



*Universidad Nacional Autónoma
de México*

*Escuela Nacional de Estudios Profesionales
ZARAGOZA*

*DESARROLLO DE UNA FORMULACION PARA
GRAGEAS DE BROMURO DE BUTILHIOSCINA*

T E S I S

*Que para obtener el título de
Químico Farmacéutico Biólogo
presenta*

JAIME HERNANDEZ MENDIOLA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



México, D. F.

Noviembre 1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 N I D O

I	INTRODUCCION	1
II	FUNDAMENTACION DEL TEMA	3
	1. Núcleos (Tabletas)	3
	2. Grageas (Tabletas recubiertas)	5
III	PERFIL FISICOQUIMICO Y FARMACOLOGICO DEL BROMURO DE BUTILHIOSCINA	12
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
	1. Objetivos	18
	2. Hipótesis de trabajo	18
	3. Material, equipo, métodos y excipientes	19
V	METODOLOGIA EXPERIMENTAL	21
	1. Preformulación	21
	2. Formulación	29
	3. Desarrollo analítico	44
	4. Estabilidad acelerada	53
VI	DISCUSION DE RESULTADOS	62
VII	CONCLUSIONES	66
VIII	BIBLIOGRAFIA	67

I.

INTRODUCCION

En el presente trabajo se muestra la metodología seguida para desarrollar una formulación para grageas de bromuro de lantihessina, un agente anticolinérgico cuaternario de anepto, que es utilizado para reducir el peristaltismo en pacientes con úlcera gástrica e duodenal, así como en el tratamiento de espasmos, cólicos biliares y renales.

La metodología empleada abarcó los siguientes puntos:

- Preferulaci6n
- Formulaci6n
- Desarrollo analítico
- Estabilidad acelerada

Preferulaci6n

Los estudios efectuados en esta secci6n comprendieron la estabilidad del principio activo, la compatibilidad de este con los excipientes y la recologia de estos.

Formulaci6n

Se procedió a seleccionar los excipientes adecuados para elaborar un núcleo para gragea que cumpliera con las características físicas necesarias para resistir el proceso de revestimiento. Así mismo se efectuó el revestimiento del núcleo de acuerdo al procedimiento tradicional de recubrimiento con azúcar.

Desarrollo analítico

Consistió en la validación del método empleado tanto en producto a granel, producto terminado y muestras de estabilidad acelerada.

Estabilidad acelerada

Se realizó utilizando dos temperaturas 37°C y 45°C, así como humedad relativa al 80% a 37°C y temperatura ambiental, luz blanca y luz negra.

II. FUNDAMENTACION DEL TEMA

El desarrollo de grageas como forma farmacéutica involucra - primeramente la elaboración de un núcleo (tableta) y su posterior revestimiento. Por lo que a continuación se dan algunas generalidades sobre los núcleos y grageas.

II.1 NUCLEOS (TABLETAS)

II.1.1 Definición

Son sólidos de forma generalmente biconvexa, que contienen - sustancias medicinales, mezcladas con excipientes que ayudan a la elaboración de la forma farmacéutica.

II.1.2 Los excipientes comúnmente empleados en la elaboración de núcleos son:

Diluyente

Son sustancias que se utilizan como relleno para ajustar el - peso de los núcleos cuando el principio activo no es capaz de dar por sí mismo el peso.

Algunas de las características que deben reunir son las siguientes: No deben ser tóxicas; su costo tiene que ser bajo; deben de ser fisiológicamente inertes; tienen que ser físicas y químicamente estables.

Como ejemplos de diluyentes se tienen: Lactosa, almidón, ca-
caosa, glucosa, celulosa microcristalina, carbonato de calcio y sulfato de calcio (1).

Aglutinante

Este tipo de materiales puede adicionarse en forma seca o líquida durante la granulación húmeda para formar granulos o para promover la cohesividad durante la compresión directa.

Los materiales usados como aglutinantes son: Fécula de maíz, gredina, sacarosa, gomas naturales, gomas sintéticas (1).

Desintegrante

Un desintegrante es adicionado en la mayoría de las formulaciones para facilitar el rompimiento o desintegración de la tableta cuando está en contacto con el agua en el tracto gastrointestinal.

Los desintegrantes funcionan hinchándose al absorber humedad provocando con esto que la tableta se disgregue.

Ejemplos de desintegrantes son los siguientes: Fécula de maíz, alginatos, agar, derivados de la celulosa como la carboximetilcelulosa y la celulosa microcristalina, ac-disol (1).

Lubricante

El lubricante puede cumplir varias funciones importantes: Asegura la fluidez de los granulos, previene la adhesión del material en la superficie de la matriz, punzones y tolva alimentadora, reduce la fricción interpartícula y facilita la salida de la tableta de la matriz.

Como lubricantes se emplean las siguientes sustancias: Estea-

rato de magnesio, ácido estearico, talco, almidón, glicina, -
ácido bórico y polietilenglicol (1).

II.1.3 Fabricación de núcleos

La elaboración de núcleos para grageas requiere de procedi-
mientos de fabricación confiables, los cuales no ocasionen va-
riaciones o pérdidas de la actividad del medicamento, durante
las distintas etapas de fabricación.

La producción de granulados para núcleos puede efectuarse por
3 procedimientos o una combinación de ellos: Métodos por vía
seca para compresión directa, doble compresión y granulación
húmeda.

Compresión directa

La compresión directa es un procedimiento de fabricación que
puede proporcionar grandes ventajas, siempre y cuando los ma-
teriales a utilizar reúnan determinadas características quími-
cas y físicas.

La estructura cristalina de estos materiales es importante pa-
ra que la sustancia pueda comprimirse directamente. La estruc-
tura cúbica cristalina se presta a la compresión directa, ya
que la molécula de este tipo no requiere orientación específi-
ca para realizar la unión iónica o de Vander Waals entre las
partículas.

Algunas otras características físicas que debe poseer el mate-

rial sea: Uniformidad de tamaño de partículas, cohesión, buen flujo.

El procedimiento por compresión directa consiste únicamente - en tamizar y mezclar todos los componentes, para finalmente - realizar la compresión.

Deble compresión

La precompresión se utiliza como método preliminar en los casos en que la granulación húmeda no es conveniente, como es el caso cuando el principio activo se descompone con la humedad o con las temperaturas de secado.

La preparación del granulado se efectúa bajo condiciones secas. Se mezcla el principio activo con el aglutinante, desintegrante, lubricante y diluyente; posteriormente la mezcla se comprime en una máquina de compresión de gran potencia, formandose núcleos de gran tamaño. Estos son molidos y pasados por un tamiz apropiado al tamaño final de la tableta. Finalmente se adiciona lubricante al granulado, se mezcla y se comprime la mezcla.

Granulación húmeda

Es el procedimiento de fabricación más utilizado. Consiste en preparar una mezcla de principio activo y diluyente, la cual se humedece con suficiente cantidad de solución aglutinante, hasta formar una pasta consistente.

Al pasar la masa por el tamiz adecuado, adquiere la forma -
de granulada. Después de obtener este, se introduce a un her-
ne para secarse a baja temperatura el tiempo necesario.

Una vez seca el granulada se pasa por un tamiz más cerrado,
adiciendose posteriormente el desintegrante y lubricante,
quedando así la mezcla para la compresión.

II.2 GRANEAS (TABLETAS RECUBIERTAS)

II.2.1 Antecedentes históricos

El revestimiento de tabletas es uno de los procesos farmacéuticos más antiguos que todavía subsisten. Históricamente se cita a Rhazes (850-932 C.C.) como uno de los primeros que revistiera tabletas, pues empleó el nueflage de la semilla de plantago para revestir las pildoras de mal sabor. Con posterioridad Avicena (2) revistió pildoras con oro y plata. White (3) censuró el uso de tales finamente divididos, prescindiendo popularmente como "perlado", mientras que Kremer y Urdang (4) describen la introducción de las pildoras revestidas de gelatina por Garet en 1838.

El revestimiento con azúcar fue desarrollado inicialmente y en forma considerable en Francia a mediados de 1800 (5), bien tras que Warner, farmacéutico de Filadelfia, figuró entre los primeros fabricantes norteamericanos en 1856 (6).

La evolución del proceso de revestimiento tendió a mantenerse un tanto estática hasta fines de la década en 1940 y comienzos de 1950. En 1953 se produce un cambio espectacular en el proceso de revestimiento, este ocurrió cuando los laboratorios Abbot elaboraron la primera película de revestimiento para tabletas, simultáneamente el Dr. Dale Wurster, un profesor de la universidad de Wisconsin, patentó una suspensión fluida de revestimiento que aplica eficientemente las películas a las tabletas (7). A partir de estos adelantos se han escrito un -

gran número de publicaciones y patentes sobre tecnología de re
vestimiento.

