

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA.**

**(UNAN – LEON)**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.**

**CARRERA DE FARMACIA.**



**TÉSIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO.**

**TEMA:**

**Formulación y optimización de un sistema Mucoadhesivo de  
Propranolol en forma de comprimidos bucales, utilizando el diseño  
factorial de experimento.**

**AUTORES:**

**Jessy del Carmen Berrios Barrera.**

**Yilbert Antonio Castillo Mendoza.**

**Geisel Carolina Cruz Zapata.**

**Tutor. Dr. José Calero Montoya.**

**León, marzo del 2010.**



**TEMA:**

**Formulación y optimización de un sistema Mucoadhesivo de Propranolol en forma de comprimidos bucales, utilizando el diseño factorial de experimento.**



*“DEDICATORIA”:*

Dedicamos el presente trabajo monográfico, en primera instancia a **Dios** nuestro padre y creador por permitirnos concluir nuestra educación universitaria y por guiarnos siempre por el camino del bien y de la sabiduría.

A nuestros padres y demás familiares, los que con mucho esfuerzo supieron enseñarnos el valor de la educación y nos heredan hoy el fruto de su trabajo y sacrificio de cada día.



### *“AGRADECIMIENTO”.*

- A Dios por habernos permitido alcanzar un peldaño más en la senda de la vida.
- A nuestros padres y familiares por habernos ayudado a alcanzar nuestras metas y brindarnos su apoyo en las decisiones y momentos más importantes de nuestras vidas.
- A nuestro tutor: Dr. José Calero Montoya, quien incondicionalmente nos brindo sus conocimientos y apreciable tiempo para la realización del presente trabajo monográfico, siendo un gran ejemplo y guía en nuestra formación profesional.
- A la licenciada Elena Balladares, por el aporte, confianza y recomendaciones brindadas para la elaboración de la presente investigación.
- Al personal del laboratorio Mauricio Díaz Miuller por facilitarnos la adquisición de materia prima para la elaboración del sistema bioadhesivo, así como, por permitirnos la elaboración de los ensayos de friabilidad y dureza en dichas instalaciones.
- A todas aquellas personas que de una u otra manera contribuyeron en nuestra formación profesional.



*ÍNDICE:*

Introducción.....	6
Objetivos General y específicos.....	9
Marco teórico.....	10
Diseño metodológico.....	45
Resultados.....	50
Análisis de los resultados .....	57
Conclusiones.....	59
Recomendaciones.....	60
Bibliografía.....	61
Anexos.....	63



## INTRODUCCIÓN:

En la actualidad existen muchos fármacos que tienen biodisponibilidad reducida, por lo cual se han venido desarrollando técnicas las cuales permiten modificaciones que conlleven a lograr acciones terapéuticas, duraderas o con menor intensidad de efectos colaterales no deseables para el organismo; de esta manera inciden sobre las propiedades inherentes del medicamento como son seguridad y eficacia. Así surgieron las formas farmacéuticas de liberación retardada y de liberación prolongada los cuales permiten el incremento del tiempo de sesión del activo medicamentoso a partir de formas de dosificación y además controlan su liberación para que este se realice con una cinética preestablecida y reproducible. Entre las formas farmacéuticas de liberación controlada se encuentran los sistemas muadhesivos.

Las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida, en Particular los sistemas mucoadhesivos, surgieron en el año de 1947, como una alternativa para conseguir una mayor duración de los niveles plasmáticos eficaces y una liberación perfectamente definida de los medicamentos cuya biodisponibilidad es reducida; siendo el primer sistema utilizado la goma de tragacanto y los polvos adhesivos dentales que incorporaban penicilina para uso odontológico. Posteriormente se desarrollo el oradhesivo (carboximetilcelulosa sódica, pectina en una base de aceite mineral/polietileno ambos excipientes mucoadhesivos para la cavidad oral.

Mas tarde en los años 70 se consiguieron también preparados eficaces, pero es hasta en los años 80 cuando se realiza una amplia y sistemática investigación en el tema, la cual hizo énfasis en las limitaciones que imponen las variables fisiológicas de los diferentes lugares de aplicación . El estudio y aplicación de los nuevos polímeros bioadhesivos representan una excelente posibilidad para el diseño de formas farmacéuticas de liberación sostenida.

Actualmente las investigaciones sobre las formas de administración se encuentran en una etapa relativamente avanzada. Sin embargo aun quedan



muchos aspectos importantes por deducir por otro lado hay que destacar que el gran avance que han tenido estas formas de dosificación va paralelo por un lado a los adelantos en sustancias poliméricas que son la base de la formación de los sistemas matriciales y por otro lado, la mayor consideración y profundización en los conocimientos de aquellos factores fisiológicos implicados en el funcionamiento de los sistemas de liberación sostenida.

Actualmente en nuestro país en la industria farmacéutica y particularmente en la UNAN –León, no se han realizado estudios de sistemas mucoadhesivos, que estén orientados al desarrollo de los mismos como nuevas formas de dosificación con diversas vías de administración. Aun cuando existen numerosos P.a que pueden ser formulados bajo el régimen de estos sistemas, lo cual a la vez permitiría la reducción en la frecuencia de la dosis, reducción de los efectos colaterales y del costo final de los tratamientos. Siendo esta investigación y otra realizada en las mismas instalaciones de la UNAN – León, durante el mismo periodo de tiempo los pioneros en realizar este tipo de estudio investigativo, que de una u otra manera contribuirá a ampliar los conocimientos relacionados con los sistemas bioadhesivos de administración bucal y permitiendo dar inicio al desarrollo de investigaciones de nuevas formas de dosificación, para las generaciones venideras.

Lo que pretendemos con el presente estudio es formular y optimizar un sistema mucoadhesivo de propranolol, utilizando sustancias que faciliten la bioadhesión, como HPMC y CMCS a tres concentraciones diferentes en la formulación (25%, 30% y 35%), ensayando nueve formulaciones mediante la aplicación del sistema factorial de experimento  $3^2$ , permitiendo de esta manera seleccionar la formulación que presente las mejores características y comprobar la utilidad e importancia de estos sistemas; siendo el principal objetivo de este mantenerse fijada en el lugar donde se realiza la liberación y absorción del fármaco (mucosa bucal), prolongando de esta manera el tiempo de permanencia a pesar de las circunstancias naturales que se oponen y obviando el efecto de primer paso hepático remarcado que sufre esta molécula



De ser desarrollados a nivel industrial en nuestro país permitirían la obtención de mejores resultados en el cumplimiento del tratamiento de hipertensión con propranolol, al actuar este como sistema de liberación controlada y logrando obtener mayor concentración del activo en sangre, que posibilite tener los mayores efectos posibles al utilizar la mucosa bucal como vía de administración debido a las ventajas que presenta esta con respecto a otras vías.

El sistema mucoadhesivo fue desarrollado a nivel piloto en el laboratorio de tecnología farmacéutica de la facultad de Ciencias Químicas de la UNAN – León, ubicado en el tercer piso del complejo docente de la salud. .elaborándose 9 formulaciones con variación en dos factores (polímeros) y tres diferentes niveles (concentración de los polímeros), de las que se selecciono la formulación que presento las mejores características en los principales parámetros, para lograr la optimización del sistema se hizo necesario el uso de el diseño factorial de experimento  $3^k$  .Todo esto realizado en el periodo comprendido de octubre 2009 – febrero 2010.



### OBJETIVO GENERAL:

- Formular y Optimizar un sistema mucoadhesivo de propranolol de uso bucal mediante la aplicación del diseño factorial de experimento  $3^2$ .

### OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Formular un sistema mucoadhesivo usando como principio activo Propranolol y sustancias poliméricas que proporcionen adecuadas características de bioadhesion.
- Optimizar el sistema mucoadhesivo mediante la aplicación del diseño factorial de experimentos  $3^k$ .
- Elaborar los ensayos pilotos y realizar los controles y parámetros que permitan caracterizar y seleccionar, la formulación que presente las mejores características.



## MARCO TEORICO:

La experimentación juega un papel fundamental en virtualmente todos los campos de la investigación y el desarrollo. El objetivo de la experimentación es obtener **información de calidad**. Información que permita desarrollar nuevos productos y procesos, comprender mejor un sistema (un proceso industrial, un procedimiento analítico,...) y tomar decisiones sobre como optimizarlo y mejorar su calidad, comprobar hipótesis científicas, etc.

Obviamente la experimentación se debe planificar (diseñar) cuidadosamente para que proporcione la información buscada. Dicha planificación debe considerar dos aspectos importantes relacionados con toda experimentación:

- 1- Costo de la experimentación.
- 2- El resultado observado de un experimento tiene incertidumbre.

El análisis de los resultados experimentales permitirá obtener conclusiones sobre el sistema en estudio y decidir actuaciones futuras. Tanto por la importancia de las decisiones que se pueden tomar, como por el coste elevado de la experimentación no parece adecuado dejar la elección de los experimentos y la evaluación de los resultados a la mera intuición del experimentador. Parece más razonable utilizar una metodología matemática y estadística que indique como planificar (diseñar, organizar) la secuencia de experimentos de una forma óptima, de modo que se minimice tanto el coste de la experimentación como la influencia del error experimental sobre la información buscada. Dicha planificación y análisis es el principal objetivo del Diseño Estadístico de Experimentos.



**Diseño Estadístico de Experimentos:** Se podría definir el *Diseño Estadístico de Experimentos* (DEE), también denominado *diseño experimental*, como una metodología basada en útiles matemáticos y estadísticos cuyo objetivo es ayudar al experimentador a:

1. Seleccionar la estrategia experimental óptima que permita obtener la Información buscada con el mínimo costo.
2. Evaluar los resultados experimentales obtenidos, garantizando la máxima fiabilidad en las conclusiones que se obtengan.

Los diseños factoriales son ampliamente utilizados en experimentos en los que intervienen varios factores para estudiar el efecto conjunto de estos sobre una respuesta. Existen varios casos especiales del diseño factorial general que resultan importantes porque se usan ampliamente en el trabajo de investigación, y Porque constituyen la base para otros diseños de gran valor práctico. En los últimos años se ha observado un creciente interés por algunas de las ideas del profesor Genechi Taguchi acerca del diseño experimental y su aplicación al mejoramiento de la calidad.

### **Diseño Factorial General 3k**

Este diseño es una variación del diseño 2k y son muy útiles como las que se emplean cuando todos los factores actúan a tres niveles. Este es un diseño que consta de k factores con tres niveles cada uno. Los factores y las interacciones se representan mediante letras mayúsculas. Los tres niveles de los factores pueden referirse como nivel inferior, intermedio y superior. Estos niveles se representan mediante los dígitos 0 (nivel inferior), 1 (intermedio) y 2 (superior).

Cada combinación de tratamientos de un diseño 3k se presenta mediante k dígitos, donde el primero indica el nivel de A, el segundo señala al nivel de B, Y el k-ésimo dígito, el nivel del factor k.



### DISEÑO 3<sup>2</sup>:

El diseño más simple es el 3<sup>2</sup> que consta de dos factores con tres niveles cada uno. Como hay 3<sup>2</sup> = 9 combinaciones de tratamientos, existen 8 grados de libertad entre ellas, Los efectos principales A y B tienen dos grados de libertad cada uno, y la interacción AB tiene cuatro grados de libertad. Si hay n réplicas habrá un total de n3<sup>2</sup>- 1 grado de libertad, correspondiendo para el error 3<sup>2</sup> (n- 1) grados de libertad.

### SISTEMAS DE LIBERACION MODIFICADA.

**CONTEXTO HISTORICO:** La investigación básica farmacéutica se ha enfatizado desde hace mucho tiempo en la búsqueda de nuevas moléculas que den respuesta terapéutica a las enfermedades aún por resolver y a las de última aparición. No por ello olvida a las moléculas clásicas de actividad reconocida y contrastada, ni a las de reciente incorporación al arsenal terapéutico, sino que los retoma y por medio de modificaciones estructurales, intenta lograr acciones terapéuticas más selectivas, duraderas o con menor intensidad y número de efectos colaterales no deseables para el organismo enfermo. De esta manera se incide en las propiedades inherentes del medicamento como son seguridad y eficacia.

De forma simultánea a la investigación de nuevas moléculas de fármacos o de su mejora, la investigación y desarrollo galénico lleva a cabo trabajos dirigidos a la búsqueda de novedosas formas de administración que también suponen un claro beneficio para el paciente, por cuanto optimizan la actividad terapéutica al:

- Aprovechar totalmente la cantidad de fármaco administrado mediante la reducción al máximo de la dosis incluida en el medicamento.
- Disminuir o eliminar el riesgo de efectos no deseados (secundarios y tóxicos) de los medicamentos.



- Mejorar la adhesión del paciente a su terapia al existir una reducción del número de tomas/día.

Así surgieron las formas farmacéuticas de liberación retardada (el fármaco se libera global y masivamente, pero no de forma inmediata a su administración sino al cabo de cierto tiempo prefijado), de liberación prolongada (tras la liberación inmediata de una dosis inicial del principio activo de la forma farmacéutica, se continúan liberando cantidades que aseguran niveles plasmáticos terapéuticos durante al menos 6-8 horas) y formas de liberación sostenida (después de la cesión inicial del fármaco la liberación se prolonga durante un tiempo relativamente largo, normalmente 24 horas)

Hoy se prefiere el término, más general, de formas farmacéuticas o sistemas de liberación modificada, donde se incluyen todas aquéllas que en su diseño intervienen, de una u otra forma, modificaciones en el proceso tecnológico que son determinantes del lugar de liberación (formas o sistemas de liberación diferida, que incluyen las formas entero solubles y las de liberación colónica) y del control de liberación del fármaco (formas o sistemas de liberación controlada).

