

16  
27/4



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**“ Control de Calidad y Proceso,  
de Dipiridamol en Tabletas ”**

**T E S I S**

**Que para obtener el Título de:**

**Q U I M I C O**

**P r e s e n t a**

**María del Refugio García  
Chávez**



**México, D. F. 1985**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# C O N T E X T O

## INTRODUCCION

### 1 ANTECEDENTES

- 1.1 Vasodilatadores.
- 1.2 Dipyridamol
- 1.3 Monografías oficiales.

### 2 FORMULACION

- 2.1 Dipyridamol en tabletas
- 2.2 Composición.
- 2.3 Excipientes.

### 3 PROCESO Y CONTROL

- 3.1 Proceso vía húmeda.
- 3.2 Descripción.
- 3.3 Parámetros de control.

### 4 DISCUSION Y RESULTADOS

- 4.1 Etapas a probar.
- 4.2 Metodología de experimentación.
- 4.3 Principio activo.
- 4.4 Proceso.
- 4.5 Producto terminado
- 4.6 Resumen.

### 5 PARTE EXPERIMENTAL

- 5.1 Operaciones generales.
- 5.2 USP XXI/NF XVI.
- 5.3 Control de proceso.

### 6 CONCLUSIONES

### BIBLIOGRAFIA

## INTRODUCCION

El dipiridamol es un vasodilatador coronario de acción lenta y prolongada usado ampliamente tanto en forma preventiva como correctiva en el tratamiento y profilaxis sintomática de la angina de pecho.

Su desarrollo farmacéutico en México es reciente y algunas de sus fases requieren investigación adicional de tipo local. Otras, como la elaboración de sus formulaciones sólidas son ya conocidas en nuestro país.

El dipiridamol se incorporó por primera vez en la farmacopea estadounidense núm. XXI oficial a partir de enero de 1985<sup>(1)</sup>, por lo que los objetivos básicos de este trabajo son: : comprobar y adaptar estas normas para la presentación nacional en tabletas y proponer un mínimo de pruebas analíticas que garanticen un control interno apropiado para las diferentes etapas del proceso de manufactura.

Se presenta además, un resumen de antecedentes de control, las generalidades del proceso y formulación a evaluar, así como la parte experimental realizada, los resultados y conclusiones obtenidas y la bibliografía consultada para la consecución de este trabajo.

## 1 ANTECEDENTES

## 1.1 Vasodilatadores.

Los vasodilatadores coronarios son fármacos que relajan el espasmo de los músculos lisos en los vasos coronarios y se usan para el tratamiento y profilaxis sintomática de la angina de pecho. Su empleo se basa en la suposición de que la angina de pecho es el resultado de isquemia miocárdico e hipoxia causada por una constricción vascular localizada<sup>(2)</sup>.

Los vasodilatadores usados como agentes antianginosos son de dos tipos: a) Los que actúan rápidamente para aliviar ataques paroxísticos de angina de pecho y b) Los fármacos con un principio de acción más lento pero una duración de la misma más prolongada; los cuales se destinan a prevenir los ataques de dolor agudo.

La eficacia de una larga acción con presentaciones administradas oralmente, como lo es en este caso el dipiridamol, es difícil de determinar en algunos casos.

Este fármaco ha producido una mejoría notable en el flujo sanguíneo coronario y un aumento en la circulación colateral coronaria, acción comprobada exhaustivamente en experimentos con animales y observada como franca tendencia en el humano, pero hasta el momento no se dispone de una prueba inequívoca y cuantitativa, de que tales cambios vasculares ocurran en los pacientes en la misma proporción.

Los resultados de las pruebas clínicas con frecuencia indican que la administración de un vasodilatador

coronario de larga acción es seguida por una disminución en el uso de nitroglicerina.

La mayoría de los informes sobre el tratamiento de la angina de pecho con dipyridamol, muestran resultados que van desde buenos hasta excelentes en un alto porcentaje de los pacientes estudiados, mejorando la vascularización y el metabolismo cardíaco, actúa además como antitrombótico disminuyendo la adhesividad plaquetaria, siendo efectivo en el tratamiento del infarto de miocardio y enfermedades trombóticas así como de la arterioesclerosis (3).

## 1.2 Dipyridamol

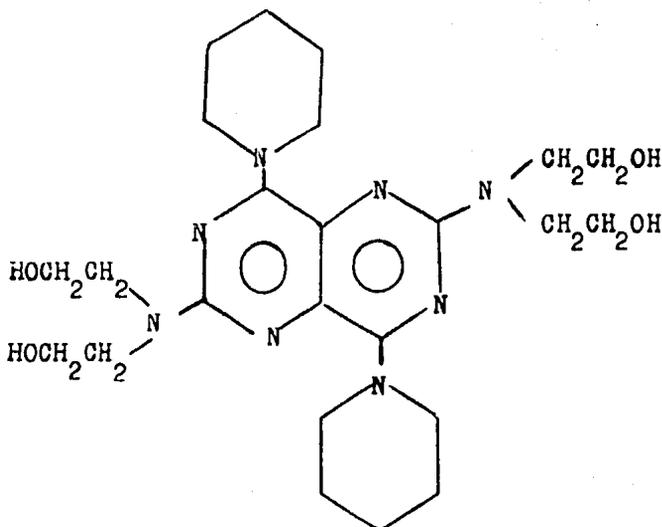
Sinónimos: Anginal, Cardilate, Cardwell, Cardoxin, Cleridium 150, Coronarine, Curantyl, Dipyridamole, Dipyridan, Dirinol, Gulliostin, Natyl, Peridamol, Persantine, Persantine, Prandol, Piroan, RA-8, Trompersentin.

Nombre químico: 2,2',2'',2'''-[[4,8-dipiperidinopirimido[5,4-d] pirimidina - 2,6 diildinitrilo]] tetraetanol ó 2,6-bis-(dietañoamino)-4,8-dipiperidinopirimido-[5,4-d] pirimidina.

Fórmula condensada:  $C_{24} H_{40} N_8 O_4$

Masa molecular; 504.63

Fórmula desarrollada.



### 1.2.2 Propiedades<sup>(4)</sup>.

$E_1$  dipiridamol es un sólido que cristaliza en forma de agujas de color amarillo intenso fluorescente y sabor amargo, presenta un punto de fusión de  $163^{\circ}\text{C}$  (acetato de etilo).

Es muy soluble en etanol y otros alcoholes de bajo peso molecular, en cloroformo y en soluciones ácidas; presenta poca solubilidad en agua y es parcialmente soluble en acetona, benceno y acetato de etilo, casi insoluble en éter. Se extrae de soluciones acuosas alcalinas por solventes orgánicos. Da pruebas positivas de color con ácido sulfúrico y formaldehído (amarillo-naranja) con una sensibilidad de  $0.25 \mu\text{g}$ ; con molibdato de amonio (amarillo-naranja) la sensibilidad es  $0.1 \mu\text{g}$ <sup>(5)</sup>.

El dipiridamol absorbe en la región del ultravioleta, con  $H_2SO_4$  0.1N como disolvente, presentando tres máximos a las siguientes longitudes de onda: a 236 nm  $E_{1cm}^{1\%} = 520$ , a 283 nm  $E_{1cm}^{1\%} = 533$  y a 398 nm  $E_{1cm}^{1\%} = 123$ . También absorbe en una solución de Borax 0.05M a 296 nm y a 414 nm, en la región del visible absorbe en el intervalo de 360 a 440 nm (6).

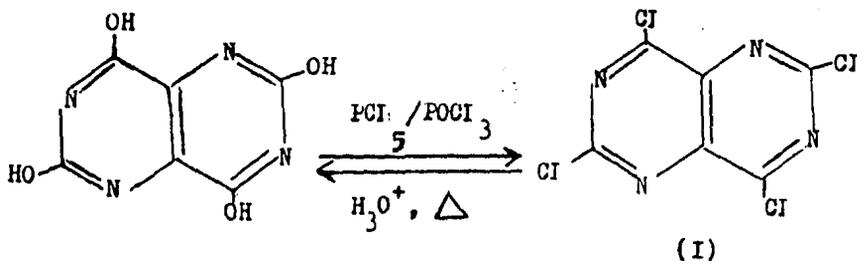
En la espectroscopía del infrarrojo, presenta máximos a: 3320, 2920, 2840, 1526, 1464, 1436, 1354, 1214 y 1010  $cm^{-1}$ .

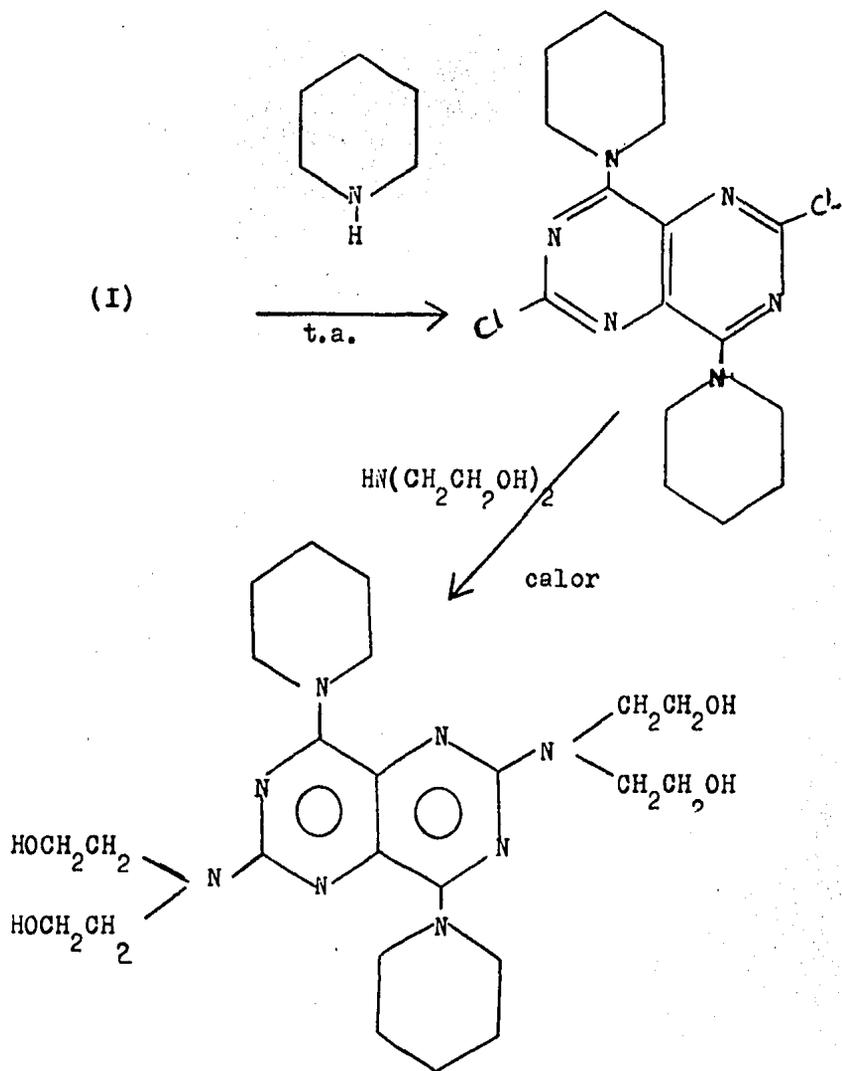
Sus soluciones son amarillas y muestran una fluorescencia fuerte de color azul verdoso. Fluorométricamente el dipiridamol en solución de metanol emite a 501 nm y absorbiendo a 369 nm.

$LD_{50}$  en ratas (ppm): 8,400 vía oral, 208 vía intravenosa.

### 1.2.2 Síntesis.

El dipiridamol se prepara por tratamiento de 2,4,6,8-tetracloropirimido-pirimidina con piperidina y dietanol amina, el intermediario clorado se obtiene a su vez del precursor tetrahidroxilado (7):





La aminación selectiva en las posiciones 4 y 8 se lleva a cabo en condiciones suaves en virtud de su mayor reactividad, para los posiciones 2 y 6 se requieren condiciones más drásticas<sup>(8)</sup>.

### 1.3 Monografías oficiales.

El desarrollo industrial de las presentaciones de fármacos en tabletas se debe a la importancia para su administración oral y eficacia de dosificación unitaria de los mismos, sobrepasando en número, a cualquier otra presentación.

La inclusión de monografías para formulación de tabletas en libros oficiales, tales como, la farmacopea británica (BP), la estadounidense (USP), la farmacopea japonesa (JP), etc. y formularios nacionales (NF), proporcionan los parámetros de control a cumplir por estas formulaciones. Además de marcar directrices generales en los procesos de manufactura y fijar ciertas restricciones para colorantes saborizantes y cubiertas artificiales, las farmacopeas especifican normas de calidad y uniformidad del producto terminado, que aseguran los atributos y requisitos de los métodos analíticos involucrados.

#### 1.3.1 Farmacopea estadounidense (USP XXI/NF XVI).

Las normas de calidad y tolerancias especificadas en las monografías para el dipiridamol son:

Principio activo:

PRUEBA	LIMITES	PROCEDIMIENTO
Identificación	Idéntico a Ref.	IR
Pureza base seca	98.0-102.0%	Ensayo
Pureza cromatográfica	99.0% min.	621

	2° máx.	
Rango de fusión	Entre 162 y 168°C	741
Pérdida por secado	0.2% máx.	731
Residuo a la ignición	0.1% máx.	281
Metales pesados	0.001% máx.	231-II
Cloruros	Ausencia de turbidez	Cloruros

## Tabletas:

PRUEBA	LIMITES	PROCEDIMIENTO
Identificación	Idéntico a Ref.	IR
Contenido de dosis	85.0-115.0%, $\sigma_r \leq 6.0\%$	905
Disolución	70% mín. del contenido	711
Pureza cromatográfica	90.0-110.0%, $\sigma_r \leq 2.0\%$	621

donde:

Ref. = estándar U.S.P. de referencia, secado antes de usarse 3hrs, 105°C (731).

$\sigma_r$  = desviación relativa estándar.

### 1.3.2 Normas y pruebas no oficiales.

Las normas oficiales más importantes para tabletas incluidas en farmacopeas, tienen que ver en términos generales con los ensayos de calidad, para la precisión de su dosificación y la velocidad de desintegración, la uniformidad de la presentación se controla principalmente por su apariencia.

