

51  
2e/



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

"FORMULACION PARA MEJORAR LAS  
CARACTERISTICAS DE DISOLUCION DE  
CAPSULAS DE PIROXICAM"

**T E S I S**

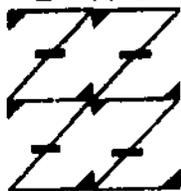
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

MARIA MINERVA PAZ BRIBIESCA

UNAM  
F A S  
ZARAGOZA



LO FUMAMOS  
DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO D. F.

1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

**ESTIMADOS MAESTROS:**

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

PAZ BRIBIESCA MA. MINERVA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: FORMULACION PARA MEJORAR LAS CARACTERISTICAS DE DISOLUCION DE CAPSULAS DE PIROXICAM.

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE M. en C. PATRICIA PARRA CERVANTES

VOCAL Q.F.B. MA. ESTHER HERNANDEZ JIMENEZ

SECRETARIO Q.F.B. MA. DEL ROSARIO BENITEZ VELAZQUEZ

SUPLENTE Q.F.B. ISABEL GARDUÑO POSADAS

SUPLENTE Q.F.B. LETICIA CECILIA JUAREZ

ATENTAMENTE.  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
México, D.F. a, 14 de Noviembre de 1997

M. en C. PATRICIA PARRA CERVANTES  
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados  
c.c.p. interesado

El presente trabajo se desarrolló en el Departamento de Asistencia Técnica de la Empresa Corporación Farmacéutica S.A. de C.V., bajo la asesoría de la QFB Ma. Esther Hernández Jiménez a quien agradezco toda la ayuda otorgada.

Puente de Xoco No. 35  
Col. General Anaya  
C.P. 03340  
México D.F.

**DEDICATORIAS:**

*Al Ser Supremo, que hace posibles todas las cosas del mundo.*

Con todo mi amor para mi esposo, en donde quiera que se encuentre, que con su apoyo, dedicación y esfuerzo me dió ánimo para culminar mis estudios, hasta el último momento de su vida.

A mi hijo Laura Rubí, con todo el amor que a ella le tengo y por el arduo camino que la hice pasar por cumplir mi meta.

Para mi hijo Julio, con todo el amor de una madre que quiere darle lo mejor de su vida a sus hijos.

A mi hermana Concepción y su esposo, porque siempre creyeron en mí y me brindaron todo su apoyo.

A todos mis hermanos con cariño, a todos mis familiares y a mis amigos.

**MINERVA**

**Con cariño para mis padres**

**Raúl y Carmen**

**porque siempre creyeron en mí.**

**MINERVA**

## **I N D I C E**

I. INTRODUCCION . . . . .	1
II. FUNDAMENTACION DEL TEMA . . . . .	2
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA . . . . .	25
IV. OBJETIVOS . . . . .	27
V. HIPOTESIS . . . . .	28
VI. MATERIAL METODOS Y REACTIVOS . . . . .	29
VII. RESULTADOS . . . . .	43
VIII. ANALISIS DE RESULTADOS . . . . .	49
IX. CONCLUSIONES . . . . .	52
X. BIBLIOGRAFIA . . . . .	55

## **I. I N T R O D U C C I O N**

En la preparación de fórmulas con fármacos insolubles en agua o casi insolubles, surgen gran número de problemas. Actualmente se considera la prueba de disolución como un atributo de calidad más significativo que la desintegración, principalmente en los principios activos cuya solubilidad en agua es limitada. EL PIROXICAM es formulado en cápsulas por sus propiedades físicas y químicas; la formulación anterior a ésta presentaba problemas de disolución en jugo gástrico simulado sin pepsina, de acuerdo a la monografía que viene reportada en la USP XXII.

El objetivo principal de este trabajo es la optimización de un proceso de fabricación de cápsulas de PIROXICAM para mejorar su disolución, para lo cual se establecieron varias etapas del Diseño de Medicamentos: a) Revisión Bibliográfica, b) Estudios de Preformulación, c) Optimización de la Formulación, d) y la producción a nivel piloto para evaluar la estabilidad del producto bajo condiciones aceleradas, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana.

La importancia de este trabajo radica en que permitirá cumplir las disposiciones legales y reglamentos oficiales para asegurar la calidad del producto final, y sobre todo se mejoró la disolución que fue la finalidad del trabajo.

## II. FUNDAMENTACION DEL TEMA

### 2.1 GENERALIDADES

Las enfermedades reumáticas crónicas son padecimientos de causas desconocidas que afectan al 5% de la población mayor de 40 años con predominio (2:1 a 3:1) entre las mujeres (1).

En la actualidad no hay cura para estas enfermedades ni procedimiento seguro para su control clínico y, por desgracia, aún no hay fármacos capaces de suprimir toda la sintomatología en forma regular y completa (1).

EL PIROXICAM es el agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético más nuevo. Este pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroides, posee una estructura química diferente a otros antipiréticos analgésicos. Es una carboxamida N-heterocíclica que deriva de la benzotiacina con un hidroxilo en la posición 4 de dicho núcleo, o que le confiere un carácter ácido del grupo genérico ácidos enólicos (1).

El PIROXICAM es capaz de aliviar el dolor en el hombre en casos de fractura, dolor postoperatorio y postparto. Su idea con la dosis parece ser equivalente a la aspirina, indometacina o naproxeno, en el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide etc., detiene el proceso inflamatorio agudo de gota, con alivio del dolor, la tumefacción y restricción del movimiento. Es mejor tolerado que los mencionados y hasta el momento es equivalente a los derivados del ácido propiónico en este aspecto (1)

También posee efectos antipiréticos y analgésicos en animales de sangre caliente. Esta pérdida de calor se produce por vasodilatación cutánea, que da lugar a una piel roja y caliente, de esta manera se expone la sangre caliente al ambiente, por lo que el calor se disipa por irradiación y convección (1).

En cuanto al modo de acción se acepta que los fármacos antipiréticos provocan el descenso de la temperatura en los animales y personas febriles por acción sobre el centro termorregulador del hipotálamo, su potencia es aproximadamente igual a la indometacina como inhibidor de la biosíntesis de prostaglandinas. Lo que realiza actuando sobre la enzima ciclooxigenasa o prostaglandina sintetasa. Dicha inhibición enzimática explica el mecanismo de acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética del PIROXICAM (4).

Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima se obtiene a las 2.5 horas, para descender muy lentamente. Los niveles plasmáticos terapéuticos son de 10 mcg/ml con una dosis diaria de 30 mg. El fármaco se encuentra ligado a proteínas plasmáticas en un 99%. El volumen de distribución es de 0.15 l/kg, es decir, que se distribuye en todos los órganos y líquidos del organismo. Es metabolizado por hidroxilación al nivel del anillo piridina y el metabolito se conjuga con ácido glucorónico. La vida media del PIROXICAM es de unas 50 horas (30 a 86 horas), lo cual permite una sola dosis diaria de 20 mg / día. Se excreta en su mayor parte en orina (6).

## 2.2 FORMULACION DE CÁPSULAS DE ADMINISTRACION ORAL

### 2.2.1 GENERALIDADES

La cápsula de gelatina originalmente fue desarrollada hace casi 150 años para enmascarar el sabor desagradable de ciertos medicamentos. Estas cápsulas inicialmente fueron hechas a mano. Con el pasar del tiempo se ha desarrollado una tecnología sofisticada para la producción de masa para las cápsulas de alta calidad y la cápsula ha llegado a ser una alternativa popular a las tabletas como forma farmacéutica.

Los estándares que son aplicables a las cápsulas pueden dividirse en dos categorías. Los estándares farmacopeicos de control de calidad de cápsulas en relación a su uso medicinal, esto es, asegurar que contienen el fármaco correcto en la dosis correcta y que está disponible para su absorción. Los estándares industriales de control de calidad de la cápsula y de su contenido para asegurar la eficiencia del proceso de manufactura y para producir un producto que sea aceptable al consumidor (24).

#### a) Estándares Farmacopeicos :

Las pruebas oficiales están diseñadas para asegurar que los productos cumplen con un estándar mínimo aceptable. Dentro de ellas se encuentran :

- Contenido de principio activo : Es un requisito farmacopeico que el contenido del ingrediente activo en cada cápsula debe ser establecido en la etiqueta del producto. Los límites para contenido usualmente están

expresados en la forma 90 a 110 % de la cantidad prescrita o establecida (24).

- Uniformidad de peso: Es el indicador más simple del contenido del ingrediente activo asumiendo que el contenido de la cápsula es homogéneo. Los límites de peso especificados, dentro de los cuales debe estar el contenido de la cápsula se colocan asimétricamente alrededor del peso medio de la muestra de prueba en todas las farmacopeas (24).
- Uniformidad de dosis: La prueba de variación de peso puede usarse en cápsulas que contienen 50 % o más en peso del ingrediente activo en la forma farmacéutica. La prueba se lleva a cabo pesando individualmente 10 cápsulas intactas, vaciando su contenido y repesando las cápsulas vacías. La cantidad de fármaco se calcula entonces del contenido neto usando el resultado de la valoración y suponiendo que el ingrediente activo está homogéneamente distribuido. El criterio de prueba para las cápsulas es que en no menos de 9 de las 10 unidades, la cantidad de ingrediente activo determinado por la variación de peso o por la prueba de uniformidad de contenido están dentro del intervalo del 85 al 115 % de la cantidad especificada en el marbete y que ninguna unidad salga del intervalo el 75 al 125 % y que la desviación estándar relativa de los resultados sea menor o igual al 6.0 %. Este criterio no se cumple si 2 ó 3 unidades salen del intervalo del 85 al 115 % pero están dentro del intervalo del 75 al 125 % o si la desviación estándar relativa (d.e.r.) es mayor del 6.0 %, entonces deberán probarse otras 20 cápsulas. Del total de las 30 cápsulas, no más de

tres pueden estar fuera el 85 al 115 % y ninguna debe estar fuera del 75 al 125 % y la d.e.r. de las 30 unidades no debe exceder el 7.8 % (24).

