



**Universidad Autónoma del
Estado de México**



Facultad de Química

Programa de
Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

T E S I S

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL CONTROL DE LA LIBERACIÓN DEL VALPROATO
DE MAGNESIO EN MATRICES HIDROFÍLICAS DE HPC Y HPMC**

Que presenta la alumna:

Q.F.B. WENDY CECILIA SÁNCHEZ BRITO

Tutora Académica:

Dra. en F. y T.F. MARIANA ORTIZ REYNOSO

Tutores Adjuntos:

Dr. en C. JONNATHAN GUADALUPE SANTILLAN BENITEZ

M. en C. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ

Toluca Estado de México, mayo 2019

TABLA DE CONTENIDO

DEFINICIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO

Revisión bibliográfica: Antecedentes, teorías y estado del conocimiento del objeto de estudio

1. Introducción

1.1 Sistemas matriciales de liberación modificada

1.2 Sistemas matriciales de liberación prolongada

1.2.1 Matrices inertes

1.2.2 Matrices lipídicas

1.2.3 Matrices hidrofílicas

1.3 Matrices poliméricas hidrofílicas

1.3.1 Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

1.3.2 Hidroxipropilcelulosa (HPC)

1.4 Evaluación de matrices hidrofílicas

1.4.1 Pruebas físicas para polvos y granulados

1.4.1.1 Distribución del tamaño de partícula

1.4.1.2 Índice de compresibilidad

1.4.1.3 Velocidad de flujo

1.4.1.4 Ángulo de reposo

1.4.2 Pruebas físicas para tabletas

1.4.2.1 Friabilidad

1.4.2.2 Dureza

2 Valproato de magnesio

2.1 Estructura química

2.2 Características fisicoquímicas

2.3 Farmacocinética

2.4 Farmacodinamia

3 Antecedentes

4 Justificación

5 Hipótesis

6 Objetivos

6.1 General

6.2 Específicos

7. Metodología

7.1 Preparación GAPI 80/20

7.2 Fabricación de tabletas

7.3 Pruebas físicas en procesos de fabricación de formas farmacéuticas

7.4 Evaluación del perfil de disolución

7.5 Análisis estadístico

8. Resultados

ANEXO I. Resultados ampliados y discusión de resultados

ANEXO II. Bibliografía adicional

ANEXO III. Reglamentación vigente relativa a la modalidad de titulación por capítulo de libro.

DEFINICIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO

En la última mitad de presente siglo se ha tratado de prolongar el efecto de un principio activo o fármaco a través de la modulación de su liberación desde la forma farmacéutica. En las formas farmacéuticas sólidas, este tipo de regulación ha sido posible principalmente a través del uso de matrices sólidas, incluyendo dentro de ellas a las matrices hidrofílicas.

Dos éteres de la celulosa empleados en la formulación de matrices hidrofílicas, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa (HPC), se utilizarán para comparar la liberación del fármaco valproato de magnesio, con el objetivo de estudiar las variaciones individuales en el control de su liberación.

Mediante este proyecto de investigación se generará información científico-tecnológica útil para las empresas farmacéuticas en el estudio de matrices de liberación controlada, ofreciendo establecer posibles ventajas tecnológicas de la HPC frente a la HPMC. Dado que las matrices hidrofílicas son hoy en día ampliamente utilizadas en la industria farmacéutica de medicamentos genéricos, este tema resulta relevante para los laboratorios farmacéuticos asentados en el país, en tanto que buscan generar ventajas competitivas en el mercado de los sólidos orales.

La disminución del número de tomas diarias por parte del paciente es una ventaja competitiva porque aumenta la adherencia posológica y por tanto el éxito del tratamiento. La administración de los principios activos dentro de matrices hidrofílicas permite controlar los perfiles de liberación *in vitro* e *in vivo* pero además resulta idónea para la fabricación, ya que no necesita inversión en nueva maquinaria ni en modificar los procesos productivos de las tabletas de liberación inmediata. Por ello, en este estudio se comparan los resultados de los lotes fabricados con dos tipos químicos de excipientes utilizados en la fabricación de matrices hidrofílicas, determinando dureza, friabilidad, hinchamiento y perfil de disolución *in vitro* de tabletas de liberación prolongada de valproato de magnesio.

Revisión bibliográfica: Antecedentes, teorías y estado del conocimiento del objeto de estudio.

1. Introducción

En los últimos 20 años, se ha observado el incremento en el desarrollo de sistemas que permiten que un fármaco pueda liberarse de manera controlada u orientándolo a una región determinada del cuerpo. La investigación dentro del campo de los medicamentos de liberación modificada ha experimentado un desarrollo importante, permitiendo el avance tanto del conocimiento farmacocinético de los medicamentos, como de las investigaciones en la obtención de polímeros biocompatibles (Costa, Arancibia, & Aiac, 2004)(Arredondo Peñaranda & Londoño López, 2009).

Para el tratamiento de las enfermedades se requieren diferentes clases de fármacos, los cuales para su mayor comodidad, buscan ser administrados de acuerdo a las condiciones o gravedad de los pacientes, entre las principales vías destaca principalmente la vía oral. La administración oral conlleva algunos inconvenientes frente a las administraciones intravenosa o intramuscular, como lo son el menor control de los niveles necesarios del medicamento en el plasma y el metabolismo de primer paso del fármaco (que puede inactivar buena parte del fármaco, haciendo necesario un aumento de dosis), lo que hace poco eficiente el tratamiento. Además, la administración oral puede involucrar los efectos adversos que se derivan del paso de los fármacos por regiones ajenas al lugar donde se produce la afección. Estos inconvenientes se ven acentuados si el medicamento sólido oral (SOD, por sus siglas en inglés) es de liberación inmediata (Suñé, 2002).

La liberación controlada de las sustancias activas en los sistemas vivos ayuda a proveer la cantidad óptima del agente activo, en el momento preciso y en el lugar adecuado, presentándose como una alternativa de solución a la anterior situación y por tanto ha concentrado gran atención en las últimas dos décadas, presentándose como dispositivos que aportan mejores pautas posológicas (reducción de la frecuencia de administración), mejor perfil farmacocinético e incluso reducción de efectos adversos y

daños laterales (localización del principio activo mediante el uso de dispositivos). Si bien se observa una labor investigadora importante desde el punto de vista tecnológico, ésta no siempre se corresponde con un avance de relevancia clínica. Las matrices hidrofílicas, sin embargo, son ampliamente utilizadas en el mercado farmacéutico y han probado su efectividad como sistema de liberación prolongada (Nakamatsu, 2002).

1.1 Sistemas matriciales de liberación modificada

Una forma farmacéutica de liberación modificada está definida como una “preparación en la que la velocidad y/o el sitio de liberación del principio activo es distinto respecto al de la forma farmacéutica convencional, administrada por la misma vía” (Farmacopea Europea, 2017). Las modificaciones consisten en cambios en la formulación y/o en el método de fabricación. Al diseñar un sistema terapéutico de liberación modificada deben tenerse en cuenta diversos factores como el origen de la enfermedad, las propiedades del principio activo, el tipo de terapia, la vía de administración y las propiedades y características del material polimérico empleado, además del mecanismo de liberación del principio activo (Suñé, 2002).



Figura 1. Adaptado de: Comparación entre un tratamiento convencional de dosis sucesivas con un sistema ideal de dosificación controlada (Arredondo Peñaranda & Londoño López, 2009).

Existen a la venta numerosos productos que emplean este tipo de sistema; un ejemplo de ellos es el Diclofenac 100 de liberación prolongada encontrándose entre la medicación de primer nivel de atención, estando además, en el grupo de mayor cantidad de unidades solicitadas (Pertuso & Navarro, 2007). Muchos de estos medicamentos emplean tecnologías sofisticadas para su elaboración, difícilmente alcanzables para países en vías de desarrollo. Por este motivo, es de considerable interés el desarrollo de formulaciones confiables, de menor costo y mayor accesibilidad, formulaciones que contengan matrices donde el fármaco se encuentra uniformemente disperso y se logre una liberación prolongada. Una de las principales ventajas de estos sistemas es que se puede obtener mediante tecnologías convencionales habituales en la industria farmacéutica, por lo que no es necesario hacer inversiones adicionales para fabricarlas. Así, los sistemas matriciales son considerados en la actualidad como una de las formas más simples y menos costosas de controlar la liberación de fármacos, lo cual se logra mediante un proceso que sigue las leyes de la difusión (Pertuso & Navarro, 2007). Dado que la tecnología involucrada en la fabricación de estos sistemas es altamente repetible y de bajo costo, se multiplican sus ventajas a nivel de desarrollo, producción, adquisición de insumos y control de calidad. Gracias a los avances que se han tenido en el estudio de los polímeros y en el conocimiento de los factores que influyen en el comportamiento de éstos sistemas, las matrices hidrofílicas (que se definirán más adelante) son la primera elección en la formulación de SOD de liberación prolongada (Swarbrick, 2007).

Específicamente, las matrices hidrofílicas favorecen la disminución de la frecuencia de dosificación, incrementando la duración del proceso de liberación de fármacos y consiguiendo que el intervalo terapéutico se mantenga por más tiempo, Este es un tipo de sistema que se obtiene a través de mezclar el principio activo con polímeros hidrofílicos, que en presencia de medios acuosos, presentan una elevada capacidad gelificante y son capaces de hincharse, aumentando de volumen. En estas matrices el principio activo está uniformemente distribuido en el seno de un polímero y la liberación del fármaco depende en primera instancia del tipo, proporción, tamaño de partícula y solubilidad del polímero, de la geometría de la matriz y de la solubilidad y tamaño de partícula del fármaco, otros factores que pueden modificar la liberación del principio

activo son la forma y área superficial del sistema matricial y la fuerza de compresión (Costa, Arancibia, & Aiãac, 2004; Sáez, Hernández, & Sanz Angulo, 2002).

La compresión de una mezcla de un fármaco relativamente soluble con el polímero da lugar a matrices que, en contacto con el medio de disolución acuoso, se hidratan e hinchán, dando lugar a la formación de un gel a través del cual se difunde el fármaco (Silva Flores, 2012). La HPMC es el polímero que más se utiliza en la liberación controlada de fármacos a través de sistemas de matriz hidrófila hinchables, pero existen otros polímeros que merecen la pena ser probados.

1.2 Sistemas matriciales de liberación prolongada

Este tipo de sistemas matriciales forma parte de los sistemas de liberación modificada; por lo que este tipo de sistemas va a contener el principio activo uniformemente disperso en un polímero que retarda y regula su liberación mediante un proceso que sigue los procesos de la difusión y/o erosión. Observando sus características y su comportamiento se distinguen tres tipos: inertes, lipídicas e hidrofílicas, con mecanismos de liberación diferentes (costa, arancibia, & aiãac, 2004; Pertuso & Navarro, 2007).

1.2.1 Matrices inertes

Las *matrices inertes* denominadas comúnmente “matrices plásticas o insolubles”, forman una red sólida porosa compuesta de sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal las cuales se eliminan de forma intacta dentro de las heces. El proceso de liberación del fármaco ocurre por difusión a través de los poros de la matriz y depende de la concentración del fármaco, su solubilidad, los aditivos y la naturaleza de los líquidos de la granulación empleados en su elaboración. Este tipo de matrices es de gran utilidad ya que la influencia de las condiciones del medio (pH, concentración iónica, actividad enzimática o motilidad gastrointestinal) son mínimas o nulas. Por esta razón, este tipo de matriz se usa esencialmente para las moléculas solubles (Arredondo Peñaranda & Londoño López, 2009; Pertuso & Navarro, 2007).

1.2.2 Matrices lipídicas

Las *matrices lipídicas* son a menudo llamadas “matrices insolubles” o “matrices cerosas” a causa de su apariencia. En este tipo de matrices, el principio activo se suspende en un excipiente lipídico que está constituido principalmente por glicéridos saturados (mono-, di- y triglicéridos), ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y de alcoholes de bajo peso molecular y por ceras, en el que queda aprisionado o “incrustado”. Las matrices lipídicas son de interés ya que son muy bien toleradas por el tracto gastrointestinal, ejerciendo de igual forma, una acción protectora frente a fármacos que producen irritación de la mucosa gastrointestinal (Costa, Arancibia, & Aïac, 2004; Silva Flores, 2012).

1.2.3 Matrices hidrofílicas

Las *matrices hidrofílicas* se obtienen mezclando el principio activo con polímeros hidrofílicos. En presencia de medios acuosos se promueve una elevada capacidad gelificante siendo capaces de hincharse, aumentando considerablemente de volumen. Cuando estas formas farmacéuticas entran en contacto con un medio acuoso (medio gástrico o intestinal), se produce una hidratación instantánea de las moléculas más superficiales que forman la interfaz sólido-líquido, dando lugar a la formación de una capa muy viscosa. El proceso concluye con una total gelificación del sistema y con la práctica liberación del principio activo, ya sea por difusión, por erosión o por una mezcla de ambos mecanismos (Lastres García, 2002). Por ser este el tema principal de este trabajo, a continuación se estudian con mayor profundidad este tipo de matrices.

1.3 Matrices poliméricas hidrofílicas

Las matrices hidrofílicas resultan de la compresión de un polímero hidrofílico no digerible con un principio activo de relativa solubilidad (Pertuso & Navarro, 2007). El polímero, al ponerse en contacto con los líquidos del aparato digestivo, se hincha por hidratación, lo que produce que el principio activo se libere poco a poco de hasta un valor fijo. La liberación del principio activo dependerá de dos procesos: de su poder de difusión a través de la red formada por el gel, de la capacidad de erosionarse de la matriz o de la combinación de ambos procesos.

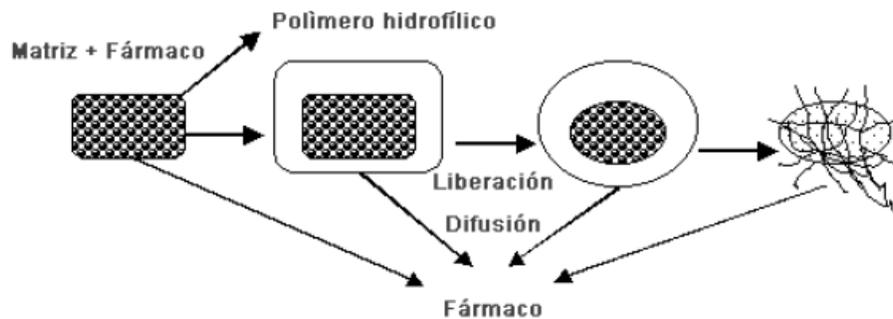


Figura 2. Proceso de liberación de un principio activo desde una matriz hidrofílica. El sistema comienza con una etapa de hinchamiento, forma una capa de gel que luego se reduce y se erosiona. Finalmente el sistema se disuelve totalmente (Costa, Arancibia, & Añac, 2004).

Los polímeros gelificantes más utilizados como matrices hidrofílicas, pueden ser de origen natural o semisintético como el agar-agar y alginatos o quitosanos, o bien los almidones modificados. También se emplean derivados celulósicos como la carboximetilcelulosa (CMC), la hidroxietilcelulosa (HETC), la hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o la metilcelulosa (MC). Los polímeros derivados del ácido acrílico, que forma parte de los carbómeros, se conocen con el nombre comercial *Carbopol* y son de gran interés galénico (Lastres García, 2002).

La proporción de polímero hidrofílico que se emplea en una formulación es importante, a pesar de que a veces no se toma en cuenta por los formuladores, especialmente aquéllos que están formulando un producto genérico y su atención está en el perfil de liberación (Escobar, 2002).

Las tabletas de liberación prolongada fabricadas a base de matrices hidrofílicas pueden elaborarse por las vías clásicas de fabricación: compresión directa, granulación seca o granulación húmeda. La compresión directa consiste en mezclar los ingredientes y alimentar la tableteadora directamente. Éste es el método de primera elección por su sencillez, reproducibilidad y bajo costo. Sin embargo, la mayoría de los principios activos carecen de las características de densidad, flujo, compresibilidad y compactabilidad para ser sometidos a un proceso de compresión directa. Por ello, son comunes los métodos de granulación, que consisten en aumentar el tamaño de

partícula de los polvos para mejorar sus propiedades de flujo, compresibilidad y compactabilidad (Escobar, 2002).

Existen dos vías principales para llevar a cabo una granulación: la húmeda y la seca. La Figura 3 muestra las características de los métodos de granulación más utilizados en la Industria Farmacéutica (IF) y muestra que la granulación húmeda necesita más pasos que la vía seca.

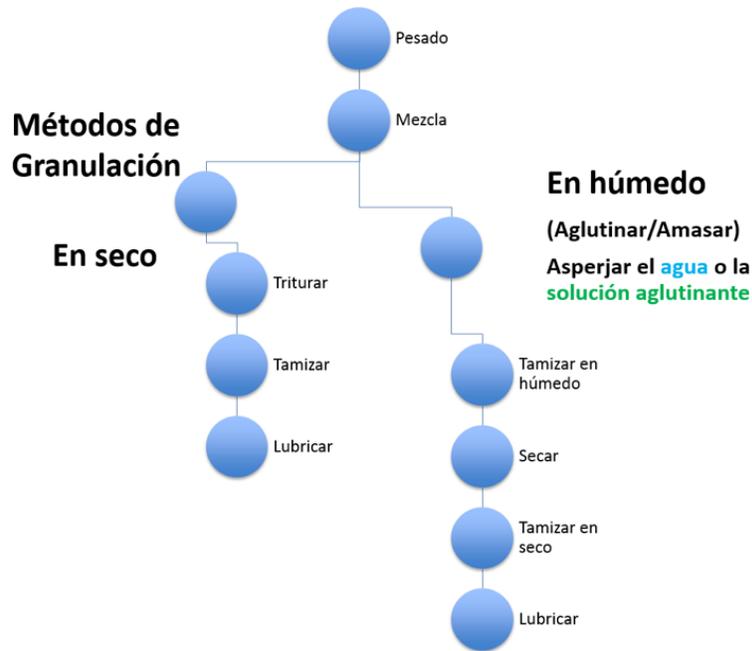


Figura 3. Etapas para la granulación seca y húmeda. Fuente: elaboración propia.

La granulación húmeda se caracteriza por requerir más pasos y por lo tanto mayores tiempos de proceso, elevando el número de puntos críticos del proceso, lo que aumenta el riesgo intrínseco aumentando las posibilidades de error. El equipo tecnológico necesario para implementar una granulación por la vía húmeda es de uso común en la IF, lo cual lo hace más atractivo frente a la granulación seca, requiere de equipo menos frecuente o más sofisticado, como el compactador de rodillos para el cual se requiere someter la mezcla de polvos a una fuerza mecánica elevada que los compacte, y luego disminuir y homogeneizar el tamaño de partícula nuevamente por medio de una trituración o tamizado (molienda) (Escobar, 2002). En la figura 4 se observan las etapas del proceso de granulación seca.

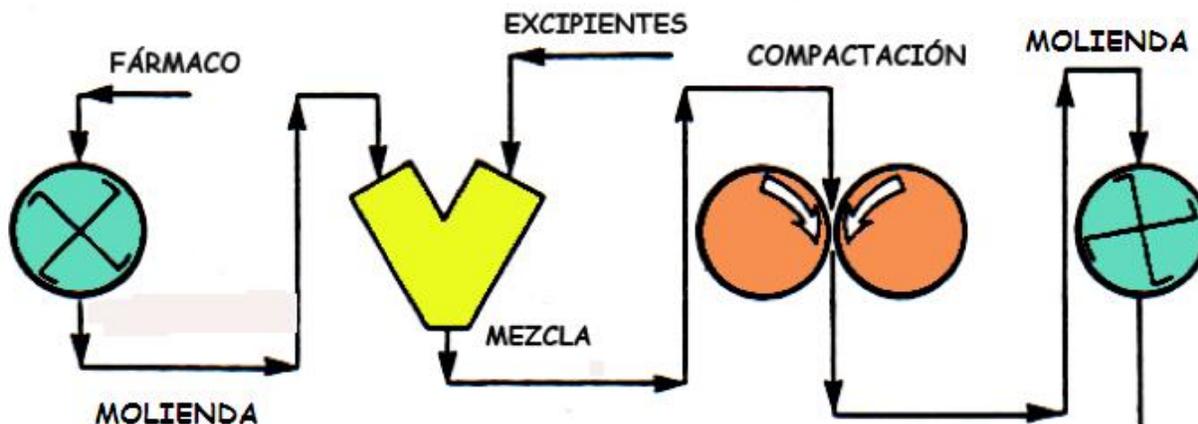
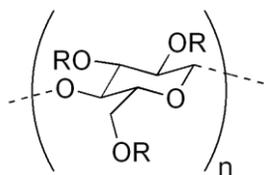


Figura 4. Esquema general del proceso de granulación seca. Fuente: adaptado de www.samedanltd.com/.../Graphics/f1_p63.gif

1.3.1 Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

La HPMC es un éter de la celulosa que posee grupos metilo e hidroxipropilo en su estructura como indica la Figura 5 (Sánchez, y otros, 2010).



