



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**

**División de Ciencias Biológicas y de la Salud**  
**Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica**

**INFORME DE SERVICIO SOCIAL**

**Elaboración de tabletas de cafeína como forma  
farmacéutica de liberación modificada**

**Presenta:**

**Gustavo Pérez Garfias**

**Asesores**

**Dr. Abraham Faustino Vega**

**Dr. Jorge E. Miranda Calderón**

# Índice

CAPÍTULO I. Introducción .....	4
CAPÍTULO II. Marco Teórico.....	6
1. Formas farmacéuticas solidas orales .....	6
2. Formas farmacéuticas de liberación modificada.....	6
2.1. Principales componentes de una tableta de liberación modificada.....	7
2.2. Mecanismos implicados en la liberación de las formas farmacéuticas modificadas.....	8
3. Matrices poliméricas.....	9
3.1. Matrices hidrófilas .....	10
4. Componentes generales de un sistema matricial de liberación modificada	14
5. Métodos de fabricación de tabletas. Operaciones unitarias básicas utilizadas en la fabricación de sólidos.....	16
5.1. Tamizaje para deshacer aglomerados.....	16
5.2. Mezclado.....	16
5.3. Proceso de granulación .....	16
5.4. Proceso de compactación.....	17
5.5. Compactación directa .....	17
5.6. Granulación por vía húmeda.....	17
5.7. Granulación por vía seca .....	18
6. Caracterización.....	20
6.1. Dureza .....	20
6.2. Friabilidad .....	20
6.3. Prueba de disolución .....	21
6.4. Espectro de absorción .....	22
6.5. Curva de calibración .....	22
7. Fármacos incluidos en los sistemas matriciales.....	22
8. Cafeína.....	24
8.1. Absorción.....	25
8.2. Distribución .....	25
8.3. Metabolismo.....	25
8.4. Mecanismos de acción.....	25
9. Objetivos .....	26

9.1. Objetivo general.....	26
9.2. Objetivos específicos .....	26
CAPÍTULO III. Materiales y métodos .....	27
1. Materiales.....	27
1.1. Perfil deseable en las tabletas de liberación modificada (forma, dureza) 27	
2. Métodos o vía de fabricación.....	27
2.1. Proceso de elaboración de tabletas de cafeína .....	28
2.2. Mezclado de excipientes F1 y F2 por lote.....	29
3. Evaluación de la resistencia a la ruptura (dureza), de las tabletas.....	29
3.1. Proceso de medición de dureza en tabletas de cafeína .....	30
4. Friabilidad.....	30
4.1. Proceso de medición de friabilidad en las tabletas de cafeína.....	31
5. Prueba de disolución .....	31
5.1. Proceso de disolución tabletas de cafeína en disolutor Vankel vk 7000. 32	
CAPÍTULO IV. Resultados .....	34
1. Características organolépticas .....	34
2. Tabletas obtenidas a partir de compactación directa .....	35
3. Dureza y friabilidad.....	36
4. Perfil de disolución .....	37
4.1. Fase ácida .....	37
4.2. Fase de solución amortiguadora.....	38
CAPÍTULO V. Discusión.....	40
CAPÍTULO VI. Conclusiones.....	47
Referencias .....	49
Anexos .....	52

## **CAPÍTULO I. Introducción**

Las formas farmacéuticas de liberación modificada son de gran utilidad para los pacientes, ya que con el uso de estas se pretende disminuir la dosis, además de amenorar los efectos adversos e interacción entre fármacos. La Farmacopea Española describe a las formas farmacéuticas de liberación modificada como “aquellas en las que la velocidad y el lugar de liberación de las sustancias activas es diferente del de la forma farmacéutica de liberación convencional”. Se clasifican en formas de liberación retardada, formas de liberación controlada, formas de acción sostenida y en formas de liberación prolongada (Navarra, 2005).

Para poder realizar estas formas farmacéuticas de liberación modificada es necesario conocer sus componentes, entre los que destacan el principio activo como elemento principal, y diversos excipientes que son parte de la formulación pero que carecen de actividad farmacológica, estos se emplean con el fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren su estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración. Los excipientes más empleados son los diluyentes, desintegrantes, colorantes, saborizantes, aglutinantes y como componente más importante en la formulación se emplean matrices poliméricas de diferentes pesos moleculares y viscosidad, entre estas matrices poliméricas destaca el HPMC, la cual es una matriz hidrófila (Arias, 1999).

Las matrices poliméricas, retardan y regulan la liberación del principio activo mediante el proceso que sigue las leyes de difusión, donde, en primer lugar, el medio se difunde por la matriz, después el fármaco se disuelve y por último se difunde fuera del polímero. Se dividen en tres tipos: matrices inertes, matrices hidrófilas, y matrices lipófilas (Pertuso et al., 2007).

Las matrices hidrófilas son las más utilizadas para la liberación de fármacos, se dividen en sistemas que conservan su forma constante y en sistemas que varían de forma y volumen; las que conservan su forma una vez que entran en contacto con el medio de disolución se hinchan y, posteriormente se degradan disminuyendo el volumen (Lozano et al., 2012).

La cinética de liberación de fármacos a partir de estos sistemas matriciales, está directamente relacionada con la variación en el grosor de gel. El grosor de la capa de gel se define por el frente que separa la matriz del medio de disolución, o frente de erosión, y el frente que separa la capa de polímero maleable del polímero en estado vítreo es el frente de hinchamiento. En términos generales los frentes de los sistemas matriciales son tres: frente de hinchamiento, frente de difusión y frente de erosión. (Barata et al., 2012)

Como se mencionó, el uso de estas matrices poliméricas es de gran utilidad para la realización de formulaciones de formas farmacéuticas de liberación modificada, ya que retardan y regulan la liberación del principio activo, de igual manera se debe de tomar en cuenta las características de los fármacos que podrán ser utilizados con estos sistemas matriciales. Los criterios que se utilizan para la idoneidad de un fármaco candidato para el desarrollo de una forma farmacéutica de liberación modificada, se clasifican en factores fisicoquímicos, biofarmacéuticos, farmacocinéticos y metabólicos (Thombre, 2005). Es de vital importancia tomar en cuenta la solubilidad del fármaco, esto debido a que de la solubilidad depende la difusión del principio activo, los fármacos altamente solubles pueden disolverse mediante difusión a través de las matrices de gel, además de que también la liberación se produce por erosión de la matriz de gel, los fármacos poco solubles se liberan predominantemente por erosión del gel. (Li et al., 2005).

En este trabajo se menciona el uso de matrices poliméricas hidrófilas y los excipientes utilizados como modelo para la realización de formas farmacéuticas de liberación modificada de cafeína, en específico HPMC K100 M; así como la caracterización de las tabletas mediante las pruebas de dureza, friabilidad y disolución en medio ácido y amortiguador de fosfatos pH 6.8.

## **CAPÍTULO II. Marco Teórico**

### **1. Formas farmacéuticas solidas orales**

Las formas farmacéuticas solidas se clasifican en dos principales grupos, las de liberación convencional y las de liberación sostenida o de liberación modificada. En las de liberación convencional existen dos mecanismos consecutivos; en primer lugar la forma farmacéutica debe disgregarse para que después el fármaco sea capaz de disolverse.

En las de liberación sostenida, el fluido penetra en la matriz hasta que alcanza al fármaco, lo disuelve y este difunde desde el interior de la matriz al medio, los mecanismos implicados son la disolución y la difusión (Lozano et al. 2012).

### **2. Formas farmacéuticas de liberación modificada**

La Farmacopea Española describe a las formas farmacéuticas de liberación modificada como “aquellas en las que la velocidad y el lugar de liberación de las sustancias activas es diferente del de la forma farmacéutica de liberación convencional” (Navarra, 2005:13).

Las formas farmacéuticas de liberación modificada representan una alternativa respecto a las formas farmacéuticas convencionales ya que; en estas el fármaco tiene una velocidad de liberación diferente, en términos generales puede ser retardada, controlada o con una acción prolongada. Otra característica importante es que este tipo de liberación de fármacos puede estar dirigida hacia el sitio de acción; y que depende del tipo de sistema que se vaya a generar (Mateu López y Herrera Lllópiz, 2017).

Las formas farmacéuticas de liberación modificada son clasificadas de la siguiente forma:

- Liberación retardada: “El principio activo se libera en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico”. “Son formas

con cubierta entérica, en las que el principio activo es liberado en una zona concreta del intestino delgado”

- Liberación controlada: “El principio activo se libera escalonadamente en el tiempo, prolongando el efecto terapéutico”
- Acción sostenida: “El principio activo se libera a una velocidad constante, se pretende conseguir una absorción constante”
- Prolongada: “El principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto, y después se libera de forma lenta a una velocidad no necesariamente constante, se mantiene la concentración eficaz más tiempo” (Navarra, 2005).

Entre los principales componentes de las formas de liberación modificada se encuentran, los diluyentes, disgregantes, aglutinantes, agentes antifricción.

### **2.1. Principales componentes de una tableta de liberación modificada**

En la tabla 1 se mencionan algunos de los componentes más importantes de las tabletas de liberación modificada. Es importante conocer la clasificación de estas formas farmacéuticas para poder identificar los mecanismos de liberación de las mismas; entre los mecanismos más importantes se conocen el de difusión, de degradación/ erosión, activación.

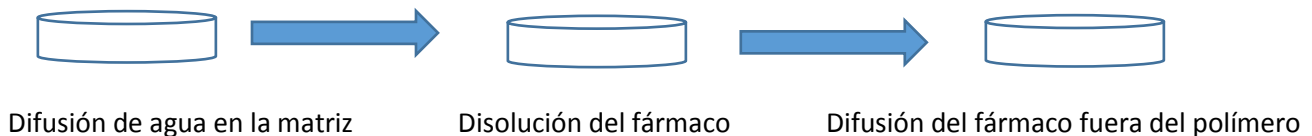
**Tabla 1. Componentes de una tableta de liberación modificada, elaboración propia a partir de artículos científicos**

<b>Componentes</b>
Principio activo
Diluyente
Aglutinante
Disgregante
Agentes antifricción
Matrices hidrófilas o lipófilas

## 2.2. Mecanismos implicados en la liberación de las formas farmacéuticas modificadas

### 2.2.1. Difusión

La difusión es el proceso por el que la materia se transporta de un lugar a otro ubicado dentro del propio sistema, y es el resultado de un conjunto de movimientos moleculares aleatorios que ocurren en distancias cortas, como consecuencia de un gradiente de concentración. La mayoría de los sistemas de liberación modificada para la difusión del fármaco están revestidos por una membrana polimérica o incrustados en una matriz polimérica; la difusión ocurrirá de la siguiente forma: el agua se difunde en la membrana o matriz, el fármaco se disuelve y se difunde fuera del polímero. Es importante mencionar que el polímero puede encontrarse en estado vítreo o en estado maleable (Barata et al. 2012).



**Figura 1. Mecanismo de difusión del fármaco, elaboración propia a partir de artículos científicos**

### 2.2.2. Degradación/ erosión

En términos generales el fármaco se encuentra dentro de una membrana o de una matriz polimérica, una vez que se degrada el polímero se libera el fármaco. Implica dos procesos en secuenciación que dependen del tiempo, que pueden ocurrir o no simultáneamente, estos son la dilatación y la degradación/erosión. La erosión puede ocurrir sólo en la superficie del sistema (erosión heterogénea), o en el interior (erosión homogénea) (Barata et al. 2012).

Una vez que el sistema matricial es puesto en contacto con un líquido en solución, el agua comienza a penetrar, originando una capa gelificada del polímero, que aumenta sus dimensiones, con el paso del tiempo el núcleo seco se va hidratando y se ve reducido a medida que la capa gelificada se va erosionando. Posteriormente la velocidad de hidratación disminuye en relación con la erosión, provocando la



degradación completa del sistema permitiendo la disolución total del fármaco y por último se produce la degradación de las cadenas poliméricas (Barata et al. 2012).

