



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**DISEÑO Y DESARROLLO DE UNA TABLETA ANTIGRIPIAL
DE ACCION SOSTENIDA UTILIZANDO MATRICES DE CERA.**

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P r e s e n t a :

LILIAN FOMPEROSA MEJIA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

CONTENIDO

	PAGINA
INTRODUCCION	1
DISEÑO EXPERIMENTAL	22
RESULTADOS	33
DISCUSION	40
CONCLUSIONES	48
RESUMEN	52
BIBLIOGRAFIA	53

I N T R O D U C C I O N

INTRODUCCION:

La industria farmacéutica ha tenido un gran desarrollo en los últimos años, sobre todo en lo que se refiere a las formas de dosificación de Acción Sostenida que constituyen una parte importante de la tecnología farmacéutica moderna. La introducción de dichas formas ha creado gran interés desde el punto de vista tecnológico, farmacológico y biofarmacéutico.

La primer forma de dosificación de larga duración de uso oral fue introducida a principios de los años 50's. En 1961 había aproximadamente 100 productos diferentes disponibles de acción prolongada, los principales fármacos utilizados para este tipo de medicación a principios de la década de los 60's eran: anórexicos, antitosivos, antihistamínicos, antiespasmódicos y agentes cardiovasculares. (1)

Los fármacos que se incorporan en las formas de dosificación de acción sostenida son generalmente aquellos cuyas propiedades farmacológicas, químicas, indicaciones terapéuticas y riesgos han sido evaluados usualmente poseen vidas medias cortas y su absorción y eliminación son afectadas por factores fisiológicos tales como: variación de pH urinario, inducción o inhibición por enzimas sobre dosis múltiples y motilidad gastrointestinal variable (2)

Las tabletas de Acción Sostenida son aquellas que proporcionan - una cantidad inicial suficiente de fármaco para causar una respuesta - terapéutica deseada y una cantidad adicional de fármaco para mantener los niveles de concentración mínima efectiva durante un número deseado de horas, la respuesta terapéutica inicial deseada es mantenida porque la velocidad de liberación del fármaco es igual a la velocidad a la -- cual es eliminado o inactivado (3)

Esta forma de dosificación no cambia el efecto farmacológico del fármaco, pero fundamentalmente se utiliza para alterar su liberación.(1)

Hay varias razones para intentar prolongar la acción de un fármaco: (4)

- a). La mas importante es mantener el efecto terapéutico por un lar go período de tiempo que puede ser obtenido después de la admi nistración de la medicación en dosis simple convencional.
- b). Reducir el número de frecuencia de dosis administradas.
- c). Eliminar disminuciones de la concentración del fármaco en san- gre lo cual es inevitable con dosis repetitivas.
- d). Reducir la incidencia e intensidad de efectos colaterales in- dispensables causados por las contracciones plasmáticas máxima del fármaco resultante de administraciones repetitivas.
- e). Eliminar la inconveniencia en la administración del medicamen- to durante la noche.

f). Disminuir la posibilidad de omisión del paciente en el tratamiento por olvido al llevar su medicación.

Algunos de los medicamentos que se han incluido para uso de acción sostenida son (5): Anticonceptivos, estimulantes del sistema nervioso central, simpaticomiméticos, antieméticos, antiepilépticos, vitamínicos, vasodilatadores, antihistamínicos y analgésicos.

El resfriado se caracteriza por producir una irritación sintomática que conduce a una abundante descarga acuosa acompañada frecuentemente por cefalgia, tos o dolores de garganta. Puede haber poca o ninguna fiebre (6). Debido a que todos estos síntomas son muy molestos se requiere de un medicamento de acción sostenida que mantenga el efecto terapéutico por un largo período de tiempo y así los síntomas sean menos molestos.

Para el caso del resfriado se requiere de la administración de -- analgésicos, antipiréticos, estimulantes del sistema nervioso central, broncodilatadores, antihistamínicos y a veces alguna vitamina; los -- cuales deberán estar presentes en niveles plasmáticos por períodos hasta de 12 horas continuas propiciando así al paciente un desarrollo normal de sus actividades. (7) (8) (9).

Los fármacos analgésicos-antipiréticos son aquellos que provocan descenso de la temperatura, alivian el dolor y algunos pueden tener también propiedades antiinflamatorias. Pueden ser de dos tipos:

Los salicilatos derivados del ácido salicílico, los no salicílicos que se utilizan cuando los pacientes son alérgicos a la aspirina o tienen problemas gastrointestinales particularmente úlceras hemorrágicas. Entre estos se encuentra el acetaminofen, fenilbutazona y ben-zidamina. (7)

Los fármacos estimulantes del sistema nervioso central en especial los que estimulan los centros bulbares respiratorios como: las xantinas entre las que se encuentran cafeína, teofilina y teobromina. Las xantinas son estimulantes respiratorios por acción directa sobre el centro respiratorio produciendo broncodilatación. (7)

Antihistamínicos son aquellos fármacos que antagonizan los efectos de la histamina previniendo la broncodilatación producida por esta última. Entre los antihistamínicos se encuentran el clorhidrato de --trifenolamina, maleato de clorfeniramina y difenhidramina. (7)

Entre las vitaminas el ácido ascórbico ha sido sugerido como un medio para acortar el período de enfermedad y aliviar el catarro. (5)

Se han empleado una gran variedad de métodos y técnicas para la preparación de las formas de dosificación de acción sostenida y apro-

ximadamente 1000 patentes han sido editadas de 1955-1970. Los polímeros naturales, ceras, resinas y muchos otros materiales solos o combinados se han empleado para polvos, partículas o granulos cubiertos (11).

Entre los métodos para obtener la acción sostenida tenemos (14):

Métodos fisiológicos. Están basados en administrar el fármaco cuya acción se desea prolongar con otro fármaco o sustancia.

1). Retardando el efecto de la absorción y por lo tanto el paso al torrente sanguíneo, controlando la desintegración y disolución. Esto se logra mediante diferentes métodos de manufactura que se describirán más adelante.

2). Retardando o inhibiendo la eliminación del fármaco del torrente sanguíneo, ya sea evitando o haciendo más lenta su excreción mediante la inhibición reversible de la excreción renal que mantenga el fármaco en circulación por más tiempo. Por ejemplo el probenecid disminuye la excreción tubular de penicilina.

3). Produciendo un retardo en la biotransformación inhibiendo la acción de la enzima que lo inactiva o metaboliza un ejemplo es la colinesterasa que inhibe la acetilcolina produciendo la hidrólisis de ésta. La neostigmina se puede combinar con la colinesterasa, haciendo más lenta la hidrólisis de acetilcolina, prolongando de está manera su acción.

Métodos Físicos. Se basan principalmente, en efectuar modificaciones en el vehículo en que se administran. Se utilizan principalmente para productos parenterales. Un procedimiento consiste en utilizar vehículos inmiscibles con agua, como aceites vegetales en los cuales el fármaco puede ser suspendido o disuelto formando depósitos en el tejido donde se aplica, de ahí el medicamento se difunde lentamente hacia el medio acuoso y al torrente sanguíneo. Otro procedimiento consiste en el empleo de un vehículo miscible con agua; el medicamento se disuelve en el disolvente y se inyecta, al ponerse la solución en contacto con el medio acuoso del tejido el principio activo precipita depositándose en forma de cristales de donde pasa lentamente a la circulación general (14).

El aumento de la viscosidad del vehículo en que se administra el medicamento también es un buen procedimiento para reducir la velocidad de entrega del fármaco desde el sitio de inyección.

Métodos Fisicoquímicos. Es la modificación del fármaco transformándolo en un compuesto en donde haya coexistencia de la forma ionizada y la no ionizada, con el que se pueden preparar suspensiones de cristales o microcristales que forman depósitos en los tejidos y luego se difunden a la circulación general (14).

Métodos Químicos. Consisten en la transformación química del fármaco formando la sal o el éster. Como ejemplo tenemos las sales de pe-

nicilina o los ésteres de las hormonas sexuales.

Recientemente se han desarrollado algunas formas farmacéuticas que pueden colocarse de manera directa en el sitio de acción, entregando allí el medicamento por un tiempo prolongado. De esta manera el preparado se administra una vez al mes o incluso a intervalos más largos. En este tipo de formas farmacéuticas se han desarrollado algunos discos plásticos para colocarse en el ojo, de tamaño y formas similares a un lente de contacto, y que al estar en la córnea liberan el fármaco lentamente al fluido humoral. También se han desarrollado algunos anticonceptivos que consisten en discos o anillos de plástico impregnados en el fármaco, que cuando se colocan en el útero liberan poco a poco una cantidad controlada del agente anticonceptivo(10).

Entre los métodos de manufactura que se han utilizado para retardar el efecto de la absorción y que han sido descritos en la literatura tenemos los siguientes (12):

- A). Recubrimiento con material enterosoluble.
- B). Fármacos embebidos en una matriz de un vehículo graso-cera o una base plástico-porosa.
- C). Enlace de la sustancia activa a una resina de intercambio iónico.

Recubrimiento con material enterosoluble. El uso de películas aplicadas como cubierta es uno de los métodos más usados para formular.

una forma de dosificación sólida de liberación sostenida (13). Con la aplicación de recubrimientos entéricos se logra una forma farmacéutica que pueda pasar inalterada a través del estómago y disolverse o desintegrarse en el intestino delgado, produciendo la liberación del fármaco.

Este mismo principio se puede emplear para liberar el medicamento de manera programada para prolongar así su efecto. Con esto se logra que una parte del fármaco se libere inmediatamente, cuando la forma farmacéutica llega al estómago y una segunda porción de ella se entrega en el intestino, después de disolverse la cubierta entérica (14).

Matrices con fármacos embebidos. Una matriz puede ser definida como una dispersión uniforme de un fármaco en un sólido el cual es menos soluble que el fármaco, en el fluido gastrointestinal; dicho sólido es la fase externa de la dispersión e impide el paso del fármaco de la matriz al fluido (15).

La manufactura de tabletas de acción sostenida por el método de matrices de fármacos embebidos puede llevarse a cabo por compresión directa, húmeda o mixta dependiendo de las características del fármaco a utilizar, en ocasiones es necesario el uso de adyuvantes como lubricantes o aglutinantes (15).

El fármaco puede ser dispersado o suspendido en algún material impermeable al agua tal como la cera de carnauba o la cera de castor

hidrogenada permitiendo, que se enfríe y solidifique entonces pulverizarlo para después comprimir (15).