R = H or CH₃ or CH₂CH(OH)CH₃

Figura 5: Estructura de la HPMC. "R" indica un grupo metilo o hidroxipropilo.

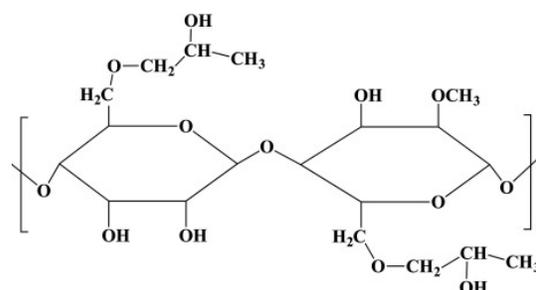


Figura 6: Estructura de HPMC (Xingyang, H., Baoguo, M. 2018).

La HPMC tiene diferentes presentaciones; ya sea como polvo o gránulos blancos, blanco amarillentos o blanco grisáceos, presentando gran carácter higroscópico. La cantidad de agua que este polímero absorbe depende del contenido inicial de humedad, de la temperatura y de la humedad relativa del aire circundante (Sánchez, y otros, 2010).

METHOCEL™ Premium Product Grade	—	K100 Premium LV CR	K4M Premium CR	K15M Premium CR	K100M Premium CR	E4M Premium CR	E10M Premium CR
Methoxyl, %	USP	19–24	19–24	19–24	19–24	28–30	28–30
Hydroxypropoxyl, %	USP	7–12	7–12	7–12	7–12	7–12	7–12
Substitution type	USP/EP	2208	2208	2208	2208	2910	2910
Chlorides, max., %	EP	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Apparent viscosity, 2% in water at 20°C, cP	USP	80–120	3000–5600	11250–21000	80000–120000	3000–5600	7500–14000
Apparent viscosity, 2% in water at 20°C, mPa·s	EP	78–117 [98 Nom]	2308–3755 [2903 Nom]	6138–9030 [7382 Nom]	16922–19267 [18243 Nom]	2308–3755 [2903 Nom]	4646–7070 [5673 Nom]

Figura 7: Propiedades de los productos seleccionados METHOCEL para uso en matrices hidrofílicas farmacéuticas

Algunas de sus principales propiedades fisicoquímicas aparecen en la Tabla 1 que se muestra a continuación:

pH (solución acuosa 1% m/m)	5.5 - 8	
Cenizas	1.5 - 3 %	
Solubilidad	Insoluble	Cloroformo, etanol, éter, agua caliente, acetona y tolueno.
	Soluble	Agua fría, mezclas hidroalcohólicas y diclorometano.
T. transición vitrea	170-180°C	
T. caramelización	190-200°C	
T. carbonización	225-230°C	
T. ignición	360°C	
Densidad aparente	0.341 g/cm ³ (llenado) y 0.557 g/cm ³ (tras golpeo).	
Densidad real	1.326 g/cm ³	

Tabla 1: Principales propiedades físico-químicas de a HPMC (Adaptado de Sánchez et al., 2010).

Los diferentes tipos de HPMC están sujetos principalmente a la relación y distribución de sus grupos funcionales que están presentes en su molécula; por lo que va a depender del contenido de grupos metoxi (-OCH₃), del contenido en grupos hidroxipropoxi (-OCH₂CH(OH)CH₃) y de su peso molecular total, para poder diferenciarse los grados de HPMC que poseen propiedades y comportamiento distintos (M. A. Ambasana, H. O. Kaila, R. S. Thakkar, H.T. Saravaia, A. K. Shah, 2011). La Figura 6 muestra un esquema para conocer el significado de la nomenclatura de los productos HPMC de The Dow Chemical Company, denominados Methocel.

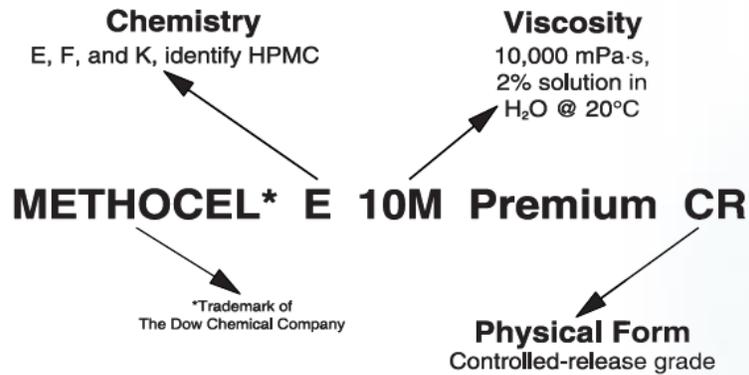


Figura 8: Ejemplos de nomenclatura para Methocel E

1.3.2 Hidroxipropilcelulosa (HPC)

La HPC es un compuesto termoplástico, soluble en agua y en solventes orgánicos que se emplea como formador de película y que en la industria farmacéutica se emplea principalmente como aglutinante, en recubrimiento de tabletas y en matrices de liberación prolongada (NISSO, 2011). La Figura 7 muestra la estructura química del HPC, que como puede observarse es similar al HPMC pero a diferencia de éste, carece de grupos metilo.

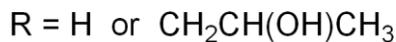
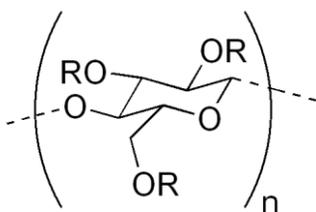


Figura 9: Estructura de la HPC. R indica un grupo hidroxilo o hidroxipropilo.

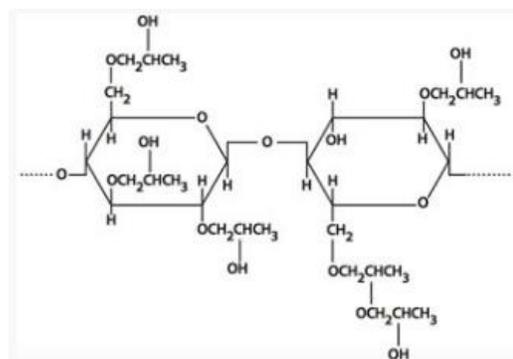


Figura 10: Estructura de la HPC. Tomado de: <https://hablemosclaro.org/ingrepedia/hidroxipropilcelulosa/#1502295072892-3d0ef9c0-34bc>

1.4 Evaluación de matrices hidrofílicas

La evaluación de las matrices hidrofílicas comprende desde la evaluación de la calidad de las materias primas, las pruebas de control de proceso y producto intermedio y las pruebas de producto terminado. La evaluación de las materias primas está descrita en las monografías farmacopeicas de los materiales y en el certificado de análisis del fabricante.

1.4.1 Pruebas físicas para polvos y granulados

El control del proceso depende de las operaciones unitarias involucradas, que comúnmente son molienda, tamizado, mezclado y compresión; si las tabletas se fabrican por el método de compresión directa, o esas mismas más las operaciones unitarias propias de una granulación, como pueden ser mojado/amasado/tamizado y secado, si es granulación húmeda, o compresión/trituración, si la granulación es en seco. El producto intermedio debe evaluarse para asegurar que el objetivo de cada operación unitaria se alcanzó. La calidad de los granulados y las mezclas determinará la calidad de las tabletas. Algunas pruebas físicas son muy recomendables, en tanto revelan el correcto avance del proceso y su apego a las especificaciones intermedias. En particular las pruebas de distribución del tamaño de partícula, índice de compactación, velocidad de flujo y ángulo de reposo son recomendables para los polvos y granulados, mientras que las de friabilidad y dureza son requeridas para las tabletas (Farmacopea Europea, 2017).

1.4.1.1 Distribución del tamaño de partícula (DTP)

El tamizado es uno de los métodos más empleados para clasificar los polvos y granulados, pues consiste en la separación de las partículas según su tamaño intermedio (medido como el ancho o amplitud). Es viable la determinación de este parámetro mediante el uso de cribas o tamices de diferentes tamaños (distinto tamaño de apertura del tamiz μm). El método de tamices se emplea principalmente para estimar la distribución total del tamaño de partícula de un material homogéneo y se calcula pesando los restos de material retenido en cada uno de los tamices. Comúnmente los

resultados se expresan en una gráfica de porcentaje de retención contra tamaño de partícula, por lo que se obtiene una Distribución de Tamaño de Partícula (USP, 2019)

El método analítico consiste en el ensamble de tamices en un orden ascendente para posteriormente colocar el granulado a evaluar en el tamiz superior. El juego de tamices junto con la muestra se agita durante un periodo estandarizado y las partículas pasan a través de él (USP, 2019).

1.4.1.2 Índice de compresibilidad

El índice de compactación es una medida que representa cómo cambian la energía básica de fluidez y el grado de compactación del polvo cuando se proporciona un aumento de energía mecánica sobre el mismo. Este índice se desprende de dos medidas: a) la densidad aparente, que muestra la relación de la masa de una muestra de polvo sin consolidar y su volumen, es decir, considerando el volumen del espacio vacío entre las partículas, que depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como de su distribución espacial en el lecho del polvo; y b) la densidad compactada, que se obtiene después del golpeteo mecánico (producido por el levantamiento del recipiente que lo contiene y su impacto a una altura específica durante n repeticiones) de un recipiente de medición graduado que contiene la muestra a analizar. Se emplea la misma muestra de polvo que en la prueba de densidad aparente, la cual siempre tiene un valor menor que el de densidad compactada debido a la reducción de volumen lograda tras el golpeteo mecánico (Farmacopea Europea, 2017; p. 519-521).

La comparación entre la densidad aparente y la densidad compactada para observar las interacciones entre las partículas que afectan el flujo del polvo, se denomina índice de compresibilidad o índice de Hausner ayudando a clasificar las propiedades de flujo de los polvos. Con esta medida puede apreciarse la importancia relativa de las interacciones entre partículas. La Tabla 2 muestra la interpretación farmacopéica de los índices compresibilidad y de Hausner con las propiedades de flujo de la materia.

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
> 38	Extremadamente malas	> 1.60

Tabla 2: Índice de compresibilidad e índice de Hausner (Tomado de FEUM, 2014)

1.4.1.3 Velocidad de flujo

Esta prueba consiste en calcular el tiempo que se tarda un sólido multiparticulado (polvo o granulado) en salir por la parte inferior de un embudo con diámetro conocido, y que posee cierta cantidad conocida de polvo, hasta que salen las últimas partículas de éste (FEUM, 2014).

Según la FEUM, “la capacidad que tienen los polvos para fluir depende de la resistencia que opone el polvo al movimiento diferencial entre las partículas” (Farmacopea Europea, 2017). Los principales factores que influyen en su flujo son el tamaño y la forma de partícula y la humedad. De esta forma la velocidad de flujo de un polvo es una manifestación de sus propiedades reológicas, definiéndose como el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo (FEUM, 2014).

1.4.1.4 Ángulo de reposo

El ángulo de reposo está dado por la manifestación de la fricción entre partículas y su resistencia al movimiento. Se define según la FEUM como el mayor ángulo medido entre la superficie del cono formado por el polvo y el plano horizontal (FEUM, 2014). El ángulo de reposo que se observa, está en función de tres características principales, las cuales son la forma, la distribución del tamaño de partícula y la rugosidad de la superficie de las partículas del polvo o granulado.

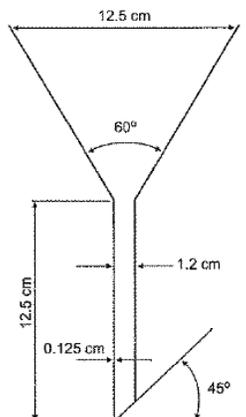


Figura 11: Embudo para determinar el ángulo de reposo (FEUM, 2014).

Para clasificar la capacidad de flujo de los diferentes polvos o granulados, existen tablas de referencia que toman en cuenta el ángulo de reposo, clasificando al polvo o granulado con capacidad de flujo “extremadamente pobre” hasta un flujo “excelente”, como se aprecia en la Tabla 3.

Ángulo de reposo (θ)	Capacidad de flujo
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (no necesita ayuda)
41° a 45°	Aceptable (puede demorarse)
46° a 55°	Pobre (es necesario someter a vibración)
56° a 65°	Muy pobre
> 66°	Extremadamente pobre

Tabla 3. Capacidad de flujo y su correspondiente ángulo de reposo (FEUM, 2014)

1.4.2 Pruebas físicas para tabletas

A las tabletas se les evalúan sus propiedades físicas, químicas y biológicas. Estas sirven para describir la calidad total de cualquier formulación dada según su método de manufactura y condiciones de almacenamiento.

1.4.2.1 Friabilidad

También conocida como “índice de abrasión”, es una propiedad mecánica que ayuda a medir la capacidad que tienen los sólidos previamente compactados a resistir la

abrasión o desgaste por fricción durante la manipulación, envasado y transporte. También es considerada como un parámetro que indica la fuerza de unión intra e inter partícula dentro de la tableta. Se obtiene restando al peso inicial de las tabletas, el peso de las mismas tras ser sometidas a un ciclo de caídas libres controladas en un equipo denominado friabilizador, (la resta se divide entre el peso inicial y se multiplica por 100%) cuyo esquema se muestra en la Figura 9.

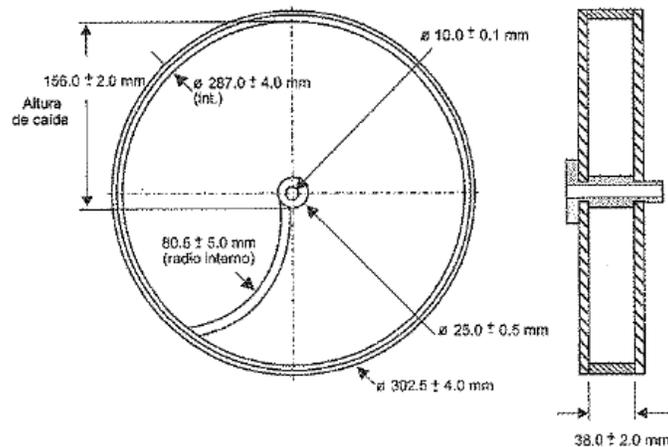


Figura 12: Aparato para la determinación de la friabilidad (FEUM, 2014).

1.4.2.2 Dureza

La dureza es considerada como la prueba de “resistencia a la ruptura”. Es un ensayo farmacopeico que ayuda a pronosticar la integridad de las tabletas durante los procesos de fabricación (envasado y recubrimiento), mediante la determinación de la tensión o fuerza necesaria para romperlas. Esta prueba consiste en aplicar fuerza diametralmente a la tableta hasta fracturarla (FEUM, 2014). En la actualidad, la prueba es muy importante porque es una de las medidas básicas del control de calidad de las tabletas. La dureza dentro de especificaciones garantiza que los comprimidos pueden llegar a manos del paciente sin observarse en mal estado (desgastadas o fracturadas), y además que soportarán adecuadamente los procesos posteriores de producción, como son el recubrimiento o el acondicionamiento (emblistado, enfrascado, encajonado, etc.).

2. Valproato de magnesio

2.1 Estructura química

La estructura molecular del valproato de magnesio comprende dos iones valproato unidos a uno solo de magnesio. La base, es decir el valproato, es un ion orgánico pequeño. El ácido valproico tiene un grupo funcional ácido carboxílico de cinco carbonos en la cadena principal, que está sustituida por un grupo propilo en el carbono 2. La fórmula condensada del ácido valproico es $C_8H_{16}O_2$ cuyo peso es de 144.211 g/mol y su nombre químico es ácido 2-propilpentanoico y su solubilidad en agua es de 1.3 mg/mL (20 °C). La Figura 10 muestra la estructura química del valproato de magnesio, el cual tiene un peso molecular de: 310.71 g/mol. (Bathia et al., 2009)

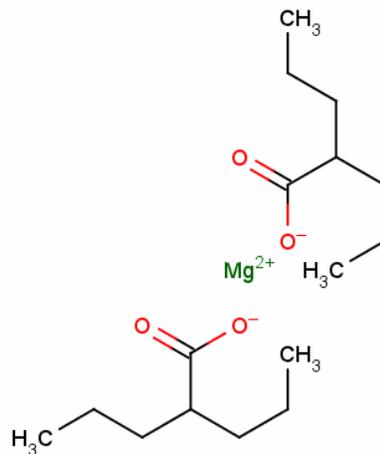


Figura 13. Fórmula del valproato de magnesio (Alcántara et al., 2018)

2.2 Características fisicoquímicas

El valproato de magnesio es una sal dibásica del ion bivalente Mg^{2+} que posee una estructura química ($C_{16}H_{30}O_4Mg$). Es un polvo blanco cristalino higroscópico ligeramente soluble en agua, fácilmente soluble en heptano y metanol (Roaq Chemicals, 2018; Ambasana, et al., 2011). Tiene una constante de disociación (pKa) reportada de 4.6, lo que quiere decir que es un ácido débil, por lo que al pH sanguíneo se encuentra disociado. La molécula tiene una temperatura de fusión de 220 °C, la cual es propicia para la fabricación de tabletas por vía húmeda, ya que soporta las

temperaturas de secado habituales. El valor del coeficiente de partición octanol/agua reportado para el valproato de sodio es de $\text{Log } P = 2.75$, lo que indica una baja afinidad por los tejidos grasos animales. Las vías de administración comunes son oral e intravenosa; por la vía oral las dosis van de 200 a 600 mg al día en adultos, y las presentaciones comerciales son tabletas, tabletas con capa entérica y tabletas de liberación prolongada (Bourgeois, 2006).

La sal magnésica del ácido valproico se comercializa en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata líquidas y sólidas; dentro de estas últimas pueden encontrarse tabletas con recubrimiento entérico y de liberación retardada. También existen supositorios y líquidos intravenosos. La biodisponibilidad oral de las preparaciones de valproato de magnesio es prácticamente completa, comparada con la ruta intravenosa. La biodisponibilidad del supositorio demostró ser del 80% en voluntarios. El objetivo de recubrir las tabletas con capa entérica es prevenir la irritación gástrica y proteger así el estómago de los pacientes. (Bourgeois, 2006). El valproato de magnesio está considerado como un fármaco de índice terapéutico estrecho, por lo que debe monitorearse en los pacientes que lo consumen, sobre todo para prevenir daño hepático (Bourgeois, 2006).

2.3 Farmacocinética

La actividad antiepiléptica del valproato de magnesio ha sido demostrada en diversos modelos animales mediante estudios que concluyeron que el fármaco brinda protección contra las convulsiones inducidas por electrochoques y agentes químicos como pentileno-tetrazol, bicuculina, ácido glutámico, ácido kaínico, estriquina, ouabaina, nicotina y penicilina, entre otros agentes (Bourgeois, 2006). Además de las propiedades anticonvulsivantes, se han reportado efectos antimaniacos, antimigrañosos y, más recientemente, antineoplásicos (Bourgeois, 2006).

Clínicamente el valproato de magnesio ha demostrado su eficacia en el control de crisis generalizadas (tónicas, clónicas, tónico-clónicas, mioclónicas, de deficiencia y crisis atónicas y espasmos infantiles) y crisis parciales (crisis simples u ordinarias, crisis

generalizadas y secundarias complejas), tanto en monoterapia como en terapia combinada (Bhatia, Srivastava, Rajender&Kumar, 2009).

El valproato de magnesio es un antiepiléptico de amplio espectro, siendo uno de los medicamentos más usados en la población mexicana que presenta epilepsia, en especial en niños (Reséndiz Aparicio & Aguirre García, 2008). La Figura 11 muestra un diagrama de toma de decisiones para el tratamiento farmacológico con este fármaco, de acuerdo al tipo de crisis epiléptica que presenta el paciente. Como puede verse, el valproato es una molécula de amplio espectro, que se prescribe en prácticamente para todos los tipos de crisis.

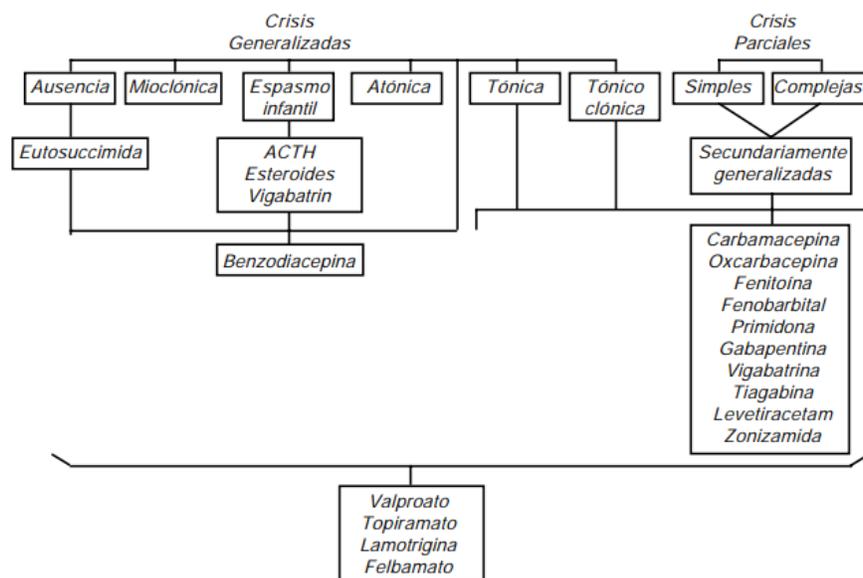


Figura 14. Tratamiento farmacológico de acuerdo con el tipo de crisis epiléptica. El valproato es considerado un antiepiléptico de amplio espectro y sus presentaciones comerciales en México incluyen el valproato de magnesio(Reséndiz Aparicio & Aguirre García, 2008).