Las formas de liberación controlada permiten la prolongación del tiempo de cesión del activo medicamentoso a partir de la forma de dosificación, como sucede en la concepción clásica (prolongada o sostenida) y, además, controlan su liberación para que ésta se realice de acuerdo con una cinética preestablecida y reproducible. En otras palabras, consigue una mayor duración de los niveles plasmáticos eficaces y una liberación del principio activo perfectamente definida y reproducible.

Hay que destacar que el gran avance en la investigación de estas formas de dosificación va paralelo, por un lado a los adelantos en el conocimiento de nuevas sustancias poliméricas que son la base de la formación de sistemas matriciales y reservorio que controlan la liberación y, por otro, a la mayor



consideración y profundización en los conocimientos de aquellos factores fisiológicos implicados en el funcionamiento de los sistemas de liberación controlada. Sin considerar el periodo de tiempo de liberación del fármaco desde la forma de administración, la magnitud de la absorción está determinada por el tiempo de permanencia del medicamento en el lugar de absorción.

De ahí que una de las limitaciones que presentan las formas de liberación controlada se encuentre en su permanencia en el lugar de absorción o de acción durante tiempo suficiente, es decir, poder localizarlas en un lugar concreto del organismo. Por ejemplo, después de la administración de una solución oftálmica se dispone de menos de dos minutos para su absorción, ya que es retirada con celeridad por el drenaje ocular. La capacidad de aumentar el tiempo de permanencia de la solución y, por tanto, de contacto fármaco/lugar de absorción mejoraría de forma neta la biodisponibilidad del medicamento. En la administración oral, la absorción de fármacos esta limitada por el tiempo de tránsito gastrointestinal de la forma farmacéutica. Como muchos fármacos se absorben únicamente en la parte superior del intestino delgado, la localización de la forma de administración oral en el estómago o en el duodeno mejoraría significativamente la magnitud de la absorción del mismo.

## SISTEMAS BIOADHESIVOS

### **Bioadhesión – Mucoadhesión:**

Los mucoadhesivos y el fenómeno de mucoadhesividad se han desarrollado en las últimas décadas, particularmente en Tecnología Farmacéutica, pues al incorporarse a diversas formas farmacéuticas ocasionarían un incremento en el tiempo de permanencia del medicamento en el lugar de absorción, prolongando la efectividad del fármaco.

El término relativamente nuevo de **bioadhesión** describe la capacidad de ciertas macromoléculas, sintéticas, biológicas o hidrocoloidales 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 uniones específicas propias 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. En comparación con las formas de administración estándar, las drogas que se entregan en un sistema con capacidad bioadhesiva, se van a encontrar por mucho más tiempo en contacto con el tejido absorbente y se podría pensar entonces, en un aumento de la biodisponibilidad de la droga en cuestión y en sistemas de administración controlada de drogas.

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 formas de administración que se fijan a las mucosas se las 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 proceso de mucoadhesión implica tres zonas:**

- La superficie del sistema mucoadhesivo.
- La superficie de la mucosa biológica.
- La capa interfacial entre las dos superficies, integradas originalmente por mucus



Un íntimo contacto entre el mucus y la sustancia bioadhesiva inicia el proceso, que es seguido por una interdifusión (enredos) y una interpenetración de ambas fases (mucus y sustancia adhesiva) formando varios enlaces que comprenden interacciones electrostáticas e hidrofóbicas, uniones puente de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals, estos fenómenos serán explicados con mayor detenimiento mas adelante.

**La investigación y el desarrollo de las formas bioadhesivas tienen como objetivo:**

- Localizar el sistema medicamentoso en una región determinada del organismo superando, los procesos naturales de eliminación local y/o evacuación de las cavidades.
- Incrementar el tiempo de permanencia del medicamento en dicha región por disminución de la velocidad de tránsito de la forma farmacéutica, consiguiendo un aumento neto del tiempo de efectividad del medicamento.
- Mejorar sustancialmente el contacto del fármaco disuelto con la mucosa a través de la cual se realiza el fenómeno de absorción.
- Posibilitar la administración de sustancias de fácil degradación (péptidos, proteínas) minimizando la alteración de estas por el medio biológico del entorno.

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

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.

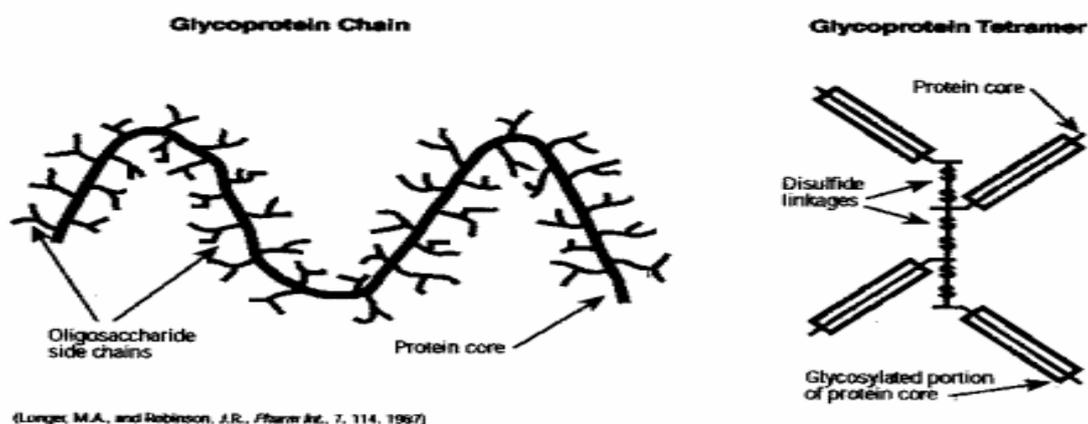


En relación con las características fisicoquímicas del fármaco es posible presentarle en variadas formas farmacéuticas bioadhesivas adaptadas a la vía de administración óptima que den respuesta a las necesidades terapéuticas del paciente, las diferentes vías de administración serán discutidas con mayor detenimiento mas adelante.

**Mucus:** 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 mm en humanos. Las funciones fundamentales son la lubricación y la protección de las células epiteliales expuestas a 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.

En su composición se destacan las mucinas, glicoproteínas de alto peso molecular ( $2 \times 10^6$  a  $14 \times 10^6$ ) capaces de formar geles viscoelásticos con un contenido acuoso que puede superar el 95 %, 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.

La mucina posee una unidad fundamental de peso molecular aproximado de 500000 Da. que consiste en un esqueleto peptídico de alrededor de 800 aminoácidos. Estos aminoácidos son en su mayoría serina, treonina y prolina. En cuanto a la composición de azúcares la mucina es rica en galactosa, fructosa, N-acetilglucosamina, N- acetilgalactosamina y ácido acetilneuramínico (ácido siálico).



El conjunto de cadenas laterales constituye el 70 – 90 % del peso de la glicoproteína debido a que el esqueleto proteico posee aproximadamente una cadena de carbohidratos por cada cuatro aminoácidos. La “región desnuda”, que no contiene cadenas laterales, comprende el 25 % de la proteína siendo por esta zona susceptible de ataques enzimáticos con acortamiento de la molécula, y de formación de enlaces reticulados con otras moléculas de mucina o de asociación entre ellas por medio de enlaces disulfuro.

Debido al ácido siálico (pKa 2,6) y a los grupos sulfato que llevan algunos azúcares, las moléculas de mucina se comportan como un polielectrolito aniónico a pH neutro. La carga de la mucina en relación con la adhesividad de las formas farmacéuticas es de crucial importancia; referido a los polímeros de carga aniónica la máxima interacción ocurre cuando ambos no están cargados.

### INTERACCIONES EN LA BIOADHESIÓN:

La dilucidación de los mecanismos de interacción entre el sustrato 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:



- 1. Interacciones físicas o mecánicas.** Se producen a través del contacto íntimo entre el polímero bioadhesivo y la superficie irregular del mucus. En la interfase de contacto se origina una interpenetración de las moléculas del polímero en el gel del mucus, dando lugar a uniones semipermanentes, no específicas, que si bien no es considerada como etapa vital en la bioadhesión, supone una primera fase que promueve la posterior interacción química propiamente bioadhesiva. Para llevar a cabo esta unión mecánica es importante la fluidez y flexibilidad molecular del polímero, la viscosidad del polímero bioadhesivo y la rugosidad del sustrato. Por otro lado, es tiempo dependiente porque requiere la difusión de las moléculas del polímero y la formación de entramados entre las cadenas.
- 2. 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. Para que pueda ocurrir el fenómeno de mucoadhesión, la interacción atractiva debe ser mayor que la repulsión no específica. Las interacciones atractivas provienen de las fuerzas de Van der Waals, atracción electrostática y uniones puente de hidrógeno. Las interacciones repulsivas ocurren por la repulsión electrostática y estérica.

## INTERACCIONES ATRACTIVAS

**Las fuerzas de Van der Waals**, están siempre presentes entre las moléculas, incluso cuando son totalmente neutras. La energía de interacción es inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia entre las moléculas, por lo tanto la interacción disminuye rápidamente con la distancia.



**Uniones puente de hidrógeno.** La formación de múltiples uniones puente de hidrógeno entre dos macromoléculas solubles en agua aumenta la fuerza de interacción intermolecular. 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 uniones 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 hidrófobas o combinaciones de éstas) las moléculas del polímero tienden a repelerse por interacciones estéricas...



## POLIMEROS 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, polialquilmianoacrilatos, policarbofil, etc . Otros han sido sintetizados específicamente para alcanzar óptimos resultados de bioadhesividad y se han formulado precisas combinaciones de polímeros cuya composición cuali y cuantitativa ha sido objeto de patentes.

A continuación presentamos en tablas la clasificación cuantitativa y cualitativa de los polímeros utilizados en la elaboración de sistemas mucoadhesivos en función de su fuerza y capacidad bioadhesiva



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

<b>Polímero evaluado</b>	<b>Fuerza Adhesiva</b>	<b>Desviación Media (%) Estándar</b>
<b>Carboximetilcelulosa sódica</b>	<b>192,4</b>	<b>12,0</b>
<b>Acido poliacrílico</b>	<b>185,0</b>	<b>10,3</b>
<b>Tragacanto</b>	<b>154,4</b>	<b>7,5</b>
<b>Poli(metilvinileter co- anhidrido maléico)</b>	<b>147,7</b>	<b>9,7</b>
<b>Óxido de polietileno</b>	<b>128,6</b>	<b>4,0</b>
<b>Metilcelulosa</b>	<b>128,0</b>	<b>2,4</b>
<b>Alginato sódico</b>	<b>126,2</b>	<b>12,0</b>
<b>Hidroxipropilmetilcelulosa</b>	<b>125,2</b>	<b>16,7</b>
<b>Metiletilcelulosa</b>	<b>117,4</b>	<b>4,2</b>
<b>Almidón soluble</b>	<b>117,2</b>	<b>3,1</b>
<b>Gelatina</b>	<b>115,8</b>	<b>5,6</b>
<b>Pectina</b>	<b>100,0</b>	<b>2,4</b>
<b>Polivinilpirrolidona</b>	<b>97,6</b>	<b>3,9</b>
<b>Polietilenglicol</b>	<b>96,0</b>	<b>7,6</b>
<b>Alcohol polivinílico</b>	<b>94,8</b>	<b>4,4</b>
<b>Polihidroxietilmetacrilato</b>	<b>88,4</b>	<b>2,3</b>


**TABLA 2 : Clasificación cualitativa de la capacidad adhesiva de polímeros bioadhesivos**

<p><b>Bueno o excelente</b></p>	<p><b>Acido poliacrílico</b>  <b>Alginato sódico</b>            Carbopol            Carbopol e hidroxipropilmetilcelulosa            Carbopol 934 y EX 55  <b>Carboximetilcelulosa sódica</b>  <b>Carragenato</b>            Goma guar            Hidroxietilcelulosa            Homopolímeros y copolímeros de ácido crílico y butilacrilato            Metilcelulosa 10 cPs            PEG de peso molecular muy alto            Poliacrilamida            Policarbofil            Tragacanto</p>
<p><b>Mediano</b></p>	<p>Acido poliacrílico reticulado con sacarosa            Acido polimetacrílico            Carbopol base con vaselina/parafina hidrofílica            Goma de karaya            Hidroxipropilcelulosa            Gelatina</p>
<p><b>Pobre</b></p>	<p>Acacia            Acido algínico            Agar-agar            Amilopectina            Carboximetilcelulosa cálcica            Polihidroxietilmetacrilato (PHEMA)            Metilcelulosa, mayor de 100 cPs            Pectina            Polietilenglicol            Polivinilpirrolidona            Carragenato degradado            Dextranos</p>

### **Factores que afectan la performance de los sistemas de liberación de fármacos bioadhesivos.**

Numerosos estudios han indicado la existencia de un *peso molecular* preferente del polímero al cual la mucoadhesión se muestra máxima.



