



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

PREFORMULACION Y FORMULACION  
DE UN AMEBICIDA EN TABLETAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ADRIANA GARDUÑO LAGUNAS

ASESOR M.C. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO.

1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2-0097



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

VERDAD NACIONAL  
 AVENIDA LE  
 MEXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U N A M  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
 P R E S E N T E

ATN. Q. Ma. del Carmen García Mijares  
 Jefe del Departamento de Exámenes  
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS.

Preformulación y Formulación de un amebicida  
en tabletas

que presenta la pasante: Adriana Garduño Lagunas  
 con número de cuenta 9057020-5 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Biológica

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E,  
 "POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo de Méx., a 13 de Octubre de 199 98

- PRESIDENTE M. en C. Vicente Alonso Pérez
- VOCAL D.A.R. Juan José Díaz Esquivel
- SECRETARIO M. en C. Efrén Hernández Baltazar
- PRIMER SUPLENTE D.U.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez
- SEGUNDO SUPLENTE Dr. R. Espinoza Arellano

*A mi padre :*

*Gracias por el cariño y comprensión que siempre me has brindado durante toda mi vida. Y sé que nunca podré pagarte algo de lo mucho que me has dado solo puedo decirte que te amo y que Dios te bendiga.*

*A mi madre :*

*Gracias por tu paciencia, amor y comprensión que me dio fuerzas para superarme y enfrentar lo bueno y lo malo de la vida y aunque ya no estás con nosotros siempre estarás en mi corazón.*

*A mis hermanos: Rebeca, Aurora, Daniel, José Luis, Arturo y especialmente a mi hermana Sara que siempre me han dado su cariño y comprensión. Gracias por su apoyo durante todas las etapas de mi vida.*

*A la personita más importante de mi vida que aunque no lo sepa es el motivo más grande de este trabajo: JESSY.*

*A mis amigos :*

*Carmen, Claudia, Madeline, Bernardo, Iván, Alfredo, Mario, Tony: Gracias por su cariño y apoyo, por todo los momentos buenos y malos que compartimos durante todo este tiempo que llevamos de conocernos y por su amistad que espero perdure por siempre.*

*Esther :*

*Gracias por tu amistad, comprensión y paciencia que me has dado desde el día en que te conocí y para poder realizar este trabajo. Sabes que no soy muy buena para expresar mis sentimientos pero sabes que te quiero mucho.*

*Isabel :*

*Por el cariño y por todo el apoyo que me has brindado.*

*Lupita, Jesús , Alicia : Gracias por lo mucho que me han ayudado con sus consejos y su compañerismo durante el trabajo.*

*A Gaby que siempre me ha dado su amistad, cariño y paciencia y que me ha ayudado mucho para terminar esta tesis.*

*Al Grupo Industrial Farmex por brindarme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente..*

*Y Gracias a Dios por tanto e infinito Amor...*

*Adriana*

# INDICE

|   | PAG. |
|---|------|
| CAP. I: OBJETIVOS                                   | 1    |
| CAP. II: HIPÓTESIS                                  | 4    |
| CAP. III: INTRODUCCIÓN                              | 6    |
| CAP. IV: GENERALIDADES                              | 9    |
| AMIBIASIS   | 10   |
| MONOGRAFÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO                     | 15   |
| FORMA FARMACÉUTICA <i>Tabletas</i>                  | 19   |
| PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN                        | 25   |
| ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA                   | 28   |
| CAP. V: PARTE EXPERIMENTAL                          | 30   |
| MATERIAL Y EQUIPO                                   | 31   |
| METODOLOGÍA   |      |
| 1. Preformulación                                   | 33   |
| 1.1 Caracterización del principio activo            | 33   |
| 1.2 Características reológicas del principio activo | 34   |
| 2. Degradación del principio activo                 | 37   |
| 3. Pruebas de Compatibilidad Fármaco-Excipiente     | 38   |
| 4. Formulación                                      | 38   |
| 5. Estabilidad Acelerada                            | 42   |

|   | PAG. |
|---|------|
| CAP. VI: RESULTADOS                                 | 43   |
| 1. Preformulación                                   | 44   |
| 1.1 Caracterización del Principio Activo            | 44   |
| 1.2 Características Reológicas del Principio Activo | 45   |
| 2. Degradación del Principio Activo                 | 46   |
| 3. Compatibilidad Fármaco-Excipiente                | 47   |
| 4. Formulación                                      | 48   |
| 5. Resultados de Estabilidad Acelerada              | 51   |
| CAP. VII: ANÁLISIS DE RESULTADOS                    | 54   |
| CAP. VIII: CONCLUSIONES                             | 59   |
| APÉNDICE 1  |      |
| Características de los Excipientes                  | 61   |
| CAP. IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS                 | 72   |

*CAPITULO I:*

# OBJETIVOS



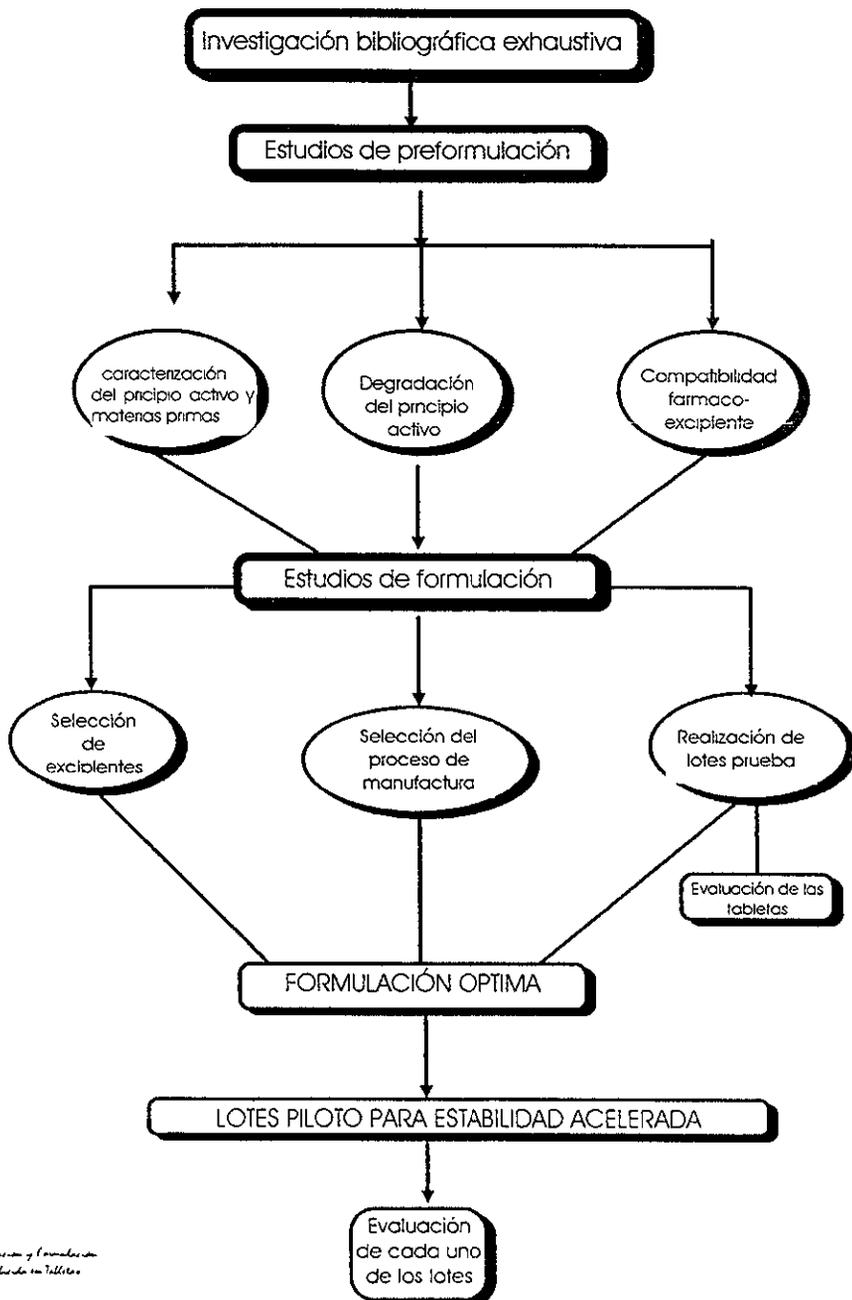
**OBJETIVO GENERAL :**

- Diseñar una formulación de un Amebicida en tabletas, que sea estable y que cumpla con las especificaciones farmacopeicas.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS :**

- Caracterizar el principio activo para la formulación.
- Realizar estudios de compatibilidad del principio activo con varios excipientes.
- Realizar estudios de estabilidad en condiciones drásticas de temperatura y humedad de acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993 : Estabilidad de Medicamentos con el producto terminado.

Para llevar a cabo dichos objetivos se realizará el siguiente plan de trabajo :



**CAPITULO II:**

# HIPÓTESIS

## HIPÓTESIS.

Si se realizan adecuadamente los estudios de preformulación y formulación y si durante el proceso de manufactura se controlan todos los parámetros críticos de éste, entonces tendremos un producto farmacéutico que cumpla con los parámetros de Calidad establecidos.

*CAPITULO III:*

# INTRODUCCIÓN

Actualmente el objetivo primordial de la Industria Farmacéutica Nacional, es obtener productos con la mejor actividad terapéutica y de Calidad, para poder ser competitiva en el mercado; así mismo pretende optimar costos de manufactura para que dichos productos sean más accesibles al público consumidor.

La gran variedad de medicamentos que han aparecido en el mercado desde hace algunos años, así como los considerables avances en las ciencias farmacéuticas, hacen que la actividad del diseño de formas farmacéuticas se vuelva cada día más complejo y de mayor responsabilidad para que puedan desarrollarse sistemas y procedimientos que garanticen de una manera más completa la seguridad en el uso de medicamentos.

La gran mayoría de los fármacos conocidos en la actualidad se administran en dosis tan pequeñas que la presentación final del medicamento además de permitir la liberación conveniente y con seguridad de una dosis exacta del fármaco, debe conseguir uno o varios de los siguientes objetivos : (6, 7)

A. Proteger al ingrediente activo del efecto de la luz, el oxígeno o la humedad ambiental.

B. Proteger el fármaco de una descomposición en el jugo gástrico, después de administrarse por vía oral (grageas o tabletas con recubrimiento entérico).

C. Enmascarar un olor o un sabor desagradable de la sustancia activa (cápsula, jarabes, tabletas recubiertas etc.).

D. Proporcionar el efecto terapéutico por un período de tiempo prolongado (formas de liberación controlada, suspensiones intramusculares, etc.)

F. Conseguir acción óptima del fármaco en el área de aplicación requerida ( tabletas, ungüentos, preparaciones oftálmicas, óticas, nasales).

G. Permitir la acción directa del fármaco en la circulación sanguínea o en determinados tejidos (inyectables, insertos bioadhesivos. ).

H. Facilitar la identificación del medicamento, de su modo de empleo o del fabricante (color, forma, logotipos).

En resumen, desde el punto de vista ya sea ético, científico o regulatorio un medicamento debe reunir las siguientes características de Calidad en el momento de ser administrado a un paciente :

- Efectividad terapéutica
- Seguridad
- Aceptación (elegancia y facilidad de administración). (6,7)

Por lo tanto el objetivo principal de este trabajo es diseñar una forma farmacéutica estable, con la mejor actividad terapéutica y de Calidad, de un principio activo que tiene actividad amebicida.

