

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
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

### Datos del Alumno

Nombre :	
Matrícula :	Licenciatura :
Domicilio :	
Teléfono :	Celular :
Correo Electrónico :	CURP :

### Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :							
Lugar donde se realizó el Servicio Social :							
Dependencia :							
Entidad Federativa :							
Municipio :	Localidad :						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año

### PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: \_\_\_\_\_ Tipo: \_\_\_\_\_

Orientación: \_\_\_\_\_

### FIRMAS

  
 Asesor Interno  
 Nombre, firma y No. Económico

  
 Asesor Externo  
 Nombre, firma y No. Económico

  
 Alumno  
 Nombre, firma

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



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

*Ciudad de México a 03 de febrero de 2022.*

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

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

Por este medio informo de la terminación del proyecto específico de Servicio Social: ***“Matrices hidrofílicas de HPMC como sistemas de liberación sostenida de fármacos: aspectos de formulación y manufactura en sólidos orales.”***, que realizó el alumno: Fernando Javier Chan Hernández 2163023918, en el Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada en MODALIDAD REMOTA A DISTANCIA, durante el periodo comprendido del 26 de julio de 2021 al 26 de enero de 2022, 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.**



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

*Ciudad de México a 03 de febrero de 2022.*

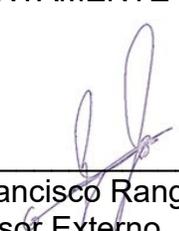
**ASUNTO: Notificación de término  
de proyecto de servicio social**

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

Por este medio informo de la terminación del proyecto específico de Servicio Social: ***“Matrices hidrofílicas de HPMC como sistemas de liberación sostenida de fármacos: aspectos de formulación y manufactura en sólidos orales.”***, que realizó el alumno: Fernando Javier Chan Hernández 2163023918, en el Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada en MODALIDAD REMOTA A DISTANCIA, durante el periodo comprendido del 26 de julio de 2021 al 26 de enero de 2022, cumpliendo un total de 480 horas.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



---

QFB. Javier Francisco Rangel Galicia  
Asesor Externo

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

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura de Química Farmacéutica Biológica

**Informe de Servicio Social:**  
**Matrices hidrofílicas de HPMC como**  
**sistemas de liberación sostenida en**  
**fármacos: aspectos de formulación y**  
**manufactura de sólidos orales.**

Elaboró: Fernando Javier Chan Hernández.



Asesor interno: Dr. Jorge Esteban  
Miranda Calderón.



Asesor externo: Q.F.B. Javier  
Francisco Rangel Galicia.

Fecha: 3 de Febrero del 2022

1. Resumen	4
2. Introducción	5
2.1 Antecedentes históricos	5
2.2 Actualidad	5
2.3 Formas farmacéuticas sólidas	6
2.3.1 Polvos y gránulos	6
2.3.2 Cápsulas	7
2.3.3 Comprimidos	7
2.3.3.1 Ventajas y desventajas de los comprimidos	9
2.3.3.2 Diseño y formulación de tabletas comprimidas	10
2.3.3.3 Propiedades esenciales de los comprimidos	11
2.3.3.4 Componentes de la formulación	12
2.3.3.5 Elaboración de comprimidos	16
2.3.4 Caracterización y pruebas de los polvos	19
3. Objetivos	24
3.1 Objetivo general	24
3.2 Objetivos particulares	24
4. Métodos	25
5. Resultados	26
5.1 Perfil de la celulosa hidroxipropilmetil éter (HPMC).	26
5.2 Sinónimos	26
5.3 Características químicas	27
5.3.1 Grados de sustitución	27
<b>Informe de Servicio Social</b>	<b>2</b>

5.3.2 Solubilidad	27
5.4 Características de Benecel™	28
5.5 Precisiones de formulación, manejo y aplicaciones	30
5.6 Incompatibilidades	32
5.7 Formulaciones y aplicaciones, ejemplos	32
5.7.1 Tabletas flotantes de Ofloxacina	33
5.7.2 Matrices de liberación sostenida de Ambroxol HCl	34
5.7.3 Matrices de liberación sostenida de carbonato de litio	36
5.8 Productos Benecel™ de Ashland, una alternativa.	38
6. Discusión	45
7. Conclusiones	45
8. Bibliografía	47

## 1. Resumen

Los excipientes son una parte vital de la industria farmacéutica, y ésta a su vez es uno de los pilares económicos y de salud. Siendo este último el mayor impulsor del desarrollo de medicamentos que no solo solucionen el problema a toda costa, sino que se solucione el problema con la mayor conveniencia al paciente tanto terapéuticamente como económicamente. El uso de excipientes ha permitido solucionar problemas que antes se asumían como inherentes al tratamiento. El trabajo aquí presente busca recabar información robusta sobre la celulosa hidroxipropilmetil éter, HPMC, principalmente en su uso como polímero en matrices de liberación modificada, de la mano con un producto de HPMC llamado Benecel™. Los resultados demuestran que se trata de un excipiente altamente versátil, tanto en formulaciones farmacéuticas como nutraceuticas; además Benecel™ demuestra ser una opción competitiva en el mercado de HPMC disponible.

## 2. Introducción

### 2.1 Antecedentes históricos

La búsqueda de formas de dosificación de principios activos data de hace miles de años cuando en Egipto, cerca del año 1500 a.e.c., se lograban las primeras formas farmacéuticas primitivas basadas en ungüentos, cataplasmas, polvos y jarabes de plantas medicinales y partes de animales. Alrededor de este mismo tiempo, se desarrollaron las primeras formulaciones unitarias, el antecesor conocido mas antiguo de los comprimidos actuales, constando de plantas pulverizadas, u otros ingredientes, que serían mezclados creando pequeñas esferas a las que se les daría la forma con los dedos. Estas unidades serían posteriormente llamadas *katapotia*, algo que debe ser tragado, por los griegos; y no sería llamada píldora sino hasta que Plinio el Viejo acuñó la palabra *pilula*, origen etimológico se píldora (Mestel, 2002).

### 2.2 Actualidad

En el presente, las formas farmacéuticas sólidas han evolucionado grandemente desde su primera concepción en Egipto hace miles de años, utilizando métodos de fabricación estandarizados y con un entendimiento científico sistemático de cada uno de los ingredientes y pasos involucrados en la fabricación de etas formas farmacéuticas.

Las formas sólidas ofrecen varias ventajas como lo son:

- Gran estabilidad.
- Acondicionamiento, almacenamiento y dispensación sencilla.
- Conveniencia.
- Bajo o nulo olor y sabor.

De igual manera, las formas sólidas permitan una dosificación más precisa; la

dosis entera puede estar contenida en la unidad de la forma farmacéutica, lo que minimiza errores de medición. Sin embargo, presenta desventajas como que algunas formas son difíciles de deglutir, además pueden tener un tiempo de acción lento y puede sufrir degradación por los ácidos gástricos cuando no son formuladas de manera correcta.

Actualmente, podemos categorizar las formas farmacéuticas sólidas en tres grandes grupos:

1. Polvos y gránulos.
2. Cápsulas.
3. Comprimidos.

Cada uno de ellos poseyendo propiedades inherentes a sus cualidades, y con usos específicos que aprovechan estas propiedades para un uso terapéutico mas certero y eficaz.

## 2.3 Formas farmacéuticas sólidas

### 2.3.1 Polvos y gránulos

Lo polvos y gránulos son mezclas finamente divididas de agentes medicinales y no medicinales que pueden ser de uso interno, como polvos orales, o de uso externo, polvos tópicos. Estos polvos pueden estar dispensados al paciente ya sea en forma de granel, utilizando cucharadas del producto para preparar el producto final, o bien, acondicionados de manera individualizada y empacados en sobres monodosis (Villiers, 2004).

El uso de los polvos y gránulos está vinculado a la pobre estabilidad de algunos fármacos en solución acuosa, por lo que se dispensan de este modo para ser constituidos por el paciente o su cuidador con una cantidad predeterminada

de agua. Además, también son utilizados cuando los pacientes presentan dificultades para ingerir otras formas farmacéuticas (United States Pharmacopeial Convention, 2011).

### 2.3.2 Cápsulas

Las cápsulas son formas farmacéuticas en las cuales el principio activo se encuentra rodeado de una capa usualmente hecha de gelatina, aunque igual se pueden encontrar hechas de polímeros de celulosa o algún otro material viable. La cobertura de la cápsula puede estar compuesta de dos piezas, entiéndase cuerpo y tapa, o de una sola pieza. Esta diferencia le provee a las cápsulas su cualidad de cápsula dura y blanda respectivamente (United States Pharmacopeial Convention, 2011). Deglutir esta forma farmacéutica es más fácil para muchos pacientes, debido a que la capa de gelatina es lisa y se hidrata en la boca (Villiers, 2004).

### 2.3.3 Comprimidos

Los comprimidos, también llamados tabletas, son aquellas formas en las que el principio activo está mezclado con ingredientes farmacológicamente inertes, llamados excipientes, y comprimidos para llegar a su dosificación final. Las tabletas son fabricadas usando punzones de acero y moldes para preparar tabletas compactadas aplicando altas presiones a una mezcla de polvos o granulados. Las tabletas pueden ser producidas en una gran variedad de tamaños, formas y marcas superficiales (United States Pharmacopeial Convention, 2011).

Los comprimidos no solo permiten su manufactura con distintas propiedades estéticas, sino también con propiedades que alteran su comportamiento farmacológico, permitiendo así el diseño de medicamentos especializados. Los comprimidos pueden clasificarse en función de su presentación y de la forma de administración recomendada (Tabla 1) (Sánchez & Buelga, 2001):

Tabla 1. Clasificación de comprimidos. Obtenida de Sánchez y Buelga, 2001

<b>Comprimidos orales para ingestión</b>
Convencionales
Masticables
Multicapa
Recubiertos
<b>Comprimidos que se mantienen en la cavidad oral</b>
Bucales
Sublinguales
<b>Comprimidos administrados por otras vías</b>
Vaginales
De implantación cutánea
<b>Comprimidos destinados a dispersarse antes de la administración</b>
Efervescentes
Solubles
Dispersables

Cada uno de estos tipos con propiedades distintas y no siempre mutuamente excluyentes, pues la puede haber recubiertas con liberación modificada, por ejemplo (Villiers, 2004).

### 2.3.3.1 Ventajas y desventajas de los comprimidos

Comprimidos tienen diversas ventajas (Sánchez & Buelga, 2001), (Villiers, 2004):

- Permiten una dosificación precisa de medicamento para ser administrado de manera simple.
- Son fáciles de transportar a granel y para que el paciente las lleve consigo.
- El comprimido es un producto final uniforme respecto a su peso y apariencia, usualmente de mayor estabilidad que las preparaciones líquidas.
- La velocidad de liberación del fármaco del comprimido puede ser diseñado para cumplir con requerimientos farmacológicos.
- Los comprimidos pueden ser producidos en masa de manera sencilla y rápida, dando costos de manufactura bajos a comparación de otras formas farmacéuticas.
- Permiten el fácil enmascaramiento de propiedades organolépticas mediante recubrimiento.
- Permiten su identificación mediante el uso de marcas, letras, colores, etc.