Debido a su rápida absorción del valproato y al gran tiempo de vida media que posee (8-16 horas), así como el alto porcentaje de unión a proteínas, se observan variaciones en los niveles plasmáticos en estado estacionario; ello dio pie al desarrollo de derivados químicos en forma de sal, como la sales sódica, cálcica y magnésica (Armstrong, 2005).

Según la COFEPRIS, la sal magnésica es la que ofrece mayores ventajas fisicoquímicas; por lo que hace que su absorción sea más lenta y de esta forma se

disminuyan las variaciones en las fluctuaciones de los niveles plasmáticos. Así, aunque la absorción de la sal magnésica es más lenta, no se altera la fracción total del fármaco absorbida. Esto ha sido aprovechado para reducir las fluctuaciones en los niveles plasmáticos del fármaco observadas con otras sales cuya vida media es inferior a 24 horas (COFEPRIS, 2010).

La sal magnésica se absorbe fácilmente por vía oral, con una biodisponibilidad prácticamente de 100%, en un tiempo de 30-60 minutos y alcanza concentraciones plasmáticas máximas de ácido libre en un plazo aproximado de dos horas (1-4 horas); no experimentando metabolismo de primer paso hepático (Armstrong, 2005). Una vez en el torrente circulatorio, las sales de valproato se hidrolizan rápidamente, ácido valproico, como ácido graso fijándose de esta forma, altamente a las proteínas plasmáticas, con fracciones libres (Reséndiz Aparicio & Aguirre García, 2008).

El valproato penetra en los eritrocitos y atraviesa la barrera hematoencefálica, quizás a través de la acción de un transportador específico; puede desplazarse así mismo de su unión a las proteínas plasmáticas, a medida que sus niveles séricos vayan aumentando, y en consecuencia, la concentración cerebral también aumentará a medida que se incrementa la dosis.

La vida media de valproato de magnesio en sangre después de una dosis única es de 8 a 16 horas en los adultos sanos puede variar con la edad y sobre todo se reduce en aquellos pacientes que están recibiendo más de un medicamento (Bhatia, Srivastava, Rajender & Kumar, 2009).

Su biotransformación se realiza en el hepatocito después de reabsorberse en el túbulo renal, luego siguen dos fases: la oxidación, por la cual su estructura se hace más polar e hidrosoluble y la segunda la glucuronidación. La fijación a las proteínas plasmáticas del valproato es variable; aproximadamente del 85-90% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas cuando el compuesto se encuentra a niveles terapéuticos, pero en presencia de niveles séricos elevados la fijación proteica puede ser inferior a 50% (Bhatia, Srivastava, Rajender & Kumar, 2009). Como consecuencia el volumen de

distribución de valproato es reducido, con valores entre 0.1 y 0.4 l/kg. Su depuración renal depende de la fracción libre del fármaco.

El ácido valproico se metaboliza extensamente en el hígado por cuatro vías principales: conjugación con ácido glucurónico, beta-oxidación a ácido 3-cetovalproico, transformación por omega-1-oxidación a ácido 3-en-valproico y ácido 4-hidrovalproico. Las tres primeras vías metabólicas del ácido valproico son comunes al metabolismo de ácidos grasos y están mediadas principalmente por procesos catalizados por enzimas del citocromo P-450 a productos que se excretan en la orina (Bhatia, Srivastava, Rajender, & Kumar, 2009).

Finalmente, la eliminación de valproato es a través de metabolismo hepático, mediante oxidación y conjugación, sólo 3-4% es excretado sin cambios.

2.4 Farmacodinamia

Se sabe que la epilepsia se debe a descargas neuronales exageradas en las cuales hay una disminución importante del GABA (principal neuroinhibidor del SNC) mediante una inhibición de los canales de sodio voltaje-dependientes (Vademecum, 2007). Aunque el mecanismo de acción del valproato de magnesio aún se desconoce con exactitud, algunos autores han demostrado que el valproico actúa inhibiendo la descarga neuronal y potenciando las acciones inhibitorias del GABA sobre la descarga neuronal.

Actualmente hay evidencia experimental de que el valproato incrementa el recambio (*turnover*) del ácido gamma-aminobutírico (GABA) potenciando de esa forma las funciones GABAérgicas en algunas regiones específicas del cerebro que se cree están implicadas en el control de la generación de las crisis y su propagación (Mas-Bagá, 2006). Existe también la teoría en la que el ácido valproico refuerza el efecto inhibitorio del GABA aumentando la síntesis o una disminución de la degradación de este neurotransmisor. También al actuar este fármaco sobre la neurona de un modo directo, aumenta de igual forma la cantidad de GABA cerebral; se tiene evidencia de que también disminuye los niveles de aspartato cerebral con aumento de GABA, protegiendo al paciente contra crisis audiógenas (Armstrong, 2005).

3 Antecedentes

Al diseñar un sistema terapéutico de liberación modificada deben tenerse en cuenta diversos factores como el origen de la enfermedad, las propiedades del principio activo, el tipo de terapia, la vía de administración y las propiedades y características del material polimérico empleado, además del mecanismo de liberación del principio activo. Las matrices son uno de los sistemas sólidos de liberación modificada más utilizados en la industria farmacéutica porque la tecnología involucrada es altamente repetible y de bajo costo, lo que multiplica sus ventajas a nivel de desarrollo, producción, adquisición de insumos y control de calidad (Andreetta, 2003).

Gran parte de los materiales usados en sistemas de liberación controlada se basan en hidrogeles poliméricos que se hincharán sin disolverse cuando se pone en contacto con el agua u otros fluidos biológicos. Estos hidrogeles pueden absorber fluidos y llegar al estado de equilibrio, el cual comprende de un 60-90% de fluido y sólo 10-30% del polímero.

Andreetta menciona que las matrices de HPMC son las más utilizadas por los formuladores, tanto por la variedad que se puede encontrar en el mercado, como por que son las más utilizadas desde el punto de vista teórico experimental, debido a que sus propiedades de hinchamiento y solubilidad permiten interpretar con mayor certeza los fenómenos de interacción fármaco-polímero en estos sistemas de liberación anómalos (Andreetta, 2003).

Sandoval en 2008 reportó que el HPMC es el polímero hidrofílico más empleado en la preparación de sistemas de liberación controlada, ya que una de sus características más importantes es el alto grado de hinchamiento que este polímero posee, el cual tiene un efecto significativo en la cinética de liberación del principio activo a partir del comprimido. Una vez que la matriz entra en contacto con el agua o con los fluidos biológicos, el agua difunde hacia el interior del dispositivo, cuyo resultado es una relajación de la cadena del polímero con una posterior expansión de volumen (Sandoval, Baena, Aragón, Rosas & Ponce D'León, 2008).

A pesar de la probada funcionalidad del HPMC como polímero formador de matrices hidrofílicas, Cote reportó que en el año 2010, de los 10 fármacos más vendidos a nivel mundial, 7 empleaban HPC (y no HPMC) como formador de la matriz, y que en Japón la cifra subía a 9 de los 10 medicamentos de liberación prolongada más vendidos (Cote, 2011). Las Tablas 4 y 5 describen los 10 medicamentos más vendidos en el mundo y en Japón, resaltando con un círculo aquellos que los que emplean HPC como sistema de liberación prolongada

La compañía NISSO, fabricante de hidroxipropilcelulosas, ha publicado estudios científicos que aseguran que la liberación del principio activo en matrices hidrofílicas depende principalmente del grado de viscosidad empleado, y específicamente para el caso del método de fabricación de tabletas por granulación húmeda, del tamaño de partícula. Por esta razón, asegura que en esta vía de fabricación la HPC prolonga la liberación del fármaco por más tiempo, en comparación con el HPMC de viscosidad equivalente (NISSO, 2012).

Rank	Product	Manufacturer	Application	Sales	HPC
1	Lipitor	Pfizer	Hyper tension	11,840	○
2	Plavix/Isocover	Sanofi Aventis/BMS	Blood clots	9,150	○
3	Diovan/Co-Diovan	Novartis	Hyper tension	6,053	○
4	Crestor	Shionogi/AZ	Hyper tension	6,008	
5	Seroquel	AstraZeneca	Schizophrenia	5,302	
6	Zyprexa	Eli Lilly	Schizophrenia	5,026	○
7	Singular	Merk	Asthma	4,987	○
8	Actos	Takeda	Diabetes	4,414	○
9	Abilify	Otsuka/BMS	Schizophrenia	4,361	○
10	Gleevec/Glivec	Novartis	Hyper tension	4,265	

Tabla4. Medicamentos de liberación prolongada más vendidos en el mundo en 2010 (Cote, 2011).

Rank	Product	Manufacturer	Application	Sales	HPC
1	Blipress	Takeda	Hyper tension	1,240	O
2	Diovan	Novartis	Hyper tension	1,160	O
3	Aricept	Eisai	Dementia	1,120	O
4	Lipitor	Astellas/Pfizer	Hyper tension	950	O
5	Norvasc	Pfizer	Hyper tension	760	O
6	Olmetec	Daichi-sankyo	Hyper tension	760	O
7	Takepron	Takeda	Gastroesophageal Reflux Disease	670	O
8	Micardis	Astellas	Hyper tension	660	
9	Pariet	Eisai	Gastric ulcer	660	O
10	Plavix	Sanofi-Aventis	Blood clots	630	O

Tabla5. Medicamentos de liberación prolongada más vendidos en Japón en 2010 (Cote, 2011).

NISSO ha mencionado también que la matriz de HPC prolonga la liberación del fármaco de manera efectiva en las tabletas fabricadas por compresión directa, demostrando que las tabletas de HPC imparten una mejor dureza en el caso de viscosidad equivalente con las de HPMC. Finalmente, la compañía argumenta que las tabletas con HPC presentan menores variaciones de fármaco en plasma que con las elaboradas con HPMC debido a que estas últimas presentan mayores variaciones a nivel plasmático.

4 Justificación

El estudio de las matrices hidrofílicas es un tema relevante para la IF, tanto para los laboratorios nacionales, que tienen recursos limitados, como para los multinacionales con alta capacidad tecnológica, ya que este tipo de sistemas matriciales son la primera alternativa para formular SOD de liberación prolongada, y estos sistemas suponen ventajas en la administración de los principios activos tanto en el control de los perfiles de liberación, como en su idoneidad para la fabricación y los bajos costos asociados al proceso.

Actualmente, existen medicamentos de liberación prolongada que circulan en el mercado que pueden ser a base de HPMC o HPC, pero se ha visto una ligera preferencia por este último polímero en los últimos años. Existe información proporcionada por los fabricantes de polímeros hidrofílicos en el sentido de que HPC presenta mejor control en la liberación tanto en compresión directa como en granulación húmeda, pero no se ha publicado suficiente información que sustente estudios comparativos entre las matrices de HPMC e HPC, e incluso la poca que se tiene es

más escasa si se busca específicamente el valproato de magnesio. En este sentido, el proyecto de investigación que se presenta trata de generar información útil para las empresas farmacéuticas en un área puntual: el estudio de matrices hidrofílicas de liberación controlada. Para ello empleamos como fármaco modelo al valproato de magnesio utilizando polímeros de dos especies químicas: HPMC y HPC con tres viscosidades cada una de ellas. Con este estudio se evaluará evaluaremos específicamente la variación intertableta con uno y otro polímero como medida de calidad para determinar ventajas y desventajas de cada sistema.

5 Hipótesis

Las matrices hidrofílicas de liberación modificada de valproato de magnesio presentan menor grado de dispersión intertableta en la prueba de disolución con la matriz hidrofílica de HPC que con la de HPMC, por lo que representan una mejor alternativa tecnológica para la industria farmacéutica.

6 Objetivos

6.1 General

Comparar la variación inter-tableta en la liberación del valproato de magnesio en dos matrices hidrofílicas (HPMC e HPC).

6.2 Específicos

- Fabricar lotes de tabletas de liberación prolongada de valproato de magnesio por granulación vía húmeda.
- Evaluar los aspectos: peso, dureza, friabilidad y perfil de disolución de las tabletas.
- Conocer los efectos del tipo de polímero y viscosidad en la liberación del valproato de magnesio.
- Evaluar los perfiles de liberación del valproato de magnesio en matrices hidrofílicas de HPC e HPMC.
- Realizar la cuantificación del fármaco por el método de HPLC.
- Establecer las posibles ventajas tecnológicas del HPC frente al HPMC.

7 Metodología

Para lograr el objetivo de este trabajo, se estableció una metodología que implica la preparación de un granulado base de principio activo farmacéutico al 80% de concentración (GAPI 80/20), la fabricación de mezclas para compresión y la compresión de tabletas, con las evaluaciones del granulado y de las tabletas. La Figura 12 muestra las etapas de la metodología general del estudio.



Figura 15: Metodología general del proyecto.

7.1 Preparación del granulado base de principio activo farmacéutico (GAPI 80/20)

Todos los granulados se prepararon tomando como punto de partida una pre-mezcla de principio activo con dos excipientes, de acuerdo a la fórmula indicada en la Tabla 6. A este granulado se le denominó GAPI 80/20.

Función en la fórmula	Ingrediente	Porcentaje (%)
Principio activo	Valproato de magnesio	80
Diluyente	Celulosa microcristalina PH 101	17
Aglutinante	PVP K30	3

Tabla 6. Composición de la pre-mezcla del GAPI 80/20.

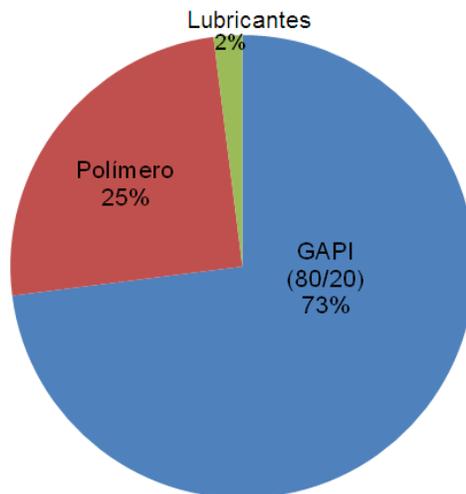
En un mezclador de pantalón se mezclaron a 16 rpm por 5 minutos el principio activo (80%) y la celulosa microcristalina (Avicel^{MR}PH 101) (17 %). Posteriormente se preparó una solución acuosa de polivinilpirrolidona (PVP) K-30 la cual se le asperjó a la mezcla anterior hasta llegar al punto de granulación, completando de esta forma el 3% faltante de aglutinante en nuestra mezcla.

Se tamizó el GAPI 80/20 en malla número 16 USA y se dejó secar en la estufa por 120 minutos a una temperatura de 50°C, hasta obtener un porcentaje de pérdida de masa menor al 2%.

7.2 Fabricación de tabletas

Una vez seca la GAPI 80/20 se le adicionó el polímero correspondiente al diseño experimental (HPC de viscosidad VH, HRP, SL ó HPMC de viscosidad K100LV, K4M, K15M) y se mezcló en un mezclador de pantalón de 1 L de capacidad por 10 minutos a 20rpm. Posteriormente se lubricó con estearato de magnesio y talco por 5 minutos a la misma velocidad. La composición final de las tabletas fue del 25% de polímero, 73% de GAPI 80/20 y 2% de lubricantes, como se muestra en la Gráfica 1. La fórmula final de las tabletas se describe en la Tabla 6.

La cantidad de excipientes empleados se determinó considerando que el principio activo es cohesivo y presenta adhesión en las paredes del contenedor, y atendiendo las recomendaciones de uso para ellos: celulosa microcristalina (20.00 a 90.00%), estearato de magnesio (0.25% a 5.00%) y talco (1.0% a 10.00%) indicadas en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Rowe, Sheskey & Quinn, 2009).



Gráfica 1: Composición de las tabletas de valproato de magnesio

Materia prima	mg/tableta	%	g/lote
Valproato de magnesio	400	58.39	204.38
PVP K30	15	2.19	7.66
Avicel PH 101	85	12.41	43.43
HPMC / HPC	171.3	25.01	87.53
Talco	6.85	1	3.50
Estearato de magnesio	6.85	1	3.50
Total	685mg	100	350

Tabla 6: Composición de las tabletas de valproato de magnesio.

Se comprimieron las mezclas en una tableteadora rotativa *Piccola* adaptada con punzones de 12 mm de diámetro a un peso final de 685mg. La Figura 13 muestra las etapas para fabricar las tabletas de liberación prolongada.

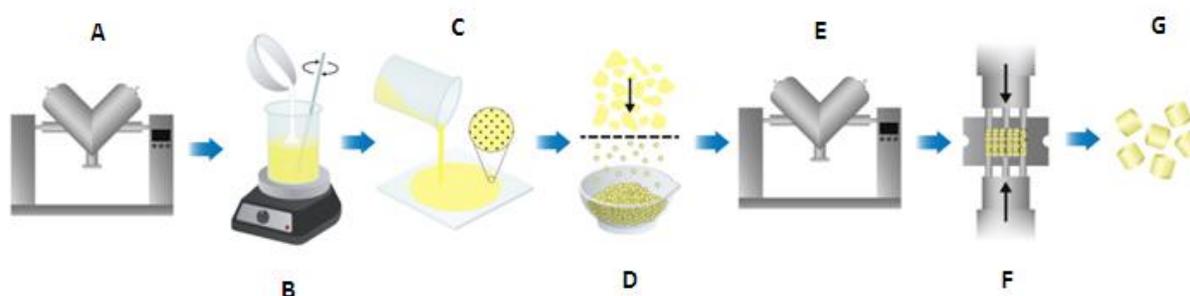


Figura 16: Proceso de fabricación de las tabletas de VMg. A) Mezcla de VMg con el diluyente. B) Elaboración de la solución acuosa de PVP K-30. C) Adición del aglutinante a la mezcla A. D) Tamizaje del GAPI 80/20 y secado. E) Mezcla del GAPI 80/20 con el polímero (HPC/HPMC) y lubricantes. F) Compresión de la mezcla. G) Elaboración de las tabletas.

7.3 Pruebas físicas en procesos de fabricación de formas farmacéuticas

Las pruebas físicas que se llevaron a cabo se eligieron en base a dos criterios; el primero, considerando las técnicas comúnmente empleadas durante el proceso de desarrollo y fabricación de formas farmacéuticas para determinarlas propiedades reológicas de sólidos pulverizados a través de métodos sencillos siendo de principal relevancia en la industria farmacéutica para poder estandarizar procesos que brinden una mejor correlación entre las propiedades que se encuentran previamente descritas y su comportamiento al término de las diferentes operaciones unitarias que se llevan a cabo en el proceso de fabricación de medicamentos. En segundo lugar, se consideraron pruebas que, si bien son farmacopeicas, no están descritas en las

monografías de las materias primas o productos intermedio y terminado, pero que son relevantes en tanto aportan información determinante sobre los materiales.

Las pruebas que se determinaron para evaluar los granulados son: distribución del tamaño de partícula, índice de compresibilidad, velocidad de flujo y ángulo de reposo. Las pruebas físicas para tabletas fueron friabilidad y dureza (Farmacopea Europea, 2017).

7.3.2 Evaluación del perfil de disolución

Se determinó el perfil de disolución de las tabletas por triplicado en un disolutor SOTAX AZT adaptado con el aparato 2 (paletas) a 75 rpm y 900 mL de fluido intestinal sin enzimas, para cada uno de los 6 lotes. Se obtuvieron muestras a las 2, 4, 6, 8 y 10 horas tomando alícuotas de 5 mL de cada vaso, con reposición de medio. Se determinó la liberación de valproato de magnesio mediante HPLC utilizando una columna "CAPCELL PAK Phenyl" de 4.6 mm x 150 mm y se leyó la muestra a una longitud de onda de 210 nm.

A continuación se describe la preparación del medio de disolución y la fase móvil.

Preparación de simulado de fluido intestinal para valproato de magnesio

Se disolvieron 6.8 g de fosfato monosódico en 250 mL de agua destilada y se mezcló. Se adicionaron 190 mL de NaOH 0.2 N y 400 mL de agua destilada. Se llevó hasta la marca de aforo a 1000 mL con agua y se ajustó a pH a 7.5 (+/- 0.1).