II.2.2 Generalidades

La aplicación de revestimiento en tabletas, es un paso adicio
nal en el proceso de manufactura, que incrementa el costo del
producto por lo tanto la decisión de elaborar graguas usual-
mente se basa en los siguientes criterios (8).

1. Para enmascarar el sabor, olor o color del fármaco.
2. Para proporcionar protección física y química al fármaco.
3. Para controlar la liberación del fármaco.
4. Para proteger al fármaco del jugo gástrico del estómago -
con una cubierta entérica ácido resistente.
5. Para incorporar otro fármaco en la cubierta, para evitar
incompatibilidades o para prevenir liberaciones secuencia
les del fármaco.
6. Para mejorar la elegancia farmacéutica por el uso de colo-
rantes especiales así como impresos de contraste.

II.2.3 Revestimiento con azúcar

El revestimiento con azúcar como su nombre lo indica, es un
proceso que implica el uso de dos materiales principales, es-
tos son: Azúcar y agua.

El proceso de revestimiento involucra varios pasos los cuales
son:

- Sellado
- Sububierta
- Alisado
- Terminado
- Pulido

Sellado

La cubierta de sellado es aplicada directamente al núcleo con el fin de separar a este (así como a sus ingredientes activos) de las soluciones acuosas utilizadas a lo largo del proceso. La cubierta de sellado usualmente consiste en soluciones alcohólicas (aproximadamente al 10-30%) de resinas como, goma laca, acetato ftalato de celulosa, polivinilpirrolidona.

Sububierta

La aplicación de la sububierta es un proceso crítico en el revestimiento, ya que de ella depende en gran parte el éxito de la operación de grageado. Este proceso de cubierta con azúcar, incrementa el peso de la tableta en un 50-100%, ya que éste - consiste en la aplicación de jarabe en cantidades alternadas, seguidas de la eliminación de polvo y del secado de las tabletas. Capas subsecuentes son aplicadas de la misma manera, hasta que los bordes de la tableta han quedado cubiertos.

Alisado

El propósito de este paso es el de cubrir las imperfecciones que existan en la superficie de las tabletas, causadas al aplicar la sububierta, así mismo sirve para impartir celer a las

grageas. Este tipo de alisado puede efectuarse aplicando una solución de jarabe al 60-70% (color si es necesario), en aplicaciones alternadas.

Terminado

En este paso se agrega a las tabletas revestidas, unas cuantas aplicaciones de jarabe diluido. Este paso complementa al alisado ya que ambos sirven para dar mayor elegancia a los revestimientos aplicados, eliminando los posibles defectos producidos por la aplicación de jarabe de engrosamiento.

Pulido

Este paso se encarga de proporcionar lustre o brillo a las grageas como punto final del proceso. Se utilizan mezclas de ceras, ya sea como solución volátil, las ceras empleadas pueden ser: carnauba, candelilla o cera de abeja.

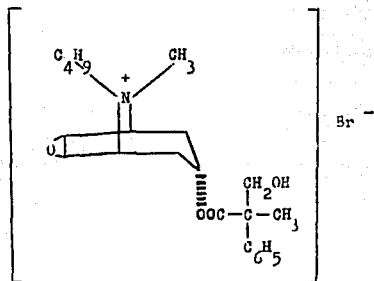
III. PERFIL FÍSICO-QUÍMICO Y FARMACOLÓGICO DEL BROMURO DE BUTILHIC-HIOJICINA

III.1 Nombre; Fórmula y Peso Molecular.

Nombre genérico: Amisepam; Buscapina; Buscolt; Buscolamina; Buscolisira; Butilescopolamina; Buscopan; Tirantil (9).

Nombre químico: α -(Hidroximetil) ácido benzen-acético 9-butil-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo 3.3.1.0^{2,4} non-7-il bromo ester (9).

Fórmula: $C_{21}H_{30}BrNO_4$



Peso molecular: 440.40 g/mol

III.2 Apariencia; Color; Olor y Sabor.

Apariencia: Polvo cristalino (9).

Color: Blanco o casi blanco (10).

Olor: Inodoro o casi inodoro (10).

Sabor: Amargo (9)

III.3 Rango de fusión; Solubilidad; Rotación óptica y pH.

Rango de fusión: 143-144°C (9).

Solubilidad:	Solvente	Solubilidad (p/v)
	Agua	1 en 1 (10).
	Etanol 96°C	1 en 50 (10).
	Cloroformo	1 en 5 (10).

Rotación óptica: Una solución al 10% (p/v) en agua debe tener un valor de -18 a -20.8 (9).

pH: Una solución al 10% (p/v) en agua tiene un valor de 5.5 a 6.5 (9).

III.4 Espectroscopia

El bromuro de butilioscina en ácido sulfúrico 0.1 N, presenta un máximo a 276 nm. (E 1%, 1 cm 292) (11).

La absorción de luz en el rango de 240 a 350 nm, de una solución al 0.05% (p/v), en ácido clorhídrico 0.1 N, en celdas de 2 cm, exhibe un máximo a 252, 257 y 264 nm. La absorbancia obtenida a 252 nm es aproximadamente 0.46 y a 264 nm es de 0.36 (12).

III.5 Almacenamiento

El bromuro de butilioscina debe guardarse en recipientes bien cerrados y protegidos de la luz (12).

III.6 Efectos farmacológicos; Vías de administración y Dosis.

Efectos farmacológicos: El bromuro de butilioscina es un agente parasimpaticolítico con efectos similares a los de la Atropina, pero de corta duración. Puede ser utilizado para reducir el peristaltismo en pacientes con úlcera gástrica o duodenal y en tratamientos de espasmos e hipermetilidad del tracto gastrointestinal, cólicos renales y biliares (13).

Vías de administración: Bucal e intramuscular (14).

Dosis: Las dosis usuales para las vías de administración bucal e intramuscular, son de 20 mg, con repeticiones después de 30 minutos, si es necesario. También se administra por vía oral en dosis de 20 mg durante 4 veces al día (13)(14).

III.7 Absorción; Destino y Excreción.

Absorción: El bromuro de butilioscina se absorbe pobremente en el tracto gastrointestinal, también penetra en la conjuntiva de manera deficiente. Por lo general carece de efectos centrales, ya que no pasa con facilidad la barrera hematoencefálica.

La absorción total por vía bucal es de 25% aproximadamente (13).

Destino y Excreción: La orina colectada después de la administración subcutánea de 190 mg de bromuro de butilioscina en 3 dosis de 4 horas, contiene el equivalente a 26 mg de fármaco y la presencia de un metabolito hasta ahora no identificado. Así mismo, la administración de 50 a 100 mg de bromuro de butilioscina

seman en 3 dosis de 4 horas, contiene el equivalente a 26 mg de fármaco y la presencia de un metabolito hasta ahora no identificado. Así mismo, la administración de 50 a 100 mg de bromuro de butilhioscina a 6 voluntarios enfermos, por vía bucal o por infusión gastrointestinal, mostrarán la presencia de una pequeña cantidad en el intestino y no se encontró ninguna muestra en el plasma. Se encontró aproximadamente el 2% en orina y 97% en heces. Después de la administración intravenosa de 8 mg en un voluntario, se encontró el 42% en orina y 37% en heces - (13)(14).

III.8 Toxicidad y Efectos secundarios.

En el hombre el bromuro de butilhioscina en dosis normales produce un ligero efecto en el metabolismo basal y en el cociente respiratorio, pero en dosis grandes eleva el índice del metabolismo.

En dosis elevadas produce antidiuresis, ya que aumenta la reabsorción tubular del agua. En los niños se puede producir leucocitosis.

Algunos de los síntomas que puede provocar una sobredosis, son los siguientes: Disminución de la frecuencia cardiaca, sequedad de la boca, inhibición de la sudoración, dilatación de la pupila, taquicardia, visión borrosa, entorpecimiento del habla, dificultad para deglutir, excitación, delirio y coma.

Los pacientes bajo tratamiento deben de evitar manejar vehículos, así como otros medios de transporte o maquinaria, con el

fin de evitar accidentes. Así mismo deben de abstenerse de be
ber alcohol (13).

