

**DETERMINACIÓN DEL EFECTO DEL TIEMPO Y LA FUERZA DE
COMPRESIÓN EN EL DESARROLLO DE COMPRIMIDOS FARMACÉUTICOS
DE CARBAMAZEPINA Y METOPROLOL ASOCIADOS A DIFERENTES
EXCIPIENTES DE TIPO POLIMÉRICO**

JESSICA ACOSTA GARCÍA

**UNIVERSIDAD ICESI
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
SANTIAGO DE CALI
2017**

**DETERMINACIÓN DEL EFECTO DEL TIEMPO Y LA FUERZA DE
COMPRESIÓN EN EL DESARROLLO DE COMPRIMIDOS FARMACÉUTICOS
DE CARBAMAZEPINA Y METOPROLOL ASOCIADOS A DIFERENTES
EXCIPIENTES DE TIPO POLIMÉRICO**

JESSICA ACOSTA GARCÍA


**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE QUÍMICA
FARMACÉUTICA**

**TUTOR
CONSTAIN SALAMANCA MEJÍA, Ph.D**

**SANTIAGO DE CALI
2017**



APROBADO POR:



Cristian Javier Yarce C.
Evaluador



Constantín Hugo Salamanca M.
Tutor del Proyecto.

Agradecimientos

Primero quiero agradecer a Dios porque sin el nada es posible. A mi mamá, le agradezco infinitamente su apoyo y su comprensión, fue mi principal motivación para realizar este trabajo y mi carrera. A mi hermana, por aconsejarme y enseñarme tantas cosas a lo largo de la vida.

A mi tutor Constain Salamanca, gracias por confiar en mí y haberme permitido hacer parte de su investigación, gracias por su ayuda y su colaboración durante todo este proceso.

A mi novio y a mis amigos, gracias por hacer parte de esta experiencia.

Tabla de contenido

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Índice de tablas..... | 7 |
| Índice de figuras..... | 7 |
| Índice de graficas..... | 8 |
| Resumen | 10 |
| Abstract..... | 11 |
| 1. Introducción..... | 12 |
| 2. Planteamiento del Problema y Pertinencia del Proyecto | 13 |
| 3. Estado del arte..... | 14 |
| 4. Marco teórico. | 16 |
| 4.1. Estudios de preformulación. | 16 |
| 4.2. Compresión. | 16 |
| 4.2.1. Dureza..... | 17 |
| 4.4.2. Friabilidad..... | 17 |
| 4.4.3. Tiempo de desintegración. | 17 |
| 4.5. Fármacos modelos. | 17 |
| 4.5.1. Carbamazepina. | 18 |
| 4.5.2. Succinato de metoprolol. | 18 |
| 4.6. Polímeros de interés..... | 19 |
| 4.6.1. Goma Xantán. | 19 |
| 4.6.2. Hidroxi-propil-metil-celulosa (HPMC). | 20 |
| 4.6.3. Sal del poli (ácido maleico-alt-octadeceno) (PAM-18Na) y sal del poli (ácido maleico-alt-etileno) (PAM-0Na)..... | 21 |
| 4.7. Aglutinantes..... | 21 |
| 4.7.1. Celulosa Microcristalina..... | 21 |
| 4.7.2. Lactosa spray dried. | 22 |
| 4.7.3. Fosfato dibásico cálcico. | 23 |
| 4.8. Sistemas matriciales..... | 23 |
| 4.8.1. Matrices inertes. | 23 |
| 4.8.2. Matrices hidrofílicas..... | 24 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.8.3. Matrices lipídicas. | 25 |
| 5. Objetivos | 25 |
| 5.1. Objetivo general..... | 25 |
| 5.2. Objetivos específicos..... | 26 |
| 6.1. Materiales | 26 |
| 6.2. Métodos..... | 27 |
| 6.2.1. Evaluación del desempeño de materiales aglutinantes para los prototipos de comprimidos. | 27 |
| 6.2.2. Determinación del efecto del tiempo y la fuerza de compresión para los prototipos de los comprimidos:..... | 27 |
| 6.2.3. Evaluación de la fuerza de ruptura de la tableta (dureza). | 28 |
| 6.2.4. Evaluación del porcentaje de friabilidad. | 28 |
| 6.2.5. Evaluación del tiempo de desintegración. | 28 |
| 6.2.6. Análisis estadístico. | 28 |
| 7. Matriz de marco lógico. | 29 |
| 8. Resultados y Discusión | 31 |
| 8.1. Evaluación del desempeño de materiales aglutinantes para los prototipos de comprimidos. | 31 |
| 9. Conclusiones..... | 46 |
| La celulosa microcristalina (AVICEL® PH 101) mostró mejorar las características de compresibilidad para cada una de las tabletas desarrolladas con los fármacos modelos; y con ello, fue el mejor material aglutinante de los evaluados en el proyecto..... | 46 |
| 10. Recomendaciones | 47 |
| 11. Referencias..... | 48 |
| Anexo 1. Valores de dureza de mezcla fármaco: polímero: aglutinante. | 52 |
| Anexo 2. Valores de dureza, friabilidad y tiempo de desintegración a diferentes tiempos de compresión..... | 55 |
| Anexo 3. Valores de dureza, friabilidad y tiempo de desintegración a diferentes fuerzas de compresión. | 57 |

Índice de tablas

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1. Matriz de marco lógico..... | 29 |
| Tabla 2. Valores de Dureza de mezclas de fármaco:polímero teóricos (Yarce & Molina, 2016). | 31 |
| Tabla 3. Formulación tabletas de carbamazepina 200mg. | 32 |
| Tabla 4. Formulación tabletas de succinato de metoprolol 100mg. | 33 |
| Tabla 5. Formulación tabletas de succinato de metoprolol 50mg. | 36 |
| Tabla 6. Valores de dureza para Carbamazepina: polímero: aglutinante (PARTE I). | 52 |
| Tabla 7. Valores de dureza para Carbamazepina: polímero: aglutinante (PARTE II). | 53 |
| Tabla 8. Valores de dureza para succinato de metoprolol 100 mg: polímero: aglutinante (PARTE I). | 53 |
| Tabla 9. Valores de dureza para succinato de metoprolol 50 mg: polímero: aglutinante (PARTE I). | 54 |
| Tabla 10. Valores de dureza para succinato de metoprolol 50 mg: polímero: aglutinante (PARTE II). | 55 |
| Tabla 11. Efecto del tiempo de compresión en comprimidos de carbamazepina 200 mg y succinato de metoprolol 50 mg (PARTE I) | 55 |
| Tabla 12. Efecto del tiempo de compresión en comprimidos de carbamazepina 200 mg y succinato de metoprolol 50 mg. (PARTE II) | 56 |
| Tabla 13. Efecto del tiempo de compresión en comprimidos de carbamazepina 200 mg y succinato de metoprolol 50 mg. (PARTE III). | 57 |
| Tabla 14. Efecto de la fuerza de compresión en comprimidos de carbamazepina 200 mg y succinato de metoprolol 50 mg. | 57 |

Índice de figuras

| | |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Estructura química de Carbamazepina (DrugBank, 2005)..... | 18 |
| Figura 2. Estructura química del metoprolol succinato..... | 19 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 3. Estructura química Goma Xantana. Tomado de (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009). | 20 |
| Figura 4. Estructura química de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), donde R =H, CH ₃ ó CH ₃ -CH (OH)-CH ₂ | 21 |
| Figura 5. Estructura química de la celulosa microcristalina. | 22 |
| Figura 6. Estructura química de la Lactosa Spray dried..... | 22 |
| Figura 7. Estructura química del fosfato dicalcico. | 23 |
| Figura 8. Representación esquemática del proceso de difusión de un fármaco desde una matriz inerte..... | 24 |
| Figura 9. Representación esquemática del proceso de liberación desde una matriz hidrofílica..... | 24 |
| Figura 10. Representación esquemática del proceso de erosión desde matriz lipídica..... | 25 |
| Figura 11. Diseño experimental para análisis estadístico. | 29 |

Índice de graficas

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfica 1. Valores de dureza para la mezcla carbamazepina: polímero: aglutinante. | 32 |
| Gráfica 2. Valores de dureza teóricos y valores con celulosa microcristalina (AVICEL® PH 101). | 33 |
| Gráfica 3. Valores de dureza para la mezcla succinato de metoprolol: polímero: aglutinante. | 34 |
| Gráfica 4. Valores de dureza teóricos y valores con celulosa microcristalina (AVICEL® PH 101). | 34 |
| Gráfica 5. Valores de dureza para la mezcla succinato de metoprolol 50 mg: polímero: aglutinante. | 36 |
| Gráfica 6. Valores de dureza para la mezcla succinato de metoprolol 50 mg: polímero: aglutinante, antes y después del secado. | 37 |
| Gráfica 7. Efecto del tiempo de compresión en la dureza de los comprimidos de carbamazepina. | 38 |
| Gráfica 8. Efecto del tiempo de compresión en el % de friabilidad y el tiempo de desintegración de los comprimidos de carbamazepina. | 38 |
| Gráfica 9. Efecto del tiempo de compresión en la dureza de los comprimidos de succinato de metoprolol. | 39 |
| Gráfica 10. Efecto del tiempo de compresión en el % de friabilidad y el tiempo de desintegración de los comprimidos de carbamazepina. | 40 |
| Gráfica 11. Efecto de la fuerza de compresión en la dureza de los comprimidos de carbamazepina. | 41 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfica 12. Efecto de la fuerza de compresión en la dureza y el tiempo de desintegración de los comprimidos de carbamazepina. | 42 |
| Gráfica 13. Efecto de la fuerza de compresión en el % de friabilidad de los comprimidos de carbamazepina. | 43 |
| Gráfica 14. Efecto de la fuerza de compresión en la dureza de los comprimidos de succinato de metoprolol. | 43 |
| Gráfica 15. Efecto de la fuerza de compresión en la dureza y el tiempo de desintegración de los comprimidos de succinato de metoprolol. | 44 |
| Gráfica 16. Efecto de la fuerza de compresión en el % de friabilidad de los comprimidos de succinato de metoprolol. | 45 |

Resumen

Este proyecto está enfocado en evaluar el comportamiento de las propiedades físicas de dureza, friabilidad y desintegración para una serie de comprimidos farmacéuticos de succinato de metoprolol y carbamazepina en relación a las variables operacionales de tiempo y fuerza de compresión, implicadas en la elaboración de dichos comprimidos. Para el estudio se emplearon dos materiales poliméricos convencionales, tales como goma xantán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), además de dos polímeros sintéticos que han venido siendo tema de estudio del grupo de investigación de fisicoquímica farmacéutica de la Universidad Icesi, que corresponden a las sales de sodio del poli (ácido maleico-*alt*-octadeceno) y del poli (ácido maleico-*alt*-etileno) denominadas como PAM-18Na y PAM-0Na, respectivamente. Cada prototipo del sistema de comprimidos fue optimizado por medio de la evaluación de tres diferentes aglutinantes, correspondientes a: (i) celulosa microcristalina, (ii) fosfato di cálcico y (iii) lactosa spray dried. Los estudios de dureza, friabilidad y desintegración fueron realizados basados en procedimientos farmacopéicos que han sido previamente estandarizados dentro del grupo de investigación. Los resultados muestran que para el caso de las tabletas de succinato de metoprolol, los valores de dureza son más bajos que para las tabletas de carbamazepina, mientras que la friabilidad y los tiempos de desintegración son más altos en las tabletas de carbamazepina que para las de succinato de metoprolol. Por otro lado, los resultados de optimización de los prototipos, la celulosa microcristalina mostró ser el mejor material aglutinante, mejorando la dureza de los comprimidos. Finalmente, los estudios de las variables operacionales evaluadas mostraron no afectar significativamente las características físicas de los comprimidos y con ello, que el desarrollo de estos, depende principalmente de los componentes de formulación y no de las condiciones operacionales evaluadas.

Palabras Clave: Carbamazepina, succinato de metoprolol, materiales poliméricos, optimización de comprimidos.

Abstract

This project is aimed at evaluating the behavior of the physical properties of hardness, friability and disintegration for a series of pharmaceutical tablets of metoprolol succinate and carbamazepine in relation to the operational variables of time and compressive force involved in the elaboration of said tablets. Two conventional polymer materials, such as xanthan gum and hydroxy-propyl-methyl-cellulose (HPMC), were used for the study, in addition to two synthetic polymers that have been the subject of study by the research group of the physicochemical chemistry of Icesi University, which correspond to the salts of Sodium of poly (maleic acid-*alt*-octadecene) and of poly (maleic acid-*alt*-ethylene) referred to as PAM-18Na and PAM-0Na, respectively. Each prototype of the tablet system was optimized by evaluating three different binders, corresponding to: (i) microcrystalline cellulose, (ii) calcium phosphate and (ii) spray dried lactose. Studies of hardness, friability and disintegration were performed based on pharmacopoeial procedures that have been previously standardized within the research group. The results show that for the case of metoprolol succinate tablets, hardness values are lower than for carbamazepine tablets, while friability and disintegration times are higher in carbamazepine tablets than in carbamazepine tablets Metoprolol succinate. On the other hand, the results of prototype optimization, microcrystalline cellulose proved to be the best binder material, improving the hardness of the tablets. Finally, the studies of the operational variables evaluated showed not to affect significantly the fiscal characteristics of the tablets and with that, the development of these depends mainly on the formulation components and not on the evaluated operational conditions.

Key words: Carbamazepine, metoprolol succinate, polymeric materials, tablet optimization.

1. Introducción

Los sistemas de liberación modificada (SLM) corresponden a formas farmacéuticas en las que se modifica la velocidad, el lugar o el momento de liberación del principio activo. Se pueden diferenciar tres tipos: (i) la liberación retardada, en la que el fármaco se libera en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico. (ii) La liberación controlada, en donde el fármaco se libera gradualmente y se prolonga el efecto terapéutico y (iii) la liberación acelerada, en la que el fármaco se disuelve y absorbe instantáneamente, tal y como sucede con los sistemas de administración en la cavidad bucal. Para el caso de la liberación controlada, se encuentran dos tipos de formas de liberación: (a) sostenida y (b) prolongada. En el primer caso, el fármaco se libera a una velocidad constante con el objetivo de que la absorción también sea constante y con ello, se mantenga un valor constante del fármaco durante un periodo de tiempo específico; mientras que en el segundo caso, la liberación del fármaco no se produce a una velocidad constante, sino que esta se libera por cargas o dosis específicas en tiempos específicos, llevando a alcanzar cantidades suficiente de fármaco para producir el efecto por más tiempo. Este último mecanismo habitualmente se da con sistemas de liberación pulsátiles, donde se tienen sistemas comprimidos de multicapas. Dentro de las formas de liberación controlada se encuentran los sistemas comprimidos matriciales, los cuales pueden actuar, tanto como sistemas sostenidos o prolongados y los cuales resultan muy interesantes debido a la simplicidad que presentan sus formulaciones. Este tipo de sistemas se caracterizan por tener al ingrediente activo disperso homogéneamente en una matriz altamente resistente a la disgregación, la cual habitualmente es de tipo polimérica y con una alta capacidad para regular los procesos de difusión del fármaco desde la matriz hacia el medio. Estas características convierten a los sistemas comprimidos matrices en una alternativa de SLM muy interesante. (Ceruelo, 2004).

Por otro lado, el desarrollo de comprimidos destinados a tener una liberación modificada a partir de ese tipo de matrices, depende de varios factores, tales como la forma y el tamaño del comprimido (Kassem, Akbarieh, & Tawashi, 1988), los métodos de elaboración (Mosing & Kleinebudde, 2014), las propiedades granulométricas (Fürl & Hoffmann, 2013) y las características fisicoquímicas y termodinámicas tanto del polímero, como del fármaco y los demás excipientes (Tonge & Tighe, 2001), por lo tanto estos parámetros requieren de estudios que demuestren que los excipientes de los comprimidos de liberación modificada, cumplen con dichos factores.

En ese sentido, la investigación de formas farmacéuticas de liberación modificada ha experimentado un desarrollo importante en los últimos años a través de la obtención de polímeros biocompatibles, con los cuales se pueden desarrollar sistemas que optimicen la seguridad y la eficacia de los tratamientos farmacoterapéuticos (Costa, Arancibia, & Aiache, 2004).

Eventualmente, los estudios de sistemas de liberación modificada siguen los mismos procedimientos de desarrollo de cualquier producto farmacéutico, donde es necesario realizar una serie de estudios denominados de pre-formulación y los cuales están enfocados a establecer las mejores condiciones, tanto en los prototipos de formulación como en los procesos implicados en el desarrollo de los mismos. Debido a ello, este proyecto está enfocado a evaluar el comportamiento de las propiedades físicas de dureza, friabilidad y desintegración en relación a las variables operacionales de tiempo y fuerza de compresión implicadas en la elaboración de comprimidos matriciales, empleando materiales poliméricos convencionales como la goma xantán y la HPMC, además de dos polímeros sintéticos que han venido siendo tema de estudio en el grupo de investigación y que corresponden a las sales de sodio del poli(ácido maléico-*alt*-octadeceno) y del poli(ácido maléico-*alt*-etileno).