Cromatografía de líquidos de alta presión

Para la preparación de solución amortiguadora de fosfatos se pesó 2.76 g de fosfato monosódico y se llevó hasta la marca de aforo a 1 L con agua deionizada c.s.p. (antes de llevar a la marca de aforo se obtuvo el pH de 2.4 a 2.5; en caso de que fuera necesario se ajustó con ácido fosfórico al 85%)

Posteriormente para la preparación de la fase móvil: buffer de fosfatos pH 2.5 + acetonitrilo (proporción 1:1). Se pasó por membrana de 0.45 micras y se degasificó por vacío durante 10 min.

Se procedió a la preparación de los estándares (STD): Se pesó por duplicado 25mg de valproato de magnesio (STD1 y STD2); transfiriendo a un matraz aforado de 50mL y llevando a la marca de aforo con fluido intestinal como diluyente.

% de Recobro: Será el área del STD2 * Peso del STD1 / Promedio del área del STD1 * peso del STD2. El resultado deberá de estar entre el 98% y 102% para poder ser válido; si no es así, descartar y volver a pesar estándares.

Se corrió como blanco en el vial 1 del HPLC, fluido intestinal; se realizaron 9 blancos para poder tener una línea base; en los viales 2 y 3 los estándares STD1 y STD2, respectivamente. A partir del vial 4 se colocaron las muestras a analizar.

Se realizó el cálculo del % de VMg disuelto empleando la siguiente fórmula y realizando los cálculos correspondientes:

$$\% = \frac{(Au) (Ws \times f) \times 100 \times 100}{(As) \times 50 \times (Wu) \times (100 - D)} \times 100$$

Au: Área del pico del VMg en el cromatograma de la muestra

As: Áreas promedio del pico de VMg en los cromatogramas del estándar

Wu: Peso de la muestra de VMg en mg

Ws: Peso del estándar de referencia de VMg en mg

f: Factor de potencia del estándar de referencia de VMg expresado en 10^{-2}

D: Valor para la pérdida por secado de la muestra en %

7.3.3 Análisis estadístico

Se empleó como análisis estadístico de varianza (ANOVA, por sus siglas en inglés) aplicado a los resultados de un diseño de experimento factorial el cual permite observar cómo los factores influyen en una variable de respuesta. El modelo empleado fue un estudio 2^k con 3 niveles de significancia. Los datos se analizaron en un software *Statgraphics Centurion XIV*.

8. RESULTADOS

En cumplimiento al artículo 57 del Reglamento de Estudios Avanzados de la Universidad Autónoma del Estado de México vigente, en el que se establece como opción válida de titulación para el posgrado la modalidad de capítulo de libro y que a la letra dice: “**Artículo 57.** Las tesis de grado de Maestría con orientación a la investigación o Doctorado podrán desarrollarse bajo un modelo tradicional o un modelo de tesis por artículos especializados o capítulo para libro.”, a continuación se transcribe el capítulo intitulado “*Estudio comparativo del control de la liberación del valproato de magnesio en matrices hidrofílicas de HPC y HPMC*” del libro “Retos Actuales de la Farmacia” de la serie “Tópicos Selectos en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas” a publicarse por el Fondo Editorial de la Universidad Autónoma del Estado de México, que actualmente se encuentra en proceso de revisión editorial. Asimismo, en cumplimiento del artículo 59 del mismo ordenamiento, que indica que “... *La tesis por artículos especializados o capítulos de libro **incluirá en el cuerpo del documento los artículos o capítulos enviados** o publicados en revistas especializadas con arbitraje o editoriales reconocidas por el área de estudio **en lugar de los capítulos de resultados del modelo tradicional.***” (las negritas son de la autora) (UAEMEX, REA, 2008).



MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
Ciencias y Tecnología Farmacéuticas



CARTA DE RECEPCIÓN DEL CAPÍTULO

Toluca, Estado de México a 16 de octubre de 2018

QFB Wendy Cecilia Sánchez Brito

Autor de correspondencia

P R E S E N T E

Por medio del presente, acuso de recibo el capítulo titulado **“ESTUDIO COMPARATIVO DEL CONTROL DE LA LIBERACIÓN DEL VALPROATO DE MAGNESIO EN MATRICES HIDROFÍLICAS DE HPC Y HPMC”** para ser considerado en el libro **“Retos Actuales de la Farmacia”** dentro de la serie **“Tópicos Selectos en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas”**. Su capítulo será turnado a evaluación por pares académicos y por correo electrónico a la dirección de correspondencia y se le enviarán las observaciones que hagan los pares a partir del 15 de noviembre del año en curso y a más tardar el 01 de diciembre tendrá que enviar la versión corregida del manuscrito al correo libroseriectf@gmail.com.

Nuevamente, agradecemos su contribución y en breve estaremos en contacto con usted para las revisiones.

ATENTAMENTE

Dr. Leobardo Manuel Gómez Oliván

Coordinador del Libro

Retos Actuales de la Farmacia

Profesor de Tiempo Completo

Facultad de Química

c.c.p. archivo

ESTUDIO COMPARATIVO DEL CONTROL DE LA LIBERACIÓN DEL VALPROATO DE MAGNESIO EN MATRICES HIDROFÍLICAS DE HPC Y HPMC

Wendy C. Sánchez Brito¹, Mariana Ortiz Reynoso¹, Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez¹, Enrique Amador González². ¹Facultad de Química UAEMex; ²Facultad de Química UNAM

mortizr@uaemex.mx

Resumen: En los medicamentos sólidos orales (MSO), el control de la velocidad de liberación del fármaco es posible a través del uso de matrices, dentro de las cuales las más utilizadas son las matrices hidrofílicas, que se caracterizan por la inclusión de excipientes poliméricos en la fórmula de las tabletas.

En este estudio se compara la liberación del fármaco valproato de magnesio a partir de matrices hidrofílicas, empleando dos éteres de celulosa: hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa (HPC). El proyecto trata de generar información científico-tecnológica útil para las empresas farmacéuticas en el estudio de matrices de liberación controlada, ofreciendo una alternativa innovadora al establecer posibles ventajas tecnológicas de la HPC frente a la HPMC.

La disminución de la frecuencia de dosis (o el número de tomas diarias) es una ventaja competitiva porque simplifica el tratamiento aumentando las posibilidades de adherencia terapéutica. Esta mejora en la administración de los principios activos debido a la formulación de matrices hidrofílicas también se ve reflejada tanto en el control de los perfiles de liberación, como en su idoneidad para la fabricación. En este estudio se prepararon mezclas del principio activo valproato de magnesio y excipientes, modificando únicamente el tipo químico y viscosidad del polímero modificador de la liberación del fármaco. Las tabletas se comprimieron en una tableteadora y se determinaron como variables de salida fuerza de ruptura, friabilidad y perfil de disolución de las tabletas.

Palabras clave: matrices hidrofílicas, liberación prolongada, hidrogeles, valproato de magnesio.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Sistemas matriciales

En las últimas décadas se ha incrementado el interés en el desarrollo de sistemas que permiten que un fármaco pueda liberarse con una velocidad controlada o bien en una región determinada del cuerpo. Hoy en día son frecuentes los medicamentos sólidos orales (MSO) que prolongan el efecto de los fármacos administrados por vía oral para reducir su frecuencia de dosificación y aumentar la adherencia terapéutica; modulando la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica

permitiendo el avance tanto del conocimiento farmacocinético de medicamentos, como de las investigaciones en la obtención de polímeros biocompatibles (Arredondo, 2009; Costa, E.; Arancibia & Aiache, 2004).

Para el tratamiento de las enfermedades se requieren diferentes clases de fármacos, los cuales son administrados por distintas vías corporales en función a sus propiedades fisicoquímicas como al sitio de acción, tipo y duración del efecto deseado. La vía de administración oral presenta varias ventajas, entre ellas la comodidad de los pacientes, por lo que es considerada la primera opción. Sin embargo, la administración oral conlleva algunos inconvenientes frente a las administraciones intravenosa o intramuscular, como son el menor control de los niveles plasmáticos necesarios del medicamento y el metabolismo de primer paso del fármaco (que puede inactivar buena parte del fármaco, haciendo necesario un aumento de dosis), lo que en ocasiones hace poco eficiente el tratamiento. Además, la administración oral puede involucrar efectos colaterales derivados del paso de los fármacos por regiones ajenas al lugar donde se produce la afección. Estos inconvenientes se ven acentuados si los MSO son de liberación inmediata, por lo que la liberación prolongada de los fármacos supone una ventaja tecnológica desde el punto de vista farmacéutico.

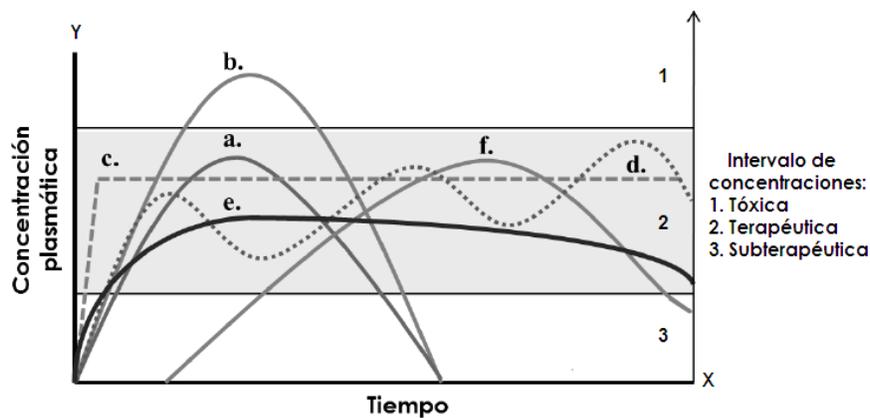
Así, la liberación controlada de las sustancias activas en los humanos se presenta como una alternativa de solución a la anterior situación y por tanto ha concentrado gran atención en las últimas dos décadas, presentándose como dispositivos que aportan mejores pautas posológicas, mejor perfil farmacocinético e incluso reducción de efectos adversos. Si bien se observa una labor investigadora importante desde el punto de vista tecnológico, ésta no siempre se corresponde con un avance de relevancia clínica. En la actualidad existen a la venta numerosos medicamentos que emplean este tipo de sistema, muchos de los cuales emplean tecnologías sofisticadas (de altos costos) para su elaboración, difícilmente alcanzables para países en vías de desarrollo.

Por este motivo, es de considerable interés el desarrollo de formulaciones relativamente simples que también sean capaces de lograr una liberación prolongada (contienen el fármaco uniformemente distribuido liberándose de manera gradual) son muy utilizadas por la facilidad y bajos costos de fabricación. Las matrices hidrofílicas, en particular, son ampliamente utilizadas en el mercado farmacéutico y han probado su efectividad como sistema de liberación prolongada por varias décadas. Una de las principales ventajas de estos sistemas es que se puede obtener mediante tecnologías convencionales similares a las utilizadas para la producción de tabletas de liberación inmediata, por lo que no suponen una inversión en las áreas o equipamiento de manufactura.

1.1.2 Sistemas de liberación modificada

Una forma farmacéutica de liberación modificada está definida como una “preparación en la que la velocidad y/o el sitio de liberación del principio activo es distinto respecto al de la forma farmacéutica convencional, administrada por la misma vía”(Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005). Las modificaciones consisten en cambios en la formulación y/o en el método de fabricación. Al diseñar un sistema terapéutico de liberación modificada deben tenerse en cuenta diversos factores como el origen de la enfermedad, las propiedades del principio activo, el tipo de terapia, la vía de administración, las propiedades y características del material polimérico empleado, además del mecanismo de liberación del principio activo. La Figura 1 clasifica los diferentes sistemas de liberación comparando los distintos niveles plasmáticos tras la administración de un fármaco. Según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) la liberación prolongada es una “condición en la que la formulación permite garantizar una liberación más lenta de el o los fármacos por un tiempo determinado” (Secretaría de Salud, 2014); es decir, que la liberación prolongada es un tipo de liberación modificada.

Figura 1. Representación gráfica adaptada de los niveles plasmáticos en diferentes sistemas de liberación, a) Liberación inmediata, b) Liberación inmediata doble dosis, c) Liberación a velocidad constante, d) Liberación repetida, e) Liberación prolongada y f) Liberación retardada (Silva, 2012).



Los sistemas matriciales pueden ser considerados en la actualidad como una de las formas más simples y menos costosas de prolongar la liberación de fármacos. Estos sistemas retardan y regulan la liberación del principio activo mediante un proceso que sigue las leyes de la difusión (Pertuso, S.; Navarro, G.; Cabral, 2007). En estas matrices el principio activo está uniformemente distribuido en el seno de un polímero y la liberación del fármaco depende en primera instancia del tipo, proporción, tamaño de partícula y solubilidad del polímero, de la geometría de la matriz y de la solubilidad y tamaño de partícula

del fármaco, otros factores pueden modificar la liberación del principio activo como la forma, el área superficial del sistema matricial y la presión de compresión (Costa, E.; Arancibia & Aiache, 2004).

Los fármacos solubles son liberados principalmente por difusión, mientras que los poco solubles prevalece el mecanismo de erosión de la matriz en la liberación del fármaco.

1.1.3 Tipos de sistemas matriciales de liberación prolongada

Si bien las matrices hidrofílicas son las más populares, se distinguen, de acuerdo a su composición (que a su vez rige el mecanismo y la velocidad de liberación), tres tipos de matrices: inertes, lipídicas e hidrofílicas, que tienen mecanismos de liberación diferentes (Costa, E.; Arancibia & Aiache, 2004; Pertuso, S.; Navarro, G.; Cabral, 2007), que siguen las leyes de la difusión y/o erosión.

a) Matrices inertes

Denominadas comúnmente “matrices plásticas o insolubles”, forman una red sólida porosa compuesta de sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal las cuales se eliminan de forma intacta en heces. El proceso de liberación de fármaco ocurre por difusión a través de los poros de la matriz y depende de la concentración del fármaco, su solubilidad, los aditivos y la naturaleza de los líquidos de la granulación empleados en su elaboración. Este tipo de matriz se usa esencialmente para las moléculas solubles (Arredondo, 2009; Pertuso, S.; Navarro, G.; Cabral, 2007).

b) Matrices lipídicas

Son a menudo llamadas “matrices insolubles” o “matrices cerosas” a causa de su apariencia. En este tipo de matrices, el principio activo se suspende en un excipiente lipídico que está constituido principalmente por glicéridos saturados (mono-, di- y triglicéridos), ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y de alcoholes de bajo peso molecular y por ceras, en el que queda aprisionado o “incrustado”. Las matrices lipídicas son muy bien toleradas por el tracto gastrointestinal, ejerciendo una acción protectora frente a fármacos que producen irritación de la mucosa gastrointestinal (Costa, E.; Arancibia & Aiache, 2004; Silva, 2012).

c) Matrices hidrofílicas

Se obtienen mezclando el principio activo con polímeros hidrofílicos. En presencia de medios acuosos presentan una elevada capacidad gelificante siendo capaces de hincharse, aumentando considerablemente de volumen. Cuando estas formas farmacéuticas entran en contacto con un medio acuoso (medio gástrico o intestinal), se produce una hidratación instantánea de las moléculas más superficiales que forman la interfaz sólido-líquido, dando lugar a la formación de una capa viscosa. El

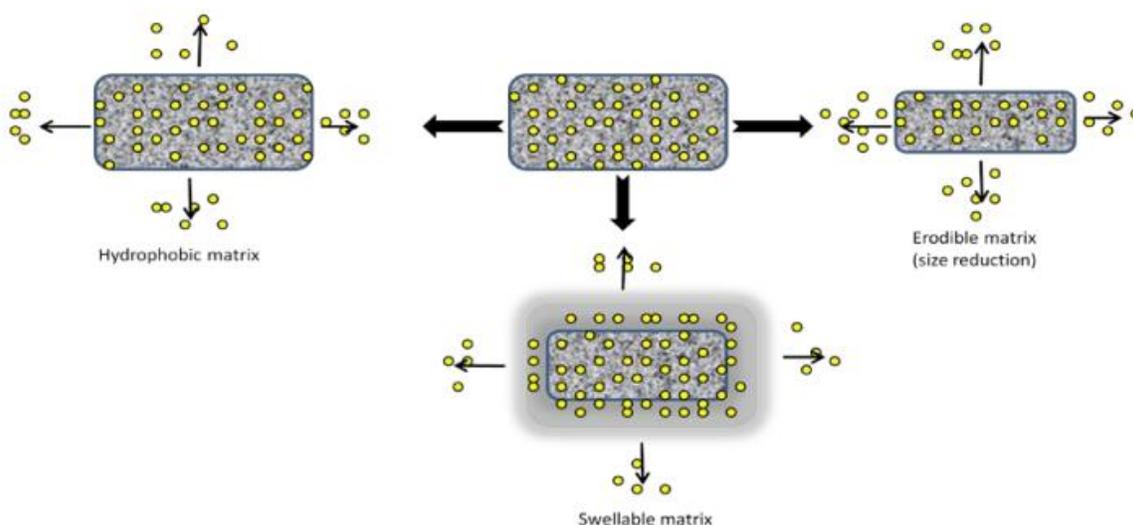
proceso concluye con una total gelificación del sistema y con la liberación del principio activo, ya sea por difusión, por erosión o por una mezcla de ambos mecanismos (Lastres, 2002; Pertuso, S.; Navarro, G.; Cabral, 2007). Por ser este el tema principal de este trabajo, a continuación, se describe con mayor profundidad este tipo de matrices.

1.2 Matrices poliméricas hidrofílicas

Las matrices poliméricas de liberación modificada de tipo hidrofílico favorecen la disminución de la frecuencia de dosificación, incrementando la duración del proceso de liberación de fármacos y consiguiendo que el intervalo terapéutico se mantenga por más tiempo. La compresión de una mezcla de un fármaco relativamente soluble con el polímero da lugar a matrices que, en contacto con el medio de disolución acuoso, se hidratan e hinchan, dando lugar a la formación de un gel a través del cual se difunde el fármaco (Silva, 2012). Como se ha dicho, el amplio uso de los sistemas matriciales hidrofílicos en la industria farmacéutica (IF) se debe principalmente a que la tecnología involucrada es altamente repetible y de bajo costo, lo que multiplica sus ventajas a nivel de desarrollo, producción, adquisición de insumos y control de calidad. Las tabletas elaboradas a base de matrices hidrofílicas son fáciles de fabricar, gracias a los avances en el estudio de los polímeros y en el conocimiento de los factores que influyen en el comportamiento de éstos sistemas, por lo que, desde hace algunos años las matrices hidrofílicas son la primera elección en la formulación de MSO de liberación prolongada (Swarbrick, 2007).

La liberación controlada de sustancias activas se basa en la idea de proveer la cantidad óptima del agente activo, en el momento preciso y en el lugar adecuado (Nakamatsu, 2002). La Figura 2 muestra el proceso de liberación de los fármacos desde una matriz hidrofílica. Como puede observarse, el proceso que sufre la matriz comienza con una etapa de hinchamiento debida a que su composición química suele ser a base de un polímero hidrofílico. En segunda instancia, el material forma una capa de gel que de inmediato modifica la liberación del fármaco. A medida que la matriz recorre el tracto digestivo, el líquido orgánico penetra la matriz y el área de hidratación continua aumentando hasta un punto de máximo hinchamiento, luego del cual el sistema reduce su tamaño y se erosiona. Finalmente el polímero se disuelve totalmente.

Figura 2. Proceso de liberación de fármaco desde diferentes tipos de matrices (Nokhodchi, A. & cols., 2012)



Los polímeros gelificantes formadores de matrices hidrofílicas pueden ser de origen natural o semisintético, como el agar-agar y alginatos o los quitosanos y almidones modificados, entre otros. Sin embargo, los más utilizados son los derivados celulósicos sintéticos como la carboximetilcelulosa (CMC), la hidroxietilcelulosa (HETC), la hidroxipropilcelulosa (HPC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o la metilcelulosa (MC). También existe un tipo de polímeros derivados del ácido acrílico que forman parte de los carbómeros y que se conocen con el nombre comercial *Carbopol*, de gran interés para diversas aplicaciones (Lastres, 2002).

Las tabletas de liberación prolongada fabricadas a base de matrices hidrofílicas pueden obtenerse por cualquiera de las tres vías clásicas de fabricación: compresión directa, granulación seca o granulación húmeda. La compresión directa consiste en mezclar los ingredientes y alimentar la tableteadora directamente. Éste es el método de primera elección por su sencillez, reproducibilidad y bajo costo. Sin embargo, la mayoría de los principios activos carecen de las características de densidad, flujo, compresibilidad y compactabilidad para ser sometidos a un proceso de compresión directa. Por ello, son comunes los métodos de granulación, que consisten en aumentar el tamaño de partícula de los polvos para mejorar sus propiedades de flujo, compresibilidad y compactabilidad.

