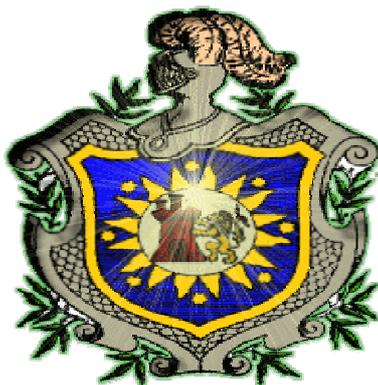


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN – LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ESCUELA DE FARMACIA



TRABAJO MONOGRÁFICO PARA OPTAR AL TÍTULO
DE:
LIC. QUIMICO FARMACÉUTICO.

**ELABORACIÓN DE UN SISTEMA MUCOADHESIVO DE AMLODIPINA 5MG EN
FORMA DE COMPRIMIDOS BUCALES, UTILIZANDO EL DISEÑO FACTORIAL
PARA SU OPTIMIZACIÓN.**

Elaborado por:

- ❖ Br. Ana Maricela Cadena Mendoza
- ❖ Br. Johanna del Rosario Herrera Picado
- ❖ Br. Francys María Izaguirrez Maradiaga

TUTOR:

Dr. José Calero Montoya.

Marzo 2010



DEDICATORIA

A **DIOS** por darnos el don de la vida, la sabiduría y entendimiento para cumplir con nuestro proyecto académico.

A **nuestros Padres** por depositar su confianza en nosotras y darnos la oportunidad de prepararnos profesionalmente con su apoyo incondicional.

A nuestros familiares, por darnos el ánimo cuando sentimos ya no poder y creer en nuestras capacidades.



AGRADECIMIENTO

Al creador de los Cielos y la Tierra; **DIOS** padre por el don de la vida, por concedernos culminar con nuestros estudios superiores y demostrarnos la gratificación de nuestros esfuerzos y sacrificios.

A Nuestros Padres, por su entrega y dedicación, por su apoyo incondicional tanto económico como moral y ser ejemplo de entrega y superación en la vida.

A Nuestro Tutor, Dr. José Calero Montoya; por su dedicación y disposición para dirigir nuestro estudio y enseñarnos la importancia de desarrollar temáticas de esta índole.

A Nuestros Familiares y amigos; por sus motivaciones y ayuda cuando le necesitamos.

Los **Docentes del departamento de Tecnología**; por su apoyo en la realización práctica de nuestro trabajo.

El **Personal del Laboratorio Mauricio Díaz Müller**; por ayudarnos a desarrollar algunos ensayos necesarios para caracterizar nuestro trabajo de investigación.

Todas las personas que de alguna manera u otra tuvieron interés por nuestro estudio y contribuyeron a su culminación.



INDICE

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO.....	3
ÍNDICE	4
INTRODUCCIÓN	5
TEMA	7
OBJETIVOS	8
REFERENCIA TEÓRICA	9
Diseño Experimental	9
Diseño Factorial	11
Sistemas Mucoadhesivos.....	13
Mucus o Mucosa	16
Interacciones en Bioadhesión	17
Polímeros Bioadhesivos.....	21
Formas Farmacéuticos.....	23
Farmacoficha.....	27
DISEÑO METODOLÓGICO.....	34
RESULTADOS.....	41
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	51
CONCLUSIONES.....	52
RECOMENDACIONES	53
BIBLIOGRAFÍA	54
ANEXOS	55



INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la investigación y desarrollo galénico han llevado a cabo la elaboración de trabajos dirigidos a la búsqueda de nuevas moléculas de fármacos y novedosas formas de administración con el fin de optimizar la actividad terapéutica de los miles de principios activos ya existentes. Uno de los muchos avances terapéuticos ha sido la elaboración de Sistemas Mucoadhesivos inmersos en las diferentes formas farmacéuticas específicamente aquellas que tienen contacto directo con las porciones de tejido mucoso de nuestra economía; estos sistemas permiten a un gran número de macromoléculas sintéticas y biológicas adherirse a los tejidos del organismo, principalmente mucosa, y permanecer fijados por un mayor tiempo.

El origen de Mucoadhesivos fue en 1947 con el uso de la goma tragacanto y los polvos adhesivos dentales que incorporaban penicilina para uso odontológico. Posteriormente se desarrolla el orahesivo y orabase ambos excipientes de cavidad oral. En los años 70 se destacan los investigadores Chen y Cyr por sus trabajos en mucoadhesión. En la década de los ochenta se lleva a cabo una amplia y sistemática investigación del tema, que logró demostrar la utilidad y eficacia de los métodos de bioadhesión.

A nivel internacional investigadores han dirigido sus trabajos al desarrollo de formas mucoadhesivas destinadas a la administración sobre mucosa oral, gingival, rectal, nasal y ocular. Podemos citar entre estos a docentes de la universidad de Córdoba, Argentina; Veiga Ochoa de la universidad de Complutense de Madrid, España.

En nuestro país el desarrollo y elaboración de estos sistemas aún no se ha implementado quizá por el costo que implica la realización de los diferentes ensayos que permiten caracterizar al sistema. No se registran estudios en base a estos; pero si ha surgido la iniciativa por parte de docentes y estudiantes egresados de la carrera de Farmacia, UNAN-León, de llevar a cabo la formulación



y elaboración de estos sistemas bajo la forma de Comprimidos Bucales. Con este trabajo pretendemos dar inicio a una nueva área de investigación para las nuevas generaciones y presentar a la industria nacional una línea más para la elaboración de medicamentos mejorados.

Hay que considerar que el principio activo en estudio (Amlodipina) sufre metabolismo hepático por lo tanto se da el efecto del primer paso. Elegimos este sistema ya que, las moléculas de este activo pueden mantenerse en el lugar donde se realiza la liberación y absorción prolongando el tiempo de permanencia, a pesar de las circunstancias naturales que se oponen, su lugar de administración es altamente vascularizado, muy permeable, con escaso contenido de enzimas degradativas; además se evita el efecto del primer paso hepático, lo que permite el medicamento perfeccione su biodisponibilidad, de manera que la cantidad de fármaco administrado sea la misma que llegue al torrente sanguíneo y ejerza el efecto deseado en el paciente.

Para la optimización de esta investigación hemos decidido aplicar el diseño factorial 3K el cual nos permitirá evaluar dos niveles y tres interacciones de gran interés para el desarrollo de nuestro estudio.



TEMA:

Elaboración de un Sistema Mucoadhesivo de Amlodipina 5mg en forma de comprimidos bucales, utilizando el diseño factorial para su optimización.



OBJETIVOS

GENERAL:

Formular y optimizar un Sistema Mucoadhesivo bucal de Amlodipina 5mg.

ESPECÍFICOS:

- ✓ Realizar la investigación bibliográfica para la preformulación del sistema mucoadhesivo.
- ✓ Utilizar el diseño factorial como base para la elaboración de nuestro estudio.
- ✓ Desarrollar una matriz que permita la elección de excipientes para la formulación de comprimidos bucales de amlodipina 5mg como sistemas mucoadhesivos.
- ✓ Diseñar una fórmula cuali-cuantitativa de comprimidos bucales de amlodipina de 5mg para obtener un sistema Mucoadhesivo.
- ✓ Realizar controles que permitan caracterizar y optimizar la formulación.



REFERENCIA TEÓRICA

DISEÑO EXPERIMENTAL

Se entiende por diseño experimental la realización de una serie de experimentos previamente diseñados donde se varían los valores de las variables de entrada de un proceso o sistema y se miden los valores de la respuesta de salida.

Existen esquemas denominados matrices que están constituidos por filas y columnas en donde se representan los datos del experimento. Al ser una ordenación de elementos puede sin ningún problema, representar un diseño experimental.

Ventajas del diseño experimental.

- § Se elimina el efecto de las variables perturbadoras o extrañas, mediante el efecto de la aleatorización.
- § El control y manipulación de las variables predictorias clarifican la dirección y naturaleza de la causa.
- § Flexibilidad, eficiencia, simetría y manipulación estadística.

Inconvenientes del diseño experimental.

- § Dificultad de elegibilidad y manejo de las variables de control.
- § Dificultad de disponer de muestras representativas.
- § Falta de realismo.

Aplicaciones Generales.

- § Determinar que variables tienen mayor influencia en los valores de respuesta.



- § Determinar el mejor valor de las variables x para tener un valor cercano al valor de respuesta deseado.
- § Determina el mejor valor de las variables para que el valor de la respuesta tenga la menor variabilidad.

El diseño experimental es utilizado ampliamente para la mejora de rendimiento de los procesos industriales como para el desarrollo de nuevos procesos, ahorrando tiempos y costos de desarrollo. Aporta además el conocimiento profundo de los procesos, generando herramientas eficaces de manejo de los mismos.

Para realizar un experimento de manera más eficiente, es necesario emplear métodos científicos en su planeación. El **diseño estadístico de experimentos** es el proceso de planear un experimento para obtener datos apropiados que puedan ser analizados mediante métodos estadísticos, con objeto de producir conclusiones válidas y objetivas. Se requiere de un enfoque estadístico del diseño de experimentos para obtener conclusiones significativas a partir de los datos. La metodología estadística es el único enfoque objetivo para analizar un problema que involucre datos sujetos a errores experimentales. Así que hay dos aspectos en cualquier problema experimental: el diseño del experimento y el análisis estadístico de los datos.

Existen tres principios básicos fundamentales que permiten dar un enfoque estadístico al diseño, y son:

- § Replicación, o repetición de ensayos
- § Aleatorización de experimentos
- § Análisis por bloques.

Para poder realizar un programa de experimentos, es necesario previamente comprender el problema que se desea estudiar, elegir las variables más apropiadas y sus niveles de uso, elegir la o las salidas de respuesta a evaluar, el



modelo de diseño experimental a utilizar, realizar el experimento, analizar los datos y sacar las conclusiones correspondientes.

En relación al modelo de diseño experimental a utilizar, existe una gran variedad desarrollados en base al uso de las técnicas estadísticas y su aplicación de cálculos en forma manual, o histórica, como pueden verse en la lista siguiente:

- § Diseños por bloques aleatorizados
- § Cuadrados latinos
- § Diseños por bloques incompletos
- § Diseño factorial 2K
- § Diseños fraccionarios de 2 niveles
- § Diseños factoriales 3K
- § Diseños factoriales 3k fraccionarios
- § Diseños Jerárquicos
- § Análisis de regresión lineal
- § Superficie de Respuesta

Como el objeto de nuestro estudio es la utilización del diseño factorial, nos enfocamos en su consistencia y aplicación experimental.

✓ **Diseños complejos o diseños factoriales.**

Es un tipo de diseño experimental en el que hay más de una variable independiente. Cada variable recibe el nombre de factor. Su principal acción es que sirven para valorar el efecto de la interacción, es decir, saber el efecto combinado de las distintas variables. Cada variable recibe el nombre de factor y el número indica los niveles de cada variable.

Es una estrategia que permite establecer el menor número de experimentos, de tal manera que la información requerida se obtenga del modo eficaz y preciso posible, llevando eficazmente la experimentación necesaria.



El objetivo es investigar los resultados experimentales en cada caso donde interesa estudiar el efecto de diversas condiciones de experimentación y sus interacciones.

El efecto de un factor se define como el cambio en la respuesta producida por un cambio en el nivel de factor.

Se conoce como efecto principal al que refiere a los factores de interés primordial del experimento.

Ventajas

- § Eficientes. Producen ahorro y economía del recurso experimental así como mejoras en la inferencia.
- § Todos los datos son usados.
- § Efecto de interacción.

Desventajas

- § Incremento en el número de unidades experimentales necesarias para llevar a cabo una realización completa de un diseño factorial.
- § Al incrementarse el número de niveles de algunos factores o el número de factores es grande, puede ser difícil la detección de efectos significativos en el experimento (la variabilidad se puede incrementar).



SISTEMAS MUCOADHESIVOS

El término relativamente nuevo de bioadhesión describe la capacidad de ciertas macromoléculas, sintéticas o biológicas, de adherirse a los tejidos del organismo. En efecto, todo material puede adherirse a un tejido biológico sobre todo a las mucosas, gracias a la naturaleza viscosa de la capa que le recubre sin que en ello intervenga ligazones específicos propios del polímero y del tejido. Por tanto no habrá bioadhesión real sin que se establezca una interrelación entre algunas agrupaciones químicas concretas de los polímeros y los tejidos biológicos o interpenetración de cadenas.

