



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**Escuela Nacional de Estudios Profesionales  
" ZARAGOZA "**

**ESTUDIOS DE PREFORMULACION PARA LA ELABORACION  
DE TABLETAS DE DIFENILHIDANTOINA SODICA**

**T E S I S**

Que para obtener el título de:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A :**

**LORENA MARTINEZ SANTIAGO**

**México, D. F.**

**1 9 9 0**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

## INDICE

I. INTRODUCCION	1
II. FUNDAMENTACION DEL TEMA	2
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
IV. OBJETIVOS	12
V. HIPOTESIS	13
VI. MATERIALES	14
VII. METODOS	17
1. Estudio Microscópico	18
2. Características Reológicas	18
a. Tamaño de partícula	18
b. Angulo de Reposo	18
c. Velocidad de flujo	19
d. Densidad	20
1) Densidad aparente	20
2) Densidad real	21
3) Densidad verdadera	21
e. Humedad	22
3. Compresibilidad	22
4. Estabilidad del Sólido	23
5. Confrontación de Excipientes	24
6. Selección de Diluentes (Compresión directa)	25
7. Selección de la Mezcla Diluyente - Aglutinante (Vía Húmeda)	29

8. Selección del Desintegrante y su concentración	31
9. Cromatografía en Capa Fina para Difenilhidantoina sódica	32
10. Friabilidad del Gránulo	32
11. Friabilidad de las Tabletas	33
12. Tiempo de Desintegración	33
13. Dureza de las Tabletas	34
14. Variación de Peso de las Tabletas	34
VIII. RESULTADOS	35
IX. ANALISIS DE LOS RESULTADOS	50
X. CONCLUSIONES	53
XI. ANEXOS	56
Anexo A. Aberturas de Mallas de Referencia	56
Clasificación de los polvos por su tamaño de partícula	57
Anexo B. Cámaras de Humedad	58
Anexo C. Preparación de las Soluciones Humedecientes para la Granulación	59
XII. BIBLIOGRAFIA	60

## I. INTRODUCCION

En la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos, las compañías farmacéuticas examinan un gran número de candidatos potenciales, pero de los cuales solo unos pocos se convierten en candidatos clínicos y un número muy reducido de estos alcanzan a llegar al mercado.

Para lograr este objetivo es necesario que varias disciplinas se coordinen y realicen los estudios correspondientes.

Una vez que se ha aislado o sintetizado una molécula, se realizan estudios farmacológicos, toxicológicos, bioquímicos y clínicos para determinar si esta tiene actividad terapéutica y si es posible de utilizar en humanos. Se toma entonces la determinación de proseguir con los estudios para obtener una forma farmacéutica que pueda ser utilizable, la cual estará en función de las características de la molécula y de su actividad terapéutica. Para ello es necesario iniciar con estudios de preformulación, los cuales se describen como el proceso de desarrollo durante el cual las propiedades físicas y químicas de la molécula farmacéutica en cuestión son consideradas importantes para la formulación de una forma farmacéutica estable, efectiva y segura. Durante éste se evalúan varios componentes inertes que podrían estar presentes en el producto final.

En éste caso para la Difenilhidantoína sódica, fármaco de acción antiepileptica, se realizaron los estudios de preformulación para obtener una forma farmacéutica sólida de administración oral, específicamente tabletas.

## II. FUNDAMENTACION DEL TEMA

La Industria Farmacéutica en México presenta marcada dependencia del exterior en lo que respecta a tecnología, ya que las empresas de capital mayoritario extranjero adquieren directamente la tecnología de su casa matriz, en tanto que las de capital nacional tienen problemas para obtenerla. (1)

De acuerdo a los lineamientos establecidos por el Plan Nacional de Desarrollo 1983 - 1988, la actividad de la Industria Farmacéutica tenía como objetivo contribuir a hacer efectivo el derecho constitucional de protección de la salud; mediante la producción de los medicamentos requeridos según las necesidades de la población y satisfacer con fabricación nacional, un mínimo del 98% del consumo total de los medicamentos. Así mismo fortalecer la independencia económica incrementando la producción nacional de principios activos, excipientes e intermedios, procurando la integración de los recursos del país, para el establecimiento de una sólida estructura apropiada que contribuya a la base de un desarrollo industrial independiente capaz de responder a las necesidades nacionales. (2) En el actual Plan Nacional de Desarrollo que rige de 1989 a 1994 se establece la política de liberación del comercio exterior del país, con el objeto de aumentar la competitividad de la planta productiva.

El desarrollo Industrial Farmoquímico depende estrechamente del desarrollo y de las características de la Industria Farmacéutica.

La Industria Farmoquímica tiene como misión satisfacer con eficacia las necesidades de materia prima de la Industria Farmacéutica. En la medida en que la integración y la coordinación entre ambas sea mejor se logrará una mayor eficiencia en el conjunto dando mayor competitividad a la industria, promo---

viendo exportaciones directas e indirectas para lograr una participación permanente en los mercados del exterior, para lo cual es necesario que todos los productos cumplan con los estándares y especificaciones que se requieren en el ámbito internacional (FDA).<sup>(3,4)</sup> Por ello la producción de farmoquímicos se basa fundamentalmente en la elaboración de principios activos requeridos para satisfacer las necesidades del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud, los cuales son utilizados para:<sup>(5)</sup>

- Prevención de enfermedades.
- Tratamiento de enfermedades que afectan a la mayor parte de la población y las que tienen mayor incidencia.
- Tratamiento de padecimientos específicos, entre los que destacan especialmente la diabetes mellitus, la cirrosis hepática, el cáncer cervicouterino y la epilepsia.

La Epilepsia es una enfermedad crónica de alta incidencia en nuestro país, que afecta tanto a la población adulta como a la infantil. De acuerdo a los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Geografía e Informática el porcentaje de mortalidad a causa de esta enfermedad varía de 0.74 a 2.81% en personas cuyas edades oscilan entre 5 y 34 años.<sup>(6)</sup>

Por su origen esta enfermedad se clasifica en dos tipos.<sup>(7,8,9,10)</sup>

a) Epilepsia esencial o idiopática, en la cual no es posible identificar una causa de la crisis; es la más importante, la que se observa con más frecuencia y en la que pueden existir factores genéticos de predisposición.

b) Epilepsia secundaria o sintomática, la cual se debe a lesiones cerebrales evidentes como tumores, compresión por fractura, lesiones meningoencefálicas, y que requieren generalmente tratamiento quirúrgico.

La Epilepsia se caracteriza por trastornos del Sistema Nervioso Central - que tienen en común la existencia de episodios repentinos y transitorios de fenómenos de origen motor (convulsión), sensitivo, autónomo o psíquico; el ataque epiléptico es iniciado por un foco anormal de descarga eléctrica, originado ya sea en la materia gris o en otra parte del cerebro.

Desde el punto de vista farmacológico y terapéutico la epilepsia se clasifica de la manera siguiente:

I. Epilepsia Parcial o focal. Comprende dos formas:

a) Ataque parcial con sintomatología elemental. Consiste en convulsiones clónicas localizadas en una parte del cuerpo, que luego se propaga y puede llegar a generalizarse, pero no existe pérdida de la conciencia.

b) Ataque parcial con sintomatología compleja. Consiste en accesos caracterizados por trastornos de la conciencia, durante la cual existe un comportamiento automático.

II. Epilepsia Generalizada. Se divide en dos tipos:

a) Pequeño mal o epilepsia menor. Se caracteriza por pérdida transitoria de la conciencia, sacudidas musculares distribuidas irregularmente y pérdida brusca del tono postural.

b) Gran mal o epilepsia mayor. Es la forma más común, el ataque convulsivo es precedido por un aura o aviso como: sonidos, olores, luces; se caracteriza por pérdida de la conciencia, seguida por convulsiones, primero tónicas (rigidez) y luego clónicas (movimientos sincrónicos), para terminar en un estado de agotamiento y sueño.

El único camino eficaz para controlar esta enfermedad, es mediante el empleo de fármacos llamados antiepilépticos.