Pueden utilizarse ceras naturales, sintéticas o mezclas. Las ceras están ampliamente difundidas en la producción, porque farmacológicamente resultan inactivas, son resistentes a los cambios de pH en el tracto gastrointestinal y tienen vigoroso efecto sostenido. Generalmente se utilizan para matrices entre otros materiales: cera de carnauba, cera laurílica y cera de Japón de origen natural; glycowax - S-392 de origen sintético (16).

La producción de una matriz de cera para la liberación prolongada puede ser llevada a cabo por varios métodos (17):

Dispersión acuosa o emulsificación que aunque es mencionada en la literatura no se da gran información, Spray-congelación y Spray-secado.

Dispersión acuosa. Draper y Becker hicieron un estudio sobre algunas formulaciones de ceras producidas por el método de dispersión acuosa. Escogieron la cera de abeja debido a que es un producto natural que tiene propiedades plásticas y Glycowax S-392 como una cera sintética frágil; ambos materiales son endebles y funden a 63°C.

Encontraron que los factores más importantes que influyeron en

el tamaño de partícula fueron la temperatura de la fase fármaco-cera y la de la solución dispersante, la velocidad de enfriamiento y la rapidez con que se hace la mezcla de la fase combinada durante el período de enfriamiento. Las velocidades de enfriamiento lentas incrementan las cantidades del medio de dispersión en relación a la fase dispersa y a altas velocidades de mezclado se producen partículas pequeñas (17).

Spray-congelación. El uso de spray-congelación para modificar las propiedades físicas y químicas se ha incrementado enormemente en los últimos años. Este proceso ha proporcionado un medio efectivo para controlar el tamaño de partícula de la mezcla fármaco-cera (18).

Cusimano y Becker hicieron varias formulaciones de seis ceras diferentes con sulfaetildiazol por el método de spray-congelación utilizando atomización neumática; las ceras que usaron fueron: cera blanca, triestearato de glicerilo, cera de carnauba, aceite de castor hidrogenado, alcohol cetílico y monoestearato de glicerilo. Encontrando que el efecto de la cera depende aparentemente de sus propiedades físicas y de la relación de las partículas de fármaco-cera, la composición química de la cera y la composición del medio de disolución. Para todas las ceras la cantidad de fármaco liberado después de cierto tiempo en el medio de pancreatina alcalino fue mayor que la liberada en el medio de pepsina ácido (18).

Spray-secado. Este método aunque es mencionado en la literatura

de patentes ha recibido muy poca atención. Para esta técnica se requiere el uso del fármaco micronizado, mantener la agitación y el uso de un agente suspensor para mantener una suspensión uniforme. Una limitación de este método es la cantidad de sólido que puede ser suspendida para dar un rociado uniforme. (19).

Asker y Becker llevaron a cabo un estudio utilizando acetatoftalato de celulosa, shellac, glycowax S-392, cera de castor MP 80 y como disolvente una mezcla 1:3 de alcohol-cloroformo. Encontraron que de las formulaciones con acetato-ftalato de celulosa y shellac eran aisladas más partículas que con las formulaciones de glycowax S-392 y cera de castor MP 80 en las que una gran proporción eran agregados. Esto puede deberse a la tendencia de las partículas de cera a adherirse unas a otras (19).

Enlace a resinas de intercambio iónico. Los fármacos iónicos pueden ser acomplejados con resinas para formar un resinato del cual se libera el fármaco por acción de masas; los iones son desplazados por los del tracto gastrointestinal. La liberación del fármaco del resinato insoluble ocurre desplazando el fármaco por un ión hidrógeno en el estómago y por un catión en el intestino:

Resinato del fármaco + HCl

Resina-ácida + fármaco⁺ + Cl⁻

Resinato del fármaco + NaCl

Resina-sódica + fármaco⁺ + Cl⁻

La velocidad de liberación depende de la selección propia de la resina y de la concentración de los iones en el tracto gastrointestinal. Si la velocidad de liberación depende únicamente de la concentración de los iones, la cual es constante en el tracto gastrointestinal entonces la liberación de un resinago dado puede ser predecible, continuo y controlado (20).

FACTORES QUE AFECTAN LA LIBERACION DEL FARMACO DE UNA MATRIZ DE ACCION PROLONGADA.

Una preparación de liberación sostenida puede proporcionar parte del fármaco rápidamente al sitio de absorción para alcanzar una absorción suficiente para producir una respuesta terapéutica rápida. El balance del fármaco podría ser proporcionado a una velocidad suficiente para mantener la actividad farmacológica (21).

Lazarus, Pagliary y Lachman estudiaron la influencia de tres factores en la liberación "in vitro" de un fármaco libremente soluble estos factores fueron: tamaño y partícula del fármaco, tamaño del gránulo para comprimir y concentración de las sustancias activas, Encontraron que el tamaño del cristal y la concentración del fármaco ejercen influencia máxima sobre la velocidad de liberación mientras que el tamaño del gránulo medido antes de la compresión juega un papel menos importante. A la misma concentración cristales más grandes dan liberación más rápida (22).

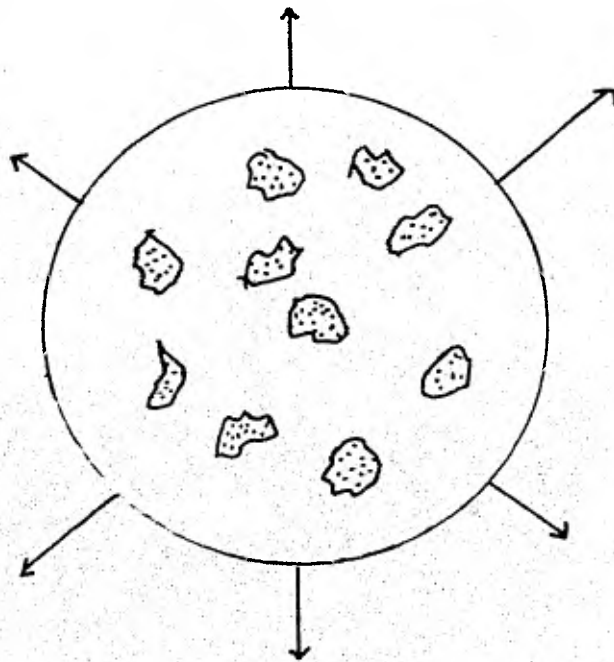
Los factores que influyen más en la distribución del fármaco en una matriz (núcleo) de liberación sostenida y en la liberación del fármaco de dicha matriz son: tamaño de partícula y solubilidad del fármaco; así como dureza y composición (23).

El mecanismo de liberación del fármaco de una matriz de cera implica humectación por el fluido intestinal que está en contacto con el fármaco embebido. Para disolver la superficie del fármaco, el fluido puede entrar al núcleo a través de poros, grietas y espacios intergranulares y disolver así el fármaco. La difusión del fármaco a través de la matriz es inexistente o insignificante (24).

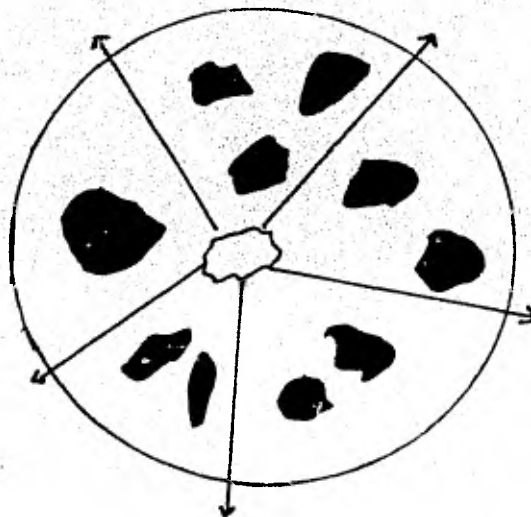
Higuchi considera dos mecanismos de liberación del fármaco (25):

Extracción del medicamento a través de un proceso simple difusional de una matriz homogénea envolvente y humectación del medicamento por el fluido el cual puede entrar a la fase de la matriz-fármaco a través de poros, grietas y espacios intergranulares.

Los dos mecanismos son descritos esquemáticamente a continuación:



MATRIZ HOMOGENEA.



MATRIZ GRANULAR CON
CAPILARES CONECTADOS.

Hay tres factores que se deben considerar para la administración de fármacos en un régimen terapéutico racional: los relacionados con la eficacia y seguridad de un fármaco (como actúa un fármaco en el cuerpo); los relacionados con el curso temporal del fármaco en el organismo después de la administración única o múltiple del fármaco por cualquier vía y en cualquiera de las formas farmacéuticas (como el cuerpo actúa en el fármaco) y los relacionados con el estado clínico del paciente y su régimen terapéutico total (26).

Para diseñar un régimen de dosificación es necesario considerar la dosis mínima terapéutica, el índice terapéutico y la vida media de eliminación $t_{1/2}$ (27).

Es evidente la utilidad de la farmacocinética y los parámetros derivados de sus modelos cuando se aplican a la evaluación de formas farmacéuticas, tanto en la etapa de diseño y desarrollo como en la prueba final del producto terminado. (27)

Para diseñar un régimen de dosificación es necesario considerar factores que se presentan en la tabla 1.

Los factores que afectan la biodisponibilidad del fármaco administrados por vía oral se clasifican de la siguiente manera:

Características del fármaco; formulación del producto medicamento-
so; interacción con otras sustancias en el tracto gastrointestinal y --
características del paciente.

		FACTORES CLINICOS	
ACTIVIDAD TOXICIDAD	FARMACOCINETICA	ESTADO CLINICO DEL PACIENTE	MANEJO DE LA TERAPIA
DOSIS TERAPEUTICA MINIMA	ABSORCION	EDAD, PESO, pH URINARIO O CON	FARMACOTERAPIA MULTIPLE CONVE
INDICE TERAPEUTICO	DISTRIBUCION	DICION EN TRA-	NIENCIA DEL --
EFFECTOS SECUNDA-RIOS	METABOLISMO	TAMIENTO EXIS-	REGIMEN, ACEPTA
	EXCRECION	TENCIA DE OTROS ESTADOS PATOLO-	CION POR PARTE DEL PACIENTE.
RELACIONES DOSIS-RESPUESTA	FARMACOGENETICA		
	IDIOSINCRACIA		
TOLERANCIA DEPENDENCIA.	INTERACCION DE FARMACOS		
FARMACOGENETICA			
IDIOSINCRACIA			
INTERACCION DE FARMACOS			

FACTORES QUE DETERMINAN UN REGIMEN DE DOSIFICACION.

