

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN- LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



CARRERA DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO QUÍMICO-
FARMACÉUTICO.**

TEMA:

Formulación y Optimización de Sistemas Flotantes de Metronidazol, mediante el
Diseño de Experimentos.

INTEGRANTES:

- Br. Luisa María Monjarrez Solís
- Br. Ruth Aracely Montes Peralta
- Br. Ericka del Rosario Quezada Oviedo

TUTOR:

Dr. José Calero Montoya

León, Abril del año 2010.



DEDICATORIA

A Dios:

Por darnos fortaleza y sabiduría para cumplir nuestras metas, a pesar de todos los obstáculos presentados y a quién en todo momento de nuestras vidas estuvo a nuestro lado iluminándonos para alcanzar con éxito nuestra profesión.

A Nuestros Padres:

Por habernos apoyado siempre de manera incondicional tanto espiritual, moral y económicamente, quienes con mucho cariño, amor, sacrificio nos han apoyado para lograr nuestros sueños.

A Nuestro Tutor, Dr. José Calero Montoya:

Por habernos apoyado siempre, dándonos confianza, entusiasmo, ánimo y sabiduría para cumplir nuestras metas y quien a entregado gran parte de su tiempo para nosotros



AGRADECIMIENTO

A Dios:

Por habernos dado la vida y por habernos permitido realizar uno de nuestros grandes sueños, como es culminar nuestra profesión.

A Nuestros Padres:

Por el apoyo que nos brindaron todo este periodo y durante el camino hacia nuestra formación como buenos profesionales.

A Nuestros Maestros:

Quienes con tanto esmero nos han ayudado a dar un paso más para cumplir nuestros sueños.



ÍNDICE:

	Página
Tema.....	1
Introducción.....	2
Objetivos.....	4
Marco Teórico.....	5
Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM) de Administración oral.....	5
Sistema de Dosificación con tiempo de residencia gástrica prolongado....	10
Sistemas Flotantes.....	14
Mecanismo de Liberación de los Sistemas Flotantes.....	16
Clasificación de los Sistemas Flotantes.....	17
Aplicaciones de los Sistemas Flotantes.....	18
Limitaciones de los Sistemas Flotantes.....	19
Erradicación del H. pylori.....	20
Fármaco - Ficha.....	22
Diseño Factorial.....	25
Diseño Metodológico.....	28
Resultados	35
Análisis de los Resultados.....	42
Conclusiones.....	44
Recomendaciones.....	45
Bibliografía.....	46
Anexos.....	49



TEMA:

Formulación y Optimización de Sistemas Flotantes de Metronidazol, mediante el Diseño de Experimentos.



INTRODUCCIÓN

Los sistemas flotantes son nuevas formulaciones farmacéuticas de entrega de fármacos que pueden permanecer por mucho más tiempo en el estómago comparadas con el de las formas convencionales, gracias a su capacidad de flotación.

Estos sistemas pueden ser efervescentes y no efervescentes. Los sistemas flotantes efervescentes, que es nuestro tema a desarrollar, se basan en la formación de dióxido de carbono que es atrapado en la matriz del comprimido, lo que promueve la baja densidad de la tableta permitiendo la flotabilidad de la misma.

La velocidad del vaciamiento gástrico es un factor determinante en la absorción de fármacos mayormente absorbidos en esta proporción del tubo digestivo. Se han realizado nuevas formulaciones de comprimidos que favorecen dicha absorción en esta región. Los sistemas flotantes permiten una mayor residencia de las tabletas en el estómago, que a la vez proporciona una liberación controlada del fármaco.

Actualmente en Nicaragua solo se ha llevado a cabo un estudio sobre Sistemas Flotantes y fue realizado por estudiantes de la Carrera de Farmacia de la UNAN-León usando como principio activo Enalapril.

A nivel internacional se han realizado muchos estudios con respecto a esta nueva forma farmacéutica, utilizando como principio activo: Cinarizina, Metronidazol, Enalapril, Cefuroxima, Ranitidina, Diazepam, Metoprolol, etc.



Hemos realizado el presente estudio con la finalidad de producir varias formulaciones de un Sistema Flotante de Metronidazol y mediante la optimización de las mismas, elegir y presentar la mejor formulación. El objetivo de esta novedosa forma farmacéutica tiene como fin específico contribuir a la erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori* que es una de las causas principales de la úlcera péptica y gastritis. Se ha elegido trabajar con los sistemas flotantes, ya que estos ofrecen múltiples ventajas en comparación con las formas farmacéuticas convencionales, entre ellas cabe mencionar: mayor tiempo de residencia en el estómago, reducción de la dosis y a la vez un aumento de la duración de la dosis, y un efecto localizado.

En el presente estudio fue utilizado el diseño factorial completo aleatorizado 3^K . En este diseño 2 factores fueron evaluados, cada uno en 3 niveles, y todos los ensayos experimentales fueron evaluados para 9 posibles combinaciones.



OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

- ✚ Optimizar la formulación de un Sistema Flotante de Metronidazol, mediante el diseño experimental.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ✚ Pre-formular el Sistema Flotante de Metronidazol.
- ✚ Diseñar la matriz del Sistema Flotante de Metronidazol, mediante la aplicación del diseño de experimentos.
- ✚ Producir las fórmulas pilotos de cada una de las formulaciones obtenidas mediante la aplicación del diseño factorial.
- ✚ Caracterizar cada una de las formulaciones mediante la aplicación de controles tanto en proceso como en producto terminado.
- ✚ Identificar en base a los controles de lapso y Tiempo Total de Flotación la fórmula óptima para la elaboración del Sistema Flotante de Metronidazol.



MARCO TEÓRICO

Actualmente existen en la industria farmacéutica diferentes formas de dosificación orales, las que se han elaborado con el objetivo de resolver diferentes problemas que se presentan durante la absorción del principio activo, para mejorar la biodisponibilidad de estos en el organismo o reducir el intervalo de dosis al mínimo. De esta manera surgen las Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada, que presentan a la vez varias subclasificaciones, que se abordarán más adelante.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA (FFLM) DE ADMINISTRACIÓN ORAL

El concepto de liberación modificada es extremadamente amplio, pues hace referencia a la aplicación de un proceso tecnológico a una sustancia química definida para modificar su interacción con el medio en el cual será utilizada, con el fin de controlar el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción.

El estado actual de la técnica permite modificar y controlar la liberación de principios activos medicamentosos por cualquiera de las vías de administración, siendo las vías oral, transdérmica, parenteral y subcutánea las que han tenido mayor éxito terapéutico.

La vía de administración oral sigue siendo la más utilizada en el ser humano y es por ello que goza de la mayor concentración de esfuerzos investigativos para hallar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada en el tracto gastrointestinal.

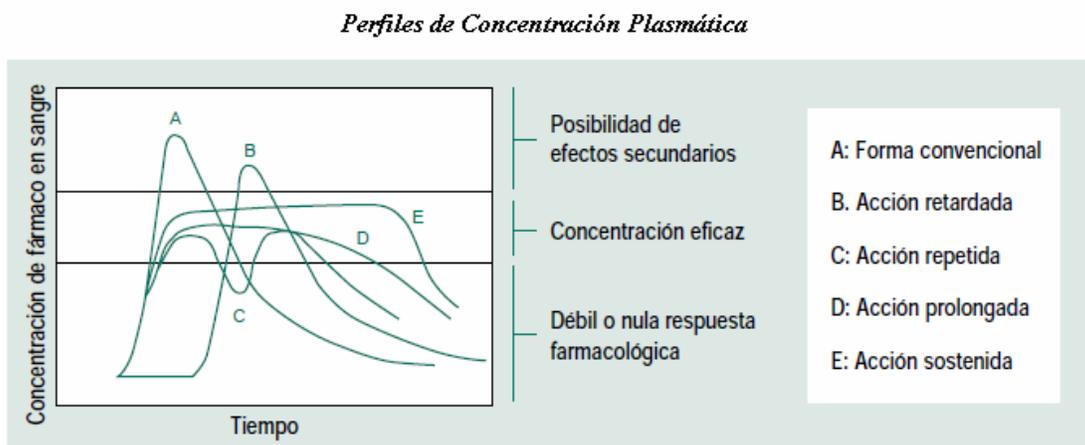


En efecto, la liberación modificada de fármacos en el tracto digestivo implica un suministro de fármaco en el organismo, mediante una forma farmacéutica que actúa como un dispositivo con un perfil de cesión determinado, generado como consecuencia de un mecanismo conocido, el cual puede ser catalogado en una de las siguientes categorías:

1.- Sistemas que liberan el principio activo durante un periodo prolongado de tiempo de acuerdo con una cinética predecible, con el fin de prolongar el tiempo en que se obtiene un nivel plasmático dentro de la zona terapéutica.

2.- Sistemas diseñados para modificar la velocidad de tránsito de la forma farmacéutica a lo largo del tracto digestivo y/o liberar el principio activo en un área específica para obtener un efecto local o sistémico.

En la siguiente figura se pueden observar los diferentes perfiles de concentración plasmática obtenidos a partir de distintos tipos de formas farmacéuticas orales de liberación modificada.



Fuente: Tomado del documento del Dr. José María Suñé Negre. *Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración.*



La terminología utilizada para definir las formas farmacéuticas orales de liberación modificada es amplia y confusa. No obstante, ha habido diversos intentos de clasificación, siendo quizás el más preciso el propuesto por Ballard y Nelson (1970), que las dividen en las siguientes:

- Formas farmacéuticas de **liberación sostenida**: Liberan inicialmente la cantidad necesaria de fármaco para conseguir una respuesta farmacológica deseada de forma rápida y posteriormente, en una cantidad adecuada y constante para que la velocidad de absorción del fármaco sea igual a la velocidad de eliminación durante un tiempo prolongado, normalmente de 10 a 24 horas.
- Formas farmacéuticas de **liberación prolongada**: Corresponde a aquellas formulaciones en que el fármaco libera inicialmente una cantidad suficiente para producir la acción terapéutica, para después continuar liberándolo de forma lenta.
- Formas farmacéuticas de **liberación repetida**: Son aquellas formas farmacéuticas que inicialmente proporcionan una dosis simple de fármaco y a un tiempo posterior liberan otra dosis similar; en el intervalo de tiempo entre la liberación de una dosis y otra, no existe liberación de principio activo. Se trata de liberar el fármaco en dos o más dosis iguales espaciadas en el tiempo.
- Formas farmacéuticas de **liberación retardada o diferida**: Liberan el principio activo después de transcurrido un tiempo de latencia, por lo que no se obtienen niveles plasmáticos del fármaco hasta que la forma farmacéutica se encuentre en la zona del tracto digestivo en donde se desea que se active el sistema.



Ventajas y debilidades

VENTAJAS FFLM

Una de las principales ventajas que ofrecen a los pacientes las FFLM es una mejor posología, sobre todo cuando gracias a las nuevas formulaciones, se puede pasar de tres tomas diarias a dos o a una.

Sistemas de liberación prolongada:

- Ofrecen mejoras en la farmacocinética del principio activo con aumento de la biodisponibilidad y un mejor perfil toxicológico.
- Permiten un tratamiento más eficaz en determinados grupos de pacientes (niños, ancianos, pacientes con insuficiencia renal, etc.) y en determinadas situaciones.

Sistemas de liberación acelerada:

- Mayor facilidad de la administración, sin necesidad de agua.
- Aumento de la biodisponibilidad, basándose en la importancia de la absorción pre-gástrica de fármacos, a través de la mucosa bucal, faringe y primeras porciones del esófago.

Sistemas de liberación diferida:

- Administración por vía oral de fármacos que serían inactivados por jugos gástricos (Omeprazol, Pantoprazol) o bien minimizar los efectos derivados de su gastro-lesividad por contacto (Piroxicam, Diclofenac, Warfarina).