Los inconvenientes de esta forma farmacéutica radican en la necesidad de ocupar dosis elevadas, lo que resulta en productos de gran tamaño y difíciles de deglutir, o cuando se hace uso de sustancias de pobre humectación o inestabilidad cuando se somete a compresión (Villiers, 2004). Otras desventajas son (Villiers, 2004):

- Los pacientes pueden no deglutir objetos, independientemente de su tamaño, como sería en el caso de un paciente inmóvil.
- Cuando se requiere que el fármaco actúe de manera rápida, pues los comprimidos tienen que desintegrarse y disolverse antes de poder absorberse.

### 2.3.3.2 Diseño y formulación de tabletas comprimidas

El ciclo de desarrollo de tabletas de fármacos puede ser dividido en cinco fases: concepto, prototipo, prepiloto, piloto y producción (Villiers, 2004).

- **Fase concepto**

En este primer paso, el equipo del proyecto es designado para la formulación de una nueva tableta en concordancia con los requerimientos de diseño y control.

- **Fase de prototipo**

Durante esta fase, varios departamentos comienzan a evaluar la viabilidad del concepto de la tableta. Por mencionar algunos, el departamento de manufactura evalúa posibles problemas de manufactura, y el departamento de mercadotecnia lleva a cabo paneles para evaluar la aceptabilidad del producto en el mercado.

- **Fase prepiloto**

En esta fase el departamento de manufactura trabaja desarrollando el proceso de producción, mientras que otros departamentos desarrollan los procesos necesarios para llevar a cabo sus funciones como el acondicionamiento, distribución y mercadotecnia.

- **Fase piloto**

Las plantas piloto son pequeños sitios de manufactura donde los procesos y técnicas planeadas para una producción a gran escala son probadas. En esta fase, la verificación del proceso y el diseño son completadas y transferidas a las especificaciones de la tableta. La fase piloto culmina cuando el proceso de manufactura es confirmado y comienza la transferencia a las instalaciones de producción.

- **Fase de producción**

La fase de producción, o comercialización, es la fase final del desarrollo de un producto. Esta es la fase en la que la tableta completamente aprobada se hace disponible para su venta.

### 2.3.3.3 Propiedades esenciales de los comprimidos

Las tabletas deben proveer de una dosificación del medicamento exacta y precisa. También deben ser uniformes en su peso, apariencia y diámetro. Las tabletas deben ser producidas con la fuerza suficiente para soportar los rigores del procesado, recubrimiento y empaçado, pero deben ser capaces de desintegrarse oportunamente una vez han sido administradas para lograr la liberación del fármaco. Una de las propiedades más significativas de las tabletas es la velocidad de disolución. El ingrediente activo debe estar farmacológicamente disponible y esto se logra cuando se encuentra disuelto en los fluidos gástricos o intestinales. Por lo tanto, la disolución del fármaco desde las tabletas en un medio acuoso es una propiedad muy importante para las formas farmacéuticas sólidas. Finalmente,

las tabletas deben ser estables en condiciones comunes de temperatura y humedad en un periodo de tiempo razonable; así como contar con la suficiente robustez para soportar el manejo normal de los pacientes (Villiers, 2004).

#### 2.3.3.4 Componentes de la formulación

De acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM, (2015) los comprimidos son formas sólidas que contienen uno o más fármacos, los cuales pueden o no estar acompañados de aditivos inertes llamados excipientes, materiales que ayudan a la formulación y manufactura de las subsecuentes formas de dosificación para su administración a los pacientes. De hecho, las propiedades de la forma de dosificación final, *id est* su biodisponibilidad o estabilidad, son, en su mayoría, altamente dependientes de los excipientes escogidos, su concentración y su interacción entre ellos mismos así como con el principio activo. Es importante destacar, que el siempre creciente desarrollo de medicamentos novedosos ha resultado en un incremento de excipientes a utilizar, y los productores de estos han desarrollado excipientes procesados y coprocesados novedosos que han permitido mejorar las propiedades de excipientes existentes (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Los componentes de la formulación, distintos al principio activo, deben ser no tóxicos o de baja toxicidad, que sean física y químicamente inertes con respecto al resto de componentes de la formulación y con respecto a agentes externos, como serían la luz, humedad, temperatura, etc., que tengan propiedad organolépticas aceptables y que sean capaces de conferir a la formulación final una serie de propiedades tecnológicas adecuadas (Díaz, 2012)

La mayoría de las tabletas consisten en un ingrediente activo, un diluyente, aglutinante, agente desintegrante y un lubricante, a su vez, también se pueden utilizar colorantes y lacas, saborizantes y agentes edulcorantes (Villiers, 2004).

- **Diluentes**

Agregados cuando la cantidad de principio activo es pequeña o difícil de comprimir. Cuando la cantidad de principio activo es pequeña, las propiedades generales del tableteado son determinadas en gran medida por el diluyente (Tabla 2) (Villiers, 2004). En general, se utilizan diluyentes que cumplan alguna otra función adyuvante como adsorbente, disgregante, aglutinante, etc. Se espera de estos excipientes que tengan buena capacidad de compresión, ser fácilmente digerible, barato y de sabor tolerable (Sánchez & Buelga, 2001).

*Tabla 2. Diluyentes mas comunes en formas farmacéuticas sólidas. Obtenida de Diaz, 2012.*

<b>Solubilidad en agua</b>	<b>Composición química</b>	<b>Ejemplos mas habituales</b>
Solubles	Lactosa	Lactosa anhidra, alfa lactosa monohidratada
	Azúcares	Sacarosa, Glucosa
	Polioles	Manitol, Sorbitol
	Sales inorgánicas	Cloruro de sodio
Insolubles	Almidón y derivados	Almidón de trigo, Almidón pregelatinizado
	Celulosa y derivados	Celulosa microcristalina, HPMC, HPC
	Sales inorgánicas	Fosfato de calcio

- **Aglutinantes**

Estos excipientes proporcionan adhesividad al polvo durante una granulación preliminar y a la tableta comprimida. Proporcionan fuerza cohesiva adicional a la ya inherente del diluyente. Los aglutinantes, ejemplos en Tabla 3, pueden ser añadidos secos, sin embargo, suelen ser mas efectivos cuando se añaden en forma de solución (Villiers, 2004). Los aglutinantes aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido. Su composición química suele ser de macromoléculas de cadena larga que dejan una película de gran adhesividad, lo que permite la agregación de las partículas (Sánchez & Buelga, 2001).

### • Disgregantes

Contrarrestan las fuerzas internas de cohesión en el comprimido para facilitar la liberación del principio activo, teniendo en efecto directo en la biodisponibilidad del mismo (Diaz, 2012). Los disgregantes se añaden a la formulación para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medio de naturaleza acuosa o jugos digestivos, aumentando así el área superficial de los fragmentos del mismo, con el fin de conseguir la liberación del principio activo (Sánchez & Buelga, 2001). Algunos

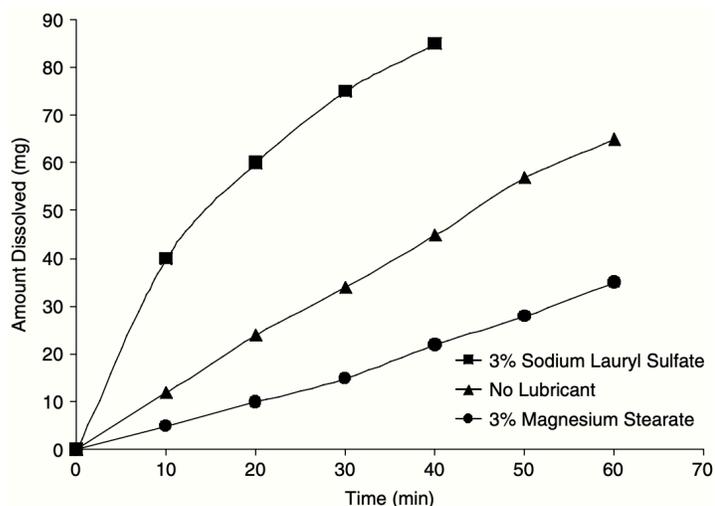


Figura 1. Efecto de un lubricante (estearato de magnesio) y un agente tensoactivo (lauril sulfato sódico) en la velocidad de disolución de comprimidos de ácido salicílico. Obtenida de Villiers, 2004.

disgregantes mas utilizados son:

- Ácido algínico.
  - Resinas de intercambio iónico.
  - Silicato de aluminio magnésico.
  - Metilcelulosa.
  - Celulosa microcristalina.
  - Laurilsulfato de sodio.
  - Almidón.
- **Lubricantes**

Estos excipientes reducen la fricción durante el ciclo de compresión y eyección durante el tableado. Además, ayudan a prevenir la adherencia del material de la tableta a los punzones y moldes. Debido a la naturaleza de su función, la mayoría de los lubricantes son hidrofóbicos y por lo tanto tienden a reducir la velocidad de desintegración y disolución de la tableta (Figura 1), por lo que se recomienda el uso de bajas concentraciones de este excipiente (Villiers, 2004).

Tabla 3. Aglutinantes más comunes por su origen. Obtenida de Díaz, 2012.

<b>Aglutinantes de origen natural</b>	<b>Aglutinantes de origen sintético</b>
Suelen usarse en forma acuosa. Destacan las gomas (tragacanto, xantana, guar, etc.), polisacáridos de origen vegetal y composición variable, engrudo de almidón o la gelatina. También puede usarse soluciones azucaradas y jarabes diluidos.	Suelen usarse en forma de solución hidroalcohólica en bajas concentraciones, el uso de altas concentraciones puede comprometer la disgregación adecuada. Lo mas utilizados son los derivados de la celulosa y de la polivinilpirrolidona. Se utilizan otros aglutinantes como las parafinas o el PEG 6000.

Estos excipientes actúan rodeando a las partículas para disminuir la fricción entre ellas y con las piezas de las máquinas, además, mejoran propiedades de fluidez del polvo o granulado a comprimir, así como mejorar la transmisión de fuerzas que intervienen en durante el proceso de compresión (Díaz, 2012).

- **Correctores de propiedades organolépticas**

Principalmente colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Los colorantes son utilizados para proporcionar un color determinado al comprimido o a la cubierta de este, suelen usarse por distintos motivos: proporcionar homogeneidad al producto y mejorar el aspecto de la unidad, así como para diferenciar medicamentos o presentaciones comerciales similares para evitar errores. Los edulcorantes se incorporan, usualmente, en comprimidos de disolución bucal o masticables (Díaz, 2012).

El uso combinado de los excipientes, así como sus concentraciones y proporciones, es lo que le proporciona a las tabletas las características con las que son diseñadas, y son una de las variables que se pueden modificar al momento de diseñar comprimidos, pero obtener tabletas únicas y de uso especializado. Otros parámetros que pueden ser modificados para obtener comprimidos son los que están relacionados con la manufactura.

### 2.3.3.5 Elaboración de comprimidos

Los comprimidos son procesados ocupando tres distintos métodos: compresión directa, granulación húmeda y granulación seca (Figura 2). El método que se elige depende de las características individuales de los ingredientes como sus propiedades de flujo, compresibilidad, etc. Y la elección correcta del método

requiere de investigación rigurosa sobre cada ingrediente propuesto en la fórmula para un enfoque exhaustivo de las interacciones y la estabilidad del producto final (Bhowmik, Duraivel, Rajalakshmi, & Kumar, 2014).