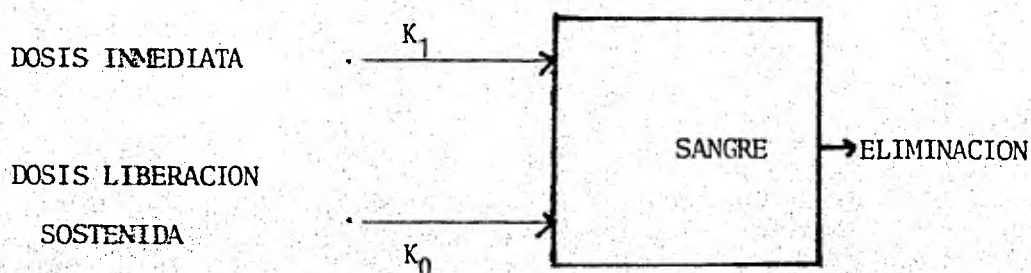
Conociendo los parámetros fisicoquímicos del fármaco, se puede modular la respuesta farmacológica mediante el proceso de absorción con el consiguiente resultado de un perfil farmacológico o régimen de dosificación. Ya que en última instancia los efectos terapéuticos del fármaco al administrarse como una forma de dosificación sólida, depende de la suma de varias interacciones asociadas con las propiedades farmacológicas del fármaco, los factores fisiológicos y patológicos del paciente, de las propiedades fisicoquímicas y de las características de la forma de dosificación (27).

Nelson (28) demostró que es necesario mantener la cantidad de fármaco en el cuerpo constante, para observar una misma respuesta terapéutica reflejándose esto en los niveles sanguíneos constantes, lo que puede representarse matemáticamente. Para mantener este nivel es necesario que la velocidad de aparición del fármaco en el torrente sanguíneo sea igual a la velocidad de eliminación del mismo, por lo que la administración debe efectuarse a una velocidad constante, dando una dosis inicial de carga para alcanzar los niveles sanguíneos adecuados a un tiempo inicial.

El diseño de la formulación de los preparados de acción sostenida de uso oral y el cálculo de las dosis inicial y de mantenimiento, se realiza de acuerdo a un esquema en el cual la forma farmacéutica debe liberar inmediatamente la cantidad de fármaco que produzca el nivel terapéutico y una vez alcanzado éste, se entregue el fármaco que manten-

drá dicho nivel durante X período de tiempo (14).

El esquema más simple puede expresarse como (29):



Se asume que la dosis se absorbe rápidamente después de su administración oral siguiendo una cinética de primer orden. Así la dosis inmediata alcanza rápidamente los niveles terapéuticos sanguíneos; la dosis de mantenimiento se libera de la capa de acción sostenida con una cinética de orden cero (29).

El total de la cantidad de fármaco para un producto de liberación sostenida es la suma de la dosis inicial y la dosis de mantenimiento. La dosis inmediata se obtiene de los estudios farmacológicos y farmacocinéticos del fármaco, y será la cantidad de medicamento necesaria para producir el nivel sanguíneo efectivo. La dosis de mantenimiento es liberada en 8 a 12 horas a una velocidad igual a la velocidad de eliminación (20) (28).

La velocidad de eliminación $\frac{dE}{dt}$ es expresado por: $\frac{dE}{dt} = k_e A_c$

donde A_c es la cantidad de fármaco presente en el cuerpo para propor-

cionar la dosis mínima efectiva y K_e es la constante de velocidad de eliminación. Esto puede ser expresado en términos de vida media:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$$

y ya que la velocidad de liberación $\frac{dA}{dt} = K_o$ en dosis de mantenimiento debe ser igual a la velocidad de eliminación obtenemos:

$$K_o = K_e A_c$$

si sustituimos K_e obtendremos:

$$K_o = \frac{0.693 A_c}{t_{1/2}}$$

la cantidad A_m de Fármaco requerida para mantener la dosis mínima efectiva por un número h de horas de acción sostenida es:

$$A_m = \frac{0.693 A_c h}{t_{1/2}}$$

introduciendo el fármaco a una velocidad constante, (cinética de orden cero), tardaría el organismo $7 t_{1/2}$ en alcanzar el estado estacionario, pero con la introducción de una dosis de carga D^* , se alcanza la cantidad en el cuerpo A_c necesaria para observar efecto terapéutico, pudiéndose expresar la ecuación anterior como:

$$D_m = D^* k_e h$$

k_e se puede obtener de la ecuación $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$

De tal manera que la cantidad total de fármaco por tableta de acción sostenida será calculado por la suma de la dosis de carga D^* y la dosis de mantenimiento la cual podemos expresar por:

$$D_t = D^* + D_m \quad (3) \quad (14) \quad (20) \quad (29)$$

El objetivo del presente trabajo es diseñar y desarrollar la formulación y el proceso de manufactura de una tableta antigripal de acción sostenida por el método de matrices de fármacos enbebidos en ceras, utilizando como principios activos: acetaminofen, cafeína, maleato de clorfeniramina y ácido ascórbico.

CALCULO DE LA DOSIS PARA LOGRAR LA ACCION SOSTENIDA.

ACETAMINOFEN.

$$t_{1/2} = 2.5 \text{ horas.}$$

$$K_e = \frac{0.693}{2.5} = 0.277 \text{ hr}^{-1}$$

$$D^* = 125 \text{ mg.} \quad h = 8$$

$$D_t = 125 + 125 (0.277) (8)$$

$$D_t = 402 \text{ mg}$$

CAFEINA.

$$t_{1/2} = 2.4 \text{ horas.}$$

$$K_e = \frac{0.693}{2.4} = 0.288 \text{ hr}^{-1}$$

$$D^* = 7.5 \text{ mg} \quad h = 8$$

$$D_t = 7.5 + 7.5 (0.288) \quad (8)$$

$$D_t = 24.82 \text{ mg}$$

$$D_t = 25 \text{ mg}$$

MALEATO DE CLORFENIRAMINA

$$t_{1/2} = 12 \text{ horas}$$

$$k_e = \frac{0.693}{12} = 0.0577 \text{ hr}^{-1}$$

$$D^* = 2.7 \text{ mg} \quad h = 8$$

$$D_t = 2.7 + 2.7 (0.0577) \quad (8)$$

$$D_t = 3.94 \text{ mg}$$

$$D_t = 4 \text{ mg}$$

ACIDO ASCORBICO

$$t_{1/2} = 384 \text{ horas}$$

$$k_e = \frac{0.693}{384} = 0.0018 \text{ hr}^{-1}$$

$$D^* = 99 \text{ mg} \quad h = 8$$

$$D_t = 99 + 99 (0.0018) \quad (8)$$

$$D_t = 100.42 \text{ mg}$$

$$D_t = 100 \text{ mg},$$

(8) (30) (31)

D I S E Ñ O

E X P E R I M E N T A L

Diseño Experimental.

El diseño experimental tiene gran importancia, ya que las pérdidas de un diseño pobre son irreparables, puesto que, de experiencias mal planeadas se podrá obtener poca información por más ingenioso que sea el análisis.

El presente trabajo se desarrollo de la siguiente manera:

- 1). Elección de componentes y variables.
- 2). Implementación de los procesos de manufactura.
 - a). Pruebas preliminares.
 - b). Modificaciones en la formulación de acuerdo a las primeras formulaciones que sirvieron como pruebas preliminares.
- 3). Evaluaciones de las formulaciones más apropiadas.

Elección de componentes y variables. Los componentes de la formulación de manera general fueron los principios activos, matrices de cera, aglutinantes y lubricantes.

Los principios activos utilizados fueron: acetaminofen, cafeína maleato de clorfeniramina y ácido ascórbico de los cuales las cantidades utilizadas fueron las calculadas y no se variaron en las diferentes formulaciones.

El método de manufactura fue embebido en matrices de ceras para tal objetivo los compuestos usados fueron la cera de carnauba y el stearotex K.

Los compuestos utilizados como aglutinantes fueron: polivinilpirrolidona y etil celulosa, este último se utilizó sólo en las formulaciones 1y2; talco y estearato de magnesio como lubricantes; almidón como desintegrante para las formulaciones 1,2 y 3.

Las cantidades utilizadas de cada componente en las formulaciones se propusieron de acuerdo a lo reportado en la bibliografía (34) (35) (36) . y en base a los estudios preliminares realizados en las formulaciones iniciales. Estas cantidades variaron de la siguiente manera:

	mg/tb
Acetaminofen	400
Cafeína	25
Maleato de Clorfeniramina	4
Acido Ascórbico	100
Polivinil pirrolidona	10 - 20
Sterotex K	18 - 52
Cera de carnauba	18 - 130
Talco	4 - 8
Estearato de Magnesio	10
Almidón	5 - 24
Etil celulosa	9
Carbopol 934	22
Acido esteárico	16
Lactosa	45

Al escoger los principios activos a utilizar fue también necesario tomar en cuenta sus solubilidades para poder ver si eran afines o no a las ceras y poder tener la seguridad que se iban a liberar y no se iban a quedar atrapados en las ceras.

Acetaminofen es soluble 1g en 20 ml de agua hirviendo, casi 10 ml de alcohol, 15 ml de NaOH, polietilenglicol 1 en 9, acetona 1 en 13, glicerina 1 en 40, cloroformo 1 en 50 e insoluble en benceno y éter (41).

Cafeína soluble 1g en 60 ml de agua, 1 en 130 de alcohol, 1 en 7 de alcohol, 1 en 600 ml de éter y soluble en ácidos (41).

Maleato de Clorfeniramina soluble 1g en 4ml de agua, 1 en 10 de alcohol, 1 en 10 de cloroformo y ligeramente soluble en éter y benceno (41).

Acido Ascórbico soluble 1g en 3 ml de agua, 1 en 40 de alcohol e insoluble en cloroformo, éter y benceno (41).

De todo lo anterior podemos ver que el acetaminofen, la cafeína y el ácido ascórbico son polares y por lo tanto tendrán poca afinidad por las ceras por lo que tendrán una buena liberación.