La terapia ha evolucionado desde los bromuros introducidos en 1857, fenobarbital en 1912 y difenilhidantoína en 1938; como resultado de un gran número de investigaciones en los últimos 40 años se ha podido añadir a la lista de fármacos antiepilépticos los barbituratos, benzodiazepinas, deoxibarbituratos, derivados del ácido dipropilacético, hidantoínas, oxazolindionas y succinimidas. (11,12)

En México dentro de los fármacos de primera elección se encuentran la Difenilhidantoína y su sal sódica.

La Difenilhidantoína se utiliza en el tratamiento de ataques tónico clónicos generalizados (Gran Mal), ya que sus propiedades anticonvulsivantes son altamente selectivas, puesto que no presentan acción sedante ni hipnótica; - también se utiliza aunque con menor frecuencia, por su acción sobre sistema cardiovascular, en el tratamiento de taquicardia atrial y ventricular, principalmente en pacientes que no responden a los agentes antiarrítmicos convencionales; se ha observado que en algunos pacientes puede tener efecto benéfico en el tratamiento de migraña o neurálgia trigeminal. (13, 14, 15)

El fármaco en mención ha sido clasificado por el "Ad Hoc Committee and Drug Product Selection of the Academy of Pharmaceutical Science", como un fármaco de "alto riesgo potencial" con respecto a problemas de biodisponibilidad, ya que presenta baja solubilidad en agua. (16)

La Difenilhidantoína sódica presenta mejores características de solubilidad que la Difenilhidantoína, por lo que se prefiere en la fabricación de -- las diferentes formas farmacéuticas.

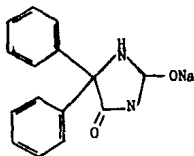
Difenilhidantofna sódica. (17,18,19,20,21)

Nombres Químicos: Sal monosódica de la 5,5-Difenilhidantofna, sal monosódica de la 5,5-Difenil-2,4-imidazolidinediona, Fenitofna natricum, Fenitofna soluble.

Fórmula molecular:  $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$

Peso molecular: 274.3

Fórmula desarrollada:



Descripción: Polvo cristalino blanco, sin olor, ligeramente hogroscópico, el cual por exposición al aire absorbe dióxido de carbono con la liberación de difenilhidantofna.

Solubilidad: Soluble en agua y etanol, prácticamente insoluble en éter y cloroformo.

Las vías de administración de este fármaco son: (13)

a) Vía Oral. Se administra en forma de tabletas, cápsulas y suspensiones, la absorción por esta vía es lenta, pero se efectúa casi totalmente en el tracto gastrointestinal; dentro de estas formas farmacéuticas, las más aceptables son las tabletas, ya que presentan ventajas como: precisión de la dosis, estabilidad de las características físicas por periodos largos de

almacenamiento, estabilidad química de la actividad del fármaco, fácil administración.

b) Vía Intravenosa. Por esta vía solo deben ser administrados pequeños volúmenes en dosis de 150 a 200 mg a una velocidad constante de 50 mg/min., - no son recomendables inyectables de gran volumen, pues puede causar irritación por extravasación, o cristalización del fármaco; la cristalización se presenta como un fenómeno dependiente del pH. (22,23)

c) Vía Intramuscular. Esta vía es utilizada como un recurso alternativo cuando los pacientes no pueden tomar la dosis por vía oral, presenta la desventaja de que en ésta la absorción es lenta y deficiente, por lo que a veces es necesario incrementar la dosis hasta en un 50%, puede causar irritación en el lugar en el que se administre.

Como se ha expresado, para la Difenilhidantoína sódica la forma farmacéutica más aceptada es : tabletas; sin embargo estudios de bioequivalencia realizados en las diferentes marcas comerciales de tabletas que contienen este principio activo, demostraron que son equivalentes químicamente pero cada una de ellas presenta perfiles de disolución diferentes, lo que altera la biodisponibilidad del fármaco, puesto que la liberación de este contenido en una tableta implica un doble proceso de desintegración y disolución. Al retardarse la desintegración, la disolución también se ve disminuida. (24,25)

La velocidad con que se realiza la disolución está influida por factores tecnológicos y factores de formulación. (25,26,27,28,29)

#### A. FACTORES DE FORMULACION

##### 1. Tamaño de partícula del principio activo.

La velocidad de disolución depende del tamaño de partícula. Se ha señalado que cuanto más pequeña es la partícula, más rápida es la disolución, por

lo tanto las partículas pequeñas son mejor absorbidas que las grandes. Sin embargo la velocidad de disolución no se incrementa hasta el infinito cuando es disminuido el tamaño de partícula, ya que se ha observado que al hacerlo, las partículas adsorben aire en la superficie o crean cargas electrostáticas, lo que impide que la disolución sea llevada a cabo.

## 2. Polimorfismo.

Muchos principios activos pueden existir en diferentes formas polimórficas o estados cristalinos, cada uno de los cuales presenta diferentes velocidades de disolución.

## 3. Excipientes.

La elaboración de tabletas requiere, además del principio activo, sustancias que facilitan su producción y, muchas veces su empleo, esta gran variedad de sustancias que es preciso agregar, pueden alterar en muchos casos, las características de liberación del principio activo, estas sustancias son:

### a. Diluentes.

La concentración de estos no tiene marcada influencia en la velocidad de disolución cuando ésta es aumentada de 50 hasta 75%, en cambio es crítico el tipo de diluyente empleado; particularmente para la Difenilhidantofna, el uso de sulfato de calcio reduce la biodisponibilidad muy considerablemente, - en comparación con lo observado con el uso de lactosa. Para fármacos hidrofóbicos, un diluyente hidrofílico incrementa la disolución, en especial si al mismo tiempo el diluyente actúa como desintegrante.

### b. Aglutinantes.

El empleo de agentes aglutinantes obedece a la necesidad de impartir cierta resistencia mecánica a las tabletas, así como reducir el volumen de --

sustancias voluminosas y evitar la presencia de polvos finos, por esto se dice que la adición de aglutinante considerando el tipo y la concentración a utilizar puede afectar la velocidad de disolución, ya que puede proporcionar gránulos duros en los cuales la liberación del principio activo sea lenta.

#### c. Desintegrantes.

La cantidad y la naturaleza del desintegrante incorporado influye a menudo de una manera crítica en la desintegración de las tabletas y por lo tanto la biodisponibilidad se ve también alterada, es importante considerar el modo de adición de éste.

#### d. Lubricantes.

Los lubricantes utilizados en la formulación de tabletas son generalmente insolubles en agua, por ello la concentración es importante, ya que en porcentajes altos impiden la humectación de la partícula y retardan la velocidad de disolución, es importante tomar en cuenta la manera en la que se incorporan.

### B. FACTORES TECNOLOGICOS

La tecnología empleada en la obtención de tabletas y las condiciones de trabajo pueden influir en la velocidad de disolución y liberación del principio activo.

#### 1. Granulometría.

Se ha demostrado que la velocidad de disolución se ve estrechamente relacionada con las dimensiones del gránulo y el tamaño de partícula del principio activo, ya que generalmente las partículas pequeñas presentan mejor disolución, además el gránulo puede ser de diferente dureza y porosidad, según el método utilizado para su elaboración.

## 2. Fuerza de compresión.

Se ha demostrado que la velocidad de disolución inicialmente aumenta en forma paralela con el aumento de la fuerza de compresión, hasta llegar a un máximo y después decrece hasta un nivel constante.

## 3. Almacenamiento.

Uno de los problemas de la liberación del principio activo es por almacenamiento, en el que influye tanto el tiempo como la temperatura, ya que algunos excipientes pueden modificar sus características y las tabletas adquirir dureza o reblandecimiento, lo cual repercute en la velocidad de disolución.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La alta incidencia de Epilepsia en nuestro país, hace necesario el suministro de medicamentos que contengan Difenilhidantofna sódica, dosificada en tabletas, pues su existencia en el mercado nacional es insuficiente, debido a que pocos laboratorios las fabrican.<sup>(30)</sup> Los cuales en su mayoría son de capital extranjero.

