



Licenciatura Química Farmacéutica Biológica

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Servicio social

Elaboración de tabletas matriciales como forma farmacéutica de liberación prolongada, como propuesta de taller para los módulos VIII y XII de la licenciatura de QFB de la UAM-Xochimilco

Melina Santillán Villalobos

Profesores:

Dr. Abraham Faustino Vega

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón

Lugar de realización: Laboratorio N-106 Farmacia Molecular y Liberación Controlada y Planta Piloto de Formas Farmacéuticas Sólidas

Fecha de inicio:19/04/2022 Fecha de término:19/10/2022

Fecha de entrega:23 de junio 2023

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. OBJETIVOS.....	5
2.1. Objetivo general.....	5
2.2. Objetivos específicos.....	5
3. MARCO TEÓRICO	6
3.1. Matrices de HPMC.....	6
3.1.1. Historia.....	6
3.1.2. Química de Hidroxipropilmetilcelulosa	7
3.1.3. Generalidades	8
3.2. Excipientes y su funcionalidad	10
3.3. Métodos de obtención de comprimidos.....	11
3.3.1. Compresión directa	11
3.3.2. Granulación por vía húmeda.....	13
3.3.3. Granulación por vía seca	14
3.4. Propiedades reológicas.....	14
3.4.1. Ángulo de reposo.....	15
3.4.2. Fluidez del polvo	15
3.4.3. Tamaño de partícula	16
3.4.4. Tipo de deformación (elástica o plástica).....	16
3.5. Calidad por diseño.....	17
3.6. Fármacos que son incorporados a sistemas matriciales.....	18
3.7. Claritromicina.....	19
4. MATERIAL Y MÉTODOS	20
4.1. Material.....	20
4.2. Método para la fabricación	23
5. RESULTADOS	25
5.1. Prueba de aspecto	25
5.2. Friabilidad y dureza	26
5.4. Perfil de liberación	29
6. DISCUSIÓN.....	33
7. CONCLUSIONES.....	34
8. REFERENCIAS	36

9. ANEXOS..... 40

1. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos, las formas farmacéuticas de liberación prolongada permiten una reducción en la frecuencia de administración a diferencia de las formas farmacéuticas tradicionales o convencionales, de esta manera la velocidad de la liberación del fármaco y el tiempo se ve disminuido en el organismo (Domínguez, 2007).

Las formas farmacéuticas convencionales a diferencia de las de liberación prolongada tienen un mayor riesgo de una liberación de dosis alta del principio activo, como consecuencia pueden ocasionar efectos adversos ya que hay un riesgo de acumulación del principio activo en el organismo, mientras que las formas farmacéuticas de liberación prolongada hay una reducción de dosis y por lo tanto en la frecuencia de administración, de esta manera hay una disminución de los efectos adversos y de las fluctuaciones del fármaco en el torrente sanguíneo, es por ello que los sistemas matriciales se han implementado considerablemente para proporcionar una entrega prolongada de sustancias farmacológicas ya que han demostrado tener eficacia y capacidad para adaptar niveles altos y bajos de principio activo que tienen una extensa gama de propiedades físicas y propiedades químicas; además se ha demostrado una mayor biodisponibilidad con el principio activo.

Entre los sistemas matriciales podemos encontrar los comprimidos matriciales de hinchamiento controlado; la fabricación de dichos comprimidos se obtiene mediante el uso de polímeros hidrófilos entrecruzados o hidrogeles de peso molecular elevado (Costa & Arancibia, 2004).

Uno de los retos más importantes a los que se enfrenta la industria farmacéutica en lo que concierne a la liberación prolongada es encontrar un equilibrio en la tasa de liberación del principio farmacéutico activo (API). Una vez que se ingiere el comprimido, la formulación debe permitir la liberación del ingrediente activo en la cantidad correcta y en los intervalos correctos, es decir, debe haber una constante, por lo que se requiere una formulación que sea capaz de reducir la variación de los

parámetros que se han establecido por parte de distintas organizaciones, además de contar con una fabricación reproducible; cabe mencionar que este tipo de sistemas favorecen el cumplimiento terapéutico y una disminución de riesgo para que el paciente desarrolle en un futuro algún tipo de dependencia hacia el fármaco.

El presente trabajo tiene como propósito mostrar algunos ejemplos de propuestas de formulaciones de tabletas de claritromicina de liberación prolongada con HPMC K4M y HPMC K15M para la formación de la matriz, con el fin de realizar las pruebas pertinentes y verificar cuál de ellas es la óptima y cumple con las especificaciones establecidas por la FEUM. Este diseño y elaboración de sistemas matriciales se propone para ser utilizado en un taller de un curso de tecnología farmacéutica.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

- Elaborar comprimidos matriciales de liberación prolongada de Claritromicina, con distintos tipos de viscosidad de HPMC, por medio de compactación directa, para determinar cuál de las formulaciones logra tener una liberación del principio activo de acuerdo con lo que se espera en las especificaciones de la FEUM.

2.2. Objetivos específicos

- Diseñar dos formulaciones con HPMC K4M en distintos porcentajes para la formación de un sistema de liberación prolongada.
- Diseñar dos formulaciones con HPMC K15M en distintos porcentajes para la formación de un sistema de liberación prolongada.
- Llevar a cabo las pruebas variación de masa para comprobar que la cantidad obtenida del fármaco es la que se espera de acuerdo con la FEUM, así como las pruebas de friabilidad para verificar que las tabletas no se dañen cuando se someten a una fuerza mecánica y efectuar las pruebas de dureza para

garantizar que las tabletas son lo suficientemente duras para tolerar situaciones como: el manejo, almacenamiento, el embalaje y la entrega.

- Realizar el perfil de liberación de cada lote de tabletas para comprobar que el porcentaje del principio activo liberado cumple con los criterios establecidos en la FEUM.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Matrices de HPMC

3.1.1. Historia

La investigación y el desarrollo de las matrices de HPMC se ha utilizado poco más de 50 años, en donde varios investigadores han explicado cómo funciona este polímero; dichos investigadores comprobaron que al hacer un comprimido ya con el fármaco y los demás excipientes, incluyendo la matriz observaron que este no se disolvía ni se desintegraba inmediatamente al entrar en contacto con los fluidos gástricos, pero que durante el tránsito gastrointestinal, las matrices se reducen de tamaño por erosión superficial y disolución; por lo que llegaron a la conclusión de que este polímero actúa como una barrera para la entrada de agua en la tableta; además vieron que la capa del polímero hidratado era erosionable y mostraron que su erosión iba seguida de una regeneración de la capa hidratada, el cual este tipo de tabletas podría proveer en el futuro una liberación prolongada del principio activo.

Con el paso de los años estas formulaciones ofrecieron mejoras en la frecuencia de dosificación, permitiendo una mayor comodidad para el paciente, pero también en muchos casos ofrecieron una mejora clínica, debido a la disminución de eventos adversos asociados con la concentración máxima en plasma, por lo que los médicos han comenzado a aumentar las dosis sin forzar la concentración máxima y de esta manera controlar los efectos adversos mientras buscan una mejor en la eficacia.

Hay ciertos factores que afectan el potencial de las matrices durante el tránsito gastrointestinal, puesto que las matrices se enfrentan a una variedad de fuerzas de cizallamiento, como el peristaltismo, y también se encuentran con una variedad de entornos químicos y de pH, así que en sistemas mal formulados en los cuales no se toman en cuenta las propiedades de cada uno de los excipientes, estos desafíos mecánicos y químicos pueden causar que la matriz pierda antes del tiempo establecido que se desea su integridad y se rompa (Timmins et al., 2014).

3.1.2. Química de Hidroxipropilmetilcelulosa

La estructura de la HPMC es un esqueleto de celulosa con sustituyentes del grupo lateral metoxilo e hidroxipropil unidos a éter unidos a través de enlaces éter a los grupos hidroxilo de la cadena de celulosa. La Real Farmacopea Española define a la HPMC como una celulosa parcialmente O-metilada y O-(2-hidroxipropilada); esta se puede presentar como polvo o bien como gránulos de color blanco, blanco-amarillento o blanco-gris, con un carácter higroscópico.

El proceso de fabricación de HPMC consiste en que la pulpa de celulosa se trata con hidróxido de sodio (NaOH) y se hace reaccionar con cloruro de metilo (CH_2Cl_2) y óxido de propileno ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{O}$) para crear el polímero sustituido, y los grados de HPMC utilizados en las tabletas de matriz tienen grados sustanciales de metoxilo pero menos sustitución de hidroxipropil. Los grados o tipos de HPMC van a depender de la relación y distribución de los grupos funcionales presentes en la molécula, es decir, que dependiendo del contenido en grupos metoxi ($-\text{OCH}_3$), contenido en grupos hidroxipropoxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$) y peso molecular total, pueden diferenciarse grados de HPMC con propiedades y comportamiento distintos (Timmins et al., 2014).

