

79
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

DISEÑO DE UNA FORMULACION DE TABLETAS DE HIDRALAZINA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
GERARDO TOSCANO DEL TORO

L



MEXICO, D. F.

1999.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

269641



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.

Jurado asignado:

Presidente: Prof. Ibarnea Avila José Luis

Vocal: Prof. Guzman Martinez Gabriel Rene

Secretario: Prof. Alpizar Ramos María Del Socorro

1er suplente: Prof. Cardenas Gutierrez José Manuel

2do suplente: Prof. Fuentes Sixtos Honoria

Sitio donde se desarrolló el tema:

Corporación Farmacéutica S.A.

Puente de Xoco No. 35 Colonia General Anaya

Nombre completo y firma del asesor del tema:

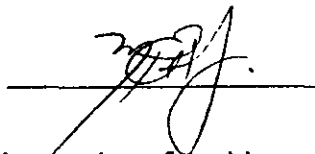
Q.F.B. Maria Del Socorro Alpizar Ramos



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Maria Del Socorro Alpizar Ramos', is written over a horizontal line.

Nombre completo y firma del supervisor técnico:

Q.F.B. Maria Esther Hernández Jiménez



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Maria Esther Hernández Jiménez', is written over a horizontal line.

Nombre completo y firma del sustentante:

Gerardo Toscano Del Toro



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'GERARDO TOSCANO DEL TORO', is written over a horizontal line.

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Química y profesores, ya que lo que soy profesionalmente, lo debo a ustedes.

GRACIAS.

CONTENIDO

CAPITULO I	INTRODUCCION.....	3
CAPITULO II	FUNDAMENTACION DEL TEMA	5
	2.1. Antecedentes generales	5
	2.1.1 Farmacología del principio activo.....	5
	2.2. Monografía del principio activo.....	6
	2.2.1 Propiedades	6
	2.2.2 Degradación y estabilidad.....	7
	2.3. Forma farmacéutica: Tabletas.....	7
	2.3.1 Definiciones... ..	7
	2.3.2 Componentes de tabletas.....	7
	2.3.3 Métodos de fabricación	11
	2.3.4 Materiales de empaque.....	13
	2.4. Etapas de desarrollo de medicamentos.....	14
	2.4.1 Preformulación	14
	2.4.2 Formulación.....	14
	2.4.3 Desarrollo analítico y validación del método analítico	16
CAPITULO III	PARTE EXPERIMENTAL.....	25
	3.1. Material.....	25
	3.1.1 Material de laboratorio	25
	3.1.2 Reactivos y soluciones.....	26
	3.1.3 Equipo e instrumentos.....	27
	3.2. Métodos.....	28
	3.2.1 Estudios de preformulación	28
	3.2.2 Desarrollo de la formulación.....	35
	3.2.3 Validación del método analítico.....	35

CAPITULO IV	RESULTADOS	39
	4.1. Estudios de preformulación	39
	4.1.1 Reología del principio activo.....	39
	4.1.2 Estabilidad del principio activo.....	40
	4.1.3 Compatibilidad del principio activo-excipientes.....	41
	4.2. Formulación	42
	4.3. Validación del método analítico	47
CAPITULO V	ANALISIS DE RESULTADOS	50
CAPITULO VI	CONCLUSIONES	53
CAPITULO VII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	54

I. INTRODUCCION

En la actualidad, las tabletas es la forma farmacéutica más utilizada para administrar principios activos; debido a esto es importante que la formulación desarrollada no tenga problemas durante el proceso de manufactura y además sea estable y económica. Por todo esto el desarrollo y el diseño de los productos en la industria farmacéutica, hicieron que la etapa conocida como preformulación, fuera una parte indispensable en el diseño de ésta forma farmacéutica. La fase de preformulación se define como los estudios que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de ayudar a establecer estándares de calidad.⁽¹⁾

La preformulación, como un paso lógico del desarrollo de los productos, es referida, de manera especial, a los estudios de estabilidad química, aunque actualmente se refiere también a la estabilidad física y a otros parámetros. De esta manera, se reconocen como metas de la preformulación la determinación de:

- Parámetros fisicoquímicos de los fármacos
- Las características físicas
- La compatibilidad con los excipientes

Estos puntos antes mencionados hacen lógico el revisar, por adelantado, las características de los fármacos que pudieran ser problemáticos durante el desarrollo de las formas farmacéuticas, con la finalidad de prevenir problemas, antes de que se haya invertido tiempo y esfuerzo, de una manera inefectiva en el desarrollo de un producto.

Los estudios de preformulación mencionados nos permiten prever problemas con los fármacos y entre los fármacos y excipientes, y nos permiten sugerir cuál o cuáles excipientes servirían mejor a los propósitos de la formulación.

Al seleccionar los distintos excipientes, sus niveles y las etapas del proceso de manera óptima, se obtiene un sistema satisfactorio en la formulación.⁽¹⁾

Una vez optimizada la concentración de los componentes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto. Los objetivos básicos de los estudios piloto, son:

- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación.
- Simular y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o la fórmula.
- Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.⁽¹⁾

En este trabajo se pretende mejorar una formulación que contiene un vasodilatador (Hidralazina); con los excipientes y empaque que se utilizan; es necesario que la humedad del polvo antes de comprimir y ya como producto terminado no exista, ya que la humedad, causa problemas de cambios físicos como el color de la tableta.

II. FUNDAMENTACION DEL TEMA

2.1. Antecedentes Generales

La Hidralazina es un derivado de la Hidrazina, se encuentra dentro de los medicamentos vasodilatadores orales, los cuales son útiles para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión en pacientes externos.

La Hidralazina utilizada como vasodilatador en la hipertensión relaja el músculo liso de las arteriolas, disminuyendo, por tanto, la resistencia vascular sistémica.⁽²⁾

Es bien absorbida y rápidamente metabolizada por el hígado durante el primer paso, de modo que la biodisponibilidad es baja (promediando 25 a 55 %).^(1,2,3)

La vida media fluctúa de dos a cuatro horas, y la dosis oral usual es de 25 a 100 mg dos veces por día. Para el control de la presión arterial, la administración de la Hidralazina dos veces por día es tan efectiva como cuatro veces diarias.

Se han asociado con el uso de este fármaco los siguientes efectos colaterales: cefalea, náuseas, rubor, hipotensión, palpitaciones, taquicardia, mareos y angina de pecho. Estos síntomas se presentan siempre y cuando la dosis diaria de la gente, es incrementada a 400 mg o más al día exigiendo así la suspensión del fármaco.⁽⁴⁾

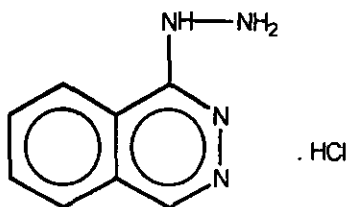
2.2. Monografía del principio activo.

Clorhidrato de Hidralazina

Nombre químico: Clorhidrato de 1(2H)-ftalazina hidrazona.

Fórmula condensada: $C_8 H_8 N_4 \cdot HCl$

Fórmula Desarrollada:



Peso molecular: 196.64 g/mol (5,6,7,8)

2.2.1 Propiedades

El Clorhidrato de Hidralazina es un polvo cristalino, blanco e inodoro con un punto de fusión de 172-173°C.

En la tabla 1 se indica la solubilidad de Clorhidrato de Hidralazina.^(5,7)

Solubilidad	mg/mL
Agua	39.0
Metanol	6.7
Etanol	1.9
2-Propanol	0.1
Cloroforno	menos de 0.1
Eter etílico	menos de 0.1
Acetato etílico	menos de 0.1
Acetonitrilo	menos de 0.1

Tabla 1. Solubilidad

pKa: 4.7 en una solución al 90% de acetona

pKb: 15.6 en una solución al 90% de acetona

2.2.2 Degradación y estabilidad.

El Clorhidrato de Hidralazina es muy estable en estado sólido.

2.3. Forma Farmacéutica: Tabletas

2.3.1 Definiciones

Las tabletas son preparados sólidos de dosificación única que contiene el o los principios activos y excipientes, generalmente en forma de disco, ranurados y de tamaño variado; obtenido por compresión de polvos o gránulos.⁽⁹⁾

2.3.2 Componentes de tabletas

Las tabletas contienen los siguientes componentes:

Principio activo: Toda sustancia natural o sintética que tenga una actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, y químicas o acciones biológicas.

Excipiente: Son materiales inertes, los cuales ayudan a obtener la liberación satisfactoria del fármaco, las características físicas y mecánicas aceptables en la tableta que facilitan su manufactura. No tienen acción farmacológica.⁽¹⁰⁾

Los excipientes que comúnmente se utilizan en la formulación de las tabletas para que el producto cumpla con las normas establecidas de calidad son:

- 1.- Diluentes
- 2.- Aglutinantes o cohesivos
- 3.- Desintegrantes
- 4.- Lubricantes, deslizantes y antiadherentes
- 5.- Excipientes que mejoran las propiedades organolépticas
(colorantes, saborizantes y edulcorantes)⁽¹⁰⁾

1.-DILUENTES

Se considera al excipiente que da el volumen y el cuerpo a la tableta. Es conveniente que posea buenas propiedades de aglutinamiento y de flujo.⁽¹¹⁾

Entre los diluentes más comunes tenemos:

* Diluentes insolubles en agua.- sulfato de calcio NF, fosfato dibásico de calcio NF, fosfato tribásico de calcio NF, almidón, carbonato de calcio, celulosa microcristalina y almidones modificados.

* Diluentes solubles en agua.- lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol.

2.- AGLUTINANTES O COHESIVOS

Son los excipientes que imparten cohesividad a los polvos, aglutinándolos para la formación de gránulos.

Los criterios básicos para la selección de aglutinantes son : compatibilidad con la formulación, que imparten adhesión suficiente a los polvos y proporcionen la biodisponibilidad adecuada para llevar a cabo la absorción del fármaco.