Por lo anterior expuesto se considera necesario iniciar un estudio de investigación y desarrollo con la materia prima de fabricación nacional, para la elaboración de tabletas de Difenilhidantofna sódica que corresponda a las características de calidad de una forma farmacéutica estable, efectiva y segura, es decir que cumpla con los estándares y especificaciones que se requieren en el ámbito internacional (FDA) para que el producto sea competitivo tanto en el mercado nacional como internacional.

Por lo anterior expuesto será necesario realizar un diseño de tabletas, durante el cual se pondrá mayor énfasis en la etapa de preformulación.

En la preformulación se seleccionaran los excipientes que estarán presentes en la formulación, por medio de estabilidad acelerada y compatibilidad de éstos con el principio activo.

Para la elección de los excipientes se considerará la obtención de estos en el mercado nacional.

Así mismo se seleccionará en base a los resultados obtenidos en la etapa de preformulación el método de manufactura para la obtención de las tabletas de Difenilhidantofna sódica.

#### IV. OBJETIVOS

1. Realizar los estudios de preformulación para la elaboración de tabletas de Difenilhidantoína sódica.

2. Establecer en base a los estudios de preformulación si es factible elaborar tabletas de Difenilhidantoína sódica por vía húmeda y por compresión directa.

3. Establecer la formulación adecuada para las tabletas de Difenilhidantoína sódica.



## V. HIPOTESIS

Mediante los estudios de preformulación se podrá: seleccionar los excipientes para obtener la formulación adecuada; y establecer el método de manufactura a seguir para la elaboración de tabletas de Difenilhidantoina sódica.

## VI. MATERIALES

### Material de Laboratorio.

Cámaras de cromatografía

Cámara de humedad para estudios de estabilidad

Cromatofolios de 10 cm de longitud con silicagel GF<sub>254</sub>

Charolas de acero inoxidable

Embudo de acero inoxidable de 10 cm<sup>3</sup> de capacidad

Frascos de vidrio natural de 5 ml

Mallas de acero inoxidable No. 12 y 16

Pipetas graduadas de 1, 5, 10 ml

Probeta con tapón esmerilado de 250 ml

Termómetro de -10 a 260°C

Tubos capilares

### Instrumentos de control.

Autoclave Forma Scientific cap. 30 por 60

Agitador mecánico Tyler

Balanza analítica Sauter 123 Feinwaage Typ 414/13

Balanza granataria Ohaus Mod. 700

Desintegrador Kinet Pat. 53874

Durómetro Erweka

Estufas de estabilidad Caisa Mod. 242 TR

Friabilizador Erweka Mod. TA3R

Higrómetro de cabello Brigo

Horno de calor seco Caisa Mod. E 242 T

Lámpara de luz blanca

Lámpara de luz infrarroja para determinar humedad Mettler 200

Microscopio Rossbach

Picnómetro para sólidos

Tamices de acero inoxidable Nos. 100, 150, 200

Equipo de fabricación.

Mezclador planetario Erweka Mod. AR400

Granulador oscilatorio Erweka Mod. AR400

Tableteadora monopunzónica Erweka Mod. EK-0

Reactivos.

Cloroformo R.A.

Metanol R.A.

Etanol R.A.

Hidróxido de amonio R.A.

Sodio nitrito de, R.A.

Calcio cloruro de, R.A.

Sodio carbonato de, R.A.

Principio activo:

Difenilhidantoina sódica Materia prima Sinbiotik, S.A.

Diluentes:

Avicel pH 102 G.F.

Lactosa anhidra G.F.

Starx 1500 G.F.

**Desintegrantes:**

**Ac-di-sol G.F.**

**Poliplasdone XL G.F.**

**Primojel G.F.**

**Aglutinantes:**

**Carboximetilcelulosa viscosidad media G.F.**

**Polivinilpirrolidona G.F.**

**Almidón pregelatinizado G.F.**

**Lubricantes:**

**Aerosil 2000 G.F.**

**Acido esteárico G.F.**

**Esterarato de magnesio G.F.**

**Talco G.F.**

## VII. METODOS

1. ESTUDIO MICROSCOPICO
2. CARACTERISTICAS REOLOGICAS
  - A. TAMAÑO DE PARTICULA
  - B. ANGULO DE REPOSO
  - C. VELOCIDAD DE FLUJO
  - D. DENSIDAD
    - a. DENSIDAD APARENTE
    - b. DENSIDAD REAL
    - c. DENSIDAD VERDADERA
  - E. HUMEDAD
3. COMPRESIBILIDAD
4. ESTABILIDAD DEL SOLIDO
5. CONFRONTACION DE EXCIPIENTES
6. SELECCION DE DILUENTES (METODO DE FABRICACION POR COMPRESION DIRECTA)
7. SELECCION DE LA MEZCLA DILUENTE - AGLUTINANTE (METODO DE FABRICACION VIA HUMEDA)
8. SELECCION DEL DESINTEGRANTE Y SU CONCENTRACION (METODO DE FABRICACION VIA HUMEDA).

Los estudios de preformulación para la elaboración de tabletas de Difenilhidantofna sódica consistieron en las actividades siguientes:

#### 1. CARACTERIZACIÓN MORFOLOGICA POR MICROSCOPIA

##### Procedimiento:

Colocar la Difenilhidantofna sódica en un portaobjetos y observar al microscopio para determinar sus características morfológicas.

#### 2. CARACTERISTICAS REOLOGICAS

##### A. DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA<sup>(31)</sup>

La distribución del tamaño de partícula de la Difenilhidantofna sódica se determinó por el método de tamizado, utilizando un agitador mecánico rotap, en el cual se colocaron tamices 100, 150 y 200.

##### Procedimiento:

Colocar 25 g del polvo en el tamiz superior y ajustar el aparato. Agitar durante 30 min.

##### Evaluación:

Para determinar la distribución del tamaño de partícula, pesar la cantidad de polvo retenida en cada tamiz y verificar las tablas I y II del anexo A.

##### B. ANGULO DE REPOSO<sup>(32,33)</sup>

El ángulo de reposo fue determinado utilizando un embudo de acero inoxidable con capacidad de 10 cm<sup>3</sup> y cuyo orificio de salida se encontraba cerrado con un tapón de hule. El embudo fué colocado a 10 cm de distancia de una superficie horizontal.

**Procedimiento:**

Colocar la muestra en el embudo hasta enrasar, retirar el tapón y permitir que la muestra fluya libremente.

**Evaluación:**

Realizar la evaluación de los resultados mediante la fórmula:

$$\tan \phi = \frac{h}{r}$$

en donde:

h= altura del cono formado

r= radio de la base del cono formado

$\phi$ = ángulo de reposo

**C. VELOCIDAD DE FLUJO<sup>(32,34)</sup>**

La velocidad de flujo se determinó en un tubo de vidrio de 37 cm - de altura y 2.1 cm de diámetro interno, cuya parte inferior se encontraba ob- turada con un tapón de hule y cerca un cronómetro con el cual se midió el - tiempo que tardó la muestra en fluir.

**Procedimiento:**

Llenar hasta la mitad del tubo con la muestra, retirar el tapón de hule y permitir que la muestra fluya libremente; determinar el tiempo que - tarda la muestra en fluir y pesar la cantidad que se utilizó en la determina- ción.

**Evaluación:**

Calcular la velocidad de flujo por medio de la relación siguiente:

$$v = \frac{m}{t}$$

en donde:

v = cantidad en gramos de la muestra que pasó a través de un orificio por cada unidad de tiempo.

m = cantidad de muestra en gramos que se utilizó para la determinación.

t = tiempo que tardó en fluir la muestra completamente.

#### D. DENSIDAD<sup>(35,36)</sup>

La densidad de la Difenilhidantoina sódica fue determinada en las siguientes formas:

##### a. Densidad Aparente.

Se utilizó una probeta de vidrio de 250 ml de capacidad, con tapón esmerilado.

Procedimiento:

Colocar en la probeta 50 g del polvo y medir el volumen que ocupa.

Evaluación:

Calcular la densidad aparente mediante la relación:

$$d = \frac{m}{V}$$

en donde:

d = densidad del polvo expresada en gramos por mililitro.

m = cantidad de muestra en gramos utilizada para la determinación.

V = volumen total ocupado por la muestra expresado en mililitros.