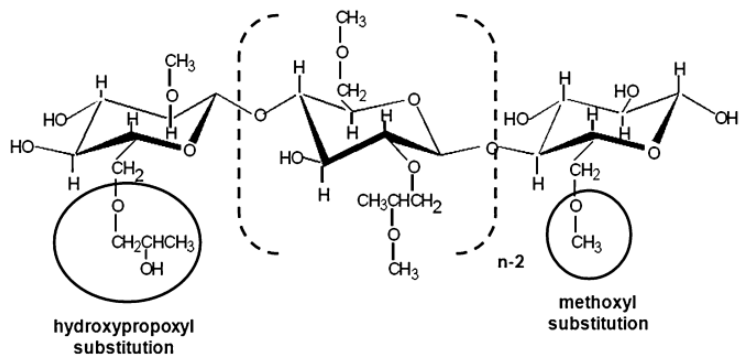


Imagen 1. Estructura del hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

Las denominaciones comerciales usan una nomenclatura específica que designó en su momento la empresa química Dow, la cual utiliza una letra inicial, puede ser la E, F o K, para identificar el grado de HPMC seguida de un número que corresponde con el grado de viscosidad (cP), a 20 °C. En varias ocasiones, se incluyen al final dos letras para indicar el uso preferente del producto o alguna propiedad de interés, por ejemplo el tipo de viscosidad ya sea alta o baja, también para ver cuál de estos tipos se emplea más en una liberación prolongada (Sánchez et al., 2010).

3.1.3. Generalidades

En la actualidad los sistemas de matriz hidrófila se utilizan en más del 75 % de los productos de liberación prolongada en el mercado porque son adaptables a una amplia gama de productos orales que contienen diferentes cargas de fármaco, los cuales cuentan con solubilidad baja, media o alta, y se pueden fabricar utilizando equipos y técnicas de procesamiento convencionales. Este tipo de sistemas están basados en polímeros diseñados para controlar la velocidad de liberación del fármaco durante el paso de la matriz a través del tracto gastrointestinal (Qiu et al., 2016).

Existen dos mecanismos para la liberación del fármaco con matriz hidrófila, y es que los materiales que se emplean también ayudan a controlar la velocidad como se ha mencionado anteriormente, en este caso son los polímeros, que se hidratan y se hinchan rápidamente en un medio acuoso y forman una capa de gel en la superficie

del sistema. La difusión va a dar lugar a través de la capa de gel viscoso, pero esa no es la única vía de liberación del fármaco, ya que la erosión de la matriz que continua con el hinchamiento del polímero también contribuye a la liberación general del fármaco. Para la liberación de los fármacos que tienen baja solubilidad va a dar paso a la entrada simultánea de agua, la desorción del fármaco a través de un mecanismo de difusión controlado por hinchamiento; de esta manera a medida que el agua penetra en la matriz y reduce la temperatura del polímero, el polímero se hincha y forma una capa de gel que se va desarrollando lentamente; finalmente se disuelve, liberando el fármaco no disuelto (Ramírez, 2007).

Para la fabricación de matrices hidrófilas se emplean polímeros hidrófilos, principalmente derivados celulósicos, uno de los más utilizados en la industria farmacéutica es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). El comprimido junto con la matriz puede prepararse mediante compresión directa de una mezcla de principio activo, el polímero y otros excipientes hidrófilos o bien hidrófobos, de igual manera puede prepararse previamente con una granulación por vía húmeda y posteriormente la compresión, sin embargo puede haber algunos desafíos con la fabricación convencional en la producción de tabletas de matriz hidrófila a escala comercial, debido al flujo, la compresibilidad de los polímeros y los riesgos en la granulación húmeda debido a que es muy posible que haya un desequilibrio del proceso relacionado con dificultades en adición y dispersión uniformes del fluido de granulación, y a que dicha matriz posee un nivel de viscosidad específico, por ello se están desarrollando grados mejorados de polímeros y se están introduciendo enfoques de fabricación alternativos para aminorar estos desafíos.

En el caso de estas matrices en específico, alguna de las ventajas que presenta la HPMC K4M es que favorece la deformación plástica, y es comúnmente usada para el proceso de compresión directa, además de que es un buen modificador reológico, es decir, permite que la mezcla sea fluida y se pueda verter fácilmente cuando se le aplica una fuerza, la HPMC K15M es también un excelente modificador de reología, asimismo presenta otras propiedades, ya que también se usa como agente

aglutinante, formador de película y agente de retención de agua (Albhar et al., 2012).

3.2. Excipientes y su funcionalidad

Un excipiente es una sustancia inactiva que se añade al principio activo para darle forma, conservarlo, facilitar su ingesta o regular su actividad en nuestro organismo; de esta manera aseguran la estabilidad del principio activo, mejoran la biodisponibilidad, también hay ciertos excipientes que se usan como colorantes, edulcorantes y aromatizantes, con el fin de mejorar las propiedades organolépticas. Los excipientes que se pueden encontrar incluyen varios subgrupos que comprenden diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y edulcorantes (DVA, s.f.).

- **Diluyente:** Son sustancias que sirven para rellenar el contenido de un comprimido, entre ellos están: lactosa, lactosa pulverizada, celulosa microcristalina (Avicel 101 y 102), sorbitol, fosfato de calcio dibásico deshidratado, etc.
- **Agglutinante:** Proporcionan resistencia cohesiva a los materiales en polvo, los aglutinantes se agregan en forma seca y húmeda para formar gránulo, aumentan la resistencia a la rotura de los comprimidos. Normalmente se utilizan almidones, azúcares y celulosas (derivados de celulosa-metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón, polivinilpirrolidona).
- **Lubricantes:** Se utilizan para reducir la fricción entre la pared de la matriz y la tableta, para disminuir la fricción entre las partículas, evitando la adhesión de la tableta a los punzones (ácido esteárico insoluble, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, etc.).
- **Deslizantes:** Mejoran la fluidez de los polvos (dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, talco).

- **Desintegradores:** Estos se expanden y disuelven cuando se les moja causando que la tableta se rompa en el tracto digestivo y libere los principios activos para su absorción (croscarmelosa sódica, crospovidona).
- **Edulcorantes:** Sirven para hacer las tabletas más deglutibles, otorgándoles un sabor más agradable.
- **Saborizantes y colorantes:** Son sustancias que se añaden a los medicamentos con el propósito de darles color y sabor. Estos pueden ser naturales o sintéticos.

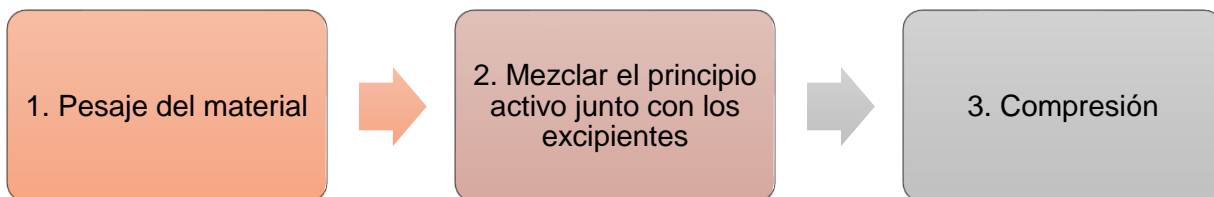
Previo a la selección de los excipientes para la integración con un principio activo se deben llevar a cabo estudios de interacciones fármaco-excipiente y excipiente-excipiente, los cuales son llamados “estudios de pre-formulación” de manera que se obtengan resultados óptimos y que aseguren la calidad del medicamento que se espera.

3.3. Métodos de obtención de comprimidos

Existen diferentes vías para la obtención de comprimidos, cada una de estas vías depende del proceso que se quiera lograr o bien de las propiedades del fármaco con los excipientes, estos métodos son por compresión directa, granulación por vía húmeda y granulación por vía seca.

3.3.1. Compresión directa

- La técnica de la compresión directa es el proceso más eficiente ya que es el más rápido y simple para la elaboración de comprimidos. Aunque parece una técnica bastante sencilla, requiere una buena fluidez y compresibilidad del polvo que debe fluir uniformemente sobre la matriz y formar un comprimido.
- Puede resumirse en:



En la técnica de compresión solo se necesitan dos punzones, uno superior y otro inferior, y una matriz. Los punzones ejercen una fuerza axial sobre el granulado o el polvo. La operación como ya se mencionó anteriormente se basa en la compresión axial, es decir, actúa directamente sobre el centro de un objeto en la dirección del eje longitudinal, del granulado o del polvo, en este caso dentro de la cavidad de la matriz.

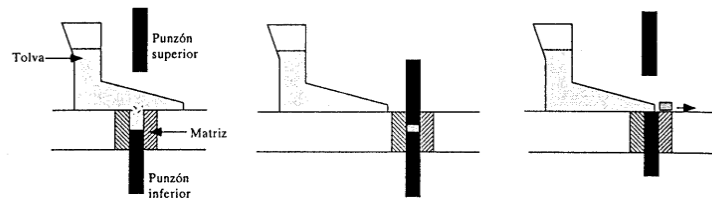


Imagen 2. Ilustración de compresión directa.