- Prueba de desintegración: Su propósito es dar una indicación del tiempo que toma la cápsula de gelatina para liberar su contenido en el estómago. Las condiciones simuladas en la prueba intentan simular las condiciones *in vivo* (24).
- Prueba de disolución: Mide la velocidad a la cual el fármaco es liberado hacia la solución desde una forma farmacéutica y es usada como una indicación de la biodisponibilidad del producto (24).

**b) Estándares Industriales :**

Estándares para cápsulas vacías de gelatina dura :

- Dimensiones: Las dimensiones básicas de las cápsulas de gelatina dura están dadas en las siguientes tablas (24):

Tamaño de la cápsula	Longitud de la tapa en mm	Longitud del cuerpo en mm	Diámetro de la tapa en mm	Diámetro del cuerpo en mm
00	11.74	20.22	8.53	8.18
0	10.72	18.44	7.64	7.33
1	9.78	16.61	6.91	6.63
2	8.94	15.27	6.35	6.07
3	8.08	13.59	5.83	5.57

Tamaño de la cápsula	Volumen en ml	Peso promedio en mg	Variación de peso en mg
00	n/r	126	± 12
0	0.7	98	± 9
1	0.5	76	± 7
2	0.4	63	± 6
3	0.3	50	± 5

n/r = no reportado.

- **Solubilidad**: Generalmente se realiza esta prueba en cápsulas llenas (24).
- **Humedad**: El contenido de humedad deberá ser tal que prevenga la fragilización de la cápsula. Es normalmente del 13.0 a 16.0 %, determinando secando a 105°C. La fragilidad puede ser verificada aplicando presión en el centro de la cápsula contra una superficie dura (24).
- **Olor**: La cápsula no debe desarrollar ningún olor extraño. Esto usualmente se determina verificando una muestra previamente almacenada en un frasco cerrado durante 20 horas a 30-40°C (24).
- **Defectos en las cápsulas**: Están clasificados en tres tipos de acuerdo con su importancia relativa (24):
  - a) **Defectos críticos**: Son aquellos que pueden interferir con el proceso de llenado. Esta categoría incluye cápsulas demasiado cortas o demasiado largas, cápsulas cuadradas, cápsulas con hoyos, roturas y áreas planas.

- b) *Defectos mayores*: Son aquellos que pueden causar problemas en el uso y reducen la efectividad de la cápsula. Estos incluyen cápsulas separadas, dobles tapas, paredes delgadas y deslizamientos.
- c) *Defectos menores*: Son aquellos que no afectan la eficiencia de la cápsula como forma farmacéutica pero inciden sobre la apariencia del producto. Estos incluyen defectos superficiales como son manchas, burbujas u otras marcas.

#### **Estándares para cápsulas de gelatina dura llenas**

La American Fed. Std No. 285A lista los defectos de las cápsulas en tres categorías (24).

##### ***Defectos mayores A.***

- Cápsulas de tipo no especificado.
- Cápsulas no libre de roturas, grietas, pinholes, o defectos donde pueda ocurrir fuga de contenido.
- Cápsulas no uniformes en apariencia.
- Base o tapa de la cápsula no es la especificada.
- Cápsulas no uniforme en color.
- Cápsula vacía.
- Cápsulas con manchas en la superficie y contaminadas.
- Cápsulas con materia extraña.

**Defectos mayores B.**

- Cápsulas que no mantienen el cierre hermético, o se abre en el contenedor, o durante el manejo normal, o durante la administración.
- Envase primario con materia extraña.
- Cápsulas no intacta (tapa separada del cuerpo).
- Cápsulas con olor extraña diferente del característico.
- Envase primario interna o externamente sucio.
- Espacios vacíos en el envase primario.
- Envase primario con exceso de ingrediente.

**Defectos menores.**

- Cápsulas con hoyos o hendiduras.
- Cápsulas con áreas delgadas.
- Cápsulas con manchas ligeras.
- Cápsulas con cuerpo y capa traslapados.
- Cápsulas rugosas.
- Cápsulas con superficies adhesivas.

### **2.2.2 COMPONENTES**

Una cápsula de administración oral puede contener los siguientes componentes (6):

#### **CÁPSULA DE GELATINA DURA.**

Una cápsula es un contenedor preparado generalmente de gelatina, éstas se destinan a la administración oral y vaginal. Dependiendo de la formulación las cápsulas serán de gelatina dura o blanda, en este caso son de gelatina dura, son las más comúnmente usadas en la fabricación de los productos farmacéuticos y hay diferentes medidas (6).

#### **PRINCIPIO ACTIVO**

Es una sustancia con actividad farmacológica en el organismo que se encuentra en una cantidad previamente establecida dentro de la forma farmacéutica (6).

#### **AGLUTINANTE**

La cantidad de aglutinante determina las cualidades del aglomerado, es preferible incorporarlo en solución, puesto que los polvos difieren en la facilidad con que se humectan, si se emplean en cantidades excesivas, o está demasiado concentrado no se desintegrará tan fácilmente. Se adiciona en concentración hasta del 25 % (19).

#### **DESINTEGRANTE**

El desintegrante se disuelve al contacto con el agua o para acelerar la disolución del fármaco después de ingerido. El más utilizado es el almidón que tiene afinidad por el agua, se hincha y se desmorona. Su concentración fluctúa alrededor del 5% y su desintegración más rápida hasta del 10 al 15%, es muy útil como desintegrante cuando el principio activo es casi insoluble en agua (19).

#### **LUBRICANTE**

Este mejora el índice de deslizamiento del material granulado, evita la adhesión del material y reduce la fricción entre las partículas y facilita la expulsión (19).

#### **DILUENTE**

El diluyente es para dar volumen a la forma farmacéutica y el peso conveniente, se debe procurar que no cause un efecto perjudicial sobre la forma farmacéutica terminada (19).

#### **DESLIZANTE**

El deslizante regula la fluidez, mejora el comimiento de los granos en a tolva y éste debe estar tamizado por malla cerrada, varía desde 0.1 a 5% (19).

## **2.3 ETAPAS EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS**

Un buen diseño para un medicamento debe contemplar la caracterización de las materias primas, establecer con claridad las especificaciones de los componentes y del proceso, debe ser escalado al tamaño de lote de manufactura típico, la tecnología para producirlo y controlarlo debe ser transferida adecuadamente a los responsables de esas actividades (17).

### **2.3.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

La revisión bibliográfica debe incluir fuentes oficiales, libros, artículos científicos y técnicos relacionados con la forma farmacéutica, principio activo y excipientes, se debe poner mucha atención en el estado legal en todos los aspectos, revisar con mucho cuidado la legislación de todos los países en los que se pretende comercializar el medicamento; no debemos olvidar que las normas legales para los medicamentos son las más estrictas (17). Actualmente, gracias a la tecnología informática, se pueden realizar búsquedas electrónicas, recuperación de información desde bibliotecas de otros Centros de Investigación Internacionales, Universidades, etc.

### **2.3.2 PREFORMULACIÓN**

La preformulación es complementaria con respecto a lo que no fue posible encontrar durante la revisión bibliográfica debe ponerse especial atención en los posibles polimorfos ya que estos pueden afectar la estabilidad y la disolución del medicamento y con ellos su bioequivalencia y

calidad, incompatibilidad con los excipientes, tamaño particular y las propiedades fisicomecánicas de los polvos entre otros aspectos (17).

En esta etapa es donde el farmacéutico evalúa las posibles interacciones con diversos componentes inertes destinados a usar en la forma posológica final. (17)

Los estudios de confrontación resultan muy útiles para detectar posibles incompatibilidades, se pueden realizar con los excipientes por separado con el principio activo pero resulta conveniente realizarlos con "mini formulaciones" a escala de laboratorio y solo en caso de encontrar incompatibilidades resulta de interés proceder a las confrontaciones individuales (17).

### **2.3.3. FORMULACION**

El desarrollo de la formulación debe poner atención en aspectos críticos de la fórmula y el proceso tales como: la concentración de aglutinante o agentes activos de superficie, temperatura, tiempo de mezclado y tiempo de secado, buscando detectar todos los parámetros que puedan ser críticos. En esta etapa las evaluaciones físicas de los componentes de la fórmula y del producto formulado son indispensables y se requiere de la información detallada de éstas. El comportamiento de la disolución es muy importante en el caso de las formas sólidas (17).

A la formulación se le puede describir como una etapa en el desarrollo de un medicamento a partir de un principio activo ya utilizado

previamente, porque realmente lo que hacemos es diseñar formas farmacéuticas a partir de moléculas ya conocidas con el mismo objetivo y generalmente fuera de patente resulta muy convincente aprovechar la información que se encuentra publicada (17).

Los datos obtenidos de esta evaluación se integran con los que se obtiene de la caracterización y estudios farmacológicos obteniéndose así información que permita elegir la formulación más óptima (17).