En la mayoría de los casos se realizan en forma adicional, pruebas que aunque no están incluidas en las monografías oficiales, proporcionan elementos de juicio y seguridad en su control. Las más comunes son:  
**Friabilidad.**

Las tabletas deben de ser lo suficientemente duras para resistir deterioro por agitación en máquinas contadoras y envasado, o durante su transporte y almacenamiento. Antes de aplicar una cubierta es necesario conocer la dureza de la tableta a cubrir, etc. por lo que se han diseñado varios métodos para controlarla. La dureza sin embargo no es el mejor término para este fin, porque una tableta puede ser dura y aún así lo suficientemente frágil para romperse fácilmente, por lo que el término friabilidad es más representativo y confiable.

La friabilidad se determina en forma realista sometiendo un tamaño fijo y constante de la muestra de tabletas, a una agitación controlada en un aparato estándar durante un tiempo fijo en condiciones definidas. El grado de ruptura se mide por tamizado y pesado.

Una alternativa bastante generalizada por su rapidez es el uso del probador de Monsanto, un dispositivo compacto que opera por resortes, fijando y registrando la presión ejercida sobre una tableta en el punto de ruptura.

### Velocidad de solubilización.

Se ha indicado que la prueba de desintegración (tamizado por vía húmeda), no es necesariamente una gufa verdadera de la velocidad de liberación del agente activo en una tableta, particularmente si el fármaco es hidrosoluble y se haya en una base mucilaginosa.

Una alternativa consiste en determinar el agente activo, en el extracto acuoso después de un tiempo fijo. Esto es una prueba más representativa de la disponibilidad del fármaco, es útil y se aplica a formulaciones bajo experimentación, a fin de establecer la relación entre la disolución y tiempos de desintegración.

## 2 FORMULACION

La formulación farmacéutica es el medio por el cual los componentes y el principio activo son convertidas en preparaciones seguras, efectivas y convenientes para su uso. El factor más importante es la velocidad de liberación del fármaco y su absorción después de administrado.

Existen tres tipos generales de presentaciones: sólidas, líquidas y semisólidas.

Las formulaciones sólidas tienen varias ventajas sobre las líquidas y pastas, las más notorias son: estabilidad, dosificación unitaria, compactación, manejo y simplicidad.

Las formulaciones sólidas más importantes son <sup>(9)</sup>:

dosificación masiva múltiple	oral	{	polvos formulados
			polvos dispersables
			concentrados
			premezclas
			granulados
			sólidos espolvoreables
dosificación unitaria	externa	{	jabones
			cápsulas
			pastillas
	oral	{	píldoras y grageas
			tabletas
			implantes
parenteral	{	tabletas hipodérmicas	
		supositorios	
cavidades corporales	{		

La tableta comprimida tiene varias ventajas sobre las demás formas de administración oral por lo que el proceso de tableteado ha alcanzado un nivel altamente técnico. Además de las ventajas generales de las formulaciones sólidas, esta presentación tiene como relevancias:

a) Para el paciente: conveniencia de manejo y aplicación práctica, precisión en la dosificación y uniformidad de efecto.

b) Para el farmacéutico: mayor velocidad de producción sin pérdida de precisión en contenido de ingredientes, fácil conteo, empaclado y manejo. Vida útil larga.

## 2.1 Dipiridamol en tabletas.

Reducidas a su forma más simple las tabletas con dipiridamol como principio activo son comprimidos compactos, desintegrables rápida y espontáneamente en contacto con cualquier fluido acuoso.

Para alcanzar estas características las tabletas contienen además del fármaco varios excipientes cuya necesidad de inclusión depende principalmente de la cantidad de dipiridamol, del proceso de manufactura y control oficial del producto terminado, por lo que su función en la formulación es decisiva para alcanzar dichos parámetros.

## 2.2 Composición

La formulación a evaluar para tabletas de 150 mg de peso tiene la siguiente composición total, dada como partes en peso y designada como la composición del núcleo D-1 :

Núcleo D - 1	Partes en peso
Dipiridamol	75
Acido silícico	3
Almidón de maíz	8
Avicel pH 102	28
Polivinil pirrolidona	4
Amilopectina	3
Lactosa	26
Estearato de magnesio	3
Etanol de 96°	cbp

En esta formulación el dipiridamol es de fácil pulverización e incorporación en forma homogénea al resto de ingredientes. Su concentración y propiedades son factores esenciales para diseñar el tamaño y tipo de las tabletas para un contenido de principio activo y peso de los núcleos, según especificaciones.

## 2.3 Excipientes (10).

La función de los excipientes es proporcionar las cualidades y ventajas relevantes de una tableta, parti-

cularmente: resistencia al manejo hasta su consumo, fácil desintegración en un tiempo y ambiente adecuados, lubricación apropiada para su deglución sin dejar un sabor desagradable, una presentación tersa, uniforme y en lo posible atractiva y elegante. Es común que un excipiente presente varias funciones dentro de la formulación y actúe impartiendo varias propiedades a la vez.

### 2.3.1 Diluyente (excipiente inerte).

Este ingrediente tiene por objeto dar cuerpo a la tableta especialmente cuando el fármaco es muy activo y solo se requieren fracciones de miligramo (esteroides, etc). Por ejemplo; lactosa, manitol, almidón seco, sacarosa, cloruro de sodio, fosfato dicálcico, caolín, etc., y en general sustancias de bajo poder higroscópico son empleadas como diluyentes. Es necesario que no presenten incompatibilidad con el principio activo o que en alguna forma afecten su acción, como el caso del ion calcio que interfiere la absorción de antibióticos. En otros casos puede reflejarse en algunas propiedades de la tableta, por ejemplo las aminas en presencia de lactosa y un lubricante alcalino producen cambios de color con el tiempo. El diluyente puede ser o no necesario cuando la cantidad del principio activo es elevada.

### 2.3.2 Aglutinante.

Da cohesión a los gránulos y contribuye por lo mismo a dar dureza a la tableta. Como tal se usan: almidón en solución, gelatina, azúcar, lactosa, melazas, acacia, tragacanto, alginato de sodio, metil, etil y carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol ceras, alcohol y aún agua.

La dureza exagerada puede reflejarse en una desintegración lenta y un desgaste anormal de los punzones de la máquina tableteadora, también la forma de añadir el aglutinante puede modificar los efectos buscados, debido al grado de impregnación de la mezcla de polvos por el mismo.

### 2.3.3 Desintegrantes.

Como su nombre lo indica sirven para facilitar la ruptura o desintegración de la tableta, puede ir englobado dentro de los granulos, pero más comunmente se prefiere que ocupe los intersticios que quedarán entre dichos granulos para facilitar su separación, algunos desintegrantes actúan sólo por su propiedad de absorber agua, facilitando así su penetración en la tableta para disolver o desintegrar los granulos; otros como el almidón seco se hinchan con la humedad disgregándola. Los desintegrantes más usados son: almidón seco, agar, celulosa, metil celulosa, carboximetilcelulosa, ácido algínico, etc.

#### 2.3.4 Lubricantes.

Su objeto principal es que el granulado fluya con facilidad en la tolva de la máquina tableteadora y en el dado donde se va a efectuar la compresión, así como facilitar la inyección de la tableta. El tipo y la cantidad de lubricante a usarse dependerá del tipo de máquina empleada y de la alimentación requerida de granulado según el tamaño de la tableta o por la rapidez de producción, siendo necesario facilitar el flujo por medio de vibradores. Los lubricantes según su acción principal se clasifican en :

- a) Los que facilitan el flujo en la tolva y el dado: talco, almidón, estearato de magnesio y de calcio, ácido bórico, azúcar y cloruro de sodio.
- b) Antiadhesivos que evitan que el granulado se pegue a los punzones: ácido estéarico, parafinas, manteca de cacao.
- c) Lubricantes que reducen la fricción de salida de la tableta en el momento de la expulsión, como el talco y los estearatos de calcio o de magnesio.

### 3 PROCESO Y CONTROL

La inclusión de excipientes o variación en los mismos para cumplir las especificaciones de una tableta afecta su proceso de manufactura, particularmente la velocidad de producción para lotes ya establecidos.

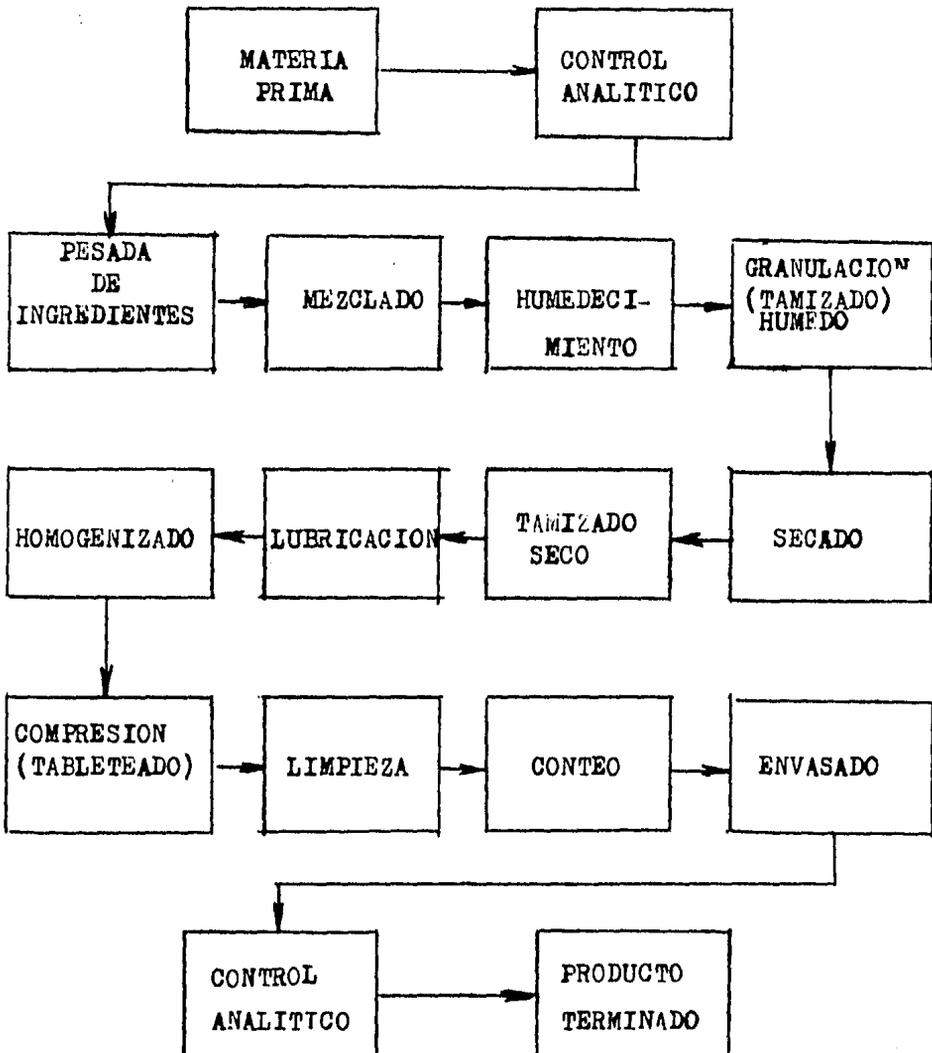
Durante el proceso la dosis unitaria se mide mecánicamente por volumen en lugar de peso y la desidad aparente de la mezcla se controla incluyendo diluyentes inertes cuya cantidad varía para ajustar el volumen de llenado en la cavidad de compresión, requiriéndose: flujo libre en procesado y facilidad de mezclado con fragmentación subsecuente mínima.

Las condiciones de proceso afectan la estabilidad del fármaco y excipientes así como la productividad, por ejem; exposición a calor húmedo, tipo y condiciones de molienda etc. Estos efectos son notorios en las etapas de mezclado granulación y tableteo, por lo que es muy importante el conocimiento del proceso de manufactura y su control, incluso para formulaciones informadas como "robustas" y de uso general (almidón/lactosa).

### 3.1 Proceso vía húmeda.

El método de granulación húmeda es el más comunmente usado para la elaboración de tabletas ya que permite dosificar el principio activo a niveles muy bajos sin pérdida de precisión, sus etapas aseguran la máxima uniformidad

en peso y apariencia del comprimido y el efecto adverso de las manipulaciones en sus diferentes etapas es mínimo sobre la tableta terminada. Su diagrama de bloques consiste en:



## 3.2 Descripción<sup>(9,10)</sup>.

### 3.2.1 Pesada de ingredientes.

Esta operación garantiza la correcta dosificación del principio activo y se realiza siguiendo estrictamente las instrucciones de identificación, limpieza, doble comprobación, orden de adición, etc. siendo esencial en la industria farmacéutica como norma básica de protección al usuario.

### 3.2.2 Mezclado

Su objetivo es la homogenización de los ingredientes que constituyen la mezcla, ésta es más estable cuanto más semejantes sean: la forma, tamaño y densidad de las partículas de los componentes, pues partículas muy pequeñas tienden a sedimentar en sentido opuesto a las de mayor tamaño.

De no haber indicación específica, los ingredientes minoritarios en peso deben mezclarse primero y los de mayor proporción al final.

Cuando se manejan cantidades mínimas de ingredientes muy activos, éstos se mezclan previamente con parte de aquellos que se usan en mayor volumen, para formar una premezcla homogénea que posteriormente se agrega al resto de los ingredientes.

En algunos casos se recomienda un tamizado adicional por malla tan fina como sea posible para lograr un mezclado más íntimo.

En esta etapa se deben tomar diversas precauciones y dictar normas de seguridad apropiadas ya que el mezclado es una operación productora de polvos potencialmente dañinos.

### 3.2.3 Humedecimiento.

Es una operación preparativa para la granulación, donde se forma una dispersión sólido-líquido (pasta fluida) por adición de un fluido humectante a la mezcla sólida del paso anterior.

La cantidad empleada de líquido, que se denomina granulante, usualmente no se especifica en la formulación y se agrega cuanto baste para tener la fluidez apropiada y las características que se deseen impartir a la tableta terminada. Su dosificación frecuentemente afecta ciertas características del granulado tales como: dureza, densidad, aspecto, etc. ya que en solución, el azúcar, los mucilagos y el almidón, actúan como aglutinantes más efectivos.