- Las ventajas que se cuentan con dicho proceso son:
 1. La reducción de tiempo de producción.
 2. Menor coste.
 3. Disminución de número de etapas.
 4. Mejora la estabilidad del producto.
 5. Optimización de la disgregación de los comprimidos.
 6. Liberación fácilmente del principio activo.
 7. Tamaño de partícula uniforme.

Como desventaja con la compresión directa es la posible la segregación, por lo que es importante conocer las propiedades reológicas del principio activo y de los excipientes antes de continuar con el proceso.

Las principales razones por la cual se granula un polvo son para mejorar las propiedades de flujo, evitar la segregación de cada componente en la mezcla, y para mejorar las características de compactación. Existen dos vías para realizar la granulación, pero depende de las propiedades fisicoquímicas del principio activo y de los excipientes (Ochoa et al., 2006).

3.3.2. Granulación por vía húmeda

La granulación vía húmeda es uno de los métodos más utilizados en la industria farmacéutica, como un paso anterior a la fabricación de comprimidos; dicho método se basa en la adición de un aglutinante (Navascués & Hernández, 2002). Los pasos para seguir este proceso son:

1. Pesaje del material.
2. Mezcla de los componentes.
3. Después de la mezcla se tamizan el material (esta opción es opcional).
4. Humectación, se añade el aglutinante para unir las partículas.
5. Granulación, esta operación consiste en pasar mediante presión la mezcla amasada o humectada a través de tamices con una determinada abertura de malla.
6. Después de granular, se deja secar el material, con el fin de eliminar el líquido añadido para la humectación.
7. Se vuelve a granular y se tamiza el material obtenido logrando el tamaño deseado que se necesite.
8. Finalmente, el material pasa por la etapa de compresión.

Esta vía cuenta con diversas ventajas como:

- La mejora de las propiedades reológicas.
- Secado más eficiente.
- Uso de materiales que no se pueden ocupar directamente con la compresión directa.
- Permite la liberación modificada.

Sin embargo, hay ciertas desventajas, pues tiene un costo más elevado, involucra más etapas y por lo tanto materiales extras.

3.3.3. Granulación por vía seca

Este método se basa en la mezcla de los componentes, así como la compactación; el troceado o fragmentación y, por último, la granulación (con tamización).

Este método se aplica cuando los componentes de la mezcla son sensibles a la humedad, y no pueden resistir temperaturas elevadas de secado o no cuentan con suficiente unión o sus tienen propiedades de adhesión intrínsecas. También se conoce como granulación por doble compresión; las técnicas más empleadas son el briqueteado (aglomerar) y la compactación con rodillos (Ochoa et al., 2006).

Entre las ventajas que se encuentran con el uso de esta técnica son:

- Menores costos para procesar el polvo y las mezclas de polvo.
- No requiere el uso de un agente aglutinante líquido, lo que elimina la necesidad de añadir humedad y secar el material por separado.
- Proceso más “rápido que la granulación por vía húmeda” ya que hay ahorro de tiempo.

No obstante, como en la mayoría de los procesos hay desventajas, y una de ellas es que, al momento de la obtención de las tabletas, estas pueden presentar alto nivel de friabilidad y haya una sobre lubricación.

3.4. Propiedades reológicas

Como ya se mencionó anteriormente, conocer las características reológicas de los polvos nos ayudan a anticipar problemas en la mezcla física del polvo y de la homogeneidad del lote y producto final, puesto que las diferencias significativas en la densidad real pueden resultar en segregación (*Reología de Materiales en Polvo/ Guíalab, 2022*). Algunas de las partes que se ven involucradas para el desarrollo de un medicamento son las propiedades tanto del principio activo como de los excipientes, por ello se les realizan pruebas para verificar que el polvo sea bueno para la fabricación de comprimidos, por ejemplo:

3.4.1. Ángulo de reposo

- Es el ángulo formado entre la horizontal y la pendiente de una “torre” de polvo. Dicho en otras palabras, es cuando un polvo se deja caer libremente y las partículas de sólidos se agrupan formando un cono, en el cual se hace la medición de la altura del cono y el diámetro que ha ocupado este al momento de caer. Su determinación es el método más usado para determinar el comportamiento del flujo de los polvos, donde:

$$\alpha = \tan^{-1}(h/r)$$

α = Ángulo

h = Altura

r = Radio

Tabla 1. Ángulo de reposo según la USP 37.

Ángulos	Fluidez
25° a 40°	Excelente-Adecuada
41° a 55°	Aceptable a pobre
56° a 66°	Muy pobre a extremadamente pobre

3.4.2. Fluidez del polvo

Hay algunos factores que afectan significativamente la fluidez de un polvo, como la humedad, la distribución de los tamaños, la morfología de la partícula, la presión, la temperatura. Dicha fluidez se puede determinar con el índice de Hausner en donde se realizan pruebas al polvo de densidad aparente y densidad compactada, y una vez obtenidos ambos datos se puede saber que tan fluido es el polvo (López, A, et al., 2012).

- Una comparación de la densidad real y densidad aparente y pueden dar información de la porosidad total, porosidad interparticular e intraparticular que pueda tener el polvo.

Tabla 2. Índice de Hausner.

Índice de Hausner	Fluidez
1.09-1.10	Excelente
1.10-1.14	Muy buena
1.14-1.19	Buena
1.19-1.25	Regular
>1.25	Pobre

3.4.3. Tamaño de partícula

Al obtener la distribución del tamaño de partícula se pueden conocer ciertas características del polvo, por ejemplo, que tipo de fluidez tiene el polvo, que compactación se estaría esperando, así como la solubilidad, biodisponibilidad, estabilidad, etc (Vidal, 2020).

3.4.4. Tipo de deformación (elástica o plástica)

- Deformación elástica: Esta se produce por cualquier cambio al que se puedan someter las partículas y puede ser reversible, es decir, puede regresar a su forma sin mostrar “la presión” en su forma original.
- Deformación plástica: Cambio permanente que se produce cuando las partículas se someten a presión y no es reversible, este tipo de deformación favorece a algunos principios activos y excipientes para que se lleven a cabo por compactación directa.

Es importante que se tomen en cuenta estas propiedades para su posterior manipulación y que de esta manera las tabletas no se rompan fácilmente, además dichas partículas no deben quedar adheridas a los punzones puesto que habría un exceso de humedad y la mezcla no sería la óptima para la fabricación, y por último la mezcla de todos los excipientes se debe observar homogénea para asegurar que todo esté bien integrado (Nardi, 2016).

Un factor por considerar es la dureza de la tableta, ya que es uno de los datos más importantes que se espera estén dentro del rango establecido, este dato puede

variar en función de las características del principio activo. Los comprimidos deben estar en tres intervalos de dureza: bajo, entre 2 a 8 kP, objetivo de 6 a 10 kP y alto de 11-17 kP (Shargel & Kanfer, 2013).

No obstante estos intervalos pueden cambiar en distintas bibliografías, puesto que hay unos que mencionan que para comprimidos más pequeños (menos de 100 mg), la fuerza de rotura de comprimidos de 5-6 kp (dureza) puede ser suficiente. Para comprimidos de tamaño mediano, 12-16 kp pueden ser suficientes. Para un comprimido con forma de cápsula más grande, tal como una forma de cápsula de 1 g, puede ser necesaria una dureza de más de 20 kp (Qiu et al., 2016).

3.5. Calidad por diseño

La calidad por diseño se puede definir como aquel control que se lleva a cabo con el fin de obtener un conocimiento profundo, así como la gestión de riesgos; la gestión de calidad abarca desde la etapa de desarrollo farmacéutico, hasta favorecer la innovación y la mejora continua (Moreno J, 2019). Dicho en otras palabras, esto nos ayuda a tener un enfoque metódico para conseguir, analizar, almacenar y difundir información relacionada con productos, procesos de fabricación y sus componentes que se quieran producir en un futuro (Velasco, 2021).

Este proceso consta de las etapas siguientes (Aponte et al., 2015):

1. Definir el perfil del producto objetivo, el cual consiste en las necesidades de los requisitos reguladores que debe cumplir el producto. Dicho perfil se establece como aquella información que se encuentra en la etiqueta del medicamento como por ejemplo: la forma farmacéutica, la dosis que se emplea, el principio activo de interés, la estabilidad de este y el proceso por el cual se efectúa.
2. Establecer el perfil de calidad del producto que se tiene como objetivo, este punto se refiere a los requisitos que se necesitan para lograr cumplir con la eficacia y seguridad deseadas para el medicamento, por ello se toma en

consideración el contenido de impurezas, ensayo de disolución, valoración, entre otras pruebas.

3. Adquirir información sobre el principio activo, los excipientes y el proceso, planteando un punto de partida que dirija la planeación del desarrollo.
4. Identificar las propiedades que puedan afectar el material, con una evaluación de riesgo, de manera que se defina el impacto de las propiedades de los componentes de la formulación en el cumplimiento de dicho proceso.
5. Diseñar una estrategia experimental para establecer las fuentes de variación que habría en la formulación, desarrollando un modelo de producto que se tiene en mente.
6. Elegir previamente el proceso de fabricación, detallando cada uno de los pasos, garantizando el cumplimiento de las especificaciones establecidas para las variables de salida.