DEBILIDADES FFLM

- ✓ Limitada o escasa relevancia clínica en muchos casos y su mayor precio.
- ✓ Escasez de información que se facilita sobre la manipulación del medicamento y sus consecuencias sobre la correcta administración.

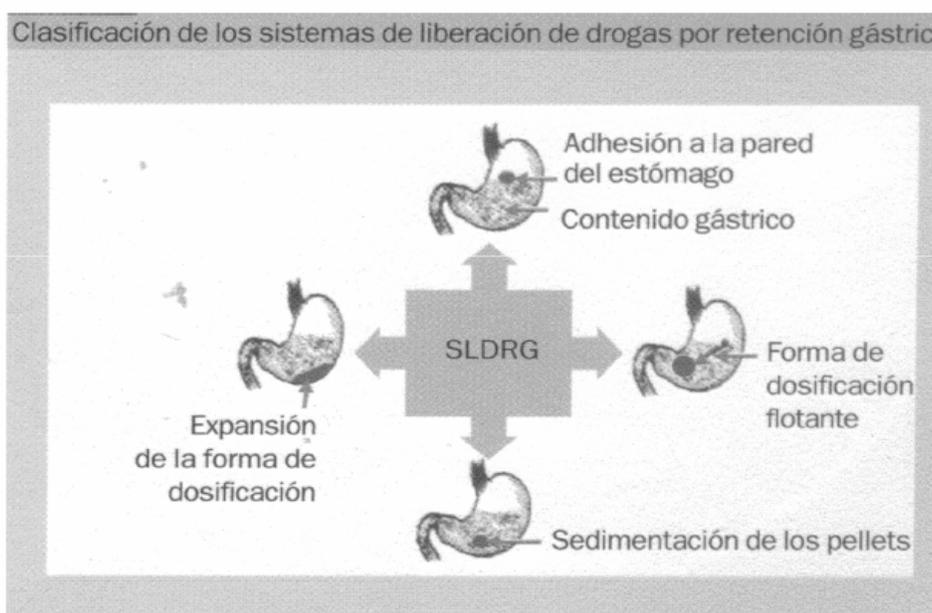


TIPO DE SISTEMA FFLM	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES	EJEMPLOS DE MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS
Sistemas de liberación acelerada	<ul style="list-style-type: none"> Disolución rápida del fármaco sin necesidad de administración de líquidos. No se prolonga el efecto terapéutico 	<ul style="list-style-type: none"> Efferalgan Odis® (comprimidos bucodispersables de Paracetamol). Zofran Zydis® (ondansetron)
Sistemas de liberación diferida	<ul style="list-style-type: none"> Retardadas: diseñadas para salvar el pH gástrico o para evitar gastrolesividad del fármaco. No prolongan el efecto terapéutico. Pulsátil: liberación secuencial del medicamento. 	<ul style="list-style-type: none"> Omeprazol 20mg Belmac EFG (cápsulas duras gastroresistentes). Moxatag® (amoxicilina PULSYS®, sistema pulsátil)
Sistemas de liberación prolongada	<ul style="list-style-type: none"> Diseñados para prolongar la concentración plasmática (Cp) del fármaco o para mejorar las características farmacocinéticas del medicamento. 	<ul style="list-style-type: none"> Adalat Oros®, Adalat retard® (nifedipino). MST Continus® (morfina). Omnice OCAS® (tamsulosina).
Sistemas flotantes y bioadhesivos	<ul style="list-style-type: none"> Diseñados para aumentar el período de residencia gástrico. 	<ul style="list-style-type: none"> Madopar® Retard (levodopa + benserazida).



SISTEMAS DE DOSIFICACIÓN CON TIEMPO DE RESIDENCIA GÁSTRICA PROLONGADO

Las variaciones intra e inter-individuales en el vaciado gástrico y tránsito gastrointestinal y la posibilidad de que exista una zona específica de absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, ha llevado a considerar que puede mejorarse la biodisponibilidad del fármaco en un sistema de liberación controlada si se prolonga el tiempo de residencia de la forma farmacéutica en el estómago. Con este fin se han propuesto los sistemas flotantes y los sistemas bioadhesivos.

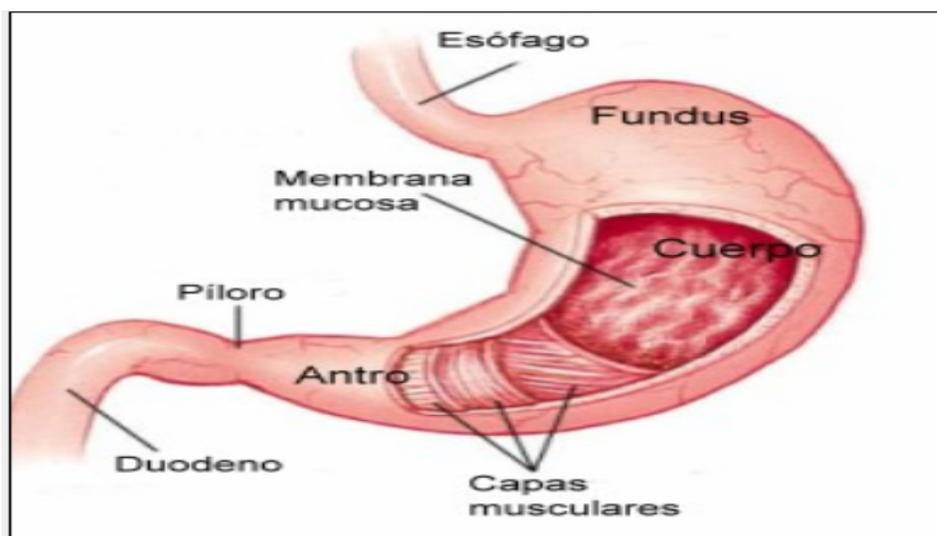


Fuente: Jiménez-Kairuz, Álvaro. *Formas Farmacéuticas de liberación modificada (FFLM) para la vía oral. Curso de actualización profesional: "Tendencias Tecnológicas en el diseño de Formas Farmacéuticas"*.



Fisiología básica del tracto gastrointestinal.

Anatómicamente el estomago se divide en 3 regiones: fondo, cuerpo y píloro. La parte proximal del fondo y el cuerpo actúan como un reservorio de material sin digerir, mientras que la región antro pilórica es sitio principal para los movimientos de mezcla y actúa como bomba para generar el vaciamiento del contenido gástrico.



Fuente: <http://personales.ya.com/casimirojesus/imagenes/miniaturas/estomago.jpg>.

El vaciamiento gástrico ocurre en ayuno o con las comidas. El patrón de motilidad es, sin embargo, distinto en los 2 estados:

Durante el estado de ayuno tienen lugar una serie de eventos eléctricos, tanto a través del estómago como del intestino cada 2 ó 3 horas, que se dividen en las siguientes 4 fases que se describen:

1. Fase I: dura de 40 a 60 minutos con raras contracciones.
2. Fase II: dura de 40 a 60 minutos, con intervalos entre cada contracción. A



Medida que avanza la fase, la intensidad y la frecuencia también aumentan gradualmente.

3. La fase III: dura de 4 a 6 minutos. Incluye contracciones intensas y regulares durante un período corto. Debido a estas ondas todo el material sin digerir es arrastrado fuera del estómago hacia el intestino delgado.

4. Fase IV dura de 0 a 5 minutos y se produce entre las fases III y I, de 2 ciclos consecutivos.

Después de la ingestión de una mezcla de alimentos, el patrón de contracciones cambia con relación al estado de ayuno. Esto también es conocido como patrón de la motilidad digestiva, y comprende continuas contracciones como en la fase II del estado de ayuno. Estas contracciones dan como resultado la reducción del tamaño de las partículas de alimentos (a menos de 1 mm), que son impulsados hacia el píloro en una forma de suspensión. Durante el estado de alimentación se disminuye la tasa de vaciamiento del contenido gástrico.

Estudios de determinación de las tasas de vaciamiento del contenido gástrico revelaron que las formas farmacéuticas orales de liberación controlada, son sometidas a dos complicaciones básicas: corto tiempo de residencia gástrica y el impredecible ritmo del vaciamiento gástrico.

Factores que afectan la Retención Gástrica

El tiempo de residencia gástrica (TRG) de una forma de dosificación oral se ve afectado por varios factores. Entre estos cabe mencionar:

- ❖ El tamaño de las partículas debe estar en el rango de 1 a 2 mm, para pasar a través de la válvula pilórica al intestino delgado. Aquellos comprimidos que presentan un tamaño pequeño abandonan el estómago durante el



proceso digestivo, mientras que los de gran tamaño son expulsados del estómago por las ondas contráctiles anulares que provocan movimientos peristálticos.

- ❖ El pH del estómago en ayuna es aproximadamente de 1,5 a 2.0 y con las comidas es de 2,0 a 6,0. Un gran volumen de agua administrado con una forma farmacéutica de dosificación oral aumenta el pH del contenido gástrico de 6.0 a 9.0. El estómago no tiene suficiente tiempo para producir ácido cuando el vaciamiento gástrico es rápido. Los medicamentos básicos, por lo tanto, generalmente tienen una mejor oportunidad de disolución con las comidas que en un estado de ayuno.
- ❖ La tasa de vaciamiento gástrico depende fundamentalmente de la viscosidad, volumen, y contenido calórico de las comidas. La densidad de las comidas ayuda a determinar el tiempo de vaciamiento gástrico. No hay ninguna diferencia si la comida tiene alto contenido de proteínas, grasas, o contenido en hidratos de carbono, siempre que el contenido calórico sea el mismo. Sin embargo, el aumento de la acidez y el valor calórico hace más lento el tiempo de vaciamiento gástrico.
- ❖ Los factores biológicos como la edad, índice de masa corporal (IMC), el sexo, los estados y enfermedades (enfermedades crónicas como la diabetes) influyen en el vaciamiento gástrico. En el caso de los adultos mayores, el vaciamiento gástrico es más lento. Generalmente las mujeres tienen tasas de velocidad de dicho vaciamiento más lentas que la de los hombres. El estrés lo aumenta, mientras que la depresión frena estas tasas.



- ❖ El volumen del estómago en descanso es de 25 a 50 ml. El volumen de líquidos administrados afecta el tiempo del vaciamiento gástrico. Cuando el volumen es grande, el vaciamiento es más rápido. Los líquidos a temperatura corporal que son ingeridos promueven un vaciamiento estomacal más rápido que los líquidos que se toman más cálidos o fríos.

Debido a los múltiples factores que afectan la residencia gástrica de las tabletas: los sistemas flotantes tienen menos probabilidades de ser expulsados del estómago en comparación con los no flotantes, dado que estos últimos luego de ser administrados se ubican generalmente en la región antro pilórica (porción proximal al duodeno) y son expulsados por movimientos peristálticos. A diferencia de estos, los sistemas flotantes debido a su baja densidad (menor de 1) flotan y se localizan lejos de la región gastroduodenal y son protegidos de las ondas peristálticas de la fase digestiva.

SISTEMAS FLOTANTES:

Los sistemas flotantes son valiosos en el caso de fármacos inestables en la región intestinal o del colon, también para aquellos cuya solubilidad es baja con valores de pH elevados. El verdadero problema para el desarrollo de un sistema flotante no consiste sólo en mantener la administración de fármaco, sino en prolongar la presencia de las formas de dosificación en el estómago o en la parte superior del intestino delgado, hasta conseguir la liberación de todo el fármaco en el período de tiempo deseado.

El control de la presencia del sistema de administración de fármacos en la parte superior del tracto gastrointestinal, se puede conseguir mediante diversos sistemas de administración de fármacos, como sistemas flotantes intra - gástricos, sistemas de dilatación y expansión, sistemas bioadhesivos, sistemas de forma



modificada, sistemas de alta densidad, sistemas de vaciado gástrico retardado y sistemas superporosos de baja densidad. Los factores que afectan al vaciado gástrico de una forma de dosificación oral incluyen la densidad, el tamaño y la forma del dispositivo, la ingesta concomitante de alimentos y fármacos como anticolinérgicos, opiáceos y procinéticos. Se sabe que factores como el género, la postura, la edad, el índice de masa corporal y enfermedades como la diabetes y la enfermedad de Crohn también influyen en la retención gástrica de los sistemas.