Los colorantes disueltos imparten al granulado un color más intenso y homogéneo.

### 3.2.4 Granulación (tamizado húmedo).

El objeto de esta operación es formar gránulos homogéneos mediante una aglutinación controlada por tamizado, el gránulo imparte consistencia y dureza a la tableta en función de su tamaño. Esta proporcionalidad se aprovecha

en un intervalo corto ya que un gránulo grande origina tabletas más duras, porosas y heterogeneas; debiendo buscarse en cada caso la proporción adecuada de los tamaños de las partículas y un granulado regular ya sea forzando la pasta a fluir a través de una malla gruesa número 8 ó mediante molinos mezcladores.

Si la cantidad a granular es pequeña es más conveniente seguir un procedimiento manual, tratándose de volúmenes grandes se usan granuladores oscilantes, molinos o tornados.

### 3.2.5 Secado.

Esta operación se realiza para eliminar el líquido granulante a 60°C sin afectar el agua de cristalización de compuestos hidratados y conservar cierto grado de humedad remanente, que es necesaria para evitar el desarrollo de electricidad estática con efectos nocivos para la homogeneidad y permitir en cambio aglutinación correcta durante la compresión. La humedad excesiva dificulta el flujo del gránulo, produce adherencia a los troqueles y disminuye la estabilidad de los principios activos. Las tabletas demasiado secas se tornan quebradizas y su tiempo de desintegración se prolonga más de lo deseado.

### 3.2.6 Tamizado seco.

Después de secar el granulado se tamiza en seco para regular el diámetro de partículas, cuidando de no romper la granulación obtenida.

Esta operación se efectúa manualmente para cantidades pequeñas mediante el uso de tamices de malla 10 a 20 y a mayor escala en la máquina oscilante.

### 3.2.7 Lubricación.

El granulado tamizado requiere de un recubrimiento lubricante que facilite su flujo libre tanto en la tolva como en el dado de compresión, así como de desintegrantes que al momento de formar el comprimido queden localizados entre los gránulos, para que en la deglución por el paciente provoque la desintegración de la tableta por separación de los gránulos debido al humedecimiento.

### 3.2.8 Homogenizado.

La dosificación de lubricantes y desintegrantes hace necesaria su homogenización previa al tableteado.

Esta se realiza en mezcladoras mecánicas de acción efectiva en tiempos cortos, pues la homogenización por tiempos grandes rompe los gránulos, traducándose en alteraciones de las características finales de las tabletas.

### 3.2.9 Tableteado.

Es básicamente un moldeo por compresión o impacto del troquel o punzón sobre un volúmen definido del granulado, contenido en una cavidad de dimensiones adecuadas para obtener el comprimido con las características deseadas de forma, peso y apariencia. Se realiza en dispositivos mecánicos especializados o máquinas tableteadoras, de cuyas condiciones específicas de operación dependerán las características indicadas del producto terminado.

Cualquier defecto en una operación anterior se revelará en esta etapa. Las fallas más comunes como: ~~descascaramiento~~, peso errático o adhesión en el dado, se derivan principalmente de un granulado deficiente, una lubricación insuficiente, un secado fuera de límites o mezclado o molienda inadecuados.

### 3.2.10 Limpieza, conteo y envasado.

Son operaciones necesarias de acabado para hacer llegar al usuario la presentación comercial del producto terminado.

Estas operaciones se llevan a cabo en máquinas especialmente diseñadas para la finalidad particular que se indica.

### 3.3 Parámetros de control.

La calidad de la materia prima (principio activo y excipientes) así como del producto terminado se controla de acuerdo a las normas oficiales vigentes según parámetros especificados (USP XXI/NFXVI)<sup>(1)</sup>.

Para verificar una correcta operación y el efecto de las manipulaciones en las diferentes etapas del proceso sobre la tableta terminada, se hace uso tanto de los parámetros indicados para todas las tabletas en general, como de procedimientos comprobados pero no incluidos en monografías oficiales como pruebas adicionales para el control del proceso.

#### 4 DISCUSION Y RESULTADOS

#### 4.1 Etapas a probar.

El alcance de este trabajo comprende la evaluación de la formulación y su procesamiento en tabletas, por lo que el control de las etapas a probar incluye: la calidad de la materia prima, la formulación en proceso y el producto terminado cubriéndose de esta manera la manufactura del dipiridamol en esta presentación.

#### 4.2 Metodología de experimentación.

Para evaluar la formulación se emplearon en todos los casos excipientes con el nivel de calidad especificado para los mismos por lo que el control de la primera etapa se enfocó al principio activo de acuerdo a su monografía U.S.P.

Para certificar la calidad del producto terminado después del envasado como operación final del proceso también se adoptó su norma oficial U.S.P., efectuándose estudios de las pruebas estipuladas con las mismas, tanto en esta última como en la etapa inicial, ya que su implantación se indica como oficial a partir del 1o de enero de 1985.

El control del proceso se efectuó en las operaciones decisivas del mismo, granulación, secado y tableteado, ya que el resto de operaciones quedaron implícitas como causa en la subsecuente operación decisiva por ser este efecto de las anteriores. En forma adicional se realizaron prue-

bas colaterales que se estimaron convenientes como indicadores complementarios para evaluar una determinada operación dentro del proceso, así como las involucradas en la investigación y adaptación de estos métodos analíticos.

En todos los casos se redujo al máximo el error operacional y se procuró alcanzar la máxima confiabilidad, precisión y reproducibilidad de los métodos probados, para lo cual:

Se tomaron muestras representativas para cada análisis.

Se verificó el buen funcionamiento y se realizaron los ajustes instrumentales requeridos de todos los aparatos de prueba utilizados.

Se operó por verificación múltiple y las determinaciones se efectuaron por triplicado, quintuplicado, etc., según el caso.

#### 4.3 Principio activo.

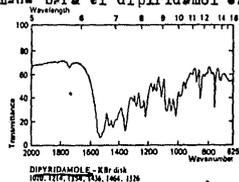
Los resultados obtenidos en el control de dipiridamol como tal, según se indicó en el inciso 1.3.1, se muestran en la tabla siguiente:

TABLA 4.1 ANALISIS DE DIPIRIDAMOL

PRUEBA	MUESTRA		
	1	2	3
Identificación	conforme	----	----
Pureza cromatográfica(%)	99.4	99.5	99.5
Pureza base seca(%)	99.8	99.6	99.7

Rango de fusión(°C)	162.5-163	162.5-163	----
Húmeda por secado(%)	0.11	0.08	0.09
Residuo a la ignición (%)	0.04	0.07	0.05
Metales pesados (%)	<0.001	<0.001	----
Cloruros	pasa prueba	pasa prueba	----

IR informado para el dipiridamol estándar (6):



IR determinado al dipiridamol como materia prima:

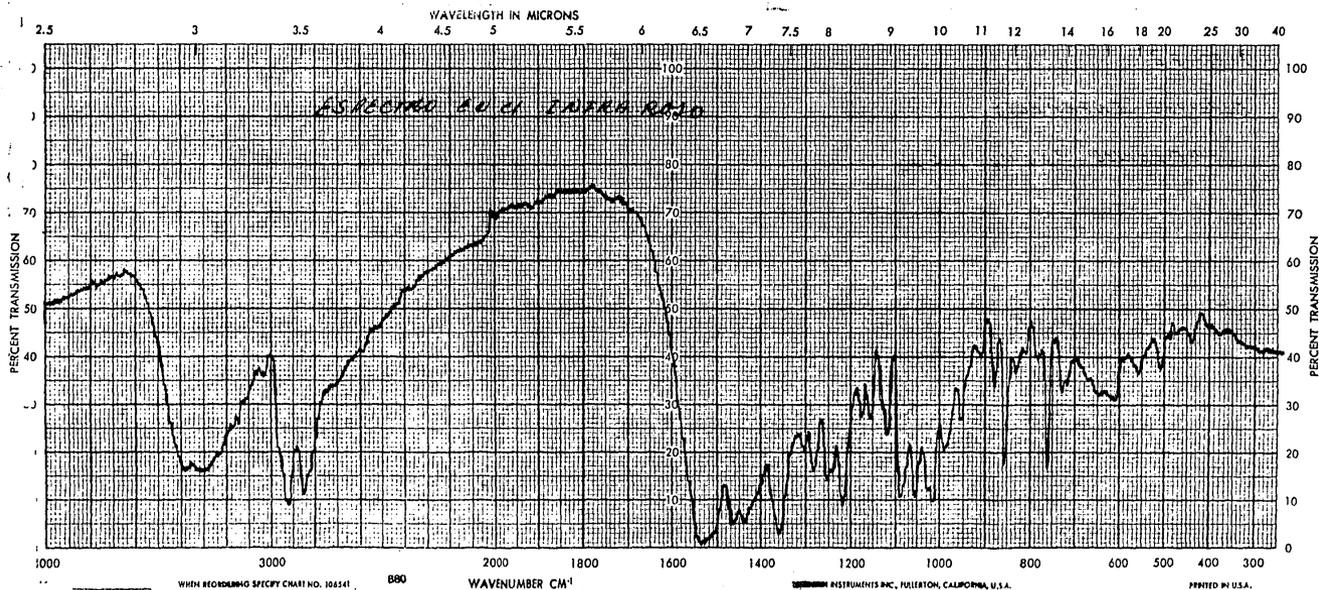
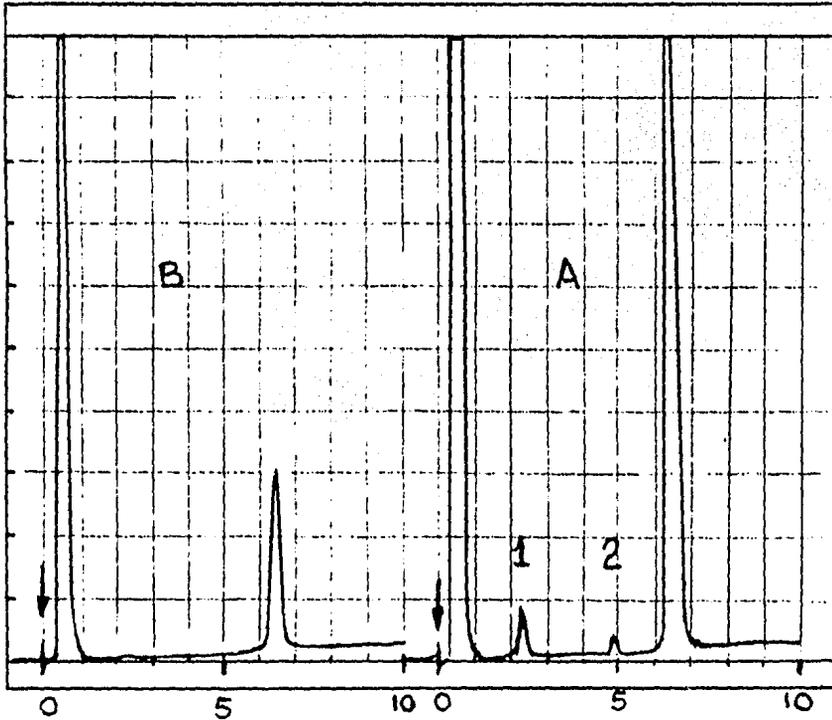


FIG. 4.1 PUREZA CROMATOGRAFICA. CROMATOGRAMA TÍPICO.  
CROMATOGRAFIA DE LICUIDOS DE ALTA PRESION



Columna: L-1, detector  $\lambda$  288 nm, velocidad de flujo: 1.5 ml/min. Fase móvil: solución reguladora  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4/\text{MeOH}$  pH = 4.6, muestras inyectadas: 10  $\mu\text{l}$  (conc. A = 1 mg/ml, conc. B = 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). Disolvente: metanol.

PICO	T. DE RET.	RESPUESTA	
B	6.5 min.	27.2498	$\frac{13.6165}{27.2498} = 0.4997$
A-1	2.3 "	9.8308	
A-2	4.9 "	<u>3.7857</u>	
		$\Sigma A = 13.6165$	Pureza = 99.5003%

El lote analizado es de importación, ya que este fármaco aún no se fabrica en México. Todos los resultados caen dentro de límites.

El punto de fusión y la espectroscopía en el infrarrojo comprueban su identidad, los ensayos de pureza por cromatografía de líquidos de alta presión y por titulación potenciométrica (gc. perclórico/ac. acético) así como el bajo nivel de impurezas que se detectó con el resto de pruebas, garantizan su nivel de calidad como producto aprobado para ser usado en proceso.

Todos los análisis se llevaron a cabo dentro de un marco satisfactorio normal de operación, siendo ya conocidos y plenamente comprobados como procedimientos analíticos generales, por lo que su aplicación al control analítico de dipiridamol no requirió investigación adicional salvo la pureza cromatográfica por ser una técnica sofisticada y totalmente instrumental, requirió como labor normal implícita en la operación del cromatógrafo, de pruebas colaterales a fin de fijar las condiciones que se dejan como variables de tipo abierto en el procedimiento U.S.P. 621 .

#### 4.4 Proceso.

Partiendo de la formulación D-1 se prepararon 15g del núcleo como prueba inicial (L-1) a escala de laboratorio. Las partes se tomaron como gramos y se multiplicaron por el factor apropiado por tener el peso total a preparar,

según se indica en la tabla 4.2 donde también se incluyeron, por razones de presentación, las formulaciones a escala de lotes piloto (P) que se discuten posteriormente.

TABLA 4.2 FORMULACION DE LOS LOTES DE PRUEBA

núcleo D-1	Partes	gramos por lote		
		L - 1	P - 1	P - 2
Dipiridamol	75	7.5000	300.00	750.0
Acido silíceo	3	0.3000	12.00	30.0
Almidón de maíz	8	0.8000	32.00	80.0
Avicel pH 102	28	2.8000	112.00	280.0
Polivinil pirrolidona	4	0.4000	16.00	40.0
Amilpectina	3	0.3000	12.00	30.0
Lactosa	26	2.6000	104.00	260.0
Estearato de Mg	3	0.3000	12.00	30.0
Etolol de 96°	cbp	cbp	cbp	cbp
Peso total	150	15.000	600.00	1500.0

Para pesar los ingredientes del lote L-1 se usó balanza analítica, el mezclado se efectuó en un mortero, se humedeció y granuló manualmente en charolas. El secado se efectuó en una estufa a 60°C durante el tiempo necesario para tener un contenido residual de humedad del orden de 4%

La adición de lubricantes desintegrantes y su mezclado se efectuó en mortero, homogenizando a través de mallas del núm. 8 y 20.

