina, cimetidina, fluoxetina e isoniazida pueden inhibir el metabolismo de la carbamazepina.

**1.4.1.8. Aplicaciones terapéuticas.** La carbamazepina es útil en pacientes con convulsiones tonicoclónicas generalizadas y crisis parciales tanto simples como parciales complejas. Cuando se proporciona, deben vigilarse las funciones renal y hepática, y los datos hematológicos. Al final de este capítulo, se estudiará con mayor amplitud la aplicación terapéutica de este medicamento.

La carbamazepina fue introducida por Blom, a principios del decenio de 1960, y en la actualidad es el compuesto primario para el tratamiento de las neuralgias del trigémino y glossofaríngea. Es también eficaz para mitigar el dolor tabético. Se beneficia al principio la mayoría de los pacientes neurálgicos, pero sólo 70% logra alivio sostenido. Los efectos adversos han requerido que se interrumpa la medicación en 5 a 20% de los enfermos. Los límites terapéuticos de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento anticonvulsivo sirven como guía de referencia para su administración en caso de

neuralgia. Esta última ha encontrado también aplicación en la terapéutica de las enfermedades reales bipolares. (31)

## 1.5. SISTEMAS MATRICIALES

"Sistemas destinados a prolongar y controlar la liberación, constituidos por dispersiones moleculares o de partículas de un principio activo en un soporte, generalmente de tipo polimérico, resistente a la degradación" (Buri, 1987). (6)

Tipos:

- Matrices Inertes
- Matrices Hidrófilas o Hinchables
- Matrices Lipídicas

El interés de los sistemas matriciales reside en la aplicación de una tecnología desarrollada, simple y rápida con un coste relativamente poco elevado y una influencia mínima de los factores fisiológicos, salvo algunas matrices lipídicas por acción de la lipasa gástrica. (6)

Uno de los inconvenientes de estos sistemas es que su perfil de liberación no es lineal, es decir, la velocidad disminuye continuamente, por alargamiento progresivo del camino de difusión. (6)

### 1.5.1. MATRICES INERTES

Las **matrices inertes**, denominadas comúnmente **matrices plásticas o insolubles**, forman una red sólida porosa compuesta de sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal. Ellas se eliminan en forma intacta junto con las heces. El número de excipientes que pueden utilizarse para obtener este tipo de matrices es amplio gracias al desarrollo de la química moderna. Estos deben cumplir varias exigencias: (46, 51)

-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.

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 comprime. (51)

El **proceso de liberación** de fármaco ocurre por difusión a través de los poros de la matriz y depende de la concentración del fármaco, su solubilidad, los aditivos y la naturaleza de los líquidos de la granulación. Otros factores que podrían modificar la liberación del principio activo son:

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

Los líquidos penetran la red porosa del sistema por capilaridad. El fármaco se disuelve y luego difunde a través de los canalículos llenos de líquido.

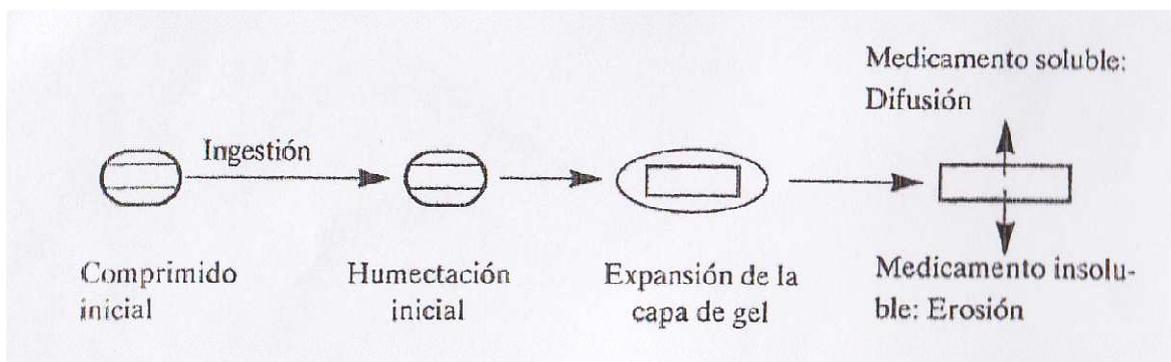
Este tipo de matrices es de gran utilidad ya que la influencia de las condiciones del medio (pH, concentración iónica, actividad enzimática o motilidad gastrointestinal) son mínimas o nulas, con excepción de aquellos fármacos cuya solubilidad depende fuertemente de las variaciones del pH. Por esta razón, este tipo de matriz se usa esencialmente para las moléculas relativamente solubles. (51)

### 1.5.2. MATRICES HIDROFILICAS

Estas son obtenidas por la compresión de una mezcla que contiene un principio activo relativamente soluble y un polímero no digerible que actúa como un agente gelificante. Este polímero se hidrata e hincha cuando entra en contacto con los líquidos digestivos. De esta manera hay formación de una capa gelificada, cuyo espesor aumentará con el

tiempo. El fármaco tiene que difundir progresivamente a través de esta capa gelificada.  
(6, 51)

**FIGURA Nº2:** LIBERACIÓN DE UN PRINCIPIO ACTIVO A PARTIR DE UNA MATRIZ HIDROFÍLICA



**Fuente:** Formas Farmacéuticas, Volumen II, Jose Luis Vila Jato. España. pg.400

La liberación del principio activo puede describirse en cuatro pasos no consecutivos:

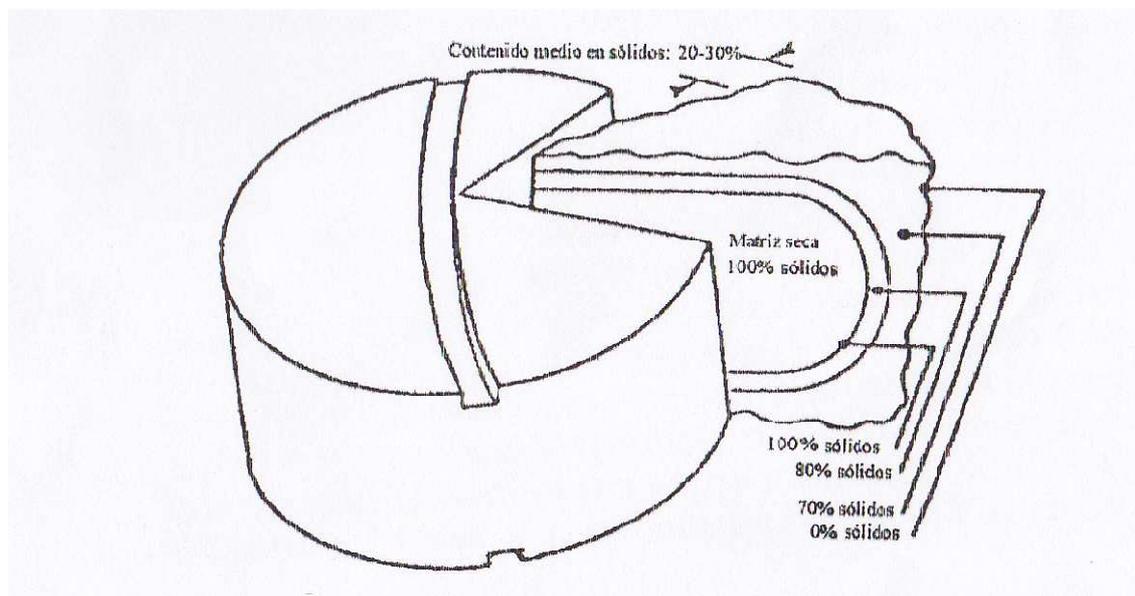
- La penetración del líquido del medio de disolución o del tracto gastro-intestinal en el comprimido junto con la disolución simultánea de una cantidad pequeña de fármaco que se encuentra en la superficie externa de la forma farmacéutica.
- Hinchamiento del polímero hidrófilo por adsorción de agua y formación de una barrera gelificada.
- Penetración de los líquidos circundantes en la profundidad de los comprimidos por difusión a través de la capa de gel y disolución del fármaco.
- Difusión del fármaco disuelto a través de la barrera gelificada.

Este tipo de matriz presenta las siguientes ventajas:

1. La liberación del fármaco es poco o no influenciada por las variaciones de las condiciones físico-químicas y fisiológicas en el tracto gastro-intestinal
  2. El proceso de manufactura es a menudo simple y barato y numerosos excipientes muy conocidos pueden usarse por su buena tolerancia:
- 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.
- Polímeros acrílicos como carbomer.

**FIGURA Nº3:** REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL PROCESO DE HIDRATACIÓN DE UN COMPRIMIDO DE MATRIZ HIDROFÍLICA.



**Fuente:** Formas Farmacéuticas, Volumen II, Jose Luis Vila Jato. España. pg.399

En las matrices hidrofílicas, es posible modificar el ambiente de disolución de fármaco para controlar la velocidad de liberación creando un "micro-pH" en la matriz con el uso de sustancias apropiadas para estos fines. (29)

### 1.5.3. MATRICES LIPIDICAS

Las matrices lipídicas son a menudo llamadas “matrices insolubles” o “matrices ceras” a causa de su apariencia, o “matrices erosionables”. El principio activo se suspende en un excipiente lipídico, en el que queda aprisionado o “incrustado”.

Los excipientes están constituidos por glicéridos, principalmente saturados (mono-, di- y triglicéridos), 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. (51)

Estos excipientes, generalmente de origen natural, son bien tolerados fisiológicamente. Ellos difieren en su punto de fusión, consistencia, hidrofilia, sensibilidad a la actividad de la lipasa y a variaciones del pH.

Los fármacos incorporados son generalmente lipofílicos, que se disuelven o quedan parcialmente en suspensión.

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. (51)

**Inclusión por fusión y congelamiento.** El fármaco y los excipientes se mezclan en el lípido fundido (la temperatura usada es cercana al punto de fusión del lípido) y luego se congelan. (51)

**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. (51)

**Congelamiento por atomización** (*Spray congealing*).

El principio activo en polvo suspendido en pequeñas partículas en el lípido fundido se solidifica mediante atomización en aire frío. (51)

**Secado por atomización** (*Spray drying*). El principio activo micronizado se disuelve en un solvente orgánico que contiene el excipiente disuelto y se seca a una temperatura determinada. (51)

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 tipo de matriz es controlada por la hidrólisis grasa pero también por un mecanismo de difusión. (46, 51) Según el tipo de excipiente lipídico y a su sensibilidad a la lipólisis, uno u otro de estos dos mecanismos predomina.

En el caso de un lípido no digerible, la liberación del principio activo puede describirse de acuerdo a la ecuación de Higuchi propuesta para las matrices inertes. La liberación de fármaco por el mecanismo de erosión obedece otras leyes.

El sistema comienza con una etapa de hinchamiento, forma una capa de gel que luego se reduce y se erosiona. Finalmente el sistema se disuelve totalmente. Cantidad de excipiente hidrolizado, generalmente se observa liberación de acuerdo a cinética de primer orden. Sin embargo, si la geometría de la matriz está diseñada para que un área de la superficie de erosión se mantenga constante en el tiempo y si la hidrólisis del lípido es una función lineal del área superficial, puede observarse cinéticas de liberación de orden cero. (6, 51)

En la práctica, la erosión no es un fenómeno constante sino que ocurre en forma gradual, y la difusión de fármaco que sigue a esta erosión no es despreciable. Así, debido a la pequeña área superficial en contacto con los fluidos biológicos y la intensidad relativa de la hidrólisis enzimática, la liberación dependería esencialmente de la difusión.

Además, como para los otros tipos de matrices, los comprimidos contienen una cierta cantidad de fármaco localizada en la superficie del comprimido y que puede liberarse como dosis inicial. Sin embargo, es muy difícil de cuantificar la cantidad de fármaco

liberado de esta manera, y a veces es necesario tener otra capa de fármaco libre que actúe como dosis inicial. Numerosos factores pueden influir en la liberación de principio activo a partir de este tipo de matriz.

Un factor muy importante es la variabilidad individual del paciente, porque no todos poseen la misma actividad de la lipasa.

Las matrices lipídicas son de gran interés ya que son muy bien toleradas por el tracto gastrointestinal y además estos excipientes pueden ejercer una acción protectora frente a fármacos que producen irritación de la mucosa gastrointestinal.

La producción industrial de las matrices lipídicas puede presentar dificultades, sin embargo, un interesante y promisorio nuevo desarrollo en este campo es el uso de materiales grasos fundidos introducidos al estado líquido en cápsulas de gelatina que luego solidifican cuando se enfrían.

La liberación del fármaco depende de la viscosidad de la mezcla lipídica.

El proceso de manufactura de este tipo de cápsulas es muy similar a la elaboración de los supositorios; la mezcla del fármaco y excipientes se dispersa en el excipiente lipídico fundido y se introduce en las cápsulas de gelatina dura (como en un molde). Después del enfriamiento, la mezcla solidifica. El método de extrusión puede usarse si la mezcla es sólida o semisólida.

La ventaja de este tipo de cápsulas lipídicas deriva de la gran versatilidad de las características físico-químicas de los excipientes usados: punto de fusión, BHL, viscosidad de la mezcla.

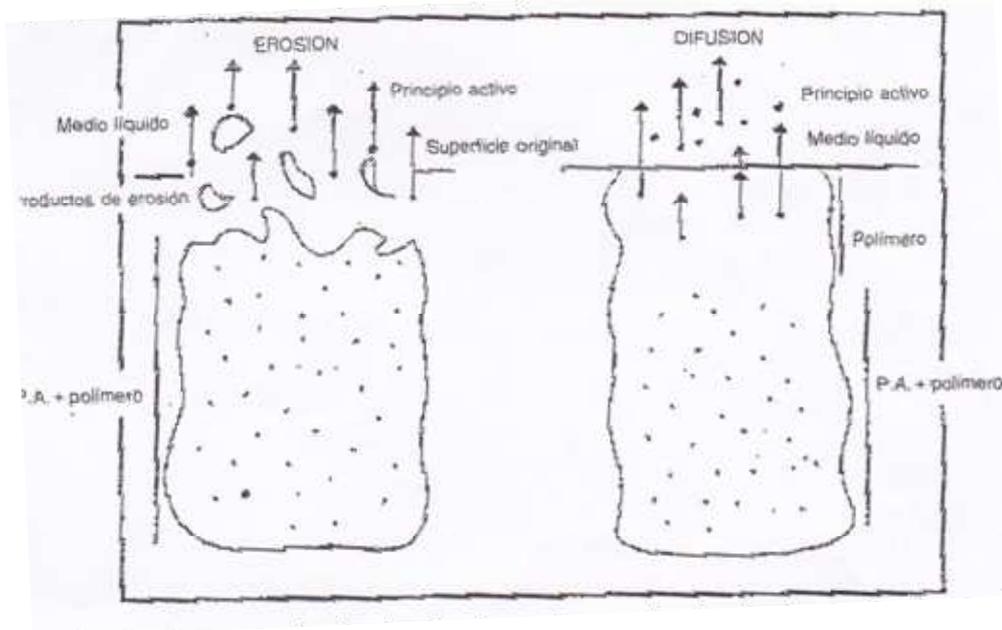
La liberación del fármaco puede ser adaptada mezclando diferentes tipos de excipientes con diferente BHL y por modificación de la consistencia de la mezcla incorporando otros aditivos (PEG, sílica gel en polvo).

Los excipientes actualmente más utilizados en la elaboración de matrices lipídicas son los glicéridos saturados poliglicólicos (Gelucire®) que corresponden a una serie de excipientes grasos constituidos por mezclas de glicéridos y ésteres polioxietilénicos por

lo tanto dentro del grupo se dispone de una serie de excipientes con diferentes propiedades.

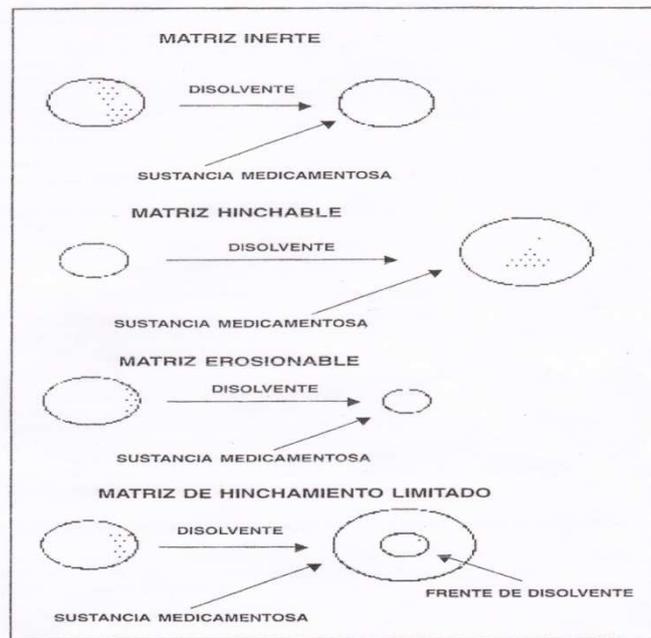
Cada Gelucire® se caracteriza por dos números, el primero se refiere al punto de fusión (aproximado) de la base y el segundo al valor del BHL (Balance Hidrófilo-Lipófilo), por lo tanto, es posible tener una idea razonable de las propiedades de cada base a partir de la nomenclatura.

**FIGURA Nº4:** ESQUEMA DE LIBERACIÓN POR EROSIÓN Y POR DIFUSIÓN



**Fuente:** Gestión de Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos, Ramón Salazar Barcelona (España).pg:201

**FIGURA Nº5:** REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA COMPARATIVA DE LA LIBERACIÓN REGIDA POR LA DIFUSIÓN, LA EROSIÓN Y EL HINCHAMIENTO.