#### **2.3.4. REFORMULACION**

La reformulación consiste en el estudio y evaluación de las características y atributos de una fórmula ya establecida para lograr su mejoramiento y optimización (1).

Para llevar a cabo una reformulación se deben redefinir los atributos y características del medicamento y establecer para ellos límites y controles. En este punto se considera nuevamente la información generada durante la etapa de desarrollo, todo esto encaminado a donde se probará, si es adecuada a nuestras necesidades o requiere de mayores modificaciones (1).

#### **2.3.5. OPTIMIZACION**

La optimización nos permite establecer los componentes de la fórmula, su concentración y el proceso ideal de acuerdo con el producto deseado. En este momento se trabaja a nivel piloto y deben tomarse en cuenta las operaciones unitarias para estudiar la factibilidad de escalamiento, se corren

los estudios de estabilidad y se establecen las especificaciones del producto y proceso. Los métodos estadísticos no son indispensables pero sí muy útiles para ahorrar tiempo y dinero y además de ayudarnos a mejorar la reproducibilidad y robustez de la fórmula y del proceso (17).

#### **2.3.6. PRODUCCION A NIVEL PILOTO**

El escalamiento es el incremento del tamaño del lote, en particular el de fabricación en el que deben cuidarse el no modificar aquellos aspectos que puedan alterar las características del producto entre las que se encuentran: el origen de los componentes de la fórmula, los parámetros del proceso, cambio de equipo, etc. Nuevamente el estudio detallado de la disolución y de la estabilidad del producto son necesarios para establecer que el producto sigue cumpliendo con las características con las que fue diseñado y en algunos casos sería necesario realizar nuevos estudios de bioequivalencia (17).

## 2.4 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DEL PIROXICAM

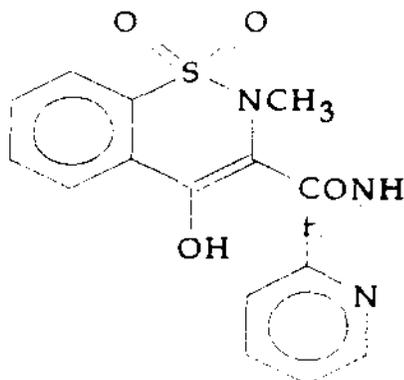
- **NOMBRE (9) :**

1,1-Dióxido de 4-hidro-2-metil-N-piridinil-2H-1,2-benzotiacina-3-carboxamida.

- **FORMULA CONDENSADA (9) :**

$C_{15} H_{13} N_3 O_4 S$

- **FORMULA DESARROLLADA (9) :**



- **PESO MOLECULAR (9) :**

331.36

- **DESCRIPCION (9) :**

Polvo cristalino ligeramente amarillo.

- **PUNTO DE FUSION (9) :**

198 - 200 °C.

• **CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA (9) :**

**SISTEMA 1.**

FASE ESTACIONARIA : Placas de sílica gel G,250 mm de espesor

FASE MÓVIL : cloroformo : acetona (4 : 1)

Rf : 51

**SISTEMA 2.**

FASE ESTACIONARIA : Placas de sílica gel G,250 mm de espesor

FASE MOVIL : Acetato de Etilo : metanol : amoniaco  
(85 :10 :5)

Rf : 17

**SISTEMA 3.**

FASE ESTACIONARIA : Placas de sílica gel G, 250 mm de espesor

FASE MOVIL : Acetato de etilo

Rf : 65

• **CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCION (9) :**

**SISTEMA A .-** Columna ODS-Sílica 5 mm, fase móvil : Alcohol isopropílico

Acido fórmico : Fosfato de potasio monobásico 0.1 M (540 : 1 : 1000).

**SISTEMA B .-** Columna ODS-Sílica 5 mm, fase móvil : Alcohol isopropílico

Acido fórmico : fosfato monobásico de potasio 0.1 M (176 : 1 : 1000). (22)

Detección UV

• ESPECTRO DE MASAS (9) :

Principalmente picos a  $m/z$ , 173, 117, 145, 78, 104, 94, 76, 147.

2.4.10 ESPECTRO INFRARROJO (9) :

Principales picos a números de onda: 1524, 1180, 1298, 1147, 1573, 770 $\text{cm}^{-1}$ .

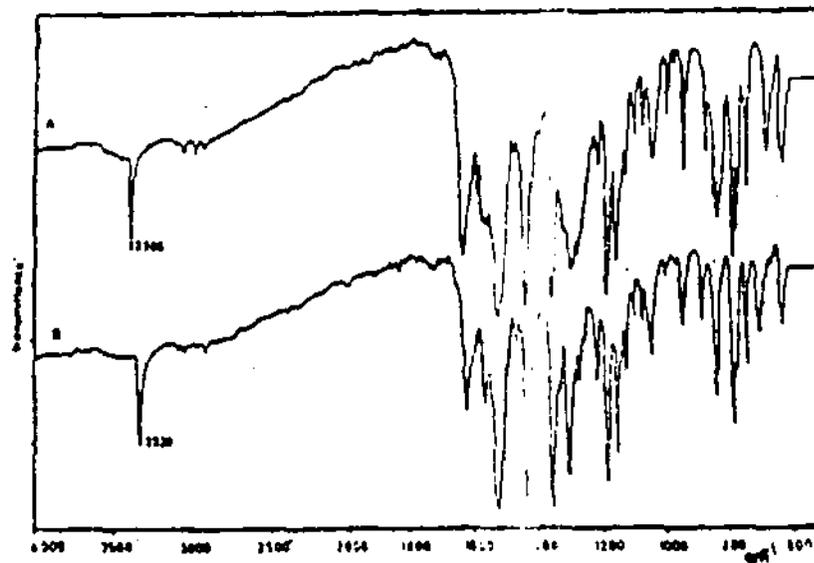


Figura 1: Espectro infrarrojo del PIROXICAM en pastilla de bromuro de potasio

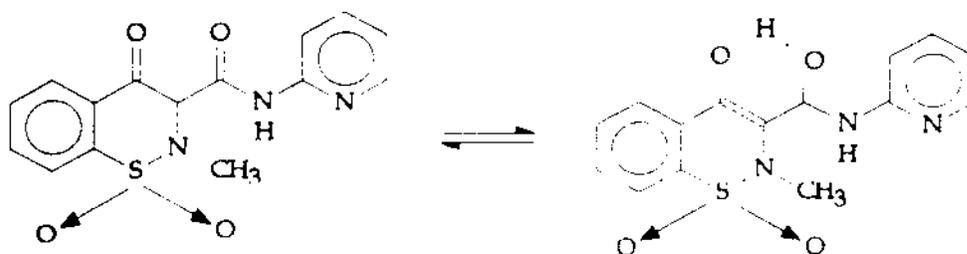
Forma de agujas y forma cúbica.

El piroxicam existe en dos formas cristalinas. Sus espectros infrarrojo en pastillas de bromuro de potasio difieren ligeramente en la región donde se marca la huella digital pero la banda de los grupos  $-\text{NH}$  y  $-\text{OH}$ , la cual se encuentra a 3385  $\text{cm}^{-1}$  en la forma cristalina de agujas y a 3330  $\text{cm}^{-1}$  en la forma cristalina cúbica es característica. Las otras bandas y sus

características, pueden ser atribuidas a las vibraciones de los siguientes grupos :

1635 ó 1625  $\text{cm}^{-1}$  (alargamiento del carbonilo amídico), 1525  $\text{cm}^{-1}$  (alargamiento de la segunda banda de la amida), 1440  $\text{cm}^{-1}$  (vibración asimétrica  $-\text{CH}_3$ , alargamiento del grupo  $\text{Ar}-\text{C}=\text{C}$ ), 1355  $\text{cm}^{-1}$  (vibración simétrica  $-\text{CH}_3$ ), 1155 y 1070  $\text{cm}^{-1}$  ó 1050 a 1070  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{SO}_2 - \text{N}-$ ), 770 y 750 ó 740  $\text{cm}^{-1}$  (fenilo orto-disustituido) (9).

Figura 2: Posibles tautómeros del Piroxicam:



#### 2.4.11 ESPECTRO ULTRAVIOLETA DEL PIROXICAM

El espectro ultravioleta del piroxicam, en solución 0.1 M de ácido clorhídrico se caracteriza por presentar dos máximos a 242 nm (=9700) y a 339 nm (=22500) y en metanol por tres máximos a 256 nm (=12700), 290 nm (=10000) y 358 nm (=14600).

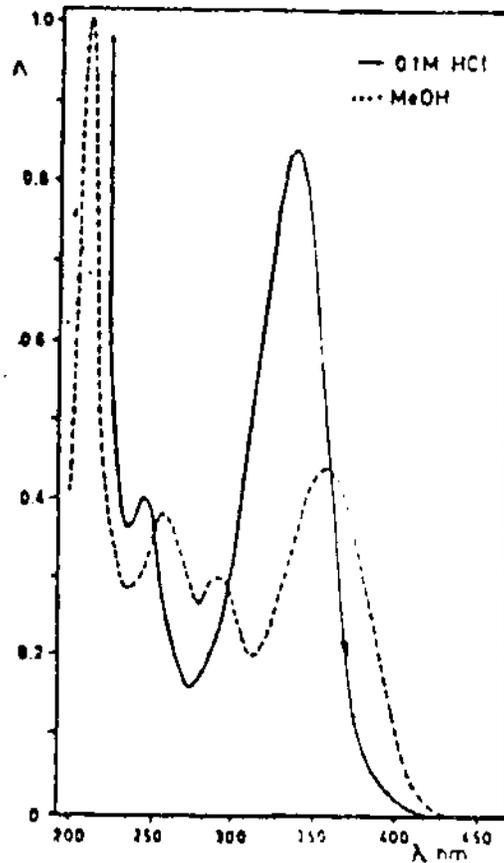


Figura 3: Espectro ultravioleta del PIROXICAM

#### 2.4.11. CUANTIFICACION (9) :

Cromatografía de líquidos de alta resolución, en suero : Sensibilidad 500 ng/ml., UV detección-A.D. Fraser y J.F.L.Wodbury, *theor. Drug Monit.*, 1983, 5, 239- 242.