Parece lógico puesto que la interpenetración (o difusión) de las moléculas poliméricas se ve favorecida en polímeros de bajo peso molecular, en tanto que el entramado es propicio a los de alto peso molecular. Pero el peso molecular no parece ser un parámetro determinante, a no ser en la serie de un compuesto concreto, porque la configuración que tenga o pueda adoptar en función de las otras circunstancias condiciona su grado de hinchamiento en agua, flexibilidad y movilidad, propiedades implicadas en la aptitud para la interacción biológica. La configuración lineal favorece la interpenetración, en la configuración no lineal muchos grupos funcionales activos a la adhesión quedan enmascarados o apantallados por el enrollamiento de la molécula, necesitando mayor peso molecular que le permita disponer de suficientes grupos hidrófilos que formen enlaces con las moléculas de mucina. Debe tenerse en consideración la longitud crítica de la molécula a la que sea más eficiente la bioadhesión.

**Estructura química y tipo de grupos funcionales.** Las moléculas de mucina están cargadas negativamente a pH neutro por tanto, debido a las fuertes interacciones que se establecen entre electrolitos de carga contraria, los policationicos podrían ser excelentes mucoadhesivos a pH neutro; por en contrario, a bajos valores de pH, donde la mucina no se encuentra cargada los policationicos , los policationicos serán poco efectivos. A pH ácido, los polianiónicos son buenos mucoadhesivos por su capacidad de formación de puentes de hidrógeno con numerosos grupos hidroxilos de los carbohidratos de la mucina. Los

**La flexibilidad** de las cadenas de un polímero es importante para la interpenetración y el entramado. Cuando los polímeros hidrófilos se entrecruzan, la movilidad de las cadenas disminuyen. A mayor densidad de enlaces cruzados la longitud efectiva de la cadena que puede penetrar en el mucus disminuye reduciéndose la fuerza mucoadhesiva.



**Concentración del bioadhesivo.** La concentración del polímero bioadhesivo es importante en el desarrollo de una intensa unión. Cuando el polímero se encuentra humedecido, altas concentraciones del polímero controlan la liberación de la dosis de fármaco de la formulación, pero manifiesta pequeña adhesión con el mucus porque el polímero adquiere una conformación replegada no disponiendo de grupos suficientes para el establecimiento de interacciones adhesivas. Si la concentración decrece las uniones se intensifican. Sin embargo, una concentración muy baja favorece la interpenetración pero la unión es inestable debido al escaso número de moléculas que penetra por unidad de volumen. Para formas secas se necesitan concentraciones elevadas de los polímeros para potenciar la fuerza de adhesión

La consideración de **factores de tipo fisiológico** contribuye al éxito del diseño de un sistema mucoadhesivo. La renovación natural de las moléculas de mucina de la capa de mucus es importante al menos por dos razones:

- a) Se supone que la renovación de mucina limita el tiempo de residencia de los mucoadhesivos en la capa de mucus. Independientemente de la intensidad de la fuerza adhesiva son despegados de la superficie a causa de la renovación natural de la mucina. Puede incluso que la cadencia de renovación sea diferente en presencia de mucoadhesivos, aunque no hay información suficiente.
- b) La renovación de mucina produce un sustancial incremento de moléculas solubles de mucina. Estas interaccionan con el sistema mucoadhesivo antes de que tengan la oportunidad de realizarlo con la capa de mucus, lo que supone una contaminación de la superficie y un hecho desfavorable a la mucoadhesión con la superficie de los tejidos. La renovación de la mucina puede depender también de otros factores, como la presencia de alimento.



**En estados patológicos:** se sabe que las propiedades fisicoquímicas del mucus se modifican en el curso de la enfermedad. Afectan, por ejemplo, a diferentes mucosas la úlcera gástrica, colitis ulcerativa, fibrosis quística, resfriado común, infecciones bacterianas o fúngicas del aparato reproductor femenino y las infecciones del ojo. Los cambios estructurales exactos que suelen tener lugar en el mucus no están del todo dilucidados. Dado que los mucoadhesivos han de usarse en estados patológicos las características de los mucoadhesivos han de evaluarse bajo las mismas condiciones. Dependiendo de la vía de administración se puede o no efectuar una *presión inicial* sobre la superficie de aplicación del mucoadhesivo, lo cual afecta a la profundidad de la interpenetración.

Si se aplica una presión alta durante periodos de tiempo suficientemente largos los polímeros se convierten en mucoadhesivos aunque no tuvieran fuerza de atracción con la mucina. Se ha observado que el ácido poliacrílico reticulado y el ácido polimetacrílico se adhieren al tejido gástrico incluso en ausencia de presión, pero el polihidroxietilmetacrilato es repulsivo si no se aplica presión, su interpenetración en la capa mucosa del tejido gástrico es escasa en ausencia de presión (Park y Robinson 1985). Junto con la presión, el **tiempo de contacto inicial** entre los mucoadhesivos y la capa mucosa pueden afectar de forma decisiva la funcionalidad del sistema. El tiempo de contacto inicial determina la extensión de la hidratación y del hinchamiento de los polímeros de alto peso molecular con estiramiento de las cadenas poliméricas y la interpenetración con la malla formada por las cadenas glicoproteicas de la mucina, por ello la fuerza adhesiva se incrementa a medida que el tiempo de contacto inicial aumenta. No obstante, este tiempo tiene que estar basado en la viabilidad del tejido. Es fácilmente controlable cuando los mucoadhesivos se administran a zonas como ojo, boca y nariz pero cuando el mucoadhesivo se destina al tracto gastrointestinal el tiempo inicial de contacto no se puede controlar, siendo uno de los problemas de la aplicación de los mucoadhesivos en esta zona.



## SISTEMA DE DROGA EMBEBIDA EN MATRICES HIDROFÍLICAS O DE LENTA EROSIÓN.

**SISTEMAS MATRICIALES: definición:** Sistemas monolíticos preparados por compresión de una mezcla homogénea de polvos constituida por uno o más polímeros y el o los principios activos. Los sistemas matriciales o monolíticos se caracterizan por tener el principio activo distribuido uniformemente en el seno de un polímero, ya sea en forma molecular o de partículas. La liberación se produce por mecanismo de disolución, difusión y erosión, siendo frecuente que coincidan. El diseño y elaboración de sistemas matriciales constituye uno de los procesos tecnológicos de mayor interés, para obtener formas farmacéuticas de liberación controlada, ya que tiene ventajas importantes como:

- Simple y rápida tecnología, lo que implica un coste relativamente bajo.
- Poca influencia de condiciones externas, tales como pH del medio de disolución, presencia de tensioactivos y enzimas del tracto gastrointestinal, si la formulación está correctamente diseñada, especialmente las inertes.
- Aplicación a un extenso campo, siendo la vía oral la más empleada.
- La liberación está controlada por un elemento estructural de la forma galénica.

## CLASIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS MATRICIALES.

Los sistemas matriciales se diferencian en función de la naturaleza del polímero que se emplee para su formulación, clasificándose como matrices hidrófilas, hidrófobas o lipídicas e inertes.

### MATRICES HIDRÓFILAS:

Las matrices hidrófilas se obtienen mezclando el principio activo con polímeros hidrofílicos. Presentan una elevada capacidad gelificante y son capaces de



hincharse, aumentando su volumen al estar en presencia de medios acuosos. Cuando una forma farmacéutica que contiene esta formulación entra en contacto con un medio acuoso, como el medio gástrico o intestinal, se produce una hidratación prácticamente instantánea de las moléculas más superficiales que forman la interfaz sólido-líquido, formando una capa muy viscosa, produciéndose una relajación o reordenamiento de las cadenas del polímero. Conforme va penetrando el agua en el sistema, la capa de gel va experimentando un progresivo aumento de volumen. Poco a poco, las capas más exteriores pueden ir sufriendo paulatinamente un proceso de erosión. El proceso concluye con una total gelificación del sistema y con la liberación del principio activo, bien por difusión, bien por erosión o por una mezcla de ambos fenómenos.

La liberación del fármaco está basada en la transición de estado cristalino a estado elástico, que experimenta el polímero debido a la penetración de agua en la matriz. Este proceso consiste en distintas fases: penetración de agua en la matriz, hinchamiento del polímero y formación de la capa de gel, disolución y difusión del fármaco y por último erosión de la matriz, es decir, son estos tres procesos (disolución, hinchamiento y erosión) los que determinan la liberación del fármaco desde matrices hinchables, tanto a nivel macroscópico como molecular .

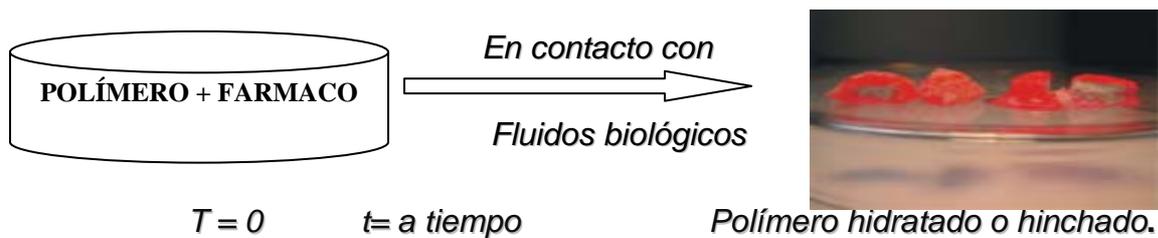
De todo esto, se deduce que las matrices hinchables tienen tres frentes diferenciados:

- Frente de hinchamiento: entre el estado seco y el estado elástico del polímero.
- Frente de difusión: entre el fármaco sólido y el fármaco disuelto.
- Frente de erosión: entre la superficie de la matriz y el medio de disolución.



La fracción de fármaco liberado tiene mucha relación con el fármaco disuelto en el espesor de la barrera de gel, pudiéndose afirmar que el frente de difusión es el que mejor describe el comportamiento global.

### PROCESO DE HINCHAMIENTO.



Por este proceso la droga es combinada y puesta en gránulos con un material excipiente que se erosiona (desgasta) lentamente con los fluidos del cuerpo, por lo que se produce una liberación progresiva de la droga para la absorción. Cuando estos gránulos son mezclados con gránulos preparados de la droga sin excipientes, estos últimos proveen un efecto inmediato de la droga que se ve prolongado por los gránulos con excipientes. La mezcla de gránulos puede ser comprimida o puesta en cápsulas de gelatina para liberación oral.

Los polímeros hidrofílicos derivados de celulosa son comúnmente usados como excipiente base en sistemas comprimidos de matrices. La efectividad de estos sistemas de matrices hidrofílicas es basada en una sucesión de procesos: hidratación del polímero; formación de un gel en la superficie del polímero; erosión del comprimido y la subsecuente y continua liberación de la droga. Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es comúnmente usada para la producción de matrices hidrofílicas. Los comprimidos se preparan por una completa distribución de HPMC en la formulación, preparación de los gránulos por granulación húmeda o compactación por rodillo y manufacturación por compresión.

Después de la ingestión, el comprimido está en contacto con los fluidos gástricos (en el caso de sistemas de administración oral) y el polímero



comienza a hidratarse. Una capa de gel se forma alrededor de la superficie del comprimido y una cantidad inicial de la droga es expuesta y liberada. Como el agua se permea cada vez más en el comprimido el grosor de la capa de gel va aumentando y la droga soluble difunde a través de la capa gel. Como la capa externa se hidrata completamente, ésta se comienza a erosionar del cuerpo del comprimido. De este modo, el tiempo de liberación de la droga es controlado por los procesos de difusión y erosión del comprimido.

### FORMAS FARMACEUTICAS

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. En términos genéricos, el concepto de inmovilización de las formas galénicas puede aplicarse a diferentes membranas susceptibles de ser franqueadas por el principio activo después de su 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.



## MUCOSA BUCAL COMO SITIO DE ADMINISTRACIÓN DE DROGAS

### ADMINISTRACIÓN BUCAL:

Es una de las vías de administración alternativas más estudiadas debido a sus ventajas y peculiaridades. Es considerablemente menos permeable que la sublingual y no es apta para proveer una rápida absorción, pero es una ruta más preferida para la administración sistémica de drogas y es más adecuada para formulaciones de liberación sostenida. Además presenta un extenso músculo liso y mucosa relativamente inmóvil lo que la hacen una región más apropiada para los sistemas utilizados en la administración transmucosal de drogas. La membrana bucal es la ruta más preferida para los sistemas de administración sistémica transmucosal por siguientes razones:

- Es menos permeable que la mucosa sublingual y de este modo no es apta para proporcionar un rápido comienzo de absorción, y sí es apta para formulaciones de liberación sostenida.
- La membrana bucal al tener un músculo liso extenso y una mucosa relativamente inmóvil hace que esta región sea muy adecuada para sistemas retentivos utilizados para la entrega de drogas por la vía transmucosa.
- Escaso contenido de enzimas degradativas, permeabilidad muy aceptable, altamente vascularizada (La mucosa tiene un buen aporte tanto sanguíneo como de drenaje linfático), y ausente de efecto de primer paso y evita la eliminación presistémica en el tracto gastrointestinal.
- El área es adecuada para un “mecanismo retentivo” y es bien aceptada por los pacientes.



- Con el correcto diseño de una forma farmacéutica y formulación, la permeabilidad y el entorno local de la mucosa, pueden ser controlados y manipulados con el fin de optimizar la administración de las drogas.

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.