3.6. Fármacos que son incorporados a sistemas matriciales

Para que el fármaco alcance el lugar de liberación deseado, es primordial que se tenga que producir la difusión de este desde la superficie de su transportador hasta el medio que lo rodea y a partir de ahí, alcanzar el lugar sobre el que deberá ejercer su efecto. Los fármacos lipofílicos suelen presentar buena difusión a través de las membranas debido a que su volumen aparente de distribución es más amplio comparado con los fármacos hidrofílicos, los cuales no atraviesan membranas celulares, dicho volumen es un parámetro farmacocinético que permite medir la amplitud de la distribución de un fármaco en el organismo (Honorato, 2010).

Por otra parte, al elegir un fármaco que se incorpore a un sistema matricial es importante tomar en cuenta que tipo de solubilidad presenta, ya que de ello depende la difusión del principio activo, por ejemplo; un fármaco con una solubilidad alta va a depender del tiempo que tarde el solvente en penetrar e hinchar la matriz polimérica; los fármacos que son parcialmente solubles dependen de la velocidad de infiltración e hinchamiento de la matriz, además de la velocidad de erosión del núcleo matricial, por último un fármaco con solubilidad pobre depende

La claritromicina ejerce su acción antibacteriana interfiriendo en la síntesis de proteínas en las bacterias sensibles ligándose a la subunidad 50S ribosomal.

La claritromicina se absorbe rápidamente, y la biodisponibilidad total de los comprimidos de 250 mg es, alrededor de la mitad del fármaco. La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad general del fármaco, aunque puede retrasar ligeramente la absorción de éste. Se distribuye adecuadamente en todos los tejidos excepto en el SNC; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración de la dosis, estando en un rango de 2 o 3 mg/ml con una dosis de 500 mg cada 12 horas.

Cuando la claritromicina se administra en una dosis de 250 mg, la vida media oscila entre 3 a 4 horas, y de 5 a 6 para el metabolito, cuando la dosis son 500 mg la vida media se encuentra entre 4 horas y media y de 7 a 8 y media para el metabolito. Los niveles del metabolito no aumentan proporcionalmente en estado de equilibrio con las dosis de claritromicina y las vidas medias establecidas, ya que el metabolito tiende a ser mayor con la administración de dosis altas, lo que indica que no hay un comportamiento farmacocinético lineal (Ramos, 2022).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Material

El principio activo empleado para el desarrollo de este proyecto fue la claritromicina, como matrices Benecel de Ashland (HPMC K4M), Methocel de Colorcon (HPMC K15M), y los demás excipientes que se emplearon son: Microcelac 100 de MEGGLE Pharma (coprocesado de celulosa microcristalina/lactosa); Stardone de Star-Tech (povidona), Aerosil de Acofarma (sílice anhidra coloidal) y estearato de magnesio de Acofarma.

Tabla 3. Lote 1/Primera formulación.

Ingrediente	Función	Cantidad por tableta (mg)	%	Cantidad 500 g
--------------------	----------------	----------------------------------	----------	-----------------------

Claritromicina	Principio activo	200 mg	57.14 %	285.7 g
Hidroxipropilmetilcelulosa (K4M)	Matriz polimérica	88 mg	25.14 %	125.7 g
Microcelac (coprocesado de celulosa microcristalina/lactosa)	Diluyente	48 mg	13.71%	68.6 g
Stardone (Povidona)	Aglutinante	7 mg	2%	10 g
Aerosil (sílice anhidra coloidal)	Deslizante	3.5 mg	1 %	5 g
Estearato de magnesio	Lubricante	3.5 mg	1 %	5 g
Total		350 mg	100%	500 g

Tabla 4. Lote 2/Segunda formulación.

Ingrediente	Función	Cantidad por tableta (mg)	%	Cantidad 500 g
Claritromicina	Principio activo	200 mg	57.14 %	285.7 g
Hidroxipropilmetilcelulosa (K4M)	Matriz polimérica	108.99 mg	31.14 %	155.7 g
Celulosa microcristalina/Lactosa (Coprocesado)	Diluyente	30.51 mg	8.72 %	43.6 g
Copovidona	Aglutinante	3.5 mg	1%	5 g
Aerosil (sílice anhidra coloidal)	Deslizante	3.5 mg	1 %	5 g
Estearato de magnesio	Lubricante	3.5 mg	1 %	5 g
Total		350 mg	100%	500 g

Tabla 5. Lote 3/ Tercera formulación.

Ingrediente	Función	Cantidad por tableta (mg)	%	Cantidad 400 g
Claritromicina	Principio activo	200 mg	57.14 %	228.56 g
Hidroxipropilmetilcelulosa (K15M)	Matriz polimérica	105 mg	30 %	120 g
Celulosa microcristalina	Diluyente	30.52 mg	8.72 %	34.88 g
Copovidona	Aglutinante	7.49 mg	2.14 %	8.56 g
Aerosil (sílice anhidra coloidal)	Deslizante	3.5 mg	1 %	4 g
Estearato de magnesio	Lubricante	3.5 mg	1 %	4 g
Total		350 mg	100%	400 g

Tabla 6. Lote 4/ Cuarta formulación.

Ingrediente	Función	Cantidad por tableta (mg)	%	Cantidad 400 g
Claritromicina	Principio activo	200 mg	57.14 %	228.56 g
Hidroxipropilmetilcelulosa (K15M)	Matriz polimérica	87.5 mg	25 %	100 g
Celulosa microcristalina	Diluyente	41.02 mg	11.72 %	46.88 g
Copovidona	Aglutinante	14.49 mg	4.14 %	16.56 g
Aerosil (sílice anhidra coloidal)	Deslizante	3.5 mg	1 %	4 g
Estearato de magnesio	Lubricante	3.5 mg	1 %	4 g
Total		350 mg	100%	400 g

4.2. Método para la fabricación

Para la manufactura de las fórmulas propuestas, consiste en lo siguiente:

- Todos los materiales en una balanza previamente calibrada se pesan evitando cualquier tipo de contaminación que pueda afectar la calidad del producto final.
- Tamizar cada uno de los componentes en un tamiz con abertura de malla de 30 μm , para asegurar que el tamaño de partícula de las materias primas que se van a mezclar sea uniforme para obtener un producto homogéneo.
- Colocar 228.56 g de claritromicina y 2.5 g de aerosil en una bolsa de plástico bien cerrada y mezclar a una velocidad constante durante 10 minutos.
- A la mezcla anterior se añade el HPMC junto con los 2.5 g restantes de aerosil y mezclar durante 10 minutos.
- Posteriormente se adiciona el coprocesado con la copovidona y de igual manera mezclar manualmente durante 10 minutos.
- Y finalmente se integra el estearato de magnesio y mezclar por 5 minutos.

*Nota: Las cantidades de los excipientes cambian con el número de lote.

Compactación directa:

- Armar la tableteadora con cada uno de sus aditamentos.
- A continuación, pasar la mezcla al alimentador de la tableteadora.
- Ajustar la masa y dureza que se desea obtener.
- Colocar una charola para la recolección de los comprimidos.
- Encender la tableteadora y proceder a realizar la compactación usando un punzón de tableta redonda no ranurada de 11 mm.

Prueba de aspecto:

- Descripción visual de la forma y textura que presentan los comprimidos, así como el color y olor.

Variación de masa:

- Pesar con exactitud 10 tabletas individualmente.
- Calcular el contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas expresado como el porcentaje de la cantidad declarada, relacionando la masa de cada tableta con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía individual del producto.
- Calcular el valor de aceptación.

Prueba de friabilidad:

- Colocar en el interior del tambor 18 comprimidos libres de polvo, que no sobrepasen los 6.25 g de peso, las cuales se habrán pesado con exactitud y determinado su peso promedio antes de la prueba.
- Una vez cerrada la tapa del tambor, se hace girar este a 25 ± 1 rpm durante 4 minutos. Las unidades se deslizarán, rodaran e impactaran entre sí y con las paredes del tambor por la acción de vertido del deflector con cada giro del tambor.
- Pasando los 4 minutos, recolectar los comprimidos y con una brocha de cerdas suaves retirar el exceso de polvo que tengan.
- Pesar nuevamente las unidades-
- Calcular el porcentaje de friabilidad, utilizando la siguiente formula:

$$\left(\frac{P_i - P_t}{P_i} \right) \times 100$$

Donde:

Pi = Peso total de las unidades antes de poner en el friabilizador.

Pt = Peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad.

Prueba de dureza:

- Colocar el comprimido de forma diametral entre las dos platinas y aumentar la presión de forma continua hasta que se produzca la ruptura.
- Realizar la medición a diez comprimidos, teniendo la precaución de eliminar todos los fragmentos de los mismo antes de cada determinación.