Una cantidad muy alta de aglutinante generalmente aumenta el tiempo de desintegración de las tabletas. Los aglutinantes se pueden adicionar en solución (aglutinantes), o en seco (cohesivos) dependiendo de los ingredientes y del método de manufactura.^(10,11)

A continuación se presentan algunos aglutinantes.- acacia, gelatina, sacarosa, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, derivados de sodio, glucosa, almidón, sorbitol y goma tragacanto.

3.- DESINTEGRANTES

La única forma de asegurar que una tableta se disgregue en partículas pequeñas que faciliten la liberación (disolución) y la absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal, es incorporar en la formulación agentes desintegrantes. Estos agentes normalmente al entrar en contacto con agua, se hinchan por efecto de la hidratación y aumentan la porosidad de la tableta produciendo su desintegración. Algunos actúan por capilaridad; o son solamente la mecha que inicia el mecanismo de incorporación de agua en el sustrato de la tableta. Los mejores desintegrantes son aquéllos que tienen la propiedad de hidratarse, no solamente en agua sino en medio ácido del estómago.^(12,13)

Algunos desintegrantes son.- celulosa microcristalina, bentonita, silicato de aluminio y magnesio, ácido algínico, goma guar, polivinilpirrolidona de enlace cruzado, croscarmelosa sódica y almidón glicolato sódico.

Existen 3 métodos de incorporación de los desintegrantes:

- ◇ Intragranular: El desintegrante se mezcla con el resto del polvo antes de la humectación, quedando así incorporado en el gránulo.
- ◇ Extragranular: El desintegrante se agrega al gránulo, justo antes de la compresión.
- ◇ Combinación de ambos: Adicionar parte del desintegrante interna y externamente.

4.- DESLIZANTES, LUBRICANTES Y ANTIADHERENTES.

Los deslizantes tienen como función reducir la fricción interparticular y promover el flujo; algunos deslizantes son: almidón, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, óxido de magnesio, silicato de calcio y sílica coloidal.^(10,12,13)

Los antiadherentes tienen como función evitar la adhesión entre la tableta formada y el equipo (cara de los punzones y pared interna de la matriz), ejemplos de ellos tenemos: talco, almidón de maíz, sílicas microfinas, lauril sulfato de sodio y estearatos metálicos.^(10,12,13)

Los lubricantes reducen la fricción producida por la fuerza de eyección al expulsar la tableta de la matriz.^(10,12,13)

Lubricantes más comunes.- estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, monoestearato de polioxietileno, talco y aceite mineral ligero.

5.- COLORANTES

Los colorantes se adicionan comúnmente a las formulaciones de tabletas por cuatro razones principalmente:

- a) Estética y elegancia del producto
- b) Diferenciación con otros productos
- c) Mezclado uniforme de los diferentes componentes
- d) Cubrir colores desagradables naturales de algunos fármacos

Los colorantes pueden adicionarse en líquido granulante, o mezclarlos con los polvos en seco. Los colorantes deben ser certificados por la FD&C y aprobados por la FDA.

La adición de colorantes pueden ocasionar principalmente tres problemas: decoloración del producto con el tiempo, disminución de la disolución de la tableta a determinadas concentraciones de colorante y migración del color en el secado del granulado hecho por vía húmeda.⁽¹³⁾

2.3.3 Métodos de fabricación de tabletas

Existen tres métodos para fabricar comprimidos: compresión directa, granulación vía húmeda y granulación vía seca, dependiendo de las características de los principios activos y de los excipientes, será el método que deba utilizarse para la fabricación de los mismos.

Vía húmeda

El método más usado y general para preparar tabletas es por vía húmeda, su popularidad se debe a que es más fácil que la granulación satisfaga todos los requisitos físicos para la compresión de buenas tabletas. Sus desventajas principales son el número de operaciones unitarias, así como el tiempo y trabajo necesario para realizar el procedimiento en particular en gran escala. Las etapas del método por vía húmeda son: pesar, mezclar, granular, tamizar la masa húmeda, secar, tamizar el gránulo seco, lubricar y comprimir.⁽¹⁴⁾

Compresión directa

Consiste en comprimir directamente el material en polvo sin modificar el índole físico de éste. La compresión directa para elaborar tabletas se reserva para un pequeño grupo de productos químicos cristalinos que posean todas las características físicas necesarias para la formulación genere una tableta de calidad, como propiedades de cohesividad y fluidez que posibilitan la compresión directa.⁽¹⁴⁾

Granulación vía seca (también llamada precompresión o doble compresión).

Es utilizada cuando los componentes del comprimido no pueden comprimirse directamente y son sensibles a la humedad o no resisten temperaturas altas durante el secado, y cuando los constituyentes posean suficientes propiedades cohesivas intrínsecas. la operación que caracteriza a este método es la realización de una precompresión, de la cual se obtienen comprimidos que no han pasado por la etapa plástica (la compresión se lleva sólo hasta la etapa elástica), estos comprimidos se hacen pasar por un tamiz, y de esta forma se da origen a los gránulos; una vez realizada esta etapa, se sigue el procedimiento convencional. Para realizar este procedimiento se requiere de poco equipo y espacio, elimina el empleo de aglutinantes y el proceso de secado, pero en algunas ocasiones resulta muy agresivo para el principio activo el proceso de doble compresión.⁽¹⁴⁾

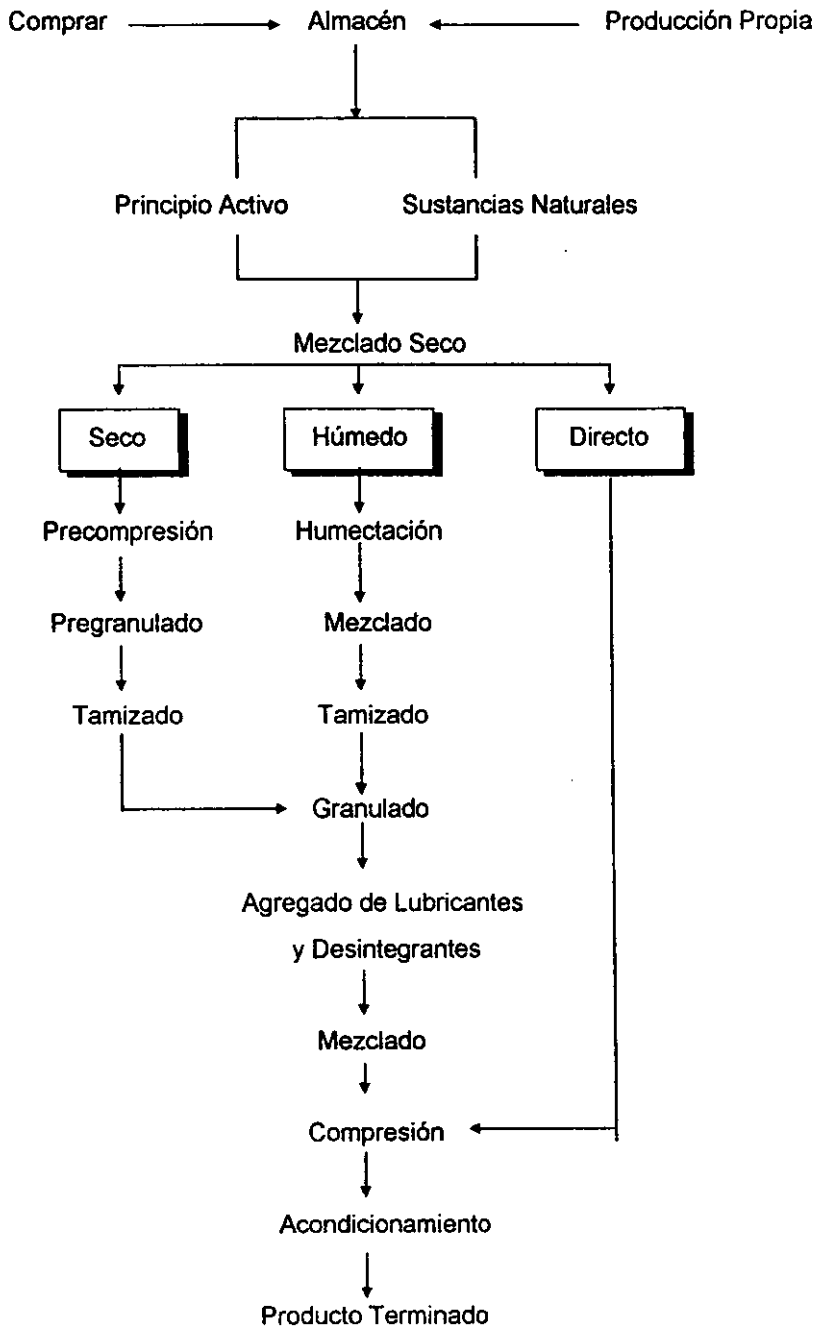


Figura 1 Comparación de los tres métodos de fabricación de tabletas

2.3.4 Materiales de empaque

El envase primario debe estar diseñado de tal manera que el contenido pueda extraerse de una manera apropiada al uso del producto, debe protegerlo del medio ambiente y no debe ejercer ninguna interacción física y/o química con el contenido que pueda alterar la calidad del mismo, ya que está en contacto directo con él medicamento.^(9,15)

Los envases primarios son materiales indispensables para la fabricación de un medicamento. Por esta circunstancia en su fabricación son de observarse las prácticas adecuadas de fabricación.