Estos sistemas se basan en el uso de hidrocoloides a alta concentración en comprimidos matriciales hidrófilos, o como diluyentes en cápsulas duras de gelatina, conduciendo a la formación, en el medio gástrico, de un gel en la periferia del sistema que permite que flote en el estómago debido a su baja densidad con relación al fluido gástrico. Entre los polímeros utilizados se encuentran los derivados celulósicos, chitosán y alginatos. Para que la retención gástrica sea efectiva se requiere que en el medio gástrico esté siempre presente agua en gran cantidad. Para aumentar la flotabilidad de la forma farmacéutica, se incorpora a la formulación un agente formador de anhídrido carbónico por reacción con el medio ácido del estómago. Las burbujas de gas quedan atrapadas en el gel que se va formando alrededor del sistema, aumentando así su capacidad de flotación en el estómago.

Sistemas Gastrorretentivos: Flotantes

Matrices hinchables

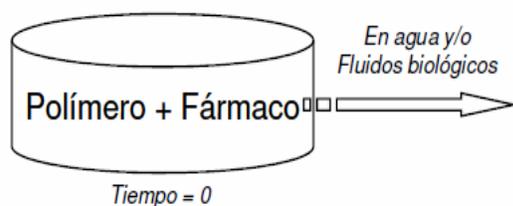
Hidrocoloides

Al hincharse la densidad del sistema disminuye.

$D < 1 = \text{flota}$



MECANISMO DE LIBERACIÓN DE LOS SISTEMAS FLOTANTES



- Se forma un gradiente de concentración en la interface (matriz-solvente).



- Interacción entre el agua y grupos hidrofílicos del polímero matricial.



- Acción plastificante del agua disminuyendo la Tg del polímero.



- Se crean espacios que facilitan el mojado y disolución del fármaco.

Fuente: Jimenez-Kairuz, Álvaro. *Formas Farmacéuticas de liberación modificada (FFLM) para la vía oral. Curso de actualización profesional: "Tendencias Tecnológicas en el diseño de Formas Farmacéuticas"*.



CLASIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS FLOTANTES

Se clasifican en función de 2 variables: sistemas efervescentes y no efervescentes.

Sistemas Flotantes Efervescentes

Estos son los tipos de sistemas de matriz preparada con la ayuda de polímeros como metilcelulosa, sustancias efervescentes y diversos compuestos; por ejemplo, Bicarbonato de sodio, ácido tartárico y ácido cítrico. Estos sistemas se formulan de forma que al entrar en contacto con el ácido gástrico, el Dióxido de Carbono (CO₂) es liberado y es atrapado en los hidrocoloides que se hinchan, lo que proporciona flotabilidad a la formas de dosificación.

Los sistemas de suministro flotantes pueden ser del tipo efervescente, los cuales constan de una matriz polimérica que contiene componentes efervescentes como el Bicarbonato de sodio (BS). Las matrices se fabrican de manera tal que al llegar al estómago se libera dióxido de carbono, debido a la acidez del contenido gástrico, el cual queda atrapado en el hidrocoloide gelificado. Esto produce un movimiento ascendente de la forma de dosificación que le mantiene flotando.

Los componentes que generan el dióxido de carbono se mezclan íntimamente con los demás componentes para formar una tableta homogénea.

Los polímeros hidrofílicos son actualmente uno de los medios más utilizados para el control de la liberación de los fármacos, en la formulación de formas farmacéuticas orales. La Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es un polímero que se usa frecuentemente en la formulación de formas farmacéuticas de liberación prolongada (PM = 89,000). El mecanismo por el cual retarda la liberación del



fármaco incluye su característica para formar rápidamente una capa de gel en la periferia de matrices expuestas a fluidos acuosos.

El fármaco se libera desde la matriz principalmente por difusión a través de poros llenos de agua. Consecuentemente, la velocidad de liberación se asocia a la porosidad y tortuosidad de la red de poros y canales de la matriz. La porosidad y la tortuosidad de una matriz hinchable se atribuyen, de manera primaria, a la capacidad de hinchamiento del polímero.

Sistemas Flotantes No Efervescentes

Son formas no efervescentes que forman un gel con celulosa, polisacáridos, y la matriz está formada por polímeros como el policarbonato, poliacrilato y poliestireno.

El método de formulación incluye mezclar el fármaco y el gel de formación de hidrocoloide. Después de la administración oral de dosis, esta forma se hincha en contacto con los fluidos gástricos y alcanza una densidad menor de 1. El aire atrapado dentro de la matriz hinchada favorece la flotabilidad de esta forma de dosificación. La forma hinchada así constituida como estructura de gel que actúa como un depósito y permite la liberación sostenida de fármacos a través de la masa gelatinosa.

APLICACIONES DE LOS SISTEMAS FLOTANTES.

Los sistemas flotantes ofrecen varias aplicaciones para los fármacos que tienen mala biodisponibilidad, debido a la poca absorción en la parte superior del tracto gastrointestinal:

- ❖ Conserva la forma de dosificación en el lugar de absorción y por lo tanto, aumenta la biodisponibilidad.



- ❖ Los Sistemas Flotantes también sirven como un excelente sistema de desarrollo de fármacos para la erradicación de *Helicobacter pylori*, que causa gastritis crónica y úlcera péptica.
- ❖ El tratamiento requiere de medicamentos de altas concentraciones, que se mantenga en el sitio de la infección que está dentro de la mucosa gástrica. En virtud de su capacidad de flotación estas formas de dosificación se pueden mantener en la región gástrica por un período prolongado hasta que el fármaco pueda ser digerido.
- ❖ Los sistemas flotantes prolongan el tiempo de residencia gástrica de este sistema lo que mantiene localizada una alta concentración del principio activo.

LOS SISTEMAS FLOTANTES SE ASOCIAN CON CIERTAS LIMITACIONES:

- ❖ Los medicamentos que irritan la mucosa, los que tienen múltiples sitios de absorción en el tracto gastrointestinal, y los que no son estables a pH gástrico no son candidatos adecuados para ser formulados como formas flotantes de dosificación.
- ❖ La flotación como un mecanismo de retención requiere la presencia de líquido en la que la forma de dosificación puede flotar en el contenido estomacal. Para superar esta limitación, los polímeros bioadhesivos pueden ser utilizados para cubrir la dosis a fin de que se adhiera a la mucosa gástrica, o puede administrarse con un vaso lleno de agua para favorecer la flotabilidad.



ERRADICACIÓN DE H. PYLORY

Las formulaciones orales de liberación controlada, pueden tener ciertas desventajas si es que los fármacos utilizados se absorben pobremente durante su paso a través del tracto gastrointestinal.

Esto ocurre particularmente, debido a sus propiedades fisicoquímicas y/o a que existen lugares de absorción más favorecidos. Tomando esto en consideración, algunos medicamentos no serían factibles de diseñarse como formulaciones de liberación controlada convencionales; a no ser que pudieran ser retenidos en alguna parte del tracto gastrointestinal que les fuera favorable para la absorción, por ejemplo en el estómago.

Las infecciones con *Helicobacter pylori* son una de las dos principales causas de la enfermedad conocida como úlcera péptica. Debido a esto, la erradicación de *H. pylori* se reconoce como un procedimiento adecuado, junto con otras terapias convencionales, para el tratamiento de esta enfermedad. La erradicación efectiva del *H. pylori* requiere de un suministro localizado del fármaco en el medio ambiente del estómago. Una terapia efectiva no sólo incluye la selección del fármaco correcto sino que también incluye una temporalidad, una frecuencia y una formulación adecuada del sistema de suministro de los fármacos.

La amoxicilina y el metronidazol, son fármacos efectivos en el tratamiento de infecciones de *H. pylori* en situaciones *in vitro*. Se ha considerado que la falla de estos agentes antimicrobianos en el tratamiento *in vivo* sería el resultado de una concentración bactericida sub-efectiva de los mismos en el sitio de la infección, después de una administración oral. Para superar algunas de las deficiencias del empleo de metronidazol, como un elemento de la terapia, se han propuesto como estrategias una tableta tipo matriz y un sistema gastro-retentivo de suministro del fármaco.



Los sistemas flotantes intragástricos se han utilizado en la tecnología farmacéutica para suministrar compuestos activos de manera sostenida y con una localización específica. Los aditivos con baja densidad como los ácidos grasos y los alcoholes grasos así como agentes que son capaces de generar gases podrían considerarse apropiados para este propósito.

Los sistemas flotantes parecen ser los que ofrecen una mayor seguridad clínica en comparación con otras alternativas. Los sistemas de suministro flotantes, de aplicación gástrica, serían capaces de prolongar el tiempo de retención en el estómago de la forma de dosificación y con ello mejorar la respuesta al tratamiento local con el fármaco.

Un esquema de tratamiento de 1 – 2 semanas para erradicación de *Helicobacter pylori* es efectivo para el manejo de la úlcera péptica asociada a *H. pylori*.

El tratamiento de la infección por *H. pylori* es más efectivo que la terapia antisecretoria sola en la prevención del sangrado recurrente de la úlcera péptica. Consecuentemente, todos los pacientes con úlcera péptica sangrante deberían examinarse para detección de *H. pylori* y la terapia de erradicación debería ser prescrita a los positivos.

Las estrategias basadas en la triple terapia empírica incluyendo un inhibidor de bomba de protones más claritromicina y amoxicilina o un nitroimidazol representa la opción más costo-efectiva en el tratamiento de la úlcera péptica tomando en cuenta, tasas de curación, recurrencias y sangrado.

En revisiones sistemáticas con estudios comparativos relacionados a la mejor eficacia entre las triples terapias para el tratamiento de la infección con *H. pylori*,



se concluye, que la terapia con inhibidores de bomba de protones con claritromicina-nitroimidazol es igual de efectiva que la terapia que incluye el inhibidor de bomba y claritromicina-amoxicilina para la erradicación de *H. pylori*, de tal manera que otras limitaciones individuales, el costo de la terapia o la preferencia por una segunda línea deberán de tomarse en cuenta a la hora de escoger la triple terapia más adecuada.

FÁRMACO - FICHA

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Nombre genérico: Metronidazol

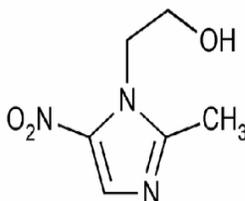
Nombre patentado: METROFLOATING:

Nombre químico: 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol-2-metil-5-nitroimidazol-1-etanol.

Peso molecular: 171.16

Fórmula química: $C_6H_9N_3O_3$

Fórmula estructural:





Propiedades físicas y químicas:

Breve descripción del principio activo

Polvo cristalino blanco amarillento claro, estable al aire, se oscurece al exponerlo a la luz.

Propiedades organolépticas

Color: blanco o ligeramente amarillento.

Olor: característico.

Sabor: amargo.

pKa: 2,6

pH: Solución acuosa al 1%: 7. Neutra.

Solubilidad: Solubilidad a 20°C (g/100ml): agua 1.0; etanol 0.5; éter, menos del 0.05; parcialmente soluble en DMF. Soluble en ácidos diluidos.

Punto de fusión: Entre 159°C y 163°C.

Coeficiente de partición: - 0.02

Propiedades farmacológicas:

Antiprotozoario, (trichomonas); antiamebiático; antibacterial.

El metronidazol es un antibiótico y antiparasitario del grupo de los nitroimidazoles. Inhibe la síntesis de ácido nucleico y es utilizado por los médicos para el tratamiento de las infecciones provocadas por protozoarios y bacterias anaeróbicas. El metronidazol es también indicado como preparación gel para el tratamiento de condiciones dermatológicas como el acné rosácea.