- Orientar los comprimidos siempre en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza.
- Expresar el resultado como el valor promedio.
- Registrar el valor máximo y el valor mínimo de las fuerzas medidas

Perfil de liberación:

- Preparar el medio de disolución con una concentración de 0.3 M. Pesar 326.6 g de fosfato de potasio monobásico y 19.2g de NaOH, posteriormente disolver en 1.6 L en agua; llevar a 8 L y ajustar el pH a 6 con ácido fosfórico concentrado o solución de hidróxido de sodio 1N.
- Preparar 5 soluciones de referencia con sus respectivas concentraciones en un intervalo de 60 a 600 µg/mL, para la curva de calibración.
- Realizar un análisis de regresión lineal para construir una curva estándar, graficando cada uno de los valores obtenidos con las cinco soluciones de la preparación de referencia contra su correspondiente concentración.
- Colocar una tableta en cada vaso del aparato a 75 rpm, durante 30, 45, 60, 120, 180, 240 minutos se tomarán muestras y se filtrarán para leerlas en espectrofotómetro.

5. RESULTADOS

5.1. Prueba de aspecto

En los 4 lotes fabricados se observó un color blanco homogéneo y sin manchas, en el lote 4, hubo un poco de despostillamiento en las orillas de la tableta.



Imagen 4. Lote 1,2,3 y 4. Pruebas de aspecto.

5.2. Friabilidad y dureza

La formulación planteada del lote 1, en el cual se usó HPMC K4M, se observó que al hacer las pruebas de friabilidad estuvieron dentro del límite que se establece en la FEUM, ya que no pasó del 1% en la pérdida de peso; a diferencia del lote 2, este tuvo una cantidad ligeramente mayor de HPMC K4M, demostrando una pérdida de peso que no fue significativa y que de igual manera está dentro del parámetro. Para la formulación del lote 3, se sustituyó la matriz por HPMC K15M, y al realizar las pruebas de friabilidad se obtuvo una cantidad mínima en la pérdida de peso, para la formulación del lote 4 se disminuyó la cantidad de HPMC K15M y de igual manera cumple con el criterio establecido; ambos lotes con la misma matriz pasan la prueba, sin embargo podemos notar que en las 4 formulaciones planteadas, las que tienen mayor cantidad de matriz como es el caso del lote 2 y el lote 3 hay una menor cantidad pérdida en el peso de las tabletas.

Tabla 7. Resultados de prueba de friabilidad.

No. de Lote	Porcentaje de peso perdido
1	0.849
2	0.258
3	0.358
4	0.457

Los resultados para la dureza se esperaba que estos estuvieran dentro de un intervalo de 8-12 kp; se puede determinar que las cuatro formulaciones pasaron las pruebas de dureza y que están dentro del intervalo esperado bibliográficamente, cabe destacar que también las que tienen mayor cantidad de la matriz se obtienen con una dureza más elevada en comparación con las de menor proporción.

Tabla 8. Resultados de las pruebas de dureza.

No. de Lote	Dureza (kp)
1	9.63
2	10.18
3	11.68
4	9.59

5.3. Capacidad de proceso (Cp)

Por medio del programa “STATGRAPHICS centurion XV” se realizó el análisis de capacidad con los datos de variación de peso de las tabletas; del lote 1 se determinó con el cociente del rango de la tolerancia admitida que hay bastante variabilidad entre los datos, si bien aunque el valor de Cp es mayor a 1, podríamos decir que el proceso es factible, pero el valor de Cpk, el cual muestra el eje central del histograma, nos permite observar las desviaciones de los datos, tal es el caso que el valor que se obtuvo fue de 0.94, y no cumple con una constancia y una tendencia establecida; por otro lado este problema podría justificarse debido a que la tableteadora presentaba un problema en el que al producir las tabletas aunque fuera a una velocidad constante, estas variaban de peso.

De igual manera al realizar el análisis con los datos de dureza Cp resultó debajo de 1, a la par que Cpk; en relación con los valores que se esperarían el proceso no es capaz, por lo que puede requerir de algún cambio en el proceso de fabricación o bien un ajuste o cambio de los excipientes.

Tabla 9. Lote 1/ Variación de peso.

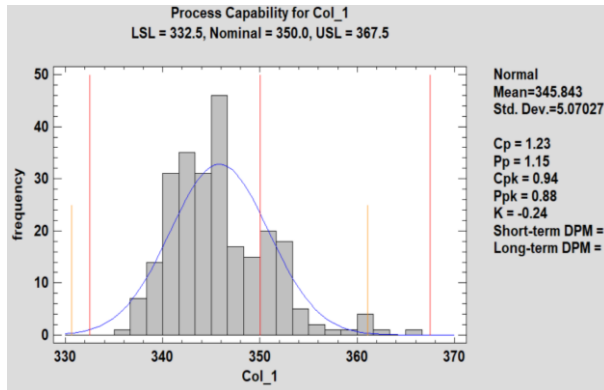
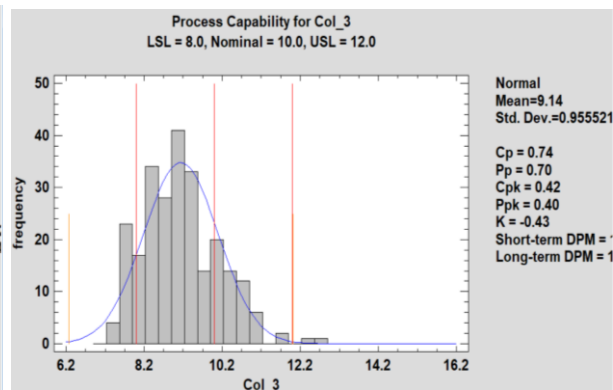


Tabla 10. Lote 1/ Dureza.



El análisis de capacidad para el caso del lote 2, con los datos de variación de peso tanto el Cp que fue arriba de 1 (1.54), podemos decir que el proceso cumple con los requisitos establecidos, sin embargo, el Cpk aunque fue de 1.51, al observar en el histograma hay que algunos valores que sobre salen del rango establecido, por lo que no se ve una homogeneidad en el proceso. La capacidad de proceso para la dureza tanto el Cp y el Cpk están por debajo del valor deseado, ya que uno de los valores esta muy desplazado hacia la derecha, este problema quizá se pueda deber al proceso del mezclado, por tanto es probable que no se haya distribuido bien cada componente de la formulación.

Tabla 11. Lote 2/ Variación de peso.

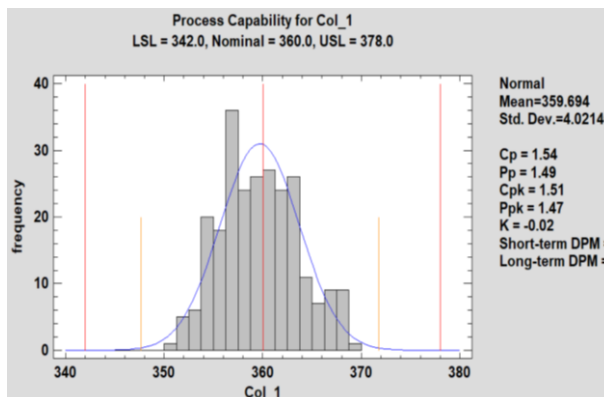
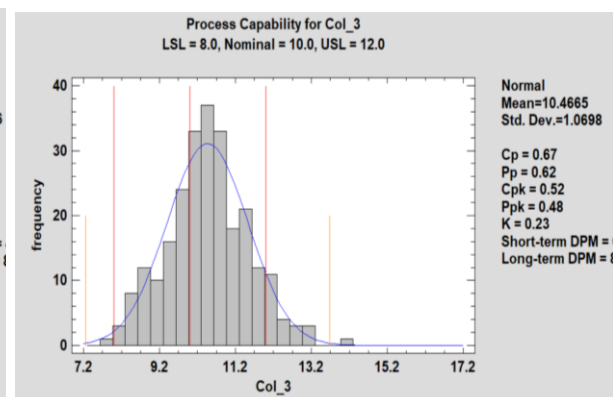


Tabla 12. Lote 2/ Dureza.



5.4. Perfil de liberación

Para las pruebas realizadas para el perfil de liberación del lote 1, se obtuvo que la cantidad disuelta del fármaco se empezó a liberar inmediatamente desde los 30 minutos ya que superó el 65% de la cantidad liberada del fármaco, a los 45 minutos la cantidad liberada también se elevó el porcentaje disuelto del fármaco, al pasar los 60 minutos la cantidad del fármaco liberada fue más estable y estuvo dentro del intervalo, a las 2 horas transcurridas el porcentaje disuelto estaba cerca del parámetro esperado, después de que pasaron 2 horas más, el porcentaje disuelto del fármaco disminuyó; así es que debido a los resultados obtenidos podemos notar que la liberación de esta formulación no sigue el orden de porcentajes disueltos que están estipulados en la FEUM.

En el caso de las pruebas del perfil de liberación del lote 2, en el cual como ya se mencionó anteriormente, tiene una mayor cantidad de HPMC K4M como matriz, se puede notar que la liberación del fármaco desde un principio va cumpliendo con el orden establecido; al llegar los primeros 30 minutos no se disuelve más del 65% del fármaco, y al pasar los 45 minutos esta dentro del intervalo que establece la FEUM, sin embargo, al transcurrir 1 hora el % disuelto no incrementa significativamente; de la misma manera con las 3 horas siguientes, el % ya no incrementa sino que va disminuyendo un poco, aun así podemos observar en el gráfico que a diferencia del lote 1, el lote 2 se puede ver con una liberación más constante del principio activo.