#### 2.4.12. SOLUBILIDAD (9) :

Muy poco soluble en agua, la solución saturada de dioxano y agua (2:1) tiene un pKa de 6.3 y poco soluble en soluciones diluidas de ácidos, soluble de alcohol, metanol y soluble en soluciones de álcalis fijos.

### 2.5. FARMACOLOGIA

#### 2.5.1. METABOLISMO

Se absorbe rápidamente después de la administración oral o rectal. Es totalmente metabolizado. El principal metabolito es producido por hidroxilación del anillo piridil y existen 3 y es conjugado con el ácido glucorónico (3, 4). Aproximadamente el 10% de la dosis oral es excretada por orina como el resto del fármaco en ocho días (3, 4).

#### 2.5.2. CONCENTRACION TERAPEUTICA

El piroxicam es acumulado en administración repetida, con uso agudo o prolongado para calmar los signos y síntomas de artrosis y artritis reumatoide. En pacientes con artrosis, 20 mg/día de piroxicam tuvieron la misma eficacia para mejorar el dolor y para mejorar los movimientos articulares que 3.9 g/día de aspirina y 0.75 mg/día de indometacina. Lo

mismo que otros fármacos antiinflamatorios no esteroides, el piroxicam inhibe la síntesis de prostaglandinas, inhibe la quimiotaxis y la liberación de enzimas lisosómicas (3, 4).

El piroxicam se absorbe rápidamente tras la administración oral y los niveles plasmáticos culminan de las 3 a 5 horas (3,4).

La administración prolongada de 20 mg diarios produce niveles plasmáticos estables de 3 a 5 mcg/ml de los 7 a 12 días (3, 4).

#### 2.5.3. VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN

Se aproxima a 0.12 - 0.14 l/kg (3, 4).

#### 2.5.4. TIEMPO DE VIDA MEDIA

50 horas (30 a 86 horas) (3,4)

#### 2.5.5. ACLARAMIENTO TOTAL CLT

Aproximadamente 0.03 ml/min./kg (3, 4).

#### 2.5.6. UNIÓN A PROTEÍNAS

En plasma aproximadamente el 99% (3, 4).

#### 2.5.7. FARMACOCINETICA Y METABOLISMO

El piroxicam se absorbe totalmente después de su administración oral; la concentración pico en plasma se observa de 2 a 4 horas. Ni los alimentos ni los antiácidos alteran la velocidad o grado de absorción. El

piroxicam entra en la circulación entero hepática y las estimaciones de la vida media en plasma han sido variables, un valor medio parece ser aproximadamente de 45 horas (3, 4).

Menos del 10% del fármaco es excretado en la orina sin modificar. La principal transformación metabólica en el hombre es la hidroxilación del anillo del piridilo y este compuesto y su conjugado glucurónico constituyen aproximadamente el 60% del fármaco excretado en la orina y heces (2).

#### 2.5.8. PREPARADOS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

El piroxicam viene en cápsulas de 10 a 20 mg para uso oral. La dosis diaria usual para alivio de los signos y síntomas de artritis reumatoide osteoartritis es de 20 mg; si se desea puede darse en dos tomas. Dado que no se logran concentraciones estables en plasma hasta después de 7 a 10 días, no deben esperarse respuestas terapéuticas máximas hasta después de 2 semanas, aunque pueden ser evidentes. Se ha sugerido que respuestas satisfactorias se asocien con concentraciones plasmáticas mayores de 5 a 6 mcg/ml. (6)

#### 2.5.9. EFECTOS ADVERSOS

La incidencia informada de efectos adversos en pacientes que toman piroxicam ha variado del 11 al 46%, del 4 al 12% de los pacientes abandonan el fármaco debido a efectos colaterales. Las reacciones gastrointestinales son las más comunes, pero menos del 5% de los pacientes

suspenden el tratamiento debido a esto. La incidencia de la úlcera péptica es menor del 1% ; como otros fármacos similares a la aspirina, el piroxicam altera la cuenta plaquetaria y debe asumirse que precipita broncoconstricción en aquellos pacientes que son hipersensibles a la aspirina.

No se ha establecido su inocuidad ni eficacia en niños. (6)

#### 2.5.11. FORMAS DE DOSIFICACION

Cépsulas y tabletas.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A veces tenemos la impresión de que un producto de buena calidad es costoso o sofisticado, pero nada de eso es esencialmente cierto, ya que basta con que un producto cumpla satisfactoriamente con el objetivo para el que fue creado y que se considere de buena calidad (17).

Edward Deming dice que la calidad es lo que el cliente necesita y quiere. Antes que nada la calidad exige: organización, disciplina, planeación y que cada individuo desde el más humilde empleado hasta el más alto directivo realice sus respectivas funciones con responsabilidad, seriedad, profesionalismo, entusiasmo y buen conocimiento de las actividades que desarrollan (17).

Philip B. Crosby otro maestro de la calidad, nos dice que la calidad debe hacerse más que controlarse y que la prevención es mucho mejor que la inspección, si se parte de una fórmula mala o de una técnica analítica que nos lleva al error, es decir, un producto con problemas de diseño, podemos estar manufacturando productos que no cumplan bien su objetivo sin que nosotros lo sepamos. Esto puede ocurrir y también se puede considerar una falta de planeación, y no deja de ser sorprendente el hecho de que los libros de control total de la calidad apenas si mencionan los aspectos relacionados con el diseño del producto y dan toda la importancia a la manufactura del mismo, dando por hecho que el producto no tiene problemas de diseño (17).

#### IV. OBJETIVOS

##### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Formular cápsulas de piroxicam, para mejorar su disolución.

##### OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar pruebas de compatibilidad fármaco-excipientes para encontrar la formulación óptima durante el estudio de ésta.
- Someter la nueva formulación a estudios de estabilidad acelerada en su envase de papel celopolial (celofán-polietileno-aluminio).
- Optimizar el proceso de fabricación, estableciendo las variables de control y posibles cambios en el proceso por alteraciones en cada uno de estas variables.

En la preparación de fórmulas con fármacos insolubles en agua o casi insolubles, surgen gran número de problemas. Actualmente se considera la prueba de disolución como atributo de calidad más significativo que la desintegración, principalmente en los principios activos cuya solubilidad es limitada en agua.

El piroxicam es un fármaco con fuertes problemas de disolución intrínseca y se requiere formularlo en forma de cápsulas de gelatina dura, por lo que es necesario diseñar una formulación que cumpla con todas las especificaciones de calidad establecidas por las normas oficiales.

## V. HIPOTESIS

Si se realizan las pruebas de compatibilidad fármaco-excipientes, calculando las proporciones óptimas de cada uno en la formulación, así mismo si se realiza la prueba de disolución a cada uno de los lotes obtenidos y se controlan las variables de operación (la concentración de aglutinante o agentes activos de superficie, orden de adición de los excipientes, temperaturas, tiempo de mezclado, punto óptimo de granulación y tiempo de secado), se podrán minimizar los errores de formulación para favorecer la disolución y se obtendrá un mejor rendimiento, mejor calidad y mayor estabilidad del producto.

## VI. MATERIAL, METODOS Y REACTIVOS

### 6.1 MATERIAL

Matraz aforado de 600 ml PYREX

Matraz aforado de 250 ml PYREX

Matraz aforado de 100 ml PYREX

Matraz aforado de 50 ml PYREX

Matraz aforado de 10 ml PYREX

Probeta volumétrica de 1000 ml PYREX

Probeta volumétrica de 2000 ml PYREX

Probeta volumétrica de 100 ml PYREX

Probeta volumétrica de 25 ml PYREX

Pipeta volumétrica de 1 ml PYREX

Pipeta volumétrica de 2 ml PYREX

Pipeta volumétrica de 3 ml PYREX

Pipeta volumétrica de 4 ml PYREX

Pipeta volumétrica de 5 ml PYREX

Pipeta graduada de 1 ml PYREX

Pipeta graduada de 10 ml PYREX

Pipeta graduada de 20 ml PYREX

Agitador magnético SPIMBAR

Piseta

Espátula

Vaso de precipitados de 1000 ml PYREX

## 6.2 EQUIPO

Estufa de estabilidad 60 °C Marca THELCO Mod. M08194

Estufa de estabilidad 30 °C Marca THELCO Mod. M08193

Estufa de estabilidad 45 °C / 75% H .R Marca HOT PACK

Parrilla de agitación magnética Marca HERMOLYNE SPA 1025B

Balanza granataria Marca OHAUS 2610

Balanza analítica Marca SARTORIUS Mod. 2464PE132862

Karl Fischer (Acuómetro) BECKMAN

Espectrofotómetro Marca SPECTRONC 2000 DE BAUCH & LOMB

Horno de secado Marca THELCO Mod. 4SM1

Aparato disolutor No. 1 Marca ELECSA

Lámpara de UV M-UVG-54 Marca

## 6.3 REACTIVOS

2,2-bipiridina GR

Cloruro de Sodio GR

Piroxicam USP

Acido clorhídrico JT BAKER

Agua desmineralizada

Alcohol Etilico 96° JT BAKER

Cloroformo JT BAKER

Metanol Absoluto JT BAKER

Solución de Acido Clorhídrico 0.1 N en metanol

Cloroformo-Metanol 1 : 1

Cloruro de Sodio en Acido Clorhídrico (jugo gástrico simulado)

#### 6.4 METODOLOGIA

##### 6.4.1. METODO DE VALORACION DEL PIROXICAM

- Preparación de la solución HCl 0.1 N en metanol.