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El bromuro de butilhioscina es un agente anticolinérgico cuaternario de amonio, que es utilizado en casos de úlcera gástrica y duodenal, espasmos y trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal, pilorospasmo del lactante, vómitos posanestésicos, estreñimiento espástico. Espasmos y disquinesias de las vías biliares y urinarias. Espasmos de las partes blandas musculares durante el parto y en trastornos dismenoréicos.

Entre sus propiedades físicas destaca un sabor sumamente amargo, por lo que es necesario administrarlo en forma de gragea para evitar el rechazo por parte del paciente debido a lo anterior, además estudios farmacológicos recientes han encontrado que el bromuro de butilhioscina puede inactivarse en la boca.

Por lo tanto se considera a la forma sólida de gragea como la indicada para administrar el principio activo, ya que esta ayudará a enmascarar el sabor desagradable, así mismo permitirá que el fármaco actúe en su sitio de acción ayudando a que el paciente reciba la dosis terapéutica adecuada.

IV.1 OBJETIVOS

1. Preferformulación

- Establecer las condiciones de degradación del bromuro de - butilhiocina.
- Realizar estudios de compatibilidad fármaco-excipiente.
- Efectuar estudios de reología del fármaco y excipientes.

2. Formulación

- Llevar a cabo estudios de formulación para obtener grageas que cumplan con las especificaciones oficiales.

3. Desarrollo analítico

- Establecer y validar el método analítico para la etapa de cuantificación del principio activo en producto a granel, producto terminado y muestras de estabilidad acelerada.

4. Estabilidad acelerada

- Conocer la estabilidad de la formulación obtenida mediante estudios de estabilidad acelerada.

IV.2 HIPOTESIS

Mediante la aplicación de una correcta metodología de trabajo, se logrará obtener grageas de bromuro de butilhiocina químicas y físicamente estables, que cumplan con las especificaciones oficiales para esta forma farmacéutica.

IV.3 MATERIAL, EQUIPO, METODOS Y EXCIPIENTES

Materiales: Matraces volumétricos, pipetas volumétricas, pipetas graduadas, probetas, vasos de precipitados, embudos de separación, embudos de filtración, frascos ampula.

Equipo: Estufas de secado marca Kinet
Estufas para estabilidad marca Kinet
Espectrofotómetro ultravioleta-visible Pye Unicam - modelo SP8-400
Tableteadora rotativa Stokes modelo B-2
Desintegrador marca ELECSEA modelo DSE 30
Friabilizador marca De Vecchi modelo MIR 97020
Durómetro marca Stokes patente No 20418669
Balanza analítica marca Sartorius modelo PG 130
Equipo Karl Fischer para determinación de humedad marca ELECSEA modelo RS 12
Lámpara de luz ultravioleta de onda corta UV3-11
Cámara de luz blanca y negra
Bombo de acero inoxidable Stokes modelo B-4

Métodos: Tiempo de desintegración para tabletas y grageas (16)
Determinación de humedad en tabletas y grageas (15)
Variación de peso (15)
Determinación de dureza en tabletas (1)
Determinación de la friabilidad en tabletas (1)
Método cromatográfico para detectar productos de degradación (12)

EXCIPIENTE	PROVEEDOR
Lactosa	Mexicana de alcaloides, S.A.
Vampress F-1	Vanzone, S.A. de C.V.
Lactosa DC	HELM de México
Tabletose	Mexicana de alcaloides, S.A.
Avicel pH 101	Vita Drog, S.A. de C.V.
Poliivinilpirrolidona	BASF Mexicana, S.A. de C.V.
Azúcar	Azucar, S.A. de C.V.
Talco	Sierra talco de México
Goma Arábiga	Vita Drog, S.A. de C.V.
Grenetina	Casa Guasco, C.A.
Amigel	Productos de maiz, S.A.
Aerosil	Vita Drog, S.A. de C.V.
Carbonato de Calcio	Vita Drog, S.A. de C.V.
Dioxido de Titanio	Proband de México, S.A.
Estearato de Magnesio	Productos quimicos Mexicanos
Acido Estearico	Productos quimicos Mexicanos
Cera de Carnauba	Cereria de Jesus
Esperma de Ballena	Drogeria Cosmopolitar, S.A. de C.V.
PRINCIPIO ACTIVO	PROVEEDOR
Bromo de Butilioscina	Mexicana de alcaloides, S.A.

V. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

V.1 Preformulación

V.1.1 Estabilidad del bromuro de butilhioscina

En el presente estudio se sometió al principio activo a condiciones extremas de pH, luz, temperatura y oxidación, tanto en solución como en estado sólido.

Desarrollo experimental

Estabilidad del principio activo en solución: Se prepararán - soluciones de bromuro de butilhioscina al 1.7 mg/l en: agua, - ácido clorhídrico 0.1 N, hidróxido de sodio 0.1 N y peróxido de hidrógeno al 3%.

Se colocarán muestras de cada solución (por triplicado) en - frascos ampula y se someterán a una temperatura de 90°C durante 12 horas.

Las muestras se evaluarán mediante cromatografía en capa fina, utilizando como sistema de elución la capa orgánica de la mezcla; butanol : agua : ácido fórmico (50:25:5). El sistema de revelado consistió en luz ultravioleta y/o cámara de yodo. Así mismo se efectuó una evaluación visual contra un testigo de cada solución, el cual fue conservado en refrigeración a 5°C.

Estabilidad del principio activo en estado sólido: Se colocaron muestras de polvo de bromuro de butilhioscina de 2 gramos (per triplicado) en frascos ampula, sometidos a estas durante 15 días al efecto de luz blanca, luz negra. Su evaluación:

se efectuó mediante cromatografía en capa fina y por comparación contra un testigo.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos se presentan en las siguientes tablas.

SOLUCION	CONDICION	TIEMPO	EVALUACION POR CROMATOGRAFIA	EVALUACION VISUAL
HCl 0.1 N	90°C	12 Hrs	Degradación Presente	Normal
NaOH 0.1 N	90°C	12 Hrs	Degradación Presente	Cambio de Color
H ₂ O ₂ al 3%	90°C	12 Hrs	No Presentó Degradación	Normal
H ₂ O	90°C	12 Hrs	No Presentó Degradación	Normal

Tabla 1. Efecto del pH, Temperatura y Oxidación, en soluciones de bromuro de butilioscina.

Degradación Presente: Se revelaron muestras adicionales a la correspondiente a el bromuro de butilioscina.

No Presentó Degradación: Únicamente se reveló la muestra que corresponde en forma y tamaño a la de bromuro de butilioscina.

Normal: La muestra presenta las mismas características físicas que el testigo de referencia.

Cambio de Color: El color de la solución muestra es diferente con respecto al testigo de referencia.

MUESTRA	CONDICION	TIEMPO	EVALUACION POR CROMATOGRAFIA	EVALUACION VISUAL
Bromuro de Butilhiocina	Luz Blanca	15 dias	No Presentó Degradación	Normal
Bromuro de Butilhiocina	Luz Negra	15 dias	No Presentó Degradación	Normal

Tabla 2. Efecto de la luz, sobre muestras sólidas de Bromuro de butilhiocina.

V.1.2 Compatibilidad Fármaco-Excipiente

Para este estudio se trabajó con los excipientes que comúnmente se utilizan en la elaboración de núcleos para gragea, así como los materiales de revestimiento con azúcar.

Desarrollo experimental

Se prepararon mezclas sólidas de Fármaco-Excipiente, utilizando las siguientes proporciones según la categoría de excipiente:

1:5 (p/p) para Activo-Diluyente

20:1 (p/p) para Activo-Aditivo

20:1 (p/p) para Activo-Lubrificante : Deslizante : Antiadherente.

Estas mezclas fuerón colocadas en frascos ampula (por triplicado), una vez sellados estos, se sometierón a condiciones de 60° durante 15 días (1). La evaluación se efectuó mediante la observación de los cambios físicos comparando las muestras contra testigos. Así mismo se evaluó la compatibilidad mediante cromatografía en capa fina.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos al evaluar la compatibilidad mediante cromatografía en capa fina y evaluación visual, se muestran en la tabla 3.

EXCIPIENTE	EVALUACION POR CROMATOGRAFIA	EVALUACION VISUAL
Lactosa	Compatible	Normal
Vampress F-1	Compatible	Normal
Lactosa DG	Compatible	Normal
Tabletone	Compatible	Normal
Avicel pH 101	Compatible	Normal
Polivinilpirrolidona	Compatible	Normal
Azdear	Compatible	Normal
Talco	Compatible	Normal
Goma Arábiga	Compatible	Normal
Dióxido de Titanio	Compatible	Normal
Gumetina	Compatible	Normal
Asresil	Compatible	Normal
Amigel	Compatible	Normal
Estearato de Magnesio	Compatible	Normal
Acido Estearico	Compatible	Normal

Tabla 3. Compatibilidad Fármaco-Excipiente. Condiciones 60°C durante 15 días.