*CAPITULO IV:*

# GENERALIDADES

## AMIBIASIS

En nuestro país existe un gran número de enfermedades infecciosas intestinales dentro de las cuales se encuentra la amibiasis la cual es una de las de mayor incidencia (1).

La amibiasis comprende un estado patológico que es primariamente una invasión difusa de la mucosa intestinal acompañada por lisis tisular y reacción inflamatoria mínima, puede también ocurrir una invasión difusa o formación de abscesos en órganos distantes, principalmente el hígado, pero lo más común es la persistencia de *Entamoeba histolytica* en la luz del intestino. Solamente en este último sitio se encuentran quistes así como trofozoitos con bacterias asociadas en el intestino grueso (13,14).

Un amebicida ideal es el que puede administrarse por vía oral, que sea eficaz contra los trofozoitos y quistes en la luz del intestino, que se acumule en concentración eficaz en los tejidos del intestino grueso y, finalmente, que se distribuya al hígado y a otros tejidos infectados por las amibas sin dañarlos y que ahí, reteniendo su forma activa, alcance niveles terapéuticamente eficaces contra los trofozoitos (13,14,15,16).

A continuación en la tabla 1 y 2 y gráfico 1 se muestran los casos de incidencia de infecciones intestinales en hombres y mujeres (1):

**INCIDENCIA DE ALGUNAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS INTESTINALES POR EDADES EN HOMBRES**

|   |                 | INCIDENCIA POR EDADES (HOMBRES) |       |        |       |       |      | TOTAL |
|---|-----------------|---------------------------------|-------|--------|-------|-------|------|-------|
|   |                 | < 1                             | 1 A 4 | 5 A 14 | 15-44 | 45-64 | > 65 |       |
| 1 | CÓLERA          | 0                               | 36    | 0      | 114   | 48    | 38   | 236   |
| 2 | FIEBRE TIFOIDEA | 0                               | 40    | 154    | 102   | 26    | 12   | 334   |
| 3 | SHIGELOSIS      | 0                               | 0     | 0      | 14    | 0     | 0    | 14    |
| 4 | AMIBIASIS       | 106                             | 60    | 76     | 469   | 153   | 110  | 974   |

ANUARIO ESTADÍSTICO. SECRETARÍA DE SALUD 1993

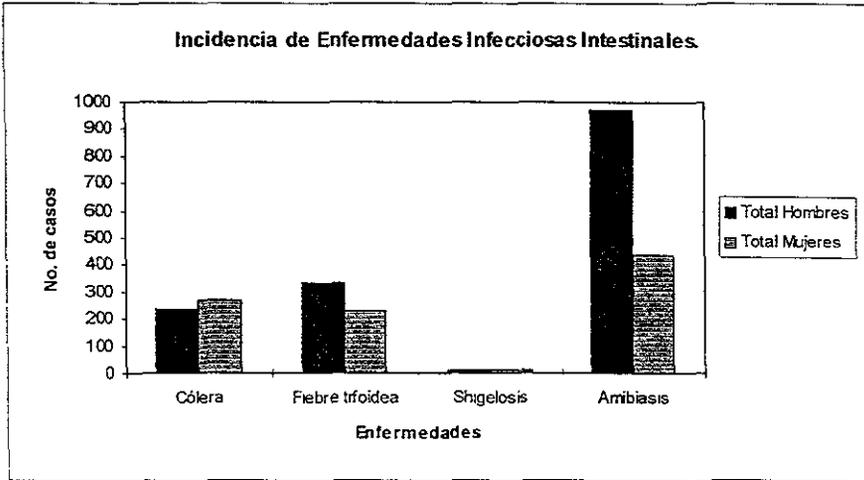
**INCIDENCIA DE ALGUNAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS INTESTINALES POR EDADES EN MUJERES**

|   |                 | INCIDENCIA POR EDADES (MUJERES) |       |        |       |       |      | TOTAL |
|---|-----------------|---------------------------------|-------|--------|-------|-------|------|-------|
|   |                 | < 1                             | 1 A 4 | 5 A 14 | 15-44 | 45-64 | > 65 |       |
| 1 | CÓLERA          | 0                               | 14    | 14     | 152   | 29    | 60   | 269   |
| 2 | FIEBRE TIFOIDEA | 0                               | 0     | 129    | 86    | 14    | 0    | 229   |
| 3 | SHIGELOSIS      | 12                              | 0     | 0      | 0     | 0     | 0    | 12    |
| 4 | AMIBIASIS       | 83                              | 105   | 78     | 121   | 17    | 21   | 439   |

ANUARIO ESTADÍSTICO. SECRETARÍA DE SALUD 1993

**Gráfico 1**

**INCIDENCIA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN HOMBRES Y MUJERES**



ANUARIO ESTADÍSTICO SECRETARÍA DE SALUD 1993

Los medicamentos existentes para el tratamiento de la amibiasis se pueden clasificar de acuerdo con el sitio de acción anti-amibiana:

1.- Amebicidas hísticos. Medicamentos que actúan principalmente en la pared intestinal, en el hígado y en otros tejidos extraintestinales:

- a) Dehidroemetina, emetina.
- b) Cloroquina (activa principalmente en el hígado).

2.- Amebicidas lumbinales. Medicamentos que actúan principalmente en la luz intestinal:

- a) Hidroxiquinolinas halogenadas: Diyodohidroxiquinina, yodoclorohidroxiquina, dibromohidroxiquinolina.
- b) Dicloroacetamidas: Furoato de diloxanida, teclozán, etofamida, quinfamida
- c) Antibióticos: tetraciclinas, paromomicina, eritromicina

3.- Amebicidas hísticos y lumbinales : Nitroimidazoles: metronidazol, tinidazol ornidazol, secnidazol

Nitroimidazoles: metronidazol, tinidazol ornidazol, secnidazol

| FARMACO             | FORMA FARMACÉUTICA                | DOSIS   |
|---------------------|-----------------------------------|---|
| Emetina             | Solución inyectable               | Dosis diaria en adultos es 1.0 mg /kg de peso corporal sin exceder de 60 mg   |
| 8 Hidroxiquinolinas | Tabletas de 500 mg                | Dosis 500 mg a 1.0 gramo tres veces al día durante 10 días  |
| Cloroquina          | Tabletas de 650 mg                | 650 mg 3 veces al día durante 7 a 20 días.<br>En infecciones extraintestinales es de 250 mg cada 6 horas durante 3 días, seguida por 250 mg dos veces al día durante 14 a 21 días |
| Metronidazol        | Tabletas de 250 mg                | No se ha decidido la dosis óptima en la amibiasis, pero se ha demostrado enorme eficacia con 300 a 800 mg tres veces al día   |
| Carbasona           | cápsulas, tabletas y supositorios | 250 mg 3 veces al día durante 7 a 10 días   |
| Glicobiarsol        | tabletas y óvulos                 | 500 mg 3 veces al día durante 7 a 10 días   |
| Quinfarnida         | tabletas y suspensión             | 100 mg 3 veces por un solo día  |

(13,14)

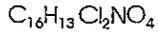
El fármaco es activo sobre la forma móvil de *Entamoeba histolytica* actuando en la luz del intestino. Su eficacia para eliminar los quistes se basa en su capacidad para destruir los trofozoitos, lo que permite observar una gran eficacia terapéutica en 24 horas. Además de que no tiene grandes efectos secundarios como otros amebicidas (5).

## MONOGRAFÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO.

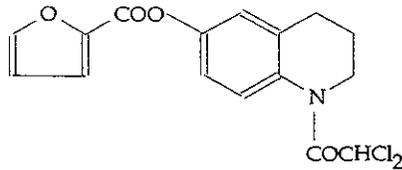
### DESCRIPCIÓN :

Polvo cristalino ligeramente crema, con olor característico e insípido, libre de partículas extrañas (11).

### FORMULA :



### ESTRUCTURA:



### PESO MOLECULAR :

354.2

### PUNTO DE FUSIÓN :

145.1°C - 155°C.

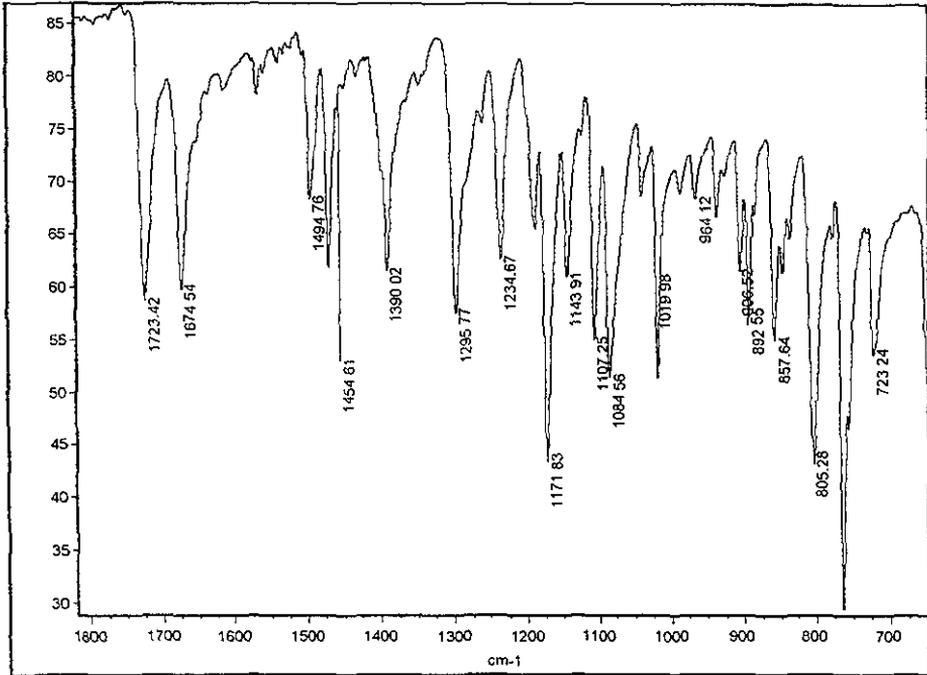
### SOLUBILIDAD :

Soluble en cloroformo, etanol al 96 %, acetato de etilo, acetona, alcohol isopropílico. Prácticamente insoluble en agua y metanol (11).

## IDENTIFICACIÓN

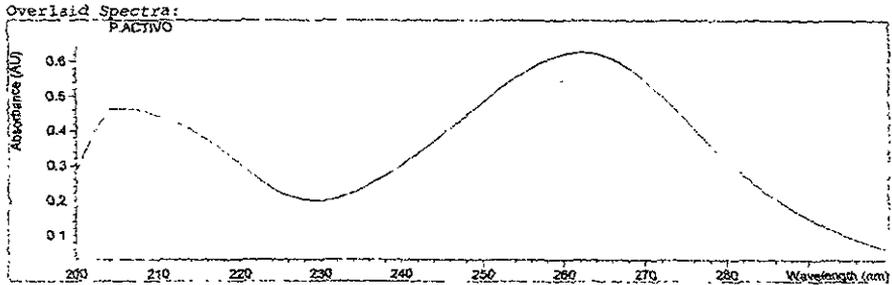
:

A) Espectro infrarrojo. El espectro infrarrojo de la muestra exhibe los mismos máximos y a las mismas longitudes de onda que una sustancia de referencia del principio activo preparada de la misma manera y corrido en las mismas condiciones.



B) Espectro de absorción ultravioleta. Una solución del principio activo a una concentración de 10 mcg/ml en alcohol etílico al 96 % Exhibe un máximo alrededor de 261 nm.

Information : ESPECTROGRAMA DEL PRINCIPIO ACTIVO EN ALCOHOL ETILICO AL 96 %



| # | Name     | Abs<261nm> |
|---|----------|------------|
| 1 | P.ACTIVO | 0.62291    |

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS.