Medir con una pipeta graduada 0.2 ml de agua desmineralizada y ponerlos en un matraz volumétrico de 250 ml, agregar lentamente 0.215 ml de ácido clorhídrico, enfriar la solución y aforar con metanol (12).

- Preparación de la solución de referencia.

Pesar exactamente alrededor de 12.5 mg de piroxicam Sref, pasarlos a un matraz volumétrico de 50 ml, disolver y llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1 N en metanol. (21).

- Preparación de la muestra.

Triturar 500 mg de granulado, pesar el equivalente a 12.5 mg de piroxicam pasar a un matraz volumétrico de 50 ml, y disolver y llevar al aforo con la solución de ácido clorhídrico 0.1 N en metanol. Dejar reposar durante cinco minutos y tomar una alícuota de 2 ml y en un matraz volumétrico de 25 ml, llevar el aforo con la solución de ácido clorhídrico 0.1 N. De esta solución tomar 4 ml y llevarlos a un matraz volumétrico en metanol de 10 ml y

# FALTAN PAGINAS

De la: **32**

A la: **33**

- Contenido de humedad para las cápsulas de piroxicam.

Colocar de 30 a 40 ml de metanol absoluto en el vaso de reacción y neutralizar el agua que pudiera contener con el reactivo de Karl-Fisher.

Este gasto reactivo no deberá tomarse en cuenta para los cálculos. Rápidamente agregar una porción de citrato de sodio trihidratado exactamente pesado, agitar vigorosamente y titularlo con el reactivo de Karl-Fisher y anotar el volumen gastado para utilizarlo en los cálculos.

$$F = \frac{\text{(mg citrato) (36 mg agua)}}{230 \text{ mg tartrato (vol. gastado de reactivo)}}$$

Rápidamente agregar una porción de la muestra o en este caso agregar el contenido de una cápsula y por diferencia de peso saber la cantidad y titularla con el reactivo de Karl-Fisher y luego calcular el contenido de agua en % de la muestra de acuerdo a la fórmula :

$$\% H = 100 S F/P.$$

Donde S es el volumen del reactivo gastado, F el factor de equivalencia de agua del reactivo ; P es el peso de la muestra en mg (12).

- Apariencia

Cápsulas lisas de forma y color homogéneo, libres de facturas, conteniendo polvo homogéneo, libre de partículas extrañas. (12)

#### 6.4.3 DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Piroxicam (mg)	Componente	
1000	agua	1 gota
1000	sola	0
200	HCl	5 ml
200	NaOH	5 ml

HCl = solución de ácido clorhídrico 6N.

NaOH = solución de hidróxido de sodio 6N.

#### 6.4.4 PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD FARMACO-EXCIPIENTE

Mezclar el Principio activo (piroxicam) con cada uno de los excipientes en las siguientes proporciones :

Piroxicam (mg)	Excipiente	(mg y/o ml)
100	tensoactivo	10
100	aglutinante	10
100	desintegrante	20
100	diluyente 1	30
100	diluyente 2	8
100	lubricante	0.55

Condición = 60 °C

Someter estas mezclas en frascos de vidrio color ámbar.

Los periodos del ciclado son de tres semanas. Realizar el análisis del piroxicam a los 5, 8 y 15 días, posteriormente analizar cada 8 días

aparición de polvo así como la identificación de piroxicam y posibles productos de degradación por cromatografía en capa fina.

#### 6.4.5 CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

- Fase estacionaria : Cromatofolio PI Silica gel F 254 Merck de 10 x 20 cm sin activación
- Fase móvil : Tolueno : acetato de etilo : Dietilamina (15 : 50 : 10)
- Solución de la muestra : 100 ± 1 mg, de cada una de las mezclas y disolverlos en Cloroformo : metanol (1 : 1)
- Solución de referencia : 2, 2-bipiridina se prepara de la misma forma que la muestra.

Solución de referencia se utiliza piroxicam y se prepara de la misma forma que los anteriores. Se depositan 10 µl de cada una de las soluciones a 2cm de los bordes izquierdo e inferior y a 2 cm de distancia entre sí, en banda de 1 cm de ancho. Dejar que se evapore el disolvente a temperatura ambiente y observarla bajo luz UV 254 nm. (19,12).

## 6.5. MATRIZ DE FORMULACIONES

INGREDIENTES	FORMULACION EN %				
	A	B	C	D	E
PIROXICAM	13.33	13.33	13.33	13.33	13.33
TENSOACTIVO	1.00	1.00	1.50	1.00	1.00
AGLUTINANTE	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
DESINTEGRANTE	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
DILUENTE 1	79.20	79.20	75.20	79.20	78.67
LUBRICANTE 1	1.00	0.50	1.00	1.00	1.00
LUBRICANTE 2	0.50	-----	0.50	0.50	1.00
DILUENTE 2	-----	1.00	25.00	-----	-----
TOTAL	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Tabla No. 1: Matriz de formulaciones

- PROCEDIMIENTO DE FABRICACION

Pesar el aglutinante y disolverlo en el vehiculo en proporción (1:1) y agregar el tensoactivo, mezclar perfectamente. Esto se pesa en una balanza granataria y se mezcla en un vaso de precipitados.

Tamizar el piroxicam y el desintegrante 1 y mezclar.

Granular la mezcla anterior, con la solución aglutinante preparada inicialmente.

Se seca en el horno por espacio de 1 hora a 60 °C.

Tamizar la mezcla anterior ya seca. Y luego continuar el secado del granulado ya tamizado hasta una humedad de 2 a 3%.

Tamizar el lubricante 2 y el diluyente Mezclar durante 5 minutos con el granulado ya seco. Tamizar el lubricante 2 y adiccionarlo a la mezcla anterior y mezclar. Proceder a encapsular

• REOLOGIA DE GRANULADOS.

A.- Densidad aparente del polvo

Pesar una probeta de vidrio de 25 ml y tomar el peso inicial, llenar con el polvo hasta el volumen y volver a pasar y por diferencia de peso entre el volumen obtener la densidad aparente, según la siguiente fórmula :

$$D = \frac{P2 - P1}{V}$$

D = Densidad aparente.

P2 = Peso final de la probeta con el polvo.

P1 = Peso inicial de la probeta vacía

B.- Densidad compactada del polvo

La misma cantidad de polvo que se utilizó en el paso anterior, en una fase firme se golpea la probeta 125 veces para compactar el polvo y cuando ya no haya variación de volumen de la probeta con respecto al polvo se toma el volumen hasta donde llegó el polvo. Según la fórmula siguiente :

$$Dc = \frac{P}{V}$$

Dc = Densidad compactada.

P = Peso del volumen.

V = Volumen final.

C.- Angulo de reposo

Pesar una determinada cantidad de polvo, en un soporte universal se coloca un embudo de plástico con un tapón en la parte inferior y agregar el polvo.

Con un cronómetro se toma el tiempo en el cual el polvo termina de caer en cuanto se le quite la tapa del embudo. Medir la altura del pico del polvo a la superficie donde cayó el polvo, y el diámetro del mismo. La tangente de la altura del polvo entre el diámetro del mismo es el ángulo de reposo.

D.- Velocidad de flujo.

La cantidad de polvo que se pese entre entre el tiempo que se tarde en caer será la velocidad de flujo.

E.- Distribución del tamaño de partícula

Las mallas : 30, 40, 60, 80, 100, 200, y el plato del Rotap se pesan cada una de ellas, y se pesa una cantidad de polvo y se coloca en el Rotap y así como están las mallas se pone a trabajar durante 15 min. Después se vuelven a pesar cada una de las mallas y del plato para saber en que malla se quedó más polvo.