Las pruebas analíticas y los resultados obtenidos para este primer lote exploratorio marcado como (L-1)-1 se muestran

en la tabla 4.3 <sup>100</sup> ella también se incluyen dos lotes adicionales de 15g preparados a fin de evaluar la influencia de la humedad residual y tratar de mejorar las operaciones de mezclado, granulación y homogenizado según se desprende de la discusión de resultados e interpretación de los mismos.

TABLA 4.3 RESULTADOS OBTENIDOS A ESCALA DE LABORATORIO

OPERACION	PRUEBA	LIMITE ESPECIFICADO	PROCEDIMIENTO
Pesado de ingredientes	peso mezcla	correcto	pesada
Secado	material volátil	4% máx.	U.S.P. 731
Tableteado	variación en peso	una $> \pm 7.5\%$	U.S.P. 905
	Dureza <sub>2</sub> (Kg/cm <sup>2</sup> )	4.0 mín.	durómetro Monsanto
	Friabilidad	0.8% máx.	Ref. (11)
	Desintegración	---	---

PRUEBA	LOTE		
	(L-1)-1	(L-1)-2	(L-1)-3
Peso mezcla	correcto	correcto	correcto
Material volátil	1.2%	2.3%	3.5%
Variación en peso	tres $> 7.5\%$	dos $> 7.5\%$	dos $> 7.5\%$
Dureza	4.05	4.08	4.62
Friabilidad	1.64%	0.43%	0.80%
Desintegración	1.2 min	10 min	6.4 min

La verificación de la pesada de ingredientes a través del peso de las mezclas preparadas en cada operación de mezclado asegura la composición y dosis correctas en la formulación.

El % de material volátil indica la humedad residual presente en el granulado seco, la U.S.P recomienda 4% como máximo. Ejemplo típico (L-1)<sub>1</sub> :

Peso pesafiltros vacío (g):	40.2435
Peso con muestra (g):	42.1161
Peso después de secar (g):	42.0936
Peso de muestra húmeda (g):	1.8726
Peso de muestra seca (g):	1.8501

$$\text{material volátil} = \frac{1.8726 - 1.8501}{1.8726} \times 100 = 1.2\%$$

La variación en peso de las tabletas implica la distribución heterogénea de partículas, asociable a una operación inadecuada de homogenizado y/o mezclado, esta prueba se complementa con la determinación de dureza.

Las variaciones de peso por unidad de dosis deben estar comprendidas entre ciertos límites de tolerancia tomando como base el peso promedio de tabletas en la muestra. Las tolerancias especificadas para tabletas que no tienen cubierta son:

Peso de la tableta	tolerancia (diferencia en peso)
130 mg	+ 10%
131 a 324 mg	+ 7.5%
324 mg	+ 5.0%

De los resultados obtenidos para esta prueba (tabla 4.4), se observa que una tableta se sale fuera de los límites de peso especificados, lo cual es permisible para el peso rotulado, pero tres de ellas muestran variación mayor a  $\pm 7.5\%$  lo cual es inaceptable ya que implica mezclado y homogenización deficientes.

TABLA 4.4 VARIACION EN PESO (V)

X	$R = X_i - \bar{X}$	$\% V$	$(X - \bar{X})^2 \times 10^4$	FRIABILIDAD
0.1462	-0.00675	-4.41	0.4556	0.1601
<u>0.1688</u>	+0.01585	<u>+10.36</u>	2.5122	0.1506
0.1507	-0.00225	-1.47	0.0506	0.1543
0.1610	+0.00815	+5.33	0.6642	0.1410
0.1525	-0.00045	-0.29	0.0020	0.1399
0.1406	-0.01235	<u>-8.07</u>	1.5252	0.1564
0.1591	+0.00625	+4.05	0.3906	0.1457
0.1493	-0.00365	-2.39	0.1332	0.1621
0.1414	-0.01155	<u>-7.55</u>	1.3340	0.1515
0.1579	+0.00495	+3.24	0.2450	0.1428
$\Sigma = 1.5295$			$\Sigma = 7.3126$	$\Sigma = 1.5044$
$\bar{X} = 0.15295$				$\bar{X} = 0.15044$

donde:

X = peso de la tableta (g).

n = núm. de observaciones.

R = rango de variación =  $X - \bar{X}$

$$\bar{x} = \text{peso promedio} = \frac{\sum x}{n}$$

$\sum$  = suma.

$$\%V = 100 R/\bar{X}.$$

por lo tanto:

$$G_r \left( \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1} \right) \frac{100}{\bar{x}} \left( \frac{7.3126 \times 10^4}{9} \right) \frac{100}{0.15295} = 5.89 \%$$

La dureza para las tabletas de dipiridamol no debe ser menor a  $4\text{Kg/cm}^2$ . Su alcance y sus limitaciones se discutirán en el inciso 1.3.2, su procedimiento se presenta en la parte experimental. Los resultados obtenidos confirman un granulado que tiende a ser deficiente:

Dureza: 4.2, 4.6, 4.0, 4.4, 4.1, 3.5, 4.0, 4.0, 3.6, 4.1

Promedio: 4.05

Valores fuera de límite: dos (permisible).

La friabilidad no debe ser mayor de 0,8%<sup>(11)</sup> su determinación se efectuó usando las mismas tabletas de la prueba de variación en peso. Los resultados se incluyeron en la tabla 4.4 en la columna encabezada como friabilidad. Por la operación de la máquina de prueba, los pesos no son correspondientes tableta a tableta sino al azar.

Peso promedio tabletas originales: 0.15295g  
 Peso promedio despues de la prueba: 0.15044g

$$\text{Friabilidad} = \frac{0.15295 - 0.15044}{0.15295} \cdot 100 = 1.64\%$$

Este valor fuera del límite permisible sugiere aglutinamiento y dureza bajas.

La desintegración de tabletas y grageas se verifica utilizando un mínimo de 6 unidades, cuyo diámetro sea inferior a 15 mm. No se verifica con tabletas trociscos, con las masticables o con aquellas cuyo contenido se libera gradualmente en un período de tiempo determinado, ni con las que liberan principio activo en dos o mas períodos de tiempo separados entre sí a intervalos diferentes. El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aún de sus principios activos sino que se define como el tiempo necesario para que las tabletas de la muestra se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro.

Se observó una desintegración rápida en un min. y 10 seg (1.2min.) lo cual es conveniente pero este hecho aunado a los resultados anteriores confirma las deficiencias mencionadas.

Por todo lo anterior se decidió formular un segundo lote a escala de laboratorio pero aumentando el tiempo de mezclado, granulación y la humedad remanente a fin de observar su efecto correctivo.

Esta prueba se denominó (L-1)<sub>2</sub> y los resultados obtenidos bajo la misma metodología de cálculos involucrados, se indicaron en la tabla 4.3 para fines comparativos y de presentación de los mismos.

En esta segunda prueba se mejoró la dureza y friabilidad, pero el tiempo de desintegración y el peso promedio de las tabletas (0.1515g) tienden a ser altos y se sigue observando variación en peso fuera de límites, razón por la cual se efectuó una tercera prueba (L-1)<sub>3</sub> aumentando la humedad residual y el tiempo de homogenización.

Los resultados muestran una variación en peso difícil de controlar, muy probablemente debido a la naturaleza manual de las operaciones realizadas en el laboratorio, por lo que se decidió pasar a la escala de lotes piloto donde se utilizan máquinas especializadas para cada operación del proceso que aumentan la eficiencia y reproducibilidad de las condiciones operativas de los mismos.

El lote piloto de prueba P-1 se formuló para un peso total de 600g y se sometió a las condiciones simuladas del proceso normal de producción vigilando las operaciones de

mezclado, granulaci3n, secado y homogenizado como lo sugieren las pruebas de laboratorio. Para las pesadas se us3 balanza de torci3n de pesada directa con aproximaci3n a la segunda cifra decimal.

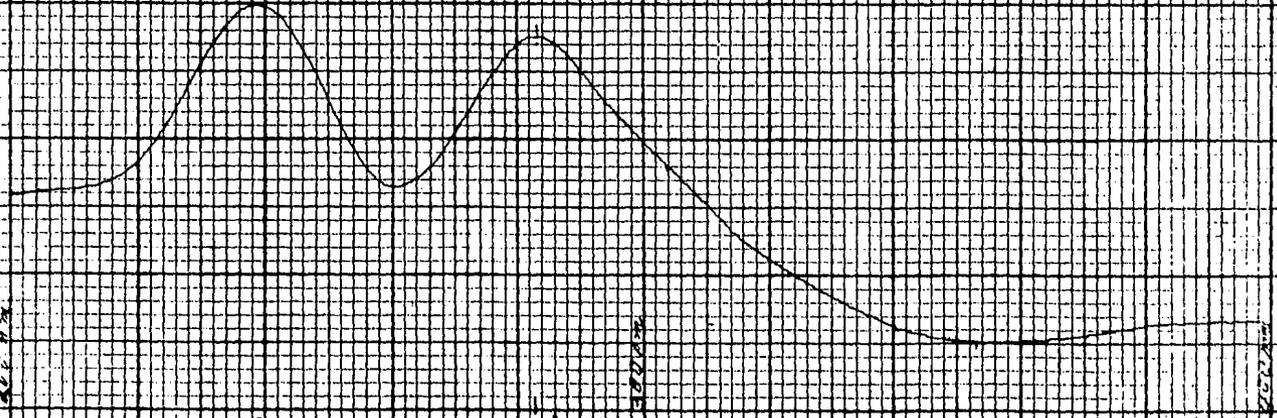
El control de proceso se llev3 a cabo realizando las mismas pruebas anteriores, Como en todas ellas se obtuvieron resultados dentro de los l3mites especificados y adem3s se observ3 una franca mejor3a del aspecto y tersura de las tabletas preparadas, se procedi3 a incluir las pruebas de uniformidad de homogenizado, disoluci3n de tabletas e identificaci3n del principio activo para prever el control de calidad del producto terminado (tabla 4.5).

TABLA 4.5 RESULTADOS OBTENIDOS A ESCALA DE LOTES PILOTO.

PRUEBA	LOTE	
	P - 1	P - 2
Peso de mezcla	correcto	correcto
Material vol3til	1.3%	1.4%
Variaci3n en peso	7.5%	7.5%
Peso promedio <sub>2</sub>	149.8 mg	151.1 mg
Dureza (Kg/cm <sup>2</sup> )	5.0	4.6
Friabilidad	0.61%	0.58%
Desintegraci3n	3 min.	4 min.
Uniformidad de Homogenizado	A 98.2%	A 98.4%
	B 98.8%	B 98.4%
	C 98.6%	C 98.1%
Disoluci3n	98.3%	98.7%
Identificaci3n	conforme	conforme

ABSORCIÓN EN EL UV  
DIPICILAMMA ESTANDAR

1 ml / ml  
400 / 400 nm

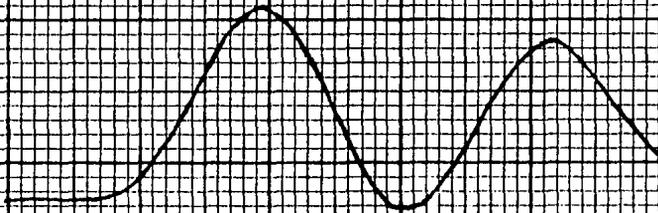


96

# ABSORBON KINETIK

DIARIFRANOL (TABLETAS)

1 mg/ml  
20 nm / 100 ml  
200 / 1000 nm



1. SIFONALISHI KINETIK

200

220

240 nm

La uniformidad de contenido del principio activo aplicada a la mezcla homogenizada en polvo nos da una idea de la eficiencia de esta operación. Se determina tomando tres muestras de diferentes secciones del homogenizado, efectuando el análisis correspondiente en forma comparativa entre las mismas, para detectar variaciones locales y aplicar las medidas correctivas en caso necesario, antes de tabletear. Fundamentalmente consiste en determinar la absorbancia a  $\lambda = 283\text{nm}$  de soluciones conteniendo cerca de  $10 \mu\text{g/ml}$  de dipiridamol relacionando el peso de muestra y comparando contra el estándar de referencia.

Para tabletas de 150 mg, el dipiridamol presente es 75mg por lo que al pesar 100mg de homogenizado se tiene un equivalente a 50mg de dipiridamol mismos que aforados a 50 ml -

Para P - 1

X (mg)	$x - \bar{X}$	%V	$(x - \bar{X})^2$	DUREZA	FRIABILIDAD
150.2	+ 0.4	+ 0.26	0.16	4.5	147.3
153.3	+ 3.5	+ 2.33	12.25	5.0	150.8
148.8	- 1.0	- 0.67	1.0	5.0	150.6
151.6	+ 1.8	+ 1.20	3.24	4.5	147.1
149.0	- 0.8	- 0.53	0.64	5.3	146.7
147.7	- 2.1	- 1.40	4.41	5.5	142.4
148.5	- 1.3	- 0.87	1.69	5.7	151.3
150.3	+ 0.5	+ 0.33	0.25	5.0	145.8
148.0	- 1.8	- 1.20	3.24	4.8	151.7
150.6	+ 0.8	+ 0.53	0.64	4.9	149.2

$$\Sigma = 1498$$

$$\Sigma = 27.52$$

$$\Sigma = 50.2 \quad \Sigma = 1488.9$$

$$\bar{X} = 149.8$$

$$\bar{D} = 5.0 \quad \bar{X} = 148.89$$

$$\sigma_r = \left( \sqrt{\frac{27.52}{9}} \right) \frac{100}{149.8} = 1.17\%$$

con HCl 1N, agitados por 30 min y pasados por filtro 40/42 desechando los primeros mililitros, permiten mediante dos diluciones sucesivas de 5 a 50 ml obtener la concentración de:

$$\frac{50\text{mg}}{50\text{ml}} \times \frac{5\text{ml}}{50\text{ml}} \times \frac{5\text{ml}}{50\text{ml}} \quad 0.01 \text{ mg/ml} = 10 \mu\text{g/ml}$$

Las lecturas de absorbancia y cálculos típicos son:

	absorbancia	%
estándar	0.563	100.0
sección A	0.553	98.2
B	0.556	98.8
C	0.555	98.6

Estos resultados corresponden al lote P-1 homogenizado durante 20 min, ya que a los diez min las absorbancias leídas indicaron que la mezcla aún no era uniforme, éstas fueron: estándar = 0.565, secciones 0.586, 0.567 y 0.560.