Como parte de los requisitos exigidos a los envases primarios es muy importante señalar que antes del llenado, el envase debe estar limpio, y esto será evaluado por procedimientos que aseguren esta limpieza, así como la ausencia de materiales extraños.^(9,15)

Entre las funciones más importantes de los empaques para medicamentos desde el punto de vista técnico-legal, podríamos enlistar los siguientes:

- 1.- Ausencia de materiales tóxicos
- 2.- Compatibilidad con el medicamento
- 3.- Protección sanitaria
- 4.- Protección contra pérdidas o asimilación de humedad y grasas
- 5.- Protección contra pérdida o asimilación de gases y olores
- 6.- Protección contra la luz
- 7.- Transparencia
- 8.- Resistencia al impacto
- 9.- Inviolabilidad
- 10.-Facilidad de desecho
- 11.- Apariencia y facilidad para ser impreso
- 12.- Limitaciones de tamaño, forma y peso
- 13.- Bajo costo

Además de las anteriores, no hay que olvidar que es la presentación del producto a través de la cual se trasmite el mensaje al consumidor, mensaje cuyo contenido también deberá cumplir con las legislaciones respectivas.⁽¹⁵⁾

2.4. Etapas de desarrollo de medicamentos

2.4.1 Preformulación

Son los estudios encaminados a caracterizar física y químicamente al fármaco en cuestión, sin desechar la caracterización biológica, en base a ello se infiere sobre la forma de dosificación requerida.

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importante para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento de las propiedades físico-químicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento ya que, cuando se realiza en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada que permite anticipar problemas de la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento.

La adecuada búsqueda bibliográfica, la teoría y la predicción pueden y deben ser aplicados con el fin de disminuir la experimentación necesaria o para incrementar en las áreas de cuidado potencial con referencia a la sustancia idónea a ser formulada, antes de confirmar la idea en el laboratorio.^(1,16)

2.4.2 Formulación

Son los estudios que involucran el diseño de una forma farmacéutica definida, basada en las pruebas de compatibilidad fármaco-excipientes, y la adaptación de un proceso de producción, además de pruebas con el envase primario.

En lo que se refiere específicamente a la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto que se requiere obtener, éste se basa en los resultados de preformulación preliminares, el análisis de la capacidad tecnológica de la empresa y en la función terapéutica y mercadotecnia del medicamento. La información obtenida permitirá elegir, con conocimiento de causa, entre un gel o una crema para administración tópica, entre una tableta recubierta, o una cápsula, entre una solución y una suspensión, también la concentración del fármaco, especialmente en el caso de productos de dosificación unitaria; adicional a esto entre una presentación farmacéutica y otra pueden existir especificaciones que requieran de una tecnología analítica posiblemente no disponible para la empresa o de difícil acceso. La selección de la tecnología a emplear en la fabricación futura del producto está íntimamente relacionada con la forma farmacéutica y por lo tanto no debe basarse sólo en las necesidades de mercadeo, sino además en la identificación de los recursos operativos disponibles.

Al seleccionar los distintos excipientes, sus concentraciones y las etapas en el proceso de manera racional, se obtiene un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo, el problema es conocer que tan cerca de la formulación óptima se encuentra el estudio y con la utilización adecuada de técnicas de diseño experimental y optimización se permitirá conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo y obtener, en algunos casos, medicamentos que tendrán características también satisfactorias, desde el punto de vista cuantitativo.

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de tamaño pequeño, en los que varían las concentraciones de los excipientes dentro de intervalos estrechos, con el fin de mejorar especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad. El diseño y análisis de los experimentos por medio de las técnicas estadísticas facilitan en gran medida la obtención de dicho objetivo. Si bien la experimentación inicial sirve, además de otras muchas cosas, para seleccionar el menor número posible de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva; de esta manera se puede no sólo optimizar algunas características de calidad, sino el costo del producto.^(1,16)

2.4.3 Validación del método analítico

Parámetros a evaluar

Para el sistema:

Linealidad

Precisión

Para el método:

Linealidad

Especificidad

Repetibilidad

Reproducibilidad y Exactitud

Parámetros a controlar

1.- Instrumentos y equipos, los cuales son los que proveen más fácilmente resultados erróneos en cuanto a su manejo y funcionamiento, estos deben estar calibrados y en condiciones óptimas de funcionamiento.

2.- Referente al analista: de manera general, el analista debe cumplir con las buenas prácticas de laboratorio.

Los defectos de manipulación no constituyen objeto de validación, sino que deben detectarse y corregirse mediante capacitación y entrenamiento.

3.- Material: debe estar calibrado y de calidad óptima, tipo A, para evitar lecturas erróneas.

4.- Reactivos: estos deben ser de calidad analítica, según el tipo de análisis que van a realizar y de preferencia evitar el uso de reactivos que sean inestables.^(17,18,19)

Definiciones

Validación de un método analítico

Se define como el proceso por el cual queda establecido en forma documentada, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas.⁽²⁰⁾

Linealidad del sistema

Se determina construyendo una curva de calibración de una misma solución patrón; se establece mediante una recta de regresión entre la cantidad del fármaco adicionado y la cantidad recuperada.^(20,21,22)

Se prueban concentraciones que correspondan al 80, 90, 100, 110 y 120 % respecto a la cantidad especificada en el marbete, realizando análisis por triplicado para cada concentración.

Se gráfica cantidad adicionada vs. cantidad recuperada.

Se efectúan los siguientes cálculos:

Coefficiente de correlación	r
Coefficiente de determinación	r^2
Pendiente	m
Intercepto al origen	b
Coefficiente de variación	C.V.

Criterio de evaluación

$$r \geq 0.99$$

$$r^2 \geq 0.98$$

$$m \approx 1$$

$$b \approx 0$$

$$C.V. \leq 1.5 \%$$

Precisión del sistema

Se refiere a la semejanza de una serie de resultados de análisis sobre la misma muestra; está dada en términos de desviación o dispersión de los resultados con respecto al valor central.

Se determina realizando el análisis por sextuplicado de una misma solución estándar que corresponde al 100 % de la cantidad especificada en el marbete.^(20,21,22)

Se calcula el coeficiente de variación C.V.

Criterio de evaluación:

$$C.V. \leq 1.5 \%$$

Especificidad del método

Es la capacidad del método analítico de poder cuantificar el principio activo solamente en presencia del resto de los componentes de la fórmula.

Criterio de evaluación

Confirmar que el método propuesto es específico y solo es capaz de detectar la sustancia de interés.⁽²⁰⁾

Linealidad del método

Es una medida de grado al cual la curva de calibración analítica se aproxima a una línea recta. Se determina con placebos cargados, cada uno de manera independiente, empleando cinco concentraciones que corresponden al 80, 90, 100, 110, 120 % de la cantidad especificada en el marbete, analizando por triplicado cada concentración.^(20,21,22)

Se gráfica cantidad adicionada vs. cantidad recuperada.

Se efectúan los siguientes cálculos:

Coeficiente de correlación	r
Coeficiente de determinación	r^2
Pendiente	m
Intercepto al origen	b
Coeficiente de variación	C.V.

Criterio de evaluación

$$r \geq 0.99$$

$$r^2 \geq 0.98$$

$$m = 1$$

$$b = 0$$

$$\text{C.V.} = 3 \%$$

Exactitud al 100 %

Se refiere a la diferencia entre la media de una serie de resultados y el valor real.

Se analizan seis resultados con placebos adicionados correspondientes al 100 % de la cantidad especificada en el marbete.

Se efectúan los siguientes cálculos.^(20,21,22)

Coeficiente de variación C.V.

Criterio de evaluación

$$\text{C.V.} \leq 3 \%$$

Precisión del método

Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el promedio se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea, se evalúa por medio de la repetibilidad y la reproducibilidad.^(20,21,22)

Repetibilidad

Es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia o conformidad obtenida entre determinaciones independientes, realizadas por un solo analista, usando las mismas condiciones de trabajo.

Se analizan de manera independiente cuando menos seis placebos adicionados correspondientes al 100 % de la cantidad especificada en el marbete.^(20,23)

Se efectúan los siguientes cálculos.

Coefficiente de Variación (C.V.)

Criterios de evaluación.

$$C.V. \leq 3 \%$$

Reproducibilidad:

Es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia o la conformidad entre determinaciones independientes, realizadas con el mismo método de análisis, utilizando diferentes analistas y días.^(20,21,22)

Se lleva a cabo por dos analistas en dos días diferentes trabajando por triplicado una misma muestra cada día, correspondiente al 100 % de la cantidad a la cantidad especificada en el marbete.

Construir una tabla de ANADEVa (Análisis de varianza).

Se efectúan los siguientes cálculos.

Coeficiente de variación total (C.V. τ)

Criterio de evaluación.

C.V. $\tau \leq 3 \%$

Analizar que no exista interferencia por analista y por día para que el método sea reproducible; debe cumplir que la distribución de " F " calculada sea menor o igual a " F " de tablas en los dos casos.

Estabilidad de la muestra en solución

Es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración de las sustancia de interés después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.

Se trabajan muestras por triplicado y antes de realizar la determinación se somete la muestra a: obscuridad, luz y refrigeración por períodos de tiempo igual a 6, 24, 48 horas por cada una de las condiciones.^(20,22)

Se efectúan los siguientes cálculos

Coeficiente de Variación (C.V.)

Criterios de evaluación

C.V. $\leq 3 \%$

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La finalidad de la industria farmacéutica, es desarrollar procedimientos que permitan que desde el inicio hasta el término de la fabricación de un producto se reduzca la posibilidad al mínimo de falla, ya que de lo contrario conllevaría a una modificación en el costo total del producto y la posibilidad de no tener las condiciones de calidad deseadas.

Las características físicas y químicas de los principios activos determinan el comportamiento de la forma farmacéutica y el desempeño de su proceso de fabricación. Por consiguiente el logro de una formulación exitosa, efectiva y estable dependerá en gran medida de dichas características.

Este trabajo tiene como finalidad formular tabletas de Hidralazina que sean física y químicamente estables con los excipientes a utilizar y mejorar la eficiencia de las operaciones de compresión y la reducción de costos como política de trabajo sin sacrificar la calidad del producto; así una reducción de costos debe perseguir un incremento en la calidad farmacéutica del producto y un aumento en las ganancias de la producción utilizando el menor espacio, tiempo, equipo, áreas de producción, energía, materias primas y la menor mano de obra posible asegurando productos de alta calidad.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Desarrollar una formulación farmacéutica estable física y químicamente que cumpla las especificaciones oficiales de la FEUM 6ª edición, para tabletas de Hidralazina.

Objetivos Específicos.

