

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
 Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
 PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	06	09	2021				

### Datos del Alumno

Nombre : <b>Liliana Martínez Antonio</b>	
Matrícula : <b>2162033410</b>	Licenciatura : <b>Química Farmacéutica Biológica</b>
Domicilio : <b>Calle San Isidro 589, Santa Úrsula Coapa 04600, Coyoacán, Ciudad de México, México</b>	
Teléfono : <b>5524570702</b>	Celular : <b>5548746790</b>
Correo Electrónico : <b>lilianithamartinez@gmail.com</b>	CURP : <b>MAAL951220MOCRNL06</b>

### Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : <b>Revisión bibliográfica de las aplicaciones tecnológicas de Hidroxipropilcelulosa (Klucel) en la formulación y manufactura de sólidos orales</b>							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : <b>Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Con</b>							
Dependencia : <b>Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco</b>							
Entidad Federativa : <b>Distrito Federal</b>							
Municipio : <b>Coyoacán</b>				Localidad : <b>Villa Quietud</b>			
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	13	02	2021		13	08	2021

### PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 1.- Educativo Tipo: 2.- Interno  
 Orientación: 10.- Otros

### FIRMAS

**Jorge Esteban Miranda Calderón**

Asesor Interno  
 Nombre, firma y No. Económico

**Q.F.I. Carlos Jonás Palma Rico**

Asesor Externo  
 Nombre, firma y No. Económico

**Liliana Martínez Antonio**

Alumno  
 Nombre, firma

**M. en C. Alma E. Ibarra Cázares 32807**

Vo. Bo. de la Comisión  
 Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

*Ciudad de México a 6 de septiembre de 2021.*

**ASUNTO: Notificación de término  
de proyecto de servicio social**

**Dr. Juan Esteban Barranco Florido**  
**Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos**  
**PRESENTE:**

Por este medio informo de la terminación del proyecto específico de Servicio Social: *“Revisión bibliográfica de las aplicaciones tecnológicas de Hidroxipropilcelulosa (KluceITM) en la formulación y manufactura de sólidos orales”*, que realizó la alumna: **Liliana Martínez Antonio matrícula 2162033410**, en el laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada de la UAM-Xochimilco (en modalidad remota a distancia), durante el periodo comprendido del 13 de febrero de 2021 al 13 de agosto de 2021, cumpliendo un total de 480 horas.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

**ATENTAMENTE:**

---

**Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón**  
**ASESOR, No Eco. 38889**

**Ccp: Responsable del Servicio Social del D.S.B.**

**Ciudad de México a 6 de septiembre de 2021.**

**ASUNTO: Notificación de término  
de proyecto de servicio social**

**Dr. Juan Esteban Barranco Florido  
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos  
PRESENTE:**

Por este medio informo de la terminación del proyecto específico de Servicio Social: *“Revisión bibliográfica de las aplicaciones tecnológicas de Hidroxipropilcelulosa (KluceI™) en la formulación y manufactura de sólidos orales”*, que realizó la alumna: **Liliana Martínez Antonio matrícula 2162033410**, en el laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada de la UAM-Xochimilco (en modalidad remota a distancia), durante el periodo comprendido del 13 de febrero de 2021 al 13 de agosto de 2021, cumpliendo un total de 480 horas.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

**ATENTAMENTE:**



---

**Q.F.I. Carlos Jonás Palma Rico  
No. Cédula: 8447918**

**Ccp: Responsable del Servicio Social del D.S.B.**



Universidad Autónoma Metropolitana  
Unidad Xochimilco

Casa abierta al tiempo

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

## Informe del servicio social

### Revisión bibliográfica de las aplicaciones tecnológicas de Hidroxipropilcelulosa (Klucel™) en la formulación y manufactura de sólidos orales

Elaboró: Liliana Martínez Antonio.

Asesor interno: Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón.

Asesor externo: Q.F.I Carlos Jonás Palma Rico.

Fecha: 06-09-2021



## Índice

1. Resumen .....	3
2. Introducción .....	4
2.1 Formas solidas orales.....	4
2.2 Comprimidos.....	4
2.3 Proceso de compresión .....	5
2.4 Excipientes empleados para las fórmulas de solidos orales.....	7
2.4.1 Diluyentes .....	7
2.4.2 Aglutinantes .....	8
2.4.3 Disgregantes .....	9
2.4.4 Lubricantes o agentes de antifricción .....	9
2.5 Pruebas para excipientes.....	10
2.5.1 Importancia de las pruebas reológicas de polvos .....	10
2.5.2 Métodos para la caracterización reológica en polvos .....	11
3. Objetivos.....	12
3.1 Objetivo general.....	12
3.2 Objetivos específicos .....	12
4. Métodos.....	13
5. Resultados.....	14
5.1 Hidroxipropilcelulosa (Klucel™) .....	14
5.2 Sinónimos.....	14
5.3 Nombre y estructura química .....	14
5.4 Características fisicoquímicas de Klucel™.....	15
5.5 Incompatibilidades .....	18
5.6 Método de fabricación.....	18
5.7 Seguridad .....	19
5.8 Aplicaciones en la industria farmacéutica .....	19

5.9 Ejemplos de formulaciones o usos aplicados en la industria farmacéutica con hidroxipropilcelulosa .....	22
6. Discusión de resultados .....	27
7. Conclusiones .....	27
8. Recomendaciones .....	27
9. Referencias bibliográficas .....	28

## 1. Resumen

La industria farmacéutica es de suma importancia, por lo que los excipientes son necesarios para la fabricación de los medicamentos. En la actualidad al añadir excipientes a la formulación de comprimidos ayudan a mejorar el proceso de fabricación, así como facilitar la desintegración, o un vehículo de transporte para el principio activo, los protegen de factores externos como la luz, la temperatura u oxidación, mejoran sabor o como identificación. El presente trabajo tiene como objetivo recabar información bibliográfica de un excipiente de suma importancia dentro de la industria farmacéutica, principalmente para comprimidos, en este caso un aglutinante cuya denominación genérica es hidroxipropilcelulosa y la marca comercial Klucel™. Los resultados obtenidos demuestran que este excipiente tiene muchas ventajas de uso dentro de la industria farmacéutica, desde comprimidos de liberación inmediata comparándolo con otra marca de hidroxipropilcelulosa (FEUM, 2011; Ashland, 2017; Rowe, 2009; Desai et al., 2006, & Badawy et al, 2019).

## 2. Introducción

### 2.1 Formas solidas orales

Una forma farmacéutica es la forma física que se le da a un medicamento, la cual facilita la dosificación del o los principios activos para que pueda ejercer su acción terapéutica. Para el diseño de una forma farmacéutica, se deben de tomar en cuenta las características físicas y químicas del principio activo y los excipientes; como la solubilidad, estado sólido, sea cristalina o amorfa, tamaño de partícula, estabilidad, etc.; estas características son determinantes para la absorción del medicamento dentro del organismo. Dentro de las formas farmacéuticas orales se encuentran los comprimidos, capsulas de gelatina blanda o rígida, pastillas. granulados (Aulton, 2004; García, 2001 & Ortega, 2013).

### 2.2 Comprimidos

En la actualidad la forma farmacéutica más utilizada son los comprimidos, generalmente son de forma cilíndrica obtenidas a través de un proceso de compresión mecánica de granulados o mezcla de polvos de uno o varios principios activos y con diversos excipientes; se administra mayormente por vía oral, aunque en la actualidad existen diferentes tipos de comprimidos (Tabla. 1) diseñados para administrarse por otras vías (Aulton, 2004; García, 2001 & Ortega, 2013).