El metronidazol es un profármaco, convertido en los organismos anaeróbicos por las enzimas redox piruvato-ferredoxina oxidoreductasa. El grupo nitrilo del metronidazol es reducido químicamente por la ferredoxina - o por un mecanismo análogo - y los productos de la reacción son los responsables de desestabilizar la estructura hélica del ADN, inhibiendo así la síntesis de ácidos nucleicos. El metronidazol es captado por bacterias anaeróbicas y protozoos sensibles por razón de la habilidad de estos microorganismos de reducir intracelularmente al metronidazol a su forma activa.

Es bactericida contra la mayoría de bacterias anaerobias Gram negativas y Gram positivas.

Es activo frente a bacterias anaerobias y con la mayoría de los bacteroides spp. (incluyendo *Bacteroides fragilis*), *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus* y *Peptostreptococcus*.

Es activo contra la Serpulina (*Treponema*).

Es activo contra los protozoarios como las amebas, como histolítica *Entamoeba* (principalmente contra los trofozoítos en lugar de las formas quísticas), especies de *Trichomonas*, *Balantidium coli*, *Giardia*.

Incompatibilidades:

Reacciona con agentes oxidantes



DISEÑO FACTORIAL

Descripción

El diseño factorial se utiliza para estudiar los efectos en una respuesta o salida de al menos dos variables o factores cuando éstos cambian de valor simultáneamente.

Si tenemos k factores y se elige variar cada uno a m_k niveles, el número de combinaciones experimentales es de $m_1 \cdot m_2 \cdot m_3 \cdot \dots \cdot m_k$

Generación de un Diseño Factorial

- Determinar el número de combinaciones experimentales de acuerdo a los k factores y a sus niveles.
- Tomar el total de combinaciones y dividirlo entre los niveles del 1er. Factor. El resultado es el número de veces que se debe repetir cada nivel (frecuencia de nivel para el factor 1).
- Tomar la frecuencia de nivel para el factor 1 y dividirlo entre el número de niveles del factor 2 (frecuencia de nivel para el factor 2).
- En general, tomar la frecuencia de nivel para el factor j y dividirlo entre el número de niveles del factor $j+1$ (donde $j=1,2,\dots,k-1$). Seguir así hasta llegar al k -ésimo factor.
- Construir el diseño repitiendo los bloques generados.
- Aleatorizar.

Ventajas y Desventajas

- Ventajas: Se pueden estimar interacciones y se pueden obtener efectos de un factor con varios niveles de los factores restantes. Guardan mucha información.
- Desventajas: Se pueden volver imprácticos si hay pocos recursos experimentales (incluyendo tiempo).



En un experimento factorial se analizan todas las posibles combinaciones de los niveles de los factores en cada réplica del experimento.

El efecto de un factor se define como el cambio en respuesta producido por un cambio en el nivel del factor. En algunos experimentos podemos encontrar que la diferencia en respuesta entre los niveles de un factor no es la misma en todos los niveles del otro factor. Cuando esto ocurre se dice que hay interacción entre los factores.

Un diseño factorial es necesario cuando pueden haber interacciones presentes para evitar conclusiones engañosas. Finalmente, los diseños factoriales permiten estimar los efectos de un factor a varios niveles de los otros factores, generando conclusiones válidas sobre un rango de condiciones experimentales.

OPTIMIZACIÓN DE VARIABLES USANDO DISEÑO FACTORIAL

En el presente estudio fue utilizado como diseño experimental, el diseño factorial completo aleatorizado 3^2 . En este diseño 2 factores fueron evaluados, cada uno en 3 niveles, y todos los ensayos experimentales fueron evaluados para 9 posibles combinaciones. Las proporciones del polímero (Hidroxipropilmetilcelulosa, X_1) y el agente formador de dióxido de carbono (bicarbonato sódico, X_2) fueron elegidos como variables independientes para el diseño factorial completo 3^2 , mientras que el lapso y tiempo de flotación fueron seleccionados como variables dependientes.

Se utilizó un modelo estadístico que incorpora términos polinomiales para evaluar las respuestas.

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2 + b_{11}X_1^2 + b_{22}X_2^2$$



Donde Y es la variable dependiente, b_0 es la media aritmética de las nueve formulaciones, y b_i (b_1 , b_2 , b_{12} , b_{11} y b_{22}) es el coeficiente calculado para el factor correspondiente X_i (X_1 , X_2 , X_1X_2 , X_{12} y X_{22}), lo cual representa el resultado promedio en el cambio de 1 factor a su valor alto o bajo a la vez. La interacción (X_1X_2) representa como cambia la respuesta cuando dos factores son simultáneamente cambiados. El término polinomial (X_1^2 y X_2^2) se incluye para investigar la no linealidad.

La optimización fue realizada utilizando el programa Design Expert™ Stat-ease Versión 6.0.6.



DISEÑO METODOLÓGICO:

TIPO DE ESTUDIO:

Es un estudio de desarrollo tecnológico, en el que se formuló un sistema flotante de Metronidazol de 150 mg como principio activo. Y se evaluaron el lapso de flotación y tiempo total de flotación, utilizando para ello el Diseño Experimental.

SELECCIÓN DEL MÉTODO:

Se utilizó el diseño factorial 3^k , con $K=2$. Donde 2 son los factores que fueron evaluados (Bicarbonato de sodio e Hidroxipropilmetilcelulosa), cada uno de éstos en 3 niveles (las 3 diferentes concentraciones utilizadas) y los ensayos experimentales fueron evaluados para 9 posibles combinaciones.

FACTORES Y NIVELES DE LAS 9 FORMULACIONES DEL SISTEMA FLOTANTE DE METRONIDAZOL.

Formulaciones	Composición en %			
	Metronidazol	HPMC	BS	CM
F ₁	42.86	52.57	4.57	-
F ₂	42.86	50.29	4.57	2.28
F ₃	42.86	52.57	5.71	-
F ₄	42.86	51.43	6.86	-
F ₅	42.86	51.43	4.57	1.14
F ₆	42.86	51.43	5.71	-
F ₇	42.86	50.29	6.86	-
F ₈	42.86	52.57	6.86	-
F ₉	42.86	50.29	5.71	1.14

HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa.
CM: Celulosa Microcristalina.

BS: Bicarbonato Sódico.



VARIABLES:

Las variables que tomamos en cuenta para la realización de este estudio son:

- Uniformidad de contenido
- Lapso de Flotación
- Tiempo total de Flotación

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLES	CONCEPTO	INDICADOR	VALOR
Uniformidad de peso	Es el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos, el cual debe de ajustarse a los límites de tolerancia según la farmacopea.	Media, Desviación estándar.	350 mg \pm 5%
Lapso de flotación	Es el intervalo de tiempo que transcurre desde que la tableta es sumergida hasta que esta emerge a la superficie.	Tiempo en minutos. Media, desviación estándar.	\leq 5 minutos
Tiempo total de flotación	Es el tiempo en que los comprimidos se mantienen flotando constantemente en la superficie.	Tiempo en horas. Media, desviación estándar.	t > 6 horas



PLAN DE ANÁLISIS:

La optimización de los resultados fue realizada mediante análisis de varianza (ANOVA) utilizando el programa Design Expert™ Stat-ease Versión 6.0.6.

Las tablas y gráficos fueron realizados utilizando el programa de Microsoft Excel.

MÉTODO DE REALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS PARA LAS 9 FORMULACIONES:

Uniformidad de peso: Se pesaron 10 tabletas al azar, las cuales deberían de encontrarse dentro de los límites de tolerancia 332.5 – 367.5 mg.

Lapso de Flotación: Se agregaron tres tabletas (una por una) en un beacker con 50mL de HCl 0.1N, y se midió el tiempo desde que estas entran en contacto con dicho ácido hasta que emergen a la superficie.

Tiempo Total de Flotación: Consistió en medir el tiempo en que las tabletas se mantuvieron flotando en la superficie hasta que cayeron al fondo del beacker.

Para los tres ensayos realizados se determinó media y desviación estándar

FÓRMULA:

COMPONENTES	FUNCIÓN
Metronidazol	Principio activo
Hidroxiopropilmetilcelulosa	Polímero de baja densidad
Bicarbonato sódico	Agente formador de gas
Celulosa micro cristalina	Material de relleno



MÉTODO DE ELABORACIÓN:

El método utilizado en la preparación del Sistema Flotante de Metronidazol fue el método de Compresión Directa.

1. Pesar las cantidades correspondientes de principio activo y excipientes.
2. Mezclar el principio activo con Hidroxipropilmetilcelulosa y bicarbonato sódico por 10 minutos. Hacerlo manualmente en una bolsa plástica.
3. Agregar Celulosa microcristalina (material de relleno) si es necesario, y mezclar por 5 minutos más.
4. Secar durante 5 minutos en el horno de 35 a 40° C.
5. Tamizar.
6. Comprimir usando un punzón de 10 mm de diámetro en la Tableteadora excéntrica Marca: STOCKES a un peso de 350 mg.
7. Almacenar en frascos plásticos color ámbar.



MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIAL

- Beacker de 50 y 250 ml
- Espátula
- Mortero y pilón
- Vidrio de reloj
- Mezclador (bolsa de 2 y 10 libras)
- Tamiz N° 0.4 mm.
- Frasco plástico color ámbar 120 ml Pana plástica.
- Vernier
 - Long 5"
 - Made in Germany



EQUIPO

➤ Tableteadora

- Marca: STOCKES
- Modelo: FKJ5965
- Serie: 554RBD
- Voltaje: 110 V
- Ubicación:
Departamento de
Tecnología
Farmacéutica tercer
 piso. Campus Medico.
- Utilización: Compresión
de polvos.
- Requerimiento: Energía
eléctrica.

➤ Horno

- Marca: LAB-LINE
Instrument , INC
- Modelo: Heet CAB
- Serie: 3523
- Voltaje: 120 V
- Ubicación:
Departamento de
Tecnología-
Farmacéutica tercer
 piso. Campus Medico.
- Utilización: Para secar
polvos.
- Requerimiento: Energía
eléctrica.



➤ Balanza analítica

- Marca: OHAUS
- Modelo: 5457
- Serie: 554RBD

➤ Durómetro

- Marca: ERWERKA 6M BH
- Modelo: TB-24
- Serie: 63757
- Voltaje: 110 V
- Ciclaje: 60 Hz
- Ubicación: Área de sólidos del Laboratorio Mauricio Díaz Muller.
- Utilización: Determinación de la resistencia de las tabletas.
- Fabricación: Plástico duro transparente.
- Requerimiento: Energía eléctrica.