- Realizar estudios de preformulación para Clorhidrato de Hidralazina y excipientes propuestos.
- Obtener una formulación óptima en base a los resultados obtenidos en la etapa anterior.
- Validar en método analítico establecido para cuantificar Clorhidrato de Hidralazina en la formulación desarrollada.

HIPOTESIS

Si efectuamos las pruebas de compatibilidad de Clorhidrato de Hidralazina-excipientes; y diseñamos formulaciones experimentales para encontrar las cantidades necesarias de excipientes en la formulación, podemos obtener las condiciones de operación para dicho medicamento, cumpliendo con las especificaciones oficiales establecidas por la FEUM 6ª edición.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Material.

3.1.1 Material de Laboratorio.

Matraces volumétricos de 1000, 500, 100 y 50 mL Pyrex.

Pipetas volumétricas de 6, 5, 4, 3, 2 y 1 mL Pyrex

Pipetas graduadas de 10, 5 y 2 mL Pyrex.

Vasos de precipitados de 250, 100 y 50 mL Pyrex.

Probeta de 25 mL Pyrex.

Pizeta.

Espátula.

Mallas de acero inoxidable de No. 200, 100, 80, 60, 40 y 20.

Mortero con pistilo de porcelana Lofivitrex.

Soporte universal.

Anillo metálico.

Embudo para pruebas reológicas

Embudo de tallo corto.

Vernier calibrado.

Caja de Petri.

Viales transparentes de 15 mL. Vitromex.

Frascos de vidrio de 50 mL. Vitromex.

Cámara para cromatografía en capa fina (CCF).

Papel filtro Whatman No.41.

Celdas de cuarzo de 1 cm de diámetro para espectrofotómetro.

Cromatofolios de sílica gel 60 F₂₅₄ para CCF.

3.1.2 Reactivos y soluciones

Clorhidrato de Hidralazina SRef

Celulosa microcristalina (Avicel PH 101 y 112) FMC.

Fosfato de calcio dihidratado (Emcompress) Helm de México.

Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol) Helm de México.

Estearato de magnesio. Helm de México.

Ácido estearico. Helm de México.

Almidón glicolato sódico (Primogel) Helm de México.

Polivinilpirrolidona (Crospovidona XL-10) Helm de México.

Lactosa Super-tab. PYM de México.

Lactosa M-200. Helm de México.

Almidón de maíz. Arancia Comercial.

Ácido acético GR J.T. Baker

Metanol GR J.T. Baker.

Ácido clorhídrico GR J.T. Baker.

Etanol GR J.T. Baker.

Agua desmineralizada. Proveedor interno

Hidróxido de sodio GR J.T. Baker

Peróxido de hidrógeno GR J.T. Baker

3.1.3 Equipo e instrumentos

Estufa de estabilidad a 45° C, Thelco Mod. M08-194

Estufa de estabilidad a 65° C, Thelco Mod. M08-193

Estufa de estabilidad a 30° C, Blue Mod. C-4008Q

Estufa de estabilidad a 40° C, 75 %de Humedad Relativa, Hot Pack

Espectrófotometro U.V. visible, Bauch & lomb "Spectronic 2000"

Disolutor, Elecsa Mod. DIE 25-250

Desintegrador, Elecsa Mod. DSE 30

Fragilizador, Elecsa Mod. FE 30

Balanza analítica, Sartorius Mod. 24644PT132862

Lámpara ultravioleta, Producto Inc. Mod. CC-20

Parrilla y agitador magnético, Sybron

Durómetro Stokes, Pennwalt PA 18974

Balanza granataria, OHAUS Barra 100043

Rotap, Power electric Mod. FD1346KPO

Refrigerador, Kelvinator

Parrilla, Barnstead Thermolyne Mod. SPA 1025B

Tableteadora rotativa, Market E-10

3.2. Métodos

3.2.1 Estudios de preformulación

a) Densidad aparente

Utilizar una probeta de 25 mL de capacidad. Colocar en la probeta 10g de la muestra de Clorhidrato de Hidralazina y observar el volumen que ocupa.

Evaluación

$$Da = m/v$$

Donde:

Da = Densidad aparente expresada g/mL

m = Masa de la muestra expresada en g

v = Volumen que ocupa la muestra en la probeta en mL

b) Densidad compactada

Emplear una probeta de 25 mL. Colocar en ella 10g de Clorhidrato de Hidralazina, tapar y compactar el polvo golpeando la probeta contra una superficie plana, dejando caer la probeta a una altura aproximada de 3 cm, hasta que el polvo no experimente cambio de volumen.

Registrar el volumen final que ocupa el polvo.

Evaluación

$$Dc = m/Vc$$

Donde:

Dc = Densidad compactada expresada en g/mL

m = Masa de la muestra expresada en g

Vc = Volumen compactado expresado en mL

c) Índice de Carr (% de compresibilidad)

Se determina a partir de los resultados de las pruebas anteriores (Densidad aparente y densidad compactada), mediante la siguiente fórmula.

$$\% C = (Da - Dc / Dc) \times 100$$

Donde:

% C = Porcentaje de compresibilidad

Da = Densidad aparente

Dc = Densidad compactada

Criterio de aceptación

% de compresibilidad	Flujo del polvo
5 – 15	Excelente
12 – 16	Bueno
18 – 21	Aceptable
23 – 25	Pobre
33 – 38	Muy pobre
> 40	Excesivamente pobre

Tabla 2 Compresibilidad y flujo de polvos y granulados de uso farmacéutico

d) Velocidad de flujo

Colocar 20g de la muestra de Clorhidrato de Hidralazina en un embudo para pruebas reológicas, cerrar su orificio de salida con un tapón de hule, colocar a 7 cm de distancia de la superficie horizontal, retirar el tapón de hule y permitir fluir libremente la mezcla; determinar el tiempo que tarda en fluir la muestra.

Evaluación

$$V = m/t$$

Donde:

V = Velocidad de flujo expresada en g/seg

m = Masa de la muestra expresada en g

t = Tiempo que tarda la muestra en fluir expresada en seg

e) Angulo de reposo

Utilizar un embudo para pruebas reológicas, cerrar su orificio de salida con un tapón de hule, colocar a 7 cm de distancia de la superficie horizontal. Llenar el embudo, retirar el tapón para dejar que la muestra de Clorhidrato de Hidralazina fluya libremente. Determinar la altura del cono formado y el radio de la base del cono.

Evaluación

$$\theta = \text{tag}^{-1} h/t$$

Donde:

θ = Angulo de reposo

h = Altura del cono formado expresado en cm

r = Radio de la base del cono expresado en cm

Criterio de aceptación

Angulo de reposo	Flujo del polvo
< 25	Excelente
25 – 30	Bueno
30 – 40	Regular
> 40	Muy pobre

Tabla 3 Angulo de reposo y flujo de polvos y granulados de uso farmacéutico

f) Distribución de tamaño de partícula

Colocar 20g de Clorhidrato de Hidralazina en el tamiz superior ajustado al aparato Rotap durante 15 min. Probar las mallas 20, 60, 80, 100, 150 y 200.

Evaluación

Se realiza una clasificación del polvo en base al número de malla donde existe un mayor porcentaje de retención, así mismo se determinará el tamaño de partícula al relacionarlo con la abertura de la malla correspondiente, mediante la siguiente ecuación:

$$d_{\text{tam. part.}} = [\sum (\% R) \times (\text{A.M.R.}) / 100]$$

Donde:

$d_{\text{tam. part.}}$ = Tamaño de partícula (diámetro).

$\sum (\% R)$ = Sumatoria del porcentaje retenido en cada malla.

A.M.R. = Abertura de la malla donde se retuvo el mayor porcentaje del polvo.

Clasificación de polvo	Número de Malla
Grueso	20 - 30
Semi Grueso	50 - 70
Fino	80 - 100
Muy Fino	120 - 200

Tabla 4 Relación entre el tipo de polvo de uso farmacéutico y el número de malla retenido.

Número de malla	Abertura en mm
2	9.5520
4	4.7600
8	2.3800
10	2.0000
20	0.8400
30	0.5900
40	0.4200
50	0.2970
60	0.2500
70	0.2100
80	0.1490
100	0.1770
120	0.1250
200	0.0740

Tabla 5 Relación entre el número de malla y la medida de
abertura.

Estabilidad del Principio Activo.

Colocar en cada uno de cuatro frascos viales, previamente rotulados 50 mg de Clorhidrato de Hidralazina, adicionar 0.5 mL de :

Acido Clorhídrico 2N

Hidróxido de Sodio 2N

Agua Oxigenada 35% (frasco ambar)

Agua Desmineralizada

Dos viales más con 50 mg de Clorhidrato de Hidralazina, se someten a las siguientes condiciones:

Luz solar

Temperatura de 65°C

Las muestras con ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua desmineralizada se introducen en estufa de estabilidad a 65°C.

La muestra con agua oxigenada se introduce en estufa de estabilidad a 30°C. Analizar las muestras cada tercer día mediante cromatografía en capa fina (CCF).

Evaluación.

Para observar si existe degradación química de las muestras se utiliza la técnica de cromatografía en capa fina, empleando cromatoplasmas de sílica gel 60 F₂₅₄ de 0.2 mm de espesor como fase estacionaria y el sistema de elución NH₄ OH: Me OH (1.5:100), como fase móvil. Utilizar una solución de referencia de Clorhidrato de Hidralazina, preparada al momento.

Aplicar las muestras de estabilidad y de solución de referencia en la cromatoplasma y colocar dentro de la cámara cromatográfica para eluir y posteriormente observar con luz U.V. a 250 nm para detección de posibles productos de degradación.

Evaluar también si existen cambios físicos.

Compatibilidad del principio activo con excipientes.