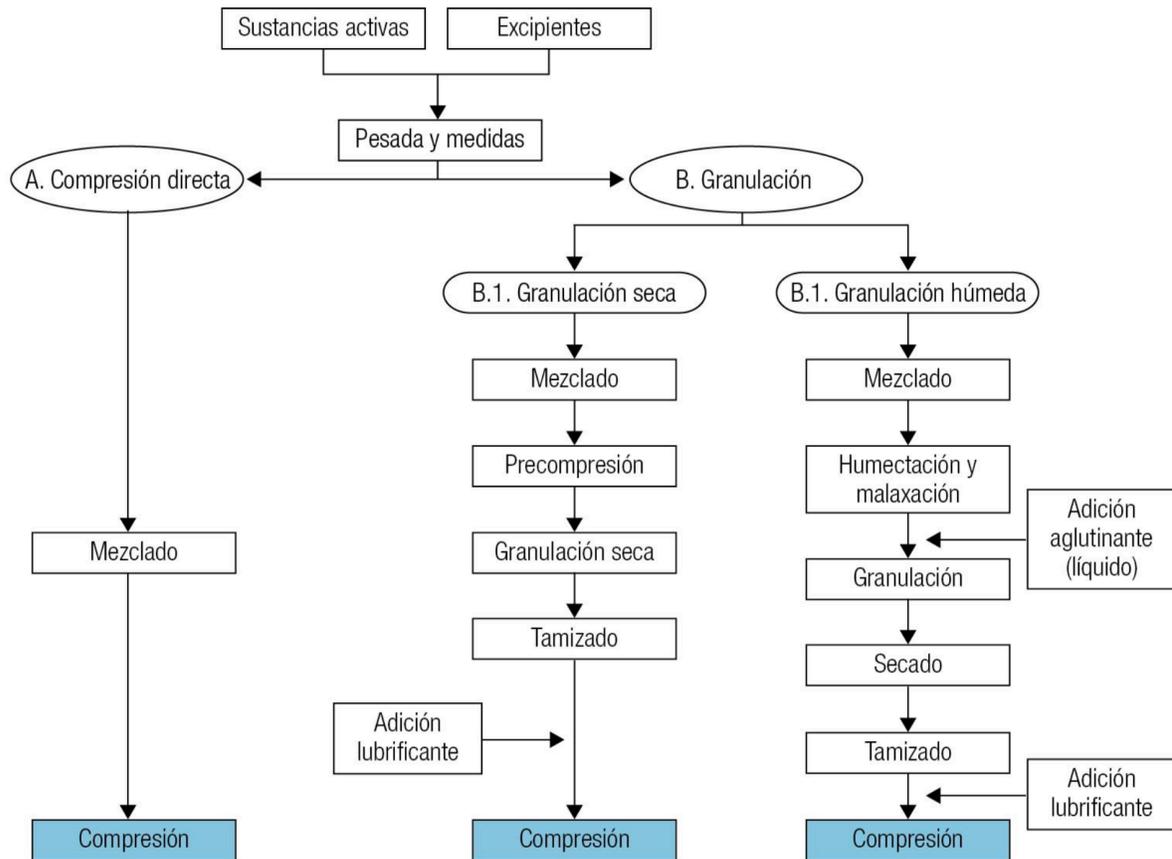


Figura 2. Etapas en el proceso de fabricación de comprimidos en función de las distintas posibles modalidades. Obtenida de Díaz, 2012.

De manera resumida el proceso de compresión, que sucede dentro de una tableteadora se describe de la siguiente manera (Figura 3):

1. Llenado de la cámara de compresión: disposición de la tolva sobre la matriz y llenado volumétrico con el material contenido en ésta.
2. Enrase de la matriz: retirada de la tolva y enrase del polvo o granulado sobre la superficie de la matriz, teniendo siempre un volumen exacto de

formulación en cada comprimido, condicionado por la posición del punzón inferior (PI).

3. Compresión: aplicación de presión por el punzón superior (PS) o por ambos punzones dependiendo del tipo de máquina.

4. Eyección del comprimido formado: subido del PS dejando en el interior de la matriz el comprimido formado y eyección de éste mediante subido del PI hasta el borde la matriz.

Las propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas, así como las características organolépticas de los excipientes, como componentes de la formulación, deben estar correctamente caracterizadas para garantizar su adecuada utilización. La obtención de comprimidos requiere que el material que se va a comprimir posea ciertas características físicas y mecánicas: capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación (Sánchez & Buelga, 2001). En los procesos farmacéuticos, un flujo subóptimo puede derivar en fallas en la calidad del producto, debido a grandes variaciones de peso o dosis. La capacidad de producción de tabletas de una prensa tableteadora está directamente determinada por la frecuencia de rotación de los núcleos y limitada por el flujo del polvo en las matrices (Janssen, Depaifve, Neveu,

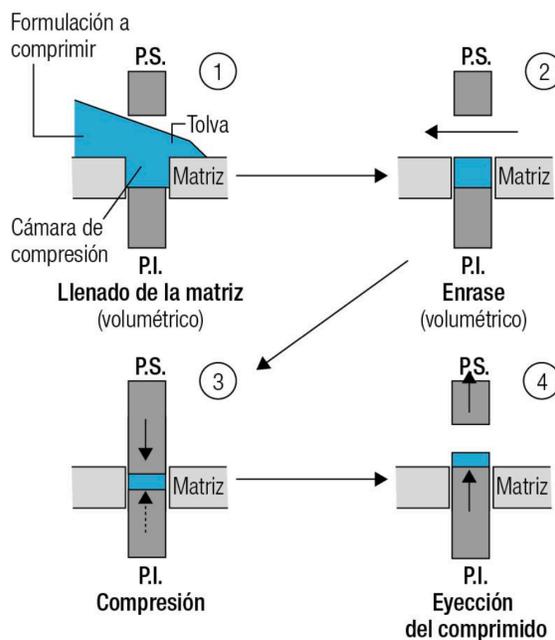


Figura 3. Etapas en el proceso de fabricación de comprimidos y movimientos de los punzones superior (PS) e inferior (PI). Obtenida de Díaz, 2012.

Francqui, & Dickhoff, 2021).

Predecir cómo fluirá un polvo hacia las matrices no es tarea fácil, pues la fluidez es una propiedad compleja y multidimensional. Ésta es el resultado de las propiedades físicas del material así como de los equipos utilizados para su manejo, almacenamiento y procesado; las fuerzas que actúan sobre la fluidez de una material dependen tanto de factores intrínsecos del material, así como de los extrínsecos como el diseño y material de los equipos, temperatura y humedad. Y es por esto que la caracterización reológica de los polvos puede distar entre distintos métodos de medición y aplicación (Janssen et al., 2021) y por lo que es necesario tener un gabinete de pruebas que permita caracterizar a los polvos de manera más exhaustiva.

### 2.3.4 Caracterización y pruebas de los polvos

La fluidez de un polvo está íntimamente relacionado con los parámetros de la propiedades físicas del polvo, como lo es el tamaño de partícula, densidad y forma de la partícula; otros factores que afecten el flujo de las partículas y que tienen una influencia en la fluidez del polvo son la fricción entre las partículas, fuerzas de van der Waals y fuerzas electroestáticas (Jiang, Duan, Ye, Tang, & Chen, 2019).

- **Forma de la partícula**

Las partículas pueden adoptar diversas formas dependiendo de los métodos de su manufactura así como de sus propiedades mecánicas. A diferencia de las esferas o los paralelepípedos rectangulares, que son objetos de forma geométrica definida, las partículas de los polvos son formas Complejas sin formas definidas (Shigehisa, 2019).

- **Distribución de tamaños**

Para caracterizar el tamaño de partícula de un sólido pulverulento, no es suficiente con analizar el tamaño de una sola partícula, ya que, normalmente, las partículas que lo componen presentan distintos tamaños. Por este motivo es necesario estimar la magnitud de las diferencias existentes en el tamaño de las mistas partículas. Para obtener esta información es imprescindible medir las dimensiones de un número elevado de partículas y caracterizar la distribución de tamaños (Amoza, 2001).

- **Adhesividad y cohesión**

La mayor parte de los sólidos pulverulentos presenta, como característica común, la de oponer cierta resistencia a moverse cuando son sometidos a la acción de una fuerza externa. Ella se debe a la actuación de una serie de fuerzas de distinta naturaleza que se agrupan bajo el nombre de fuerzas de cohesión (Tabla 4).

Estos tres factores influyen además en un factor, la densidad del polvo, donde influyen la forma, el tamaño y la cohesión de las unidades del polvo. A mayor esfericidad y tamaño, menos densidad tendrá el polvo, en cambio, teniendo polvos con formas menos uniformes y con gran distribución de tamaño, existe la posibilidad que se tenga un polvo de mayor densidad, pues estos granos del polvos tienen más opciones para acomodarse en espacios disponibles y al no ser esferas perfectas, estos espacios toman formas diversas que permiten el acomodo de granos de forma variada.

Tabla 4. Definición de las cuatro fuerzas de cohesión. Obtenida de Amoza, 2001.

Fuerzas de Van der Waals	Fuerzas electroestáticas	Fuerzas capilares	Fuerzas de fricción
Cuyo valor está muy ligado al tamaño de partícula, de manera que su intensidad es inversamente proporcional al tamaño de éste.	Son atractivas y repulsivas entre la partículas causadas por las cargas eléctricas de las partículas del polvo.	Debidas a la presencia de películas acuosas en los espacios interparticulares, con la siguiente formación de puentes líquidos de unión.	Resultan del entrecruzamiento de partículas de forma irregular y de la fricción de sus superficies en los puntos de contacto.

Tenemos distintas pruebas para caracterizar estas características reológicas, éstas están descritas en la FEUM, siendo esta una de las referencias cuando se pruebas y ensayos se trata.

- **Densidad aparente y compactada (MGA 1031)**

La densidad aparente de un polvo es la relación de la masa de la muestra del polvo sin asentar y su volumen, incluida la contribución del evolución del espacio vacío entre las partículas. Por lo tanto, la densidad aparente depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como de la distribución espacial de las partículas en el lecho de polvo. Las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo dependen de la preparación, el tratamiento y el almacenamiento de la muestra. La densidad aparente de un polvo se determina midiendo el volumen de la muestra de polvo de peso conocido, que puede haber sido pasada a través de un tamiz, en una probeta graduada (Método I) o midiendo la masa de un volumen conocido de polvo que haya sido pasado a través de un volumen a un vaso (Método II) o un recipiente de medidas (Método III) (Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2015).

La densidad compactada se obtiene después de golpear mecánicamente un recipiente de medición graduado que contiene la misma muestra de polvo utilizada en la prueba de densidad aparente, siendo un valor mayor a esta última por la reducción de volumen (Comisión permanente de la Farmacopea de los Estado Unidos Mexicanos, 2015). Dado que las interacciones entre las partículas que afectan las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo también afectan el flujo del polvo, una comparación entre la densidad aparente y la densidad por asentamiento puede proporcionar una medida de la importancia relativa de estas interacciones en un polvo determinado. El índice de compresibilidad y el índice de Hausner son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión, y son obtenidos a partir de la densidad aparente ( $V_0$ ) y densidad compactada ( $V_f$ ); como tales, son medidas de la capacidad asentamiento de un polvo y permite evaluar la importancia relativa de las interacciones entre partículas. En un polvo que fluye libremente dichas interacciones son menos relevantes y  $V_0$  y  $V_f$  tendrán valores más cercanos; por otro lado, en materiales de menor fluidez, generalmente existen interacciones mayores entre las partículas y se obtiene un diferencia mayor entre  $V_0$  y  $V_f$ . Estos dos índices reflejan estas diferencias (Tabla 5) (Comisión permanente de la Farmacopea de los Estado Unidos Mexicanos, 2015).