Compatible: Únicamente se reveló la muestra que corresponde en forma y tamaño a el estándar de brocuro de butihioscina.

Normal: La muestra presenta las mismas características físicas que el testigo de referencia.

V.1.3 Reología del Fármaco y Excipientes

De acuerdo al equipo con que se cuenta en el laboratorio donde fué desarrollado el presente trabajo, las propiedades reológicas estudiadas fueron: Densidad granular, velocidad de flujo, ángulo de reposo y porosidad.

Los materiales estudiados fueron: Bromuro de Butilioscina; Tabetese; Lactosa DC; Vampress F-1; Almidón de Maíz; Avicel; Estearato de Magnesio.

Desarrollo experimental

Los excipientes se tamizaron a través de malla 20 y se mezclaron con 0.5% de Estearato de Magnesio.

Determinación del ángulo de reposo y Velocidad de flujo.

Se colocó el embudo de acero inoxidable en el soporte universal; la distancia entre la salida del embudo y la superficie plana fué de 20 cm. Se tapó la salida del embudo y el material a estudio se colocó en éste.

La velocidad de flujo se determinó por medio de la siguiente ecuación:

$$\text{Velocidad de flujo (g/seg)} = \frac{\text{Cantidad de material utilizado}}{\text{Tiempo en que fluyo el materia.}}$$

El ángulo de reposo se obtuvo tomando la altura y el diámetro del cono formado por el material que fluyó hacia la superficie plana, su cálculo se efectuó empleando la siguiente ecuación - (1).

$$\tan \alpha = \frac{2 \text{ altura del cono formado}}{\text{Diámetro del cono formado}}$$

arc tan α = ángulo de reposo

Densidad granular y Porosidad

El material a estudiar fue colocado en una probeta hasta un volumen de 500 ml, la probeta se colocó sobre una superficie plana, esta fue golpeada 25 veces de manera constante. Para cada ensayo se registró el volumen final así como el peso de cada material.

Los parámetros estudiados se evaluarán mediante la aplicación de las siguientes relaciones (1).

$$\text{Densidad granular (g/ml)} = \frac{\text{Masa de partículas}}{\text{Volumen total de compactación}}$$

$$\text{Porosidad} = \frac{\text{Volumen aparente} - \text{Volumen verdadero}}{\text{Volumen aparente}} \times 100$$

Volumen aparente: Es el volumen total ocupado por la masa de polvo íntegro bajo un empaquetamiento particular.

Volumen verdadero: Es el volumen total ocupado por las partículas sólidas, excluyendo todos los espacios mayores a las dimensiones moleculares del sólido.

RESULTADOS

La tabla 4. muestra los resultados obtenidos para la reología de materiales.

MATERIAL	VELOCIDAD DE FLUJO	ANGULO DE REPOSO	DENSIDAD GRANULAR	POROSIDAD
Bremura de Butilhioscina	50.5 g/seg	23.10	0.77 g/ml	4.1%
Tabletos	40.0 g/seg	20.47	0.61 g/ml	6.8%
Lactosa DC	40.0 g/seg	35.70	0.65 g/ml	5.2%
Vampress F-1	No fluyó	No fluyó	0.66 g/ml	4.1%
Avicel pH 101	No fluyó	No fluyó	0.41 g/ml	11.1%

Tabla 4. Reología de los materiales a utilizar en la elaboración del núcleo para gragea.

V.2 FORMULACION

V.2.1 Selección de los excipientes para elaborar el núcleo para gragea.

De acuerdo a los estudios de Preformulación efectuados, se procedió a seleccionar los excipientes adecuados, así como su concentración, para elaborar los núcleos de bromuro de butilhidroquina.

Se trabajó en base a dos tipos de formulaciones, una por compresión directa y otra por vía húmeda. De ellas se eligió a la que proporcione mejores resultados.

Se elaboró un núcleo para gragea en base a matrices experimentales, en las cuales se variaron los excipientes, así como sus porcentajes para obtener una formulación adecuada.

Los lotes producidos fueron sometidos a las siguientes evaluaciones:

Variancia de peso	(15)
Desintegración	(16)
Dureza	(1)
Friabilidad	(1)
Valoración	(17)

Cada excipiente se representará por medio de una letra, así mismo cada formulación llevará la clave DF al inicio y un control por numeración.

Formulación por Compresión Directa

La concentración de bromuro de butilhioscina y lubricante se mantuvieron constantes en cada formulación propuesta, estas fueron de 10 mg (5.5%) y 0.9 mg (0.5%) respectivamente. Por lo que únicamente se procedió a seleccionar el diluyente o mezcla de diluyentes adecuada.

Selección del Diluyente o Mezcla de Diluyentes

La selección se efectuó en base a la siguiente matriz experimental.

		Diluyente A			
		0%	25%	69%	94%
Diluyente B	0%				DF 1
	25%			DF 3	
	69%		DF 4		
	94%	DF 2			

Las formulaciones originadas por esta matriz fuerón las siguientes:

DF 1	
Bromuro de	
Butilhioscima	5.50%
Diluyente A	94.00%
Lubricante X	0.50%
	<u>100.00%</u>

DF 2	
Bromuro de	
Butilhioscima	5.50%
Diluyente B	94.00%
Lubricante X	0.50%
	<u>100.00%</u>

DF 3	
Bromuro de	
Butilhioscima	5.50%
Diluyente A	69.00%
Diluyente B	25.00%
Lubricante X	0.50%
	<u>100.00%</u>

DF 4	
Bromuro de	
Butilhioscima	5.50%
Diluyente A	25.00%
Diluyente B	69.00%
Lubricante X	0.50%
	<u>100.00%</u>

Estas formulaciones diéran origen a lotes piloto que fuerón fabricados como lo muestra el siguiente diagrama de flujo:

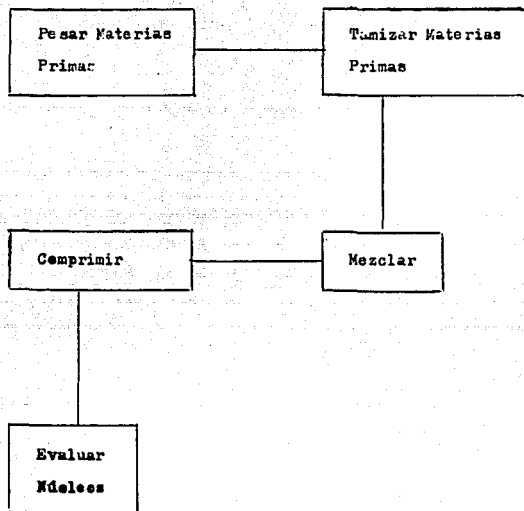


Fig 1. Procedimiento de fabricación para lotes piloto de núcleos para grana de Bromuro de Butilioscina.

RESULTADOS

Los núcleos se tabletearán a un peso de 180 mg y una dureza máxima. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 5.

	Lote DP 1	Lote DP 2	Lote DP 3	Lote DP 4
DUREZA	\bar{Y} = 2.2 Kg S = 0.258	\bar{Y} = 3.0 Kg S = 0.235	\bar{Y} = 3.0 Kg S = 0.316	\bar{Y} = 3.6 Kg S = 0.210
PRIABILIDAD	0.45%	0.44%	0.58%	0.46%
VARIACION DE PESO	\bar{Y} = 187.9 mg S = 3.430	\bar{Y} = 180.0 mg S = 1.682	\bar{Y} = 177.45 mg S = 4.817	\bar{Y} = 178.6 mg S = 2.370
VALORACION	102.5%	99.80%	100.2%	99.52%
DESINTEGRACION	1 min	1 min	3 min	1 min

Tabla 5. Evaluación de los lotes piloto fabricados por compresión directa.

Como se puede observar, los núcleos elaborados por compresión directa presentan una dureza baja, siendo la máxima de 3.6 Kg, lo cual no es adecuada para resistir el proceso de *grageado*, por lo que se decidió elaborar los núcleos por vía húmeda, con la finalidad de aumentar la dureza.

Elaboración de Núcleos por Vía Húmeda

Para obtener la formulación adecuada se trabajó en base a matrices experimentales, procediendo a seleccionar el diluyente y aglutinante de acuerdo a la siguiente matriz.