En la siguiente tabla, pesar la cantidad correspondiente de Clorhidrato de Hidralazina y de excipientes, realizando las siguientes combinaciones:

Muestra	Proporción
Hidralazina - Lactosa Super Tab	(1 : 7)
Hidralazina - Lactosa M-200	(1 : 7)
Hidralazina - Almidón de maíz	(1 : 7)
Hidralazina - Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	(1 : 7)
Hidralazina - Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	(1 : 7)
Hidralazina - Fosfato de calcio dibásico dihidratado (Emcompress)	(1 : 7)
Hidralazina - Glicolato sódico de almidón (Primogel)	(1 : 2)
Hidralazina - Crospovidona XL-10	(1 : 2)
Hidralazina - Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol)	(1 : 2)
Hidralazina - Estearato de magnesio	(6 : 1)
Hidralazina - Acido esteárico	(6 : 1)

Tabla 6 Compatibilidad principio activo - excipientes.

Se introducen las muestras en una estufa de estabilidad a temperatura de 65° C, teniendo de cada muestra doble réplica una en seco y otra en condiciones de humedad, para esta última adicionar dos gotas de agua a cada vial.

Evaluación

Analizar las muestras cada 5 días por C.C.F. para evaluar la degradación química.

Registrar también los cambios físicos.

3.2.2 Desarrollo de la formulación

De acuerdo a los resultados de la etapa anterior seleccionar los excipientes más adecuados para la formulación de tabletas.

3.2.3 Validación del método analítico

Preparación del placebo

Preparar un placebo de acuerdo a la formulación obtenida con todos los excipientes excepto el principio activo, por el método de fabricación establecido.

Preparación de la solución de referencia

Pesar 10.0 mg de Clorhidrato de Hidralazina sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 25 mL de metanol al 50 % y, sonicar por dos minutos. Aforar con metanol al 50 %. Tomar una alícuota de 5 mL y colocar en un matraz volumétrico de 50 mL. Llevar al aforo con agua. Esta solución contiene aproximadamente 10 µg/mL de Clorhidrato de Hidralazina.

Preparación de la muestra:

Pesar 20 tabletas, calcular el peso promedio, triturar hasta polvo homogéneo. Pesar el equivalente a 10 mg de Clorhidrato de Hidralazina (aproximadamente 120 mg del polvo) y transferirlos a un matraz volumétrico de 100 ml, Adicionar 25 mL de Metanol al 50 %, sonicar por 5 minutos. Aforar con Metanol al 50 %. Filtrar y desechar los primeros mililitros. Tomar una alícuota de 5 mL y colocarla en un matraz volumétrico de 50 mL . Llevar al aforo con agua desmineralizada.

Para el análisis, realizar un barrido espectrofotométrico de ambas soluciones en el intervalo de 300-240 nm, verificando que la longitud de onda de máxima absorbancia esté alrededor de 260 nm, utilizando una solución de Metanol-Agua (1:9) como blanco de ajuste. Realizar el análisis por triplicado.

ENSAYOS DE VALIDACION:

LINEARIDAD DEL SISTEMA DE MEDICION:

Construir una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 50, 75, 100, 125 y 150 %, partiendo de una solución patrón, de la siguiente forma:

Pesar 12.5 mg de Clorhidrato de Hidralazina SRef y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 50 mL de metanol al 50 % (v/v) y sonicar por 5 minutos. Aforar con el mismo disolvente (Solución patrón con 125 mg/mL). Tomar el volumen de alícuota de acuerdo con la siguiente tabla y llevar a un matraz volumétrico de 50 mL con agua desmineralizada :

NIVEL	VOL. ALICUOTA	CONCENTRACION	No. REPLICAS
%	mL	mg/mL	
50	2	5.0	3
75	3	7.5	3
100	4	10.0	6
125	5	12.5	3
150	6	15.0	3

Tabla 7 Niveles de concentración para a linearidad del sistema

Hacer un barrido espectrofotométrico de 300 a 240 nm y leer todas las muestras en el máximo de absorbancia (aproximadamente a 260 nm).tomando como blanco de ajuste Metanol-Agua (1:9). Registrar los resultados y calcular los valores de la pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de correlación (r) y el coeficiente de determinación (r^2).

PRECISION DEL SISTEMA:

Tomar los resultados obtenidos con el nivel al 100 % y calcular los valores de la media aritmética (\bar{x}), desviación estándar (σ) y el coeficiente de variación (C.V.).

LINEARIDAD DEL METODO:

Construir una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 0, 60, 80, 90, 100, 110, y 120 %, mediante el método de adición de Sustancia de Referencia a placebo, de la siguiente manera:

Pesar 120 mg de placebo y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, para cada vez, adicionar la cantidad especificada de Clorhidrato de Hidralazina de acuerdo a la tabla siguiente, proceder como indica el método de análisis.

NIVEL %	mg ADICIONADOS	CONCENTRACION mcg/mL
0	----	----
60	6.0	6.00
80	8.0	8.00
90	9.0	9.00
100	10.0	10.00
110	11.0	11.00
120	12.0	12.00

Tabla 8 Niveles de concentración de la linealidad del método analítico

Realizar cada pesada y análisis por quintuplicado y, de ser posible, al azar. Calcular los mg recuperados, la pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de correlación (r) y el coeficiente de determinación (r^2).

EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%

Emplear los resultados del nivel al 100% obtenidos en la linealidad del método y determinar el coeficiente de variación. Para todo el intervalo de concentraciones, excluyendo el 0%, calcular el % recuperado y determinar el C.V. τ .

ESPECIFICIDAD DEL METODO:

Determinar el % de respuesta del placebo contra la sustancia de referencia al 100 %. Esto se puede realizar de la linealidad del método, tomando en consideración el nivel al 0 %.

REPRODUCIBILIDAD DEL METODO:

Realizar el análisis como se indica en la parte de preparación de la muestra, con 2 analistas, en dos días diferentes, por triplicado. Calcular los % recuperados. Calcular el C.V. y realizar el análisis de varianza.

IV. RESULTADOS

4.1. Estudios de preformulación

4.1.1 Reología del principio activo

Densidad aparente	0.442 g/mL
Densidad aparente compactada	0.700 g/mL
Indice de Carr (% de compresibilidad)	58.3 %
Velocidad de flujo	Nulo
Angulo de reposo	Nulo

Distribución del tamaño de partícula

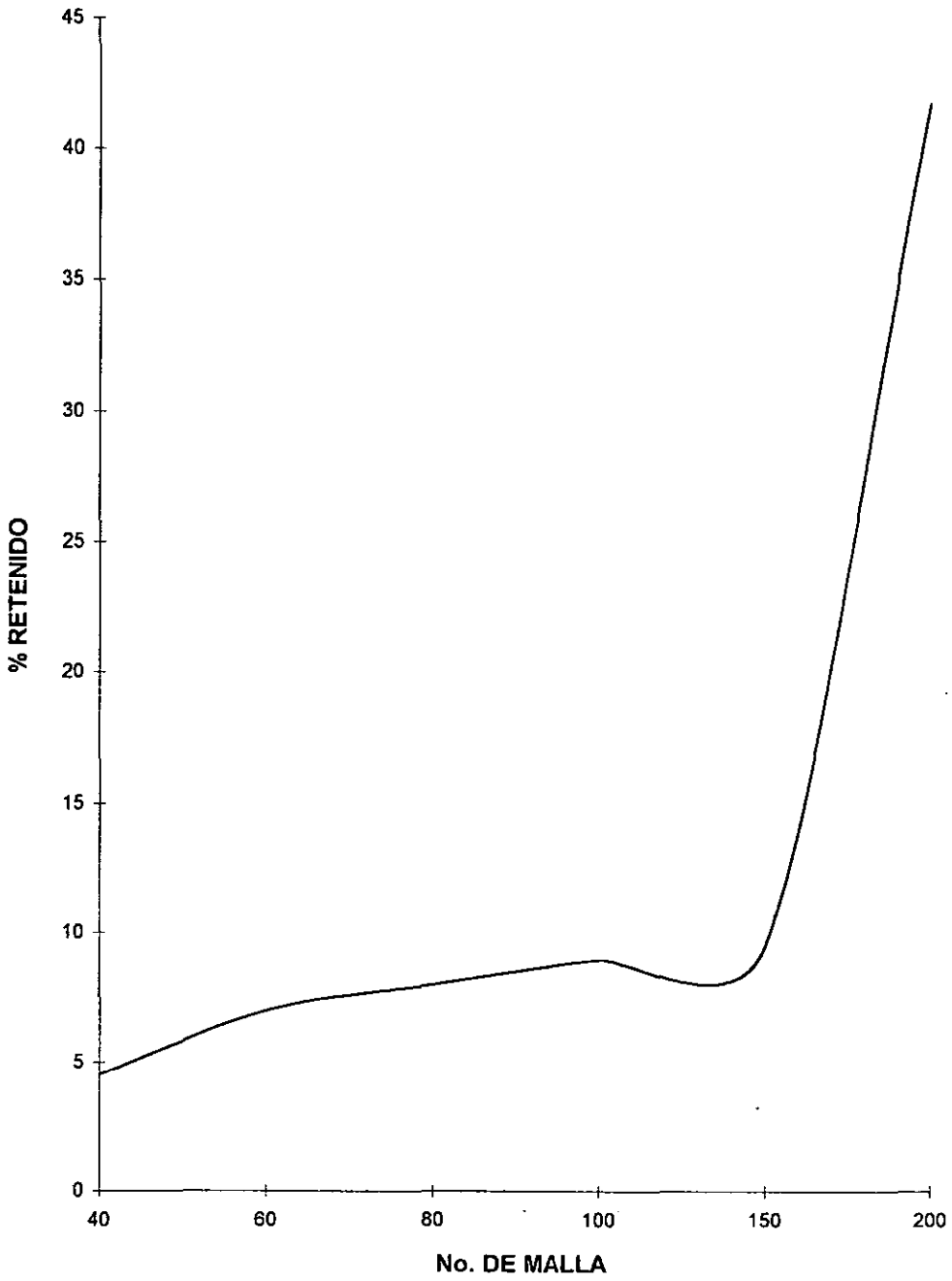
En la siguiente tabla se reportan los resultados de la prueba de distribución de tamaño de partícula

No. de malla	Abertura (mm)	Peso retenido	% Retenido
40	0.420	0.9	4.5
60	0.250	1.4	7.0
80	0.177	1.6	8.0
100	0.149	1.8	9.0
150	0.105	1.9	9.5
200	0.074	8.4	42.0

Tabla 9 Distribución de tamaño de partícula

En la siguiente gráfica se muestra la distribución de el polvo en las mallas utilizadas.