Para cada uno de estos materiales, se desarrollaron prototipos de comprimidos farmacéuticos, empleando dos modelos de principios activos correspondientes al succinato de metoprolol y la carbamazepina, los cuales presentan características biofarmacéuticas opuestas, tales como alta permeabilidad y solubilidad para el primero caso, mientras que baja permeabilidad y solubilidad para el segundo caso. De esta manera, la optimización de tales comprimidos permite avanzar en estudios posteriores, enfocados a establecer las relaciones termodinámicas de las superficies de los comprimidos farmacéuticos y los mecanismos de liberación de los mismos y con ello, contribuir a esta línea de investigación que viene creciendo en el laboratorio de fisicoquímica farmacéutica de la universidad Icesi.

2. Planteamiento del Problema y Pertinencia del Proyecto

El avance en la tecnología de administración de fármacos ha sido posible gracias a los logros en la ciencia de los polímeros, en los cuales se han desarrollado propiedades únicas. Desde tiempos antiguos, se han utilizado como aditivos que confieren las propiedades de solubilizar y estabilizar, o como partidarios mecánicos para la liberación sostenida de aquéllos principios activos. Las funciones de los polímeros han evolucionado gracias al desarrollo de nuevos métodos de síntesis, que permiten producir polímeros con estructuras bien definidas y que sean biocompatibles para que puedan producir sistemas óptimos para el tratamiento de muchas enfermedades (Kim, Kim, Jeon, Kwon, & Park, 2009).

El vertiginoso desarrollo de sustancias con actividad farmacológica obtenidas por biotecnología ha exigido la investigación sobre nuevos materiales que contribuyan en la formulación de sistemas de entrega estables como producto terminado y a su vez mantengan la integridad dentro del organismo, durante el tiempo de acción. Esta necesidad ha llevado al desarrollo de novedosas técnicas de modificación a la estructura de polímeros, produciendo una nueva generación de biopolímeros con

propiedades específicas, que representan un potencial importante para la formulación de esta clase de productos (Rojas & Vallejo, 2008).

En Colombia, son pocas las referencias hacia la investigación enfocada al diseño y caracterización de estos sistemas de liberación modificada, así como a los estudios de preformulación con aplicación al desarrollo de formas farmacéuticas que sean fácilmente accesibles al contexto del país (Yarce & Molina, 2016). En vista de esto, son necesarios los estudios de preformulación de polímeros biocompatibles como potenciales excipientes. En ese sentido, es importante la evaluación de las características granulométricas de estos polímeros, y una de las formas de realizarlo es analizando el desempeño de estos materiales en la formación de comprimidos. Así, la fuerza y el tiempo de compresión se convierten en parámetros de gran relevancia en la contribución a la investigación y el desarrollo de fármacos de liberación controlada.

Teniendo en cuenta lo anterior, para el desarrollo del presente trabajo se plantea la siguiente pregunta ¿Cuál será el efecto del tiempo y la fuerza de compresión sobre el desempeño de los comprimidos de fármacos modelos con diferentes características de solubilidad, según el sistema de clasificación biofarmacéutica, asociados a diferentes matrices poliméricas?

La finalidad de este proyecto, es establecer condiciones óptimas de prototipos de formulación (ingredientes) y variables operacionales en el desarrollo de tabletas (tiempo y fuerza de compresión) de fármacos modelos, asociadas a diferentes matrices poliméricas y con ello, poder continuar con los estudios posteriores enfocados a establecer las relaciones existentes entre las características termodinámicas de las superficies de los comprimidos farmacéuticos y los mecanismos de liberación de los mismos.

3. Estado del arte

Este proyecto de investigación contribuye al desarrollo de trabajos científicos interdisciplinarios, en los que se combina la investigación básica y aplicada con proyecciones al desarrollo de nuevos productos farmacéuticos con mejores características farmacotécnicas, biofarmacéuticas y de estabilidad fisicoquímica y biológica. Son varias las investigaciones que se han venido realizando acerca del uso de polímeros como sistemas matriciales en el desarrollo de fármacos de liberación modificada.

En el caso de la carbamazepina, un fármaco con clasificación biofarmacéutica tipo II, se han realizado estudios de liberación del fármaco a partir de matrices poliméricas como la HPMC. Rujivipat y Bodmeier, encontraron que el tiempo en que se daba la liberación era mayor, dado que este polímero al ser hidrófilo y el fármaco

lipófilo, la erosión de la HPMC era muy lenta y por tanto afectaba la liberación del principio activo, y lo comparaban con fármacos solubles como el paracetamol (Rujivipat & Bodmeier, 2010).

En otro estudio, Ullah, Murtaza, Mahmood y Hussain evaluaron tres polímeros de uso común: Methocel K4M, Kollidon VA / 64, HPMC y Soluplus en perfiles de liberación de carbamazepina. Para el porcentaje de liberación de fármaco a partir de formulaciones de HPMC, encontraron una relación inversa con la concentración de polímero; es decir, la liberación de fármaco aumentaba con la disminución de la concentración de polímero. Por el contrario, se observaron una relación directa entre el porcentaje de liberación de fármaco y las concentraciones de polímero de Kollidon VA 64 / Soluplus, siendo estas matrices lipófilas (Ullah, Murtaza, Mahmood, & Hussain, 2015).

De igual forma, Mohammed et al., realizaron la evaluación de una formulación de tabletas de Carbamazepina 200 mg de liberación extendida en la que se utilizaba HPMC, donde observaron que la concentración de polímero dentro de la formulación es un factor que influye en la liberación del fármaco, pues en la formulación que contenía una mayor cantidad de polímero se observó un menor porcentaje de liberación a las 24h del estudio (Mohammed, Arunachalam, Venkatarami, Pallavi, Moulali, & Rama, 2012).

Para el succinato de metoprolol, un fármaco con clasificación biofarmacéutica tipo I, se han realizado una serie de estudios en lo que se muestra la influencia de la polaridad del fármaco en la liberación desde matrices poliméricas. Rasool, Ahmad, Murtaza y Khan, evaluaron el polímero Eudragit FS en la liberación del tartrato de metoprolol (100 mg de tartrato de metoprolol equivalen a 95 mg de succinato de metoprolol), encontrando que había una disminución en la velocidad de liberación del fármaco con el aumento de la concentración de polímero (Rasool, Ahmad, Murtaza, & HM., 2012).

Por otro lado, Ciurba, Al Hussein, Lazar, Ion y Antonoaea, evaluaron la combinación de dos polímeros comerciales: HPMC 15000 con 10% de Eudragit NE30D, en la elaboración de una formulación para el tartrato de metoprolol. Esta combinación condujo a una prolongación durante un periodo de 11,5 horas de liberación del fármaco. (Ciurba, Al Hussein, Lazar, Ion, & Antonoaea, 2014)

A pesar de la cantidad de estudios que ya se han realizado, hay varios tipos de polímeros sobre los cuales no se tiene mucha información y por tanto no pueden ser utilizados, pues no se conoce su desempeño como sistemas matriciales en formulaciones de liberación modificada. En este sentido, la propuesta investigativa consiste en evaluar la potencialidad del PAM 18Na, PAM 0Na, HPMC y la goma xantán como excipientes útiles en la formulación de medicamentos de liberación modificada de distinta clasificación biofarmacéutica.

4. Marco teórico.

4.1. Estudios de preformulación.

El paso previo a la elaboración industrial de un medicamento, es la etapa denominada preformulación. El objetivo de esta etapa es diseñar un producto de calidad y un proceso de fabricación que permita obtener un producto consistente en cuanto a eficacia, seguridad y estabilidad (Aberturas & Molpéceres, 2010).

En esta fase, se estudian las características físicas y químicas de la sustancia activa y de cada uno de los excipientes que pueda afectar el diseño de la forma farmacéutica. Dentro de esta etapa de la investigación se realizan los siguientes estudios (Andrade, Gomez, & otros., 2009):

1. Propiedades químicas.
2. Propiedades fisicoquímicas y termodinámicas.
3. Propiedades mecánicas y farmacéuticas.
4. Características del estado sólido.
5. Propiedades biofarmacéuticas.
6. Compatibilidad de excipientes.
7. Estabilidad.

En el presente proyecto se evaluarán la compatibilidad de excipientes, el proceso de compresión y su efecto en las pruebas de desempeño de tabletas (desintegración, friabilidad y dureza).

4.2. Compresión.

La compresión de los polvos farmacéuticos, consiste en procesos simultáneos de compresión y consolidación de un sistema debido a la aplicación de una fuerza mecánica. Las propiedades de compresión de los polvos farmacéuticos se caracterizan a través de su compresibilidad y su compactibilidad. La compresibilidad es la capacidad de los polvos para deformarse o disminuir su volumen cuando se someten a una presión. La compactibilidad se define como la capacidad de un material para formar aglomerados coherentes o compactos mecánicamente fuertes después de su compresión (Samayoa, 2013).

La formación de los comprimidos se puede ver afectada debido a factores tales como: la estructura cristalina y el polimorfismo, la porosidad y la densidad volcada, el tamaño y forma de partícula, la fuerza de compresión, la presencia de lubricantes y deslizantes, la humedad, el proceso de granulación, el tiempo de aplicación de la fuerza de compresión, el tipo de equipo e incluso la temperatura (Vivek S, Raafat S, & Stephen W, 2012). De lo anterior, se evaluará la fuerza de compresión y el tiempo de aplicación de la fuerza de compresión. Es necesario hacer la evaluación de los

anteriores aspectos puesto que afectan la manera en que se deforman las partículas y por tanto la integridad de la tableta formada.

Para analizar la calidad de los comprimidos, se realizan pruebas de desempeño tales como: dureza, friabilidad y tiempo de desintegración.

4.2.1. Dureza.

La dureza es un parámetro utilizado en control de calidad durante el proceso de manufactura y en la etapa de investigación y desarrollo. Se define como la capacidad que tiene un comprimido a resistir la penetración por otro, según sea su valor podrá o no resistir las manipulaciones durante el envase, transporte (Gracia, 2002). La medida de dureza no debe ser extrema, es decir, tabletas extremadamente duras, indican un potencial de unión excesiva entre los ingredientes activos y los excipientes, lo cual podría evitar la disolución apropiada de la tableta, necesaria para una dosis exacta. Por la misma razón, una tableta más blanda podría ser resultado de una unión débil y podría llevar a la desintegración prematura cuando la ingiere el paciente. Una tableta suave podría también astillarse o romperse durante las etapas de proceso en la manufactura (Chiang, 2011).

4.4.2. Friabilidad.

Es la capacidad que tiene los comprimidos a resistir fuerzas tangenciales con escasa pérdida de sustancias. La friabilidad mide la resistencia al desgaste por rozamiento durante el proceso de manufactura. Es un parámetro importante ya que es un indicador del comportamiento de la tableta ante la manipulación. Las consecuencias de un comprimido con baja friabilidad se reflejan en su capacidad para perder peso fácilmente, lo cual es un problema puesto que se afecta la integridad de la uniformidad de dosificación (Polanco & Padrón, 2008).

4.4.3. Tiempo de desintegración.

Es un parámetro que asegura el tiempo requerido para que la tableta comprimida se rompa y de origen a los gránulos listos para disolverse. Es necesario que el fármaco este disuelto para poder ser absorbido, por eso en la prueba de desintegración solo se evalúa el tiempo que tarda la formación de partículas para disolverse (Gennaro, 2010). Es necesario mencionar que el tiempo de desintegración de una tableta es consecuencia de los excipientes que hacen parte de la formulación, de la elaboración del granulado y la fuerza de aplicación empleado durante la compresión (Alderborn, 2002).

4.5. Fármacos modelos.

4.5.1. Carbamazepina.

Su nombre químico es 5H-dibenzo-[b,f]-azepina-5-carboxamida (Facmed, 2007), es un compuesto anticonvulsionante de tipo iminostilbeno con estructura similar a los agentes antidepresivos tricíclicos. Se prescribe en pacientes que no han respondido a una terapia de anticonvulsionantes de primera línea o han presentado efectos secundarios significativos con otros anticonvulsionantes (Mennickent & Vega, 2005).

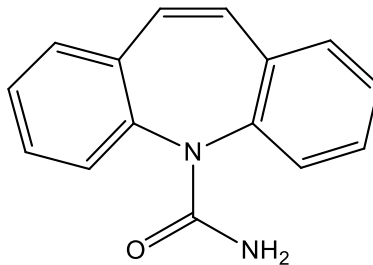


Figura 1. Estructura química de Carbamazepina (DrugBank, 2005).

La carbamazepina estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitatorios (Facmed, 2007). Pertenece al grupo de compuestos que según el sistema de clasificación biofarmacéutica, se agrupan en la categoría tipo II, los cuales son fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad. Se absorbe de forma irregular y lenta en el aparato digestivo debido a la mala solubilidad en los jugos digestivos y debe administrarse con la comida (Braga & Poppi, 2004).

4.5.2. Succinato de metoprolol.

El succinato de metoprolol, es la forma más utilizada en sistemas de liberación prolongada debido a la neutralidad que posee la molécula. Es antihipertensivo y betabloqueador cardioselectivo, utilizado para reducir la presión arterial, tratar la angina de pecho, insuficiencia cardíaca crónica y arritmias cardíacas (Cerner, 2016). Es un fármaco clasificado biofarmacéuticamente, como un compuesto de tipo I, altamente soluble y altamente permeable.

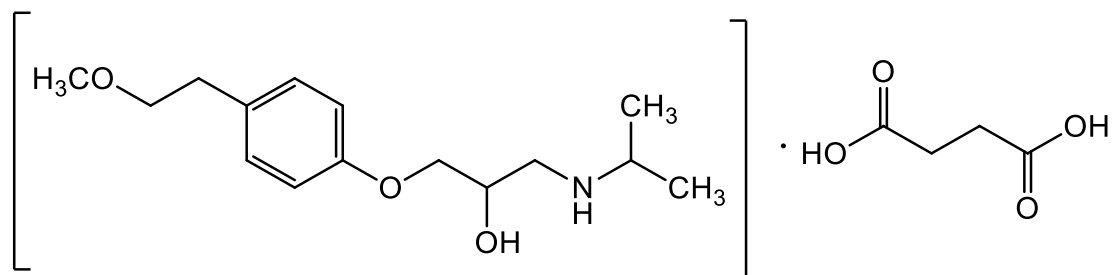


Figura 2. Estructura química del metoprolol succinato.

El fármaco es moderadamente lipofílico, con vida media corta, por esto es utilizado como sistema de liberación modificada. Su mecanismo de acción compite con los neurotransmisores adrenérgicos como catecolaminas cuando se une a los receptores del simpático. Selectivamente interfiere a los receptores β_1 , en el corazón y el musculo vascular. Lo que genera que la frecuencia cardiaca se vea disminuida, al igual que el gasto cardiaco y la presión arterial, tanto en reposo, como durante la actividad deportiva (Esparragoza & Padilla, 2011).

4.6. Polímeros de interés.

4.6.1. Goma Xantán.

La goma xantán es un polisacárido de alto peso molecular que se obtiene por la fermentación de carbohidratos por la bacteria *Xanthomonas Campestris*. Es completamente soluble en agua caliente o fría, se hidrata rápidamente una vez dispersa y facilita la retención de agua produciendo soluciones altamente viscosas a baja concentración (Angioloni, 2014).

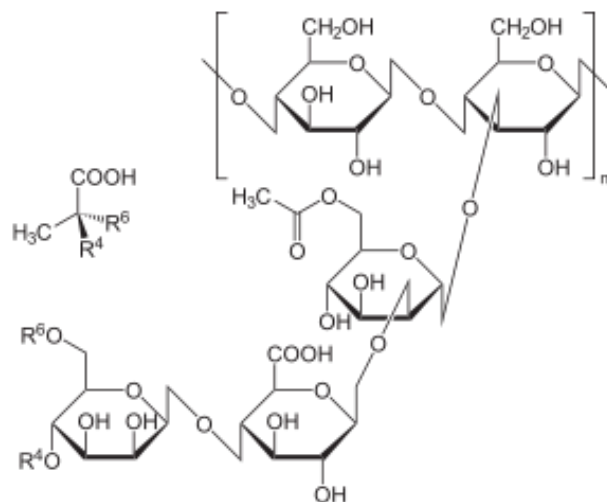


Figura 3. Estructura química Goma Xantana. Tomado de (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Su función es actuar como un coloide hidrofílico para espesar, suspender, y estabilizar emulsiones y otros sistemas basados en agua. Entre sus funciones se encuentran: proporcionar una alta viscosidad en solución a bajas concentraciones, estables a diferentes rangos de temperatura, no son afectadas por el pH y son resistentes a degradación enzimática (Bristhar , 2010).