Estudios farmacológicos preclínicos demostraron que después de la administración oral, el principio activo se absorbe escasa e irregularmente en el tracto digestivo. La cantidad de fármaco marcado recuperado a las 254 horas en heces, es aproximadamente el 51% de la dosis empleada. El 49 % restante se identificó en la orina. El fármaco es activo sobre la forma móvil de *Entamoeba histolytica* actuando en la luz del intestino. Su eficacia para eliminar los quistes se basa en su capacidad para destruir los trofozoitos, lo que permite observar una gran eficacia terapéutica en 24 horas (5).

Este fármaco actúa solamente sobre la amibiasis del tracto intestinal, ya sea en la luz como en la superficie de la mucosa, pero es ineficaz en el absceso y la hepatitis amibiana. No se conoce en forma exacta el mecanismo de la acción amebicida del principio activo; sin embargo, estudios "in vitro" han demostrado que este fármaco ejerce su efecto antiamebiano inmovilizando a los trofozoitos e incapacitando su propagación (5).

## REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Los efectos secundarios relacionados con el uso de este fármaco consisten principalmente en cefalea, náuseas, dolor abdominal. La mayoría de las veces estos efectos han sido leves y transitorios (5).

## FORMA FARMACÉUTICA Tabletas

Para poder elegir la forma en que un fármaco será presentado al consumidor, deben considerarse factores tales como la naturaleza del padecimiento y la forma en que por lo general se trata; las características intrínsecas del principio activo y la edad (4).

Las tabletas o comprimidos se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas de dosificación que contienen fármacos junto con diluyentes apropiados o sin ellos y que se preparan mediante compresión o moldeado (6).

Las formas farmacéuticas sólidas son sin duda el método preferido de administración. La preferencia de hacer este tipo de forma farmacéutica es debido a su fácil administración, ya que es muy aceptada por el paciente, incluyendo niños y ancianos; la dosis que se administra es muy exacta. Es posible de modo fácil enmascarar el olor y sabor desagradable que algunos fármacos suelen tener. La estabilidad de esta forma farmacéutica es superior a la de las formas líquidas (6,7).

El éxito de una formulación de una forma farmacéutica sólida estable y efectiva depende de la selección cuidadosa de los excipientes utilizados, tanto para provocar la liberación constante del fármaco y su biodisponibilidad, para protegerlo de la degradación (ejemplo: desintegrantes, conservadores), así como los excipientes cuyas funciones están relacionadas al proceso de fabricación (lubricantes, diluyentes)(4).

Además es importante conocer algunas características físicas del fármaco así como también de la mezcla de polvos o granulados como es el tamaño de partícula, densidad, cambios estáticos, propiedades de flujo, compresibilidad.

*Tamaño de partícula.* El tamaño de partícula influye en la homogeneidad de la tableta, cuando existe una marcada diferencia entre el tamaño de partícula del fármaco y los aditivos provoca lo que se llama segregación y por lo tanto tendremos tabletas con diferentes cantidades de aditivos. También influye en el flujo de la mezcla de los polvos. Si el tamaño de partícula es muy pequeño puede ocurrir electricidad estática que dificulta el manejo del material, sin embargo esta condición

puede ser mejorada cuando el principio activo se mezcla con el excipiente adecuado.

*Densidad.* La densidad es un parámetro que juega un papel importante ya que va a influir en el flujo de las mezclas, en el tamaño de la tableta y también en la segregación.

*Densidad aparente.* Es la relación de la masa entre el volumen de un polvo que se ha vertido poco a poco y de manera desagregada (g/ml). Este término no solo considera el volumen ocupado por el cuerpo sólido de las partículas sino incluye también el volumen ocupado por los poros internos de las partículas y los espacios vacíos interparticulares, también conocidos como la porosidad del conjunto de partículas que forman la muestra del polvo. De esta manera, la densidad aparente será la masa dividida por el volumen total ocupado por la muestra.

La determinación de la densidad aparente del polvo es importante para el cálculo del volumen de los recipientes necesarios para almacenar, mezclar o transportar una determinada cantidad del polvo o gránulos. En general, para la manipulación durante su procesamiento. Un polvo o granulado con menor densidad aparente tiene una mayor posibilidad de fluir mejor.

Aunque podría pensarse que la disminución del tamaño de partícula de un polvo trae consigo una disminución de la densidad aparente no siempre es así.

*Densidad compactada.* Es la relación de la masa del material dividida por el volumen ocupado después de sedimentar el polvo, por medios mecánicos, hasta un volumen constante.

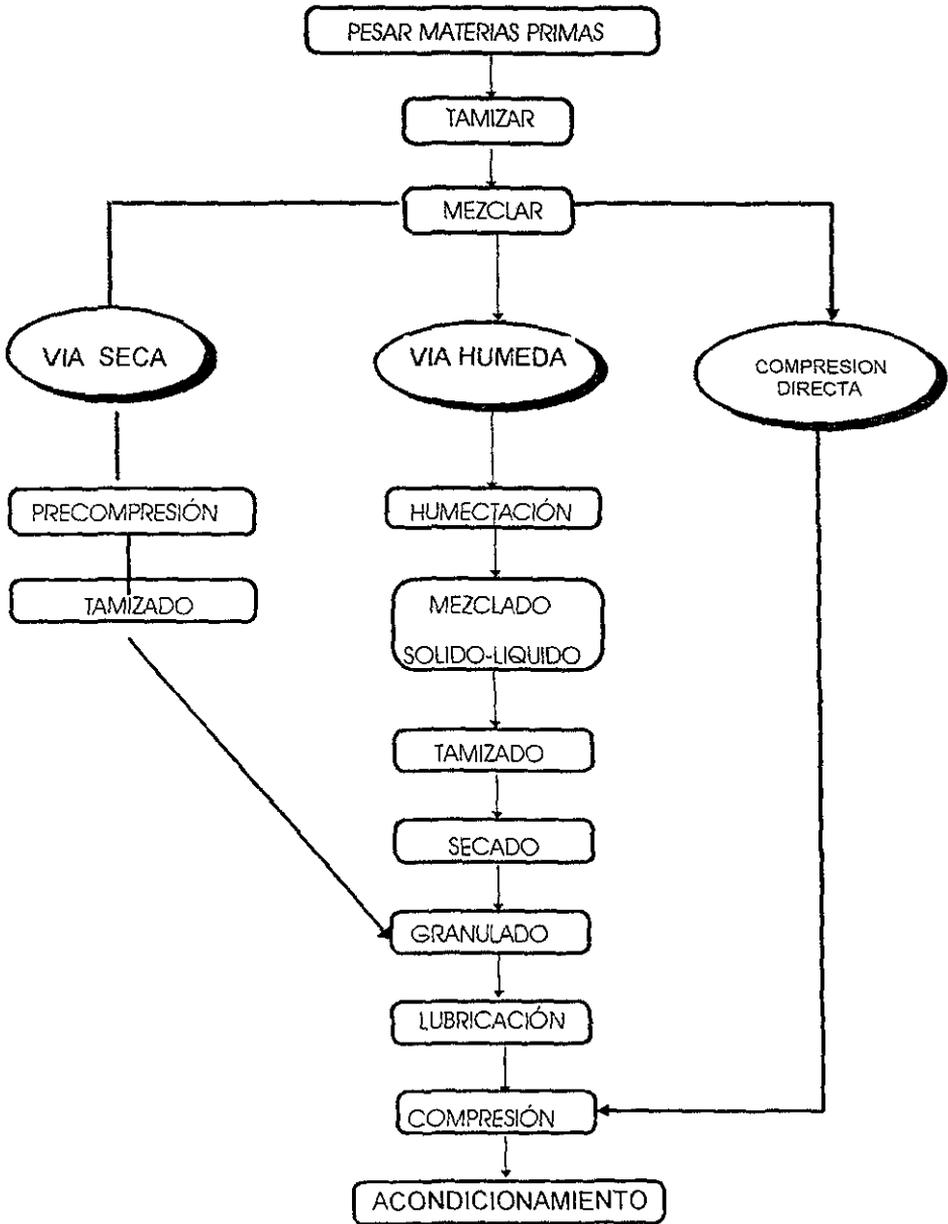
La determinación de la densidad aparente de los polvos es importante, por ejemplo para determinar el llenado de las matrices en el proceso de compresión.

*Velocidad de flujo.* La determinación de la capacidad de un polvo para fluir es importante para la producción de formas farmacéuticas sólidas. La fluidez de un polvo es importante para asegurar una alimentación uniforme así como un llenado reproducible, de las matrices de una tableteadora. Este parámetro es de mayor importancia para materiales que se usaran en compresión directa.

Se pueden incluir en la formulación aditivos para mejorar el aspecto físico y la estabilidad y contribuir a la desintegración después de la administración. Estos compuestos relativamente inertes, así como los métodos de producción empleados, influyen sobre la liberación de los fármacos. Esto obliga a proceder con cuidado en la selección y evaluación de aditivos y métodos de preparación, para asegurarse de que la disponibilidad fisiológica y la eficacia terapéutica del componente activo no disminuya (3,4,6).

# MÉTODOS DE MANUFACTURA DE LOS COMPRIMIDOS.

Existen tres métodos generales para preparar tabletas (6):



Como se puede observar el método por compresión directa es más sencillo y tiene más ventajas que los otros dos métodos ya que se reduce el número de operaciones, se requiere de menos equipos, menor espacio, menor requerimiento energético, hay mayor estabilidad química y física debido a que se reduce la sensibilidad al calor y a la humedad, etc.

Después de la compresión, las tabletas deben poseer una cantidad de atributos de Calidad tales como aspecto, dureza, capacidad para desintegrarse, características de disolución apropiadas y uniformidad de peso y de contenido del fármaco, que también son influidas por el método de preparación y por los aditivos que hay en la formulación (4).

## COMPONENTES DE LAS TABLETAS.

Además del componente activo, las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes, llamados excipientes, los cuales se pueden clasificar de acuerdo con la función que cumplen en la tableta terminada. El primer grupo contiene las materias primas que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación (3,4,6.10).

Estos materiales son :

- a) Diluyentes o diluentes,
- b) Aglutinantes
- c) Deslizantes, lubricantes y antiadherentes

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

- a) Desintegrantes
- b) Colores
- c) Sabores y agentes edulcorantes

Aunque a estos materiales se les calificaba como inertes, cada vez es más evidente que existe una relación importante entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen. Los estudios de preformulación revelan que

influyen sobre la estabilidad, biodisponibilidad y los procesos con los cuales se preparan las formas farmacéuticas (3.6).

*Diluentes.* Muchas veces la cantidad de principio activo es muy pequeña por lo tanto se debe agregar una sustancia inerte para comprimirla. Algunos de los excipientes que se utilizan para este fin son: lactosa, sulfato de calcio, celulosa, caolín, almidón seco, manitol, etc.

*Aglutinantes.* Los agentes para impartir cohesión al material en polvo se llaman aglutinantes o granuladores. Imparten a la formulación de la tableta una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las propiedades de fluidez mediante la formulación de gránulos de la dureza y tamaño que se desean. Los materiales que se suelen usar como aglutinantes son: almidón, gelatinas y gomas como polivinilpirrolidona y veegum (4).