Tabla 13. Perfil de liberación del lote 1 y 2.

	Tiempo (Minutos)	% Disuelto		Tiempo (Minutos)	% Disuelto
Lote 1	30	72.26	Lote 2	30	62.38
	45	84.28		45	68.08
	60	74.10		60	69.43
	120	77.69		120	71.84
	180	73.02		180	66.28
	240	72.44		240	69.55

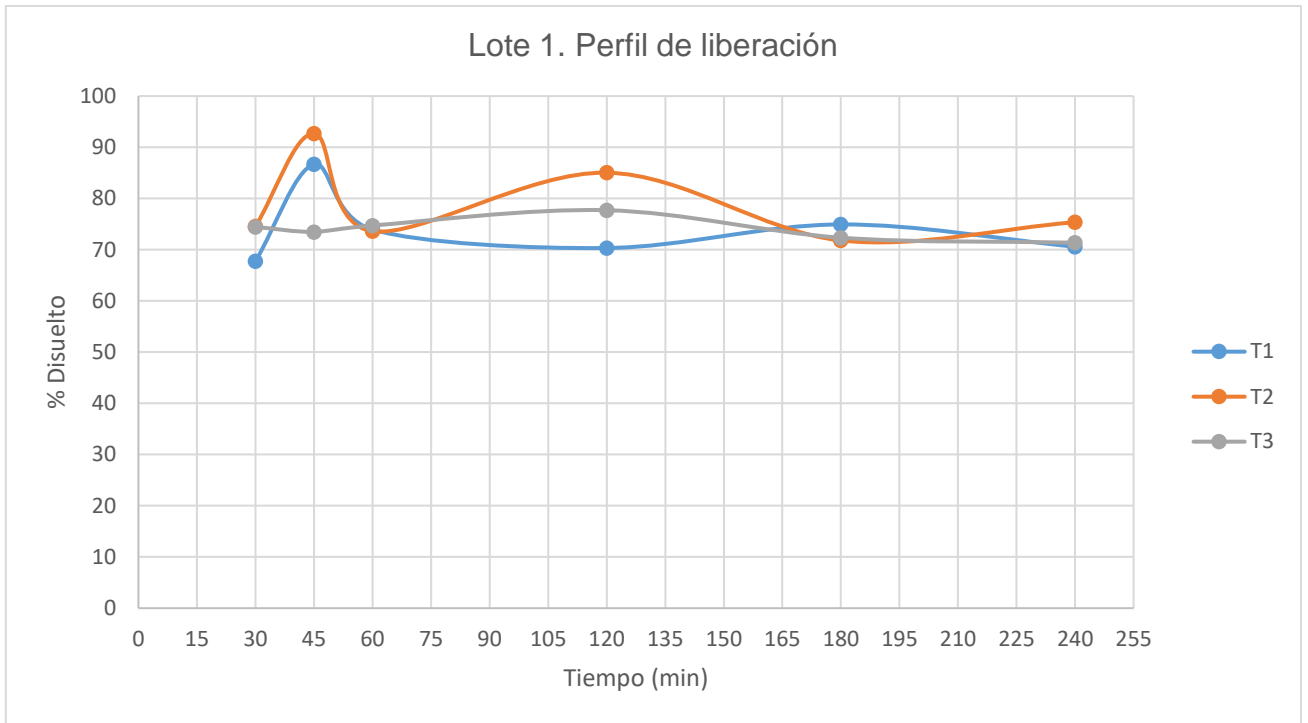


Gráfico 1. Perfil de liberación del Lote 1.

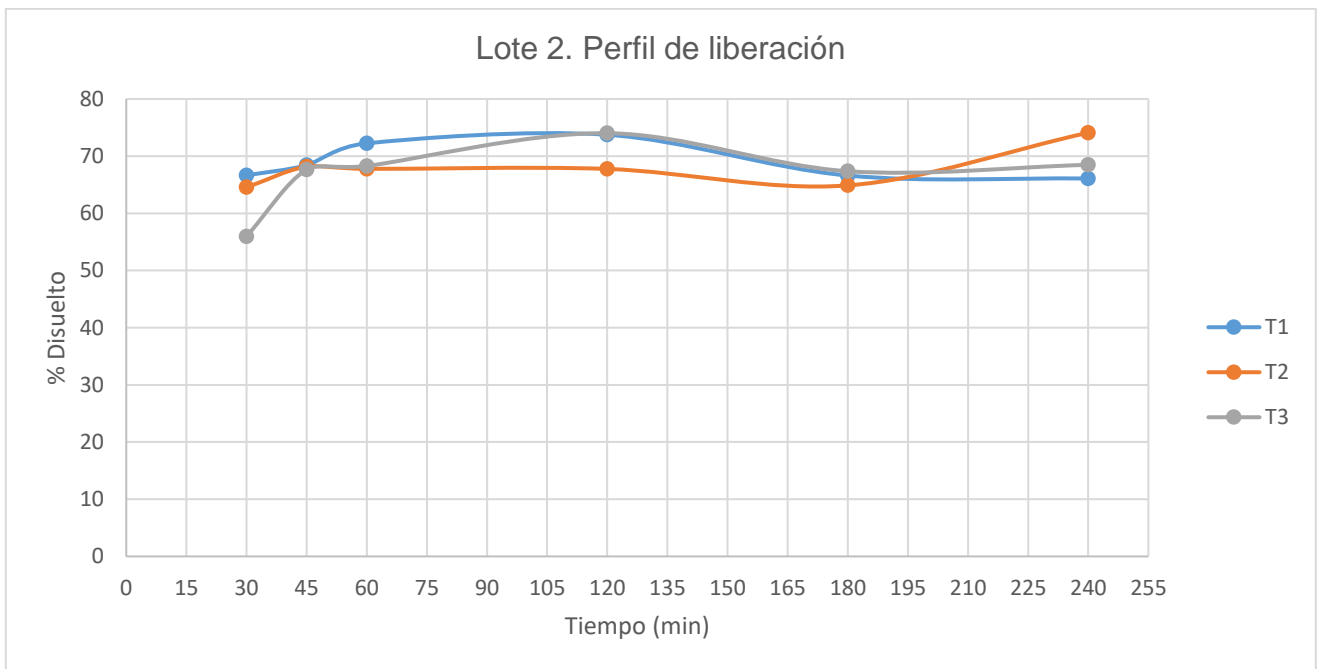


Gráfico 2. Perfil de liberación del Lote 2.

En las formulaciones donde se propone el uso de HPMC K15M, en el lote 3, donde hay 30 % de matriz, se observa que la liberación del fármaco va lentamente con un

promedio a los 30 min de 23.83%, el cual se mantiene dentro del intervalo establecido para la liberación, conforme va transcurriendo los 45 min, el porcentaje disuelto es más lento de lo esperado, de la misma manera cuando alcanza la primera hora, segunda, tercera y cuarta, la liberación del fármaco es más lenta, por lo tanto la liberación del fármaco no se desempeña como se espera de acuerdo con la tabla de aceptación determinada por la FEUM.

En el lote 4, el cual tiene el 25% de HPMC K15M, al primer tiempo (30 minutos) se mantuvo dentro del intervalo establecido de fármaco liberado, en el segundo tiempo (45 minutos) la liberación de igual forma que en el lote 3 no hay un incremento significativo; sin embargo, cuando se a completa la hora, y la segunda, los porcentajes disueltos de fármaco coinciden con los señalados en la FEUM, para la tercera y cuarta hora, los niveles del fármaco se ven 100% disueltos en el medio.

Tabla 14. Perfil de liberación del lote 3 y 4.

	Tiempo (Minutos)	% Disuelto		Tiempo (Minutos)	% Disuelto
Lote 3	30	23.83	Lote 4	30	22.64
	45	27.11		45	38.31
	60	51.07		60	81.25
	120	73.54		120	101.20
	180	71.63		180	105.90
	240	70.61		240	99.44