**Fuente:** Gestión de Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos, Ramón Salazar Barcelona (España).pg:202

#### 1.5.4. FORMULACIÓN DE MATRICES HIDRÓFILAS

Las matrices hidrófilas están constituidas por una mezcla de una o varias sustancias medicamentosas con un agente gelificante. En el primer contacto con los líquidos corporales, se disuelve una dosis inicial de principio activo rápidamente. (26)

Después, la hidratación y la gelificación progresiva de las macromoléculas entrañan el hinchamiento de los polímeros con la formación de una membrana gelificada, que va aumentando progresivamente formando la matriz. La sustancia medicamentosa se libera por difusión después de su disolución. La gelificación del polímero produce una disminución de la velocidad de liberación del principio activo disuelto, hasta un valor teóricamente constante. El proceso y la velocidad de liberación dependerán de las

características físico-químicas y geométricas del comprimido en sí mismo, de la capa hidratada y del principio activo. (6, 26)

#### **1.5.4.1. Ventajas**

Las matrices hidrófilas presentan numerosas ventajas dentro del conjunto de formas de liberación prolongada. El proceso de fabricación es relativamente simple dependiendo de la tecnología empleada, ya que es prácticamente la misma que se utiliza para los comprimidos clásicos. Presentan una buena reproducibilidad, rapidez de fabricación, así como costes poco elevados. Además este procedimiento permite la incorporación de cantidades relativamente altas de principio activo.

Los polímeros que se emplean normalmente son los éteres de celulosa que escogiéndolos de manera adecuada (en función de su viscosidad, velocidad de gelificación, comportamiento a la compresión) y adaptando la formulación a las propiedades físico-químicas del principio activo, dará lugar a una liberación poco influenciada por los parámetros fisiológicos, tales como el pH, la movilidad del tracto gastrointestinal, la fuerza iónica o la composición enzimática de los líquidos digestivos. (38)

El conjunto de estas propiedades permiten obtener los perfiles de liberación de principio activo deseados.

Por otra parte, los éteres de celulosa son, generalmente, muy estables. Estos polímeros son no iónicos, por lo que no se unen, o en muy poca proporción, a los demás excipientes o al principio activo. Las condiciones estándar de almacenamiento y de conservación no afectan a la liberación de principio activo. Por último, los éteres de celulosa son materias primas bien toleradas fisiológicamente. (38)

#### **1.5.4.2. Inconvenientes**

Todos los autores están de acuerdo en que existe una liberación importante de principio activo inicial, debido a su disolución en la superficie del comprimido.

Existen, asimismo, pocas posibilidades de obtener porcentajes de liberación variables para una forma farmacéutica determinada. En principio, con las matrices hidrófilas no es fácil obtener una liberación de cinética de orden cero. (38)

#### **1.5.4.3.1. Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación industrial de Medicamentos**

##### **1.5.4.3.1. Compresión directa**

La compresión directa es posible si las partículas del agente gelificante presentan propiedades de cohesión y de entrelazamientos suficientes. Este es el caso de la Hidroxipropilmetilcelulosa que puede ser comprimido directamente con un 50% de cloruro de potasio para formar una matriz hidrófila, que no se desintegra en el medio de disolución. (23, 26)

##### **1.5.4.3.2. Granulación**

La granulación por vía húmeda puede ser realizada con una solución alcohólica de goma laca, con gelatina en isopropanol o con etanol solo.

Por regla general, las soluciones acuosas se deben evitar ya que pueden entrañar un principio de gelificación, difícil de controlar pudiendo impedir las siguientes operaciones. (23)

En la formulación de matrices hidrófilas intervienen, aparte del polímero hidrófilo, los componentes habituales de los comprimidos convencionales

En general una formulación de matrices hidrófilas contendrá:

- Principio activo
- Polímero hidrófilo, aproximadamente en un 25 %
- Aglutinante 5 %
- Diluyente 15 %
- Deslizante 0.75 %

Evidentemente, en este tipo de formas farmacéuticas, no se incluyen disgregantes.

Existen factores de la formulación que son susceptibles de modificar la liberación del principio activo tales como la acidificación o la alcalinización de la matriz hidrófila.

Cuando los principios activos presentan una fuerte insolubilidad en medio ácido o alcalino, su liberación puede ser mejorada por creación de un micro-pH en el interior de la matriz gracias a la utilización de sustancias ácidas o alcalinas.

#### **1.5.4.3.3. Conservación**

La característica hidrófila de los agentes gelificantes impone conservar los comprimidos en recipientes impermeables al vapor de agua, fijar un valor adecuado de grado de humedad de la atmósfera de los locales de fabricación y controlar su estabilidad. Un aumento del porcentaje de humedad de las matrices entrañaría un aumento de su volumen y la hidratación sería el origen de una modificación del perfil de liberación o variaciones en la calidad. (23, 29)

### **1.6. ÉTERES DE CELULOSA**

Los derivados semisintéticos de la celulosa son empleados para la formación de matrices hidrófilas. (32) Los más utilizados son:

- Metilcelulosa (MeC)
- Carboximetilcelulosa (CMC)
- Hidroxipropilcelulosa (HPC)
- Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)
- Hidroxietilcelulosa (HEC)

Todos estos éteres son polímeros no iónicos y solubles en agua, en proporción variable.

**TABLA N°1: DERIVADOS CELULÓSICOS EMPLEADOS EN LAS MATRICES HIDRÓFILAS**

PRODUCTO	NOMBRE COMERCIAL	TIPOS DISPONIBLES	EMPRESA DISTRIBUIDORA
Metilcelulosa (MeC)	Viscotran MC	4	Henkel Dow Chemical Seppic Hoechst AG
	Methocel A	5	
	Metolose USP SM	2	
	Tylose M	17	
Carboximetilcelulosa (CMC)	Dehydazol	6	Henkel Hercules Inc Hercules Inc Hoeschst AG
	Bianose	12	
	Cellulose Gum	14	
	Tylose C	7	
Hidroxietilcelulosa (HEC)	Viscotran HEC	1	Henkel Hercules Inc British Petroleum Ltd Hoechst AG Union Carbide
	Natrosol 250	10	
	Cellobond HEC	19	
	Tylose H	13	
	Cellosize	11	
Hidroxipropilcelulosa soluble en agua (HPC)	Klucel	6	Hercules Inc
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	Viscotran MHPC	2	Henkel Dow Chemical Shinetsu Chemical
	Methocel E	4	
	Metolose SM	6	

**Fuente:** Gestión de Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos, Ramón Salazar Barcelona (España).pg:205

### 1.6.1. Fabricación

Los procedimientos de fabricación de las matrices hidrófilas no presentan problemas particulares ya que son similares a los de los comprimidos convencionales, la compresión directa o compresión por granulación. (32)

### 1.6.2. CARBOXIMETILCELULOSA.

**1.6.2.1. Nombre Químico:** CARBOXIMETIL CELULOSA SÓDICA (CMC) -  $C_6H_9OCH_2COONa$

**1.6.2.2. Sinónimos:** Carboximetilcelulosa, CMC, Glicolato de celulosa.

Gránulos o polvo soluble en agua; incoloro e inodoro.

- El Carboximetil Celulosa de Sodio, es un polímero polisacárido derivado de la celulosa de la madera de color crema. Es un polímero semisintético, soluble en agua en el cual los grupos  $\text{CH}_2\text{COOH}$  sustituyen a las unidades de glucosa de la cadena celulosa a través de un enlace de éter. Por su carácter aniónico, es un hidrocoloide que se utiliza como un agente viscosificante y reductor de filtrado en fluidos base agua y tiene un alta habilidad para trabajar en presencia de sal. (26, 32)
- Los intervalos de peso molecular son desde 21000 a 500000, pasado de C.M.C. de baja densidad a alta. El producto es la sal sódica del ácido carboxílico.
- Es biodegradable.

### **1.6.2.3. Obtención**

Por reacción de celulosa alcalina y cloro acetato de sodio.

### **1.6.2.4. Usos**

Detergentes, jabones, productos alimenticios, donde actúa como ligante espesante, agente de suspensión y estabilizante. En manufactura de papel, cartón, textil, farmacéuticos y cosméticos. (32)

### **1.6.2.5. Precauciones**

No tóxico, su manejo se debe realizar con las medidas mínimas de seguridad.

**1.6.2.6. Efectos colaterales:** La carboximetilcelulosa es muy soluble, y puede ser fermentada en el intestino grueso. Altas concentraciones pueden causar problemas

intestinales, tales como hinchazón, estreñimiento y diarrea. También reduce ligeramente el nivel de colesterol en la sangre.

### **1.7. LIBERACIÓN MODIFICADA**

El concepto de liberación modificada es extremadamente amplio, pues hace referencia a la aplicación de un proceso tecnológico a una sustancia química definida para modificar su interacción con el medio en el cual será utilizada, con el fin de controlar el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción.

El estado actual de la técnica permite modificar y controlar la liberación de principios activos medicamentosos por cualquiera de las vías de administración, siendo las vías oral, transdérmica y parenteral subcutánea las que han tenido mayor éxito terapéutico. La vía de administración oral sigue siendo la más utilizada en el ser humano y es por ello que goza de la mayor concentración de esfuerzos investigadores para hallar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada en el tracto gastrointestinal.

Las formas farmacéuticas de liberación modificada a menudo se han descrito en la bibliografía bajo la denominación de formas retardadas. Esta denominación es inapropiada, por cuanto las formas de liberación modificada no sólo están destinadas a retardar el efecto terapéutico del principio activo medicamentoso, sino también a prolongar su acción. (40)

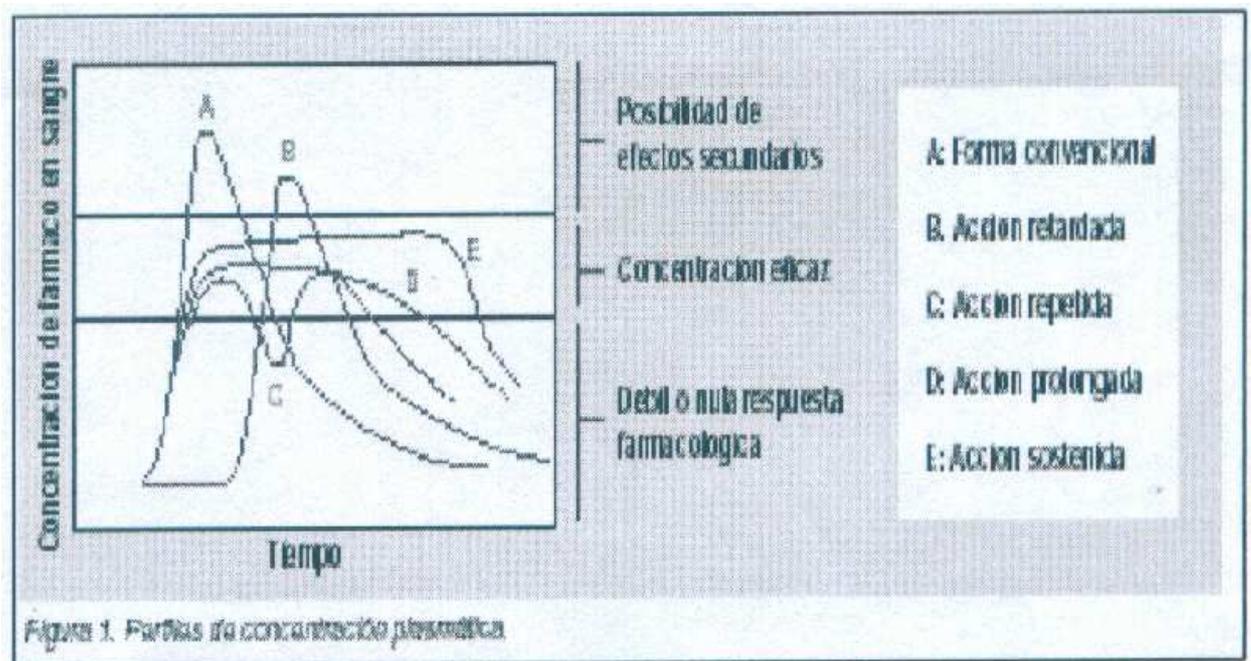
En efecto, la liberación modificada de fármacos en el tracto digestivo implica, un suministro de fármaco en el organismo mediante una forma farmacéutica que actúa como un dispositivo con un perfil de cesión determinado, generado como consecuencia de un mecanismo conocido, el cual puede ser catalogado en una de las siguientes categorías:

- 1.-** Sistemas que liberan el principio activo durante un periodo prolongado de tiempo de acuerdo con una cinética predecible, con el fin de prolongar el tiempo en que se obtiene un nivel plasmático dentro de la zona terapéutica.

2.- Sistemas diseñados para modificar la velocidad de tránsito de la forma farmacéutica a lo largo del tracto digestivo y/o liberar el principio activo en un área específica para obtener un efecto local o sistémico.

En la figura 6 y 7 se pueden observar los diferentes perfiles de concentración plasmática obtenidos a partir de distintos tipos de formas farmacéuticas orales de liberación modificada.

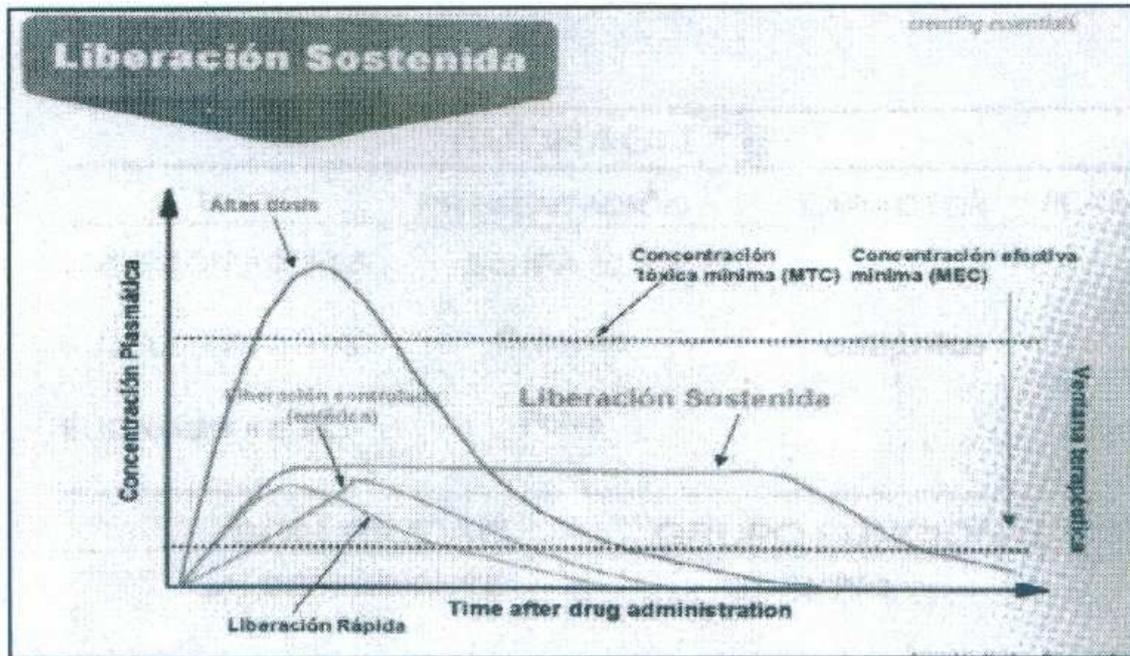
FIGURA N°6: CURVAS PLASMÁTICAS



**Fuente:** Proveedores de matrices de Liberación modificada.

<http://www.colorcon.com>

FIGURA N°7: CURVAS PLASMÁTICAS.



**Fuente:** Proveedores de matrices de Liberación modificada.

<http://www.colorcon.com>

La terminología utilizada para definir las formas farmacéuticas orales de liberación modificada es amplia y confusa. No obstante, ha habido diversos intentos de clasificación, siendo quizás el más clarificador el propuesto por Ballard y Nelson (1970), que las dividen en las siguientes: (47)

1.7.1. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA: Liberan inicialmente la cantidad necesaria de fármaco para conseguir tener la respuesta farmacológica deseada de forma rápida y, posteriormente, en una cantidad adecuada y constante para que la velocidad de absorción del fármaco sea igual a la velocidad de eliminación durante un tiempo prolongado, normalmente de 10 a 24 horas. Por lo tanto, estas formas farmacéuticas presentan una cinética de liberación del principio activo de orden cero, con lo que se consigue que el nivel plasmático del fármaco se mantenga constante. (40, 52)

#### 1.7.2. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA:

Corresponde a aquellas formulaciones en que el fármaco se libera inicialmente en la cantidad suficiente para producir la acción terapéutica o incluso en un pequeño exceso nunca nocivo para el organismo, para después continuar liberándolo de forma lenta pero a una velocidad que no siempre es igual a la velocidad de eliminación. Es decir, estas formas farmacéuticas presentan una liberación lenta pero no constante, observándose un nivel plasmático que varía dentro de la zona terapéutica, describiendo una curva amplia. (12, 40)

#### 1.7.3. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN REPETIDA:

Son aquellas formas farmacéuticas que inicialmente proporcionan una dosis simple de fármaco y a un tiempo posterior liberan otra dosis similar; en el intervalo de tiempo entre la liberación de una dosis y otra, no existe liberación de principio activo. Se trata de liberar el fármaco en dos o más dosis iguales espaciadas en el tiempo. Puede diseñarse un medicamento de liberación repetida introduciendo tres tipos de minigránulos ("pellets") del fármaco en una cápsula dura de gelatina, de manera que cada tipo se disgregue a un tiempo distinto una vez administrada la primera cápsula. Igualmente sucede si se diseña un comprimido consistente en un núcleo que contiene la que será la segunda dosis, rodeado por una película gastrorresistente y, cubriendo ésta, otra película gastrosoluble conteniendo la primera dosis: la primera dosis se liberará en el estómago y la segunda dosis no se liberará hasta llegar al intestino delgado, que es en donde se deshará la película gastrorresistente posibilitando la disgregación del núcleo y liberación de la segunda dosis. (12, 40)

#### 1.7.4. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA O DIFERIDA:

Liberan el principio activo después de transcurrido un tiempo de latencia, por lo que no se obtienen niveles plasmáticos del fármaco hasta que la forma farmacéutica se encuentre en la zona del tracto digestivo en donde se desea que se active el sistema. Ejemplos de ello lo constituyen los clásicos comprimidos gastrorresistentes y los sistemas coloniales, sistemas de liberación de fármacos en la primera porción del colon.