La prueba de disolución de tabletas también se determinan por absorción en el U.V. El fundamento es en esencia el mismo que para la uniformidad de contenido con pequeñas diferencias tan solo en los detalles de operación que se indican en la parte experimental; en ella, una tableta se disuelve con agitación mecánica (50 rpm) en 900 ml de HCl 0.1N, la concentración de 10  $\mu\text{g/ml}$  se alcanza tomando 6 ml de la solución filtrada al final de la prueba y diluyendo a 50 ml:

$$\frac{75\text{mg}}{900\text{ml}} \times \frac{6\text{ml}}{50\text{ml}} \quad 0.010 \mu\text{g/ml} = 10 \mu\text{g/ml}$$

	Absorbancia	%
Estándar	0.560	100
Tabletas	0.557	99.5
	0.550	98.2
	0.551	98.4
	0.548	97.9
	0.552	98.6
	0.558	99.6
	0.547	97.7
	0.546	97.5
	0.550	98.2
	0.547	97.7

$$\Sigma = 5.506$$

$$\% \text{ promedio} = \frac{0.5506}{0.560} \cdot 100 = 98.3$$

Las tabletas cumplen amplitud y sobradamente el requisito de disolución de 70% mínimo del contenido rotulado, teniéndose en este caso una disolución total, para fines prácticos.

La prueba de identificación espectroscópica (IR) es la misma que la del principio activo como materia prima y como era de esperar no hubo diferencia entre ambas, obteniéndose espectros prácticamente idénticos. Las operaciones preparativas en esta prueba son simples, seguras y no ofrecieron ninguna dificultad para purificar el dipiridamol (extracción con HCL 0.1N).

A fin de verificar resultados pero a mayor escala para luego pasar a producción normal en condiciones comprobadas y bajo control, se probó un segundo lote piloto P-2 con un peso total de 1500g (tabla 4.2) que se procesó con 20 min. de homogenización según se desprende de los resultados de la prueba P-1.

Para el lote piloto P-2 se usó balanza granataria.

Las pruebas efectuadas bajo los mismos procedimientos y metodologías de cálculo que los del lote P-1 indican por sus resultados (incluidos por comodidad en la tabla 4.5) que el proceso se encuentra bajo dominio y sus parámetros de operación definidos, por lo que en este punto se pensó en realizar investigación complementaria para evaluar:

a) Uso de  $H_2SO_4$  0.1N en lugar de HCL 1N en la prueba de uniformidad de contenido ya que dicha solución se ha informado para la identificación espectrofotométrica de dipiridamol tanto de materia prima<sup>(5,6)</sup> como para su cuantificación en mezclas con Oxazepam<sup>(12)</sup>.

b) Estabilidad a la luz del dipiridamol en solución, a fin de verificar operación dentro de tiempos seguros sin alteraciones.

a) Uso de  $H_2SO_4$  0.1N; muestra: 30 tabletas, las pruebas se efectuaron con 20 de ellas al azar, moliéndolas hasta homogenización y tomando 100mg de la mezcla resultante para cada determinación, se comparó contra HCL 1N.

La medición de absorbancias ( $\lambda=283m\mu$ ) y cálculos son los usuales. Los resultados (tabla 4.6) muestran equivalencia entre ambos medios.

TABLA 4.6 USO DE  $H_2SO_4$  0.1N PARA LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO  
ABSORBANCIAS EN

HCl 1N				$H_2SO_4$ 0.1N			
S	T	$10^6 R_S^2$	$10^6 R_T^2$	S	T	$10^6 R_S^2$	$10^6 R_T^2$
0.564	0.550	10.89	0.04	0.566	0.561	0.81	5.76
0.559	0.555	2.89	27.04	0.562	0.564	9.61	29.16
0.561	0.545	0.09	23.04	0.567	0.558	3.61	0.36
0.560	0.546	0.49	14.44	0.563	0.559	4.41	0.16
0.558	0.548	7.29	3.24	0.565	0.556	0.01	6.76
0.556	0.550	22.09	0.04	0.569	0.558	15.21	0.36
0.565	0.547	18.49	7.84	0.566	0.566	0.81	29.16
0.561	0.549	0.09	0.64	0.564	0.558	1.21	0.36
0.562	0.556	1.69	38.44	0.563	0.554	4.41	21.16
0.561	0.552	0.09	4.84	0.566	0.554	0.81	21.16
$\Sigma$ 5.607	5.498	64.10	119.60	5.651	5.586	40.9	114.40
prom 0.5607	0.5498			0.5651	0.5586		
$\sigma_r\%$ 0.48	0.66			0.38	0.64		
%CONT 100.0	98.1			100.0	98.8		

donde: S = estándar de referencia. T = tabletas.

$$R_S = (S - \bar{S}), \quad \bar{S} = S_{\text{prom.}} \quad R_T = (T - \bar{T}), \quad \bar{T} = T_{\text{prom.}}$$

$\Sigma$  = suma. PROM. = promedio. %CONT = %contenido =  $(\bar{T}/\bar{S})_{100}$

$$\bar{G}_r \% = \left( \sqrt{\frac{\sum (R_i)^2}{n-1}} \right) \frac{100}{PROM} \quad i = S, T. \quad n = 10.$$

La interferencia por absorción de los excipientes en el medio es prácticamente despreciable y su efecto se compensa al comparar con el estándar de referencia. Lo anterior se verificó midiendo las absorciones de los mismos como componentes únicos bajo las operaciones preparativas del procedimiento:

ABSORBANCIA (283nm)

	HCL 1N	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0.1N
Acido silícico	0.002	0.001
Almidón de maíz	0.000	0.000
Avicel pH 102	0.001	0.001
Polivinil pirrolidona	0.001	0.001
Amilopectina	0.000	0.000
Lactosa	0.000	0.001
Estearato de magnesio	0.000	0.000

b) Estabilidad a la luz

Se prepararon dieciocho soluciones con la misma concentración de principio activo (10 µg/ml), nueve a partir de una misma muestra de 100mg de dipiridamol estándar y nueve a partir de una misma muestra de 200mg de tabletas, muestra: 30 tabletas, diez de ellas se mezclaron y homogenizaron. Diluciones: (100mg/100ml) × (10ml/100ml) × (10ml/100ml). De una de las soluciones del estándar y de otra de las tabletas se determinaron sus absorciones a 283nm tomando las lecturas inmediatamente (Ohr); de las ocho soluciones

restante de cada serie cuatro de c/u se preservaron en la oscuridad y cuatro se mantuvieron iluminadas.

En c/u de los tiempos de prueba (1, 8, 24 y 72 hr) se analizaron en forma comparativa: una solución del estándar de las expuestas a la luz y otra de las no expuestas, junto con dos soluciones de tabletas, una expuesta a la luz y otra no. Se tomaron diez lecturas de absorbancia para cada solución y se efectuaron los cálculos en la forma usual.

Los resultados (tabla 4.7) muestran igualdad de estabildades tanto para el estándar de referencia (S) como para las tabletas (T), observándose una influencia mínima e prácticamente nula de la luz para todas las soluciones en los tiempos probados.

TABLA 4.7 ESTABILIDAD DE SOLUCIONES DE DIPYRIDAMOL

TIEMPO (HR)	0	1		8	
LUZ		SIN	CON	SIN	CON
$\bar{S}$	0.5552	0.5561	0.5558	0.5554	0.5555
$\sigma_{S \text{ rel. } \%}$	0.17	0.22	0.20	0.15	0.15
$\bar{T}$	0.5471	0.5478	0.5487	0.5474	0.5493
$\sigma_T \text{ rel. } \%$	0.18	0.24	0.21	0.25	0.26

TIEMPO (HR)	24		72	
LUZ	SIN	CON	SIN	CON
$\bar{S}$	0.5568	0.5574	0.5553	0.5561
$\sigma_{rel. \%}$	0.22	0.17	0.17	0.16
$\bar{T}$	0.5482	0.5491	0.547.7	0.5489
$\sigma_{rel. \%}$	0.27	0.22	0.17	0.22

#### 4.5 Producto Terminado.

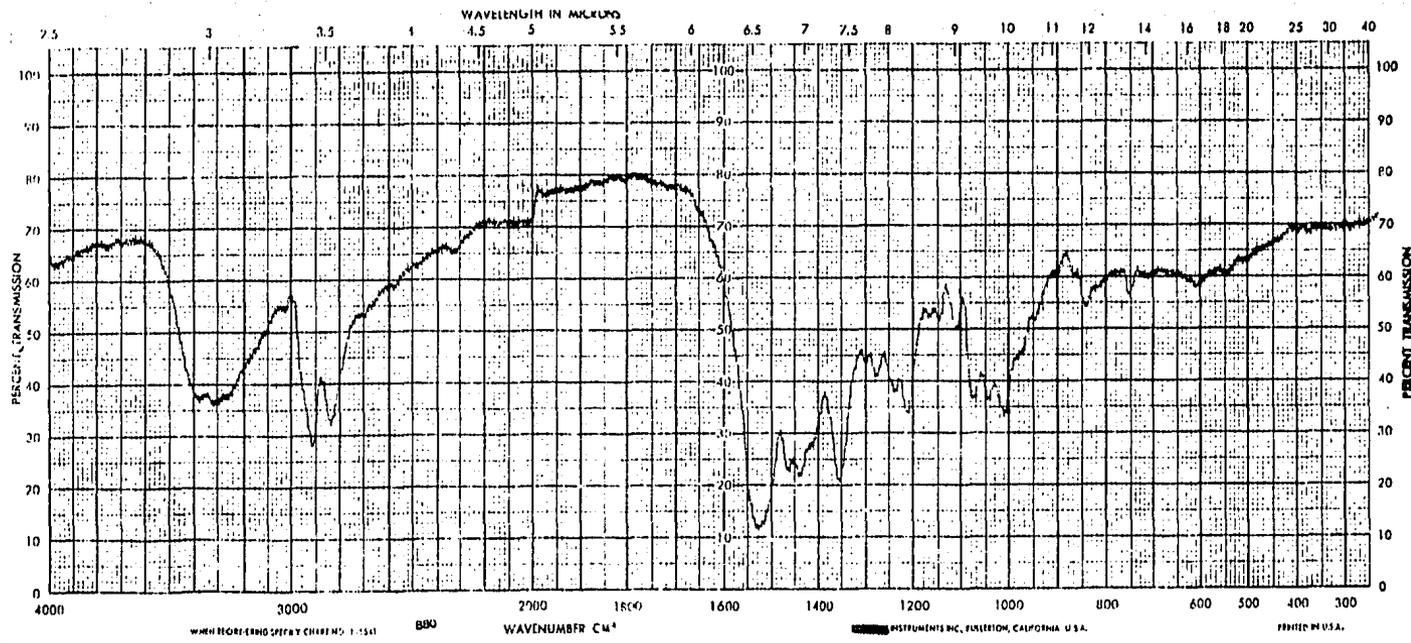
El control de las tabletas terminadas, según su monografía U.S.P. mostró resultados dentro de especificaciones:

Identificación : conforme  
 Contenido de Dosis : 99.8%,  $\sigma_r = 0.21\%$   
 Disolución : 99.5%  
 Pureza cromatográfica: 99.7%  $\sigma_r = 0.15\%$

Por su valor significativo también se realizaron en forma adicional las pruebas de variación en peso, dureza, friabilidad y desintegración, observándose valores dentro de límites y menor dispersión de resultados para todas ellas:

Variación en peso :  $< \pm 2.7\%$   
 Peso promedio : 149.2 mg,  $\sigma_r = 1.24\%$   
 Dureza ( $\text{Kg/cm}^2$ ) : 5.1  
 Friabilidad : 0.14%  
 Desintegración : 3.5 min.

Los procedimientos y metodologías de cálculo son los descritos anteriormente. Las determinaciones individuales

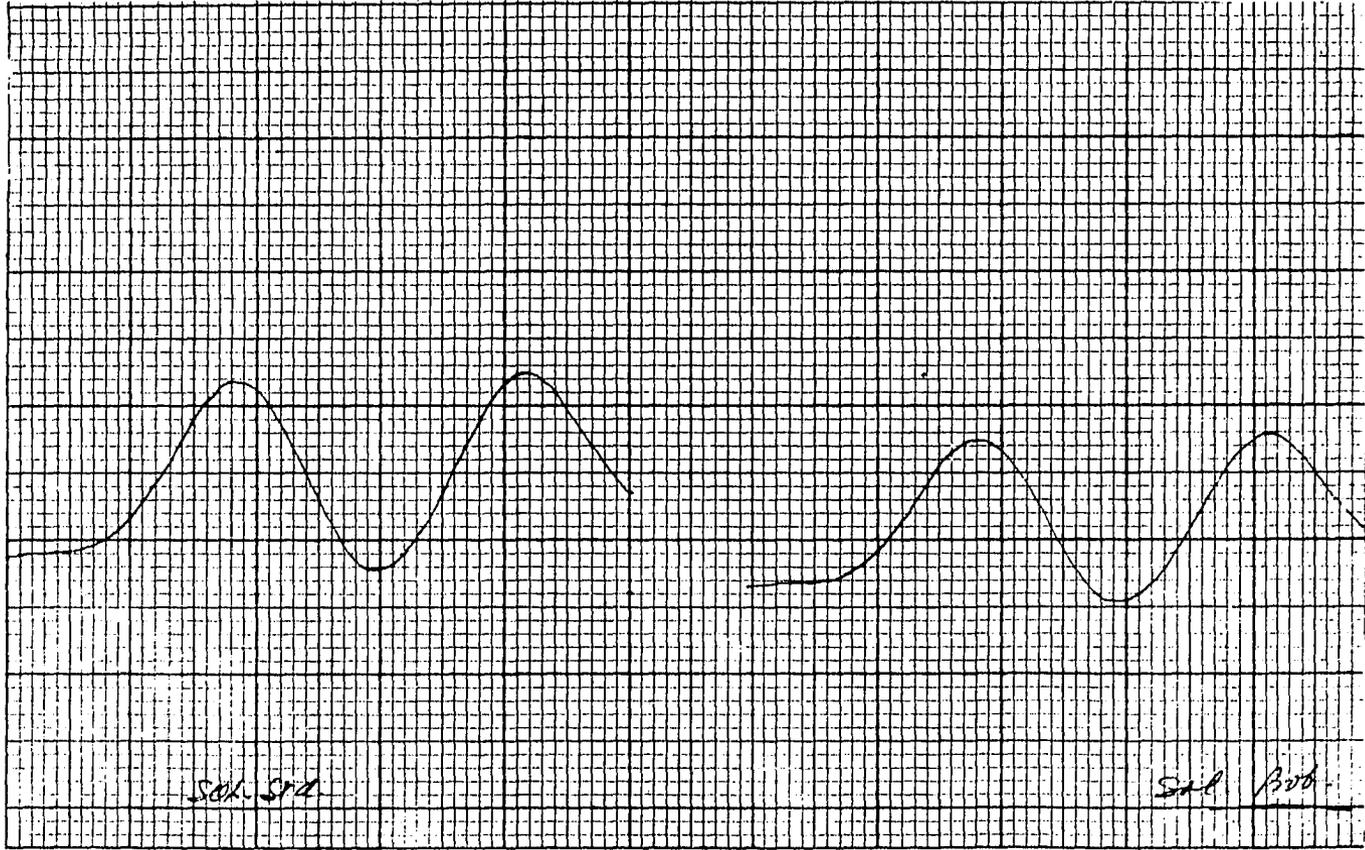


WAVELENGTH IN MICRONS

WAVENUMBER CM<sup>-1</sup>

INSTRUMENTS INC., FULLERTON, CALIFORNIA U.S.A.