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA



4.1.2 Estabilidad del principio activo

En la siguiente tabla se presenta en el estudio de degradación del principio activo

Condición	No. de manchas en la C.C.F.	Rf	Observaciones
Clorhidrato de Hidralazina SRef.	1	0.83	Polvo cristalino color blanco
Acido Clorhídrico	1	0.83	Solución verde-claro
Hidróxido de Sodio	1	0.83	Solución naranja-rojiza
Peróxido de Hidrógeno	1	0.83	Solución rojiza
Agua Desmineralizada	1	0.83	Solución verde-amarillenta
Luz Solar	1	0.83	No presenta ningún cambio
Temperatura 65°C	1	0.83	No presenta ningún cambio

Tabla 10 Degradación de Clorhidrato de Hidralazina

4.1.3 Compatibilidad del principio activo-excipientes.

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos durante el estudio de compatibilidad del principio activo-excipientes.

Muestra seca	No. de manchas en la C.C.F.	Rf	Observaciones
Hidralazina Sref	1	0.82	Sin cambios
Lactosa Super Tab	1	0.82	Sin cambios
Lactosa M 200	1	0.82	Sin cambios
Almidón de maíz	1	0.82	Color gris, casi blanco
Avicel PH 101	1	0.82	Color café claro
Avicel PH 102	1	0.82	Color café claro
Emcompress	1	0.82	Color café
Primogel	1	0.82	Color amarillo claro
Crospovidona XL 10	1	0.82	Sin cambios
Ac-di-sol	1	0.82	Color amarillo claro
Acido esteárico	1	0.82	Sin cambios
Estearato de magnesio	1	0.82	Sin cambios
Muestra húmeda	No. de manchas en la C.C.F.	Rf	Observaciones
Hidralazina Sref	1	0.82	Color amarillo
Lactosa Super Tab	1	0.82	Color café acre
Lactosa M 200	1	0.82	Color café acre
Almidón de maíz	1	0.82	Color amarillo mostaza
Avicel PH 101	1	0.82	Color amarillo claro
Avicel PH 102	1	0.82	Color amarillo claro
Emcompress	1	0.82	Color café acre
Primogel	1	0.82	Color amarillo claro
Crospovidona XL 10	1	0.82	Color blanco crema
Ac-di-sol	1	0.82	Color amarillo
Acido esteárico	1	0.82	Color café acre
Estearato de magnesio	1	0.82	Color amarillo claro

Tabla 11 Compatibilidad principio activo-excipientes.

4.2. Formulación.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la etapa anterior se propusieron los siguientes excipientes:

Componentes de la formulación	Formulación A (mg)	Formulación B (mg)	Formulación C (mg)
Clorhidrato de Hidralazina	10.000	10.000	10.000
Diluyente	86.560	108.200	108.120
Aglutinante	21.640	-----	-----
Lubricante	0.600	0.600	0.600
Desintegrante	1.200	1.200	1.200
Colorante	-----	-----	0.084
Total	120.000	120.000	120.000

Tabla 12 Formulaciones propuestas.

Métodos de Fabricación

A continuación se presenta el método a seguir para la fabricación de tabletas, de las formulaciones anteriores

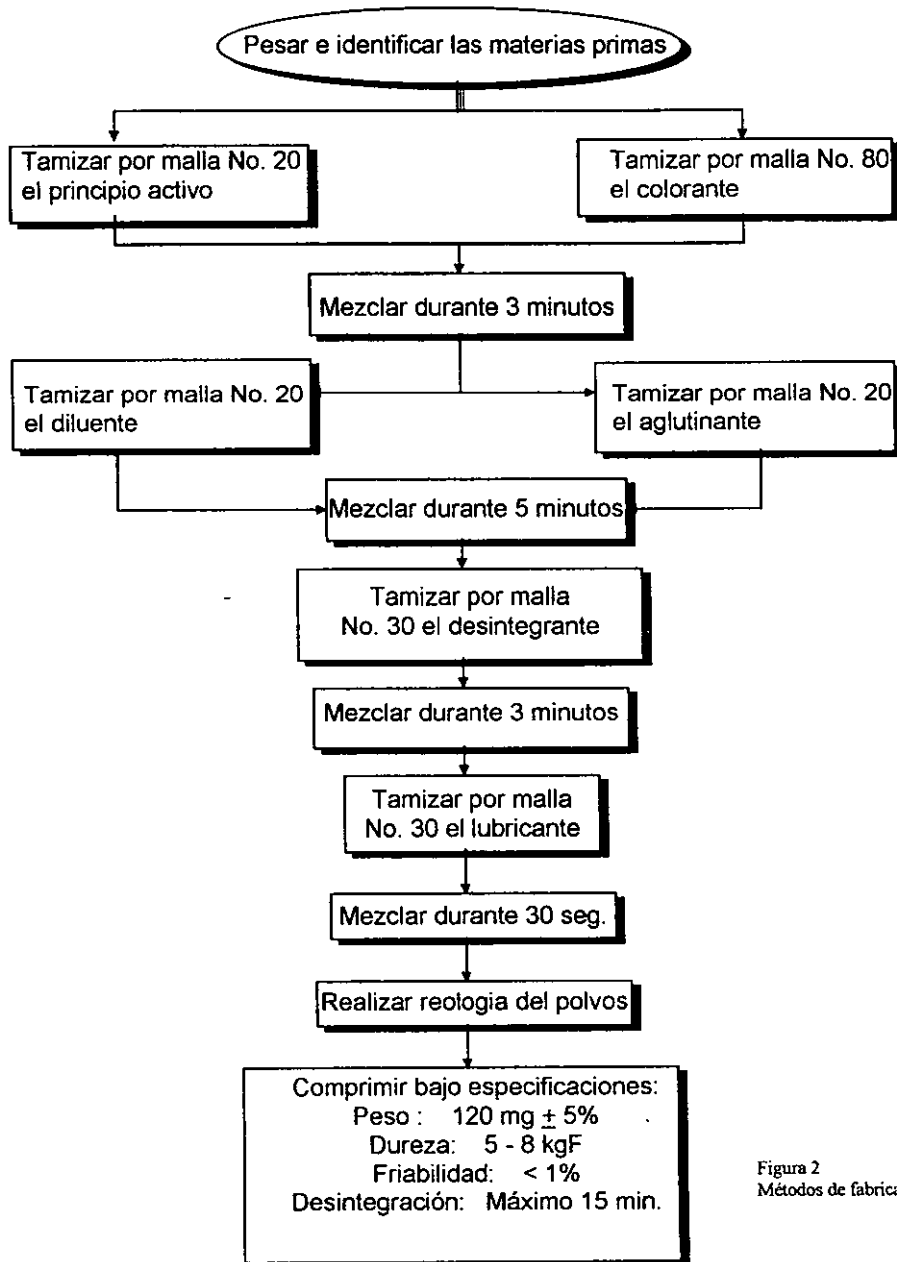


Figura 2
Métodos de fabricación de tabletas

A continuación se muestran los resultados del estudio reológico de polvos para las diferentes formulaciones:

Parámetros					
Formulación	Densidad aparente g/mL	Densidad compactada g/mL	% de compresibilidad	Velocidad de flujo g/seg	Angulo de reposo
A	0.641	0.862	25.53	88.88	14.21
B	0.680	0.800	15.00	100.00	13.70
C	0.655	0.790	17.58	100.00	14.35

Tabla 13 Reología de polvos

Para cada formulación se evaluaron friabilidad, dureza y desintegración como se muestra a continuación:

Formulación	Friabilidad (%)	Dureza (kgF)	Tiempo de Desintegración (min)
A	0.36	5.9	3:27
B	0.33	5.5	0:18
C	0.46	6.7	0:19

Tabla 14 Controles en proceso

De acuerdo a los resultados reportados anteriormente la fórmula óptima que cumple con las especificaciones de diseño es la siguiente:

Formulación óptima

Componentes	Mg por unidad	% en la formulación
Clorhidrato de Hidralazina	10.000	8.33
Diluyente	108.120	90.10
Lubricante	0.600	0.50
Desintegrante	1.200	1.00
Colorante	0.084	0.07
Total	120.000	100.00

Tabla 15 Fórmula final

Controles realizados en la evaluación de la fórmula óptima

Determinación	Especificación	Resultados
Aspecto	Tableta de color amarillo, ranurada, libre de fracturas y partículas extrañas	Cumple
% de Friabilidad	Menor 1%	0.46
Dureza	Entre 5.0 - 8.0 kgF	6.70
Desintegración	Menor 15 min	19 s
Disolución	Q = 60%	101.4%
Valoración	9.0 - 11.0 mg	9.7 mg
	90.0 - 110.0 %	97.0 %
Uniformidad de contenido	Dentro de límites C.V. = $\leq 6\%$	C.V. = 3.6 %

Tabla 16 Controles evaluados en la fórmula final

Finalmente las tabletas fueron sometidas a la prueba de ciclado térmico, la cual consiste en colocar las tabletas 24 x 24 horas a una temperatura de 65°C y temperatura ambiente durante 15 días. Evaluando mediante cromatografía en capa fina si existe un cambio químico o mediante la observación si existe un cambio físico.