El objetivo de todo sistema de suministro de drogas es proveer una cantidad terapéutica de droga en el sitio adecuado del cuerpo para conseguir rápidamente y después mantener la concentración de droga que se desea. Este objetivo idealizado señala los dos aspectos más importantes del suministro de drogas, la ubicación espacial y la distribución temporal de una droga. La ubicación espacial se relaciona con la orientación de una droga hacia un órgano o tejido específico, en tanto que la distribución temporal se relaciona con el control del ritmo con el que se suministra la droga al órgano destinado a recibirla. El sistema de suministro de drogas de liberación sostenida debidamente estructurado, puede contribuir mucho a resolver estos problemas. Por ese motivo la ciencia y la tecnología responsables del desarrollo de productos farmacéuticos de liberación sostenida han sido y siguen siendo un foco de mucha atención en los laboratorios industriales y académicos. En la actualidad existen numerosos productos formulados para administración oral y parenteral que suministran la droga en forma sostenida o controlada. La mayor parte de las investigaciones se suministrò de la droga, pero muchos de los enfoques mas nuevos que se investigan en la actualidad también permitirían una ubicación espacial.

Para adquirir una noción de la utilidad de la farmacoterapéutica sostenida conviene reseñar algunos aspectos fundamentales del suministro convencional de drogas. Consideraremos la administración de una sola dosis de una droga cuyo destino obedece a un modelo farmacocinético unicompartmental. Según la vía de administración, una forma posológica convencional de la droga podría producir un nivel sanguíneo de droga en función del tiempo. (12)

Por "nivel sanguíneo de droga" se entiende la concentración de droga en la sangre o plasma Comprimido.

#### 1.7.5. VENTAJAS POTENCIALES DE LA FARMACOTERAPÉUTICA SOSTENIDA

1. Se evitan problemas por incumplimiento de los pacientes.
2. Se utiliza menos cantidad de droga.
3. Reducción o eliminación de los efectos colaterales locales.
4. Reducción o eliminación de los efectos colaterales sistémicos.
5. Se obtiene menos potenciación o reducción en la actividad de la droga durante el uso prolongado.
6. Se reduce al mínimo la acumulación de droga en los tratamientos prolongados.
7. Se mejora la eficiencia del tratamiento.
8. La enfermedad se cura o se controla más pronto.
9. Se mejora el control de la enfermedad porque se reduce la fluctuación del nivel de droga.
10. Se mejora la biodisponibilidad de algunas drogas.
11. Se aprovecha efectos especiales, como aspirina de liberación prolongada para la paliación matinal de la artritis tomando la dosis antes de acostarse.
12. Economía.

Todos los productos de liberación sostenida comparten el objetivo común de mejorar la farmacoterapéutica respecto de la que se consigue con sus equivalentes no sostenidos. Se ha reconocido que el cumplimiento del paciente es un componente necesario e importante del buen éxito de toda farmacoterapéutica que el paciente mismo se administra. El reducir a un mínimo o eliminar el incumplimiento del paciente es una ventaja obvia de la terapia de liberación sostenida. Dada la índole de su cinética de liberación, todo sistema de liberación sostenida debería ser capaz de utilizar menos droga

total, en el curso cronológico del tratamiento, que un preparado convencional. Las ventajas de esto son la disminución o eliminación de los efectos colaterales locales o sistémicos, menos potenciación o reducción de la actividad de la droga con el uso prolongada. (18)

Es indudable que el motivo más importante de hacer farmacoterapéutica sostenida es mejorar la eficiencia del tratamiento, es decir, una terapia optimizada. El resultado de conseguir niveles sanguíneos constantes de droga con un sistema de liberación sostenida, es obtener pronto y mantener el efecto deseado. La reducción o eliminación de las fluctuaciones en el nivel sanguíneo de la droga permite manejar mejor el estado de enfermedad. Además, el método por el cual se consigue la liberación sostenida puede mejorar la biodisponibilidad de algunas drogas. Por ejemplo, las drogas susceptibles a la inactivación enzimática o a la descomposición bacteriana pueden protegerse encapsulándolas en sistemas de polímeros apropiados para liberación sostenida. Para las drogas que tienen una "ventana específica" de absorción, se puede aumentar la biodisponibilidad localizando el sistema de liberación sostenida en determinadas regiones del tracto gastrointestinal. La última ventaja potencial es la economía, puede examinarse desde dos puntos de vista. Aunque el costo inicial de la mayoría de los sistemas de entrega sostenida de las drogas suele ser mayor que el de las formas posológicas convencionales por la índole especial de estos productos, el costo medio del tratamiento prolongado puede ser menor. (23)

## **1.8. COMPRIMIDOS**

Los comprimidos<sup>1</sup> son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes. Los primeros comprimidos medicamentosos comparables a los utilizados actualmente tienen su origen en el invento de un pintor y escritor del siglo XIX, William Brockedon, que, exasperado por la fragilidad del grafito que utilizaba para sus dibujos, ideó un

método para triturarlo en polvo fino y comprimir éste en forma de minas para lápices de mayor calidad. Pronto, sin embargo, una empresa farmacéutica se dio cuenta de que el invento podía serle también muy útil, por lo que convenció a Brockedon para que trabajara para ella. En 1843, Brockedon obtuvo la patente para «Shaping Pills, Lozenges and Black Lead by Pressurc in Dics» (pildoras, pastillas y minas de lápices por presión de matrices). Se cree que John Wyeth, fundador de la compañía farmacéutica homónima, y su hermano Frank, de Filadelfia, fueron los primeros en utilizar el término compressed tablet y en registrarlo, en 1877, para proteger y restringir su uso. Esta forma farmacéutica se estrenó en Europa en 1906, con su inclusión en el formulario oficial francés. La primera mención en la Farmacopea Española de los comprimidos -con una lista de diez principios activos- se halla en la VIII edición, de 1930. El léxico español distingue sin problemas los comprimidos (compressed tablets) de las demás formas sólidas orales, pero no así el sajón. (23, 26)

En el tratado de farmacia por excelencia, los tablets genéricos se diferencian según su elaboración. Si se obtienen por compresión, se llaman compressed tablets (esta expresión suele reducirse en la práctica a tablets), y si se moldean, molded tablets o Uibleí triturates. En español, la propia palabra «comprimido» revela ya el proceso de preparación habitual: «obligando a una sustancia mediante presión a ocupar menos volumen», según reza el diccionario de María Moliner. (23)

Los comprimidos constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral. Contienen uno o más principios activos y diversos excipientes, obteniéndose estos por compresión de la mezcla. Las formas, el tamaño y el peso de los comprimidos pueden variar sensiblemente de unos a otros. Por lo general, el tamaño se sitúa entre 5 y 17 mm; el peso, entre 0,1 y 1,0 g, y la forma puede ser redonda, oblonga, biconvexa, ovoide, dependiendo de la formulación y de cómo van a ser administrada, etc. (2, 23)

Sobre la superficie pueden llevar una inscripción y una ranura para fraccionarlos y facilitar así el ajuste posológico a las necesidades individuales.

Durante el desarrollo tecnológico la administración de formas farmacéuticas sólidas ha ocupado un lugar de gran importancia, se los ha empleado desde la segunda mitad del siglo XIX y actualmente constituyen una de las formas farmacéuticas de mayor utilización, constituyen aproximadamente el 40% de los medicamentos que se encuentran en el mercado farmacéutico. Esto se explica porque estas formas farmacéuticas ofrecen algunas ventajas para su uso como son:

- Precisión de la dosificación.
- Durabilidad de las características físicas por períodos extensos de almacenamiento.
- Excelente estabilidad física, química, farmacéutica y farmacológica.
- Facilidad de administración, y
- Gran facilidad de maneja durante los procesos de envase, empaque y embalaje.

Sin embargo, presentan algunas desventajas que deben ser señaladas, tales como:

- Algunos principios activos resultan sumamente difíciles de comprimir, debido a su estructura cristalina, amorfa y baja densidad.
- Cuando los principios activos presentan un sabor u olor desagradable, será necesario cubrir el comprimido para su enmascaramiento. En tales casos las cápsulas pueden ser más ventajosas por ofrecer un proceso más simple y menos costoso.

## 1.9. EXCIPIENTES

Son sustancias aditivas o auxiliares de la formulación y que carece de acción farmacológica, sin excluir la posibilidad de que determinados Excipientes puedan causar reacciones alérgicas. Se emplean con una gran frecuencia con el objetivo de dar a la tableta un tamaño y peso conveniente para que sea posible su preparación o manipulación, es decir, permiten hacer "operables" dosis muy pequeñas de un principio activo con la finalidad de garantizar su distribución homogénea en la masa de polvos que se va a comprimir y puedan dotar a la forma farmacéutica de características que asegure la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más sustancias activas, así como dar una forma o consistencia adecuada a la preparación.

(23)

Los excipientes, tienen que cumplir con una serie de propiedades como: porosidad, densidad de partículas, propiedad de flujo, compactación, y otros.

Este grupo de características juega un papel importante dentro de la formulación de comprimidos y en especial en la compresión directa donde los excipientes cumplen funciones básicas como:

1.9.1. **Fluidez:** es decir una óptima capacidad de transportarse a través de la tolva alimentadora de las máquinas tableteadoras hacia los punzones en una forma uniforme y regulada.

1.9.2. **Compresibilidad:** es decir la capacidad de que mediante cualidades cohesivas, el granulado forme una masa uniforme y compacta durante el proceso de compresión.

1.9.3. **Lubricación:** es decir excelente capacidad para impedir la adherencia de las partículas del granulado a las piezas de los equipos y buena capacidad para impedir la fricción entre las partículas del granulado.

Las partículas deben ser lo más uniforme posible y de forma esférica de tal manera que se minimice la fricción intermolecular, se consiga una adecuada distribución de los componentes y la compresión se realice sin variaciones notables en peso, dureza y espesor.

Veamos ahora cuáles son los excipientes utilizados habitualmente y qué función ejercen.

#### 1.9.4. CLASIFICACIÓN DE LOS EXCIPIENTES

Suelen clasificarse en dos grandes grupos que se relaciona con el papel que cumple en la formulación.

- En el primer grupo se encuentran aquellos materiales que ayudan al proceso de granulación y/o ayuda a impartir las características de compresión satisfactoria a la formulación; en este grupo mencionaremos a los aglutinantes o granuladores, lubricantes y diluyentes.
- En el segundo grupo se encuentran aquellos materiales que ayudan a generar las características químicas y farmacéuticas deseadas en el producto final; en este incluimos desintegradores, edulcorantes, etc.

### 1.9.4.1. Aglutinantes o Granuladores

Estos materiales se utilizan en las formulaciones de los comprimidos para impartir cualidades cohesivas a los polvos que integran al granulado es decir aglutinar los polvos en la forma más unida para que mantengan su cohesión durante el proceso, lo que asegura que el comprimido se mantenga intacto durante la compresión además permite que los gránulos puedan adquirir el tamaño y dureza indispensable para su uso. Los aglutinantes pueden ser empleados tanto en forma seca o en forma de suspensión y/o solución, dependiendo de la naturaleza de los otros componentes de la formulación y del método de fabricación de los comprimidos. (2, 23)

De entre los aglutinantes más utilizados cabe destacar la goma arábiga, almidón y la gelatina como aglutinantes naturales, y de los sintéticos, la polivinilpirrolidona y ciertos derivados de la celulosa (metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa como el Methocel®), derivado de metacrilato, metilmetacrilato, etilcrlato (Eudragit®).

Hay una gran variedad de aglutinantes los cuales pueden ser señalados en la siguiente tabla.

**TABLA N°2: AGLUTINANTES**

<b>NOMBRE DEL PRODUCTO</b>	<b>FORMULACIÓN</b>	<b>VEHÍCULO</b>
Goma Acacia	2-5	Agua ( Mucílago)
Goma Tragacanto	1-3	Agua ( Mucílago)
Gelatina	\-t	Agua
Azúcar	2-20	Jarabe
Almidón	1 -4	Agua ( Pasta)
Alginatos de Na y Ca	3-5	Agua ( Mucílago)
Methyl celulosa	1-4	Agua

CMC sódica	1-4	Agua
Etil celulosa	0.5-2	Alcohol
PVP	2-5	Agua - Alcohol
Silicato de Al y Mg	3-5	Agua ( Suspensión)

**Fuente:** MONTALVO Edmundo. Op. Cit, pg73

#### **1.9.4.2. Deslizantes.**

Son sustancias que mejoran las características de flujo de una mezcla de polvos, donde es importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales con el objeto de maximizar su efecto.

Los deslizantes se diferencian según sus propiedades como: reguladores de flujo o deslizantes, antiadherentes y lubricantes.

Con respecto al caso específico de los reguladores de flujo, su uso se hace casi imprescindible en la compresión directa. Suelen presentar un tamaño de partícula pequeño y de forma esférica, siendo clasificados según su mecanismo de acción, en dos tipos: los que hacen las superficies de las partículas del polvo más regulares y aquellos que forman una capa protectora sobre las partículas, oponiéndose a la fricción durante el flujo. (23)

#### **1.9.4.3. Lubricantes**

En la formulación de comprimidos durante el proceso de compresión, se presenta tres problemas fundamentales:

- El correcto y continuo flujo del granulado desde la tolva alimentadora hacia la matriz de la máquina tableteadora, para que se produzca la compresión.
- Fricción entre las partículas de los materiales del granulado y fricción entre estas partículas. Matriz y punzones de la máquina tableteadora.
- La de adherencia de los materiales del granulado hacia las superficies de los punzones y matrices.

Estos problemas se resuelven con la adición de balanceados en la formulación.

**TABLA N°3: LUBRICANTES**

<b>NOMBRE DEL PRODUCTO</b>	<b>% FORMULACIÓN</b>	<b>LUBRICANTES</b>	<b>ANTIADHERENTE</b>	<b>DESLIZADORES</b>
Estearatos Mg, Ca	1 o menos	Excelente	Bueno	No
Talco	1 – 5	Pobre	Excelente	Pobre
Acido Esteárico	1 – 5	Bueno	Pobre	No
Almidón	5 – 10	Pobre	Excelente	Excelente
Aceites hidrogenados	3 – 5	Excelente	Pobre	No

**Fuente:** MONTALVO Edmundo. Op. Cit, pg75-76

#### 1.9.4.4. Desintegrantes

Son sustancias o mezclas de ellas, que promueven en un comprimido su disgregación en un medio acuoso, incrementando su superficie y permitiendo la rápida liberación de la sustancia activa. (23, 26)

Las sustancias activas deben liberarse de la matriz del comprimido, tan efectivamente como sea posible, rompiéndose las uniones formadas durante la compresión como las fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficies con recristalización.

Dentro del mecanismo de acción de un desintegrante, existen las siguientes hipótesis: intercambio de calor producido durante el proceso de hidratación, hinchamiento, porosidad, deformación y rotura de uniones físico químicas.

Existen muchos materiales que pueden ser usados como desintegradores.

**TABLA N°4: DESINTEGRANTES.**

NOMBRE DEL PRODUCTO	% FORMULACIÓN
Almidón de maíz	5 – 15
Glicolato-Almidón sódico	2 – 5
Carboximetilcelulosa	2 – 5
Almidón sódico	2 – 5
Almidón pregelatinizado	2 – 5

Celulosa Microcristalina	2 – 5
CMC	2 – 5
Croscarmellosa	2 – 5
Crospovidone (Kollidon)	2 – 4
Silicato de Mg y Al	2 – 5

**Fuente:** MONTALVO Edmundo. Op. Cit, pg78-81

#### **1.9.4.5. Diluyentes**

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que la tableta tenga un tamaño práctico para la compresión.

Es fundamental, por consiguiente, que el diluyente presente unas adecuadas características de compresión, las cuales van a depender de numerosos factores, tales como cristalinidad, agua de cristalización y estructura macro y microscópica. Muchos de los diluyentes clásicos para tabletas han sido modificados actualmente para proveer fluidez y compresibilidad, lo cual permite tener una deformación plástica en muchos casos como el tamaño de gránulos formados durante la tradicional granulación húmeda. (23)

#### **1.9.5. MÉTODO DE FABRICACIÓN**

Los materiales que van a ser comprimidos pueden seguir los siguientes métodos. (23, 24)

- Compresión directa
- Granulación seca
- Granulación Húmeda

#### **1.9.5.1. Compresión Directa**

Es el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvos de la sustancia activa y excipientes apropiados, los cuales fluyen uniformemente en la cavidad de la matriz formando un compacto firme, no siendo necesario el pre-tratamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda y seca. (23, 29)

Este es el proceso ideal para el ahorro de operaciones y costos; está comprendido de tres pasos:

- Tamizado o molienda.
- Mezcla final.

Lógicamente los beneficios de este proceso son obvios, desde un punto de vista económico, ya que la compresión directa sobre otros medios de producción de comprimidos resulta tener un menor número de operaciones que corresponden a un menor costo.

##### **1.9.5.1.1. Ventajas de la Compresión Directa**

- Es económico ya que permite el ahorro de:
  - Trabajo
  - El tiempo necesario para cada ciclo de elaboración,
  - Equipos y personal,
  - Energía operacional.

- Espacio operativo necesario, que el día de hoy representa un costo en continuo aumento.
- Al disminuir la cantidad de materias primas, disminuye la cantidad de análisis físico químicos y microbiológicos que se realizan.
- Se eliminan los problemas de elevadas temperaturas y humedad que pueden afectar a los principios activos termolábiles e higroscópicos que no son capaces de soportar los tratamientos normales seguidos con los otros métodos de producción.
- La cuantificación de la droga no es afectada durante el dosaje debido a los polímeros que se utilizan como aglutinantes.
- Reducción de la documentación exigida por las normas de Buenas Prácticas de Manufactura.
- Presenta una gran ventaja respecto a los otros métodos en cuanto a la reproductibilidad del proceso, debido a que la simplicidad de las operaciones presenta un menor margen de error.
- Desde el punto de vista de la calidad microbiológica la compresión directa presenta una ventaja en cuanto a que el número de operaciones y manipulaciones necesarias es menor.
- Otra ventaja que se ha señalado para la compresión directa está relacionado con la mayor biodisponibilidad del principio activo, ya que si se requiere un menor tiempo de disolución, es presumible también una mayor biodisponibilidad.