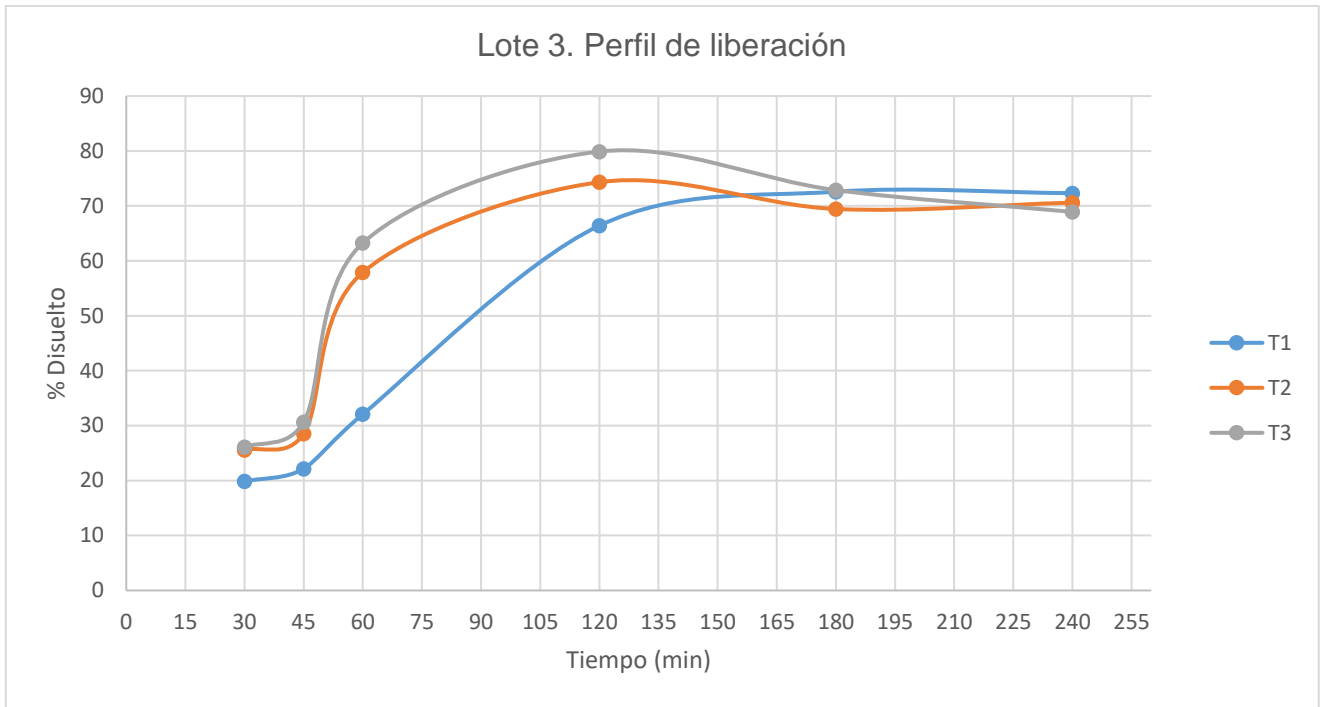


Gráfico 3. Perfil de liberación del Lote 3.

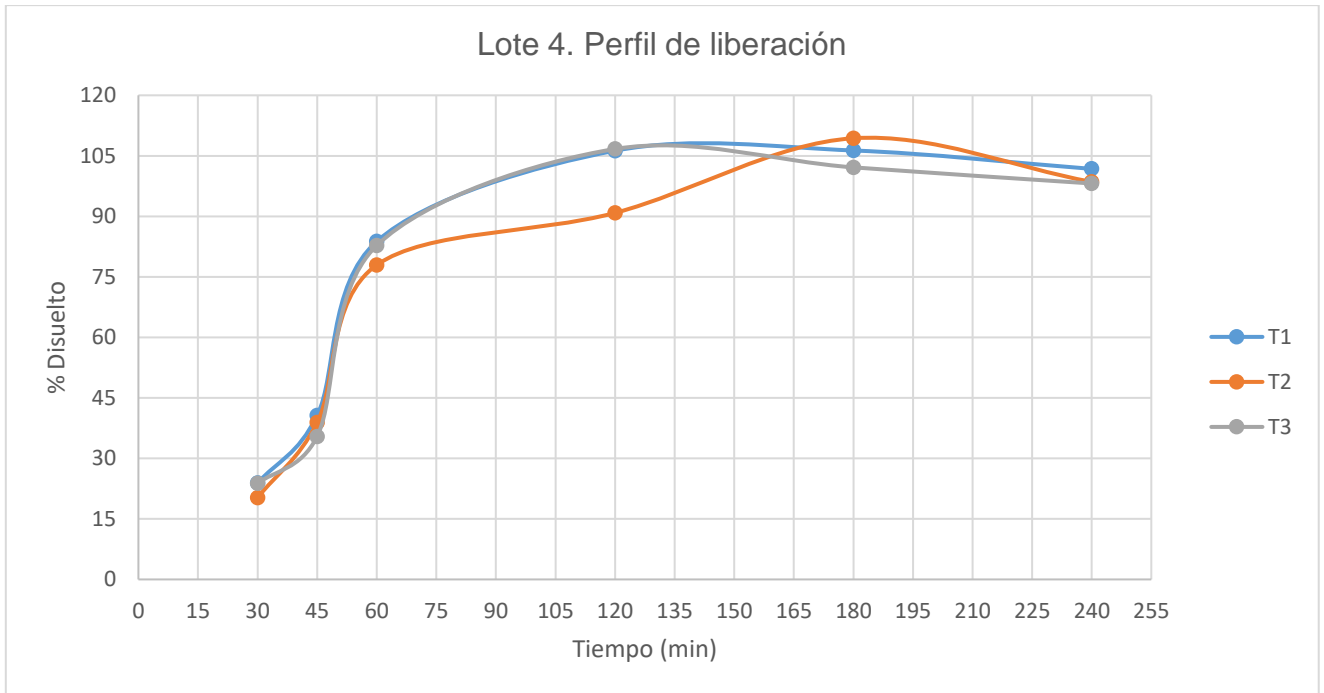


Gráfico 4. Perfil de liberación del Lote 4.

6. DISCUSIÓN

Es importante mencionar que se debe tener en consideración el concepto de calidad a través del diseño y lo que implica, ya que es vital caracterizar las propiedades de los materiales que se tienen en mente, como lo son, el tamaño de partícula y distribución del mismo, sus propiedades reológicas, así como conocer el desempeño que tienen y la interacción que habrá con cada componente para que nos facilite la reducción de etapas en el proceso, y no solo eso, sino que obtengamos el desempeño esperado en el producto y se puedan optimizar con detalle los pasos que se darán para la innovación o mejora.

Se propusieron 4 formulaciones con dos matrices distintas (HPMC K4M y HPMC K15M) en diferentes proporciones, a las cuales se les realizaron una serie de pruebas para verificar que cumplieran con los criterios establecidos de acuerdo con lo que son las tabletas de liberación prolongada. Lo que se obtuvo en las pruebas de aspecto del lote 4 posiblemente se deba a un error en el proceso del mezclado o bien, en este caso la tableteadora presentaba un poco de problemas al tabletear constantemente, por lo que pudo haber influido este factor.

Los resultados de la dureza y friabilidad en los 4 lotes fueron favorables, estos atributos también se pueden deber al aglutinante que lleva la formulación, en este caso la povidona, la cual ha demostrado tener excelentes propiedades de adhesión, ya que mejora la compresibilidad de las partículas, favoreciendo la unión entre un excipiente y otro, debido a las fuerzas intermoleculares.

Sin embargo, es notorio que en los resultados del perfil de liberación del lote 1 y el lote 2, que son los que contiene la matriz de HPMC K4M, el principio activo se disolvió rápidamente, debido a que es una matriz que posee menor viscosidad, es importante mencionar que el lote 2 que tenía alrededor del 30% de matriz fue el que se mantuvo un poco más estable a diferencia del lote 1 en la liberación del fármaco disuelto; debido a estos resultados se plantearon dos formulaciones más con HPMC K15M con el fin de disminuir la porosidad de la tableta y, por lo tanto, retardar la liberación del fármaco, sin embargo, el lote 4 que tenía el 25 % de la matriz y mayor

cantidad de diluyente logró apegarse un poco a los criterios que se establecen en la FEUM.

Uno de los artículos que se encuentran publicados en la página de Colorcon, menciona que para obtener una formulación robusta es importante utilizar cantidades apreciables del polímero, alrededor del 30-40% para que pueda cumplir con las especificaciones (Li et al., 2010).

Además de que se ha demostrado en algunos estudios que se puede usar una mezcla de HPMC de grado de alta viscosidad para aumentar la fuerza del gel y HPMC de grado de baja viscosidad para permitir una erosión constante para lograr la liberación deseada (Caraballo, 2010); de esta manera se espera que para futuras propuestas de tabletas de liberación prolongada de claritromicina se tome en cuenta este punto, para así mejorar el rendimiento del producto y poder superar las deficiencias aparentes del fármaco.

7. CONCLUSIONES

Como hemos podido comprobar, la fabricación de los 4 lotes con las dos matrices de HPMC (K4M y K15M) en distinta proporción, y al hacer las pruebas de dureza correspondientes se cumplió con el objetivo establecido, así que se puede decir que los 4 lotes son resistentes al desgaste o bien a factores de estrés a las cuales puedan ser sometidas las tabletas como el ensamblaje, y el almacenamiento; de igual manera las pruebas de friabilidad a las que se les sometieron las tabletas de los 4 lotes fabricados no tuvieron un porcentaje mayor a 1 en el peso perdido, por lo que se comprueba que las tabletas son resistentes al desgaste o bien la fricción por la que puedan pasar durante el proceso de fabricación. Con los resultados de estas pruebas se llega a la conclusión de que los excipientes que fueron seleccionados y sus proporciones dentro de la formulación permiten obtener comprimidos que cumplen con las especificaciones esperadas.

Por otro lado los datos de variación de peso fueron sometidos a un análisis de capacidad de proceso (C_p), muestran que si bien, estos están dentro del rango esperado hay distintas variaciones entre un lote y otro, por lo que se puede decir que no cumple con una constancia o un equilibrio en el proceso.

