

Zeje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

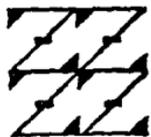
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

DESARROLLO DE UNA FORMULACION
PARA TABLETAS DE VITAMINA C

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ENRIQUETA BUCIO CARRILLO

U N A M
POR
ZARAGOZA



LO HUBIERO
EJE
DE NUESTRA SOCIEDAD

MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTINEZ

VOCAL Q.F.B. IDALIA LETICIA FLORES GOMEZ

SECRETARIO Q.F.B. CONSUELO ARAGON BAUTISTA

SUPLENTE Q.F.B. ROSA ESTELA LAZO JIMENEZ

SUPLENTE Q.F.B. ESPERANZA JIMENEZ CASTAÑEDA

*EL TRABAJO SE REALIZO EN LOS LABORATORIOS
GASTROENTEROLOGICOS S.A. de C.V.*

ASESOR DEL TEMA

Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTINEZ

ASESOR TECNICO

Q.F.B. JAIME HERNANDEZ MENDIOLA

SUSTENTANTE

ENRIQUETA BUCIO CARRILLO

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

ANTONIO BUCIO SAMANO
CIPRIANA CARRILLO ABAD

LO MAS SAGRADO QUE TENGO

Por haberme dado la vida, apoyo, estímulo, confianza y comprensión; gracias a esto he logrado una de mis más grandes metas, mi carrera profesional; la mejor herencia que he recibido de ellos.

con admiración y respeto

ENRIQUETA

A MIS HERMANOS:

MA EUGENIA, ROSA, MA DE JESUS, NABOR, ESTHELA, EMILIO, MA. ANTONIA
INES Y ANTONIO.

Por la dicha tan grande de tenerlos a todos juntos, agradezco su comprensión y apoyo moral que me han brindado en los buenos y malos momentos que hemos vivido juntos. Gracias hermanos sigamos adelante.

EN ESPECIAL A MI HERMANO NABOR:

Por su Inteligencia y grandeza como persona agradezco el apoyo económico y moral que me dió a lo largo de mis estudios.

gracias hemano por darle la ayuda a quien lo necesita.

A MI HERMANO EMILIO:

Quiero darle otro agradecimiento por haber participado en la parte escrita de este trabajo.

A MIS ABUELOS:

JESUS † Y JUANA †

JOSE Y AURORA

Por el respeto que les debo.

A MI ESPOSO:

Por su ayuda y comprensión.

A MIS AMIGOS:

Por su amistad.

A LA PROFESORA MA. DE LOURDES CERVANTES :

Por el interés mostrado para la finalización del trabajo.

AL Q.F.B. JAIME HERNANDEZ MENDIOLA:

Por haber dirigido la parte experimental.

A TODO EL JURADO:

Por su colaboración.

A LOS LABORATORIOS GASTROENTEROLOGICOS:

Por darme la oportunidad de haber realizado el proyecto

INDICE

	Pag.
<i>Introducción</i>	3
CAPITULO I	
1. <i>Fundamentación del tema</i>	6
1.1. <i>Preformulación</i>	7
1.1.1. <i>Algunos de los parámetros importantes en este estudio</i>	8
1.1.2. <i>Coefficiente de partición y pKa</i>	8
1.1.3. <i>Propiedades del estado sólido</i>	11
1.1.4. <i>Reología de polvos</i>	11
1.1.5. <i>Propiedades químicas</i>	14
1.1.6. <i>Interacción fármaco-excipiente</i>	14
1.2. <i>Formulación</i>	15
1.2.1. <i>Criterios que deben tomarse en cuenta en la selección de excipientes para la formulación</i>	16
1.3. <i>Tabletas</i>	16
1.3.1. <i>Objetivos y operaciones</i>	17
1.3.2. <i>Componentes de las tabletas</i>	17
1.3.3. <i>Etapas de operaciones en el proceso de tabletas</i> ..	28
1.3.4. <i>Normas y ensayos de calidad de las tabletas</i>	29
1.4. <i>Estabilidad</i>	33
1.4.1. <i>Estabilidad del fármaco</i>	34
1.4.2. <i>Requisitos mínimos para las pruebas de estabilidad</i>	37
1.5. <i>Propiedades y vías degradativas del principio activo</i>	38
1.5.1. <i>Propiedades</i>	38
1.5.2. <i>Vías degradativas</i>	39

1.6.	Incompatibilidad, formas farmacéuticas, acción farmacológica, efectos tóxicos, metabolismo y farmacocinética.....	39
1.6.1.	Incompatibilidad.....	39
1.6.2.	Formas farmacéuticas.....	39
1.6.3.	Acción farmacológica.....	39
1.6.4.	Efectos tóxicos.....	40
1.6.5.	Metabolismo y farmacocinética.....	40
 CAPITULO II		
2.	<i>Planteamiento del problema e hipótesis.....</i>	42
 CAPITULO III		
3.	<i>Objetivos.....</i>	44
 CAPITULO IV		
4.	<i>Material y método.....</i>	46
 CAPITULO V		
5.	<i>Resultados.....</i>	60
 CAPITULO VI		
6.	<i>Discusión de resultados.....</i>	74
 CAPITULO VII		
7.	<i>Conclusiones y Propuestas.....</i>	78
8.	<i>Bibliografía.....</i>	81

INTRODUCCION

INTRODUCCION

En nuestro país la industria farmacéutica se ha desarrollado gracias a la necesidad que se tiene de nuevos productos para dar solución a problemas de salud, en ella se realiza una gran diversidad de medicamentos, así como también se siguen desarrollando otros para sustituir algunos, para enriquecer el Cuadro Básico de Medicamentos o para tener mayor versatilidad de un producto, como es el caso de la vitamina C que ya se encuentra en el mercado pero se requiere de aumentar su efectividad mejorando su estabilidad, frente a las diferentes condiciones de estabilidad. Todo esto favorece un avance en la salud que es de suma importancia para todo individuo.

Dado que un principio activo no puede ser administrado en forma directa por sus propiedades físicas, químicas, organolépticas y tamaño de dosis, al químico farmacéutico biólogo se le ha encomendado la tarea de desarrollar formas farmacéuticas que sean química y físicamente estables y además biodisponibles para que el principio activo lleve acabo el efecto terapéutico deseado.

La vitamina C se encuentra en cantidades importantes en todas las frutas y legumbres. Los alimentos de origen animal, con excepción de la leche, no son fuentes importantes de vitamina C. El ácido ascórbico es estable sólo en solución ácida y en ausencia de aire; es destruido por el calentamiento en contacto con el oxígeno. Las frutas mantienen su contenido de vitamina C por la cascara que las protege de la presencia de luz y oxígeno. Las legumbres lo pierden durante el almacenamiento. Las legumbres congeladas y enlatadas varían en su contenido de ácido ascórbico, pero usualmente contienen cantidades útiles.

Debido a la inestabilidad de la vitamina C es necesario dosificarla en una forma farmacéutica, dado que una de sus aplicaciones importantes son la cicatrización de las heridas, esta relacionado con la formación de colágeno.

Una deficiencia de ácido ascórbico provoca el escorbuto; esto da como resultado un defecto en la síntesis de colágeno y a su vez se presenta una falla en el proceso de cicatrización de las heridas, en defectos en la formación de los dientes y en la ruptura de capilares.

Las etapas efectuadas para desarrollar la formulación de las tabletas de ácido ascórbico recubierto (con etilcelulosa), se muestran en el diagrama No. 1.

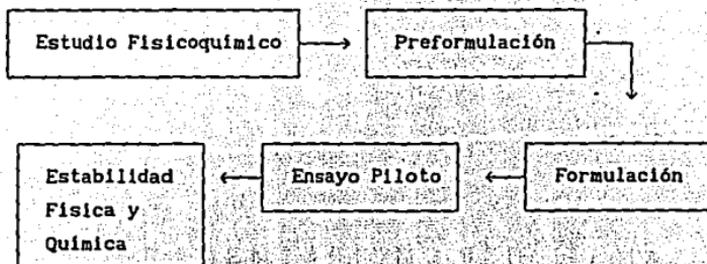


Diagrama No. 1 Etapas realizadas en la formulación de tabletas de vitamina C (ácido ascórbico recubierto con etilcelulosa).

CAPITULO I

FUNDAMENTACION DEL TEMA

1. FUNDAMENTACION DEL TEMA

1.1. PREFORMULACION.^{7,11}

Preformulación se puede definir como el proceso de caracterización de un principio activo a través de la determinación de sus propiedades fisicoquímicas consideradas importantes en la formulación, de una forma farmacéutica estable y efectiva. Proporciona información suficiente para diseñar o desarrollar la forma farmacéutica.

En esta evaluación también se consideran las posibles interacciones con diversos excipientes destinados a usarse en la forma posológica final. Los datos obtenidos de esta evaluación se integran con los datos obtenidos de los estudios farmacológicos y bioquímicos preliminares y proveen al farmacéutico una información que le permite elegir la forma posológica óptima que contenga los componentes inertes deseables para usarse en el desarrollo.

Es muy importante el método para determinar la estabilidad. Dado que se requiere de un tiempo considerable para realizarlo, se recurre a métodos cromatográficos sencillos en capa fina para saber si la molécula se está degradando. En la forma farmacéutica de tabletas, se iniciará con una formulación en la que se considerará la dosis de fármaco y el tamaño final (forma y peso de la tableta). Así mismo se tomará en cuenta sitio de acción y efecto terapéutico de las tabletas, las posibles incompatibilidades entre los componentes y los caracteres reológicos de los mismos. Un análisis en las características reológicas de los polvos que integran las tabletas ayudarán a resolver la vía a seguir en la compactación (húmeda y seca).

Con todos los datos cuidadosamente analizados de la preformulación, se hará una formulación que, por pruebas sucesivas de perfeccionamiento, se dará la definitiva.

1.1.1. ALGUNOS DE LOS PARAMETROS IMPORTANTES EN ESTE ESTUDIO.¹¹

- a. Disolución
- b. Formas polimórficas
- c. Tamaño y aspecto del cristal
- d. Interacciones principio activo-excipientes
- e. pH, Punto de fusión, Solubilidad y Dureza
- f. Desintegración

1.1.2. COEFICIENTE DE PARTICION Y pK_a .^{16,17}

Otras características importantes del fármaco, son su coeficiente de partición y su pK_a , para saber en que sitio del tracto gastrointestinal se absorberá el fármaco y que tan rápida será su absorción. La capacidad de los fármacos para cruzar las membranas por difusión lipídica depende de su coeficiente de partición, entre la fase acuosa y la fase lipídica de la membrana, experimentalmente se utiliza un disolvente orgánico y el agua. En general, cuanto más alto es el coeficiente de partición, mayor es la afinidad por las membranas lipídicas y así mismo la rapidez con que pasa el fármaco a través de la membrana. Es importante conocer el pK_a (constante de disociación de un ácido) del fármaco, ya que las moléculas del fármaco que van a absorberse son las no ionizadas y así conociendo el pK_a se sabrá en que parte del tracto gastrointestinal se va a absorber mejor el fármaco, por lo que se puede seleccionar de esta manera la forma farmacéutica más adecuada, para el fármaco.

Estos parámetros pueden tener efecto en la biodisponibilidad y estabilidad física y química del principio activo y los excipientes designados para usarse en el desarrollo de la formulación.

21

POLIMORFISMO

Muchos fármacos pueden existir en más de una forma cristalina, propiedad denominada polimorfismo. Las moléculas del fármaco exhiben diferentes conformaciones retículo-espaciales en el cristal de un polimorfo a otro. Aunque el fármaco es químicamente indiferenciable, las formas polimórficas difieren significativamente respecto a propiedades, tales como densidad, punto de fusión, solubilidad y velocidad de disolución. A cualquier temperatura y presión solamente una forma cristalina del fármaco será estable. Los polimorfos restantes que existan bajo estas condiciones se vertirán en la forma estable. Cuando la conversión es relativamente lenta se dice que el polimorfo es más bien metaestable que inestable. Si la velocidad de conversión es suficientemente lenta como para ser despreciable la vida prevista para un fármaco, pueden aprovecharse las ventajas de algunas propiedades biofarmacéuticas de las formas metaestables de dicho fármaco.

La forma metaestable da lugar ordinariamente a un aumento en la velocidad de disolución. La relación que se observa frecuentemente entre la velocidad de disolución y la de absorción, sugiere que la eficacia terapéutica de ciertos fármacos puede variar apreciablemente dependiendo de la forma polimórfica en que es administrada.

Además de las formas polimórficas en la que un compuesto puede existir un fármaco también puede presentarse en forma cristalina o amorfa.

BIODISPONIBILIDAD

La biodisponibilidad es la característica de un medicamento, dando una idea de como el principio activo es puesto a disposición de un organismo, pero sin prejuzgar de la forma en que este organismo va a disponer de él, ni de la forma en que el principio activo va a actuar sobre este mismo organismo.