Comprimidos			
Para ingestión	Se mantienen en la cavidad oral	Otras vías	Se dispersan antes de su aplicación
<ul style="list-style-type: none"><li>• Convencionales</li><li>• Masticables</li><li>• Multicapa</li><li>• Recubiertos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bucales</li><li>• Sublinguales</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vaginales</li><li>• Rectal</li><li>• De implantación subcutánea</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efervescentes</li><li>• Solubles</li><li>• Dispersables</li></ul>

La forma de los comprimidos varia relativamente en su forma, tamaño y peso, todo dependerá del uso destinado, poseen una series de ventajas como ser la forma farmacéutica más utilizada, por su variedad en cuanto a tamaños y formas, alta estabilidad física y química, en la mayoría de los casos comodidad en la administración por parte del enfermo y fácil manejo, bajo costo a nivel industrial, enmascarar propiedades organolépticas desagradables, fácil envasado, resistentes, fácil identificación, en la dosificación son exactos y se puede controlar la liberación del principio activo (Aulton, 2004; García, 2001; Ortega, 2013; & Rowe et al.,2009).

Sin embargo, existen algunas limitaciones que son debidas a las características del fármaco, como cuando se necesita una dosis elevada o sustancias difícilmente humectables o inestables a la compresión, en algunos pacientes es difícil la ingestión, la biodisponibilidad y así como los diferentes tipos de formas farmacéuticas necesita de diferentes controles para garantizar la óptima dosificación y absorción de fármacos (Aulton, 2004; García, 2001; Ortega, 2013; & Rowe et al.,2009).

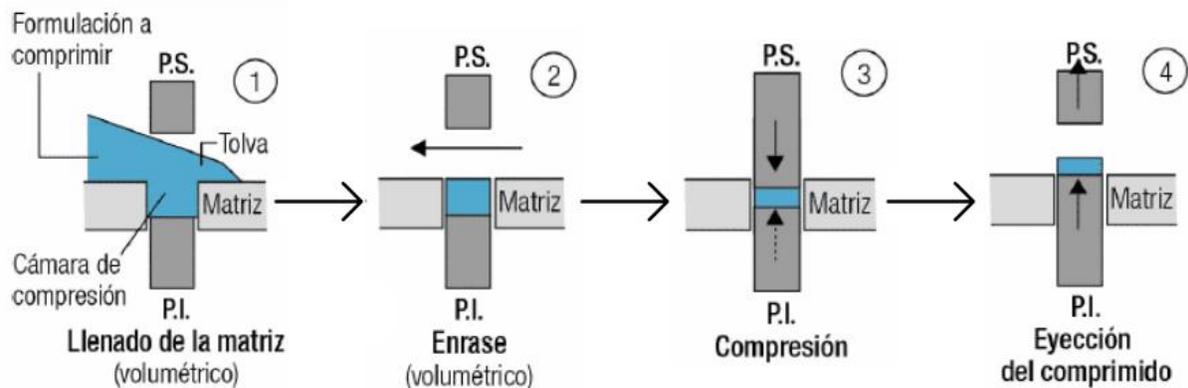
### 2.3 Proceso de compresión

Los comprimidos se obtienen por compresión de un volumen constante de partículas; el proceso se lleva a cabo en máquinas de comprimir; en la actualidad existen muchos modelos, pero básicamente las piezas principales implicadas en el proceso de compresión son:

- Matriz: pieza metálica que tiene un hueco central donde se comprime la formulación y da como resultado la forma final del comprimido.
- Tolla: pieza en forma de embudo donde la parte superior contiene el material que se va a comprimir, se sitúa sobre la cámara de compresión llenándola por caída libre.
- Punzones; pieza metálica que ejercen la fuerza de compresión. Se compone de dos punzones uno superior y uno inferior, tiene la función de conformar el volumen exacto del comprimido final (Aulton, 2004; García, 2001; Ortega, 2013; & Rowe et al.,2009)

En la Figura 1. Describe el proceso de compresión, que consta de cuatro fases que son:

- 1) Llenado de la tolva y con ello se llena la matriz con un volumen específico de la formulación.
- 2) Enrase de la matriz quitando el exceso de la mezcla de polvos o granulado teniendo un volumen exacto por cada comprimido.
- 3) Compresión es la fuerza que es aplicada por los punzones.
- 4) Eyección del comprimido formado.



*Figura 1. Piezas y etapas del proceso de elaboración de comprimidos; Punzones superior (PS) y punzón inferior (PI) (Tomado de Rowe et al.,2009).*

Existen diferentes métodos de compresión que dependerá de las características del material que se va a comprimir, ya sea el principio activo y los excipientes empleados; entre las tres técnicas más comunes se encuentran:

- Compresión directa.
- Granulación por compresión o vía seca, doble compresión.
- Granulación húmeda.

En la figura, 2 se describe las características de las técnicas más comunes para la obtención de comprimidos; para saber qué tipo de técnica se utilizará, la formulación farmacéutica debe de cumplir con algunas propiedades físicas como homogeneidad de los componentes de la formulación, fluidez adecuada para conseguir un llenado homogéneo, compresibilidad y escasa adherencia del material en las piezas de la máquina (Aulton, 2004; García, 2001; Ortega, 2013; & Rowe et al.,2009).

En el caso que la formulación cumpla con estas propiedades se opta por una compresión directa. Si no fuera así, se tendría que realizar una granulación en seco o granulación húmeda.

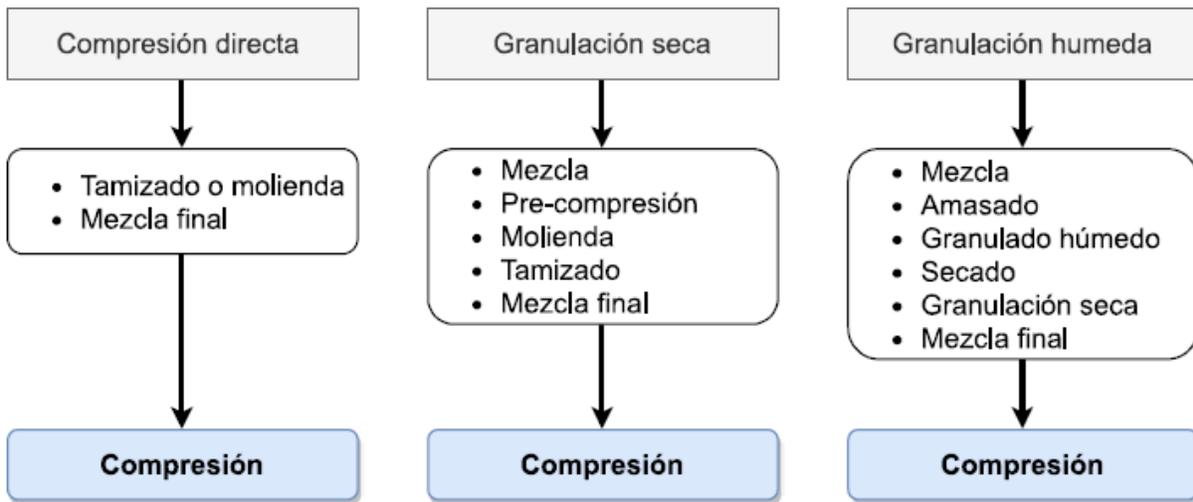


Figura 2. Comparación entre los tres principales métodos para la obtención de comprimidos.

## 2.4 Excipientes empleados para las fórmulas de sólidos orales

A pesar de que el principio activo es el componente esencial del comprimido, los excipientes son necesarios para su elaboración; por ello es importante conocer las características fisicoquímicas ya que de ello depende la formulación, así como las posibles incompatibilidades, la estabilidad, el tamaño de partícula, la solubilidad, la absorción entre otras características; otro aspecto fundamental es la dosis, el tamaño final, la forma y el peso de los comprimidos. A continuación, se enlistan los distintos tipos de excipientes empleados en la elaboración de comprimidos (Aulton, 2004; García, 2001 & Rowe et al., 2009).

### 2.4.1 Diluyentes

Los diluyentes son sustancias inertes y sin actividad farmacológica, proporcionan el volumen adecuado al comprimido, especialmente cuando la dosis de principio activo es baja con la finalidad que el comprimido tenga un tamaño práctico para la compresión. En la actualidad han sido modificados para actuar como adyuvantes como lubricantes, disgregantes, absorbentes y con ello favorecer la compresibilidad. En la tabla 2 se muestran algunos ejemplos de diluyentes y su selección dependerá de sus propiedades como su solubilidad en agua, su poder adsorbente, neutralidad, acidez o alcalinidad, etc. (García, 2001 & Rowe et al., 2009).