F.- % de compresibilidad o índice de Carr

Se calcula empleando la densidad aparente y la densidad compactada, empleando la siguiente fórmula :

$$\% C = \frac{D_c - D_a}{D_c} \times 100$$

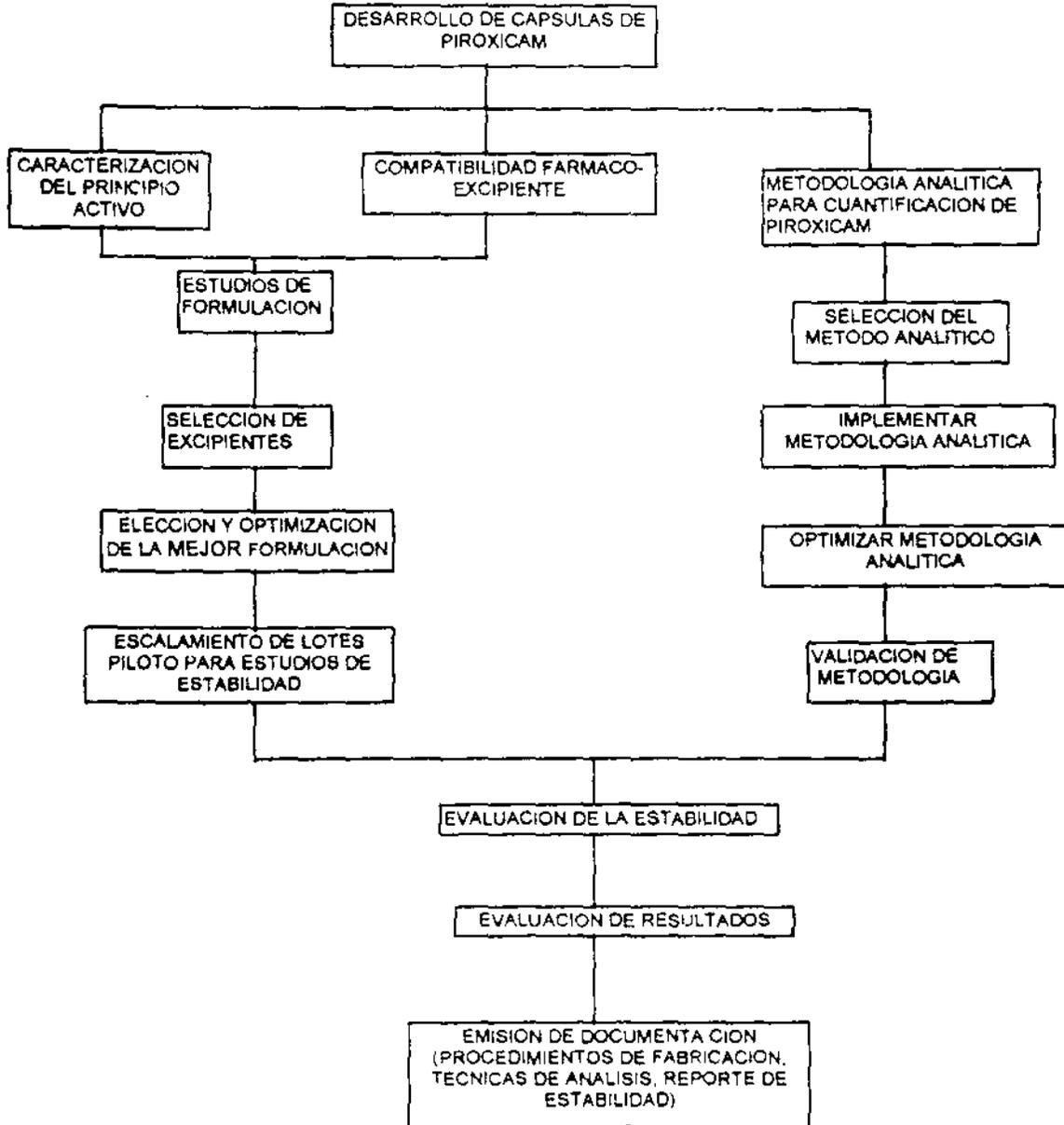
Dc

Especificaciones :

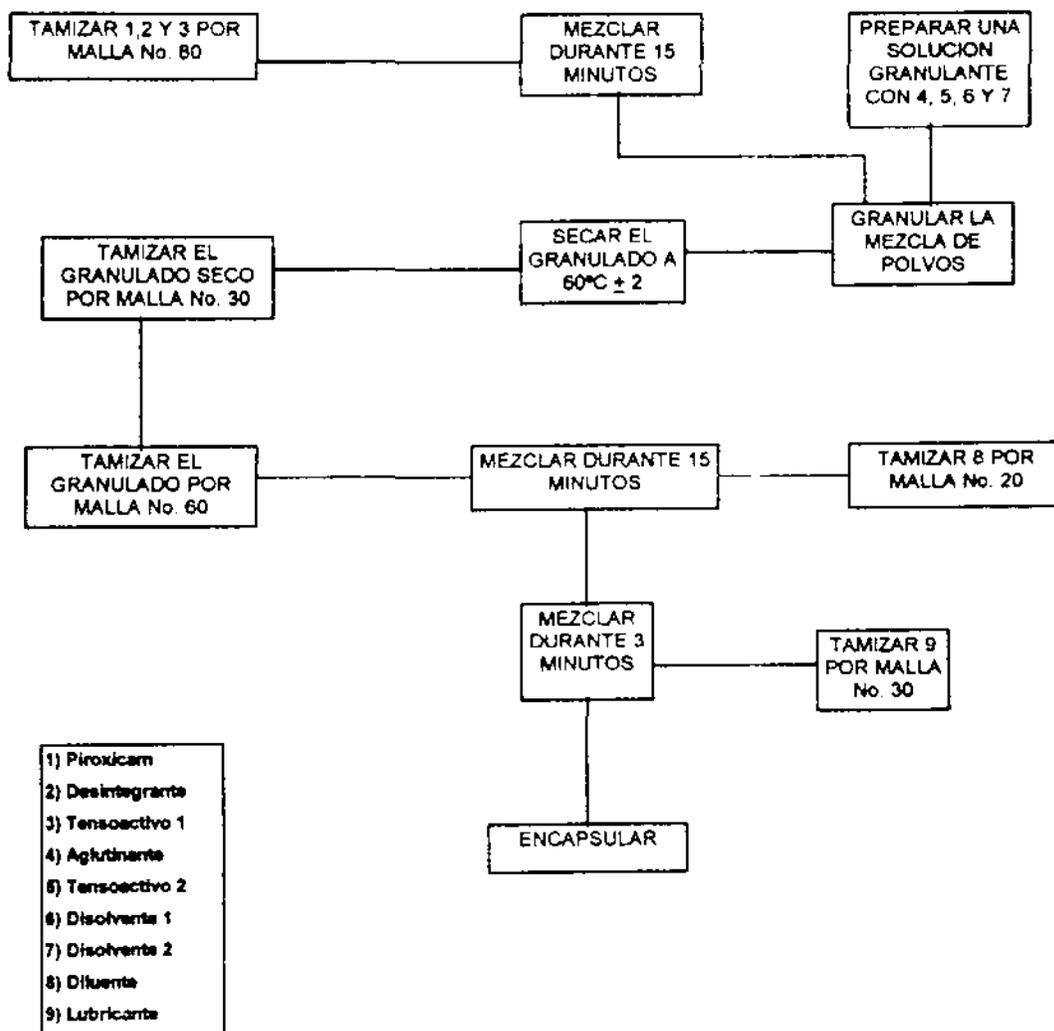
% Compresibilidad :	flujo
5-15	excelente
12-16	bueno
*18-21	bueno-aceptable
*23-35	pobre
33-38	muy pobre
mayor 40	muy muy pobre

(\*) Con la adición de deslizante (0.2 % Aerosil) podría mejorar el flujo.

**DIAGRAMA DE FLUJO 1:  
DESARROLLO DE LA METODOLOGIA DE INVESTIGACION**



### DIAGRAMA DE FLUJO 2: PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA



## VII. RESULTADOS

### 7.1 DEGRADACION DEL PRINCIPIO / CTIVO

Las observaciones realizadas empleando el método de cromatografía en capa fina para la determinación de la degradación del principio activo sometido a condiciones drásticas de acidez y alcalinidad, así como a altas temperaturas, revelaron que solamente afectó el medio alcalino a la estabilidad del principio activo a los 21 días como lo muestra la siguiente tabla:

MUESTRA	PERIODO DE PRUEBA		
	7 días	14 días	21 días
Piroxicam solo	1 mancha Rf = 0.65	1 mancha Rf = 0.65	1 mancha Rf = 0.65
Piroxicam + agua	1 mancha Rf = 0.65	1 mancha Rf = 0.65	1 mancha Rf = 0.65
Piroxicam + HCl	1 mancha Rf = 0.65	1 mancha Rf = 0.65	1 mancha Rf = 0.65
Piroxicam + NaOH	1 mancha Rf = 0.65	1 mancha Rf = 0.65	2 manchas Rf = 0.66 y 0.32

**Tabla No. 2: Resultados de la degradación del principio activo**

## 7.2 COMPATIBILIDAD FARMACO-EXCIPIENTE

El principio activo no mostró incompatibilidad con ninguno de los excipientes, sometidos a 60°C, de acuerdo con la siguiente tabla de resultados:

MUESTRA	PERIODO DE PRUEBA			
	15 DIAS	30 DIAS	45 DIAS	60 DIAS
Piroxicam (p.a.)	Una sola mancha Rf = 0.65			
P.a. + tensoactivo	Una sola mancha Rf = 0.65			
P.a. + aglutinante	Una sola mancha Rf = 0.65			
P.a. + desintegrante	Una sola mancha Rf = 0.65			
P.a. + diluyente 1	Una sola mancha Rf = 0.65			
P.a. + diluyente 2	Una sola mancha Rf = 0.65			
P.a. + lubricante	Una sola mancha Rf = 0.65			

**Tabla No. 3: Resultados de las pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente**

### 7.3 DESARROLLO DE LA FORMULACION

Los resultados de las formulaciones propuestas se resumen en el siguiente cuadro:

RESULTADOS	FORMULACION				
	A	B	C	D	E
Densidad aparente (g/ml)	0.392	0.396	0.401	0.420	0.420
Densidad compactada (g/ml)	0.457	0.461	0.472	0.477	0.483
Indice de Carr % C	14.22 %	14.09 %	15.04 %	11.95 %	13.04 %
Angulo de reposo	38°	35°	29°	25°	19°
Velocidad de flujo (g/seg)	9.8	11	12	10.5	10.5
% Disolución	62.0 %	78.94	75.21 %	91.57 %	91.19 %
Dictamen	Rechazado	Rechazado	Rechazado	Aprobado	Aprobado

**Tabla No. 4: Resultados de la matriz de formulaciones**

### 7.4 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA:

Los resultados de los tres lotes elaborados para los estudios de estabilidad acelerada, se muestran en las siguientes tablas:

LOTE : No. 1.