### b. Densidad Real.

Para determinar la densidad real se empleó una probeta de vidrio de 250 ml con tapón esmerilado.

Procedimiento:

Colocar 50 g de Difenhinstofna sódica en la probeta y tapar, - dejar caer la probeta verticalmente sobre una superficie lisa (fieltro), des de una altura de aproximadamente 2 cm., las veces que sean necesarias hasta que el volumen ocupado por el polvo no experimente cambios (aproximadamente 300 veces).

Medir el volumen final que ocupa el polvo.

Evaluación:

Calcular la densidad real mediante el empleo de la relación siguien

te:

$$d = \frac{m}{V}$$

### c. Densidad Verdadera.

La densidad verdadera se determinó utilizando un picnómetro para polvos.

Procedimiento:

- Pesar con exactitud el picnómetro vacío (limpio y seco).
- Llenar el picnómetro con cloroformo y pesar (a 25°C).
- Escurrir y dejar secar el picnómetro.
- Colocar en el picnómetro aproximadamente 5 g de la muestra y pe--  
sar.
- Adicionar el cloroformo hasta enrasar el picnómetro y determinar el peso.

### b. Densidad Real.

Para determinar la densidad real se empleó una probeta de vidrio de 250 ml con tapón esmerilado.

#### Procedimiento:

Colocar 50 g de Difenilhinatofina sódica en la probeta y tapar, - dejar caer la probeta verticalmente sobre una superficie lisa (fieltro), desde una altura de aproximadamente 2 cm., las veces que sean necesarias hasta que el volumen ocupado por el polvo no experimente cambios (aproximadamente 300 veces).

Medir el volumen final que ocupa el polvo.

#### Evaluación:

Calcular la densidad real mediante el empleo de la relación siguiente:

$$d = \frac{m}{V}$$

### c. Densidad Verdadera.

La densidad verdadera se determinó utilizando un picnómetro para polvos.

#### Procedimiento:

- Pesar con exactitud el picnómetro vacío (limpio y seco).
- Llenar el picnómetro con cloroformo y pesar (a 25°C).
- Escurrir y dejar secar el picnómetro.
- Colocar en el picnómetro aproximadamente 5 g de la muestra y pesar.
- Adicionar el cloroformo hasta enrasar el picnómetro y determinar el peso.

#### Evaluación:

La densidad verdadera se calcula mediante la relación siguiente:

$$d_v = \frac{m}{V_c - V_{cs}}$$

en donde:  $d_v$  = densidad verdadera expresada en gramos por mililitros.

$m$  = peso de la muestra utilizada, expresada en gramos.

$V_c - V_{cs}$  = volumen de la muestra.

Volumen de la muestra =  $\frac{\text{Peso del cloroformo desplazado.}}{\text{Densidad del cloroformo a } 25^{\circ}\text{C}}$

#### E. HUMEDAD

La humedad del principio activo fue determinada por medio de secado por lámpara de luz infrarroja.

##### Procedimiento.

Colocar la muestra en las charolas de aluminio y enrasar, colocar en el aparato; seleccionar las escalas 1 y 2 que equivalen a aproximadamente 75 y 85°C de temperatura respectivamente, por un periodo de 5 y 10 min. para cada escala.

##### Evaluación:

Determinar la pérdida de peso que experimenten las muestras para cada escala y tiempo.

#### 3. COMPRESIBILIDAD

Para realizar las pruebas de compresibilidad se utilizó la tableteadora monopunzónica accionada en forma manual.

**Procedimiento:**

Comprimir el principio activo utilizando diferentes fuerzas de compresión.

**Evaluación:**

Determinar si el principio activo comprime o no y observar su apariencia.

**4. ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO(27,28,36,37,38)**

Para estudiar la estabilidad del principio activo se colocó en condiciones de humedad relativa, luz y temperatura, utilizando para ello cámaras de humedad controlada y estufas de estabilidad, durante un periodo de 30 días.

**Procedimiento:**

Pesar 1 g de principio activo en frascos de vidrio transparente, sin tapa, de capacidad 5 ml; introducirlos en las cámaras de humedad controlada (anexo B), colocarlas en las estufas de estabilidad y mantener las condiciones señaladas en la tabla No. 1

Condición		Temperatura		
		25°C	37°C	60°C
Luz blanca		X	NR	NR
Humedad relativa	32%	X	X	X
	66%	X	X	X
	87%	X	X	X

Tabla No. 1 Condiciones de luz, humedad relativa y temperatura a las que se sometió el principio activo para las pruebas de estabilidad.

X= si se realizó; NR= no se realizó

Evaluación:

La estabilidad del principio activo será evaluada empleando el método de cromatografía en capa fina. (pag. 32)

5. CONFRONTACION DE EXCIPIENTES<sup>(27,28,36,37,38)</sup>

Se realizaron estudios de compatibilidad del principio activo frente a los excipientes bajo condiciones aceleradas de humedad relativa y temperatura durante un periodo de 45 días en estufas de estabilidad; así también se sometió a condiciones drásticas en autoclave.

Procedimiento:

Pesar 2 g de una mezcla de principio activo - excipientes<sup>a</sup> en los frascos de vidrio transparente, sin tapa, de capacidad 5 ml, e introducirlos en las cámaras de humedad (anexo B) y colocarlos en las estufas de estabilidad. Mantener las condiciones de humedad relativa y temperatura establecidas en la tabla No. 2

Temperatura	Humedad Relativa		
	32%	66%	87%
25°C	X	X	X
45°C	X	X	X
60°C	X	X	X

Tabla No. 2 Condiciones de humedad relativa y temperatura de las mezclas de principio activo excipientes en los estudios de compatibilidad.

<sup>a</sup> Mezclas principio activo - excipientes 1:1

<sup>a</sup>MEZCLAS PRINCIPIO ACTIVO - EXCIPIENTES 1:1

Mezcla	Principio activo	Excipientes
1	Difenilhidantoína sódica	Avicel pH 102
2	Difenilhidantoína sódica	Lactosa anhidra
3	Difenilhidantoína sódica	Starx 1500
4	Difenilhidantoína sódica	Polivinilpirrolidona seca
5	Difenilhidantoína sódica	Polivinilpirrolidona húmeda
6	Difenilhidantoína sódica	Almidón pregelatinizado seco
7	Difenilhidantoína sódica	Almidón pregelatinizado húmedo
8	Difenilhidantoína sódica	Carboximetilcelulosa viscosidad media seca
9	Difenilhidantoína sódica	Carboximetilcelulosa viscosidad media húmeda
10	Difenilhidantoína sódica	Primojel
11	Difenilhidantoína sódica	Ac-di-sol
12	Difenilhidantoína sódica	Poliplasdone XL
13	Difenilhidantoína sódica	Lauril sulfato de sodio
14	Difenilhidantoína sódica	Estearato de magnesio
15	Difenilhidantoína sódica	Acido esteárico
16	Difenilhidantoína sódica	Talco
17	Difenilhidantoína sódica	Aerosil 200
18	Difenilhidantoína sódica	Avicel pH 102, almidón pregelatiniza- do, carboximetilcelulosa viscosidad - media, primojel, lauril sulfato de so

Mezcla	Principio activo	Excipientes
19	Difenilhidantofna sódica	<p>dio, estearato de magnesio, talco.</p> <p>Lactosa anhidra, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa viscosidad media, primojel, poliplasdone XL, ácido est<u>éa</u>rico, aerosil200.</p>

Tiempos de muestreo: inicial, 15, 30 y 45 días.

Pesar 2 g de una mezcla de principio activo - excipientes<sup>a</sup> en los -  
frascos de vidrio transparente de capacidad 5 ml, taparlos y someterlos a -  
condiciones de autoclave como se especifica en la tabla No. 3

Condición	Tiempo	
	20 min	45 min
Temp. 121°C Presión 15 lb	X	X

Tabla No. 3 Condiciones de temperatura y presión de las mezclas de principio activo - excipientes en los estudios de compatibilidad en autoclave.