En el caso de la cafeína vemos que es poco polar, por lo que podríamos pensar que su afinidad por las ceras es mayor y tal vez no se libere como debe ser.

Implementación de los procesos de manufactura. Los procesos presentaron algunas modificaciones, los que se varió fue la forma en que se debían recubrir los principios activos.

Proceso de Manufactura 1.

- 1). Pesar los principios activos y excipientes y pasarlos por malla 20 por separado. Los principios activos dividirlos en dos partes una 70% y la otra de 30% de estos.
- 2). Mezclar 70% de los principios activos con 40% de almidón.
- 3). Aglutinar con polivinil pirrolidona-etil celulosa en alcohol.
- 4). Disolver el sterotex K y la cera de carnauba en tetracloruro de carbono calentando un poco, adicionarlos sobre la mezcla anterior y mezclar.
- 5). Poner en el horno durante 45 minutos a 90°C.
- 6). Pasar por malla 12.
- 7). Adicionar el 30% restante de los principios activos, 60% del almidón, carbopol 934, talco y estearato de magnesio.
- 8). Mezclar.

- 9). Pasar por malla 16.
- 10). Comprimir en una tableteadora Stocks de 16 punzones.
- 11). Evaluar las tabletas.

Proceso de Manufactura 2.

- 1). Pesar los principios activos y excipientes y pasarlos por malla 20 por separado. Los principios activos dividirlos en dos partes una 70% y la otra 30%.
- 2). Mezclar 70% de los principios activos con polivinil pirrolidona para aglutinar.
- 3). La cera de carnauba y el sterotex K adicionarlos sobre la mezcla 2 y poner todo en el horno.
- 4). Poner en el horno a 100°C por 2 horas' al fundirse el sterotex K y la cera de carnauba cubre los principios activos.
- 5). Pasar por malla 12 aún caliente para granular, debido a que si se deja enfriar demasiado se endurece tanto que se forman fracciones muy duras, las cuales es necesario moler.
- 6). Adicionar el talco, estearato de magnesio y el 30% restante de los principios activos.

- 7). Mezclar.
- 8). Pasar por malla 16.
- 9). Comprimir en una tableteadora Stocks de 16 punzones.
- 10). Evaluar las tabletas.

Para diagrama de flujo ver Tabla No. 2

El equipo utilizado para el proceso de manufactura y durante las evaluaciones de las tabletas fue el siguiente:

Maquina tableteadora rotativa Stocks de 16 punzones.

Horno secador.

Granulador húmedo Erweka.

Probador de dureza stocks.

Espectrofotómetro

Potenciómetro.

Material de vidrio de laboratorio.

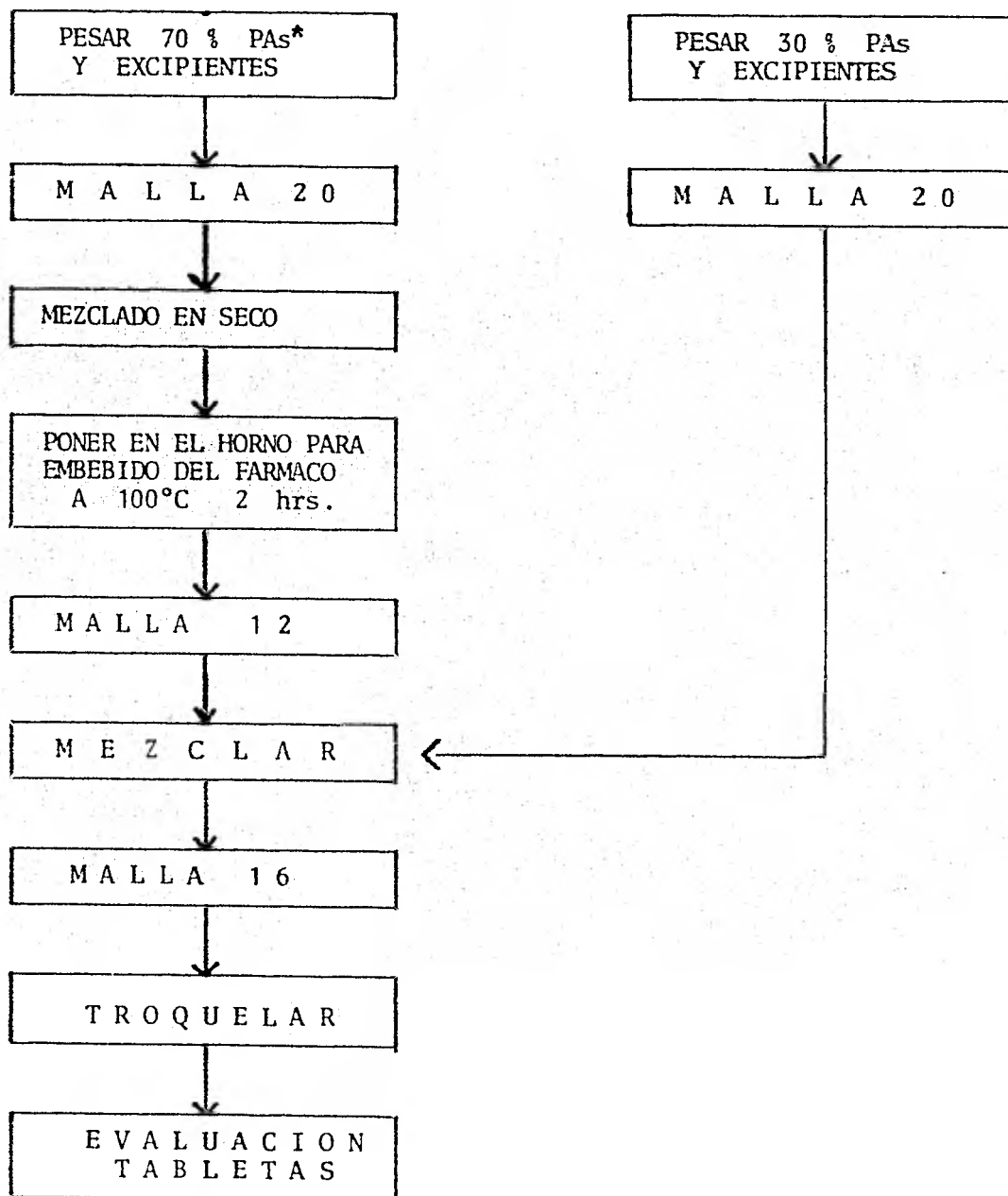
Friabilador Erweka.

Aparato para liberación sostenida "in vitro" NF de las botellas rotatorias (32).

Desintegrador de tabletas USP (33).

T A B L A - 2 -

DIAGRAMA DE FLUJO.



* PAs = Principios Activos.

Evaluaciones de las formulaciones más apropiadas. Para la evaluación de las formulaciones se realizaron las siguientes pruebas:

- a). Peso promedio.
- b). Dureza.
- c). Grosor.
- d). Friabilidad.
- e). Tiempo de desintegración por método USP de la canastilla poniendo en la primera hora fluido gástrico TS y posteriormente fluido intestinal TS ambos sin enzimas.
- f). Tiempo de liberación de acuerdo al método NF de las botellas rotatorias, variando el pH gradualmente conforme pasa el tiempo mediante la combinación de fluido gástrico e intestinal simulados TS sin enzimas.

Las pruebas a, b, c, y d se realizaron de acuerdo a las especificaciones de la literatura (15) y (33).

Métodos de Análisis.

Las soluciones y reactivos que se utilizaron en estos métodos de análisis fueron:

- Cloroformo.
- Acido metafosfórico.
- Diclorofenol indofenol.
- Acido sulfanílico.
- Bromuro de cianógeno.

Hidróxido de sodio 1N y 0.1 N.

Fluido gástrico simulado TS sin enzimas pH 1.2. Cloruro de sodio 2g, 7ml de ácido clorhídrico en 100ml de agua destilada (33).

Fluido intestinal simulado TS sin enzimas pH 7.5. Fosfato monopotásico 6.8 g disolverlos en 250ml de agua desyilada, adicionar 190ml de hidróxido de sodio 0.2N y 400ml de agua. Ajustar el pH con hidróxido de sodio 0.2N y llevar a 1000ml con agua destilada (33).

Para la liberación "in vitro" se siguió el procedimiento descrito en la NF XIV de las botellas rotatorias (32).

Preparación del residuo. Transferir los residuos de la 1a, 2a, 3 1/2a, 5a, 7a y 8a horas a matraces volumétricos de 100ml adicionar 50ml de agua y agitar durante una hora mecánicamente, aforar a 100 ml y filtrar o decantar.

Valoración simultánea de Acetaminofen y Cafeína. En embudos de separación de 250ml tomar alícuotas de 25ml agregar 10ml de NaOH 1N y extraer con 3 porciones de cloroformo.

Valoración de Acetaminofen (37). La capa acuosa transferirla a matraces volumétricos de 100ml y aforar con NaOH 0.1N. Transferir a un segundo matraz tomado las siguientes alícuotas.

Hora	Alicuota	Aforo
1a.	2ml	100ml
2a.	2ml	100ml
3 1/2a.	2ml	50ml
5a.	2ml	50ml
7a.	2ml	50ml
8a.	2ml	50ml

Preparar un estándar con una concentración final de 10 mcg/ml en NaOH 0.1N y determinar la absorbancia de las muestras y estándar a 257 nm, usando NaOH 0.1N como blanco.

Valoración de Cafeína (37). Los extractos clorofórmicos transferirlos a matraces volumétricos de:

Hora	Aforo
1a.	100ml
2a.	100ml
3 1/2 a.	100ml
5a.	50ml
7a.	50ml
8a.	50ml

Para la primera hora de ésta dilución tomar una alicuota de 10ml y aforar a 25ml con cloroformo.

Preparar un estándar en cloroformo con una concentración final de 10 mcg/ml. Leer a 275 nm utilizando cloroformo como blanco.

Valoración de Maleato de Clorfeniramina (38). Tomar 4ml de alícuota, agregar 7ml de ácido sulfanílico y 3ml de bromuro de cianógeno. Preparar un estándar con una concentración de 20 mcg/ml en agua. Leer a 480 nm exactamente después de 6 minutos de haber agregado el bromuro de cianógeno. Usar como blanco 4ml de agua con la misma cantidad de las soluciones reactivo que para el estándar y las muestras.