### **2.2.3. Activación**

La activación se puede hacer por diversas formas con el fin de controlar la liberación del principio activo; algunos ejemplos de estas estrategias, son la utilización de bombas osmóticas, membranas semipermeables con agujeros hechos por láser que se basan en tener dentro un agente osmótico en concentración alta, que provoca la entrada de agua a través de la membrana, siendo el fármaco expulsado a través del agujero. Como característica principal estos sistemas son capaces de liberar el fármaco a una velocidad constante (Barata et al. 2012).

El uso de membranas para la liberación del fármaco es importante; la difusión, la degradación; así como la activación, están mediadas en gran medida por el contacto con el agua, y esto controla el tiempo de liberación del fármaco, es útil conocer los diferentes tipos de matrices.

Existen diferentes tipos de matrices poliméricas, de entre las que destacan las matrices hidrófilas que son las más utilizadas, así como las matrices lipídicas; también se pueden utilizar otros materiales como son, las resinas intercambiadoras de iones, los sistemas con membrana micro porosa, formulaciones de pH dependiente, sistemas osmóticos (Barata et al. 2012).

## **3. Matrices poliméricas**

Los sistemas matriciales se consideran como una de las formas más simples y menos costosas de controlar la liberación de los principios activos. Estos sistemas retardan y regulan la liberación del principio activo mediante el proceso que sigue las leyes de difusión. Se dividen en tres tipos: matrices inertes, matrices hidrofílicas y matrices lipófilas (Pertuso et al., 2007).

La liberación del principio activo es el resultado del fenómeno de difusión en el polímero y de las restricciones de transferencia de masa en la interface polímero/liquido. Es importante conocer el mecanismo de difusión del soluto a través

del polímero para el diseño o la modificación de un sistema de liberación controlada (Saéz et. al, 2004).

Independientemente del sistema de liberación, el coeficiente de difusión del principio activo a través del polímero depende de los parámetros estructurales y morfológicos del mismo, así como de la concentración de soluto en él. La utilización de polímeros hidrófilos que presentan la capacidad de hincharse en un medio acuoso, sin disolverse, y de liberar el fármaco disuelto o disperso en ellos, ayuda a controlar la velocidad de liberación del principio activo durante un tiempo determinado (Saéz et. at, 2004)

La entrada de disolvente en un polímero que se encuentra en estado vítreo produce un aumento en la movilidad macromolecular y ocurre un incremento en el tamaño de las moléculas del polímero, lo que implica una disminución de la temperatura de transición vítrea, (Tg). La disminución en la Tg da lugar a la formación de una zona en la cual el polímero pasa de un estado cristalino a un estado de goma conocido como capa de gel. En términos generales dentro de los fenómenos de transporte que se llevan a cabo a través de esta capa se encuentran: la entrada de medio acuoso, posteriormente la salida del fármaco y el fenómeno de erosión de la matriz (Maderuelo et al, 2011).

### **3.1. Matrices hidrófilas**

Es una dispersión homogénea de moléculas de fármaco dentro de un esqueleto en el que uno o varios de los excipientes incorporados son un polímero hidrófilo, como derivados de celulosa, alginato de sodio, carbopol, goma xantana, etc. que en contacto con el agua se hinchan (Maderuelo et al, 2011)

Son las más utilizadas para la liberación de fármacos, se dividen en sistemas que conservan su forma constante y en sistemas que varían de forma y volumen; las matrices que conservan su forma una vez que entran en contacto con el medio de disolución se hinchan y, posteriormente, se degradan disminuyendo el volumen. Las matrices son activadas por el agua, y la liberación de los fármacos en general es

controlada por la interacción de los polímeros con el agua y la sustancia activa (Lozano et al. 2012).

El primer paso del proceso es la penetración del agua en el sistema matricial, lo que provoca el hinchamiento del polímero; es decir, el proceso de disolución de la sustancia activa; el agua disminuye la temperatura de transición vítrea del polímero, provocando un cambio del estado vítreo al estado maleable, formando una capa gelificada, este proceso tiene como efecto un aumento en la movilidad de las cadenas de polímero, favoreciendo así el transporte de la sustancia activa (Barata et al. 2012).

El aumento en el volumen de la matriz es determinada por la relajación del polímero. Por otra parte el grosor de la capa gelificada depende del grado de penetración de agua en el sistema, la desintegración de las cadenas poliméricas y la transferencia, masa de polímero y de la sustancia activa (Lozano et al. 2012).

El grosor de la capa de gel incrementa mientras mayor cantidad de medio ingresa al sistema. Esto que a su vez, las cadenas más superficiales del polímero que fueron hidratadas primero, se relajan gradualmente, hasta que pierden consistencia, una vez que pasa esto, ocurre la erosión de la matriz (Maderuelo et. al, 2011).

Con respecto a la cinética de liberación de fármacos a partir de estos sistemas matriciales, está directamente relacionada con la variación en el grosor del gel.

El grosor de la capa de gel se define por el frente que separa la matriz del medio de disolución, o frente de erosión, y el frente que separa la capa de polímero maleable del polímero en estado vítreo es el frente de hinchamiento. Se considera la erosión y el hinchamiento como los factores responsables de controlar el grosor del gel (Santos et al. 2012).

En la tabla 2 se especifican las fases relacionadas con el grosor de la capa de gel (Barata et al. 2012).

**Tabla 2. Fases en el grosor de gel (Barata et al. 2012)**

<b>Primera fase</b>	Aumenta el grosor de la capa de gel, predominando la penetración de agua.
<b>Segunda fase</b>	El grosor se mantiene constante y la velocidad de desintegración de las cadenas del polímero es equivalente a la tasa de hinchamiento.
<b>Tercera fase</b>	El grosor de la capa de gel disminuye, pasando todo el polímero a estado maleable, dándose muy poca desintegración en las cadenas del polímero.

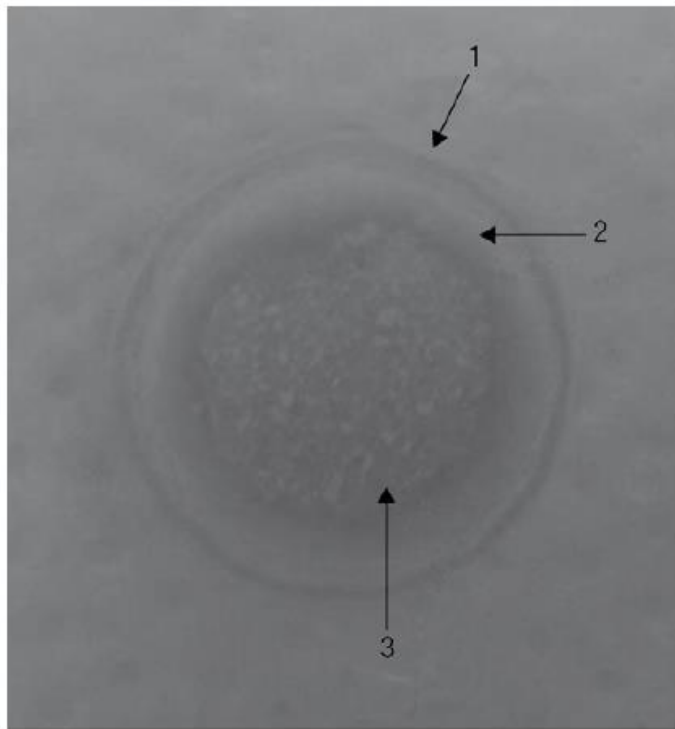
1. Frente de hinchamiento: Con la entrada de agua a la matriz, el polímero pasa del estado cristalino a un estado hidratado o gelificado. Este frente marca la división del estado cristalino (región vítrea) y del estado hidratado o gelificado (región gomosa).
    - La región gomosa se caracteriza por ser en la que ha entrado más disolvente y por tanto la Tg del polímero es inferior a la región vítrea
    - La región vítrea es aquella en la que ha entrado menos disolvente y por lo tanto su Tg es superior a la región de goma.
  2. Frente de difusión (límite fármaco sólido-solución fármaco): Se ubica entre los frentes de hinchamiento y erosión y separa la zona de la matriz gelificada que contiene el fármaco disuelto en el medio de la zona de la matriz gelificada que contiene el fármaco sólido no disuelto
- Frente de erosión o frente de disolución: Separa la zona gelificada de la matriz del disolvente (Maderuelo et al., 2011).

En la tabla 3 se definen los frentes de los sistemas matriciales.

**Tabla 3. Frentes matriciales (Santos et al., 2012)**

<b>1. Frente de hinchamiento</b>	Entre el polímero en estado maleable y en estado vítreo
<b>2. Frente de difusión</b>	Entre el fármaco no disuelto y disuelto en la capa de gel
<b>3. Frente de erosión</b>	Entre la matriz y el medio de disolución

En la figura 1 se observan los diferentes frentes en los sistemas matriciales.



1. Frente de hinchamiento
2. Frente de difusión
3. Frente de erosión

**Figura 1. Representación frentes en los sistemas matrices (Lozano et al. 2012).**

Es importante conocer el uso y características de este tipo de sistemas matriciales, ya que son uno de los principales sistemas para la liberación modificada de diversos fármacos, de igual manera se debe de tomar en cuenta las características del principio activo como son su solubilidad y la dosis empleada, para poder utilizar de manera adecuada este tipo de matrices en mezcla con el fármaco. Cómo se menciona, unas de las diferentes ventajas de utilizar estas matrices son la facilidad con las que estas pueden ser preparadas o mezcladas con el fármaco y otros excipientes; a fin de producir un material con la solubilidad, dureza y permeabilidad, y porosidad adecuadas.

#### **4. Componentes generales de un sistema matricial de liberación modificada**

El glosario de medicamentos, desarrollo, evaluación y uso define a un excipiente como una sustancia que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica. Se emplean con el fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren su estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración. Algunos excipientes afectan la liberación del principio activo, además, pueden modificar la magnitud y el perfil temporal de la actividad farmacológica a través de cambios en su biodisponibilidad. Algunos ejemplos de excipientes utilizados en formas farmacéuticas solidas orales, de acuerdo con su función son los siguientes, diluyentes, desintegrantes, colorantes, saborizantes, aglutinantes, matrices de liberación, lubricantes, deslizantes, entre otros (Arias, 1999).

En la tabla 4 se mencionan algunos excipientes, así como sus características y ejemplos de acuerdo con su función (Córdoba, 2012)

**Tabla 4. Tipos de excipientes y ejemplos (Córdoba, 2012)**

<b>Excipientes</b>	<b>Características</b>	<b>Ejemplos</b>
<b>Diluyentes</b>	Son sustancias con función de relleno, se utilizan para incrementar el volumen de polvo a compactar.	Almidón, sacarosa, lactosa, ácido bórico, sales de calcio y silicato.
<b>Cohesivos y aglutinantes</b>	Son utilizados para aglomerar sustancias que por sí solas no se pueden unir: También aumentan la resistencia a la rotura de los comprimidos, pero reducen su velocidad de disolución.	Azúcares (glucosa, sacarosa) en solución, sorbitol, almidón, polivinilpirrolidona (PVP).
<b>Lubricantes</b>	Son añadidos al polvo antes de la compactación y por lo general se utilizan en concentraciones bajas (0.5 a 2%)	Lubricantes: ácido esteárico, parafina.
<b>Deslizantes</b>	Disminuyen las fricciones entre las partículas	Almidón seco, talco, ácido bórico, benzoato de sodio
<b>Antiadherentes</b>	Disminuyen las fricciones entre las partículas y las partes de la máquina de compactar con la que entran en contacto	Estearato de magnesio, calcio, zinc y aluminio
<b>Agente antifricción</b>	Disminuyen las fricciones entre las piezas de la máquina de compactar.	Talco, calcio
<b>Absorbentes</b>	Se utilizan cuando en la formulación entran sustancias líquidas, con bajo punto de fusión.	Lactosa, almidón, fosfato de calcio, carbonato de magnesio.
<b>Disgregantes</b>	Provocan el desmoronamiento de la estructura del comprimido en contacto con los fluidos biológicos de la vía de administración, incrementan la velocidad de disolución.	Almidón, celulosas microcristalinas (CMC), PVP, arginato
<b>Colorantes</b>	Aditivos que buscan modificar el aspecto del producto y enmascarar el color del principio activo.	
<b>Edulcorantes Saborizantes</b>	Son utilizados para enmascarar el sabor en los sólidos orales y mejorar las propiedades organolépticas de la forma farmacéutica.	Azúcares.
<b>Matrices poliméricas</b>	Retardar y regulan la liberación del principio activo mediante el proceso que sigue las leyes de la difusión	HPMC, Carbopol, goma xantana

Es de gran utilidad conocer las características fisicoquímicas del principio activo, como el tamaño de partícula, su acidez, su punto de fusión, ángulo de reposo etc.

para identificar en que forma farmacéutica se va a presentar y en que método de fabricación se realizará ; así como, su forma de administración y que no interaccione con los excipientes que estarán dentro de la formulación; la mayoría de los excipientes ayudan a mejorar las características del principio activo; como su flujo, su densidad, solubilidad, entre otros, la mezcla de estos y el principio activo, se hace con el fin de producir comprimidos de calidad. Para la producción de las tabletas existen diferentes métodos de fabricación como son la compactación directa, la granulación húmeda y la granulación en seco.