Solubilidad en agua	Composición química	Ejemplos
Solubles	Lactosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactosa anhidra (Amorfa)</li> <li>• Alfa-lactosa monohidratada (cristalina)</li> </ul>
	Azúcares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sacarosa</li> <li>• Glucosa</li> </ul>
	Polióles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manitol</li> <li>• Sorbitol</li> </ul>
	Sales inorgánicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cloruro sódico</li> </ul>
Insolubles	Almidón y derivados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Almidón de trigo, patata y maíz</li> <li>• Almidones pregelatinizados</li> </ul>
	Celulosa y derivados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Celulosa microcristalina</li> <li>• Hidroxipropilcelulosa</li> <li>• Hidroxipropilcelulosa</li> </ul>
	Sales inorgánicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosfato cálcico</li> <li>• Fosfato cálcico dihidratado</li> </ul>

#### 2.4.2 Aglutinantes

Los aglutinantes mejoran la cohesividad entre las partículas con el objetivo de mejorar el proceso de granulación o compresión. Además, los aglutinantes aumentan la resistencia a la fractura y disminuye la friabilidad del comprimido; generalmente están constituidos por macromoléculas de cadena larga y la mayoría se incorpora como dispersión con ayuda de diferentes disolventes y así asegurar una distribución homogénea, aunque también pueden utilizarse en seco. En la tabla 3 se describen algunos ejemplos de los aglutinantes comúnmente utilizados y con los disolventes con uso más frecuentes (García, 2001 & Rowe et al., 2009).

Aglutinante	Concentración (%)	Solventes
Goma acacia	2-5	Agua, alcohol-agua
Goma de tragacanto	1-3	Agua
Gelatina	1-4	Agua
Sacarosa	2-20	Agua
Almidón	1-4	Agua
Alginato sódico	3-5	Agua
Metilcelulosa	1-4	Agua
Carboximetilcelulosa sódica	1-4	Agua
Etilcelulosa	0.5-2	Alcohol
Hidroxipropilcelulosa	1-4	Agua, alcohol*agua, cloroformo, cloruro de metileno y mezclas de alcohol
Polivinilpirrolidona	1-4	Agua, alcohol, agua y alcohol

### 2.4.3 Disgregantes

Los disgregantes se añaden a los comprimidos con el objetivo de promover su disgregación en un medio acuoso, aumentan la capilaridad, absorben humedad y se esponjan; por lo tanto, incrementan su superficie y así permiten la rápida liberación de la sustancia activa. En cuanto a su mecanismo de acción, pueden actuar por hinchamiento como la crospovidona, derivados del almidón, o por disolución como por ejemplo azúcares o el cloruro sódico, por humectación por medio de tensioactivos como el lauril sulfato sódico o por efervescencia. Algunos ejemplos de los disgregantes más utilizados se encuentran los almidones, arcillas, celulosa, alginatos, gomas y polímeros con enlaces cruzados, glicolato sódico comercializado con el nombre Explotab o Primojel, la croscarmelosa sódica nombre comercial Ac-Dic-Sol, Pharmacel o Primellose, polivinilpolipirrolidona metilcelulosa, bentonita, el lauril sulfato en combinación con almidón (García, 2001 & Rowe et al.,2009).

### 2.4.4 Lubricantes o agentes de antifricción

Los lubricantes son excipientes que actúan rodeando las partículas para disminuir la fricción entre ellas, reduce la adherencia entre la maquinaria como la matriz o los punzones y así tener una mejor fluidez en la mezcla pulverulenta o de gránulos (García, 2001 & Rowe et al.,2009).

Los lubricantes proporcionan una mejor transmisión de las fuerzas que intervienen durante el proceso de compresión; en cuanto a la fricción entre las partículas se destacan varias situaciones, en primer caso si la cantidad de lubricante es insuficiente y no es capaz de recubrir eficientemente las partículas toma el nombre de fricción sólida, en el caso contrario lo constituirá la fricción fluida en el que se adiciona una gran cantidad de lubricante provocando la formación de multicapas, lo que conlleva a una buena lubricación pero afecta la velocidad de disolución ya que los lubricantes son de naturaleza lipófila; en el caso de una situación ideal donde la cantidad de lubricante es adecuada corresponde a la situación de fricción laminar y forma una monocapa entre las partículas. Comúnmente pueden clasificarse en varias subcategorías este tipo de excipientes:

- Deslizantes que mejoran la fluidez de polvos y granulados a través de la tolva, como por ejemplo el talco o el dióxido de silicio coloidal.
- Antiadherentes que disminuyen la adherencia a las piezas o partes metálicas, como por ejemplo el talco, almidón de maíz, estearatos cálcicos o el de magnésico.
- Lubricantes que contrarrestan los fenómenos de fricción entre las partículas y con las piezas, mejorando los índices reométricos con el fin de facilitar la eyección del

comprimido. Algunos ejemplos son el ácido esteárico y estearatos, el talco o polietilenglicoles de alto peso molecular, sales orgánicas (Aulton, 2004; (García, 2001 & Rowe et al.,2009).

## 2.5 Pruebas para excipientes

### 2.5.1 Importancia de las pruebas reológicas de polvos

Las pruebas reológicas son de suma importancia para la industria farmacéutica ya que ayudan a comprender y controlar el comportamiento de una sustancia pulverulenta; puede ayudar a formular principios activos o excipientes, tener procesos más eficientes y obtener productos de alta calidad (García, 2001 & Rowe et al.,2009).

La fluidez es un parámetro de suma importancia en estas pruebas, es un parámetro muy difícil de predecir, ya que existen numerosas propiedades que la afectan como las características físicas, por ejemplo, el tamaño, la forma, la textura superficial, la porosidad y la dureza; o bien de factores externos como la humedad, las vibraciones o la aireación. A continuación, se enlistan algunos factores que condicionan el comportamiento de los polvos:

- El flujo de las partículas depende principalmente del tamaño y forma, en general los polvos constituidos por partículas grandes ( $>100\ \mu\text{m}$ ) tendrían un buen flujo y por lo contrario partículas con tamaños inferiores de  $75\ \mu\text{m}$  es probable que no fluyan por su alta cohesión.
- El grado de empaquetamiento depende de la forma, tamaño y las interacciones entre ellas; las partículas aciculares dan a empaquetamientos laxos, mientras las partículas esféricas y aplanadas presentan empaquetamientos más compactos. El grado de empaquetamiento se puede expresar en términos de porosidad o espacios vacíos y la densidad aparente y la relación que existen en con la densidad real.
- La adherencia y la cohesión depende de las fuerzas intermoleculares que interaccionan entre las partículas de polvos que son los responsables de la fluidez. En el caso de la cohesión sucede cuando la interacción se produce entre las partículas de la mezcla de polvos y cuando sucede en otra superficie se denomina adherencia.
- Existen factores externos que afectan las propiedades de flujo como la velocidad, compactación, vibración, temperatura, humedad, cargas electrostáticas, aireación, transporte, interacción con la superficie de los recipientes, almacenamiento, resistencia a la fractura, etc. (García, 2001 & Rowe et al.,2009).

### 2.5.2 Métodos para la caracterización reológica en polvos

En la actualidad existen muchos métodos para caracterizar el flujo de un polvo. La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicano (FEUM) describe los métodos para la caracterización de flujo de polvos: ángulo de reposo, índice de compresibilidad o Hauser

- La densidad aparente es la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen, incluye la contribución del volumen de los espacios vacíos entre las partículas. La densidad depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como la distribución espacial de las partículas. Se expresa en g/mL, Kg/m<sup>3</sup> o g/cm<sup>3</sup>. Esta propiedad depende de la preparación, el tratamiento y el almacenamiento de la muestra.
- La densidad compactada es la relación de la masa de polvos ya asentada y su volumen donde ya no existe espacios vacíos entre las partículas.
- Para medir la compresibilidad de un polvo se comprará la densidad aparente y la densidad compactada utilizando el índice de compresibilidad o el índice de Hausner; que son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión. Esta prueba permite evaluar la importancia relativa de las interacciones entre las partículas, por ejemplo, en un polvo que fluye libremente las interacciones son menos relevantes y la densidad aparente y la densidad compactada tendrán valores cercanos y en caso contrario los materiales con menos fluidez, generalmente las interacciones entre las partículas son mayores y los valores de las densidades tienen diferencias.
- La velocidad de flujo y el ángulo de reposo son métodos que miden la capacidad que tienen los polvos para fluir y este depende de la resistencia que opone un polvo al movimiento diferencial entre las partículas a esto se le llama fricción interparticular y se define como el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo. Todo dependerá de las características del polvo o granulado, así como el tamaño de partícula, rugosidad y la humedad (FEUM,2011).