**Los parches mucoadhesivos** (formas de liberación bucal), se presentan como sencillos discos adhesivos o bien sistemas compuestos por láminas superpuestas, que serán convenientemente fijados a la membrana mucosa durante un tiempo prolongado. La tecnología de los parches bucales es relativamente reciente y su diseño está muy vinculado a la tecnología de los polímeros. El sistema puede estar concebido de modo que el fármaco que se va liberando sea simultáneamente absorbido a través de la mucosa bucal. Este tipo, denominado sistema de liberación unidireccional, libera el producto activo solo hacia la zona de mucosa bucal a la que este adherida consiguiendo así una actividad sistémica.

Bajo forma de **comprimidos bioadhesivos** se han diseñado diferentes modelos. La mayoría concebidos como comprimidos de liberación controlada, modificados en su formulación para permitir la bioadhesión. Dado el fácil acceso al lugar, la fijación puede ayudarse con presión temporal del comprimido contra la mucosa. Los modelos matriciales incluyen el producto activo en un polímero bioadhesible que una vez adherido libera el fármaco por hinchamiento y erosión.



### OTRAS VIAS DE ADMINISTRACION:

**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 esta asociado a numerosos problemas:

1. La motilidad gástrica puede dificultar la adhesión u originar un desprendimiento del sistema.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

**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 cm<sup>2</sup>, altamente vascularizada, con una estructura muy permeable para la absorción, careciendo de efecto de primer paso.

**Administración vaginal:** En general los sistemas vaginales pueden presentar ventajas sobre otra vía 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. Se han realizados estudios con comprimidos matriciales, discos y micropartículas, estas últimas con distribución homogénea en la vagina. Hidroxipropilmetilcelulosa, ácido poli acrílico y carbopol 934 se consideran excipientes ideales para la preparación de formas vaginales bioadhesivas por su alta fuerza de bioadhesión.

**Administración ocular:** La aplicación tópica de soluciones medicamentosas convencionales en el ojo lleva implícita una pérdida sustancial de dosis por vertido desde el ojo o por drenaje lacrimal. En la práctica, solo pequeñas cantidades (1-3 %) penetran la córnea y alcanzan tejidos intraoculares, Por ello parece lógico que se hayan barajado distintas posibilidades para disminuir o evitar dichas pérdidas. A tal efecto, en el campo de las formas farmacéuticas clásicas, se formulan soluciones viscosas, suspensiones, pomadas y geles.

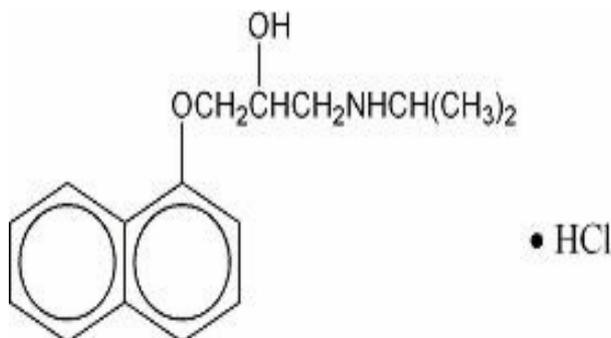


Más recientemente se puede contar con microesferas, liposomas, nanopartículas, sistemas de gelificación “in situ” y otras formas, que al igual que los sistemas mucoadhesivos, tienen como objetivo prolongar el tiempo de residencia en el área para, liberación, para acción tópica o bien para absorción ocular. El ojo y la zona precorneal son un sistema ideal para la evaluación de la liberación de formas bioadhesivas “in vivo”, dado su accesibilidad directa a la superficie mucosa.

**FARMACO FICHA:**

**Nombre del producto:** clorhidrato de Propranolol.

**Estructura química:**



**Nombre químico:** Clorhidrato de 1- [(1- metiletil) amino] - 3 – ( 1-naftaleniloxi) – 2- Propranolol.

Contienen no menos de 98% y no más del 101.5% de clorhidrato de propranolol calculado con referencia a la sustancia seca.

**Peso molecular:** 295.81 g/mol

**Nombre genérico:** Propranolol.

**Formas de presentación disponible:**

Caja con 30 tabletas de 10 mg.

Caja con 42 tabletas de 10 mg.

Caja con 30 tabletas de 40 mg.

Caja con 20 tabletas de 80 mg.

Frasco con 30 tabletas de 10mg

Frasco con 30 tabletas de 40mg

Frasco con 30 tabletas de 80mg



## PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS

**Descripción:** polvo cristalino blanco o casi blanco. Estable al color, inestable a la luz y no higroscópico.

**Propiedades organolépticas:** inodoro con un sabor amargo.

**Pka :** 9.45

**pH :** Entre 5 – 6

**Solubilidad:** Soluble en agua y en etanol, ligeramente soluble en cloroformo, casi insoluble en éter dietílico

**Punto de ebullición:** Entre 162 ° c y 165 °c.

**Pérdida a la desecación.** No mas de 0.5 % secar durante 4hrs a 105 °c.

**Residuo de ignición:** No mas de 0.1 %.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Fue el primero de los medicamentos beta bloqueadores en alcanzar una gran difusión clínica y se lo utiliza como referencia para comparar las propiedades de cada integrante de esta familia

**Clasificación:** Del grupo de los bloqueadores beta-adrenérgicos no selectivo.

**Farmacología:** El propranolol interactúa con igual afinidad con los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , carece de actividad simpaticomimética intrínseca y no bloquea a los receptores adrenérgicos  $\alpha$

## INDICACIONES:

- **Angina pectoris:** por disminución de la demanda de oxígeno
- **Desórdenes de ansiedad.**



- **Arritmias cardiacas:** para el control de la respuesta ventricular en la fibrilación atrial crónica. Para evitar la recurrencia de taquicardia supraventricular paroxística, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular. En el período agudo postinfarto de miocardio, como cardioprotector reduciendo la mortalidad por arritmias.
- **Hipertensión:** Fármaco de primera línea para el tratamiento de hipertensión en pacientes jóvenes y después de un infarto de miocardio sin falla cardiaca. No son tan eficaces en el tratamiento de la hipertensión en individuos de raza negra.
- **Hipertiroidismo:** Efectivos en el tratamiento de los síntomas de hiperactividad simpática que incluyen: Taquicardia, tremor, ansiedad y debilidad muscular; durante una tormenta tiroidea o en el estado agudo de hipertiroidismo.
- **Migraña:** para el tratamiento profiláctico.
- **Feocromocitoma:** Junto con bloqueadores alfa en el tratamiento inicial de este.
- **Tremor:** Para el manejo del tremor esencial.
- **Hemorragias venosas:** Los bloqueadores beta disminuyen la presión portal y el flujo venoso en várices esofágicas y gástricas, previniendo el apareamiento de sangrados.

**SITUACIONES ESPECIALES:** Se elimina por la leche materna y está en la categoría C para su utilización en el embarazo. Se ha reportado retardo del crecimiento fetal con la utilización de bloqueadores beta durante el primer trimestre del embarazo.

#### **FARMACODINAMIA:**

El propranolol es un antagonista competitivo tanto de receptores beta adrenérgicos como de los  $\beta_2$ . No tiene actividad agonista al adrenoreceptor beta, pero posee actividad estabilizadora de membrana a concentraciones superiores de 1-3 mg/litro, aunque tales concentraciones no se suelen alcanzar



durante tratamientos orales. El bloqueo beta adrenérgico competitivo se demostró en el hombre mediante un desplazamiento paralelo hacia la derecha, en la curva de respuesta dosis-frecuencia cardiaca, con los agonistas beta como la isoprenalina.

#### **FARMACOCINETICA:**

**ABSORCION:** El propranolol es muy lipófilo y se absorbe casi por completo por vía oral, sin embargo gran parte del fármaco se metaboliza en el hígado durante su primer paso por la circulación porta en promedio solo llega a la circulación general una proporción de 25 % aproximadamente. Este porcentaje aumenta en la cirrosis.

Existe una gran variación entre los individuos en la depuración presistémica del propranolol por el hígado esto contribuye a la enorme variabilidad de las concentraciones plasmáticas después de la administración oral del fármaco y contribuye a la gran variedad de dosis desde el punto de vista de eficacia clínica.

**DISTRIBUCIÓN:** El propranolol tiene un gran volumen de distribución (4L / Kg ) y penetra con facilidad al SNC , casi el 90% del fármaco en la circulación se encuentra fijo a proteínas plasmáticas. su vida media es de 3,5 a 4,3 horas.

**METABOLISMO:** Se metaboliza de manera extensa y la mayor parte de los metabolitos aparecen en la orina .Un producto del metabolismo hepático es el 4 – hidroxipropranolol, que tiene alguna actividad antagonista  $\beta$ .

**EXCRECION:** su excreción urinaria es menor del 0,5%. El tiempo medio de eliminación es de 4 - 6 hrs.

#### **CONTRAINDICACIONES: Está contraindicado en:**

- Choque cardiogénico.
- Bradicardia sinusal y bloqueo aurículo ventricular de tercer grado.



- Insuficiencia cardíaca congestiva (cuando la insuficiencia no se deba a una disrritmia tratable con un betabloqueador).
- Asma bronquial.

**INTERACCIONES:** Se observan interacciones farmacodinámicas con drogas que antagonizan sus efectos en lo receptores beta e interacciones farmacocinéticas con drogas que alteran su metabolismo.

- Fenitoína, rifampicina, fenobarbital y el tabaquismo aumentan la biotransformación hepática de los betabloqueadores con lo que disminuye sus concentraciones plasmáticas.
- El efecto hipotensor se ve antagonizado con el uso de **AINE**.
- La cimetidina y la hidralazina reducen el efecto de primer paso con lo que la biodisponibilidad del propranolol y el metoprolol aumenta.
- El etanol disminuye la absorción intestinal de betabloqueadores, el aclaramiento plasmático del propranolol aumenta en tanto que el del sotalol disminuye.
- Cuando se administran concomitantemente con hidróxido de aluminio la biodisponibilidad de metoprolol aumenta en tanto que la de atenolol disminuye.
- En pacientes que han estado recibiendo amiodarona se ha reportado bradicardia, arresto cardiaco y fibrilación ventricular con la administración concomitantes de betabloqueadores.
- En la administración conjunta con fluoxetina se ha reportado bradicardia y bloqueo cardiaco, posiblemente debido a la inhibición que ejerce la fluoxetina en el metabolismo oxidativo de los betabloqueadores.<sup>(1)</sup>
- Cuando se utilizan calcio antagonistas con betabloqueadores se ha observado hipotensión, bradicardia, defectos de la conducción e insuficiencia cardiaca

**EFFECTOS SECUNDARIOS:**

:

Se deben principalmente a su acción bloqueadora de receptores beta. Los efectos son más intensos con la administración intravenosa e inclusive se han reportado efectos sistémicos con las aplicaciones tópicas.

- Broncoconstricción: por el efecto en receptores  $\beta_2$ , puede precipitarse una crisis respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asmáticos.
- Insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo cardiaco o trastornos del ritmo especialmente en pacientes con enfermedad cardiaca de base.
- Trastornos vasculares periféricos traducidos en enfermedad de Raynaud, frialdad de las extremidades, parestesias y fatiga.
- En sistema nervioso central pueden producir trastornos del sueño, fatiga, alucinaciones, síncope y depresión.
- En el aparato gastrointestinal provocan diarrea, estreñimiento o indigestión, náusea, vómito, dolor abdominal y trombosis arterial mesentérica.
- Reacciones alérgicas: lupus eritematoso sistémico, laringitis, fiebre, rash, prurito, agranulocitosis y distress respiratorio.
- También se han reportado: incremento de colesterol en la sangre, alopecia reversible, impotencia, síndrome de Peyronie, púrpura trombocitopénica y normocitopénica, rash psoriasiforme.

**DOSIS Y VIA DE ADMINSTRACION: Oral****Adultos:**

- **Hipertensión arterial:** Una dosis inicial de 40 a 80 mg dos veces al día que se puede aumentar a intervalos semanales de acuerdo con la respuesta. La dosis corriente oscila entre 160 a 320 mg al día. Con la administración simultánea de un diurético o de otros medicamentos



antihipertensivos, se puede conseguir una reducción adicional de la presión arterial.

- **Angina, ansiedad, migraña, trémor esencial y glaucoma:** Una dosis inicial de 40 mg dos o tres veces al día, que puede ser aumentada por la misma cantidad a intervalos semanales, de acuerdo con la respuesta del paciente. Una respuesta adecuada de la ansiedad, la migraña y el trémor esencial se observa generalmente a dosis de 80 a 160 mg/día y en angina de pecho por el orden de 120 a 240 mg/día.
- **Arritmias, taquicardia de ansiedad, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y tirotoxicosis:** Una dosis de entre 10-40 mg tres o cuatro veces por día, suele proveer la respuesta adecuada.
- **Postinfarto del miocardio:** El tratamiento debe comenzar entre 5 y 21 días después del infarto del miocardio, con una dosis inicial de 40 mg cuatro veces al día durante 2 ó 3 días. Con el objeto de mejorar el cumplimiento del paciente, la dosis diaria total se puede administrar en dos tomas de 80 mg diarios.
- **Hipertensión portal:** Con la dosis administrada se debe lograr reducir la frecuencia cardiaca en reposo en un 25%. La dosis inicial deberá ser de 40 mg dos veces al día, incrementando hasta 80 mg dos veces al día, dependiendo de la respuesta de la frecuencia cardiaca. Si es necesario la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 160 mg dos veces al día.
- **Feocromocitoma :** (Usado solamente con un fármaco bloqueador de receptores alfa). Preoperatoriamente: Se recomienda 60 mg por día durante tres días. Casos malignos no operables: 30 mg diarios.