REACTIVOS

- Metronidazol
- Hidroxipropilmetilcelulosa
- Bicarbonato sódico
- Celulosa microcristalina.
- HCl 0.1N



RESULTADOS

Mediante el análisis de varianza de los datos se determinó que:

VARIABLE	FACTORES QUE INFLUYEN		
	HPMC (X ₁)	BS (X ₂)	HPMC * BS (X ₁ *X ₂)
Lapso de Flotación		X	X
Tiempo Total de Flotación		X	X

HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa

BS: Bicarbonato de sodio

Composición y Ensayos de las 9 Formulaciones

FORMULACIONES	COMPOSICIÓN EN %				L _F (Min)	TT _F (Hrs)
	METRONIDAZOL	HPMC	BS	CM		
F ₁	42.86	52.57	4.57	-	0.02	21.77
F₂	42.86	50.29	4.57	2.28	0.02	21.95
F ₃	42.86	52.57	5.71	-	0.8	22.66
F ₄	42.86	51.43	6.86	-	0.02	19.58
F ₅	42.86	51.43	4.57	1.14	0.02	20.92
F ₆	42.86	51.43	5.71	-	0.04	21
F ₇	42.86	50.29	6.86	-	0.02	19.21
F ₈	42.86	52.57	6.86	-	0.07	10.67
F ₉	42.86	50.29	5.71	1.14	0.13	13.81

HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa
de Sodio

BS: Bicarbonato

L_F: Lapso de Flotación
de Flotación

TT_F: Tiempo Total

CM: Celulosa microcristalina



FÓRMULA SELECCIONADA: FORMULACIÓN F2

COMPOSICIÓN	CONCENTRACIONES	
	Mg	%
Metronidazol	150	42.86
HPMC	176	50.29
Bicarbonato Sódico	16	4.57
Celulosa microcristalina	8	2.28
Total	350	100

ENSAYOS DEL TRIPLICADO DE F₂

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Uniformidad de peso	350 mg \pm 5%	Cumple
Lapso de Flotación	\leq 5 minutos	Cumple
Tiempo Total de Flotación	t > 6 horas	Cumple