MATERIAL DE ENVASE PRIMARIO : Papel celopolial (Celofán-polietileno-aluminio).

		DETERMINACIONES/ESPECIFICACIONES					
		ASPECTO	IDENTIDAD CCF	VALORACION	DISOLUCION	HUMEDAD	HERMETICIDAD
TIEMPO	CONDICION	CAPSULA DE GELATINA DURA, CONTENIENDO POLVO GRANULAR AMARILLO, LIBRE DE MATERIA EXTRAÑA	RI DE LA MUESTRA SIMILAR A LA REFERENCIA	92.5 - 107.5 % 18.5 - 21.5 mg/CAP.	Q = 75 %	MENOR DE 8.0 %	0 DE 10 TIRAS
INICIO	INICIO	CONFORME	CONFORME	106.5 %	96.1 %	4.5 %	CONFORME
1 MES	T A	CONFORME	CONFORME	99.1 %	96.2 %	4.0 %	CONFORME
2 MES		CONFORME	CONFORME	100.58 %	107.4 %	3.4 %	CONFORME
3 MES		CONFORME	CONFORME	94.9 %	97.9 %	5.3 %	CONFORME
1 MES	30°C	CONFORME	CONFORME	101.2 %	101.4 %	3.6 %	CONFORME
2 MES		CONFORME	CONFORME	103.9 %	95.1 %	3.2 %	CONFORME
3 MES		CONFORME	CONFORME	98.9 %	92.2 %	4.1 %	CONFORME
1 MES	40°C/75% H.R	CONFORME	CONFORME	94.4 %	100.6 %	3.7 %	CONFORME
2 MES		CONFORME	CONFORME	100.8 %	101.2 %	3.3 %	CONFORME
3 MES		CONFORME	CONFORME	95.8 %	101.1 %	4.0 %	CONFORME

Tabla No. 5: Resultados de estabilidad acelerada del Lote 1

LOTE : No. 2.

MATERIAL DE ENVASE PRIMARIO : Papel celopolial (Celofán-polietileno-aluminio).

		DETERMINACIONES/ESPECIFICACIONES					
		ASPECTO	IDENTIDAD	VALORACION	DISOLUCION	HUMEDAD	HERMETICIDAD
		CAPSULA DE GELATINA DURA, CONTENIENDO POLVO GRANULAR AMARILLO, LIBRE DE MATERIA EXTRAÑA	CCF	92.5 - 107.5 % 18.5 - 21.5 mg/CAP	D = 75 %	MENOR DE 8.0 %	O DE 10 TIRAS
TIEMPO	CONDICION	RI DE LA MUESTRA SIMILAR A LA REFERENCIA					
INICIO	INICIO	CONFORME	CONFORME	100.9 %	101.7 %	3.6 %	CONFORME
1 MES	T A	CONFORME	CONFORME	100.7 %	92.9 %	4.2 %	CONFORME
2 MES		CONFORME	CONFORME	95.8 %	92.6 %	3.5 %	CONFORME
3 MES		CONFORME	CONFORME	101.3 %	95.6 %	4.9 %	CONFORME
1 MES	30°C	CONFORME	CONFORME	94.3 %	98.2 %	4.1 %	CONFORME
2 MES		CONFORME	CONFORME	95.6 %	98.4 %	3.3 %	CONFORME
3 MES		CONFORME	CONFORME	102.2 %	98.8 %	4.3 %	CONFORME
1 MES	40°C/75% H R	CONFORME	CONFORME	97.4 %	97.7 %	4.2 %	CONFORME
2 MES		CONFORME	CONFORME	103.3 %	95.8 %	3.1 %	CONFORME
3 MES		CONFORME	CONFORME	97.4 %	91.9 %	4.1 %	CONFORME

Tabla No. 6: Resultados de estabilidad acelerada del Lote 2

LOTE : No. 2.MATERIAL DE ENVASE PRIMARIO : Papel celopolial (Celofán-polietileno-aluminio).

		DETERMINACIONES/ESPECIFICACIONES					
		ASPECTO	IDENTIDAD CCF	VALORACION	DISOLUCION	HUMEDAD	HERMETICIDAD
TIEMPO	CONDICION	CAPSULA DE GELATINA DURA, CONTENIENDO POLVO GRANULAR AMARILLO, LIBRE DE MATERIA EXTRAÑA	R <sub>1</sub> DE LA MUESTRA SIMILAR A LA REFERENCIA	92.5 - 107.5 % 18.5 - 21.5 mg/CAP.	Q = 75 %	MENOR DE 8.0 %	Q DE 10 T <sub>1</sub> - 5
INICIO	INICIO	CONFORME	CONFORME	100.9 %	101.7 %	3.6 %	CONFORME
1 MES	T A	CONFORME	CONFORME	100.7 %	92.9 %	4.2 %	CONFORME
2 MES		CONFORME	CONFORME	95.8 %	92.6 %	5.5 %	CONFORME
3 MES		CONFORME	CONFORME	101.3 %	95.6 %	4.9 %	CONFORME
1 MES	30°C	CONFORME	CONFORME	94.3 %	98.2 %	4.1 %	CONFORME
2 MES		CONFORME	CONFORME	95.6 %	98.4 %	3.3 %	CONFORME
3 MES		CONFORME	CONFORME	102.2 %	98.8 %	4.3 %	CONFORME
1 MES	40°C/75% H R	CONFORME	CONFORME	97.4 %	97.7 %	4.2 %	CONFORME
2 MES		CONFORME	CONFORME	103.3 %	95.8 %	3.1 %	CONFORME
3 MES		CONFORME	CONFORME	97.4 %	91.9 %	4.1 %	CONFORME

Tabla No. 6: Resultados de estabilidad acelerada del Lote 2

LOTE : No. 3.

MATERIAL DE ENVASE PRIMARIO : Papel celopolial (Celofán-polietileno-aluminio).

		DETERMINACIONES/ESPECIFICACIONES					
		ASPECTO	IDENTIDAD	VALORACION	DISOLUCION	HUMEDAD	HERMETICIDAD
			CCF				
TIEMPO	CONDICION	CAPSULA DE GELATINA DURA, CONTENIENDO POLVO GRANULAR AMARILLO, LIBRE DE MATERIA EXTRAÑA	Rt DE LA MUESTRA SIMILAR A LA REFERENCIA	92.5 - 107.5 % 18.5 - 21.5 mg/CAP.	0 - 75 %	MENOR DE 8.0 %	0 DE 10 TIRAS
INICIO	INICIO	CONFORME	CONFORME	101.2 %	101.9 %	3.7 %	CONFORME
1 MES	T A	CONFORME	CONFORME	98.5 %	102.5 %	4.0 %	CONFORME
2 MES		CONFORME	CONFORME	100.8 %	96.3 %	3.1 %	CONFORME
3 MES		CONFORME	CONFORME	99.7 %	91.4 %	4.3 %	CONFORME
1 MES	30°C	CONFORME	CONFORME	101.7 %	92.9 %	3.7 %	CONFORME
2 MES		CONFORME	CONFORME	95.6 %	95.7 %	3.2 %	CONFORME
3 MES		CONFORME	CONFORME	94.5 %	93.6 %	4.4 %	CONFORME
1 MES	40°C/75% H R	CONFORME	CONFORME	92.5 %	95.6 %	3.1 %	CONFORME
2 MES		CONFORME	CONFORME	98.5 %	92.9 %	3.1 %	CONFORME
3 MES		CONFORME	CONFORME	98.5 %	95.4 %	3.1 %	CONFORME

Tabla No. 7: Resultados de estabilidad acelerada del Lote 3

### VIII. ANALISIS DE RESULTADOS:

Como puede observarse en la Tabla No. 2. el principio activo parece sufrir una hidrólisis alcalina que provoca la aparición de un segundo compuesto en la cromatografía en capa fina a los 21 días de exposición a condiciones drásticas, mientras que a las otras condiciones, ácidas y de humedad, no se ve afectado en su estabilidad.

La Tabla No. 3 nos muestra los resultados de la cromatografía en capa fina para los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente. Ellos nos muestran que con ninguno de los excipientes sometidos a 60°C durante 60 días existe incompatibilidad, empleando las mismas condiciones de detección que para los estudios de degradación del principio activo. Esto nos da una clara idea de la gran estabilidad del piroxicam, por lo que se procedió a proponer formulaciones tentativas para lograr el objetivo preestablecido.

De la Tabla No. 4 tenemos los resultados de las diferentes formulaciones propuestas, en ella se observan los factores de respuesta que se evaluaron, tanto tecnológicos como químicos: densidad aparente (da), densidad compactada (dc), Índice de Carr (%C), Angulo de reposo (Ar), velocidad de flujo (Vf) y % Disuelto del principio activo (%D).

Al comparar la matriz de formulaciones de la Tabla No. 1 con los resultados de la Tabla No. 4, se puede observar lo siguiente: en todas las formulaciones se mantuvo constante la proporción de piroxicam, de aglutinante y de desintegrante. Se variaron las proporciones de agente tensoactivo, de diluyente 1, de diluyente 2

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

de lubricante 1 y de lubricante 2. Los experimentos se realizaron por triplicado y se presentan los resultados promedio.