DILUYENTE C : DILUYENTE D DILUYENTE C : DILUYENTE D

1 : 1

1 : 1

AGLUTINANTE Y 5%	DF 5	DF 7
AGLUTINANTE Z 6%	DF 6	DF 8

A partir de esta matriz experimental se elaborarán los siguientes lotes piloto, en los cuales se mantuvo constante la concentración de Bromuro de Butilioscina, desintegrante y lubricante.

Lote DF 5

Bromuro de Butilioscina	5.550%
Diluyente C	41.725%
Diluyente D	41.725%
Aglutinante Y	5.000%
Desintegrante H	5.000%
Lubricante X	1.000%
	<u>100.000%</u>

Lote DF 6

Bromuro de Butilioscina	5.550%
Diluyente C	41.225%
Diluyente D	41.225%
Aglutinante Z	6.000%
Desintegrante H	5.000%
Lubricante X	1.000%
	<u>100.000%</u>

Lote DF 7		Lote DF 8	
Bromuro de		Bromuro de	
Butilhiocina	5.55%	Butilhiocina	5.55%
Diluyente C	62.33%	Diluyente C	61.83%
Diluyente D	21.12%	Diluyente D	20.62%
Aglutinante Y	5.00%	Aglutinante Z	6.00%
Desintegrante N	5.00%	Desintegrante N	5.00%
Lubricante X	1.00%	Lubricante X	1.00%
	<u>100.00%</u>		<u>100.00%</u>

Los resultados sobre el estudio de reología de cada lote se presentan en la siguiente tabla.

LOTE	VELOCIDAD DE PLUJO	ANGULO DE REPOSO	DENSIDAD GRANULAR	POROSIDAD
DF 5	55.0 g/seg	35.10	0.78 g/ml	5.0%
DF 6	42.5 g/seg	35.70	0.66 g/ml	5.3%
DF 7	40.0 g/seg	40.50	0.61 g/ml	4.6%
DF 8	40.0 g/ml	40.00	0.65 g/ml	5.2%

Tabla 6. Reología de los letes pilote a utilizar en la elaboración de núcleos para graca por vía húmeda.

El proceso de fabricación se realizó como lo muestra el siguiente diagrama de flujo.

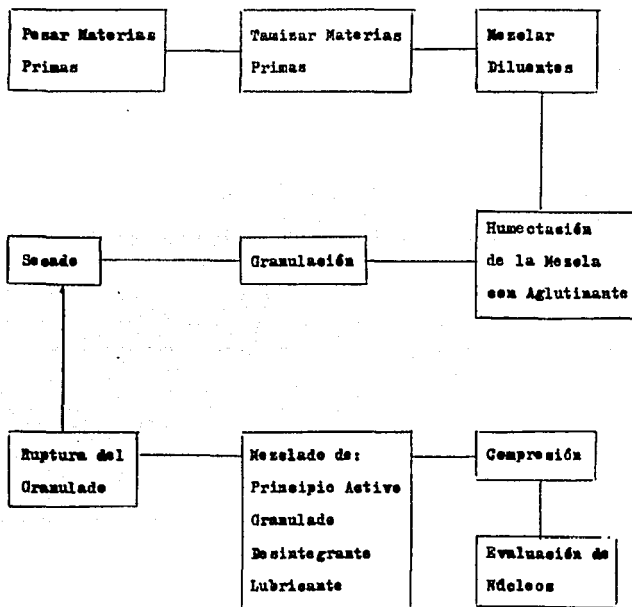


Fig 2. Procedimiento de fabricación para los lotes piletos de Bromuro de Butilbromuro por vía húmeda.

La descripción del Proceso de Fabricación empleado se da a continuación:

1. Pesar los materiales.
2. Tamizar por malla 20, los diluentes y el desintegrante, el lubricante se tamiza por malla 60.
3. Mezclar los diluentes
4. Preparar la solución o pasta aglutinante con agua desmineralizada.
5. Aglutinar la mezcla de diluentes hasta obtener un granulado homogéneo.
6. Pasar la mezcla húmeda a través de malla 8, recibiendo el granulado en charolas.
7. Secar el granulado húmedo.
8. Remper el granulado seco por malla 20, recibiendo este en charolas.
9. Mezclar el Promuro de Butilhioscina, granulado, desintegrante y lubricante.
10. Comprimir la mezcla.
11. Evaluar las propiedades de los núcleos producidos.

La evaluación de los núcleos para gragea se basó en las siguientes especificaciones:

Variación de peso	(15)
Desintegración	(16)
Dureza	(1)
Friabilidad	(1)
Valoración	(17)

RESULTADOS

Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla.

	Lote DF 5	Lote DF 6	Lote DF 7	Lote DF 8
DUREZA	\bar{Y} = 3.45 Kg S = 0.369	\bar{Y} = 3.30 Kg S = 0.350	\bar{Y} = 3.78 Kg S = 0.595	\bar{Y} = 5.00 Kg S = 0.333
FRIABILIDAD	0.40%	0.13%	0.33%	0.21%
VARIACION DE PESO	\bar{Y} = 181.15 mg S = 5.67	\bar{Y} = 174.45 mg S = 3.95	\bar{Y} = 178.15 mg S = 6.11	\bar{Y} = 179.5 mg S = 3.74
VALORACION	103.45%	98.95%	100.25%	100.50%
DESINTEGRACION	3.5 min	1 min	1 min	1.5 min

Tabla 7. Evaluación de los lotes piloto elaborados por vía húmeda para núcleos de Bromuro de Butilioscina.

En base a las características físicas que se obtuvieron con la formulación DF 8, se eligió a esta para producir los núcleos de Bromuro de Butilioscina.

Con respecto a la elección del desintegrante y lubricante, no fue necesario proponer matrices experimentales, ya que las concentraciones manejadas inicialmente fueran las adecuadas para la formulación.

V.2.2 Revestimiento con azúcar

Una vez que se obtuvo la formulación adecuada para elaborar ni oleos de Bromuro de Butilioscina, está fue sometida al proceso de grageado con la finalidad de observar su comportamiento durante el mismo.

Para el proceso de revestimiento se utilizó el método clásico ya descrito en la sección de fundamentación del tema (Pag 8). Durante el revestimiento se trabajó con lotes piloto utilizando un bombo de acero inoxidable Stokes con capacidad para - 6 000 grageas.

Los materiales utilizados fueron:

- Azúcar granulada
- Goma arábiga
- Gnetina
- Polivinilpirrolidona
- Talco
- Carbonato de calcio
- Dioxido de titanio
- Cera de carnauba
- Esperma de Ballena
- Agua desmineralizada

El proceso de revestimiento con azócar se muestra en la Fig 3.

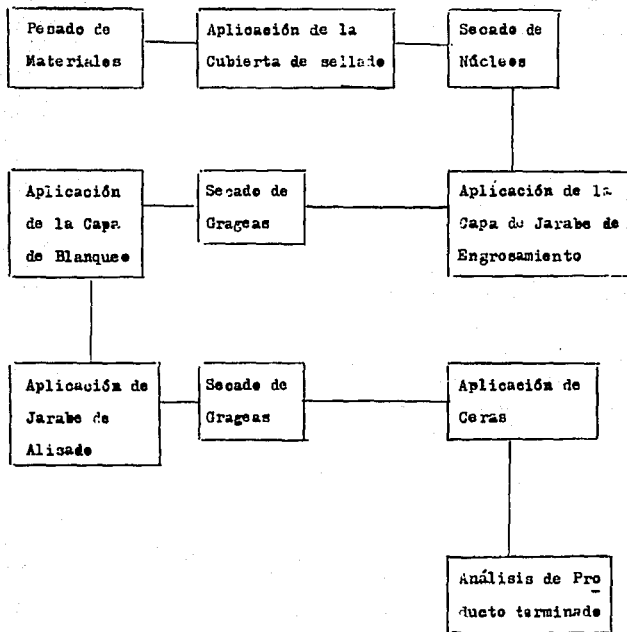


Fig 3. Diagrama del Proceso de revestimiento de lotes piloto de Bromure de Butilioscina.

La descripción del proceso de revestimiento se da a conocer a continuación:

1. Pesar los materiales
2. Colocar los núcleos libres de polvo en el bombo.
3. Aplicar las gemas de sellado, adicionando talco y carbonato de calcio para ayudar al secado.
4. Sacar los núcleos del bombo y secarlos en estufa a 45°C.
5. Aplicar jarabe de engrosamiento en cargas a intervalos de tiempo, secando con flujo de aire tibio.
6. Sacar las grageas del bombo y secarlas en estufa a 45°C.
7. Aplicar el jarabe de alisado a las grageas en cargas a intervalos de tiempo, secando con flujo de aire tibio.
8. Sacar las grageas del bombo y secarlas en estufa a 45°C.
9. Aplicar las ceras y dejar redar las grageas hasta que estas brillen, aplicando flujo de aire frío.
10. Evaluar las grageas como producto terminado.