Teniendo en cuenta que la mayoría de las vías de administración de fármacos están revestidas de una capa de mucus, surgió la idea de adaptar el fenómeno de **adhesión** (unión durante un tiempo suficientemente prolongado de dos superficies por fuerzas interfaciales de tipo físico y/o químico) a la fijación de la forma farmacéutica a una zona concreta del cuerpo, desde donde se liberará el fármaco. Esto corresponde a un fenómeno de **bioadhesión** (una de las superficies adheridas es de naturaleza biológica) y más específicamente de **mucoadhesión**, dado que una de las superficies es una membrana mucosa (capa celular), o bien a la capa de mucina que recubre esta membrana superficial.

A las correspondientes formas de administración que se fijan a las mucosas se les denominan **mucoadhesivas**, siendo su objetivo mantenerse fijadas en el lugar donde se realiza la liberación y/o absorción del fármaco prolongando el tiempo de permanencia, a pesar de las circunstancias naturales que se oponen.

El nacimiento de las formas mucoadhesivas suele situarse sobre 1947 con el uso de la goma tragacanto y los polvos adhesivos dentales que incorporaban penicilina para uso odontológico. Posteriormente, se desarrolla el Orahesivo (Carboximetilcelulosa sódica, pectina y gelatina) y Orabase (mezcla de Carboximetilcelulosa sódica, pectina y gelatina en una base de aceite mineral/ polietileno), ambos excipientes mucoadhesivos para la cavidad oral.



En los años 70, entre otros investigadores, destacan Chen y Cyr por sus trabajos en mucoadhesión. En este periodo ya se consiguieron preparados mucoadhesivos eficaces. Es en la década de los ochenta cuando se lleva a cabo una amplia y sistemática investigación en el tema, incidiéndose sobre las limitaciones que imponen las variables fisiológicas de los diferentes lugares de aplicación, el estudio e incorporación de nuevos polímeros bioadhesivos responsables de la interacción con las mucosas y se toman en consideración como una posibilidad relevante para el diseño de formas de liberación durante largos periodos de tiempo y cinética de cesión de orden cero (liberación controlada).

La investigación actual sobre formas de administración mucoadhesivas se encuentra en una etapa relativamente avanzada, si bien quedan aspectos importantes por dilucidar. Son ejemplos de ello el conocimiento, con exactitud, de la naturaleza de las interacciones que ocurren en la interfase tejido-mucoadhesivo y la especificidad mucoadhesiva en su doble vertiente:

- a) Especificidad del polímero mucoadhesivo por la mucina, lo que contribuiría a limitar su adherencia sobre otras superficies.
- b) Especificidad por el lugar de adhesión, lo que significa reconocimiento del lugar óptimo que permitiría dirigir a la forma farmacéutica al blanco (estómago, duodeno, colon, etc.) aumentando al máximo la eficacia terapéutica.

La investigación y el desarrollo de las formas bioadhesivas tienen un particular atractivo debido a que con ellas se intenta lograr, entre otros, los siguientes objetivos:

- ✓ Localización del sistema medicamentoso en una región determinada del organismo superando, hasta cierto punto, los procesos naturales de eliminación local y/o evacuación de las cavidades.



- ✓ Incremento del tiempo de permanencia del medicamento en dicha región por disminución de la velocidad de tránsito, consiguiendo un aumento neto del tiempo de efectividad del medicamento.
- ✓ Optimización de la absorción por incorporación de promotores de absorción, modificadores de pH, etc., a la forma de administración.
- ✓ Mejoría sustancial en el contacto del fármaco disuelto con la mucosa a través de la cual se realiza el fenómeno de absorción.
- ✓ Pueden formularse como sistemas de liberación prolongada o controlada de la sustancia activa.
- ✓ Posibilidad de administrar sustancias de fácil degradación (péptidos, proteínas) pues al lograrse el contacto íntimo entre mucoadhesivo y mucosa (a través de la cual se efectúa la absorción) se minimiza la alteración de estas sustancias por el medio biológico del entorno.

Las formas mucoadhesivas cuentan con unas **ventajas** más que apoyan su creciente interés:

a) Diversas y abundantes vías de administración desde donde puede obtenerse efectos terapéuticos sistémicos y/o localizados. Los lugares potencialmente aptos para la aplicación de los mucoadhesivos incluyen las cavidades gastrointestinal, rectal y bucal, la nariz y la vía respiratoria, el ojo y la zona vaginal. Todas ellos tienen en común ofrecer una capa externa mucosa tapizada por mucus.

b) En relación con las características fisicoquímicas del fármaco es posible presentarle en variadas formas farmacéuticas bioadhesivas adaptadas a la vía de administración óptima que den respuesta a las necesidades terapéuticas del paciente. Con tal motivo se han estudiado y puesto en mercado comprimidos, formas multiparticulares (pellet, micro y nanopartículas), pomadas, geles y películas o parches mucoadhesivos.

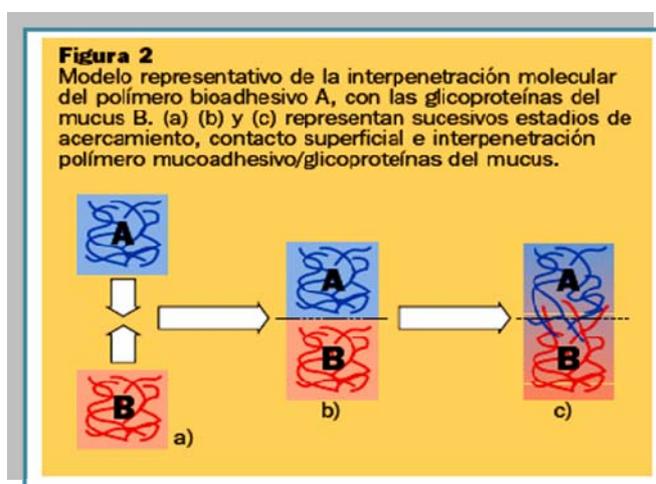
✓ Mucus o mucosa

El mucus es una secreción viscosa, translúcida que forma una capa continua, delgada y adherente en la superficie de la mucosa epitelial, cuyo espesor varía desde 50 a 450 μm en humanos.

Las funciones fundamentales son la lubricación y la protección de las células epiteliales subyacentes de agresiones de tipo mecánico o químico y a la degradación bacteriana. El mucus está en constante renovación habiéndose establecido un equilibrio dinámico entre la cantidad continuamente secretada por las células y la pérdida por acción mecánica, proteólisis o por solubilización de las moléculas de mucina que, con carácter temporal, forma capas externas a las de gel adherente de mucus.

En su composición destacan las mucinas, glicoproteínas de alto peso molecular (2×10^6 a 14×10^6) capaces de formar geles viscoelásticos con un contenido acuoso que puede superar el 95 %. Además, se encuentran sales inorgánicas, proteínas y lípidos. La composición exacta del mucus así como el espesor de la capa mucosa varían considerablemente dependiendo de la especie animal y, a su vez, de la ubicación anatómica y del estado fisiopatológico de la persona, factores a tener muy en cuenta en el diseño de la forma bioadhesiva.

✓ Interacciones en bioadhesión



La elucidación de los mecanismos de interacción entre el substrato biológico y los polímeros bioadhesivos son fundamentales para el desarrollo de estos sistemas farmacéuticos. La mayor parte de los autores destacan dos tipos de interacciones.



a) Interacciones físicas o mecánicas. Se producen a través del contacto íntimo entre el polímero bioadhesivo (A) y la superficie irregular del mucus (B). En la interfase de contacto se origina una interpenetración de las moléculas del polímero en el gel del mucus y al contrario, dando lugar a uniones semipermanentes, no específicas, que si bien no pueden ser consideradas de importancia en bioadhesión, suponen una primera fase que promueve la posterior interacción química propiamente bioadhesiva. Serán factores positivos para configurar esta trabazón mecánica, la fluidez y flexibilidad molecular del polímero, la viscosidad del bioadhesivo y la rugosidad del substrato. Por otro lado, es tiempo dependiente porque requiere la difusión de las moléculas del polímero y la formación de entramados entre las cadenas.

b) Enlaces químicos. El establecimiento de enlaces químicos primarios, tipo covalente o iónico, entre las dos entidades reaccionantes originan enlaces muy estables de interés en campos como odontología y ortopedia. Bajo el punto de vista de la bioadhesividad los enlaces químicos secundarios, de menor energía, poseen características más idóneas a la bioadhesión por su transitoriedad. La interacción entre dos de estas moléculas es el resultado de fuerzas de atracción y repulsión. La cuantía de estos dos fenómenos determina si interaccionan o no. Para que pueda ocurrir mucoadhesión, la interacción atractiva debe ser mayor que la repulsión no específica. Las interacciones atractivas provienen de las fuerzas de Vander Waals, atracción electrostática, enlaces de hidrógeno e interacción hidrófoba. Las interacciones repulsivas ocurren por la repulsión electrostática y estérica.

Interacciones atractivas

Las fuerzas de Vander Waals.

Están siempre presentes entre las moléculas, incluso cuando son totalmente neutras. Juegan su papel en un número importante de fenómenos como adhesión, tensión superficial, adsorción, agregación de las partículas en solución acuosa, etc. Puesto que la energía de interacción es inversamente proporcional a la sexta



potencia de la distancia entre las moléculas, la interacción disminuye rápidamente con la distancia.

Enlaces de hidrógeno.

La formación de múltiples enlaces de hidrógeno entre dos macromoléculas acuosolubles aumenta la fuerza de interacción intermolecular de forma que podría conducir, en algunos casos, a la precipitación desde su estado de solución.

Los grupos carboxilos de los polímeros en forma no ionizada son responsables de la formación de puentes de hidrógeno, por ello, de acuerdo con su pka, el pH del medio determinará la posibilidad del establecimiento de este tipo de interacciones. Por ejemplo, el pka del ácido poliacrílico es 4,9 a fuerza iónica 0,5; el pH de la solución debe ser inferior a 4,9 para que el ácido poliacrílico sea efectivo en la formación de puentes de hidrógeno. La interacción entre el ácido poliacrílico y la capa de mucus es máxima a pH 3 o por debajo de 3, disminuye paulatinamente conforme aumenta el pH, y no se observa ninguna interacción por encima de pH 5. La presencia de un número determinado de grupos carboxilos no disociados es necesaria para la formación de complejos estables mediante puentes de hidrógeno.

Atracciones electrostáticas.

Las interacciones electrostáticas atractivas entre polielectrolitos de cargas contrarias en medio acuoso conducen a la formación de complejos insolubles. La interacción de las moléculas de mucina con los polianiones depende del pH del medio.

Interacciones repulsivas.

Repulsión electrostática.

Dos polielectrolitos de igual carga se repelen. Las moléculas de mucina se cargan negativamente a pH 7 debido a los grupos ácido del siálico y los sulfatos. A pH 7,



la mayoría de los polielectrolitos aniónicos, como por ejemplo el ácido poliacrílico, se ionizan por lo que la interacción con la mucina a pH 7 es fuertemente repulsiva.

Repulsión estérica.

En ausencia de interacciones atractivas fuertes (atracciones iónicas, puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas o combinaciones de estas) las moléculas de polímero tienden a repelerse por interacciones estéricas.

En suma, el proceso de mucoadhesión implica a tres zonas:

- La superficie del sistema mucoadhesivo.
- La superficie de la mucosa biológica.
- La capa interfacial entre las dos superficies, la cual está integrada originariamente por mucus (al menos al inicio).

Un íntimo contacto entre el mucus y la sustancia bioadhesiva inicia el proceso que es seguido por interdifusión (enredos) e interpenetración de ambas fases (mucus y sustancia adhesiva) formando varios enlaces que comprenden interacciones electrostáticas e hidrofóbicas, puentes de hidrógeno y fuerzas de Vander Waals.

✓ Polímeros bioadhesivos

Todo sistema bioadhesivo debe sus propiedades a la inclusión de uno o varios tipos de moléculas poliméricas que, en condiciones apropiadas, son capaces de establecer interacciones con la superficie biológica, reteniendo así la forma liberadora de fármaco. Evidentemente esas condiciones apropiadas no solo dependen de las características químicas y estructurales del polímero bioadhesivo sino también de factores fisiológicos y variaciones experimentales.