*Lubricantes* Los lubricantes cumplen varias funciones en la elaboración de tabletas. Impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la expulsión de las tabletas de la cavidad de la matriz y puede mejorar la fluidez de la granulación de las tabletas. Los lubricantes de uso común comprenden talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, etc. por lo general en concentraciones del 1% o menos. Su mala elección o las cantidades excesivas pueden hacer que las tabletas se impermeabilicen, de modo que se desintegran mal y el fármaco no se disuelve bien. La mezcla prolongada del lubricante con una granulación puede influir mucho sobre la dureza, tiempo de desintegración y de disolución de las tabletas resultantes (6).

**Desintegrantes.** Es toda sustancia o mezcla de sustancias que se añade a una tableta para facilitar su disgregación o desintegración después de administrarla. Por ejemplo croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado, povidona X110 etc. El constituyente activo debe liberarse de la matriz de la tableta con la mayor eficiencia posible para permitir su rápida disolución (3, 4, 6).

**Agentes colorantes.** Los colores de las tabletas cumplen otras funciones, además de mejorar el aspecto de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a mantener el control del producto durante su preparación y también sirve de identificación para el usuario (3,4,6).

Todos los colorantes que se usan en productos farmacéuticos deben ser aprobados y certificados por la FDA (3,4,6).

## PREFORMULACION Y FORMULACION

A la preformulación se le puede describir como una etapa en la cual el farmacéutico caracteriza e identifica las propiedades físicas y fisicoquímicas del principio activo en cuestión y que se consideran importantes para lograr una formulación estable y eficaz (9,19).

Generalmente la preparación de productos farmacéuticos puede ser dividido dentro de 2 fases :

- 1) Producción y control del ingrediente activo (PREFORMULACION).
- 2) Producción y control del producto farmacéutico (FORMULACION).

Esta última fase puede subdividirse, primeramente desde el punto de vista industrial de producción de fármacos :

- a) Preparación de diferentes formas de dosificación del producto farmacéutico que contenga el ingrediente o ingredientes activos ya conocidos. La preparación es formulada de acuerdo a direcciones de trabajo específicas y detalladas.

b) Preparación de productos farmacéuticos en varias formas de dosificación que contengan el nuevo ingrediente o ingredientes activos (9,19).

El propósito de la formulación de un fármaco es determinar experimentalmente todas las variables necesarias para el desarrollo y optimización de la fórmula y direcciones de trabajo para fabricar el producto farmacéutico.

Un gran número de pruebas físicas, químicas, estabilidad del fármaco, pruebas biofarmacéuticas, etc., son llevadas a cabo antes de establecer la forma de dosificación final (9, 10, 19, 20, 21).

La Tecnología Farmacéutica aplicada para el desarrollo de una formulación de un fármaco consiste en la selección de materiales y procedimientos adaptables a varios procesos en el camino.

La evaluación de las características fisicoquímicas de estabilidad de una forma farmacéutica dan los primeros requerimientos para comprender todas la propiedades físicas y químicas de un fármaco. Los factores extremadamente críticos a considerar son la descomposición, la solubilidad, el pKa, el punto de fusión, la presencia o ausencia de formas polimórficas del cristal y la naturaleza higroscópica del fármaco. Además, los efectos combinados de temperatura y humedad, así como la luz deben ser evaluados (9.10, 22 23).

#### 1.- Características físicas del principio activo.

- a) Estructura del cristal; si es sal, la forma de la sal .
- b) Tamaño y distribución de partícula .
- c) Densidad
- d) Color, olor, sabor, consistencia.
- e) Velocidad de flujo

## 2.- Características fisicoquímicas del principio activo.

- a) Solubilidad
- b) Punto de fusión
- c) pKa
- d) Humedad

## 3.- Datos analíticos de principio activo.

- a) Datos de pureza
- b) Datos cuantitativos

Una vez que un fármaco es caracterizado en forma pura, la compatibilidad del principio activo con varios excipientes deben ser considerados(9, 10, 22, 23)

## 4.- Pruebas de compatibilidad

Compatibilidad física y química: el principio activo es mezclado con varios excipientes que pueden ser usados en la formulación. Estas mezclas son sometidas a condiciones drásticas de temperatura (50 -60 °C ) por 10 días (9,10, 22,23, 24).

Se han empleado varios medios para reconocer interacciones e incompatibilidades potenciales. Una de las técnicas que puede utilizarse es la reflectancia difusa. Esto se hace comparando los espectros obtenidos al principio con los obtenidos después del almacenamiento en condiciones exageradas. A la desviación de la absorción se interpreta como una interacción (6,7).

Otra técnica que se utiliza es la Cromatografía en Capa Fina. Se coloca una determinada cantidad de principio activo más una cantidad de excipientes se cierran en frascos viales, la mitad de los frascos viales se les coloca un 5% de agua. Estos frascos se almacenan en condiciones exageradas de luz y calor por diversos períodos. Las muestras resultantes se someten a una observación física y a una técnica apropiada para obtener una determinación cualitativa. Se determina al final

del tratamiento si existe compatibilidad o no. Este método es suficientemente específico para observar si existen productos de degradación (6,19, 20, 21, 22, ).

Los estudios sobre la interacción entre el principio activo y el excipiente tienen la finalidad de determinar una lista de excipientes que se puedan usar como rutina en las formas farmacéuticas finales (3,6, 22, 23, 24).

- a) Determinación del pH óptimo. El principio activo seco es disuelto en diferentes soluciones amortiguadoras (pH 2-7) y se someten a un a temperatura de 60°C por 10 días. Se evalúan los resultados y así se selecciona la solución amortiguadora que serviría como aditivo de ser necesario.
- b) Humedad óptima. Es determinada de acuerdo a los resultados obtenidos en las pruebas de estabilidad (3,6).

#### 5.- Pruebas de estabilidad.

- a) Estabilidad física. La estabilidad física de la estructura cristalina es probada por cambios morfológicos causados por presión, calor, humedad y secado.
- b) Estabilidad química cualitativa.

Como la estabilidad física y química es vital en todo producto farmacéutico, es imprescindible que se realice una evaluación de ambos parámetros (3,6,9. 23, 24).

#### ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA.

*Estudios de estabilidad.* Son pruebas que se efectúan para determinar la forma en que se modifican las características físicas, químicas, microbiológicas, biológicas y terapéuticas de un fármaco o un medicamento, bajo la influencia de varios factores ambientales como temperatura, humedad y luz, con el objeto de establecer las condiciones de conservación y los períodos de reevaluación y de caducidad correspondientes (17).

*Estabilidad acelerada.* Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un fármaco o medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenaje (17)

*Fecha de caducidad.* Fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario de un medicamento para designar el tiempo estimado durante el cual el lote del producto permanecerá dentro de especificaciones si se conserva en condiciones normales o particulares.

El objetivo de los estudios de estabilidad es asegurar que las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas, biológicas y terapéuticas del medicamento y/o fármaco permanezcan durante un tiempo determinado (3, 6, 9,17).

#### CONDICIONES ESPECÍFICAS PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

*Condiciones específicas.* Se debe llevar a cabo con 3 lotes piloto y/o de producción por un período de 3 meses para medicamentos con fármacos conocidos y seis meses para medicamentos con fármacos nuevos a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  con  $75\% \pm 5\%$  de humedad relativa, y a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , analizar al inicio, 30 días, 60 días y 90 días para los primeros, y al inicio, 30 días, 60 días y 90 días y 180 días para los medicamentos con fármacos nuevos. Se debe indicar el tipo y composición del envase primario.(3, 6, 9,17)

*CAPITULO V:*

PARTE

EXPERIMENTAL

## MATERIAL Y EQUIPO

### a) PREFORMULACIÓN.

#### 1.- *Caracterización del principio activo.*

Probetas graduadas de 50 ml. Kimax

Espátula.

Soporte universal

Mallas 150, 100, 80, 60, 30.

Embudo para sólidos.

Balanza granataria. OHAUS

Agitador de mallas Ro-tap.

Cronómetro. Hahna

Vernier. Mitutoyo

#### 2.- *Estudios de degradación del principio activo y compatibilidad con excipientes*

Frascos viales de vidrio color ámbar de 10 ml.

Cromatofolios de sílica gel 60 F254. Merck

Microjeringa Hamilton de 10  $\mu$ l

Cámara cromatográfica

Lámpara de luz UV

Estufa Blue M. stabil Therm a 65 ° C

Balanza analítica Shimadzu.

Reactivos.

Hidróxido de sodio 1 N.

Agua desmineralizada

Ácido clorhídrico 1N.

Peróxido de Hidrógeno. J.T. Baker.

Cloroformo. J.T. Baker.

Etanol J.T. Baker

Ácido acético. J.T. Baker.

## b) FORMULACIÓN

Balanza granataria, Ohaus

Cucharones

Espátulas

Mezclador, Erweka

Tableteadora, Marquet R-12

Excipientes.

- Lactosa monohidratada, DMV
- Almidón de maíz, Arancia Comercial.
- Crospovidona XL 10, ISP
- Fosfato de calcio, HELM.
- Celulosa microcristalina PH102, HELM
- Cellactose Meggle
- Dióxido de silicio coloidal, Degussa
- Ácido esteárico, HELM
- Estearato de Magnesio, HELM
- Croscarmelosa sódica, HELM
- Almidón glicolato sódico, HELM

## c) EVALUACIÓN DE LOS LOTES PRUEBA Y LOS LOTES PILOTO.

Material

Reactivos

Matraces volumétricos de 1000 ml, KIMAX

Alcohol etílico, J. T. Baker

Matraces volumétricos de 100 ml, KIMAX

Agua desmineralizada

Matraces volumétricos de 50 ml, KIMAX

Pipetas volumétricas de 2 ml, KIMAX

Pipetas graduadas de 10 ml, KIMAX

Balanza analítica, Shimadzu

## 1. PREFORMULACION

### 1.1 CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

El fármaco deberá cumplir con las siguientes especificaciones:

#### DESCRIPCIÓN :

Poivo cristalino ligeramente crema, con olor característico, libre de partículas extrañas.

#### SOLUBILIDAD :

Soluble en cloroformo y alcohol etílico al 96 %. Prácticamente insoluble el agua y metanol.

#### IDENTIFICACIÓN:

MGA 0361:U.V. Una solución de la muestra a una concentración de 10 µg/ml en etanol al 96 % exhibe un máximo alrededor de 260 nm.

#### PUNTO DE FUSIÓN:

MGA 0471. 145°C a 155 °C

#### CENIZAS SULFATADAS :

MGA 0751. Máximo 0.2 %

#### PERDIDA POR SECADO :

MGA 0041. Máximo 1.0 %

## METALES PESADOS :

MGA 0561. Método 2 : No más de 0.001 %

PUREZA : No menos del 98 % y no más del 102 % calculado en base seca.

## 1.2 CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO .

Las propiedades reológicas a evaluar son :

Densidad aparente.

Utilizar una probeta de 50 ml de capacidad. Pesar 20 g del Principio Activo y observar el volumen que ocupa.

Calcular la densidad aparente con la siguiente fórmula :

$$D_a = m/v$$

Donde :

$D_a$  = Densidad aparente

$m$  = masa de la muestra

$v$  = volumen que ocupa la muestra

Densidad compactada.

Emplear una probeta graduada de 50 ml. Colocar 20 g del Principio Activo en la probeta y tapar, sostener la probeta a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa (sobre una base amortiguadora) y dejarla caer 25,50,75,100,125 veces, determinando el volumen cada 25 veces hasta que este permanezca constante.

Calcular la densidad compactada con la siguiente fórmula :

$$D_c = \frac{m}{V_{cte}}$$

Donde:

$D_c$  = Densidad compactada

$m$  = masa de la muestra

$V_{cte}$  = volumen constante

Compresibilidad según el índice de Carr.