En la formulación A se propuso inicialmente emplear una mezcla de lubricante 1 y lubricante 2 para obtener un buen flujo del granulado. En apariencia, tecnológicamente tiene un buen comportamiento reológico, pero no cubre nuestras expectativas de % D. Se rechaza esta formulación.

En la formulación B se propone prácticamente la misma formulación pero eliminando el lubricante 2, el cual a la vez tiene carácter de agente tensoactivo, pero se adiciona una pequeña proporción de otro diluyente el cual se piensa que ayudará a la solubilización del principio activo ya que se trata de un excipiente hidrosoluble. Las características reológicas no cambian mucho; aunque el % D mejora un poco, no cubre el parámetro establecido de  $Q > 75 \% + 5 \%$ , por lo que también se rechaza esta formulación.

En la formulación C se retoma el empleo tanto del lubricante 2 en una proporción del 0.5 % y del diluyente 2 aunque en mayor proporción, del 25 % y se aumenta la proporción del tensoactivo para tratar de mejorar el %D. Los resultados nos muestran que mejoraron un poco las características reológicas pero empeora % D, por lo que se rechazó también esta formulación.

En la formulación D se eliminó el uso del diluyente 2, se redujo la proporción del tensoactivo 1 y se mantuvo la del lubricante 2. Esto trajo como resultado que el %C que es uno de los mejores parámetros para evaluar el comportamiento de flujo de un polvo o granulado, mejoró significativamente, lo mismo el Ar y la Vf.

asímismo se vio incrementado considerablemente el % D hasta 91.57 %, con ésto podemos decir que tenemos la formulación con las características óptimas.

En la formulación E se incrementó en un 0.5 % la proporción del lubricante 2 y se mantuvo constante la del tensoactivo, con esto se observó un ligero aumento en % D y mejores características reológicas del granulado. Con los resultados últimos se consideró haber encontrado el óptimo.

Posteriormente se fabricaron los lotes para los estudios de estabilidad acelerada del granulado en forma farmacéutica de cápsulas de gelatina dura. Como material de envase primario se empleó papel celopolial (celofán/aluminio/polietileno) para proteger a la cápsula de la humedad ambiental ya que ésta afecta hidratando la gelatina de la cápsula y haciéndola funcionar como un aglutinante muy fuerte que impediría la liberación del contenido de la cápsula con la consecuente falla en % D. Las condiciones establecidas para este estudio fueron las propuestas por la NOM-073 "Estabilidad de Medicamentos", adicionando la de T.A. como un parámetro testigo. Como se observa en las Tablas Nos. 5, 6 y 7, los resultados de todos los lotes a todas las condiciones son aprobatorios, comprobando así la eficacia de la formulación desarrollada.

## IX. CONCLUSIONES

1. El piroxicam es un fármaco sumamente estable en medio ácido y bajo condiciones drásticas de humedad.
2. El piroxicam es sensible a medio alcalino como es el hidróxido de sodio, a los 21 días de prueba, teniendo un grupo amido en su molécula puede suponerse una hidrólisis alcalina en este punto.
3. El piroxicam es estable prácticamente con algunos de los excipientes comúnmente empleados para la formulación de formas farmacéuticas sólidas.
4. Los agentes tensoactivos juegan un papel importante en la solubilización de fármacos, por lo que ayudaron al piroxicam a cumplir con la prueba de disolución con un Q establecido del 75 % + 5 %.
5. Es útil establecer un protocolo de estudio para diseñar experimentos que nos ayuden a lograr los objetivos planteados.
6. La revisión bibliográfica es un factor crítico en el diseño de productos farmacéuticos ya que nos proporciona información muy útil para el conocimiento teórico del principio activo que necesitamos estudiar.
7. Los estudios de preformulación son importantes porque son muy útiles para conocer al principio activo que se esté estudiando y dan la pauta para partir a formular exitosamente.
8. La optimización de la formulación nos permitió establecer los parámetros apropiados y las proporciones necesarias para la fabricación tanto en pequeño como a escala producción, de este medicamento.

9. Se fijaron las condiciones óptimas del proceso se generaron y documentaron las condiciones en que se lleva a cabo cada operación y etapa del proceso y se evaluaron las características del producto final.
10. Se comprobó que el proceso se encuentra bajo control y que de éste se obtienen productos de calidad consistente lote a lote.
11. Es importante seguir todas las indicaciones y observaciones establecidas durante el desarrollo farmacéutico, para el escalamiento del proceso a nivel planta de producción, ya que si uno solo de los parámetros se modifica por querer ahorrar tiempos de secado (cuando se tiene exceso de disolvente para la solubilización del agente tensoactivo en nuestro caso), por ejemplo, existirá una desviación que provocará la obtención de un producto que no cumpla con las especificaciones requeridas de calidad.
12. Las cápsulas de piroxicam de 20 mg, cumplen las especificaciones sobre las pruebas de disolución establecidas en las principales farmacopeas.
13. La comisión de revisión de la USP XXI establecen que no se conocen problemas de biodisponibilidad del piroxicam, clínicamente significativos con artículo donde el 75 % se disuelve en el medio apropiado y ajustado a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$  en 45 min.
14. El producto, después el estudio de estabilidad acelerada de 3 lotes a 3 condiciones de estudios diferentes durante 3 meses, no muestra alteraciones significativas en sus propiedades fisicoquímicas y organolépticas por lo que se considera estable bajo las condiciones establecidas.

15. Es importante concluir sobre el papel del formulador farmacéutico ya que su trabajo repercute sobre la salud de todas las personas que consuman su trabajo, el cual estará pensado en la esperanza de alivio o paliativo de los dolores humanos.

## X. BIBLIOGRAFIA

1. Alabarrán Cortez José B. "Validación del proceso de fabricación de piroxicam cápsulas", 1993.
2. PDR Edición 46, Physicians Desk Reference, 1992.
3. Martindale, The Extrapharmacopeia, 28 Edición, pp 273, 1982, 1983.
4. Goodman & Gilman, 7a. Edición Editorial Panamericana, México, año 1986, pp 668.
5. Helman J., Farmacotecnia Teórica y Práctica, toma VIII, editorial Continental, México 1981 pp 2401.
6. Remington, Farmacia, tomo I, pp 1522, 2212, tomo VIII, 17 edición, cap. 89.
7. Bhattacharyya, S.K. Basu, B.K. Gupta, S.K. Goshal, S.C. Mandal, S.C. Chattaraj, "Formulation and Vitro-in vivo Characterization of solid Dispersions of Piroxicam", Drug Development and Industrial Pharmacy.
8. Parasrampuria and V. Das Gupta "Colorimetric Determination of Piroxicam in Cápsulas", Drug Development and Industrial Pharmacy 1990 16 (4) 629-636.
9. Florey K., Analytical Profiles of Drug Substances, Vol 15 Editorial Academic Press Inc. 1986.
10. Handbook of Pharmaceutical Excipients Washington, USA. 1983
11. British Pharmacopeica, Vol. II, 1988.
12. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (México, 5a edición, pp 275, 595, 1988

13. Rangel Mejía M. E., Avila Espinoza M. E., Influencia de la Concentración de Desintegrantes y fuerza de compresión sobre la velocidad de disolución, pp 6, 26-36, 1989.
14. Naidoo Ph. D. "Formulation and Processing Factors Affecting the Desintegration of Hard Shell Gelatin Capsules", Drug Development and Industrial Pharmacy 15 (9) 1329-1339, 1989.
15. Sallam, H. Ibrahi, M. Takieddin, M. Abu Shatmat and T. Baghal., "Dissolution Characteristics of Interactive Powder Mixtures", Part two: "effect of surface Characteristics of Excipients", Drug Development and Industrial Pharmacy 15 (9) 1329-1989, 1339.
16. USP, XXII, pp 1091, 1788. Año 1990
17. Angeles Uribe J., II Encuentro nacional de calidad farmacéutica, "Calidad de Diseño y escalamiento de formas farmacéuticas sólidas ", Junio 7 de 1994
18. Muhammad N.A.H. and Newton J.M. "The influence of pH of dissolution fluid and Particle size of drug on the in-vitro release of drug from hard gelatin capsules", Journal Pharm Pharmacol., 35, 345, 349.
19. Samy J.C. and Ying Junq W. "In-Vitro Dissolution from Several Experimental Capsule Formulations", Journal of pharmaceutical Science.
20. Pharma News, "Ac-Di-Sol Croscarmelosa Sódica, N.F.", Vol. I, No. 4, pp. 13-15 Octubre de 1990.
21. Norma 010-Medicinas Instituto Mexicano del Seguro Social, Subdirección General de Abastecimiento Normas y Procedimiento, Enero de 1991.

22. Clarke's Isolation and Identification of Drugs. Second Edition, The Pharmaceutical Press London, pp 911, 1986.
23. Lachman Leon, P.H.D., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, cap 8, 13, 374-398 pp 171-195, Lea Fabiger Philadelphia 1970.
24. Ridgway "Hard Capsules" Development and Technology.. Chapters 5, 7, 11 y 13 the Pharmaceutical Press, London 1987.
25. Marthy and Isaac, Glaebre-Sellassie "Current Perspective on the Dissolution Stability of solid oral dosage forms" Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 82 No. 2 February pp 113-126, 1993.