4.6.2. Hidroxi-propil-metil-celulosa (HPMC).

La hidroxi-propil-metil-celulosa (HPMC) es un derivado de celulosa hidrofílico con cargas no iónicas, inerte, inodoro y se obtiene a partir de celulosa purificada.

La hidroxi-propil-metil-celulosa es un material polimérico extremadamente versátil, estable entre un intervalo de pH de 3 a 11 y no tóxico, por lo que es utilizado ampliamente en productos farmacéuticos, principalmente como: aglutinante, formador de películas de recubrimiento y como excipiente para modificar la velocidad de liberación de principios activos en matrices poliméricas hidrofílicas. En formulaciones matriciales de liberación controlada la HPMC puede constituir entre un 10 - 80% del total de la formulación. Se ha encontrado que sin importar la forma farmacéutica en la que esté presente la HPMC no sufre degradación enzimática, por lo que puede provocar un efecto laxante y síndromes metabólicos a dosis elevadas. Entre sus características más importantes están su elevada capacidad de gelificación e hinchamiento, que a su vez tiene un significativo efecto en la cinética de liberación del fármaco incorporado en el sistema, es de fácil compresión

y tiene la capacidad de albergar una gran cantidad y diversidad de fármacos (Crispin, 2012).

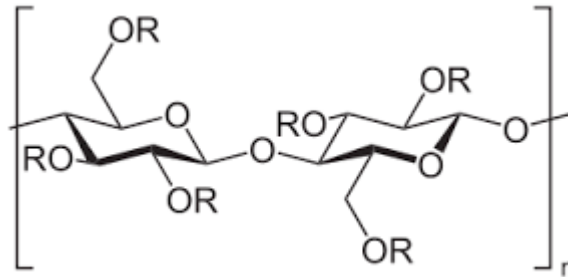


Figura 4. Estructura química de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), donde $R = H$, CH_3 ó $CH_3-CH(OH)-CH_2$.

4.6.3. Sal del poli (ácido maleico-*alt*-octadeceno) (PAM-18Na) y sal del poli (ácido maleico-*alt*-etileno) (PAM-0Na).

Son polímeros preparados por medio de modificaciones químicas en el grupo de investigación en fisicoquímica farmacéutica de la Universidad Icesi, derivados del anhídrido maleico, en los cuales ha sido evaluado que la liberación de los fármacos, podría responder a diferentes estímulos como el pH del medio, la temperatura y la luz y que podrían presentar viabilidad como excipientes en sistemas de liberación (Yarce & Molina, 2016).

4.7. Aglutinantes.

Los aglutinantes son utilizados en la formulación de formas farmacéuticas sólidas de administración oral para mantener todo el ingrediente activo farmacéutico en una mezcla cohesiva. El primer criterio cuando se elige un aglutinante, es que éste sea compatible con los otros componentes de la tableta. Secundariamente, debe impartir suficiente cohesión a los polvos para permitir un normal proceso (ajustarse a las medidas, lubricación, compresión y empaquetado), permitiendo a la tableta desintegrarse y al fármaco disolverse luego de ser ingerido, liberando los principios activos para su absorción.

4.7.1. Celulosa Microcristalina.

La celulosa microcristalina es una celulosa purificada, parcialmente depolimerizada que se presenta como un polvo cristalino blanco, sin olor, sin sabor, compuesto de partículas porosas. Este es comercialmente disponible en diferentes grados y tamaños de partículas, las cuales tienen diferentes propiedades y aplicaciones.

La celulosa microcristalina es ampliamente usada en farmacia, principalmente como aglutinante y diluyente en tabletas orales y formulaciones de cápsulas, donde éste es usado en ambas en el proceso de granulación húmeda y en compresión directa. Como aglutinante y diluyente se utiliza en tabletas, en concentraciones de 20 – 90 %.

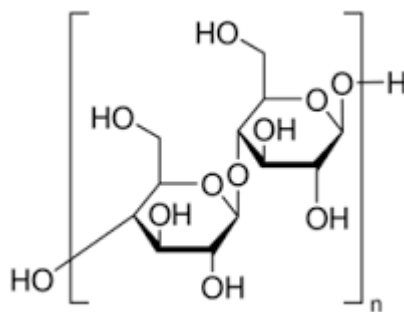


Figura 5. Estructura química de la celulosa microcristalina.

Su nombre comercial Avicel® PH celulosa microcristalina, es un producto diseñado principalmente para formulaciones farmacéuticas sólidas. Este Avicel® PH está hecho de celulosa tratada con ácido el cual ha sido lavado y secado por spray. Está disponible en rango de tamaño de partículas de 20 a 100 micrones. Como aglutinante cumple con funciones tales como niveles altos de dureza, baja friabilidad, excelente compresión y cohesividad (Borro, 2001).

4.7.2. Lactosa spray dried.

Es un polvo de color blanco, que fluye libremente, inodoro y de sabor ligeramente dulce. Fácilmente soluble en agua, prácticamente insoluble en alcohol. La lactosa es ampliamente usada como diluyente y aglutinante en formulaciones de comprimidos y cápsulas, con baja capacidad de adsorber humedad y con buenas características de compresión (Cornejo & Cordero, 2007).

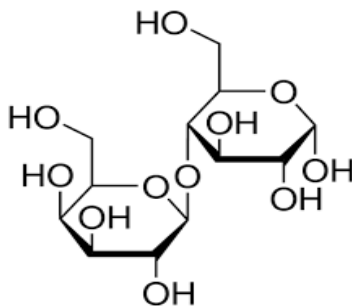


Figura 6. Estructura química de la Lactosa Spray dried.

4.7.3. Fosfato dibásico cálcico.

También conocido como fosfato dicálcico o fosfato cálcico monohidrógeno, es un polvo fino de color blanco, inodoro, insípido. Prácticamente insoluble en etanol al 95 % y agua, soluble en ácidos diluidos (HCl, HNO₃). Se utiliza como diluyente y aglutinante de comprimidos y cápsulas, así como una fuente de calcio en suplementos nutricionales. Presenta adecuadas características para la compresión, buenas propiedades de flujo proporcionándole resistencia a la fractura y menor capacidad de adsorber agua que la lactosa pudiendo ser utilizado para sustancias higroscópicas (no es higroscópico a una humedad relativa de 80 %) (Cornejo & Cordero, 2007).

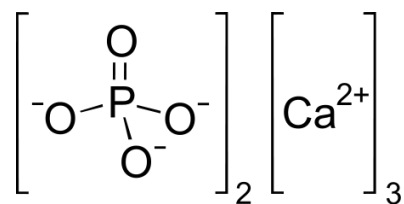


Figura 7. Estructura química del fosfato dicálcico.

4.8. Sistemas matriciales.

Los sistemas matriciales tardan y regulan la liberación del principio activo, mediante un proceso que sigue las leyes de difusión. Según sus características, se pueden distinguir tres tipos de matrices: matrices inertes, plásticas o insolubles, matrices hidrofílicas y matrices lipídicas.

4.8.1. Matrices inertes.

Las matrices inertes denominadas comúnmente matrices plásticas o insolubles, forman una red sólida porosa compuesta de sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal. Ellas se eliminan en forma intacta junto con las heces. El proceso de liberación de fármaco ocurre por difusión a través de los poros de la matriz y depende de la concentración del fármaco, su solubilidad, los aditivos y la naturaleza de los líquidos de la granulación. Este tipo de matrices es de gran utilidad ya que la influencia de las condiciones del medio (pH, concentración iónica, actividad enzimática o motilidad gastrointestinal) son mínimas o nulas, con excepción de aquellos fármacos cuya solubilidad depende fuertemente de las

variaciones del pH. Por esta razón, este tipo de matriz se usa esencialmente para las moléculas relativamente solubles (Costa, Arancibia, & Aiache, 2004).

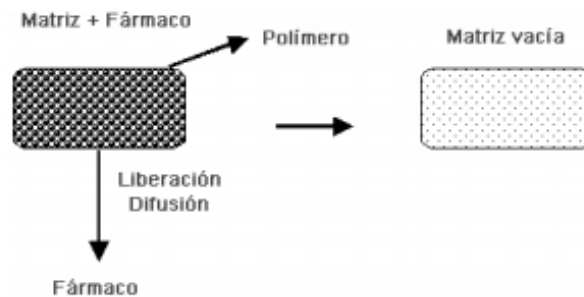


Figura 8. Representación esquemática del proceso de difusión de un fármaco desde una matriz inerte.

4.8.2. Matrices hidrofílicas.

Estas son obtenidas por la compresión de una mezcla que contiene un principio activo relativamente soluble y un polímero no digerible que actúa como un agente gelificante. Este polímero se hidrata e hincha cuando entra en contacto con los líquidos digestivos. De esta manera hay formación de una capa gelificada, cuyo espesor aumentará con el tiempo y después se erosiona. El fármaco tiene que difundir progresivamente a través de esta capa gelificada. Finalmente, el sistema se disuelve totalmente. (Figura 9) (Costa, Arancibia, & Aiache, 2004).

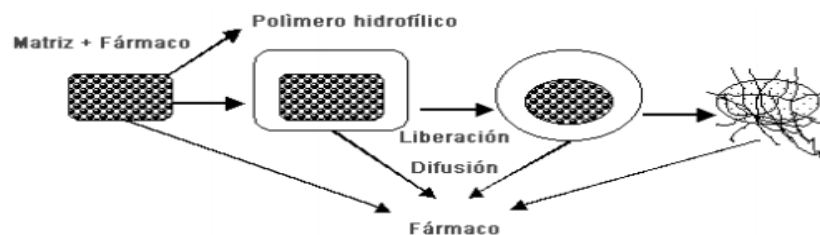


Figura 9. Representación esquemática del proceso de liberación desde una matriz hidrofílica.

4.8.3. Matrices lipídicas.

Las matrices lipídicas son a menudo llamadas “matrices insolubles” o “matrices ceras” a causa de su apariencia, o “matrices erosionables”. El principio activo se suspende en un excipiente lipídico, en el que queda aprisionado o “incrustado”. Los fármacos incorporados son generalmente lipofílicos, que se disuelven o quedan parcialmente en suspensión. La liberación del principio activo se produce de acuerdo a las características del excipiente lipídico: si el lípido no es digerible, la matriz no se destruye durante el tránsito gastrointestinal, en cambio un lípido digerible se destruye por erosión lenta debido al hidrólisis de los componentes grasos. La liberación de fármaco desde este tipo de matriz es controlada por la hidrólisis grasa pero también por un mecanismo de difusión. Según el tipo de excipiente lipídico y a su sensibilidad a la lipólisis, uno u otro de estos dos mecanismos predomina (Costa, Arancibia, & Aiache, 2004).

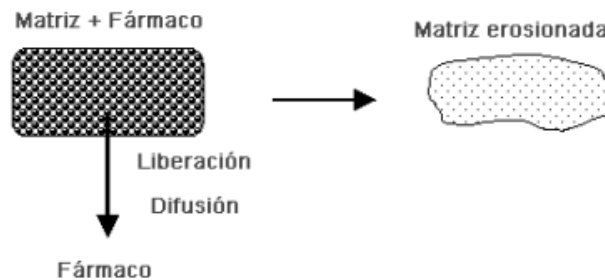


Figura 10. Representación esquemática del proceso de erosión desde matriz lipídica.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general.

Determinar el efecto del tiempo y la fuerza de compresión, en el desarrollo de comprimidos farmacéuticos de dos fármacos modelos carbamazepina y metoprolol, asociados a diferentes excipientes de tipo polimérico (goma xantán, HPMC, PAM-18 y PAM-0Na, sobre las propiedades granulométricas de dichos materiales.

5.2. Objetivos específicos.

1. Evaluar el desempeño de tres aglutinantes: (i) celulosa microcristalina (AVICEL® PH 101), (ii) fosfato dicálcico, (iii) lactosa spray dried) en el desarrollo de comprimidos de carbamazepina y succinato de metoprolol asociados a diferentes matrices poliméricas.
2. Determinar el efecto que tienen el tiempo de compresión (5, 10, 15 seg) a un mismo valor de fuerza (300 psi), sobre la dureza, la friabilidad y la desintegración de los comprimidos matriciales de carbamazepina y succinato de metoprolol, elaborados a partir de una mezcla de polímero-fármaco-aglutinante.
3. Determinar el efecto de tres fuerzas de compresión (200, 300 y 400 psi), a un mismo valor de tiempo (10 seg) sobre la dureza, la friabilidad y la desintegración de los comprimidos matriciales de carbamazepina y succinato de metoprolol elaborados a partir de una mezcla de polímero-fármaco-aglutinante.
4. Valorar los resultados de cada uno de los diferentes ensayos realizados para los excipientes y los comprimidos y establecer las condiciones óptimas en el desarrollo de tabletas de carbamazepina y succinato de metoprolol en diferentes matrices poliméricas.

6. Materiales y métodos

6.1. Materiales

Los materiales poliméricos de referencia fueron: la sal sódica de poli (ácido maléico-alt-1-octadeceno) (PAM 18Na) obtenido a partir del precursor poli(anhídrido maléico-alt-octadeceno) (PAM 18) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) y NaOH; la sal del poli (ácido maleico-*alt*-etileno) (PAM-0Na) obtenida a partir del poli (anhídrido maléico-*alt*-isobutileno) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) y NaOH; goma xantán (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) e Hidroxipropilmetilcelulosa(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). Los fármacos

modelo fueron carbamazepina y succinato de metoprolol, ambos proporcionados por los laboratorios Tecnoquímicas S.A (Cali, Colombia) y se utilizaron tal como se recibieron. Los aglutinantes utilizados fueron Celulosa Microcristalina (Avicel® PH 101), fosfato dicalcico (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) y lactosa spray dried (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA).

6.2. Métodos

6.2.1. Evaluación del desempeño de materiales aglutinantes para los prototipos de comprimidos.

Cada tableta se elaboró y se mezcló manualmente. Se utilizó 200 mg de carbamazepina y se mezcló con una proporción de polímero del 40% p/p y una proporción del aglutinante del 20% p/p. Para esto, se utilizó un juego de punzones planos de acero inoxidable de $\frac{1}{4}$ de pulgada de diámetro en una prensa hidráulica. El proceso de compresión se llevó a cabo en un tiempo de 10 segundos y a una fuerza de aplicación de 300 psi. Posteriormente, se determinó la dureza de los comprimidos utilizando un durómetro (Logan instruments HDT-400),

Para el succinato de metoprolol, se elaboraron tabletas de 100 mg con una proporción de polímero del 40% p/p y una proporción del aglutinante del 20% p/p, con punzones de $\frac{1}{4}$ de pulgada de diámetro en una prensa hidráulica; se determinó la dureza y se observó que los valores eran inferiores a 2kp, por lo que se decidió trabajar con una formulación de 50 mg de fármaco, de igual forma con una proporción de polímero del 40% p/p y una proporción del aglutinante del 20% p/p. Para estas tabletas, se utilizó un juego de punzones de $\frac{1}{8}$ de pulgada de diámetro. Se determinó la dureza utilizando un durómetro (Logan instruments HDT-400). Se evaluó el desempeño de cada uno de los aglutinantes para seleccionar el que incrementara en mayor cantidad los valores de dureza.

6.2.2. Determinación del efecto del tiempo y la fuerza de compresión para los prototipos de los comprimidos:

Al seleccionar a la celulosa microcristalina como el excipiente que incremento en mayor cantidad los valores de dureza para ambos fármacos, se procedió a preparar las respectivas mezclas de polímero: fármaco: celulosa microcristalina, y después se realizó el proceso de compresión, de forma individual, a un solo tiempo (10 seg) y tres fuerzas de aplicación (300, 400 y 500 psi). La compresión también se realizó

aplicando una sola fuerza (300 psi) y tres tiempos de compresión (10, 15, 20 seg) sobre las mezclas de polímero: fármaco: celulosa microcristalina.

6.2.3. Evaluación de la fuerza de ruptura de la tableta (dureza).

Se tomaron tres tabletas de cada una de las mezclas de polímero: fármaco: celulosa microcristalina, y se colocaron entre las dos platinas del durómetro donde se aplicó una fuerza hasta ocasionar la ruptura de las tabletas.

6.2.4. Evaluación del porcentaje de friabilidad.

Se tomaron tres tabletas, se les retiró el polvo y se pesaron en una balanza analítica. Seguidamente, se ubicaron en el tambor del friabilómetro Logan Instruments Corp, modelo FAB-2S, y giraron 100 veces (20 rpm durante cinco minutos). Después de esto, se tomaron las tabletas, se les limpió el polvo y se pesaron. Por último, se calcularon los porcentajes de pérdida de peso.

6.2.5. Evaluación del tiempo de desintegración.

El ensayo de desintegración se llevó a cabo con un desintegrador Logan Instruments Corp, modelo DST-3; este equipo consta de tres canastillas, cada una con capacidad para ubicar seis tabletas o comprimidos. Para realizar esta prueba, se utilizó como medio de desintegración agua tipo II obtenida a partir de un sistema de purificación (Millipore Elix essential, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) a una temperatura de 37C°, con el fin de simular la temperatura corporal. Para esto, se colocaron tres tabletas de cada uno de los tres tiempos y las tres fuerzas que se evaluaron en cada una de las canastillas del equipo, y se midió el tiempo que tardaron las tabletas en desintegrarse.