El Klucel™ o hidroxipropilcelulosa es un excipiente que ha venido ganando preferencia en la formulación de medicamentos sólidos orales. Sin embargo, su uso se puede ver limitado por la falta de información que facilite su conocimiento y las ventajas asociadas en los procesos de manufactura. Por lo anterior, es de gran interés contar con una compilación bibliográfica que facilite el estudio de este excipiente durante el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo general**

Generar un documento monográfico actualizado sobre las aplicaciones tecnológicas de Hidroxipropilcelulosa (Klucel™) en la formulación y manufactura de sólidos orales, que permita a los estudiantes verse favorecido en su proceso de enseñanza-aprendizaje en el sistema modular de la UAM-X.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- 3.2.1 Recabar información bibliográfica sobre el uso y aplicaciones de Klucel™ en bases de datos a través del portal de [bidi.uam.mx](http://bidi.uam.mx), además de consultar libros especializados.
- 3.2.2 Buscar ejemplos de formulación en tabletas, así como sus procesos aplicados a la Industria Farmacéutica.
- 3.2.3 Elaborar formatos de informe de presentación de resultados
- 3.2.4 Ordenar la información compilada y generada en un documento de consulta

#### 4. Métodos

Se recabo información bibliográfica para abordar el uso y las aplicaciones de hidroxipropilcelulosa marca Klucel™ en diferentes base de datos a través del portal de bidi.uam.mx, Google Académico y libros especializados; con la información recabada se elaboraron características para las evaluaciones reológicas de la materia prima y con ello ejemplo de diferentes formulaciones de tabletas, donde, en un futuro con un adecuada y basta investigación se pueda realizar un análisis a este excipiente y con esto obtener resultados estadísticos para saber si es adecuado su utilización en comprimidos.

En primer lugar se realizó una búsqueda en Bldi.uam.mx, Google Académico y en páginas oficiales de proveedores de hidroxipropilcelulosa, efectuando una búsqueda rigurosa de artículos, libros, revistas científicas y el buscador Science Direct-Elsevier, sin límite de fecha, y empleando como criterio de búsqueda: hidroxipropilcelulosa, hydroxypropyl cellulose, Klucel™, excipientes a base de celulosa, usos de Klucel™, usos de hidroxipropilcelulosa, Low-substituted hydroxypropyl cellulose, cellulose, 2-hydroxypropyl ether . Esta búsqueda se realizó en español y en inglés para obtener varios criterios de búsqueda.

Posteriormente se siguió con el análisis de datos encontrados en cada referencia y se excluyeron los que no fueron relevantes con los objetivos de esta revisión bibliográfica.

Finalmente se realizó el análisis y las conclusiones sobre el trabajo monográfico para la elaboración del informe del servicio social

## 5. Resultados

Una vez evaluada la información bibliográfica se obtuvieron los siguientes resultados:

### 5.1 Hidroxipropilcelulosa (Klucel™)

La Hidroxipropilcelulosa (Klucel™) es un aditivo utilizado en la industria de alimentos y en la industria farmacéutica principalmente, utilizado por sus propiedades como aglutinante, estabilizante, emulsionante, espesante, agente de glaseado, agente de recubrimiento, espumante y agente de suspensión. Es un polvo o un granulo de color blanco a ligeramente amarillo, inodoro e insípido e higroscópico después del secado (FEUM, 2011; Ashland, 2017 & Rowe et al, 2009).

### 5.2 Sinónimos

Celulosa, éter hidroxipropílico; E463; hidroxipropilceluloso; hiprolosa; Klucel™; Nisso HPC; celulosa oxipropilada; Hércules (FEUM, 2011; Ashland, 2017 & Badawy et al, 2019).

### 5.3 Nombre y estructura química

La celulosa, 2-hidroxipropil éter es el nombre químico de hidroxipropilcelulosa y estructura química (Figura 3) (FEUM, 2011; Ashland, 2017; Rowe, 2009 & Badawy et al, 2019).

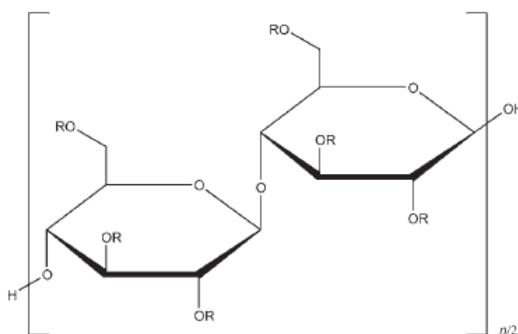


Figura 3. Estructura química de HPC (Recuperado de Rowe, 2009)

En la figura 3 se observa una estructura idealizada para una porción del polímero de hidroxipropilcelulosa, donde R es H o [CH<sub>2</sub>CH (CH<sub>3</sub>) O]<sub>m</sub>H, donde m es un número entero de derivados de celulosa. La hidroxipropilcelulosa es un éter de celulosa en el que algunos de los grupos hidroxilo de la celulosa se han hidroxipropilado formando grupos (-OCH<sub>2</sub>CH (OH) CH<sub>3</sub>). La sustitución completa proporcionaría un grado de sustitución (DS por sus siglas en inglés) de 3, que es igual al número medio de grupos hidroxilo en el anillo de glucosa sustituidos. Debido a que el grupo hidroxipropilo añadido contiene un grupo hidroxilo, este también puede éterificarse durante la preparación de hidroxipropilcelulosa. Cuando esto ocurre, el número de moles de

grupos hidroxipropilo por anillo de glucosa, o bien moles de sustitución (MS), puede ser superior a 3 y para tener una buena solubilidad en agua debe de tener un valor de MS aproximadamente de 4 (Rowe, 2009).

La farmacopea europea y la USP32-NF27 describen a la hidroxipropilcelulosa como un poli (hidroxipropil) éter de celulosa parcialmente sustituido, no puede contener más del 0.6% de sílice ( $\text{SiO}_2$ ) u otro agente antiaglutinante. (Rowe, 2009 & Ashland.2017)

La FEUM lo describe como una celulosa parcialmente O-2-hidroxipropilada. Puede contener no más de 0.60 % de sílice u otros compuestos floculantes. Cuando se seca a 105°C durante 1 hora no contiene más del 80.5 % de grupos hidroxipropoxi ( $\text{O-CH}_2\text{CHOHCH}_3$ ) (FEUM, 2011)

#### 5.4 Características fisicoquímicas de Klucel™

- Es un polvo o un granulo de color blanco a ligeramente amarillo, inodoro e insípido e higroscópico después del secado (FEUM, 2011; Ashland, 2017 & Badawy et al, 2019).
- El peso molecular tiene un rango de 50 000 a 1 250 000 (FEUM, 2011 & Rowe, 2009).
- La acidez o alcalinidad se encuentra entre pH = 5.0–8.5 para una solución acuosa al 1% p/p esto dependerá de la marca y el grado (Ashland, 2017).
- Densidad a granel 0.5 g/mL a 25 °C (Rowe, 2009).
- Tensión interfacial 12.5 mN/m para una solución acuosa al 0,1% p/p en comparación con aceite mineral (Rowe, 2009).
- Punto de fusión a 130 °C o dentro de 100 de 150°C (Rowe, 2009 & Ashland, 2017).
- La hidroxipropilcelulosa absorbe la humedad de la atmósfera y la cantidad de agua absorbida va a depender del contenido de humedad inicial, así como la temperatura y humedad relativa del aire circundante, en la tabla 4 describe los valores de contenido de humedad con sus respectivos pesos moleculares de cada grado de hidroxipropilcelulosa marca Klucel™; los valores de equilibrios típicos a 25°C son 4% p/p a 50% de humedad relativa y 12% p/p a 84% de humedad relativa. En el documento oficial de Ashland (2017), sugiere que Klucel™ HPC se almacene en recipientes bien cerrados para evitar cualquier aumento en el contenido de humedad y que Klucel™ HPC tiene una baja afinidad por el agua (Rowe, 2009, FEUM, 2011; Ashland, 2017 & Badawy et al, 2019).
- La hidroxipropilcelulosa es soluble en agua, ácido acético glacial, etanol, metanol, propilenglicol, propan-2-ol, en diclorometano y cloruro de metileno, con la cual se obtiene una mezcla coloidal. Es libremente soluble en agua por debajo de 38°C, formando una solución coloidal suave y transparente.