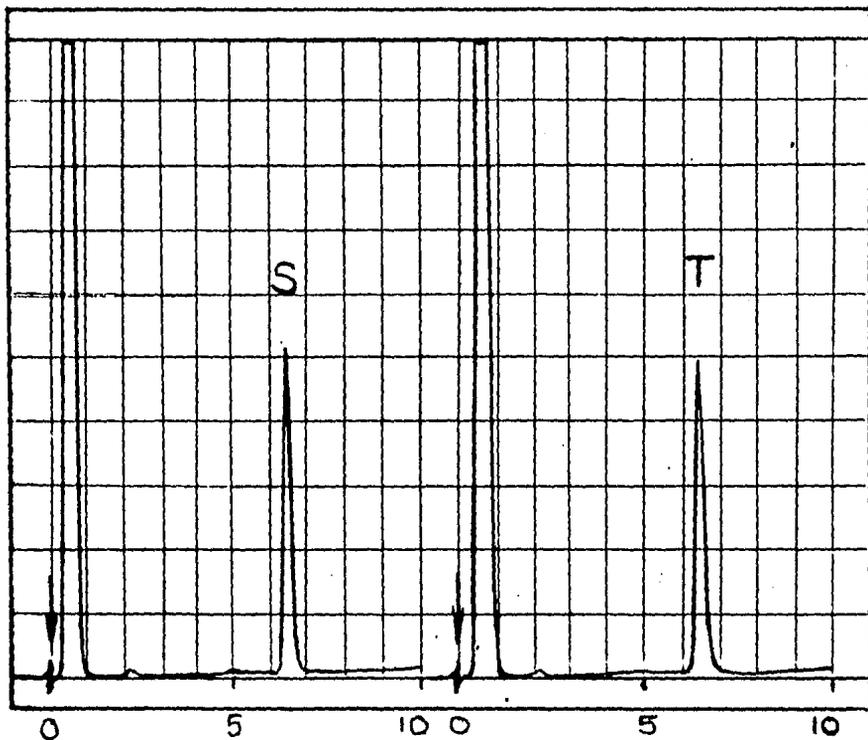
PERCENT TRANSMISSION



Sol. 574

Sol. Bob.

FIG. 4.2 PUREZA CROMATOGRÁFICA. TABLETAS DE DIPIRIDAMOL.  
CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA PRESION



Sistema cromatográfico idéntico a dipiridamol como principio activo (Fig. 4.1). Muestras = 10 MI conc. = 750 Mg/ml.

RESPUESTA DE PICOS	
ESTANDAR(S)	TABLETAS(T)
38.6093	38.5205

Cálculo típico:  $\frac{38.5205}{38.6093} 100 = 99.77\%$  (pureza)

Los parámetros coinciden con las referencias relacionadas

se presentan resumidas en la tabla 4.8. En el ensayo por cromatografía de líquidos de alta presión se pesaron 75mg del estándar de dipiridamol y 150 mg de una mezcla homogenizada de 15 tabletas, por lo que ambas concentraciones son iguales ( $750 \mu\text{g/ml}$ ), al inyectar la misma cantidad de muestra ( $10 \mu\text{l}$ ) la relación de áreas nos da directamente la relación en peso • pureza respecto al estándar.

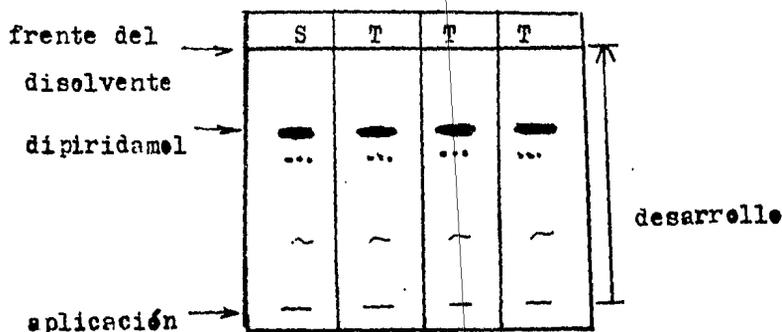
TABLA 4.8 CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

CONTENIDO DE DOSIS	DISOLUCION	PUREZA CROMATOGRAFICA				
estándar 0.529	0.532	RESPUESTA DE PICOS				
tabletas 0.527	0.529	estándar tabletas				
0.529	0.532					
0.529	0.528	38.6420	38.4642			
0.529	0.529	38.5686	38.4953			
0.527	0.532	38.6093	38.5205			
0.528	0.530	PROM:38.6066	38.4933			
0.529	0.527	$\frac{38.4933}{38.6066} \cdot 100 = 99.71$				
0.526	0.529					
0.529	0.531	$G_r = \left( \frac{0.0425}{2} \right) \frac{100}{99.71} = 0.15\%$				
0.528	0.528					
VARIACION EN PESO (mg)			DUREZA		FRIABILIDAD	
					P. INICIAL	P. FINAL
150.2	147.3	149.1	4.6	5.4	148.7	149.8
153.3	150.8	147.6	5.3	5.2	151.1	148.7
148.8	150.6	150.2	5.1	4.9	149.0	148.6
151.6	147.1	150.1	4.7	5.1	150.6	148.5
149.0	146.7	145.9	5.2	5.5	149.5	149.1
147.7	148.4	149.0	5.6	5.3	148.2	150.6
148.5	151.3	147.7	4.8	4.9	149.6	147.8
150.3	145.8	148.2	5.0	5.2	150.0	149.3
147.0	151.7	150.2	4.9	5.0	149.0	149.5
150.6	149.2	151.2	5.2	4.9	148.7	150.4

Finalmente se investigó la posible aplicación de un método alternativo al de cromatografía de líquidos de alta presión, para aquellos casos en que no se contara con este aparato probándose para tal efecto la valoración del principio activo por cromatografía en capa fina y por fluorimetría; así como una comprobación de la linealidad en la determinación de uniformidad de contenido por absorción a la luz U.V. para su uso interno de rutina.

a) Cromatografía en capa fina (CCF).

Se usaron placas de 20x20x0.1cm de espesor con sílica gel HF<sub>254</sub> secadas en estufa a 100 - 105 °C. Se aplicaron 0.25 mg (0.5ml) del estándar de referencia y del principio activo disueltos en soluciones de concentración = 0.5mg/ml para cada desarrollo con una corrida en el sistema: n-butanol/hidróxido de amonio, (10:1)<sup>(14)</sup>. El Rf del dipiridamol en este sistema fué de 0.72. Las determinaciones se efectuaron por triplicado para las tabletas (T) comparando contra el estándar (S):



La extracción se efectuó con etanol de 96% ya que éste fué el que dió mejores resultados de todos los disolventes probados para tal efecto y es transparente a 283 nm. El extracto se aloró a 50 ml para tener soluciones de 5  $\mu\text{g/ml}$  y la valoración se efectuó por absorción de la luz U.V.

## Resultados:

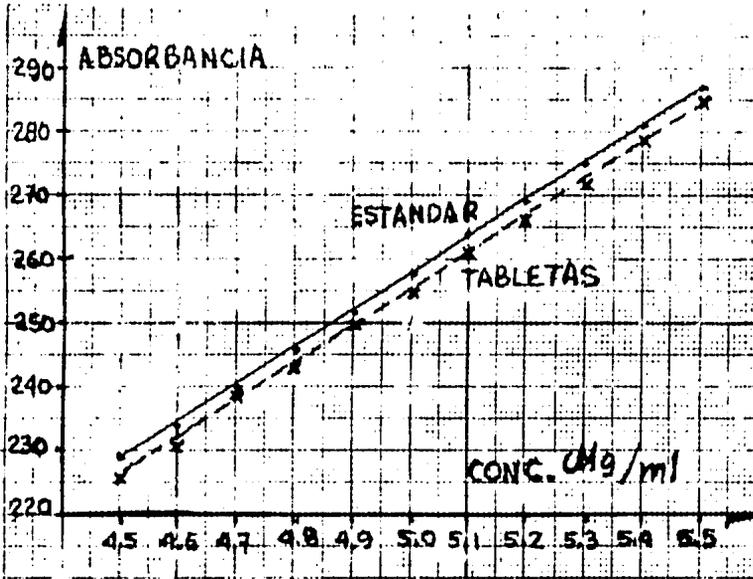
PLACA	1	2	3	4	5
S	0.255	0.258	0.256	0.259	0.256
T <sub>1</sub>	0.258	0.259	0.256	0.257	0.254
T <sub>2</sub>	0.258	0.259	0.257	0.259	0.255
T <sub>3</sub>	0.252	0.254	0.259	0.255	0.258
T	0.2553	0.2573	0.2573	0.257	0.2556
PUREZA	100.13	99.74	100.52	99.23	99.87

PUREZA PROMEDIO = 99.90%

$$Gr = \left( \sqrt{\frac{0.9127}{4}} \right) \frac{100}{99.9} = 0.48\%$$

Este método es relativamente laborioso, requiere de más tiempo que el de CLAP y se observó influencia de la volatilidad del disolvente por evaporación al tomar las lecturas. La valoración es aceptable, no hay mucha dispersión de resultados y se verificó la linealidad de respuesta en el rango de concentración involucrada. Para ello se prepararon soluciones estándar y tabletas con concentraciones desde 4.5 hasta 5.5  $\mu\text{g/ml}$ , se determinaron sus absorbancias a 283 nm y se graficó absorbancia contra concentración, los resultados de esta verificación se muestran en la fig. 4.3.

FIG. 4.3 LINEALIDAD DE RESPUESTA POR CCF.



CONC. mcg/ml	ABSORBANCIA ESTANDAR	ABSORBANCIA TABLETAS
4.5	0.229	0.226
4.6	0.234	0.231
4.7	0.240	0.239
4.8	0.246	0.243
4.9	0.252	0.250
5.0	0.258	0.255
5.1	0.264	0.261
5.2	0.269	0.266
5.3	0.275	0.272
5.4	0.281	0.279
5.5	0.287	0.285

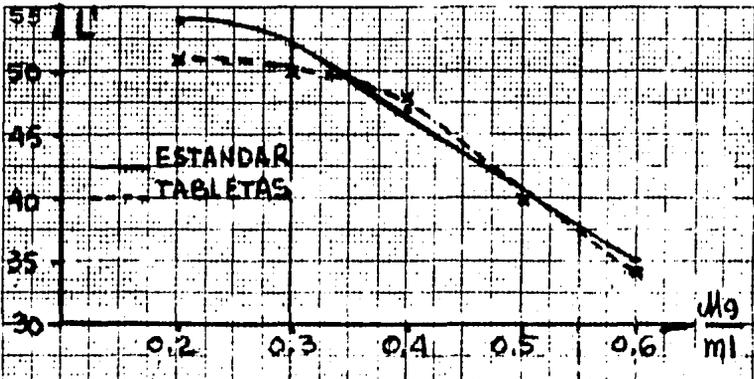
## b) Determinación fluorométrica (15, 16)

El fluorómetro se ajustó a 40 con filtro núm 5 y como filtro fijo el núm 6, según se indica en la parte experimental. Se probaron soluciones de dipiridamol estándar y tabletas con concentraciones de 0.2 a 0.6  $\mu\text{g/ml}$  en metanol.

Para los filtros empleados la constante del aparato es de 0.4. Se tomaron las lecturas directas (L) para cada concentración y se calcularon los valores corregidos (L') mediante la fórmula:  $(0.4 \times \text{lectura})/\text{concentración}$ .