6.2.6. Análisis estadístico.

El diseño experimental se realizó como se muestra en la figura 4. Los datos se analizaron utilizando Microsoft Excel.

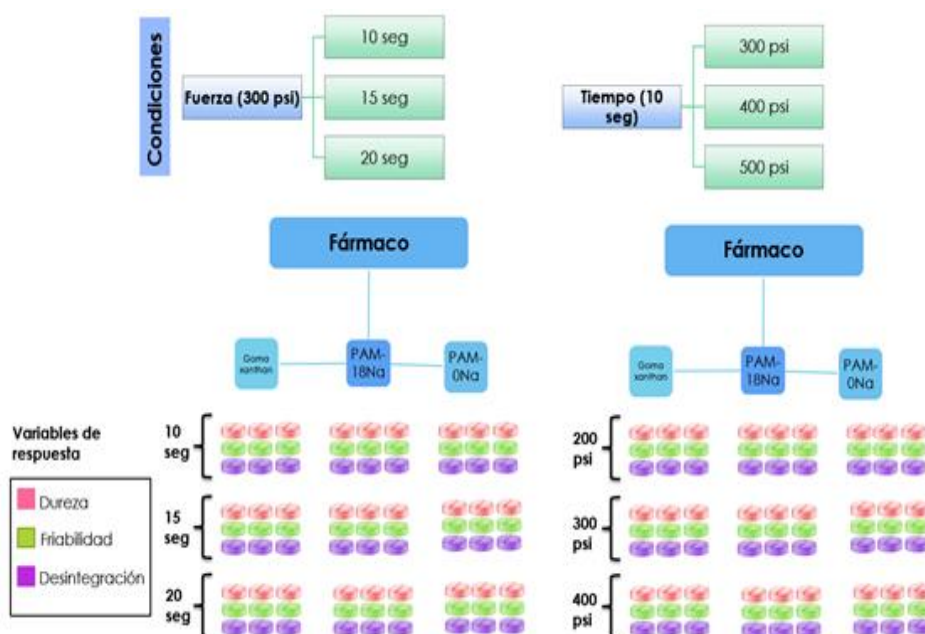


Figura 11. Diseño experimental para análisis estadístico.

7. Matriz de marco lógico.

Tabla 1. Matriz de marco lógico.

| OBJETIVO GENERAL | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Determinar el efecto del tiempo y la fuerza de compresión, en el desarrollo de comprimidos farmacéuticos de dos fármacos modelos (Carbamazepina y Metoprolol), asociados a diferentes excipientes de tipo polimérico (goma xantán, hidroxi-propil-metil-celulosa, sal del poli (ácido maleico-alt-octadeceno) (PAM-18Na) y sal del poli (ácido maleico-alt-etileno) (PAM-0Na)), sobre las propiedades granulométricas de dichos materiales. | | | |
| OBJETIVO ESPECIFICO | ACTIVIDADES | SUPUESTOS | INDICADOR |
| 1: Evaluar el desempeño de tres aglutinantes (celulosa microcristalina (AVICEL® PH 101), fosfato dicalcico, lactosa spray dried) en el desarrollo de comprimidos de carbamazepina y succinato de metoprolol asociado a diferentes matrices poliméricas. | Preparar mezclas de polímero-fármaco-aglutinante (1:1:1), de manera individual. Seleccionar tamaño de punzones para el proceso de compresión. Realizar proceso de compresión, utilizando una fuerza de 300 psi y un tiempo de 10 s. Analizar desempeño del aglutinante a través de pruebas de dureza. | <ul style="list-style-type: none"> Los aglutinantes seleccionados, aumentan la cohesividad de los polvos, incrementando los valores de la dureza. | <ul style="list-style-type: none"> Valores de dureza. |

| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>Seleccionar el excipiente que aumente en mayor cantidad la cohesividad de los polvos, obteniendo valores de dureza más altos.</p> | | |
| <p>OBJETIVO ESPECÍFICO 2: Determinar el efecto que tienen el tiempo de aplicación (5, 10, 15 seg), a un mismo valor de fuerza (300 psi), sobre la dureza, la friabilidad y la desintegración de los comprimidos matriciales de carbamazepina y succinato de metoprolol, elaborados a partir de una mezcla de polímero-fármaco-aglutinante (1:1:1).</p> | <p>Preparar mezclas de polímero-fármaco-aglutinante (1:1:1) de manera individual.</p> <p>Seleccionar tamaño de punzones para el proceso de compresión.</p> <p>Realizar proceso de compresión aplicando una sola fuerza y tres tiempos de compresión.</p> <p>Realizar pruebas de desempeño (dureza, friabilidad y desintegración) Evaluar los resultados de las pruebas de desempeño y analizar e interpretar resultados.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad de equipos. • Cantidades suficientes de polímero y fármaco para preparar las mezclas. • Cantidad suficiente de aglutinante para preparar las mezclas. | <ul style="list-style-type: none"> • Porcentajes de dureza, friabilidad y tiempo de desintegración obtenidos para cada uno de los fármacos modelo. |
| <p>OBJETIVO ESPECÍFICO 3: Determinar el efecto de tres fuerzas de compresión (200, 300 y 400 psi), a un mismo valor de tiempo (10 seg) sobre la dureza, la friabilidad y la desintegración de los comprimidos matriciales de carbamazepina y succinato de metoprolol elaborados a partir de una mezcla de polímero-fármaco-aglutinante (1:1:1).</p> | <p>Preparar mezclas de polímero-fármaco-aglutinante (1:1:1), de manera individual.</p> <p>Seleccionar tamaño de punzones para el proceso de compresión.</p> <p>Realizar proceso de compresión aplicando tres fuerzas y un tiempo de compresión.</p> <p>Realizar pruebas de desempeño (dureza, friabilidad y desintegración) Evaluar los resultados de las pruebas de desempeño y analizar e interpretar resultados.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad de equipos. • Cantidades suficientes de polímero y fármaco para preparar las mezclas. • Cantidad suficiente de aglutinante. | <ul style="list-style-type: none"> • Porcentajes de dureza, friabilidad y tiempo de desintegración obtenidos para cada uno de los fármacos modelo. |
| <p>OBJETIVO ESPECÍFICO 4: Valorar los resultados de cada uno de los diferentes ensayos realizados para los excipientes y los comprimidos y establecer las condiciones óptimas en el desarrollo de tabletas de carbamazepina y succinato de metoprolol en diferentes matrices poliméricas.</p> | <p>Analizar el efecto del tiempo y la fuerza de aplicación en cada uno de los ensayos realizados.</p> <p>Establecer condiciones óptimas (fuerza de aplicación, tipo de matriz polimérica, tiempo de aplicación) para el desarrollo de tabletas de liberación modificada de fármacos modelos.</p> | | <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos de fármacos modelos obtenidos, con las diferentes matrices poliméricas, el tiempo y la fuerza de aplicación. |

8. Resultados y Discusión

8.1. Evaluación del desempeño de materiales aglutinantes para los prototipos de comprimidos.

Inicialmente, se realizó un estudio de la dureza de comprimidos correspondiente a las mezclas binarias fármaco:polímero para cada fármaco de interés. Para ello, se utilizaron diferentes cantidades de principio activo, las cuales fueron de 100 mg para las tabletas de succinato de metoprolol y 200 mg para las de carbamazepina. Cada uno de los fármacos se mezcló de manera independiente con cada polímero de interés (HPMC; Goma Xantana, PAM-18Na, PAM0-Na) en una proporción de 40 % p/p fármaco/polímero. Las tabletas fueron comprimidas por medio de un punzón de ¼ pulgadas con un tiempo y una fuerza de aplicación de 10 segundos y 300 psi, respectivamente. Los resultados se muestran a continuación en la tabla 2:

Tabla 2. Valores de Dureza de mezclas de fármaco:polímero teóricos (Yarce & Molina, 2016).

| Fármaco | Polímero | Dureza (kp) |
|-------------------------|-------------|--------------|
| Carbamazepina | PAM-18-Na | 1,89 ± 0,05 |
| Carbamazepina | PAM-0-Na | 8,82 ± 0,31 |
| Carbamazepina | Goma Xantán | 7,08 ± 0,57 |
| Carbamazepina | HPMC | 8,24 ± 0,90 |
| Succinato de Metoprolol | PAM-18-Na | 0,64 ± 0,31 |
| Succinato de Metoprolol | PAM-0-Na | Menor a 0,60 |
| Succinato de Metoprolol | Goma Xantán | 1,14 ± 0,62 |
| Succinato de Metoprolol | HPMC | 1,48 ± 0,98 |

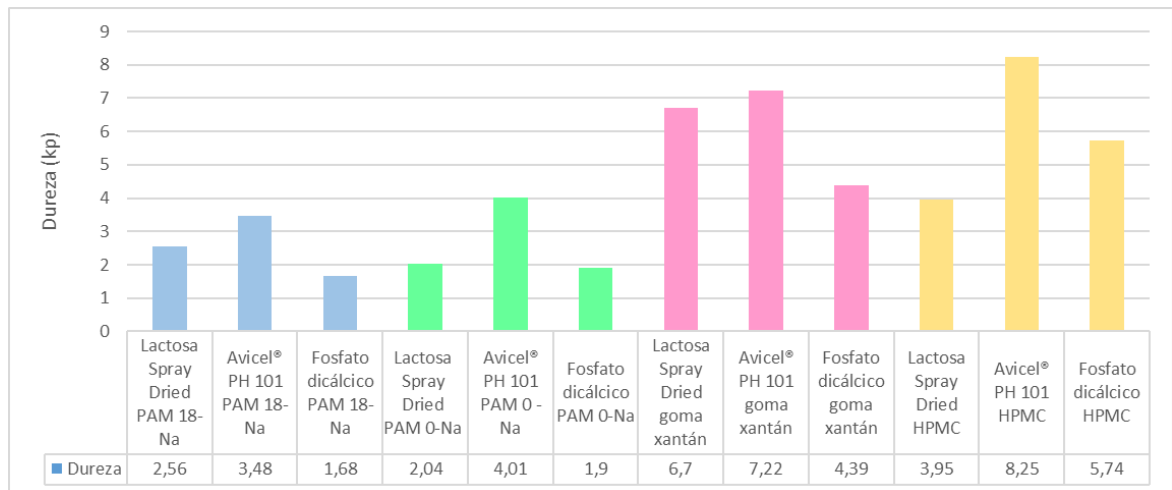
Como se mencionó anteriormente, la dureza es un parámetro muy importante, pues según sea su valor podrá o no resistir las manipulaciones durante el proceso de manufactura, envase y transporte. Los valores de dureza obtenidos para los comprimidos conformados por los sistemas binarios fueron muy bajos en comparación con las referencias comerciales que presentan durezas de 10-13 kp para carbamazepina y de 4-7 kp para succinato de metoprolol (Laboratorios Laproff®, 2017), razón por la cual, se hace necesario incrementar tal propiedad física del comprimido, por medio de la ayuda de sistemas aglutinantes. Para esto, se probaron tres diferentes excipientes altamente utilizados para tal fin, y que corresponden a : celulosa microcristalina (AVICEL® PH 101), lactosa spray dried y fosfato dicálcico, con el fin de que la cohesividad de los polvos aumentará.

La formulación propuesta para los prototipos que contenían al fármaco carbamazepina, fue:

Tabla 3. Formulación tabletas de carbamazepina 200mg.

| Componente | Función | Cantidad (%p/p) | Cantidad (mg) |
|--------------------------|---------------------|-----------------|---------------|
| Carbamazepina | Principio activo | 62,5 | 200 |
| Polímero | Polímero de interés | 25 | 80 |
| Celulosa microcristalina | Aglutinante | 12,5 | 40 |

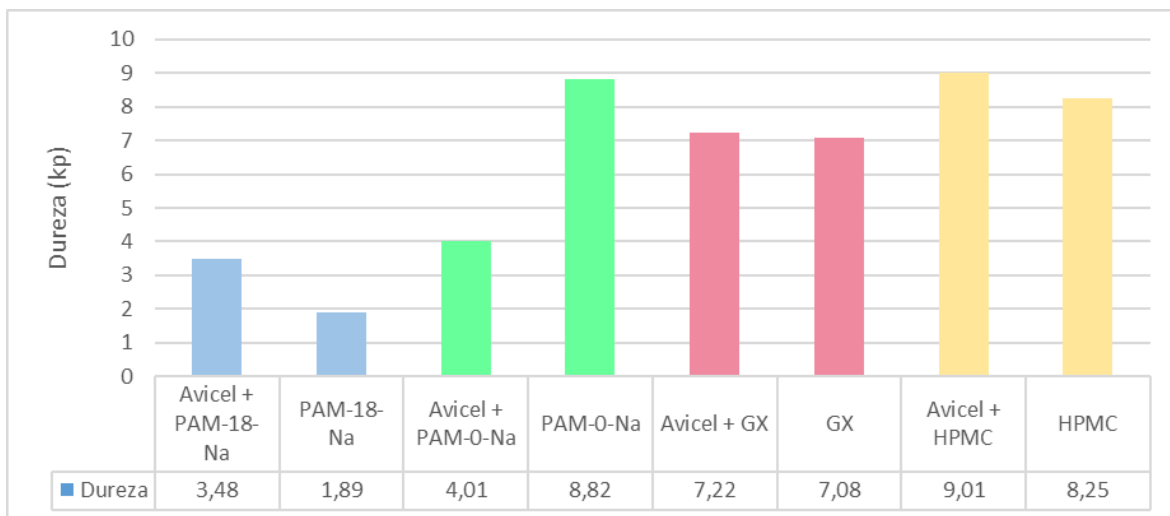
Los resultados obtenidos se muestran en el gráfico 1. El registro completo de los datos se encuentra en los Anexos 1, respectivamente.



Gráfica 1. Valores de dureza para la mezcla carbamazepina: polímero: aglutinante.

La celulosa microcristalina (AVICEL® PH 101) fue el aglutinante con el que se mejoraron las propiedades de las tabletas, ya que se obtuvieron valores de dureza más altos para la carbamazepina con cada uno de los polímeros estudiados. Este excipiente es ideal, pues entre sus características están la alta compresibilidad que tiene, flujo mejorado, es inodoro e insípido por lo que se utiliza en gran cantidad de formulaciones, no es reactivo y tiene baja absorción.

El siguiente gráfico muestra los valores obtenidos con el AVICEL® en comparación con los reportados en la teoría (tabla 2).



Gráfica 2. Valores de dureza teóricos y valores con celulosa microcristalina (AVICEL® PH 101).

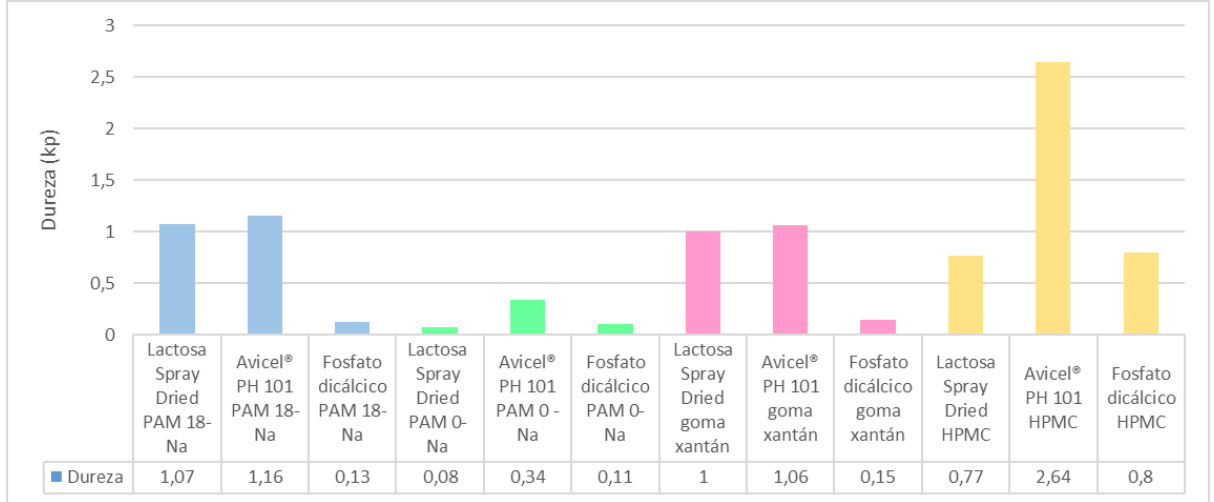
Se observó el incremento de la dureza al adicionar el aglutinante a las matrices poliméricas PAM-18 Na, goma xantány HPMC, en el caso del polímero PAM 0-Na, se observó una disminución en comparación con la mezcla binaria fármaco:polímero, la cual es debido a que la síntesis del polímero PAM 0–Na se realizó en diferentes condiciones de temperatura y en un laboratorio externo a la Universidad Icesi. Este polímero al ser higroscopico, sus condiciones de secado afectan directamente el comportamiento del polímero a la hora de la compresión ya que si no esta completamente libre de humedad, la cohesividad de los polvos se va a ver disminuida y por lo tanto su dureza.