Tabla 4. Contenido de humedad de hidroxipropilcelulosa marca Klucel™ (Recuperado de Rowe, 2009)		
Grado	Peso molecular	Humedad %
Klucel™ EF	80 000	0.59
Klucel™ LF	95 000	2.21
Klucel™ JF	140 000	1.44
Klucel™ GF	370 000	1.67
Klucel™ MF	850 000	1.52
Klucel™ HF	1 150 000	4.27

Poco soluble a ligeramente soluble en acetona dependiendo del grado de sustitución del compuesto de celulosa. Casi insoluble en etilenglicol, tolueno y prácticamente insoluble en hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, tetracloruro de carbono, destilados de petróleo, glicerina y aceites. En agua caliente es insoluble y se precipita como un flóculo muy hinchado en una temperatura entre 40 y 45°C, De acuerdo con el documento oficial de Ashland (2017), siempre que sea posible, Klucel™ HPC debe ponerse en solución antes de agregar otros ingredientes solubles (FEUM; Glicksman 2019; Ashland, 2017; Badawy et al, 2019 & Rowe et al, 2009).

De acuerdo con la FEUM, (2011), la solubilidad es el grado de disolución de un polvo dentro de 30 minutos en un disolvente a una temperatura de 25°C, con agitación vigorosa durante 30 segundos por intervalos de 5 minutos y esta propiedad se expresa en la tabla 5.

Tabla 5. Características de solubilidad (Recuperado de FEUM, 2011)	
Términos	Partes del disolvente en volumen requeridas para 1 parte de soluto
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Ligeramente soluble	De 31 a 100 partes
Poco soluble	De 101 a 1 000 partes
Muy poco soluble	De 1 000 a 10 000 partes
Casi insoluble	Más de 10 000 partes

- La hidroxipropilcelulosa está disponible comercialmente en varios grados, esto se debe a la variedad de las viscosidades en solución; así como Ashland maneja diferentes grados para Klucel™ las diferentes marcas de hidroxipropilcelulosa manejan sus propios grados o tipos.
  - En el caso de hidroxipropilcelulosa de la marca Ashland existen siete tipos de viscosidad que se designan con las letras EL, E, L, J, G, M y H. La designación del nombre es una combinación del tipo de viscosidad seguida por el tamaño de partícula y la designación del segmento de mercado, por ejemplo: Klucel™ HF Pharm HPC; en el que la H designa el grado y la F Pharm designa el mercado como Farmacéutico. El tamaño de partículas finas se indica con una X (por ejemplo, Klucel™ MXF Pharm) (Ashlad,2017).
  - En la tabla 6 se compara la viscosidad de dos diferentes marcas de hidroxipropilcelulosa con la concentración utilizada en el estudio:

Tabla 6. Comparación de viscosidad de diferentes marcas de hidroxipropilcelulosa.				
Marca	Grado o tipo	Viscosidad (mPa·s)	Concentración en solución (%)	Tomado de
Klucel™	HF Pharm, HXF Pharm	1500-3000	1	Ashland (2017)
	MF Pharm, MXF Pharm	4000-6500	2	Ashland (2017)
	GF Pharm, GXF Pharm	150-400	2	Ashland (2017)
	JF Pharm. JXF Pharm	150-400	5	Ashland (2017)
	LF Pharm, LXF Pharm	75-150	5	Ashland (2017)
	EF Pharm. EXF Pharm	300-600	10	Ashland (2017)
	ELF Pharm	150-225	10	Ashland (2017)
NISSO HPC	SSL	2.0-2.9	2	Nippon soda (2019)
	SL	3.0-5.9	2	Nippon soda (2019)
	L	6.0-10.0	2	Nippon soda (2019)
	LM	11-20	2	Nippon soda (2019)
	LMM	21-50	2	Nippon soda (2019)
	M	150-400	2	Nippon soda (2019)
	H	1000-4000	2	Nippon soda (2019)
	VH	4001-6000	2	Nippon soda (2019)

- La distribución de tamaño de partícula dependerá de las características de la hidroxipropilcelulosa, el grado y la marca que existe en el mercado. En la tabla 7 se observa los diferentes tamaños de la distribución del tamaño de partícula en diferentes marcas.
  - Para la marca de Shin-Etsu describe el tipo de sus productos con la nomenclatura LH enseguida un guion y dos números donde el primero es la identificación de la partícula ya sea gruesa, tamaño medio, micronizado o alta densidad aparente, y el segundo número designa el nivel de hidroxipropilcelulosa en al 1 de 11% y el 2 de 8% (Rowe, 2009; Shin-Etsu & NIPPON, 2019)

Tabla 7. Diferencias de distribución de tamaño de partícula de diferentes marcas de hidroxipropilcelulosa				
Marca	Grado	Tipo	Característica	Tomado de:
Klucel™	Grados H	Molido regular	Mínimo 85% a través de una malla US # 30 (590 mm), y un mínimo 99% a través de una malla US # 20 (840 mm)	Ashland (2017)
Klucel™	Grados X	Molido fino	Mínimo 99% a través de una malla US # 60 (250 mm), mínimo 90% a través de una malla US # 80 (177 mm), y mínimo 80% a través de una malla US # 100 (149 mm);	Ashland (2017)
Nisso HPC-L	SSL, SL, L, LM, LMM, M, H, VH	Regular	A través de una malla #40 D50: 150-190 µm	Nippon soda (2019)
Nisso HPC-L	SL, L, M, H, VH	Fino	A través de una malla #100 D50: 80-110 µm	Nippon soda (2019)
Nisso HPC-L	SSL	Super fino	A través de una malla #330 D50: 20 micras	Nippon soda (2019)
Shin-Etsu	LH-11 LH-B1	-	Tamaño medio de partícula 55 µm 90% de tamaño de partícula acumulado (175 µm y LH-B1 125)	Shin-Etsu (2001)
Shin-Etsu	LH-21 LH22	-	Tamaño medio de partícula 45µm 90% de tamaño de partícula acumulado (135 µm)	Shin-Etsu (2001)
Shin-Etsu	LH-31 LH-32	-	Tamaño medio de partícula 20µm 90% de tamaño de partícula acumulado (70µm)	Shin-Etsu (2001)
Shin-Etsu	NBD-022 NBD-021 NBD-020	-	Tamaño medio de partícula 45 µm 90% de tamaño de partícula acumulado (100 µm)	Shin-Etsu (2001)

### 5.5 Incompatibilidades

La HPC presenta cierta incompatibilidad con los derivados de fenol sustituidos, como el metilparabeno y el propilparabeno. La presencia de polímeros aniónicos puede aumentar la viscosidad de las soluciones (Rowe, 2009).

### 5.6 Método de fabricación

La hidroxipropilcelulosa es un éter de celulosa no iónico, en el que se han hidroxipropilado los grupos hidroxilo de la cadena principal de la celulosa. Se fabrica reaccionando celulosa alcalina con óxido de propileno a presión y temperatura elevadas para producir un éter de celulosa

altamente sustituido, con 3.4 a 4.1 moles de sustituyente hidroxipropilo por mol de unidades de estructura anhidroglucosa. Debido a los altos niveles de hidroxipropilación, la hidroxipropilcelulosa es más plástica y relativamente hidrófobo en comparación con otros éteres de celulosa solubles en agua (Badawy et al, 2019).