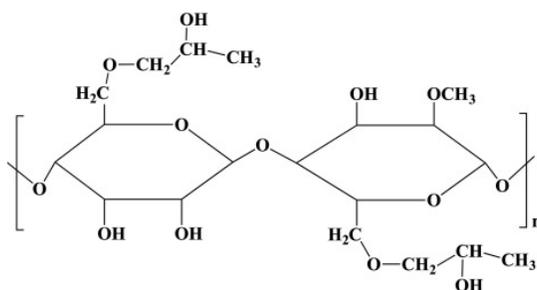
Aunque la granulación húmeda requiere mayores tiempos de proceso y eleva el número de pasos (y por tanto los puntos críticos del proceso y el riesgo derivado de aumentar las posibilidades de error), el equipo tecnológico necesario para implementarlo es de uso común en la IF. Esto lo hace más

atractivo frente a la granulación seca, que requiere de un equipo compactador de rodillos que es menos frecuente.

1.2.1 Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

La HPMC, también conocida como “hipromelosa”, es un éter de la celulosa que posee grupos metoxi e hidroxipropoxi en su estructura, como se presenta en la Figura 3.

Figura 3. Estructura de HPMC (Xingyang, H., Baoguo, M. 2018).



La HPMC está disponible comercialmente en diferentes presentaciones; ya sea como polvo o gránulo, ambos de color blanco, blanco amarillento o blanco grisáceo. Posee un carácter higroscópico; la cantidad de agua que absorbe depende del contenido inicial de humedad, de la temperatura y de la humedad relativa del aire circundante (Sánchez et al., 2010). Algunas de sus principales propiedades fisicoquímicas aparecen en la Tabla 1 que se muestra a continuación:

Tabla 1: Principales propiedades físico-químicas de a HPMC (Sánchez et al., 2010).

Propiedad fisicoquímica		Valor promedio
pH (solución acuosa 1% m/m)		5.5-8.0
Cenizas		1.5-3.0 %
Solubilidad	Insoluble	Cloroformo, etanol, éter, agua caliente, acetona y tolueno
	Soluble	Agua fría, mezclas hidroalcohólicas y diclorometano
T. transición vítrea		170-180°C
T.caramelización		190-200°C
T. carbonización		225-230°C
T. ignición		360°C
Densidad aparente		0.341 g/cm ³ (llenado) y 0.557 g/cm ³ (tras golpeo)
Densidad real		1.326 g/cm ³

Los tipos químicos de HPMC dependen principalmente de la relación y distribución de los grupos funcionales presentes en la molécula; esto es la proporción o contenido de los grupos metoxi (-OCH₃) e hidroxipropoxi (-OCH₂CH(OH)CH₃). El valor aproximado del peso molecular total está vinculado a la viscosidad de la solución acuosa del polímero medida en solución acuosa al 2% a 25°C. Las combinaciones de viscosidad y proporción de los grupos químicos, establecen distintas propiedades y alteran el comportamiento matricial, y explican las diferencias en los grados de HPMC disponibles en el mercado (Ambasana, Kaila, Thakkar, Saravaia, & Shah, 2011).

Existen diversas marcas de hipromelosas en el mercado farmacéutico. Por ejemplo, Methocel™ es la marca registrada de The Dow Chemical Company para la línea de productos de éter de celulosa. La nomenclatura de los productos Methocel lleva una inicial que identifica el tipo de éter de celulosa; por ejemplo, la "A" identifica los productos de metilcelulosa, y las letras "E", "F" y "K" refieren diferentes tipos químicos de HPMC. El porcentaje de grupos metilo/hidroxipropilo cambia con el este tipo químico de la siguiente manera: metilcelulosa (30%/0%); hidroxipropilmetilcelulosas E (29/8.5), F (28%/05); J (18%/27%); K (22%/08) y las series 310 (25%/25%). El número que sigue identifica la viscosidad en milipascales por segundo (mPa·s) medida en un solución acuosa al 2% de concentración a 20°C. En la designación de la viscosidad, la letra "C" se utiliza para representar 100 unidades y la letra "M" se utiliza para indicar 1000. Así, un Methocel K100M es del tipo químico 22/08 y de viscosidad 100,000 mPa·s. La Figura 4 explica la nomenclatura de estos productos de acuerdo al tipo químico, la viscosidad elegida y forma física y la Tabla 2 explica las propiedades de algunos productos METHOCEL. La denominación *Premium* hace referencia a la aprobación para uso farmacéutico.

Figura 4: Ejemplos de nomenclatura para el producto METHOCEL

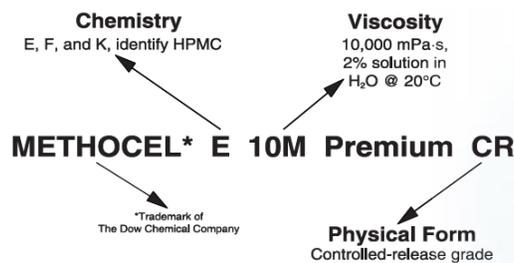


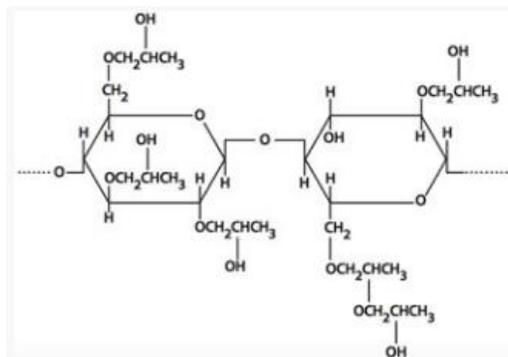
Tabla 2. Propiedades de los productos seleccionados METHOCEL para uso en matrices hidrofílicas farmacéuticas (Dow, 2000)

METHOCEL Premium product grade	—	K100 Premium LV	K4M Premium	K15M Premium	K100M Premium	E4M Premium	E10M Premium CR
Methoxyl, %	USP	19–24	19–24	19–24	19–24	28–30	28–30
Hydroxypropoxyl, %	USP	7–12	7–12	7–12	7–12	7–12	7–12
USP substitution type	USP/EP	2208	2208	2208	2208	2910	2910
Chlorides, max., %	EP	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Apparent viscosity, 2% in water at 20°C, cP	USP	80–120	3000–5600	11250–21000	80000–120000	3000–5600	7500–14000
Apparent viscosity, 2% in water at 20°C, mPa·s	EP	78–117 [98 Nom]	2308–3755 [2903 Nom]	6138–9030 [7382 Nom]	16922–19267 [18243 Nom]	2308–3755 [2903 Nom]	4646–7070 [5673 Nom]

1.2.2 Hidroxipropilcelulosa (HPC)

La HPC es un compuesto termoplástico soluble en agua y en solventes orgánicos. Al igual que la HPMC en la industria farmacéutica se emplea como formador de película en tabletas recubiertas, como aglutinante en granulados y en matrices hidrofílicas de liberación prolongada (Nisso HPC, 2012). La Figura 5 muestra su estructura básica.

Figura 5: Estructura de la HPC. Tomado de: [https://hablemosclaro.org/ingrepedia/hidroxipropil celulosa/# 1502 29 50 72892-3d0ef9c0-34bc](https://hablemosclaro.org/ingrepedia/hidroxipropil%20celulosa/#1502295072892-3d0ef9c0-34bc)



Algunos autores consideran que las matrices de HPMC son las más utilizadas tanto por la variedad que se puede encontrar en el mercado, como por que son las más utilizadas desde el punto de vista teórico experimental, debido a que sus propiedades de hinchamiento y solubilidad permiten interpretar con mayor certeza los fenómenos de interacción fármaco-polímero. (Andreetta, 2003). Sandoval y colaboradores también han reportado que el HPMC es el polímero hidrófilo más empleado en la preparación de matrices de liberación prolongada, ya que tienen un alto grado de hinchamiento que tiene un efecto significativo en la cinética de liberación del fármaco. (Sandoval et al. 2008). Sin embargo, y a pesar de la probada funcionalidad del HPMC como polímero formador de matrices hidrofílicas, Cote reportó en el 2010 que, de los diez medicamentos de liberación prolongada más vendidos a nivel mundial, siete empleaban HPC, y que en Japón la cifra subía a nueve. (Cote, 2011).

La HPC es un polvo blanco a ligeramente amarillo manufacturado mediante la reacción alcalina de celulosa con óxido de propileno a elevadas temperaturas y presiones. (Ashland, 2017, p. 4). Existen distintos grados de este polímero; por ejemplo, la empresa Ashland comercializa los grados ELF, EF, LF, JF, GF, MF y HF (donde F significa grado farmacéutico). Esta denominación alfabética obedece a tres criterios: viscosidad, tamaño de partícula y segmento de mercado al que está designado. Los grados disponibles para la liberación controlada son JF, GF, MF y HF; es decir, se excluyen los ELF, EF y LF por tener viscosidades bajas y no contener la matriz a lo largo del tracto digestivo. (Ashland, 2017, p. 4)

En un estudio se evaluaron tres grados de peso molecular intermedios de HPC HXF y EXF (utilizando Klucel de Ashland) en tres fármacos distintos: a) teofilina, que es soluble y de clasificación biofarmacéutica I, por granulación vía húmeda en distintas dosis, b) papaverina, que es de dosis baja y pH-dependiente, por granulación húmeda, y c) nifedipino, que es de baja dosis y poco soluble, en un sistema de compresión directa. En todos los casos el uso de diferentes grados de peso molecular de HPC permitió la modificación y optimización de los perfiles de disolución. (Ashland, 2017, p.4).

La reducción del tamaño de partícula del HPC disminuye las tasas de liberación del principio activo, debido a que la hidratación ocurre con mayor rapidez, luego entonces acelerando la formación de una capa de gel que controla la difusión del fármaco contenido en el núcleo seco de la tableta. (Ashland, 2017).

1.3 Evaluación de matrices hidrofílicas

La evaluación de las matrices hidrofílicas comprende desde la valoración de la calidad de las materias primas (descrita en las monografías farmacopeicas de materiales y en el certificado de análisis del fabricante), las pruebas de control de proceso (operaciones unitarias involucradas, que son molienda, tamizado, mezclado y compresión) y producto intermedio (debe evaluarse para asegurar que el objetivo de cada operación unitaria se ha alcanzado, la calidad tanto de granulados y mezclas intermedias determina la calidad de las tabletas) y las pruebas de producto terminado. Algunas pruebas físicas son recomendables, revelando el correcto avance del proceso y apego a las especificaciones intermedias. En particular, las pruebas de DTP, índice de compactación, velocidad de flujo y ángulo de reposo son recomendables para los polvos y granulados, mientras que las de friabilidad y fuerza de ruptura son requeridas para tabletas (Wildenow, 2013).

1.3.1 Pruebas físicas para polvos y granulados

a) Distribución del tamaño de partícula, DTP

Esta prueba es uno de los métodos más empleados para clasificar los polvos y granulados, consiste en la separación de las partículas según su tamaño promedio (medido como el ancho o amplitud). Este método se emplea principalmente para estimar la distribución total del tamaño de partícula de un material homogéneo, ya sea por masa o por volumen, y comúnmente se expresa en una gráfica de porcentaje de retención en función del tamaño de partícula. El método analítico consiste en el ensamble de tamices en un orden de mayor a menor apertura de malla, de arriba a abajo. El polvo o granulado a evaluar previamente pesado se coloca en el tamiz superior, seguido de lo cual el juego de tamices que contiene la muestra sólida se agita durante un periodo estandarizado. A medida que esto sucede, las partículas van pasando o reteniéndose en cada malla. Al terminar esto se pesa la cantidad retenida en cada tamiz y se grafica en % retenido en función del tamaño particular (medido como el número de apertura del tamiz).

Existen técnicas más rápidas, confiables y modernas para determinar la DTP, basadas en la dispersión de la luz. La Figura 6 muestra un equipo para la medición del tamaño y forma de las partículas mediante difracción láser.

Figura 6. Foto: Equipo *Morphologi* GS03 de *Malvern*; cortesía del Laboratorio de Farmacia, Facultad de Química, UAEMEX.



b) Índice de compresibilidad

Es una medida que representa cómo cambian la energía básica de fluidez y el grado de compactación del polvo cuando se proporciona un aumento de energía mecánica sobre el mismo. Este índice se desprende de dos medidas: a) la densidad aparente; muestra la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen y b) la densidad compactada, que se obtiene después del golpeteo mecánico (producido por el levantamiento del recipiente que lo contiene y su impacto a una altura específica durante “n” repeticiones) de un recipiente de medición graduado que contiene la muestra

a analizar. Se emplea la misma muestra de polvo que en la prueba de densidad aparente, obteniéndose un valor menor que el de densidad compactada debido a la reducción de volumen lograda tras el golpeteo mecánico (Wildenow, 2013).

El índice de compresibilidad y el índice de Hausner, son la comparación entre la densidad aparente y la densidad compactada. La Tabla 3 y la Tabla 4 muestran el índice de compresibilidad, el índice de Hausner y las propiedades de flujo de los descritos en la FEUM y en la *United States Pharmacopeia* (USP).

Tabla 3: Índice de compresibilidad e índice de Hausner (Secretaría de Salud, 2014).

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
> 38	Extremadamente malas	> 1.60

Tabla 4: Índice de compresibilidad e índice de Hausner (USP 42, 2019)

Compressibility Index (%)	Flow Character	Hausner Ratio
≤10	Excellent	1.00–1.11
11–15	Good	1.12–1.18
16–20	Fair	1.19–1.25
21–25	Passable	1.26–1.34
26–31	Poor	1.35–1.45
32–37	Very poor	1.46–1.59
>38	Very, very poor	>1.60

c) Velocidad de flujo

Esta prueba también conocida en la USP como “flujo a través de un orificio” consiste en observar y calcular el tiempo que se tarda un polvo en salir, desde un contenedor, a través de un orificio calculándose la masa por tiempo. Según la FEUM, “la capacidad que tienen los polvos para fluir depende de la resistencia que opone el polvo al movimiento diferencial entre las partículas” (Secretaría de Salud, 2014). Los principales factores que influyen en su flujo son el tamaño de partícula y la humedad. La velocidad de flujo de un polvo es una manifestación de sus propiedades reológicas, definiéndose como el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo. Las figuras 7 y 8 muestran el equipo *Powder Flow Tester (PFT)* de *Brookfield* para medición de la velocidad de flujo y la preparación de las muestras para su uso respectivamente.

Existen equipos denominados de celda de corte y reómetros que miden el flujo de los polvos con mayor precisión y exactitud y en condiciones más amplias (a varias fuerzas mecánicas de compactación del polvo) que un solo punto (equipo PFT). En publicación “Impacto de la variación de lote

de principio activo en el desempeño tecnológico y biofarmacéutico” (Alcantara, 2018) menciona, que durante las pruebas que se le realizaron al valproato de magnesio, se aplicaron distintas fuerzas de compresión/corte al polvo; midiéndose la cantidad de fuerza necesaria para lograr la falla del molde ingresado dándoles como resultado una gráfica de fuerza de falla no confinada contra la fuerza principal de consolidación, siendo el valor de la pendiente el índice de flujo.

Figura 7. Foto: PFT de Brookfield; cortesía del Laboratorio de Farmacia, Facultad de Química, UAEMEX.



Figura 8. Preparación de muestras en el PFT (Alcantara, 2018).



d) Ángulo de reposo

El ángulo de reposo es la manifestación de la fricción entre partículas y su resistencia al movimiento. Se define según la FEUM como “aquel que corresponde al ángulo máximo formado entre la superficie de un cono de polvo y el plano horizontal” (Secretaría de Salud, 2014). El ángulo de reposo que se observa está en función de tres características principales, las cuales son forma, DTP y rugosidad de la superficie de las partículas del polvo o granulado. La Figura 9 muestra un dispositivo para determinar el ángulo de reposo de un polvo farmacéutico mientras que la Tabla 5 muestra los criterios para clasificar la capacidad de flujo de los diferentes polvos o granulados, existen tablas de referencia que toman en cuenta el ángulo de reposo.

Figura 9: Embudo para determinar el ángulo de reposo (Secretaría de Salud, 2014).

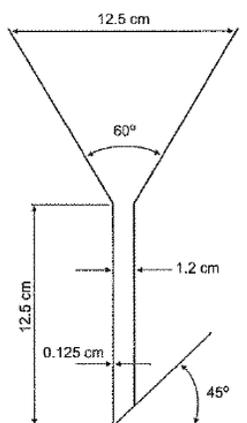


Tabla 5. Capacidad de flujo y su correspondiente ángulo de reposo (Secretaría de Salud, 2014).

Ángulo de reposo (θ)	Capacidad de flujo
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (no necesita ayuda)
41° a 45°	Aceptable (puede demorarse)
46° a 55°	Pobre (es necesario someter a vibración)
56° a 65°	Muy pobre
> 66°	Extremadamente pobre

1.3.2 Pruebas físicas para tabletas

a) Friabilidad

La friabilidad o “índice de abrasión” es una propiedad mecánica útil para medir la capacidad que tienen los sólidos previamente compactados a resistir el desgaste por fricción durante la manipulación, envasado y transporte. Se inicia la prueba colocando en el interior del friabilizador una cantidad definida de unidades pesadas con exactitud, se cierra la tapa y se hacer girar a 25 ± 1 rpm durante 4 min. Se pasa la prueba si después del ciclo de rotaciones las unidades solo presentan perdidas de masa correspondiente a un peso promedio no mayor que 1.0 %. La Figura 10 muestra un ejemplo de aparato para la determinación de la friabilidad.

Figura 10: Friabilizador Guoming CS-2; cortesía del Laboratorio de Farmacia, Facultad de Química, UAEMex.



b) Resistencia a la ruptura

La resistencia a la ruptura es la fuerza necesaria para fracturar las tabletas. Es un ensayo farmacopeico que ayuda a pronosticar la integridad de las tabletas durante los procesos de fabricación (envasado y recubrimiento), mediante la determinación de la tensión o fuerza necesaria para romperlas. Esta prueba consiste en aplicar fuerza diametralmente a la tableta hasta fracturarla (Secretaría de Salud, 2014).

c) Disolución

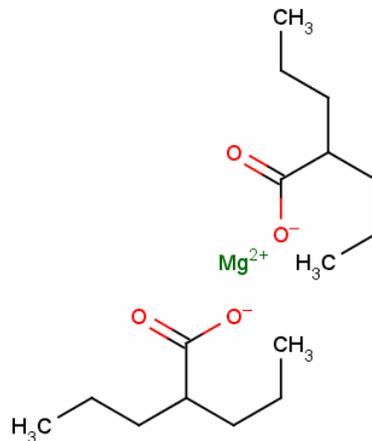
Esta prueba, también denominada "prueba de velocidad de disolución aparente", es un método farmacopeico (MGA 0291) para medir la liberación de un principio activo. Este MGA se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución en tabletas o cápsulas establecidos en la monografía individual, excepto para tabletas masticables (Secretaría de Salud, 2014).

1.4 Valproato de magnesio

1.4.1. Estructura química

La estructura molecular del valproato de magnesio (VMg) comprende 2 iones valproato unidos a 1 solo magnesio. La base; el valproato, es un ion orgánico pequeño. El ácido valproico tiene un grupo funcional ácido carboxílico de cinco carbonos en la cadena principal, que está sustituida por un grupo propilo en el carbono 2, su nombre químico es ácido 2-propilpentanoico. La molécula tiene un número CAS 99-66-1 y su solubilidad en agua es de 1.3 mg/mL (20 °C). La Figura 11 muestra la estructura química del VMg(Mas-Bagà, 2006).

Figura 11. Estructura química del VMg (Alcántara, 2018)



1.3.2. Características fisicoquímicas

El VMg ($C_{16}H_{30}O_4Mg$) es una sal dibásica del ion bivalente Mg^{2+} . Es un polvo blanco cristalino higroscópico ligeramente soluble en agua, fácilmente soluble en heptano y metanol (Ambasana et al., 2011; Chemicals, 2010). Tiene una constante de disociación (pKa) reportada de 4.6 (Alcantara, 2018). La molécula tiene una temperatura de fusión de 220 °C.

La sal magnésica del ácido valproico se comercializa en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata líquidas y sólidas; pueden encontrarse tabletas con recubrimiento entérico y de liberación retardada (Karde, M.; Pawar, H.; Geevarghese, R.; Khatri, 2012).

1.3.3 Farmacocinética

La actividad antiepiléptica del VMg ha sido demostrada en diversos modelos animales mediante estudios que concluyeron que el fármaco brinda protección contra las convulsiones inducidas por electrochoques y diversos agentes químicos, entre otros agentes. (Bourgeois, 2006, p. 775). Además de las propiedades anticonvulsivantes, se han reportado efectos antimaniacos, antimigrañosos y, más recientemente, antineoplásicos (Bathia et al., 2009). El VMg es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro, siendo uno de los medicamentos más usados en la población mexicana que presenta epilepsia, en especial en niños (Reséndiz, J. C.; Aguirre, 2008).