Gráfico N° 1

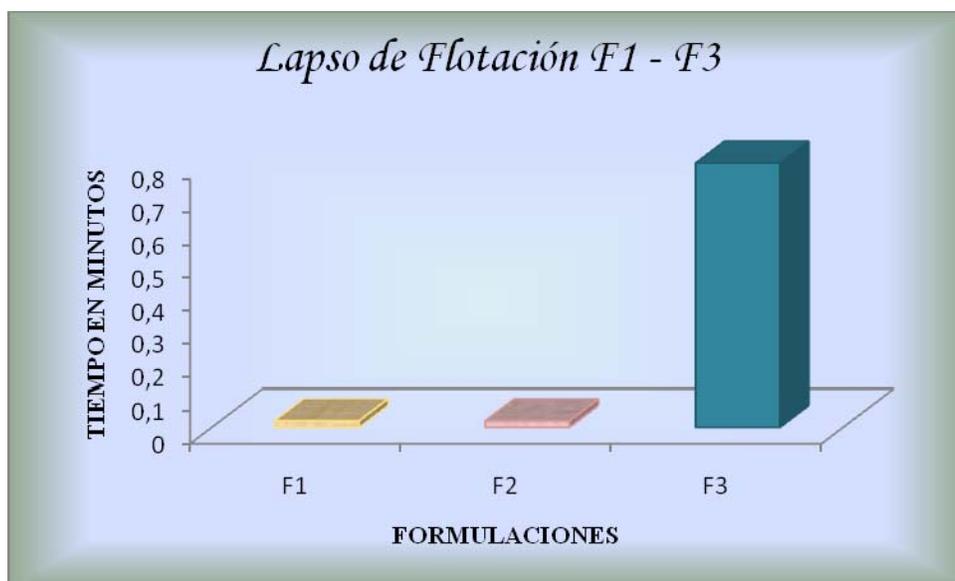


Gráfico N° 2

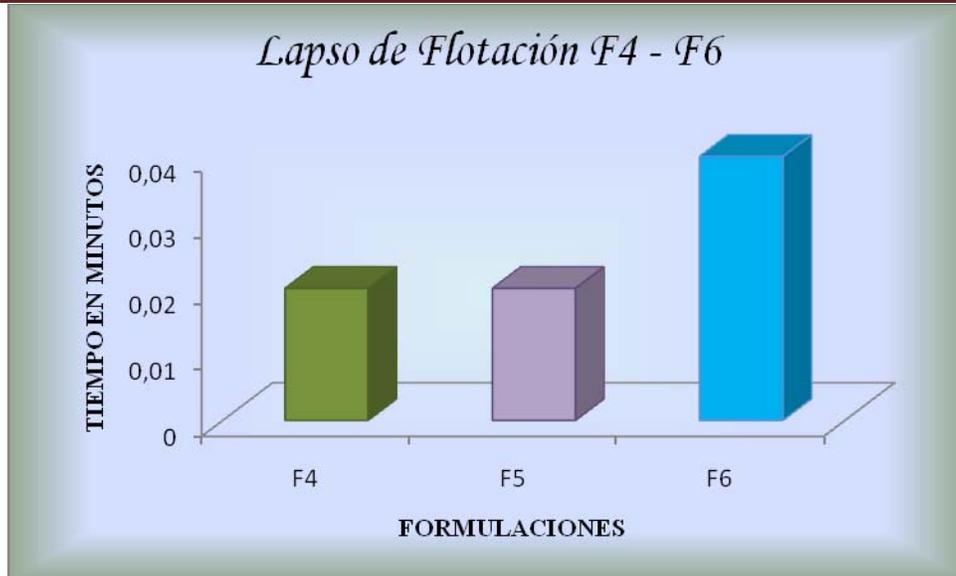


Gráfico N° 3

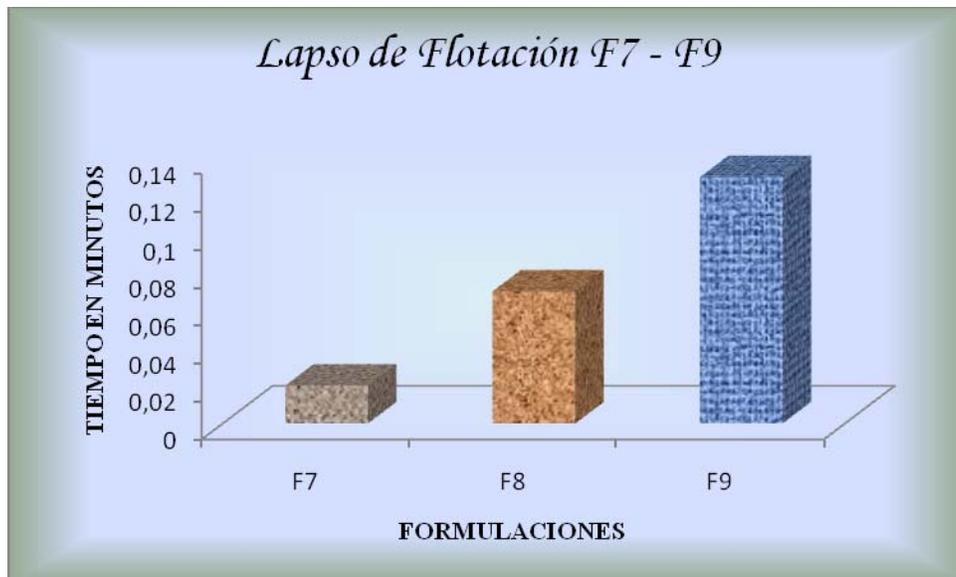


Gráfico N° 4



Gráfico N° 5

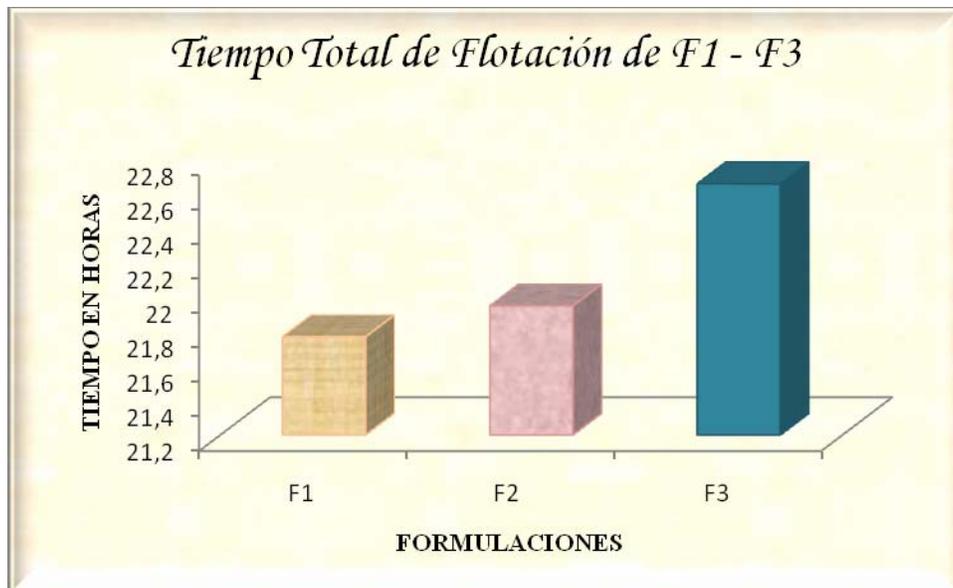


Gráfico N° 6

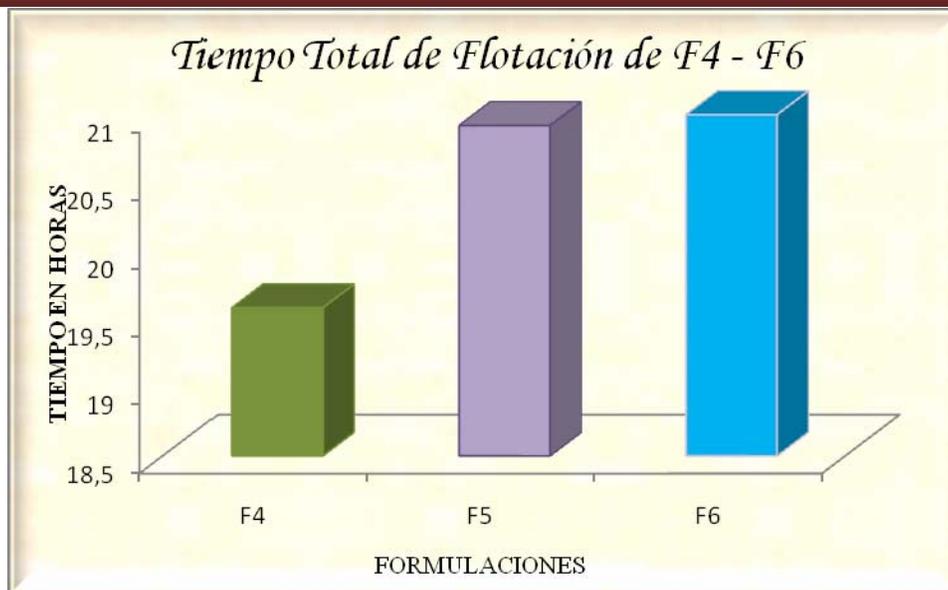


Gráfico N° 7

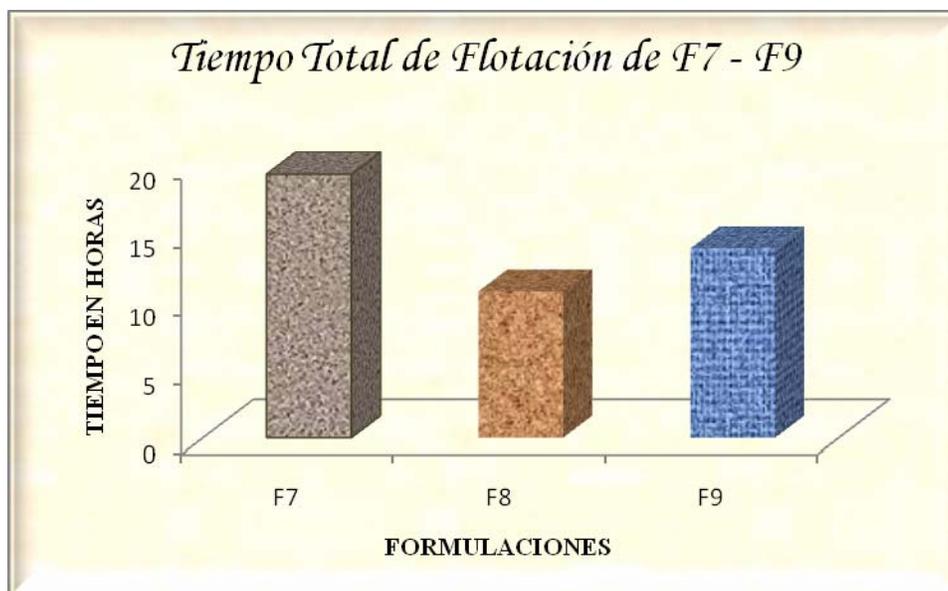


Gráfico N° 8



Gráfico N° 9

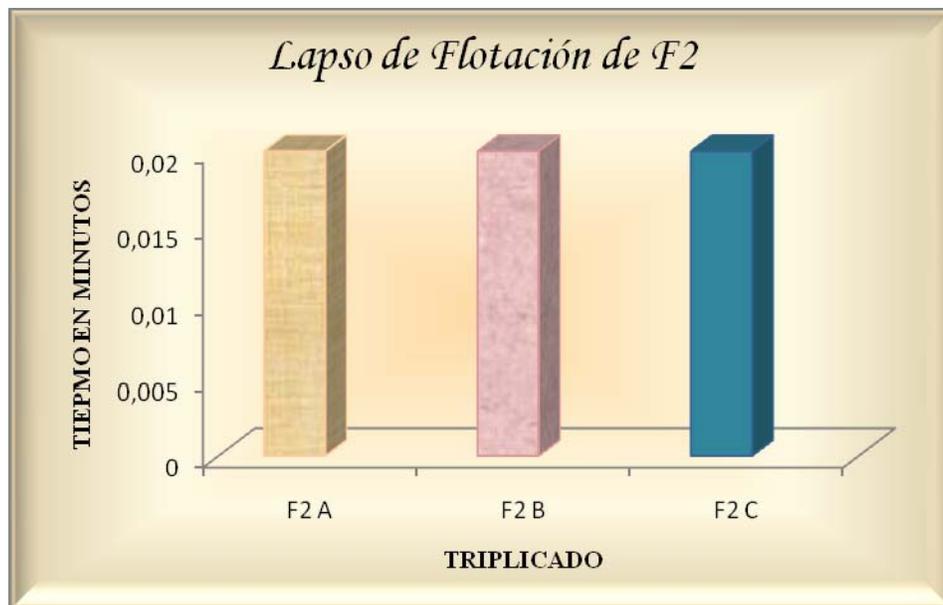
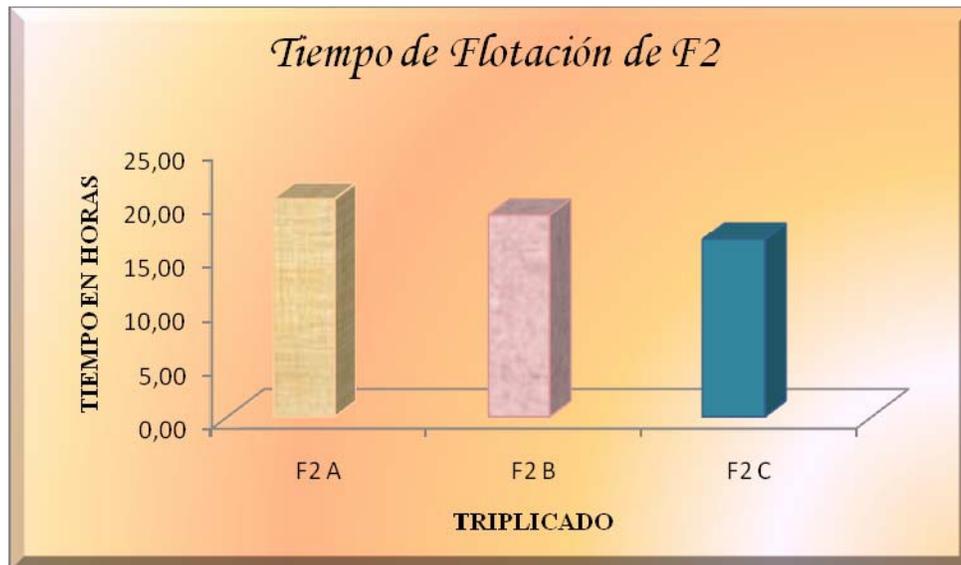




Gráfico N° 10



ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

De acuerdo al diseño factorial 3^2 utilizado, para el cual se elaboró 9 formulaciones, evaluadas en cada una de ellas dos factores: el Hidroxipropilmetilcelulosa y el Bicarbonato de sodio, donde a la vez estos últimos fueron utilizados, a 3 concentraciones diferentes, con la finalidad de analizar su influencia en las variables dependientes que son el Lapso y el Tiempo Total de Flotación, y de acuerdo a los datos obtenidos en el programa, cuyos resultados fueron presentados e interpretados, se realizó el siguiente análisis:

Lapso de Flotación:

Con respecto a este factor la formulación que presentó mejores resultados fue la F₂, en la cual se emplearon las concentraciones mínimas del polímero (Hidroxipropilmetilcelulosa) y del agente formador de gas (Bicarbonato de sodio) esta formulación presentó un Lapso de Flotación de 0.02 minutos, aunque otras



formulaciones también presentaron este Lapso de Flotación; se eligió esta porque fue la que presentó un mejor promedio y una baja desviación estándar.

En el Lapso de Flotación se observó una influencia a una vía, la del Bicarbonato de sodio; a dos vías, de Hidroxipropilmetilcelulosa con Bicarbonato de sodio. En cuanto a esto podemos decir que el Bicarbonato de sodio como factor es determinante en dicha variable dependiente dado que es el agente formador de gas; también es significativa la interacción de Hidroxipropilmetilcelulosa y Bicarbonato de sodio dado que además de la presencia del agente formador de gas, el polímero desempeña la función de matriz que crea un medio disponible para el contener el CO₂ formado, dando lugar a la flotación de la tableta. Se observó también que los niveles o concentraciones que influyeron significativamente en cuanto a esta variable, fueron aquellas formulaciones con

menores concentraciones de Bicarbonato de sodio las que presentaron resultados más óptimos, como se observa con las formulaciones F₁, F₂ y F₅ donde los valores del Lapso de Flotación fueron de 0.02 a 0.03 minutos, siendo estos los mínimos.

Tiempo Total de Flotación:

En esta variable dependiente se ve una influencia a una vía, la del Bicarbonato de sodio; a dos vías, de Hidroxipropilmetilcelulosa con Bicarbonato de sodio. Tomando en cuenta esto la formulación que presenta mejores resultados fue la F₃, y en segundo lugar la F₂ con 21.95 horas; se eligió esta última formulación dado que la desviación estándar fue menor que la de F₃.

En resumen los factores evaluados (Hidroxipropilmetilcelulosa y Bicarbonato de sodio) influyen en las variables dependientes como son Lapso y Tiempo Total de Flotación, se observa una influencia significativa a una vía, la del Bicarbonato de



sodio y a dos vías, la de Bicarbonato de sodio e Hidroxipropilmetilcelulosa. Además es importante resaltar que aquellas formulaciones que presentan mejores resultados son las que poseen las concentraciones más bajas de Hidroxipropilmetilcelulosa y Bicarbonato de sodio.

El triplicado que se realizó fue de la F₂, porque presentó los mejores resultados. Esto se llevó a cabo con la finalidad de comprobar si los datos eran reproducibles. Se observó que en cuanto al Lapso de Flotación los valores promedio fueron iguales, con respecto a la desviación estándar hay mínimas diferencias y los resultados oscilan en 0.02 minutos correspondiendo con la formulación piloto de F₂.

CONCLUSIONES

Se elaboraron Sistemas Flotantes de Metronidazol de 150 mg de principio activo con un peso de 350 mg, para un total de 9 lotes más el triplicado. Las tabletas fueron elaboradas mediante el método de compresión directa.

Para la optimización de la formulación de este sistema flotante se utilizó el programa Design Expert™ Stat-ease Versión 6.0.6. empleándose el Diseño Factorial 3², con 2 factores cada uno a 3 niveles y 9 posibles combinaciones.

Hubieron dos formulaciones que se encontraban dentro de los parámetros establecidos en nuestro estudio: F₂ y F₃, pero la formulación escogida fue F₂ ya

Formulación y Optimización de Sistemas Flotantes de Metronidazol, mediante el Diseño de Experimentos



que presentó un Lapso de Flotación mínimo y un buen Tiempo Total de Flotación, con valores promedio y desviación estándar menores.

Las altas concentraciones de Bicarbonato de sodio influyeron negativamente en las 2 variables dependientes, porque propicia la porosidad de la matriz de Hidroxipropilmetilcelulosa lo que ocasiona el escape de dióxido de carbono de las tabletas.

Mediante la realización del triplicado se pudo comprobar que hay reproducibilidad en los resultados obtenidos.

RECOMENDACIONES

- ✚ Tener cuidado con las condiciones ambientales, dado que el Metronidazol es higroscópico y esto influye en el proceso de compresión.
- ✚ Tomando en cuenta que el principio activo es amargo, recomendamos la adición de saborizante.



-
- ✚ Realizarles ensayos de disolución a las tabletas, para obtener el perfil de liberación del principio activo.

 - ✚ Tomando en cuenta que el principio activo es sensible a la luz es importante las buenas condiciones de almacenamiento de las tabletas.

BIBLIOGRAFÍA

Libros:

1. Flórez, Jesús. Director. Armijo, Juan Antonio; Mediavilla, África. Directores asociados. Farmacología humana. 4º Edición. Barcelona. Editorial Masson. 2003.

Manuales de información científica:

2. United States. Pharmacopeia convention. USP 30. USP –NF. Pharmacopeia the standard of Quality. The National Formulary. 25 Print Edition. Volumen III. United States. 2007. Pages 2653-2654.
3. Ainley Wade and Paul J. Weller. Editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Second Edition London. PhP Pharmaceutical press. 1994. Pág. 123-124; 229-231.



4. Rowe, Raymond C.; Sheskey, Paul J; Owen, Sian C. Editors. Handbook of pharmaceutical excipients. Fifth edition. London. PhP Pharmaceutical press. 2006. Pág. 665-668.
5. Badavari, Susan. Editor. O'Neil, Maryadele J; Smith, Ann. Associate editors. Index Merck: an Encyclopaedia of Chemicals, drugs and biologicals. 12 Edition. USA. Published by Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., INC. 1996. Page 1051.
6. Sweetman, Sean C. Editor. Blake, Paul. S. Senior assistant editor. Martindale. The complete drug reference. Thirty fifth edition. Volumen I. London. PhP Pharmaceutical press. 2007. Págs. 753-757.
7. Secretaria de salud. Comisión permanente de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9 Edición. Volumen I. México. 2008. Pág 1135.

Artículos de revistas científicas en internet:

8. Shweta, Arora; Javed, Ali; Alka, Ahuja Roop, K. Khar and Sanjula, Baboota. Floating Drug Delivery Systems: a Review. (artículo en internet) .Published: October 19, 2005. (consultado : 18 de mayo del año 2009.) Disponible en : www.aapspharmacitech.org
9. Cedillo Ramírez, Erika; Hernández León, Alejandra; Villafuerte Robles, Leopoldo. Efecto del bicarbonato de sodio sobre la flotación y la liberación controlada de metronidazol desde matrices de Methocel K4M y Carbopol 971P NF. Revista mexicana de Ciencias Farmacéuticas (revista en internet). Año 2007. (consultado: 3 de Junio del año 2009) Volumen 38, numero 002. Págs.33-41. Disponible en: www.redalyc.uaemex.mx
10. Shivakukumar, HN; Desai, BG; Patel, M. Optimización del sistema gastrorretentivo para la administración oral controlada de cinarizina mediante la metodología de superficie respuesta. Revista mexicana de



Ciencias Farmacéuticas. (revista en internet). Año 2007 (consultado: 3 de Junio del año 2009) Pags.55-81. Disponible en: www.redalyc.uaemex.mx

11. Patel, Dasharad M.; Patel M, Natavarlal; Patel F. Viral; Bhatt A, Darshini and Shri, B. M. Floating granules of ranitidine hydrochloride- gelicire 43/01: Formulation optimization using factorial desing. (articulo en internet). Published: April 13, 2007. (consultado 18 de mayo del año 20009.) Disponible en : www.aapspharmacitech.org
12. Suñe Negre, José María. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Documento de formación continuada para farmacéuticos de hospital. (artículo en internet). (consultado: 20 de mayo del año 20009.) . Pps. 28-65. Disponible en: [sunyenegre.pdf](#)
13. Jimenez-Kairuz, Álvaro. Formas Farmacéuticas de liberación modificada (FFLM) para la vía oral. Curso de actualización profesional: "Tendencias Tecnológicas en el diseño de Formas Farmacéuticas". (articulo en internet). Publicado: Junio 2009. (consultado: 26 de Febrero del año 2010). Págs.1-85. Disponible en: [sistemas matriciales.pdf](#)
14. Piñol Jiménez, Dr. Felipe N.; Paniagua Estévez, Manuel. Mediadores bacterianos de la inflamación en la gastritis crónica por *Helicobacter pylori*. Publicado el 14 de Enero del año 1999. (Consultado el 27 de Enero del año 2010).