## 5.7 Seguridad

Klucel™ se considera como un material esencialmente no tóxico y no irritante. No se absorbe en el tracto gastrointestinal y se recupera completamente en las heces después de la administración oral en ratas. No presenta irritación ni sensibilización cutáneas. Sin embargo, el uso ocular como inserto sólido se ha asociado con malestar o irritación, hipersensibilidad y edema de los párpados. Las reacciones adversas a la HPC son raras (Rowe et al, 2009).

## 5.8 Aplicaciones en la industria farmacéutica

En la actualidad los usos de hidroxipropilcelulosa son importantes para la industria farmacéutica y alimentaria (Rowe, 2009).

- Entre la categoría dentro de la industria farmacéutica se utiliza como:
  - Agente de recubrimiento
  - Agente emulsionante
  - Agente estabilizante
  - Agente de suspensión
  - Aglutinante para tabletas
  - Agente espesante
  - Agente que aumenta la viscosidad
  - Aglutinante y desintegrante para formas farmacéuticas sólidas como tabletas y gránulos
  - Desintegración rápida
  - Disolución rápida
  - Aglutinante seco para compresión directa y granulación húmeda
  - Tableta de desintegración oral
  - Extrusión de pellets Capas de polvo
  - Auxiliar de dispersión para el llenado de cápsulas
  - Compatible con muchos ingredientes activos debido a su naturaleza no iónica.
  
- La hidroxipropilcelulosa se usa ampliamente en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas. En productos orales, la HPC se usa principalmente en formulaciones de tabletas como

aglutinante, recubrimiento y como formador de matriz de liberación prolongada. Las concentraciones de hidroxipropilcelulosa (Tabla 8) de 2-6 % p/p es utilizado como aglutinante para la formación de comprimidos de granulación húmeda o de compresión directa en seco; en concentraciones de 15 a 35% p/p de HPC para producir comprimidos con una liberación prolongada del fármaco. La velocidad de liberación de un fármaco aumenta al disminuir la viscosidad de la HPC.

Uso	Concentración (% p/p)
Matriz de liberación controlada	15-35
Tabletas	2-6
Recubrimiento de tabletas	5

La literatura recomienda utilizar mezclas de hidroxipropilcelulosa y otros polímeros de celulosa para mejorar las características de granulación húmeda, la formación de comprimidos y así como controlar la velocidad de liberación del fármaco. En el caso de la compresión directa de formulaciones con hidroxipropilcelulosa exhiben características de fluidez y formación de comprimidos aceptables para su aplicación en comprimidos de matriz de liberación prolongada. La hidroxipropilcelulosa también se utiliza en procesos de microencapsulación y como agente espesante. En formulaciones tópicas, se usa en parches transdérmicos y preparaciones oftálmicas. La hidroxipropil celulosa también se usa en cosméticos y en productos alimenticios como emulsionante y estabilizador (Rowe, 2009)

- De acuerdo con Ashland Klucel™ HPC se usa ampliamente en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas. En los productos orales, Klucel™ HPC se utiliza principalmente como formador de película o en comprimidos como aglutinante, recubrimiento de película y extensión o formador de matriz de liberación controlada. Se pueden usar en concentraciones de 2 a 6% p/p como aglutinante en procesos de formación de tabletas de granulación húmeda o de compresión directa en seco; o en concentraciones de 15 a 35% p/p para producir tabletas para aplicaciones de liberación controlada o granulación por extrusión (Ashland, 2017).
- En formulaciones tópicas, Klucel™ HPC se ha utilizado en parches transdérmicos y preparaciones oftálmicas.

- **Tabletas:** las propiedades termoplásticas y mecánicas de Klucel™ HPC lo convierten en un aglutinante de elección. Para la compresión directa o la granulación en seco recomiendan que el tamaño de las partículas sean los más finos con el objetivo de proporcionar un mejor rendimiento.
- En formulaciones de sistemas de matriz para la liberación modificada, Klucel™ HPC de grados de partículas finas es adecuado para controlar la liberación, compactibilidad y eficiencia de aglutinante. Según Ashland entre los atributos útiles de Klucel™ HPC se encuentran la robustez en diferentes condiciones de procesamiento, como granulación húmeda, compactación con rodillo, la compresión directa; y que la reducción del tamaño de las partículas reduce las tasas de liberación del fármaco, y que este efecto se atribuye a una hidratación más rápida, que conduce a una formación más rápida de la capa de gel que controla la difusión alrededor del núcleo seco del comprimido.
  - Por ejemplo, Klucel™ HXF HPC es conocido por crear matrices hinchables de liberación controlada. A niveles de uso del 20 al 30% forma matrices de gel fuertes que se ven mínimamente afectadas por la variación en las condiciones hidrodinámicas y la liberación del fármaco está mediada por el control de la hinchazón y la difusión. Klucel™ EXF HPC de bajo peso molecular y partículas finas es un aglutinante de tabletas termoplásticas resistente y eficiente.

De acuerdo con los resultados de un estudio realizado en Ashland, los grados de mayor peso molecular como Klucel™ HF HPC y Klucel™ MF HPC, se recomiendan para aplicaciones de liberación controlada. En el caso del uso de la extrusión de fusión en caliente para producir formulaciones de metformina altamente solubles a altas cargas (75% p/p de carga de fármaco) se utilizó Klucel™ HF HPC y Klucel™ MF HPC como polímeros hidrófilos de liberación controlada; y que las tabletas que prepararon por granulación por extrusión eran menos porosas en comparación con las tabletas análogas preparadas por granulación húmeda o compresión directa, obteniendo como resultado que la mezcla del fármaco con el polímero en estado fundido y la eliminación sustancial de aire en el extruido da una menor porosidad, lo que permite que las tabletas sean más fuertes, de menor tamaño y la ventaja de modular el perfil de liberación, lo que permite un mayor retardo en la liberación del fármaco con la misma formulación. La extrusión también mejoró la compactibilidad y recuperación elástica reducida (Pinto et al., 2010, Pinto. E, et al., 2010 & Deng 2013).

## 5.9 Ejemplos de formulaciones o usos aplicados en la industria farmacéutica con hidroxipropilcelulosa

### 5.9.1 Tabletas de multivitaminas por compresión directa:

Este ejemplo de formulación fue realizado por Shin-Etsu teniendo la formulación de la tabla 9. De acuerdo con su proceso de producción las vitaminas, excepto el ácido ascórbico, se combinan como mezcla maestra. Donde mezclaron una cantidad apropiada de la mezcla maestra, vitamina C, L-HPC, lactosa y dióxido de silicio y lo pasaron a través de un tamiz # 20. La mezcla se mezcló con estearato de Mg y se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotativa. Los comprimidos tenían forma oblonga (17,8 mm de largo y 7,8 mm de ancho) y la fuerza de compresión principal era de 3 toneladas (233 MPa) (Shin-Etsu, 2001).

Componentes	Cantidad
Vitamina B1 (Takeda)	15 mg
Vitamina B2 (Tokyo Tanabe)	15 mg
Vitamina B6 (Takeda)	5 mg
Vitamina B12, Diluida 100 en lactosa (Roche)	1.2 mg
Vitamina C (VC-97, Takeda)	618 mg
Vitamina E (50% absorción, Roche)	61 mg
Niacina (Tanabe)	100 mg
Pantotenato de calcio (Takeda)	20 mg
L-HPC (LH-21)	66 mg
Lactosa	166 mg
Aerosil #200 (dióxido de silicio)	22 mg
Estearato de magnesio	11 mg
TOTAL	1100 mg por tableta

Teniendo como resultado: Dureza: 25Kgf  
Tiempo de desintegración: 26 min  
Friabilidad:0.1%  
Capping: ninguna

### 5.9.2 Tabletas de acetaminofén para rápida desintegración:

Este ejemplo de formulación (Tabla 10) fue realizado por sin-Etsu, donde mezclaron acetaminofén y L-HPC y se granularon en un mezclador de alta velocidad, usaron agua como aglutinante. La masa húmeda lo pasaron a través de un tamiz #18 y lo secaron en un horno a 60°C. Los gránulos lo pasaron a través de un tamiz # 20 y lo mezclaron con

estearato de Mg y talco, seguido de compresión usando una máquina de fabricación de tabletas giratoria (fuerza de compresión: 0,3 t (22 MPa), principal 1 t (74 MPa)). La forma de la tableta era plana y el diámetro era de 13 mm, en la tabla 10 se observa el ejemplo de formulación (Shin-Etsu, 2001).