La biodisponibilidad, característica de un medicamento pero no de la relación enfermo-medicamento, se convierte de esta manera en una garantía farmacéutica, al igual que la valoración y pureza del principio activo y puede ser objeto de un control de calidad.

La definición de la biodisponibilidad implica que en la apreciación del proceso de entrada del fármaco estén reflejados sus cambios de concentración en sangre.

Las dificultades asociadas con la administración adecuada de los fármacos por la vía oral ha provocado interrogantes de importancia acerca de la *biodisponibilidad*. En el caso de que dos preparados contengan la misma cantidad de cierto fármaco liberarán ambas la misma cantidad, a la misma velocidad para absorción a la circulación. Hay dos procedimientos de prueba importantes: Primero la velocidad de desintegración de una tableta se puede medir "in vitro" en un medio que simule el contenido gástrico intestinal. A este respecto se ha encontrado una variación considerable, se debe a las diferencias en el tamaño de las partículas, los aglutinados, la compresión de la tableta. Segundo, una vez que ocurre la desintegración, se puede determinar la velocidad de disolución del fármaco en el medio acuoso. De nuevo se ha observado variación, debido probablemente al tamaño de la partícula y a la presencia de sustancias capaces de evitar el humedecimiento eficiente de las partículas. Es claro que las pruebas de disolución son más importantes que las pruebas de desintegración aunque después de la disolución las sustancias capaces de formar

complejos con las moléculas del fármaco pueden interferir con su peso eficiente a través de la pared intestinal. De aquí que la prueba más satisfactoria sea la determinación de los niveles plasmáticos o sanguíneos, esto es, la biodisponibilidad del fármaco.

1.1.3. PROPIEDADES DEL ESTADO SOLIDO⁷

Las observaciones macroscópicas en general son:

- Apariencia
- Color y olor
- La densidad aparente y verdadera así como las propiedades de flujo son importantes en la etapa de formulación.
- Sabor es un factor importante porque podría ser determinante para la forma farmacéutica en que se puede dosificar un principio activo.

1.1.4. REOLOGIA DE POLVOS¹⁶

Es de suma importancia conocer las características reológicas de los polvos en formas farmacéuticas sólidas en la etapa de preformulación porque esto también sirve como criterio de elección de excipientes debido a que dependiendo de su comportamiento reológico de éstos y del fármaco se van a poder prevenir problemas durante la fabricación.

A. ANGULO DE REPOSO¹⁶

Se mide para observar la facilidad de flujo, así como la cohesividad del polvo. La manera de determinar este ángulo es vaciando polvo a través de un embudo, el cual al caer formará un cono de polvo. Para obtener el ángulo de reposo se utilizará la ecuación 1.

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r} \quad \text{ec. 1}$$

donde h es la altura del cono y r es el radio del mismo. Si se obtienen ángulos menores de 30° los polvos tendrán un flujo libre y para valores mayores o iguales a 40° los polvos fluirán poco. A menor tamaño de partícula o partículas irregulares aumenta el ángulo de reposo.

16

B. VELOCIDAD DE FLUJO

Otra manera de observar el flujo de los polvos es haciendo medidas directas en un embudo de vidrio con un orificio y midiendo el tiempo en que fluye el polvo a través del embudo (diámetro del embudo 8 cm. y diámetro de salida 1 cm.), colocándolo a una altura de 10 cm., con 10 gramos de muestra se obtiene la velocidad de flujo mediante la ecuación 2, dada en gramo por minuto.

$$V = \text{g de muestra} / \text{tiempo} \quad \text{ec. 2}$$

El flujo de un polvo está determinado por el tamaño de la partícula así como de su forma y el porcentaje de humedad del polvo.

C. DENSIDAD

Se debe determinar la densidad del fármaco así como de los excipientes, ya que permite conocer el volumen que ocupan los polvos por gramo y en el momento de formular se elegirán excipientes con la misma densidad para evitar problemas de segregación tanto en el mezclado de polvos como en la tolva de la tableteadora. La densidad

aparente se define como la masa de polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo. Calculándose mediante la ecuación 3.

$$\rho = \text{masa} / \text{volumen} \quad \text{ec. 3}$$

Esta depende del tamaño de partícula y de su tendencia a adherirse una partícula con otra y de su forma.

El volumen verdadero del sólido es la densidad verdadera dividida por la masa.

16

D. TAMAÑO DE PARTICULA

Es de gran importancia determinar el tamaño de partícula ya que éste afecta el flujo de polvos, como también la homogeneidad de las mezclas y sobre todo la biodisponibilidad del fármaco. Los métodos para determinar el tamaño de partícula son: el método de medida directa, en el cual se utiliza un microscopio que contenga un ocular graduado con una escala micrométrica y el método del tamizado, el cual comprende la selección y acomodo de una serie de mallas de alambre:

# Malla	10	16	20	40	60	80	100	120
Abertura (micrómetros)	2000	1130	840	420	250	177	150	125

Tabla No. 1 Relación de # malla y abertura en micrómetros

Las observaciones microscópicas son:

- Detectar impurezas.
- Tamaño de partícula

Del tamaño de partícula depende el grado de disolución, velocidad de absorción; mezclado (si no hay un mezclado homogéneo se afecta la uniformidad de contenido) y la dureza (partículas pequeñas se alcanzan durezas altas) en el caso de las tabletas.

1.1.5. PROPIEDADES QUÍMICAS

La evaluación de la estabilidad física y química de un principio activo nuevo es una función importante en la preformulación. El trabajo inicial debe encaminarse a identificar los factores que podrían alterar el principio activo en estudio. El farmacéutico puede anticipar el posible tipo de degradación. Al inicio de la fase de preformulación no se tiene un método de análisis que indique la estabilidad en forma preliminar pero se puede recurrir a técnicas sencillas como cromatografía en capa fina. Es fundamental que el principio activo en estudio sea químicamente puro antes de empezar pruebas para verificar su estabilidad.

Estabilidad del principio activo. Es de extraordinaria importancia determinar la estabilidad de la sustancia, sometiéndola a diferentes condiciones: luz, calor y humedad en presencia y ausencia de oxígeno. Cuando se comprueba que existen algunos problemas de estabilidad, podría ser importante definir la vía de degradación e iniciar estudios para estabilizar el compuesto con aditivos apropiados.

1.1.6. INTERACION FARMACO-EXCIPIENTE

Los estudios entre el fármaco excipiente tienen la finalidad de determinar una lista de excipientes que se pueden usar como rutina en las formas posológicas finales. Entre las sustancias que se ensayan como rutina para tabletas en combinaciones figuran lactosa, sacarosa, sulfato de calcio, fosfato dicalcico, almidón y estearato de magnesio. A veces un análisis visual del fármaco como cambio de color y aspecto físico pueden decidir que excipientes convienen más.

Sin embargo, se han empleado varios métodos para reconocer interacciones e incompatibilidades potenciales, uno de ellos es la cromatografía en capa fina que es el más sencillo pero se puede ir hasta un método análtico específico para el fármaco deseado.

Las mezclas que contienen principio activo con excipientes se cierran herméticamente en frascos ampollita que contienen el 5% de agua en la mitad de las muestras. Estos fracos se almacenan en condiciones aceleradas de luz y calor por diversos períodos. Las muestras resultantes se someten a una observación física y una técnica apropiada para obtener una determinación cualitativa. En este momento de la evaluación de la estabilidad, que es un proceso de selección preliminar, no hace falta saber con exactitud cuanto se ha degradado porque es un efecto de tipo todo o nada. Lo que se busca son excipientes que no influyan en la estabilidad del principio activo.

1.2. FORMULACION.^{7,11}

Recordando que los excipientes que forman parte de una tableta deben ser inertes con el fin de evitar efectos indeseables en la estabilidad y biodisponibilidad de la tableta. Los formuladores deben tener precaución en la selección e inclusión de cada aditivo.

Los resultados obtenidos en los estudios de preformulación van a permitir seleccionar los excipientes más apropiados para tener una forma farmacéutica estable y biodisponible.

Los estudios de formulación son las pruebas que se realizan variando los porcentajes de las concentraciones de excipientes para ver su efecto que tienen en la formulación hasta llegar a las concentraciones apropiadas para que la forma farmacéutica cumpla con todos los requerimientos necesarios; y así mismo poder establecer las cantidades de excipientes usados en la formulación.

1.2.1. *CRITERIOS QUE DEBEN TOMARSE EN CUENTA EN LA SELECCION DE EXCIPIENTES PARA LA FORMULACION.*

1. No deben ser tóxicos y aceptables.
2. Deben ser comercialmente disponibles.
3. El costo debe ser aceptablemente bajo.
4. No deben ser contraindicados para la mayoría de la población como es el caso de la sucrosa que esta contraindicado para diabéticos.
5. Deben ser fisiológicamente inertes.
6. Deben ser física y químicamente estables cuando se ponen en combinación con el principio activo y demás componentes.
7. Deben estar libres de microorganismos o en límite aceptable de U.S.P. y F.N.E.U.M.
8. No deben deteriorar la biodisponibilidad del principio activo en el producto.
9. Proveedores disponibles.

1.3. *TABLETAS.*^{5-7,11,14}

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas de dosificación que contienen principios activos, junto con diluentes apropiados o sin ellos y que se preparan mediante compresión.

Las tabletas son una forma farmacéutica popular por las ventajas que ofrecen al fabricante (sencillez, economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, transportar y expedir) y al paciente (exactitud de la dosis, compactación, facilidad para llevar en el bolsillo, sabor suave y administración fácil) en el aspecto farmacotécnico (pocas incompatibilidades, estabilidad superior a la de las formas líquidas o plásticas, elegancia farmacéutica).

1.3.1. OBJETIVOS Y OPERACIONES.

El objetivo principal es lograr un efecto sistemático, en el organismo, o bien en áreas alejadas del tubo digestivo. Ello hace que el proceso de la absorción gastrointestinal sea un factor clave en la eficacia terapéutica de la tableta. Se comprende que las propiedades físicas y químicas del fármaco y de los excipientes, su interacción y las operaciones de manufactura afectan la actividad farmacológica de las tabletas, siendo críticos los aspectos biofarmacéuticos de esta forma farmacéutica de primerísima consideración en toda la manufactura.

Otro objetivo es lograr la actividad terapéutica para encontrar la máxima disponibilidad local.

Con los objetivos delineados anteriormente, es posible justificar la formulación y las operaciones convenientes para lograr un comprimido física y químicamente estable

1.3.2. COMPONENTES DE LAS TABLETAS.

Además del componente activo de las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes. Conocidos como aditivos o excipientes y se les puede clasificar de acuerdo con la función que cumplen en la tableta terminada. El primer grupo contiene los materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactoria a la formulación. Estos materiales son:

1. diluentes
2. deslizantes y lubricantes.

El segundo grupo de sustancias añadidas contribuye a impartir características físicas deseables a la tableta terminada y comprende:

1. desintegrantes
2. sabores (en el caso de las tabletas masticables)
3. agentes edulcorantes.

Aunque a estos materiales añadidos se les clasificaba de inertes, cada vez es más evidente que existe una relación importante entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen.

Los excipientes que se mezclan con el fármaco deben poseer una serie de cualidades para clasificarse como tales. En primer término contribuirán de modo esencial a resolver uno o más pasos de la integración mecánica y física del comprimido; en segundo lugar coadyuvarán con el objetivo terapéutico del fármaco no solo facilitando su biodisponibilidad sino incluso actuando positivamente en tal sentido (incremento de desintegración, de solubilidad etc). En tercer lugar no poseerán actividad biológica o terapéutica ni toxicidad.

Los materiales que integran una formulación de tabletas se pueden estudiar dividiendo en 3 categorías:

FARMACO(S) ACTIVO(S)

EXCIPIENTES: diluentes
 aglutinantes
 desintegrantes
 lubricantes
 colorantes y saborizantes
 recubrientes

I. FARMACOS ACTIVOS: de ellos deberán considerarse (dosis, estabilidad, punto de fusión, tamaño de partícula y solubilidad).

La dosis determina la cantidad por comprimido y la cantidad de excipientes.

II. DILUENTE. - Es el excipiente que va a dar volumen a la tableta de ácido ascórbico.

La lactosa es un diluyente más comunmente usado en la formulación de tabletas. No reacciona con los principios activos cuando se usa en forma anhidra o hidratada. En general la lactosa tiene buen grado de liberación del principio activo, sus granulaciones son realmente secadas, y el tiempo de desintegración no es grande, altamente sensitiva a variaciones en la dureza de las tabletas. Es un diluyente de bajo costo pero puede decolorarse en presencia de bases de principio de amina o sales de compuestos alcalinos.

Otros diluyentes usados son fosfato dicalcico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, caolin, manitol (10-90%) y cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Talco (5-30%).

Se acepta que el máximo de fármaco que lleve una tableta es de 500 mg para substancias orgánicas y 1000 mg para fármacos inorgánicos.