#### Niños:

- **Arritmias, feocromocitoma, tirotoxicosis:** La dosis de propranolol, se determinará individualmente y lo siguiente es sólo una orientación.



- **Dosis oral:** 0.25 a 0.5 mg/kg tres o cuatro veces al día, según sea necesario.
- **Migraña:**
  - Oral:** Menores de 12 años de edad: 20 mg dos o tres veces al día.
- **Mayores de 12 años de edad:** dosis para adultos.
- **Tetralogía de Fallot:** La utilidad de SINTASER está en relación con el alivio del cierre del tracto del flujo del ventrículo derecho. Es también útil para el tratamiento de las arritmias asociadas y angina. La dosis debe ser individualmente determinada y la siguiente es sólo una guía.
- **Oral:** 1 mg/kg tres o cuatro veces al día como sea requerido.
- **Pacientes de edad avanzada:** La evidencia que exista relacionando niveles sanguíneos y edad es conflictiva. Con relación a la edad avanzada, la dosis óptima se determinará individualmente de acuerdo con la respuesta clínica.

### **SOBREDOSIS, TOXICIDAD Y TRATAMIENTO:**

Se ha reportado coma, convulsiones, hipotensión, bradicardia y trastornos de la conducción **AV**. La mayor parte de reacciones tóxicas están relacionadas con la utilización de bloqueadores beta estabilizadores de membrana, como el propanolol.

El tratamiento ante una intoxicación sigue los lineamientos generales que son: lavado gástrico, administración de carbón activado y en casos de hipotensión administración intravenosa de líquidos. Se administran agentes simpaticomiméticos cuando la hipotensión no cede a la administración de expansores plasmáticos. Cuando se presente bradicardia importante se recurre inicialmente a la administración de atropina, y si es refractaria, a la colocación de un marcapasos. Para el tratamiento de la falla cardiaca se puede utilizar digitálicos y diuréticos. En casos de broncoespasmo severo aminofilina e isoproterenol.



## ESTABILIDAD:

**GRUPOS FUNCIONALES:** El propranolol esta constituido por los siguientes grupos funcionales:

- Grupo hidroxilo: - OH
- Grupo amina secundaria : - NH -
- Grupo aldehído: - OCH<sub>2</sub> -

## POSIBLES MECANISMO DE DEGRADACION:

Considerando los grupos funcionales antes mencionados la molécula es susceptible a sufrir reacciones de oxidación.

## PRECAUCIONES:

Su administración debe interrumpirse progresivamente, ya que se han reportado muerte súbita y agravamiento de la angina con la suspensión súbita del tratamiento. Debe manejarse con precaución en diabéticos insulino dependientes por el efecto hipoglicemiante de los betabloqueadores.

**CONSERVACIÓN:** Deben ser almacenado en envases herméticos a una temperatura estable (15 a 30 °C), en lugar seco y protegidos de la luz.



## *DISEÑO METODOLÓGICO*

**Tipo de estudio:** El presente estudio es experimental de desarrollo tecnológico, consistió en la formulación y caracterización de un sistema de liberación bioadhesivo de Propranolol en forma de comprimidos bucales. Para lo cual se desarrollaron nueve formulaciones presentadas en el diseño factorial de experimento  $3^2$ .

### Variables:

- Uniformidad de peso.
- Dureza.
- Friabilidad.
- Capacidad de hinchamiento.
- Erosión matricial.
- Tiempo de bioadhesión.

Para realizar este estudio fue necesario utilizar el diseño factorial  $3^2$ , debido a que este nos permitió utilizar dos factores (polímeros: CMCS y HPMC), estos a la vez utilizados a tres niveles (concentraciones diferentes), logrando la elaboración de nueve ensayos pilotos de los cuales uno fue seleccionado como la formulación óptima.

### **DISEÑO EXPERIMENTAL $3^2$ .**

<b>Fórmula</b>	<b>Propranolol %</b>	<b>CMCs %</b>	<b>HPMC %</b>	<b>Estearato de Mg. %</b>	<b>Avicel %</b>
<b>F<sub>1</sub></b>	20	25	25	0.125	29.875
<b>F<sub>2</sub></b>	20	25	30	0.125	24.875
<b>F<sub>3</sub></b>	20	25	35	0.125	19.875
<b>F<sub>4</sub></b>	20	30	25	0.125	24.875
<b>F<sub>5</sub></b>	20	30	30	0.125	19.875
<b>F<sub>6</sub></b>	20	30	35	0.125	14.875
<b>F<sub>7</sub></b>	20	35	25	0.125	14.875
<b>F<sub>8</sub></b>	20	35	30	0.125	14.875
<b>F<sub>9</sub></b>	20	35	35	0.125	9.875

En la presente tabla se reflejan los dos factores utilizados (CMCS Y HPMC), los diferentes niveles (concentraciones) empleadas en cada formulación, siendo el 25% (el nivel inferior).



*OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.*

VARIABLE	CONCEPTO	METODO	INDICADOR
<b>Uniformidad de peso.</b>	Se especifica como el % de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos, el cual debe de ajustarse a los límites de tolerancia según la farmacopea.	Se pesan diez tabletas y se obtiene la media y debe de ajustarse a los límites de tolerancia	$\pm 7.5$ % del peso medio de los comprimidos.
<b>Dureza</b>	Es la resistencia que presentan las tabletas frente a la presión, atracción, la torsión y la ruptura para permanecer indemnes.	Colocar diez tabletas en la matriz de durómetro, regular hasta que la tableta quede entre el punzón y la matriz.	60-112 N
<b>Friabilidad</b>	Es el desgaste de las partículas que se desprenden de una tableta por el efecto de sobrecarga mecánica que representa este ensayo.	Colocar diez tabletas pesadas en el disco del friabilador, dejar girar por cinco minutos, 25 rpm y posteriormente pesar las mismas.	< 1 %
<b>Hinchamiento</b>	Es la capacidad de penetración de las moléculas del disolvente en el polímero, dependiendo de grado de entrecruzamiento del polímero, de su naturaleza y de la naturaleza del disolvente y otros factores, todo expresado en %.	Cada comprimido fue pesado y sumergido en fluido similar salival, luego de cada tiempo predeterminado (0.5, 1, 2, 4, 8 hrs) los comprimidos fueron retirados del medio para ser pesados, previo a la pesada se les quito el exceso de agua superficial.	Aumentar de acuerdo al tiempo.
<b>Erosión matricial</b>	Gradual destrucción por desgaste de la superficie de la matriz polimérica expresada en %.	Los comprimidos hinchados fueron secados durante 24 hrs en horno a 37 °c luego se le coloco en desecador conteniendo silicagel durante 48 hrs antes de ser pesados nuevamente	Aumentar de acuerdo al tiempo
<b>Bioadhesión</b>	Se define como el tiempo en que ciertas macromoléculas sintéticas, biológicas o hidrocoloidales contenidas en una matriz polimérica tardan adheridas a la mucosa del organismo	los comprimidos se aplicaron sobre una mucosa bucal porcina, la cual fue ubicada en el fondo de un beaker de 250 ml el cual contenía 100ml de fluido similar salival pH 6.75 , el ensayo fue realizado a una velocidad de agitación de 100 rpm aproximadamente observándose el comportamiento de cada comprimido hasta su completa disolución o desprendimiento de los mismos.	12.12 $\pm$ 1.3



## PLAN DE ANALISIS

Los datos obtenidos de los diferentes ensayos serán procesados y analizados mediante el uso de programa estadístico DESIGN EXPERT STATEASE V6 y posteriormente presentados en graficas y tablas de frecuencia, para facilitar la comprensión de los mismos.

## FORMULA CUALITATIVA

Componente	función
<b>Propranolol</b>	Principio activo
<b>HPMC</b>	Agente bioadhesivo.
<b>CMC sòdica</b>	Agente bioadhesivo
<b>Estearato de Magnesio</b>	Agente lubricante
<b>Avicel pH 102</b>	Diluyente.

## MÉTODO DE ELABORACIÓN.

### GRANULACIÓN POR VIA HUMEDA:

1. Mezcla de la fase in terna (HPMC, CMCS, PROPRANOLOL Y AVICEL PH 102), durante 15 minutos.
2. Humedecimiento de la mezcla con alcohol de 60°, como solución aglutinante, hasta formación de una masa no adherible.
3. Granulación.
4. Secado a 40 ° C.
5. Tamización, utilizando tamiz de 1mm.
6. Adición y mezcla del estearato de Magnesio durante 10 min.
7. Comprensión definitiva, para la cual se utilizaran punzones N ° 7 que permitirán obtener comprimidos de 200mg de peso.



## *MATERIALES Y EQUIPO*

### **Tableteadora:**

- Marca: Engler maschinefabrix. Brumex.
- Modelo: Tpk12.
- Serie: 174.
- Voltaje: 500 v.
- Ubicación: Área de sólidos de departamento de tecnología farmacéutica 3<sup>er</sup> piso.
- Utilización: compresión de los polvos.
- Fabricación: Acero inoxidable y metal.
- Requerimiento: energía eléctrica.

### **Balanza:**

- Marca: Sartorius.
- Voltaje: 110 volt.
- Ciclaje: 60 Hz.
- Ubicación: Sección de sólidos departamento de tecnología farmacéutica 3<sup>er</sup> piso.
- Capacidad Max: 210 g.
- Densidad: 0.1 mg
- Utilización: medir pesos pequeños.
- Requerimiento: energía eléctrica.

### **Durómetro:**

- Marca: Erweka 6MBM.
- Modelo: TB – 24.
- Serie: 63757.
- Voltaje: 120 volt.
- Ciclaje: 60 HZ
- Ubicación: Área de parámetros del laboratorio MDM.
- Utilización: Determinación de la dureza de las tabletas.
- Fabricación acero inoxidable.
- Requerimiento: energía eléctrica.

### **Friabulador:**

- Marca: Erweka 6MBM.
- Modelo: TA 3R.
- Serie: 48360



- Voltaje: 110 volt.
- Ciclaje: 60 HZ
- Ubicación: Área de parámetros del laboratorio MDM.
- Utilización: Determinación del desgaste de las tabletas.
- Fabricación acero inoxidable y plástico duro transparente.
- Requerimiento: energía eléctrica.

### **Horno:**

- Marca: LAB – LINE, HEET - CAB.
- Modelo: 3535.
- Voltaje: 120v.
- Ciclaje: 50/60 HZ
- Ubicación: Área de sólidos departamento de tecnología farmacéutica 3<sup>er</sup> piso.
- Utilización: calentamiento de los gránulos.
- Fabricación: Acero inoxidable y metal.
- Requerimiento: energía eléctrica.

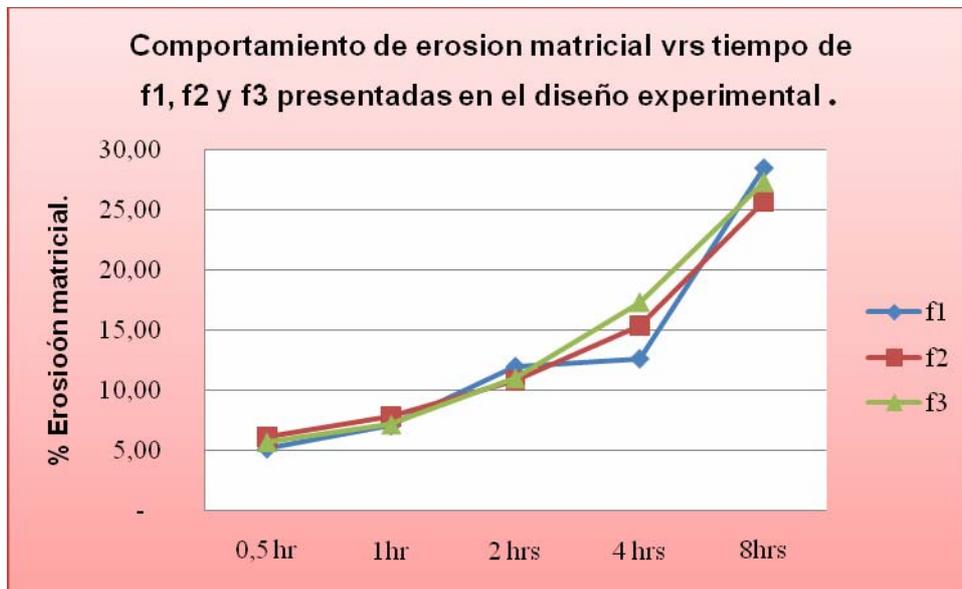
### **MATERIALES:**

- Beaker de 250 ml.
- Probeta de 250 ml.
- Beaker de 1000 ml
- Espátula.
- Pana plástica.
- Tamiz de 1mm
- Bolsas plásticas.
- Desecador
- Bandejas..