Debido a su rápida absorción y al gran tiempo de vida media que posee (8-16 horas), así como el alto porcentaje de unión a proteínas (85-90%), se observan variaciones en los niveles plasmáticos en estado estacionario (Swarbrick, 2007). La sal magnésica es la que ofrece mayores ventajas fisicoquímicas en lo que respecta a baja solubilidad; por lo que hace que su absorción sea más lenta y de esta forma se disminuyan las variaciones en las fluctuaciones de los niveles plasmáticos (COFEPRIS, 2010). Así, aunque la absorción de la sal magnésica es más lenta, no se altera la fracción total del fármaco absorbida. Esto ha sido aprovechado para reducir las fluctuaciones en los niveles plasmáticos del fármaco observadas con otras sales cuya vida media es inferior a 24 horas.

La sal magnésica se absorbe fácilmente por vía oral, con una biodisponibilidad prácticamente de 100%, en un tiempo de 30-60 minutos y alcanza concentraciones plasmáticas máximas de ácido libre en un plazo aproximado de dos horas (1-4 horas); no experimentando metabolismo de primer paso hepático (Swarbrick, 2007). Ya en el torrente circulatorio, la sal de valproato se hidroliza rápidamente, fijándose de esta forma, altamente a las proteínas plasmáticas, con fracciones libres (Reséndiz, J. C.; Aguirre, 2008).

El valproato penetra en los eritrocitos y atraviesa la barrera hematoencefálica, a través de la acción de un transportador específico; su biotransformación se lleva a cabo en el hepatocito después de reabsorberse en el túbulo renal, después continúan 2 fases: la oxidación, por la cual su estructura se hace más polar e hidrosoluble y la glucoronización.

El volumen de distribución de valproato es reducido, con valores entre 0.1 y 0.4 l/kg. Su depuración renal depende de la fracción libre del fármaco. El ácido valproico se metaboliza extensamente en el hígado por cuatro vías principales. Las tres primeras vías metabólicas del ácido valproico son comunes al metabolismo de ácidos grasos y están mediadas principalmente por procesos catalizados por enzimas del citocromo P-450 a productos que se excretan en la orina (Bathia et al., 2009).

Finalmente, la eliminación de valproato es a través de metabolismo hepático, mediante oxidación y conjugación, sólo 3-4% es excretado sin cambios.

1.3.4 Farmacodinamia

Actualmente hay evidencia experimental de que el valproato incrementa el recambio (*turnover*) del ácido gamma-aminobutírico (GABA) potenciando de esa forma las funciones GABAérgicas en algunas regiones específicas del cerebro que se cree están implicadas en el control de la generación de las crisis y su propagación (Mas-Bagà, 2006).

Se sabe que la epilepsia se debe a descargas neuronales exageradas en las cuales hay una disminución importante del GABA (principal neuroinhibidor del SNC) mediante una inhibición de los canales de sodio voltaje-dependientes (Vademecum, 2007).

El mecanismo de acción del VMg aún se desconoce con exactitud, algunos autores han demostrado que el ácido valproico actúa inhibiendo la descarga neuronal y potenciando las acciones inhibitorias del GABA sobre la descarga neuronal. Existe también la teoría del efecto inhibitorio del GABA aumentando la síntesis o una disminución de la degradación de este neurotransmisor; al actuar sobre la neurona de un modo directo, aumenta la cantidad de GABA cerebral; disminuye los niveles de aspartato cerebral con aumento de GABA, protegiendo al paciente contra crisis audiógenas (Swarbrick, 2007).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se elaboró un granulado base de principio activo farmacéutico al 80% de concentración (GAPI 80/20), y se caracterizó. Se realizaron seis mezclas del GAPI 80/20 con diferentes polímeros para la formación de tabletas con diferentes viscosidades, se comprimieron y evaluaron. La metodología general se muestra en el Diagrama 1.

Diagrama 1: Metodología general del proyecto.



2.1 Preparación GAPI 80/20

Las mezclas para compresión se prepararon tomando como punto de partida el granulado base con el principio activo al 80% con dos excipientes que se mantuvieron constantes un diluyente y un aglutinante, de acuerdo a la fórmula indicada en la Tabla 6. A este granulado se le denominó GAPI 80/20.

Tabla 6. Composición de la pre-mezcla del GAPI 80/20

Función en la fórmula	Ingrediente	Porcentaje (%)
Principio activo	Valproato de magnesio	80
Diluyente	Celulosa microcristalina PH 101	17
Aglutinante	PVP K30	3

En un mezclador en V (o de “pantalón”) se mezclaron a 16 rpm por 5 minutos el principio activo (80%) y la celulosa microcristalina (Avicel^{MR} pH 101) (17%). Posteriormente se preparó una solución acuosa de polivinilpirrolidona (PVP) K-30 la cual se le asperjó a la mezcla anterior hasta llegar al punto de granulación, completando de esta forma el 3% faltante de aglutinante en nuestra

mezcla. Se tamizó el GAPI 80/20 en una malla número 16 US estándar y se dejó secar en la estufa por 120 minutos a una temperatura de 50°C, hasta obtener un porcentaje de pérdida de masa menor al 2%.

2.2 Fabricación de tabletas

Se mezcló GAPI 80/20 con el polímero correspondiente al diseño experimental (HPC de grado VH, HRP, SL ó HPMC de grado K100LV, K4M, K15M) (ver análisis estadístico) y se mezcló en un mezclador de pantalón por 10 minutos a 20 rpm. Se lubricaron las muestras con estearato de magnesio y talco conforme a la fórmula abajo descrita, por 5 minutos a 20 rpm. La composición final de las tabletas fue de 25% polímero, 73% GAPI 80/20 y 2% mezcla de lubricantes (gráfica 1). La composición final de las tabletas de VMg se ve en la Tabla 7.

La cantidad de excipientes empleados se determinó considerando que el principio activo es cohesivo y presenta adhesión en las paredes del contenedor, atendiendo las recomendaciones de uso para ellos: celulosa microcristalina (20.00 a 90.00%), estearato de magnesio (0.25% a 5.00%) y talco (1.0% a 10.00%) indicadas en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Rowe, 2009).

Gráfica 1: Composición de las tabletas de valproato de magnesio.

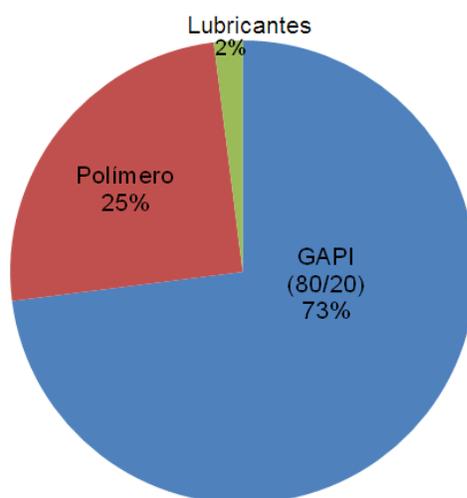


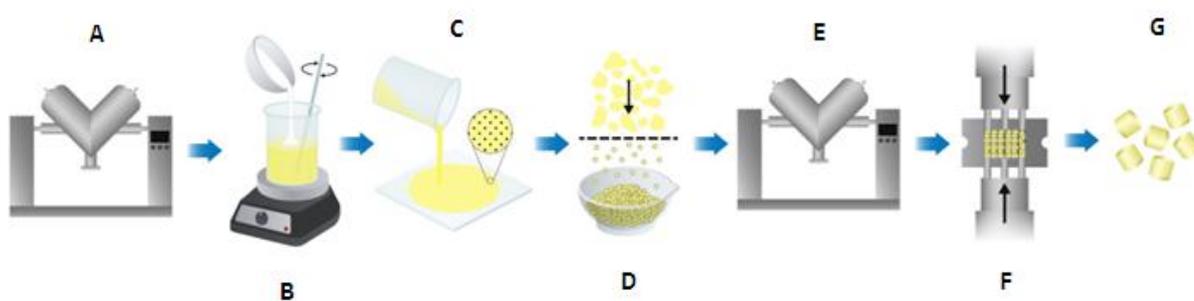
Tabla 7: Composición de las tabletas de valproato de magnesio.

Materia prima	mg/tab	%	g/lote
Valproato de magnesio	400	58.39	204.38
PVP K30	15	2.19	7.66
Celulosa microcristalina PH 101	85	12.41	43.43
Polímero	171.3	25.01	87.53
Talco	6.85	1	3.50
Estearato de magnesio	6.85	1	3.50
Total	685	100	350

Se comprimieron las mezclas en una tableteadora rotativa *Piccola* de 10 estaciones a una fuerza de compresión constante y con punzones de 12 mm de diámetro a un peso final de 685 mg. El diagrama 2 muestra el proceso para la elaboración del granulado ocupado para la elaboración de las tabletas, observando que al VMg se le añade un aglutinante (PVP-K30) y un diluyente (Avicel PH 101), se procede a

su granulación, se deja secar, se mezcla con el polímero y posteriormente con los lubricantes y se procede finalmente a tabletear.

Diagrama 2. Proceso de fabricación de las tabletas de VMg. A) Mezcla de VMg con el diluyente. B) Elaboración de la solución acuosa de PVP K-30. C) Adición del aglutinante a la mezcla A. D) Tamizaje del GAPI 80/20 y secado. E) Mezcla del GAPI 80/20 con el polímero (HPC/HPMC) y lubricantes. F) Compresión de la mezcla. G) Elaboración de las tabletas.



2.3 Pruebas físicas en procesos de fabricación de formas farmacéuticas

Evaluación del GAPI 80/20

Las pruebas físicas que se llevaron a cabo se eligieron en base a dos criterios; el primero, considerando las técnicas comúnmente empleadas durante el proceso de desarrollo y fabricación de formas farmacéuticas para determinar las propiedades reológicas de sólidos pulverizados a través de métodos sencillos, pero de relevancia en la industria farmacéutica. En segundo lugar, se consideraron pruebas que, si bien son farmacopeicas, no están descritas en las monografías individuales de las materias primas o productos intermedio y terminado, pero que son notables en tanto aportan información determinante sobre los materiales.

Las pruebas que se determinaron para evaluar los granulados son: DTP (USP 786), índice de compresibilidad (FEUM MGA 1031), velocidad de flujo (FEUM MGA 1061) y ángulo de reposo (FEUM MGA 1061).

2.4 Evaluación de las tabletas

2.4.1 Pruebas físicas

Las pruebas físicas para tabletas fueron friabilidad en un fragilizador GUOMING CS-2 y fuerza de ruptura en un durómetro marca *ERWEKA*.

Pruebas fisicoquímicas: perfil de disolución de las tabletas

Se determinó el perfil de disolución de las tabletas por triplicado en un disolutor SOTAX AZT adaptado con el aparato 2 (paletas) a 75 rpm y 900 mL de fluido intestinal simulado (Secretaría de Salud, 2014), para cada uno de los 6 lotes (FEUM MGA 0291). Se obtuvieron muestras a las 2, 4, 6, 8 y 10 horas tomando alícuotas de 5 mL de cada vaso, con reposición de medio. Se determinó la liberación de valproato de magnesio mediante la técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) utilizando una columna "CAPCELL PAK Phenyl" de tamaño 4.6 mm x 150 mm a una longitud de onda de 210 nm. Los resultados se expresaron graficando cantidad de principio activo (%) contra tiempo (h). También se graficaron los valores de la dispersión intertableta, expresada como desviación estándar, contra el tiempo, con el objeto de evaluar la consistencia de la fórmula según el tipo de polímero que se uso, se empleó el programa Microsoft Windows Excel 2007. Los resultados sirvieron para evaluar los modelos a los que se ajusta matemáticamente.

A continuación, se describe la preparación del medio de disolución y la fase móvil.

Preparación de simulado de fluido intestinal para valproato de magnesio

Se disolvieron 6.8 g de fosfato monosódico en 250mL de agua destilada y se mezcló. Se adicionaron 190mL de NaOH 0.2N y 400mL de agua destilada. Se llevó hasta la marca de aforo a 1000mL con agua y se ajustó a pH a 7.5 (+/- 0.1).

Cromatografía de líquidos de alta presión

Para la preparación de solución amortiguadora de fosfatos se pesó 2.76g de fosfato monosódico y se llevó hasta la marca de aforo a 1L con agua deionizada c.s.p. (antes de llevar a la marca de aforo se obtuvo el pH de 2.4 a 2.5; en caso de que fuera necesario se ajustó con ácido fosfórico al 85%)

Posteriormente para la preparación de la fase móvil: buffer de fosfatos pH 2.5 + acetonitrilo (proporción 1:1). Se pasó por membrana de 0.45 micras y se degasificó por vacío durante 10min.

Se procedió a la preparación de los estándares (STD): Se pesó por duplicado 25mg de valproato de magnesio (STD1 y STD2); transfiriendo a un matraz aforado de 50mL y llevando a la marca de aforo con fluido intestinal como diluyente.

% de Recobro: Será el área del STD2 * Peso del STD1 / Promedio del área del STD1 * peso del STD2. El resultado deberá de estar entre el 98% y 102% para poder ser válido; si no es así, descartar y volver a pesar estándares.

Se corrió como blanco en el vial 1 del HPLC, fluido intestinal; se realizaron 9 blancos para poder tener una línea base; en los viales 2 y 3 los estándares STD1 y STD2, respectivamente. A partir del vial 4 se colocaron las muestras a analizar. Se realizó el cálculo del % de VMg disuelto empleando la siguiente fórmula y realizando los cálculos correspondientes:

$$\% = \frac{(Au) (Ws \times f) \times 100 \times 100}{(As) \times 50 \times (Wu) \times (100 - D)} \times 100$$

Au: Área del pico del VMg en el cromatograma de la muestra

As: Áreas promedio del pico de VMg en los cromatogramas del estándar

Wu: Peso de la muestra de VMg en mg

Ws: Peso del estándar de referencia de VMg en mg

f: Factor de potencia del estándar de referencia de VMg expresado en 10^{-2}

D: Valor para la pérdida por secado de la muestra en %

2.5 Diseño experimental y análisis estadístico

Se empleó como análisis de varianza (ANOVA, por sus siglas en inglés) aplicado a los resultados de un diseño de experimento factorial multifactorial multinivel 2x3 el cual permite observar cómo dos niveles del factor “tipo de polímero” (HPMC y HPC) influyen en la variable de respuesta de disolución quedando finalmente el modelo $2^1 * 3^1$. Los datos se analizaron en un software *Statgraphics Centurion XIV*.

Factores	Niveles		
Tipo de polímero	HPMC		HPC
Viscosidad del polímero	Alta	Media	Baja

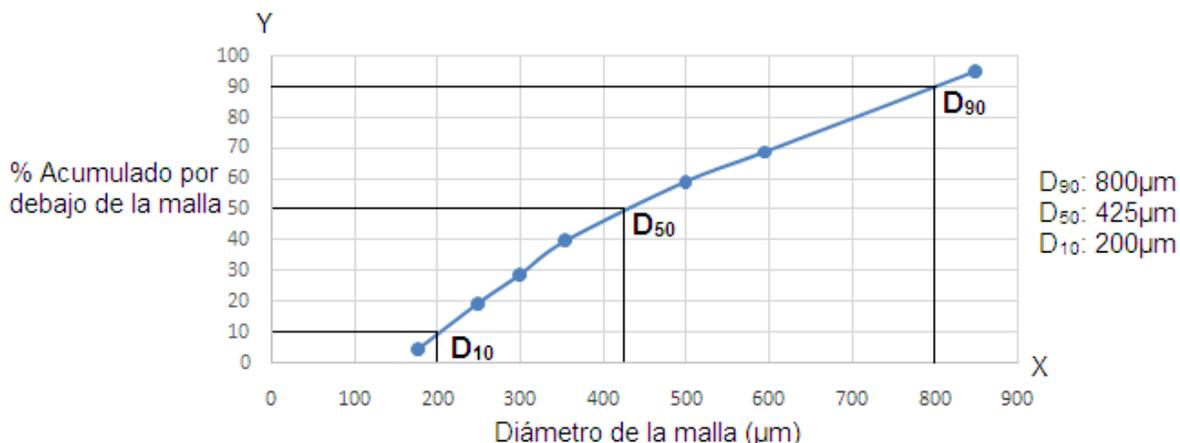
3. RESULTADOS

3.1. Evaluación reológica del GAPI 80/20

3.1.1. Distribución de tamaño de partícula

La DTP muestra que la mayor cantidad del granulado (26.2% retenido) es retenido en la malla 30, cuyo diámetro aproximado es de 595 μm . Este tamaño está clasificado como un granulado “grueso” (USP). El resultado de la DTP muestra que la curva va de 200 a más de 700 micrómetros, por lo que es bastante amplia. Sin embargo, en esta prueba muestra que más del 55% del granulado tiene un tamaño de entre 350 y 600 micrómetros y que menos del 10% de la muestra está conformada por polvos menores a 177 micrómetros, la Gráfica 2 muestra que el D_{90} comprende granulado con un tamaño menor de 800 μm .

Gráfica 2: DPT acumulada del GAPI 80/20.



3.1.2. Índice de compresibilidad del GAPI 80/20

El resultado de índice de compresibilidad (IC) fue obtenido a partir de los datos de densidades aparente (DA) y compactada (DC). Los valores del índice de compresibilidad (IC) e índice de Hausner (IH) obtenidos fueron de 8.24% y 1.089, respectivamente. El índice de compresibilidad está dentro del intervalo de 5 a 11, que es la categoría considerada por la FEUM como propiedades de flujo excelentes (Secretaría de Salud, 2014).

3.1.3. Velocidad de flujo

Los resultados de la prueba de velocidad de flujo realizada por triplicado dan un promedio de 4.144 g/s. Este valor, al igual que los índices de Hausner y de compresibilidad, muestra que el GAPI 80/20 tiene un flujo clasificado como excelente de acuerdo a la FEUM (Secretaría de Salud, 2014).

3.1.4. Ángulo de reposo

Los resultados de la prueba de ángulo de reposo realizada por triplicado, dan un promedio de $\Theta = 31.55$, lo que indica que el GAPI 80/20 tiene un flujo clasificado como bueno según la FEUM (Secretaría de Salud, 2014).

3.2. Evaluación de las tabletas fabricadas

3.2.1. Friabilidad

Se determinó, por triplicado, la friabilidad de todos los lotes de tabletas fabricados obteniendo los siguientes valores: HPC VH = 0.371561%; HPC HRP = 0.486386; HPC SL = 0.458351; HPMC K100 LV = 0.585697; HPMC K4M = 0.204488; HPMC K15 M = 0.460242. En todas las fórmulas se observa que el promedio de friabilidad es menor al 1.0% de pérdida, por lo que todas las tabletas cumplen con la especificación de friabilidad, que suele ser menor al 1.0% (Secretaría de Salud, 2014). Los comprimidos de HPMC que presentaron un menor porcentaje de pérdida fueron los de K4M; los de HPC VH fueron los de menor valor.