III. CUALIDADES QUE DEBE TENER UN DILUENTE:

- inerte
- composición uniforme
- química conocida a fondo
- poco costoso
- fácil de conseguir
- hidrófilo (eventualmente)
- adyuvante de gránulación
- no tóxico
- sabor tolerable

En general se buscan materiales que tengan alguna otra función adyuvante (absorbente, desintegrante). Los más utilizados son :

- almidón y derivados
- sacarosa polvo

- lactosa y formas de ella
- hexitoles (manitol, sorbitol, inositol)
- celulosa y relacionados
- sales de calcio (carbonato, sulfato, fosfatos) y formas de ellas.
- especiales (bórico, cloruro de sodio, caolin, silicatos varios).
- misceláneos (urea, leche desgrasada etc.).

La razón fundamental de la selección de los anteriores debe ser la compatibilidad con el principio activo.

5,11

IV. AGLUTINANTES Y ADHESIVOS

Estos materiales permiten incrementar el tamaño del gránulo. Se adicionan en forma líquida o seca para la granulación. Acacia y tragacanto son gomas naturales y se emplean en soluciones de 10 a 25% de concentración. Estos materiales son más efectivos cuando se adicionan en soluciones preparadas que cuando se adicionan en vía seca para la fórmula de una compresión directa. Estas gomas naturales tienen la desventaja de una composición variable y performance basado en su origen natural y usualmente se contaminan con bacterias. Cuando estos materiales se usan en granulación de masas se pueden secar a temperaturas abajo de 50-70°C.

La gelatina es una proteína natural y algunas veces se usa en combinación con acacia. Es un material más consistente que las dos gomas naturales, se prepara en forma de solución y forma tabletas igualmente que acacia y goma de tragacanto. La pasta de almidón es históricamente una de las más comunmente usadas como agente de granulación. Se prepara por dispersión del almidón (5-25%) en agua, la cual se calienta por un tiempo determinado. Durante el calentamiento el almidón se hidroliza a dextrina y glucosa. Se hace una pasta traslucida y clara y se produce cohesividad en las tabletas para que realmente se desintegre la tableta. La glucosa

liquida al 50% en agua es muy comunmente usada como agente de granulaci3n. Estas propiedades son similares a las de las soluciones de sucrosa las cuales comunmente se emplean en concentraciones entre 50 y 74%. Estas soluciones de azúcar son capaces de producir granulaciones para el tableteado. Estos materiales tienen la ventaja de que son adhesivos de bajo costo.

Polímeros naturales modificados como son los alginatos y derivados de celulosa (metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa), son aglutinantes y adhesivos comunes. Que se usan en una proporci3n de (1-20%). Para la compresi3n directa en seco se usan algunos aglutinantes en seco capaces de tener propiedades adhesivas. La hidroxipropilcelulosa también se puede usar en soluci3n de alcohol para proveer un adhesivo anhidro. La etilcelulosa se puede usar únicamente en soluci3n alcoh3lica, pero puede presentar retardo en la desintegraci3n y tiempo de disoluci3n de algúnos principios activos en las tabletas resultantes. La polivinilpirrolidona es un polímero sintético que puede usarse como adhesivo en soluciones acuosas o alcohol, también se puede usar como aglutinante en seco. Acacia (1-5%), povidona (0.5-5%) y carboximetilcelulosa de sodio (1-6%).

Soluciones cohesivas capaces de provocar la liga de las partículas en la mezcla de polvos (fármaco + diluentes). Se emplea para granular por vía húmeda y por su intervenci3n, al aglomerar sustancias que de por sí se compactan solo a grandes presiones, y se logra reducir sensiblemente la presi3n de forjado.

Dado que para favorecer la granulaci3n debemos primero pulverizar, y luego mezclar cuidadosamente, y recién entonces granular.

Por tanto , la característica general de las soluciones aglutinantes será su alta tensi3n superficial, y por tanto se utilizan macromoléculas hidrodispersables, capaces de formar geles

fluidos de alta tensión superficial. Al secarse debe quedarse en lugar de la película líquida, una de las macromoléculas, fina, firme y elástica. Si la película final resulta escasa, irregular o parcelada, la granulación será defectuosa, y se producirá la fragmentación al comprimir.

Si la cantidad añadida es excesiva y la película muy gruesa, el gránulo resultante será duro en extremo, deforjado dificultoso y de disolución muy prolongada.

V. LOS FACTORES QUE RIGEN LA ADHESION ENTRE LAS PARTICULAS SON:

- naturaleza y concentración del aglutinante
- grado de humectación de las partículas individuales
- distribución del aglutinante através de la masa.

VI. LA GRANULACION CON SOLUCION AGLUTINANTE TIENE 3 ETAPAS:

- formación del núcleo
- etapa de transición
- etapa de crecimiento.

Cuando se añade una solución aglutinante de alta tensión superficial (como agua) a una masa de polvos, la tendencia de éstos es esferonizarse: los espacios vacíos entre las partículas se llenan solo en forma parcial con la solución, la cual hace puente biconcavo entre las partículas, dando en un primer momento una esfera, seca en la superficie, mojada en su interior.

La adición de la solución, así como la agitación con que se hace tal adición, consolida los gránulos y los hace solidarios por atracción capilar; quedan así formados los núcleos.

A la formación del núcleo sigue la etapa de transición, los núcleos aumentan de tamaño por dos mecanismos: una partícula aislada se une por unión pendular, al primer núcleo inicial, o bien dos núcleos o más por la agitación chocan y se funden en un gránulo más grueso. Al fin de esta etapa se tiene un lecho de muchos gránulos humedecidos, de tamaños muy disímiles.

A esta altura de la adición de granulante y de agitación, la masa tiene aspecto de humedecida, y se mira más de cerca se verá que lo que realmente está humedecido es el centro y la superficie.

Pero la adición de granulante por medio de pequeñas porciones y la remoción constante de la masa engendran la etapa de crecimiento, en que intervienen tres mecanismos:

- Los gránulos más grandes se fracturan en unidades menores, pero abiertas, captando las partículas más pequeñas y engendrando así nuevas unidades gruesas.
- Gránulos pequeños o discretos se unen para dar unidades mayores.
- Partículas de polvo no atrapadas previamente son captadas por gránulos pequeños, los que a su vez, como queda dicho, y se pueden unir para engendrar estructuras mayores.

VII. GRANULANTES POR HUMECTACION.

Cuando el material es hidrófilo, se esferoniza bien o contiene algún componente soluble en el líquido de humectación, se emplean líquidos puros: agua, alcohol, agua-alcohol, jarabes (de glucosa o azúcar de 25 a 50%)

VIII. GRANULANTES POR AGLUTINACION.

Se emplean macromoléculas hidrodispersibles y se distinguen por su capacidad para formar una película sólida y elástica.

ALMIDON en forma de engrudo; 5, 7 y 10% son las concentraciones usuales. *GOMA ARABIGA* (acacia) 35-50%, *GOMA TRAGACANTO*, *AGAR-AGAR*, *PECTINA*, *DERIVADOS DE CELULOSA* (metil, etil, carboximetil celulosa de sodio, etc.), *ALGINATO DE SODIO*, *POLIVINILPIRROLIDONA*, *ALCOHOL*, *POLIVINILICO*, *CARBOPOL*, *POLIETILEN GLICOLES 4000 y 6000*, *SILICATOS COLOIDALES*.

5,11

IX. DESINTEGRANTES

Un desintegrante se adiciona en la formulación de tabletas para facilitar una desintegración completa de la tableta cuando se pone en contacto con el jugo del tracto gastrointestinal. El desintegrante tiene la función de absorber agua dentro de la tableta causando una hinchazón y por esta razón la tableta se desintegra. Cada fragmentación de la tableta es crítica para la subsecuente disolución del principio activo para obtener una biodisponibilidad satisfactoria del principio activo. El almidón USP y varios derivados de almidón son los más comúnmente usados como agentes desintegrantes. También son de bajo costo. El almidón es típicamente usado en concentraciones del 5 al 20% del peso de la tableta. Algunos almidones modificados como Primogel y Explotab, se usan en bajas concentraciones (1-8% pero un 4% es la cantidad óptima reportada más usual). Varios almidones pregelatinizados se emplean como desintegrantes, usualmente en concentración del 5%.

Otros como veegum HV y bentonita se usan como desintegrantes en alrededor de un 10%, celulosa microcristalina (5-15%).

La desintegración constituye uno de los puntos fundamentales de la biodisponibilidad de un fármaco vehiculizado como comprimido.

La adición de almidón a los gránulos previamente a la compresión, es el método clásico para producir la desintegración del comprimido final. La desintegración es debido al hinchamiento de las partículas de almidón. La presión de solvatación formación de celda de hidratación es tan grande que destruye los forjados, desintegrando así el comprimido.

Se debe tener en cuenta en el empleo de un desintegrante en la formulación lo siguiente:

-Aún en comprimidos con mucho material hidrosoluble se debe añadir un desintegrante

-Los gránulos hidrófilos facilitan la desintegración por esto se prefieren este tipo de materiales.

-Los lubricantes se reducen a la mínima cantidad porque afectan la desintegración

-Para cada formulación se estudiará la concentración de desintegrante y presión de compresión para conciliar el tiempo de desintegración y dureza.

Desintegrantes utilizados:

Almidón seco (hasta el 5% de la formulación)
veegum, caolin, alginato de calcio, ácido alginico, agar, celulosa microcristalina y resinas etc.

X. LUBRICANTES, ANTIADHERENTES Y DESLIZANTES.

El lubricante más comunmente usado es el ácido esteárico y varias sales derivadas del ácido esteárico. Estearato de calcio y magnesio son las sales más comunmente empleadas. El ácido esteárico es el lubricante más efectivo que las sales y también tiene un bajo punto de fusión. El talco es probablemente el segundo lubricante más comunmente usado en tabletas. El talco tiene trazas cuantitativas de fierro que puede servir como catalizador. El alto peso molecular de polietilenglicoles y ciertos polimeros surfactantes se usan como lubricantes solubles en agua. Estos materiales son menos efectivos que los lubricantes usados más comunmente. Sin embargo, estos materiales son básicamente usados en procesos de recubrimiento, el tamaño de partícula fino es más efectivo en la lubricación. Los lubricantes mencionados anteriormente también funcionan como antiadherentes. El talco (1-4%), estearato de magnesio (0.25-2%), almidón y sus derivados tienen propiedades antiadherentes.

Los materiales usados como deslizantes, para promover fluidez son típicamente talco al 5% de concentración y almidón de maíz en un 5-10% de concentración o silicas coloidales como Cab-o-Sil, Siloid, o Aerosil en 0.25 a 3% de concentración.

En la tolva de la tableteadora, los gránulos deben fluir por la parte inferior en forma libre, hay fricción sólida entre gránulo y gránulo que hace perder carga gravitacional al granulado y, por tanto, fluir erráticamente. Surge que bajo la presión, la lubricación intergránulos debe ser adecuada para que la transmisión de fuerza se haga en forma instantánea en todas las direcciones de fuga. Al finalizar el ciclo de la presión es máxima: el comprimido no debe adherirse ni a la matriz ni a los punzones.

Existen tres tipos de fricción, cada tipo de fricción requiere de un agente antifricción adecuado, y así tenemos :

- deslizantes. Permite el flujo gránulo gránulo
- Lubricantes. Resuelve la fricción metal metal (punzones matriz)
- Antiadherentes. Para anular la fricción comprimido metal.

Deslizantes 1 y 3%

Los más utilizados son : almidón seco, almidón óxido de magnesio, benzoato de sodio, estearatos, ácido esteárico, talco, carbowax 4000 y ácido bórico polvo.

Antiadherentes: Se emplea el talco, almidón de maíz, estearatos, leucina etc.

Lubricantes: Parafina, manteca de cacao, ácido esteárico, grasas hidrogenadas, carboceras, grafito etc. se emplean en 1 a 5%

1.3.3. ETAPAS DE OPERACIONES EN EL PROCESO DE TABLETAS. ⁵

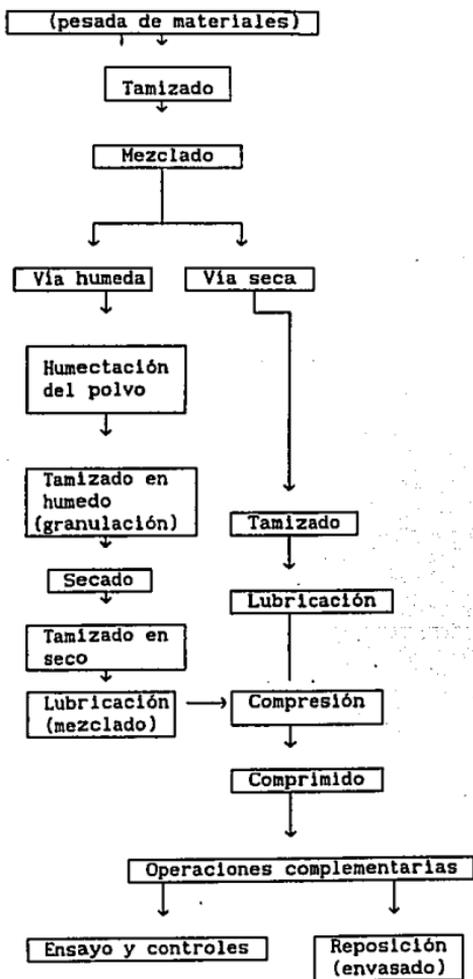


Diagrama No. 2 Método alternativo para la fabricación de tabletas.