La evaluación de las grageas como producto terminado se basó en las siguientes especificaciones:

- Variación de peso (15)
- Desintegración (16)
- Identidad cromatográfica (17)
- Substancias relacionadas (17)
- Valoración (17)
- Uniformidad de contenido (17)

RESULTADOS

La tabla 8 muestra la evaluación de 3 lotes de grageas de Bromuro de Butilhioscina como producto terminado.

	Lote DF 9	Lote DF 10	Lote DF 11
VARIACION DE PESO	\bar{Y} - 302.10 mg S= 2.95	\bar{Y} - 299.4 mg S= 3.74	\bar{Y} - 308.30 mg S= 3.55
DESINTEGRACION	5 min	5 min	6 min
VALORACION	100.74%	100.04%	100.56%
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	\bar{Y} - 96.50% S= 1.5	\bar{Y} - 100.56% S= 2.8	\bar{Y} - 94.32% S= 5.67
IDENTIDAD			
CROMATOGRAFICA	Positiva	Positiva	Positiva
SUBSTANCIAS RELACIONADAS	Ausentes	Ausentes	Ausentes

Tabla 8. Evaluación de 3 lotes pilote de grageas de Bromuro de Butilhioscina como producto terminado.

V.3 DESARROLLO ANALITICO

El estudio analítico consistió en la validación del método empleado para valorar el bromuro de butilhiocina, tanto en producto a granel, producto terminado y en muestras de estabilidad acelerada.

Este método involucra una cuantificación espectrofotométrica en el rango ultravioleta a 206 mμ, empleando como disolvente metanol.

El protocolo de validación se basa en el método del placebo - adicionado, el cual cubre los siguientes puntos:

1. Linealidad del sistema
2. Especificidad del método
3. Exactitud del método
4. Linealidad del método
5. Estabilidad de la muestra
6. Precisión del método

V.3.1 Linealidad del sistema

Se preparó una curva de calibración a partir de una solución concentrada de bromuro de butilhiocina, efectuando por triplicado diluciones para obtener el 60%, 80%, 100% y 120%, con respecto al contenido de bromuro de butilhiocina por gramo.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 9 y en la gráfica 1.

$m = 0.2344$

$Sy/x = 0.0104$

$b = 0.0432$

$ICm = (0.2341 \text{ a } 0.2347)$

$r^2 = 0.9991$

$ICb = (0.0128 \text{ a } 0.0736)$

F calculada = 2276.083

Tabla 9. Evaluación estadística de la linealidad del sistema de medición.

V.3.2 Especificidad del método

Se sometió el bromuro de butilioscina a degradación en condiciones alcalinas con NaOH 0.1 N y en condiciones ácidas con HCl 0.1 N, durante 6 horas a 90°C, evaluándose las muestras por medio de cromatografía en capa fina y por espectrofotometría al ultravioleta.

RESULTADOS

En medio alcalino se observaron 3 productos de degradación, los cuales tienen un fr de 0.05, 0.29 y 0.85, respectivamente. Al evaluarse espectrofotométricamente se observó la aparición de un máximo adicional (244 nm) al presentado por el bromuro de butilioscina (206 nm), siendo este indicativo de degradación del activo.

En medio ácido se detectó únicamente 1 producto de degradación el cual presenta un fr de 0.22. Al efectuarse la valoración espectrofotométrica se observó la aparición de un máximo adicional (240 nm) al presentado por el bromuro de butilioscina,

siendo este indicativo de degradación del activo.

V.3.3

Exactitud del método

Se efectuarán 10 determinaciones independientes de recobro al 100% de contenido de bromuro de butilhiocina por gragea, aplicando el método.

RESULTADOS

Los porcentajes de recobro obtenidos se presentan a continuación así como su evaluación estadística.

Determinación	Porcentaje de recobro
1	100.801
2	101.453
3	100.623
4	101.423
5	100.517
6	99.595
7	100.906
8	97.667
9	99.239
10	100.647

\bar{Y} - 100.287	IC- (99.46 a 101.11)
S- 1.1564	t calculada- 0.7851
CV- 1.1531	t tabla- 2.262

Tabla 10. Evaluación estadística de la exactitud del método para determinación de bromuro de butilhiocina.

V.3.4 Linealidad del método

Se efectuarón por triplicado de manera independiente, recobros al 60%, 80%, 100% y 120%, de contenido de bromuro de butilioscina aplicando el método.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 11 y en la grafica 2.

$n = 0.9839$	$Sy/x = 0.3655$
$b = 1.3643$	$ICb = (96169 \text{ a } 1.00629)$
$r^2 = 0.9997$	$ICr = (-0.70951 \text{ a } 3.43817)$
	$F \text{ cal} = 15884.4019$

Tabla 11. Evaluación estadística de la linealidad del método para determinación de bromuro de butilioscina.

V.3.5 Estabilidad de la muestra

Se determinó la estabilidad de la muestra de un recobro al 100% hasta antes de efectuar la lectura de absorbancia por triplicado de manera independiente, sometiendo las muestras a condiciones de obscuridad, refrigeración y radiaciones de luz blanca, con tiempos de muestreo de 6, 9 y 24 horas.

RESULTADOS

Haciendo uso de la prueba estadística "t" de Dunnet (20) se obtuvieron los siguientes resultados.

TIEMPO	LUZ BLANCA	OSCURIDAD	REFRIGERACION
6 Hrs	98.80%	100.80%	99.30%
	98.46%	100.13%	98.29%
	97.63%	101.80%	99.97%
9 Hrs	99.04%	104.06%	99.34%
	99.95%	102.99%	99.65%
	100.56%	103.45%	99.50%
24 Hrs	99.95%	99.51%	99.65%
	99.51%	99.07%	99.51%
	99.51%	99.51%	99.65%

Tabla 12. Porcentaje de recorte obtenidos bajo las condiciones de estudio.

TIEMPO	LUZ BLANCA	OSCURIDAD	REFRIGERACION
6 Hrs	-3.600	1.93	-1.725
9 Hrs	-0.318	7.42	-1.068
24 Hrs	-0.728	-1.35	-0.841

Tabla 13. Evaluación estadística de la estabilidad de la muestra de Bremure de Butilioscimas mediante la "t" de Dunnett.

Como se puede observar, la muestra unicamente es estable hasta 6 horas en oscuridad y en refrigeración 24 horas hasta antes de determinar su absorbancia.

Precisión del método

La reproducibilidad se realizó por dos analistas, haciendo cada uno tres análisis del mismo lote en dos días; la repetibilidad se obtuvo a partir de la información generada en la reproducibilidad.

RESULTADOS

Las tablas 14 y 15 muestran los resultados obtenidos para la reproducibilidad y repetibilidad del método.

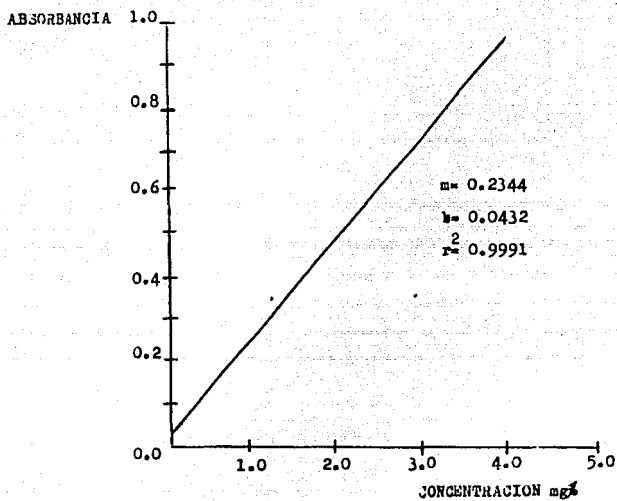
	ANALISTA 1	ANALISTA 2
	100.517%	100.660%
DIA 1	100.623%	100.670%
	99.595%	100.000%
	100.801%	100.810%
DIA 2	100.453%	100.650%
	100.647%	99.760%
	\bar{Y} - 100.432	CV= 0.392
	S= 0.394	

Tabla 14. Reproducibilidad del método para determinación de bromuro de butilhidrocina por espectrofotometría al ultravioleta.