Las moléculas estudiadas como mucoadhesivos son numerosas. Se incluyen las clásicas formadoras de hidrocoloides, de múltiple y variado uso tecnológico: goma de tragacanto (alta concentración), goma guar, goma de karaya (alta concentración), alginato sódico, gelatina, quito-sano; derivados de la celulosa



como Metilcelulosa (bajo peso molecular), Carboximetilcelulosa sódica (alto peso molecular), hidroxietil celulosa, hidroxipropilcelulosa y otras. Polietilenglicoles (alto peso molecular), alcohol polivinílico, carbopol, polímeros y copolímeros del ácido acrílico y metacrílico, polialquilmacrilatos, policarbofil, etc. Otros han sido sintetizados específicamente para alcanzar óptimos resultados de bioadhesividad y se han formulado precisas combinaciones de polímeros cuya composición Cuantitativa ha sido objeto de patentes.



TABLA I. Ordenación de algunos polímeros en función de su fuerza mucoadhesiva.

Polímero Evaluado	Fuerza Adhesiva Media (%)	Desviación Estándar
Carboximetilcelulosa Sódica	192.4	12.0
Acido Poliacrílico	185.0	10.3
Tragacanto	154.4	7.5
Poli(metilvinileter co-anhidrido maléico)	147.7	9.7
Oxido de polietileno	128.6	4.0
Metilcelulosa	128.0	2.4
Alginato Sódico	126.2	12.0
Hidroxiopropilmetilcelulosa	125.2	16.7
Metiletilcelulosa	117.4	4.2
Almidón Soluble	117,2	3,1
Gelatina	115,8	5,6
Pectina	100,0	2,4
Polivinilpirrolidona	97,6	3,9
Polietilenglicol	96,0	7,6
Alcohol polivinílico	94,8	4,4
Polihidroxietilmetacrilato	88,4	2,3
Hidroxietilcelulosa	87,1	13,3



La selección de los materiales es tal vez uno de los pasos más importantes del diseño racional de sistemas terapéuticos.

En el caso particular de los sistemas bioadhesivos, los materiales a utilizar deben poseer ciertas características particulares, las cuales van a posibilitar la formación de las uniones adhesivas entre las mucosas y el sistema. Estas son:

Peso molecular: en general, se ha demostrado, que la fuerza bioadhesiva de los materiales (en su gran mayoría estos materiales son de tipo poliméricos) aumenta cuando sus pesos moleculares se encuentran por encima de los 100.000Da.

Flexibilidad: el fenómeno de bioadhesión comienza con la difusión de las cadenas poliméricas en la región interfacial (figura 3 y 4). Por lo tanto es de suma importancia que estas cadenas poliméricas tengan un grado substancial de flexibilidad para lograr la interacción deseada con los componentes de la mucina.

Capacidad de formar puentes hidrógeno: la formación de estos enlaces es de gran importancia para la formación de las uniones adhesivas. Por ende, la presencia de grupos capaces de lograr la formación de estas interacciones, es fundamental.

Densidad de entrecruzamiento: el tamaño promedio de poro, el peso molecular promedio del polímero y la densidad de entrecruzamiento son tres parámetros importantes que interrelacionan los parámetros estructurales de la red polimérica. Si la densidad de entrecruzamiento es demasiado alta, la difusión de agua a través del polímero va a ser lenta, lo que podría causar un hinchamiento insuficiente del polímero y así disminuir notablemente la interpenetración de las cadenas poliméricas de la matriz con las de la mucina.

Carga: Se puede hacer una aproximación exagerada y postular que aquellos polímeros no-iónicos van a poseer menos propiedades adhesivas que los polímeros iónicos. Por el contrario y basándose en lo antes descrito, los polímeros aniónicos (ácidos poliacrílicos) y catiónicos (chitosan) poseen excelentes propiedades bioadhesivas.



Concentración: este es un factor determinante para los fenómenos de bioadhesión. Una aproximación simple podría ser que a mayor cantidad de cadenas poliméricas, mayor va a ser la cantidad de entrecruzamientos con las cadenas de la mucina. Cuando la concentración del polímero adhesivo es baja, el número de interpenetraciones por unidad de volumen en la interfase polímero-mucina es muy bajo, por lo cual la fuerza de adhesión puede disminuir.

Hidratación: la hidratación del polímero es requerida para que el mismo se expanda y aumenta la movilidad de sus cadenas para provocar la interpenetración polimérica con el mucus. Sin embargo existe un punto crítico de hidratación en donde el hinchamiento y la bioadhesión son óptimos. Superado este punto el hinchamiento es demasiado y la bioadhesión disminuye.

Factores ambientales: para que el fenómeno de bioadhesión se lleve a cabo, no solo depende del polímero que forma parte de la forma farmacéutica utilizada. Los factores del ambiente donde este se encuentre son también de gran importancia. El pH del medio que rodea al polímero puede alterar su estado de ionización y por ende sus propiedades de adhesión. Otro punto importante a considerar es la renovación del epitelio, sitios con alto turn-over celular provocan que el tiempo de residencia en el sitio de aplicación sea escaso (tracto gastrointestinal). Aquellas mucosas que sufren estrés permanente como ingesta de alimentos (materiales sólidos y líquidos, movimientos masticatorios, etc.) causan una disminución importante del tiempo de adhesión.

✓ Formas farmacéuticas

Conceptualmente la forma farmacéutica bioadhesiva (o sistema bioadhesivo) se concibe como la inmovilización de un sistema portador del fármaco sea en su lugar de acción, o a nivel de la membrana biológica que permite su absorción óptima. En el caso de que esté destinado a ejercer una acción local, el aumento de la concentración del principio activo durante un tiempo prolongado conlleva un crecimiento de la eficacia terapéutica. Cuando esté previsto que ejerza una acción sistémica, la inmovilización prolongada de una concentración adecuada de



fármaco permite el paso de cantidades importantes de principio activo a través de la membrana, evitando pérdidas propias de ciertas vías de administración. Además, modificándose la formulación puede controlarse el tiempo de liberación del principio activo desde la forma de administración.

Numerosos investigadores han dirigido sus trabajos al desarrollo de formas mucoadhesivas destinadas a la administración sobre la mucosa bucal, gingival, rectal, nasal y ocular, especialmente.

Las formas farmacéuticas bioadhesivas generalmente se aplican en seco por tanto con el polímero en forma no hidratada (en estado vítreo); al ir absorbiendo agua del lugar de fijación reducen por debajo de la temperatura ambiente la de transición del estado vítreo al gomoso tracto gastrointestinal, manifestándose la plastificación del hidrogel. En estas condiciones de hidratación se efectúa la adhesión a las superficies biológicas.

Administración bucal: es una de las vías de administración alternativas más estudiadas debido a sus ventajosas peculiaridades: escaso contenido de enzimas degradativas, permeabilidad muy aceptable, altamente vascularizada y ausente de efecto de primer paso. Todo ello ha llevado a que se realicen numerosos estudios de biodisponibilidad con fármacos de naturaleza peptídica, como insulina y oxitocina, entre otros. Para esta zona resultan interesantes las formas de administración mucoadhesivas: parches, comprimidos y geles.

Administración oral: las formas mucoadhesivas de administración por vía oral tienen como finalidad fijarse a la mucosa estomacal o intestinal y suministrar de forma continua dosis de fármaco para que sea absorbido en el intestino durante periodos prolongados de tiempo. El desarrollo de comprimidos bioadhesivos, en particular para la fijación en el estómago está asociado a numerosos problemas:

a) La motilidad gástrica puede dificultar la adhesión u originar un desprendimiento del sistema.



b) El pH estomacal, normalmente 1,5 a 3, no resulta el más conveniente para la bioadhesión, aunque este no es el caso de los polímeros poliácidos como el ácido poliacrílico reticulado, cuyo mecanismo predominante de bioadhesión tiene lugar mediante la formación de puentes de hidrógeno.

c) La renovación de la capa de mucina en el estómago provoca el desprendimiento del mucoadhesivo que queda inhabilitado para una posterior fijación por la mucina arrastrada.

d) La zona de adhesión no es directamente accesible para conseguir, mediante presión, una primera adhesión.

Estos inconvenientes van siendo minimizados usando uno o la combinación de varios polímeros que establecen adhesiones suficientemente potentes.

También, mediante la administración de formas multiparticulares que quedan retenidas en las vellosidades intestinales, desde donde ceden de forma controlada el medicamento. Evidentemente la retención física por las vellosidades intestinales no es suficiente, sino que deben ser adheridas a través de la cubierta adhesiva que recubre a la micropartícula que incorpora la sustancia activa en un núcleo matricial de un polímero hidrófilo. Se dosifican en cápsulas de gelatina que las deja en libertad en el intestino o estómago según esté previsto por recubrimiento entérico o no.

Administración Nasal: en los últimos años se está prestando especial atención a la vía de administración nasal para fármacos de acción sistémica como una posible alternativa a la vía parenteral. El interés se centra en las excelentes características de absorción de la mucosa nasal: área superficial aproximada de 150 cm², altamente vascularizada, con una estructura muy permeable para la absorción, careciendo de efecto de primer paso. La eficacia de la absorción nasal de fármacos puede verse afectada por algunos factores como el método y la técnica de administración, el lugar de deposición y la rápida eliminación de los fármacos desde la mucosa nasal.



Las óptimas características fisiológicas han alentado a investigadores a estudiar su viabilidad para los fármacos peptídicos (insulina, calcitonina de salmón, hormona de crecimiento) u otros de indicación en enfermedades crónicas y con posibles situaciones de urgencia (antihipertensivos). Bien es cierto que los requisitos importantes para el uso de la vía nasal son dosificaciones muy pequeñas y la exigencia, para la forma de administración, de no interferir en el movimiento de los cilios de las células epiteliales. Por ello, debe pensarse en la administración de pequeñas partículas sólidas (polvo y, en general, micro y nanopartículas) o bien líquidos acuosos de baja viscosidad, finamente dispersados (aerosolizado o nebulizado).

La permanencia en la zona mucosa para la absorción se encuentra en vías de solución con el desarrollo de formas mucoadhesivas que permitan reducir la eliminación nasal, disminuir la dosis y los efectos colaterales, asegurando el cumplimiento terapéutico.

Administración vaginal: en general los sistemas vaginales pueden presentar ventajas sobre otras vías de administración, en especial para aquellos fármacos que son sensibles al metabolismo intestinal o hepático, o bien causan efectos colaterales en el tracto gastrointestinal. No obstante, como en otras mucosas, bucal, nasal, rectal, la biodisponibilidad y la acción local de los fármacos allí administrados no es muy alta, se han buscado formas bioadhesivas a efecto de conseguir un incremento de la efectividad de la forma de dosificación.

En los últimos años se han aplicado preparaciones vaginales mucoadhesivas como nuevas formas que controlan la liberación de fármacos tanto para enfermedades tópicas como sistémicas.

La ventaja principal radica en la posibilidad de mantener en la vagina el medicamento durante prolongados periodos de tiempo reduciendo la frecuencia de la administración.

FÁRMACOFICHA

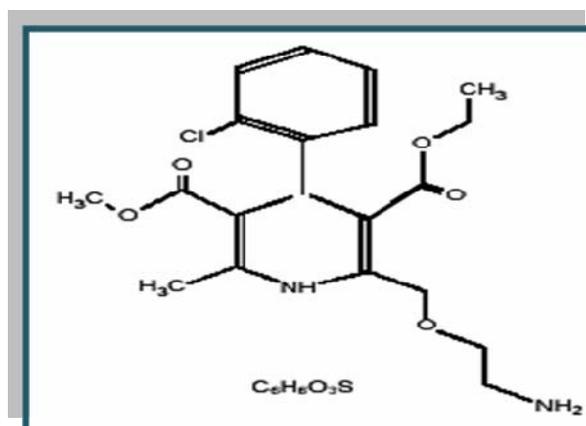
➤ *Principio Activo:*

Amlodipina Besilato.

➤ *Nombre Químico:*

3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoximetil)-4-(2-chlorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridinadicarboxilato.

➤ *Estructura Química:*



➤ *Nombre Genérico:*

Amlodipina.

➤ *Formula General:*

$C_{20}H_{25}N_2ClO_5$

➤ *Composición Centesimal:*

C = 69.76%

H = 7.26%

N = 8.13%

O = 4.67%

Cl = 10.18%



➤ *Masa Molecular:*

408.879 g/mol

➤ *Propiedades fisicoquímicas*

1. Descripción del principio activo:

Polvo blanco o casi blanco

2. pka:

Es una base (NH_2) y su coeficiente de acidez es de 9.

3. Solubilidad:

Poco soluble en agua y en isopropanol, bastante soluble en alcohol absoluto, fácilmente soluble en metanol.

4. Punto de fusión:

Se funde alrededor de los 180°C .