Valoración de Acido Ascórbico (33). Tomar 4ml de alícuota, agregarle 5ml de reactivo ácido acético-metafosfórico y titular con solución estándar de diclorofenol-indofenol. Hacer un estándar con una concentración de 2000 mcg/ml en agua.

Para el ensayo total tomar una tableta transferirla a un matraz volumétrico de 200ml y seguir el mismo camino que para los residuos.

Cálculos:

Para acetaminofen, cafeína y maleato de clorfeniramina.

$$\frac{\text{Abs. muestra} \times \text{Conc. Estd.} \times \text{Factor dilución} \times 100}{\text{Abs. Estándar} \times \% \text{ total}} = \% \text{ retenido}$$

$$\% \text{ liberado} = 100 - \% \text{ retenido.}$$

Para ácido ascórbico, sustituir Abs de la muestra por ml gas
tados de diclorofenol-indofenol en las muestras y Abs del estándar por
ml gastados de diclorofenol-indofenol en el estándar. .

R E S U L T A D O S

RESULTADOS.

Las cantidades utilizadas de cada componente en las formulaciones consideradas físicamente óptimas son las siguientes: (Tabla 3).

F O R M U L A C I O N E S

COMPONENTES EN mg/tab.	1	2	3	4	5	6
MALEATO DE CLORFENIRAMINA	4	4	4	4	4	4
ACETAMINOFEN	400	400	400	400	400	400
CAFEINA	25	25	25	25	25	25
ACIDO ASCORBICO	100	100	100	100	100	100
POLIVINIL - PIRROLIDONA	20	20	10	10	20	20
STEROTEX K	18	52	26	26	52	45
CERA DE CARNAUBA	18	65	75	100	130	120
T A L C O	8	4	4	4	4	4
ESTERATO DE MAGNESIO	10	10	10	10	10	10
A L M I D O N	40	24	5			
ETIL CELULOSA	9	9				
CARBOPOL 9 3 4	22	22	22	22		
ACIDO ESTEARICO	16					
L A C T O S A	45					
T O T A L E N mg/TABLETA	735	735	681	701	745	728
METODOS DE MANUFACTURA	1	1	2	2	2	2

TABLA 3.

Las formulaciones 5 y 6 fueron comprimidas a dos durezas diferentes, resultando las formulaciones 5, 5A y 6, 6A.

En la tabla 3 podemos encontrar lo referente a los métodos de manufactura que se utilizaron en cada formulación.

Para seleccionar la formulación más adecuada se realizaron diferentes evaluaciones cuyos resultados los tenemos reportados en la Tabla 4.

TABLA 4.

EVALUACIONES	FORMULACIONES							
	1	2	3	4	5	5A	6	6A
PESO PROMEDIO (mg)	733.8	730.0	690.0	698.3	740.68	712.1	714.75	692.37
DUREZA (stocks)	10.0	10.1	9.7	10.3	8.4	6.9	8.3	6.5
GROSOR (mm)	4.1	4.1	4.1	4.9	5.0	5.0	5.0	5.0
FRIABILIDAD (%)	0.802	0.755	0.630	0.580	0.440	0.500	0.360	0.670
TIEMPO DE DESINTEGRACION (horas)	0.5	1	2	4	7.5	7	7	5

En base a los resultados anteriores se seleccionaron las formulaciones que dieron mejores características de desintegración a las cuales se les realizaron análisis de contenido total de fármaco Tabla 5 así como pruebas de velocidad de liberación Tablas 6, 7, 8 y 9.

TABLA 5

ANÁLISIS TOTAL OBTENIDO PARA LAS FORMULACIONES 5, 5A y 6.

PRINCIPIOS ACTIVOS	CONTENIDO TEORICO (mg/tb)	VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO FORMULACION		
		5	5A	6
ACETAMINOFEN	400	400.0	383.09	391.54
CAFEINA	25	24.24	25.75	25.09
MALEATO DE CLORFENIRAMINA	4	3.85	3.89	4.0
ACIDO ASCORBICO	100	98.52	100.0	98.89

TABLA 6.

LIBERACION OBTENIDA PARA ACETAMINOFEN POR METODO NF

FORMULACION 5.

TIEMPO (horas)	DETERMINACIONES (mg)			PROMEDIO	DESVIACION ESTANDARD
1a.	94.60	90.40	87.32	90.77	3.65
2a.	134.32	125.68	120.04	126.68	7.19
3 1/2a.	182.80	170.92	166.0	173.24	8.63
5a.	221.12	209.72	212.62	214.48	5.92
7a.	259.16	247.40	235.64	247.40	11.76
8a.	281.16	294.21	308.43	294.60	13.63

FORMULACION 5A

TIEMPO (horas)	DETERMINACIONES (mg)			PROMEDIO	DESVIACION ESTANDARD
1a.	121.4	122.28	121.08	121.58	0.621
2a.	159.92	166.28	163.28	163.16	3.18
3 1/2a.	211.44	217.32	214.32	214.36	2.94
5a.	249.32	233.72	244.16	242.40	7.94
7a.	283.60	309.64	309.28	300.84	14.93
8a.	320.40	323.12	311.32	318.28	6.17

FORMULACION 6

TIEMPO (horas)	DETERMINACIONES (mg)			PROMEDIO	DESVIACION ESTANDARD
1a.	185.88	182.48	163.44	177.26	12.09
2a.	207.52	194.32	181.12	194.32	13.20
3 1/2a.	285.28	267.40	238.88	263.85	23.40
5a.	326.44	296.32	289.48	304.08	19.66
7a.	340.08	334.44	339.00	337.84	2.99
8a.	357.08	343.28	350.12	350.16	16.90

TABLA 7.

LIBERACION OBTENIDA PARA CAFEINA POR METODO NF

FORMULACION 5.

TIEMPO (horas)	DETERMINACIONES (mg)			PROMEDIO	DESVIACION ESTANADARD
1a.	8.48	8.60	7.60	8.22	0.546
2a.	11.35	11.10	9.96	10.80	0.740
3 1/2a.	14.66	14.42	12.95	14.01	3.74
5a.	17.12	16.91	15.00	16.34	1.16
7a.	19.49	19.60	18.15	19.08	0.807
8a.	20.76	20.91	21.00	20.89	0.121

FORMULACION 5A

TIEMPO (horas)	DETERMINACIONES (mg)			PROMEDIO	DESVIACION ESTANDARD
1a.	12.81	13.34	14.07	13.40	0.636
2a.	15.28	13.93	14.43	14.54	0.682
3 1/2 a.	17.98	16.69	16.78	17.15	0.720
5a.	20.21	18.68	18.66	19.18	0.889
7a.	22.12	21.58	21.94	21.88	0.274
8a.	22.94	23.35	23.27	23.18	0.217

FORMULACION 6

TIEMPO (horas)	DETERMINACIONES (mg)			PROMEDIO	DESVIACION ESTANDARD
1a.	14.87	13.38	13.21	13.82	0.913
2a.	17.34	14.09	14.95	15.46	1.68
3 1/2a.	18.00	16.42	15.05	16.49	1.47
5a.	22.26	21.66	21.05	21.65	0.605
7a.	23.40	23.59	23.22	23.40	0.185
8a.	24,32	23.86	23.85	24.01	0.268

TABLA 8.

LIBERACION OBETNIDA PARA MALEATO DE CLORFENIRAMINA POR METODO NF.

FORMULACION 5

TIEMPO (horas)	DETERMINACIONES (mg)			PROMEDIO	DESVIACION ESTANDARD
	1a.	1.23	1.67		
2a.	1.68	1.84	1.79	1.77	0.081
3 1/2a.	2.20	2.31	2.47	2.32	0.135
5a.	2.89	2.90	2.91	2.90	0.010
7a.	3.02	3.09	3.22	3.11	0.101
8a.	3.34	3.38	3.33	3.35	0.026

FORMULACION 5A

TIEMPO (horas)	DETERMINACIONES (mg)			PROMEDIO	DESVIACION ESTANDARD
	1a.	1.80	1.89		
2a.	2.44	2.25	2.36	2.35	0.095
3 1/2a.	2.71	2.84	2.95	2.83	0.120
5a.	3.08	3.03	3.09	3.06	0.032
7a.	3.34	3.28	3.35	3.32	0.037
8a.	3.48	3.70	3.68	3.62	0.121

FORMULACION 6

TIEMPO (horas)	DETERMINACIONES (mg)			PROMEDIO	DESVIACION ESTANDARD
	1a.	2.53	2.34		
2a.	2.90	2.72	2.54	2.72	0.180
3 1/2a.	3.33	3.09	3.07	3.16	0.144
5a.	3.70	3.33	3.26	3.43	0.236
7a.	3.83	3.75	3.79	3.79	0.04
8a.	3.85	3.80	3.81	3.82	0.026

TABLA 9.

LIBERACION OBETNIDA PARA ACIDO ASCORBICO POR METODO NF

FORMULACION 5

TIEMPO (horas)	DETERMINACIONES (mg)			PROMEDIO	DESVIACION ESTANDARD
	1a.	33.64	33.12		
2a.	42.38	40.99	37.99	40.45	2.24
3 1/2a.	53.38	50.83	48.06	50.75	2.66
5a.	59.85	57.39	54.23	57.15	2.81
7a.	60.82	58.37	56.52	58.57	7.65
8a.	68.47	72.29	68.46	69.74	2.20

FORMULACION 5A

TIEMPO (horas)	DETERMINACIONES (mg)			PROMEDIO	DESVIACION ESTANDARD
	1a.	41.66	36.34		
2a.	56.87	50.51	48.84	52.07	4.23
3 1/2a.	69.07	68.34	65.63	67.68	1.81
5a.	77.15	71.76	71.12	73.34	3.31
7a.	86.62	83.61	85.46	85.23	1.51
8a.	93.53	95.78	95.73	95.01	1.28

FORMULACION 6

TIEMPO (horas)	DETERMINACIONES (mg)			PROMEDIO	DESVIACION ESTANDARD
	1a.	43.02	49.66		
2a.	55.37	55.26	55.18	55.27	0.095
3 1/2a.	75.27	70.86	68.80	71.64	3.30
5a.	86.90	81.80	79.53	82.74	3.77
7a.	92.16	91.43	92.89	92.16	0.73
8a.	97.05	97.15	97.12	97.10	0.051

D I S C U S S I O N

DISCUSION.

El diseño de la presente formulación fue enfocado hacia el desarrollo de una tableta de acción sostenida mediante el método de embebido en matrices de ceras.