#### **1.9.5.1.2. Desventajas de la Compresión Directa**

- La crítica naturaleza de las materias primas, crea la necesidad de un específico control de calidad que debe asegurar la uniformidad de lote a lote.
- Es difícil obtener una dureza apropiada en las tabletas cuando el dosaje de estas es muy alta.

- Cuando el principio activo está presente en la formulación en pequeñas dosis puede existir el riesgo de una distribución no homogénea, produciéndose una segregación después de la mezcla y la tableta finalmente no cumplirá con la prueba de uniformidad de contenido.
- Las mezclas de compresión directa son sensibles a la sobrelubricación.
- Se necesita un adecuado tamaño y distribución de partícula entre la droga y los excipientes

La escasa propiedad de flujo del polvo a comprimir es otro de los factores limitantes que influirá en la calidad del producto, en la uniformidad de peso del comprimido, en la regularidad de la dosificación del principio activo y en el número de comprimidos elaborados por unidad de tiempo.

#### **1.9.5.2. Granulación Seca.**

Este método suele emplearse cuando los constituyentes de la formulación son sensibles a la humedad y no soportan las temperaturas del proceso de secado; de otro lado los materiales deben tener buenas cualidades cohesivas para asegurar un producto que cumpla con las especificaciones. (14, 23)

Este proceso es continuo y el calor o la humedad no son utilizados, pero el tamaño de las partículas si es incrementado.

#### **1.9.5.3. Granulación Húmeda**

La granulación húmeda es el método clásico de elaboración de comprimidos que tiene por objeto aumentar el tamaño de partícula y mejorar las propiedades de flujo.

En la forma más compleja esta consiste de siete pasos:

- Mezcla.
- Amasado.
- Granulado
- Secado
- Rectificado
- Mezcla final.
- Compresión.

El proceso de granulación húmeda pretende transformar partículas irregulares, de tamaño muy variado, a veces pequeño. (14, 23)

#### **1.9.5.3.1. Ventajas de la Granulación Húmeda**

- Las características físicas de la droga usualmente no son importantes.
- Una gran variedad de materiales que pueden ser mezclados.
- Una óptima densidad puede ser lograda adecuando el proceso y creando un adecuado tamaño de partícula, la compresibilidad puede ser mejorada escogiendo un adecuado diluyente y un contenido de humedad apropiado para los gránulos.
- La disolución puede ser modificada mejorando la humectación o insolubilidad del diluyente y obtener un producto de disolución retardada.
- Las tendencias de segregación son reducidas.

### 1.9.5.3.2. Desventajas de la Granulación Húmeda

- Está conformado por largos pasos en su proceso, cada paso requiere de calificación, limpieza y validación de los procesos.
  - Se utiliza un largo período de tiempo, particularmente en el secado.
  - Alto costo de manufactura.
  - Existen problemas asociados a las sustancias; activas sensitivas, como el calor y los solventes.
  - La disolución de los gránulos puede ser lenta después del tableteado.
  - Se pueden presentar problemas en los análisis de disolución, ya que el principio activo puede formar un complejo con los aglutinantes o ser absorbidos por otros excipientes.
- (14, 23)

## 1.10. CLASIFICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

Podemos clasificar los comprimidos de administración oral en tres grupos:

1. Comprimidos no recubiertos
2. Comprimidos recubiertos
  - a) Con recubrimiento de azúcar: grageas
  - b) Con recubrimiento o cubierta pelicular
3. Comprimidos especiales
  - a) Efervescentes
  - b) De disolución en la cavidad bucal: comprimidos bucales y sublinguales

- c) Con recubrimiento gastrorresistente o entérico
- d) De capas múltiples
- e) De liberación controlada o modificada, que puede ser sostenida, retardada o prolongada, lenta, rápida o acelerada, o pulsátil
- f) Masticables.

Se administran generalmente por deglución, aunque algunos de ellos deben disolverse previamente en agua (p. e. comprimidos efervescentes) o bien deben permanecer en la cavidad bucal con el fin de ejercer una acción local sobre la mucosa. Existen otros tipos de comprimidos que van a administrarse por una vía diferente a la entérica. Entre ellos se encuentran aquellos que, vía sublingual, van a permitir el tránsito directo del principio activo a la circulación sistémica. También existen comprimidos destinados a situarse en otras cavidades naturales del organismo, e incluso subcutáneamente (implantes). Todos estos comprimidos tendrán unas exigencias específicas, dependientes de su vía de administración. (15, 23, 29)

1.10.1. COMPRIMIDOS NO RECUBIERTOS: Obtenidos por simple compresión. Están compuestos por el fármaco y los excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes).

1.10.2. COMPRIMIDOS DE CAPAS MÚLTIPLES: obtenidos por múltiples compresiones con lo que se obtienen varios núcleos superpuestos, con distinta compactación en cada uno de ellos. Este tipo de comprimidos se utiliza bien para administrar dos o más fármacos incompatibles entre sí, o bien para obtener una acción más prolongada de uno de ellos. Otras veces, se pretende administrar un solo fármaco, pero compactados en núcleos concéntricos de diferente velocidad de liberación.

1.10.3. **COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y GRAGEAS:** El recubrimiento puede ser de azúcar o de un polímero que se rompe al llegar al estómago. Sirven para proteger al fármaco de la humedad y del aire, así como para enmascarar sabores y olores desagradables.

1.10.4. **COMPRIMIDOS CON CUBIERTA GASTRORRESISTENTE O ENTÉRICA:** Resisten las secreciones ácidas del estómago, disgregándose finalmente en el intestino delgado. Se emplean para proteger fármacos que se alteran por los jugos gástricos o para proteger a la mucosa gástrica de fármacos irritantes.

1.10.5. **COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA:** Son sistemas que ejercen un control sobre la liberación del principio activo en el organismo, bien de tipo espacial controlando el lugar de liberación (p. e. los sistemas flotantes o mucoadhesivos, representados en las figuras 3c y 3d); o temporal (se pretende liberar el fármaco al organismo de una forma planificada y a una velocidad controlada). Existen diversos sistemas que permiten la liberación temporal controlada del fármaco, el más popular es el llamado sistema OROS® (Osmotic Release Oral System) o "Microbomba osmótica". Este sistema (fig.4b) está constituido por un reservorio que contiene el fármaco, formado por un núcleo sólido con capacidad osmótica. Rodeando el reservorio existe una membrana semipermeable que permite el paso del agua procedente del exterior del sistema. Cuando el comprimido entra en contacto con el jugo gastrointestinal, la penetración del agua produce la disolución del núcleo osmótico y la salida del medicamento por un orificio o zona de liberación. El tamaño del poro de la membrana semipermeable va a condicionar la mayor o menor entrada de agua y, por tanto, la velocidad de liberación del principio activo.

1.10.6. **COMPRIMIDOS EFERVESCENTES:** Se obtienen por compresión de un granulado de sales efervescentes, generalmente un ácido (ácido cítrico) y un álcali (bicarbonato sódico). Estas sustancias, en contacto con el agua, originan anhídrido

carbónico que va descomponiendo la masa del comprimido y liberando el principio activo. Se suele emplear para administrar analgésicos (aspirina efervescente), preparados antigripales y sales de calcio y potasio.

1.10.7. COMPRIMIDOS BUCALES: Son comprimidos destinados a disolverse íntegramente en la boca, con objeto de ejercer una acción local sobre la mucosa. Se administran así fármacos antifúngicos (anfotericina B), antisépticos (clorhexidina), antiinflamatorios (succinato de hidrocortisona) o sialagogos (clorato potásico).

## **CAPÍTULO II**

### **2. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **2.1. LUGAR DE INVESTIGACIÓN**

La presente investigación se llevó a cabo en:

- Planta Piloto de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central Del Ecuador.
- Laboratorio de Farmacología e Instrumental de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH.
- Laboratorio Analítico del CENTROCESAL Quito-Ecuador

#### **2.2. MATERIALES**

##### **2.2.1 MATERIAS PRIMAS**

- Carbamazepina
- Diluyentes
- Aglutinantes
- Lubricantes
- Desintegrantes

##### **2.2.2. REACTIVOS.**

- Carbamazepina estándar de trabajo
- Metanol

- Lauril Sulfato de Sodio
- Agua Destilada

### 2.2.3. MATERIALES DE LABORATORIO

- Balones aforados de 100mL
- Balones aforados de 50mL
- Pipeta volumétrica de 10mL
- Pipeta volumétrica de 5mL
- Espátula
- Vasos de precipitación
- Tubos de ensayo
- Tamices
- Mortero y pistilo
- Probeta de 1000mL

### 2.2.4. EQUIPOS

- Balanza analítica SCIENSTECH SA216
- Balanza analítica de precisión METLER TOLEDO AB-204 1114341104
- Ultrasonido BRANSON 3200
- Espectrofotómetro UV-VIS Unicam UV-500 serie S233
- Espectrofotómetro UV/ VIS Shimadzu UV-1203
- Mezclador Erweka
- Tableteadora Piccola
- Durómetro Destokes
- Friabilador Erweka
- Disolutor Erweka 6

### 2.3. FORMULACIÓN

- Carbamazepina

- Carboximetilcelulosa (CMC).
- Diluyentes
- Lubricantes
- Aglutinantes
- Desintegrantes

## **2.4. CONTROL DE CALIDAD**

Así la Calidad puede definirse como "Conjunto de propiedades características y de funcionamiento de un producto, que garantiza su capacidad de satisfacer las necesidades que prevee su uso". (24)

Por tanto cuando se habla de calidad se establece una relación usuario - producto y la aptitud para el uso que presente este último.

En la Industria Farmacéutica, el cumplimiento de los requerimientos significa cumplir con las especificaciones y desarrollar un sistema que permita que tanto los materiales como las materias primas y los procesos productivos sean muestreados, ensayados y evaluados frente a dichas especificaciones. (24)

El Control de Calidad se ha definido como "El sistema que tiene como finalidad lograr una producción uniforme para colocar en el mercado productos cuyas especificaciones correspondan a lo ofrecido, siendo el elemento que en las plantas industriales favorece el incremento de la eficiencia y la productividad".

El Control de Calidad, en ningún caso, significa elevación de costos de producción; más bien, es un mecanismo que permite el aumento de la producción y por consiguiente una

reducción de dichos costos, al generar un sistema de optimización de los procesos productivos.

Para que el Control de Calidad funcione en forma sistematizada utiliza como principal instrumento a la Inspección que juzga y mide la calidad efectivamente producida proporciona los datos que permiten mantener bajo control la calidad del producto dentro de los requerimientos fabriles y comerciales. Utilizando este criterio se ha establecido lo que denominamos el círculo de calidad. Es decir:

1. Establecimiento de estándares y especificaciones.
2. Fabricación y comparación de los resultados entre el producto manufacturado y los estándares.
3. Tomar acciones correctivas cuando los estándares no se han cumplido.

Bajo este criterio un Departamento de Control de Calidad debe tener autoridad y responsabilidad sobre:

- a) El manejo adecuado de los métodos y registros de inspección, con el fin de ir hacia el perfeccionamiento de la calidad del producto.
- b) Diseño y asignación de los planes de muestreo con el objetivo de reducir los costos de los procesos de inspección.
- c) Acción inmediata sobre materiales, máquinas y procesos con el fin de conseguir el perfeccionamiento de las líneas de empaque y obtención de una mejor utilización de la capacidad instalada y una optimización del uso de la mano de obra.

Si se aplica específicamente a la Industria Farmacéutica, se puede definir al Control de Calidad como el "Sistema que permite obtener medicamentos que se ajusten a estándares definidos de uniforme calidad, entre límites específicos de tolerancia".

Para que el Control de Calidad pueda cumplir sus objetivos, se han establecido las denominadas Funciones del Control de Calidad, que son las siguientes:

1. Ubicación de la Planta Farmacéutica.
2. Equipo básico para producción y análisis.
3. Personal.
4. Control de materia prima.
5. Control de material de empaque.
6. Control de procesos.
7. Control de producto terminado.
8. Almacenamiento y registro de distribución.
9. Estabilidad.
10. Inspección.
- 11. Validación.**
12. Mantenimiento preventivo.
13. Investigación de productos nuevos.

#### 2.4.1. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM O GMP)

Debe existir una buena manufactura que asegure la calidad y que sea sujeta a un buen procedimiento de control de calidad que abarque no solo a los constituyentes, su proporción y la especificación del producto final, sino que también a su estabilidad y periodo de duración en los estantes de venta al público. (24)

## 2.4.2. CONTROL DE MATERIA PRIMA

En la Industria Farmacéutica, definimos a las materias primas como todas aquellas sustancias que intervienen en la fabricación de las diferentes formas farmacéuticas y que pueden permanecer inalteradas o modificadas o en último término, ser eliminada durante el proceso. (24, 28)

Dentro de las materias primas disponemos de las sustancias activas, aquellas que generan la actividad farmacológica del producto farmacéutico y de las sustancias añadidas (excipientes) que ayudan a configurar las características físico-químicas y farmacéuticas de la forma farmacéutica.

Las materias primas para uso farmacéutico están sujetas a especificaciones definidas, que vienen dadas por las Farmacopeas oficiales y que se encuentran controladas por la Organización Mundial de la Salud.

El control de la materia prima en la industria farmacéutica puede realizarse bajo el siguiente esquema:

- Establecimiento de especificaciones.
- Selección del proveedor.
- Recepción y muestreo.
- Análisis.
- Disposición.
- Archivo de muestras de referencia.

### 2.4.3. CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS

Es importante además que una vez que los comprimidos han sido producidos se proceda a su control analítico con el fin de asegurar el cumplimiento total de las especificaciones, es así que podemos señalar dos grupos de importantes controles: (24)

- Control en proceso.
- Control en producto terminado.

Los controles físico químicos se llevan a cabo para poder realizar los ajustes necesarios del producto al inicio y durante el proceso de fabricación, detectando a tiempo cualquier parámetro que no se encuentre dentro de las especificaciones establecidas.

Dentro de los controles físico-químicos tenemos:

- Control de humedad del granulado antes de su compresión
- Uniformidad de mezcla.
- Control de variación de peso.
- Dureza.
- Desintegración.
- Friabilidad.

### 2.4.4. CONTROLES EN PRODUCTO TERMINADO

Cuando el proceso de compresión ha terminado se debe efectuar los siguientes análisis según la USP.32

- Aspecto
- Peso medio
- Dureza

- Friabilidad
- Desintegración
- Identificación y/o Cuantificación del compuesto representativo

#### **2.4.4.1. Control de Humedad del Granulado antes de su Compresión**

Se determina mediante la evaporación del líquido remanente en el granulado y la expresión de la pérdida de peso en por ciento, siendo la técnica más común y eficiente de determinación el empleo de balanzas con una fuente de calor acoplada, la cual utiliza una lámpara infrarroja y que brinda directamente el por ciento de peso perdido al evaporarse el líquido, se puede utilizar otros métodos para la determinación de humedad como es el de la determinación de humedad por el método de la estufa caliente. Se considera teóricamente que un granulado en buenas condiciones debe tener una humedad residual mayor del cero por ciento pero menor del dos por ciento, aunque en la práctica hay granulados con una humedad residual superior al dos por ciento que fluyen y comprimen bien, por lo que no se puede absolutizar este límite teórico. (24)

#### **Ecuación I**

$$\%H = \frac{(V \times f \times 100)}{pm}$$

Donde:

V= Volumen de reactivo consumido mL

f = Factor de calibración

pm = Peso de la muestra (mg)

#### 2.4.4.2. Control de Variación de Peso

Es el llenado volumétrico de la cavidad de la matriz, el cual se controla de manera periódica en forma manual o electrónica para asegurar que este se mantiene adecuado durante el proceso.

Mientras dura el proceso de compresión, se debe efectuar el control de variación de peso cada 30 minutos. (24)

**TABLA N°5:** VARIACIÓN DE PESO

<b>PROMEDIO DE PESO DE CADA COMPRIMIDO</b>	<b>% DE VARIACIÓN</b>
130mg o menos	10
De 130 mg a 324 mg	7.5
Más de 324 mg	5.0

**Fuente:** USP32 Española

Para el ensayo se toma una muestra de 20 comprimidos y se pesan en forma individual. Se calcula el peso medio y se compara; los pesos individuales de 18 comprimidos deben estar dentro del peso promedio más menos el porcentaje de variación y el peso de dos comprimidos pueden estar fuera de este porcentaje de variación pero dentro del doble del porcentaje de variación. Se calcula según la siguiente ecuación:

**Ecuación II.**      
$$P = \frac{Pt}{n}$$

**Donde:**

**Pt**= Peso total de los comprimidos (mg)

**N**= Número de unidades pesadas

#### 2.4.4.3. Dureza

Para este ensayo se deben tomar muestras cada determinado periodo de tiempo durante el proceso de compresión y realizar la determinación de la dureza de los comprimidos que

puede considerarse como la resistencia de un comprimido cuando es sometido a la presión de dos mordazas de caras paralelas.

La resistencia a la presión se puede medir en Kp (kilopondios), unidades Strong-.Cobb o Newton. (12, 24)

**Las relaciones entre estas unidades son:**

$$1\text{Kp}=9.81\text{N}$$

$$1\text{U.S.C}= 0.7\text{Kp}=7\text{N}$$

De la dureza depende la resistencia del comprimido al quebrantamiento, al desgaste por roce y a la ruptura bajo condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su utilización.

**Ecuación III**

$$D = \frac{Dt}{n}$$

**Donde:**

**D**= Dureza promedio (Kp)

**Dt**= Dureza total (Kp)

**n** = Número de unidades medidas

#### **2.4.4.4. Desintegración**

La prueba de desintegración es sólo una medida del tiempo necesario, bajo un conjunto de condiciones, para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas. Nos permite conocer la capacidad que tiene un comprimido, cuando es colocado en un fluido de inmersión, de desintegrarse en forma de partículas más o menos finas, de manera que al producirse la liberación del p.a.. este pueda disolverse para estar listo para los procesos de absorción.

El ensayo se realiza colocando en cada uno de los seis tubos del equipo un comprimido y luego colocar el disco; llenar el recipiente con el fluido de inmersión y ajustar la temperatura a 37 grados Celsius.