## **5. Métodos de fabricación de tabletas. Operaciones unitarias básicas utilizadas en la fabricación de sólidos**

### **5.1. Tamizaje para deshacer aglomerados**

Procedimiento de separación de partículas en con base en su tamaño, este proceso se utiliza para caracterizar una mezcla de partículas y seleccionar las más adecuadas para el proceso. Sin embargo dado que los polvos tienden a aglomerarse, se debe realizar una separación de los mismos, utilizando tamizadores; para este proceso existen tamizadores rotatorios y vibratorios (Hernández, 2014).

### **5.2. Mezclado**

Proceso de ordenación de las partículas que implica mecanismos convectivos y difusivos. El tiempo y velocidad son determinantes para obtener una mezcla homogénea, estos parámetros se ajustan en relación con la cantidad y tipo de polvo para mezclar (Hernández, 2014).

### **5.3. Proceso de granulación**

Proceso mediante el cual una mezcla de partículas se aglomera en grumos o partículas más grandes mediante la adición de un aglutinante o adhesivo. Este proceso es útil cuando el principio activo es demasiado fácil de pulverizar o fino y no es posible la compactación. Existen dos tipos de granulación; granulación seca y granulación húmeda. El granulado se puede hacer de forma manual o con granuladores (Hernández, 2014).



#### **5.4. Proceso de compactación**

Operación fundamental de los comprimidos y tabletas. En este proceso se debe cuidar la humedad del medio ambiente así como la de los polvos a emplear, en la maquina se regula la velocidad y fuerza de compactación, así como la dosificación y fluidez del polvo. El proceso de compactación se realiza mediante máquinas de compactar en donde las partes fundamentales son el cabezal superior, las matrices y el cabezal inferior, los cabezales contienen los punzones que hacen presión entre en donde se encuentran las matrices que son la base del comprimido, estas definen el tamaño y la figura deseada de los comprimidos (Hernández, 2014).

#### **5.5. Compactación directa**

La compactación de partículas se define como una operación básica, encaminada a la obtención de un compactado estable a partir de una serie de partículas individuales mediante la aplicación de una fuerza externa. (Córdoba, 2012). Es un proceso empleado en la fabricación de tabletas, que puede resumirse en mezcla y compactación, que involucra un análisis detallado de las características físico químicas del fármaco y los excipientes para un posterior desarrollo de formulación. Este proceso tiene ventajas frente al proceso de granulación húmeda, la cual emplea un mayor tiempo de manufactura y mayor número de equipos, lo que conlleva a un menor rendimiento. Este proceso no necesita un pretratamiento de las mezclas de los polvos (Córdoba, 2012).

#### **5.6. Granulación por vía húmeda**

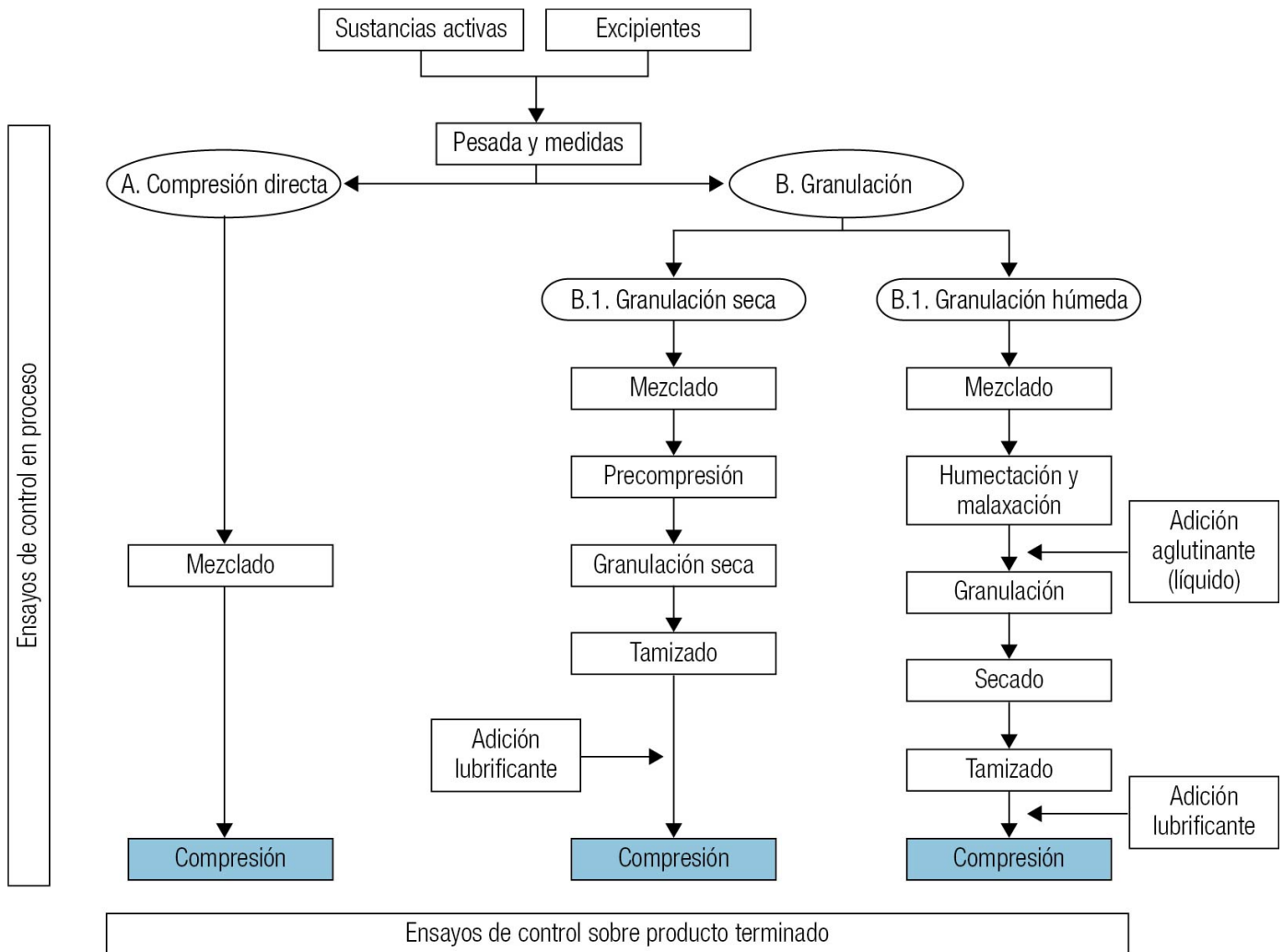
Proceso empleado en la fabricación de tabletas, conlleva una humectación de la mezcla sólida con un líquido aglutinante y posterior amasado y formación de gránulos y por último el proceso pasa por una desecación final. La cantidad de solución humectante no suele sobrepasar un 10% de la masa total de los sólidos. Algunas desventajas en estos procesos es el elevado tiempo de secado, la migración de sustancias muy hidrosolubles en el frente de desecación o la posibilidad de formación de aglomerado, aunque estas desventajas se pueden

prevenir utilizando el método de “lecho fluido” en donde se suspende el material en un lecho de aire que entra desde la parte inferior (Córdoba, 2012).

### **5.7. Granulación por vía seca**

En este proceso de fabricación de tabletas no intervienen líquidos aglutinantes, lo que evita la fase de secado final, primero ocurre una precompactación, y después una ruptura, posteriormente la granulación en seco, el tamizado y por último se añade el lubricante. Es un proceso útil cuando se trabaja con formulaciones muy lábiles a agentes externos como la humedad, se recurre a este proceso cuando se desea evitar la presencia de agua por incompatibilidades tecnológicas. Una de las ventajas más importantes de este proceso en comparación con la vía húmeda es su simplicidad (Córdoba, 2012).

En la siguiente figura se muestran los procesos y las etapas de fabricación de tabletas.



**Figura 2. Etapas de la fabricación de tabletas (Córdoba, 2012)**

Como se puede observar en la figura 2 la compactación directa implica un menor número de etapas y procesos; las ventajas más destacadas son, que se presenta un importante ahorro económico; en concepto de mano de obra, gasto energético y equipos, además de que se ahorra tiempo; es decir, se obtienen en menor tiempo los compactados, pues presenta menos etapas y menos controles en proceso y por último de documentación de cada lote. También presenta algunas limitaciones como problemas de segregación de componentes, limitación de dosis del principio activo (Lozano et. al, 2012)

Una vez que se obtienen las tabletas por cualquiera de las vías, es importante evaluar parámetros, como la dureza, friabilidad y las pruebas de disolución, para asegurar que la fabricación sea uniforme y cumpla con los criterios de calidad.

## **6. Caracterización**

### **6.1. Dureza**

Se conoce también como resistencia a la ruptura, es la fuerza que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. El MGA 1051 “Resistencia a la ruptura” (dureza) de la FEUM, indica en que las tabletas se colocan entre dos platinas, una de las cuales se mueve y aplica suficiente fuerza a la tableta hasta provocar su ruptura. En las tabletas convencionales redondas (de corte transversal circular), la carga ocurre a través del diámetro (carga diametral) y la fractura ocurre en ese plano. Para obtener una fuerza controlada se debe procurar que el tipo de carga aplicada (compactación, fricción) y la velocidad de la misma sea siempre la misma para poder estandarizar los resultados de prueba. En el momento que se rompe el comprimido, se anota la medida de presión a la que se ha roto (Lledó., 2019)

### **6.2. Friabilidad**

Se conoce también como índice de abrasión. En el MGA 1041 “Friabilidad” de la FEUM se menciona que este ensayo se emplea para determinar que los comprimidos, cuando se someten a estrés mecánico, no se dañen y /o muestren evidencias de laminación o ruptura. Es una forma de medir la capacidad de los sólidos compactados de resistir la abrasión o el desgaste por fricción, junto con la resistencia a la ruptura, es una propiedad mecánica de granulados o polvos que resulta de su compactación. Es un parámetro que indica la fuerza de unión intra e inter partículas dentro del compacto o tableta. Durante la prueba se considera aceptable una pérdida de peso máxima de no más del 1% del peso de las tabletas (Rodríguez et .al., 2018).