Tiempo de exposición	Cambios físicos	Cambios químicos
5 días	No	No
10 días	No	No
15 días	No	No

Tabla 17 Prueba de estabilidad de ciclado térmico

4.3. Validación de método analítico.

LINEARIDAD DEL SISTEMA

NIVEL %	CONCENTRACION mcg/mL	REPLICA No.	RESPUESTA Abs	PROMEDIO X	DESV. STD. d	C.V. %
50	5.0	1	0.241	0.2413	2.5×10^{-3}	1.042
		2	0.239			
		3	0.244			
75	7.5	1	0.374	0.3746	1.15×10^{-3}	0.308
		2	0.374			
		3	0.376			
100	10.0	1	0.499	0.5033	2.25×10^{-3}	0.447
		2	0.505			
		3	0.505			
		4	0.504			
		5	0.503			
		6	0.504			
125	12.5	1	0.635	0.6378	3.05×10^{-3}	0.479
		2	0.637			
		3	0.641			
150	15.0	1	0.762	0.7623	5.77×10^{-3}	0.075
		2	0.763			
		3	0.762			

Tabla 18 Linealidad del sistema

$$m = 0.0522$$

$$b = -0.01818$$

$$r = 0.9999$$

$$m_r = 1.036$$

$$b_r = 0.0360$$

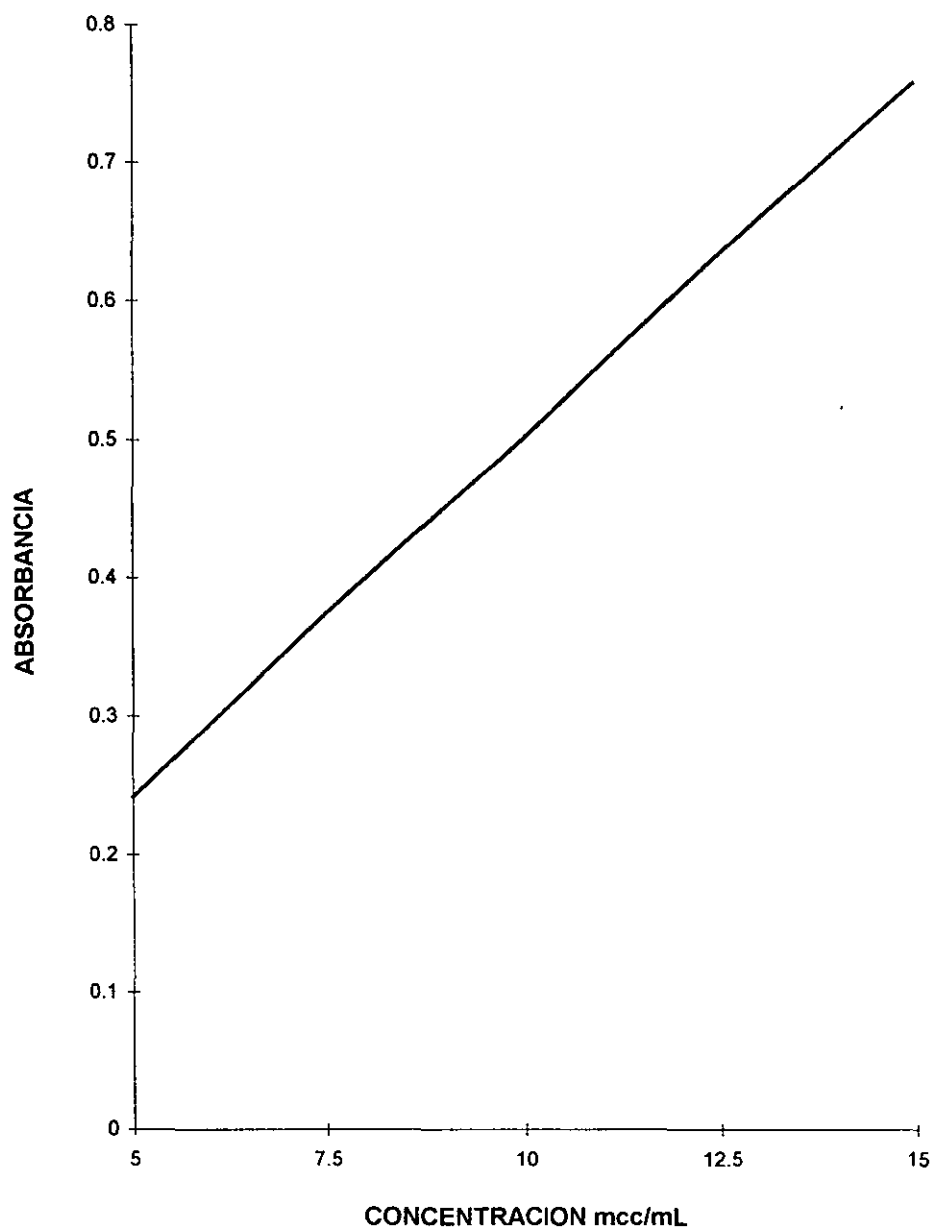
$$r^2 = 0.9998$$

PRESICION DEL SISTEMA

REPLICA No.	RESPUESTA ABSORBANCIA	X	σ	C.V.
1	0.499	0.5033	0.0225	0.447%
2	0.505			
3	0.505			
4	0.504			
5	0.503			
6	0.504			

Tabla 19 Resultados de Precisión del sistema

LINEARIDAD DEL SISTEMA



LINEARIDAD DEL METODO

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	X	Y	D	C.V. %
60	1	6.0	6.023	100.4	6.14	6.31	2.22	2.19
	2	6.7	6.753	100.8				
	3	6.0	6.220	103.7				
	4	6.0	6.200	103.3				
	5	6.0	6.358	105.9				
	6	6.0	6.210	103.6				
80	1	8.0	8.051	100.6	8.00	8.19	1.62	1.58
	2	8.0	8.346	104.3				
	3	8.0	8.164	102.0				
	4	8.0	8.320	104.0				
	5	8.0	8.115	101.4				
	6	8.0	8.049	100.5				
90	1	9.4	9.343	99.4	9.16	9.12	2.90	2.91
	2	9.4	9.427	100.3				
	3	9.0	9.409	104.0				
	4	9.0	8.700	96.6				
	5	9.0	8.768	97.4				
	6	9.0	9.110	100.1				
100	1	10.0	10.057	100.6	10.1	10.06	0.92	0.93
	2	10.1	10.105	100.0				
	3	10.4	10.200	98.1				
	4	10.0	9.960	99.6				
	5	10.0	9.980	99.8				
	6	10.0	10.109	100.1				
110	1	11.3	11.187	99.0	11.14	11.15	1.38	1.38
	2	11.4	11.358	99.6				
	3	11.0	10.866	98.8				
	4	11.0	11.171	101.6				
	5	11.0	11.171	101.6				
	6	11.0	11.010	100.0				
120	1	12.3	12.194	99.1	12.04	12.04	1.17	1.17
	2	12.0	11.883	99.0				
	3	12.0	12.220	101.8				
	4	12.0	12.027	100.2				
	5	12.0	11.921	99.3				
	6	12.0	12.031	100.3				

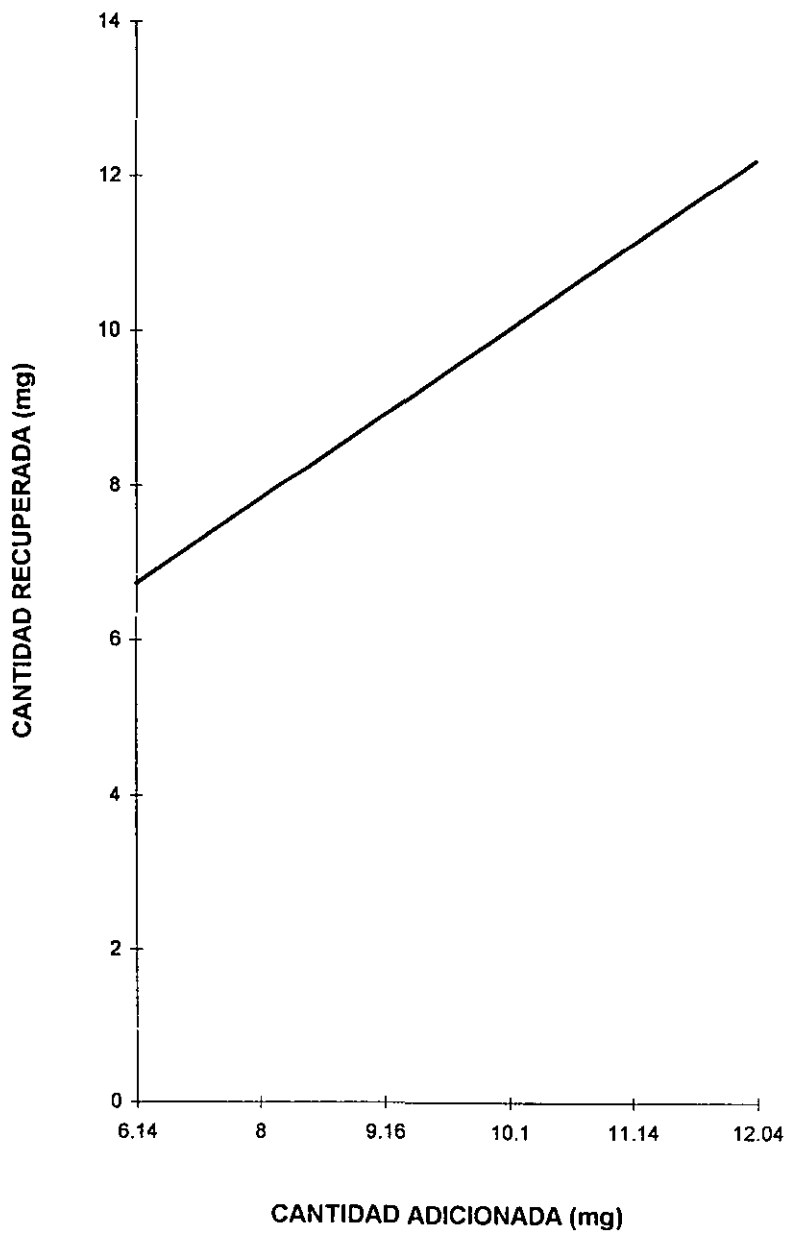
Tabla 20 Resultados de Linealidad del método

$$m = 0.9641 \quad b = 0.386$$

$$r = 0.9994$$

$$r^2 = 0.9988$$

LINEARIDAD DEL METODO



ESPECIFICIDAD DEL METODO

Tomar los resultados de la respuesta al 0% de 6 réplicas involucrando solo el 100 % de placebo y evaluar su interferencia. Para un método indicativo de Estabilidad, evaluar la interferencia de los productos de degradación sobre la respuesta normal del principio activo.