Los principios activos fueron los propuestos en la literatura (7) (8) para una acción antigripal.

Como se ha mencionado el método de manufactura fue emebebido en matrices de ceras, la cera de carnauba y el sterotex K, fueron los materiales de recubrimiento debido a que presentan carcterísticas tales como: son inertes, no absorbibles y capaces de liberar al fármaco en forma lenta por un período largo de tiempo.

En este diseño sólo se varió la cantidad de cera de carnauba y sterotex K y la dureza que son los que influyen más en el tiempo de desintegración y por lo tanto en la liberación (16) (23).

La principal evaluación en la cual se basó éste estudio para en un momento dado desechar la formulación fue el tiempo de desintegración. Es decir una vez comprimida la formulación se proseguía a hacerle la prueba de desinetgración por el método USP, si la tableta no duraba - cuando menos 7 horas se cambiaba la formulación.

En las primeras formulaciones se utilizó un desintegrante el almidón pero debido a que se quería un tiempo de desintegración mayor fue

eliminado.

La tableta obtenida con la formulación 1 fue desechada debido a que tenía un tiempo de desintegración de 30 minutos y requeríamos una tableta de acción sostenida cuya duración fuera 7-8 horas (39). Por lo que en la formulación se aumentó la cantidad de cera de carnauba y sterotex K disminuyendo el almidón y eliminando el ácido esteárico y la lactosa. Esta formulación también fue necesario cambiarla debido a que su tiempo de desintegración era de 1 hora.

Para la formulación 3 se eliminó la etil celulosa debido a que se aglutinó en seco, la cera de carnauba fue aumentada y la cantidad de sterotex reducida ya que se pensó que llegaría a tener un tiempo de desintegración alto; sin embargo el tiempo de desintegración obtenido fue de 2 horas tal vez porque aún tenía almidón aunque en pequeña cantidad.

En la formulación 4 se continuó aumentando la cantidad de cera de carnauba manteniendo el sterotex K en la misma cantidad, eliminóse el almidón ya que actúa como desintegrante y afecta el tiempo de desintegración, esto fue cierto en parte puesto que dicho tiempo de desintegración aumentó, sólo a 4 horas.

Así se obtuvo la formulación 5 en la cual fue eliminado el carbopol 934 para poder aumentar la cantidad de cera de carnauba y sterotex K y que la tableta no tuviera un peso demasiado alto. Las formulaciones anteriores se comprimieron a una dureza de 10 a 12 stocks.

Con esta nueva formulación se obtuvo una tableta con una dureza de 8-8.5 stocks y con un tiempo de desintegración de 7 1/2 horas. Por lo que se realizó la prueba de tiempo de liberación por el método NF (32) se encontró que después de 8 horas sólo se liberaba entre 70-85% de la dosis de los principios activos y lo que se quería era que se liberará 90% (40). Por lo que se modificó esta formulación dando origen a las formulaciones 5A, 6 y 6A.

Se siguieron dos caminos uno repetir la formulación 5 comprimiendo a una dureza de 6-6.5 stocks y el otro hacer una nueva formulación pero disminuyendo la cantidad de cera de carnauba y sterotex K con dos durezas diferentes una 8-8.5 formulación 6 y la otra 6-6.5 stocks formulación 6A.

Con la formulación 5A se obtiene un tiempo de desintegración de 7 horas y la liberación de los principios activos fue entre 80-95%; la formulación 6 su liberación fue entre 87-97% y la 6A a las 3 1/2 horas ya se había liberado entre 75-85%.

En las formulaciones 5 y 5A se puede apreciar que la cantidad de cera de carnauba y sterotex K es de 17.44% y 6.97% respectivamente y para la formulación 6 es de 16.84% y 6.18%; dándonos un total de 24.41% para las formulaciones 5 y 5A y 22.66% para la formulación 6. Según la literatura (21) la cantidad de cera y ácidos grasos para obtener una tableta de acción sostenida debe ser de 20-30% con lo que vemos que de acuerdo a los porcentajes que tenemos para las formulaciones 5, 5A y 6 están dentro de lo que marca dicha literatura.

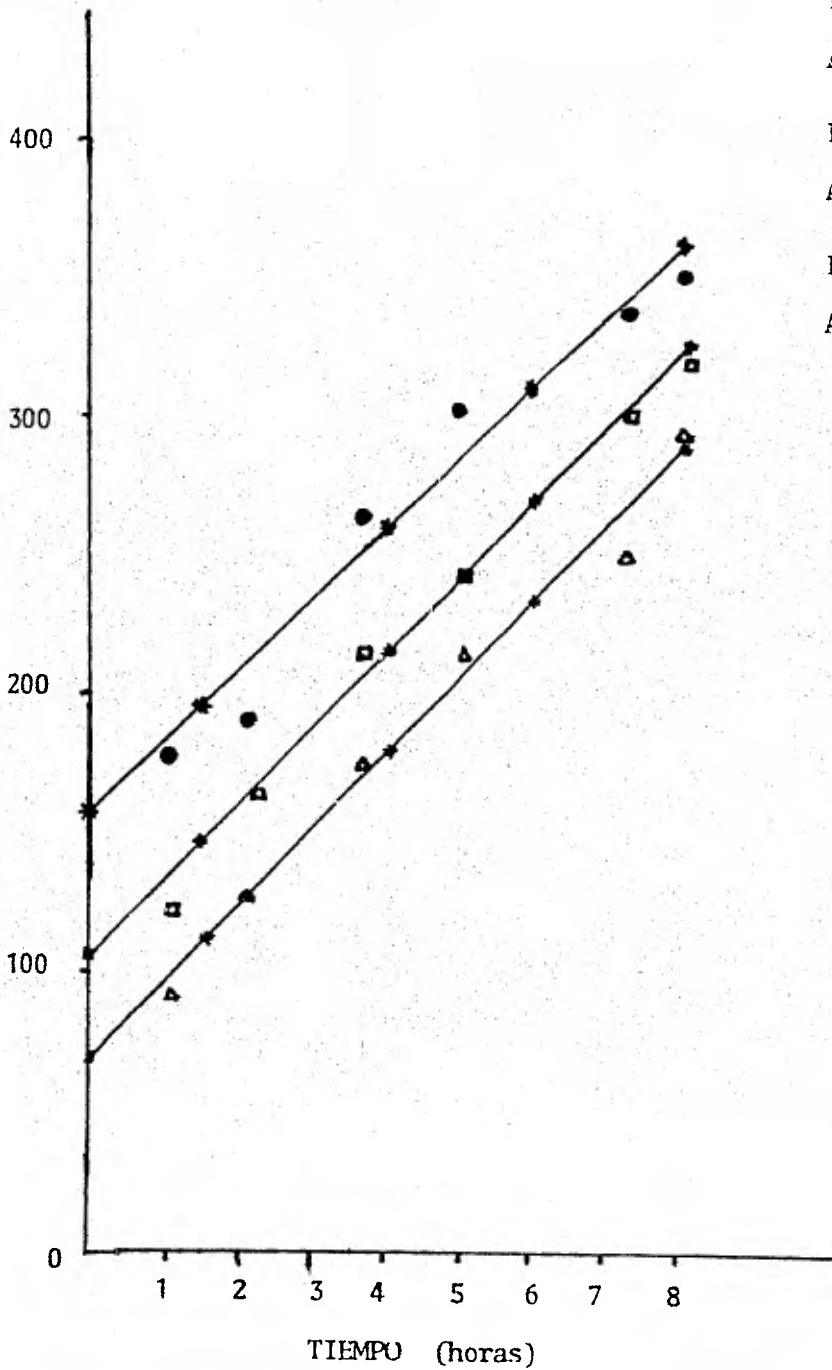
Este mismo autor menciona que una liberación del fármaco de 30% a 50% en una hora es bueno y que una liberación total del fármaco durante 5 a 7 horas es satisfactorio.

En cuanto a los procesos de manufactura fue necesario cambiar del 1 al 2 debido a que al poner en el horno el granulado después de haberlo aglutinado con polivinil pirrolidona-etil celulosa en alcohol y agregarle la cera de carnauba y el sterotex K disueltos en tetracloruro de carbono, el granulado después de cierto tiempo empezaba a tomar una -- coloración rosácea, después de hacer varias pruebas se encontró que era por dos razones: el alcohol de la aglutinación y el tetracloruro de carbono con el que se disolvían la cera de carnauba y el sterotx K, por lo que se cambio al proceso de manufactura 2.

En cuanto a problemas al comprimir no los hubo, puesto que el granulado fluía bien y las tabletas que se obtuvieron no presentan problemas. No se laminan, no son muy frágiles y están dentro de las especificaciones en cuanto a peso, dureza, grosor y % total de principios activos; es decir en cuanto a aspectos físicos y químicos.

Al hacer esta tableta se trató de obtener el efecto deseado provocando la liberación de la dosis inicial dentro de la primera hora y la dosis de mantenimiento entre la 7a y 8a horas siguientes.