#### Evaluación:

La estabilidad del principio activo se evaluará por medio de la observación de los cambios en su apariencia y por el método de cromatografía en capa fina. (pag. 32)

#### 6. SELECCION DE LOS DILUENTES (COMPRESION DIRECTA)<sup>(39)</sup>

De acuerdo a los resultados obtenidos en los estudios realizados de 1 a 5, se seleccionó el método de fabricación de tabletas por compresión directa. El estudio se realizó utilizando el diseño y análisis para 3 componentes como se establece en la figura No. 1



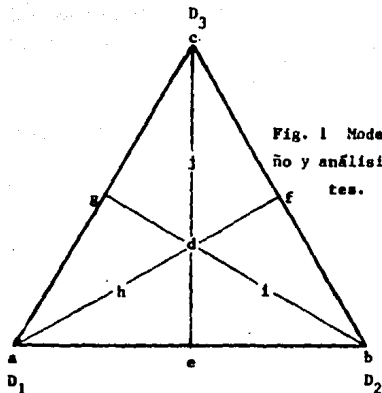


Fig. 1 Modelo para el diseño y análisis de 3 componentes.

**Procedimiento:**

- Preparar las mezclas de 3 diluentes de acuerdo a la tabla No. 4
- Elaborar una segunda mezcla con el principio activo y cada una de las mezclas de diluentes obtenidas en el paso anterior (en una relación 2:3)
- Lubricar el punzón y la matriz con una solución de ácido esteárico al 5% en etanol<sup>(49)</sup>
- Realizar la compresión de la segunda mezcla obtenida, en la tableteadora monopunzónica accionada en forma manual.

**Evaluación:**

Determinar si la mezcla se comprime o no, en caso de obtener un comprimido evaluar la apariencia de éste y su dureza, utilizando el durómetro Erweka.

Mezcla	Diluyente		
	D <sub>1</sub> : Avical pH 102	D <sub>2</sub> : Lactosa anhidra	D <sub>3</sub> : Starx 1500
a	1	0	0
b	0	1	0
c	0	0	1
d	1/3	1/3	1/3
e	1/2	1/2	0
f	0	1/2	1/2
g	1/2	0	1/2
h	2/3	1/6	1/6
i	1/6	2/3	1/6
j	1/6	1/6	2/3

Tabla No. 4 Mezclas de 3 diluyentes empleados en el método de compresión directa.

#### 7. SELECCION DE LA MEZCLA DILUENTE - AGLUTINANTE (VIA HUMEDA)

Se seleccionó el método de fabricación de tabletas por vía húmeda, y tomando en cuenta los resultados obtenidos en la confrontación de excipientes se realizó la granulación del principio activo con avical pH 102 como diluyente y los aglutinantes a diferentes concentraciones. De los resultados de éstas se utilizaron las concentraciones seleccionadas para granular la mezcla en la que se empleó lactosa como diluyente.

#### Procedimiento:

Mezclar el principio activo con el diluyente en el mezclador planetario durante 15 min. a 30 r.p.m.. Adicionar una solución de polivinilpirro

lídona o una dispersión de carboximetilcelulosa según corresponda (anexo C), hasta humectar.

Pasar por el granulador oscilatorio a través de una malla No. 12, secar - el granulado obtenido en una estufa de calor seco a 60°C durante 2 horas para obtener una humedad final de aproximadamente 4%.

Pasar el granulado seco en el granulador oscilatorio a través de una malla No. 16(38).

NOTA: La mezcla diluyente - aglutinante se llevó a cabo considerando la tabla No. 5

**Evaluación:**

Se evaluará la friabilidad de los gránulos.

Aglutinante	Concentración	Diluyente Avicel pH 102
PVP	4%	X
	7.5 %	X
	11.0 %	X
CMC	3.0 %	X
	4.0%	X

Tabla No. 5 Mezclas de diluyente - aglutinante que se utilizaron para la selección del granulado para la fabricación de tabletas por vía húmeda.  
X= si se realizó

## 8. SELECCION DEL DESINTEGRANTE Y SU CONCENTRACION (VIA HUMEDA)

Para la selección del desintegrante y su concentración se realizaron - estudios utilizando el granulado seco seleccionado en 7, empleando 2 desinte- grantes a 3 concentraciones diferentes.

### Procedimiento:

Mesclar el granulado seco obtenido en 7 con el lubricante durante - 5 min. a 15 r.p.m.; dividir el granulado en 6 partes iguales y mezclar con el desintegrante a la concentración apropiada, de acuerdo a la tabla No. 6

Comprimir la mezcla de polvos en la tableteadora monopunzonica.

Concentración	Desintegrante	
	Primojel	Ac-di-sol
1X	X	X
2X	X	X
4X	X	X

Tabla No. 6 Desintegrantes y las concentraciones em- pleadas para su selección en la fabricación de table- tas por vía húmeda.

X= si se realizó

### Evaluación:

A las tabletas obtenidas se les evaluará: variación de peso, dureza, friabilidad y desintegración. (pag 33 -34)

9. CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA PARA DIFENILHIDANTOINA SODICA<sup>(40,41,42,43)</sup>

Placa. Cromatofolios de 10 cm de longitud, cubiertos con silicagel -  
GF<sub>254</sub> de 0.2 mm de espesor, activadas a 120°C inmediatamente antes de su  
uso.

Sistema de elución. Mezcla de cloroformo: metanol: hidróxido de amonio  
(5:1:1) recientemente preparada.

Cámara de cromatografía. Conteniendo 50 ml del sistema de elución.

Sustancia de referencia secundaria. Difenilhidantoína sódica materia -  
prima Sinbiotik, S.A. secada a 105°C durante 4 h.

Procedimiento:

Disolver la muestra en etanol, aplicarla sobre la placa 1.0 cm --  
arriba de su base, colocar ésta en la cámara de cromatografía y permitir que  
el frente del disolvente llegue 9.5 cm arriba de su base; retirar la placa -  
de la cámara y dejar secar.

Evaluación:

Colocar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm y compararla con -  
la sustancia de referencia preparada de manera similar. No debe observarse -  
diferencia entre estas dos y el Rf. no deberá variar de 0.49

10. FRIABILIDAD DEL GRANULO<sup>(44)</sup>

Utilizar para la prueba el friabilizador Erweka.

Remover el polvo por tamizado cuidadosamente a través de un tamiz No.-  
18; transferir 5.00 g del granulado al friabilizador; accionar el aparato a  
20 r.p.m. durante 5 min.; remover el polvo por tamizado a través del tamiz  
No. 18 y pesar el granulado remanente en el tamiz con 0.01 g de exactitud.

La pérdida de peso no deberá exceder 1.00 g.

#### 11. FRIABILIDAD DE LAS TABLETAS<sup>(45)</sup>

Utilizar para la prueba el friabilizador Erveks.

Limpia las tabletas cuidadosamente con un lienzo seco, para eliminar el polvo; pesar con exactitud 20 tabletas y colocarlas en el friabilizador; accionar el aparato a 20 r.p.m. durante 5 min., limpiar nuevamente las tabletas para remover el polvo y pesar con exactitud.

La diferencia en el peso indica la friabilidad.

#### 12. TIEMPO DE DESINTEGRACION<sup>(46)</sup>

Es el tiempo necesario para que la desintegración de una forma farmacéutica sólida sea llevada a cabo, en un líquido de inmersión controlado.

Instrumento. Utilizar el desintegrador, el cual está constituido por una canasta con seis tubos y un baño con termostato, para mantener la temperatura del fluido a  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ .

Utilizar para la prueba seis tabletas.

Procedimiento:

Colocar una tableta en cada uno de los tubos; operar el aparato, utilizando como líquido de inmersión agua a  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ .

Evaluación:

El tiempo en el que se desintegren todas las tabletas no deberá ser mayor de 15 min.

### 13. DUREZA DE LAS TABLETAS<sup>(45)</sup>

Es la resistencia que poseen las tabletas a romperse al aplicar una fuerza diametral sobre ella; este parámetro indica la resistencia que presentan las tabletas a romperse durante el empaque, almacenamiento y transporte.

**Instrumento:** Utilizar para la prueba un durómetro.

**Procedimiento:**

Colocar la tableta en el durómetro y aplicar la fuerza diametralmente.

**Evaluación:**

La dureza de la tableta no deberá ser menor de 3 Kg.