En relación con los datos expuestos del perfil de liberación podemos concluir que la formulación que más se aproximó a una liberación prolongada es el lote 4 pues es la que más se apega a los criterios que establece la FEUM, sin embargo hay conocimiento en que puedan haber mejoras en las formulaciones planteadas que permitan en un futuro cumplir con estos lineamientos y que de esta manera se logre prolongar el efecto terapéutico del principio activo y por otro lado que se logren reducir los picos de concentración característicos que presentan los sistemas convencionales; estas mejoras se pueden lograr quizá cambiando a una matriz que se ajuste más a nuestras necesidades o incrementando la cantidad de HPMC como se ha mencionado anteriormente, en este caso la hidroxipropilmetilcelulosa ofrece distintas opciones para la propuesta de formulaciones específicas de liberación prolongada.

8. REFERENCIAS

- Albhar, K. G., Wagh, V. S., & Bb, C. (2012). Effect of HPMC K4M, HPMC K15M, sodium alginate and carbopol 934 in the formulation of carbonyl iron capsule. *Der Pharmacia Lettre*, 4(1), 367-394. <https://www.scholarsresearchlibrary.com/articles/effect-of-hpmc-k4m-hpmc-k15m-sodium-alginate-and-carbopol-934-in-the-formulation-of-carbonyl-iron-capsule.pdf>
- Andreetta, H. A. (2003). Fármacos de acción prolongada: mecanismos de liberación. Usos de distintos modelos. *Acta farmacéutica bonaerense*, 22(4), 355-363. http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/1782/LAJOP_22_4_4_1_IA69LWUQMI.pdf
- Aponte, O. F. G., Díaz, B. M. V., & Huertas, C. E. M. (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios Gerenciales*, 31(134), 68-78. <https://doi.org/10.1016/j.estger.2014.09.005>
- Caraballo, I. (2010). Factors affecting drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrix systems in the light of classical and percolation theories. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7(11), 1291-1301. <https://doi.org/10.1517/17425247.2010.528199>
- *Claritromicina*. (s. f.). Recuperado el 22 de abril de 2022, de http://www.facmed.unam.mx/bmd/gi_2k8/prods/PRODS/Claritromicina.htm
- Costa, E., & Arancibia, A. (2004). *Sistemas matriciales*. Latamjpharm.org, (pág. 259-265) Recuperado el 15 de marzo de 2022, de http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/2/LAJOP_23_2_6_1_0PM30H5NDZ.pdf.
- Domínguez, P., 2007. *Nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada: revisión y relevancia*, Sanidad.castillalamancha.es. Recuperado

el 15 de marzo de 2022, de https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/ix_01_nuevasffdeliberacionmodificada.pdf

- *Excipientes – DVA*. (s. f.). <https://dva.com/mx/excipientes/>
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 10 ed. México; 2011. Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (pág. 305, 320,520-521).
- 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.msdmanuals.com/es-mx/professional/farmacolog%C3%ADa-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>
- López-Lilao, A. Escrig, V. Sanfelix, & E. Monfort. (2012). Determinación del poder de emisión de polvo de materias primas empleadas en el sector cerámico. *Qualicer*, Qualicer. <https://www.qualicer.org>
- Moreno, J., (2019). Calidad por diseño. *es.linkedin.com*. <https://es.linkedin.com/pulse/calidad-por-dise%C3%B1o-valid-oficial>
- Nardi, A., 2016. *Desarrollo de un nuevo medicamento de liberación prolongada Tolcapone*. Barcelona: Universidad de Barcelona, pp.30-33. Recuperado el 15 de marzo de 2022, de <https://www.tdx.cat/handle/10803/399044#page=>

- Navascués, I., & Hernández, F. (2002). Notas galénicas. Operaciones farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión). *Panace: Revista de Medicina, Lenguaje y Traducción*, 3(8), 7-14. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6554142>
- Nutrición hospitalaria. (2006) (4ª ed., pág. 88). Recuperado el 15 de marzo de 2022, de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309226712014>.
- Ochoa, D. L., Igartua, O. M., Hernández, M. M. R., Gascón, A. R., & Pedraz, L. M. J. (2006). Granulación por fusión en mezcladores granuladores de alta velocidad. *Vitae-Revista De La Facultad De Química farmacéutica*, 13(1), 40-47. <http://www.scielo.org.co/pdf/vitae/v13n1/v13n1a06.pdf>
- Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G. G., Yu, L., & Mantri, R. V. (2016). *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. Academic Press.
- Ramírez, M., 2007. *Los sistemas de liberación modificada de fármacos | Boletín del Conicet Bahía Blanca*. (en línea) Bahiablanca.conicet.gov.ar. Recuperado el 14 de marzo de 2022, de <https://bahiablanca.conicet.gov.ar/boletin/boletin29/indexb452.html>
- Ramos, A. G. (2022). *CLARITROMICINA EN VADEMECUM*. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c069.htm>
- *Reología de Materiales en Polvo – Guíalab*. (2022). Recuperado el 2 de febrero del 2023, de <https://www.guialab.com.ar/notas-tecnicas/reologia-de-materiales-en-polvo/#:~:text=La%20reolog%C3%ADa%20de%20los%20materiales,por%20s%C3%B3lidos%2C%20l%C3%ADquidos%20y%20gases>.
- Sánchez, R., Damas, R., & Domínguez, P. (2010). Uso de la HidroxiPropilMetilCelulosa (HPMC) en liberación modificada de fármacos. *Farmaespaña Industrial*, 10.
- Shargel, L., & Kanfer, I. (2013). Generic Drug Product Development. En *CRC Press eBooks*, p.80. Informa. <https://doi.org/10.1201/b15569>

- Silva, P. (2012). *Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico a partir de una hidrofílica*. Eprints.uanl.mx. Recuperado el 15 de marzo de 2022, de <http://eprints.uanl.mx/3298/1/1080224674.pdf>.
- Suñé, J., 2022. *Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración*. Barcelona: Formación continuada, p.20.
- Timmins, P., Pygall, S. R., & Melia, C. D. (2014). Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release. En *Springer eBooks*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1519-4>
- Velasco, C. (2021, 11 junio). *Quality By Design: Importancia para la Industria Farmacéutica*. Cercal Group Especialistas en la Industria Farmacéutica. <https://cercal.cl/envinculo/blog/quality-by-design-qbd-farmaceutica/>
- Vidal, L. (2020, 17 abril). *Distribución de tamaño de partículas (PSD) | NanoBusiness*. NanoBusiness. <https://nanobusiness.com.br/es/servicos/ensaios-analises-tecnicas/distribuicao-tamanho-particulas-psd/>

9. ANEXOS

Actividades adicionales realizadas en el servicio:

Se actualizaron y crearon PNO's que estaban pendientes dentro de la Planta Piloto de los equipos y de las instalaciones, estos mismos fueron revisados por el personal correspondiente y fueron aprobados para su posterior cambio, además se introdujeron a la Planta Piloto bitácoras para el registro y uso para cada uno de los equipos, así como la bitácora de acceso, lo que permitirá llevar a futuro un orden sobre quién ingresa.

Otro de los registros que se hizo en un documento fue el listado de códigos existentes y códigos pendientes de PNO's de nueva creación para llevar un orden y evitar así repeticiones de estos, de igual forma como se mencionó al principio ya que se hizo una actualización de PNO's, se dieron de baja algunos de ellos para simplificarlos en un solo documento, según sea el caso en que un equipo cuente con dos PNO's.

Se capacitó a los profesores y alumnos egresados para el uso de la Tableteadora rotativa PICCOLA y se les aplicó un examen después para verificar los conocimientos obtenidos, así mismo se realizó un videotutorial para la limpieza correcta de la Tableteadora rotativa PICCOLA.

También se capacitó a los profesores en el uso del Calorímetro diferencial de barrido, que se encuentra en el laboratorio de uso común y se les aplicó un examen después para verificar los conocimientos obtenidos, de igual manera se corrieron varias muestras en el calorímetro de profesores, alumnos de maestría, y alumnos del servicio social, para realizar el análisis de ellas, por ejemplo, análisis de: interacción fármaco-excipiente, implantes, fármacos, nanopartículas, etc.

Se prepararon formularios del uso y limpieza de los distintos equipos que están en la planta piloto, por ejemplo: durómetro, friabilizador, mezclador de listón, mezclador de pantalón, mezclador de cubo, tamizadores, entre otros, con el fin de aplicárselos a los usuarios que entren a la planta una vez que hayan tenido su capacitación y que refuercen sus conocimientos.

Se actualizó el inventario de los principios activos, excipientes, entre otros materiales que se encuentran en el almacén dentro de la Planta Piloto y por otro lado se realizaron etiquetas de limpieza personalizadas para cada equipo que se encuentra dentro de la Planta Piloto, para que una vez que el usuario haya terminado de usar y posteriormente limpiar el equipo en uso, se coloque esta misma.

Se verificó que las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) se cumplieran dentro de la Planta Piloto de Formas Farmacéuticas Sólidas.