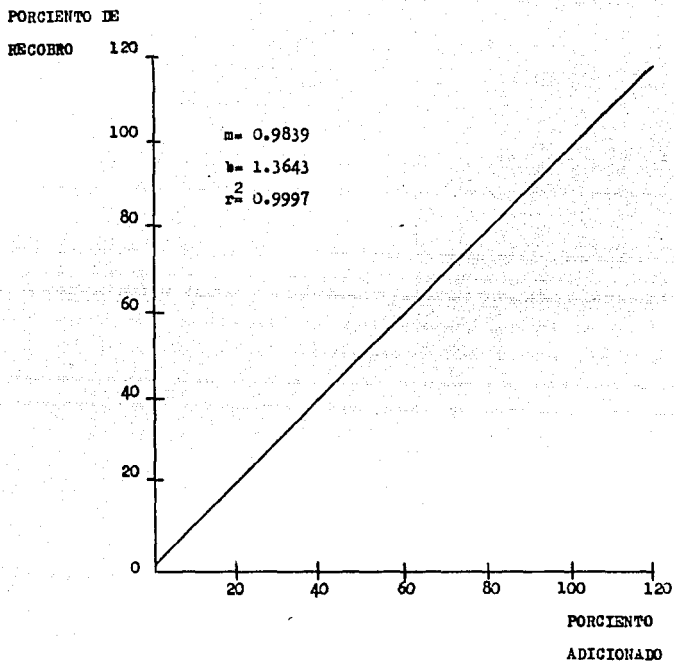
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CALCULADA
ANALISTA	1	6.3×10^{-4}	6.3×10^{-4}	3.0822×10^{-3}
DIA	2	0.2286	0.1143	0.55920
ERROR	8	1.6352	0.2044	

Tabla 15. Analisis de la varianza para la repetibilidad del método.

Repetibilidad del método = ± 0.8861



Grafica 1. Linealidad del sistema de medición. Método espectrofotométrico al ultravioleta a 206 nm.



Grafica 2. Linealidad del método

Método espectrofotométrico al ultravioleta a 206 nm.

V.4

ESTABILIDAD ACCELERADA

En el presente estudio se investigó la influencia de la temperatura, humedad, radiaciones de luz blanca y negra, en las propiedades de 3 lotes de producto terminado, acondicionados en envases de polipropileno, con mecha de algodón absorbente.

La tabla 16. muestra la cédula de estabilidad propuesta para efectuar el estudio de estabilidad acelerada.

TIEMPO DE MUESTREO	CONDICIONES					
	37°C	45°C	37°C HR	TA HR	LUZ BLANCA	LUZ NEGRA
1 MES	(1)(2) (3)(4)	(1)(2) (3)(4)				
2 MESES	(1)(2) (3)(4)	(1)(2) (3)(4)				
3 MESES	(1)(2) (3)(4)	(1)(2) (3)(4)	(1)(2) (3)(4)	(1)(2) (3)(4)	(1)(2) (3)(4)	(1)(2) (3)(4)

Tabla 16. Cédula de estabilidad para 3 lotes de grageas de Bromuro de Butilioscina.

- (1)- Detección de productos de degradación
 - (2)- Valoración
 - (3)- Tiempo de desintegración
 - (4)- Humedad
- HR= Humedad relativa al 80%
- TA= Temperatura ambiente

V.4.1 Detección de productos de degradación

Eliminar la cubierta de 20 grageas y triturar los núcleos en polvo fino y preparar soluciones de 20 mg/ml, tanto de solución patrón como de muestra problema, utilizando como solvente metanol.

Transferir 100 mg de patrón de referencia de bromuro de butilhioscina a un frasco ampula; adicionar 4 ml de metanol y 1 ml de NaOH 0.1 N, sellar la ampolleta y someterla a calentamiento de 80°C durante 2 horas. Esta será la muestra de estándar degradado.

En una placa cromatográfica, aplicar en carriles separados 10 - mol de solución patrón de referencia de bromuro de butilhioscina, 10 mol de patrón degradado.

Desarrollar la placa cromatográfica en un sistema eluyente compuesto por la fase orgánica del sistema, butanol, ácido fórmico y agua (50:25:5); hasta que el frente del eluyente este aproximadamente a 3/4 partes de la altura de la placa. Evaporar el eluyente a temperatura ambiente y revelar bajo luz ultravioleta, - así como en cámara de yodo.

RESULTADOS

En todas las muestras de los 3 lotes se revelarán manchas que corresponden en tamaño, color y fr a la mancha obtenida con el patrón de referencia de bromuro de butilhioscina y no se reveló ninguna otra mancha.

V.4.2 Valeración de muestras de estabilidad acelerada

El método utilizado para valorar las muestras sometidas a esta bilidad acelerada, fué descrito en el punto V.3 Desarrollo aná litico.

RESULTADOS

En la tabla 17. se reporta el promedio de las valoraciones de los 3 lotes corregidos por su valoración inicial, así como su desviación estándar.

TIEMPO DE MUESTREO	CONDICIONES					
	37°C	45°C	37°C HR	TA HR	LUZ BLANCA	LUZ NEGRA
1 MES	100.31 ± 0.48	100.97 ± 1.32				
2 MESES	100.09 ± 0.48	99.45 ± 1.32				
3 MESES	100.27 ± 1.66	99.27 ± 1.72	99.50 ± 1.49	99.66 ± 1.66	99.48 ± 1.85	99.57 ± 1.51

Tabla 17. Promedio de las 3 valoraciones de los lotes sometidos a estabilidad acelerada, los valores estan corregidos por la valoración inicial.

V.4.3 Tiempo de desintegración

Se depositó 1 gragea en cada uno de los tubos del desintegrador y se efectuó la desintegración en agua destilada a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. De terminando el tiempo en que las grageas se han desintegrado completamente.

RESULTADOS

La tabla 18, reporta los resultados del promedio de 2 determinaciones en minutos para 3 meses.

CONDICION	LOTES		
	DET486	DET586	DET686
INICIAL	5.25	5.50	5.00
37°C	4.25	5.00	5.00
45°C	5.16	5.00	5.00
37°C HR	5.00	5.50	5.00
TA HR	5.00	5.50	5.00

Tabla 18. Tiempos de desintegración en minutos de 3 lotes sometidos a estabilidad acelerada durante 3 meses.

Todos los resultados cumplen con la especificación establecida para grageas de bromuro de butilfosfina, la cual es de 30 minutos como máximo.

V.4.4 Humedad

Se empleó el método de Karl Fischer (15), evaluándose en las muestras de 3 meses.

CONDICION	PORCIENTO DE HUMEDAD CON RESPECTO A LA - INICIAL A LOS 3 MESES
37°C	98.21 [±] 1.09 *
45°C	97.17 [±] 1.91 *
TA. HR	99.86 [±] 0.33 *
37°C HR	97.98 [±] 1.78 *

* Disminución altamente significativa, -
con respecto a su valor inicial.

Tabla 18. Porcentaje de humedad con respecto al valor inicial a los 3 meses en estabilidad acelerada.

V.4.3

Estimación de la fecha de caducidad

Para estimar la fecha de caducidad del producto, se utilizó un procedimiento basado en el método de reacciones de referencia (18)(19).

Con el procedimiento se obtienen criterios con respecto a la valoración a 1, 2 y 3 meses para 37°C y 45°C, con base a la fecha de caducidad establecida.

El procedimiento consistió en:

- 1) Fijar una energía de activación
- 2) Fijar un orden de reacción
- 3) Establecer una fecha de caducidad

En base a la energía de activación necesaria para producir la hidrólisis alcalina del producto y así mismo tratando de evitar una sobrestimación de la fecha de caducidad que pudiese ser un riesgo para el consumidor, se establecen los siguientes valores:

$E_a = 16 \text{ Kcal/mol}$

Orden de reacción = Orden cero

Fecha de caducidad = 3.5 años

Utilizando la ecuación de Arrhenius:

$K = A e^{-E_a/RT}$ en donde:

K = Constante de velocidad

A = Factor pre-exponencial

E_a = Energía de activación

R = Constante de los gases

T = Temperatura en grados Kelvin

y empleando los valores establecidos, se dan los siguientes criterios:

37°C 1 Mes:

Si la valoración es mayor de 99.323%, la fecha de caducidad es de por lo menos 3 años y medio.

Si la valoración es menor de 99.323%, la fecha de caducidad es menor a 3 años y medio.

37°C 2 Meses:

Si la valoración es mayor de 98.646%, la fecha de caducidad es de por lo menos 3 años y medio.