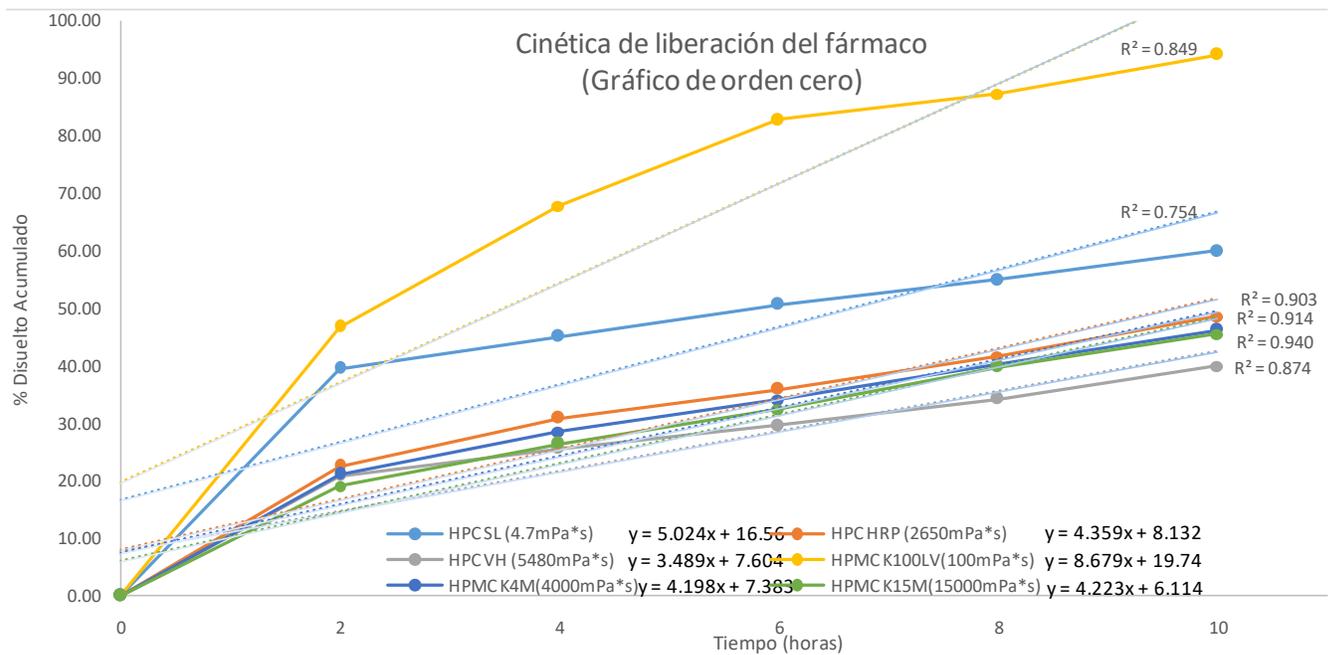
3.2.2. Resistencia a la ruptura

Dado que todas las tabletas se comprimieron con el mismo punzón y por lo tanto tienen la misma forma y tamaño de éste, se registró la dureza de las tabletas (n=10); aunque en un sentido estricto es mejor utilizar este valor para obtener la tensión a la ruptura. Para todos los casos, la dureza resultante de las tabletas está entre los 9 y 12 Kp; todos los valores pueden considerarse aceptables para una tableta de 12 mm de diámetro. En las condiciones de compresión a las que se trabajó, las tabletas fabricadas con HPMC K15M presentaron valores de dureza ligeramente más altos, pero con mayor variación (del orden de 2 Kp) que el resto de los polímeros evaluados. Las tabletas de HPMC K4M presentaron una desviación estándar de 0.1006 observando que su intervalo de variación fue menor que las tabletas de HPMC K15M las cuales obtuvieron una desviación estándar de 1.009 indicando un rango de valores amplio para este polímero.

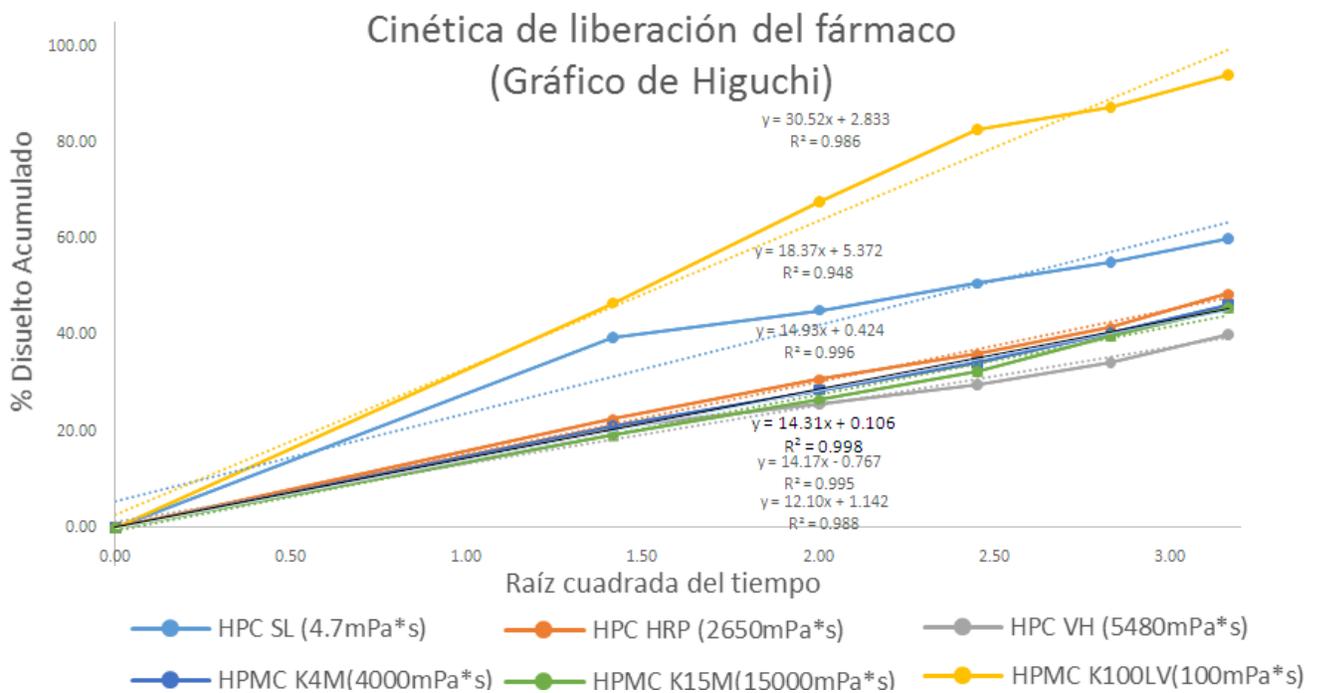
3.2.3. Prueba de disolución

La prueba de disolución muestra que tabletas fabricadas con los polímeros tipo HPMC con más rápida liberación es el HPMC K100LV, seguido del K4M y (a menor distancia) del K15M. Estos valores corresponden con las viscosidades de estos materiales, de las cuales depende la velocidad de liberación del fármaco. Lo mismo sucede con los polímeros del tipo HPC; el que libera con mayor rapidez corresponde al HPC SL, que es el de menor viscosidad, seguido por los HPC HRP y HPC VH, cuya diferencia en viscosidades es de poco más de 2000 mPa*s. La Gráfica 3 (a,b y c) muestran la cinética de liberación de las matrices fabricadas y la Tabla 8 exhibe los valores de r cuadrada aplicada de tres modelos matemáticos aplicables a cinéticas de liberación de fármacos.

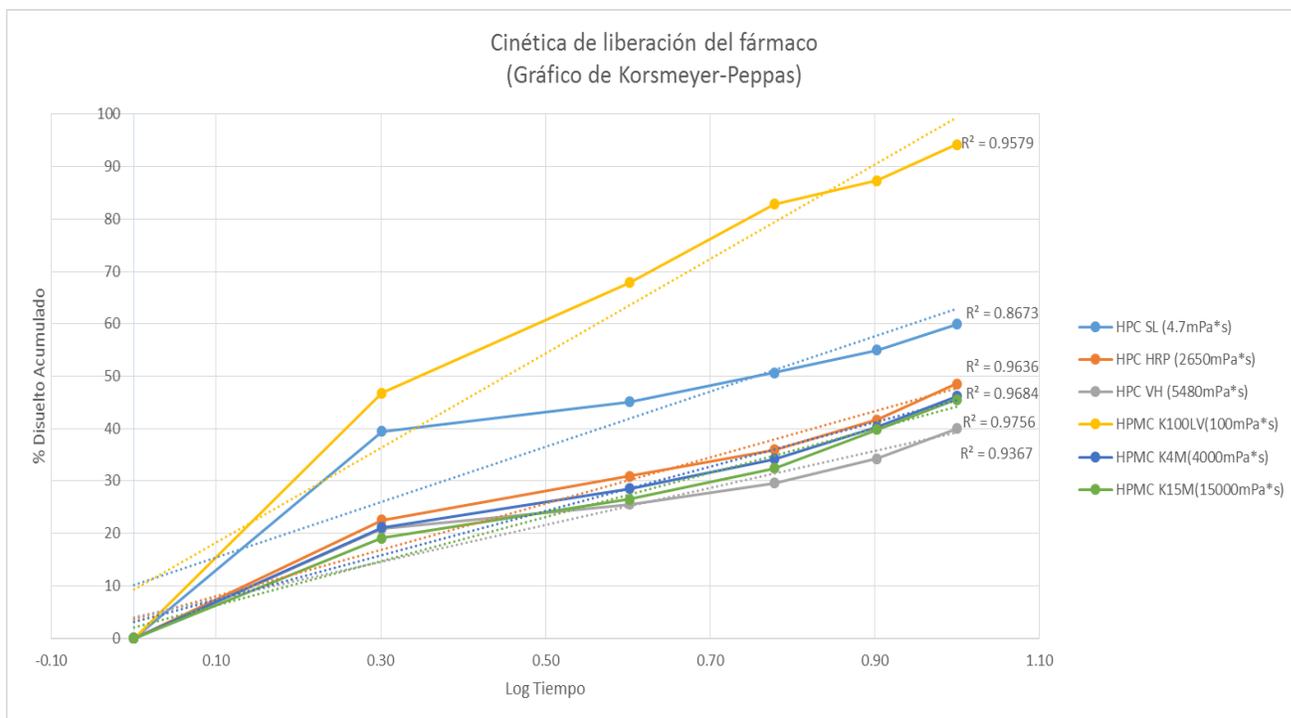
Gráficas3a, 3b y 3c. Cinética de liberación de valproato de magnesio en matrices hidrofílicas fabricadas con seis diferentes polímeros: a) orden cero, b) Higuchi y c) Korsmeyer-Peppas.



3a



3b



3c

Tabla 8. Coeficiente de correlación (r^2) de los modelos matemáticos evaluados para la liberación del valproato de magnesio en las matrices evaluadas: orden cero, Higuchi y Korsmeyer-Peppas.

Modelo matemático	R2					
	HPC SL (4.7mPa*s)	HPC HRP (2650mPa*s)	HPC VH (5480mPa*s)	HPMC K100LV(100mPa*s)	HPMC K4M(4000mPa*s)	HPMC K15M(15000mPa*s)
Orden cero	0.7540	0.9038	0.8745	0.8490	0.9145	0.9404
Higuchi	0.9480	0.9968	0.9885	0.9869	0.9982	0.9950
Korsmeyer-Peppas	0.8673	0.9636	0.9367	0.9579	0.9684	0.9756

Según el coeficiente de correlación (r^2) obtenido después de ajustar los modelos matemáticos, podemos apreciar que el modelo de orden cero no es el más apropiado para describir la liberación de valproato de magnesio en las matrices elaboradas. El modelo de orden cero describe sistemas de liberación controlada por la relajación de cadenas poliméricas. En este estudio el modelo que más se ajusta para describir la liberación del principio activo en todos los polímeros evaluados es el de Higuchi, que justamente describe la liberación de un sistema matricial en el que predomina la difusión del fármaco a través de la matriz y no la erosión o relajación de las cadenas poliméricas. Sin embargo, hay que considerar las limitaciones del modelo, que se basa en las hipótesis de que a) la concentración inicial de fármaco en la matriz es mucho mayor que la solubilidad del fármaco, b) la difusión del principio activo sucede únicamente en una dimensión, c) las partículas de fármaco son mucho menores que el espesor del sistema, d) el hinchamiento matricial y la disolución son despreciables, d) la difusividad del fármaco es constante y d) en todo momento se conservan las condiciones sink en la prueba.

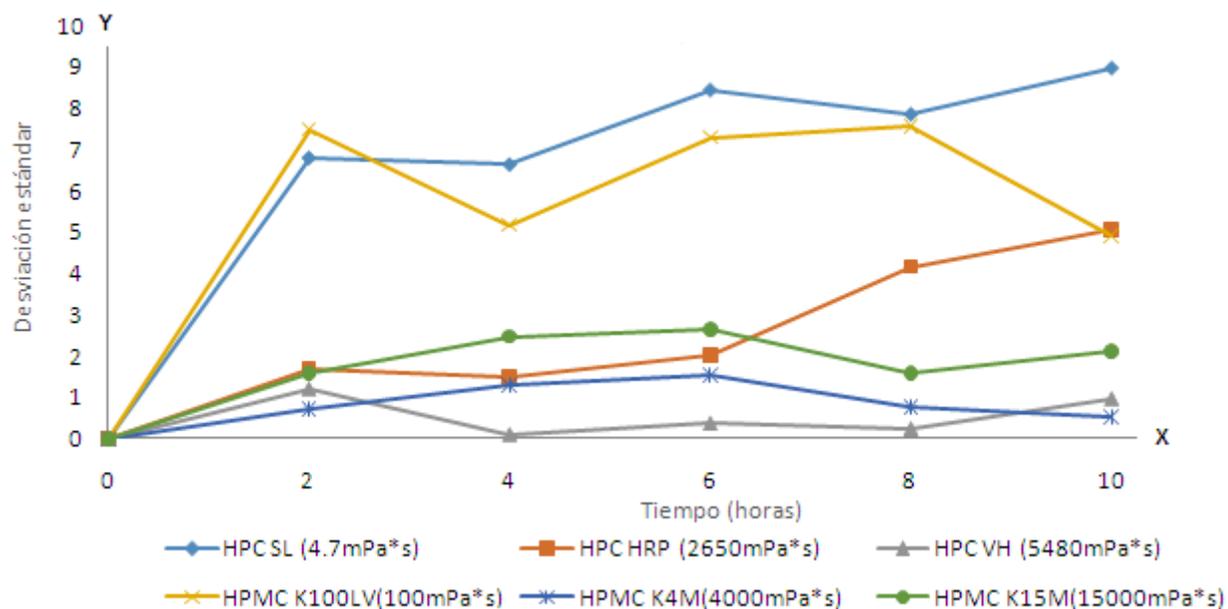
Los promedios del % disuelto confirman los valores esperados con base en las viscosidades de los polímeros evaluados. Sin embargo, dado que en este trabajo es de especial interés conocer la medida de dispersión de los valores de la cantidad de valproato disuelto en cada horario de muestreo y de la cantidad acumulada en las 10 horas de duración de la disolución, se compararon los valores de desviación estándar promedio (DEP) de cada polímero y la desviación estándar (DE) observada en cada hora muestreada en la prueba de disolución. Los resultados se muestran en la Tabla 8 y la Gráfica 4.

Tabla 8. Desviación estándar promedio por polímero empleado.

	HPC SL (4.7mPa*s)	HPC HRP (2650mPa*s)	HPC VH (5480mPa*s)	HPMC K100LV(100mPa*s)	HPMC K4M(4000mPa*s)	HPMC K15M(15000mPa*s)
DS Promedio	7.75	2.89	0.59	6.49	0.97	2.10

Como puede observarse, los valores más elevados de DEP los tienen los dos polímeros de baja viscosidad: el HPC SL (“súper low”) y el HPMC K100LV (“low viscosity”), mientras que el resto de los polímeros muestra valores de DE por debajo de 3.0.

Gráfica 4. “Comparación de la magnitud de la dispersión estadística de la cinética de liberación (2, 4, 6, 8 y 10 horas) de matrices hidrofílicas fabricadas con seis diferentes polímeros”.



Los valores de DE obtenida en cada uno de los cinco tiempos de muestreo tomados en la

prueba de disolución para cada polímero se analizaron con un nivel del 95% de confianza mediante un Análisis de Varianza (ANOVA) realizado en un programa estadístico *Statgraphics Centurion XIV* ($p=0.05$). Con este tratamiento estadístico, se observa que el polímero con una DE significativamente menor fue el HPC VH, seguido del HPMC K4M; de hecho, ambos están considerados dentro de un mismo grupo homogéneo que se distingue de los demás polímeros.

Las Pruebas de Rangos Múltiples y de Diferencia Mínima Significativa (LSD) de Fisher aplicadas a los valores de las DE para estudiar el efecto del polímero, muestran que existen diferencias significativas entre los valores medios de todos los polímeros estudiados, excepto para cuatro grupos. Estos cuatro grupos homogéneos son las parejas siguientes: HPC SL y HPMC K100 LV; HPMC K15M y HPMC K4M; HPC VH y HPMC K4M; y HPC HRP y HPMC K15M.

4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

No se encontraron diferencias significativas en los resultados de las pruebas físicas de las tabletas (friabilidad y fuerza de ruptura). Los valores obtenidos en la prueba de disolución de las tabletas corresponden con las viscosidades de estos materiales de las cuales depende la velocidad de liberación del fármaco, confirmando que si el polímero posee una mayor viscosidad el fármaco tardará más tiempo en liberarse ya sea llevando a cabo el proceso de difusión, erosión o ambos. En este estudio el modelo que más se ajusta para describir la cinética de liberación del valproato de magnesio en las matrices de los polímeros evaluados es el de Higuchi.

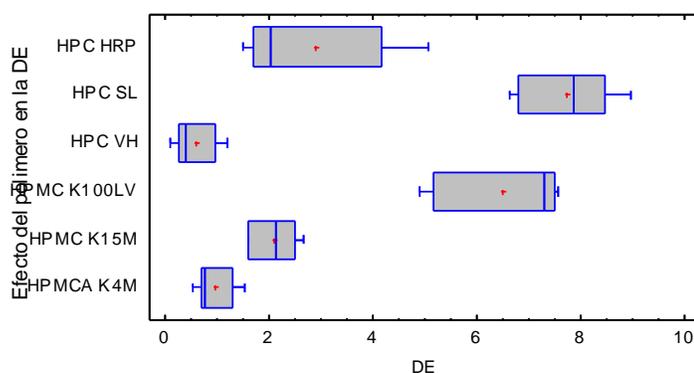
El análisis de las DE mostró que existen diferencias estadísticamente significativas en la variación intertableta medida como la desviación estándar de la prueba de disolución de las matrices fabricadas con seis polímeros diferentes. Se encontró la mayor DE en las tabletas fabricadas con polímeros de baja viscosidad, con independencia del tipo de polímero (HPC o HPMC) estudiado. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de D.E. de los dos polímeros distintos (HPC y HPMC) para valores bajos de viscosidad (igual o menor a 100 mPa*s); resulta lógico que los polímeros HPC SL y HPMC K100 LV presentaran las mayores variaciones intertableta en la prueba de disolución, dado que son materiales de viscosidad baja, que por lo tanto no son idóneos para la fabricación de matrices hidrofílicas de liberación prolongada.

Tabla 9. ANOVA para DE por Efecto del polímero en la DE.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	221.182	5	44.2364	43.67	0.0000
Intra grupos	24.312	24	1.013		
Total (Corr.)	245.494	29			

La tabla ANOVA descompone la varianza de DE en dos componentes: un componente entre-grupos y un componente dentro-de-grupos. La razón-F, que en este caso es igual a 43.6687, es el cociente entre el estimado entre-grupos y el estimado dentro-de-grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de DE entre un nivel de efecto del polímero en la DE y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Gráfica 5. Efecto del polímero en la DE (Gráfico de Caja y Bigotes)



No se encontraron diferencias entre las DE de los polímeros de HPMC del mismo tipo químico (K) y con viscosidades altas, los cuales son materias primas aptas para la fabricación de matrices hidrofílicas de liberación controlada. Es interesante notar que tampoco las hay entre los polímeros HPC VH y HPMC K4M y que en cambio sí existen tanto entre el HPC VH y el HPMC K15M como entre el HPC HRP y el HPMC K15M. Se observa nuevamente que no hay diferencias significativas entre los polímeros que corresponden a viscosidades casi similares como es el caso de HPMC K4M con HPC RP y HPMC K100LV con HPC SL.

Tabla 10. Tabla de diferencia de medias significativas.

Método: 95.0 porcentaje LSD

Nivel	Casos	Media	Grupos Homogéneos
HPC VH	5	0.587271	X
HPMC K4M	5	0.965116	XX
HPMC K15M	5	2.09634	XX
HPC HRP	5	2.89373	X
HPMC K100LV	5	6.48954	X
HPC SL	5	7.74965	X

En cambio, sí existen diferencias estadísticamente significativas entre la variación producida por los dos grados de HPC de altas viscosidades (del orden de los miles 2650 y 5480 mPa*s), siendo el HPC VH el polímero con la variación más baja de todos los evaluados. Por lo que las matrices hidrofílicas de liberación modificada de valproato de magnesio presentaron menor grado de dispersión intertableta en la prueba de disolución con la matriz hidrofílica de HPC VH que con la de HPMC, por lo que representan una mejor alternativa tecnológica para la industria farmacéutica cumpliendo con nuestra hipótesis.

5. CONCLUSIONES

No se encontró un impacto significativo en los valores de fuerza de ruptura y friabilidad de las tabletas fabricadas con los seis polímeros distintos. Los valores obtenidos en la prueba de disolución de las tabletas corresponden con las viscosidades de estos materiales, de las cuales depende la velocidad de liberación del fármaco, lo que confirma que el peso molecular del polímero modifica la viscosidad del hidrogel y ésta a su vez regula la liberación del principio activo. El modelo matemático que describe la cinética de liberación del valproato de magnesio en las matrices de todos los polímeros evaluados es el de Higuchi, por lo que se concluye que predomina la difusión del fármaco y no la erosión de la matriz.

Los resultados del análisis de la variación intertableta muestran que no existen diferencias en la variación intertableta entre el HPC y HPMC. En polímeros de alta viscosidad, se encuentra que tanto el HPC VH como el HPMC K4M tienen los valores más bajos de variación intertableta, y ambos son los mejores polímeros formadores de matrices tanto por su baja variación intertableta como por su alta capacidad de retención del fármaco. De acuerdo a los resultados, no es posible generalizar menores variaciones intertableta entre matrices de HPC y HPMC atribuibles únicamente a la naturaleza del polímero empleado. Se sugiere ampliar el estudio a otros tipos químicos y tamaños de partícula de ambos polímeros.