➤ *Farmacología.*

La Amlodipina es un calcio antagonista (bloqueador de los canales lentos del calcio o antagonista de los iones calcio) del grupo de las dihidropiridinas, que impide el paso de los iones calcio a través de la membrana al músculo liso y cardiaco. La acción antihipertensiva de la Amlodipina es debida a un efecto relajador directo del músculo liso vascular.

Mecanismo de acción

Bloquea principalmente los canales de calcio tipo L, operados por voltaje; aunque en algunos estudios recientes sugieren alguna acción sobre estos canales pero operados por receptores. El principal sitio de acción es sobre la musculatura



vascular, produciendo su acción farmacológica por vasodilatación periférica y notoria disminución de la resistencia vascular.

Farmacocinética

Dado que su vida media es de 35 a 45 horas la duración de su acción es superior a las 24 horas.

Referente a su absorción podemos citar que la amlodipina se absorbe bien, después de la administración oral de dosis terapéuticas, alcanzando concentraciones máximas en la sangre a las 6-12 horas de la administración. La absorción de Amlodipina no se modifica con la ingesta de alimentos. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/kg.

Con respecto a su biotransformación y eliminación, la semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-45 horas, y permite la administración de una vez al día. Después de la administración continuada se alcanzan concentraciones plasmáticas estables a los 7-8 días. Amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos, eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado, y el 60% de los metabolitos. En los pacientes con cirrosis la semivida de eliminación es prolongada de modo significativo. La farmacocinética de la amlodipina no es afectada de forma significativa por la insuficiencia renal. En los ancianos la AUC aumenta en un 40-60% y el aclaramiento plasmático aumenta igualmente de forma significativa

Indicaciones y posología

Tratamiento de la hipertensión:

- Adultos: Inicialmente 5 mg/día una vez al día con una dosis máxima de 10 mg/día. Los efectos antihipertensivos máximos pueden tardar varias semanas en establecerse plenamente. En los pacientes con insuficiencia hepática la dosis inicial se debe reducir en un 50%



- Ancianos: la dosis inicial debe ser de 2.5 mg una vez al día, ajustándose posteriormente en función de la respuesta obtenida
- Niños: la seguridad y eficacia de la amlodipina no ha sido establecida

Tratamiento de la angina estable o de la angina vasoespática:

- Adultos: Inicialmente 5 mg a 10 mg día una vez al día. La dosis de mantenimiento suele ser de 10 mg/día. En los sujetos con insuficiencia hepática la dosis inicial debe ser de 2.5 mg.
- Ancianos: la dosis inicial debe ser de 2.5 mg una vez al día, ajustándose posteriormente en función de la respuesta obtenida

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Adultos: el uso de la amlodipina en la cardiomiopatía isquémica está siendo investigado. Aunque la amlodipina no ha mostrado beneficios en la insuficiencia cardíaca isquémica, esta demostrado que no empeora la insuficiencia cardiaca compensada

Contraindicaciones

La amlodipina está estructuralmente emparentada con la nifedipina (una 1,4-dihidropiridina) y está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a las dihidropiridinas.

La Amlodipina deber empleada con precaución en pacientes con severa bradicardia o fallo cardiaco (en particular cuando se asocia a un b-bloqueante) debido a la posibilidad de un shock cardiogénico por sus propiedades inotrópicas negativas y potentes efectos hipotensores. Los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo que reciban amlodipina para el tratamiento de la angina deberán ser estrechamente vigilados para comprobar que el fármaco no empeora la insuficiencia cardíaca. Aunque la amlodipina ha mostrado no empeorar la insuficiencia cardiaca de grado III, se debe evitar en los pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA Clase IV.



La amlodipina es un potente hipotensor y no debe ser administrado a pacientes con presión arterial sistólica < 90 mm Hg

Insuficiencia hepática: como con todos los antagonistas del calcio, en los pacientes con alteración de la función hepática, la semivida de la amlodipina está prolongada, ya que la amlodipina se metaboliza por esta vía, y no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, en estos pacientes, las dosis deberán ser ajustadas en función de la respuesta iniciándose el tratamiento con dosis más bajas que en los adultos normales

La amlodipina está relativamente contraindicada en pacientes con estenosis aórtica avanzada ya que puede empeorar el gradiente de presión anormal asociado a esta condición

La amlodipina está clasificada dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Aunque la amlodipina ha demostrado ser atóxica para los animales de laboratorio no existen estudios controlados en humanos y por lo tanto Este fármaco sólo será administrado si los beneficios superan claramente los riesgos potenciales. Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche humana, por lo que se deberá evitar su utilización durante la lactancia

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de la amlodipina en los niños.

Interacciones

La amlodipina se ha administrado con seguridad junto con: diuréticos tiazídicos, alfabloqueantes, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales. Estudios en voluntarios sanos han puesto de manifiesto que la administración simultánea de amlodipina y digoxina no modifica las concentraciones séricas ni el aclaramiento renal de digoxina y que la administración simultánea de cimetidina no modifica la farmacocinética de amlodipino.

La rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital (o primidona), fenitoína pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la



isoenzima CYP3A4, reduciendo su biodisponibilidad. Puede ser necesario aumentar las dosis de amlodipina en los pacientes tratados con estos fármacos.

La coadministración de amlodipina y algún AINE aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal, y/o antagoniza el efecto hipertensivo.

Junto con amiodarona, esta inhibe el citocromo P450 y los antagonistas de los canales de calcio también, por tanto su asociación puede provocar aumento de las concentraciones de uno o de ambas induciendo a bradicardia, bloqueo AV y parosinusual. La coadministración de estos fármacos no debe efectuarse en con pacientes con síndrome del seno.

El uso concomitante con barbitúricos aumenta el metabolismo de la amlodipina por inducción enzimática.

Todos aquellos fármacos que son metabolizados a nivel hepático, por el citocromo P450, pueden alterar la acción farmacológica de la amlodipina; por ejemplo: antimicóticos tiazolidos o imidazolidos que inhiben al citocromo P450 provocando un aumento en las concentraciones de amlodipina.

Reacciones adversa

La amlodipina es, por regla general, bien tolerada en dosis de hasta 10 mg/día. Se han observado reacciones adversas ligeras o moderadas casi siempre relacionadas con los efectos vasodilatadores periféricos del fármaco. Las jaquecas y el edema son los dos efectos secundarios más frecuentes. También pueden aparecer debilidad, mareos, sofocos y palpitaciones y suelen estar relacionados con la dosis.

Otros efectos secundarios poco frecuentes son angioedema, reacciones alérgicas y eritema multiforme. En algún caso se ha comunicado ginecomastia aunque su relación con la amlodipina no ha sido establecida con toda seguridad. También se han observado raramente hiperplasia gingival, leucopenia y trombocitopenia y se han comunicado los siguientes efectos adversos cuya relación con la amlodipina es dudosa: vasculitis, bradicardia sinusal, angina, isquemia periférica, neuropatía



periférica, síncope, hipotensión ortostática, parestesias, temblores, vértigo, visión borrosa, anorexia, constipación, diarrea, disfagia, y flatulencia.

Precauciones

Evitar su uso con medicamentos que sufren metabolismo hepático.

➤ *Estabilidad.*

Contiene grupos esteres que son susceptibles a sufrir reacciones de hidrólisis.



DISEÑO METODOLÓGICO

El presente estudio es de tipo Experimental de Desarrollo Tecnológico el cual consistió en formular un sistema mucoadhesivo de Amlodipina de forma bucal, que permita mejorar la utilización del principio activo, haciendo uso del diseño factorial para obtener una formulación optima.

Selección del método.

Diseño Factorial 3K, donde K=2; este método matemático permite la interacción de dos variables independientes a tres niveles diferentes. Es decir dos factores X y Y con sus respectivos niveles X_1, X_2, X_3 y Y_1, Y_2, Y_3 ; la interacción de sus niveles da lugar a una matriz de nueve formulaciones.

Fórmula Cualitativa.

COMPONENTES	FUNCIÓN
Amlodipina	Principio Activo
Carboximetilcelulosa Sódica	Polímero Bioadhesivo
Hidroxipropilmetilcelulosa	Polímero Bioadhesivo
Celulosa Microcristalina	Diluyente
Estearato de Magnesio	Agente deslizante
Talco	Lubricante



Método de Elaboración:

- Pesar los componentes de la formulación.
- Mezclar el principio activo, los polímeros adhesivos y el diluyente durante 10 minutos.
- Añadir talco y estearato de magnesio al polvo y mezclar por 5 minutos.
- Colocar el polvo en la tableteadora para compresión.
- Se utilizan punzones de 5 mm.

Variables.

- Uniformidad de peso
- Dureza
- Friabilidad
- Hinchamiento
- Erosión Matricial
- Mucoadhesividad



➤ Operacionalización de Variables

Variables	Definición	Indicador	Valor
Uniformidad de peso	Porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos.	Media	± 10
Dureza	Resistencia de los comprimidos a la presión que se ejerce sobre ellos	Presión ejercida	80 - 100 Newton
Friabilidad	Resistencia a la abrasión	Abrasión	<1%
Hinchamiento	Capacidad de penetración de las moléculas del disolvente en el polímero, dependiendo del grado de entrecruzamiento del polímero, de su naturaleza, de la naturaleza del disolvente y otros factores	Porcentaje de hinchamiento	< 70% a las 10 horas
Erosión matricial	Desgaste la superficie de la matriz que contiene el principio activo en un comprimido	Porcentaje de erosión	40% a las 8 horas
Mucoadhesión	Capacidad de ciertas macromoléculas sintéticas o biológicas de adherirse a tejidos mucosos del organismo	Tiempo de adherencia	6 horas



➤ **Plan de Análisis**

El análisis de los datos obtenidos se realizó a través del programa estadístico Design Expert TM STAT-EASE V 6.0, el cual permitió la evaluación de las nueve formulaciones y mediante el análisis estadístico de varianza se elige la formulación con las mejores características.

El programa EXCEL fue útil para la elaboración de tablas y gráficas, observando de esta forma el comportamiento de las formulaciones en cada uno de los ensayos realizados.

➤ **Realización de Ensayos.**

Uniformidad de Peso.

Se pesó individualmente 10 tabletas escogidas al azar y se determinó la masa media; la masa individual de no más de 2 unidades se puede desviar de la masa media en el porcentaje indicado.

Dureza.

Se determinó la dureza a 10 comprimidos de cada formulación con el Durómetro de ERWEKA en cual se colocó una a una las tabletas y luego se accionó el equipo quien indica el valor de este parámetro.

Friabilidad.

Se utilizó el Friabilador de Roche, constituido por un cilindro de plástico que lleva en su interior una paleta. Se tomó una muestra de 10 tabletas la cual se pesó y luego se introdujo al cilindro y se sometió a una rotación de 25 rpm/4 min. Finalizada la operación, se determinó la pérdida en peso de los comprimidos con la fórmula: $\%F = \frac{P_i - P_f}{P_i} * 100$.

Estudios de Hinchamiento.

Se realizó por triplicado, se tomó el peso inicial de cada comprimido y se sometió a hidratación con fluido símil de Saliva previamente preparado, luego fueron retiradas del medio y nuevamente pesadas. El porcentaje fue calculado con la ecuación $\%H = \frac{P_h - P_i}{P_i} * 100$ a diferentes tiempos (0.5, 1, 2, 4 y 8 hrs); donde P_i es el peso inicial de cada comprimido y P_h es el peso hidratado.



Erosión Matricial.

Cuando las tabletas son retiradas del medio hidratante y colocadas en otro recipiente; se dejan por 24 hrs a 37°C. Luego se trasladaron un desecador en el que permanecieron durante 48 hrs después se pesaron. El porcentaje fue calculado con la fórmula $\%EM = \frac{P_i - P_s}{P_i} * 100$ donde P_s es el Peso cuando los comprimidos están secos.

Ensayo de Mucoadhesión ex vivo.

Se realizó por triplicado, con mucosa porcina y fluido símil de saliva. En un beaker de 250 ml se colocó la mucosa con 100ml de saliva, sobre ella tres tabletas; con la ayuda de un agitador eléctrico se mantuvo una agitación de 100 rpm y se midió el tiempo total de adhesión a la mucosa.

Equipos

- Tableteadora

Marca: STOCKES

Modelo: FKJ596S

Serie: 55RBD

Voltaje: 110V

Ubicación: Departamento de tecnología farmacéutica, tercer piso Campus Medico

Utilización: compresión de polvo

Fabricación: Acero inoxidable y metal

Requerimiento: Energía Eléctrica.