Si la valoración es menor de 98.646%, la fecha de caducidad es menor a 3 años y medio.

37°C 3 Meses:

Si la valoración es mayor a 97.969%, la fecha de caducidad es de por lo menos de 3 años y medio.

Si la valoración es menor de 97.969%, la fecha de caducidad es menor a 3 años y medio.

45°C 1 Mes:

Si la valoración es mayor a 98.700%, la fecha de caducidad es de por lo menos 3 años y medio.

Si la valoración es menor a 98.700%, la fecha de caducidad es menor a 3 años y medio.

45°C 2 Meses:

Si la valoración es menor a 97.399%, la fecha de caducidad es de por lo menos 3 años y medio.

Si la valoración es menor a 97.339%, la fecha de caducidad es menor a 3 años y medio.

45°C 3 Meses

Si la valoración es mayor a 96.099%, la fecha de caducidad es de por lo menos 3 años y medio.

Si la valoración es menor a 96.099%, la fecha de caducidad es menor a 3 años y medio.

Por lo anteriormente expuesto se estableció una fecha de caducidad para el producto en envase de polipropileno, de 3 años y medio, confirmandose con ello la estabilidad física del producto.

VI. DISCUSION DE RESULTADOS

VI.1 Preformulación

La estabilidad del principio activo en estado sólido como en solución, se determinó con el fin de conocer las condiciones necesarias para que el activo sufrá degradación y con ello se vea afectada su estabilidad.

El bromuro de butilioscina mostró ser inestable en condiciones ácidas y básicas extremas, ya que el principio activo presentó degradación tanto en HCl 0.1 N (pH= 1) y NaOH 0.1 N (pH= 14). Per el contrario las muestras tratadas con H₂O y H₂O₂, fuerón estables ya que no generarón productos de degradación.

Para efectuar la compatibilidad fármaco-excipiente, se trabajó con las materias primas que comunmente se emplean en la elaboración de núcleos para gragea así como los materiales para revestimiento con azúcar.

El estudio de compatibilidad con excipientes, mostró que el bromuro de butilioscina es compatible con los excipientes utilizados en el estudio, ya que no se detectó incompatibilidad por cromatografía en capa fina e inspección visual.

Con respecto al estudio de reología, se puede observar que únicamente se podrían emplear como diluantes para compresión directa, el talco y lactosa de, ya que el resto de los excipientes ensayados presentarón propiedades de flujo no adecuadas.

Formulación

Núcleos para gragea.

De acuerdo a los estudios de Preformulación efectuados, se procedió a seleccionar los excipientes adecuados así como su concentración, para elaborar los núcleos de bromuro de butilhioscina, este se realizó a base de matrices experimentales.

La elaboración de núcleos por compresión directa fue descartada, ya que las diferentes formulaciones elaboradas por esta vía carecieron de dureza, la cual es uno de los puntos críticos para que el núcleo resista el proceso de grageado.

Al ser la dureza máxima promedio de 3,6 Kg, por compresión directa, se decidió elaborar un granulado por vía húmeda con la finalidad de aumentar la dureza del núcleo.

La formulación por vía húmeda también se trabajó en base a matrices experimentales para elegir la mezcla de diluentes y aglutinante a utilizar. Encontrándose con ello que la formulación del lote BF 8, proporcionó los resultados más adecuados para resistir el proceso de grageado, ya que la dureza promedio fue de 5.0 Kg y la friabilidad de 0.21%.

Revestimiento del núcleo.

Una vez que se obtuvo la formulación adecuada para elaborar núcleos de bromuro de butilhioscina, esta fue sometida al proceso de grageado. Para ello se utilizó el método elástico de revestimiento con azúcar encontrándose que los núcleos re

sistieron al proceso de grageado y que sus características como producto terminado, cumplen con las especificaciones oficiales, así como las establecidas por el experimentador.

VI.3 Desarrollo analítico

Los resultados obtenidos para la validación del método analítico propuesta para cuantificar el bromuro de butilioscina, indican lo siguiente.

- a) El sistema de medición es lineal en el intervalo probado.
- b) El método aunque no es específico, es capaz de indicar la presencia de productos de degradación, ya que al existir - estos, la muestra presenta un máximo adicional (240-244 nm) al presentado por el bromuro de butilioscina (206 nm).
- c) El método es exacto.
- d) El método es lineal en el intervalo probado.
- e) Las muestras son estables una vez preparadas, en refrigeración hasta 24 horas.
- f) El método tiene una precisión adecuada para los fines utilizados.

VI.4 Estabilidad acelerada

Los resultados obtenidos para los 3 lotes sometidos a estabilidad acelerada durante 1, 2 y 3 meses, muestran que el producto bajo las condiciones de prueba no generó productos de degradación.

Con los resultados obtenidos en las valoraciones de todas las muestras, se infiere que no es factible aplicar la ecuación -

de Arrhenius directamente, para lo cual se requiere degradaciones mayores del 30% (21).

Por lo que se procedió a establecer la fecha de caducidad del producto en base al procedimiento de reacciones de referencia (18)(19).

Por este procedimiento se estableció el criterio de asignar una fecha de caducidad teórica, en este caso 3.5 años. También se estableció una energía de activación máxima, en base a la degradación alcalina que puede sufrir el bromuro de butilhioscina. Finalmente se estableció un orden de reacción, el cual fué de cero para disminuir la probabilidad de cometer una sobrestimación en la fecha de caducidad.

Aplicando los criterios mencionados, se estableció como fecha de caducidad para grageas de bromuro de butilhioscina, 3 años y medio.

1. Se lograron obtener grageas de bromuro de butilhioscina química y físicamente estables, como resultado de la aplicación de una metodología adecuada de trabajo.
2. Se validó el método analítico empleado para la cuantificación del principio activo.
3. El producto bajo las condiciones de estabilidad acelerada estudiadas, no genera productos de degradación.
4. Se estableció una fecha de caducidad mínima para el producto de 3 años y medio.

1. Lachman, L., Lieberman, H. The theory and Practice of Industrial Pharmacy. 2da Edition, Lea & Febiger, Philadelphia - 1976. pp. 1-31, 296-319 y 321-387.
2. Urdang G: What's New, 1943, pp 5-14; J Amer Pharm Assoc 34: 135, 1945.
3. White RG: J Amer Pharm Assoc, 11: 345, 1922.
4. Kremers H, Urdang G: History of Pharmacy, Philadelphia, Lippincott, 1940. pp. 20.
5. Wiegand TS: Am J Pharm 74: 33, 1902.
6. Warner WR Jr: Am J Pharm 74: 32, 1902.
7. Wurster DE: (Wisconsin Alumni Research Foundations) US Patent 2, 648, 609 (1953).
8. Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company. Pennsylvania, U.S.A., 17th. Edition, 1985.
9. The Merck Index. Tenth Edition, Merck & Co., Inc., New Jersey, U.S.A. 1983. pp. 219, 220.
10. Martindale The Extra Pharmacopoeia. Twenty eight Edition. The Pharmaceutical Press; London 1982. pp. 302.

11. Clarke E.G.C. Isolation & Identification of Drugs.
The Pharmaceutical Press, London 1971. pp. 377.
12. British Pharmacopoeia 1980. Vol 1.
University Printing House Cambridge, England 1980. pp. 232.
13. Goodman Louis Gilman A. Bases Farmacologicas de la Terapeu-
tica. Nueva Editorial Interamericana; 5a Edición. México -
(1978).
14. Martindale The Extra Pharmacopoeia. Twenty six Edition.
The Pharmaceutical Press; London 1972. pp. 294.
15. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.
4a. Edición, México 1974. pp. 90-98.
16. United States Pharmacopoeia, 21 Rev. Mack Publishing Compa-
ny, Easton Pa. (1984). pp. 1242-1246.
17. Norma del Institute Mexicano del Seguro Social "Bromuro de
Butilhiocina Grageas", México 1984.
18. Pope G.D., "Accelerated Stability Testing for Prediction -
of Drug Product Stability I", Drug Cosmetic and Industry,
november, pp. 60 (1980).
19. Pope G. D., "Accelerated Stability Testing for Prediction
of Drug Product Stability II", Drug Cosmetic and Industry,
december, pp. 48-55 (1980).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

20. Box, G. P., Hunter, N. G., Statistics for Experimenters,
Edition John Wiley & Sons, U.S.A. 1978, pp. 205.

21. Connors, K., Amidon, G. Chemical Stability of Pharmaceuti-
cals. John Wiley & Sons, Inc., U.S.A. 1979, pp. 103-119.