### **6.3. Prueba de disolución**

En el MGA 0291 “Disolución” de la FEUM se define como un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución del mismo, en el medio de prueba. Implica distintas variables que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba. En la prueba de disolución se emplean diferentes aparatos, esto de acuerdo a las características de la forma farmacéutica a evaluar, entre los aparatos más utilizados se encuentra el aparato 1 o de “canastilla” y el aparato 2 de “paleta o propela”. El aparato 2 consta de un baño de agua y de seis unidades de prueba, en donde cada una está constituida por: un vaso cilíndrico de fondo semiesférico, con tapa, un eje transmisor, un regulador de velocidad de rotación y unas paletas o propelas. El perfil de disolución se construye analizando la cantidad de fármaco liberado en múltiples tiempos a lo largo del ensayo, de modo que al final se define una curva que representa la forma en que ocurre la disolución en todo el proceso (Rodríguez et. al, 2018)

En el MGA 0521 “Liberación controlada” de la FEUM, se menciona que es aplicable junto con el MGA 0291 “Disolución” para la evaluación de la liberación de los principios activos en formas farmacéuticas sólidas no convencionales. Esta prueba requiere la reposición del volumen de la alícuota tomada del medio de disolución en cada tiempo de muestreo, utilizando un volumen igual de medio recientemente preparado y conservado a 37 °C o la temperatura especificada. Durante el tiempo que dure la prueba, el vaso con el medio de disolución deberá mantenerse cubierto, verificándose asimismo la temperatura de la mezcla a intervalos adecuados. La elección del equipo se determina por las propiedades fisicoquímicas de la forma farmacéutica a evaluar y todas las partes del equipo que entren en contacto con la muestra o con el medio de disolución deberá ser químicamente inertes y no adsorber el compuesto analizado, ni reaccionar en su presencia y no interferir en su comportamiento (Rodríguez et. al, 2018).

#### **6.4. Espectro de absorción**

Por medio de un espectro de absorción, se determina la longitud de onda ( $\lambda$ ) óptima de absorción de una sustancia dada. Se obtiene midiendo la absorbancia de la muestra a diferentes longitudes de onda; si se trabaja en el espectro visible, el rango de medición es de 400 nm hasta 700 nm. Luego se grafica la absorbancia vs la longitud de onda, y se encuentra la longitud de onda que corresponde con el punto máximo de absorción de la muestra, este valor de longitud de onda con el que se trabajara en el análisis cuantitativo (Quesada, 2007)

#### **6.5. Curva de calibración**

Es la representación gráfica de una señal (derivada de una propiedad física) que se mide en función de la concentración del analito; consiste en medir la propiedad analítica de interés  $P_1$   $P_2$   $P_3$  etc. en una serie de muestras de composición conocida  $C_1, C_2, C_3$ , etc., y preparadas todas ellas en las mismas condiciones (Hernández et al. 2002).

A partir de la curva de calibración de una sustancia, es posible conocer la concentración de una muestra; para ello, se mide su absorbancia a la misma longitud de onda y, con base en ese valor, se interpola la concentración (Quesada, 2007).

Es de vital importancia conocer la caracterización de las tabletas para asegurar que cuentan con los parámetros establecidos en las diferentes pruebas ya mencionadas, de igual manera es importante conocer las características del fármaco a utilizar en los sistemas matriciales, un factor importante es la solubilidad del fármaco, la solubilidad alta o baja, afecta en la formación del gel en la matriz polimérica y por lo tanto en la liberación del fármaco.

### **7. Fármacos incluidos en los sistemas matriciales**

Los criterios que se utilizan para evaluar la idoneidad de un fármaco candidato para el desarrollo de una forma farmacéutica de liberación modificada, se clasifican en

factores fisicoquímicos, biofarmacéuticos, farmacocinéticos y metabólicos (Thombre, 2005).

Se deben de tomar varios criterios en la elección del fármaco para incorporarlo al sistema matricial, como por ejemplo la solubilidad que presenta, esto debido a que de la solubilidad depende la difusión del principio activo. Los fármacos de alta solubilidad pueden disolverse mediante difusión a través de las matrices de gel considerándose esta su vía principal de liberación, además de que la liberación también se produce por erosión de la matriz de gel, los fármacos poco solubles se liberan predominantemente por erosión de la matriz del gel, dando lugar a una forma farmacéutica que puede liberar el fármaco de manera controlada (Li et al. 2005).

Como característica los fármacos lipófilos presentan buena difusión a través de las membranas, esto es gracias a que su volumen aparente de distribución es más amplio en comparación con los fármacos hidrófilos; que no atraviesan membranas celulares, el volumen de distribución es un parámetro que permite medir la amplitud de la distribución de un fármaco en el organismo (Honorato, 2010). Se puede modificar el fármaco para que su velocidad de absorción sea la requerida, realizando un recubrimiento de sus partículas con polímeros, que tienen la función de impregnar el fármaco en una matriz que lo va liberando poco a poco durante su tránsito a lo largo del tracto gastrointestinal (Le, 2023).

Se deben de tomar en cuenta las propiedades y características del fármaco como son el color, olor, sabor, textura, consistencia; así como, que tenga un buen flujo, distribución y solubilidad que está condiciona la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y; por lo tanto, la eficacia terapéutica de este. Una vez seleccionado el fármaco con los excipientes, para producir las tabletas, se le deben realizar estas pruebas de caracterización ya mencionadas, para evaluar diferentes parámetros establecidos. Entre los fármacos que presentan características adecuadas como buena absorción y distribución se encuentra la cafeína, este fármaco presenta una buena solubilidad y puede recubrirse con alguna matriz polimérica como el HPMC.

## 8. Cafeína

La cafeína es un alcaloide, también conocida como 1,3,7 trimetilxantina, se encuentra presente tanto en el café, el cacao, el té, guaraná, cola. Pertenece al grupo de las metilxantinas, que son estimulantes del Sistema Nervioso Central, incrementan la actividad motora, el rendimiento intelectual, y disminuyen la fatiga y el sueño. La cafeína como otras sustancias presenta efectos adversos, en dosis altas puede producir ansiedad y disforia, así como trastornos del sueño, aumenta la presión arterial y la frecuencia respiratoria (García et al. 2007).

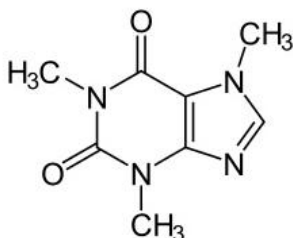


Figura 3. Cafeína (USP)

En la tabla 5 se describen los atributos y características de la cafeína.

Tabla 5. Características de la cafeína (USP)

Características	
Fórmula molecular	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Apariencia	Agujas blancas o polvo. Sin olor
Densidad	1.230 g/cm <sup>3</sup>
Masa molar	194.19 g/mol
Punto de fusión	510 k (273 °C)
pka	-0.13-1.222
Solubilidad en agua	<ul style="list-style-type: none"><li>• 2.17 g/100 mL (25 °C)</li><li>• 18.0 g/100 mL (80 °C)</li><li>• 67. 0 g/100 mL (100 °C)</li></ul>
Momento dipolar	3.64 D



### **8.1. Absorción**

En su consumo oral, la cafeína se absorbe de forma rápida y completamente, alcanzando una concentración máxima (T max) en plasma a los 30 minutos en ayunas y se prolonga con la ingesta de alimentos. Se absorbe por el tracto gastrointestinal, presentando una biodisponibilidad del 100% (Barreda et al.2011).

### **8.2. Distribución**

Se distribuye en todos los líquidos corporales, bilis, semen, líquido céfalo raquídeo, sudor, atraviesa la barrera hematoencefálica; tiene un volumen de distribución de 0.6-0.7 l/kg (García et al. 2007).

Existen diferencias en la concentración plasmática de diversos individuos; tras la administración de una dosis, esto se debe principalmente a las variaciones en el metabolismo, dependiendo principalmente de cuatro factores: polimorfismos genéticos, inducción e inhibición del citocromo P-450, existencia de enfermedades hepáticas e individuales como son el peso género (Barreda et al.2011).

### **8.3. Metabolismo**

Se metaboliza por el hígado, específicamente por la isoenzima del citocromo P-450 (CYP), subfamilia 1A, gen 2 (CYP1A2) por desmetilación de cafeína en un 95%, en paraxantina (85 %), teobromina (10%) y teofilina (5%). Solo entre el 1-2 % de la dosis ingerida de cafeína se excreta sin cambios en orina. La semivida de eliminación (T  $\frac{1}{2}$ ) de la cafeína en adultos es de 3-5 horas (García et al.2007).

### **8.4. Mecanismos de acción**

La cafeína se une a los receptores A1 y A2a de la adenosina, actuando como antagonista competitivo, inhibe la fosfodiesterasa que da lugar a un aumento de las concentraciones de AMPc y de GMpc. En el cerebro los receptores de adenosina inhiben la liberación de numerosos neurotransmisores; entre los más importantes

se encuentran, la dopamina, noradrenalina, serotonina y el glutamato; por lo que la cafeína producirá el efecto contrario (Barreda et al.2011).

## **9. Objetivos**

### **9.1. Objetivo general**

Elaborar comprimidos matriciales de liberación prolongada de cafeína, mediante el uso de matriz polimérica HPMC, por el método de compactación directa

### **9.2. Objetivos específicos**

- Identificar los excipientes utilizados para realizar las formulaciones
- Describir el proceso de elaboración de tabletas de cafeína de liberación prolongada, mediante el uso de matriz polimérica HPMC K100M.
- Realizar el proceso de caracterización de las tabletas de cafeína, como son: resistencia a la ruptura (dureza), friabilidad.
- Realizar el perfil de disolución de las tabletas de cafeína, para comprobar si el porcentaje liberado corresponde a formas farmacéuticas de liberación prolongada.

## CAPÍTULO III. Materiales y métodos

Para la elaboración de las tabletas de cafeína como forma farmacéutica de liberación modificada, se empleó el método de compactación directa, utilizando como matriz polimérica HPMC k100 M (que se emplea como matriz hidrófila de liberación modificada).

### 1. Materiales

Los materiales utilizados fueron como materia prima cafeína, como excipientes para la formulación se trabajó con Lactosa monohidratada (Flow lac), Celulosa microcristalina, Aerosil (sílice coloidal), HPMC K100 M, PVP Kollidon 90 F y Estearato de magnesio.

#### 1.1. Perfil deseable en las tabletas de liberación modificada (forma, dureza)

Los atributos más importantes para las tabletas de liberación modificada con respecto a la forma y a la dureza se especifican en la tabla 6.

Tabla 6. Perfil deseable en las tabletas de liberación modificada.

<b>Color</b>	Blancas
<b>Forma</b>	Planas, Redondas, Biconvexas
<b>Dureza</b>	Entre 8 y 12 kp
<b>Textura</b>	Lisas
<b>Friabilidad</b>	>1%
<b>Diámetro</b>	10 mm

El diámetro y el espesor dependen de la matriz y de los punzones seleccionados para la compactación de los comprimidos (Flores, 2012)

### 2. Métodos o vía de fabricación

El método empleado para la fabricación de las tabletas, fue el de compactación directa.

La siguiente tabla contiene las cantidades utilizadas en la orden de producción de las tabletas de cafeína; así como, el porcentaje de cada excipiente; el lote total fue de 500 g y el peso total por tableta fue de 320 mg en F1 y 345 mg en F2.

**Tabla 7. Cantidad y porcentaje de excipientes utilizados en la formulación de las tabletas de cafeína F1 y F2**

<b>Ingrediente</b>	<b>F1 Cantidad Unitaria (mg)</b>	<b>F1 Cantidad por lote (g)</b>	<b>F1 Porcentaje %</b>	<b>F2 Cantidad Unitaria (mg)</b>	<b>F2 Cantidad por lote (g)</b>	<b>F2 Porcentaje %</b>
<b>Cafeína</b>	200	312.5	<b>62.5</b>	200	290	<b>58</b>
<b>Lactosa monohidratada</b>	20	31.25	<b>6.25</b>	15	21.7	<b>4.35</b>
<b>Celulosa microcristalina</b>	20	31.25	<b>6.25</b>	16.5	24	<b>4.79</b>
<b>Aerosil</b>	5	7.8	<b>1.56</b>	5	7.2	<b>1.45</b>
<b>HPMC K100</b>	60	93.75	<b>18.75</b>	100	144.9	<b>29</b>
<b>PVP ( Kollidon 90F)</b>	10	15.6	<b>3.12</b>	5	7.2	<b>1.45</b>
<b>Estearato de magnesio</b>	5	7.8	<b>1.56</b>	3.5	5	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>320.0</b>	<b>500</b>	<b>100</b>	<b>345.0</b>	<b>500</b>	<b>100</b>

### **2.1. Proceso de elaboración de tabletas de cafeína**

- a) Surtir y pesado de los componentes de la formulación.
- b) Tamizar con una malla del N°30 tanto excipiente como principio activo y depositar en una bolsa de polietileno para mezclarse.
- c) Una vez mezclados se depositan en la tolva de la tableteadora.
- d) Ajustar la dureza y la masa de las tabletas (pesar de 5 a 10 tabletas y medir su dureza en el durómetro Erweka TBH 220 TD Tablet Hardness Tester)

- e) Una vez hecho el ajuste de la masa, realizar la producción de forma automática.