Para el succinato de metoprolol, la formulación propuesta fue de 100 mg del fármaco, con una proporción del 40% p/p de polímero y 20 % p/p del aglutinante (tabla 4).

Los punzones utilizados fuerón de ¼ pulgadas. Los datos completos se encuentran en el anexo 1.

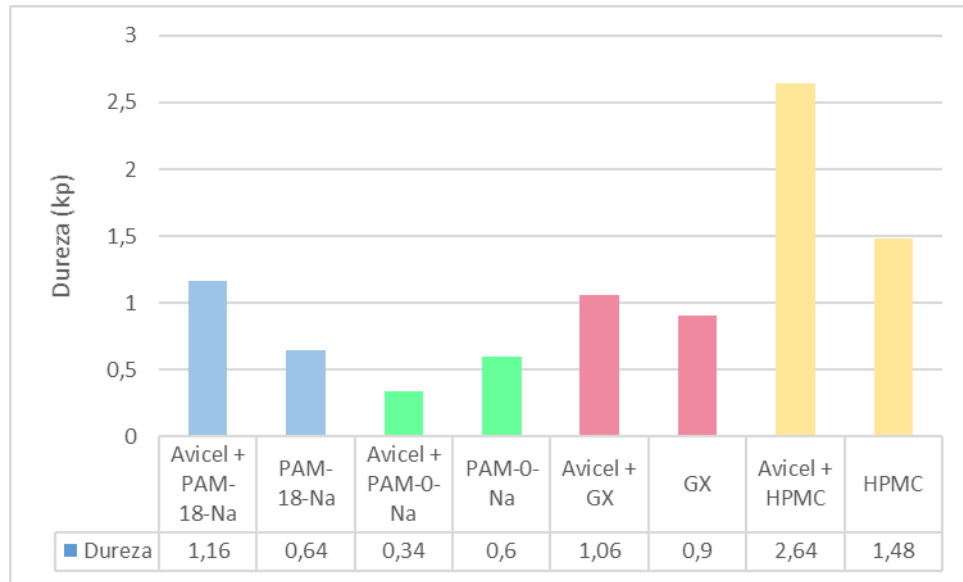
Tabla 4. Formulación tabletas de succinato de metoprolol 100mg.

| Componente | Función | Cantidad (%p/p) | Cantidad (mg) |
|--------------------------|---------------------|-----------------|---------------|
| Succinato de metoprolol | Principio activo | 62,5 | 100 |
| Polímero | Polímero de interés | 25 | 40 |
| Celulosa microcristalina | Aglutinante | 12,5 | 20 |



Gráfica 3. Valores de dureza para la mezcla succinato de metoprolol: polímero: aglutinante.

Se observó que el excipiente que incremento en mayor medida la dureza fue de igual forma el Avicel®, y en la siguiente grafica se muestra la comparación con los datos teóricos.



Gráfica 4. Valores de dureza teóricos y valores con celulosa microcristalina (AVICEL® PH 101).

En comparación a los valores encontrados en la mezcla binaria fármaco: polímero, la adición de la celulosa microcristalina aumentó la dureza de las tabletas de tres de los polímeros: PAM 18-Na, goma xantán y HPMC, el PAM 0-Na con Avicel® obtuvo

un valor inferior que como ya se mencionó, es debido a las condiciones de síntesis del polímero.

La dureza de las tabletas de succinato de metoprolol reportada en la teoría es de aproximadamente 4-7 kp (Laboratorios Laproff®, 2017). Los valores que se obtuvieron con la adición de la celulosa microcristalina de igual forma son muy bajos (0-2 kp) y no es posible encontrar en el mercado tabletas con este tipo de durezas, pues no aguantarían la manipulación durante todas las etapas de su manufactura y distribución.

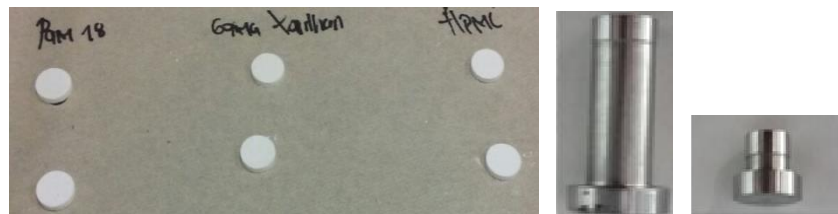


Figura 11. *Tabletas de succinato de metoprolol 100 mg. Tamaño de punzón ¼ pulgadas.*

En vista de que las tabletas son una mezcla de solo tres componentes (fármaco, polímero y aglutinante) y la dosis es de 100 mg, la forma que obtuvieron estos comprimidos fue de una contextura muy delgada (figura 11), razón que justifica los valores tan mínimos de dureza. Por esta razón se utilizó un juego de punzones de tamaño de 1/8 pulgadas, para elaborar tabletas más consistentes.

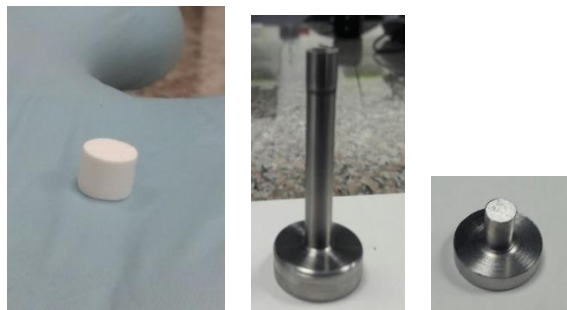
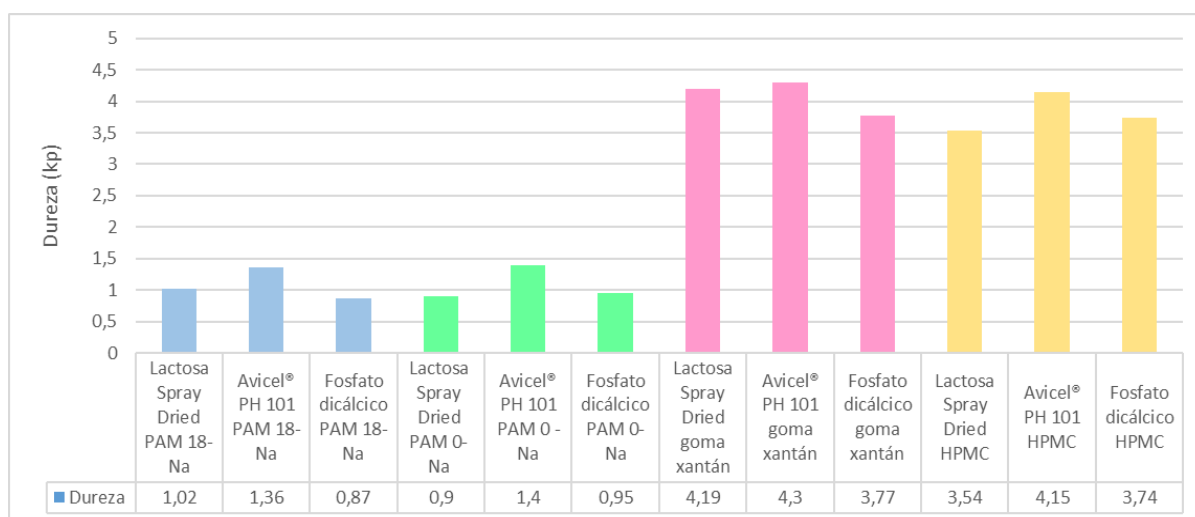


Figura 12. *Tabletas de succinato de metoprolol 100 mg. Tamaño de punzón 1/8 pulgadas.*

Con este tipo de punzones se obtuvieron tabletas de forma cilíndrica, que no son habitualmente utilizadas como formas farmacéuticas sólidas. En ese sentido, se replanteo la formulación a 50 mg de succinato de metoprolol, polímero en una proporción del 40% p/p y aglutinante 20% p/p (tabla 5), y se procedió a analizar los valores de dureza. Los valores reportados se encuentran en el anexo 2.

Tabla 5. Formulación tabletas de succinato de metoprolol 50mg.

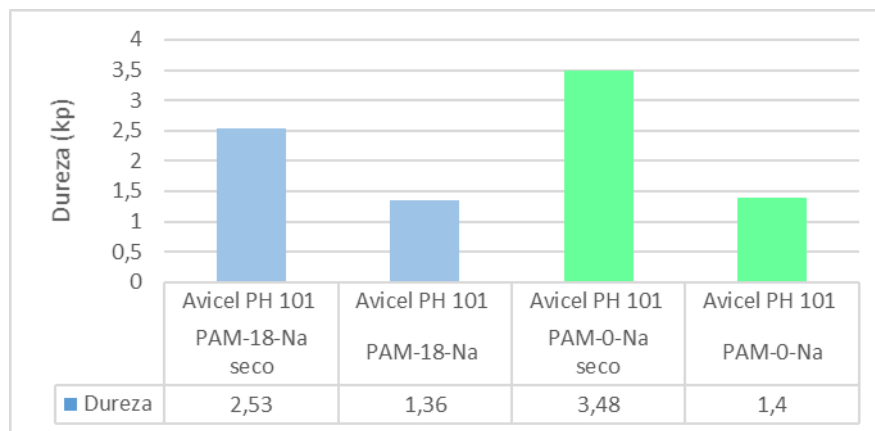
| Componente | Función | Cantidad (%p/p) | Cantidad (mg) |
|--------------------------|---------------------|-----------------|---------------|
| Succinato de metoprolol | Principio activo | 62,5 | 50 |
| Polímero | Polímero de interés | 25 | 20 |
| Celulosa microcristalina | Aglutinante | 12,5 | 10 |



Gráfica 5. Valores de dureza para la mezcla succinato de metoprolol 50 mg: polímero: aglutinante.

El aglutinante que proporcionó a los comprimidos valores más altos de dureza fue el Avicel®. Por esta razón se decidió continuar con este excipiente como componente de la formulación para evaluar el efecto del tiempo y la fuerza de compresión en la elaboración de fármacos son sistemas matriciales de liberación controlada.

Previamente, se secaron los polímeros PAM0-Na y PAM18-Na en un horno a 100 °C por 48 horas debido a la higroscopicidad que poseen, y se evaluó la influencia del secado en los valores de dureza. El resultado se muestra en el gráfico 6.



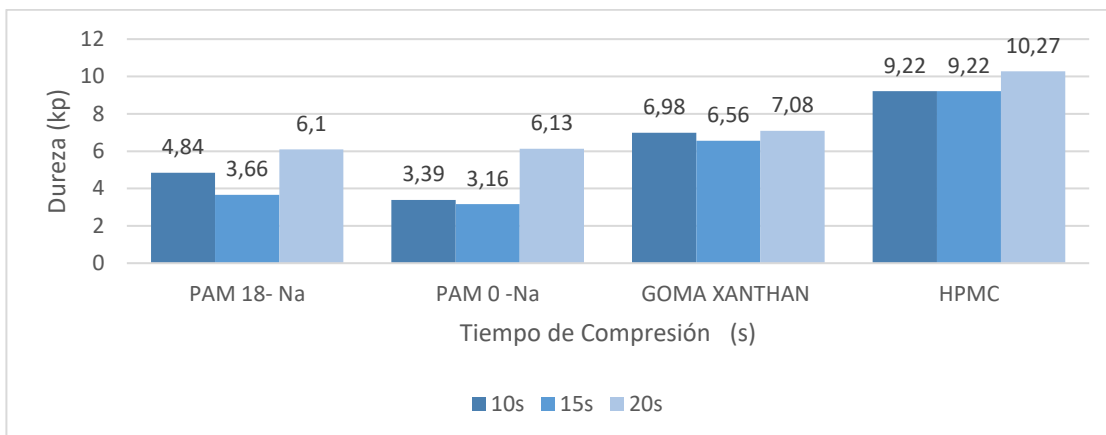
Gráfica 6. Valores de dureza para la mezcla succinato de metoprolol 50 mg: polímero: aglutinante, antes y después del secado.

Después de secar los polímeros, el porcentaje de humedad se redujo y por esta razón se mejora la compactibilidad de los polvos. De igual forma, se logró obtener valores de dureza más altos y tabletas más consistentes.

8.2. Evaluación del efecto del tiempo de compresión de los comprimidos de carbamazepina y succinato de metoprolol.

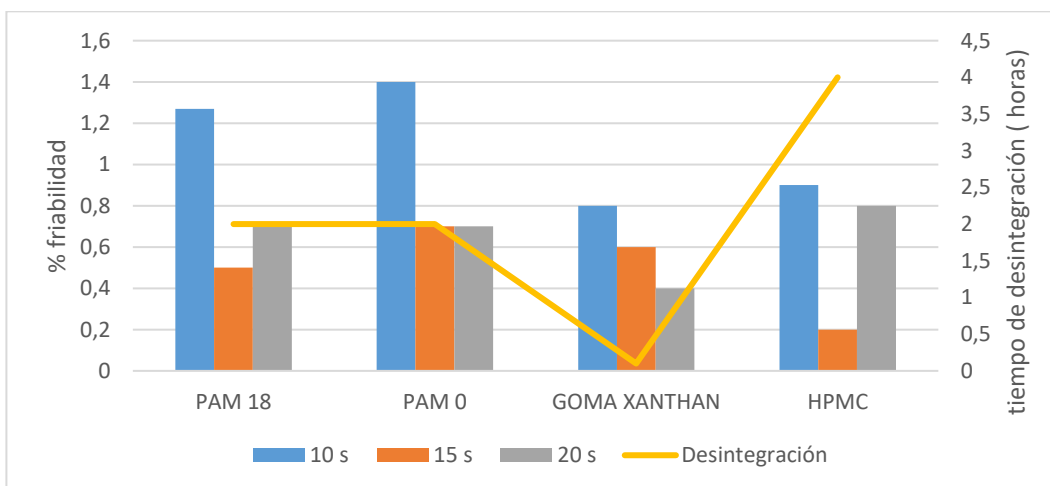
Para el análisis del efecto de tiempo de aplicación se tomaron tres tiempos: 10,15 y 20 s y se utilizó una presión de 300 psi. La compresión de las mezclas se llevó a cabo de forma directa, es decir, sin pasos previos de granulación. Las tabletas formadas no presentaron adherencia a la matriz ni a los punzones; tampoco se observó laminación ni capado. Para cada una de las mezclas se elaboraron: tres tabletas para medir la dureza, tres tabletas para determinar el tiempo de desintegración y otras tres para calcular el porcentaje de friabilidad. Los datos primarios se encuentran en el anexo 3.

Para el fármaco modelo carbamazepina, se obtuvieron los siguientes resultados:



Gráfica 7. Efecto del tiempo de compresión en la dureza de los comprimidos de carbamazepina.

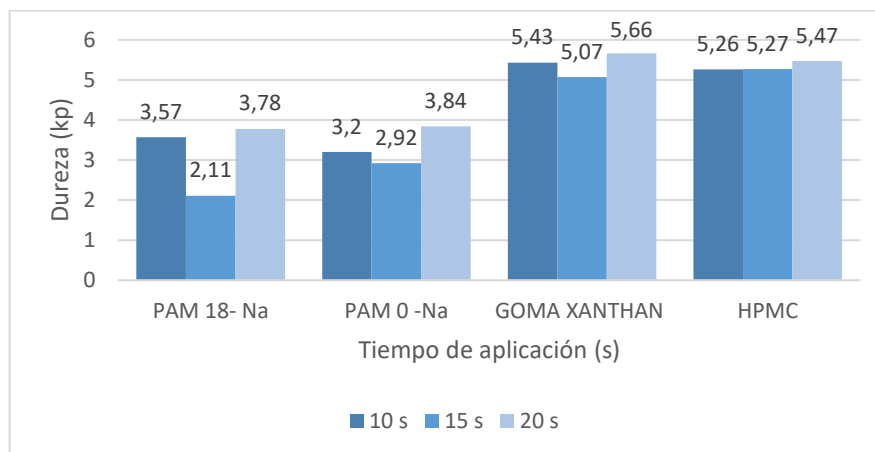
Los resultados indicaron que, para las cuatro mezclas poliméricas, al aumentar el tiempo de aplicación de la fuerza incrementó la dureza de los comprimidos. Esto es debido a que aplicar la fuerza durante más tiempo, incrementa la formación de enlaces entre las partículas de los polvos aumentando la cohesividad. Después se evaluaron el tiempo de desintegración y la friabilidad, esperando que en el tiempo de 20 segundos, el tiempo de desintegración fuera mayor y la friabilidad menor, ya que entre la tableta este más dura tardara más en desintegrarse y resistirá más el desgaste por rozamiento durante su manufactura. El medio de desintegración que se utilizó fue agua tipo II. Los resultados que se obtuvieron se muestran a continuación:



Gráfica 8. Efecto del tiempo de compresión en el % de friabilidad y el tiempo de desintegración de los comprimidos de carbamazepina.