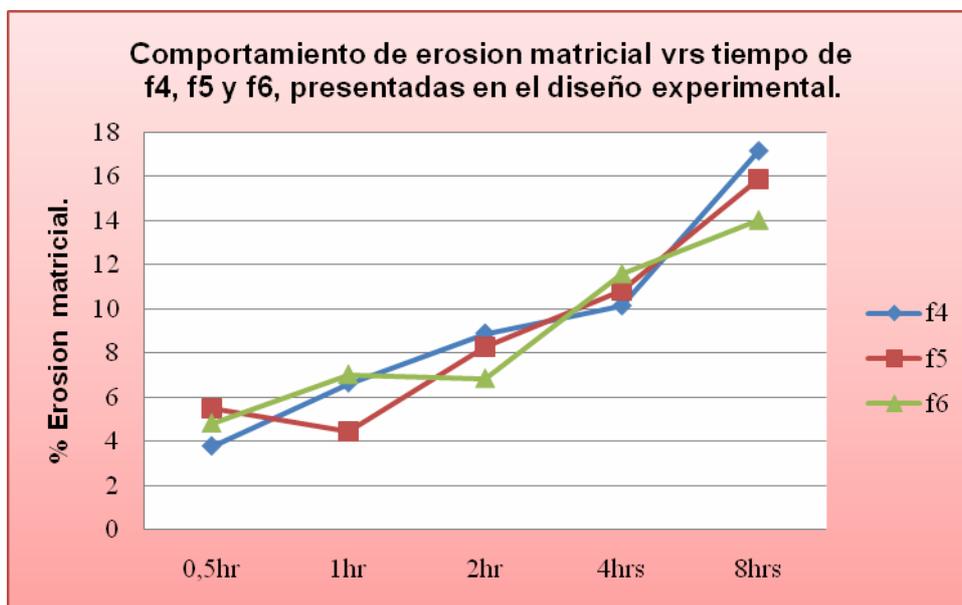
**RESULTADOS.**

**GRAFICO Nº 1**



Fuente: Datos obtenidos en los ensayo, ver datos en anexo Nº 1

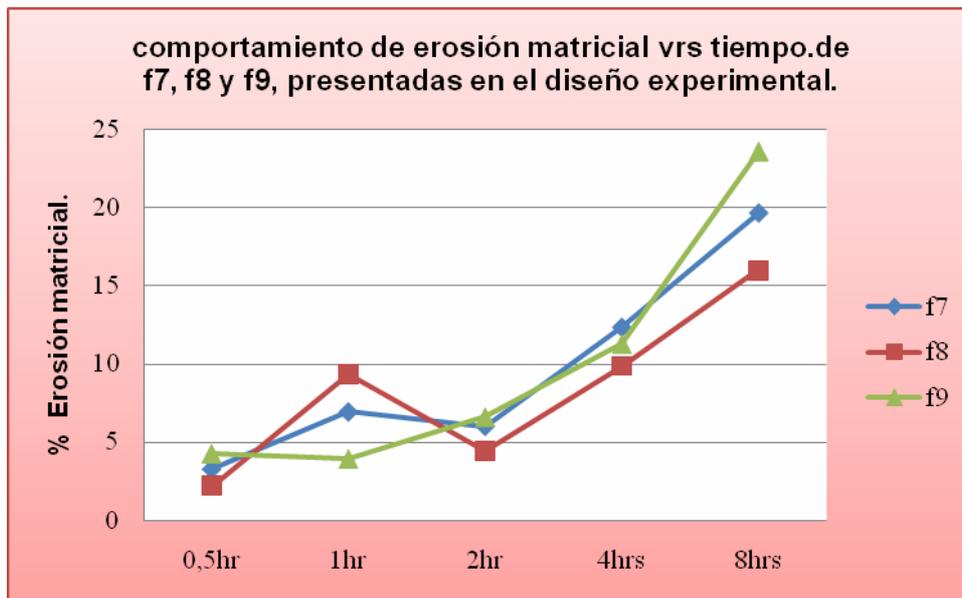
**GRAFICO Nº 2**



Fuente: Datos obtenidos en los ensayo, ver datos en anexo Nº 1

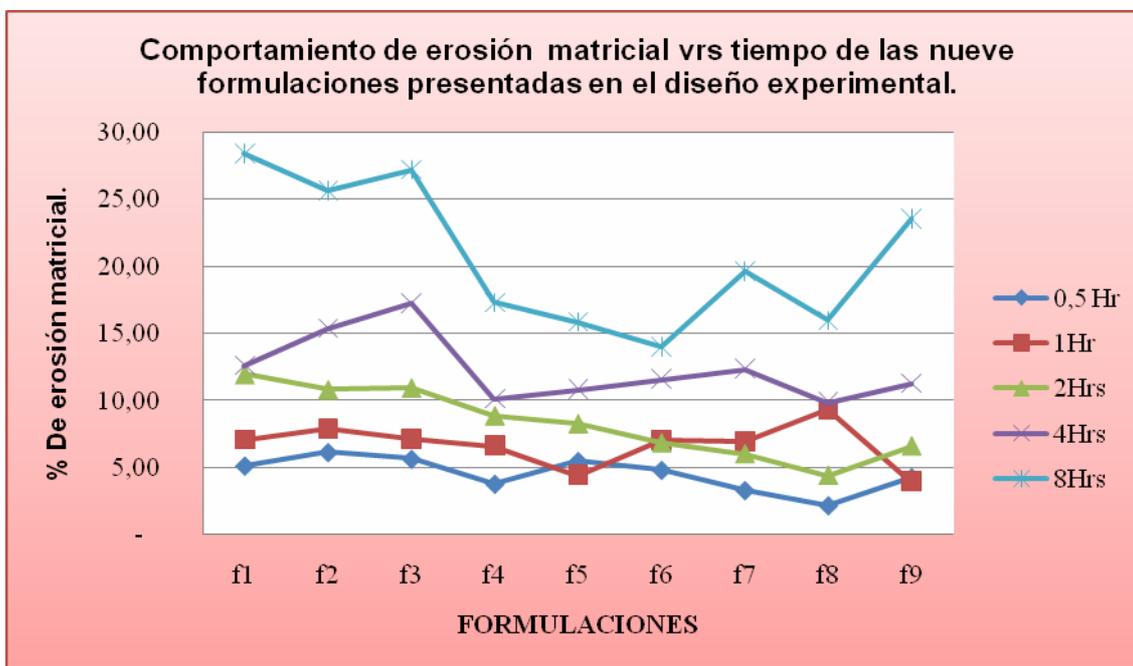


GRAFICO Nº 3



Fuente: Datos obtenidos en los ensayo, ver datos en anexo Nº 1

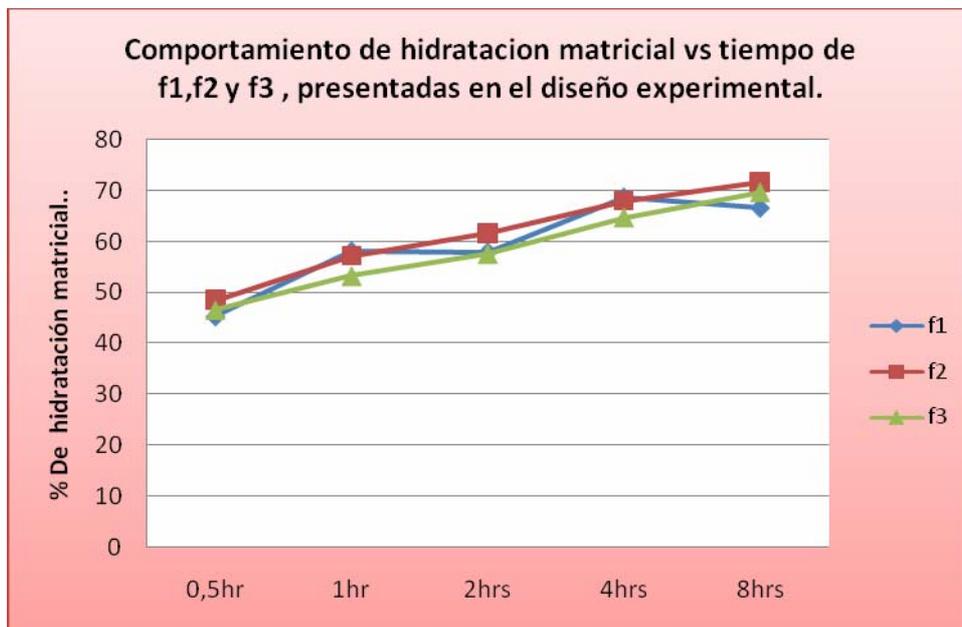
GRAFICO Nº 4



Fuente: Datos obtenidos en los ensayos, ver tabla de frecuencia en anexo Nº 1.

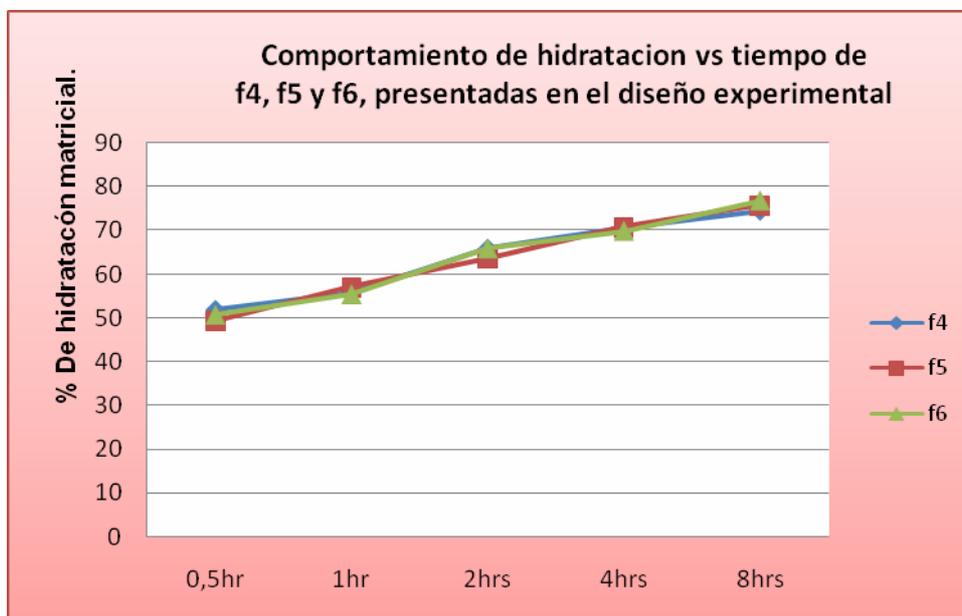


**GRAFICO Nº 5**



Fuente: Datos obtenidos en los ensayos, ver tabla de frecuencia en anexo Nº 2.

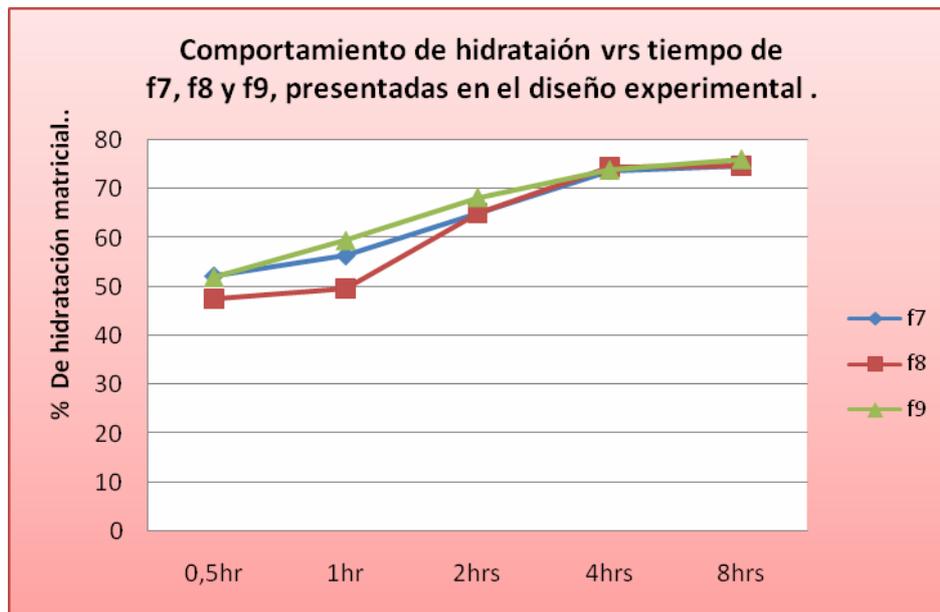
**GRAFICO Nº 6**



Fuente: Datos obtenidos en los ensayos, ver tabla de frecuencia en anexo Nº 2.