Cuando el medio está a la temperatura deseada, introducir las muestras y accionar el aparato, hasta el tiempo prescrito en la monografía descriptiva del producto, también se puede observar la desintegración y anotar el tiempo transcurrido hasta que se haya producido el fenómeno.

El ensayo es satisfactorio cuando al final del tiempo especificado en la monografía descriptiva del producto, todos los comprimidos se han desintegrado; si 1 o 2 comprimidos no se han desintegrado totalmente, se debe repetir el ensayo con dos nuevos grupos de muestras; el ensayo es aprobado cuando 16 de los 18 comprimidos muestreados, se han desintegrado completamente. (28, 34)

Para fluidos de inmersión, se puede emplear:

- Agua destilada
- HCl 0.1N
- Jugo gástrico artificial, etc.

#### **2.4.4.5. Aspecto**

Se describe las características organolépticas como: forma, color, sabor, Olor, y otras como: diámetro, espesor, si lleva marcas o no. etc.

En el color se analiza fundamentalmente el tono y la uniformidad del mismo, este último aspecto es de suma importancia para garantizar la estética del producto y para garantizar una adecuada respuesta psicológica del paciente.

La presencia de un olor inadecuado en un lote de tabletas está asociado con un problema de inestabilidad por ejemplo: contaminación microbiológica, etc. (24)

#### **2.4.4.6. Friabilidad**

Esta prueba evalúa la resistencia de los comprimidos al desgaste por rodadura, fricción o caída y nos servirá para conocer cómo funciona el comprimido al resistir los esfuerzos mecánicos a los que es sometido durante el envasado, barnizado, grajeado, condiciones de almacenamiento, transporte o manipulación antes de su uso.

Se acepta como máximo que la pérdida de peso no debe ser menor a 1 % y en productos nuevos debe ser menor al 0.8%.

Para una unidad de masa equivalente a 650mg o menos se pesa una muestra de 6.5g y para comprimidos con una unidad de masa superior a 650mg se pesan 10 comprimidos.  
(23, 24)

#### **Ecuación IV**

$$F = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

Donde:

P<sub>i</sub>= Peso inicial (mg)

P<sub>f</sub>= Peso final (mg)

#### **2.4.5. Velocidad de disolución.**

Se define como la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfase líquida/sólida, la temperatura y la composición del solvente.

Sirve como una prueba de control de calidad que provee evidencia sobre la consistencia física del producto y el proceso de fabricación.

Sirve como una herramienta de aseguramiento de calidad en la evaluación de lote a lote.

Es útil durante las primeras etapas de desarrollo del producto y su formulación.

Utilizada ampliamente para probar la estabilidad del producto.

Provee los datos para facilitar la aprobación inicial y los cambios referentes al escalamiento y post-aprobación del producto.

Es un principio regulatorio en las pruebas de evaluación de formas farmacéuticas sólidas.

(12, 24, 34)

#### **Ecuación V**

$$\frac{DOM}{DOE} \times \frac{PE}{100} \times \frac{Vm}{Comp} \times \%E =$$

**Donde:**

**DOM**= Densidad óptica de la muestra

**DOE**= Densidad óptica del estándar

**PE**= Peso del estándar (mg)

**%E**= Potencia del estándar (%)

**Vm**= Volumen del medio para muestreo (mL)

**Comp**= Contenido teórico de p.a por comprimido (mg)

**100**= Simplificación de la fórmula.

**TABLA N°6:** TABLA DE ACEPTACIÓN PARA PRODUCTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

<b>Etapa</b>	<b>Número Estudiado</b>	<b>Criterio de Aceptación</b>
L(1)	6	Ningún valor individual deberá estar fuera de los rangos establecidos y ningún valor individual para el tiempo final de la prueba, deberá ser menor que el establecido.
L(2)	6	El valor promedio de 12 unidades [L(1)+L(2)] deberá estar dentro de cada uno de los rangos establecidos y no deberá ser menor que la cantidad establecida para el tiempo final de la prueba; los valores individuales deberán ser menores al 10% del valor establecido al tiempo final de la prueba.
L(3)	12	El valor promedio de 24 unidades [L(1)+L(2)+L(3)] deberá estar dentro de cada uno de los rangos establecidos y no deberá ser menor que la cantidad establecida para el tiempo final de la prueba; no más de 2 de las 24 unidades deberán desviarse más del 10% del rango declarado de la cantidad establecida para el tiempo final de la prueba, y ninguna de las unidades deberá desviarse más del 20% del contenido declarado en cada uno de los rangos establecidos, o liberar menos del 20% de la cantidad declarada al tiempo final de la prueba.

**Fuente:** USP32 Española. (28)

#### **2.4.6. Identificación y Cuantificación del compuesto representativo.**

Estos ensayos se realizan según la monografía descriptiva del producto y/o las farmacopeas oficiales, esto significa que los analistas del Departamento de control de

Calidad deben tener una sólida formación en Análisis Farmacéutico, para obtener resultados totalmente confiables. (28)

#### **Ecuación VI**

$$\frac{DOM}{DOE} \times \frac{PE}{PM} \times \%E \times P =$$

#### **Donde:**

**DOM**= Densidad óptica de la muestra

**DOE**= Densidad óptica del estándar

**PE**= Peso del estándar (mg)

**PM**= Peso de la muestra (mg)

**%E**= Potencia del estándar (%)

**P**= Peso promedio de los comprimidos. (mg)

#### **2.4.7. CONTROL DE MATERIAL DE EMPAQUE**

En la Industria Farmacéutica, se define como material de empaque todo aquel material que permite mantener a la forma farmacéutica en su presentación definitiva.

Como materiales de empaque disponemos de frascos, tapas, etiquetas, estuches, ampollas, laminados, P.V.C, etc. (24)

Los materiales de empaque deberán cumplir varias exigencias para su uso en productos farmacéuticos; deberán proteger a los principios activos de los agentes externos como: luz, temperatura, humedad; ser compatibles con los constituyentes de la fórmula, ser de fácil manejo en general brindar absoluta seguridad y protección a la forma farmacéutica.

El esquema para el control de materiales es el mismo señalado para el control de materia prima, esto es: Establecimiento de especificaciones, selección del proveedor, recepción y muestreo, análisis, disposición y archivo de muestras de referencia.

Un aspecto muy importante que debe tomarse en cuenta es el cumplimiento de las exigencias del Código de la Salud y del Registro Sanitario sobre la impresión que debe tener los materiales de empaque. (24)

Estos materiales deben tener al menos la siguiente información: Nombre del producto, en ocasiones con el nombre genérico, forma farmacéutica y contenido por envase, fórmula

farmacéutica, número de registro sanitario, laboratorio fabricante, farmacéutico responsable, número de lote, precio de venta al público, fecha de elaboración, fecha de expiración; indicaciones si es una exigencia oficial, vía de administración y en general cualquier otra información que sea requerida por las autoridades sanitarias. (24)

## CAPÍTULO III

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La formulación de este comprimido es de un gran avance farmacéutico, superar los obstáculos que presentaron las materias primas como es la carbamazepina requiere de mucha habilidad de gestión, por su naturaleza física este p.a no brinda las facilidades para su manipulación siendo el primer problema que se tuvo que resolver.

La inclusión de los demás excipientes en la formulación fue más fácil, pero, sin embargo darle las condiciones de peso al comprimido produjo varios cambios en la etapa de formulación.

El peso tiene una relación directa con la proporción de carboximetilcelulosa a utilizar, lo mismo que el diluyente ya que estos son factores importantes que pueden causar una baja liberación del p.a en el ensayo de disolución.

Los demás excipientes no representan un mayor riesgo para la liberación del activo ya que el comportamiento del comprimido difiere de los comprimidos típicos de liberación inmediata y retardada.

El ensayo más fuerte de superar fue el de disolución, esto por el tiempo que se requería para realizarlo, el primer problema que apareció fue la facilidad que tenía el comprimido para elevarse en el vicel, esto se solucionó colocando el comprimido dentro de unas trampas tipo espiral.

Como no se tiene un criterio Q existente dentro de una monografía para comprimidos de liberación modificada con matrices hidrofílicas, los datos del ensayo de

disolución se maneja como una liberación que apunta al 90% de activo disuelto y se resuelve que: ningún comprimido del ensayo debe estar por debajo del 5% del valor nominal de liberación.

Al obtener la formula, los controles en proceso, los controles en producto semielaborado, se resuelve confeccionar el lote piloto.

El lote piloto pasa con éxito todos los controles, siendo esto la síntesis de todo el trabajo.

### **3.1. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE LA FÓRMULA**

Se realizaron como ensayos preliminares la preparación de dos formulaciones pruebas con el fin de observar el tiempo de desintegración del comprimido y la acción de la carboximetilcelulosa como matriz de liberación, y descubrir la formulación adecuada, así se pudo verificar que en la primera formulación prueba en la cual se utilizó 15 % de CMC cumple con la teoría, produciendo un hinchamiento progresivo directamente proporcional al tiempo y con erosión del comprimido que luego de tres horas se desintegro por completo.

Igual fenómeno ocurrió con la segunda formulación prueba en la cual se agregó 22% de CMC, motivo por el cual tuvo mayor tiempo de desintegración con una duración de 7 horas con erosiones más lentas comprobando así una liberación más prolongada siendo así una formulación aceptable para llevar a cabo los objetivos propuestos .

**TABLA N°7: DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN ACEPTADA.**

<b>Materia prima</b>	<b>Cantidad en (%)</b>	<b>Cantidad en mg</b>
Carbamazepina	50	200
Talco	2	8
Kollidón k30	5	20
Estearato de magnesio	1	4
Carboximetilcalulosa	22	88
Avicel PH200	20	80

Se realizó un lote de 1000 comprimidos por lo que se hizo el cálculo respectivo.

El mecanismo implicado en la liberación del fármaco será el de erosión superficial ya que la hidrosolubilidad del principio activo es reducida, casi nula.

El proceso global de liberación consiste en:

**Humectación inicial:** la superficie del comprimido se humedece y el polímero CMC se empieza a hidratar parcialmente y se expande, formando una capa de gel.

**Expansión de la capa de gel:** por permeación el agua o medio de disolución entra al comprimido aumentando el espesor de la capa de gel.

**Erosión del comprimido:** La capa exterior se hidrata completamente y se libera en el jugo gástrico. El agua continua el proceso de permeación hasta desintegración completa del comprimido.

**El fármaco insoluble** se libera así mediante la exposición por erosión del comprimido.

**El fármaco soluble** se libera mediante difusión de la capa de gel y por exposición por erosión del comprimido.

Para desarrollar el lote definitivo se analizó las propiedades de la carbamazepina, las cuales nos orienta para la elección de los excipientes, la carbamazepina es hidrófoba por lo que se utilizó los siguientes componentes:

Como diluyente el almidón de maíz, como desintegrante el AVICEL (celulosa microcristalina), como aglutinante kollidon K30, como lubricantes el talco y el estearato de magnesio. Las proporciones de cada uno se designan según el peso final del comprimido y los porcentajes utilizados en tecnología farmacéutica.

Se realizan varios ensayos de disolución para ajustar la fórmula, los parámetros de estudio son la fluidez del granulado, uniformidad de mezcla, la dureza, de estos tres parámetros dependió la formulación del comprimido.

La forma que se le daría al comprimido se definió con el criterio de superficie de contacto y peso final de la tableta.

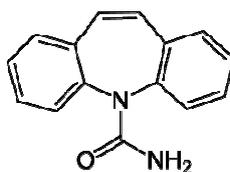
En cuanto al ensayo de disolución se realizó cada hora sin reposición del medio y se hizo una comparación con el perfil de disolución por cada 15 min del comprimido Actebral (Sanofi Synthelabo) de 200mg de compresión directa de liberación inmediata, por lo que se utilizó la técnica de disolución para comprimidos normales con el fin de diferenciar y comprobar entre las dos formulaciones la que aportaría más beneficios en el arsenal terapéutico. El protocolo de disolución se tomó de la USP 32.

### 3.2. ANÁLISIS DE LA MATERIA PRIMA

Las materias primas cumplen con la calidad requerida para su empleo en el mencionado proyecto de tesis ya que fueron adquiridas por las industrias farmacéuticas PROPHAR S.A (Carbamazepina), LIFE (Kollidón k30, talco y estearato de magnesio), NIFA (Carbamazepina estándar), NEO FARMA (Carboximetilcelulosa), QUIFATEX S.A (Avicel PH200).

Se relocalizó la cuantificación de la carbamazepina para determinar su grado de pureza

#### 3.2.1. CARBAMAZEPINA



**C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O .....236.27**

Debe contener no menos del 98.0% y no más del 102.0% calculada sobre base seca.

**3.2.1.1. Cuantificación:** Pesar alrededor de 0.30 mg del estándar aforar a 50mL con metanol, tomar 1mL y aforar a 100mL con el mismo metanol.

Preparación de la muestra: El mismo procedimiento que el estándar.

Las densidades ópticas se leen a una longitud de onda de 280nm. (98 – 102%).

Ecuación VI 
$$\frac{DOM}{DOE} \times \frac{PE}{PM} \times \%E =$$

Donde:

DOM = Densidad óptica de la muestra

DOE = Densidad óptica del estándar

PE= Peso del estándar (mg)

PM= Peso de la muestra (mg)

%E= Potencia del estándar (%)

Experimentalmente:

$$\frac{0.281}{0.281} \times \frac{34.1}{33.4} \times 99.8 = 101.8\%$$

**%= 101.8**

**TABLA N°8:** CUANTIFICACIÓN DE LA CARBAMAZEPINA ESTÁNDAR Y MUESTRA.

<b>Parámetro Analizado</b>	<b>Método</b>	<b>Especificaciones</b>	<b>Resultado</b>	<b>Observaciones</b>
IDENTIDAD DE CARBAMAZEPINA	Interno Espectrofotométrico	El espectro UV de la muestra es comparable con el espectro UV del estándar	<b>CONFORME</b>	<b>CUMPLE</b>
ENSAYO DE CARBAMAZEPINA	Interno Espectrofotométrico	98.0 – 102.0%	<b>101.8%</b>	<b>CUMPLE</b>

### 3.2.2. PROCESO DE MANUFACTURA

En la elaboración y confección de los lotes de investigación durante el período de prueba se destacó el proceso vía compresión directa el que consta de los siguientes pasos:

Tamización: todos los polvos fueron tamizados para obtener un tamaño de partícula homogéneo, con el fin de evitar las aglomeraciones propias de las materias primas.

Los polvos presentan diversos tamaños de partículas, lo que no permite tener una buena mezcla, en la formulación existen polvos finos hasta los que presentan aglomeraciones, se buscó la malla que presente la mejor abertura para esto se fue tamizando los polvos uno a uno y comparando el tamizado con una muestra testigo.

Al finalizar el análisis se escogió la malla # 16.

Pre-mezcla: esta se realiza con el objetivo de optimizar el contacto de polvos en la mezcla final, esto se decide por el comportamiento de las materias primas.

El comportamiento de un comprimido en el ensayo de disolución depende de la distribución de los polvos dentro del mismo, es sabido que la carbamazepina es un p.a. hidrofóbico y que la relación de los excipientes en torno a éste toman como principales autores al desintegrante y el diluyente.

Mezcla final: se mezclan todos los polvos procedentes de las pre-mezclas, en esta etapa se optiene una mezcla homogénea con las características de fluidez y uniformidad. (Según la USP 32).

En esta etapa se reúnen todos los polvos que componen la formulación, la clave es saber el tiempo de mezcla que se necesita para que los polvos formen un granulado uniforme y no comiencen a separarse, la humedad que posee el granulado es un parámetro de control que debe estar dentro de las especificaciones de la monografía.

Compresión: se realiza en la tableteadora destinada para investigación y desarrollo con los parámetros de ajuste que contiene la fórmula.

Se traslada el granulado a la tableteadora; previo armaje de la misma con todo el herramental destinado para este producto, una vez preparada la máquina se procede a colocar el granulado en la tolva y comprimir realizando los controles de dureza y aspecto físico para detectar la presencia de puntos negros.

### 3.2.3. CONTROL DE CALIDAD

#### 3.2.3.1. Control en Proceso:

**Control de humedad del granulado:** se toma una muestra de la parte superior, media e inferior respectivamente y se controla la humedad por el método de Karl Fisher las especificaciones van de 2 – 3%

Según ecuación I

Experimentalmente:

$$\%H = \frac{(0.285 \times 4.57 \times 100)}{52}$$

Humedad= 2.5%

TABLA N°9 CONTROL DE HUMEDAD

Muestra	Humedad %
Superior	2.5
Media	2.4
Inferior	2.6
H. media	2.5

La humedad del granulado se encuentra dentro de las especificaciones por lo que se procede a comprimir.

**Peso:** al iniciar la compresión se verifica que la máquina esté dando el peso del comprimido el cual debe estar dentro de especificaciones.( 378.95 - 418.75 ).

**TABLA N° 10 CONTROL DE PESO**

<b>Unidades</b>	<b>Pesos mg</b>	<b>Unidades</b>	<b>Pesos mg</b>
1	403	12	399
2	397	13	392
3	399	14	398
4	401	15	401
5	408	16	392
6	396	17	397
7	391	18	400
8	402	19	403
9	401	20	401
10	397	P. medio	398.85
11	399		

**Según la ecuación II**

**Experimentalmente:**

$$P = \frac{7977}{20} = 398.85mg$$

**Dureza:** mientras se verifica el peso a la par se determina la dureza de los comprimidos los mismos que deben estar dentro las especificaciones (14 – 17) Kp.

**TABLA N°11: CONTROL DE DUREZA**

Unidades	Dureza Kp	Unidades	Dureza Kp
1	14.4	12	15.1
2	14.3	13	14.8
3	15.1	14	14.3
4	15.6	15	14.1
5	14.9	16	14.3
6	16.2	17	16.8
7	13.9	18	15.1
8	15.7	19	14.6
9	15	20	16.3
10	14.8	D. media	15.08
11	16.4		

**Según ecuación III**

**Experimentalmente:**

$$D = \frac{301.7}{20} = 15.08 \text{ Kp}$$

La dureza se calculó en 20 comprimidos, estando la media dentro de las especificaciones.