ACETAMINOFEN



FORMULACION 5

$$A = (27.34) (t) + 70.43 \quad r^2 = 0.99$$

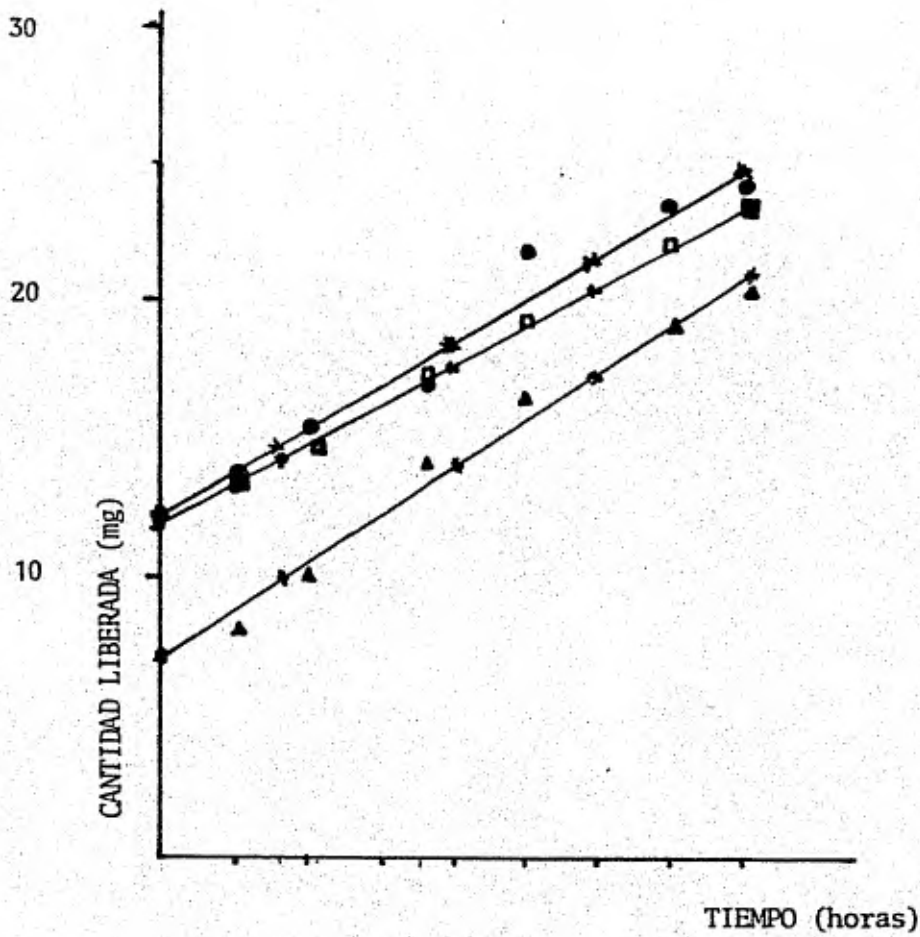
FORMULACION 5A

$$A = (27.55) (t) + 105.07 \quad r^2 = 0.99$$

FORMULACION 6

$$A = (25.85) (t) + 157.09 \quad r^2 = 0.98$$

CAFEINA



▲ FORMULACION 5

$$A = (1.74) (t) + (7.19) \quad r^2 = 0.99$$

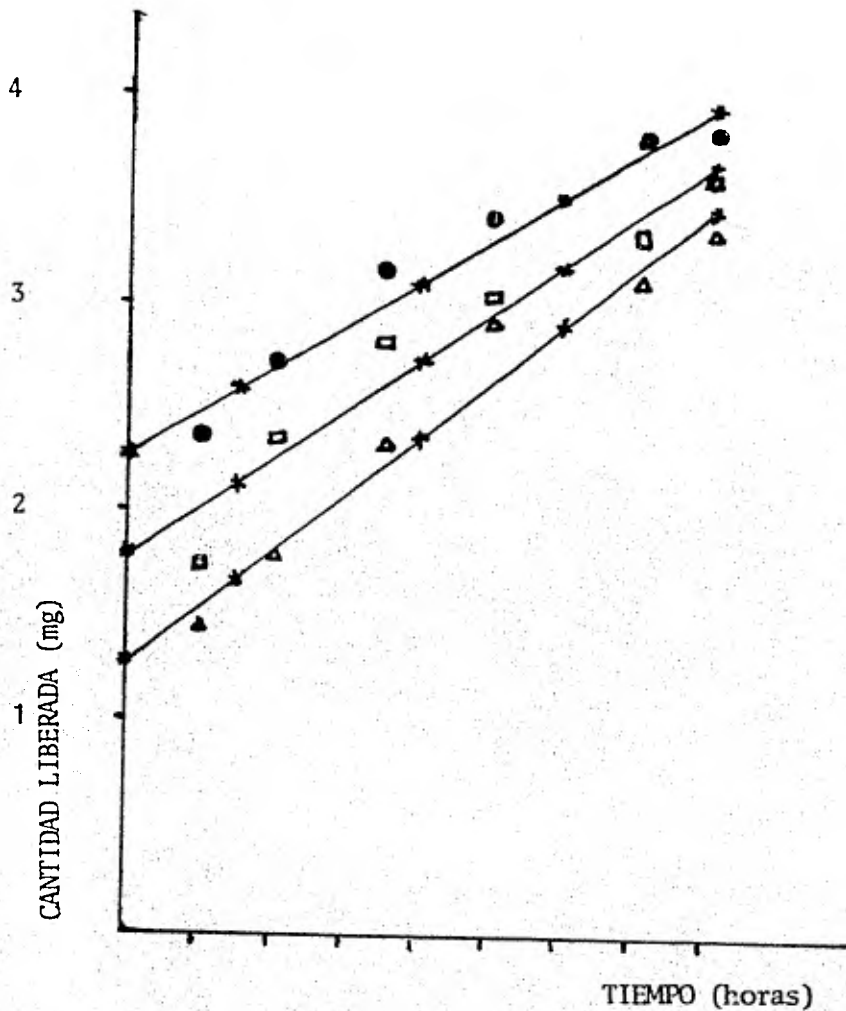
◻ FORMULACION 5A

$$A = (1.41) (t) + (11.97) \quad r^2 = 0.99$$

● FORMULACION 6

$$A = (1.55) (t) + (12.26) \quad r^2 = 0.97$$

MALEATO DE CLORFENIRAMINA.

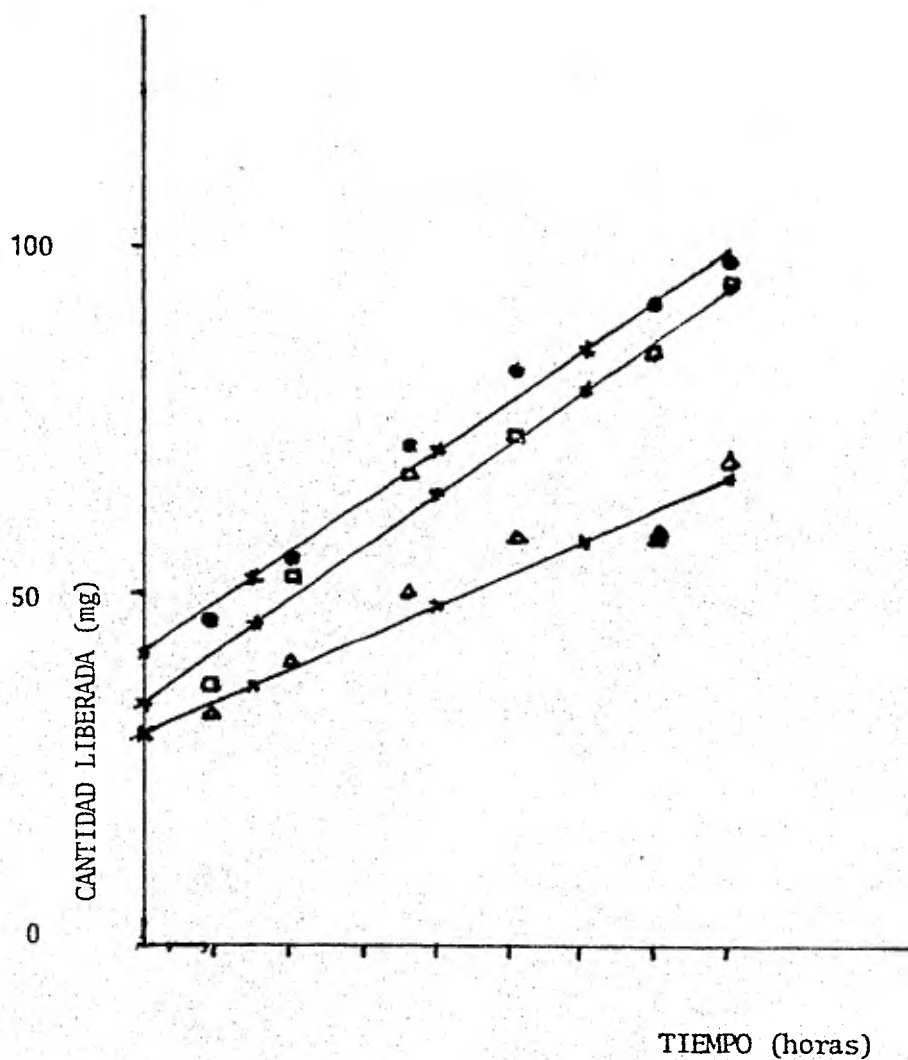


△ FORMULACION 5
 $A = (0.27) (t) + (1.28) \quad r^2 = 0.98$

□ FORMULACION 5A
 $A = (0.22) (t) + (1.82) \quad r^2 = 0.97$

○ FORMULACION 6
 $A = (0.20) (t) + (2.292) \quad r^2 = 0.97$

ACIDO ASCORBICO.



FORMULACION 5

▲ $A = (4.70) (t) + (30.71) \quad r^2 = 0.96$

□ FORMULACION 5A

$A = (7.60) (t) + (34.69) \quad r^2 = 0.98$

● FORMULACION 6

$A = (7.20) (t) + (42.47) \quad r^2 = 0.98$

C O N C L U S I O N E S

CONCLUSIONES.

En el diseño de la formulación se utilizó una cera de origen natural la cera de carnauba y otra de origen sintético el sterotex K ambos son responsables de la acción sostenida debido a que embeben al fármaco. Ambos cumplen con los requisitos de ser inactivos farmacológicamente y resistentes a cambios de pH gastrointestinal.

La dureza ejerce un papel importante también dentro del tiempo de liberación, esto lo podemos ver al comparar los resultados de la tabla 3 con las formulaciones 5 y 5A ; podemos ver que las formulaciones son iguales, que lo único que varía es la dureza, pero al ver las tablas 6-9 nos damos cuenta que difieren también en las cantidades de principios activos liberados; de donde se puede ver que la dureza juega un papel importante en la liberación de los fármacos de una forma farmacéutica de acción sostenida.

De las formulaciones propuestas las que ofrecen mejores resultados son la 5, 5A y 6, reúnen los requisitos descritos ya en la literatura como son: contener entre 20-30% de ceras y ácidos grasos; así como liberar 30-50% del fármaco durante la primera hora y una liberación total en 5-7 horas.

Se pretendía que la acción sostenida tuviera una duración de 8 horas, podemos ver que esto también se alcanzó pues en las mismas tablas

6-9 podemos ver que en la 8a. hora prácticamente se ha liberado el 90% de principios activos.

Al formular esta tableta se trató de que durante la primera hora se liberará la dosis de carga que era 30% de cada uno de los principios activos, esto se logró en parte, pues si observamos las gráficas I-IV al ver la ordenada al origen veremos que corresponde a la dosis de carga y que según la formulación y los principios activos dicha ordenada corresponde casi aproximadamente a ese 30%, aunque en unas se liberó un poco más y en las otras un poco menos.