- Balanza analítica

Marca: OHAUS

Modelo: 5457

Voltaje: 110V



Ciclaje: 110Hz

Ubicación: Departamento de tecnología farmacéutica, tercer piso Campus Medico

Utilización: Pesar

Requerimiento: Energía Eléctrica.

➤ Friabilador

Marca: ERWEKA

Modelo: TA.3R

Voltaje: 110V

Ciclaje: 110Hz

Ubicación: Laboratorio Mauricio Díaz Müller, Campus Medico

Utilización: determinación de desgaste de tabletas

Requerimiento: Energía Eléctrica.

➤ Durómetro

Marca: ERWEKA GM BH

Modelo: TB-24

Serie: 63757

Voltaje: 110V

Ciclaje: 110Hz

Utilización: Determinación de resistencia

Ubicación: Laboratorio Mauricio Díaz Müller, Campus Medico

**Reactivos**

- ✓ Hidroxipropilmetilcelulosa
- ✓ Carboximetilcelulosa Sódica
- ✓ Talco
- ✓ Estearato de Magnesio
- ✓ Celulosa Microcristalina
- ✓ Cloruro de Sodio
- ✓ Agua Destilada
- ✓ Fosfato potásico monohidratado
- ✓ Fosfato bibásico sódico
- ✓ Acido fosfórico

Matriz de experimento.

Formulaciones	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Amlodipina	5	5	5	5	5	5	5	5	5
CMC Sódica	1	1	1	3.5	3.5	3.5	6	6	6
HPMC	2	3.5	5	2	3.5	5	2	3.5	5
Celulosa Microcristalina	90	88.5	87	87.5	86	84.5	85	83.5	82
Estearato de Magnesio	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Talco	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total	100								



RESULTADOS

Especificaciones de la Formulación

Variables	Especificaciones	Resultados
Uniformidad de peso	100 ± 10	cumple
Dureza	80 - 100 Newton	cumple
Friabilidad	<1%	cumple
Hinchamiento	<80 a las 10 horas	Se obtienen valores cercanos que oscilan entre 50 y 60% a las 8 horas
Erosión matricial	<40% a las 8 horas	Cumple
Mucoadhesión	6 horas	De 3 a 4 horas

Tabla nº 1. Parámetros Físicos de los Sistemas.

Parámetros	Indicadores	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Dureza	Media	120	86.2	81.1	103.05	69.95	73.1	54.35	87.15	47.4
	SD	27.44	10.36	17.28	5.62	4.78	4.48	2.33	10.27	7.44
Friabilidad	Porcentaje	0.06	0.35	.46	0.32	0.46	0.36	0.92	0.38	1.07
Uniformidad de peso	Media	100.26	102.19	99.66	97.51	97.51	107.41	101.46	101.93	100.45
	SD	1.13	0.97	3.06	2.40	2.30	0.71	1.10	4.40	3.70



Tabla nº2. Ensayo de Hinchamiento.

TIEMPO	VARIABLES	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
0.5	MEDIA	58.91	49.34	40.75	45.24	53.24	54.73	47.40	41.12	56.62
	SD	3.35	12.06	10.69	6.88	7.22	2.89	8.20	4.18	9.58
1	MEDIA	62.99	52.9	47.93	52.46	65.58	55.40	27.51	49.32	54.54
	SD	1.48	5.72	7.18	2.66	5.71	5.783	26.02	1.56	2.18
2	MEDIA	63.98	40.3	48.68	58.10	64.63	62.09	35.37	56.05	55.94
	SD	2.94	5.1	7.26	0.12	2.24	1.66	15.94	1.03	4.61
4	MEDIA	63.15	40.95	43.27	63.75	61.45	62.20	40.08	64.83	58.54
	SD	2.74	7.11	4.30	3.72	4.66	4.24	21.11	1.32	0.49
8	MEDIA	56.92	12.79	29.7	63.27	49.76	65.66	51.09	62.72	50.25
	SD	2.46	4.20	17.11	0.73	2.79	0.60	11.65	2.92	8.40