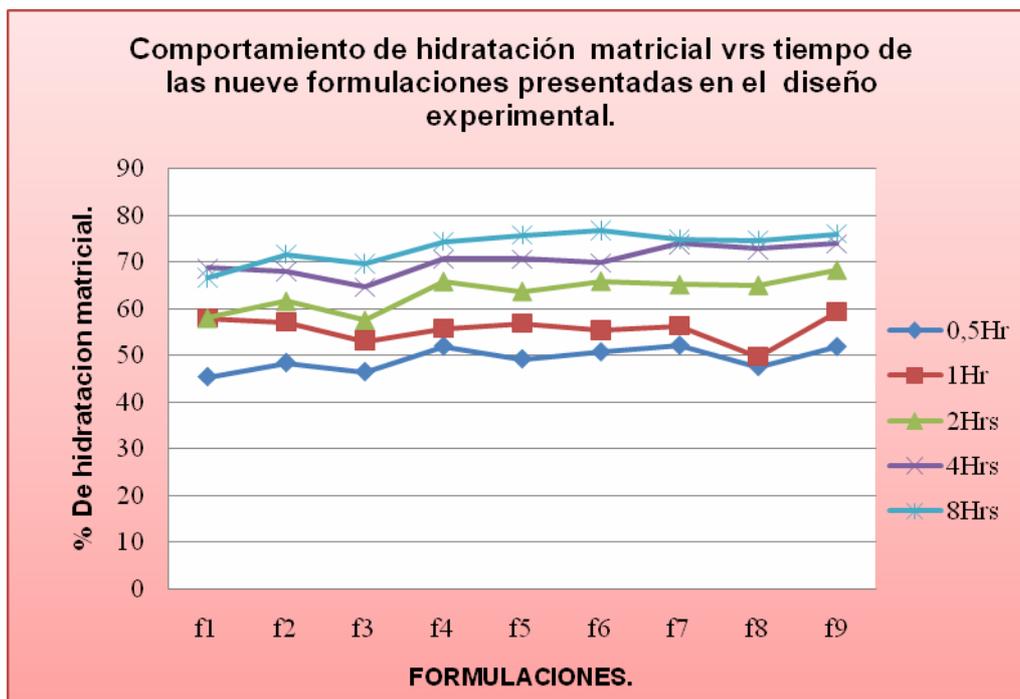


**GRAFICO Nº 7**



Fuente: Datos obtenidos en los ensayos, ver tabla de frecuencia en anexo Nº 2.

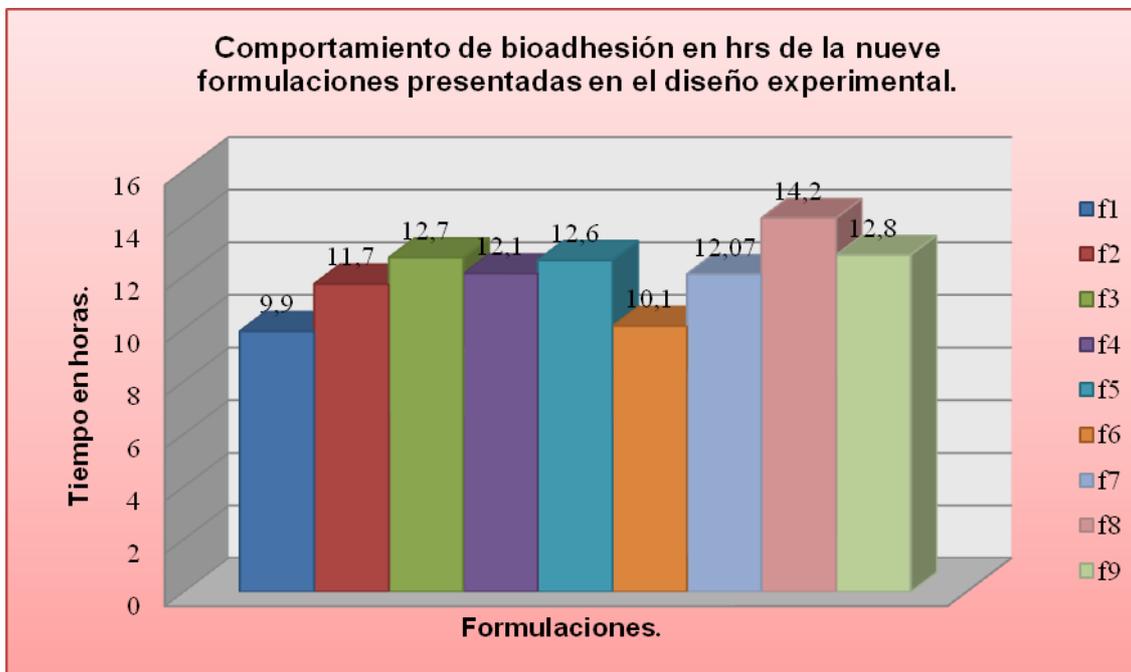
**GRAFICO Nº 8**



Fuente: Datos obtenidos en los ensayos, ver tabla de frecuencia en anexo Nº 2.



GRAFICO Nº 9



Fuente: Datos obtenidos en los ensayos ver tabla de frecuencia en anexo Nº 3.

**INFLUENCIAS A UNA VÍA Y A DOS VÍAS.**

tiempo	Hinchamiento.			Erosión.			Bioadhesión.		
	A	B	AB	A	B	AB	A	B	AB
HRS									
0.5	X			X		X			
1			X			X			X
2	X		X	X		X			
4	X		X	X					
8	X		X	X		X			

Resultados obtenidos y analizados mediante el uso de programa estadístico **DESGN EXPERT STATEASE V6.**

X= significativo

A= CMCs.

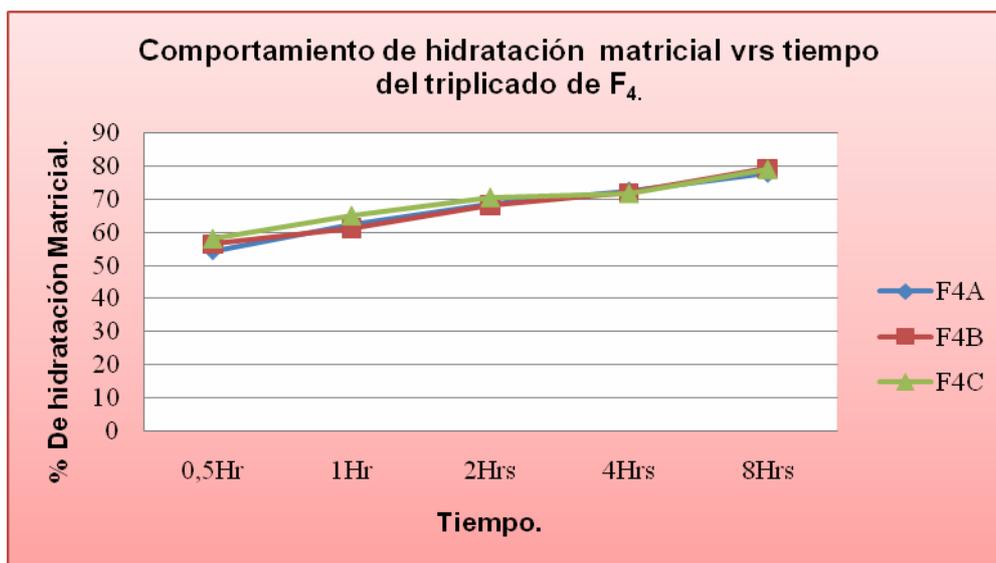
B= HPMC.



### TRIPLICADO.

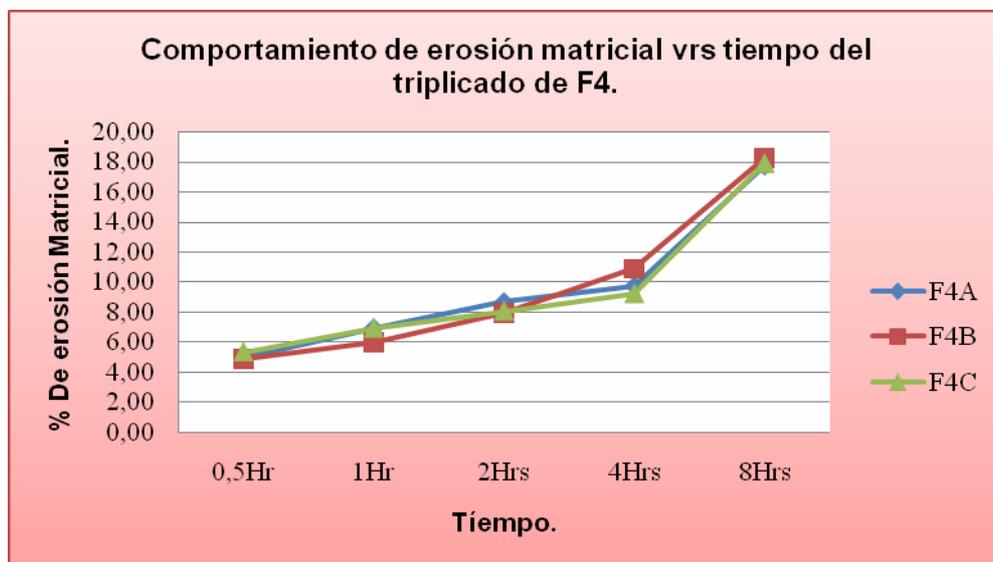
De los nueve ensayos pilotos elaborados se selecciono la formulación N° 4 al cumplir esta con todas las especificaciones propuestas, a la cual se le realizo los ensayos por triplicado, para comprobar la reproducibilidad de los datos, los cuales son presentados en los siguientes gráficos.

**GRAFICO N° 1**



Fuente: Datos obtenidos en los ensayos, ver tabla en anexo N° 4

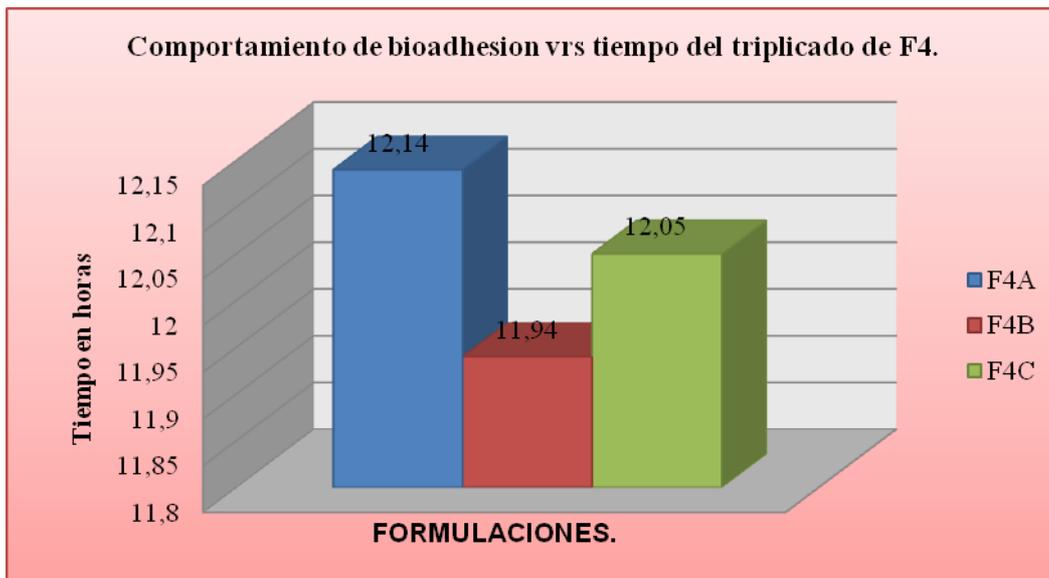
**GRAFICO N° 2**



Fuente: Datos obtenidos en los ensayos, ver tabla de frecuencia en anexos N° 5



**GRAFICO Nº 3**



Fuente: Datos obtenidos en los ensayos, ver tabla de frecuencia en anexo Nº 6.



## *ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.*

### **Estudio de erosión matricial:**

Este ensayo fue realizado para conocer el grado de desgaste de la matriz polimérica, como resultado de la hidratación completa de la capa externa del comprimido. En todas las formulaciones ensayadas se observó un comportamiento de erosión similar a las 0.5 y 2 hrs, sin embargo a las 1,4 y 8 horas el grado de erosión matricial tiende a variar en las diferentes formulaciones, además el comportamiento de EM no es ascendente de acuerdo al tiempo en todas las formulaciones, siendo las únicas que presentan este último, las formulaciones 1,2 ,3 y 4.

Las formulaciones 3 y 2 presentan los mayores % de EM en relación al resto de las formulaciones, observándose el menor grado de EM en F<sub>4</sub>, comportamiento que le permite ser seleccionada como la formulación de interés, ya que el sistema mucoadhesivo formulado para poder actuar como sistema de liberación modificada requiere de una erosión mínima de acuerdo al tiempo.

Por otro lado la erosión de la matriz al igual que en el caso de hinchamiento no se ve afectada por la presencia de HPMC, resultando esta última insignificante, dependiendo el comportamiento de erosión de la presencia y concentración de CMCS (relación inversamente proporcional) y la combinación HPMC y CMCS, en la mayoría de los tiempos de ensayo.

### **Estudio de hinchamiento:**

Dicho estudio se llevó a cabo para investigar el grado de hidratación de las nueve formulaciones en estudio, siendo este un proceso que da inicio a una sucesión de etapas que permitirían la subsecuente y continua liberación del fármaco, de acuerdo a los resultados podemos aseverar que todas las formulaciones exceptuando F1, presentaron un comportamiento de hinchamiento ascendente conforme al tiempo (relación directamente



proporcional.), destacándose  $F_9$  al presentar el grado de hidratación mas elevado, en cambio  $F_3$  presento el menor grado de hidratación. En las formulaciones 4,5 y 6 se observo perfiles de hidratación muy similares, destacándose  $F_4$  al presentar un comportamiento de hidratación promedio siendo esta una de las especificaciones que nos interesa obtener como formuladores. La matriz de los comprimidos bucales formulados contenía como polímeros bioadhesivos CMCS y HPMC, siendo este último insignificante (no presenta ninguna influencia en el comportamiento de hinchamiento de la matriz), el comportamiento de hidratación de los comprimidos depende de presencia CMCs y de la combinación de ambos polímeros en la matriz, en la mayoría de los tiempos de ensayo.