Tabla 5. Fórmulas para los índices de compresibilidad y Hausner. Obtenida de FEUM, 2011.

Índice de compresibilidad	Índice de Hausner
$100(V_0 - V_f)/V_0$	$V_0/V_f$

- **Velocidad de flujo y ángulo de reposo (MGA 1061)**

La capacidad que tienen los polvos para fluir depende de la resistencia que opone el polvo al movimiento diferencial entre las partículas, influido por la composición del granulado, el tamaño de partícula y la humedad. Existen distintos índices para evaluar esta propiedad, uno de ellos es la velocidad de flujo y el ángulo de reposo (Comisión permanente de la Farmacopea de los Estado Unidos Mexicanos, 2015).

La velocidad de flujo de un polvo es la manifestación de sus propiedades reológicas, se define como el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo (Comisión permanente de la Farmacopea de los Estado Unidos Mexicanos, 2015).

El ángulo de reposo es una manifestación de la fricción entre las partículas y de la resistencia al movimiento, se define como aquel que corresponde al ángulo máximo formado entre la superficie de un cono de polvo y el plano horizontal. El ángulo de reposo está en función de la forma, la distribución del tamaño de partícula y la rugosidad de la superficie de las partículas del polvo (Comisión permanente de la Farmacopea de los Estado Unidos Mexicanos, 2015).

La búsqueda de mejores excipientes que provean de características especiales a los medicamentos es una tarea continua y de constante cambio. La celulosa hidroxipropilmetil éter, conocido también como HPMC o hipromelosa, se propone como un excipiente de gran utilidad para la creación de medicamentos novedosos; Benecel™ HPMC fabricado por los laboratorios Ashland™ ha ido ganando terreno en el área de excipientes, sin embargo, sigue siendo necesaria la profunda investigación bibliográfica respecto a las ventajas y precisiones para su uso en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales.

## 3. Objetivos

### 3.1 Objetivo general

Elaborar una herramienta monográfica sobre la celulosa hidroxipropilmetil éter (Benecel™) actualizada sobre las aplicaciones tecnológicas en la formulación y manufactura de sólidos orales, que favorezca el proceso de enseñanza - aprendizaje de los estudiantes educados bajo el sistema modular de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

### 3.2 Objetivos particulares

- Compilar información bibliográfica sobre el uso y aplicaciones de la celulosa hidroxipropilmetil éter, disponiendo de herramientas digitales de búsqueda de artículos de divulgación científica, además de libros de consulta especializados.
- Elaborar formatos de información de presentación de resultados.
- Armar una herramienta monográfica en forma de documento de consulta con la información recabada.

## 4. Métodos

La información recopilada para conocer las características, uso y aplicaciones de la celulosa hidroxipropilmetil éter marca Benecel™ fue obtenida mediante el uso de herramientas digitales en línea, como lo fueron la Biblioteca Digital de la Universidad Autónoma Metropolitana<sup>1</sup>, Google Scholar<sup>2</sup>, ResearchGate<sup>3</sup>, PubMed<sup>®4</sup>, ScienceDirect<sup>5</sup> y libros de consulta.

Se buscaron fuentes de información en Español e Inglés en los medios anteriormente mencionados sin restricciones en la fecha de publicación utilizando las palabras clave de búsqueda: HPMC, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa, éteres de celulosa, hydroxypropylmethyl cellulose, hypromellose, cellulose ethers, cellulose-based excipients, cellulose ethers fillers, Benecel, Benecel Ashland, Benecel advantages, modified-release dosage forms, modified-release solid dosage forms, sistemas sólidos de liberación modificada, liberación modificada, y liberación modificada HPMC.

La bibliografía obtenida se curó para obtener bibliografía relevante con los objetivos de la investigación, y con ésta se realizó un análisis y la posterior conclusión con la información recabada, curada y analizada para la elaboración del presente documento.

---

<sup>1</sup> Acceso: <https://bidi.uam.mx/?r=1&Ancho=1440>

<sup>2</sup> Acceso: <https://scholar.google.com/>

<sup>3</sup> Acceso: <https://www.researchgate.net/>

<sup>4</sup> Acceso: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

<sup>5</sup> Acceso: <https://www.sciencedirect.com/>

## 5. Resultados

Tras la curaduría de las fuentes obtenidas como se explica en los métodos se obtuvieron la siguiente información.

### 5.1 Perfil de la celulosa hidroxipropilmetil éter (HPMC).

La celulosa hidroxipropilmetil éter es una celulosa O-metilada y O-(2-hidroxipropil)ada no iónica, inodora, insípida de color blanco o casi blanco que puede ser de naturaleza fibrosa o polvo granular, disponible en varios grados de viscosidad y diversas proporciones de sustitución. El grado de sustitución es lo que le confiere a este éter de celulosa, sus distintas características como su viscosidad y su peso molecular, habiendo cuatro tipos listados en la Farmacopea de las Estados Unidos (USP): 2910, 2906, 2208 y 1828. Además de reconocerse esta nomenclatura para reconocer los distintos tipos de HPMC también se le pueden añadir distintivos para identificar sus características conferidas en el proceso de manufactura como lo es su baja viscosidad (LV), calidad premium (P), grado alimenticio (FG), entre otros (Ghori & Conway, 2016; Li, Martini, Ford, & Roberts, 2005).

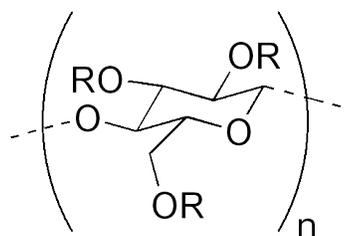
### 5.2 Sinónimos

Celulosa hidroxipropilmetil éter; HPMC; hipromelosa; hidroxipropilmetil celulosa; Benecel™; Methocel; meticelulosa propilenglicol éter; metil

hidroxipropilcelulosa; Metolosa; MHPC; Pharmacoat, E464; Tylopur; Tylose (Rowe et al., 2009).

### 5.3 Características químicas

La HPMC tiene una base polimérica de celulosa y es producida procesando pulpa de celulosa con hidróxido de sodio, para después hacer reaccionar eso con cloruro de metilo y oxido de propileno, llevando a la sustitución hidroxipropílica en las unidades de anhidroglucosa. El grupo sustituyente hidroxipropílico tiene un grupo hidroxílico secundario en el carbón número 2 y es la proporción de sustitución hidroxipropilo y metilo la que da las diferentes características a la HPMC (Li et al., 2005).



R = H or CH<sub>3</sub> or CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>

*Figura 4. Estructura química de la HPMC donde R puede ser tres distintas sustituciones.*

#### 5.3.1 Grados de sustitución

Los tipos más comunes de HPMC por grado sustitución son la 2208 (**K**), con una sustitución metoxi del 19% a 24% e hidroxipropil de 7% a 12%; HPMC 2906 (**F**), sustitución metoxi de 27% a 30% e hidroxipropil de 4.0% a 7.5%; HPMC 2910 (**E**), sustitución metoxi de 28% a 30% e hidroxipropil de 7% a 12% (Li et al., 2005).

#### 5.3.2 Solubilidad

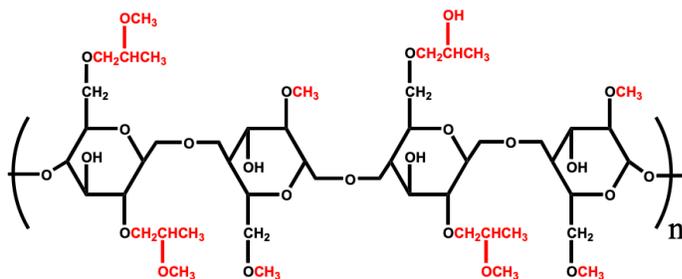


Figura 5. Estructura química de Benecel™ K100M Hidroxipropil metilcelulosa. Obtenido de Ashland, 2019.

de HPMC son solubles en mezclas acuosas de acetona, mezclas de diclorometano y propan-2-ol y otros disolvente orgánicos. Algunos grados se hinchan en etanol (Rowe et al., 2009).

Presenta solubilidad en agua fría, formando una solución coloidal viscosa; prácticamente insoluble en agua caliente, cloroformo, etanol de 95% y éter, soluble en mezclas etílicas y metílicas con diclorometano, también mezclas hidroalcohólicas. Ciertos grados

## 5.4 Características de Benecel™

Existen distintos productos bajo la sombrilla de Benecel™ de Ashland, por lo que se tomó la información técnica del Benecel™ K100M (Figura 5) (Ashland, 2019).

- Apariencia: granular, polvo.
- Estado físico: sónico.
- Color: blanquecino.
- Olor: inodoro.
- Punto de fusión-congelación: 179 °C.
- Inflamabilidad: polvo combustible.
- Densidad: 0.3 - 0.35 g/cm<sup>3</sup>
- Densidad aparente: 200 - 500 kg/m<sup>3</sup>
- Solubilidad en agua: soluble, limitada por viscosidad.

- Rango de viscosidad: 75,000 - 140,000 mPa·s.
- Contenido metoxilo: 20% - 24%.
- Contenido hidroxipropilo: 7% - 12%.
- Temperatura de gelación: 75 - 85 °C.
- Tamaño de partícula: Dv90: 170 - 250 µm.
- Contenido de humedad: máx. 5%.
- Contenido de cenizas, como ceniza de sulfato: máx. 1.5%
- Contenido de cloruro de sodio: 0.8%.
- Contenido de cloruros: 0.5%.
- Tensión superficial (0.1% solución acuosa): 44 - 55 mN/m
- pH (1% en solución acuosa): 5.0 - 8.5
- Densidad (2% en solución acuosa): 1.0032 g/cm<sup>3</sup>

Es un producto que no posee fecha de expiración siempre y cuando se almacene en un lugar seco, debido a que se trata de un material higroscópico, y limpio, además de mantener lejos de fuentes de calor.

En la tabla 6 se muestran características de otros productos Benecel™ para referencia.

*Tabla 6. Características de distintos productos Benecel™ del Ashland. Obtenida de Ashland, 2019.*

<b>Producto</b>	<b>Rango de viscosidad (mPa·s)</b>	<b>Contenido metoxilo (%)</b>	<b>Contenido hidroxipropilo (%)</b>	<b>Temperatura de gelación (°C)</b>	<b>Tamaño de partícula (µm, Dv90)</b>
E4M	2,700 - 5,040	28 - 30	7 - 12	-58	170 - 250
E10M	7,500 - 14,000	28 - 30	7 - 12	-58	<295
K4M	2,700 - 5,040	20 - 24	7 - 12	75 - 85	170 - 250
K35M	26,500 - 49,000	20 - 24	7 - 12	75 - 85	170 - 250
K200M	150,000 - 280,000	20 - 24	7 - 12	75 - 85	170 - 250

## 5.5 Precisiones de formulación, manejo y aplicaciones

La HPMC sufre una transformación reversible sólido-gel al calentarse y enfriarse, respectivamente. La temperatura de gelación oscila entre 50 a 90 °C, dependiendo del grado y la concentración del material. Para temperaturas por debajo de la temperatura de gelación, la viscosidad de la solución disminuye conforme la temperatura sube. Mas allá de la temperatura de gelación, la viscosidad aumenta conforme la temperatura incrementa. Es usada ampliamente como excipiente de formulaciones orales, oftálmicas, nasales y tópicas. También es usado en el sector cosmético y de los alimentos. Suele ser considerada como no tóxica y no irritante, sin embargo, el consumo oral puede tener efectos laxantes (Rowe et al., 2009). Su gran uso en los distintos sectores es debido a sus habilidades para espesar, unir y retener agua; emulsificación; suspender partículas; estabilizas; y formar películas (Ashland, 2012b; Ghori & Conway, 2016).