1.3.4. *NORMAS Y ENSAYOS DE CALIDAD DE LAS TABLETAS.*^{3,5,17}

El respaldo de la buena calidad de una tableta está en las etapas de su desarrollo, preformulación y formulación tentativa y definitiva. Incluye la selección, por análisis, de las materias primas para asegurarse que su pureza es la requerida; el estudio experimental de la formulación para excluir incompatibilidades que produzcan descomposición, alteración del fármaco; de la estabilidad, y finalmente los estudios de biodisponibilidad que nos darán una seguridad razonable que la tableta producirá el efecto que se espera de ella.

Una vez que se ha arribado a la formulación final, reiterados ensayos piloto deberán probar que la misma es reproducible

5

a. *AREAS DE COMPROBACION DE LA CALIDAD.*

Cuatro son las áreas en que de rutina deben aplicarse métodos analíticos para asegurar una buena manufactura de las tabletas.

-*Materias primas.* Asegurarse que cumpla las especificaciones de la U.S.P.

-*Estadios intermedios de la producción.* Parámetros de evaluación seleccionados, que permitan valorar la buena marcha de las operaciones unitarias.

Como granel se evalúa, reología del polvo y humedad.

-*Estadios finales de producción.* Se hará una verificación permanente del peso y la dureza.

-*Estadio terminal de la producción.* Finalizada la compresión de todo el granulado del lote en proceso pasa a ser una entidad la que será muestreada en forma adecuada y analizada a fondo.

b. PARAMETROS DE COMPROBACION DE LA CALIDAD.

Caracteres organolépticos	<ul style="list-style-type: none"> ■ apariencia visual ■ olor ■ textura ■ sabor
Caracteres geométricos	<ul style="list-style-type: none"> ■ forma y marcas ■ dimensiones (diámetro, corona y borde)
Caracteres mecánicos	<ul style="list-style-type: none"> ■ dureza ■ friabilidad
Caracteres químicos	<ul style="list-style-type: none"> ■ ensayo del principio activo ■ disolución ■ desintegración ■ ensayo de los productos de degradación ■ ensayo de contaminantes ■ contenido de agua
Caracteres posológicos	<ul style="list-style-type: none"> ■ uniformidad de peso ■ uniformidad de contenido
Caracteres de estabilidad	<ul style="list-style-type: none"> ■ estabilidad del fármaco ■ estabilidad del color ■ efectos de la humedad ■ efectos de la luz ■ efectos del calor
Caracteres de biodisponibilidad	<ul style="list-style-type: none"> ■ tiempo de desintegración ■ velocidad de disolución

I. DUREZA

La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso, depende de su dureza. Una regla común dice que una tableta tiene una dureza apropiada si es lo suficientemente firme como para romperse.

Durante el tableteado se hacen determinaciones de la dureza para ajustar la presión en la máquina tableteadora. Si la tableta es demasiado dura, puede ser que no se desintegre en el lapso establecido o que no satisfaga la especificación para la disolución; si es demasiado blanda no soportará la manipulación de algún proceso posterior, como las operaciones de cobertura o de envasado y transporte (friabilidad o fragilidad).

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad.

II. PESO DE LA TABLETA

El llenado volumétrico de la cavidad de la matriz determina el peso de la tableta comprimida. Al calibrar la máquina tableteadora se ajusta el llenado para obtener tabletas del peso que se desea. El peso de la tableta es la cantidad de granulado que contiene la cantidad rotulada del componente terapéutico. Una vez que la máquina tableteadora entra en funcionamiento el peso de las tabletas se verifica como rutina a mano o electrónicamente, para tener la seguridad de que se producen tabletas de pesos correctos. La USP establece tolerancias para el peso medio de las tabletas comprimidas no revestidas. Estas tolerancias rigen cuando las tabletas contienen 50 mg o más del principio activo o cuando esta representa el 50% o más en peso, de la forma farmacéutica. Se pesan individualmente 20 tabletas y se calcula el peso promedio. La variación respecto al valor promedio en el peso de no más de dos tabletas no debe discrepar en un % mayor que el que se consigna a continuación y ninguna tableta debe diferir en más del doble de ese %. Las tabletas revestidas

están exentas de estos requisitos pero deben satisfacer la prueba para la uniformidad del contenido.

En la tabla No. 2 se describe la diferencia porcentual que debe existir en el peso promedio de las tabletas de acuerdo a su peso.

Peso medio	Diferencia porcentual
130 mg o menos	10.0
Más de 130 mg, hasta 324 mg	7.5
Más de 324 mg	5.0

Tabla No 2. Tabla de Diferencia Porcentual.

3,11

III. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Para cerciorarse de que cada tableta contiene la cantidad de principio activo especificada y con escasa variación entre las tabletas de un lote, la USP establece la prueba de uniformidad de contenido para ciertas tabletas, como son las tabletas que contienen 50 mg o menos o cuando la monografía lo especifique.

3,11

IV. DESINTEGRACION

En general se reconoce que la prueba de desintegración de tabletas se ve afectada por una formulación incorrecta, esto da como resultado un mal tiempo de desintegración. Para absorberse, el principio activo debe estar en solución y la prueba de la desintegración sólo mide el tiempo requerido, en un juego dado de condiciones, para que un grupo de tabletas se desintegre en partículas.

Para las tabletas no revestidas, el líquido de prueba suele ser agua a 37°C pero en algunos casos las monografías especifican que se debe usar líquido gástrico simulado TS. Si una o dos tabletas no se desintegran, se repite la prueba con 12 tabletas. De las 18 tabletas ensayadas, 16 tienen que haberse desintegrado en un lapso dado.

V. DISOLUCION³

Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.

Se utiliza el disolvente indicado en la monografía del producto. Si el medio de disolución es una solución reguladora, ajustarla a 0.05 unidades del pH especificado en la monografía correspondiente. La prueba se realiza con 6 muestras y ninguno de los resultados individuales será menor de $Q + 5\%$ si esto no se cumple, repetir la prueba con 6 tabletas adicionales y el promedio de los 12 resultados debe ser igual o mayor de Q y ninguno de los resultados será menor de $Q - 15\%$. Si esto no se cumple, probar 12 muestras y el promedio de las 24 determinaciones debe ser igual o mayor que Q y no más de 2 de las muestras tendrá resultado menor de $Q - 15\%$. En donde Q es la cantidad de ingrediente activo disuelto, indicado para cada producto, expresado en % de la cantidad etiquetada; 5 y 15% son los resultados en % de la cantidad etiquetada.

1.4. ESTABILIDAD.^{2,12,13,15}

Los estudios de estabilidad se realizan con el propósito de verificar que el principio activo no va a sufrir algún cambio físico o químico y en el caso contrario investigar que cantidad de principio activo se esta descomponiendo y cuales son sus productos de degradación sometiendo la forma farmacéutica a condiciones normales y aceleradas de estabilidad.

1.4.1. ESTABILIDAD DEL FARMACO.

Se realiza la estabilidad física y química del fármaco para determinar la forma farmacéutica apropiada para este, el empaque y condiciones adecuadas de fabricación, así como el almacenaje del mismo.

Se debe estudiar la temperatura, humedad, oxígeno, luz y excipientes son factores que influyen en la estabilidad del fármaco.

I. HUMEDAD. La humedad es uno de los factores más importantes que afecta la estabilidad de las formas farmacéuticas sólidas. La humedad puede venir del agua residual del producto elaborado y la humedad atmosférica.

La influencia de la humedad sobre la velocidad de reacción depende directamente de la temperatura, la cual acelera, en la mayoría de los casos, las reacciones. La absorción directa de moléculas de agua en la superficie del fármaco fácilmente induce a una descomposición hidrolítica. Por absorción en la interfase excipiente-fármaco, puede ionizar uno o ambos de los potenciales de los reactantes.

Se deben analizar distintos porcentajes de humedad para encontrar el límite permisible para obtener un período útil razonable, así como el material de empaque que proteja al fármaco de la humedad.

II. LUZ. La reacción fotoquímica es una fuente de degradación importante, no solo en el tiempo de almacenaje, sino también en el proceso de la elaboración de la forma farmacéutica. Una de las condiciones para que la reacción fotoquímica se produzca es que la sustancia tenga máximos de absorción en la longitud de onda de la fuente de radiación, siendo así, que casi todos los productos farmacéuticos tienen máximos de absorción en el ultravioleta.

Este tipo de degradación, es frecuentemente catalizada por metales, mediante radicales libres y es afectada por condiciones de pH y humedad.

La radiación es interferida por el material de empaque seleccionado para la forma farmacéutica.

III. pH. La magnitud de la proporción de reacciones hidrolíticas catalizadas por ión hidronio (H_3O^+) e iones hidroxilo (OH^-) pueden variar considerablemente con el pH. La catálisis por protones predomina a pH bajos, mientras que por iones hidroxilo predomina a pH altos.

La determinación de la influencia de pH sobre la reacción de degradación, esta dada por varias concentraciones de protones. El pH de estabilidad puede estar determinado por la gráfica del logaritmo de la constante de proporción contra el pH en donde el punto de inflexión representa el pH óptimo de estabilidad de la sustancia.

IV. TEMPERATURA. Mediante la temperatura pueden acelerarse la mayoría de los procesos que producen degradación del fármaco y preparados farmacéuticos , siendo ésta la base de los métodos de envejecimiento artificial. Lo cual permite la predicción de la estabilidad del producto.

El método empírico establece que por cada 10°C de aumento en la temperatura se duplica el valor de la velocidad de reacción, aunque sirve como pauta para estimar aproximadamente su estabilidad no es generalmente recomendable para predecir períodos útiles del fármaco.

El proceso recomendable es planear una cédula de estabilidad de acuerdo a la dependencia de la temperatura sobre cambios químicos.

Durante el desarrollo de estos estudios se analizan las características organolépticas del fármaco y determinando si hubo degradación mediante cromatografía en capa fina, comparando contra un estándar de referencia del fármaco.

1.4.2. REQUISITOS MINIMOS PARA LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD.¹²

Todos los análisis que se lleven a cabo durante el estudio de estabilidad de cualquier forma farmacéutica, deben hacerse con métodos analíticos validados.

Para poder obtener una fecha de caducidad tentativa de 24 meses a temperatura ambiente, se requieren datos analíticos de 3 lotes piloto, en el material de empaque, (envase primario), con que el producto saldrá al mercado a 35°C - 37°C (a 75% de humedad relativa), 45°C y 60°C (los productos que lo soporten por un periodo de 3 meses, durante el cual el principio activo no deberá perder más de un 10% de la potencia mostrada en el análisis inicial. Y el aspecto no deberá haber sufrido un cambio apreciable.

Con objeto de comprobar y ampliar la fecha de caducidad tentativa se requerirá de 3 lotes de producción de preferencia con lotes diferentes de principio activo, fabricados bajo las mismas condiciones, con la misma formulación y envasados en el mismo material de empaque, (el del mercado), que se mantengan a temperatura ambiente (envejecimiento) y a 35°C - 37°C (75% de humedad relativa).

En algunos casos será necesario guardar y analizar muestras mantenidas a 5°C.

Toda esta información será complementada con observaciones físicas de los lotes a las temperaturas mencionadas, además de muestras cicladas a diferentes temperaturas durante el día y la noche (5°C y 37°C) por un periodo de cuando menos 10 días.

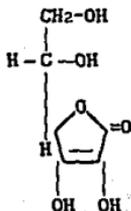
En algunos casos será conveniente el llevar a cabo pruebas de campo en ciudades del país con climas extremos de temperatura y humedad.

Para las tabletas el estudio de estabilidad deberá incluir pruebas para las siguientes características: contenido del principio activo, apariencia, friabilidad, dureza, color, olor, humedad, desintegración y/o disolución.

1.5. PROPIEDADES Y VIAS DEGRADATIVAS DEL PRINCIPIO ACTIVO.^{1,8-10}

Vitamina C; ácido ascórbico; acidum ascorbicum; vitamina C; ácido L ascórbico; ácido cevitamínico.

La forma enólica de 3-oxo-L-gulofuranolactona; 2,3-didehidro-L-treo-hexono-1,4, lactona. $C_6H_8O_6 = 176.1$



Acido-L-ascórbico

1.5.1. PROPIEDADES

Cristales inodoros o casi inodoros, incóloros o polvo cristalino blanco o amarillo muy pálido con un sabor ácido. Se puede extraer de frutas maduras de capsicum annuum o de otras fuentes vegetales, como ancas de rosa, grosella o pasa de corinto oscura, y el jugo de frutas cítricas, o puede prepararse sintéticamente. Punto de fusión alrededor de 190°C. con descomposición.