Gráfico nº2.1

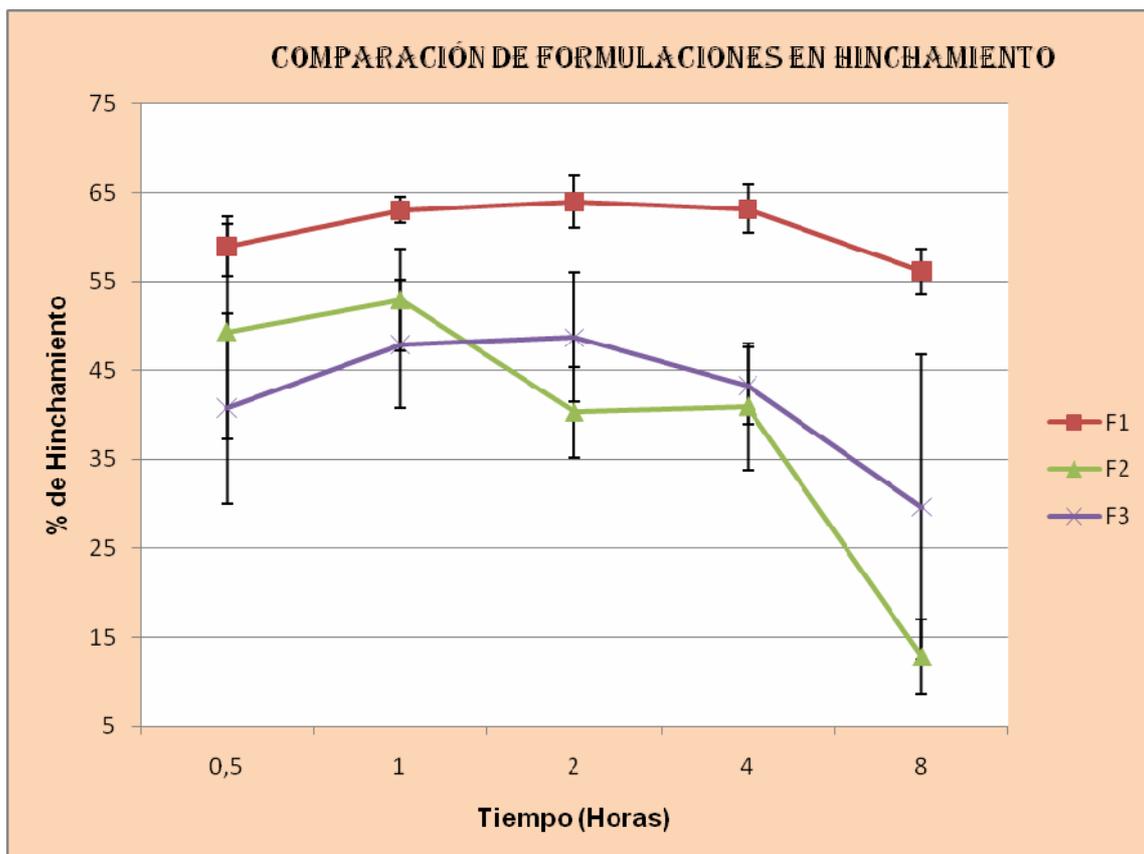


Gráfico nº2.2

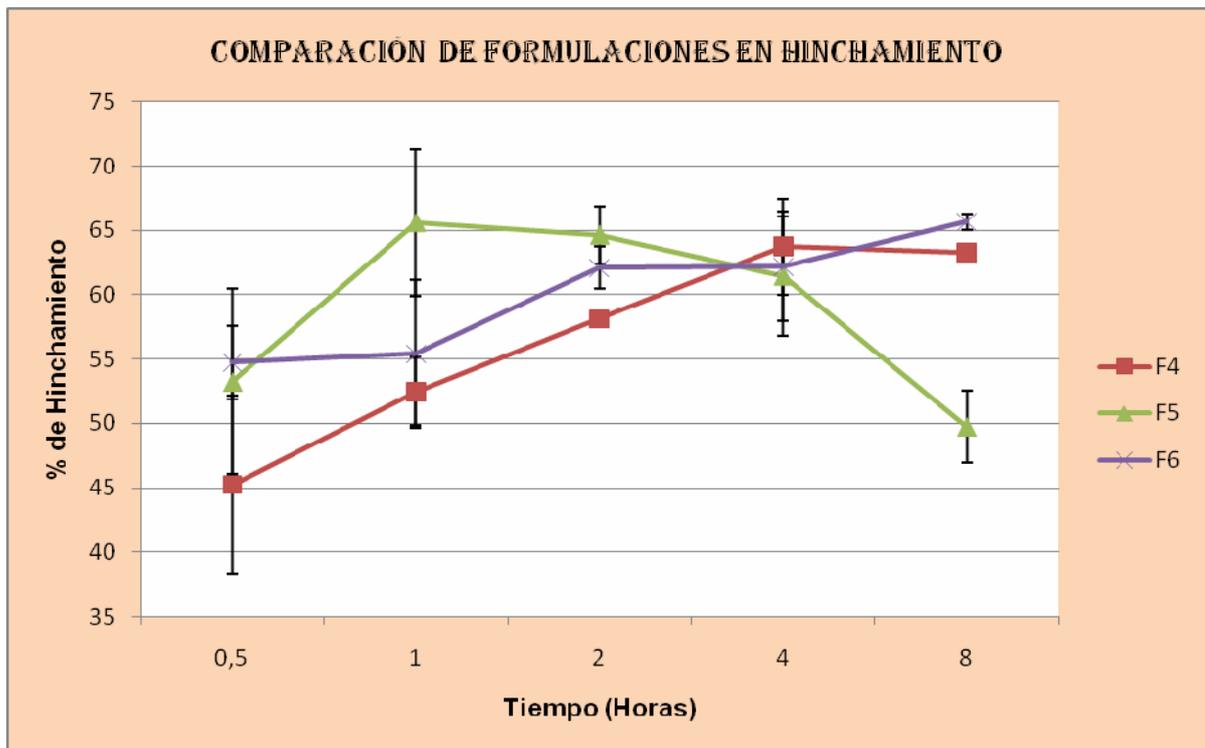


Gráfico nº2.3

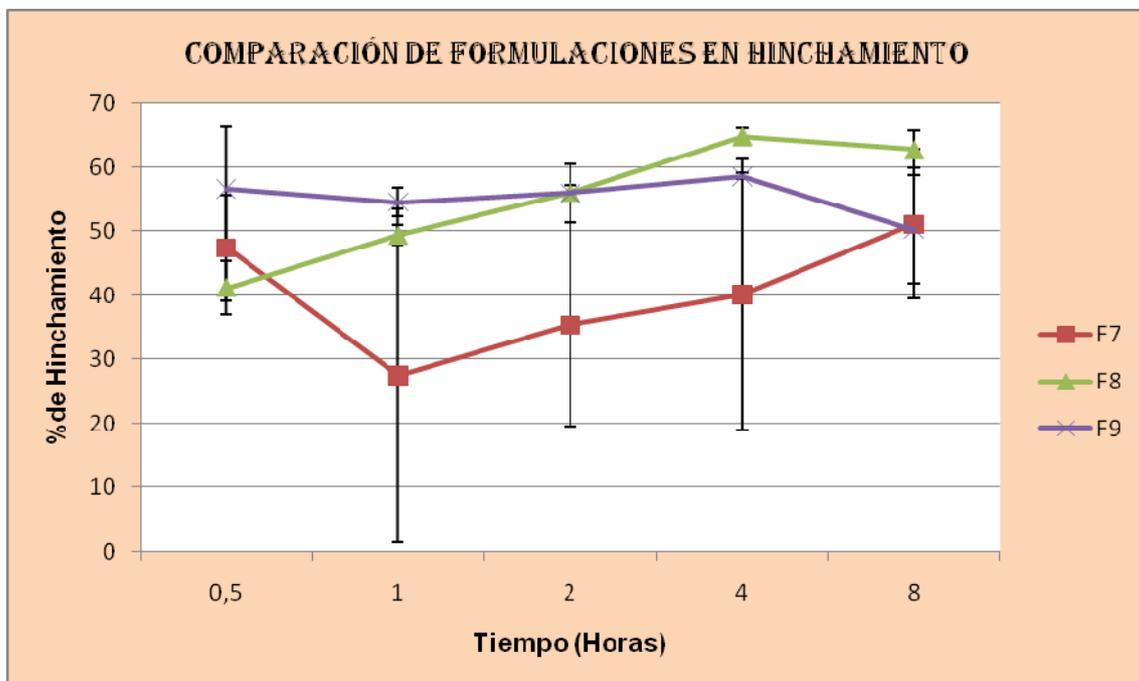


Gráfico nº2.4

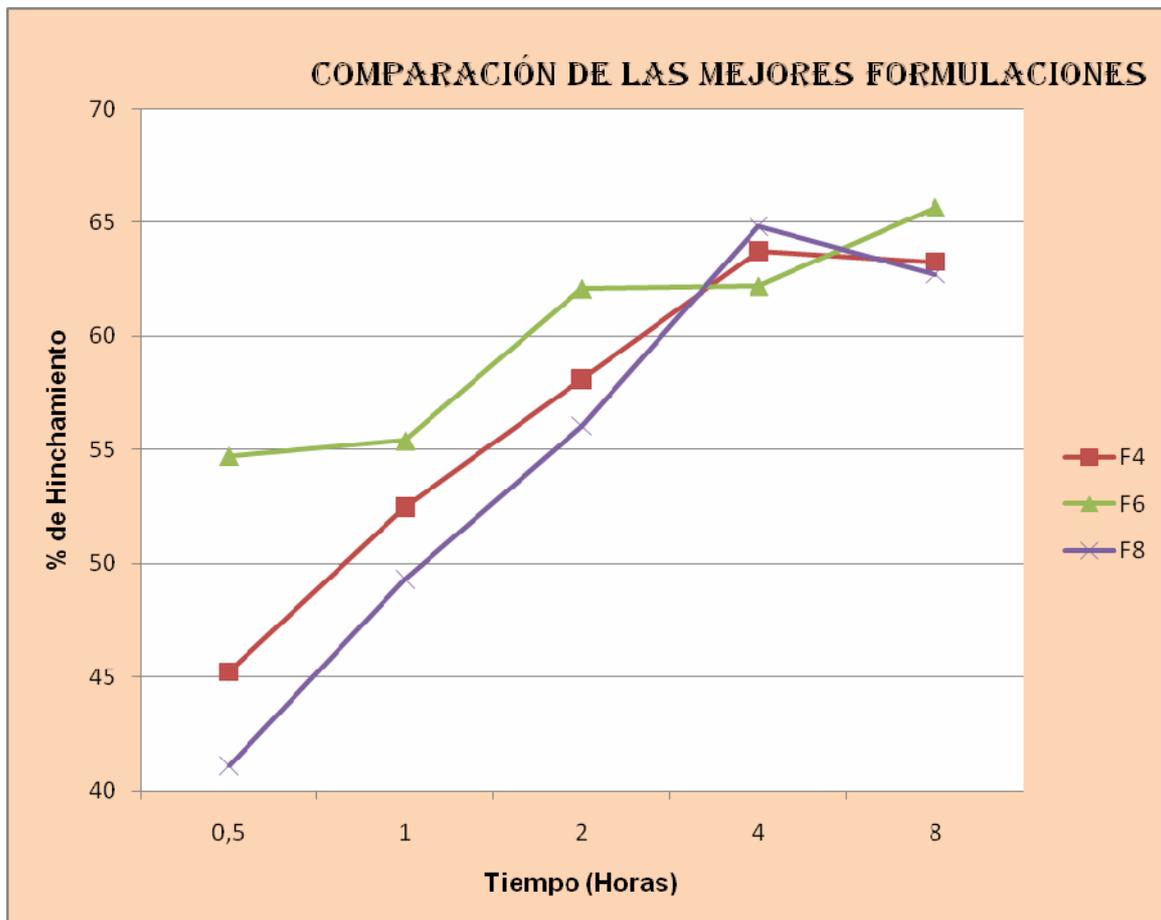


Tabla nº3. Ensayo de Erosión Matricial.



TIEMPO	VARIABLES	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
0.5	MEDIA	16.17	16.67	49.52	1.45	3.70	4.51	21.57	2.47	20.86
	SD	5.52	10.85	16.90	0.72	1.74	0.69	7.88	1.78	12.37
1	MEDIA	24.95	31.76	39.62	2.31	38.8	6.06	59.36	4.50	16.99
	SD	22.21	4.774	19.47	1.22	12.78	4.56	22.13	1.65	17.89
2	MEDIA	21.61	43.69	42.12	2.65	20.42	2.25	5.75	4.66	25.86
	SD	13.12	26.68	9.76	1.07	11.76	2.46	3.70	1.85	14.95
4	MEDIA	30.10	41.40	41.55	6.76	36.12	10.23	70.31	6.09	22.69
	SD	2.95	24.21	4.49	0.68	20.80	5.45	14.78	2.06	8.04
8	MEDIA	37.55	51.37	36.95	5.21	56.21	17.4	78.38	48.62	43.02
	SD	31.75	21.55	21.55	1.66	9.81	12.17	3.068	14.94	6.47