#### **Estudio de mucoadhesión ex vivo.**

Ensayo que permitió conocer el tiempo aproximado de residencia del sistema bioadhesivo en la mucosa bucal en el que 6 de un total de 9 formulaciones presentaron un tiempo de permanencia mayor a las 12 horas, siendo la formulación 4 en la que se observa un tiempo de bioadhesión (12.17 hrs) mas cercano al tiempo promedio (12.12 hrs), factor que permite seleccionar a dicha formulación como la mas idónea, ya que como formuladores nos propusimos obtener un sistema bioadhesivo que presentara un tiempo de bioadhesion de 12 hrs o cercano a este, ya que al presentar mayor tiempo de adhesión provocaría molestias en el paciente primordialmente por la noche.

Si consideramos la presencia individual en la matriz de cada polímero en relación al tiempo de bioadhesion, resultan no significantes, pero si resulta necesaria la presencia de ambos polímeros para ejercer un mayor tiempo de mucoadhesión.



### CONCLUSIONES:

La elaboración del presente estudio nos ha permitido llegar a las siguientes conclusiones:

- Se logro formular un sistema mucoadhesivo conteniendo como principio activo Propranolol (40 mg) y sustancias poliméricas como (CMCS Y HPMC) cuya combinación de polímeros en la matriz hidrocoloidal resulta indispensable, para lograr un adecuado tiempo de bioadhesion.
- Mediante la aplicación del diseño factorial de experimento  $3^2$  logramos realizar el experimento con un número reducido de formulaciones (9 formulaciones) observándose en el sistema mucoadhesivo dos efectos, uno de ellos a una vía (de un solo efecto) y el otro a dos vías (interacciones.) jugando estas dos vías un papel importante tanto en los parámetros de erosión e hinchamiento. En el caso del parámetro de bioadhesion solamente resulta relevante el efecto a dos vías.
- Se realizaron los ensayos y controles pertinentes tales como (friabilidad, uniformidad de peso, y dureza) los cuales cumplieron con los parámetros establecidos en la farmacopea USP, de igual manera se realizaron los ensayos de erosión, hidratación y tiempo de bioadhesion ( variables respuestas), siendo f4 la formulación optima al presentar una EM mínima ( importante en la liberación del activo), hidratación promedio y tiempo de bioadhesion promedio. Además se realizo el triplicado a dicha formulación siendo los resultados similares, lo que permite aseverar que f4 presento resultados reproducibles.



### *RECOMENDACIONES:*

#### **A los docentes del departamento de tecnología farmacéutica:**

- Seguir impulsando y apoyando la realización de investigaciones dirigidas al desarrollo de nuevas formas de dosificación considerando las diversas vías de administración, permitiendo de esta manera ampliar los conocimientos e incentivar el espíritu de investigación en el área de tecnología farmacéutica en las generaciones venideras.

#### **A la industria farmacéutica nacional y futuras generaciones:**

- Recomendamos considerar el desarrollo de los sistemas bioadhesivos de administración bucal tanto para principios activos de acción sistémica así como aquellos de acción localizada debido a las numerosas ventajas que presenta la mucosa bucal como vía de administración de fármacos.
- Dar seguimiento a este estudio considerando la adición en la formulación de un saborizante que permita enmascarar el sabor amargo que posee el Propranolol.
- Realizar a los sistemas bioadhesivos a desarrollar a tiempo futuro estudio de liberación del fármaco in vitro (perfil de disolución), ya que esto permitiría conocer las características y cinética de liberación del activo, aspecto muy importante que no lo realizamos por falta de condiciones.



## ***BIBLIOGRAFIA***

- Goodman y Gilman. las bases farmacológicas de la terapéutica, undécima edición. Capitulo 10, Pag 273 – 274, 277 - 278.
- Remington. Farmacia 20<sup>a</sup> edición, editorial medica panamericana tomo II.
- Farmacopea Estadounidense Mexicana, séptima edición, tomo I. México 2008. pag 934- 935
- J.L Vilajato. Tecnología farmacéutica. Tomo II.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients. Second Edition. Ainley Wade and Paul J. Weller. Pag, 229 - 232; 280 – 281, 282- 285.
- [http://www.udc.es/dep/mate/estadistica2/indice\\_gral.html](http://www.udc.es/dep/mate/estadistica2/indice_gral.html)
- <http://faculty.vassar.edu/lowry/intro.html>
- <http://www.seh-lelha.org/stat1.htm>
- [http://www.hrc.es/investigacion/bioest/M\\_docente.html](http://www.hrc.es/investigacion/bioest/M_docente.html) ANOVA vs Kruskal-Wallis.
- [http://www.uclm.es/profesorado/mdsalvador/58109/teoria/anova\\_un\\_factolectura.pdf](http://www.uclm.es/profesorado/mdsalvador/58109/teoria/anova_un_factolectura.pdf).



# ANEXOS.

## ANEXO N°1



**Datos del comportamiento de erosión matricial de las nueve formulaciones presentadas en el diseño factorial.**

TIEMPO	f1	f2	f3	f4	f5	f6	f7	f8	f9	SD	media
0,5Hr	5,15	6,16	5,66	3,78	5,49	4,82	3,30	2,16	4,28	1,21	4,53
1Hr	7,06	7,87	7,12	6,64	4,44	7,03	6,95	9,33	3,95	1,54	6,71
2Hrs	11,97	10,83	10,96	8,88	8,28	6,85	6,03	4,41	6,61	2,42	8,31
4Hrs	12,62	15,37	17,28	10,13	10,85	11,61	12,35	9,85	11,28	2,32	12,37
8Hrs	28,45	25,66	27,24	17,34	15,90	14,04	19,65	16,00	23,57	5,13	20,87

**ANEXO N°2.**

**Datos del Comportamiento de hidratación matricial de acuerdo al tiempo de las nueve formulaciones presentadas en el diseño experimental.**

TIEMPO.	f1	f2	f3	f4	f5	f6	f7	f8	f9	SD	media
0,5Hr	45,38	48,43	46,47	52,01	49,24	50,74	52,16	47,59	51,88	2,39	49,32
1Hr	58,14	57,2	53,15	55,91	57,01	55,42	56,35	49,76	59,4	2,70	55,82
2Hrs	57,96	61,57	57,5	65,83	63,69	65,9	65,12	65,01	68,29	3,49	63,43
4Hrs	68,67	68,03	64,69	70,74	70,73	69,9	73,91	72,8	73,97	2,84	70,38
8Hrs	66,58	71,69	69,64	74,41	75,84	76,85	74,87	74,72	76,14	3,23	73,42

**ANEXO N° 3.**

**Datos del comportamiento de bioadhesión en hrs de las nueve formulaciones presentadas en el diseño experimental**

formulaciones	Tiempo de mucoadhesión ex vivo.
f1	9,9
f2	11,7
f3	12,7
f4	12,1
f5	12,6
f6	10,1
f7	12,07
f8	14,2
f9	12,8



### TRIPLICADO.

#### ANEXO N° 4

**Datos del comportamiento de hidratación matricial de acuerdo al tiempo del triplicado de F<sub>4</sub>.**

Tiempo.	F4A	F4B	F4C
0,5Hr	54,45	56,4	58,05
1Hr	62,62	61,17	64,99
2Hrs	68,57	68,18	70,49
4Hrs	72,19	71,88	71,71
8Hrs	77,69	79,19	78,92

#### ANEXO N° 5

**Datos del comportamiento de erosión matricial de acuerdo al tiempo del triplicado de F<sub>4</sub>.**

Tiempo.	F4A	F4B	F4C
0,5Hr	4,97	4,87	5,33
1Hr	6,95	6	6,91
2Hrs	8,68	7,94	8,05
4Hrs	9,75	10,88	9,21
8Hrs	17,73	18,23	17,88

#### ANEXO N° 6

**Datos del comportamiento de bioadhesión en hrs del triplicado de F4**

Formulación	Tiempo de mucoadhesión ex vivo en horas.
F4A	12,14
F4B	11,94
F4C	12,05



## ANEXO Nº 7

**Carboximetilcelulosa sódica**

**Sinónimo:** Akucell; blanose, goma celulosa, etc.

**Descripción:** la carboximetilcelulosa sódica es un polvo granular de color blanco o casi blanco y de olor tenue.

**Solubilidad:** prácticamente insoluble en acetona etanol, éter y tolueno. Fácilmente dispersable en agua a cualquier temperatura, formando soluciones coloidales claras. La solubilidad en agua depende las sustituciones en las diferentes variedades.

**Incompatibilidades:** es incompatible con soluciones de ácidos fuertes y con sales solubles de hierro y con otros metales, tal como aluminio, mercurio y zinc; también es incompatible con goma xantan .puede ocurrir precipitación con varios tipos de de etanol (95 %) y a  $\text{pH} \leq 2$ . Formando complejos coacervantes también con gelatina y pectina. Forma adicionalmente complejos con colágeno y es capaz de precipitar con proteínas.

**Usos:** Es usada ampliamente en formulaciones orales y tópicas principalmente por su propiedad alta de viscosidad. En soluciones acuosas viscosas son usadas con el propósito de suspender polvos, para aplicaciones tópicas, orales y de administración parenteral; estabilizar emulsiones, elaboración de pastasen concentraciones altas de 4-6 %; geles. Para parches dérmicos y en la elaboración de cosméticos.

**Estabilidad y Almacenamiento:** la carboximetilcelulosa sódica es estable, aunque es un material hidroscópico. Esta puede absorber grandes cantidades de humedad (50 %) al estar por debajo de su condición de almacenamiento. En tabletas pude ser asociado con un descenso en la dureza y un incremento en el tiempo de desintegración. Generalmente en soluciones muestra una mayor estabilidad a  $\text{pH} 7-9$ . La materia prima debe almacenarse correctamente sellado un lugar fresco y seco.



**ANEXO Nº 8**



## ANEXO Nº 9

**Hidroxipropil Metilcelulosa**

**Sinónimo:** celulosa; éter hidroxipropil metil; HPMC; Metocel , etc.

**Descripción:** El HPMC es de olor tenue e insípido, de color blanco o crema. Polvo granulado o fibras.

**Solubilidad:** soluble en agua fría, formando una solución viscosa coloidal; prácticamente insoluble en cloroformo, etanol (95%) y éter, pero soluble en mezclas de etanol y diclorometano. Ciertos grados de HPMC son solubles en soluciones de acetona, mezclas de diclorometano y propan-2-ol y otros solventes orgánicos.

**Incompatibilidades:** El HPMC es incompatible con algunos agentes oxidantes, es un compuesto no iónico, no forma complejos con sales metálicas y con compuestos orgánicos iónicos forma propiedades insolubles.

**Usos:** El HPMC es ampliamente usado en formulaciones orales y tópicas. En productos orales, principalmente para la elaboración de películas en tabletas y formación de matrices, en la elaboración de soluciones oftálmicas como agente espesante y suspensor; como emulsificante y agente estabilizador en geles tópicos y cremas. En la elaboración de cosméticos.

**Estabilidad y Almacenamiento:** Tomar precauciones en el manejo del. Los polvos de HPMC pueden ser irritante para los ojos, se recomienda usar protección. Evitar la excesiva generación de polvos para minimizar los riesgos de explosión. El HPMC es combustible.



### Avicel.

**Sinónimo:** Celulosa Microcristalina; gel celulosa; celulosa cristalina; Vivacel, etc.

**Descripción:** el avicel es de color blanco, inodoro, insípido; polvo compuesto de partículas porosas cristalinas. Esta disponible en diferentes grados de partículas las cuales tienen diferentes propiedades y aplicaciones.

**Solubilidad:** poco soluble en una solución al 5% de hidróxido de sodio, prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos y la mayoría de solventes orgánicos.

**Incompatibilidades:** incompatible con agentes oxidantes fuertes

**Usos:** El avicel es ampliamente usado en la industria farmacéutica principalmente como un diluyente en la formulación de capsulas y tabletas orales, donde es usado en granulación por vía húmeda y compresión directa. También es usado en cosméticos y productos alimenticios.

**Estabilidad y Almacenamiento:** El avicel es estable, aunque el material a granel es higroscópico, el material deberá ser almacenado en un lugar fresco y seco.

## ANEXO N° 10



### Estearato de Magnesio

**Sinónimos:** Octadecanoate de magnesio; sal del ácido esteárico de magnesio.

**Descripción:** polvo blanco de baja densidad, de tenue olor y de gusto característico. El polvo es grasoso al tacto y con facilidad se adhiere a la piel.

**Solubilidad:** prácticamente insoluble en etanol, etanol al (95%), éter y agua; un poco soluble en benceno caliente y etanol al (95%) caliente.

**Incompatibilidades:** incompatible con ácidos fuertes bases y sales de hierro. Evitar la mezcla con materiales de oxidantes fuertes.

**Usos:** Lubricante de tabletas y capsulas a concentraciones de 0.25-5.0% ; ampliamente usado en cosméticos, comidas y formulaciones farmacéuticas.

**Estabilidad y condiciones de Almacenamiento:** El Estearato de Magnesio es estable y debe mantenerse en envase sellado en un lugar fresco y seco.

### FLUJOGRAMA DE PROCESO.



(VÍA HUMEDA).