Tomar los valores de  $D_a$  y  $D_c$  y calcular el porcentaje de compresibilidad (% C) :

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

Comparar el valor obtenido con el siguiente criterio:

#### ANEXO 1

| % C       | FLUJO Y COMPRESIBILIDAD |
|-----------|-------------------------|
| 5 - 15    | EXCELENTE               |
| 12 - 18   | BUENA                   |
| * 18 - 21 | REGULAR                 |
| 23 - 35   | POBRE                   |
| 33 - 38   | MUY POBRE               |
| > 40      | PÉSIMA                  |

\* Podría mejorar por la adición de un deslizante

Ángulo de reposo.

Utilizar un embudo de vidrio, cerrar su orificio de salida con un tapón de hule, colocar a 10 cm de distancia de la superficie horizontal. Llenar el embudo, retirar el tapón para dejar que la muestra del principio Activo fluya libremente

Calcular el ángulo de reposo con la siguiente fórmula :

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

Donde :

h = altura del cono formado por el polvo

r = radio de la base del cono

$\theta$  = ángulo de reposo

Evaluar el valor obtenido con el siguiente criterio:

#### ANEXO II

| $\theta$  | FLUJO     |
|-----------|-----------|
| < 25      | EXCELENTE |
| 25 - 30   | BUENO     |
| * 30 - 40 | REGULAR   |
| > 40      | MUY POBRE |

\* Podría mejorar por la adición de un deslizante

#### Velocidad de flujo libre

En un embudo para pruebas reológicas, cerrar su orificio con un tapón de hule  
Colocar 10 g de una muestra del polvo y retirar el tapón para dejar que la muestra  
fluya libremente, determinar el tiempo que tardó la muestra en fluir.

Calcular la velocidad de flujo con la siguiente fórmula :

$$Vf = \frac{Masa}{Tiempo}$$

#### Distribución del tamaño de partícula.

Pesar los tamices y el plato del aparato de Ro-tap Registrar los pesos iniciales.

Armado el equipo Ro-tap en el orden siguiente: Plato, mallas 150, 100, 80, 60, 40,  
20

Colocar 50 g de polvo en el tamiz superior ajustando el aparato de Ro-tap durante 15 minutos.

Separar y pesar individualmente los tamices para determinar la cantidad de polvo retenido sobre los tamices por diferencia de peso.

Calcular el % Retenido con la siguiente fórmula :

$$\% \text{ Retenido} = \frac{Pf - Pi}{m} \times 100$$

Donde:

Pf = Peso final de cada tamiz

Pi = Peso inicial de cada tamiz

m = Masa de la muestra

## 2.- DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

a) Someter el principio activo a las siguientes condiciones :

500 mg de Principio Activo

500mg de Principio Activo + 1 ml de H<sub>2</sub>O

500 mg de Principio Activo + 1 ml de NaOH 1N.

500 mg de Principio Activo + 1 ml HCl 1N.

500mg de Principio Activo + 1 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

500 mg con luz U.V.

\* Temperatura : 60°C excepto la muestra con peróxido que se somete a 30°C.

\* Tiempo : 20 días

\* Sistema de monitoreo : (Cromatografía en capa fina)

Fase estacionaria : Placas de sílica gel 60 F254, de 0.2 mm de espesor.

Fase móvil : Ciclohexano: Acetato de etilo (70: 30).

Los períodos de toma de muestra fueron cada 2 días.

### 3.- PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD FARMACO-EXCIPIENTE.

Realizar las pruebas de compatibilidad en las siguientes condiciones :

En frascos viales de 10 ml se coloca :

- Principio Activo + Lactosa monohidratada ( en una proporción 1:1)
- Principio Activo + Celactose (en una proporción 1:1)
- Principio Activo + Celulosa microcristalina PH 102 (en una proporción 1:1)
- Principio Activo + Almidón de maíz (en una proporción 1:1)
- Principio Activo + Fosfato de calcio (en una proporción 1:1)
- Principio Activo + Dióxido de silicio coloidal (en una proporción 10:1)
- Principio Activo + Estearato de Magnesio (en una proporción 10:1)
- Principio Activo + Ácido esteárico (en una proporción 10:1)
- Principio Activo + Almidón glicolato sódico ( en una proporción 10:1)
- Principio Activo + Croscarmelosa sódica (en una proporción 10:1)

Mezclar perfectamente cada uno de los frascos para que el principio activo esté en contacto directo con cada uno de los excipientes.

\* Temperatura : 60 ° C

\* Tiempo . 20 días

\* Período de toma de muestra de 2 días

\* Se utilizó el mismo sistema de monitoreo mencionado anteriormente.

### 4. FORMULACION.

Una vez realizados los estudios de preformulación, se proponen diferentes formulaciones para obtener la más adecuada para nuestro producto. El tamaño de los lotes de prueba será de 250 g. Se realiza el siguiente procedimiento de manufactura en general:

## PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

### A) Condiciones de trabajo del personal.

El personal involucrado deberá portar el uniforme adecuado, limpio, en buen estado, cofia, guantes de hule látex en buen estado, no portar ningún tipo de joyería ni cosméticos.

### B) Fabricación.

#### 1.- Surtido y pesado de materias primas :

- A) Verificar la limpieza de las balanzas
- B) Verificar que las materias primas estén aprobadas por Control de Calidad
- C) Verificar la pesada de cada una de las materias primas
- D) Identificar cada una de las materias primas
- E) Trasladarlas al área de manufactura .

#### 2.- Manufactura.

- I. Verificar la limpieza del área y del equipo
- II. Identificar el área de manufactura
- III. Tamizar por malla No. 20 las siguientes materias primas :

Principio Activo

Diluyente

IV. Colocar el Principio activo en el mezclador y adicionar el Diluyente. Mezclar por 20 minutos.

V. Tamizar por malla No. 30 las siguientes materias primas :

Deslizante

Lubricante

VI. Adicionar al mezclador el Deslizante y el lubricante y mezclar por 1 minuto

### 3. EVALUACIÓN DEL GRANULADO.

Hacer reología al granulado:

- Densidad aparente
- Densidad compactada
- Índice de compresibilidad
- Velocidad de flujo
- Ángulo de reposo.

### 4.-COMPRESION

Comprimir bajo las siguientes condiciones :

Punzones de 9 mm planos y ranurados

Peso : 250  $\pm$  3.0 %

Dureza : 6.0 - 10 Kgf.

### 5. EVALUACIÓN DE LAS TABLETAS.

Una vez que se obtienen las tabletas evaluar todas sus propiedades las cuales tendrán las siguientes especificaciones:

\* DESCRIPCIÓN : Tableta blanca, ranurada libre de fracturas y partículas extrañas.

\* PESO PROMEDIO 250 mg  $\pm$  3.0 %

\* VARIACIÓN DE PESO : 237.5 - 262.5 mg

\* DUREZA : 6 A 10 kgf

\* FRIABILIDAD : Menos al 1.0 %

\* TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN : Menos de 15 minutos

\* UNIFORMIDAD DE CONTENIDO : 85.0-115.0 mg/tableta

\* VALORACIÓN: 90.0 - 110.0 % ( 90.0 - 110.0 mg/tableta)

El método analítico de valoración que se utiliza para analizar las tabletas se describe a continuación :

## MÉTODO ANALÍTICO

Valoración.

*Solución de referencia.*- Pesar una cantidad de la sustancia de referencia equivalente a 16 mg del Principio activo, pasar a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 25 ml de Alcohol etílico al 96 %, mezclar y someter a ultrasonido hasta completa disolución, aforar con alcohol etílico al 96 %.

Tomar una alícuota de 2 ml de la solución anterior y llevarla a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con alcohol etílico al 96 %. Esta solución contiene aproximadamente 6.4 mcg cada ml de solución.

*Solución de la muestra* .- Pesar no menos de 20 tabletas y determinar su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 16 mg del Principio activo y llevarlos a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 25 ml de alcohol etílico al 96 % y someter a ultrasonido hasta completa disolución.

Filtrar la solución anterior y llevar una alícuota de 2 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 50 ml , adicionar 25 ml de alcohol etílico al 96 %, agitar y aforar con el mismo disolvente.

*Procedimiento* : Obtener la absorbancia de la solución de referencia y de la solución de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 261 nm, en celdas de 1 cm y alcohol etílico al 96 % como blanco de ajuste.

Calcular el porcentaje de principio activo por tableta, por medio de la fórmula siguiente :

$$\frac{A_m}{A_{std}} \times \frac{P_{std}}{P_{mtra}} \times \frac{P.P}{mgP.A} \times 100$$

Donde :

$A_m$  : Absorbancia de la muestra.

$A_{std}$  : Absorbancia de la sustancia de referencia.

$P_{std}$  : Peso de la sustancia de referencia.

$P_{mtra}$  : Peso de la muestra.

P.P. : Peso promedio de las tabletas.

P.A. : mg de principio activo por tableta

### C) Acondicionamiento

Acondicionar las tabletas con el material de empaque seleccionado, el cual es blister de PVC/ aluminio y caja individual de cartón

## 5. ESTABILIDAD ACELERADA

### PROTOCOLO DE ESTABILIDAD. NOM-073-SSA1-1993

- No. de lotes a someter : 3
- Condiciones :
  1. 30° C
  2. 40° C/ 75 % H. R.
- Período de muestreo : cada 30 días
- Duración de la prueba . 3 meses
- No. de muestras a tomar : 150 unidades por lote
- Determinaciones a realizar:
  - a) Contenido del fármaco
  - b) Características organolépticas
  - c) Desintegración

***CAPITULO VI:***

# RESULTADOS

# RESULTADOS.

## 1. PREFORMULACION

### 1.1 CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

#### **DESCRIPCIÓN :**

Es un polvo cristalino ligeramente crema, con olor característico, libre de partículas extrañas.

#### **SOLUBILIDAD :**

Es soluble en cloroformo y alcohol etílico al 96 %. Prácticamente insoluble en agua y metanol.

#### **IDENTIFICACIÓN:**

Conforme a la sustancia de referencia.

#### **PUNTO DE FUSIÓN:**

151 °C

#### **CENIZAS SULFATADAS :**

Menos de 0.2 %

#### **PERDIDA POR SECADO :**

Menos de 1.0 %

#### **METALES PESADOS :**

Menos de 0.001 %

**PUREZA :** 99.26 % calculado en base seca

## 1.2 CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO:

TABLA I

| DETERMINACIÓN                 | PROMEDIO | $\sigma$ |
|-------------------------------|----------|----------|
| Densidad aparente (g/ ml)     | 0.613    | 0.0145   |
| Densidad compactada (g/ml)    | 0.985    | 0.0104   |
| % Compresibilidad             | 36.26    | 0.3862   |
| Velocidad de flujo (g/ seg.). | No fluye |          |
| Ángulo de reposo (°)          | -----    | -----    |

\*Las determinaciones se hicieron por triplicado

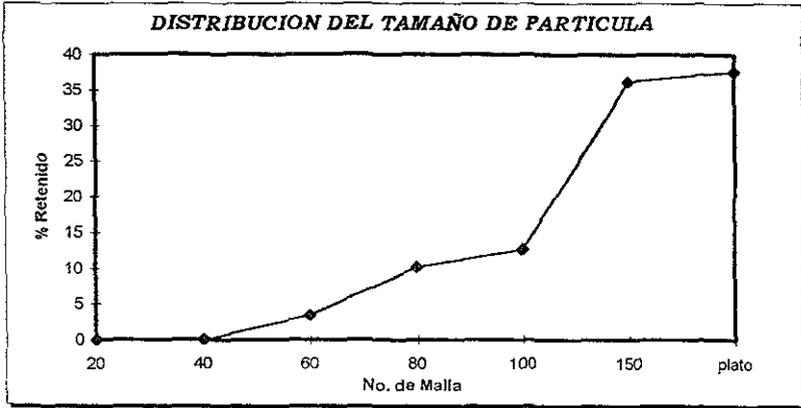
En la Tabla II y gráfico 1 se reportan los resultados de Distribución del tamaño de partícula.