**Friabilidad:** Se toman 16 comprimidos y se verifica que se encuentre dentro de la especificación para productos nuevos 0.8%

**Según la ecuación IV**

**Experimentalmente:**

$$F = \frac{6460.2 - 6440.2}{6460.2} \times 100 = 0.31\%$$

La friabilidad se calculó en 16 comprimidos, estando la misma dentro de las especificaciones.

### 3.2.3.2. Control en producto semielaborado

**3.2.3.2.1. Aspecto:** se verifica el color, forma según las especificaciones de la monografía.

Comprimidos redondos lisos de color blanco.

**CONFORME**

**3.2.3.2.2. Forma y tamaño:** son determinadas en un total de 10 comprimidos y sus especificaciones son de acuerdo a la monografía.

Forma redonda con un tamaño de  $10 \pm 0.2$  mm de diámetro y  $5 \pm 0.2$  mm de espesor.

**TABLA N°12: CONTROL DE DIMENSIONES.**

<b>Unidades</b>	<b>Diámetro mm</b>	<b>Espesor mm</b>
<b>1</b>	<b>9.9</b>	<b>5.1</b>
<b>2</b>	<b>10</b>	<b>4.9</b>
<b>3</b>	<b>10</b>	<b>5.0</b>
<b>4</b>	<b>9.9</b>	<b>4.9</b>
<b>5</b>	<b>9.9</b>	<b>5.0</b>
<b>6</b>	<b>10</b>	<b>5.0</b>
<b>7</b>	<b>10</b>	<b>5.0</b>
<b>8</b>	<b>9.9</b>	<b>5.0</b>
<b>9</b>	<b>10</b>	<b>4.9</b>
<b>10</b>	<b>10.1</b>	<b>5.0</b>
<b>Promedio</b>	<b>9.97</b>	<b>4.98</b>

**CONFORME**

**3.2.3.2.3. Uniformidad de peso:** pesar individualmente la totalidad de 20 comprimidos, y calcular el peso promedio. Si los pesos de no más de 2 comprimidos difieren del peso promedio por encima del porcentaje para el peso nominal del comprimido y ningún comprimido difiere más que el doble del porcentaje. Las especificaciones se encuentran en la monografía correspondiente.

**TABLA Nº 13 CONTROL DE PESO**

Unidades	Pesos mg	Unidades	Pesos mg
1	403	12	399
2	397	13	392
3	399	14	398
4	401	15	401
5	408	16	392
6	396	17	397
7	391	18	400
8	402	19	403
9	401	20	401
10	397	P. medio	398.85
11	399		

Según la ecuación II  
Experimentalmente:

$$P = \frac{7977}{20} = 398.85mg$$

**Dureza:** mientras se verifica el peso a la par se determina la dureza de los comprimidos los mismos que deben estar dentro las especificaciones (14 – 17) Kp.

**TABLA Nº14: CONTROL DE DUREZA**

Unidades	Dureza Kp	Unidades	Dureza Kp
1	14.4	12	15.1
2	14.3	13	14.8
3	15.1	14	14.3
4	15.6	15	14.1
5	14.9	16	14.3
6	16.2	17	16.8
7	13.9	18	15.1
8	15.7	19	14.6
9	15	20	16.3
10	14.8	D. media	15.08
11	16.4		

**Según ecuación III**

**Experimentalmente:**

$$D = \frac{301.7}{20} = 15.08 \text{ Kp}$$

La dureza se calculó en 20 comprimidos, estando la media dentro de las especificaciones.

**Friabilidad:** Se toman 16 comprimidos y se verifica que se encuentre dentro de la especificación para productos nuevos 0.8%

Según la ecuación IV

**Experimentalmente:**

$$F = \frac{6460.2 - 6440.2}{6460.2} \times 100 = 0.31\%$$

La friabilidad se calculó en 16 comprimidos, estando la misma dentro de las especificaciones.

### **3.2.3.3. Disolución:**

**Medio de disolución:** Tampón Lauril sulfato de sodio pH 7.08

**Equipo N°2**

**Velocidad:** 75rpm

**Temperatura:** 37°C

**Tiempo de muestreo:** Cada hora

**Volumen del medio de disolución:** 900mL

**Volumen de muestreo:** 5mL

**Tiempo final de muestreo:** 7 horas

**Análisis:** Método espectrofotométrico.

**Preparación del estándar:** Pesar alrededor de 25mg de estándar de trabajo y llevarlo a 100mL con Tampón pH 7.08, diluir 5mL en 100mL de tampón y luego llevar 10 mL a 50 mL del mismo tampón.

**Preparación de la muestra:**

Recoger 5mL diluir a 100mL de Tampón, luego llevar 10 mL a 50 mL del mismo Tampón.

En todos los tiempos reponer el medio de disolución.

Las densidades ópticas se leen a una longitud de onda de 288nm.

Según ecuación V

**Experimentalmente:**

**VASO # 1**

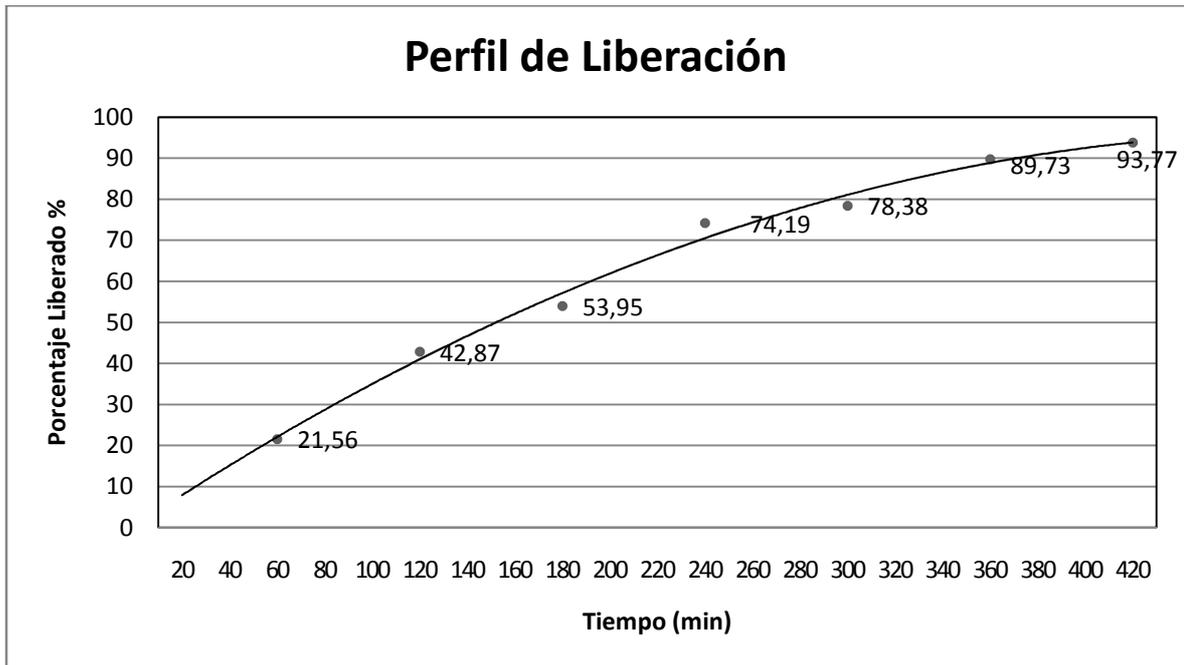
$$\frac{0.032}{0.178} \times \frac{26.7}{100} \times \frac{900}{200} \times 99.8 = 21.56$$

**TABLA Nº15.** PORCENTAJES DE LIBERACIÓN DE UN COMPRIMIDO CON MATRIZ HIDROFÍLICA.

**VASO #1**

<b>TIEMPO (min)</b>	<b>DO 288nm</b>	<b>VOLUMEN (mL)</b>	<b>%LIBERADO</b>
60	0.032	900	21.56
120	0.064	895	42.87
180	0.081	890	53.95
240	0.112	885	74.19
300	0.119	880	78.38
360	0.137	875	89.73
420	0.144	870	93.77
<b>DOE 288nm=</b>	<b>0.178</b>		
<b>Peso E(mg)=</b>	<b>26.7</b>		

**FIGURA N°8:** PERFIL DE LIBERACIÓN VASO N°1 DE UN COMPRIMIDO CON MATRIZ HIDROFILICA



Para el primer vaso se obtiene una liberación del 93.77% de activo disuelto, la curva que presenta nos muestra una forma de liberación controlada de tipo sostenida.

**Según ecuación V**

**Experimentalmente:**

**VASO # 2**

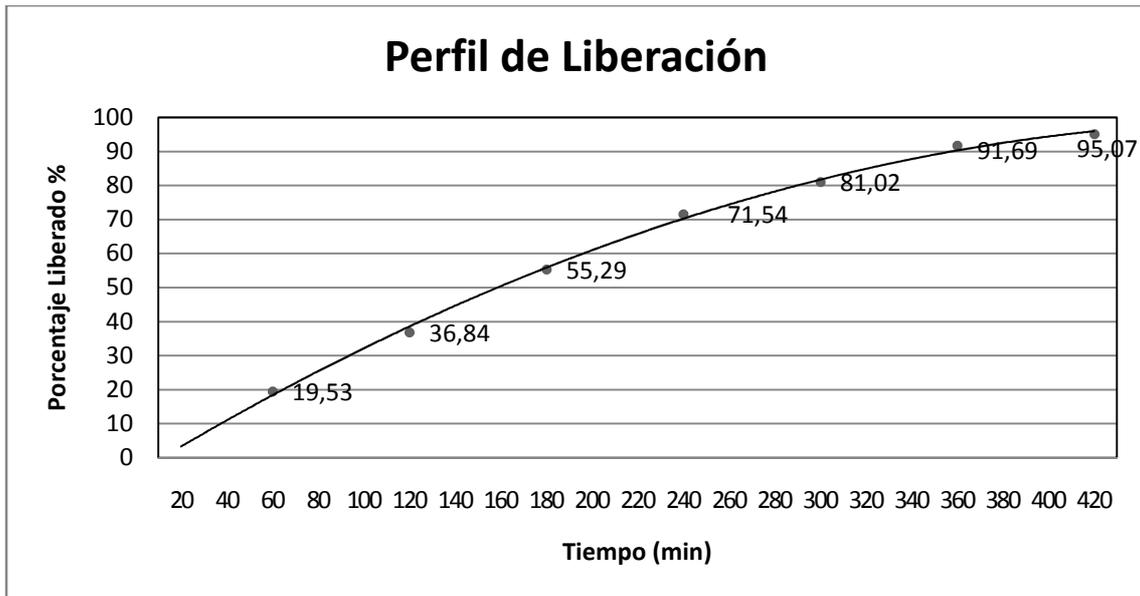
$$\frac{0.029}{0.178} \times \frac{26.7}{100} \times \frac{900}{200} \times 99.8 = 19.53$$

**TABLA N°16.** PORCENTAJES DE LIBERACIÓN DE UN COMPRIMIDO CON MATRIZ HIDROFÍLICA.

**VASO #2**

TIEMPO (min)	DO 288nm	VOLUMEN (mL)	%LIBERADO
60	0.029	900	19.53
120	0.055	895	36.84
180	0.083	890	55.29
240	0.108	885	71.54
300	0.123	880	81.02
360	0.140	875	91.69
420	0.146	870	95.07
DOE 288nm=	0.178		
Peso E(mg)=	26.7		

**FIGURA N°9:** PERFIL DE LIBERACIÓN VASO N°2 DE UN COMPRIMIDO CON MATRIZ HIDROFILICA



Para el segundo vaso se obtiene una liberación del 95.07% de activo disuelto, la curva que presenta nos muestra una forma de liberación controlada de tipo sostenida.

**Según ecuación V**

**Experimentalmente:**

**VASO # 3**

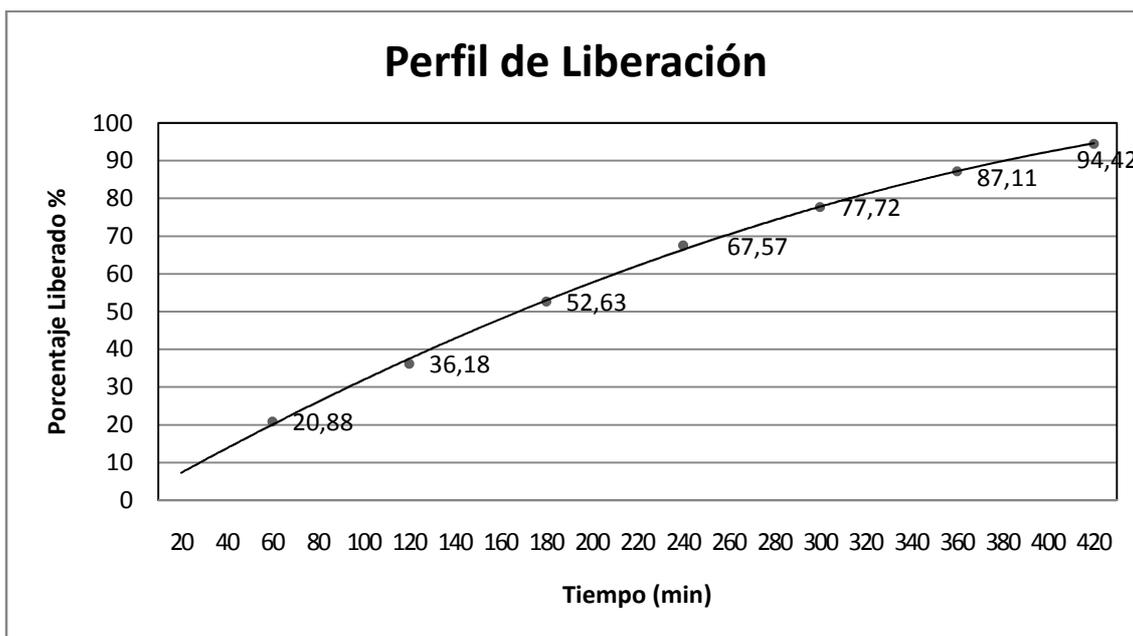
$$\frac{0.031}{0.178} \times \frac{26.7}{100} \times \frac{900}{200} \times 99.8 = 20.88$$

**TABLA N°17.** PORCENTAJES DE LIBERACIÓN DE UN COMPRIMIDO CON MATRIZ HIDROFÍLICA.

**VASO #3**

TIEMPO (min)	DO 288nm	VOLUMEN (mL)	%LIBERADO
60	0.031	900	20.88
120	0.054	895	36.18
180	0.079	890	52.63
240	0.102	885	67.57
300	0.118	880	77.72
360	0.133	875	87.11
420	0.145	870	94.42
<b>DOE 288nm=</b>	<b>0.178</b>		
<b>Peso E(mg)=</b>	<b>26.7</b>		

**FIGURA N°10:** PERFIL DE LIBERACIÓN VASO N°3 DE UN COMPRIMIDO CON MATRIZ HIDROFILICA



Para el tercer vaso se obtiene una liberación del 94.42% de activo disuelto, la curva que presenta nos muestra una forma de liberación controlada de tipo sostenida.

Según ecuación V

Experimentalmente:

**VASO # 4**

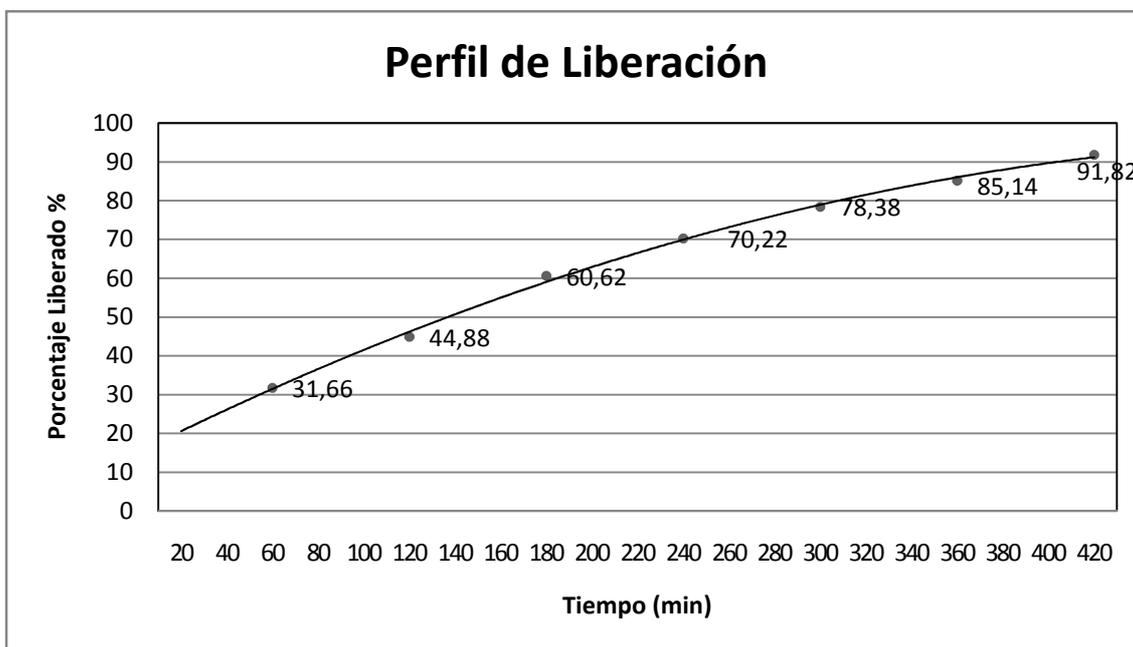
$$\frac{0.047}{0.178} \times \frac{26.7}{100} \times \frac{900}{200} \times 99.8 = 31.66$$

**TABLA N°18.** PORCENTAJES DE LIBERACIÓN DE UN COMPRIMIDO CON MATRIZ HIDROFÍLICA.

**VASO #4**

<b>TIEMPO (min)</b>	<b>DO 288nm</b>	<b>VOLUMEN (mL)</b>	<b>%LIBERADO</b>
60	0.047	900	31.66
120	0.067	895	44.88
180	0.091	890	60.62
240	0.106	885	70.22
300	0.119	880	78.38
360	0.130	875	85.14
420	0.141	870	91.82
<b>DOE 288nm=</b>	<b>0.178</b>		
<b>Peso E(mg)=</b>	<b>26.7</b>		

**FIGURA N°11:** PERFIL DE LIBERACIÓN VASO N°4 DE UN COMPRIMIDO CON MATRIZ HIDROFILICA



Para el cuarto vaso se obtiene una liberación del 91.82% de activo disuelto, la curva que presenta nos muestra una forma de liberación controlada de tipo sostenida.