Tabla 10. Ejemplo de formulación de tabletas de acetaminofén	
Componentes	Cantidad
Acetaminofén	501.5 mg
L—HPC (LH-11)	82.6 mg
Estearato de magnesio	2.95 mg
Talco	2.95 mg
TOTAL	590 mg por tableta

Resultados: Dureza: 6.1 kgf

Tiempo de desintegración: 22 segundos

- 5.9.3 De acuerdo con el artículo Polímeros Klucel™ EF y ELF para formas de dosificación oral de liberación inmediata preparadas mediante tecnología de extrusión por fusión publicado por Mohammed et al. 2012, su objetivo fue evaluar los polímeros EF y ELF de hidroxipropilcelulosa (Klucel™), para mejorar la solubilidad y abordar algunas de las desventajas asociadas con las dispersiones sólidas. Donde utilizaron como compuesto modelo ketoprofeno (KPR), un fármaco de clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica con escasa solubilidad. Donde realizaron diferentes tipos de formulación (Tabla 11), donde utilizaron diferentes niveles de concentración del fármaco para evaluar su efecto sobre la mejora de la solubilidad de KPR.

Tabla 11. Formulación de ejemplos de comprimidos de liberación inmediata de ketoprofeno				
Formulación	Ketoprofeno	Klucel ELF	Klucel EF	Manitol
H1	33	-	66	-
H2	33	-	33	33
H3	33	66	-	-
H4	33	33	-	33
H5	25	75	-	3
H6	25	37.5	-	37.5
H7	45	55	-	-
H8	45	27.5	-	27.5

Cada formulación de la tabla lo mezclaron en un mezclador de cono en V (Maxiblend™, GlobePharma) a 25 rpm durante 10 min y determinaron el contenido del fármaco y la uniformidad de la mezcla. El material mezclado lo extruyeron en una extrusora giratoria de doble tornillo Prism Eurolab, ThermoFisher Scientific Co, de 16 mm, utilizaron una matriz de forma redonda para producir varillas extruidas. Donde la temperatura del cilindro lo mantuvieron entre 100 ° C y 140 ° C, y la velocidad del tornillo de 50 o 70 rpm. Las varillas extruidas lo granularon para producir gránulos de 1 mm utilizando un granulador (Tipo L-001- 9482, Thermoscientific, Stone, Reino Unido). Los gránulos lo introdujeron en cápsulas de tamaño cero para producir 50 mg de carga de fármaco o se molieron para formar comprimidos.

Para las pruebas realizaron estudios térmicos para confirmar la formación de una solución o dispersión sólida de KPR en la matriz de HPC y también para establecer las condiciones de procesamiento para la extrusión de fusión en caliente. Los extruidos granulados y rellenos en cápsulas exhibieron una liberación dependiente del portador con polímero ELF exhibiendo una liberación más rápida. Las tabletas comprimidas a partir de extruidos molidos exhibieron una liberación rápida debido al área superficial aumentada del extruido molido (figura 4).

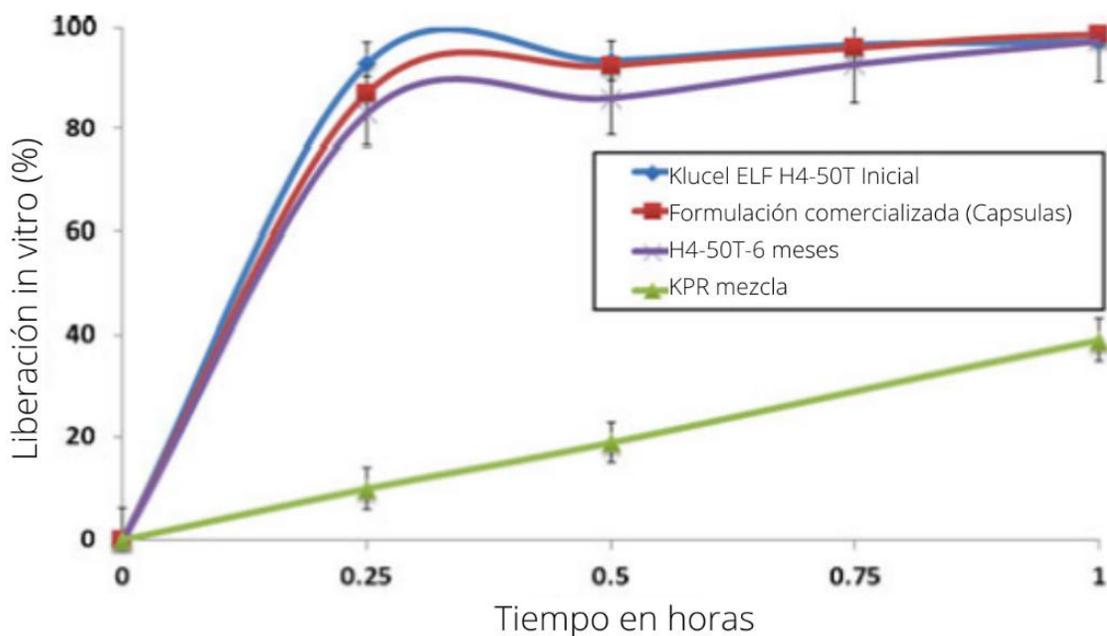


Figura 4. Comparación in vitro con la cápsula comercializada. (Recuperado de Mohammed et al. 2012)

Su formulación de tableta optimizada que constituía KPR, MNT y ELF en una proporción de 1: 1: 1 exhibió una liberación del 90% en 15 minutos similar a una formulación de cápsula comercial. Obtuvieron que la liberación obtenida de los gránulos era dependiente del portador y no dependiente del fármaco y, por tanto, tal sistema se puede utilizar eficazmente para abordar problemas de solubilidad o precipitación con fármacos poco solubles en el entorno gastrointestinal, donde Klucel™ ELF exhibió una liberación más rápida que EF.

- 5.9.4 Otro estudio realizado por Gottnek et al. (2013) con el nombre de Efectos de los excipientes sobre la resistencia a la tracción, las propiedades superficiales y el volumen libre de películas libres de Klucel™ de importancia farmacéutica. Demostró que las propiedades fisicoquímicas del polímero son aplicables como películas mucoadhesivas. En el estudio utilizaron dos tipos de Klucel™ (LF y MF) como formadores de película, incorporándolas en un 2% p/p con glicerol y xilitol como excipientes y base de lidocaína como ingrediente activo al 5, 10 o 15% p/p. Los resultados del cambio de volumen libre de las películas lo realizaron mediante espectroscopia de vida útil de aniquilación de positrones, donde midieron las propiedades mecánicas de las muestras con un medidor de resistencia a la tracción y determinaron los ángulos de contacto para evaluar las propiedades superficiales de las películas. Encontraron que las películas Klucel™ MF tenían mejores propiedades fisicoquímicas que las películas LF. Klucel™ MF como polímero formador de película con base de lidocaína y ambos excipientes al 5% p/p encontraron buenas propiedades fisicoquímicas y buena trabajabilidad para este tipo de excipientes.
- 5.9.5 Otra aplicación dentro de la industria es efecto de la hidroxipropilcelulosa sobre la velocidad de disolución de las tabletas y el artículo realizado por Desai et al. (2006), demuestra un estudio con tabletas de hidroclorotiazida donde su objetivo fue comparar dos tipos de aglutinantes en este caso fue Klucel™-EF y HPC-L de Nippon Soda, realizando un proceso de granulación acuosa húmeda e hidroclorotiazida (HCTZ) de 60mg, teniendo como resultados que las tabletas que contenían como aglutinante Klucel™-EF exhibieron velocidades de disolución más altas que las de HPC-L(Figura 5), ambas granulaciones no mostraban diferencias significativas en la compresibilidad y compactibilidad.