Páginas de internet:

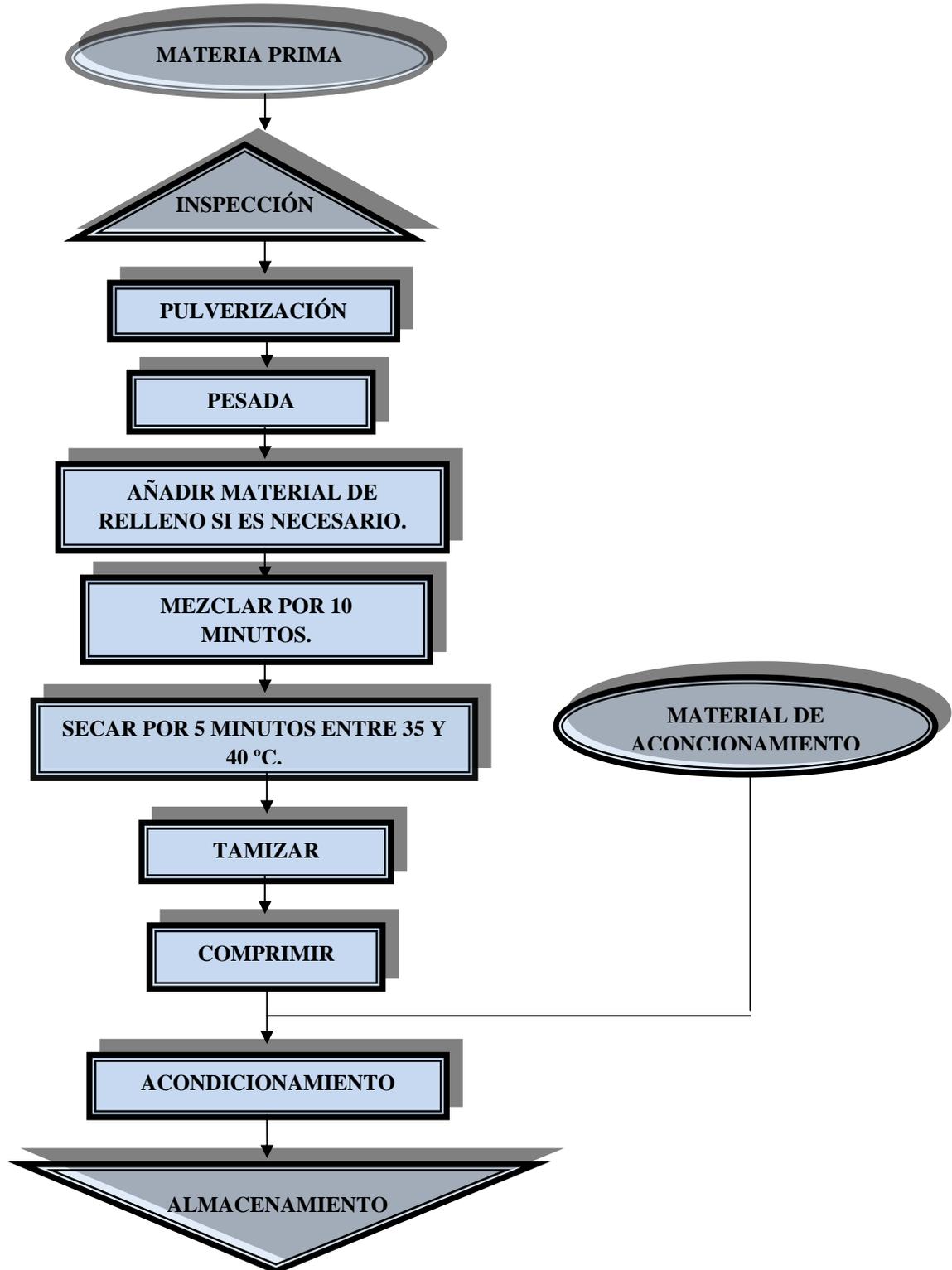
15. Imágenes del estómago.
<http://personales.ya.com/casimirojesus/imagenes/miniaturas/estomago.jpg>.
(Consultado: 25 de Enero del año 2010).
16. Generalidades del Metronidazol. <http://www.vademecum.es/> (Consultado: 20 de Mayo del año 2009)



ANEXOS



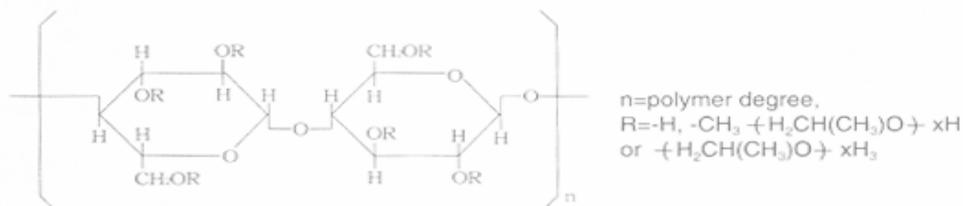
FLUJOGRAMA DE PROCESO: COMPRESIÓN DIRECTA





FICHAS

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA (HPMC)



Descripción: Polvo granulado o fibroso, de color blanco-crema o blanco, inodoro e insípido.

Solubilidad: soluble en agua fría, formando una solución coloidal viscosa, prácticamente insoluble en cloroformo, etanol (95%), y éter; pero soluble en mezclas de etanol y diclorometano, y mezclas de metanol y diclorometano.

A determinados grados de HPMC las soluciones acuosas de acetona y mezclas de diclorometano y propano 2-ol, y otros solventes orgánicos son solubles.

Usos: ampliamente usada en preparaciones farmacéuticas orales y tópicas. En los productos orales, se utiliza principalmente en tabletas para el recubrimiento de matrices, como aglutinante en cualquier proceso de compresión, se puede utilizar para producir tabletas de liberación prolongada. Los altos grados de viscosidad pueden emplearse para retardar la liberación de aquellos fármacos solubles en agua de una matriz.

Comparada con la metilcelulosa produce soluciones de mayor claridad con menos fibras presentes indispersables, y es por eso que se prefiere en formulaciones de uso oftálmico.

Categoría Funcional: Agente aglutinante (%), Agente de recubrimiento (%); agente estabilizador; agente para aumentar la viscosidad, agente formador de película

Propiedades Físico-Químicas: pH = 5,5 – 8.0 por un 1% P/P solución acuosa. Densidad (tapped): 0,50 – 0.70 g/cm³. Punto de fusión: presenta una coloración marrón de 190 – 200 °C, temperatura de transición vítrea 170 – 180 °C.

Incompatibilidad: con agentes oxidantes, en presencia de sales y compuestos orgánicos iónicos puede formar precipitados insolubles.

Bibliografía: *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Ainley Wade and Paul J. Weller Ed 2^a Ed 1994 Pág. 229 - 231*



BICARBONATO DE SODIO

NaHCO₃

Descripción: Se presenta como un polvo inodoro, blanco, cristalino, sabor ligeramente alcalino.

Solubilidad: Prácticamente insoluble en Etanol (95%), prácticamente insoluble en éter, 1 en 11 de agua, 1 en 4 a 100°C (a), 1 en 10 a 258 °C y 1 en 12 a 188 °C.

(a): Tenga en cuenta que en agua caliente el Bicarbonato de sodio se convierte en carbonato.

Usos: Generalmente en productos farmacéuticos como una fuente de CO₂ en comprimidos y gránulos efervescentes. También para producir o mantener un pH alcalino en una preparación. En tabletas y gránulos efervescentes es generalmente formulado con ácido cítrico y / o tartárico, las combinaciones de ácido cítrico y tartárico con frecuencia se prefiere ya que por si solos presentan inconvenientes. El ácido cítrico por sí solo produce una mezcla pegajosa que es difícil de ser granulado y el ácido tartárico ocasiona que los gránulos pierdan firmeza. Cuando las pastillas o gránulos entran en contacto con el agua, ocurre una reacción química, el CO₂ se desprende y se desintegra el producto. Los comprimidos se pueden preparar con Bicarbonato de sodio solo ya que el ácido del jugo gástrico es suficiente para causar la efervescencia y la desintegración. El Bicarbonato de sodio es también utilizado en las formulaciones de tabletas para amortiguar las moléculas de drogas que son ácidos débiles, aumentando así la velocidad de disolución de tabletas y reducir la irritación gástrica.

Categoría Funcional: Buffer en comprimidos (10-40%), Comprimidos efervescentes (25-50%), en la preparación de inyección isotónica / de perfusión (1.39%).

Propiedades Físico-Químicas: pH= 8,3 para una solución acuosa a 258 °C recién preparada 0,1 M, aumenta la alcalinidad en pie, agitación, o la calefacción. *Densidad (a granel):* 0,869g/cm³, (tapping): 1,369 g/cm³, (true): 2,173 g/cm³; *Depresión del punto de congelación:* 0.3818 °C (1% w / v) *Punto de fusión:* 2708 °C (con descomposición).

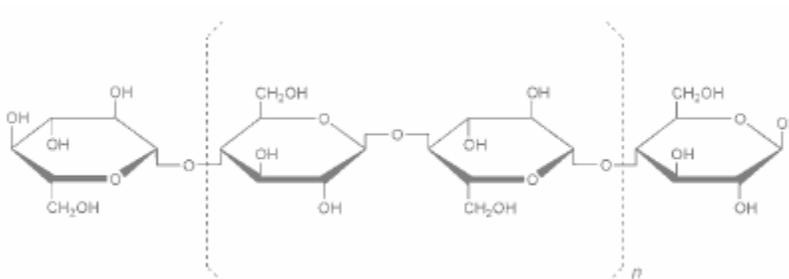
Incompatibilidad: Reacciona con los ácidos, sales ácidas, y muchos sales de alcaloides, con la producción de dióxido de carbono. Este puede intensificar el oscurecimiento de salicilatos. En las mezclas de líquido que contiene subnitrito bismuto, el bicarbonato sódico reacciona con el ácido formado por la hidrólisis de la sal de bismuto.

La solución de bicarbonato sódico es incompatible con las sustancias medicamentosas como Ciprofloxacina, Amiodarona, Nicardipino y Levofloxacino.

Bibliografía: Handbook of Pharmaceutical Excipients. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey and Siân C. Owen 5ª Ed 2006 Pág. 665-668



CELULOSA MICROCRISTALINA



Descripción: es un purificante, parcialmente despolimerizado de celulosa, presenta una coloración blanca, inodoro, sin sabor, cristalina; polvo compuesto de partículas porosas. Está disponible en diferentes tamaños de partículas y los grados de humedad que tienen distintas propiedades y aplicaciones.

Solubilidad: ligeramente soluble en solución de NaOH 5% P/P, prácticamente insoluble en agua, se diluye en ácidos y solventes orgánicos.

Usos: ampliamente usado como diluyente en tabletas orales y formulaciones de cápsulas donde se usa en ambos procesos de fabricación: compresión directa/ granulación por vía húmeda; también como lubricante y desintegrante.

Categoría Funcional: absorbente (20-90%), antiadherente en cápsulas y tabletas (5-20%), desintegrante de tabletas (2-10%).