Solubilidad 1 en 3 o 3.5 de agua, 1 en 25 de alcohol, y 1 en 10 de metanol, soluble en acetona; prácticamente insoluble en cloroformo, eter y petróleo claro. Una solución en agua es dextrorrotativa. Una solución al 5% en agua tiene un pH de 2.2 a 2.5. Una solución al 5.04 % es iso-osmótica con suero.

1.5.2. VIAS DEGRADATIVAS ²

La degradación del ácido ascórbico ocurre bajo ciertas condiciones de aeróbiosis y anaeróbiosis, dando diferentes productos de descomposición. Bajo condiciones aeróbicas el ácido ascórbico se oxida a ácido dehidroascórbico seguido por hidrólisis y oxidación para dar ácido dicetoglucónico y ácido oxálico. bajo condiciones anaeróbicas pasa por deshidratación e hidrólisis para dar furfural y dióxido de carbono.

1.6. INCOMPATIBILIDAD, FORMAS FARMACEUTICAS, ACCION FARMACOLOGICA, EFECTOS TOXICOS, METABOLISMO Y FARMACOCINETICA. ^{1,8}

1.6.1. INCOMPATIBILIDAD

Incompatible con sales de fierro, agentes oxidantes, y sales de metales pesados, particularmente cobre.

Almacenar en contenedores herméticos no metálicos protegidos de la luz.

1.6.2. FORMAS FARMACEUTICAS

Inyectable, gotas oftálmicas y tabletas de 500 mg.

1.6.3. ACCION FARMACOLOGICA

El ácido ascórbico es esencial para la síntesis de colágeno y material intercelular. Esta involucrado en la conversión de ácido fólico, en el proceso de transporte de electrones, y en la cicatrización de heridas, así mismo esta involucrado en el metabolismo de tirosina.

El ácido ascórbico funciona como cofactor en varias reacciones de hidroxilación y amidación, transfiriendo electrones a las enzimas que proveen equivalentes reductores. Así, se requiere para la conversión, o para facilitarla, de ciertos residuos de prolina y lisina del procolágeno a hidroxiprolina e hidroxilisina durante la síntesis de colágeno, la oxidación de las cadenas laterales de lisina en las proteínas forman hidroxitrimetilisina para la síntesis de carnitina, la conversión de ácido fólico a ácido folínico, el metabolismo microsomal de las drogas y la hidroxilación de la dopamina para formar noradrenalina. El ácido ascórbico promueve la actividad de una enzima amidante que se piensa que esta implicada en el procedimiento de ciertas hormonas peptídicas, como la oxitocina, la hormona antidiurética y la colecistoquinina. El ácido ascórbico también promueve la absorción intestinal de hierro. Además desempeña una función aunque poco definida en la esteroideogénesis suprarrenal.

1.6.4. EFECTOS TOXICOS

Usualmente el ácido ascórbico es bien tolerado; largas dosis causan diarrea y la formación de cálculos renales de oxalato de calcio. Dosis diarias de 600 mg. o más, tienen una acción diurética. El ácido ascórbico tiene que ser administrado con cuidado a pacientes con hiperoxaluria.

1.6.5. METABOLISMO Y FARMACOCINETICA

El ácido ascórbico se absorbe con facilidad en el tracto gastrointestinal y es ampliamente distribuido en los tejidos del cuerpo.

La cantidad presente en el cuerpo, en estado saludable es 1.5 g. La concentración es más alta en leucocitos y plaquetas que en los eritrocitos y plasma. En estados de deficiencia la concentración en

leucocitos disminuye. El ácido ascórbico en exceso es rápidamente eliminado en la orina y es acompañado por diuresis moderada. El ácido ascórbico es fácilmente absorbido y metabolizado, Sin embargo, después de la administración de grandes cantidades solamente pequeñas cantidades son excretadas en la orina manteniendo constante la cantidad de ácido ascórbico en el plasma. Si la ingestión oral continuada por un período suficiente, la concentración plasmática se eleva al máximo, ocurriendo después una excreción urinaria rápida.

DOSIS: La dosis mínima de protección contra el escorbuto es de 10 mg. diarios.

La cantidad satisfactoria diaria es de 30 y 60 mg. diarios.

La dosis mínima requerida es de 10 a 30 mg. diarios para adultos. La dosis terapéutica usual es de 200 a 500 mg. diariamente.

CAPITULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPOTESIS

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad se quiere realizar una formulación de tabletas de vitamina C (ácido ascórbico) porque son pocos los laboratorios que fabrican éste producto en tabletas. Por esta razón para los laboratorios Gastroenterológicos S.A. de C.V. resultó interesante desarrollar una forma farmacéutica que sea química y físicamente estable y además biodisponible como son las tabletas pero con un principio activo recubierto con etilcelulosa (blindado) por las ventajas que presenta en cuanto a estabilidad y en el proceso de operaciones comparado con las desventajas que presenta el ácido ascórbico en forma normal, como es la oxidación por efecto de la luz y la humedad. La razón principal de usar ácido ascórbico blindado es mejorar la estabilidad de la forma farmacéutica, por la protección que presenta a las condiciones del medio ambiente tales como el oxígeno, luz y humedad.

HIPOTESIS

Si al efectuar las pruebas de compatibilidad fármaco-excipientes no manifiestan algún efecto de degradación entre estos, además las propiedades reológicas del ácido ascórbico son adecuadas, entonces se obtendrá una formulación de tabletas de vitamina C, con ácido ascórbico blindado (recubierto con etilcelulosa), una combinación adecuada de los mismos debe cumplir con lo establecido en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, realizando los estudios de estabilidad debe ser química y físicamente estable.

CAPITULO III

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. GENERALES

3.1.1. Desarrollar una formulación para tabletas de vitamina C con ácido ascórbico recubierto con etilcelulosa (blindado), que sea química y físicamente estable.

3.1.2. Que cumpla con las especificaciones establecidas en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos y requerimientos que la Secretaría de Salud solicita para el registro de un nuevo producto.

3.2. ESPECIFICOS

3.2.1. Realizar los estudios de preformulación (compatibilidad, fármaco-excipientes a temperaturas de 45°C y 60°C), con el fin de determinar los excipientes adecuados para el desarrollo de la formulación.

3.2.2. Realizar los estudios de formulación con los datos obtenidos de preformulación para conseguir una formulación de tabletas de ácido ascórbico química y físicamente estable.

3.2.3. Llevar a cabo los estudios de estabilidad acelerada en el material de empaque que va ser usado, para confirmar que la formulación propuesta es química y físicamente estable.

CAPITULO IV

MATERIAL Y METODOS

4. MATERIAL Y METODOS

4.1. MATERIAL

4.1.1 MATERIAS PRIMAS

- ácido ascórbico blindado (recubierto con etilcelulosa) de laboratorio ROCHE
- lactosa
- tabletose
- fécula de maíz
- vamppress
- polivinilpirrolidona (PVP)
- goma arabiga
- grenetina
- goma de tragacanto
- carboximetilcelulosa (CMC)
- avicel pH 101
- ac-disol
- almidón de arroz
- estearato de magnesio
- estearato de calcio
- talco
- ácido esteárico

4.1.2. REACTIVOS

- metanol G.A. MERCK
- ácido oxálico G.A. MERCK
- ácido clorhídrico 1 N preparado en el laboratorio
- hidróxido de sodio 1 N preparado en el laboratorio
- peróxido de hidrógeno al 3% G.A. MERCK
- sílica gel GF 254 G.A. MERCK
- solución de yodo 0.1 N preparado en el laboratorio

- ácido acético G.A. MERCK
- butanol G.A. MERCK
- reactivo de Karl Fischer G.A. MERCK
- solución indicadora de almidón T.S.
- ácido sulfúrico diluido al 10% preparado en el laboratorio

4.1.3. MATERIAL

- frascos ampula y frascos de vidrio ámbar (sin marca)
- mallas No. 8, 10, 16, 20, 40, 60, 80, 100 y 120
- placas de vidrio de 5 X 15 cm (sin marca)
- cámaras de elución (sin marca)
- papel filtro y glacine whatman
- micropipeta pyrex
- matraces aforados de 10 ml pyrex
- termómetros Taylor -20°C a 150°C
- cámaras de humedades relativas
- cámara de yodo (sin marca)
- matraces erlenmeyer de 250 ml pyrex
- probetas graduadas de 100 ml pyrex
- pipetas graduadas de 10 ml pyrex
- bureta de 50 ml. pyrex
- parrilla de agitación Sybron Thermolyne
- pinzas para tabletas (sin marca)

4.1.4. EQUIPO

- Balanza analítica SARTORIUS TIPO 1809
- Balanza granataria OHAUS MODELO 2610
- Tableteadora monopunsónica MARCA MONTAÑO
- Durómetro PEWALT STOKES
- Friabilizador DE VECCHI TA3
- Desintegrador ELECSA MODELO "DES"
- Lámpara de luz ultravioleta CAMAG TYP TL-900
- Karl Fischer ELECSA MODELO K.F.M.
- Estufas de estabilidad 37°C, 45°C, 60°C ROBERTSHAW
- Estufas de secado 45°C ROBERTSHAW

4.2. METODOLOGIA

En los estudios de preformulación es necesario conocer el método por medio del cual se va a verificar si existe o no degradación del principio activo frente a los diferentes excipientes que van a formar parte de la formulación.

Considerando que la evaluación de las pruebas de confrontación fármaco-excipiente se hicieron cualitativamente, el método utilizado fue por cromatografía en capa fina, probando diferentes sistemas de elución, para lo cual se desarrollo el siguiente sistema de elución:

4.2.1. SISTEMAS DE ELUCION PROBADOS.

- 1) n-butanol saturado con agua y ácido oxálico (5:2:2)
- 2) fenol saturado con agua y ácido oxálico (5:2:2)
- 3) metanol al 50%
- 4) agua-n-butanol y ácido acético glacial (50:40:14:5)
- 5) butanol-ácido acético-agua (4:1:5)
- 6) n-butanol-ácido acético-agua (4:1:5)

Una vez que se encontró el sistema de elusión se desarrolló la preparación de placas de la siguiente manera:

DESARROLLO DE CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

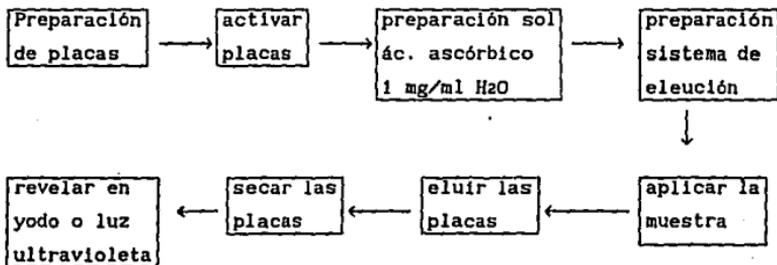


Diagrama No. 3. Explica la preparación de placas cromatográficas en la evaluación cualitativa de la degradación del ácido ascórbico comparado contra un estandar de referencia.

4.2.2. VIAS DEGRADATIVAS DEL ACIDO ASCORBICO

Para conocer las vías por las cuales se degrada el principio activo y a su vez poder identificar sus productos de degradación, se sometió a diferentes condiciones drásticas tales como:

Soluciones

HCl 1N

NaOH 1N

H₂O₂ 3%

H₂O

ácido ascórbico 1 mg/ml de c/u de las soluciones

Condiciones para todas

las soluciones:

temperatura de 120°C

tiempo de 3-6 horas

Lo anterior se efectuó según la siguiente metodología:

DEGRADACION DE ACIDO ASCORBICO

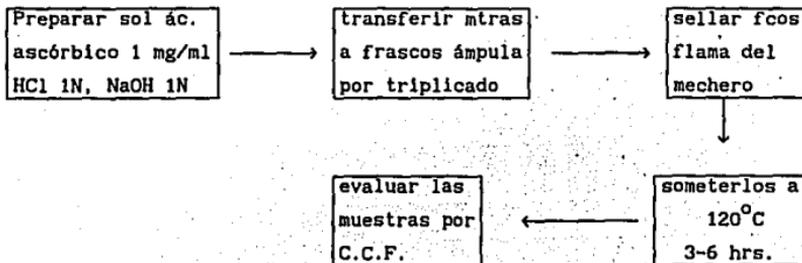


Diagrama No. 4. Ilustra el método seguido para detectar productos de degradación del ácido ascórbico en una placa cromatográfica.

4.2.3. COMPATIBILIDAD FARMACO-EXCIPIENTE

Para poder hacer una tableta se requiere de diversos componentes que van a ayudar a la formulación. Por esto es necesario hacer un estudio de compatibilidad del fármaco con diferentes excipientes para que finalmente de acuerdo a los resultados obtenidos se pueda seleccionar a los excipientes que no sufran cambios físicos y químicos (degradación) en combinación con el principio activo.