### 14. VARIACION DE PESO DE LAS TABLETAS<sup>(47)</sup>

Para tabletas no recubiertas la tolerancia en la variación de peso se da en la tabla A.

**Procedimiento:**

Pesar individualmente 20 tabletas y calcular el peso promedio.

**Evaluación:**

El peso de no más de 2 tabletas difiere del peso promedio por más del porcentaje especificado en la tabla y las tabletas que rebasaron este límite, no difieren por más del doble del porcentaje.

Peso promedio de las tabletas	Porcentaje de diferencia
130 mg o menos	10
de 130 a 324 mg	7.5
más de 324 mg	5.0

Tabla A. Tolerancia en la variación de peso de las tabletas.

## VIII. RESULTADOS



**1. CARACTERIZACION MORFOLOGICA  
POR MICROSCOPIA**

Polvo blanco, constituido en su totalidad por partículas esféricas.

## 2. CARACTERISTICAS REOLOGICAS

CARACTERISTICAS REOLOGICAS	DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA		Tamaño de partícula menor de 74 micras, con distribución uniforme, ya que el 98% pasó malla 200, por lo que se considera polvo muy fino.	
	ANGULO DE REPOSO		26.83°	
	VELOCIDAD DE FLUJO		11.41 g/seg	
	DENSIDAD	APARENTE	0.625 g/ml	
		REAL	0.714 g/ml	
		VERDADERA	1.436 g/ml	
	HUMEDAD		5 min	10 min
		75°	0.117%	0.385%
		85°	0.308%	0.936%

Tabla I Resultado de las características reológicas de la Difenilhidantoína sódica.

El resultado es el promedio de 3 determinaciones.

### 3. COMPRESIBILIDAD

	Comprime	Características
COMPRESIBILIDAD	Si	Comprimido con 6 Kg de dureza.

Tabla II Resultado de las pruebas de compresión de la Difenilhidantoina sódica.

#### 4. ESTABILIDAD DEL SOLIDO

Condición		Temperatura		
		25°C	37°C	60°C
Luz blanca	F	-	NR	NR
	Q	-	NR	NR
Humedad relativa	32%	F	-	-
		Q	-	-
	66%	F	*	*
		Q	-	-
	87%	F	*	*
		Q	-	-

Tabla III Resultados de la estabilidad de la Difenilhidantoina sódica al ser sometida a condiciones de luz, humedades relativas y temperatura.

F: Cambios físicos: \* captación de humedad; - no hay cambios

Q: Degradación química: - no hay degradación.

NR: No se realizó.

## **5. CONFRONTACION DE EXCIPIENTES**

Mezcla		32% HR			66% HR			87% HR		
		15	30	45	15	30	45	15	30	45
1	F	-	-	-	-	-	-	-	-	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	F	-	-	-	-	-	-	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	F	-	-	-	*	*	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	F	-	-	-	-	-	-	-	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	F	-	-	-	-	-	-	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla IV Resultado de la compatibilidad principio activo - excipientes en condiciones aceleradas de humedad relativa a 25°C.

F: Cambios físicos: \* captación de humedad; - no hay cambio  
Q: Degradación química: - no hay degradación.

Mezcla		32% HR			66% HR			87% HR		
		15	30	45	15	30	45	15	30	45
1	F	-	-	-	-	-	-	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	F	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	F	-	-	-	-	-	-	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	F	-	-	-	-	-	-	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	F	-	-	-	*	*	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	F	-	-	-	-	-	-	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	F	-	-	-	-	-	-	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla V Resultado de la compatibilidad principio activo - excipientes en condiciones aceleradas de humedad relativa a 40°C.

F: Cambios físicos: \* captación de humedad; + cambios en la coloración;

- no hay cambios

Q: Degradación química: - no hay degradación.

Mezcla		32% HR			66% HR			87% HR		
		15	30	45	15	30	45	15	30	45
1	F	-	-	-	-	-	-	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	F	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	F	-	-	-	-	-	*	**	**	**
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	F	-	-	-	-	-	-	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	F	-	-	-	-	-	*	*	**	**
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	F	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	F	-	-	-	*	*	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	F	-	-	-	-	-	-	-	-	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	F	-	-	-	-	-	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	F	-	-	-	-	*	*	*	*	*
	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla VI Resultado de la compatibilidad principio activo - excipientes en condiciones aceleradas de humedad relativa a 60°C.

F: Cambios físicos: + cambios en la coloración; \* captación de humedad; - no hay cambios

Q: Degradación química: - no hay degradación.



Mezcla		Tiempo	
		20 min	45 min
1	F	+	+
	Q	-	-
2	F	+	+
	Q	-	-
3	F	-	+
	Q	-	-
4	F	-	-
	Q	-	-
5	F	-	-
	Q	-	-
6	F	-	+
	Q	-	-
7	F	-	+
	Q	-	-
8	F	-	-
	Q	-	-
9	F	-	-
	Q	-	-
10	F	-	-
	Q	-	-
11	F	-	-
	Q	-	-
12	F	-	-
	Q	-	-
13	F	-	-
	Q	-	-
14	F	-	-
	Q	-	-
15	F	-	-
	Q	-	-
16	F	-	-
	Q	-	-
17	F	-	-
	Q	-	-
18	F	-	+
	Q	-	-
19	F	+	+
	Q	-	-

Tabla VII Resultado de la compatibilidad principio activo - excipientes a temperatura de 121°C y presión 15 lb en autoclave a 20 y 45 min.  
 F: Cambios físicos: + cambios en la coloración; - no hay cambios.  
 Q: Degradación química: - no hay degradación.

Mezcla p.a. más mezcla de excipientes	Comprime	Dureza	Observaciones
a	Sí	5 Kg	Se observó ligero desprendimiento de polvo
b	No	-	-
c	Sí	1 Kg	El comprimido se rompe con facilidad
d	Sí	5 Kg	Comprimido bien formado
e	Sí	3 Kg	Ligero desprendimiento de polvos
f	Sí	3 Kg	El comprimido se lamina
g	Sí	2 Kg	El comprimido se rompe
h	Sí	4 Kg	Comprimido bien formado
i	Sí	6 Kg	Comprimido bien formado
j	Sí	4 Kg	Comprimido bien formado

Tabla VIII Resultado de la compresión directa de Difenhidantofina sódica - con la mezcla de 3 diluentes.

Mezcla p.a. más mezcla de excipientes	Comprime	Dureza	Observaciones
a	Sí	5 Kg	Se observó ligero desprendimiento de polvo
b	No	-	-
c	Sí	1 Kg	El comprimido se rompe con facilidad
d	Sí	5 Kg	Comprimido bien formado
e	Sí	3 Kg	Ligero desprendimiento de polvos
f	Sí	3 Kg	El comprimido se lamina
g	Sí	2 Kg	El comprimido se rompe
h	Sí	4 Kg	Comprimido bien formado
i	Sí	6 Kg	Comprimido bien formado
j	Sí	4 Kg	Comprimido bien formado

Tabla VIII Resultado de la compresión directa de Difenhidantofina sódica - con la mezcla de 3 diluentes.

7. SELECCION DE LA MEZCLA DILUENTE -- AGLUTINANTE (COMPRESION VIA HUMEDA)

Diluyente	Aglutinante	Formación de gránulo	Características	
Avicel pH 102	PVP	4.0 %	No	-
		7.5 %	Sí	Gránulo frágil
		11.0 %	Sí	Gránulo de consistencia -- aceptable
	CMC	3.0 %	Sí	Gránulo frágil
		4.0 %	Sí	Gránulo de consistencia -- aceptable

Tabla IX Resultado de la selección de la concentración de aglutinante, para el método de fabricación por vía húmeda.

Las concentraciones seleccionadas fueron:

Polivinilpirrolidona 11%

Carboximetilcelulosa 4%

Friabilidad del gránulo

Polivinilpirrolidona 0.25 g

Carboximetilcelulosa 0.20 g

## 8. SELECCION DEL DESINTEGRANTE Y SU CONCENTRACION (VIA HUMEDA)

En los estudios realizados de preformulación para la selección del método de fabricación por vía húmeda, se estableció el diluyente y el aglutinante como se señaló en la tabla IX.