TABLA II

### Distribución del tamaño de partícula

| No. de Malla | Peso retenido en la Malla en g | % Retenido en la Malla | % Retenido Acumulado |
|--------------|--------------------------------|------------------------|----------------------|
| 20           | 0                              | 0                      | 0                    |
| 40           | 0                              | 0                      | 0                    |
| 60           | 1.7                            | 3.40                   | 3.40                 |
| 80           | 5.1                            | 10.20                  | 13.60                |
| 100          | 6.3                            | 12.60                  | 26.20                |
| 150          | 18.1                           | 36.20                  | 62.40                |
| FONDO        | 18.8                           | 37.60                  | 100.00               |

## GRÁFICO 1



### 2. DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Los resultados obtenidos en la etapa de degradación del Principio Activo se muestran en la tabla III.

Tabla III  
Degradación del Principio activo

| MUESTRA                      | DEGRADACIÓN | Rf        |              |              |              |              |              |
|------------------------------|-------------|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                              |             | 2<br>Días | 4<br>Días    | 6<br>Días    | 10<br>Días   | 12<br>Días   | 20<br>Días   |
| P.A - N aOH 2 N              | +           | 0.46      | 0.45<br>0.20 | 0.42<br>0.23 | 0.50         | 0.46         | 0.50         |
| P.A. - HCl 2 N               |             | 0.46      | 0.45         | 0.46         | 0.50         | 0.46         | 0.50         |
| P.A - Agua                   | +           | 0.46      | 0.45         | 0.46<br>0.20 | 0.50<br>0.22 | 0.46         | 0.50         |
| P.A. - Peróxido de Hidrógeno |             | 0.46      | 0.45         | 0.46         | 0.50         | 0.46         | 0.50         |
| P.A- 65°C                    |             | 0.46      | 0.45         | 0.46         | 0.50         | 0.46         | 0.50         |
| P.A. - Luz                   | +           | 0.46      | 0.45         | 0.46         | 0.50         | 0.46<br>0.20 | 0.50<br>0.23 |
| P.A std                      |             | 0.46      | 0.45         | 0.46         | 0.50         | 0.46         | 0.50         |

\* (+) EXISTE DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO YA QUE SE OBSERVA UNA SEGUNDA MANCHA QUE NO CORRESPONDE CON LA SUSTANCIA DE REFERENCIA

### 3. COMPATIBILIDAD FARMACO-EXCIPIENTE.

Los resultados obtenidos en esta etapa se muestran a continuación en la Tabla IV :

Tabla IV  
Compatibilidad Fármaco - excipiente

| MUESTRA                         | Rf        |           |           |           |            |            |            |         |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|---------|
|                                 | 2<br>Días | 4<br>Días | 6<br>Días | 8<br>Días | 12<br>Días | 15<br>Días | 20<br>Días | 30 Días |
| P.A. + LACTOSA MONOHIDRATADA    | 0.46      | 0.46      | 0.50      | 0.46      | 0.48       | 0.52       | 0.48       | 0.50    |
| P.A. + CELULOSA MICROCRISTALINA | 0.46      | 0.46      | 0.50      | 0.46      | 0.48       | 0.52       | 0.48       | 0.50    |
| P.A. ALMIDÓN DE MAÍZ            | 0.46      | 0.46      | 0.50      | 0.46      | 0.48       | 0.52       | 0.48       | 0.50    |
| P.A. + FOSFATO DE CALCIO        | 0.46      | 0.46      | 0.50      | 0.46      | 0.48       | 0.52       | 0.48       | 0.50    |
| P.A. + CELACTOSE                | 0.46      | 0.46      | 0.50      | 0.46      | 0.48       | 0.52       | 0.48       | 0.50    |
| P.A. + PRIMOGEL                 | 0.46      | 0.46      | 0.50      | 0.46      | 0.48       | 0.52       | 0.48       | 0.50    |
| P.A. + CROSCARMELOSA SODICA     | 0.46      | 0.46      | 0.50      | 0.46      | 0.48       | 0.52       | 0.48       | 0.50    |
| P.A. + DIÓXIDO DE SILICIO       | 0.46      | 0.46      | 0.50      | 0.46      | 0.48       | 0.52       | 0.48       | 0.50    |
| P.A. + ESTEARATO DE MAGNESIO    | 0.46      | 0.46      | 0.50      | 0.46      | 0.48       | 0.52       | 0.48       | 0.50    |
| P.A. + ÁCIDO ESTEARICO          | 0.46      | 0.46      | 0.50      | 0.46      | 0.48       | 0.52       | 0.48       | 0.50    |
| P.A. + CROSPROVIDONA XL 10      | 0.46      | 0.46      | 0.50      | 0.46      | 0.48       | 0.52       | 0.48       | 0.50    |
| P.A. SUSTANCIA DE REFERENCIA    | 0.46      | 0.46      | 0.50      | 0.46      | 0.48       | 0.52       | 0.48       | 0.50    |

Como puede observarse no hubo ninguna incompatibilidad fármaco - excipiente por lo que se procede a continuar con la etapa de formulación.

## 4. FORMULACION

De acuerdo a los resultados obtenidos en los estudios de preformulación presentados previamente, se proponen la siguientes formulaciones :

**TABLA V**  
**FORMULACIONES**

| FORMULACION              | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| INGREDIENTES             | %     | %     | %     | %     | %     | %     |
| PRINCIPIO ACTIVO         | 40.0  | 40.0  | 40.0  | 40.0  | 40.0  | 40.0  |
| ALMIDÓN DE MAÍZ          | 58.5  | 29.5  | 29.5  | ----- | ----- | ----- |
| LACTOSA MONOHIDRATADA    | ----- | 29.5  | ----- | ----- | ----- | 29.0  |
| CELULOSA MICROCRISTALINA | ----- | ----- | 29.5  | 57.5  | 58.5  | 29.0  |
| CROSCARMELOSA SODICA     |       |       |       | 1.0   | ----- | ----- |
| DIÓXIDO DE SILICIO       | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 1.0   |
| ESTEARATO DE MAGNESIO    | 1.0   | 0.5   | 0.5   | 1.0   | 1.0   | 1.0   |

TABLA VI  
CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DE LAS MEZCLAS

| DETERMINACION               | FORMULACION |          |       |       |       |       |
|-----------------------------|-------------|----------|-------|-------|-------|-------|
|                             | 1           | 2        | 3     | 4     | 5     | 6     |
| Densidad aparente (g/ml)    | 0.354       | 0.343    | 0.368 | 0.400 | 0.385 | 0.446 |
| Densidad compactada (g/ml)  | 0.590       | 0.589    | 0.614 | 0.600 | 0.592 | 0.670 |
| % Compresibilidad           | 40.0        | 41.70    | 40.0  | 33.3  | 34.90 | 33.43 |
| Velocidad de flujo (g/seg.) | No fluye    | No fluye | 28.50 | 31.50 | 21.50 | 40.50 |
| Ángulo de reposo°           | -----       | -----    | 13.90 | 8.30  | 11.0° | 11.5° |

TABLA VII  
CARACTERÍSTICAS DE LAS TABLETAS

| DETERMINACIÓN                       | FORMULACION |        |        |        |
|-------------------------------------|-------------|--------|--------|--------|
|                                     | 3           | 4      | 5      | 6      |
| Dureza (kg.)                        | 6.5         | 8.7    | 7.5    | 7.0    |
| Friabilidad (%)                     | 1.92        | 0.97   | 0.23   | 0.27   |
| Peso promedio (mg)                  | 248.5       | 253.41 | 250.36 | 250.7  |
| Desintegración (min)                | 2.30        | 0.23   | 0.57   | 2.60   |
| Uniformidad de contenido (mg)       | 100.93      | 99.20  | 99.56  | 101.93 |
| Valoración del principio activo (%) | 100.19      | 99.72  | 98.95  | 99.20  |

Debido a los resultados anteriores se elige la formulación 6.. Se realizan tres lotes uno de 150g, 250g y de 300 g para observar si hay reproducibilidad en los resultados.

**TABLA VIII**  
**PROPIEDADES REOLÓGICAS DEL GRANULADO.**  
 (Reproducibilidad de Resultados)

| DETERMINACIÓN              | LOTE 1 | LOTE 2 | LOTE 3 |
|----------------------------|--------|--------|--------|
| Densidad aparente(g/ml)    | 0.467  | 0.471  | 0.465  |
| Densidad compactada(g/ml)  | 0.719  | 0.680  | 0.695  |
| % Compresibilidad          | 34.9   | 30.73  | 33.09  |
| Velocidad de flujo(g/seg.) | 41.5   | 38.5   | 40.5   |
| Ángulo de reposo °         | 11.6   | 9.82   | 10.10  |

**TABLA IX**  
**CARÁCTERÍSTICAS FÍSICAS DE LAS TABLETAS.**  
 (Reproducibilidad de Resultados)

| DETERMINACIÓN               | LOTE 1 | LOTE 2 | LOTE 3 |
|-----------------------------|--------|--------|--------|
| Desintegración (min)        | 2.4    | 3.0    | 3.5    |
| Friabilidad (%)             | 0.31   | 0.40   | 0.33   |
| Dureza (kg)                 | 10.30  | 7.0    | 7.5    |
| Peso promedio(mg)           | 252.09 | 254.20 | 248.50 |
| Valoración del P. A.(%)     | 98.90  | 100.24 | 99.50  |
| Uniformidad de contenido(%) | 97.90  | 100.70 | 98.50  |

De acuerdo a los resultados anteriores se procede a fabricar 3 lotes piloto de 2 kg. cada uno para montar el estudio de estabilidad de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana de estabilidad de Medicamentos 073.