## **2.2. Mezclado de excipientes F1 y F2 por lote**

El proceso de mezclado para la formulación F1 se realizó de la misma forma que en F2, solo se cambió la cantidad y porcentaje de los excipientes.

- a) Tamizar en conjunto con una malla N° 30, 290 g de cafeína y la mitad del total de Aerosil, 3.6 g, recibir en una bolsa de polietileno. Mezclar manualmente en la bolsa de polietileno durante 5 minutos. Esta constituye la mezcla 1.
- b) Tamizar por una malla N° 30, 144.9 g de HPMC K100 M y la mitad restante de Aerosil, 3.6 g, recibir en una bolsa de polietileno. Adicionar a la mezcla 1 del punto anterior y mezclar manualmente durante 5 minutos. Esta constituye la mezcla 2.
- c) Tamizar por separado con una malla N° 30, 21.7 g de Lactosa monohidratada Flow Lac, 24 g de Celulosa microcristalina y 7.2 g de PVP Kollidon 90 F, y colocarlos en una bolsa de polietileno. Adicionar esta mezcla obtenida, a la mezcla número 2 del punto anterior y mezclar manualmente durante 10 minutos. Esta constituye la mezcla número 3
- d) Finalmente, se adiciona a la mezcla 3, 5 g de estearato de magnesio, y mezclar por 5 minutos más.

## **3. Evaluación de la resistencia a la ruptura (dureza), de las tabletas**

Para la evaluación de la dureza, en las tabletas de cafeína, se empleó el durómetro marca Erweka TBH 220 TD Tablet Hardess Tester. El método realizado se empleó a partir de MGA 1051 "Resistencia a la ruptura"- Dureza. El ensayo se emplea para determinar la dureza de los comprimidos medida por la fuerza necesaria para producir la ruptura de los mismos. El aparato en donde se mide la dureza consta de dos brazos enfrentados uno con otro, uno de los cuales se mueve en dirección al otro. Las superficies de las platinas, donde se produce la ruptura, son planas, perpendiculares a la dirección del movimiento y mayores que la superficie de

contacto del comprimido. El procedimiento es el siguiente: colocar el comprimido de forma diametral entre las dos platinas y aumentar la presión hasta que se produzca la ruptura, realizar la medición en 10 comprimidos, eliminando los fragmentos y el polvo del comprimido antes de cada determinación.

### **3.1. Proceso de medición de dureza en tabletas de cafeína**

- a) Pesar las tabletas por unidad, verificando que sea el peso correcto de cada una.
- b) Verificar que el equipo se encuentre limpio, posteriormente se procede a encenderlo y a programarlo para medir la dureza de cada tableta.
- c) Colocar la tableta en la platina y se procede a medir la dureza, accionando el durómetro (Erweka, TBH 220 TD )
- d) Limpiar la platina con la brocha, y evaluar cada una de las tabletas.
- e) Verificar y anotar los datos de la dureza obtenida y deseada; en este caso como son tabletas de liberación modificada, la especificación de la dureza de la tableta debe estar en un intervalo entre 8 y 12 Kp (Flores, 2012)

## **4. Friabilidad**

Para la evaluación de la friabilidad se tomó en cuenta lo establecido por la FEUM en el MGA 1041 "Friabilidad", que indica que la prueba se realiza a 25 rpm durante 4 minutos que equivale a 100 vueltas en el tambor; el tambor es de acrílico transparente provisto de una tapa desmontable, el cual se acopla en su centro al eje mecánico de un motor que controla la rotación del dispositivo, cuenta con un diámetro interno de 283 a 291 mm y una profundidad entre 36 a 40 mm y contiene en el interior un deflector u lamina curvada del mismo material, con forma de S. Para el procedimiento de la prueba los comprimidos se pesan; para comprimidos que pesen hasta 0,65 g cada uno, se toma una muestra de aproximadamente 6.5 g, para comprimidos que pesen más de 0,65 g, se toma una muestra de 10 unidades y se eliminan las partículas de polvo con la ayuda de aire o un cepillo blando.

Para la prueba de las tableas de cafeína se pesan y posteriormente se depositan en el fragilizador TEMSA para su análisis, se configuran a 25 rpm durante 5 minutos

(100 vueltas); una vez terminados los 4 minutos, se retiran del fragilizador TEMSA, se les quita el polvo a cada una y se vuelven a pesar.

#### **4.1. Proceso de medición de friabilidad en las tabletas de cafeína**

- a) Pesar 10 tabletas o lo equivalente a 6.5 g en la balanza analítica, eliminando las partículas de polvo con ayuda de un cepillo de cada una.
- b) Anotar el peso obtenido.
- c) Verificar que el friabilizador se encuentre limpio y colocar las tabletas en el tambor.
- d) Configurar el friabilizador a 25 rpm por 4 minutos (aproximadamente 100 vueltas).
- e) Retirar los comprimidos, después del tiempo configurado.
- f) Eliminar las partículas de polvo, con ayuda de un cepillo a cada una de las tabletas y volver a pesarlas.
- g) Anotar el peso final obtenido.
- h) Interpretar los resultados. (El resultado final no debe de ser mayor del 1%).

#### **5. Prueba de disolución**

La prueba se realizó de acuerdo a lo establecido en la FEUM en el apartado del MGA 0521 "Liberación controlada", método B.

Para la prueba preliminar en la evaluación en medio ácido; el medio empleado, fue una solución de ácido clorhídrico HCl 0.1 N, en F1 se utilizó 1 tableta de cafeína, se depositó en un vaso, de 25 mL, se le adicionó 5 mL de solución y se evaluó durante una hora 1, para F2 se depositó 1 tableta de cafeína en 2 vasos diferentes de precipitados de 25 mL, a cada vaso se le agregaron 5 mL de la solución y se evaluó durante 1 hora.

Para la prueba de disolución en solución amortiguadora, se utilizó el aparato 2 (aparato con paleta) del equipo disolutor vankel vk 7000, se programó a temperatura de 37 °C y a 75 rpm durante 4 horas. Se tomaron muestras de los 6 vasos empleados en el disolutor a diferentes tiempos y se hicieron diluciones; se tomó 1

mL de cada muestra y se llevó a 50 mL en un matraz aforado con amortiguador de fosfato pH 6.8. Las absorbencias de las muestras fueron medidas en el espectrofotómetro Shimadzu UV-120. El medio de disolución empleado fue Amortiguador de Fosfato pH 6.8 que previamente se desgasificó a temperatura de 45 °C.

### **5.1. Proceso de disolución tabletas de cafeína en disolutor Vankel vk 7000.**

#### **5.1.1. Proceso de disolución y toma de muestras**

- a) Verificar que la temperatura en el disolutor se encuentre en 37 °C
- b) Depositar el medio de disolución amortiguador de fosfatos pH 6.8", previamente desgasificado en los vasos para la disolución.
- c) Verificar que el medio de disolución "amortiguador de fosfatos pH 6.8", se encuentre a temperatura de 37 °C.
- d) Depositar las tabletas de cafeína en cada uno de los 6 vasos, en el medio de disolución. "amortiguador de fosfatos pH 6.8 "
- e) Bajar las paletas del disolutor a una altura aproximada de 1.5 cm de distancia de las tabletas.
- f) Tapar los vasos, con las tapas de acrílico.
- g) Accionar el disolutor, que previamente se configuró a temperatura de 37 °C y a 75 rpm.
- h) Tomar muestras en cada determinado tiempo.

#### **5.1.2. Toma de muestras**

Para la toma de muestras se utilizan jeringas de 5 mL y mangueras adaptadas. Las muestras se tomaron a cada cierto tiempo (cada 15 min durante 1 hora, después cada 30 min por 1 hora y por ultimo cada 1 hora por 2 horas).Cada volumen de muestras fueron respuestas con el mismo volumen de medio.

- a) Tomar la muestra de los 6 vasos (aproximadamente 5 mL) en cada tiempo establecido, cada vaso debe de tener su jeringa específica.
- b) Depositar la muestra en tubos de ensaye, que previamente han sido etiquetados.



- c) Una vez obtenidas las muestras, fue necesario realizar diluciones para que estuviera en el intervalo de linealidad previamente calculado, se diluyó 1 mL de la muestra en 50 mL del medio fresco.
- d) Realizar los cálculos para la obtención del porcentaje de fármaco liberado en cada vaso a los diferentes tiempos establecidos.

## CAPÍTULO IV. Resultados

### 1. Características organolépticas

Se realizaron dos formulaciones diferentes (F1 y F2), el tamaño del lote para ambas formulaciones fue de 500 g.

En la primera formulación (F1) se obtuvieron tabletas de cafeína con las características que se pretendía alcanzar, es decir, blancas brillosas, planas, sin poros con dureza promedio de 9.68 kp, es decir en un intervalo de 8-12 kp y con una masa promedio de 321mg. Para la segunda formulación (F2) se obtuvieron tabletas de cafeína con las características deseadas; resistentes a la fractura, la dureza promedio fue de 9.5 kp, se mantuvo en un intervalo entre 8-12 kp, y el peso se modificó, obteniendo tabletas promedio de 345.19 mg.

En la tabla 8 se sintetizan estas características antes mencionadas.

**Tabla 8. Características organolépticas de tabletas de cafeína F1 y F2**

	Formulación (F1)	Formulación (F2)
<b>Color</b>	Blancas y brillosas.	Blancas y brillosas.
<b>Forma</b>	Plana sin poros,	Plana sin poros
<b>Peso</b>	Entre 320-323 mg	Entre 345-348 mg
<b>Diámetro</b>	10 mm	10 mm
<b>Textura</b>	Lisas	Lisas



**Figura 4. Tablet de cafeína F1 (izquierda), F2 (derecha)**

En ambas formulaciones se obtuvieron los resultados esperados, respecto a las características organolépticas (color blanco, forma plana sin poros, textura lisa.).

## 2. Tabletas obtenidas a partir de compactación directa

Para F1, utilizando los excipientes descritos, se obtuvieron tabletas de cafeína blancas, lisas, planas y con una dureza promedio de 9.68 kp, en un intervalo de entre 8 y 12 Kp. Con respecto a F2 se modificó el porcentaje de los excipientes (lactosa flow lac, celulosa microcristalina, PVP Kollidon F90, HPMC K 100M, estearato de magnesio); con la finalidad de mejorar sus características organolépticas, y de disminuir su disolución para controlar la liberación del principio activo, así como, su capacidad de resistir el medio amortiguador en el que se realizó la prueba de disolución; es decir que, su efecto de liberación fuese prolongado.

En la tabla 9 se muestran las cantidades de excipientes, así como el porcentaje de cada una de las formulaciones, y se observa el cambio de cantidad entre la primera y segunda formulación.