Posteriormente se realizó la selección del desintegrante y su concentración.

A las tabletas obtenidas se les evaluó las características físicas de variación de peso, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración, como se indica en las tablas siguientes:

Característica	Desintegrante					
	Primojel			Ac-di-sol		
	1%	2%	4%	1%	2%	4%
DUREZA	4.3 Kg	4.9 Kg	4.2 Kg	3.5 Kg	4.3 Kg	4.2 Kg

Tabla X Resultado de la dureza de las tabletas de Difetilhidantoina sódica.

El resultado es el promedio de 20 determinaciones.

Caracterís tica	Desintegrante					
	Primojel			Ac-di-sol		
	1%	2%	4%	1%	2%	4%
VARIACION DE PESO	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla XI Resultado de la variación de peso de las tabletas de Difenilhidantoína sódica.

El estudio se llevó a cabo con 20 tabletas.

Caracterís tica	Desintegrante					
	Primojel			Ac-di-sol		
	1%	2%	4%	1%	2%	4%
FRIABILIDAD	0.80%	0.75%	0.75%	0.80%	0.75%	0.75%

Tabla XII Resultado de la friabilidad de las tabletas de Difenilhidantoína sódica.

El estudio se llevó a cabo con 20 tabletas.

Característica	Desintegrante					
	Primojel			Ac-di-sol		
	1%	2%	4%	1%	2%	4%
TIEMPO DE DESINTEGRACION	15 min	15 min	15 min	más de 20 min	más de 20 min	más de 20 min

Tabla XIII Resultado del tiempo de desintegración de las tabletas de Difenhidantoína sódica.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## IX. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

De los resultados obtenidos durante los estudios de preformulación para la elaboración de tabletas de Difenilhidantoína sódica, se observó que el principio activo se clasifica como un polvo muy fino por su tamaño de partícula, con una distribución uniforme. La forma esférica de ésta ayuda a imitarle características de flujo, que se encuentran en el límite reporta la literatura, pero son considerados como aceptables.

Por la evaluación de las densidades podría considerarse que el principio activo se podía comprimir, ya que presentó alta porosidad cuando su humedad fue de aproximadamente 1 %.

Durante los estudios de estabilidad del sólido se determinó que la difenilhidantoína sódica presenta estabilidad química frente a los factores ambientales tales como: luz blanca y humedades relativas a diferentes temperaturas; sin embargo se observó que adquiere humedad del medio ambiente cuando la humedad relativa de éste es mayor a 32%.

En la confrontación de excipientes se observó que el principio activo presenta estabilidad química frente a todos los excipientes estudiados a humedades relativas de 32, 66 y 87 % a temperaturas de 25, 40 y 60°C durante 45 días en que se realizó el estudio.

En relación a los estudios de apariencia de la mezcla solo se observaron cambios físicos con:



Lactosa. El color de la mezcla cambia a café a los 45 días de exposición a humedades relativas de 66 % a temperatura de 40°C y a partir de 15 días de exposición a humedades relativas de 32 % a temperaturas de 60°C.

Starx 1500. Sufre cambios en su coloración después de 15 días de exposición a humedades relativas de 87 % a temperatura de 60°C.

Almidón pregelatinizado. La mezcla sufre cambios en su coloración después de 30 días de exposición a 87% de humedad relativa a 60°C de temperatura.

En general las mezclas adquieren humedad cuando las humedades relativas son de 66% o más.

De los resultados obtenidos de las características del principio activo y de la confrontación de excipientes se estudiaron los métodos de fabricación de tabletas por vía húmeda y compresión directa.

En el método por compresión directa los resultados indican que la mezcla de 3 componentes seleccionada para obtener tabletas de Difenilhidantoína sódica es la que está constituida por: avicel pH 102, lactosa anhidra y Starx 1500 en proporciones 1/3: 1/3: 1/3; sin embargo las mezclas de estos 3 componentes también son aceptables cuando se encuentran en proporciones: 2/3: 1/6: 1/6; 1/6: 2/3: 1/6; 1/6: 1/6: 2/3.

Es importante señalar que durante la fabricación son críticas las condiciones ambientales de humedad relativa, ya que humedades mayores de 45% ocasionan problemas en la formación de la tableta, pues adquiere rápidamente humedad del ambiente, dando como resultado que ésta se pegue al punzón y la matriz.

Para el método de fabricación de tabletas por vía húmeda, se seleccionó - en primer lugar la mezcla diluyente - aglutinante y la concentración de aglutinante a utilizar, mediante pruebas experimentales.

El granulado seleccionado fue el que se obtuvo con avicel pH 102 como diluyente y carboximetilcelulosa al 11% como aglutinante, ya que el gránulo presentó mayor resistencia a la abrasión.

Finalmente se llevó a cabo la selección del desintegrante y su concentración, ya que para formas farmacéuticas sólidas es crítico el tiempo de desintegración; se utilizó para el estudio primojel y ac-di-sol a concentraciones 1, 2 y 4% evaluando los resultados por medio de la variación de peso, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración de las tabletas.

Se seleccionó el primojel a concentración de 2%, con el cual se obtuvo - tiempo de desintegración de 15 min en tanto que con ~~el ac-di-sol~~ los tiempos son mayores a 20 min.

## X. CONCLUSIONES

Se seleccionaron los excipientes para la formulación de tabletas de Difenilhidantoína sódica, éstos presentaron características de estabilidad física y química con el principio activo.

Se estableció el método de manufactura para obtener las tabletas de Difenilhidantoína sódica, proponiéndose dos formulaciones, de las cuales una es para el método de compresión directa y la segunda es para vía húmeda.

El método de fabricación por compresión directa puede llevarse a cabo siempre y cuando las condiciones ambientales estén controladas a una humedad relativa máxima de 45%.

Por el método de fabricación por vía húmeda se obtienen tabletas con características físicas aceptables, así como tiempos de desintegración apropiados. También se ve afectado por las condiciones ambientales de humedad relativa.

Se sugiere continuar con los estudios de formulación, realizando lotes con las formulaciones propuestas, con el fin de estudiar el proceso de manufactura y realizar las pruebas de estabilidad a las tabletas.

FORMULACION PROPUESTA  
METODO DE FABRICACION POR COMPRESION DIRECTA

Difenilhidantofina sódica	100.00 mg	40.00%
Avicel pH 102	48.00 mg	19.20%
Lactosa anhidra	48.00 mg	19.20%
Starx 1500	48.00 mg	19.20%
Primojel	5.00 mg	2.00%
Estearato de magnesio	<u>1.25 mg</u>	<u>0.50%</u>
	250.25 mg	100.10%

**FORMULACION PROPUESTA**  
**METODO DE FABRICACION POR VIA HUMEDA**

Difenilhidantofna sódica	100.00 mg	40.00%
Avicel pH 102	133.75 mg	53.50%
Carboximetilcelulosa viscosidad media	10.00 mg	4.00%
Prisojel	5.00 mg	2.00%
Estearato de magnesio	1.25 mg	0.50%
	<hr/> 250.00 mg	<hr/> 100.00%

XI. A N E X O S

ANEXO A. TABLAS DE REFERENCIA

Letra guía	No. de Malla	Abertura (mm)
	2	9.520
	4	4.760
A	8	2.380
A'	10	2.000
B	20	0.840
B'	30	0.590
C	40	0.420
C'	50	0.297
D	60	0.250
D'	70	0.210
E	80	0.177
E'	100	0.149
F	120	0.125
G	200	0.074

Tabla I. Aberturas de mallas de referencia<sup>(31)</sup>

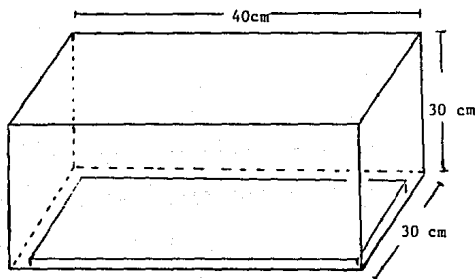
Clasificación del Polvo	Polvos vegetales y Animales				Polvos químicos			
	Partículas que pasan a travéz de:				Partículas que pasan a travéz de:			
	Malla	%	Malla	%	Malla	%	Malla	%
muy grueso	A	100	D	20				
grueso	B	100	D	40	B	100	C	60
semi grueso	C	100	E	40	C	100	D	60
fino	D	100	E'	40	E	100		
muy fino	E	100			F	100		

Tabla II. Clasificación de los polvos por su tamaño de partícula<sup>(31)</sup>

## ANEXO B. CAMARAS DE HUMEDAD

Se utilizaron cajas de vidrio transparente de 40 cm de longitud, 30 cm de ancho y 30 cm de altura, con una rejilla de alambre en la base para colocar las muestras.