## RESULTADOS Y CURVA DE CALIBRACION:

CONC. $\mu\text{g/ml}$	ESTANDAR		TABLETAS		PUREZA (%)
	L	L'	L	L'	
0.6	52.6	35.1	51.0	34.0	96.87
0.5	49.8	39.8	50.0	40.0	100.50
0.4	47.0	47.0	48.3	48.3	102.77
0.3	39.0	52.0	37.5	50.0	96.15
0.2	27.0	54.0	25.5	51.0	94.44



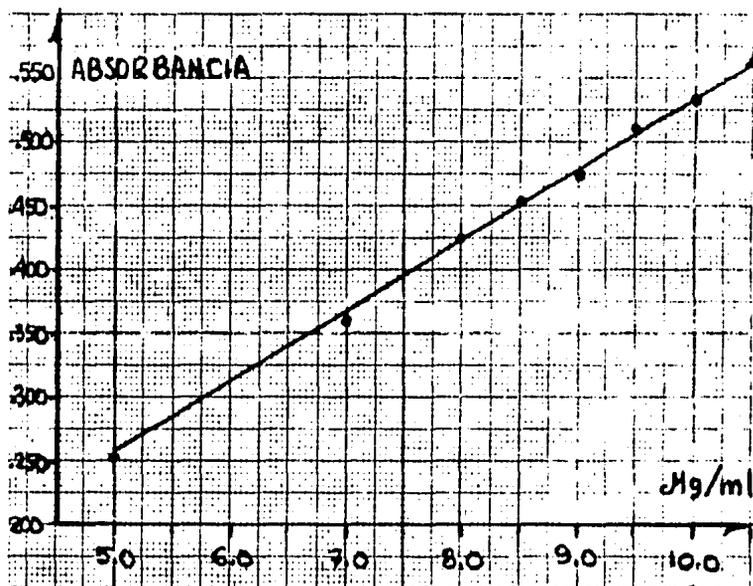
El aparato no registró a concentraciones mayores de  $0.6 \mu\text{g/ml}$  incluso para diferentes filtros probados. Probablemente las emisiones fueron afectadas por la estructura cíclica del dipiridamol, los nitrogénos del núcleo heterocíclico y/o los OH de los sustituyentes dietanolamino, ya que tales grupos causan este efecto<sup>(17)</sup>. Se observó mayor dispersión y tendencia a valores bajos.

c) Linealidad en la absorción a la luz U.V.

Se probaron soluciones de dipiridamol estándar a diferentes concentraciones en ácido sulfúrico 0.1N tomando sus lecturas de absorbancia y se graficó (fig. 4.4). Los resultados obtenidos muestran linealidad en el rango de concentraciones de 5 a  $10.5 \mu\text{g/ml}$ , misma que puede ser extrapolable a  $4 \mu\text{g/ml}$  según los resultados y gráfica 4.3 (para la determinación por CCF). Se comprobó además la absorbancia irrelevante de los excipientes y la estabilidad a la luz de las soluciones preparadas hasta por 5 días, a fin de verificar la confiabilidad del método.

CONC. mcg/ml	ABSORBANCIA
5.0	0.252
7.0	0.360
8.0	0.425
8.5	0.453
9.0	0.474
9.5	0.511
10.0	0.532
10.5	0.565

FIG. 4.4 LINEALIDAD EN LA ABSORCION A LA LUZ U.V.



#### 4.6 Resumen.

Se efectuaron ocho pruebas al dipiridamol como materia prima de acuerdo a su monografía U.S.P. obteniéndose resultados dentro de los límites especificados en la misma, al igual que las tabletas de producción normal como producto terminado (cuatro pruebas indicadas).

Se presentó la metodología seguida y se discutieron los resultados obtenidos así como los métodos involucrados en las pruebas efectuadas a escala de laboratorio, lotes piloto y producción normal incluyendo diez pruebas excepcionales, mejorándose en algunos casos, mediante su interpretación, las operaciones del proceso de manufactura.

5 PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Operaciones generales.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato marca Fischer y se informan corregidos.

La cromatografía en capa (CCF) se efectuó en placas de 20X20 con espesor de 0.1cm de gel de sílice, HP-254 Stahl, como adsorbente. Se empleó una lámpara del (UV S.L.-25) para revelado y visualización.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin - Elmer 337 en pastillas de KBr. Las frecuencias se dan en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de absorción en el ultravioleta (UV) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin - Elmer Modelo 5.

Las titulaciones en medio acuoso se realizaron, usando un potenciómetro digital Beckman, con sistema de electrodos de calomel.

La cromatografía de líquidos de alta presión (CLAP) se llevó a cabo en un cromatógrafo Varian con detector de longitud de onda variable, columnas empacadas con 1-1 (octadecil silano) e integrador digital programable.

Los ensayos fluorimétricos se efectuaron en un fluorómetro Beckman 77200.

## 5.2 U.S.P. XXI/NF XVI.

## 5.2.1 Dipiridamol como materia prima.

Identificación:

El dipiridamol previamente secado (3hr a 105°C) se dispersa en KBr y se determina su espectro de absorción en el infrarrojo (IR). Su espectro en el IR resultó idéntico al del estándar.

Pureza base seca.

Ensayo: se pesan con exactitud alrededor de 450 mg de dipiridamol previamente secado (3hr a 105°C) y se transfieren a un matraz erlenmeyer de 250 ml. Se disuelven en 50 ml de ácido acético glacial agitando durante 30 min. Se agregan 75 ml de acetona y se agita durante 15 min adicionales.

Se titula con ácido perclórico 0.1N y se determina el punto final potenciométricamente usando un sistema de electrodos de vidrio-plata-cloruro de plata, se corre un blanco y se efectúan las correcciones necesarias.

Cada ml de ácido perclórico 0.1N es equivalente a 50.46 mg de dipiridamol.

$$\% = \frac{(V - V') \times 50.46}{M} \times 100$$

donde: V= ml de ácido perclórico 0.1N usados en la muestra.

V'= ml de ácido perclórico 0.1N usados en el blanco.

M= peso de la muestra en mg.

Pureza cromatográfica.

Sistema cromatográfico: el cromatógrafo de líquidos se estabiliza previamente con una velocidad de flujo de 1.5 ml/min. Detector:  $\lambda=288$  nm; Columna de 3.9 mm x 30 cm, empacada con octadecil silano (L-1, Bondapak C<sub>18</sub>, etc).

Fase móvil: se disuelven 250 mg de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  en 250 ml de agua destilada ajustando el pH a 4.6 con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  dil. 1 a 3 en agua destilada. Se agregan 750 ml de metanol grado cromatográfico, se mezcla, se filtra a través de un filtro de membrana de  $0.5\ \mu\text{m}$  y se degasifica.

Preparación de prueba A: solución de dipiridamol en metanol de concentración = 1 mg/ml.

Preparación de prueba B: se diluye 1 ml de la preparación de prueba A con metanol, se afora a 100 ml y se homogeniza.

Procedimiento: se inyectan  $10\ \mu\text{l}$  de la preparación de prueba B en la válvula de muestreo ajustando la atenuación de manera que la respuesta del pico principal (dipiridamol, tiempo de retención: 6.5 min) sea alrededor de 5% de la escala total. Se inyectan  $10\ \mu\text{l}$  de la solución de prueba A y se corre el cromatograma durante 10 min. La suma de respuestas (áreas) de todos los picos secundarios de la preparación de prueba A no debe ser mayor que la respuesta (área) del pico principal obtenido de la preparación de prueba B (1%) para tener una pureza  $\geq 99.0\%$ .

#### Rango de fusión.

El dipiridamol molido y seco se distribuye uniformemente en el capilar (0.8 a 1.2 mm de diámetro interno x 10 cm de largo y 0.2 a 0.3 mm de espesor de pared) para tener una altura de 2.5 a 3.5 mm. El termómetro se inserta en la cavidad

de tal manera que el bulbo quede 20 cm arriba del fondo del baño, el cual se calienta hasta que la temperatura se encuentre  $10^{\circ}$  abajo del punto de fusión esperado y su velocidad de calentamiento sea de  $1 \pm 0.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ .

El capilar se fija al termómetro (por capilaridad o mecánicamente), se inserta al momento de tener  $5^{\circ}$  abajo del límite inferior esperado en el rango de fusión, el calentamiento se continua hasta fusión completa anotándose las temperaturas inicial y final del rango observado.

#### Pérdida por secado.

En un pesafiltros apropiado puesto previamente a peso constante, se pesan con exactitud de 1 a 2g de muestra, se distribuyen homogéneamente para tener no más de 10 mm de altura y se calienta (destapando) por 3hr a  $105 \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Se deja enfriar en un desecador y se pesa.

$$\% \text{ material volátil} = \frac{P_1 - P_2}{P_1 - P_0} 100$$

donde:  $P_0$  = peso pesafiltros vacío.

$P_1$  = peso con muestra antes de secar.

$P_2$  = peso muestra seca.

Para tabletas se deben usar no menos de cuatro de ellas moléndolas a polvo fino procurando no afectar el contenido de volátiles durante la operación mecánica de molienda.

#### Residuo a la ignición.

En un crisol apropiado puesto previamente a peso constante, se pesan con exactitud de 1 a 2g de muestra. Se comienza a calentar suavemente y se agrega 1 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. ■■

continúa calentando suavemente hasta desaparición de humos blanco. Se carboniza en la mufla a  $800 \pm 25^{\circ}\text{C}$  hasta peso constante, se enfría en desecador, se pesa y se calcula el porcentaje del residuo.

$$\% \text{ Residuo} = \frac{P_2 - P_0}{P_1 - P_0} 100$$

donde:  $P_0$  = peso del crisol vacío.

$P_1$  = peso con muestra inicial.

$P_2$  = peso con residuo después de carbonizar

#### Metales pesados.

Preparación estándar: en un tubo de comparación se colocan 2ml de una solución estándar de nitrato de plomo (10  $\mu\text{g/ml}$  de Pb) y se diluyen en agua destilada a 25 ml, se ajusta el pH entre 3.0 y 4.0 con ácido acético 1N o hidróxido de amonio 6N, se diluye con agua a 40ml y se homogeniza.

Preparación de prueba: en un crisol con tapa se colocan 2g de muestra y se adiciona suficiente ácido sulfúrico para mojarla, se carboniza a baja temperatura y una vez frío se agregan 2ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico se calienta de nuevo hasta que ya no se observe desprendimiento de humos blancos y finalmente se deja en la mufla ( $500-600^{\circ}$ ) hasta calcinación total, se enfría se agregan 4ml de HCL 6N y se calienta a "baño María" primero por 15 min (digestión) y posteriormente a sequedad.

Se humedece el residuo con una gota de HCl conc se agregan 10ml de agua caliente y se digiere por 2 min, se agrega  $\text{NH}_4\text{OH}$  6N hasta pH alcalino al papel tornasol y se diluye con agua a 25 ml, se ajusta el pH entre 3.0 y 4.0 con ác. acético 1N y se filtra si es necesario. El filtrado, los lavados del crisol y del papel filtro (10ml para ambos) se transfieren a un tubo comparador donde se diluyen con agua a 40 ml y se homogenizan.

Procedimiento: a cada uno de los tubos conteniendo la preparación estándar y la de prueba se agregan 10 ml de una solución recién preparada de  $\text{H}_2\text{S}$ , se mezcla, se deja reposar por 5 min y se observa a lo largo de los mismos. El color de la solución de prueba es no más oscuro que el de la preparación estándar cuya concentración es igual a la del límite especificado:

$$2\text{ml} \times \frac{10\mu\text{g}}{\text{ml}} \times \frac{100}{2\text{g}} \times \frac{\text{g}}{10^6\mu\text{g}} = 10^{-3} = 0.001\%$$

#### Cleruros.

Se disuelven 500mg de muestra en 5ml de etanol y 2ml de ác nítrico 2N, se adiciona 1ml de solución estándar de prueba de  $\text{AsNO}_3$ . No se debe producir turbidez o precipitado.

#### 5.2.2 Tabletas

#### Identificación.

Se trituran 200mg de tabletas molidas (equivalentes a 100mg de didiridamol) con 10ml de HCl 0.1N, se filtra y se colecta el filtrado en un matraz Erlenmeyer.

Se adiciona  $\text{NaOH}$  0.1N hasta pH básico y formación de precipitado, se calienta la mezcla en "baño María" por 1 min, se enfría y se filtra, se seca el residuo por 1 hr a  $105^{\circ}\text{C}$  el residuo seco responde a la prueba de identificación especificada para el dipiridamol como materia prima.

#### Contenido de dosis.

Uniformidad de contenido: se transfiere 1 tableta a un matraz volumétrico de 100 ml, se agregan 50 ml de  $\text{HCL}$  1N, se calienta en baño de vapor durante 5 min y se agita mecánicamente por 30 min, se enfría a temperatura ambiente, se agrega a 100 ml con  $\text{HCL}$  1N y se homogeniza.

Se filtra desechando los primeros ml del filtrado y se toma la cantidad apropiada del filtrado subsecuente diluyéndola con agua destilada para tener una solución de aproximadamente  $10 \mu\text{g/ml}$  de dipiridamol.

Se determina la absorbancia de esta solución y de una estándar de referencia de la misma concentración ( $10 \mu\text{g/ml}$  en el mismo medio) en celdas de 1 cm a 283 nm, usando  $\text{HCL}$  0.02N como blanco. La cantidad de dipiridamol en mg por tableta se calcula por la fórmula:  $(TC/D)(A_U/A_S)$  en la que T es la cantidad rotulada, 75mg, C es la concentración de la solución de referencia estándar de dipiridamol, D es la conc en  $\mu\text{g/ml}$  de dipiridamol en la solución de la tableta,  $A_U$  y  $A_S$  son las absorbancias de la solución de la tableta y de la solución estándar respectivamente.

Cuando  $C=D$ , el porcentaje de contenido se obtiene de la fórmula simplificada:  $(A_U/A_S) 100$ .

Procedimiento: de una muestra de 30 tabletas se toman 10 unidades y se les determina la uniformidad de contenido individualmente, se calcula el porcentaje de contenido de c/u ( $X_i$ ), la desviación relativa estándar ( $\sigma_r$ ) y se compara con los límites especificados.

$$\sigma_r = \frac{\sigma}{\bar{X}} 100$$

$$\sigma = \left[ \frac{\sum_{i=1}^{10} (X_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$$

donde:  $\bar{X}$  = porcentaje de contenido promedio =  $\sum X_i/n$

n = núm de determinaciones = 10

### Disolución.

Esta prueba se realiza para verificar los requerimientos de solubilidad especificados en la monografía. Medio: 900 ml de HCL 0.1N. Aparato: núm 2, el agitador consiste de una varilla de vidrio de 1/4 de pulgada y hoja de teflón de 7.4 a 7.5 cm, incluye una malla núm. 40 para filtración "incitu", opera a una temperatura de  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  y  $50 \pm 4\%$  rpm. Tiempo: 30 min. Muestra: 1 tableta.

Procedimiento: la cantidad de dipiridamol disuelta se determina a partir de las absorbancias al UV a 283 nm de porciones filtradas de la solución bajo prueba y diluyendo 6ml de la misma a 50 ml con HCL 0.1N (conc =  $10 \mu\text{g/ml}$ ) en comparación con una solución estándar de referencia de dipiridamol de conc. conocida =  $10 \mu\text{g/ml}$  en el mismo medio. La relación de absorbancias indica la cantidad de principio activo solubilizada:

$$\% \text{ Disolución} = \frac{A_{11}}{A_8} 100 \geq Q$$

Pureza cromatográfica.