En los estudios de preformulación es necesario mezclar el principio activo con los diferentes excipientes de prueba, en proporciones adecuadas para cada uno de los componentes en la formulación.

PROPORCIONES Y EXCIPIENTES USADOS EN LA PRUEBA DE COMPATIBILIDAD
 FARMACO-EXCIPIENTE 5.11

	EXCIPIENTE	PROPORCION	ACTIVO
AGLUTINANTE	Polivinilpirrolidona Goma arabiga Grenetina Goma de tragacanto	(5:1)	Ac. ascórbico blindado
DESINTEGRANTE	Carboximetilcelulosa Avicel pH 101 Ac-disol Fécula de maíz Almidón de arroz	(5:1)	Ac. ascórbico blindado
DILUENTE	Lactosa Tabletose Vampress Fécula de maíz	(5:1)	Ac. ascórbico blindado
LUBRICANTE	Estearato de magnesio Estearato de calcio Talco Acido esteárico	(2:1)	Ac. ascórbico blindado

Cuadro No. 1

METODOLOGIA EMPLEADA EN LA COMBINACION FARMACO-EXCIPIENTE

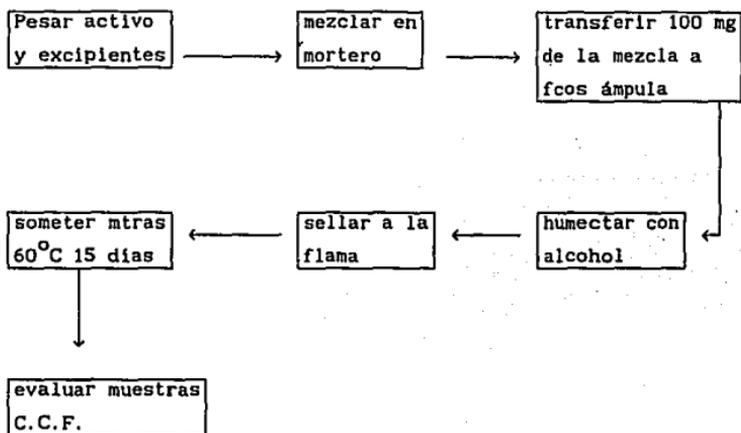


Diagrama No. 5. Muestra los pasos realizados en los estudios de preformulación usando condiciones drásticas de temperatura y humectando con alcohol para acelerar la degradación del ácido ascórbico para ver que excipientes presentan mayor estabilidad.

4.2.4. REOLOGIA DE POLVOS

Otras pruebas que se realizaron en la etapa de preformulación fueron las siguientes:

A. ANGULO DE REPOSO Y VELOCIDAD DE FLUJO.

En un soporte universal con un anillo se colocó un embudo de vidrio con una distancia de 10 cm., entre la superficie plana y la salida del embudo, se tapó la parte inferior del embudo y se agregó 10 gr. de el material dejando fluir libremente el polvo y determinando el tiempo de fluído, se midió la altura y el radio del cono formado por los polvos y de acuerdo a estos datos se calcularón ángulo de reposo y velocidad de flujo.

B. DENSIDAD APARENTE , VERDADERA Y POROSIDAD

En una probeta de 100 ml se colocó el material hasta la marca de 100 ml, se golpeó la base de la probeta sobre una superficie plana de una manera constante hasta que ya no varió el volumen. Se leyó el volumen final y se pesaron los polvos utilizados.

Estas pruebas también ayudan a la elección de los excipientes porque dan una idea de como se van a comportar en en el proceso de tableteado, y así mismo poder elegir los que tienen mejor fluidez y de densidades semejantes para evitar problemas de segregación.

4.2.5. FORMULACION

Después de tener los resultados de los excipientes que no sufrieron cambio físico y químico en condiciones drásticas, y de su comportamiento reológico se hizo una combinación mezclando diferentes excipientes con el principio activo para investigar si la combinación de los posibles excipientes que van a formar parte de la formulación, no interaccionan con el principio, activo. Pero afortunadamente no hubo cambios significativos y por esta razón se procedió a realizar varias formulaciones manteniendo los 500 mg. de ácido ascórbico constante y variando las proporciones de diluyente, desintegrante, aglutinante y lubricante, y también variando el peso de la tableta, hasta llegar a un peso final de 700 mg. (peso que se consideró apropiado por la cantidad de 500 mg. de principio activo de la tableta). De acuerdo al cuadro 2 que a continuación se muestra.

El tamaño del lote experimental fué de 1000-3000 tabletas.

A cada lote que se realizó se le dió un número de lote progresivo.

Se trató de hacer las tabletas por compresión directa pero los resultados no fueron favorables en relación a la reología de polvos que presento, por esto se procedió a hacer las tabletas por vía húmeda.

Para hacer las formulaciones de las tabletas se realizó la siguiente metodología (Diagrama 6).

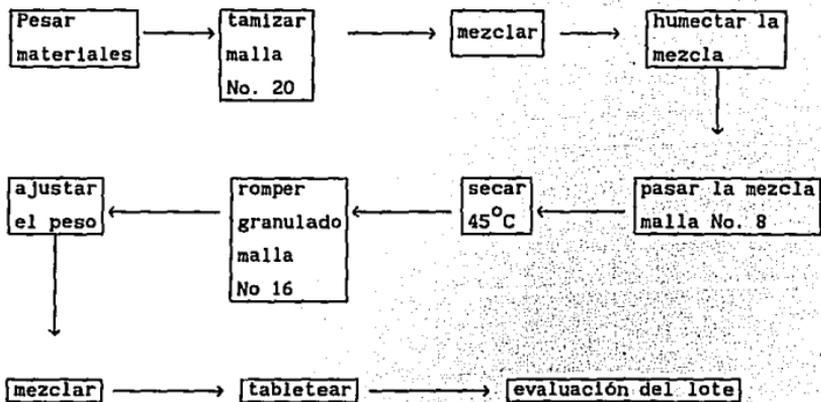


Diagrama No. 6 Metodología usada en la etapa de formulación.

LOTES REALIZADOS DURANTE LAS PRUEBAS DE FORMULACION

LOTE	PRINCIPIO ACTIVO (mg)	EXCIPIENTE	PESO DE TABLETA (mg)
DF0189	500	diluyente (12.5) desintegrante (4.166%) lubricante (0.8333%)	650
DF0289	500	diluyente (14.81%) aglutinante (4.81%) desintegrante (5.33%) lubricante (0.962%)	675
DF0389	500	diluyente y desint. (9.0) lubricante (0.900%)	555
DF0489	500	diluyente (12.0769%) aglutinante (5.0%) desintegrante (5.0%) lubricante (1.0%)	650
DF0589	500	diluyente (11.5769%) aglutinante (5.0%) desintegrante (5.0%) lubricante (1.5%)	650
DF0689	500	diluyente (11.076%) aglutinante (5.0%) desintegrante (5.0%) lubricante (2.0%)	650
DF0789	500	diluyente (14.2857%) aglutinante (4.6428%) desintegrante (5.1428%) lubricante (0.9285%)	700
DF0889	500	diluyente (14.29%) aglutinante (8.21%) desintegrante (5.14%) lubricante (0.93%)	700

Cuadro No. 2.

Los porcentajes manejados en el cuadro No. 2 estan basados en en el peso de la tableta (100%); sacando el porcentaje de los 500 mg., el resto se repartió en los excipientes para obtener 100%.

4.2.6. ESTABILIDAD

Para las pruebas de estabilidad se realizaron 3 lotes piloto siguiendo la formulación del lote DFO889.

Las tabletas de cada uno de los lotes se colocaron en frascos de vidrio ámbar con mecha de algodón y tapados, se colocaron a las siguientes condiciones de prueba: temperatura ambiente (T.A), humedad relativa (H.R.) de 75% , 37°C, 45°C, 37°C 75% de H.R., 60°C, luz blanca y luz negra por 3 meses. La metodología seguida se muestra en el diagrama 7.

Las muestras se analizaron en el primero, segundo y tercer mes realizándoles las siguientes controles; aspecto fisico, valoración, variación de peso, humedad, dureza, desintegración, friabilidad, y análisis por cromatografía en capa fina.

El tratamiento para cada muestra fue el siguiente diagrama:

DIAGRAMA DE ESTABILIDAD

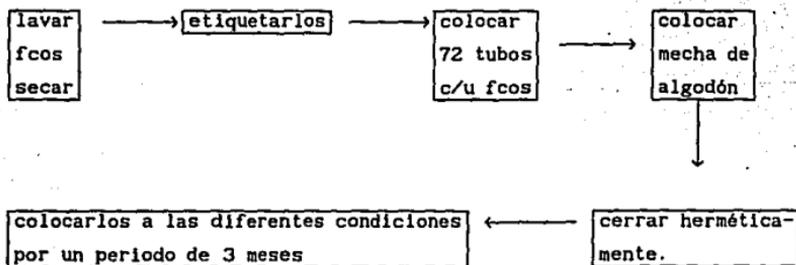


Diagrama No. 7 Muestra los pasos seguidos en el acondicionamiento de las tabletas.

CAPITULO V

RESULTADOS

5. RESULTADOS

TABLA 5.1. SISTEMA DE ELUCION

<i>SISTEMA DE ELUCION</i>	<i>RESULTADOS</i>
n-butanol-agua-ác. oxálico (5:2:2)	no hay separación
fenol saturado con agua y ácido oxálico (5:2:2)*	no hay separación
metanol 50%	si hay separación
agua-n-butanol y ácido acético glacial (14:5) [50:40:10]	no hay separación
butanol-ác. acético-agua (4:1:5)	no hay separación
n-butanol-ác. acético-agua (4:1:5)	no hay separación

El sistema de elución que dió separación fue el metanol al 50%.

*Se usó ácido oxálico en este sistema de elución por que se propone en la bibliografía No. 1.

TABLA 5.2. VIAS DEGRADATIVAS DEL ACIDO ASCORBICO

<i>VIA DE DEGRADACION</i>	<i>RESULTADO CROMATOGRAFICO</i>	<i>PRODUCTO DE DEGRADACION</i>
HCl 1N	degradación total	ác. oxálico
NaOH 1N	degradación total	ác. oxálico
H ₂ O ₂ 1N 3%	no hubo degradación	_____

El ácido ascórbico en condiciones drásticas (vías de degradación); se descompone hasta ácido oxálico. Comparando la muestra contra un estandar de referencia.

TABLA 5.3. INTERACCION FARMACO-EXCIPIENTE

COMPATIBILIDAD FARMACO-EXCIPIENTE		
EXCIPIENTE	OBSERVACIONES (C.C.F.)	
	14 dias	15 dias
tabletose	E	E
goma arabiga	E	E
gretina	I	I
talco	E	E
acdisol	I	I
avicel pH 101	E	E
fécula de maíz	E	E
goma de tragacanto	E	E
vanprees	E	E
ácido esteárico	I	I
polivinilpirrolidona	I	I
almidón de arroz	E	E
estearato de magnesio	I	E
lactosa	E	E
carboximetilcelulosa	I	I
estearato de calcio	I	E

E = estable (no hubo degradación)

I = inestable (si hubo degradación)

C.C.F. = cromatografía en capa fina

14 dias a temperatura de 60°C (humectadas con alcohol)

15 dias a temperatura de 60°C (sin humectar)

TABLA 5.4. RESULTADOS OBTENIDOS DE REOLOGIA DE POLVOS.

MATERIA PRIMA	DENSIDAD APARENTE	DENSIDAD VERDADERA	POROSIDAD	ANGULO DE REPOSO	VELOCI- DAD DE FLUJO
	g/ml	g/ml	%	GRADOS	seg
Grenetina	0.6025	0.6276	4	29.11	5
Goma de tragacanto	0.6589	0.6863	4	25.76	19
Goma arabiga	0.5198	0.5198	0	24.83	5
Tabletose	0.6440	0.6518	1	32.20	8
PVP	0.3792	0.3950	4	29.68	13
Almidón de arroz	0.5112	0.5325	4	NF	NF
Lactosa	0.5668	0.6029	6	47.78	191
Fécula de maíz	0.5248	0.5466	4	NF	NF
Esterarato de calcio	0.2076	0.2118	2	NF	NF
Acido esteárico	0.5680	0.5855	3	32.30	5
Avicel pH 101	0.3391	0.3570	5	34.58	47
CMC	0.5944	0.6391	7	32.17	14
Acdisol	0.4744	0.5046	6	34.24	64
Talco	0.5944	0.6191	4	NF	NF
Estearato de magne.	0.1954	0.2004	2	NF	NF
Vanprees	0.6836	0.7120	4	FR	FR
Acido ascórbico	0.8510	0.8888	4.25	34.82	4.6

CMC = carboximetilcelulosa

PVP = polivinilpirrolidona

NF = no fluye

FR = fluye rápido

TABLA 5.5. EVALUACION DE LOTES PILOTO

LOTE	DESINTEGRACION (min)	DUREZA (Kg)	FRIABILIDAD (%)	VARIACION DE PESO mg			
				\bar{X}	min.	máx.	DER(%)
DF0289	10	8.05	1.179	653.4	616	675	2.28
DF0489	42	5.25	36.13	648	641	662	0.865
DF0589	40	5.4	16.80	646.8	633	656	0.891
DF0689	36	5.2	5.70	631.9	618	656	1.94
DF0789	12	6.7	1.17	704.05	692	716	0.93
DF0889	12	7.1	1.17	706.35	692	719	0.89
DET1189	9	9.6	0.79	713.275	695.8	726	1.18
DET1289	10	10.0	0.55	696.89	671.8	716	1.61
DET1389	7	7.3	1.05	688.895	654.5	709	1.93

* Estos lotes se les asignó número de lote progresivo porque fueron fabricados para la estabilidad de acuerdo a la fórmula de DF0889.