Gráfico n°3.1

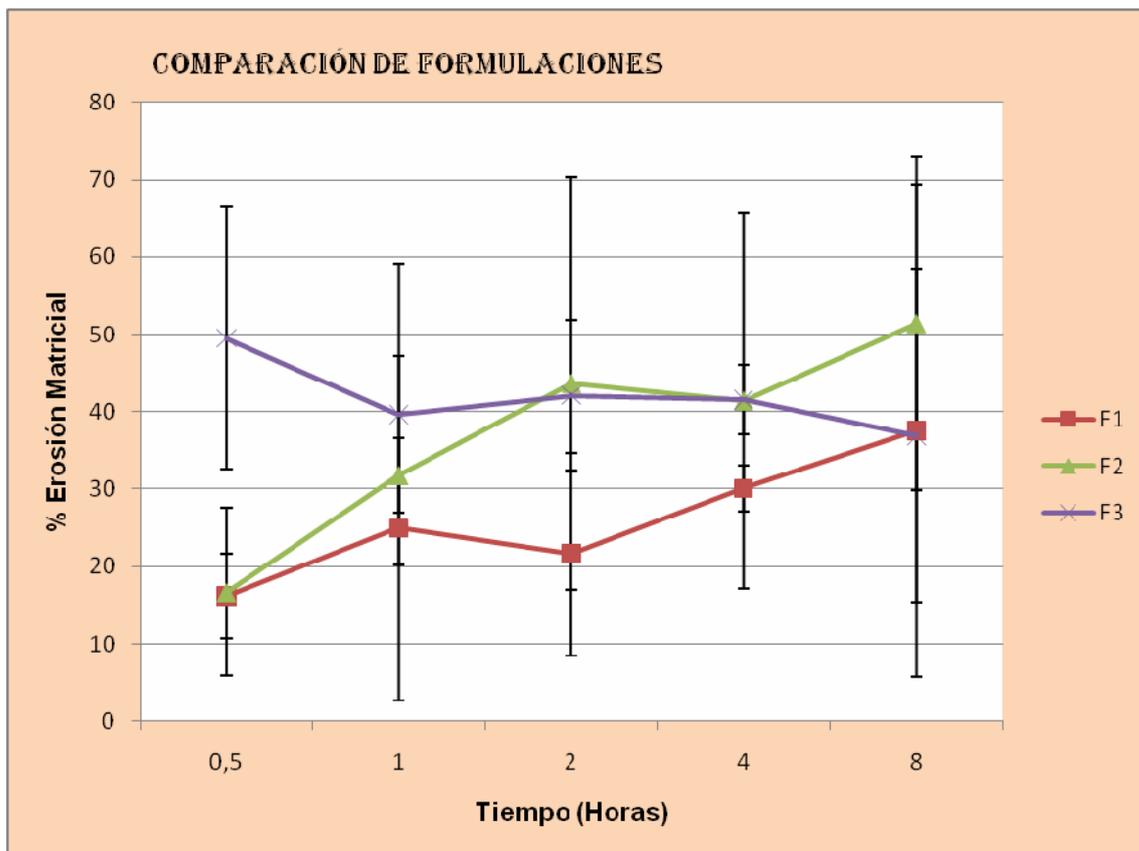


Gráfico n°3.2

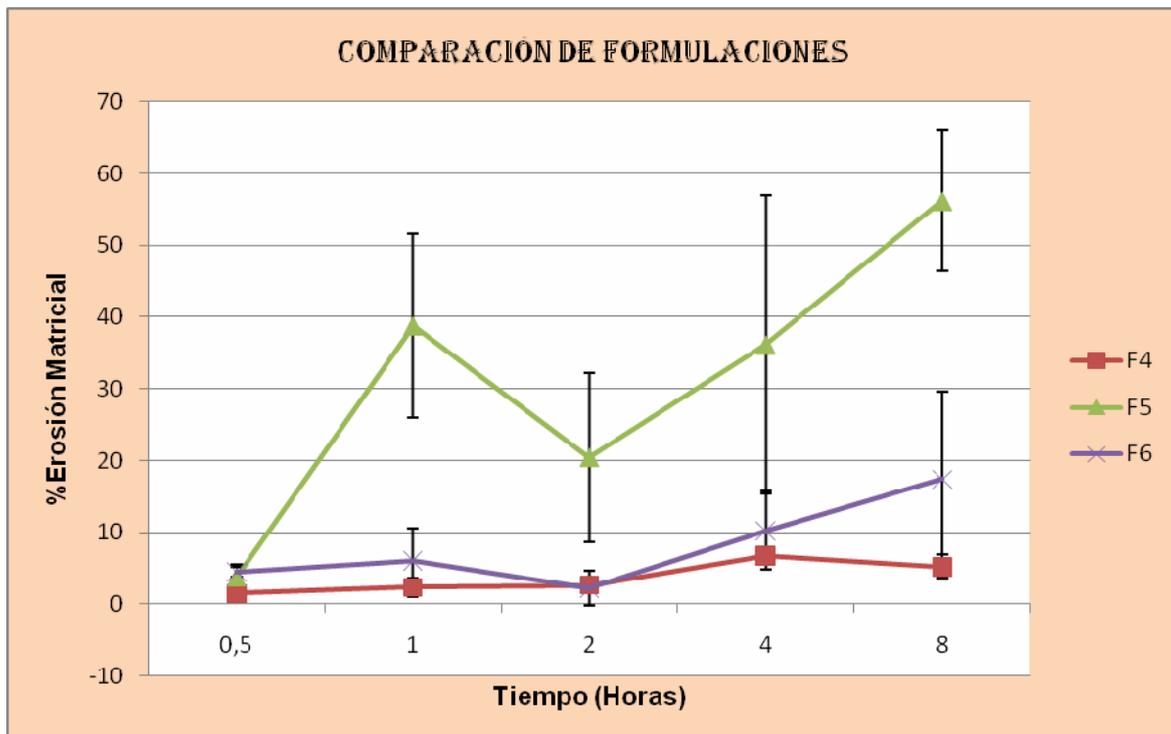


Gráfico n°3.3

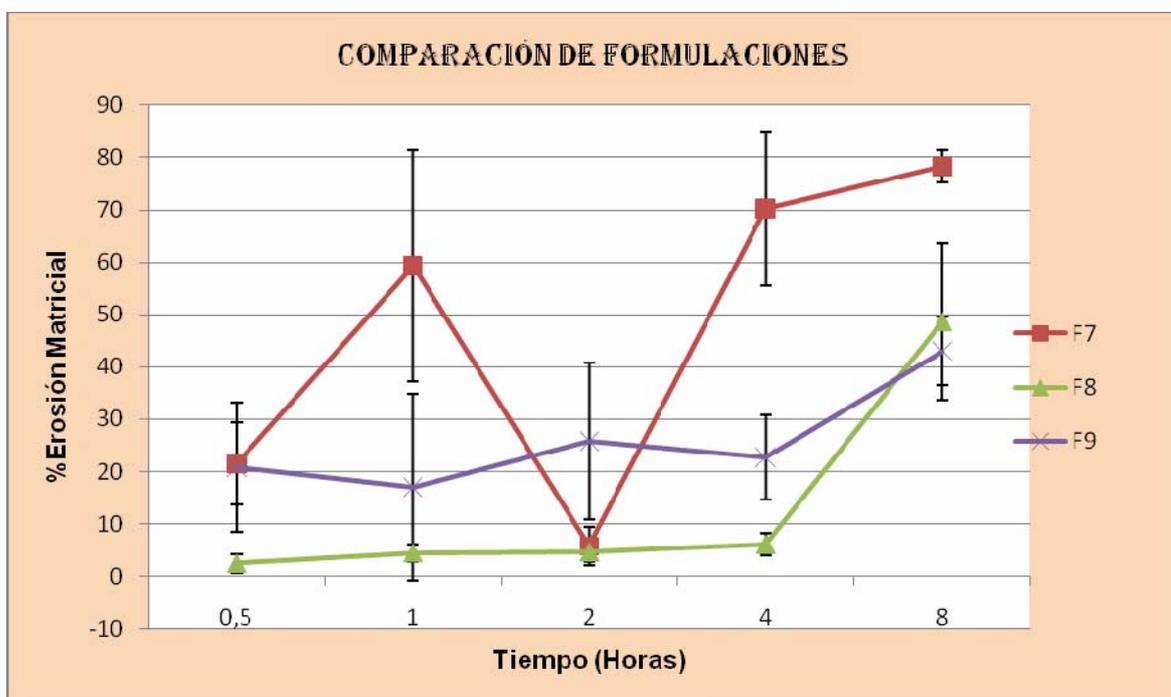


Gráfico n°3.4

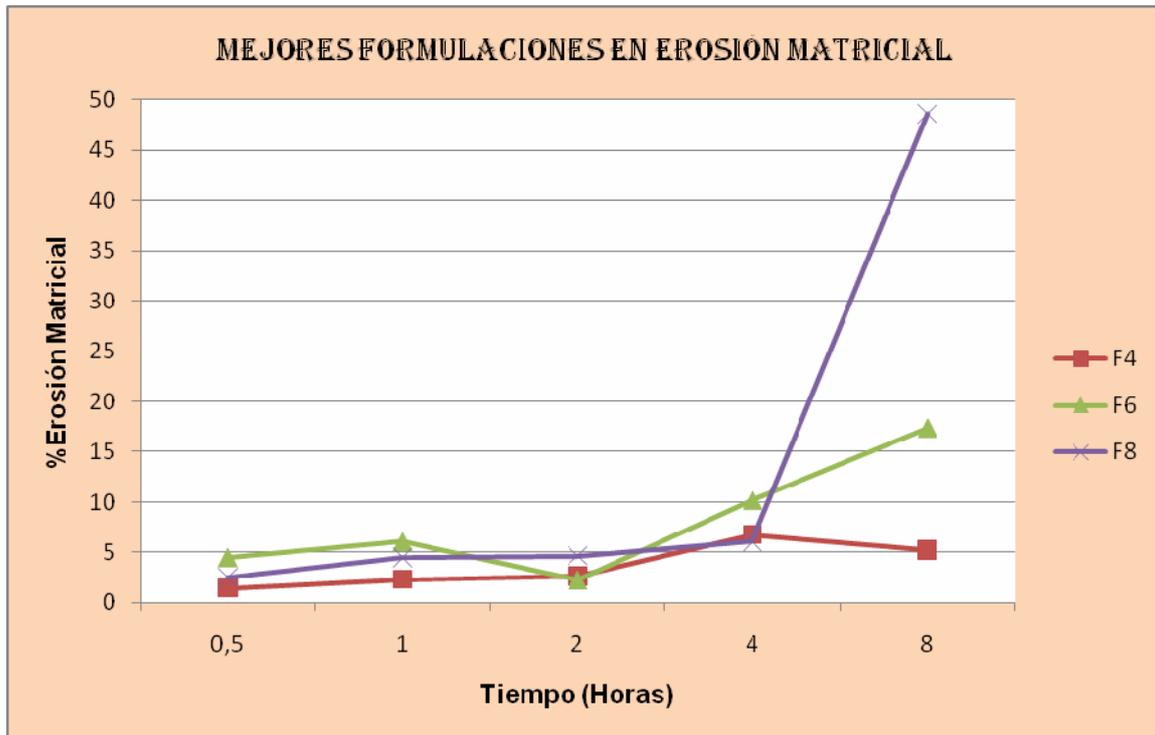
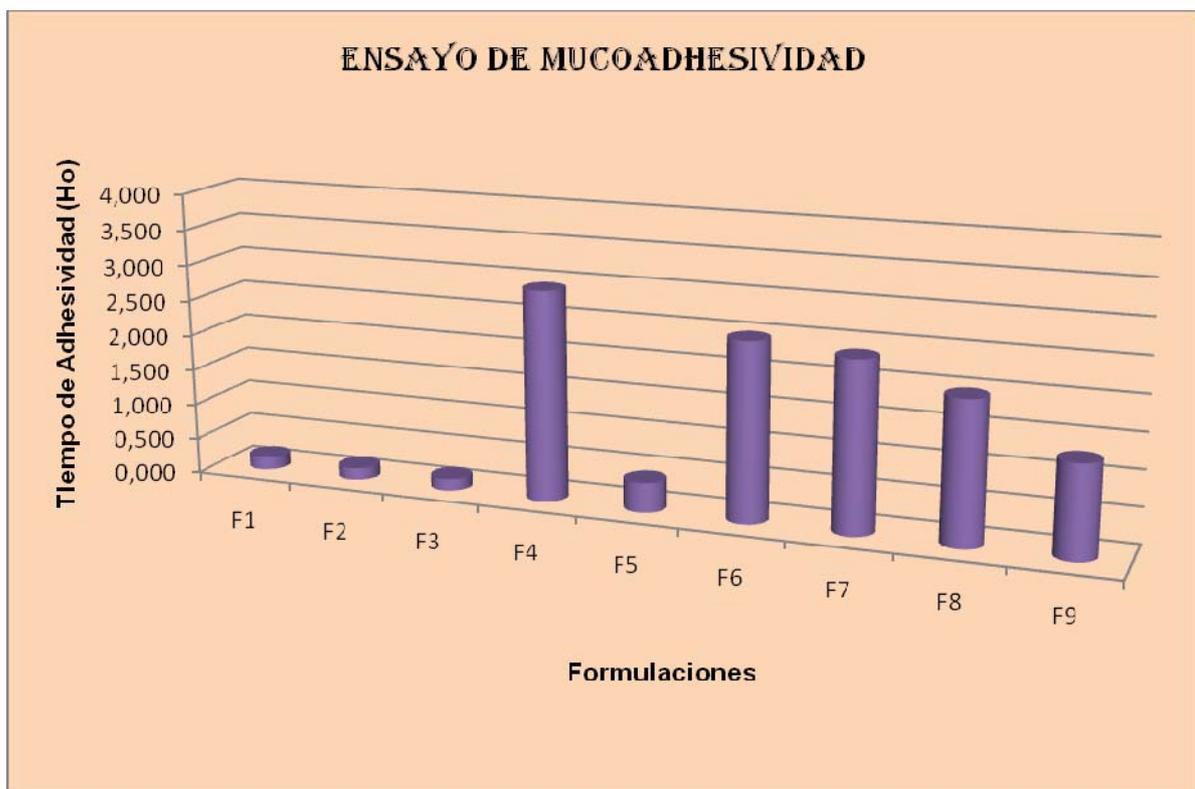




Tabla nº 4. Ensayo de Mucoadhesión ex vivo.

Formulaciones	Tiempo (horas)
F1	0.180
F2	0.168
F3	0.163
F4	2.934
F5	0.419
F6	2.491
F7	2.375
F8	1.989
F9	1.296

Gráfico nº4.1





Importancia de los polímeros bioadhesivos en las variables respuesta, obtenidos del programa Design Expert™ STAT-EASE V 6.0

Variables respuesta	CMC Na (A)	HPMC (B)	AB
Mucoadhesividad	X		X
Hinchamiento			X
Erosión matricial	X		X

➤ **Ensayos del triplicado de la formulación seleccionada.**

Gráfico n°5

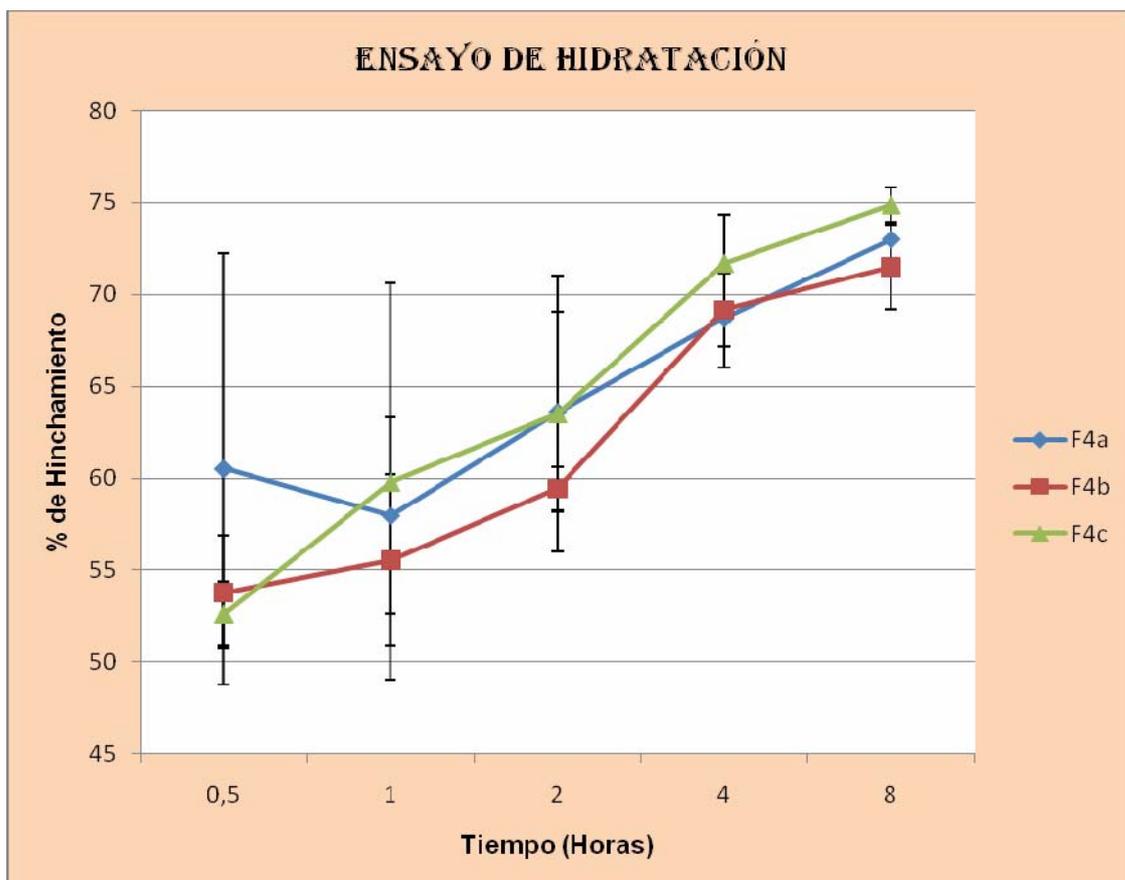


Gráfico n°6

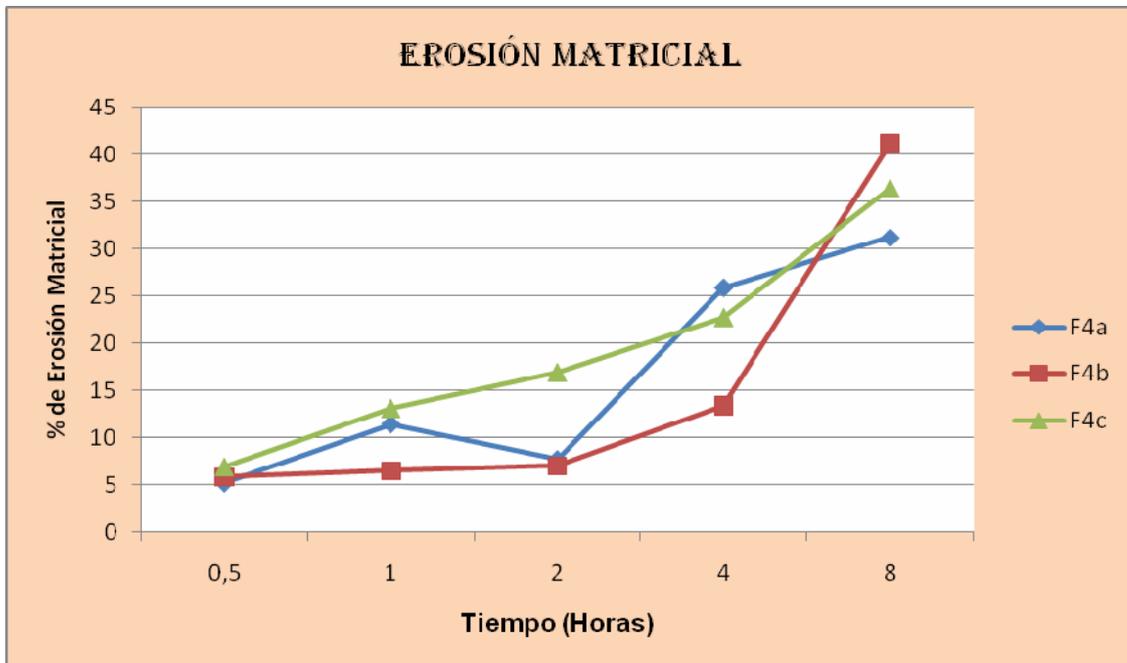


Gráfico n°7





ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos en los diferentes ensayos realizados fueron sometidos al programa estadístico, para facilitar la comprensión de los datos. Luego fueron graficados para una mejor interpretación y se obtuvo que en cada una de las variables respuesta la formulación que posee las mejores características necesarias para el sistema es F4; razón por la cual la elegimos.