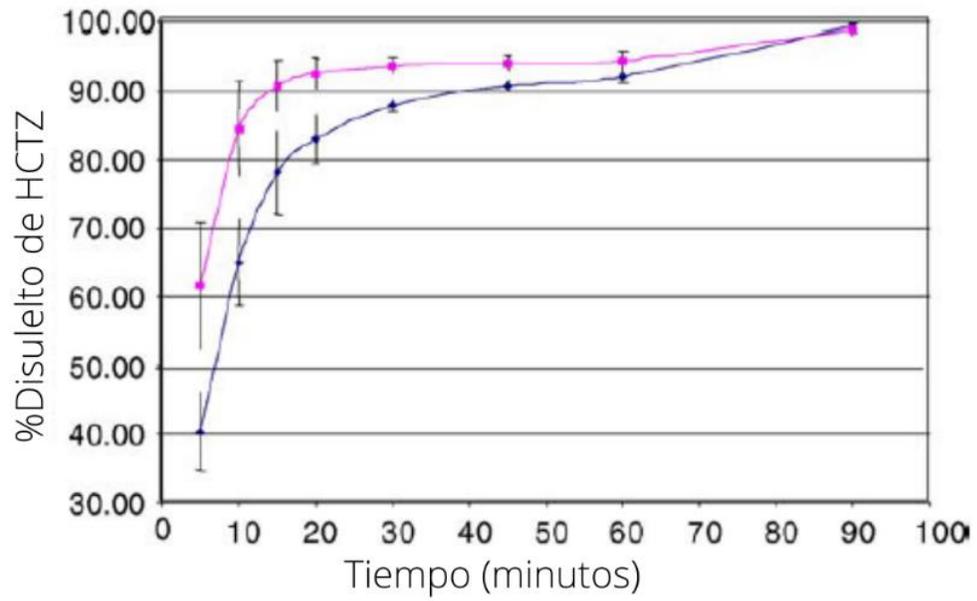


Figura 5. Disolución de comprimidos de HCTZ de 60mg elaborados con (◆) HPC-L marca Nippon Soda y (■) Hércules marca Klucel™ EF. (Recuperado de Desai et al. (2006))

## **6. Discusión de resultados**

Tras la revisión bibliográfica revisada, se observa que la hidroxipropilcelulosa es un excipiente utilizado como aglutinante para la elaboración de comprimidos, tienen varios usos dentro de la industria farmacéutica, ya que posee características físicas y químicas que ayudan a la comprensibilidad, desintegración, a la liberación controlada y esas propiedades son de suma importancia para que Klucel™ sea el excipiente de elección.

El excipiente Klucel™ presentan tantas ventajas en la industria farmacéutica que en los estudios realizados por Desai et al. 2006 demuestra una comparación con Klucel™ EF y Nippon Soda HPC-L, donde demuestra que Klucel™ presenta velocidades de disolución más rápidas que Nippon Soda por lo que es un excipiente de elección para tabletas de liberación inmediata. Cabe destacar que para probar este excipiente se necesitan de diferentes estudios donde demuestre su efectividad para el objetivo de estudio y las necesidades para su uso; y por su alta demanda en la actualidad existen diferentes grados para las diferentes necesidades en la industria farmacéutica.

## **7. Conclusiones**

Durante este tiempo se recabo información que demuestra que este excipiente Klucel™ cumple con aplicaciones de importancia dentro de la industria farmacéutica, donde se encontraron ejemplos de diferentes formulaciones y en algunos casos los usos aplicados en la industria.

Los resultados obtenidos en esta revisión bibliográfica describen que Klucel™ es un excipiente de gran utilidad, por lo que esta investigación fue satisfactoria para la investigación de nuevas formulaciones con este aglutinante, ya que sus propiedades son adecuadas para la formulación de medicamentos. Dicho lo anterior se recuperó un documento con los aspectos más importantes de Klucel™.

## **8. Recomendaciones**

La presente revisión bibliográfica pretende atender las necesidades de la creación de nuevos medicamentos, así como mejorar las que ya se encuentran en el mercado. Los excipientes son esenciales para la industria por lo que se recomienda que se realicen diferentes pruebas o comparaciones con los diferentes grados de Klucel™ o bien con las diferentes marcas que se encuentran en el mercado.

## 9. Referencias bibliográficas

- Ashland (2017) Klucel™ hydroxypropylcellulose Physical and chemical properties.
- Aulton, M. (2004). Ciencia de las partículas y tecnología relacionada con el polvo. En M. Aulton (Ed.), *Farmacología: Ciencia y diseño de formas farmacéuticas*. España: Elsevier. pp. 323-358.
- Badawy, S. I. F., Narang, A. S., Lamarche, K. R., Subramanian, G. A., & Varia, S. A. (2019). *Handbook of pharmaceutical wet granulation*.
- Badawy, S. I. F., Narang, A. S., Lamarche, K. R., Subramanian, G. A., & Varia, S. A. (2019). *Handbook of pharmaceutical wet granulation*.
- Deng, W., Majumdar, S., Singh, A., Shah, S., Naqvi Mohammed, N., Jo, S., Pinto, E., Tewari, D., Dürig, T., Repka, M.A., (2013) Stabilization of fenofibrate in low molecular weight hydroxypropylcellulose matrices produced by hot-melt extrusion. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 39, 290–298.
- Desai, D., Rinaldi, F., Kothari, S., Paruchuri, S., Li, D., Lai, M., ... & Both, D. (2006). Effect of hydroxypropyl cellulose (HPC) on dissolution rate of hydrochlorothiazide tablets. *International journal of pharmaceutics*, 308(1-2), 40-45.
- FEUM; Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2011) 10 ed. México; Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- García, M. J., Santos, D. (2001). Formas sólidas orales. En J.L. Vila Jato (Ed.), *Tecnología farmacéutica Vol. II*. Madrid: Síntesis. pp117-136
- Gosecki, M., Setälä, H., Virtanen, T., & Ryan, A. J. (2021). A facile method to control the phase behavior of hydroxypropyl cellulose. *Carbohydrate Polymers*, 251, 117015.
- Gottnek, M., Süvegh, K., Pintye-Hódi, K., & Regdon Jr, G. (2013). Effects of excipients on the tensile strength, surface properties and free volume of Klucel™ free films of pharmaceutical importance. *Radiation Physics and Chemistry*, 89, 57-63.
- Mohammed, N. N., Majumdar, S., Singh, A., Deng, W., Murthy, N. S., Pinto, E., ... & Repka, M. A. (2012). Klucel™ EF and ELF polymers for immediate-release oral dosage forms prepared by melt extrusion technology. *aaps Pharmscitech*, 13(4), 1158-1169.
- NIPPON SODA (2019), HPC GRADES & APPLICATIONS, Copyright. Recuperado el día 01 de julio de 2021 [https://www.nippon-soda.co.jp/hpc-e/medical\\_general.php](https://www.nippon-soda.co.jp/hpc-e/medical_general.php)

Ortega, L. Garzón, I., (2013). Tecnología de formas farmacéuticas sólidas. 1era Ed. De México: Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

Pinto, E.; Yang, H; Pittman A., Hood, C.E., Usher C.R. Bradley, S., Tewari D. and Dürig, T. (2010). Hot-melt extrusion with Klucel™ hydroxypropylcellulose (HPC) for the controlled release of high doses of highly soluble actives, Ashland Pharmaceutical Technology Report, PTR-081.

Rowe, R, Sheskey, P, Quinn, M. (2009). Handbook of pharmaceutical excipients (6a Ed.). Inglaterra USA: APhA PhP

Shin-Etsu (2001) Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose NF. Recuperado el día 18 de mayo de 2021 <https://www.metolose.jp/en/pharmaceutical/l-hpc.html>

Social, C. C. D. S. (2020). Terapéutico. *Boletín Terapéutico Institucional-Año*, (27), 1.