En el caso de los principios activos el acetaminofen de la formulación 5A es el que se acerca más al 30% que se puso para dosis inicial, para la cafeína, maleato de clorfeniramina y ácido ascórbico es la formulación 5 la que reúne mejores condiciones en cuanto a liberación de la dosis de carga.

Por lo que podríamos decir que la formulación 5 es la que ofrece mejores resultados en cuanto a dosis de carga, además es la que libera los principios activos de una manera más uniforme, pues al ver las pendientes en las gráficas I-IV para la formulación 5 nos damos cuenta que son semejantes relativamente.

En cuanto a liberación total de los fármacos vemos que la formulación 6 es en la que se libera casi toda la cantidad de principios activos.

La liberación siguió una cinética de orden cero, de acuerdo con lo previsto para una forma farmacéutica de acción sostenida.

En cuanto a principios activos podemos ver que el acetaminofen y la cafeína son los que ofrecen una mejor liberación, pues es con los que se obtienen mejores rectas gráficas I y II. En cambio el maleato de clorfeniramina y el ácido ascórbico gráficas III y IV hay más puntos que quedan fuera de la recta.

Cuando se hizo la formulación se pensó en la posibilidad de que la cafeína no tuviera una buena liberación debido a que es poco polar y tal vez podía tener cierta afinidad por las ceras, podemos ver que tuvo una buena liberación por lo que este problema no se presentó.

Los resultados obtenidos en este trabajo fueron usados únicamente para establecer patrones de liberación "in vitro" para cada uno de los fármacos y en el tiempo estipulado; y es un estudio preliminar de formulación.

Aunque en la literatura encontramos frecuentemente referencias en cuanto al hecho de que ninguna prueba "in vitro" puede predecir como será la liberación "in vivo", si podemos decir que es un prerrequisito que nos ayuda a predecir como será la liberación del fármaco.

Para una evaluación total final se requiere de pruebas clínicas adecuadamente diseñadas para poder establecer una correlación adecuada entre las liberaciones "in vitro" e "in vivo" y para calcular la dosis de exceso para cada uno de los fármacos que pudiera ser necesaria en caso de que los fármacos sufran algún tipo de degradación, ya sea enzimática, por el pH del tracto gastrointestinal o algún otro factor que no se ha considerado.

R E S U M E N

RESUMEN.

En el presente trabajo se realizó el diseño y desarrollo de una formulación, así como el proceso de manufactura de una tableta anti-gripal de acción sostenida. Los principios activos utilizados fueron: acetaminofen, cafeína, maleato de clorfeniramina y ácido ascórbico. El método de manufactura utilizado fué embebido en matrices de ceras para tal objetivo los compuestos usados fueron cera de carnauba y sterotex K.

Las pruebas para la evaluación de la formulación más adecuada fueron "in vitro" y referidas principalmente a tiempo de desintegración y de velocidad de liberación de acuerdo a los métodos establecidos en la USP (33) y NF (32).

B I B L I O G R A F I A

BIBLIOGRAFIA.

- (1). Lazarus J. & Cooper J. "Absortion, Testing and Clinical Evaluation of Oral Prolonged-Action Drugs. J. Pharm. Sci., 50 (9): 715-731 (1961) (Inglés).

- (2). Yacobi A, Stoll R.G. et al. Evaluation of Sustained-Action Chlorpheniramina Pseudoephedrine Dosage Form in Humans J. Pharm Sci., 69 (9): 1077-1081 (1980) (Inglés).

- (3). Hoover J.E.
Dispensing of Medication.
Mac Publishing Co. 8th Ed.
USA (1976) p. 73, 121-122.

- (4). Husa's Pharmaceutical Sciencies
Mac Publishing Co. 6th Ed.
Easton Pa (1966) p. 461

- (5). Remington's Pharmaceutical Sciencies
Mac Publishing Co. 15th Ed.
Easton Pa (1975)p 947, 1623-1624.

- (6). Fenner F & White D.O.
Virología Médica.
La Prensa Médica Mexicana S.A. 2a Ed.
México (1981) p. 328.

- (7). Litter M.
Compendio de Farmacología.
El Ateneo 2a. Ed.
Argentina (1968) p. 124-128, 205-207, 464-468.
- (8). Goodman L.S. & Guilman A.
Bases Farmacológicas y Terapéuticas.
Interamericana 5a. Ed.
México (1974) p. 289-292, 309-318, 512.
- (9). Robinson J.R. "Theoretical Approach to Sustained-Release Multiple-Dose Therapy". J. Pharm. Sci., 59 (12): 1796-1799 (1970) --
(Inglés.)
- (10). Bennet L.Z.
Biopharmaceutics as a Basis for the Design of Drug Products.
Drug Design.
A.J. Ariens, Vol. IV, Cap. I.
Academic Press
Nueva York (1973).
- (11). Khanna S.C., Jackin T. & Speiser P. "Bead Polymerization Technique for Sustained-Release Dosage Form. J. Pharm. Sci., 56 (12) : 614
(1970) (Inglés.).

- (12). Lazarus J.C. "Absorption, Testing and Clinical Evaluation of Oral Prolonged-Action Drugs," J. Pharm Sci., 50 (9): 715-731 (1961) (Inglés.)
- (13). Shah N.B. & Sheth B.B. "A Method for Study of Timed-Release Films" J. Pharm. Sci., 61 (3) : 412-415 (1972) (Inglés).
- (14). Helman J., Editor.
Farmacotecnia Teórica y Práctica
C.E.C.S.A. 1a. Ed.
México (1981) p. 2137-2160.
- (15). Lackman, L., Lieberman, H. A. & Kanig J. L.
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.
Lea & Febiger 2a. Ed.
Philadelphia (1976) P. 451, 456-457.
- (16). López I. & Orban E. "Utilización de la Cera de Caña en la Preparación de Tabletas de Acción Prolongada". Rev. Mex. Ciencias Farm. - 5 (1) : 1-8 (1974) (Español).
- (17). Draper E.B. & Becker C.H. "Some Wax Formulations of Sulfaethylthia diazole Produced by Aqueous Dispersion for Prolonged-Release Medication", J. Pharm Sci., 55 (4) : 376-380 (1966) (Inglés).

- (18). Cusimano A.G. & Becker C.H. "Spray-Congeaed Formulations - of Sulfaethylthiadiazole (SETD) and Waxes for Prolonged-Release Medication", J. Pharm. Sci., 57 (7): 1104-1112 (1968) (Inglés)
- (19). Asker A.F, & Becker C.H. "Some Spray-Dried Formulations of --- Sulfaethylthiadiazole for Prolonged-Release Medication" J. Pharm. Sci., 55 (1): 90-94 (1966) (Inglés).
- (20). Parrot E.L.
Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics.
Burgess Publishing Co. 1st. Ed.
U. S. A. (1971) p. 99, 102-103
- (21). Goodhart F.W., Mc Coy R.H. & Ninger F.C. "Release of a Water-Soluble Drug from a Wax Matrix Timed-Release Tablet". J. Pharm. Sci., 63 (11) : 1748- 1751. (1974) (Inglés).
- (22). Lazarus J. Pagliery M. & Lackman L. "Factors Influencing The -- Release of a Drug From a Prolonged-Action Matrix." J. Pharm. Sci. 53 (7): 798-802 (1964) (Inglés).
- (23). Schroede H.G., Dakkuri A.I. & De Luca P.P. "Sustained Release -- from Inert Wax Matrixes I: Drug-Wax Combinations". J. Pharm. Sci., 67 (3) : 350-353 (1978)

- (24). Dakkuri A., Butler A.L. & De Luca P.P. "Sustained Release from Inert Wax Matrixes II: Effect of Surfactants on Tripeleennamine Hydrochloride Release" J. Pharm. Sci., 67 (3) 354-357 (1978) (Inglés).
- (25). Higuchi T. "Mechanism of Sustained-Action Medication". J. Pharm. Sci., 52 (12): 1145-1149 (1963) (Inglés).
- (26). Tozer T.N. "Influence of Shape Factors on Medication". J. Pharma Cokinet, Biopharm 2 (1); (13) (1974) (Inglés).
- (27). Asociación Farmacéutica Politécnica A.C. "Curso Sobre Tópicos - Sectas en el Diseño de Fármacos y Formas Farmacéuticas" E.N.C.B., I.P.N. Julio de 1977, p. 92, 102-103, 107, 130-131.
- (28). Nelson E. "A Note of Mathematics of Oral Sustained Release Products" J. Am. Pharm. Assoc., 46 (9): 572-573 (1957) (Inglés).
- (29). Jarowshi C.I.
Biopharmaceutics and Pharmacokinetics.
Class Notes for the Spring Semester.
S. John's University
New York (1981) p. X - 3.

- (30). Baselt C. R.
Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Centrally-Acting
Drugs.
Biomedical Publications Vol. I.
Canton Connecticut (1978)
- (31). Creasey W. A.
Drug Disposition in Humans.
The Basis of Clinical Pharmacology
Oxford University Press.
New York (1979).
- (32). The National Formulary XIV, American Pharmaceutical Association
Washington D.C. (1975) p. 985-986.
- (33). United States Pharmacopeia 19th. rev. Mack Publishing Co.
Easton Pa. (1975).
- (34). Riva A. U. S. Patent 3,459 850 August 5, 1969.
- (35). Cooper J. & Windheuser J.J. U.S. Patent 2, 887 438 de Ciba -
Pharmaceutical Products, Inc. (1959)

- (36). Cain R. A. & Federici N. J. ; U. S. Patent 3,402 240 de Pfizer & Co. Inc. (1968).
- (37). British Pharmaceutical Codex Published by The Pharmaceutical Press (1973) p. 348-349, 63, 667.
- (38). Hudarich J. "Colorimetric Determination of Chlorpheniramine Maleato" J. Pharm. Sci. 53, (3) p. 332-333 (1964) (Inglés).
- (39). Cressman W. A., "Release of a Water-Soluble Drug", Janicki C.A. --- Johnson P. C. et al J. Pharm. Sci. 58, (11) p. 1516 (1969). (Inglés).
- (40). Robinson J. R. & Eriksen S. P. "Theoretical Formulations of Sustained Release Dosage Forms", J. Pharm. Sci. 55,. p. 1234 (3) (1966). ---- (Inglés).