En productos orales, la HPMC es principalmente usada como aglutinante, recubrimiento con película y como matrices de liberación controlada. Las concentraciones entre 2% y 5% m/m pueden ser utilizadas tanto en granulación seca como húmeda. Los grados de alta viscosidad pueden ser utilizados para realizar las matrices de liberación controlada a niveles entre 10 - 80% m/m en tabletas. Dependiendo del grado de la HPMC puede ser utilizado para el recubrimiento de tabletas a concentraciones entre 2 - 20%; los disolventes de baja viscosidad suelen usarse con soluciones acuosas, mientras que los de alta viscosidad suelen ser utilizados con disolvente orgánicos (Rowe et al., 2009).

En la Tabla 7 se enlistan los usos recomendados para cada uno de los distintos productos Benecel™.

*Tabla 7. Usos recomendados de la familia Benecel™ por tipo de sustitución y grado. Obtenida de Ashland, 2012.*

<b>Tipo de sustitución</b>	<b>Grado Benecel™ HPMC</b>	<b>Viscosidad nominal</b>	<b>Matrices de liberación controlada</b>	<b>Aglutinante</b>	<b>Modificador de reología</b>	<b>Recubrimiento</b>
2906; Tipo F	F4 PHARM	4				X
2910; Tipo E	E3 PHARM	3		X		X
	E5 PAHRM	5		X		X
	E6 PHARM	6		X		X
	E15 PH PRM	15		X		X
	E50 PH PRM	50		X	X	X
	E4M PHARM	3,600	X		X	
	E10M PHARM	10,000	X		X	
2208; TIPO: K	K100 LV PH PRM	100	X	X	X	
	K250 PH PRM	250	X		X	
	K750 PH PRM	750	X		X	
	K1500 PH PRM	1,500	X		X	
	K4M PHARM	3,600	X		X	
	K15M PHARM	18,000	X		X	
	K35M PHARM	35,000	X		X	
	K100M PHARM	100,000	X			
	K200M PHARM	200,000	X			

De acuerdo con Ashland (2021), el uso de los productos Benecel™ trae consigo obtener:

- Estructura polimérica y morfología de partícula optimizadas.
- Distribución de tamaño de partícula y densidad aparente consistente.
- Compactabilidad mejorada a velocidades altas comparado con otros.
- Pueden ofrecer tamaños de partícula menores, con la familia XRF.
- Previsibilidad y reproducibilidad de los perfiles de liberación de fármaco.
- Oportunidad de desarrollar excipientes personalizados.
- Características de flujo mejoradas.
- Reducción en tiempo de procesamiento.
- Uniformidad de contenido mejorada.
- Menos costo de producción.
- Retención de resistencia a la tracción tras su procesamiento.

## 5.6 Incompatibilidades

La HPMC es incompatible con agentes oxidantes. Debido a que es no iónico, la HPMC no se acomplejará con sales metálicas ni con compuestos iónicos orgánicos para formar precipitados insolubles (Rowe et al., 2009)

## 5.7 Formulaciones y aplicaciones, ejemplos

## 5.7.1 Tabletas flotantes de Ofloxacina

El desarrollo de tabletas flotantes es un método novedoso, una formulación propuesta por Padmavathy, Saravanan y Rajesh (2011), buscando mejorar la biodisponibilidad y eficacia terapéutica del fármaco, aumentando el tiempo de residencia gástrica.

*Tabla 8. Formulación de tabletas flotantes de Ofloxacina. Obtenida de Padmavathy et al.*

<b>No.</b>	<b>Componente</b>	<b>Cantidad por tableta</b>
1	Ofloxacina	400 mg
2	HPMC K100M	210 mg
3	Lactosa	9.5 mg
4	Bicarbonato de sodio	70 mg
5	PVP K90	3.5 mg
6	Alcohol isopropílico	0.1 mL
7	Talco	2 mg
8	Estearato de magnesio	3 mg.

Las tabletas fueron formuladas para hacerse mediante granulación húmeda. La ofloxacina es mezclada con todos los componentes de la Tabla 8, son pasados por un tamiz de malla 60 y granulados con una solución de PVP K90 en alcohol isopropílico al 10%. La masa húmeda es pasada por un tamiz número 16 y secado a 45 °C durante 2 h. Los gránulos secos son pasados por un tamiz número 24 y mezclados con estearato de magnesio y talco. Los gránulos son comprimidos a tabletas mediante una tableteadora.

Los parámetros de evaluación fisicoquímicos de las tabletas obtenidas se muestran en la Tabla 9.

*Tabla 9. Datos de parámetros de la evaluación fisicoquímica de la formulación de tabletas de ofloxacina. Obtenida de Padmavathy et al., 2011.*

<b>Peso promedio de las tabletas (mg)</b>	<b>Dureza, (kg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Friabilidad (%)</b>	<b>Contenido de fármaco promedio (%)</b>	<b>Tiempo de retraso de flotabilidad (s)</b>	<b>Tiempo total de flote (h)</b>
700	5.0	0.412	98.98	6.0	<10

### 5.7.2 Matrices de liberación sostenida de Ambroxol HCl

Basak, Reddy y Mani (2006) proponen esta formulación (Tabla 10) de ambroxol HCl en matrices hidrofílicas de liberación sostenida utilizando HPMC K100M.

*Tabla 10. Formulación de matrices hidrofílicas de Ambroxol. Obtenida de Basak, Reddy y Mani, 2006*

<b>No.</b>	<b>Componente</b>	<b>Cantidad por tableta</b>
1	Ambroxol HCl	75 mg
2	HPMC K100M	110.25 mg
3	Celulosa microcristalina	57.35 mg
4	Aerosil	1.2 mg
5	Estearato de magnesio	1.2 mg

La formulación está diseñada para ser preparado por compresión directa. Se mezclan los componentes de la formulación excepto el Aerosil y Estearato de magnesio y se pasan por un tamiz número 30. La mezcla tamizada se lubrica con el Aerosil y esterado de magnesio y se comprime a tabletas usando una tableteadora.

Tabla 11. Propiedades físicas de tabletas matrices de Ambroxol HCl. Obtenido de Basak, Reddy y Mani, 2006

Peso promedio de las tabletas (mg) (n = 20)	Dureza, (kg/cm <sup>2</sup> ) (n = 5)	Friabilidad (%)	Contenido de fármaco promedio (%) (n = 3)	Espesor (mm) (n = 5)
247	4.8	0.22	99.90	3.73

El perfil de liberación de la formulación se muestra en la Figura 6, en ésta se compara la formulación (▲) con tabletas comerciales de referencia (■) y el perfil de liberación teórico (línea azul).

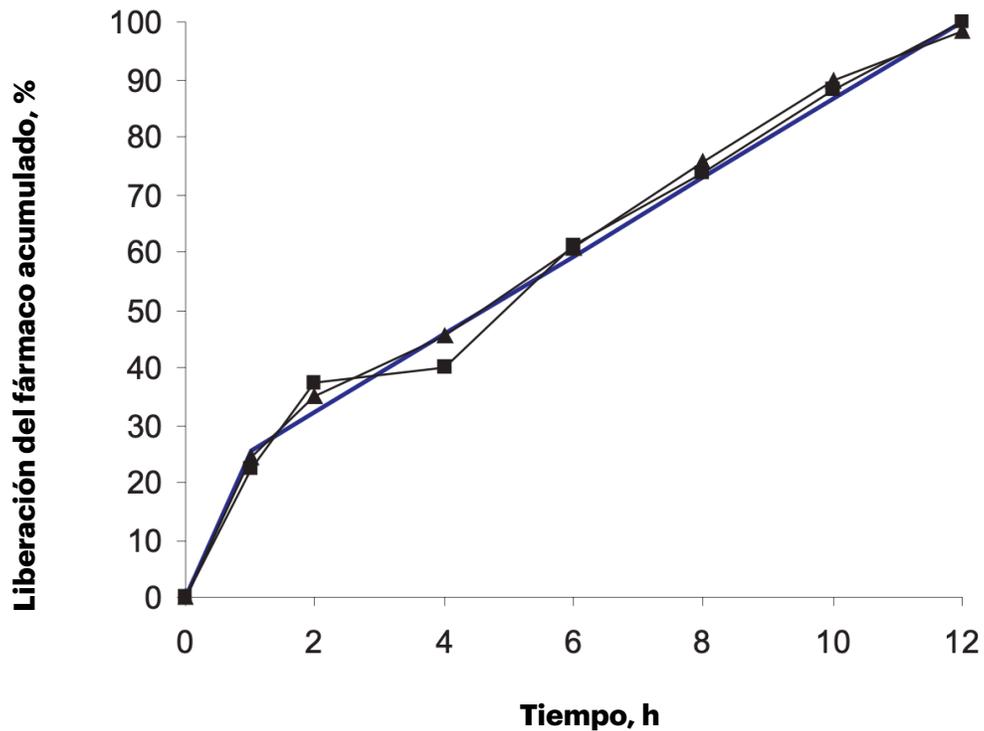


Figura 6. Perfiles de liberación de formulación propuesta, referencia y teórica. Obtenida de Basak, Reddy y Mani, 2006.

### 5.7.3 Matrices de liberación sostenida de carbonato de litio

Shinde, Karam, Biradar y Tolsarwad (2020) proponen la siguiente formulación (Tabla 12) para matrices de liberación sostenida de carbonato de litio, medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión, así como de trastorno bipolar y manías.

Tabla 12. Formulación de matrices hidrofílicas de carbonato de Litio. Obtenida de Shinde, Karam, Biradar y Tolsarwad, 2020.

No.	Componente	Cantidad por tableta
1	Carbonato de Litio	450 mg
2	HPMC K100M	30 mg
3	Eudragit S 100	15.5 mg
4	Crospovidona	0.75 mg
5	Goma acacia	50 mg
6	Aerosil	0.33 mg
7	Estearato de Magnesio	3.3 mg
8	Óxido de Hierro	0.5 mg
9	Ácido algínico	0.5 mg

La formulación está diseñada para ser preparada por el método de granulación húmeda. Los componentes carbonato de litio y HPMC son pesados y mezclados completamente para después ser granulados con una solución etanólica de Eudragit S 100. Los gránulos son pasados por una tamiz número 18 y secados a 45 °C por 2 h. Los gránulos secos son mezclado con el resto de los componentes de la formulación y comprimidos a tabletas utilizando una tableteadora.