En las cajas fueron colocadas las soluciones para obtener las humedades controladas, posteriormente se introdujeron las muestras y las cajas fueron selladas con silicón.



Para obtener las humedades se utilizaron soluciones saturadas con distintas sales. (44)

Humedad de 32%. Solución saturada de cloruro de calcio hexahidratado.

Humedad de 66%. Solución saturada de nitrito de sodio.

Humedad de 87%. Solución saturada de carbonato de sodio decahidratado.



ANEXO C. PREPARACION DE LAS SOLUCIONES HUMECTANTES PARA LA GRANULACION  
(para lotes de 500 g de polvo)

SOLUCION DE POLIVINILPIRROLIDONA

Disolver con agitación constante 55 g de polivinilpirrolidona en 200 ml de etanol.

DISPERSION DE CARBOXIMETILCELULOSA

Humectar 20 g de carboximetilcelulosa viscosidad media en 300 ml de agua (poco a poco) y colocarlo en baño maría a 40°C hasta que la dispersión sea homogénea.

## XII. BIBLIOGRAFIA

1. De María y C.N.: "La Industria Farmacéutica en México"; Comercio Exterior; 27/8/; 888 - 912 (1977).
2. "Desarrollo Integral de la Industria Farmacéutica"; El Mercado de Valores; 11; 261 - 268 (1984).
3. "Plan Nacional de Desarrollo, 1989 - 1994"; El Mercado de Valores; 12; 3 - 13 (1989).
4. "Programa Integral de Desarrollo de la Industria Farmoquímica"; El Mercado de Valores; 20; 17 - 26 (1989).
5. Wionczek, M.S.; "Investigación y Desarrollo de Productos Farmacéuticos en México"; Comercio Exterior; 34; 520 - 525 (1984).
6. "Información Estadística Sector Salud y Seguridad Social"; Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática; 4 50 (1989).
7. Diario Oficial; 22 de Septiembre; 91 - 94 (1988).
8. Litter M.; Farmacología Experimental y Clínica; Drogas Anticonvulsivantes; El Ateneo, 6a. Ed.; Argentina 1980.
9. Rall T.W., Schleifer L.; "Drogas Efectivas para el Tratamiento de la Epilepsia" en Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; 7a. Edición, Ed. Médica Panamericana; México 1989.
10. Swinyard E.A.; "Antiepilepticos"; Remington's Pharmaceutical Sciences; -- Ed. Mack Publishing Company; USA 1980.
11. Swinyard E.A. "Antiepilepticos"; Remington's Pharmaceutical Sciences; Ed. Mack Publishing Company; USA 1980.

12. Unna K.R; "Drugs in Epilepsy and Hyperkinetic States" en Pharmacology in Medicine; Ed. Mc. Graw Hill Book Company Inc. London 1958.
13. Martindale The Extra Pharmacopoeia; 1235 - 1245 (1982).
14. The Pharmaceutical Codex; 697 - 700 (1979).
15. American Hospital Formulary Service; 1020 - 1032 (1987).
16. Garzón S.M.L., González O.P; "Estudios de Velocidad de Disolución en Medicamentos comerciales de Difenilhidantoína sódica"; Rev. Mex. Ciencias - Farm.; 17 /4/ 4 - 7 (1987).
17. The Merck Index; Tenth Edition; Merck & Co. INC. USA 1983.
18. USP XXI 1988.
19. FNEUM 1988.
20. British Pharmacopoeia; II; 346 - 347 (1980).
21. The International Pharmacopoeia; II; 216 - 219 (1981).
22. "Phenytoin in IV Fluids" en Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, XII; 120 - 121 (Febrero 1978).
23. "Phenytoin in IV Fluids" en Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, XII; 300 - 301 (Mayo 1978).
24. Abundis C.O.; Maestría; "Estudios piloto de Bioequivalencia"; UNAM, México, D.F., 1984.
25. "Biodisponibilidad de los Medicamentos: principios y problemas"; Organización Mundial de la Salud, serie de Informes Técnicos; No. 536; 1 - 19; - Ginebra 1974.
26. Chasseaud L.F., Taylor T.; "Bioavailability of Drugs From Formulations -- After Oral Administration" Annual Review of Pharmacology; 14; 35 -46 (1979).

27. Shami E.G., Dudzinski J.R., Lantz R.J.; "Preformulation"; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy; USA, Ed. Lea & Febiger Philadelphia, 1976.
28. Ravin J.L.; "Preformulation"; Remington's Pharmaceutical Science; Ed Mack Publishing Company, USA 1980.
29. Problem Solver and Reference Manual Presented to the Pharmaceutical Industry; FMC Corporation; Food and Pharmaceutical Division.
30. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, PLM; 33a. Ed; México 1987.
31. FNEUM, 289 - 290 (1988).
32. García S.F.; "Implementación de Instrumentos y Metodología para la Determinación de Angulo de Reposo y Velocidad de Flujo en Polvos de Uso Farmacéutico"; Informe de Servicio Social; ENEP ZARAGOZA UNAM; (Sep. 1986).
33. Parrot E.L.; "Solids, Characteristics of Particles"; Experimental Pharmaceutical technology; USA, Burgess Publishing Company (1971).
34. Amidos G.E.; "Powder Flow Testing in Preformulation and Formulation Development"; Pharmaceutical Manufacturing; 2/7/; 21 - 31 (julio 1985).
35. Vazquez G.O., Segovia E.; "Propiedades Reológicas de Algunos Materiales - Cristalinos de Uso Farmacéutico"; Rev. Mex. de Ciencias Farm.; 7/1 -2/; - 9 - 26 (1976).
36. Lieberman H., Lachman L.; Pharmaceutical Dosage Forms Tablets; USA, Marcel Dekken (1982).
37. Banker D.G.; Optimizacion de Formulaciones Farmacéuticas; Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C., 1977.
38. Bentley's TEXTBOOK of Pharmaceutics; Drug Stability; Ed. by E.A. Rawlins Msc Phd 8a. Ed. London (1977).

39. Billardon P., Ozil P.; "Metodología para la Formulación de Tabletas", - Drug Dev. Ind. Pharm.; 13/14/; 2477- 2493 (1987).
40. Wad N., Rosenmund H.; "Rapid quantitative method for the simultaneous determination of carbamacepine, carbamacepine-10,11-epoxide, diphenylhidantoin, mephetoïn, phenobarbital and primidone in serum by thin-layer chromatography"; J. of Chrom.; 146; 167 - 168 (1978).
41. Masoud A.N.; "Systematic Identification of Drugs of Abuse II: TLC". Journal Pharmaceutical Sciences; 65/11/; 1585 - 1589; (Noviembre 1976).
42. Philip J., Holcomb I.J., Fusari S.A.; "Phenytoïn"; Analytical Profiles of Drug Substances; 13; Ed. Klaus Florey, Academic Press. INC; USA (1984).
43. Clarke E.G.C.; "Phenytoïn Sodium"; Extrapharmacopoeia Isolation Identification of Drugs; The Pharmaceutical Press, London (1974).
44. Farmacopea Helvética 1970.
45. Colombo B.M.; Control of Physical Properties in Pharmaceuticals Forms; - Italia (1976).
46. USP XXII 1990.
47. USP XVII 1965; 926 - 927.
48. Valdés M.M.; "Estabilidad de Medicamentos"; Revista de la Asociación Farmacéutica Mexicana; 1/4/; 19 - 30 (julio 1969).
49. HPE Laboratory Methods; Handbook of Pharmaceutical Excipients; American - Pharmaceutical Association; The Pharmaceutical Society of Great Britain.