En cuanto a la friabilidad, se observó que, aunque haya diferencias relativamente significativas, los tres tiempos se encontraron dentro de las especificaciones permitidas en la USP para el valor del porcentaje de friabilidad de las tabletas de carbamazepina que es de máximo 1%. A Excepción de los polímeros PAM 18- Na y PAM 0- Na, que con un tiempo de aplicación de 10 segundos, se obtuvieron tabletas más frágiles. El tiempo de desintegración, es un parámetro muy importante ya que la carbamazepina es un fármaco de liberación controlada y por lo tanto su tiempo de desintegración no debe de ser menor a 1 hora. Para los polímeros PAM 18- Na y PAM 0- Na se obtuvieron tiempos de desintegración mayores a dos horas, esto es debido a que la carbamazepina es una molécula apolar y en medio acuoso su desintegración no se ve favorecida. El polímero HPMC presentó tiempo de desintegraciones mayores a 4 horas. Este polímero hidrófilo al entrar en contacto con el agua forma un gel del cual el fármaco empieza a difundir, en este tipo de matrices hidrófilas la desintegración tardaría mucho tiempo pues generalmente lo que se desintegra son las capas externas de la tableta y ahí se da la difusión del fármaco que dependerá de la polaridad que tenga, en el caso de la carbamazepina la difusión es lenta ya que es una molécula apolar. Para la goma xantán, se presentaron tiempos de desintegración de 10 minutos aproximadamente. En estudios anteriores se ha demostrado que la goma xantán en unión a la carbamazepina tarda entre 2 o 3 horas en desintegrarse (Jimenez, 2016). En este caso se adicionó un tercer componente a la formulación que fue la celulosa microcristalina que en unión a la goma xantán que aparte de ser un aglutinante se comporta como un desintegrante, haciendo que el tiempo sea tan corto.

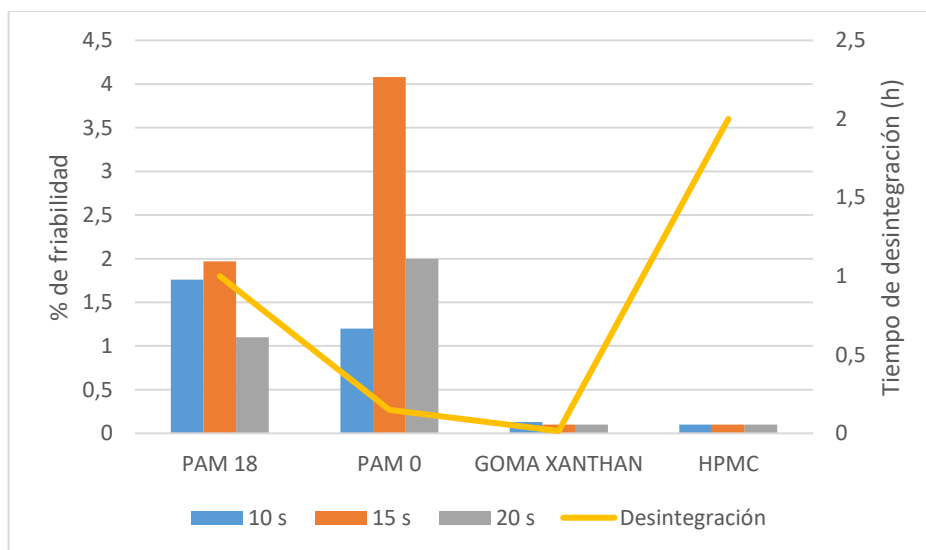
Para el succinato de metoprolol, se encontraron los siguientes resultados:



Gráfica 9. Efecto del tiempo de compresión en la dureza de los comprimidos de succinato de metoprolol.

Al igual que en los resultados de la carbamazepina, la dureza fue proporcional al tiempo de aplicación de la fuerza de compresión, en ese sentido si el tiempo es mayor la dureza aumentará.

En cuanto a los parámetros de friabilidad y tiempo de desintegración se obtuvieron los siguientes resultados:

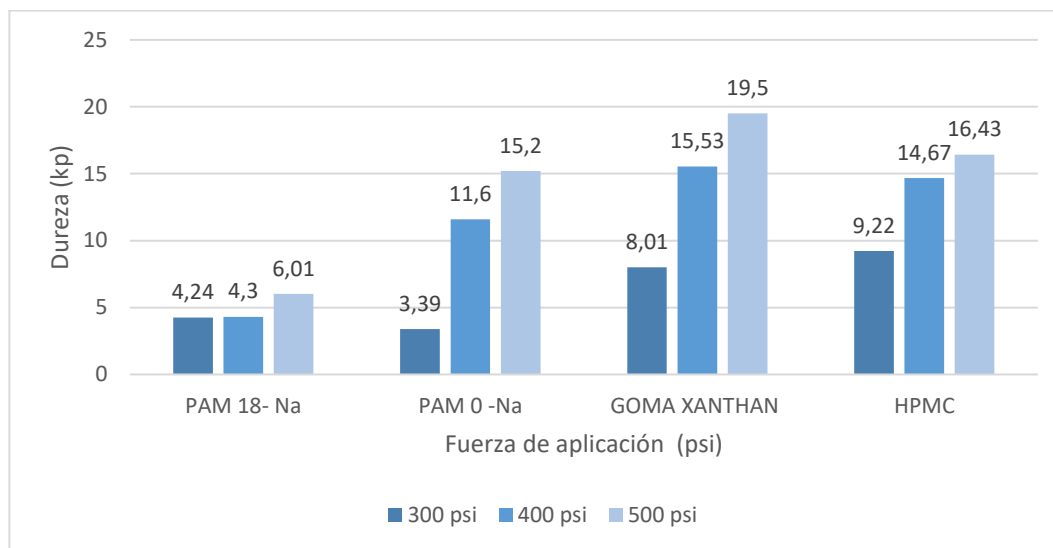


Gráfica 10. Efecto del tiempo de compresión en el % de friabilidad y el tiempo de desintegración de los comprimidos de carbamazepina.

Es importante mencionar que el succinato de metoprolol es de clasificación biofarmacéutica I, es decir, es altamente soluble y altamente permeable. En cuanto a la friabilidad, los polímeros PAM 18-Na y PAM 0- Na, presentaron valores superiores a 1% que es el valor máximo permitido para estas tabletas. Esto es debido a que primero se realizaron los análisis para la carbamazepina y en el transcurso de los días, estos polímeros higroscópicos no se volvieron a someter a secado, obteniendo tabletas más frágiles. El tiempo de desintegración para la goma xantán al igual que en la carbamazepina fue el menor, razón explicada anteriormente. Para la HPMC fueron mayor a dos horas y para el PAM 18-Na fueron de 1 hora, esto es debido a la desintegración se ve favorecida porque es un fármaco medianamente polar. El PAM-0Na, presento tiempos de desintegración muy cortos, aproximadamente 15 minutos, una de las causas de este suceso es que este polímero no estaba completamente seco a la hora de realizar los comprimidos y a la hora de interactuar con el agua del medio, la matriz se erosionó.

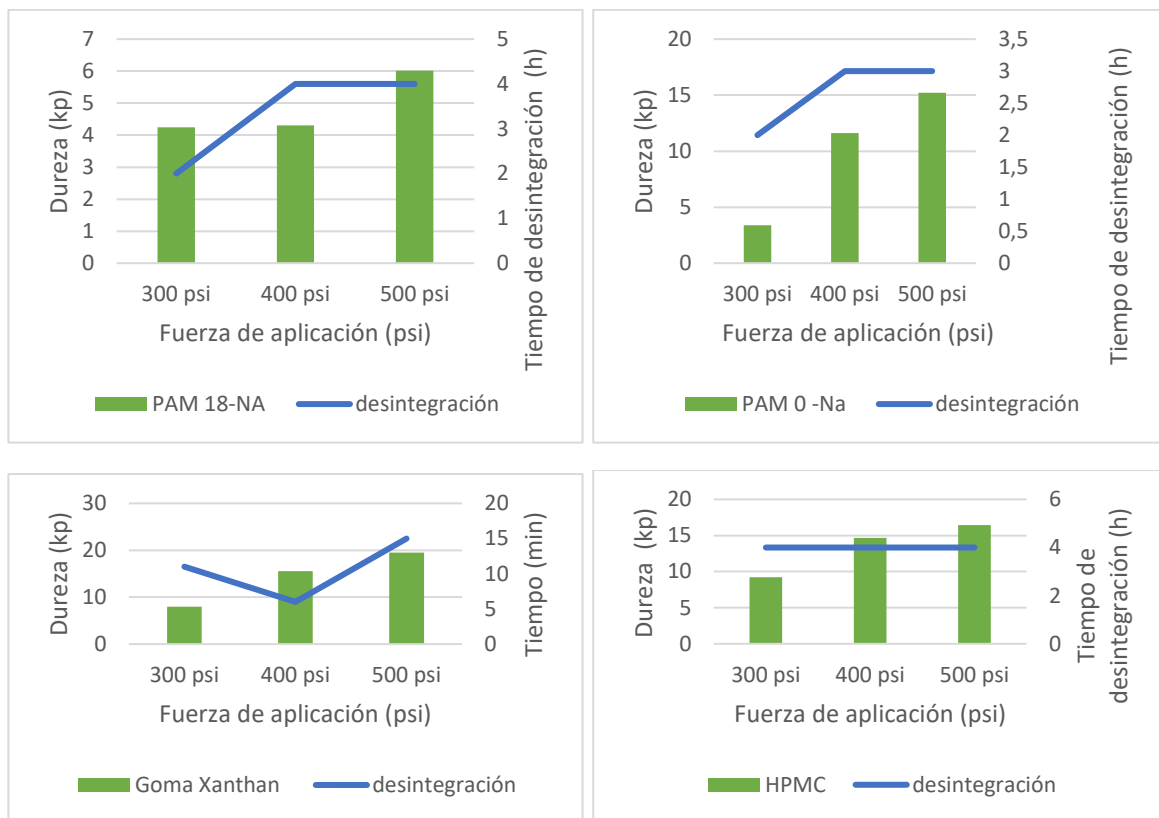
8.3. Evaluación del efecto de la fuerza de compresión de los prototipos de comprimidos.

Para evaluar el impacto de la fuerza de compresión en los comprimidos elaborados se fijó un tiempo de aplicación de la fuerza (10 segundos). Las tres fuerzas de compresión fueron 300psi, 400psi y 500psi. La siguiente grafica resume los resultados obtenidos para la carbamazepina al evaluar este parámetro.



Gráfica 11. Efecto de la fuerza de compresión en la dureza de los comprimidos de carbamazepina.

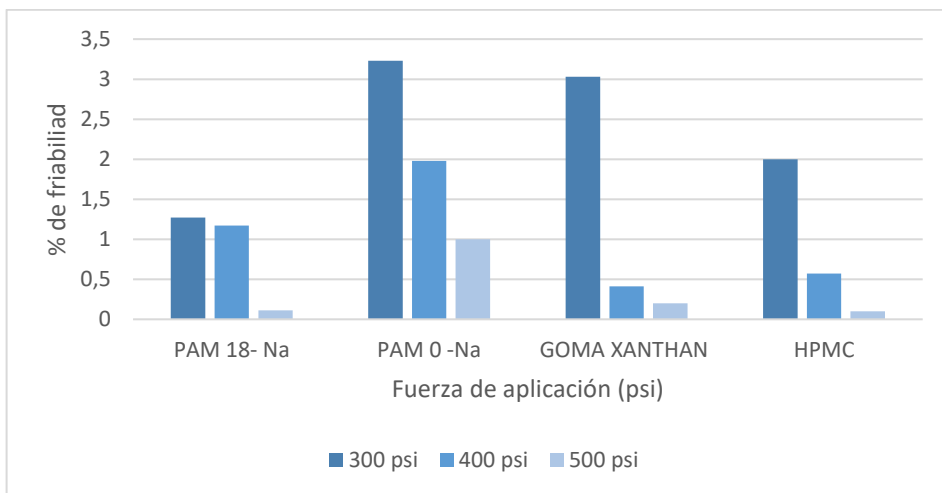
Según estos datos se observó que, para los cuatro polímeros evaluados, el aumento de la fuerza de compresión trae como consecuencia el incremento en la dureza de las tabletas. A altas presiones la deformación de las partículas es mayor además de que la adhesión de estas se ve favorecida. Lo anterior tiene un impacto en la porosidad de los comprimidos, causando su disminución y que, por tanto, la dureza sufra un incremento (Alderborn and Frenning, 2008; Hoag et al., 2008).



Gráfica 12. Efecto de la fuerza de compresión en la dureza y el tiempo de desintegración de los comprimidos de carbamazepina.

La desintegración ocurre como consecuencia de la entrada del agua a través de los poros presentes en la tableta. Si este proceso está asociado al grado de porosidad que la forma sólida puede tener, se espera entonces una relación directa entre la presión de compresión y el tiempo de desintegración (Alderborn and Frenning, 2008; Hoag et al., 2008). Los resultados que se muestran en la gráfica 12, constataron que entre mayor fuerza de compresión, mayor fue el tiempo que tardó la tableta en desintegrarse. En el caso del HPMC se observó una línea recta, pero esto es porque para las tres fuerzas de aplicación, los tiempos de desintegración fueron de igual forma mayor a 4 horas.

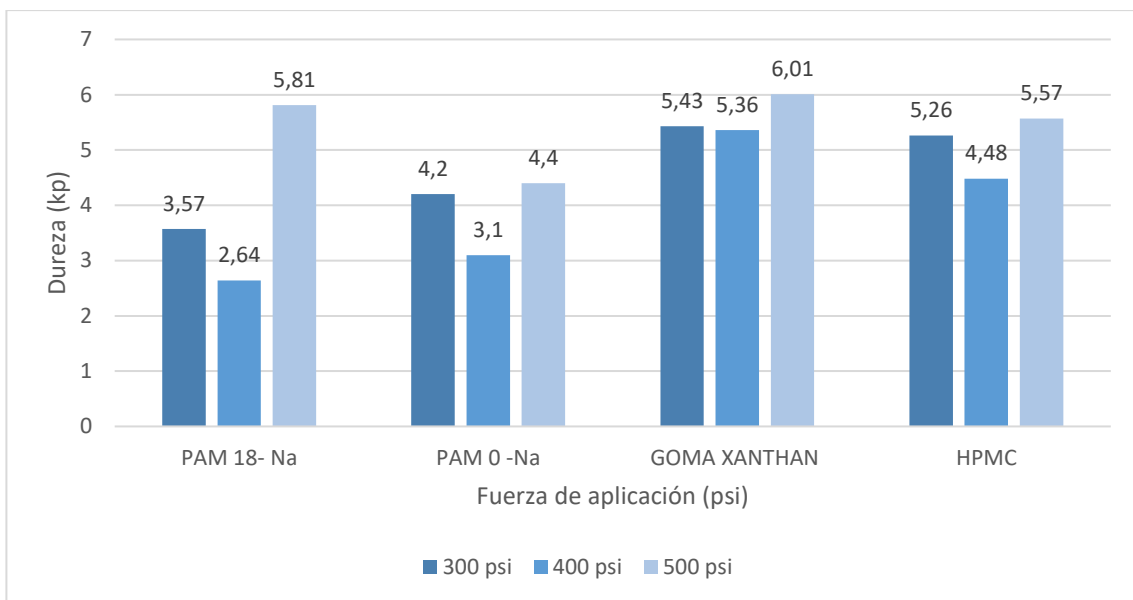
Para el análisis de la friabilidad se obtuvieron los siguientes resultados:



Gráfica 13. Efecto de la fuerza de compresión en el % de friabilidad de los comprimidos de carbamazepina.

Los resultados para el porcentaje de friabilidad mostraron que entre mayor fue la presión, mayor resistencia tuvieron las tabletas. Esto se debe a, como se mencionó anteriormente, la fuerte adhesión que se da entre las partículas al incrementar la fuerza de compresión.