Los resultados de las evaluaciones de los parámetros de compresión de las matrices se muestran en la Tabla 13

Tabla 13. Evaluación de parámetros postcompresión de matrices de carbonato de litio. Obtenido de Shinde, Karam, Biradar y Tolsarwad, 2006

Peso promedio de las tabletas (mg)	Dureza, (kg/cm <sup>2</sup> )	Friabilidad (%)	Espesor (mm)
550	7.0	0.34	4.0

El perfil de liberación de la formulación se muestra en la Figura 7, la formulación descrita está etiquetada como F4 en línea morada, alcanzando una liberación del 96.42% del fármaco en 24 h.

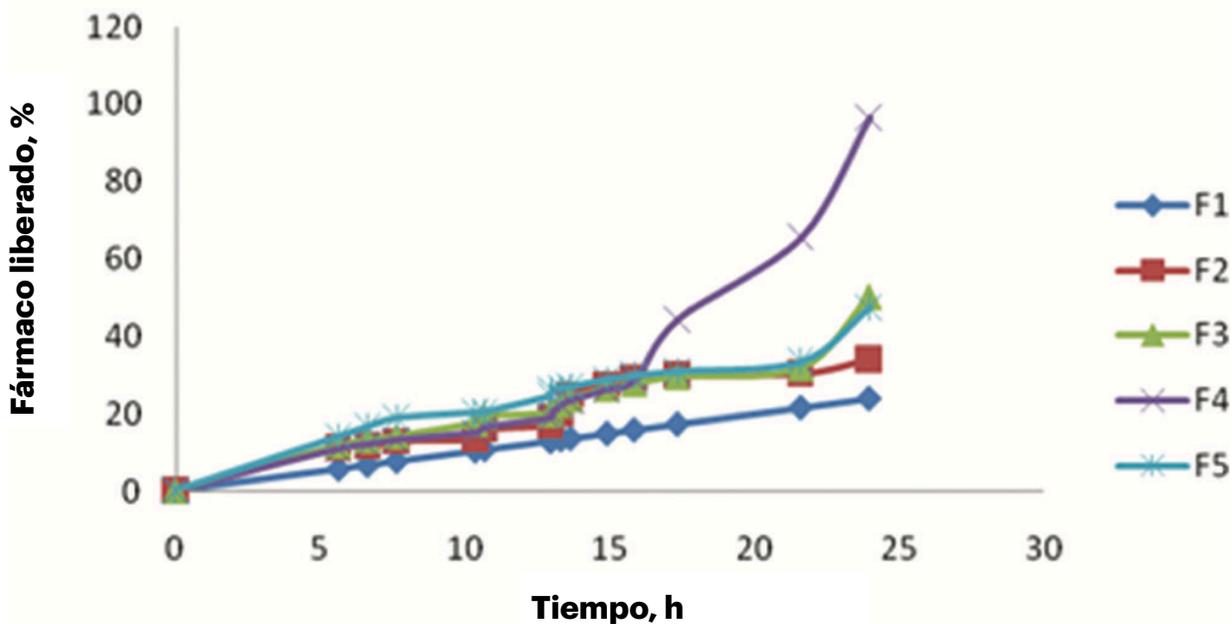


Figura 6. Perfiles de liberación de formulación propuesta, referencia y teórica. Obtenida de Basak, Reddy y Maní, 2006.

## 5.8 Productos Benecel™ de Ashland, una alternativa.

La HPMC al ser un excipiente con tantos usos (Amoza, 2001; Ashland, 2019; Rowe et al., 2009) presenta una gran cantidad de laboratorios que compiten entre sí por presentar el producto ideal para las necesidades de los distintos clientes. Ashland es uno de los laboratorios que compiten en este mercado de HPMC con su familia de productos Benecel™, teniendo en su catálogo distintos grados de HPMC así como para distintos tipos de formulación y manufactura, por ejemplo, Benecel™ CR y XRF, especializado en formulación de matrices de liberación modificada y de tamaño de partícula reducido; Benecel™ PRM, para mezclas de grados; y Benecel™ DC, diseñados para la manufactura por método de compresión directa (Ashland, 2021).

### Fármaco liberado, %

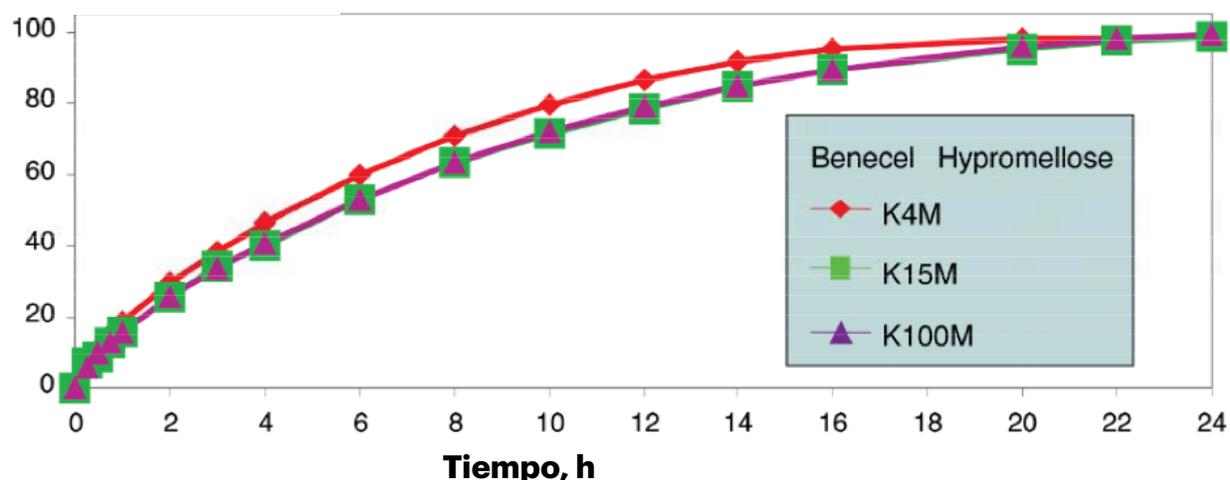


Figura 7. Perfiles de liberación. Condiciones de la prueba: Canasta, 100 rpm, pH 6.8, Solución amortiguadora de pH de fosfato 0.05 M. Obtenida de Dürig, Lusvardi y Harcum, 2012.

En un reporte de tecnología farmacéutica conducido por Dürig, Lusvardi y Harcum (2012) se compara tres distintos grados de Benecel™: K4M, K15M y K100M;

### Fármaco liberado, %

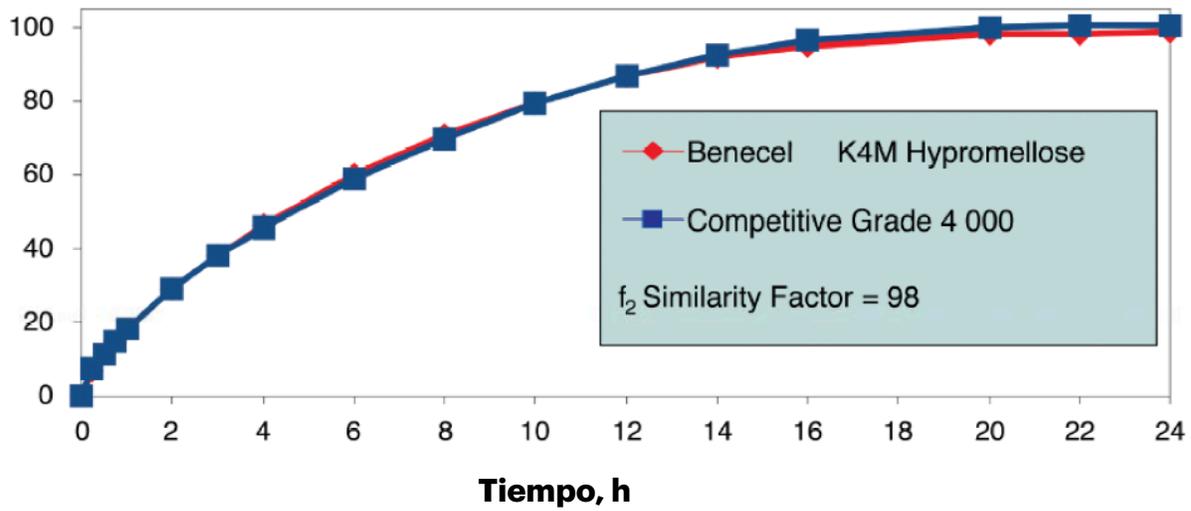


Figura 8. Perfil de liberación de Benecel™ K4M vs producto competencia. Condiciones de la prueba: Canasta, 100 rpm, pH 6.8, Solución amortiguadora de pH de fosfato 0.05 M. Obtenida de Dürig, Lusvardi y Harcum, 2012.

### Fármaco liberado, %

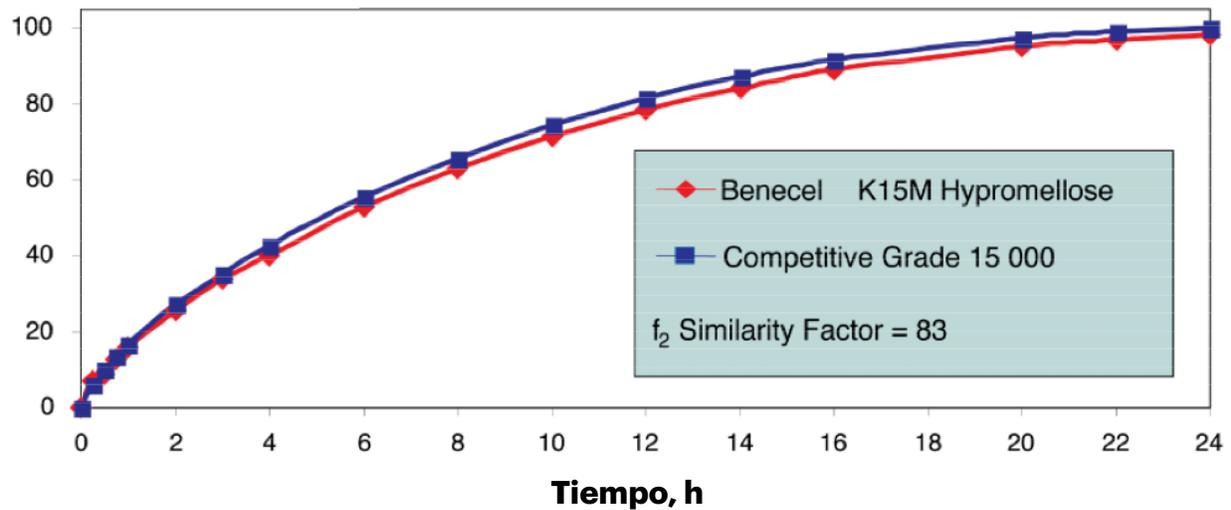


Figura 9. Perfil de liberación de Benecel™ K15M vs producto competencia. Condiciones de la prueba: Canasta, 100 rpm, pH 6.8, Solución amortiguadora de pH de fosfato 0.05 M. Obtenida de Dürig, Lusvardi y Harcum, 2012.