\bar{X} = peso promedio de 20 tabletas.

TABLA 5.6. ENSAYOS DE LOTES DE ESTABILIDAD

LOTE	VALORACION (%)
DET1189	102.9716 103.1186
DET1289	101.7040 101.7040
DET1389	99.8626 98.9821

Límites establecidos de acuerdo a la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos (referencia 3).

Contiene no menos que 90.0% y no más que 110.0% de la cantidad del marbete.

Tiempo de desintegración 30 minutos.

Variación de peso está dentro del rango de 85 a 115% de la cantidad teorica indicada en el marbete y la desviación estándar relativa (DER) es menor o igual al 6%

LA VALORACION se realizó de la siguiente manera:

- Se pesaron individualmente 20 tabletas para calcular el peso promedio de las tabletas.
- Se trituraron en un mortero y se pesaron en un matraz erlenmeyer 280 mg de muestra equivalente a 200 mg. de ácido ascórbico.
- Se disolvió en una mezcla de 50 ml. de agua y 12.5 ml. de H₂SO₄ diluido al 10% y se tituló con solución valorada de yodo 0.1N usando como indicador 3 ml. de almidón T.S. Cada ml. de yodo 0.1 es equivalente a 8.806 mg. de ácido ascórbico.

TABLA 5.7. ESTABILIDAD

DESINTEGRACION EN MINUTOS FRASCO DE VIDRIO AMBAR				
LOTE	CONDICION	TIEMPO EN MESES		
		1	2	3
DET1189	T.A.	8	8	10
DET1289		10	11	11
DET1389		10	7	8
DET1189	T.A. 75% H.R.	6	8	8
DET1289		11	10	11
DET1389		5	7	7
DET1189	37°C H.R.	7	11	14
DET1289		10	11	12
DET1389		6	7	7
DET1189	37°C	8	9	9
DET1289		10	10	12
DET1389		6	7	7
DET1189	45°C	12	15	13
DET1289		14	16	13
DET1389		6	11	10
DET1189	60°C	19	19	29
DET1289		38	35	35
DET1389		15	35	40
DET1189	LUZ BLANCA	10	7	11
DET1289		11	13	13
DET1389		6	7	7
DET1189	LUZ NEGRA	10	9	10
DET1289		11	13	10
DET1389		12	7	7

T.A. = Temperatura ambiente. H.R. = Humedad relativa

La desintegración se hizo en agua segun F.N.E.U.N.

TABLA 5.8. ESTABILIDAD

DUREZA EN Kg FRASCO DE VIDRIO AMBAR				
LOTE	CONDICION	TIEMPO EN MESES		
		1	2	3
DET1189	T.A.	8.55	9.70	10.45
DET1289		10.65	10.55	11.10
DET1389		8.00	7.17	7.15
DET1189	T.A. 75% H.R.	8.70	8.25	9.80
DET1289		10.50	10.30	10.90
DET1389		7.00	7.25	7.60
DET1189	37°C H.R.	8.85	9.30	10.45
DET1289		11.1	10.85	11.25
DET1389		8.00	7.70	7.85
DET1189	37°C	9.90	9.60	10.85
DET1289		11.35	11.45	11.40
DET1389		7.50	7.40	7.70
DET1189	45°C	9.30	9.30	9.50
DET1289		11.15	10.85	10.40
DET1389		8.30	9.55	7.65
DET1189	60°C	10.40	9.85	10.40
DET1289		12.75	12.10	11.70
DET1389		10.95	10.95	9.90
DET1189	LUZ BLANCA	10.5	10.75	11.05
DET1289		10.35	10.90	11.40
DET1389		7.70	7.65	7.45
DET1189	LUZ NEGRA	9.60	10.25	10.95
DET1289		10.45	11.00	11.55
DET1389		7.35	8.15	7.85

SE PRESENTO EL PROMEDIO DE 10 TABLETAS

TABLA 5.9. ESTABILIDAD

FRIABILIDAD EN % FRASCO DE VIDRIO AMBAR				
LOTE	CONDICION	T I E M P O E N M E S E S		
		1	2	3
DET1189	T.A.	0.7935	0.8439	0.8056
DET1289		0.5605	0.5488	0.5874
DET1389		1.2052	0.8084	0.7223
DET1189	T.A. 75% H.R.	0.8203	0.8983	0.9592
DET1289		0.5488	0.6126	0.6019
DET1389		1.0709	0.9028	1.0775
DET1189	37°C H.R.	0.7656	1.0259	1.0411
DET1289		0.6238	0.6003	0.5825
DET1389		1.0264	0.9520	1.0023
DET1189	37°C	0.7280	0.8678	0.7912
DET1289		0.6477	0.6812	0.6743
DET1389		1.1780	1.1198	1.1837
DET1189	45°C	0.7764	0.8153	0.9855
DET1289		0.6164	0.5453	0.6067
DET1389		0.9491	0.7628	1.0971
DET1189	60°C	0.5584	0.6430	0.5718
DET1289		0.5567	0.5454	0.5418
DET1389		0.4070	0.5725	0.6444
DET1189	LUZ BLANCA	0.6464	0.7532	0.6840
DET1289		0.5656	0.6313	0.6608
DET1389		0.9994	1.0272	1.1115
DET1189	LUZ NEGRA	0.8657	0.7992	0.7782
DET1289		0.5991	0.6486	0.6606
DET1389		1.2032	1.0181	1.0363

La prueba de friabilidad se realizo con 20 tabletas.

TABLA 5. 10. ESTABILIDAD

VARIACION DE PESO PRIMER MES		
LOTE DET1189	LOTE DET1289	LOTE DET1389
T. A. \bar{X} = 702.13mg \bar{X} = 103.04% DER= 0.7365%	T. A. \bar{X} = 701.03mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.7872%	T. A. \bar{X} = 707.21mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.9659%
T. A. H. R. \bar{X} = 706.63mg \bar{X} = 102.99% DER= 0.5531%	T. A. H. R. \bar{X} = 695.46mg \bar{X} = 101.70% DER= 1.1907%	T. A. H. R. \bar{X} = 696.29mg \bar{X} = 99.41% DER= 0.8113%
37°C H. R. \bar{X} = 702.33mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.8799%	37°C H. R. \bar{X} = 697.84mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.4931%	37°C H. R. \bar{X} = 698.19mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.4684%
37°C \bar{X} = 705.87mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.8450%	37°C \bar{X} = 698.62mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.7547%	37°C \bar{X} = 694.08mg \bar{X} = 99.42% DER= 1.0107%
45°C \bar{X} = 697.93mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.5213%	45°C \bar{X} = 699.75mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.5636%	45°C \bar{X} = 692.19mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.7031%
60°C \bar{X} = 699.13mg \bar{X} = 103.04% DER= 0.7365%	60°C \bar{X} = 695.47mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.4680%	60°C \bar{X} = 689.91mg \bar{X} = 99.42% DER= 1.2023%
LUZ BLANCA \bar{X} = 703.56mg \bar{X} = 102.88% DER= 0.4995%	LUZ BLANCA \bar{X} = 699.71mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.4020%	LUZ BLANCA \bar{X} = 693.24mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.9383%
LUZ NEGRA \bar{X} = 701.35mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.5982%	LUZ NEGRA \bar{X} = 700.49mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.5399%	LUZ NEGRA \bar{X} = 702.65mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.9521%

\bar{X} = PROMEDIO DE 10 TABLETAS

DER = DESVIACION ESTANDAR RELATIVA

CALCULOS REALIZADOS DEACUERDO A LAS FORMULAS DE F.N.E.U.M. (Ref 3)

TABLA 5.11. ESTABILIDAD

VARIACION DE PESO SEGUNDO MES		
LOTE DET1189	LOTE DET1289	LOTE DET1389
T.A. \bar{X} = 698.60mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.5013%	T.A. \bar{X} = 697.30mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.7856%	T.A. \bar{X} = 693.00mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.8331%
T.A.H.R. \bar{X} = 705.70mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.7319%	T.A.H.R. \bar{X} = 700.90mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.3256%	T.A.H.R. \bar{X} = 694.30mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.8085%
37°C H.R. \bar{X} = 699.90mg \bar{X} = 103.00% DER= 1.3120%	37°C H.R. \bar{X} = 699.60mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.5523%	37°C H.R. \bar{X} = 694.20mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.6434%
37°C \bar{X} = 703.90mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.5249%	37°C \bar{X} = 699.90mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.4388%	37°C \bar{X} = 692.50mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.7857%
45°C \bar{X} = 700.70mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.2858%	45°C \bar{X} = 694.80mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.8441%	45°C \bar{X} = 694.50mg \bar{X} = 99.37% DER= 0.8198%
60°C \bar{X} = 700.50mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.6771%	60°C \bar{X} = 694.60mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.9650%	60°C \bar{X} = 687.00mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.9383%
LUZ BLANCA \bar{X} = 699.90mg \bar{X} = 103.00% DER= 1.1905%	LUZ BLANCA \bar{X} = 694.50mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.5888%	LUZ BLANCA \bar{X} = 695.10mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.6729%
LUZ NEGRA \bar{X} = 703.30mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.2124%	LUZ NEGRA \bar{X} = 700.90mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.2809%	LUZ NEGRA \bar{X} = 693.60mg \bar{X} = 99.42% DER= 1.0266%

\bar{X} = PROMEDIO DE 10 TABLETAS

DER = DESVIACION ESTANDAR RELATIVA

CALCULOS REALIZADOS DEACUERDO A LAS FORMULAS DE F.N.E.U.M. (Ref 3)

TABLA 5.12. ESTABILIDAD

VARIACION DE PESO TERCER MES		
LOTE DET1189	LOTE DET1289	LOTE DET1389
T.A. \bar{X} = 702.20mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.6872%	T.A. \bar{X} = 699.60mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.4579%	T.A. \bar{X} = 696.80mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.6792%
T.A.H.R. \bar{X} = 705.10mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.7895%	T.A.H.R. \bar{X} = 700.40mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.5598%	T.A.H.R. \bar{X} = 699.30mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.7854%
37°C H.R. \bar{X} = 701.50mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.6131%	37°C H.R. \bar{X} = 698.00mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.8805%	37°C H.R. \bar{X} = 695.80mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.7227%
37°C \bar{X} = 702.00mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.5455%	37°C \bar{X} = 700.40mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.6392%	37°C \bar{X} = 693.40mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.3579%
45°C \bar{X} = 699.70mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.5888%	45°C \bar{X} = 698.00mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.6512%	45°C \bar{X} = 693.60mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.7149%
60°C \bar{X} = 696.30mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.5952%	60°C \bar{X} = 689.60mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.8706%	60°C \bar{X} = 691.00mg \bar{X} = 99.42% DER= 1.0786%
LUZ BLANCA \bar{X} = 701.60mg \bar{X} = 103.00% DER= 0.4152%	LUZ BLANCA \bar{X} = 700.00mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.4645%	LUZ BLANCA \bar{X} = 694.10mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.5740%
LUZ NEGRA \bar{X} = 702.70mg \bar{X} = 103.01% DER= 0.7961%	LUZ NEGRA \bar{X} = 697.20mg \bar{X} = 101.70% DER= 0.8385%	LUZ NEGRA \bar{X} = 696.30mg \bar{X} = 99.42% DER= 0.7166%

\bar{X} = PROMEDIO DE 10 TABLETAS

DER = DESVIACION ESTANDAR RELATIVA

CALCULOS REALIZADOS DEACUERDO A LAS FORMULAS DE F.N.E.U.M. (Ref 3)