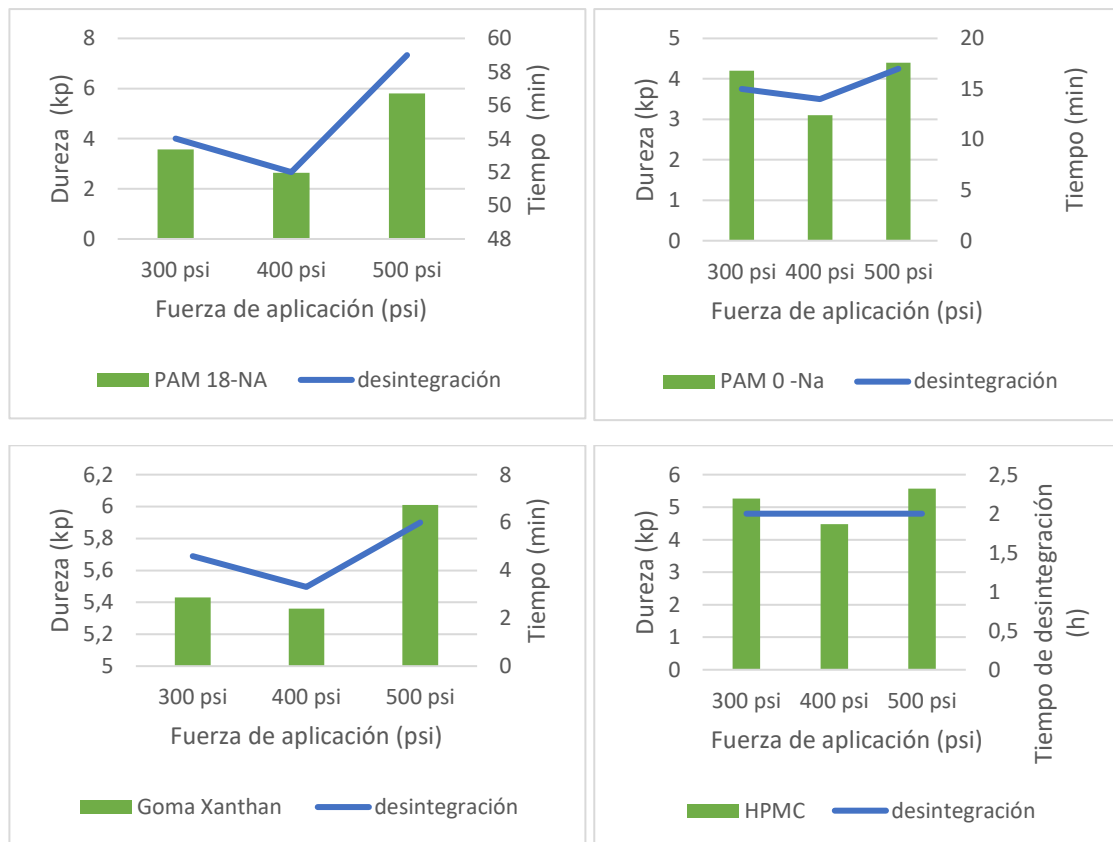
A continuación, se muestran los resultados que se obtuvieron para el succinato de metoprolol:



Gráfica 14. Efecto de la fuerza de compresión en la dureza de los comprimidos de succinato de metoprolol.

Al igual que en los comprimidos de carbamazepina, la dureza fue proporcional a la fuerza de aplicación, por tanto, entre mayor sea la presión, más duras serán las tabletas.

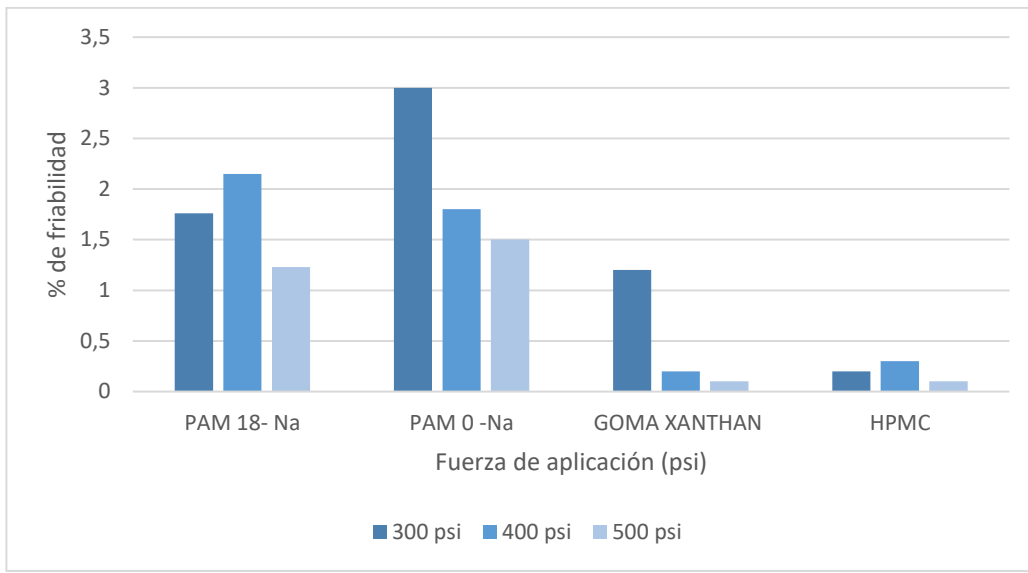
Para el análisis del tiempo de desintegración se obtuvieron los siguientes resultados:



Gráfica 15. Efecto de la fuerza de compresión en la dureza y el tiempo de desintegración de los comprimidos de succinato de metoprolol.

De igual forma, los comprimidos que se sometieron a una mayor fuerza de aplicación, fueron los que más tardaron en desintegrarse. Para el caso de la HPMC, la línea constante significa que todos tuvieron un tiempo de desintegración mayor a dos horas.

La siguiente gráfica muestra los resultados para el porcentaje de friabilidad:



Gráfica 16. Efecto de la fuerza de compresión en el % de friabilidad de los comprimidos de succinato de metoprolol.

Se observó que entre mayor es la fuerza de compresión, más resistentes fueron las tabletas, como sucedió con la carbamazepina. Los valores para los polímeros PAM 18-Na y PAM0-Na fueron altos (superiores a 15) por lo mencionado anteriormente, los polímeros no fueron secados previamente a este estudio que se realizó después de evaluar todo lo relacionado con la carbamazepina.

9. Conclusiones

La celulosa microcristalina (AVICEL® PH 101) mostró mejorar las características de compresibilidad para cada una de las tabletas desarrolladas con los fármacos modelos; y con ello, fue el mejor material aglutinante de los evaluados en el proyecto.

El efecto del tiempo y la fuerza de compresión mostraron que, con el incremento de estas variables, las tabletas eran más duras, menos friables y el tiempo de desintegración era mayor, debido a que a altas presiones y mayores tiempos de compactación, la deformación de las partículas sólidas es marcada y la porosidad de los comprimidos se disminuye.

Para el caso del sistema formado por celulosa microcristalina y goma xantán, se observaron los menores valores de tiempo desintegración, estando muy próximos a aquellos requerido en sistemas de liberación convencional, mientras que para el caso de la celulosa microcristalina con el resto de los polímeros, se observaron mayores valores de tiempo desintegración, siendo muy próximos a aquellos requeridos en sistemas de liberación controlada.

10. Recomendaciones

Es necesario replantear la formulación del polímero goma xantán con la celulosa microcristalina en fármacos de liberación controlada, pues esta actúa como un desintegrante.

En próximos estudios, los polímeros sintéticos PAM 18- Na y PAM 0- Na, deben secarse previamente antes de realizar los comprimidos, ya que las tabletas son realizadas por compresión directa y por esto método, es necesario trabajar con polvos que tengan buen flujo y la humedad afecta esta condición.

Realizar estudios de dureza, friabilidad y tiempo de desintegración con formas comerciales de Carbamazepina y succinato de metoprolol, en las mismas condiciones de estudio, con el fin de tener datos para la comparación con las formulaciones propuestas en estas investigaciones.

Estas formulaciones requieren de la realización de pruebas adicionales como lo son los perfiles de disolución, que permitan determinar cuál es el mecanismo mediante el cual se libera el fármaco desde la matriz polimérica, y así poder determinar que excipiente es mejor para estos fármacos. Con estos estudios también se evalúa el efecto de la fuerza y el tiempo de compresión, debido a que tabletas tan duras que tardan más tiempo en desintegrarse, pueden afectar la biodisponibilidad del principio activo.

11. Referencias

- Aberturas, R., & Molpéceres, J. (2010). Farmacia Galénica. En G. Hernández, & F. Zaragoza, *Tratado de Medicina Farmacéutica* (págs. 100-104). Madrid: MÉDICA PANAMERICANA S.A.
- Alderborn, G. (2002). Tableys and compaction. *M.E Aulton, Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.*, 410-412, 418, 419.
- Andrade, J., Gomez, C., & otros., y. (2009). ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN PARA EL DESARROLLO DE UN GEL A BASE DE POLÍMEROS. *Acta Biológica Colombiana* , 87-104.
- Angioloni, A. (2014). *La Goma Xantana en la Industria Alimentaria*. Obtenido de http://www.aditivosalimentarios.es/php_back/portada/archivos/Xantana.pdf
- Apu, A. S., Pathan, A. H., Shrestha, D., Kibria, G., & Jalil, R.-u. (2009). Investigation of In vitro Release Kinetics of Carbamazepine from Eudragit RS PO and RL PO Matrix Tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(2), 145-152.
- Aragón, J., González, R., Brizuela, N., & Oliver, L. (2009). Estudio Cinético de Liberación In Vitro en un Biomaterial Compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 10(2), 119-130.
- Borro, F. (2001). *Repositorio UG* (Vol. Capitulo IV).
- Braga, J. W., & Poppi, R. J. (2004). Validação de modelos de calibração multivariada: uma aplicação na determinação de pureza polimórfica de carbamazepina por espectroscopia no infravermelho próximo. *Quim. Nova*, 27(6), 1004-1011.
- Bristhar . (2010). *Bristhar Laboratorios* . Obtenido de Materias primas para la industria farmacéutica, alimentaria y cosmética: <http://www.bristhar.com.ve/xanthan.html>
- Cerner, M. (2016). *Metoprolol succinato* . https://www.drugs.com/mtm_esp/metoprolol-succinate-er.html: Drugs name.
- Ceruelo, J. (2004). Especialidades farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. *Sacylite*, 1-6.
- Chiang, E. (2011). Medición de la dureza de la tableta: un parámetro básico. *Pharmaceutial Technology*, 11(4).

- Ciurba, A., Al Hussein, S., Lazar, L., Ion, V., & Antonoaea, P. (2014). Development of a modified-release pellets formulation with metoprolol tartrate and kinetic aspects of in vitro release. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 1143-1149.
- Cornejo, L., & Cordero, J. (2007). *Evaluación de las propiedades farmacotécnicas en el diseño y formulación de tabletas de clorfenamina por compresión directa*. Obtenido de Universidad Nacional Mayor de SAN MARCOS : http://200.62.146.130/bitstream/cybertesis/1061/1/Cornejo_tl.pdf
- Costa, E., Arancibia, A., & Aiache, J. (2004). Sistemas matriciales. *Acta farm. Bonaerense*, 259-265.
- Crispin, L. (2012). *UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID*. Obtenido de ESTUDIO COMPARATIVO DE PECTINA E HIDROPILMETILCELULOSA EN LA FORMULACION DE COMPRIMIDOS MATRICIALES: <http://eprints.ucm.es/16546/1/T33969.pdf>
- Esparragoza, C., & Padilla, J. (2011). Beta-bloqueadores en Insuficiencia Cardíaca Sistólica. *Revista médica*, 6-13.
- Facmed. (2007). *Facmed México*. Obtenido de Carbamazepina : http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Carbamazepina.htm
- Fürll, C., & Hoffmann, T. (2013). The influence of the granulometric condition on the flow characteristics of shredded grain products in their dependence on the duration of storage. *Powder Technology*, 235, 307-311.
- Gennaro, A. (2010). *Remington Farmacia* (20 ed., Vol. Tomo I). Editorial Medica Panamericana .
- Gracia, S. (2002). COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE PATENTES Y GENERICAS DE TOLBUTAMIDA.
- Jimenez, J. (2016). *EVALUACIÓN DE LA CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE UN FÁRMACO MODELO CON CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA CLASE II, DESDE MATRICES COMPRIMIDAS COMPUESTAS POR MATERIALES POLIMÉRICOS ANIÓNICOS*. Cali.
- Kassem, M., Akbarieh, M., & Tawashi, R. (1988). Effect of fluid viscosity on the size and morphic features of salicylic acid during ball-mill grinding. *International Journal of Pharmaceutics*, 47(1-3), 179-183.

- Keraliya, R. A., Patel, C., Patel, P., Keraliya, V., Soni, T. G., Patel, R. C., y otros. (2012). Osmotic Drug Delivery System as a Part of Modified Release Dosage Form. *ISRN Pharmaceuticals*.
- Laboratorios Laproff®. (2017). *Laproff®*. Obtenido de <https://www.laproff.com/producto/metoprolol-tabletas-recubiertas-100-mg-71>
- Lau, E. (2004). *Preformulation studies: Separation Science and Technology* (Vol. III).
- Mennickent, S., & Vega, M. (2005). Relación entre niveles de carbamazepina en saliva y plasma: Estudio piloto. *Revista médica de Chile*, 335-340.
- Mohammed, F. A., Arunachalam, A., Venkatarami, G., Pallavi, V., Moulali, S. K., & Rama, T. V. (2012). Formulation and Evaluation of Carbamazepine Extended Release Tablets USP 200 mg. *International Journal of Biological and Pharmaceutical Research*, 3(1), 145-153.
- Mosing, J., & Kleinebudde, P. (2014). Evaluation of lubrication methods: How to generate a comparable lubrication for dry granules and powder material for tableting processes. *Powder Technology*, 266, 156-166.
- Nokhodchi, A., Raja, S., Patel, P., & Asare-Addo, K. (2012). The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *Bioimpacts*, 2(4), 175-187.
- Ocampo CB; Ferro C; Cadena H; Marín D; Lozano L; Ramírez CA; Munstermann L. . (2013). jerajeraejjsdfjao. *acta tropica*, 27- 30.
- Polanco, I., & Padrón, S. (2008). Desarrollo de una formulación de tabletas revestidas de secnidazol 500 mg . *Revista cubana Farm v42*.
- PRIETO, V. (2014). *DETERMINACIÓN DEL EFECTO DEL TIEMPO Y LA FUERZA DE COMPRESIÓN SOBRE LAS PROPIEDADES GRANULOMÉTRICAS DE COMPRIMIDOS DE QUETIAPINA ASOCIADOS A DIFERENTES MATRICES POLIMÉRICAS*. Tesis pregrado, Universidad Icesi, CALI.
- Rasool, F., Ahmad, M., Murtaza, G., & HM., K. (2012). Eudragit FS based colonic microparticls of metoprolol tartrate. *Publicmedic NCBI*, 347-353.
- Rojas, M., & Vallejo, B. (2008). Biopolymers as materials for developing products in pharmaceutical. *REVISTA INGENIERÍA E INVESTIGACIÓN VOL. 28 No. 1*, 57-71.

- Rujivipat, S., & Bodmeier, R. (2010). Modified release from hydroxypropyl methylcellulose compression-coated tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 72-77.
- saldarriaga, c; Valderrama, B; . (2014). jraj fjaoidsjiadu. xxxxx, 37-45.
- Samayoa, L. (2013). Compactabilidad como un parámetro de funcionalidad del excipiente GalenIQ 72. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéutica*, 34-45.
- Sánchez, R., Viseras, C., & Dominguez, P. (2010). Uso de la hidroxipropilmetilcelulosa en liberación modificada de fármacos. *FARMESPAÑA INDUSTRIAL*, 48-51.
- Tail, K. (s.f.). *Industria Farmacéutica* (Vol. Tomo III).
- Tonge, S. R., & Tighe, B. J. (2001). Responsive hydrophobically associating polymers: A review of structure and properties. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53(1), 109-122.
- Ullah, M., Murtaza, G., Mahmood, Q., & Hussain, I. (2015). Evaluation of Influence of Various Polymers on Dissolution and Phase Behavior of Carbamazepine-Succinic Acid Cocrystal in Matrix Tablets. *NCBI pub med*.
- Vivek S, D., Raafat S, F., & Sthepen W, H. (2012). Investigation of the physical-mechanical properties of Eudragit and their mixtures with common pharmaceuticals excipients . *Informa healthcare*, 1-13.
- Yarce, C., & Molina, S. (2016). *CARACTERIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES TERMODINAMICAS Y DE SUPERFICIE EN SISTEMAS POLIMERICOS PARA SU POTENCIAL APLICACIÓN AL DESARROLLO DE DISPOSITIVOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA EN MATRICES COMPRIMIDAS*. . Cali.

Anexos

Anexo 1. Valores de dureza de mezcla fármaco: polímero: aglutinante.