### Fármaco liberado, %

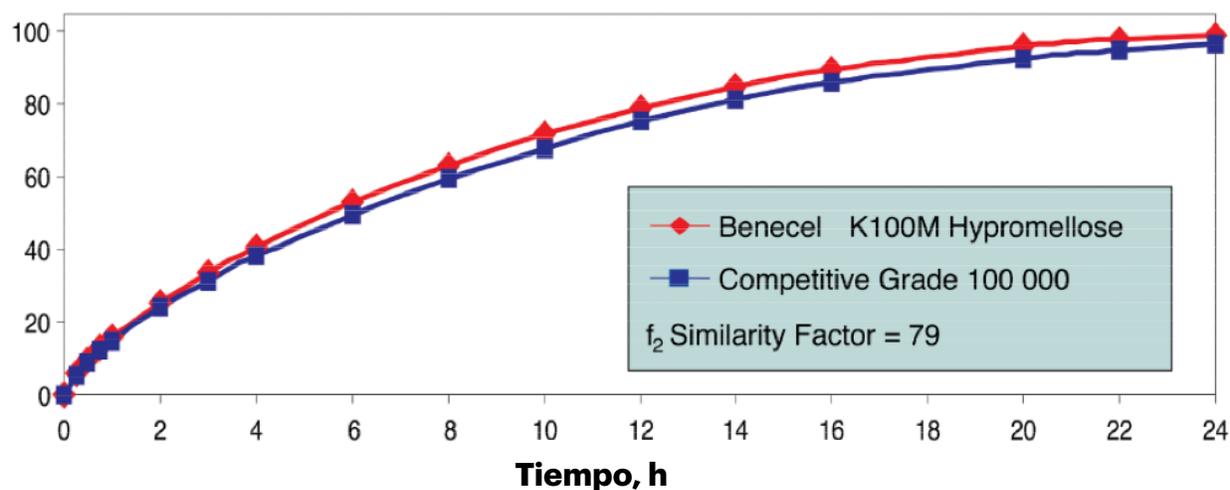


Figura 10. Perfil de liberación de Benecel™ K100M vs producto competencia. Condiciones de la prueba: Canasta, 100 rpm, pH 6.8, Solución amortiguadora de pH de fosfato 0.05 M. Obtenida de Dürig, Lusvardi y Harcum, 2012.

mediante el modelo de teofilina y naproxen. En la Figura 7 se muestran los perfiles de liberación de estos tres grados. De igual manera, los autores compararon los tres distintos grados con sus análogos de otros laboratorios, los resultados se enlistan en las Figuras 8, 9 y 10.

Además, también se compararon los resultados de las pruebas precompactación y post compactación entre los grados Benecel™ y la competencia análoga (Tabla 14).

Tabla 14. Características de polvo y tabletas de teofilina - Similitudes de formulación entre los grados Benecel™ y competencia análoga. Obtenida de Dürig, Lusvardi y Harcum, 2012.

Grado de HPMC	Dureza (kP)	Friabilidad (%)	Índice de compresibilidad	Velocidad de caída (s)	Densidad aparente (mg/mL)
Benecel™ K4M	30.7	0.10	22	4.1	0.496

Tabla 14. Características de polvo y tabletas de teofilina - Similitudes de formulación entre los grados BeneceI™ y competencia análoga. Obtenida de Dürig, Lusvardi y Harcum, 2012.

Grado de HPMC	Dureza (kP)	Friabilidad (%)	Índice de compresibilidad	Velocidad de caída (s)	Densidad aparente (mg/mL)
Competencia 4000	29.2	0.05	22	3.6	0.486
BeneceI™ K15M	29.1	0.05	26	4.2	0.465
Competencia 15000	30.9	0.03	24	3.8	0.467
BeneceI™ K100M	28.4	0.08	24	3.8	0.446
Competencia 100000	29.2	0.10	25	3.7	0.470

De igual manera, el laboratorio en Ashland (2012a) condujo un reporte de tecnología farmacéutica donde se ocuparon BeneceI™ grados K35M y K200M para la formulación de matrices de liberación modificada nutracéuticas de glucosamina y condroitina (Tabla 15), suplementos utilizados para el mantenimiento de las articulaciones, con la característica de tener que ser administradas varias veces al día.

Tabla 15. Formulación de matrices de liberación modificada de glucosamina/condroitina. Obtenida de Ashland, 2012a.

Componente	BeneceI™ 20%
	Cantidad (%)
Glucosamina	46.3
Sulfato de condroitina	37.1
BeneceI™ HPMC	20
Ácido esteárico	1.7

La formulación está diseñada para ser preparada por compresión directa. La glucosamina, condroitina y Benecel™ son pasados por un tamiz número 20 y mezclados en un mezclador de pantalón; se añade el ácido esteárico, se tamiza por una malla número 20 y se mezcla por otros 3 minutos. El polvo es comprimido a tabletas utilizando una tableteadora a 37.5 RPM.

Las matrices obtenidas se compararon con productos análogos competitivos y los resultados se muestran en las Figuras 11, 12 y 13.

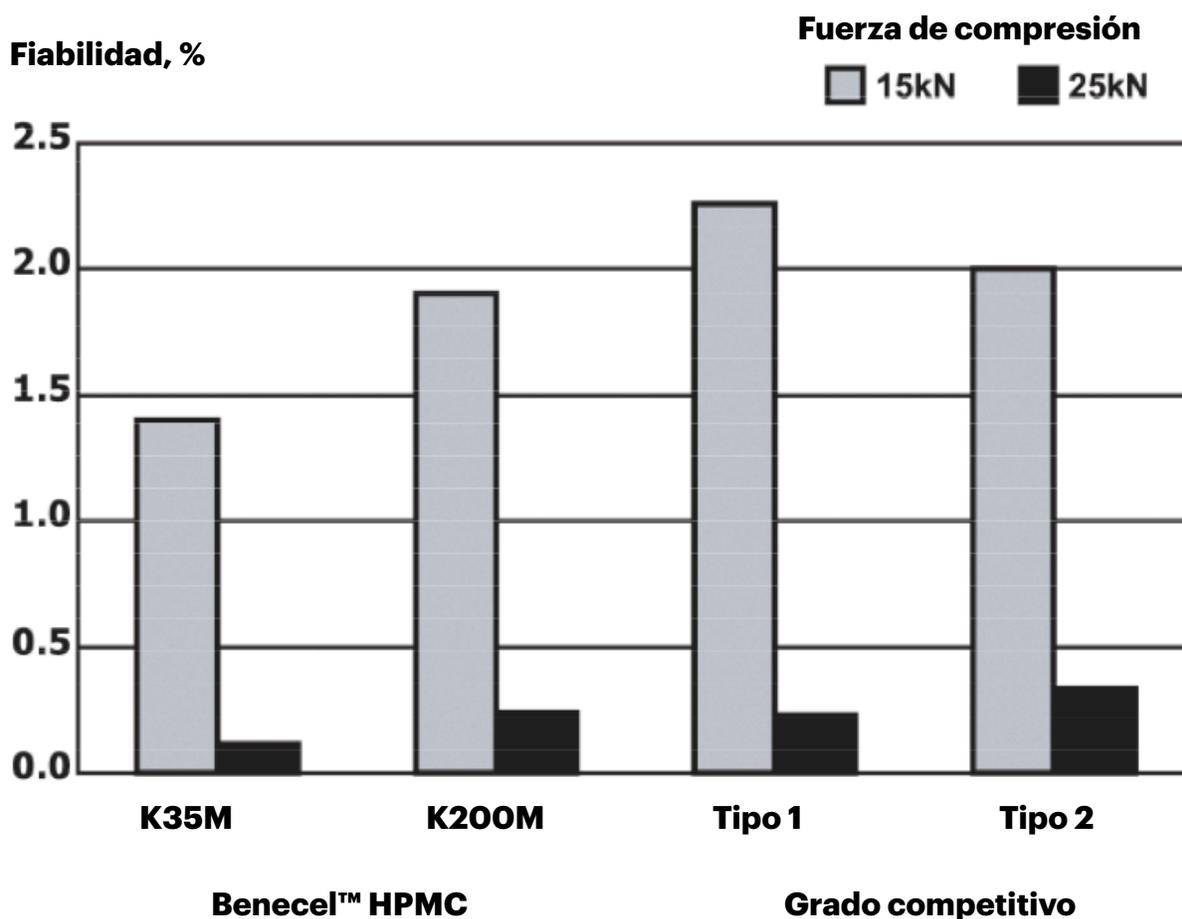


Figura 11. Friabilidad de matrices de glucosamina/condroitina usando Benecel™ K35M y K200M y dos tipos competitivos de alta viscosidad de HPMC. Obtenida de Ashland, 2012a.

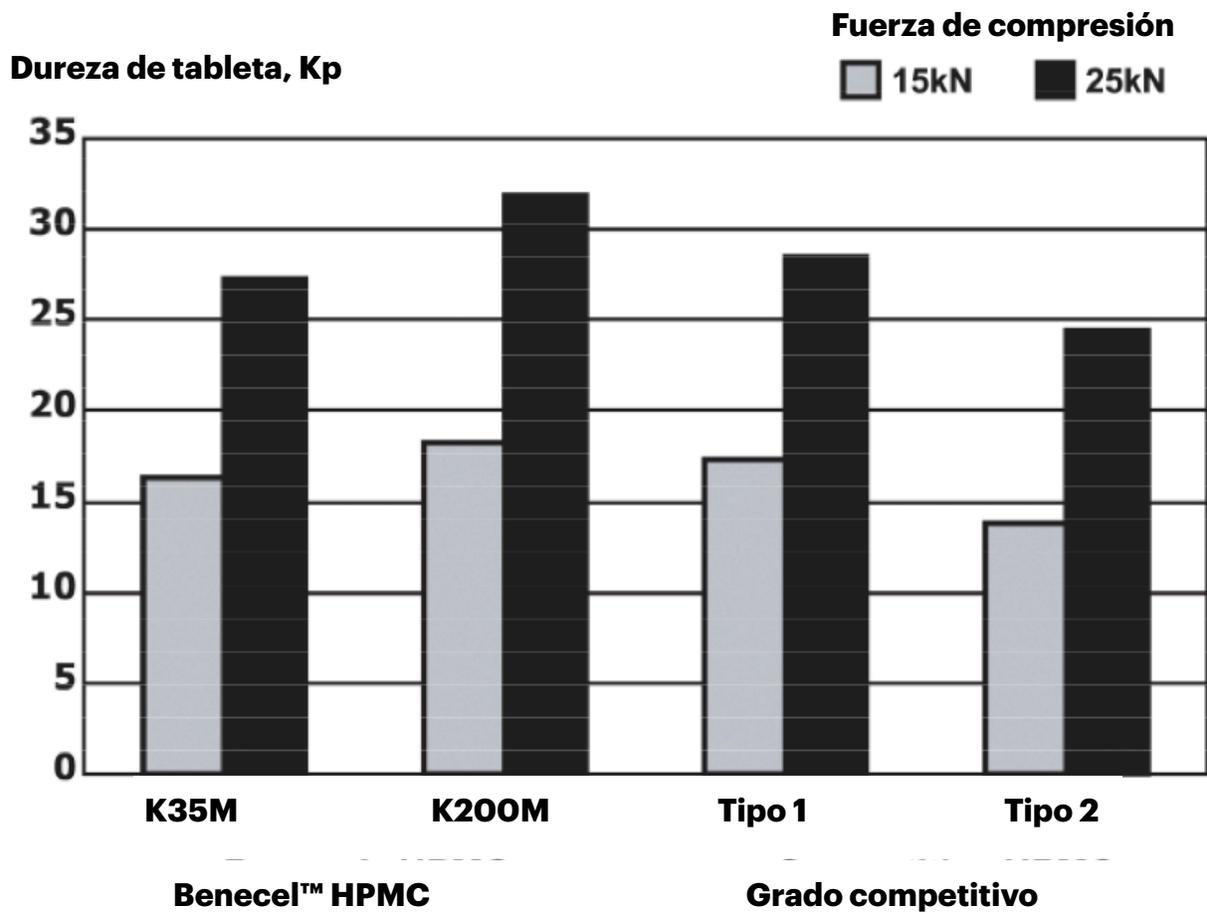


Figura 12. Dureza de matrices de glucosamina/condroitina usando Benecel™ K35M y K200M y dos tipos competitivos de alta viscosidad de HPMC. Obtenida de Ashland, 2012a.