## 5. RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

LOTE 1

| DETERMINACION/ESPECIFICACION |                      |                           |                             |                   |   |
|------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------|---|
| TIEMPO DE ANALISIS           | CONDICION DE ESTUDIO | VALORACION<br>95.0-105.0% | DESINTEGRACION < 15<br>MIN. | DUREZA<br>4-10 Kg | Cromatografía en Capa Fina<br>(C.C.F.)<br>SIMILAR AL ESTANDAR |
| INICIAL                      | INICIAL              | 99.14 %                   | 3.0 MIN                     | 6.0 Kg            | CONFORME  |
| 30 DIAS                      | T.A.                 | 100.06 %                  | 2.5 MIN                     | 6.0 kg            | CONFORME  |
| 30 DIAS                      | 30 °C                | 100.84 %                  | 2.4 MIN                     | 5.0 kg            | CONFORME  |
| 30 DIAS                      | 40 °C/75% H.R.       | 100.82 %                  | 2.3 MIN                     | 7.0 kg            | CONFORME  |
| 60 DIAS                      | T.A.                 | 99.32 %                   | 2.3 MIN                     | 9.0 kg            | CONFORME  |
| 60 DIAS                      | 30 °C                | 99.89 %                   | 2.4 MIN                     | 5.5 kg            | CONFORME  |
| 60 DIAS                      | 40 °C/75% H.R.       | 99.25 %                   | 2.5 MIN                     | 6.5 kg            | CONFORME  |
| 90 DIAS                      | T.A.                 | 100.49 %                  | 3.4 MIN                     | 8.5 kg            | CONFORME  |
| 90 DIAS                      | 30 °C                | 99.59 %                   | 2.5 MIN                     | 7.0 kg            | CONFORME  |
| 90 DIAS                      | 40 °C/75% H.R.       | 98.23 %                   | 4.0 MIN                     | 5.0 kg            | CONFORME  |

# RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

LOTE 2

| DETERMINACION/ESPECIFICACION |                      |                        |                          |                |   |
|------------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|----------------|---|
| TIEMPO DE ANALISIS           | CONDICION DE ESTUDIO | VALORACION 95.0-105.0% | DESINTEGRACION < 15 MIN. | DUREZA 4-10 Kg | Cromatografía en Capa Fina (C.C.F.) SIMILAR AL ESTANDAR |
| INICIAL                      | INICIAL              | 100.62%                | 3.0 MIN                  | 6.0 kg         | CONFORME  |
| 30 DIAS                      | T.A.                 | 99.99 %                | 3.5 MIN                  | 7.0 kg         | CONFORME  |
| 30 DIAS                      | 30 °C                | 98.49 %                | 3.0 MIN                  | 7.5 kg         | CONFORME  |
| 30 DIAS                      | 40 °C/75% H.R.       | 98.49 %                | 3.3 MIN                  | 8.0 kg         | CONFORME  |
| 60 DIAS                      | T.A.                 | 99.38 %                | 4.0 MIN                  | 7.5 kg         | CONFORME  |
| 60 DIAS                      | 30 °C                | 97.07 %                | 4.0 MIN                  | 8.0 kg         | CONFORME  |
| 60 DIAS                      | 40 °C/75% H.R.       | 101.66%                | 4.5 MIN                  | 7.5 kg         | CONFORME  |
| 90 DIAS                      | T.A.                 | 101.12 %               | 5.0 MIN                  | 10.0 kg        | CONFORME  |
| 90 DIAS                      | 30 °C                | 98.90 %                | 7.0 MIN                  | 9.5 kg         | CONFORME  |
| 90 DIAS                      | 40 °C/75% H.R.       | 100.56%                | 6.5 MIN                  | 9.0 kg         | CONFORME  |

*Informe analítico y Farmacológico  
de un Producto en Tabletas  
AGL*

# RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

LOTE 3

| DETERMINACION/ESPECIFICACION |                      |                           |                             |                    |   |
|------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|---|
| TIEMPO DE ANALISIS           | CONDICION DE ESTUDIO | VALORACION<br>95.0-105.0% | DESINTEGRACIÓN<br>< 15 MIN. | DUREZA 4-<br>10 Kg | Cromatografía en Capa Fina<br>(C.C.F.)<br>SIMILAR AL ESTANDAR |
| INICIAL                      | INICIAL              | 99.59 %                   | 3.0 MIN                     | 7.0 kg             | CONFORME  |
| 30 DIAS                      | T.A.                 | 99.84 %                   | 4.0 MIN                     | 6.0 kg             | CONFORME  |
| 30 DIAS                      | 30 °C                | 97.06 %                   | 3.0 MIN                     | 6.0 kg             | CONFORME  |
| 30 DIAS                      | 40 °C/75% H.R.       | 102.70%                   | 3.5 MIN                     | 7.0 kg             | CONFORME  |
| 60 DIAS                      | T.A.                 | 100.94 %                  | 3.0 MIN                     | 8.0 kg             | CONFORME  |
| 60 DIAS                      | 30 °C                | 100.01 %                  | 4.0 MIN                     | 7.5 kg             | CONFORME  |
| 60 DIAS                      | 40 °C/75% H.R.       | 100.27 %                  | 3.0 MIN                     | 6.5 kg             | CONFORME  |
| 90 DIAS                      | T.A.                 | 99.62 %                   | 3.0 MIN                     | 6.0 kg             | CONFORME  |
| 90 DIAS                      | 30 °C                | 98.16 %                   | 5.0 MIN                     | 8.5 kg             | CONFORME  |
| 90 DIAS                      | 40 °C/75% H.R.       | 99.69 %                   | 4.0 MIN                     | 7.0 kg             | CONFORME  |

*CAPITULO VII:*

# ANÁLISIS DE RESULTADOS

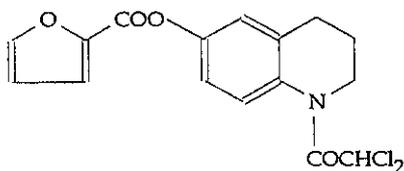
# ANÁLISIS DE RESULTADOS

## PROPIEDADES REOLÓGICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO.

De acuerdo a las tabla I el Principio activo no cuenta con buenas propiedades reológicas ya que de acuerdo a los criterios establecidos en la bibliografía estos resultados corresponden a un polvo de características de flujo y compresibilidad muy pobres, también al hacer la determinación de la distribución del tamaño de partícula se observó que este polvo presenta cargas electrostáticas. En la tabla II y el Gráfico 1 se observa que la distribución del tamaño de partícula está desplazada hacia distribución de muy fina. Por lo tanto es necesario adicionar a la formulación excipientes que mejoren las características reológicas del polvo para tratar de utilizar el proceso de compresión directa.

## DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

No conocemos ni existen referencias sobre la degradación del Principio Activo (ni mecanismo, ni productos de degradación), por lo tanto intentamos establecer el posible mecanismo e identificar por Cromatografía en Capa Fina (CCF) los posibles productos del mismo, para que en un futuro podamos identificar con el mismo sistema la posible degradación en el transcurso del diseño de la formulación.



De acuerdo con la estructura molecular, los grupos carbonilo pueden ser atacados e hidrolizados por grupos  $\text{OH}^-$ ,  $\text{OH}^\oplus$ . Los posibles productos serían un ácido carboxílico con el furano y un alcohol con el radical sobrante, y posiblemente una amida terciaria.

Sin embargo, al no tener fundamentación de estudios realizados en otros lugares, solo nos limitaremos a obtener e identificar tales posibles productos por Cromatografía en Capa Fina, el cual es un método suficientemente específico para tal caso.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la etapa de degradación del Principio Activo (Tabla III), se observa que sufre degradación en medio alcalino, en agua y con luz solar, ya que se observa la mancha correspondiente al principio activo y aparte otra mancha la cual debe corresponder a un producto de degradación; por tal motivo se elige el proceso de compresión directa para evitar tener que utilizar agua y la posible degradación, además de que este proceso es más económico y fácil de reproducir. También estos resultados nos sirven para elegir el disolvente adecuado para el método de análisis del principio activo, así también para elegir el material de empaque adecuado para proteger al producto de la acción de la luz y la humedad, como es el blister de color ámbar resistente a la humedad.

Dado que el principio activo es sumamente estable con los excipientes seleccionados, se optó por emplear un método analítico sencillo desarrollado por la técnica de espectrofotometría UV a 261 nm usando alcohol etílico al 96%. Este método además de sencillo es muy económico, así como para determinar posibles alteraciones en la formulación se continuó usando Cromatografía en Capa Fina con el sistema de elución desarrollado en el estudio de preformulación.

Este método por espectrofotometría UV fue validado, cumpliendo con todos los parámetros establecidos en el protocolo para linealidad del sistema y del método, especificidad del método ya que la única interferencia esperada era por parte del placebo de la formulación, y precisión en sus variantes de repetibilidad y reproducibilidad inter-día, inter-analista.

Otro método, por ejemplo Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución, hubiera sido inútil por cuestión técnica y económica, ya que no tenemos más que el principio activo por determinar y esta técnica es mucho más costosa.

## COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE

En lo referente a la compatibilidad fármaco - excipiente, como puede observarse en la tabla No. IV no existe ninguna incompatibilidad de nuestro principio activo con alguno de los excipientes utilizados en esta prueba; es decir que nuestro principio activo no sufrió ningún cambio físico o químico al estar mezclado con cada uno de los excipientes en estudio.

Esto se comprobó al realizar la placa cromatográfica y observar solamente la mancha correspondiente al estándar del principio activo. De acuerdo a lo investigado en la bibliografía la Cromatografía en capa fina es un método muy útil para poder comprobar la compatibilidad de nuestro principio activo con los excipientes utilizados.

## FORMULACION.

Al observar los resultados de las características reológicas de los polvos de las 3 primeras formulaciones (Tabla VI) se decidió comprimir solo la formulación 3, ya que las formulaciones 1 y 2 no fluyeron y no tenía caso realizar el proceso de compresión debido a que podrían haberse presentado problemas de adhesión de los comprimidos en la matriz y los punzones.

Al evaluar las tabletas resultantes de la formulación 3 (Tabla VII) se observó que presentaron una friabilidad muy alta por lo que se decidió cambiar el almidón de maíz por otro diluyente como es la celulosa microcristalina, además se adicionó la croscarmelosa sódica como desintegrante.

Como se observó en la tabla VI las propiedades reológicas del polvo son buenas por lo que se realizó el proceso de compresión y se analizaron los comprimidos.

De acuerdo a la tabla VII se observó que la friabilidad de los comprimidos siguió siendo alta; además el tiempo de desintegración fue muy corto por lo que a la siguiente formulación se eliminó el uso del desintegrante. Las propiedades reológicas de la formulación 5 siguieron siendo adecuadas por lo que se procedió a comprimir.

Al evaluar los comprimidos obtenidos se pudo observar en tabla VII que la desintegración fue muy rápida; además evaluando el aspecto físico de los comprimidos, estos se observaron un poco rayados de los bordes. Por lo tanto en la siguiente formulación se adicionó un 0.5 % más de Dióxido de silicio para mejorar la apariencia de las tabletas y se utilizó una mezcla de lactosa monohidratada y celulosa microcristalina (50:50) para tratar de aumentar el tiempo de desintegración y disminuir la friabilidad de los comprimidos.

Como se observó en los resultados, las características reológicas del polvo fueron buenas y los comprimidos obtenidos presentaron una buena apariencia, además la friabilidad disminuyó notablemente y el tiempo de desintegración aumentó por lo que se eligió la formulación 6, solo que se ajustó la formulación final con Estearato de Magnesio para mejorar la apariencia de los comprimidos. Se realizaron tres lotes : uno de 150g, 250g y de 300 g para observar si había reproducibilidad en los resultados. La formulación final no se menciona por políticas de la empresa donde fue realizado este trabajo.

En las tablas VIII y IX se observó reproducibilidad en los resultados de los tres lotes por lo que se procedió a fabricar los lotes piloto para montar el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a las condiciones que marca acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993 : Estabilidad de Medicamentos .

Al analizar las muestras de los comprimidos de los tres lotes piloto durante los tres meses en condiciones drásticas tal como lo marca la Norma de Estabilidad de Medicamentos (tablas X-XII) se observó que el producto no sufrió ningún cambio significativo; es decir que cumplió con las especificaciones de Calidad, por lo que podemos decir que la formulación del producto fue estable durante las condiciones y el tiempo a los que se sometió.

*CAPITULO VIII:*

# CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

Al término de este trabajo podemos concluir que se obtuvo una formulación en tabletas de un amebicida que cumple con las especificaciones establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Las tabletas se hicieron por el proceso de compresión directa el cual es un proceso económico y fácil de reproducir.

Se caracterizó nuestro Principio activo lo cual fue de gran utilidad para poder elegir nuestra formulación y los excipientes que podíamos utilizar.

En la etapa de preformulación los estudios de compatibilidad fármaco - excipiente mostraron que el fármaco utilizado es sumamente estable tanto física como químicamente con los excipientes probados, es decir que no existe ninguna incompatibilidad fármaco-excipiente.