Tabla 6. Valores de dureza para Carbamazepina: polímero: aglutinante (PARTE I).

| Fármaco | Polímero | Excipiente | Tableta | Dureza | Promedio |
|---------------|-------------|---------------------|---------|--------|----------|
| Carbamazepina | PAM-18-Na | Lactosa Spray dried | 1 | 2,69 | 2,56 |
| | | | 2 | 2,81 | |
| | | | 3 | 2,18 | |
| Carbamazepina | PAM-0-Na | Lactosa Spray dried | 1 | 1,92 | 2,04 |
| | | | 2 | 1,96 | |
| | | | 3 | 2,23 | |
| Carbamazepina | Gomo Xantán | Lactosa Spray dried | 1 | 6,31 | 6,7 |
| | | | 2 | 7,22 | |
| | | | 3 | 6,58 | |
| Carbamazepina | HPMC | Lactosa Spray dried | 1 | 3,57 | 3,95 |
| | | | 2 | 4,27 | |
| | | | 3 | 4,02 | |
| Carbamazepina | PAM-18-Na | Avicel PH 101 | 1 | 3,91 | 3,48 |
| | | | 2 | 3,27 | |
| | | | 3 | 3,26 | |
| Carbamazepina | PAM-0-Na | Avicel PH 101 | 1 | 4,44 | 4,01 |
| | | | 2 | 3,89 | |
| | | | 3 | 3,72 | |
| Carbamazepina | Gomo Xantán | Avicel PH 101 | 1 | 7,32 | 7,22 |
| | | | 2 | 7,23 | |
| | | | 3 | 7,11 | |
| Carbamazepina | HPMC | Avicel PH 101 | 1 | 8,22 | 8,25 |
| | | | 2 | 8,38 | |
| | | | 3 | 8,15 | |
| Carbamazepina | PAM-18-Na | Fosfato dicálcico | 1 | 1,3 | 1,68 |
| | | | 2 | 1,53 | |
| | | | 3 | 2,2 | |
| Carbamazepina | PAM-0-Na | Fosfato dicálcico | 1 | 1,92 | 1,9 |
| | | | 2 | 1,98 | |
| | | | 3 | 1,86 | |

Tabla 7. Valores de dureza para Carbamazepina: polímero: aglutinante (PARTE II).

| Fármaco | Polímero | Excipiente | Tableta | Dureza | Promedio |
|---------------|-------------|-------------------|---------|--------|----------|
| Carbamazepina | Gomo Xantán | Fosfato dicálcico | 1 | 4,32 | 4,39 |
| | | | 2 | 4,31 | |
| | | | 3 | 4,53 | |
| Carbamazepina | HPMC | Fosfato dicálcico | 1 | 5,63 | 5,74 |
| | | | 2 | 5,81 | |
| | | | 3 | 5,78 | |

Tabla 8. Valores de dureza para succinato de metoprolol 100 mg: polímero: aglutinante (PARTE I).

| Fármaco | Polímero | Excipiente | Tableta | Dureza | Promedio |
|-------------------------|-------------|---------------------|---------|--------|----------|
| Succinato de metoprolol | PAM-18-Na | Lactosa Spray dried | 1 | 1,46 | 1,07 |
| | | | 2 | 1,01 | |
| | | | 3 | 0,75 | |
| Succinato de metoprolol | PAM-0-Na | Lactosa Spray dried | 1 | 0,11 | 0,08 |
| | | | 2 | 0,06 | |
| | | | 3 | 0,08 | |
| Succinato de metoprolol | Gomo Xantán | Lactosa Spray dried | 1 | 0,65 | 1 |
| | | | 2 | 1,42 | |
| | | | 3 | 0,93 | |
| Succinato de metoprolol | HPMC | Lactosa Spray dried | 1 | 1,01 | 0,77 |
| | | | 2 | 0,62 | |
| | | | 3 | 0,69 | |
| Succinato de metoprolol | PAM-18-Na | Avicel PH 101 | 1 | 1,39 | 1,16 |
| | | | 2 | 1,12 | |
| | | | 3 | 0,98 | |
| Succinato de metoprolol | PAM-0-Na | Avicel PH 101 | 1 | 0,8 | 0,34 |
| | | | 2 | 0,1 | |
| | | | 3 | 0,11 | |
| Succinato de metoprolol | Gomo Xantán | Avicel PH 101 | 1 | 0,62 | 1,06 |
| | | | 2 | 1,58 | |
| | | | 3 | 0,99 | |
| Succinato de metoprolol | HPMC | Avicel PH 101 | 1 | 2,69 | 2,64 |
| | | | 2 | 2,44 | |
| | | | 3 | 2,04 | |
| Succinato de metoprolol | PAM-18-Na | Fosfato dicálcico | 1 | 0,1 | 0,13 |
| | | | 2 | 0,18 | |
| | | | 3 | 0,11 | |
| Succinato de metoprolol | PAM-0-Na | Fosfato dicálcico | 1 | 0,15 | 0,11 |

| | | | | | |
|-------------------------|-------------|-------------------|---|------|------|
| | | | 2 | 0,02 | |
| | | | 3 | 0,1 | |
| Succinato de metoprolol | Gomo Xantán | Fosfato dicálcico | 1 | 0,15 | 0,15 |
| | | | 2 | 0,2 | |
| | | | 3 | 0,11 | |
| Succinato de metoprolol | HPMC | Fosfato dicálcico | 1 | 0,82 | 0,8 |
| | | | 2 | 0,78 | |
| | | | 3 | 0,8 | |

Tabla 9. Valores de dureza para succinato de metoprolol 50 mg: polímero: aglutinante (PARTE I).

| Fármaco | Polímero | Excipiente | Tableta | Dureza | Promedio |
|-------------------------|-------------|---------------------|---------|--------|----------|
| Succinato de metoprolol | PAM-18-Na | Lactosa Spray dried | 1 | 1,12 | 1,02 |
| | | | 2 | 0,92 | |
| | | | 3 | 1,02 | |
| Succinato de metoprolol | PAM-0-Na | Lactosa Spray dried | 1 | 0,92 | 0,9 |
| | | | 2 | 1,01 | |
| | | | 3 | 0,76 | |
| Succinato de metoprolol | Gomo Xantán | Lactosa Spray dried | 1 | 4,36 | 4,19 |
| | | | 2 | 4,19 | |
| | | | 3 | 4,02 | |
| Succinato de metoprolol | HPMC | Lactosa Spray dried | 1 | 3,62 | 3,54 |
| | | | 2 | 3,34 | |
| | | | 3 | 3,67 | |
| Succinato de metoprolol | PAM-18-Na | Avicel PH 101 | 1 | 1,27 | 1,36 |
| | | | 2 | 1,43 | |
| | | | 3 | 1,39 | |
| Succinato de metoprolol | PAM-0-Na | Avicel PH 101 | 1 | 1,18 | 1,4 |
| | | | 2 | 1,37 | |
| | | | 3 | 1,65 | |
| Succinato de metoprolol | Gomo Xantán | Avicel PH 101 | 1 | 4,1 | 4,3 |
| | | | 2 | 4,57 | |
| | | | 3 | 4,23 | |
| Succinato de metoprolol | HPMC | Avicel PH 101 | 1 | 4,19 | 4,15 |
| | | | 2 | 4,77 | |
| | | | 3 | 3,5 | |

Tabla 10. Valores de dureza para succinato de metoprolol 50 mg: polímero: aglutinante (PARTE II).

| Fármaco | Polímero | Excipiente | Tableta | Dureza | Promedio |
|-------------------------|-------------|-------------------|---------|--------|----------|
| Succinato de metoprolol | PAM-18-Na | Fosfato dicálcico | 1 | 0,67 | 0,87 |
| | | | 2 | 1,02 | |
| | | | 3 | 0,92 | |
| Succinato de metoprolol | PAM-0-Na | Fosfato dicálcico | 1 | 0,7 | 0,95 |
| | | | 2 | 0,96 | |
| | | | 3 | 1,18 | |
| Succinato de metoprolol | Gomo Xantán | Fosfato dicálcico | 1 | 3,58 | 3,77 |
| | | | 2 | 3,95 | |
| | | | 3 | 3,79 | |
| Succinato de metoprolol | HPMC | Fosfato dicálcico | 1 | 3,57 | 3,74 |
| | | | 2 | 3,75 | |
| | | | 3 | 3,91 | |

Anexo 2. Valores de dureza, friabilidad y tiempo de desintegración a diferentes tiempos de compresión.

Tabla 11. Efecto del tiempo de compresión en comprimidos de carbamazepina 200 mg y succinato de metoprolol 50 mg (PARTE I)

| Mezcla | Fuerza (psi) | Tiempo(s) | Dureza (kp) | Tiempo de desintegración (h:min) | Friabilidad (%) | | |
|--------------------------------|--------------|-----------|-------------|-----------------------------------|-----------------|-----|-----|
| Carbamazepina PAM 18-Na Avicel | 300 | 10 | 4,91 | > 2 horas | 1,27 | | |
| | | 10 | 4,89 | | | | |
| | | 10 | 4,72 | | | | |
| | | 300 | 15 | 4,03 | 1:05 | 0,2 | |
| | | | 15 | 3,69 | | | |
| | | | 15 | 3,26 | | | |
| | | | 20 | 5,76 | > 2 horas | | 1,6 |
| | | | 20 | 6,84 | | | |
| | | | 20 | 5,70 | | | |
| Carbamazepina PAM 0-Na Avicel | 300 | | 10 | 3,02 | > 2 horas | | 1,1 |
| | | 10 | 3,15 | | | | |
| | | 10 | 4,02 | | | | |
| | | 300 | 15 | 3,09 | > 2 horas | 0,7 | |
| | | | 15 | 3,29 | | | |
| | | | 15 | 3,11 | | | |
| | | | 20 | 5,29 | > 2 horas | | 0,7 |
| | | | 20 | 5,66 | | | |

| | | | | | |
|--|--|----|------|--|--|
| | | 20 | 5,53 | | |
|--|--|----|------|--|--|

Tabla 12. Efecto del tiempo de compresión en comprimidos de carbamazepina 200 mg y succinato de metoprolol 50 mg. (PARTE II)

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------|------|-----|----|------|-----------|------|-------|-----------|------|
| Carbamazepina Avicel | HPMC | 300 | 10 | 9,66 | > 4 horas | 1,3 | | | |
| | | | 10 | 8,78 | | | | | |
| | | | 10 | 9,23 | | | | | |
| | | | | | | 15 | 9,67 | > 4 horas | 0,6 |
| | | | | | | 15 | 8,48 | | |
| | | | | | | 15 | 9,53 | | |
| | | | | | | 20 | 9,57 | > 4 horas | 0,2 |
| | | | | | | 20 | 10,22 | | |
| | | | | | | 20 | 11,01 | | |
| Carbamazepina Xantan Avicel | Goma | 300 | 10 | 7,91 | 11:05 | 1,3 | | | |
| | | | 10 | 8,15 | | | | | |
| | | | 10 | 7,97 | | | | | |
| | | | | | | 15 | 7,07 | 10:48 | 0,97 |
| | | | | | | 15 | 6,57 | | |
| | | | | | | 15 | 6,06 | | |
| | | | | | | 20 | 7,05 | 12:01 | 0,9 |
| | | | | | | 20 | 6,08 | | |
| | | | | | | 20 | 8,1 | | |
| succinato de metoprolol PAM 18 - Na Avicel | | 300 | 10 | 3,25 | 54:23:00 | 1,76 | | | |
| | | | 10 | 3,48 | | | | | |
| | | | 10 | 4 | | | | | |
| | | | | | | 15 | 2,15 | 51:15:00 | 1,97 |
| | | | | | | 15 | 2,23 | | |
| | | | | | | 15 | 2,21 | | |
| | | | | | | 20 | 4,01 | 1 hora | 1,1 |
| | | | | | | 20 | 4,33 | | |
| | | | | | | 20 | 4,15 | | |
| succinato de metoprolol PAM 0 - Na Avicel | | 300 | 10 | 4,23 | 15:27 | 1,2 | | | |
| | | | 10 | 4,05 | | | | | |
| | | | 10 | 4,32 | | | | | |
| | | | | | | 15 | 2,21 | 14:05 | 4,08 |
| | | | | | | 15 | 3,33 | | |
| | | | | | | 15 | 3,21 | | |
| | | | | | | 20 | 3,59 | 15:54 | 2,0 |
| | | | | | | 20 | 3,78 | | |

| | | | | | |
|--|--|----|------|--|--|
| | | 20 | 4,01 | | |
|--|--|----|------|--|--|

Tabla 13. Efecto del tiempo de compresión en comprimidos de carbamazepina 200 mg y succinato de metoprolol 50 mg. (PARTE III).

| | | | | | |
|-----------------------------------------------|------|-----------|------|-----------|------|
| succinato de metoprolol HPMC Avicel | 300 | 10 | 5,2 | >2 horas | 0,2 |
| | | 10 | 5,48 | | |
| | | 10 | 5,11 | > 2 horas | 0,1 |
| | | 15 | 5,12 | | |
| | | 15 | 6,42 | > 2 horas | 0,1 |
| | | 15 | 6,49 | | |
| | | 20 | 6,23 | > 2 horas | 0,1 |
| | | 20 | 6,43 | | |
| 20 | 6,49 | > 2 horas | 0,1 | | |
| succinato de metoprolol Goma xantán Avicel | 300 | 10 | 5,26 | 5:00 | 0,13 |
| | | 10 | 6,01 | | |
| | | 10 | 5,02 | 4:19 | 0,1 |
| | | 15 | 5,51 | | |
| | | 15 | 4,6 | 6:05 | 0,1 |
| | | 15 | 5,11 | | |
| | | 20 | 5,47 | 6:05 | 0,1 |
| | | 20 | 5,39 | | |
| 20 | 5,81 | 6:05 | 0,1 | | |

Anexo 3. Valores de dureza, friabilidad y tiempo de desintegración a diferentes fuerzas de compresión.

Tabla 14. Efecto de la fuerza de compresión en comprimidos de carbamazepina 200 mg y succinato de metoprolol 50 mg.

| Mezcla | Fuerza (psi) | Tiempo(s) | Dureza (kp) | Tiempo de desintegración (h:min) | Friabilidad (%) |
|--------------------------------|--------------|-----------|-------------|----------------------------------|-----------------|
| Carbamazepina PAM 18-Na Avicel | 400 | 10 | 4,22 | > 4 horas | 1,77 |
| | | 10 | 4,69 | | |
| | | 10 | 3,99 | | |
| | 500 | 10 | 4,36 | > 4 horas | 0,11 |
| | | 10 | 4,22 | | |
| | | 10 | 4,75 | | |
| | 400 | 10 | 11,30 | > 2 horas | 3 |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------------|-----|------|-------|-----------|------|-----------|---|
| Carbamazepina PAM 0-Na Avicel | | 10 | 12,01 | | | | |
| | | 10 | 11,56 | | | | |
| | 500 | 10 | 16,50 | | | > 2 horas | 1 |
| | | 10 | 14,08 | | | | |
| | | 10 | 15,01 | | | | |
| | | 10 | 5,23 | | | | |
| | 10 | 5,62 | | | | | |
| Carbamazepina HPMC Avicel | 400 | 10 | 15,52 | > 4 horas | 0,57 | | |
| | | 10 | 15,30 | | | | |
| | | 10 | 13,21 | | | | |
| | 500 | 10 | 15,08 | > 4 horas | 0,10 | | |
| | | 10 | 17,01 | | | | |
| | | 10 | 17,20 | | | | |
| Carbamazepina goma xantán Avicel | 400 | 10 | 15,56 | 6:23 | 1,27 | | |
| | | 10 | 17,35 | | | | |
| | | 10 | 13,70 | | | | |
| | 500 | 10 | 20,43 | 15:36 | 0,2 | | |
| | | 10 | 18,94 | | | | |
| | | 10 | 19,15 | | | | |
| Succinato de metoprolol PAM 18-Na Avicel | 400 | 10 | 2,11 | 52:23 | 1,93 | | |
| | | 10 | 3,23 | | | | |
| | | 10 | 2,59 | | | | |
| | 500 | 10 | 3,53 | 58:49 | 1,23 | | |
| | | 10 | 4,01 | | | | |
| | | 10 | 3,89 | | | | |
| Succinato de metoprolol PAM 0-Na Avicel | 400 | 10 | 2,70 | 14:01 | 1,80 | | |
| | | 10 | 3,29 | | | | |
| | | 10 | 3,32 | | | | |
| | 500 | 10 | 4,11 | 17:23 | 1,50 | | |
| | | 10 | 4,01 | | | | |
| | | 10 | 3,92 | | | | |
| Succinato de metoprolol HPMC Avicel | 400 | 10 | 4,53 | > 2 horas | 0,98 | | |
| | | 10 | 4,54 | | | | |
| | | 10 | 4,36 | | | | |
| | 500 | 10 | 5,21 | > 2 horas | 0,70 | | |
| | | 10 | 4,93 | | | | |
| | | 10 | 5,01 | | | | |
| Succinato de metoprolol goma xantán Avicel | 400 | 10 | 5,20 | 3:31 | 0,30 | | |
| | | 10 | 5,57 | | | | |

| | | | | | |
|--|-----|----|------|------|------|
| | | 10 | 5,32 | | |
| | | 10 | 5,72 | | |
| | | 10 | 5,23 | | |
| | 500 | 10 | 5,62 | 5:01 | 0,20 |