TABLA 5.13. ESTABILIDAD

CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO EN %				
FRASCO DE VIDRIO AMBAR				
LOTE	CONDICION	I E M P O E N M E S E S		
		1	2	3
DET1189	T. A.	102.79	101.48	101.37
DET1289		99.75	98.26	98.17
DET1389		99.51	98.50	98.44
DET1189	T. A. 75% H. R.	102.22	101.15	101.04
DET1289		99.76	99.76	98.87
DET1389		99.27	98.54	98.20
DET1189	37°C H. R.	102.37	100.72	100.85
DET1289		99.65	98.26	98.06
DET1389		99.19	98.29	98.17
DET1189	37°C	102.89	101.31	101.24
DET1289		99.23	99.30	98.54
ET1389		99.22	98.43	98.06
DET1189	45°C	102.21	101.32	99.30
DET1289		97.14	96.55	96.23
DET1389		99.78	98.16	97.53
DET1189	60°C	101.11	100.02	99.38
DET1289		96.97	96.43	96.13
DET1389		99.32	97.35	96.01
DET1189	LUZ BLANCA	102.65	101.21	100.83
DET1289		99.48	99.12	99.04
DET1389		99.31	99.20	99.08
DET1189	LUZ NEGRA	101.95	100.88	100.25
DET1289		99.55	99.43	98.90
DET1389		99.35	99.25	99.21

TABLA 5.14. ESTABILIDAD

ASPECTO FISICO		FRASCO DE VIDRIO AMBAR		
LOTE	CONDICION	TIEMPO EN MESES		
		1	2	3
DET1189	T.A.	N	N	N
DET1289		N	N	N
DET1389		N	N	N
DET1189	T.A.H.R.	N	L	L
DET1289		L	N	L
DET1389		N	N	N
DET1189	37°C H.R.	L	L	S
DET1289		L	L	L
DET1389		L	L	L
DET1189	37°C	N	L	L
DET1289		L	L	L
DET1389		L	L	L
DET1189	45°C	L	L	L
DET1289		L	L	L
DET1389		L	L	L
DET1189	60°C	L	L	L
DET1289		S	L	L
DET1389		S	S	S
DET1189	LUZ BLANCA	N	N	N
DET1289		L	L	L
DET1389		N	N	L
DET1189	LUZ NEGRA	N	N	N
DET1289		N	L	L
DET1389		N	N	N

N = NO PRESENTARON NINGUN CAMBIO LAS TABLETAS

L = CAMBIARON A UN COLOR CREMA (UN COLOR AMARILLO MUY PALIDO)

S = CAMBIARON A UN COLOR BEIGE CON APARICION DE PUNTOS CAFES

CAPITULO VI

DISCUSION DE RESULTADOS

6. DISCUSION DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos, el metanol al 50% fué el único sistema de elución que separó el ácido ascórbico y sus productos de degradación (ácido oxálico); al correr la placa de muestras de ácido arcórbico sometido a condiciones drásticas y en estado normal comparado contra estándar de ácido arcórbico y ácido oxálico (que es un producto de degradación), al observarse las placas, son de $R_f=0.84$ para ácido ascórbico y $R_f=0.57$ para ácido oxálico semejantes a los estándares y en los otros sistemas probados las muestras se quedaron en el punto de aplicación como se indica en la tabla 5.1.

Como se puede observar en la tabla 5.2, el ácido ascórbico es muy inestable porque sufre degradación en medio ácido y básico. Corriendo una placa cromatográfica se observó que el ácido arcórbico en condiciones drásticas y las condiciones a las que se sometieron en la prueba de interacción fármaco-excipiente se observó la degradación total hasta ácido oxálico en las placas cromatográficas.

En los estudios de preformulación se observó que al combinar el ácido ascórbico con cada uno de los excipientes humectados con alcohol, solamente fueron compatibles tabletose, goma arabiga, talco, avicel pH 101, fécula de maíz, goma de tragacanto, vanprees, almidón de arroz y láctosa; porque al hacer las observaciones físicas en el aspecto de las muestras no se observaron cambios pero también porque al realizar la cromatografía en capa fina no se mostró degradación del ácido ascórbico. Ver tabla 5.3.

Corriendo placas cromatográfica, las muestras que no fueron humectadas con alcohol no se degradaron, excepto los siguientes excipientes: grenetina, acidisol, ácido esteárico, polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa de sodio. Ver tabla 5.3.

De los resultados obtenidos de densidades; aparente, verdadera y porosidad. Todos los excipientes tienen densidades semejantes a excepción de polivinilpirrolidona, estearato de calcio, avicel pH 101, acdisol, y estearato de magnesio. Se pueden usar cualquiera de los excipientes no mencionados por su semejanza de densidades porque esto va a evitar problemas de segregación durante el proceso. En cuanto a la porosidad tienen porcentajes relativamente bajos, esto favorece a no tener tabletas porosas.

Con respecto al ángulo de reposo y velocidad de flujo se puede usar cualquier excipiente para la formulación porque tienen buenas propiedades de compresión a excepción de los excipientes que no fluyen o que fluyen rápidamente.

Después de seleccionar los excipientes que fueron compatibles y que presentaron buenas propiedades de compresión como fueron: lactosa, etilcelulosa, fécula de maíz, estearato de magnesio y polivinilpirrolidona (aunque la fécula de maíz y estearato de magnesio no presentaron buenas propiedades de flujo y el estearato de magnesio no es compatible en la muestra humectada con alcohol, pero si es compatible en la muestra seca). Se intentó diseñar una formulación de tabletas por compresión directa pero no fue posible, dado que las propiedades de compresión de la misma no fueron favorables. Por lo que aprovechando el recubrimiento que tiene el ácido ascórbico blindado (recubierto con etilcelulosa) se hicieron varias formulaciones de tabletas por vía húmeda, variando la cantidad de diluyente para tener un peso apropiado de la tableta, la cantidad de lubricante, de desintegrante y aglutinante. Con todo esto se observó que al aumentar la cantidad de lubricante, desintegrante y la dureza de la tableta se ve afectado el tiempo de desintegración como se muestra en los resultados de las tablas 5.5. y ver cuadro 2.

De todas las formulaciones probadas la que mostró mejores resultados con respecto a las pruebas que se realizaron fué el lote DF0889.

La formulación tiene como diluyente la lactosa, como aglutinante y desintegrante la fécula de maíz y como lubricante el estearato de magnesio. Ver tabla 5.3.

Para las pruebas de estabilidad se realizaron 3 lotes a los que se denominó DET1189, DET1289 y DET1389. Estos lotes se realizaron con las proporciones de la formulación del lote DF0889 (ver cuadro No. 2) porque tuvo un tiempo de desintegración de 12 minutos, dureza 7.1 Kg, friabilidad de 1.7%, ensayo de 101.5% y una variación de peso de $\bar{X}=691.7$ mg, $\bar{X}=101.5\%$ y $DER=0.4312\%$. Este lote cumplió con las especificaciones de la F.N.E.U.M. (ver pág. 65).

La estabilidad se llevó acabo a las diferentes condiciones de temperatura y humedades relativas, con la finalidad de verificar el comportamiento de la formulación del lote DF0889, probando el material de empaque adecuado para su conservación.

Los resultados presentados en las tablas 5.6 hasta la tabla 5.14 muestran que la formulación propuesta presenta buen comportamiento porque no se observan cambios significativos en sus pruebas físicas y químicas porque los resultados de estas pruebas siguen dentro de los límites establecidos en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

Con respecto a la degradación del principio activo no se degrada más de un 10% en un período de 3 meses en condiciones aceleradas de temperatura a 45°C y 60°C., período que queda dentro de límites para posteriormente establecer la fecha de caducidad.

CAPITULO VII

CONCLUSIONES Y PROPUESTAS

7. CONCLUSIONES

Se cumplieron los objetivos de este trabajo debido a que se obtuvieron resultados que caen dentro de las especificaciones (ver pág. 65) de la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, esto indica que la formulación propuesta es apropiada para su manejo posterior en la industria farmacéutica.

En los estudios de preformulación se seleccionaron los excipientes que no presentaron interacción con el principio activo, los de más bajo costo, y los más accesibles. Por los resultados obtenidos se concluyó que la lactosa, fécula de maíz y estearato de magnesio son los excipientes más apropiados; y cada uno de ellos lleva a cabo su función dentro de la formulación. El estearato de magnesio presentó incompatibilidad en la prueba de humectación con alcohol; pero en seco no hubo interacción (ver tabla 5.3), la adición del mismo se realizó cuando el granulado ya estaba seco.

En la etapa de formulación se variaron los porcentajes de excipientes manteniendo siempre constante los 500 mg de ácido ascórbico blindado (recubierto con etilcelulosa), con la finalidad de obtener tabletas de dureza, friabilidad, desintegración, variación de peso, ensayo y aspecto físico de las tabletas apropiados, pero también se consideró el comportamiento de la formulación en el proceso de tableteado. Se optó por usar la vía húmeda gracias a que el principio activo está recubierto, y en este caso la humedad no le afecta ya que no se pudo lograr una compresión directa. Con esto se concluye que la formulación propuesta es adecuada porque cumple con lo requerido.

En la estabilidad se sometieron 3 lotes piloto a las diferentes condiciones y después de 3 meses de ser evaluados, se concluye que la forma farmacéutica es químicamente estable dado que su porcentaje de degradación no es mayor del 10% y físicamente estable porque no presenta cambios en el aspecto de las tabletas.

Finalmente se puede concluir que la forma farmacéutica se conserva en mejores condiciones en frasco de vidrio ámbar con mecha de algodón y si es posible con un agente desecante para eliminar la mayor cantidad de humedad.

PROPUESTAS:

1. Se recomienda efectuar los estudios de disolución para la formulación propuesta ya que en este caso la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos no lo especifica, pero se considera importante por ser un ácido ascórbico blindado (recubierto con etilcelulosa).

2. Establecer fecha de caducidad realizando nuevamente los estudios de estabilidad con un método cinético para ácido ascórbico.

3. Se recomienda realizar lotes piloto más grandes para ir escalando a nivel industrial, de ser posible en tableteadoras rotativas.

4. Validar el método analítico.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Clarke E.G.C., Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, London, (1971) pág. 201
2. Connors, Chemical Stability of Pharmaceuticals, A Wiley-Interscience Publication John Wiley Sons, USA, (1979) pág. 138-149.
3. Secretaria de Salud, Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 5a. edición, México, (1988) pág. 103-106, 122, 1003.
4. Florey K., Analytical Profiles of Drug Substances, vol. II, Academic Press, Inc. USA, (1982) pág. 45-75.
5. Helman J., Farmacotecnia Teórica y Práctica, 3a. impresión, Editorial Continental, S.A. de C.V., México, (1982) pág. 1687-1757.
6. Jack C. and John E R, J Pharm Sci 61,1511, (1972) pág. 1511-1535.
7. Lachman L, Ph. D., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, third edition, LEA FEBIGER, Philadelphia, (1986) pág. 293-345.
8. Martindale, The Extra Pharmacopeia, 28a. edition, The Pharmaceutical Press, London, (1982) pág. 1653-1657.
9. The Merck Index, 10a. edition, Merck Co, Inc. USA, (1983) pág. 846.
10. The Pharmaceutical Codex, eleventh edition, The Pharmaceutical Press, (1979) pag. 61-63.

11. Remington's, Pharmaceutical Sciences, 17a. edition, Mack Publishing Copmany, Easton Pennsylvania, (1987) pág. 1012-1013.
12. Secretaria de Salud, Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Conclusión de las mesas redondas sobre los requisitos mínimos para las pruebas de estabilidad para medicamentos, (1988) pág. 20-24.
13. S.H. Rubin, E. DerRITTER, and J.B. Johnson, J Pharm Sci 65,963, (1976) pág. 963-967.
14. Werner Lowenthal, J Pharm Sci 61,1695, (1972) pág. 1695-1709.
15. Pope Ph. D., M.P.S., Drug Cosmetic Industry, 48, Acelerated Stability Testing for Prediction of Drug Product Stability (1980) pág. 48-68, 106-110.
16. Villafuerte, Diseño de Medicamentos, COSNET/ENCB, IPN (1984). pág. 98-106.
17. Bowman, Farmacología Bases Bioquímicas y Patológicas, Aplicaciones Clínicas, Ed. Interamericana S.A. de C.V. México D.F. (1984). pág. 40.3-40.4
18. Monkhouse. D.C., Stability Aspets of Preformulation and Industrial Pharmacy, pág. 10 (819), pág. 1373 (1984).
19. Sbarbati, N. E., Estabilidad de Medicamentos, Ed. El Ateneo, Buenos Aires, (1975).
20. Golstein. M., Farmacología, Ed. Limusa, México, (1979) pág. 176-178.

21. Gibaldi, Introducción a la Biofarmacia, Ed. Acribia, Zaragoza España, (1974) pág. 37-38.
22. Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8a. ed., Ed. Médica Panamericana, México, (1991) pág. 37-48, 434-435, 1495-1497.
23. Meyers F., Farmacología Clínica, 5a. ed., Ed. El Manual Moderno S.A. de C.V., México, (1982). pág. 434-435.
24. Aláche, J. M., Biofarmacia, 2a. ed., Ed. El Manual Moderno S.A. de C.V., México, (1982). pág. 86-92.