Con el estudio de estabilidad tal como lo marca la Norma Oficial Mexicana de Estabilidad de Medicamentos 073 se pudo comprobar que la formulación no sufrió ningún cambio significativo en los resultados de las propiedades de las tabletas por lo que podemos decir que nuestro producto es estable a temperatura ambiente

# APENDICE 1

## CARACTERÍSTICAS DE LOS EXCIPIENTES

### DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL

\*Categoría funcional :

NF : Agente viscosante, deslizante, agente para mejorar el flujo y desintegrante de tabletas.

\*Sinónimos :

Silica coloidal, anhídrido silícico, dióxido de silicio calcinado, Aerosil, cab-o-sil, siloyd.

\*Nombre químico y número de registro :

Silica.

(CAS-7631-86-9).(8)

\*Fórmula empírica :



\*Peso molecular :

60.08

\*Descripción :

Partículas microscópicas, ligeras, azul - blanco, sin olor, sin sabor, polvo amorfo.

\*Solubilidad :

Insoluble en agua purificada, forma una dispersión coloidal, soluble en soluciones calientes de hidróxido alcalino, insoluble en ácidos excepto fluorhídrico, insoluble en disolventes orgánicos (8).

## CELULOSA MICROCRISTALINA

\*Categoría funcional :

USP : Como diluyente de tabletas y cápsulas, desintegrante de tabletas; agente suspensor o viscosante.

BP : Auxiliar farmacéutico (8).

\*Sinónimos :

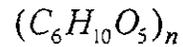
Gel celulosa, celulosa cristalina, avicel PH<sup>®</sup> 101, 102.

\*Nombre químico y número de registro :

Celulosa

CAS {9004-34-6}

\*Formula empírica :



n = 220

\*Peso molecular :

36, 600 aproximadamente

\*Descripción :

Celulosa purificada, parcialmente despolimerizada es un polvo blanco, incoloro, insaboro Disponible en diferentes tamaños de partículas con diferentes propiedades, por ejemplo 101, 102 (8)

\*Solubilidad :

Insoluble en agua, en ácidos diluidos y algunos solventes orgánicos. Ligeramente soluble en una solución de NaOH (1 en 20).

\*Rango de fusión :

260° C -270°C(8)

## ALMIDON GLICOLATO DE SODIO

\*Categoría funcional :

USP : Desintegrante de tabletas

Otros : Desintegrante de tabletas y cápsulas

\*Sinónimos :

Almidón carboximetil sódico; explotab<sup>®</sup>; primojet<sup>®</sup>

\*Nombres químicos :

Almidón carboximetil éter, sal de sodio (8).

\*Descripción :

Poivo blanco o casi blanco, de libre flujo, inodoro, insaboro. Microscópicamente son gránulos esféricos y ovals, de 30 - 100 µm de diámetro, con algunos gránulos menos esféricos de 10 - 35 µm de diámetro (8).

## CROSPROVIDONA

\* Categoría funcional :

Desintegrante de tabletas. Puede ser utilizado en el proceso de compresión directa o por granulación húmeda .

\* Sinónimos :

Poliplasdone XL 10, povidona.

\* Nombre químico y número de registro :

1-Etenil-2-pirolidinona homopolímero (9003-39-8)

\* Fórmula empírica :

$(C_6H_9NO)_n$

\* Descripción:

Es un polvo fino de color que va de blanco a crema, prácticamente inodoro e insaboro, higroscópico.

\* Solubilidad :

Es insoluble en agua, soluble en solventes orgánicos.

\* Incompatibilidades:

La crospovidona es compatible con ingredientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos (8).

## CROSCARMELOSA SODICA

### \* Categoría funcional :

Desintegrante de tabletas y cápsulas y granulados. En tabletas puede ser usado por el proceso de compresión directa o por granulación húmeda, en el proceso de vía húmeda puede utilizarse intra o extragranular.

### \* Sinónimos:

Ac-di-sol<sup>®</sup>, primesol<sup>®</sup>, carboximetilcelulosa sódica.

### \* Nombre químico y número de registro :

Celulosa, carboximetil éter, sal sódica (74811-65-7).

### \* Descripción:

Es un polvo de color de blanco a crema, prácticamente inodoro .

### \* Solubilidad :

Es insoluble en agua, rápidamente se hincha al contacto con el agua.

### \* Incompatibilidades:

Las eficacia de los desintegrantes tal como la croscarmelosa sódica se ve disminuida con materiales como el sorbitol (8).

## ALMIDON DE MAIZ

\* Categoría funcional :

USP : Diluyente de tabletas y cápsulas, como desintegrante.

Otros :. Aglutinante (8).

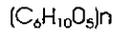
\* Sinónimos :

Almidón de maíz, almidón de papa, melogel.

\* Nombre químico y número de registro :

Almidón (9005-25-8)

\* Fórmula empírica :



Donde n de 300 a 1,000 (8)

\* Peso molecular :

Variable

\* Descripción :

Es un polvo fino de gránulos esféricos u ovoides de color blanco inodoro e insaboro.

Es higroscópico y rápidamente absorbe humedad de la atmósfera

\*Solubilidad :

Soluble en agua, alcohol, n-Hexano (8)

## FOSFATO DE CALCIO

\* Categoría funcional :

USP : Diluyente de tabletas y cápsulas.

\* Sinónimos :

Fosfato de calcio hidrogenado, fosfato dibásico de calcio

\* Nombre químico y número de registro :

Fosfato de calcio dibásico dihidratado(7789-77-7)

\* Fórmula empírica :

$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

\* Peso molecular :

172.09

\* Descripción :

Es un polvo cristalino de color blanco insaboro, inodoro.

\* Solubilidad :

Prácticamente insoluble en etanol al 95 % y agua, soluble en ácidos diluidos(8)

## LACTOSA MONOHIDRATADA

\*Categorías funcionales :

USP : Diluyente de tabletas y cápsulas

\*Sinónimos :

Azúcar de la leche

\*Nombres químicos y número de registro :

4-O-β-D-galactopiranosil-α-D-glucopiranososa ; 4-(β-D-galactosido)-D-glucosa.

Anhidra (63-42-3)

Monohidratada( 64044-51-5)

\*Fórmula empírica :

$C_{11}H_{22}O_{11}$  (anhidra)

$C_{12}H_{22}O_{11}H_2O$  (Monohidratada)

Peso molecular:

342.30 (anhidra)

360.31 ( Monohidratada) (8).

\*Descripción :

Polvo o partículas cristalinas blancas o color crema. Sin olor. La lactosa se encuentra en tres formas : la α-monohidratada (también conocida como α-lactosa); β-anhidra (también conocida como β-lactosa). La lactosa BP es descrita como la α-monohidratada. La NF se refiere a ambas formas de lactosa. La lactosa Spray-dried contiene una porción de material amorfo.

**\*Solubilidad:**

Soluble en agua, en amoníaco y ácido acético. Ligeramente soluble en alcoholes diluidos . Insoluble en cloroformo, éter, y alcohol absoluto.(8)

**\*Punto de fusión :**

202°C  $\alpha$ -monohidratada

223° C  $\alpha$ -anhidra

252°C  $\beta$ -anhidra (8).

## **ESTEARATO DE MAGNESIO**

\*Categorías funcionales :

USP: Lubricante de tabletas y cápsulas

BP/EP : Lubricante, antiadherente (8).

\*Sinónimos :

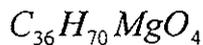
Estearato metálico, sal de Magnesio.

\*Nombres químicos y número de registro :

Ácido octadecanoico; sal de Magnesio, estearato de Magnesio.

(CAS-557-04-0).

\*Fórmula empírica :



Peso molecular:

591.3 g/mol (8).

\*Descripción :

Poivo impalpable de bajo volumen de densidad, olor y sabor característicos, fácilmente se adhiere a la piel.

\*Solubilidad:

Insoluble en agua, alcohol y éter, ligeramente soluble en alcohol caliente y benceno.

\*Punto de fusión :

88.5° C (8).

*CAPITULO IX:*

REFERENCIAS  
BIBLIOGRAFICAS

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-.Secretaría de Salud ANUARIO ESTADÍSTICO 1992. Octubre de 1993.
- 2.- Boobis R. Alan, et al. THERAPEUTIC DRUGS. Ed. Churchill Livingstone Edinburgh, Londres 1991. pp P13. Vol. II.
- 3 Lieberman and Lachman Leon. PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS. Vol. I, Ed. Marcel Dekker, E.U.1980. pp . 272-289.
- 4.- Zak T. Chowhan. EXCIPIENTS AND THEIR FUNCTIONALITY IN DRUG PRODUCT DEVELOPMENT . Pharmaceutical Technology, septiembre,1993.
- 5.-Martindale EXTRAPHARMACOPEIA 28<sup>th</sup> Edition, The Pharmaceutical Press, London 1982.
- 6.-Remington FARMACIA. 17a. ed. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina, 1987.
- 7.- Roman F. INNOVACION Y DESARROLLO FARMACEUTICO. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. 1990. México, D.F. pp 272-289.
- 8.-Boylan j., Cooper C., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, U.S.A.
- 9.- Fiese E.F., Kagen I.A. PREFORMULATION IN THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY., 3a ed. Ed. Lea & Febiger, 1986,pp. 171-196
- 10.- Kumar V., Sander N. CRITICAL FACTORS IN DEVELOPING PHARMACEUTICAL FORMULATIONS. An Overview. Part. II. Pharmaceutical technology, April 1992. pp. 171-176.
- 11 CLARKE 'S INSOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS.
- 12.- Lachman L., Deluca P. KINETIC PRINCIPLES AND STABILITY TESTING IN THEORY AND PRACTICES OF INDUSTRIAL PHARMACY. 3a. ed.. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1986. pp 760- 803.

- 13.- Katzung G. Bertram. FARMACOLOGÍA BÁSICA CLÍNICA. ed.5a. Ed. El Manual Moderno S.A. de C. V.,México D.F.1981. pp 618-625.
- 14.- Goodman y Gilman. LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPEÚTICA. ed. 7a. Ed. Panamericana. Buenos Aires. 1986 pp 1000-1008.
- 15.- Bevan A John. FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA. ed. 2a. Ed. Harla. México D.F. 1982. pp 650-662.
- 16.- Lachman. THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY . 3a.ed. Ed..
17. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073 SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos, Diario Oficial, 8 de marzo de 1996
18. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS ,6a. edición.Secretaría de Salud México 1994 .
- 19.- Wells James I. PHARMACEUTICAL PREFORMULATION : The Physicochemical Properties of Drug Substances. ed.. John Wiley & Sons. 1988, USA. pp 103 - 191.215 -219
- 20.- Grimm Wolfgang BASIC PRINCIPLES OF STABILITY TESTING EN : Stability Testing in the EC, Japan and the USA. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart. 1993., pp 17 - 28.,46-65
- 21.- Krummen K. STABILITY TESTING DURING DEVELOPMENT EN STABILITY TESTING OF DRUG PRODUCTS. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart 1987. pp 209 - 225
22. Monkhouse Donald C.EXCIPIENT COMPATIBILITY POSSIBILITIES AND LIMITATIONS IN STABILITY PREDICTION EN : Stability Testing in the EC, Japan and the USA Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart. 1993., pp 67 - 74.

23.FMC Corporation. PROBLEM SOLVER AND REFERENCE MANUAL en PREFORMULATION. 1984. pp 8-9.

24. Ebel S. ANALYTICAL METHODS OF STABILITY TESTING FOR CHEMICALLY DEFINED SUBSTANCES EN : Stability Testing in the EC, Japan and the USA Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart. 1987., pp 170 - 186.