El sistema cromatográfico y la fase móvil usados son los mismos que se describen para la pureza cromatográfica del dipiridamol como materia prima. Preparación estándar: se pesan con exactitud 75 mg del estándar de referencia de dipiridamol, se aforan a 100ml con metanol grado cromatográfico (conc. = 750  $\mu\text{g/ml}$ ).

Preparación de ensayo: Se pesan y se muelen finamente no menos de 15 tabletas, se pesan con exactitud 150mg de la mezcla (equivalente a 75mg de dipiridamol) y se transfieren a un matraz volumétrico de 100ml, se agregan 20ml de agua y 50ml de metanol, se mezcla por agitación con barra magnética por 5min se retira la barra magnética lavándola curritativamente con 5 - 10 ml de metanol, se afora a 100ml, se mezcla y se centrifuga. Para la determinación se usa la sol. clarificada de la parte superior.

Procedimiento: se inyectan por triplicado 10  $\mu\text{l}$  de la preparación estándar y de la de ensayo por medio de la válvula de muestreo, se registran los cromatogramas y se miden las respuestas (áreas) de los picos principales (tiempo de retención del dipiridamol = 6.5 min. Se calcula la pureza (P) mediante la fórmula:  $(r_u/r_s) 100$ , donde  $r_u$  y  $r_s$  son las respuestas obtenidas (áreas) de los picos principales de la preparación de ensayo y estándar, respectivamente. La desviación relativa estándar ( $\sigma_r$ ) no debe ser mayor de 2.0%.

$$P = \frac{r_u}{r_s} 100$$

$$\sigma_r = \left[ \frac{\sum_{i=1}^{L=3} (P_i - \bar{P})^2}{n-1} \right]^{1/2} \times \frac{100}{\bar{P}}$$

donde:  $\bar{P}$  = pureza promedio =  $\sum P_i/n$   
 $n$  = núm de determinaciones = 3

### 5.3 Control de proceso.

#### Material volátil.

Esta prueba se realiza para cuantificar la humedad remanente en el granulado seco y es idéntica a la pérdida por secado del dipiridamol como materia prima, excepto en que se seca a una temperatura de  $60 \pm 1^\circ\text{C}$  hasta peso constante.

#### Variación en peso.

Se toma una muestra de no menos de 30 tabletas (puede ser la misma que para la pureza cromatográfica) y se pesan individualmente 10 tabletas ( $X_i$ ), se calcula el peso promedio ( $\bar{X}$ ) y el porcentaje de variación ( $\%Vi$ ) para comparar con los límites especificados.

$$\bar{X} = \sum X_i/n$$

$$R_i = X_i - \bar{X}$$

$$\%Vi = (R_i/\bar{X}) 100$$

donde:  $n$  = núm de tabletas pesadas = 10

$R_i$  = rango de variación individual.

Cuando no más de una tableta se sale fuera del límite normal de  $\pm 7.5\%$  ( para tabletas de 150 mg) se pesan 20 tabletas adicionales y solo debe haber una de ellas fuera de este límite. Del total de 30 tabletas pesadas no más de dos deben diferir del peso promedio en  $\pm 15.0\%$ .

#### Dureza.

De la muestra representativa de un lote, se toman por lo menos 10 tabletas o grageas al azar, se determina la pre-

sión de ruptura en el medidor de dureza "Monsanto" y se comparan los resultados con los límites establecidos.

Si de 10 mediciones dos se salen fuera del límite de  $4\text{Kg/cm}^2$  como mínimo, se efectúan otras 10 determinaciones; de las 20 mediciones no más de tres valores deben salirse fuera del límite especificado.

#### Friabilidad.

Se pesan 10 tabletas (pueden ser las mismas que de la prueba de variación en peso) registrando su peso inicial ( $P_1$ ) se colocan en la máquina de prueba (friabilizador) a 100 rpm durante 15 min y después de este tiempo se vuelven a pesar individualmente ( $P_2$ ). Se calculan los pesos promedio antes y después de la prueba y la pérdida en peso:

$$\bar{P}_1 = \frac{\sum_{i=1}^{i=10} (P_1)_i}{n}$$

$$\bar{P}_2 = \frac{\sum_{i=1}^{i=10} (P_2)_i}{n}$$

$$\text{Friabilidad} = \frac{(\bar{P}_1 - \bar{P}_2)}{\bar{P}_1} \cdot 100$$

donde:  $\bar{P}_1$  = peso promedio inicial .

$\bar{P}_2$  = peso promedio final.

n = núm de tabletas pesadas = 10

La friabilidad (%) se compara con el límite especificado.

#### Desintegración.

De la muestra representativa de un lote, se toman 6 tabletas y se colocan en c/u de los tubos de la cesta gradilla; se coloca el disco de sello y el aparato se opera usando

como líquido de inmersión agua destilada a  $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$  o bien el medio especificado en la monografía respectiva. Cuando ha transcurrido el tiempo especificado, la cesta gradilla se eleva para separarla del líquido de inmersión y las tabletas se observan; todas deben de haberse desintegrado completamente si no sucede así con una o dos tabletas, la prueba se repite con otras doce tabletas, del total de dieciocho tabletas ensayadas cuando menos dieciseis deben desintegrarse completamente.

Para tabletas de desintegración muy rápida el tiempo de la misma se ajusta al valor mínimo en base a pruebas exploratorias, reportándose el tiempo mínimo de desintegración específico para las mismas.

#### Uniformidad de homogenizado.

Se toman muestras representativas de tres secciones de la mezcla homogenizada en polvo, se pesan 200mg (equivalentes a 100mg de dipiridamol) y se aforan a 100ml con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0.1N, se filtra desechando los primeros mililitros, del filtrado subsecuente se toman 5ml y se aforan a 50 ml con el mismo medio, se efectúa otra dilución igual a la anterior (5ml/50ml) para tener una solución conteniendo  $10\mu\text{g/ml}$ .

Se prepara una solución de referencia de dipiridamol estándar de  $10\mu\text{g/ml}$  en el mismo medio.

La uniformidad del homogenizado se efectúa por comparación de las tres muestras en relación al estándar por medición de absorbancias al UV igual que la prueba de contenido de dosis con los mismos cálculos y límites especificados para la misma.

Cromatografía en capa fina (CCF).

De una muestra representativa del lote a analizar se toman 20 tabletas y se muelen a polvo fino. Se pesan 100 mg (equivalentes a 50 mg de dipiridamol), se transfieren a un matraz aforado de 100 ml y se afora con etanol al 96%. Se mezcla y se filtra desechando los primeros mililitros, el filtrado subsecuente se usa como solución de prueba.

En una placa de 20 x 20 x 0.1 cm de espesor, con gel de sílice HF<sub>254</sub>, secada a 105°C se aplican por triplicado de 0.5 ml de la solución de prueba (0.25 mg del principio activo) en comparación con una cantidad igual de referencia estándar de dipiridamol a la misma concentración.

El desarrollo se efectúa corriendo una vez en el sistema de disolventes n-butanol/hidróxido de amonio al 23% (10:1).

Se cortan las bandas correspondientes al dipiridamol (Rf= 0.72) usando una lámpara de luz U.V. para visualización y se extraen con alrededor de 30 ml de etanol, agitando durante 30 min se filtra cuantitativamente, se lava con 10 ml de etanol y se afora a 50 ml con el mismo medio (conc. 10 µg/ml).

Se determinan las absorbancias en el U.V. bajo el mismo procedimiento, cálculos y límites especificados para la determinación del contenido de dosis.

Estabilidad.

Esta prueba se realiza para evaluar posibles alteraciones por exposición a la luz de soluciones de dipiridamol conteniendo alrededor de  $10 \mu\text{g/ml}$  del principio activo en ácido sulfúrico 0.1N como medio, comparando con una solución estándar de referencia recién preparada y de igual concentración.

Determinación fluorométrica.

Selección del par de filtros: se prepara una serie de soluciones fluorescentes patrón insertando en el fluorómetro un filtro primario y otro secundario. Usando la solución más concentrada se ajusta la lectura aproximadamente al 50% del total de la escala, se insertan diferentes filtros en el haz de excitación y se toman las lecturas de fluorescencia de c/u de las soluciones de la serie incluyendo una lectura testigo, se extrae el filtro primario y sin cambiar el ajuste del instrumento se sustituye por otro midiendo la fluorescencia de c/u de las soluciones de la serie patrón incluido el testigo. Se calculan las lecturas corregidas ( $L'$ ) mediante la fórmula:  $L' = (0.4 \times L) / C$ , donde 0.4 = cte. del instrumento,  $L$  = lectura directa para cada concentración ( $C$ ), y se grafica  $L'$  vs  $C$ .

En base a los resultados anteriores se selecciona el filtro primario que produzca la pendiente más pronunciada (y quizá la lectura más baja para el testigo) y se cambian los filtros secundarios uno a uno midiendo en cada cambio la fluorescencia de las soluciones patrón. Se calculan las lecturas corregidas y se grafica.

Con todos los datos se selecciona el par óptimo de filtros. Factores. linealidad de la curva de calibración, su pendiente y fluorescencia mínima del testigo.

Procedimiento: se ajusta el fluorómetro a 40 con filtros número 5 y 6. Se incorporan soluciones de concentración de  $0.5 \mu\text{g/ml}$ , tanto de dipiridamol estándar (referencia), como de las tabletas, usando metanol R.A. como medio en la forma preparativa descrita y se toman sus lecturas en el fluorómetro, se calculan las lecturas corregidas y la pureza:

$$\text{pureza} = \frac{L'u}{L's} \times 100$$

$$L'u = 0.4 Lu/C$$

$$L's = 0.4 Ls/C$$

donde:  $L'u$  y  $L's$  = lecturas corregidas de la solución de tabletas y de la solución estándar respectivamente.

$Lu$  y  $Ls$  = lecturas directas.  $0.4$  = cte. del instrumento con los filtros empleados.  $C$  = concentración de las soluciones =  $0.5 \mu\text{g/ml}$ . Al tener la misma concentración en las mismas condiciones de prueba, el cálculo de la pureza se simplifica a  $(Lu/Ls) \times 100$ .

## 6 CONCLUSIONES

Se comprobaron y se adaptaron satisfactoriamente las normas oficiales de la U.S.P XXI/NFXVI tanto para el dipiridamol en tabletas como para las materias primas.

Se fijaron las condiciones, que se dejen como variables de tipo abierto, en las determinaciones de pureza por cromatografía de líquidos de alta presión.

Los parámetros a obtener en la manufactura de una tableta son intersufectables, por lo que es muy importante que el proceso de manufactura sea el óptimo para una correcta evaluación.

Se propone un mínimo de pruebas analíticas para el control interno del proceso, en forma adicional a las especificadas en las monografías oficiales.

Se proponen los métodos de cromatografía en capa fina y de fluorimetría como alternativas para la evaluación de la pureza cromatográfica en aquellos casos en que no se cuente con un cromatógrafo de líquidos de alta presión, y de esta manera minimizar costos en equipo.

Es factible esperar a futuro un ajuste al límite especificado para la prueba de disolución de tabletas (70% mínimo) dado que los resultados obtenidos fueron prácticamente cuantitativos y el tiempo de desintegración fué mínimo.

Es teórico establecer un método único e inmutable para la manufactura de una tableta y sólo la práctica enseñará las modificaciones precisas para obtener las características deseadas.

Este trabajo es el fruto de los conocimientos recibidos en nuestra formación escolar, de la experiencia en el campo profesional y la investigación realizada en el laboratorio.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 USPXXI/NFXVI.- "The United States Pharmacopeia 21 st Rev.  
The National Formulary 16th. Ed. "USP Con-  
vention Inc. Rockville Md. 1984. Official  
from. Jan. 1, 1985.
- 2 H.M.H. Council on Drugs.- "New and nonofficial drugs"; J.B.  
Lippincott Co., Pha. U.S.A., 1964.
- 3 Rosentein E.- "Diccionario de especialidades farmacéuti-  
cas". 30<sup>a</sup>. Ed., Ediciones P.L.M. México. 1984.
- 4 Windholz M. (Ed.).- "The Merck Index". 10th. Ed. Merck &  
Co. Inc., Rahway N.J. U.S.A. 1983.
- 5 Clarke E.G.C.(Ed).- "Isolation and Identification of drugs"  
Vol. 2; The Pharmaceutical Press. London, 1975.
- 6 The Pharmaceutical Codex, incorporating the B.P. Codex.  
11th, Ed. The Pharmaceutical Press. London,  
1979.
- 7 Fischer F.G. et al.- U.S. Pat. 3,031, 450 (1962); C.A. 58,  
11378e (1963).
- 8 Lednicer D. & Milscher L.A.- "The Organic Chemistry of  
drug synthesis". Wiley-Interscience. NY
- 9 Fishburn A.G.- "An Introduction to Pharmaceutical Formula-  
tion". Pergamon Press Ltd. Oxford, London,  
1965.
- 10 Polderman J. (Ed).- "Formulation and Preparation of dosage  
forms". Elsevier-North Holland Biomed Press.  
Amsterdam, The Netherlands, 1977.
- 11 Lieberman H.A. & Lachman L.- "Pharmaceutical dosage for-  
ms tablets" Vol. 2, Marcel Dekker, Inc.  
N.Y. and Basel, 1984.
- 12 Korany M.A. & Haller R.- J. Assoc. Off. Anal. Chem., 66 (1),  
144 (1982).

- 13 Fontani F. et al.- J. Chromatogr., 280 (1), 181 (1983).  
C.A., 100, 56927h (1983).
- 14 Wąsilewska L.- Acta Pol. Pharm., 33 (2), 211 (1976).  
C.A., 85, 198112j (1976).
- 15 Steyn J.M.- J. Chromatogr 164 (4). 478 (1979).  
C.A. 92, 51619r (1980).
- 16 Steiner E. et al.- J. Pharm. Belg., 21, 409 (1966).  
C.A. 66, 22265c (1967).
- 17 Willard.- "Elements Of Quantitative Analysis." D.  
Van nostrand Company, inc. 4<sup>th</sup> Ed.  
1956 . London.