Según ecuación V

Experimentalmente:

VASO # 5

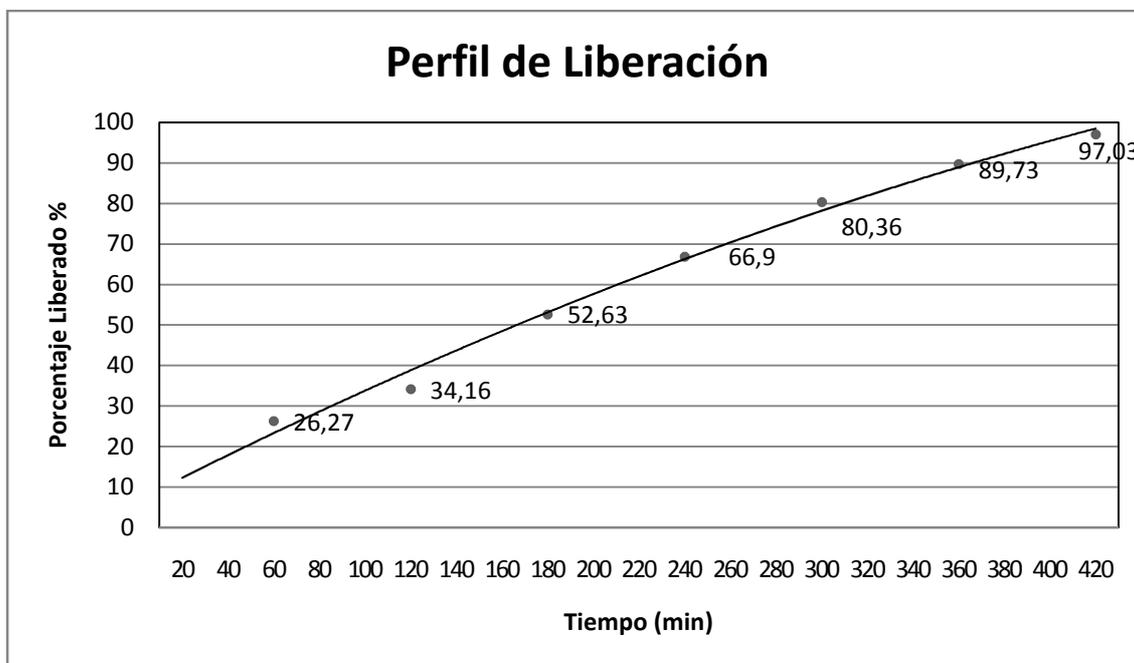
$$\frac{0.039}{0.178} \times \frac{26.7}{100} \times \frac{900}{200} \times 99.8 = 26.27$$

TABLA Nº19. PORCENTAJES DE LIBERACIÓN DE UN COMPRIMIDO CON MATRIZ HIDROFÍLICA.

VASO #5

TIEMPO (min)	DO 288nm	VOLUMEN (mL)	%LIBERADO
60	0.039	900	26.27
120	0.051	895	34.16
180	0.079	890	52.63
240	0.101	885	66.90
300	0.122	880	80.36
360	0.137	875	89.73
420	0.149	870	97.03
DOE 288nm=	0.178		
Peso E(mg)=	26.7		

FIGURA Nº12: PERFIL DE LIBERACIÓN VASO Nº5 DE UN COMPRIMIDO CON MATRIZ HIDROFILICA



Para el quinto vaso se obtiene una liberación del 97.03% de activo disuelto, la curva que presenta nos muestra una forma de liberación controlada de tipo sostenida.

Según ecuación V

Experimentalmente:

VASO # 6

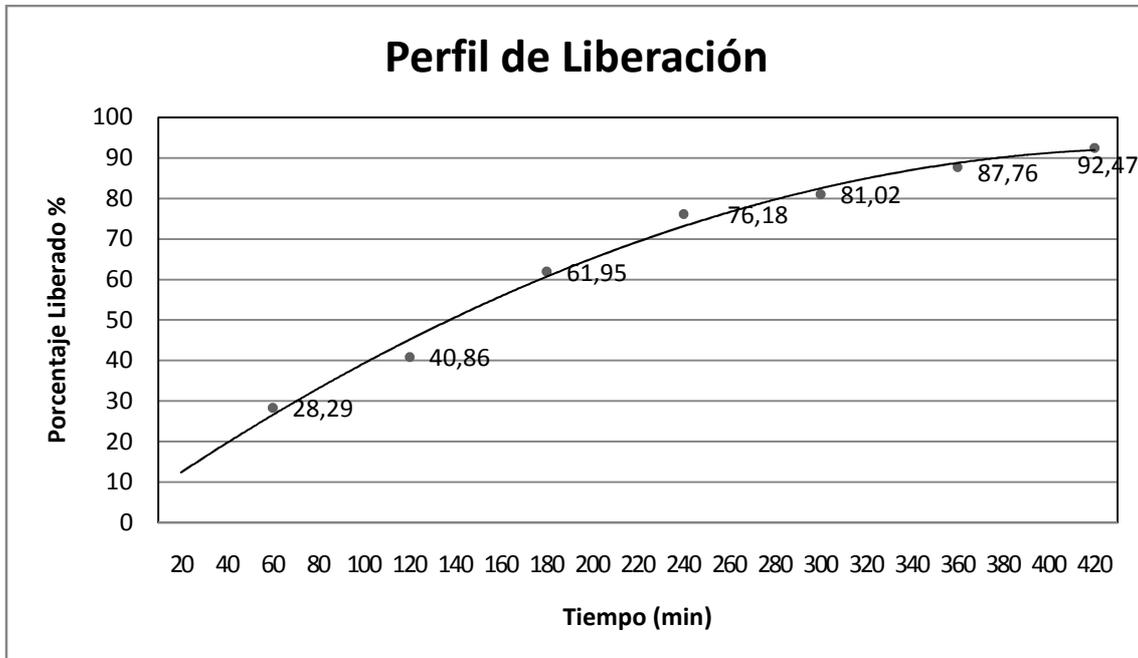
$$\frac{0.042}{0.178} \times \frac{26.7}{100} \times \frac{900}{200} \times 99.8 = 28.29$$

TABLA N°20. PORCENTAJES DE LIBERACIÓN DE UN COMPRIMIDO CON MATRIZ HIDROFÍLICA.

VASO #6

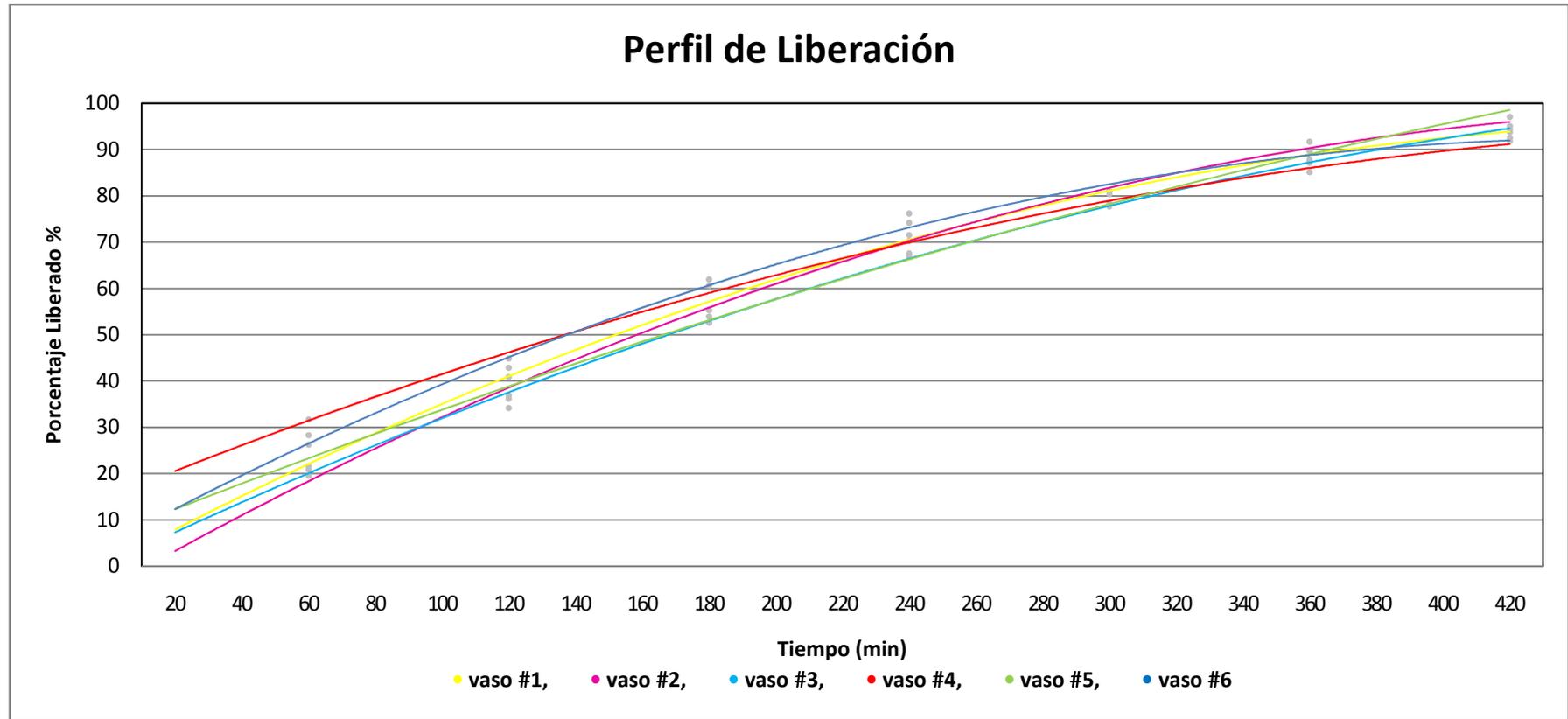
TIEMPO (min)	DO 288nm	VOLUMEN (mL)	%LIBERADO
60	0.042	900	28.29
120	0.061	895	40.86
180	0.093	890	61.95
240	0.115	885	76.18
300	0.123	880	81.02
360	0.134	875	87.76
420	0.142	870	92.47
DOE 288nm=	0.178		
Peso E(mg)=	26.7		

FIGURA N°13: PERFIL DE LIBERACIÓN VASO N°6 DE UN COMPRIMIDO CON MATRIZ HIDROFILICA



Para el sexto vaso se obtiene una liberación del 92.47% de activo disuelto, la curva que presenta nos muestra una forma de liberación controlada de tipo sostenida.

**Figura N°14:** Cuadro comparativo de los perfiles de liberación de los 6 vasos de un comprimido con matriz hidrofílica



**TABLA N°21: RESUMEN DE LOS PORCENTAJES DE LIBERACIÓN**

<b>Tiempo</b>	<b>Promedio de liberación</b>	<b>Especificación</b>
<b>1 hora</b>	<b>24.69%</b>	<b>20 – 30%</b>
<b>2 horas</b>	<b>39.29%</b>	<b>30 – 50%</b>
<b>3 horas</b>	<b>56.17%</b>	<b>50 – 65%</b>
<b>4 horas</b>	<b>71.10%</b>	<b>65 – 75%</b>
<b>5 horas</b>	<b>79.48%</b>	<b>75 – 85%</b>
<b>6 horas</b>	<b>88.52%</b>	<b>85 – 90%</b>
<b>7 horas</b>	<b>94.09%</b>	<b>90 – 98%</b>

**CONFORME**

El resumen muestra la trayectoria de los ensayos finales de disolución, dando un 94.09% de activo liberado en 7 horas de disolución.

## CAPÍTULO N° IV

### 4. CONCLUSIONES

- 1 El estudio de la matriz de liberación fue concluyente al demostrar "in vitro" que su comportamiento es efectivo para la liberación del activo y no representa un obstáculo en la formulación brindando los siguientes porcentajes de liberación. Para el primer vaso se obtiene una liberación del 93.77% de activo disuelto, la curva que presenta es característica para una liberación sostenida.
- 2 Para el segundo vaso se obtiene una liberación del 95.07% de activo disuelto. Para el tercer vaso se obtiene una liberación del 94.42% de activo disuelto. Para el cuarto vaso se obtiene una liberación del 91.82% de activo disuelto. Para el quinto vaso se obtiene una liberación del 97.03% de activo disuelto. Para el sexto vaso se obtiene una liberación del 92.47% de activo disuelto.
- 3 En resumen la trayectoria de los ensayos finales de disolución, dan un 94.09% de activo liberado en 7 horas de disolución.
- 4 Se determinó que los excipientes con afinidad al medio de disolución ayudan a tener un buen perfil de liberación, esto por sus características de solubilidad que promueven la formación del gel matricial.
- 5 Al verificar que la tecnología existente en la Planta Piloto de Tecnología Farmacéutica de la UCE es apta para el desarrollo del comprimido concluyo que brinda las condiciones óptimas para la orientación de rutas y protocolos de fabricación.

- 6 La experimentación de varias formulaciones y elección de una se realizó bajo el criterio de exclusión de variables, lo que dio la pauta para obtener la fórmula que presente el mejor perfil de liberación y cumpla los protocolos para esta forma farmacéutica.
- 7 Se desarrollaron los métodos de análisis para producto en proceso y terminado los cuales fueron validados y estandarizados según las especificaciones de la USP32.
- 8 La investigación y desarrollo de esta fórmula farmacéutica terminó con éxito, siendo la misma respaldada por los resultados; expresados en cálculos y gráficas que demuestran la aplicación de esta fórmula a nivel industrial.

## CAPÍTULO N° V

### 5. RECOMENDACIONES

- Para futuras investigaciones recomiendo se tome en cuenta el uso de principios activos con tiempos de vida largo.
- También debe tomarse en cuenta el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico con el fin de investigar a qué grupo pertenece el principio activo ya así disponer al uso y elección de excipientes.
- Los ensayos de disolución al ser ajustados a las condiciones que plantea la USP32 se deben definir si la forma farmacéutica va a tener el mismo comportamiento ya que el tránsito en el Tracto Gastrointestinal es de periodo largo por lo que recomiendo se realice un estudio de biodisponibilidad de la tableta,
- En el mercado existen otro tipo de matrices de liberación que como los metilmetacrilatos, que funcionan formando una membrana y liberan por difusión el activo pero con la diferencia que estas membranas son insolubles, siendo mi recomendación el uso de matrices de liberación hidrofílicas.

## CAPÍTULO N° VI

### 6. RESUMEN

La presente investigación se basó en desarrollar un comprimido de carbamazepina con matriz hidrofílica mediante compresión directa, en la Planta Piloto de Tecnología Farmacéutica de la Universidad Central del Ecuador.

El método experimental utilizado nos permite investigar por medio de la disolución in vitro cuál es nuestra formulación en prolongar la liberación del principio activo. Los materiales que se utiliza en la presente investigación son: Materias Primas (carbamazepina, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes); Reactivos (carbamazepina estándar de trabajo, metanol, lauril sulfato de sodio, agua destilada); Materiales de laboratorio (balones aforados, pipeta volumétrica, espátula, vasos de precipitación, tubos de ensayo, tamices, probeta, mortero y pistilo); Equipos (Balanza analítica SCIENSTECH SA216, Ultrasonido BRANSON 3200, Espectrofotómetro UV-VIS Unicam UV-500 serie S233, Mezclador Erweka, Tableteadora Piccola, Durómetro Destokes, Friabilador Erweka, Disolutor Erweka 6).

Como resultado obtuvimos una disolución in vitro de siete horas con una liberación del principio activo en forma de liberación controlada de tipo sostenida representados en gráficas de perfiles de disolución.

En conclusión el estudio de la matriz de liberación nos permitió demostrar "in vitro" que su comportamiento es efectivo para la liberación del activo y no representa un obstáculo en la formulación brindándonos un promedio de liberación de 94.09% de activo en 7 horas de disolución.

Es de utilidad recomendar que los ensayos de disolución al ser ajustados a las condiciones que plantea la USP32 se deben definir si la forma farmacéutica va a tener el mismo comportamiento ya que el tránsito en el Tracto Gastrointestinal es de periodo largo por lo que recomiendo se realice un estudio de biodisponibilidad de la tableta.

## SUMMARY

The present investigation was based on the development of a compressed of carbamazepina with a hydrophilic matrix through direct compression, in the Pilot Plant of Pharmaceutics Technology in the Central University of Ecuador.

The materials used in this investigation are: Raw material ( carbamazepina, dissolvers, agglutinants, lubricants, disintegrators, ); Reagents ( standard carbamazepina of work, methanol, laurel sulphate of sodium, distilled water ); laboratory Materials ( gauged bags, volumetric pipette, spatula, precipitation glasses, test tubes, sieves, probetas, mortar, pistil ); Equipments ( analytical Scale SCIEN TECH SA216, ultrasound BRANSON 3200, Espectrofotometer UVIS Unicam UV-500 SERIE S233, Mixer Erweka, Tableteadora Piccola, Durometer Destokes, Erweka Friabilator, Erweka 6 Dissoluter.

As result it was gotten an in vitro dissolution of seven hours with liberation of the active principle in the way of controlled liberation of a sustained kind represented in graphics of dissolution profiles.

In conclusion the study of the liberation matrix permitted to show that "in vitro" behaviors is effective for the active liberation and presents an obstacle in the formulation given an liberation average of 94.09% of active in 7 hours of dissolution.

It is useful to recommend the tests of dissolution to be adjusted to the condition proposed by USP32, which must be defined if the pharmaceutics form is going to have the same behavior because the transit en the gastrointestinal tract is of long period that's why it is recommended to develop a study of bio availability of the tablet.