**Liberación de glucosamina, %**

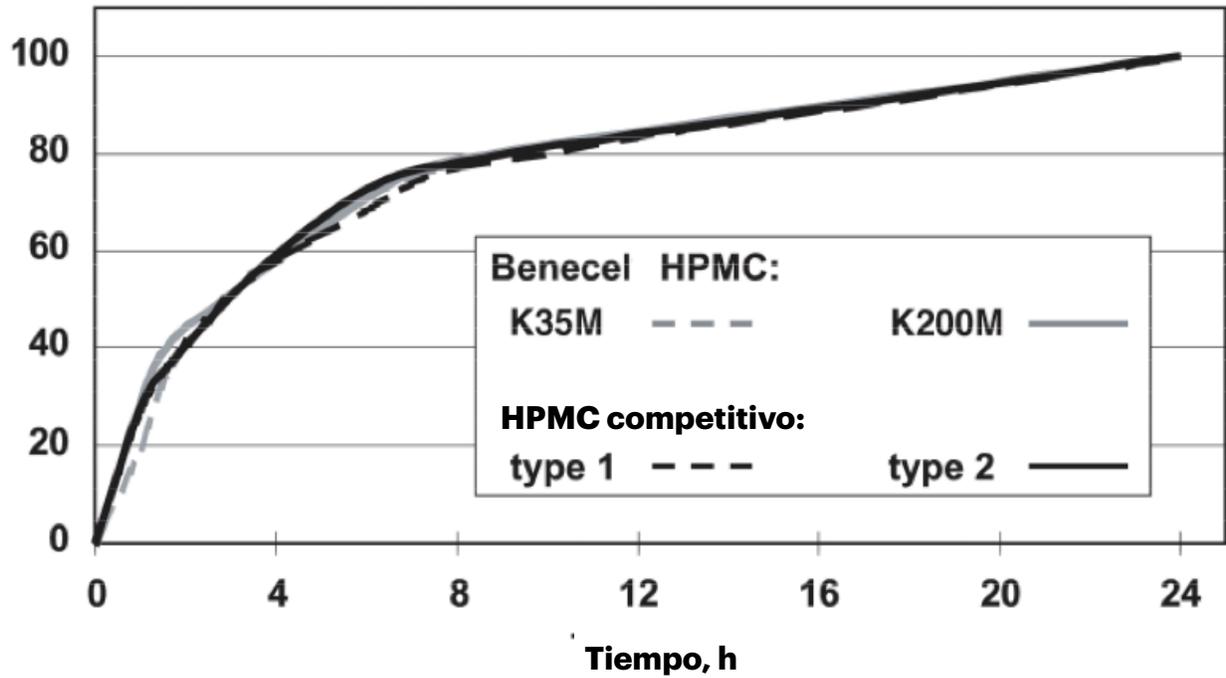


Figura 13. Perfiles de liberación de glucosamina usando Benecel™ K35M y K200M y dos tipos competitivos de alta viscosidad de HPMC a 25 kN. Obtenida de Ashland, 2012a.

## 6. Discusión

La HPMC se muestra como un excipiente muy versátil que permite su aplicación en formulaciones tanto novedosas, como lo son las tabletas flotantes, como aquellas formulaciones consolidadas que aún proporcionan área de trabajo y desarrollo como lo son las tabletas de liberación modificada; además, su versatilidad existe en las formas farmacéuticas a las que pueden pertenecer, sino que trasciende a distintos sectores de la salud como lo son los nutracéuticos. La gran variedad de grados y particularidades con las que se puede fabricar la HPMC abren un gran panorama de opciones en el mercado para obtener aquel producto que mejor se acomoda a las necesidades de cada fabricante de formas farmacéuticas

La familia de productos Benecel™ de Ashland se compone de un catálogo amplio de opciones de HPMC para cada necesidad, los productos Benecel™ muestran proveer buenas retardo de liberación, y excelente dureza y friabilidad. Además de proveer alta robustez a los sistemas al obtener resultados casi idénticos cuando se comparan distintos métodos de manufactura.

Aunado a esto, Benecel™ y los productos competitivos análogos muestran tiempos similares de difusión y erosión en matrices de liberación modificada, también se obtuvieron resultados comparables en el flujo del polvo y la compactabilidad de las tabletas.

## 7. Conclusiones

La HPMC es un excipiente noble, de alta versatilidad y que permite un desarrollo de formas farmacéuticas más modernas, procurando solucionar

problemas como el tiempo de vaciado gástrico, las ventanas terapéuticas de los medicamentos e incluso la comodidad de los pacientes al tener disponibles medicamentos que permiten una sola administración, posiblemente mejorando la adherencia al tratamiento y la calidad de vida.

La familia Benecel™ de Ashland muestra ser una alternativa viable para el desarrollo rápido de formulaciones, tanto novedosas como ya consolidadas, ahorrando tiempo en la fabricación de mezclas de HPMC idóneas; su uso como polímero en el desarrollo en matrices hidrofílicas de liberación modificada es comparable con el de otros laboratorios y la gran disponibilidad de grados y características únicas de estos productos, ya se XR, XRF, DC, etc., lo hacen un gran competidor en el mercado de productos HPMC

Es importante enfatizar que un estudio posterior a éste puede ser necesario para profundizar aún más en la versatilidad de la HPMC y Benecel™, además de la conducción de investigaciones *in vitro* e *in vivo*, buscando así elaborar una información más robusta y completa de este excipiente en general y de las ventajas y desventajas que pueden tener todos los distintos productos de HPMC disponibles en el mercado de los distintos laboratorios.

## 8. Bibliografía

Amoza, J. L. G. (2001). Sólidos pulverulentos. In J. L. V. Jato (Ed.), *Tecnología farmacéutica* (1 ed., Vol. 1, pp. 69-142). Madrid: Editorial Síntesis.

Ashland. (2012a). Benecel Hydroxypropylmethylcellulose For Nutraceutical Modified Release Dosage Forms. In (pp. 7). Delaware: Ashland.

Ashland. (2012b). Benecel Methylcellulose, Hypromellose and Methylhydroxyethyl Cellulose: Product Data. In.

Ashland. (2019). benecel hydroxypropyl methylcellulose (HPMC): Technical Data Sheet. In (pp. 3): Ashland.

Ashland. (2021). Benecel Hypromellose, Chemistry: Cellulosics. Retrieved from <https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/benecel-methylcellulose-and-hypromellose#>

Basak, S. C., Reddy, B. M. J., & Mani, K. P. L. (2006). Formulation and release behaviour of sustained release ambroxol hydrochloride HPMC matrix tablet. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68(5).

Bhowmik, D., Duraivel, S., Rajalakshmi, A. N., & Kumar, K. P. S. (2014). Tablet manufacturing processes and defects of tablets. *Elixir Pharmacy*, 70, 24369-24374.

Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2015). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (11 ed.). Ciudad de México: Secretaría de Salud,.

Díaz, M. C. (2012). Comprimidos. In M. d. C. Lozano, D. Córdoba, & M. Córdoba (Eds.), *Manual de tecnología farmacéutica* (pp. 293-310). Barcelona: Elsevier España.

Dürig, T., Lusvardi, K. M., & Harcum, W. W. (2012). Benecel Hypromellose - For use in Modified Release Drug Dosage Forms: Performance Similarity to Competitive Grades. In (pp. 7): Ashland.

Ghori, M. U., & Conway, B. R. (2016). Powder Compaction: Compression Properties of Cellulose Ethers. *British Journal of Pharmacy*, 1, 19-29.

Janssen, P. H. M., Depaifve, S., Neveu, A., Francqui, F., & Dickhoff, B. H. J. (2021). Impact of Powder Properties on the Rheological Behavior of Excipients. *Pharmaceutics*, 13(1198), 17.

Jiang, S., Duan, C., Ye, Y., Tang, C., & Chen, X. (2019). Discrete Element Simulation of Factors Affecting the Fluidity of Nylon Powder. *Mathematical Problems in Engineering*, 2019, 1082504. doi:10.1155/2019/1082504

Li, C. L., Martini, L. G., Ford, J. L., & Roberts, M. (2005). The use of hypromellose in oral drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*(57), 533-546.

Mestel, R. (2002). The Colorful History of Pills Can Fill Many a Tablet. *Los Angeles Times*.

Padmavathy, J., Saravanan, D., & Rajesh, D. (2011). Formulation and Evaluation of Ofloxacin Floating Tablets using HPMC. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(1), 170-174.

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6 ed.). Grayslake, IL: Pharmaceutical Press.

Sánchez, M. J. G., & Buelga, D. S. (2001). Formas sólidas orales. In J. L. V. Jato (Ed.), *Tecnología farmacéutica* (1 ed., Vol. 2, pp. 55-156). Madrid: Editorial Síntesis.

Shigehisa, E. (2019). Particle Shape Characterization. In *Powder Technology Handbook*: CRC Press.

Shinde, S. A., Kadam, P. S., Biradar, M. M., & Tolsarwad, G. S. (2020). Formulation and evaluation of sustained release matrix tablet of lithium carbonate using hydroxypropyl methylcellulose. *Innovations in Pharmaceuticals and Pharmacotherapy*, 8(3), 83-88.

United States Pharmacopeial Convention. (2011). The United States pharmacopeia 35th revision: The National Formulary 30th edition. Rockville: United States Pharmacopeial Convention.

Villiers, M. d. (2004). Oral Conventional Solid Dosage Forms: Powders and granules, Tablets, Lozenges, and Capsules. In T. Ghosh & B. Jasti (Eds.), *Theory and Practice of contemporary pharmaceuticals* (1 ed., pp. 279-332). Boca Ratón: CRC Press.

No. de páginas: 49

Lugar de realización: Laboratorio de Farmacia Molecular y liberación controlada (Modalidad remota a distancia)

Prácticas realizadas en:

Proyecto genérico:

Contiene:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fotografías         | <input checked="" type="checkbox"/> Ilustraciones |
| <input checked="" type="checkbox"/> Gráficas | <input checked="" type="checkbox"/> Mapas         |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tablas   | <input type="checkbox"/> Diagramas                |
| <input type="checkbox"/> Trípticos           |   |

Vo.Bo. Asesor:  \_\_\_\_\_

Fecha liberación texto completo: 20220203  
\_\_\_\_\_

**NOTA:** La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO  
División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Atención a la Salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Matrices hidrofílicas de HPMC como sistemas de liberación sostenida de fármacos: aspectos de formulación y manufactura en sólidos orales

Fernando Javier Chan Hernández

2163023918

Asesores

Interno: Jorge Esteban Miranda Calderón

Externo: Javier Francisco Rangel Galicia

03 de febrero de 2022