**Tabla 9. Comparación entre la primera formulación y la segunda formulación**

Primera formulación (F1)			Segunda formulación (F2)		
Ingrediente	Cantidad unitaria (mg)	Porcentaje	Ingrediente	Cantidad unitaria (mg)	Porcentaje
Cafeína	200	62.5%	Cafeína	200	58%
Lactosa monohidratada (Flow lac)	20	6.25%	Lactosa monohidratada (flow lac)	15	4.35%
Celulosa microcristalina	20	6.25%	Celulosa microcristalina	16.5	4.79%
Aerosil	5	1.56%	Aerosil	5	1.45%
HPMC K100 M	60	18.75%	HPMC K100 M	100	29%
PVP (kollidon 90 F)	10	3.12%	PVP (Kollidon 90 F)	5	1.45%
Estearato de magnesio	5	1.56%	Estearato de magnesio	3.5	1%
<b>Total</b>	<b>320</b>	<b>100%</b>	<b>Total</b>	<b>345</b>	<b>100</b>

Con la segunda formulación (F2) obtenida y aumentando la cantidad de matriz polimérica HPMC K100 M a un 29% y reduciendo excipientes (PVP, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y lactosa monohidratada), se pretendía mejorar las características de las tabletas, para realizar de una forma efectiva todos los procesos de caracterización; es decir la prueba de dureza; prueba de friabilidad y prueba del perfil de disolución.

### 3. Dureza y friabilidad

Para la evaluación de la dureza de las tabletas de cafeína, se siguió el método que menciona la FEUM; se pesaron la cantidad de 10 tabletas y se evaluaron en el durómetro Erweka TBH 220 TD Tablet Hardness Tester.

Se obtuvo un promedio de dureza en F1 de 9 kp y en F2 de 9 kp y una desviación estándar en F1 de 0.57 y en F2 de 0.78.

En la tabla 10 se muestran los resultados de la dureza en ambas formulaciones.

**Tabla 10. Dureza F1 y F2**

Dureza	
Formulación (F1)	Formulación (F2)
Promedio 9kp	Promedio 9.68
Desviación estándar 0.57	Desviación estándar 0.78

La prueba de friabilidad se realizó conforme se menciona en la FEUM, para las pruebas F1 y F2 se pesó lo equivalente a 6.5 g (aproximadamente 19 tabletas de cafeína), se depositaron en el friabilizador a 25 rpm durante 4 minutos (lo equivalente a 100 vueltas).

El peso inicial de F1 fue de 6.6145 g y el peso final de 6.5854 g, realizando los cálculos y de acuerdo a la fórmula del % de friabilidad, se obtuvo el valor de

0.4399%; es decir, la pérdida de peso es menor del 1%, por lo tanto, se considera un valor aceptable

El peso inicial de F2 fue de 6.5069g y el peso final de 6.4867g, realizando los cálculos y de acuerdo a la fórmula del % de friabilidad, se obtuvo el valor de 0.3104 %, es decir la pérdida de peso es menor del 1 %, por lo que se considera aceptable.

En la tabla 11 se muestra el resultado de la prueba de friabilidad de F1 y F2

**Tabla 11. Friabilidad F1 y F2**

Friabilidad F1		Friabilidad F2	
0.44 %	Menor del 1%	<b>0.3104 %</b>	Menor del 1%

#### **4. Perfil de disolución**

##### **4.1. Fase ácida**

Para la evaluación del perfil de disolución se toman en cuenta solamente los valores de la formulación F2, en donde se realizó el cambio del porcentaje de los excipientes.

Durante la prueba preliminar, la formulación F2, resistió el medio ácido (HCl 0.1 N), durante 1 hora que se evaluó y observo esta prueba, las tabletas se adhirieron al vaso, se hincharon, permanecieron completas conservando su forma, no se desintegraron y no se observa liberación del principio activo.

En la tabla 12 se describen las características observadas de las tabletas F2 a cada tiempo

**Tabla 12. Características de disolución F2 en medio ácido**

	<b>Prueba 1</b>	<b>Prueba 2</b>
5 min	Permanece completa la tableta.	Permanece completa la tableta.
15 min	La tableta se adhirió a la superficie y permanece completa.	La tableta se adhirió a la superficie y permanece completa.
20 min	Se mantiene completa la tableta y permanece adherida.	Se mantiene completa la tableta y permanece adherida.
30 min	Se comienza a hinchar, se perciben grumos dentro de la tableta y permanece completa.	Se comienza a hinchar, se perciben grumos dentro de la tableta y permanece completa.
40 min	Aumento de tamaño, se percibe una película transparente en la superficie, aumento un poco más su tamaño.	Aumento de tamaño, se percibe una película transparente en la superficie, aumento un poco más su tamaño.
60 min	Permanece adherida al vaso, esta hinchada, se percibe la película transparente, y permanece completa	Permanece adherida al vaso, esta hinchada, se percibe la película transparente, y permanece completa

En ambas formulaciones, las tabletas, se hincharon y se adhirieron al vaso, pero no se observó ninguna desintegración de las mismas durante este proceso.

#### **4.2. Fase de solución amortiguadora**

En esta prueba con amortiguador de fosfatos pH 6.8, las tabletas al comienzo permanecieron adheridas en el vaso; sin embargo, a los 15 minutos comenzaron a desintegrarse, en ese tiempo el porcentaje promedio de liberación calculado, se encontraba entre el 90 y 97%; por lo tanto, la prueba se decidió parar en ese tiempo.

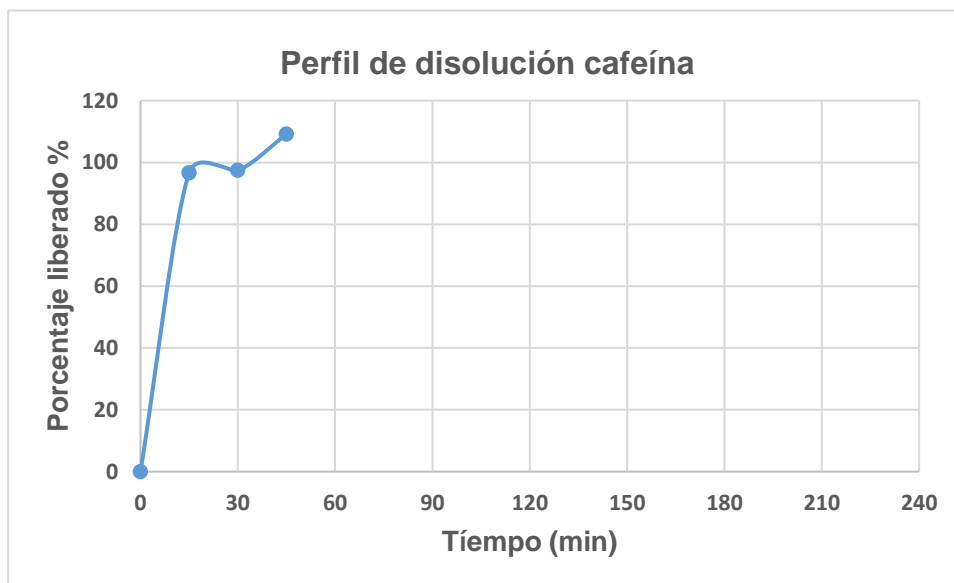
En la tabla 13 se muestra el porcentaje calculado en los diferentes tiempos establecidos.

**Tabla 13. Tiempos y porcentajes de liberación en solución amortiguadora**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Porcentaje liberado %</b>
<b>0</b>	<b>0 %</b>
<b>15</b>	<b>96.7 %</b>
<b>30</b>	<b>97.4 %</b>

Como se muestra en la tabla el porcentaje liberado a los 15 minutos es del 96.7 % y a los 30 minutos es del 97.4 %, prácticamente ya se encontraba liberado la mayor parte del principio activo a los 30 minutos, por lo que, los valores después de ese tiempo son despreciados; ya no se tomaron en cuenta.

En la siguiente grafica se muestra el porcentaje liberado de las tabletas de cafeína a los diferentes tiempos establecidos.



**Gráfica 1. Perfil de disolución cafeína**

Como se observa en la gráfica; a partir de los 15 minutos ya se liberó la mayoría del principio activo (96.7%), m/m a los 30 minutos se libera un poco más (97.4 %) m/m y a los 45 minutos ya se liberó por completo el principio activo.

## **CAPÍTULO V. Discusión**

El proceso de compactación directa como señala Córdoba (2012), presenta ventajas frente al proceso de granulación húmeda, la cual emplea un mayor tiempo de manufactura y mayor número de equipos, lo que conlleva a un menor rendimiento. En esta investigación se utilizó este proceso de compactación directa para la elaboración de las tabletas de cafeína como forma farmacéutica de liberación modificada; obteniendo tabletas con características organolépticas favorables; es decir, de color blanco y brillante, de forma plana y sin poros y de textura lisa.

La elección correcta de los excipientes para la formulación es importante; se deben de tomar en cuenta sus características fisicoquímicas, ya que con una variación de alguno de estos puede afectar en la formulación, de la misma forma; es importante tomar en cuenta la interacción con el principio activo. Es de vital importancia conocer las características del principio activo, para identificar si este activo es factible para el desarrollo de una formulación de liberación modificada; Thombe (2005) menciona que, se deben de tener en cuenta factores fisicoquímicos, biofarmacéuticos, farmacocinéticos y metabólicos.

Al inicio de esta investigación se realizó una sola formulación (F1), la cafeína se empleó como principio activo en un porcentaje del 62.5%, este principio activo cuenta con buen flujo, solubilidad alta y buena distribución, y por lo tanto se puede utilizar en sistemas matriciales; Li et al. (2005) nos menciona que se deben de tomar varios criterios en la elección del fármaco por utilizar para incorporarlo al sistema matricial, uno de los factores más importantes es su solubilidad, ya que la difusión depende de la solubilidad del principio activo. De acuerdo con las características mencionadas de la cafeína como principio activo se eligen los excipientes, como señala Arias (1999), los más utilizados son diluyentes como la lactosa, aglutinantes como la celulosa, matrices poliméricas para la liberación prolongada como el HPMC, entre otros. Para realizar las tabletas de liberación modificada de cafeína, se utiliza lactosa Flow lac en porcentaje de 6.25% m/m (20 mg), celulosa microcristalina en porcentaje de 6.25% m/m (20 mg), Aerosil (sílice coloidal) en porcentaje de 1.56%



m/m (5 mg), PVP Kollidon 90F en porcentaje de 3.12% m/m (10 mg), estearato de magnesio en porcentaje de 1.56% m/m (5 mg) y como matriz polimérica se utilizó HPMC K 100M en porcentaje de 18.75% m/m (60 mg); como característica, esta matriz presenta una gran viscosidad; Fernández (2013) nos explica que, la letra K de la matriz indica el grado de sustitución del polímero, es decir la cantidad de grupos sustituyentes en las unidades de glucosa anhidra de la celulosa, el número siguiente a la letra inicial identifica el grado de viscosidad en mili Pascal por segundo (MPa\*s), medido al 2% en agua a 20 °C., la letra M que sigue al número, indica que debe ser multiplicado por 1000. Por lo tanto, la matriz HPMC K100M indica que la viscosidad aparente en una dispersión acuosa al 2% a 20 °C es de 100,000 mPa\*s. Por lo cual se decidió utilizar esta matriz de gran viscosidad para así poder retardar y regular la liberación del principio activo, ya que como menciona Nyamweya (2021), las matrices de HPMC de mayor peso molecular forman geles más fuertes y son más resistentes a los cambios en las velocidades de agitación de los medios.

Una vez que se obtuvieron las tabletas (F1) por el método de compactación directa con los excipientes mencionados anteriormente, se procedió a realizar su caracterización; respecto a la prueba de dureza (resistencia a la ruptura) se obtuvo un valor promedio de 9 kp, este valor es bueno, ya que la dureza de las tabletas de liberación modificada se encuentra en un intervalo entre 8 y 12 kp (Flores, 2012), si es menor de 8 kp la tableta se desintegraría fácilmente aumentando la velocidad de disolución y si es mayor de 12 kp, no se fragmentaría, de modo que, comprometería la liberación del principio activo. Para la prueba de friabilidad el valor obtenido fue de 0.44% que se considera un valor aceptable, para su apropiada manipulación y transportación, que debe ser menor del 1% (FEUM 12va ed.). Por lo tanto tomando en cuenta el valor de 9 kp, que se encuentra entre 8 y 12 kp, permitirá que la tableta se mantenga íntegra, permitiendo la liberación apropiada del principio activo en el momento que se incorpore el medio.