Propiedades Físico-Químicas: Densidad (bulb): 0.32g/ml, densidad (tapped): 0.45g/ml
PM: 36000

Incompatibilidad: incompatible con agentes oxidantes fuertes.

Bibliografía: *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Ainley Wade and Paul J. Weller Ed 2ª Ed 1994 Pág. 123-124*



GLOSARIO

El siguiente texto proporciona definiciones y explicaciones de expresiones que pueden encontrarse en la presente monografía, pero que no están definidas en ella

Acné rosácea: Es un proceso inflamatorio que afecta sobre todo a la parte central de la cara.

Aleatorizar: Es el proceso, en estudios experimentales, por el cual los sujetos son asignados al azar a los grupos tratamiento y control.

Ameba: Es el parásito conocido como amebas, que produce la enfermedad conocida como amebiasis o disentería. Viven en aguas estancadas, charcos, lagunas y pozos de agua y debajo de las hojas en estado de descomposición.

Antiamebiático: Relativo a una medicación que trata las infecciones por amebas.

Antiprotozoario: Es un agente, por lo general un medicamento indicado para el tratamiento de parásitos protozoarios, que destruye estos microorganismos unicelulares o detiene su proliferación.

Biodisponibilidad: Grado de actividad o cantidad de un fármaco u otra sustancia administrada que está disponible para actuar en el tejido diana.

Bucodispersables: Se definen como comprimidos no recubiertos destinados a ser colocados en la boca, donde se dispersan rápidamente antes de ser tragados.

Diseño factorial: Se entiende como la realización de una serie de experimentos previamente diseñados donde varían los valores de las variables de entrada de un proceso o sistema.

Disuria: Se define como la micción dificultosa, dolorosa e incompleta de la orina. Es un síntoma muy molesto descrito por el paciente como ardor o dolor al inicio o al final de la micción.

Efecto terapéutico: Son efectos farmacológicos deseados o buscados que sirven para el tratamiento de las diferentes enfermedades.

Enfermedad de Crohn: Inflamación crónica del tracto gastrointestinal, puede afectar a cualquier parte del aparato digestivo desde la boca al ano, pero la localización más frecuente es en el ilion y el colon.



Experimento factorial: Se llaman Experimentos Factoriales a aquellos experimentos en los que se estudia simultáneamente dos o más factores, y donde los tratamientos se forman por la combinación de los diferentes niveles de cada uno de los factores.

Forma de liberación prolongada: Es una forma de liberación extendida que difiere de otras formas de liberación sostenida, puesto que en ella no se incluye una porción del principio activo que juegue un papel de una dosis inicial.

Formas farmacéuticas convencionales: Aquella que caracteriza a las formas tradicionales de dosificación, es decir, aquellas cuyo patrón de liberación no ha sido modificado a propósito para prolongarlo o para introducir un retardo en su inicio.

Hidrocoloides: Proteína o hidrato de carbono complejo (polisacárido) que tiene la capacidad de atrapar agua, provocando la formación de geles, o de espesar un producto licuado o líquido. Ejemplos: Hojas de gelatina de colas de pescado (proteínas), agar-agar (hidrato de carbono), pectina (hidrato de carbono), etc.

Iteración: Repetición de una secuencia de instrucciones o eventos, una iteración se produce una vez a través de las instrucciones del lazo.

Lapso de flotación: Es el intervalo de tiempo que transcurre desde que la tableta es sumergida hasta que esta emerge a la superficie.

Linealidad: La linealidad es una propiedad importante de los métodos utilizados para efectuar mediciones en un intervalo de concentraciones.

Motilidad: Facultad de moverse espontáneamente, el movimiento estomacal o intestinal se produce ante el estímulo de los alimentos.

Movimiento peristáltico: Son movimientos de contracción y relajación ondulatorios que realiza el esófago que causan el avance del bolo alimenticio hasta el estómago, para allí proseguir la digestión. Además del esófago los uréteres también realizan movimientos peristálticos gracias a unos músculos que los recubren.

Optimizar (un diseño factorial aplicado al campo de la tecnología farmacéutica): elegir la formulación que presente los mejores resultados de un grupo determinado de formulaciones experimentales.

Posología: Parte de la farmacología que trata de las dosis en que deben administrarse los medicamentos.



Pulsátil (Formas farmacéuticas de liberación pulsátil): Formas farmacéuticas de liberación modificadas para garantizar una liberación secuencial de la sustancia o sustancias activas. La liberación secuencial se consigue por una formulación particular y por un método de fabricación especial.

Sistema bioadhesivos: El término relativamente nuevo de bioadhesión describe la capacidad de ciertas macromoléculas, sintéticas o biológicas, de adherirse a los tejidos del organismo.

Sistemas flotantes: Trata de sistemas diseñados para retrasar el tránsito gastrointestinal del medicamento o aumentar el período de residencia gástrico del mismo, lo cual se logra mediante la flotación de la forma farmacéutica en el estómago.

Tiempo de latencia: Estado de un mecanismo orgánico entre el inicio del estímulo y el comienzo de la respuesta observable. Es un término general que se aplica a los órganos sensoriales (latencia perceptiva), la transmisión nerviosa (latencia sináptica), músculos, glándulas y cualquier tejido o función.

Tiempo total de flotación: Es el tiempo en que los comprimidos se mantuvieron flotando contantemente en la superficie.

Tortuosidad: Es el grado de vueltas o rodeos que presentan los canales del interior de una tableta.

Tratamiento profiláctico: tratamiento preventivo.

Úlcera péptica: Pérdida circunscrita de la mucosa del estómago o del duodeno o de cualquier otra parte del sistema GI expuesta a los jugos gástricos que contienen ácido y pepsina.

Uniformidad de peso: Es el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos, el cual debe de ajustarse a los límites de tolerancia según la farmacopea.

Uretritis: Trastorno inflamatorio de la uretra que se caracteriza por disuria, generalmente secundario a una infección de la vejiga o de los riñones.

Vaginitis: Inflamación de los tejidos vaginales.

Vernier: Es uno de los instrumentos mecánicos para medición lineal de exteriores, medición de interiores y de profundidades más ampliamente utilizados.



IMÁGENES TOMADAS DURANTE EL PROCESO DE PRODUCCIÓN



Fascos de las 9 formulaciones.

Las tabletas fueron almacenadas en fascos color ámbar para proteger al principio activo de la luz, por ser foto sensible.



Fascos del Triplicado de F₂



*Tabletas recién adicionadas en HCl
0.1N*



Triplicado de F2

Se puede observar que las Sistemas Flotantes de Metronidazol ya están llegando al final de su tiempo total de flotación.



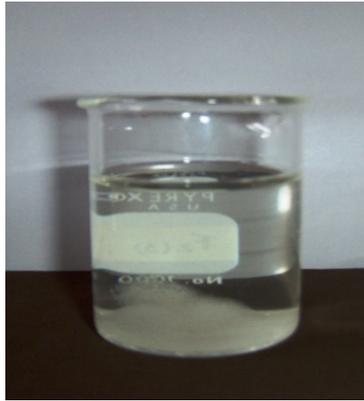
Triplicado de F2

En esta imagen se puede apreciar la apariencia que adquieren las tabletas una vez que se encuentran en HCl 0.1N



Triplicado de F2

Las tabletas no caen de una sola vez, sino que van cayendo poco a poco hasta tocar el fondo del beaker.



Triplicado de F2

Aquí las Tabletas ya han cumplido su tiempo total de flotación



Apariencia de las Tabletas

Apariencia de las Tabletas

Después de una hora de estar en HCl 0.1N, presentan una apariencia gelatinosa la cual es proporcionada por la matriz de Hidroxipronilmetilcelulosa.



Corte Transversal de las Tabletas

Corte Transversal de las Tabletas

Después de una hora de estar en HCl 0.1N se puede apreciar la capa gelatinosa que recubre las tabletas y por dentro el polvo aún intacto.



LAPSO DE FLOTACIÓN EN MINUTOS DE LAS 9 FORMULACIONES

Formulaciones	F ₁		F ₂		F ₃	
Ensayo 1	0,02		0,02		0,67	
Ensayo 2	0,02		0,02		0,37	
Ensayo 3	0,03		0,02		1,37	
Promedio de los ensayos	0,02		0,02		0,80	
DESV EST	0,01		0		0,51	
CONCENTRACIÓN %	HPMC:52.57	BS: 4.57	HPMC: 50.29	BS: 4.57	HPMC: 52.57	BS: 5.71

Formulaciones	F ₄		F ₅		F ₆	
Ensayo 1	0,02		0,02		0,02	
Ensayo 2	0,02		0,02		0,02	
Ensayo 3	0,02		0,02		0,08	
Promedio de los ensayos	0,02		0,02		0,04	
DESV EST	0		0		0,03	
CONCENTRACIÓN %	HPMC: 51.43	BS: 6.86	HPMC: 51.43	BS: 4.57	HPMC: 51.43	BS: 5.71

Formulaciones	F ₇		F ₈		F ₉	
Ensayo 1	0,02		0,07		0,35	
Ensayo 2	0,02		0,08		0,02	
Ensayo 3	0,02		0,07		0,02	
Promedio de los ensayos	0,02		0,07		0,13	
DESV EST	0		0,01		0,19	
CONCENTRACIÓN %	HPMC:50.29	BS: 6.86	HPMC: 52.57	BS: 6.86	HPMC: 50.29	BS: 5.71



TIEMPO TOTAL DE FLOTACION EN HORAS DE LAS 9 FORMULACIONES

Formulaciones	F ₁		F ₂		F ₃	
Ensayo 1	21,67		21,67		21,75	
Ensayo 2	21,77		22		23,07	
Ensayo 3	21,87		22,17		23,17	
Promedio de los ensayos	21,77		21,95		22,66	
DESV EST	0,10		0,25		0,79	
CONCENTRACIÓN %	HPMC:52.57	BS: 4.57	HPMC: 50.29	BS: 4.57	HPMC: 52.57	BS: 5.71

Formulaciones	F ₄		F ₅		F ₆	
Ensayo 1	19,5		20,48		20,5	
Ensayo 2	19,5		20,65		20,75	
Ensayo 3	19,75		21,636		21,75	
Promedio de los ensayos	19,58		20,92		21	
DESV EST	0,14		0,62		0,66	
CONCENTRACIÓN %	HPMC: 51.43	BS: 6.86	HPMC: 51.43	BS: 4.57	HPMC: 51.43	BS: 5.71

Formulaciones	F ₇		F ₈		F ₉	
Ensayo 1	18,87		10		10	
Ensayo 2	18,83		10,33		20,42	
Ensayo 3	19,93		11,67		11	
Promedio de los ensayos	19,21		10,67		13,81	
DESV EST	0,62		0,88		5,75	
CONCENTRACIÓN %	HPMC:50.29	BS: 6.86	HPMC: 52.57	BS: 6.86	HPMC: 50.29	BS: 5.71



TRIPLICADO

LAPSO DE FLOTACION EN MINUTOS

	F_{2A}		F_{2B}		F_{2C}	
Ensayo 1	0,02		0,02		0,02	
Ensayo 2	0,03		0,02		0,02	
Ensayo 3	0,02		0,02		0,02	
Promedio de los ensayos	0,02		0,02		0,02	
DESV EST	0,01		0		0	
CONCENTRACIÓN %	HPMC: 50.29	BS: 4.57	HPMC: 50.29	BS: 4.57	HPMC: 50.29	BS: 4.57

TIEMPO TOTAL DE FLOTACION EN HORA

	F_{2A}		F_{2B}		F_{2C}	
Ensayo 1	19,25		13,67		15,17	
Ensayo 2	19,75		21,25		15,42	
Ensayo 3	21,75		21,42		19,00	
Promedio de los ensayos	20,25		18,78		16,53	
DESV EST	1,32		4,43		2,14	
CONCENTRACIÓN %	HPMC: 50.29	BS: 4.57	HPMC: 50.29	BS: 4.57	HPMC: 50.29	BS: 4.57