La formula elegida presentó un comportamiento en hinchamiento, erosión y mucoadhesión muy relevante. Cuando el tiempo aumenta su hinchamiento es uniforme excepto a las ocho horas que hay una disminución debido al debilitamiento de sus interacciones con la mucosa; su porcentaje de erosión es mínimo, necesario para que el principio activo este por más tiempo liberándose.

De acuerdo a los resultados de Bioadhesión, esta formulación se adhiere por un lapso de 3 a 4 horas, lo cual es considerado bajo debido a que los polímeros son utilizados a bajas concentraciones, lo que incide en que el número de enlaces por puentes de H^+ que poseen a causa de los grupos carboxilos que hay en su estructura provoquen que se de una interacción repulsiva mayor que las interacciones atractivas.

La interacción de ambos polímeros, es muy significativa en todas las variables respuestas; ya que, sus cadenas entrelazadas permiten que se de un mayor número de interacciones entre ambos y la mucosa reforzando así, la acción de cada uno. La carboximetilcelulosa sódica; por sí sola, tiene mucha significancia sobre erosión y mucoadhesividad esto se debe a que ella posee una fuerza de adherencia de 192.4, alto peso molecular mayor de 100,000 Da; alta flexibilidad en sus cadenas, lo que permite que penetre a la hendidura del tejido mucoso, gran cantidad de grupos hidrofílicos capaces de formar puentes de H^+ y carga iónica, que puede ser catiónica o aniónica, favorable para el medio en que se desarrolla el proceso de adhesión.

F4 fue ensayada por triplicado para evaluar la reproducibilidad de los datos, obteniéndose resultados muy buenos; el porcentaje de hinchamiento fue más uniforme y con mayor concordancia en sus valores. Su porcentaje de erosión también fue mayor y su tiempo de mucoadhesión casi alcanza las 5 horas, cumpliendo con lo especificado.



CONCLUSIONES

- § El diseño factorial es una excelente estrategia, que nos permitió el desarrollo de nuestro experimento; por medio de la elaboración de una matriz que contenía nueve formulaciones, las cuales fueron analizadas para elegir la que cumpliera con las especificaciones propuestas.
- § Mediante la aplicación del programa Design Expert™ STAT-EASE V 6.0 se valoró la significancia de los factores y sus niveles en cada una de las variables respuesta, obteniéndose que la interacción de ambos factores influye de manera significativa y por dos vías sobre mucoadhesión, hinchamiento y erosión; y solo el factor a (CMC Na) interviene por una vía en mucoadhesión y erosión siendo muy significativo.
- § La realización de los ensayos como dureza, friabilidad, hinchamiento, erosión, uniformidad de peso y mucoadhesión permitieron la caracterización y optimización del sistema.
- § Con la ayuda de los programas utilizados y la implementación de ecuaciones estadísticas se obtuvo que F4 fue la formulación con las mejores características y la reproducibilidad de sus datos fue comprobada con la elaboración del triplicado, en el cual hinchamiento, erosión y mucoadhesión fueron optimizadas.



RECOMENDACIONES

Utilizar como referencia para otros estudios que pueden ser perfectamente realizados por las generaciones futuras.

Sugerimos que se utilicen concentraciones mayores que permitan mayor tiempo de adherencia, dependiendo del tipo de principio activo que se propongan trabajar.

Continuar con la realización de otros ensayos analíticos tales como; cromatografía, cinética de liberación, estudios de liberación in vitro, para completar la optimización del sistema.



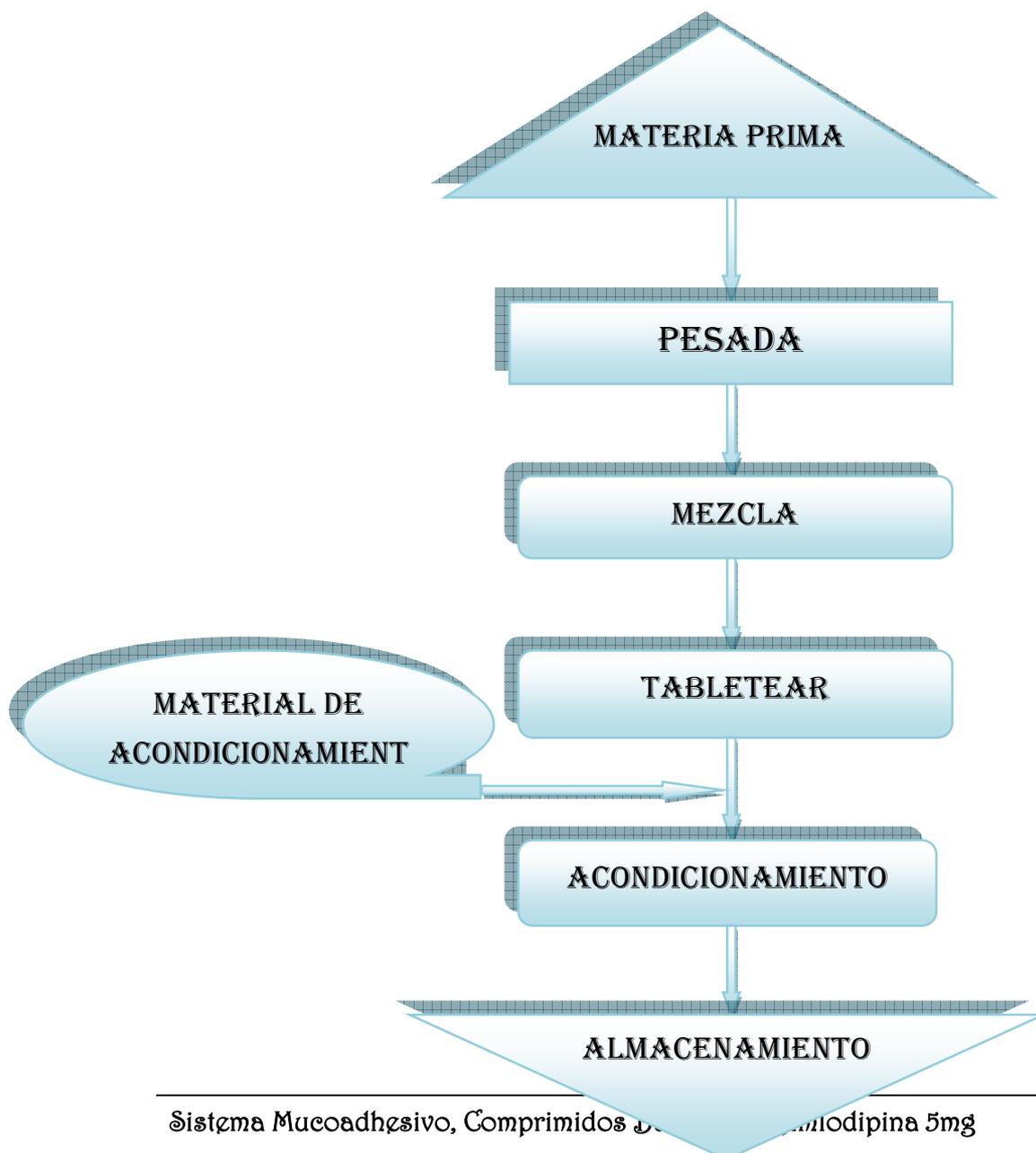
BIBLIOGRAFÍA

- webdelprofesor.ula.ve/economia/navalu/.../presen4_diseno.pdf
- es.wikipedia.org/wiki/Diseño_factorial
- www.diagnosticomedico.es/principioactivo/amlodipina
- www.iqb.es
- www.ffyb.uba.ar/cenimen
- www.pfizer.com.ar
- Farmacia Práctica de Remington. 20ª ed., Tomo I y II.
- Flores, Jesús. Farmacología Humana. 3ª ed.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Tomo I
- Rodríguez Carranza, Rodolfo. Vademécum Académico de Medicamentos. 3ªed.
- Vila Jato, José. Tecnología Farmacéutica. Formas Farmacéuticas, Vol. II.
- Weller, Paul y Wade, Ainhey. Handbook of pharmaceutical Excipients. 2ª ed.
- Padilla Rodríguez, Ivania y Amneris Melendez, Doris. Tesis Diseño y formulación de aspirina de 81mg.
- Reyes Godoy, Kathy y otros. Diseño y formulación de tabletas de enalpril maleato de 10 mg.2006.
- Gessner G. Hawley, Diccionario de Química y productos químicos, Editorial Omega Barcelona España. 1985
- Farmacopea Europea, Vol. 4, 2ª ed.



ANEXOS

1. *Flujograma de proceso.*





2. Fichas de Excipientes.

Carboximetilcelulosa Sódica

Descripción	Polvo granuloso blanco o casi blanco, higroscópico tras su desecación. No tóxico. Reacciona con sales de metales pesados para formar películas insolubles en aguas transparentes, relativamente duras e inalterables por materias orgánicas.
Solubilidad	Prácticamente insoluble en acetona, etanol, éter y tolueno. Fácilmente dispersable en agua a altas temperaturas, formando soluciones coloidales claras
Uso farmacéutico	Es un agente suspensor, desintegrante en tabletas y cápsulas; agente estabilizante, y como agente para elevar la viscosidad. Agente adhesivo
Propiedades fisicoquímicas	pH (solución al 1%): 6.5-8; estable en intervalos de 2-10. p. de fusión aproximadamente 227°C. p.de ebullición: 1.59°C. Densidad: 0.75g/cm ³ . Constante de disociación: 4.30
Incompatibilidad	Con soluciones acidas fuertes y sales metálicas y otros metales como aluminio, mercurio y zinc. Es también incompatible con goma xantan. Forma complejos coacervados con gelatina y peptina.

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

Descripción	Polvo blanco que se hincha en agua, produciendo una solución coloidal viscosa, transparente u opalescente
Solubilidad	Soluble en agua fría formando soluciones viscosas coloidales. Prácticamente insoluble en cloroformo, etanol y éter
Uso farmacéutico	Agente estabilizante, agente suspensor, agente



	adhesivo
Propiedades fisicoquímicas	pH: 5.4-8. Densidad: 0.50-0.70. P. de fusión: 190-200°C
Incompatibilidad	Con agentes oxidantes fuertes, con algunos agentes oxidantes

Celulosa microcristalina

Descripción	Polvo cristalino, blanco, inoloro, higroscópico e insípido. Compuesto de partículas porosas.
Solubilidad	Ligeramente soluble en solución de NaOH al 5%. Prácticamente insoluble en agua, solventes orgánicos y diluciones ácidas.
Uso farmacéutico	Agente adsorbente, agente desintegrante, agente suspensor, diluyente de tabletas y capsulas
Propiedades fisicoquímicas	Punto de fusión: 260-279°C. Densidad: 0.32g/cm ³
Incompatibilidad	Agentes oxidantes fuertes

Estereato de magnesio

Descripción	Polvo fino, blanco, textura impalpable
Solubilidad	Prácticamente insoluble en etanol, éter, y agua. Ligeramente soluble en benceno y etanol en caliente
Uso farmacéutico	En formulaciones farmacéuticas es utilizado principalmente como lubricante en capsulas y manufactura de tabletas a concentraciones de 0.25-5%. Usado en cosmético
Propiedades fisicoquímicas	Densidad 1.03-1.08
Incompatibilidad	Con ácidos y bases fuertes y sales de hierro.

Talco

Descripción	Polvo fino de color blanco, con textura impalpable
--------------------	--



Solubilidad	Prácticamente insoluble en disoluciones acidas y alcalinas, solventes orgánicos y agua
Uso farmacéutico	Lubricante, diluyente y se utiliza en preparaciones tópicas
Propiedades fisicoquímicas	pH: 6.5-10 para dispersiones acuosas al 20
Incompatibilidad	Con compuestos de amonio cuaternario

3. *Fotografías del ensayo de Mucoadhesión*