Para la caracterización del perfil de disolución en F1, el medio ácido empleado, fue HCl 0.1 N (FEUM 12va ed.) la prueba preliminar se realizó en un vaso de precipitados, para evaluar la integridad de la tableta, al paso de una hora

permaneció adherida al vaso, mantuvo su forma completa, no se desintegró, se hinchó y se formó el gel en la superficie. Posteriormente se realizó la prueba con amortiguador en medio de fosfatos pH 6.8, la tableta una vez depositada en el disolutor, casi inmediatamente comenzó a desintegrarse, no permaneció adherida, se disolvió por completo.

A pesar de haber obtenido tabletas, con las características organolépticas favorables; es decir con forma plana sin poros, de color blancas y brillosas y con un peso promedio de 320-323 mg y con resultados esperados en la pruebas de caracterización de dureza, con un valor promedio de 9 kp y de friabilidad con un valor de 0.44%; menor al 1%, la prueba del perfil de disolución; indica, que las tabletas de cafeína no cumplen con las características de una tableta de liberación modificada, porque se disuelve rápidamente, casi inmediatamente al contacto con el medio. Por lo tanto esta formulación fue descartada por que no generó un sistema matricial de liberación modificada; es por eso, que se decidió hacer una nueva formulación (F2) cambiando la cantidad y el porcentaje de los excipientes por utilizar, con el objetivo de retrasar la velocidad de liberación de la cafeína.

Por lo tanto esta segunda formulación (F2), además de la cafeína, se emplearon los mismos excipientes que en la formulación F1, pero modificando el porcentaje de cada uno, lactosa Flow lac en porcentaje de 4.35% m/m, celulosa microcristalina en porcentaje de 4.79%, Aerosil (sílice coloidal) en porcentaje de 1.45% m/m, PVP Kollidon 90 F en porcentaje de 1.45 % m/m, estearato de magnesio en porcentaje de 1% m/m y como matriz polimérica HPMC K 100M en porcentaje de 29% m/m.

La lactosa Flow lac se disminuyó con la finalidad de reducir la liberación del principio activo; ya que, a pesar de ser un buen diluyente que tiene una función de relleno e incrementa el volumen del polvo por compactar (Hernández,2014), al ser muy hidrosoluble, en contacto con el medio propicia una liberación más rápida del principio activo, generando poros por donde entra el medio y esto hace que el principio activo se disuelva y se libere más rápido; por lo tanto, no permite que se genere el gel de la matriz polimérica; es por esta razón que este diluyente se disminuyó de 6.25% m/m (F1) a 4.35% m/m en (F2).

Por otra parte, la celulosa microcristalina también se disminuyó de 6.25% m/m (F1) a 4.79% m/m en (F2), con la finalidad de reducir la disgregación de la tableta; ya que, la celulosa funciona como disgregante y propicia la desintegración de la tableta al generar poros por donde ingresa el medio y por lo tanto, aumenta la velocidad de disolución del principio activo (Lozano et al. 2012).

A su vez el PVP Kollidon 90 F, se disminuyó, con el propósito de reducir la liberación del principio activo; pues aún, cuando el PVP funciona como aglutinante, también funciona como disgregante, lo que propicia que las tabletas comiencen a desintegrarse; por lo tanto este aglutinante, se disminuyó de un 3.12% m/m (F1) a 1.45% m/m (F2).

Por otro lado, el incremento de la matriz polimérica HPCM K100M se realizó con intención de retardar y regular la liberación del principio activo, como mencionan Li et al.(2010), para obtener una formulación óptima y que la matriz polimérica cumpla con su función de liberar el principio activo de forma controlada, se debe utilizar concentraciones altas de polímero entre un 30 y 40%; además, porcentajes altos de polímero dan como resultado la formación de un gel fuerte; en contraposición, a niveles bajos de polímero el gel no se forma rápidamente; y por lo tanto se propicia la liberación del principio activo, a medida que aumenta el contenido de HPMC, la capa de difusión del gel se vuelve más fuerte y resiste la difusión y la erosión. Por lo tanto, se incrementó el porcentaje de la matriz polimérica HPMC k100 M de un 18.75% m/m (F1) a 29% m/m (F2).

Las tabletas de F2 se obtuvieron por el mismo método de compactación directa que en (F1), los valores obtenidos en las pruebas de caracterización; respecto a la prueba de la dureza, se obtuvo un valor promedio de 9.5 kp; como se mencionó con F1 este valor es bueno; por que la dureza de las tabletas de liberación modificada se encuentran en un intervalo entre 8 y 12 kp (Flores, 2012), si es menor de 8 kp la tableta se desintegraría fácilmente y si es mayor de 12 kp comprometería la liberación del principio activo Para la prueba de friabilidad el valor obtenido fue de 0.31% que se considera un valor aceptable, para su propia manipulación y transportación, que debe ser menor del 1% (FEUM 12va ed.).

Con respecto a la caracterización del perfil de disolución en las tabletas de la formulación F2, el medio ácido empleado, fue HCl 0.1 N (FEUM 12av ed.) la prueba preliminar se realizó por duplicado (es decir se tomaron dos tabletas diferentes de la misma formulación), en un vaso de precipitados, para evaluar la integridad de la tableta. Al inicio de la prueba las tabletas se adhirieron al vaso, permanecieron completas, y después de 30 minutos incrementaron en el tamaño, se hincharon y se formó el gel característico alrededor de las tabletas, el porcentaje de liberación de la cafeína después de la hora fue de 6.54%, y al paso de dos horas de 9.8%; por lo cual, el valor obtenido no es mayor del 10 %, es decir que, la matriz de HPMC K 100M resistió el medio ácido HCl 0.1 N. Por lo tanto, con estos resultados de la prueba preliminar que se decidió realizar la disolución con amortiguador en medio de fosfatos pH 6.8.

Para la prueba de disolución con amortiguador en medio de fosfatos pH 6.8; aun con los cambios en porcentajes de los excipientes mencionados en el párrafo anterior, la disolución de las tabletas fue muy rápida, pues a los 15 minutos comenzaron a desintegrarse y el porcentaje de liberación en ese tiempo fue promedio de (96.68%) m/m; por lo tanto este valor obtenido, no cumple con lo que se indica, que para que se considere como una forma farmacéutica de liberación prolongada el promedio de las unidades no debe de ser máximo el 10% liberado del principio activo. (FEUM 12 va ed.)

Este fenómeno de liberación inmediata, podría atribuirse a algunos excipientes como la lactosa que a pesar de que es un buen diluyente, es altamente soluble, lo que favorece la penetración del medio en la matriz, generando poros que permiten una degradación más rápida de la tableta y liberación del principio activo, y por lo tanto, no permite que se forme el gel para proporcionar una liberación controlada; es importante que se forme el gel de la matriz, para evitar que la disolución del principio activo ocurra inmediatamente. Li et al. (2010). menciona que los 5 minutos iniciales de contacto de la matriz con fluidos acuosos, es el momento más importante para que se forme la estructura del gel, después del cual si la estructura no se ha formado, la matriz puede erosionarse demasiado rápido evitando

proporcionar una liberación controlada, por lo que se podría decir que al contacto con el medio la disolución de la lactosa fue más rápida y no permitió que se formara el gel de la matriz polimérica de HPMC K100 M, propiciando así la desintegración de la tableta y la liberación del principio activo

Otro aspecto importante en la liberación inmediata de la tableta, tiene que ver con la solubilidad del fármaco, la cafeína es muy soluble, por lo que una vez entrando el medio por los poros y en contacto con el principio activo se favorece la disolución rápida de la tableta, como menciona Conte et al. (1996), la solubilidad alta o baja del fármaco, afectan las características del gel y la liberación del fármaco, los fármacos altamente solubles actúan como formadores de poros con la formación de microcavidades y hacen que la estructura del gel sea más porosa y más débil lo que conduce a mayores porcentajes de liberación del fármaco.

Por lo que se sugiere en trabajos futuros, aumentar el porcentaje de la matriz polimérica HPMC K100M hasta en un 40% y disminuir el uso de la lactosa Flow lac, y de celulosa microcristalina a un porcentaje en donde las demás características fisicoquímicas no sean afectadas.

Es importante señalar que en otros estudios han utilizado HPMC para la realización de tabletas de liberación prolongada, por ejemplo en el estudio de Raju et al. (2010), se utiliza HPMC K 100M como matriz polimérica para la liberación de lamivudina, en este estudio se utilizan excipientes similares como la celulosa microcristalina, estearato de magnesio y Avicel, y se cambian otros como la lactosa Flow lac por Pharmatose DCL 21, la prueba de disolución se realiza de forma similar, en donde se obtienen buenos resultados de liberación del principio activo; es decir ocurre una liberación prolongada del principio activo.

Blagovea et al. (2010), utiliza también HPMC K 100M como matriz polimérica, en un porcentaje del 40%, y como principio activo se utiliza trimetazidina, que como menciona es altamente soluble en medios acuosos, los resultados demuestran que el uso de esta matriz HPMC K 100M es capaz de prolongar la liberación del fármaco hasta 12 horas.

Por otro lado, se recomienda realizar una mezcla de matrices de alta y baja viscosidad ya que, en algunas otras referencias, se señala que el uso de una mezcla entre matrices de alta y baja viscosidad, favorece el tiempo prolongado de la liberación del principio activo, por ejemplo Fernández (2013) señala que la mezcla entre una matriz HPMC K100 M y HPMC K4M; teniendo HPMC K100 M en mayor proporción favorece el tiempo prolongado de la liberación del principio activo.

## **CAPÍTULO VI. Conclusiones**

Es de vital importancia conocer las características fisicoquímicas del principio activo, como son su solubilidad, lipofilidad, hidrofilidad, tamaño de partícula, entre otras, para poder saber si este, puede ser incorporado a un sistema matricial y ser utilizado como forma farmacéutica de liberación modificada

El uso de matrices poliméricas como el HPMC, son de gran ayuda, ya que retardan y regulan la liberación del principio activo mediante el proceso que sigue las leyes de difusión; sin embargo, se concluye que, es importante saber elegir una matriz que sea la indicada para el principio activo a utilizar; es decir, que cuente con una viscosidad y con peso molecular adecuado, y que, en mezcla con los demás excipientes, se produzcan formas farmacéuticas de liberación modificada.

Con respecto a los demás excipientes; lactosa Flow lac, celulosa microcristalina. PVP kollidon 90 F, estearato de magnesio y Aerosil, debido a los resultados obtenidos en esta investigación, se concluye que es importante saber seleccionarlos, así como, el porcentaje a utilizar de cada uno, para obtener una formulación óptima y mejorar las características organolépticas y fisicoquímicas del principio activo; por lo tanto, se proponen realizar más formulaciones cambiando el porcentaje de los excipientes o bien utilizar otros alternos, hasta lograr obtener las tabletas de cafeína de liberación prolongada; por otro lado, se debe de tener mucha precaución al realizar el proceso de compactación; así como, en la forma y el tiempo en que se realiza el mezclado entre los excipientes y el principio activo, esto para garantizar que se encuentren distribuidos homogéneamente.

Tanto la prueba F1 como F2 con respecto a los valores de dureza y friabilidad cumplen con los objetivos propuestos; es decir, la dureza en ambas formulaciones se encontró entre los valores establecidos, en F1 promedio de 9 kp y en F2 de 9.68, es decir, en un intervalo entre 8-12 kp como menciona Flores (2012) y el valor de friabilidad no es más del 1%.