## CAPÍTULO N° VII

### BIBLIOGRAFÍA

#### REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA GENERAL

##### REVISIÓN EN LIBROS

- 1.- AIACHE., J.M., J.Ph. Devissaguet ., A.M. Guyot-Hermann “Biofarmacia” .,Ed.  
El Manual Moderno., México 1983., D.F.,pp. 276-319.
- 2.- AULTON.M.E Phd.,- The Science of Dosage Form Desing; De Montfort  
University UK; Editorial Churchill Livingstone; Londres 2002.,pp.2-9
- 3.- BALLARD, B.E. “An overview of prolonged action drug dosage forms”, en  
Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson,  
ed.,Marcel Drekker., Inc. U.S.A 1978.,pp. 1-51.
- 4.- BERTRAM G.; Farmacología Básica y Clínica; Editorial El Manual Moderno;  
México,D.F 2002., pp.1-16
- 5.- CID Carcamo, E., “Control de calidad biofarmacéutico de medicamentos”.,  
Imprenta Balgraf Ltda., Santiago de Chile 1992., pp. 1-7.

- 6.- COLORCON-Farma Internacional; Seminario "Cubiertas Acuosas de Liberación Inmediata y Tecnologías de Liberación Modificada"., Quito-Ecuador 2004., pp:1-3
- 7.- COSTA, E., Arancibia, A., Aiache, J., "Acta farmacéutica bonaerense", vol. 23., 2004., pp. 260-264
- 8.- DE HAAN,P., Lerk,c. Phamaceutical Weckbl. Science, vol. 6., 1984., pp.57-67.
- 9.- DOMNENECH, J. , Escribano E. "Preparados orales de cesión modificada: cinética", Biofarmacia y Farmacocinética, Doménech, J., Martínez J., Plá, J.Ed., Síntesis S.A., España 1998., pp. 317-347.
- 10.- FINZEN A., [Carbamazepina en el Tratamiento de la Manía y como Profilaxis contra las Recidivas en los Trastornos Maníaco-Depresivos]., Neuropsicofarmacología Clínica 2., 1997., pp. 25-32.
- 11.- GANEM, A., Quintanar, D., Pharmaceutical technology, vol 3, 1999., pp. 44-7.
- 12.- GONZALES Dario., "Elaboración de comprimido de ibuprofeno de liberación sostenida., Tesis de doctorado en Bioquímica y Farmacia., ESPOCH, (2006).pp.105
- 13.- GOODMAN Y GILMAN., Las Bases Farmacológicas de La Terapéutica Vol I., editorial INGRAMEX., México. Cap.XXI., pp (529-554).

- 14.-** GUPTA, P., Robinson J. "Oral controlled released delivery" en tretise on controlled drug delivery., Kydonieus, A. ed., Marcel Drekker, inc. U.S.A 1992., pp.225-313.
- 15.-** IRAIZOZ Antonio Dr.,- Conferencias de Tecnología Farmacéutica II,- Universidad de La Habana.- Departamento de Tecnología y Control de Medicamentos., - La Habana 1990., pp 162-249
- 16.-** KELLY, K.M., Gross, R.A., and Macdonald, R.L. "Valproic acid selectively reduces the low-threshold (T) calcium current in rat nodose neurons. Neurosa. Lett 1990., pp.233-238.
- 17.-** LEMOS, T., and Cavalheiro, E.A. Suppression of pilocarpine-induced status epilepticus and the late development of epilepsy in rats. Exp. Brain Res., 1995, pp.423-428.
- 18.-** LONGER Y ROBINSON.; Sistemas de Liberación Sostenida de Drogas; Editorial El Manual Moderno; México DF. 2004., pp. 3-12.
- 19.-** LONGO, B.M., and Mello, L.E. Supragranular mossy fiber sprouting is not necessary for spontaneous seizures in the intrahippocampal kainate model of epilepsy in the rat. Epilepsy Res 1998., pp.172-182.
- 20.-** LORDI, N. "Sustained release dosage forms" en The theory and practice of industrial pharmacy, Lachman, L., Lieberman, H., Kanig, J. ed., Lea Febiger U.S.A 1986., pp. 430-456.

- 21.-** MACDONALD, R.L., and Barker, J.L. Anticonvulsant and anesthetic barbiturates: different postsynaptic actions in cultured mammalian neurons. *Neurology*, 1979., pp.432-447.
- 22.-** MATTSON, R.H., Cramer, J.A., Collins, J.F., Smith, D.B., Delgado-Escueta, A.V., Browne, T.R., Williamson, P.D., Treiman, D.M., McNamara, J.O., McCutchen, C.B., Homan, R.W., Crill, W.E., Lubozynski, M.F., Rosenthal, N.P., and Mayersdorf, A. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N. Engl. J. Med* 1985., pp.145-151.
- 23.-** MONTALVO Edmundo Dr.,- *Introducción a la Tecnología Farmacéutica Tomo I*, Universidad Central del Ecuador., Facultad de Ciencias Químicas., Quito- Ecuador 1990., pp. 2-41
- 24.-** REGLAMENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA en la Industria Farmacéutica.,-Registro oficial N° 486 .-Órgano del Gobierno del Ecuador.,- Administración del Sr. Arq. Sixto Duran B.,-Quito, 19 de Julio de 1994., pp. 1-10.
- 25.-** REMINGTON.,- *The Science and Practice of Pharmacy*. 20.a ed. Easton: Mack Publishing Company; 2000., pp. 2-15
- 26.-** SALAZAR Ramón Dr.,- *Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos Tomo I*, Barcelona (España) 2001, pp:199-206.

**27.- SCHNEIDER Carlos Dr.** Vademecum Farmacológico Ecuatoriano Genérico y de Marcas; edición 2004, editorial DVINNI, Colombia., pp. (416,417).

**28.- USP32 (Farmacopía Española).**, Manual de técnicas de Estandarización y valoración de principios activos., pp.291-295

**29.- VILA José.,-Formas Farmecéuticas.**, Volumen II., España., pp:283-402.

## **REVISIÓN EN INTERNET**

### **30.- ANTIEPILEPTICOS.**

[http://www.salud.com/medicamentos/carbamazepina\\_oral.asp](http://www.salud.com/medicamentos/carbamazepina_oral.asp)

2010/05/18

### **31.- CARBAMAZEPINA**

<http://www.eutimia.com/psicofarmacos/anticiclicos/carbamazepina.htm>

2010/06/01

### **32.- CARBOXIMETILCELULOSA**

[C:\Documents and Settings\LENIS\Escritorio\Food-Info\\_net Números-E E466](C:\Documents and Settings\LENIS\Escritorio\Food-Info_net Números-E E466)

[Carboximetilcelulosa.mht](#)

2011/01/22

### **33.- CARBOXIMETILCELULOSA**

<http://www.invenia.es/oepm:e98946454>

2011/01/24

**34.- CINÉTICA DE DISOLUCIÓN**

[http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias\\_quimicas\\_y\\_farmac\\_euticas/arancibiaa02/03c.html](http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmac_euticas/arancibiaa02/03c.html)

2010/09/14

**35.- COMPOSICIÓN DE FARMACOS CON LIBERACIÓN MODIFICADA**

<http://www.patentes-online.com.ar/composiciones-farmaceuticas-para-la-liberacion-controlada-de-sustancias-activas-y-33083.html>

2010/11/14

**36.- COMPRIMIDOS CONTROLADOS**

<http://www.siicsalud.com/dato/dat042/05304000.htm>

2011/02/08

**37.- DESARROLLO DE MEDICAMENTOS ESPECIALES**

[http://www.pncta.com.mx/pages/pncta\\_investigaciones\\_00a.asp](http://www.pncta.com.mx/pages/pncta_investigaciones_00a.asp)

2010/10/11

**38.- ESTUDIOS BIOFARMACÉUTICOS DE FORMAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA**

<http://vww.sabb.com.ar/paladino02contenido.html>

2011/02/02

**39.- EXCIPIENTES PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FARMACOS**

<http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1068391> Vol. 5, N°. 2,  
2004

2010/10/11

**40.- FARMACOTERAPÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA**

<http://www.ub.es/legmh/capitols/sunyenegre.pdf>

2010/07/27

#### **41.- FORMULACIÓN CON MATRIZ HIDROFÍLICA**

<http://www.patentesonline.com.co/formulacion-de-dosificacion-en-matriz-polimerica-hidrofilica-lipofilica-45601.html>

2011/01/30

#### **42.- LIBERACIÓN CONTROLADA**

[http://depa.pquim.unam.mx/amyd/archivero/Capsulasdeliberacioncontrolada\\_6961.pdf](http://depa.pquim.unam.mx/amyd/archivero/Capsulasdeliberacioncontrolada_6961.pdf)

2010/12/27

#### **43.- LIBERACIÓN SOSTENIDA DE FÁRMACOS**

<http://html.rincondelvago.com/liberacion-controlada-de-farmacos.html>

2010/11/16

#### **44.- MATRICES HIDRÓFÍLICAS**

<http://www.farmaciasahumada.cl/fasaonline/fasa/MFT/PRODUCTO/P1365.HTM>

2011/02/21

#### **45.- MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA**

<http://patentados.com/invento/compuestos-terapeuticos-con-liberacion-controlada-de-medicamentos-sopo.html>

2011/01/16

#### **46.- PRINCIPIOS GALÉNICOS EN EL DISEÑO DE MATRICES HIDROFÍLICAS**

[http://www.infofarma.es/articulos\\_tecnicos/tecnologia/detalle\\_tecnologia/-/asset\\_publisher/OM2q/content/principios-galenicos-en-el-diseno-de-matrices-hidrofilicas](http://www.infofarma.es/articulos_tecnicos/tecnologia/detalle_tecnologia/-/asset_publisher/OM2q/content/principios-galenicos-en-el-diseno-de-matrices-hidrofilicas)

2011/01/25

**47.- PROTOCOLOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA PARA  
COMPRIMIDOS**

[http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias/12161/lecciones/02\\_00\\_01.html](http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias/12161/lecciones/02_00_01.html)  
2010/11/29

**48.- PROVEEDORES DE MATRICES DE LIBERACIÓN SOSTENIDA**

<http://www.colorcon.com>  
2011/01/09

**49.- PSICOFÁRMACOS IMPORTANTES**

<http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/act19web.htm>  
2010/06/28

**50.- SISTEMAS MATRICIALES**

<http://www.siicsalud.com/dato/dat042/05304000.htm>  
2011/02/12

**51.- SISTEMAS MATRICIALES**

<http://www.patentesonline.com.mx/busqueda?q=tableta%20de%20matriz%20hidrofilica&p=>  
2011/02/18

**52.- TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS DE  
LIBERACIÓN SOSTENIDA**

<http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/dto202-2003-89.html>  
2010/05/17

**53.- TIPOS DE MATRICES PARA LIBERACIÓN CONTROLADA**

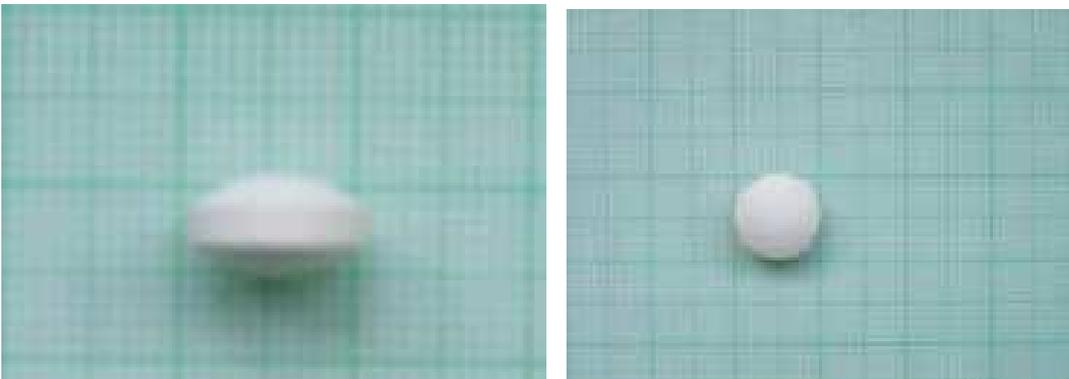
[http://www.latamjpharm.org/trabajos/5/1/LAJOP\\_5\\_1\\_1\\_3\\_BR15778Z07.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/5/1/LAJOP_5_1_1_3_BR15778Z07.pdf)  
2010/11/04

## CAPÍTULO N° VIII

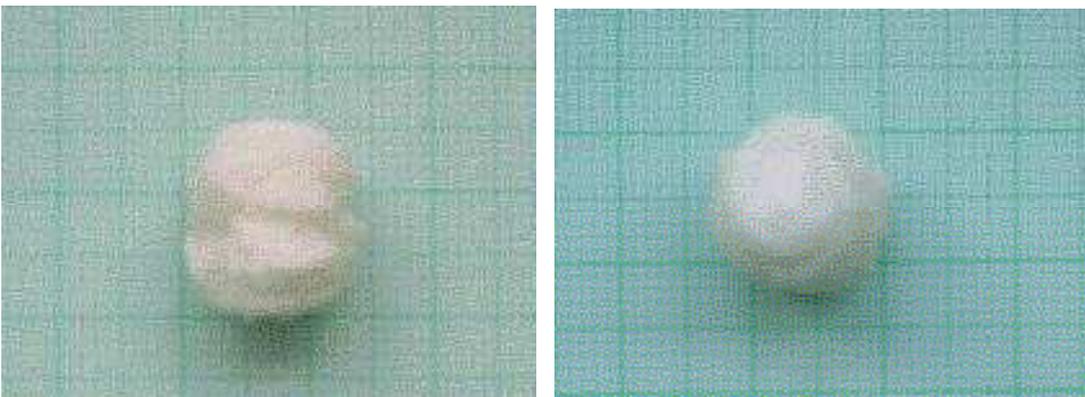
### 8. ANEXOS

**ANEXO N°1:** Ilustración de un comprimido mediante su disolución

Fotografía del comprimido antes de su dilución



Fotografía del comprimido en el proceso de hinchamiento

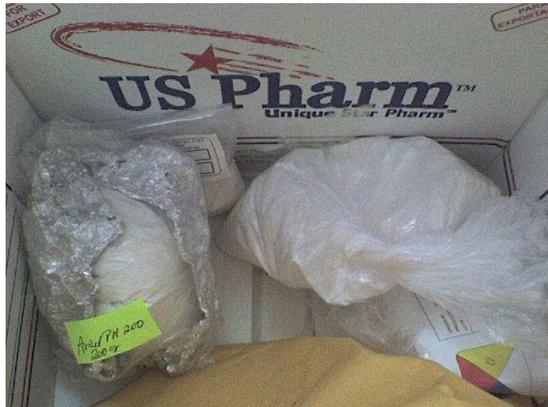
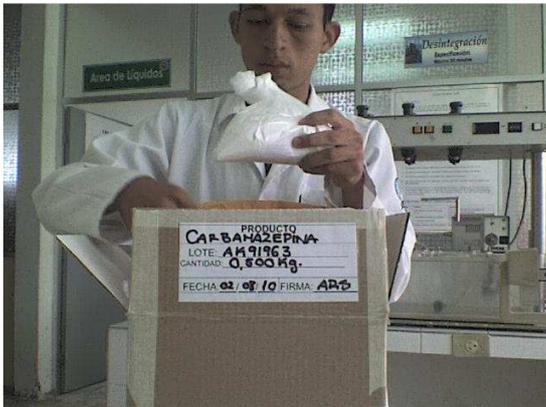


## ANEXO N°2: Recepción de la materia prima

Planta Piloto de Tecnología Farmacéutica UCE-Quito



Materia Prima con calidad optima donadas por industrias farmacéuticas.



**ANEXO N° 3: Desarrollo de la técnica de Manufactura**



**PESADO Y TAMIZAJE DE LA MATERIA PRIMA**



ANEXO N° 4: Fotografías del desarrollo del comprimido y control de calidad.

Homogeneidad



Mezcla



Tableteadora



Comprimidos



Elaboración del Lote.



Control de Calidad

Dureza



Friabilidad

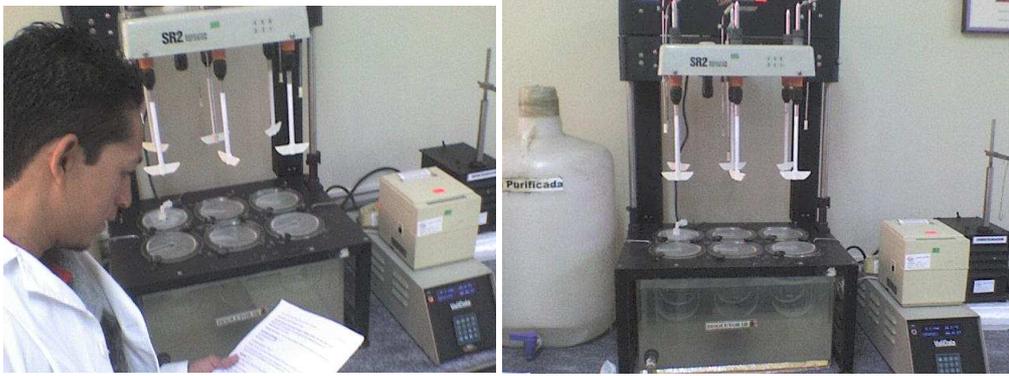


Peso



### ANEXO N°5: Disolución del Comprimido

#### Aparato de Disolución N°2 (CENTROCESAL)



#### Diluciones por hora



## ANEXO N°6: Envasado y Etiquetado del producto



## Etiqueta

Consérvese en un lugar seco entre: 15°C y 30 °C Manténgase fuera del alcance de los niños <b>Contraindicaciones:</b> Hipersensibilidad BQ.F.Resp: Luis Morúaño Castro Reg. San. N°01567-MAH-02-11 Lab. FARMACOX S.A Riobamba-Ecuador	<b>Carbamazepina 200mg</b> <b>Comprimidos de liberación modificada</b>	<b>Composición:</b> Cada tableta contiene: Carbamazepina ..... 200 mg Excipientes ..... c.s
Lote: CLM001 F. Elaó. 09/02/2011 F. Venc. 09/02/2013	<b>28 Tabl</b> 	Venta bajo receta médica Via de administración: Oral Indicaciones y dosis según prescripción médica 