REPLICA No.	RESPUESTA ABSORBANCIA	X	σ
1	0.004	0.0043	5.16×10^{-4}
2	0.004		
3	0.005		
4	0.004		
5	0.004		
6	0.005		

Tabla 21 Resultados de especificidad del método

PRECISION (REPRODUCIBILIDAD) DEL METODO

RESULTADOS DADOS EN % RECUPERADO

		ANALISTA	
		1	2
D	I	92.8	93.0
		93.6	94.9
		93.1	93.3
A	2	94.2	96.4
		93.5	94.7
		93.8	92.4

$\bar{X}=93.8\%$ C.V.= 1.17%

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	$F_{CALCULADA}$	F_{TABLAS}
ANALISTA	1	1.133	1.133	0.3496169	1.472
DIA/ANALISTA	2	1.539	0.77	0.574	0.5885754
ERROR	8	10.725	1.341	-----	-----

Tabla 22 Resultados de análisis de varianza

V. ANALISIS DE RESULTADOS

Para poder tener una formulación adecuada es necesario tener un conocimiento completo de las propiedades fisicoquímicas del principio activo y excipientes a utilizar en la formulación.

Debido a esto se procedió a realizar los estudios de preformulación dando los siguientes resultados:

CARACTERIZACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

El principio activo se clasifica como un polvo que presenta un flujo excesivamente pobre y altamente cohesivo, ya que el índice de Carr dio un resultado de 58.3 % y la velocidad de flujo y el ángulo de reposo nula.

En cuanto al tamaño de partícula se clasifica como un polvo muy fino ya que tiene un diámetro promedio de 0.074 mm.

Estos resultados pueden modificarse adicionando los excipientes para mejorar estas propiedades.

DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

En los resultados de estabilidad del principio activo se observó que el Clorhidrato de Hidralazina es estable químicamente pero no físicamente ya que en las condiciones evaluadas sufrió un cambio de color al ser expuesto al contacto con el agua y aunque esto no representa más que un cambio físico, es importante considerarlo para proponer los excipientes bajos en humedad y los materiales de empaque adecuados.

COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES

Se realizó el estudio de la compatibilidad del principio activo con los excipientes, obteniendo los siguientes resultados.

El principio activo es compatible químicamente con todos los excipientes en todas las condiciones estudiadas, puesto que no hay cambio químico al evaluarlo.

Sin embargo es incompatible físicamente con todos los excipientes trabajados en condiciones de humedad, cambiando la coloración en todos los casos.

Solamente con lactosa, crospovidona, ácido estéarico y estearato de magnesio en condiciones anhidras no sufrieron cambios físicos.

FORMULACIONES

De acuerdo a los resultados anteriores se trabajó con estos excipientes proponiendo tres formulaciones para comprimir por vía seca.

Dando como resultado que la formulación C es la opción más adecuada ya que se obtienen resultados positivos al evaluar esta formulación y cumple con la especificaciones establecidas.

CICLADO TERMICO

Finalmente el último criterio a evaluar de la formulación, antes de realizar los lotes piloto, es la prueba de ciclado térmico, en donde se observó que la formulación es estable en esas condiciones tanto química como físicamente.

VALIDACION DEL METODO ANALITICO

En cuanto a los resultados reportados en la validación del método analítico se puede decir que el sistema es lineal, ya que en los valores obtenidos se observa que existe una relación altamente significativa entre la concentración del analito (mg/mL) y la respuesta obtenida (absorbancia), por lo que se infiere que el sistema es lineal en el intervalo de concentraciones establecido.

El sistema es preciso ya que el coeficiente de variación es menor al 1.5 % establecido, por lo tanto, se dice que el sistema es preciso en los niveles de concentración trabajada al 100 %.

Linealidad del método. Al analizar los resultados obtenidos se observa una relación significativa entre los mg adicionados y los mg recuperados, en los niveles de concentración evaluados: el valor de la ordenada al origen obtenida en forma experimental, no es significativamente diferente de 1, el coeficiente de correlación es mayor a 0.99, por lo que se

acepta este parámetro y finalmente el coeficiente de determinación obtenido experimentalmente es mayor a 0.98, por lo que se concluye que el método es lineal.

Especificidad del método. Los resultados obtenidos de los componentes presentes en el placebo no influyen significativamente con el principio activo, esto nos indica que los excipientes de la formulación no interfieren en la determinación del principio activo para el método evaluado.

Repetibilidad del método. Al analizar los resultados, se deduce que el método es repetible al 100 %, ya que el coeficiente de variación obtenido 0.93 %, es menor que 3.0 % que es el establecido.

Igualmente se deduce que el método es exacto puesto que los resultados del porcentaje de recobro se encuentran entre el 97.0 - 103.0 %.

Reproducibilidad del método. El método de medición es reproducible, ya que las evaluaciones cumplen con los criterios de aceptación, como se muestra a continuación:

El coeficiente de variación obtenido experimentalmente 1.17 % es menor que 3.0 % que es el establecido.

La $F_{cal} < F_{tab}$ para la fuente de variación analista, entonces el analista no presenta efecto sobre la valoración.

Y la $F_{cal} < F_{tab}$ para la fuente de variación día / analista, entonces no existe efecto de los días para un analista en la valoración.

VI. CONCLUSIONES

Se logró el objetivo principal de este trabajo que fue el desarrollar una formulación farmacéutica para la fabricación de tabletas de Clorhidrato de Hidralazina, con los atributos de calidad establecidos y que cumple con las especificaciones de calidad presentes en la FEUM 6ª edición.

Para que esto fuera posible, se eligió la formulación y el procedimiento adecuado para la fabricación del medicamento, en base a la realización de los estudios de preformulación obteniendo la mejor vía de fabricación para las tabletas, siendo esta por compresión directa, además se determinó la compatibilidad del Clorhidrato de Hidralazina y los excipientes dando como resultado la necesidad de usar excipientes con un contenido bajo en humedad, y trabajar en condiciones controladas de humedad al comprimir el polvo, una vez que tenemos ya las tabletas terminadas el empaque primario no debe dejar pasar la humedad al producto terminado.

Finalmente se concluye que el método analítico espectrofotométrico desarrollado, para la cuantificación de Clorhidrato de Hidralazina en tabletas de 10 mg, es específico, lineal, exacto y preciso, con lo que se demuestra que el método analítico, destinado al análisis del granel y producto terminado en control de calidad, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Roman, F., "Innovación y Desarrollo Farmacéutico," Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. México (1990), pp 281-282.
- 2.- Bertram G. Katzung, "Farmacología Básica y Clínica," 5ª Edición., Ed. Manual Moderno, México, D.F., 1994. pp 186-187.
- 3.- "Vademecum Farmacéutico," 6ª Edición., Ed. Rezza Editores, Colombia, 1997. pp 229-231.
- 4.- Goodman y Gilman, "Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica," 8ª Edición., Ed. Medica Panamericana, México, D.F., 1993. pp 779-781.
- 5.- "The Merck Index," 12th Edition., Ed. Merck & Co. Inc., U.S.A., 1996. pp 814-815.
- 6.- Martindale, "Extra Pharmacopeia," 30th Edition., Ed. The Pharmaceutical Press, London, 1986. pp 662-663.
- 7.- Klaus Florey , "Analytical Profiles of Drug Substances," Vol.8. Ed. Board, U.S.A., 1979. Pp
- 8.- Clarke's, "Isolation and Identification of Drug," 2th Edition., Ed. The Phamaceutical Press, London, 1986. pp 662-663.
- 9.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6ª Edición., México 1994. pp 16, 22, 41-42, 45-47, 55-56.
- 10.- Boylan J., Cooper C., "Handbook of Pharmaceutical Excipients," U.S.A., pp 45-48, 153-162, 234-239.

- 11.- Lieberman H.A., "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets," Vol. 1, Ed. Marcel Dekker Inc., New York, 1980. pp 1-59, 68-97, 110-229, 259-264.
- 12.- Bolhuis G., "Interaction of Tablet Desintegrants and Magnesium Estearate During Mixing: Effect on Tablet Desintegration," Journal of Pharmaceutical Sciences. 70, 2; 1981.
- 13.- Lieberman H. Lacman L., "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets," Vol. II, Ed. Marcel Dekker Inc., New York, 1980. pp 153-182, 239-275.
- 14.- Remington, "Farmacia," 17ª Edición, Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires Argentina, 1987.
- 15.- Rodriguez T. Antonio, "Introducción a la Ingeniería de empaques," 2ª Edición, Ed. Particular, México, D.F., 1991. pp 255.
- 16.- Fiese E. F., Kagen T.A., "Preformulation in Theory and Practice of Industrial Pharmacy," 30th Edition, Ed. Lea & Febiger, 1986. pp 171-196.
- 17.- Manual de Validación del Espectrofotómetro Marca Beckman Serie DU-65, 1989.
- 18.- Standar Practice for Calibration of Volumetric Ware., American Society for Testing and Materials., Annual Book of ASTM Standards Part, 41. 1988. pp 763-766.
- 19.- Resnick Roberty Holliday David, "Fundamentos de Física," Ed. Compañía Editorial Continental, México, 1975. pp 227, Tabla 15-1.
- 20.- Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación. Requisitos mínimos para la validación de un método analítico. Colegio Nacional de Q.F.B., México, 1981.
- 21.- Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. Guía de Validación de Métodos Analíticos. SSA, México, 1991.

22.- Ayala Juárez José. Manual de Diseño, Desarrollo y Validación de Métodos Analíticos. Centro AF de Estudios Tecnológicos, México, 1990.

23.- Harlett Donald I., "Introducción al Análisis Estadístico," Ed. Addison-Wesley Iberoamericana, México, 1987. pp 411-428.