Sin embargo a pesar de tener estas características de dureza y friabilidad, así como las características organolépticas mencionadas, en lo que respecta al perfil de disolución para evaluar la liberación del principio activo, se concluye que con la

formulación propuesta; es decir, con la cantidad y porcentaje de excipientes establecidos, no se obtuvieron tabletas de cafeína como forma farmacéutica de liberación prologada, ya que la tableta a pesar de resistir el medio ácido HCl 0.1 N, liberándose 9.8%, es decir menos del 10%, comenzó a desintegrar muy rápido en medio de fosfatos pH 6.8 y; por lo tanto, se determina que en un tiempo de 15 a 30 minutos ya se había liberado el promedio de 96.68% m/m del principio activo. Lo que se propone para próximos estudios de formulación, es el aumento en el porcentaje de la matriz polimérica HPMC hasta un 40%, o elaborar una mezcla entre matrices de baja y alta viscosidad, así como la disminución o cambio de excipientes, que puedan favorecer con la liberación prolongada del principio activo.



## Referencias

- Avinash G. (2005) Thombre, Assessment of the feasibility of oral controlled release in an exploratory development setting, *Drug Discovery Today*, Volume 10, Issue 17, 2005, Pages 1159-1166,
- Barata Coelho P., Santos D. (2012). *Manual de tecnología farmacéutica*: Elsevier.
- Barreda Roberto, Molina Luis, Reyes Haro, Chris Alford, Joris C, (2011), State of the art regarding caffeine's effects and its safety profile in food and beverages, *Revista Medica del Hospital General de México*.: Elsevier
- Blagoeva Rumiana, Michailova Victoria, Titeva Stefka, Assen, Nedev. (2010). Experimental and numerical analysis of trimetazidine hydrochloride from 2D HPMC carriers. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des sciences*. 63. 753.
- Chi L Li, Luigi G Martini, James L Ford, Matthew Roberts, (2010), The use of hypromellose in oral drug delivery, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Volume 57, Issue 5, May 2005, Pages 533–546, <https://doi.org/10.1211/0022357055957>
- Córdoba M. Comprimidos. En: Lozano C, Córdoba D, Córdoba M. *Manual de Tecnología Farmacéutica*. 1ª ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2012. p. 293 – 309.
- Conte, U., Maggi, L. (1996) Modulation of the dissolution profiles from Geomatrix 1 multilayer matrix tablets containing drugs of different solubility. *Biomaterials* 17:889–896
- Cristina Maderuelo, Aránzazu Zarzuelo, José M. Lanao, (2011). Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices, *Journal of Controlled Release*, Volume 154, Issue 1, 2011, Pages 2-19,
- *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM* (2011) 12ª edición. Volumen II pág. 2534. México
- Flores Silva G. (2012). Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico a partir de una matriz hidrofílica, [Tesis Licenciatura, Facultad de ciencias químicas] Universidad de Nuevo León.
- García Álvarez, Pardo Lozano, R., Y., Barral Tafalla, D., & Farré Albaladejo, M. (2007). Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Adicciones*, 19(3), 225-238.
- Honorato, J. (2010). Fármacos y diálisis. *Diálisis y Trasplante*. <https://doi.org/10.1016/j.dialis.2009.12.001>

- Le, J. (2023, 20 mayo). *Absorción de los fármacos*. Manual MSD versión para profesionales. [https://www.msmanuals.com/esmx/professional/farmacolog%C3%A Da-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/absorci%C3%B3n-de-los-f%C3%A1rmacos#v43449644\\_es](https://www.msmanuals.com/esmx/professional/farmacolog%C3%A Da-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/absorci%C3%B3n-de-los-f%C3%A1rmacos#v43449644_es)
- Li, C. K., Martini, L. G., Ford, J. D., & Roberts, M. J. (2010). The use of hypromellose in oral drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57(5), 533-546. <https://doi.org/10.1211/0022357055957>
- Lozano M., Córdoba D. y Córdoba, M. (2012). Manual de tecnología farmacéutica (pp. 156-159): Elsevier.
- Lledó (2019). Control de Calidad de comprimidos genéricos. [Tesis grado de Farmacia, facultad de Farmacia] Universitat Miguel Hernández.
- Mateu López, L., y Herrera Llópiz, A. (2007). Fracturar tabletas de liberación modificada: ¿una práctica adecuada? *Revista Cubana de Farmacia*, 41(1). <https://cutt.ly/cOc9i7V>
- Navarra (2005). Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros ¿Nos aportan algo en la práctica clínica? *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*, 13(1), 1-9. <https://cutt.ly/0Oc7KdU>
- Nyamweya, N.N. (2021) Applications of polymer blends in drug delivery. *Futur J Pharm Sci* 7, 18 (2021). <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00167-2>
- Pertuso S, Navarro G, Cabral P. (2007) Matrices hidrofílicas como agentes moduladores de liberación de fármacos. *Salud Mil [Internet]*. 30 de diciembre ;29(1):9-17. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/244>
- Quesada Mora, S. Manual de experimentos de Laboratorio para Bioquímica. San Jose. (2007): EUNED
- Raju, P & Katakam, Prakash & Tadikonda, Rama & Reddy, BCS & Sreenivasuluand, V & Narasu, M. (2010). Effect of Tablet Surface Area and Surface Area/Volume on Drug Release from Lamivudine Extended Release Matrix Tablets. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotech.* 3. 872-876. 10.37285/ijpsn.2010.3.1.11.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn, M.E. (2009) Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition, Pharmaceutical Press, 506-509.
- Sáez V, Hérnález E, Angulo Sanz L (2004). Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales poliméricos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. Vol. 5(1), Hidrogeles y Fármacos.

- Santos D., Barata Coelho P. (2012). Manual de tecnología farmacéutica: Elsevier.
- Rodríguez-Saavedra, Lennin, Cruz-Aranda, Luis, Cruz-Julca, Claudia, & Alva-Plasencia, Pedro. (2021). Calidad biofarmacéutica e intercambiabilidad de medicamentos. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 62(3), 315-327. Epub 27 de septiembre de 2021. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v62i3.15917>

## **Anexos**

### **Descripción de excipientes utilizados en la formulación**

Entre los excipientes más utilizados ampliamente se encuentran la lactosa, la celulosa, así como, matrices poliméricas de liberación prolongada como el HPMC; estas matrices pueden ser lipófilas e hidrófilas, el PVP y como deslizante el Estearato de Magnesio.

#### **Lactosa monohidratada Flow lac**

Se conoce también como lactosa secada por aspersion, es un excipiente utilizado para compactación directa, aproximadamente más del 20 % de los fármacos, utilizan la lactosa como base, es altamente soluble. Se obtiene secando por aspersion una suspensión de cristales de mono hidrato de  $\alpha$ -lactosa, como partículas primarias, en una solución saturada de lactosa. Con este proceso se obtienen partículas esféricas estrechas, mejorando así las propiedades de flujo (Villafuerte, 2011).

#### **Celulosa microcristalina**

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), define a la celulosa microcristalina como; celulosa purificada, parcialmente despolimerizada, en forma de polvo fino blanco, con partículas no fibrosas que fluyen libremente (FEUM, 2020).

Es utilizada ampliamente en la compactación directa debido a la fluidez del polvo, es un buen aglutinante para las tabletas, es muy estable y tiene una buena capacidad para absorber agua (Arce et al. 2008). Además, se utiliza como diluyente y auxiliar en la fabricación de tabletas, cumpliendo funciones de aumento de la compresibilidad, compactabilidad y de mejora en la desintegración (Villafuerte, 2011).

### **Aerosil (sílice coloidal)**

Funciona como adsorbente, antiaglomerante, deslizante, estabilizador de emulsión, agente suspensor, desintegrante en tabletas, estabilizador térmico, como agente que aumenta la viscosidad. Tiene un tamaño de partícula pequeño, de aproximadamente 15 nm, lo que le otorgan características de buen flujo deseables, esta característica se aprovecha para mejorar las propiedades de flujo de los polvos secos, en varios procesos como relleno de tabletas y capsulas. (Rowe, et al. 2009).

Es utilizado en tabletas como agente granulante, deslizante y absorbente; como característica es que absorbe una gran cantidad de agua sin licuarse, es por eso que se utiliza para prevenir la obstrucción de flujo de polvos higroscópicos (Arce et al. 2008).

### **HPMC K100**

Es un polvo fibroso o granular de color blanco, inodoro e insípido La Hipromelosa se utiliza en formulaciones farmacéuticas orales, oftálmicas, nasales y tópicas. En productos orales se usa principalmente como aglutinante, como agente de recubrimiento de película y como matriz para uso en formulaciones de tabletas de liberación prologada. Se encuentra disponible en varios grados que varían en viscosidad y grado de sustitución; estos grados se pueden distinguir añadiendo un indicativo de la viscosidad aparente mPa.s. Se utilizan grados de alta viscosidad para retardar la liberación de fármacos de una matriz a niveles del 10-80% p/p en tabletas y capsulas (Rowe. et. al 2009).

### **(Kollidon 90 F)**

Se emplea principalmente como componente de formas de dosificación sólidas, para recubrimiento en procesos de granulación húmeda y en comprimidos. También se usa como agente dispersante, suspensor, y estabilizante de soluciones y suspensiones. Se utiliza como aglutinante, diluyente para comprimidos, y agente de recubrimiento, al 0,5-5% (Gómez, 2018).

## **Estearato de Magnesio**

Sal que contiene dos equivalentes de estearato (el anión del ácido esteárico) y un catión magnesio ( $Mg^{2+}$ ). Es un polvo blanco fino que precipitado o molido presenta una baja densidad. Se utiliza como lubricante, previene que los ingredientes se peguen a los equipos de producción en la compactación de polvos químicos en comprimidos sólidos. Confiere a la formulación propiedades deslizantes y antiadherentes en una concentración del 0.25 al 2% del total de la mezcla. No se debe utilizar a una concentración mayor del 5%, ya que, retarda el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución de los comprimidos; forma una película en la superficie del comprimido (Torres, 2011).

## **Preparación de amortiguador fosfatos pH 6.8**

Para la preparación del amortiguador se emplearon sales de fosfato monobásico y difásico, se mezclaron y se midió el pH utilizando el potenciómetro marca Corning Pinnacle 530 pH meter W y se ajustó el pH a 6.8 con solución de Hidróxido de Sodio 2 N y con solución de ácido clorhídrico 2N.

## **Preparación de Amortiguador de Fosfato pH 6.8 (2 litros)**

- a) Pesar 39.5 g de fosfato mono sódico ( $H_2NaPO_4 \cdot H_2O$ ) y 16.2 g de fosfato di sódico ( $Na_2HPO_4$ ) en la balanza analítica.
- b) Mezclar las sales de fosfato en un vaso de precipitados de 1L en agua destilada, con ayuda de un agitador magnético.
- c) Medir el pH obtenido de la mezcla en el potenciómetro Corning Pinnacle 530 pH meter W.
- d) Ajustar el pH a 6.8, con solución de Hidróxido de Sodio 2 N o con solución de Ácido Clorhídrico 2N.
- e) Ajustado el pH a 6.8, llevar a volumen de 2 L en un matraz volumétrico de 2 L.
- f) Mezclar.

## **Armado y configuración del disolutor Vankel vK 7000.**

- a) Verificar que el disolutor se encuentre limpio y en buen estado.

- b) Armar el equipo; de acuerdo con el aparato a utilizar; en este caso, el aparato 2 “aparato de paletas”. Colocar las paletas en cada uno de los orificios superiores del disolutor.
- c) Llenar el baño de agua, hasta el volumen marcado.
- d) Colocar los vasos en el disolutor; en donde se depositará el medio para la disolución.
- e) Encender el equipo.
- f) Configurar la temperatura a 37 °C y las revoluciones a 75 rpm.

### **Configuración y uso de Espectrofotometro Shimadzu UV-1201.**

- a) Verificar que el equipo se encuentre limpio y en buen estado.
- b) Encender el equipo.
- c) Ajustar la longitud de onda a 273 nm
- d) Calibrar con el “blanco”; en este caso, amortiguador de fosfatos pH 6.8.
- e) Proceder a analizar las muestras en las celdas de cuarzo.
- f) Registrar los datos obtenidos.

### **Formula friabilidad**

Formula

$$\%Friabilidad = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

Pi= Peso inicial

Pf =Peso final