Como prospectiva a este estudio está comparar los resultados obtenidos a partir de las formulaciones aquí planteadas con las del medicamento innovador, pensando en que para los laboratorios farmacéuticos de medicamentos genéricos será útil integrar esta información con el perfil de liberación del medicamento de referencia.

6. BIBLIOGRAFÍA

Alcantara, E. T., Ortiz, M., Morales, E., Hernández, E. (2018). *Impacto en la variación de lote de principio*

activo en el desempeño tecnológico y biofarmacéutico de una forma farmacéutica sólida oral. Universidad Autónoma del Estado de México.

Ambasana, M. A., Kaila, H. O., Thakkar, R. S., Saravaia, H. T., & Shah, A. K. (2011). Validation of an analytical method for assay of magnesium valproate by gas chromatography. *International Journal of ChemTech Research*, 3(1), 342–347.

Arredondo, A. (2009). Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica*, 3(5), 83–94. <https://doi.org/10.24050/19099762.N5.2009.70>

Ashland, I. (2017). *Klucel hydroxypropylcellulose: Physical and chemical properties*. Covington, USA.

Bathia, M. S., Srivastava, S., Rajender, G., & Kumar, P. (2009). Magnesium valproate. *Delhi Psychiatry Journal*, 12(1), 126–132. <https://doi.org/10.2165/00128415-201012990-00076>

Chemicals, R. (2010). Roaq Chemicals PVT LTD.

COFEPRIS. (2010). Estudio de bioequivalencia en estado estable.

Costa, E.; Arancibia, A. ., & Aiache, J. M. (2004). Sistemas matriciales. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 23(2), 259–265. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Dow. (2000). *Using METHOCEL cellulose ethers for controlled release of drugs in hydrophilic matrix systems. Using METHOCEL cellulose ethers for controlled release of drugs in hydrophilic matrix systems*. <https://doi.org/10.1007/s00262-011-0972-z>

Karde, M.; Pawar, H.; Geevarghese, R.; Khatri, J. (2012). Development and validation of RP-HPLC method for estimation of valproic acid in dissolution study of its formulation. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(1), 6–11.

Lastres, J. L. (2002). Nuevos sistemas orales de liberación modificada. *Schironia*, 1(1), 63–71.

Mas-Bagà, M. (2006). Farmacología básica del valproato: revisión tras 35 años de uso clínico para tratamiento de la epilepsia. *Revistas de Toxicomanía*, 47(1), 11–33.

Ministerio de Sanidad y Consumo. (2005). *Real Farmacopea Española* (3ra Edició). Madrid, España.

Nakamatsu, J. (2002). Matrices poliméricas para liberación controlada de sustancias activas. *Revista de*

Química, 16(1–2), 13–23.

Nisso HPC. (2012). *High viscosity grade of hydroxypropyl cellulose (HPC-H) for hydrophilic matrix , sustained release formulation.*

Pertuso, S.; Navarro, G.; Cabral, P. (2007). Matrices hidrofílicas como agentes moduladores de liberación de fármacos. *Salud Militar*, 29(1), 9–17.

Reséndiz, J. C.; Aguirre, E. (2008). Epilepsia, magnesio y valproato. Artículo de revisión epilepsia y antiepilépticos. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 9(3), 206–214.

Rowe, R. C. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th Editio, Vol. 40). Estados Unidos. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Sánchez, R., Damas, R., Domínguez, P., & Cerezo, P. (2010). Uso de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en liberación modificada de fármacos. *Farmespaña Industrial*, 1(1), 48–51.

Secretaría de Salud. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. (P. de la F. de los E. U. M. Comisión, Ed.) (11a ed.). Mexico, D.F.

Silva, G. (2012). Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico a partir de una matriz hidrofílica, 121.

Swarbrick, J. (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Tercera ed). New York. <https://doi.org/10.1081/E-EPT-100001705>

United States Pharmacopeial (USP 42) (2019). *United States Pharmacopeia*. United States.

Vademecum. (2007). Valproato de magnesio.

Wildenow, L. (2013). *European Pharmacopoeia* (6th editio).

ANEXO I. RESULTADOS AMPLIADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Evaluación del GAPI 80/20

Distribución de tamaño de partícula (DTP)

La prueba de DTP muestra que la mayor cantidad del granulado (26.2%) es retenido en la malla 30, cuyo diámetro aproximado es de 595µm. Este tamaño está clasificado por la FEUM como un granulado “grueso”, como puede verse en la Tabla A1.

Distribución de tamaño de partícula					
No. De malla	Diámetro	% Retenido	% acumulado "por debajo" de la malla	% acumulado "por arriba" de la malla	Clasificación del polvo
20	850µm	5	95	5	Grueso
30	595µm	26.2	68.8	31.2	Grueso
35	500µm	9.6	59.2	40.8	Grueso
45	355µm	19.2	40	60	Moderadamente fino
50	300µm	11	29	71	Moderadamente fino
60	250µm	9.2	19.8	80.2	Moderadamente fino
80	177µm	15	4.8	95.2	Fino
BASE	N/A	4.8			
Total		100			

Tabla A1. Distribución del tamaño de partícula del GAPI (80/20)

Índice de compactación

El resultado de índice de compactación o índice de Hausner del GAPI 80/20 es de 1.089, como se muestra a continuación.

Índice de compactación					
Probeta 1: 37.7g			Probeta 2:38.2g		
No.	Golpes	mL	No.	Golpes	mL
0	0	97	0	0	97
1	250	91	1	250	92
2	500	90	2	500	91
3	750	89	3	750	90
4	1000	89	4	1000	90
5	1250	89	5	1250	89

Densidad aparente (DA): 37.7g / 97mL DA: 0.3886g/mL	Densidad aparente (DA): 38.2g / 97mL DA: 0.3938g/mL
Densidad compactada (DC) : 37.7g /89mL DC: 0.4235g/mL	Densidad compactada: 38.2g /89mL DC: 0.4292g/mL
Índice de compresibilidad: $\{(DC - DA)/DC\} * 100$ IC: 8.24%	Índice de compresibilidad: $\{(DC - DA)/DC\} * 100$ IC: 8.24%
Índice de Hausner: DC/DA IH: 1.089	Índice de Hausner: DC/DA IH: 1.089

TablasA2a y A2b. Datos crudos para los índices de compresibilidad e índice de Hausner (FEUM, 11a edición).

Velocidad de flujo

A través de la prueba de velocidad de flujo se pudieron evaluar las propiedades reológicas observando el desplazamiento de los granulados por unidad de tiempo.

Velocidad de flujo					
No.	Peso vaso vacío (g)	Peso vaso + granulado (g)	Masa (g)	Tiempo (s)	Velocidad(g/seg)
1	33.858	59.461	25.603	6.16	4.15633117
2	33.793	60.395	26.602	6.75	3.94103704
3	33.814	61.566	27.752	6.4	4.33625
Promedio					4.144

Tabla A3. Datos crudos para la obtención de la velocidad de flujo.

Ángulo de reposo

Al hacer la prueba de ángulo de reposo podemos observar aquel ángulo máximo que se forma entre la superficie con el granulado y el plano horizontal en el que se encuentra estando este en función de la forma, distribución, el tamaño de partícula y la rugosidad de la superficie (FEUM, 2014).

Ángulo de reposo				
	Medición 1	Medición 2	Medición 3	Promedio
Prueba 1	31	32	32	31.66
Prueba 2	32	32	31	31.66
Prueba 3	31	31	32	31.33
Total				̸: 31.55

Tabla A4. Datos crudos para la obtención del ángulo de reposo.

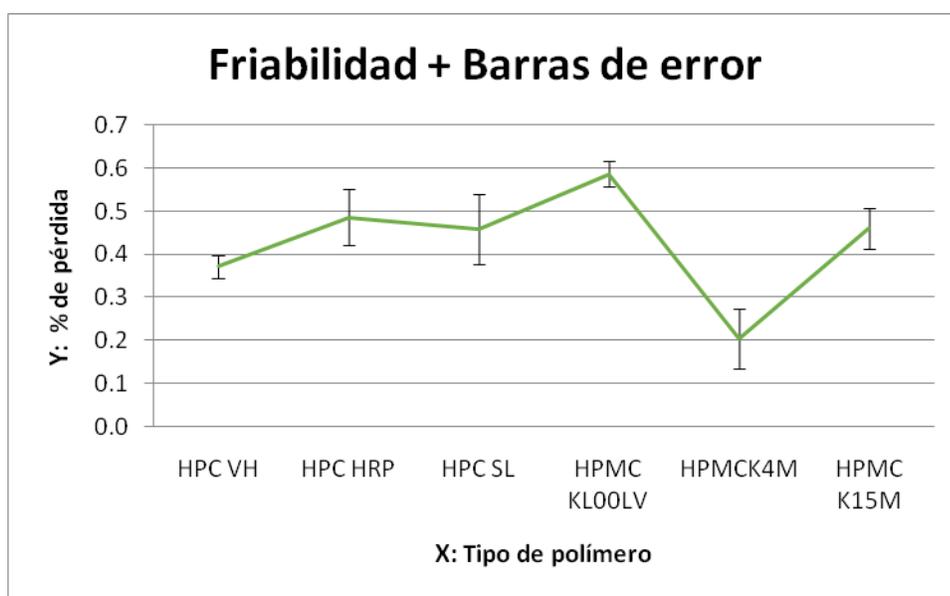
Pruebas a las tabletas

Friabilidad

A continuación se muestra la friabilidad de los 6 lotes de tabletas elaborados. Los comprimidos de HPMC K4M son las que presentan un menor porcentaje de pérdida; en contrastelos fabricados con HPMC K100LVpresentan un mayor porcentaje de pérdida. Las tabletas de HPC VH cumplen con una menor variación en cuanto a la desviación estándar de las pruebas por triplicado. Las tabletas de HPC SL tienen una mayor variación en cuanto a desviación estándar. En todas las anteriores, sin embargo, se observa que el promedio de friabilidad no es mayor que el 1.0% de pérdida, por lo que todas las tabletas cumplen con la especificación típica de friabilidad, que es menor al 2.0%. Los datos individuales para las pruebas de friabilidad se pueden ver en la Tabla A5 y la Gráfica A1.

TIPO DE POLÍMERO	PROMEDIO % PÉRDIDA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
HPC VH	0.371561	0.026952
HPC HRP	0.486386	0.065138
HPC SL	0.458351	0.081610
HPMC K100LV	0.585697	0.029610
HPMCK4M	0.204488	0.068422
HPMC K15M	0.460242	0.046868

Tabla A5. Datos crudos para la obtención de la friabilidad.



Gráfica A1. Friabilidad de los 6 diferentes lotes de tabletas de liberación prolongada.

Dureza

La prueba de resistencia a la ruptura de las tabletas muestra que el promedio oscila entre los 9 y 12 Kp. Las tabletas que representan un menor grado de variación de dureza son las elaboradas con HPMC K4M; las que poseen una variación mayor en esta medición son las elaboradas con HPMC K15M.

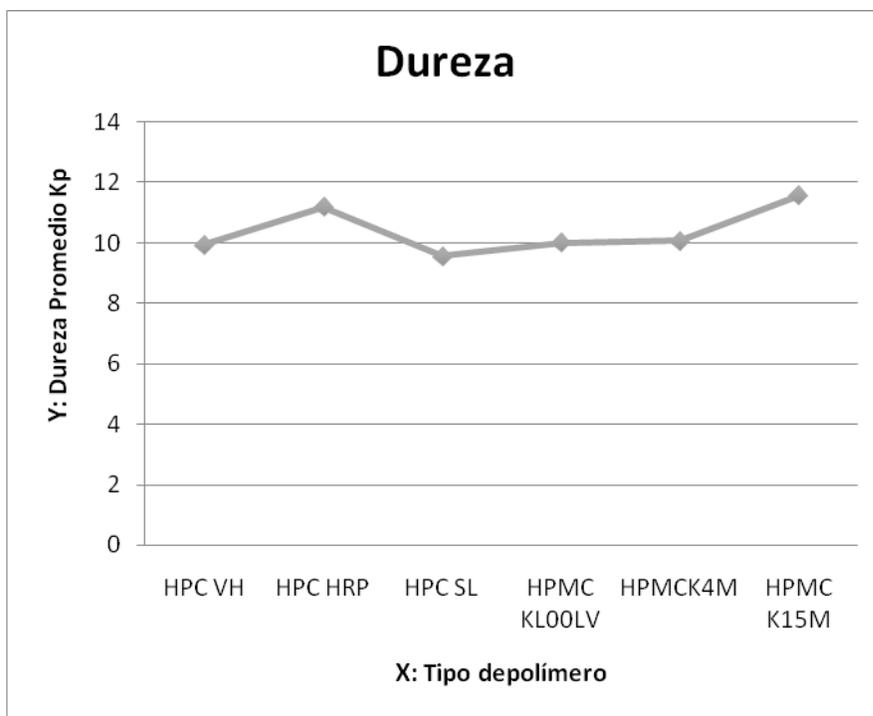
La Tabla A6 muestra los resultados de dureza de las tabletas, según el polímero con el que se fabricaron.

POLÍMERO	PROMEDIOKp	DESV. EST.
HPC VH	9.93	0.47721414
HPC HRP	11.19	0.14047538
HPC SL	9.56	0.40595566
HPMC KL00LV	10	0.4613025
HPMCK4M	10.05	0.10066446
HPMC K15M	11.56	1.00955436

Tabla A6. Resultados individuales de dureza promedio y variación estándar para los lotes fabricados.

La Gráfica A2 describen los resultados individuales de la dureza promedio de los seis lotes de matrices fabricados. Como puede verse, los valores son cercanos y pueden considerarse operablemente aceptables para una tableta de 12 mm de diámetro.

Histograma de la dureza promedio



Gráfica A2. Dureza promedio + desviación estándar.

ANEXO II. BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

1. Costa, E.; Arancibia, A. (2004). Sistemas Matriciales. *Acta Farm. Bonaerense*. 23(2): 259-265.
2. Peñaranda, A; Londoño, Marta (2009) *Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos*. Revista Ingeniería Biomédica. 3(5): 83-94.
3. Farmacopea Europea, 9a. Edición 2017.
4. Pertuso, S. y Navarro, G. (2007). Matrices hidrofílicas como agentes moduladores de liberación de fármacos. *Salud Militar*. 29 (1): 9-17.
5. Silva, G. (2012). Sistemas matriciales de liberación modificada. *Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico a través de una membrana hidrofílica*. (11-48)(Silva Flores, 2012).
6. Armstrong, N. (2013) *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology*(3raed.). Nueva York; CRS Press.(3653-3672).
7. Swarbrick, J. (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Tecnology*. Nueva York: Informa Healthcare USA, Inc.
8. Reséndiz, J., Aguirre, E.(2008) *Epilepsia, magnesio y valproato*. Revista Mexicana de Neurociencia. 9(3): 206-214.
9. Bhatia M.S., Srivastava S. (2009) Magnesium valproato. *Delhi Psychiatry Journal*; 12 (1): 126-131.
10. Lastres J.L. (2002) Nuevos sistemas orales de liberación modificada. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica Universidad Complutense de Madrid; 1: 63-69.
11. Rabasseda X. (1994) *Drugs of Today*. Revista Valproato de Magnesio. Antiepiléptico de Amplio Espectro. 30(7): 3-22.

12. Rabasseda, X. (1994). Valproato de Magnesio. Antiepiléptico de Amplio Espectro. Valproato de Magnesio. Antiepiléptico de Amplio Espectro , 3-22.
13. Collins RJ, Garnett, WR (2000) Formulaciones de Liberación Prolongada de Medicamentos Anticonvulsivantes - Ventajas Farmacocinéticas Clínicas y Terapéuticas. Extended Release Formulations of Anticonvulsivant Medications - Clinical Pharmacokinetics and Therapeutic Advantages. 14(3):203-212.
14. Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11 ed. México; 2014.
15. Mas-Bagà, M. (2006) Farmacología básica del valproato: revisión tras 35 años de uso clínico para el tratamiento de la epilepsia. RET Revista de Toxicomanías 2006;47:11-33.
16. ARMSTRONG Laboratorios de México S.A.de C.V. (2005). Recuperado el 10 de Junio de 2018, de <http://mufel.net/plm/prods/34074.htm>
17. Vademecum. (22 de Octubre de 2007). Recuperado el 13 de Junio de 2018, de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/v002.htm>
18. Ishizawa, C., & Nakamatsu, J. (2002). Matrices poliméricas para liberación controlada de sustancias activas . *Revista de QUÍMICA* , 13-23.
19. Osorio, F. A., Molina, P., Matiacevich, S., Enrione, J., & Skurtys, O. (2011). Characteristics of hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) based edible film developed for blueberry coatings. *Procedia Food Science* , 287 – 293.
20. Sánchez, R., Damas, R., Domínguez, P., Cerezo, P., Salcedo, I., Aguzzi, C., y otros. (2010). Uso de la HidroxiPropilMetilCelulosa (HPMC) en liberación modificada de fármacos. *FARMESPAÑA INDUSTRIAL* , 48-51.
21. Andreetta, H. A. (2003). Fármacos de acción prolongada: mecanismos de liberación. Usos de distintos modelos. *Acta farmacéutica bonaerense* , 356-363.

22. Sandoval, P. A., Baena, Y., Aragón, M., Rosas, J. E., & Ponce D'León, L. F. (2008). Mecanismos generales de cesión de principios activos a partir de matrices monolíticas hidrofílicas preparadas con éteres de celulosa. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* , 105-121.
23. NISSO. (2012). *High Viscosity Grade of Hydroxypropyl Cellulose (HPC-H) for Hydrophilic Matrix, Sustained Release Formulation*. Recuperado el 12 de Junio de 2018, de www.nissoexcipients.com
24. Cote, C. (2011). NISSO. Recuperado el 19 de Junio de 2018, de NISSO HPC Hidroxipropyl Celulose For Pharmaceutical Applications: www.nissoexcipients.com
25. Suñé, J. M. (2002) Nuevas aportaciones Galénicas a las formas de administración. *Fundación Promedic.* 31(48): 18-20.
26. Escobar, J.L., García, D.M. (2002) Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Revista Iberoamericana Polímeros.* 3(3): 1-19.
27. Xingyang, H., Baoguo, M. (2018). Effect of hydroxypropyl-methyl cellulose ether on rheology of cement paste plasticized by polycarboxylate superplasticizer. *Science Direct.* 1(160): 341-350.
28. Nokhodchi, A., Raja, S. Patel, P. (2012). The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *BiolImpacts.* 2(4): 175-187.

ANEXO 3. REGLAMENTACIÓN VIGENTE RELATIVA A LA MODALIDAD DE TITULACIÓN POR CAPÍTULO DE LIBRO

A continuación se transcriben los artículos del Reglamento de Estudios Avanzados vigente de la Universidad Autónoma del Estado de México que sustentan la modalidad de titulación con tesis por capítulos de libro.

Artículo 59. La tesis por artículos especializados o capítulos de libro tiene como objetivo la pronta publicación de los resultados de investigación recortando los tiempos entre la investigación y la difusión de los resultados; asimismo, permite al alumno la adquisición durante su formación de habilidades para la redacción de textos destinados a una evaluación crítica por pares y a una amplia difusión, así como el reconocimiento inmediato a los autores por su contribución al avance del conocimiento.

La tesis por artículos especializados o capítulos de libro incluirá en el cuerpo del documento los artículos o capítulos enviados o publicados en revistas especializadas con arbitraje o editoriales reconocidas por el área de estudio en lugar de los capítulos de resultados del modelo tradicional.

Artículo 60. Los requisitos para la tesis de grado por artículos especializados o capítulos de libro son:

Para Maestría con orientación a la investigación:

I. Desarrollarse dentro de una línea de investigación registrada de un Cuerpo Académico que sustente el programa educativo correspondiente.

II. Incluir el protocolo de tesis actualizado que en su momento fue aprobado por el Comité de Tutores y registrado ante la

Coordinación del programa. El protocolo deberá contener:

a) La definición del objeto de estudio, hipótesis y objetivos.

b) Revisión de bibliografía que presente los antecedentes, las teorías y el estado del conocimiento del objeto de estudio.

c) Metodología general para la realización de la investigación.

III. Un artículo de investigación original enviado a una revista especializada arbitrada e indexada de reconocimiento internacional, o capítulo de libro producto de la investigación enviado a una editorial reconocida. El alumno y el Tutor

Académico serán autores del artículo, y en su caso, los miembros del Comité de Tutores podrán aparecer como coautores. El acuse de recibo correspondiente deberá ser incluido en el documento de tesis inmediatamente antes del artículo o capítulo.

IV. Bibliografía utilizada.

V. Anexos.

Toluca, Estado de México, a 23 de mayo de 2019.