

2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

PREFORMULACION Y FORMULACION DE TABLETAS DE TOLBUTAMIDA

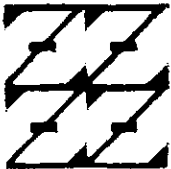
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

SARA JIMENEZ MARTINEZ

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LO HUMANO ES JE
DE NUESTRA REFLEXION

DIRECTOR DE TESIS: O.F.B. MA. ESTHER HERNANDEZ J.

MEXICO, D. F.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

046672



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.

*La oración es el fruto del silencio, la fe es el fruto de la oración,
la esperanza es el fruto de la fe, el amor es el fruto de la esperanza, y el respeto es el fruto del
amor.*

A mis padres :

*Gracias por el privilegio de haberme dado la vida, la oportunidad de disfrutar su
amor y la fe en mi misma. Por el apoyo incondicional que me dan para seguir adelante.*

A mis hermanas y hermanos :

Gracias por la ayuda y el apoyo brindado

A Grupo Industrial Farmex :

*Por haberme dado la oportunidad de realizar la tesis, especialmente a Ma. Esther
Hernández J. con un profundo agradecimiento por su apoyo y colaboración en la realización de este trabajo.*

A mis amigas:

A Catalina, Lourdes, Guadalupe y Landy por su amistad brindada.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. Introducción	1
2. Fundamentación teórica	1
2.1. Estudios de preformulación	1
2.2. Estudios de formulación	2
2.3. Tabletas	3
2.3.1. Componentes	4
2.3.1.1. Diluentes	4
2.3.1.2. Aglutinantes	4
2.3.1.3. Tensoactivos	5
2.3.1.4. Lubricantes	6
2.3.1.5. Deslizantes	6
2.3.1.6. Antiadherentes	7
2.3.1.7. Desintegrantes	7
2.3.1.8. Colorantes	8
2.3.2. Reología de polvos	8
2.3.2.1. Tamaño de partícula	9
2.3.2.2. Humedad	9
2.3.2.3. Angulo de reposo	11
2.3.2.4. Velocidad de flujo	12
2.3.2.5. Densidad aparente	12
2.3.2.6. Densidad compactada	12
2.3.2.7. Índice de Carr's	13
2.3.2.8. Índice de Hausner	13
2.3.3. Métodos de fabricación	14
2.3.3.1. Vía húmeda	14
2.3.3.2. Problemas de fabricación	16
2.3.4. Análisis	17
2.3.4.1. Apariencia	17
2.3.4.2. Variación de peso	17
2.3.4.3. Dureza	18
2.3.4.4. Friabilidad	18
2.3.4.5. Disolución	18
2.3.4.6. Desintegración	19
2.3.4.7. Uniformidad de dosis	20
2.4. Monografía del principio activo	22
2.4.1. Descripción	22
2.4.2. Propiedades físicas	22
2.4.3. Propiedades químicas	23
2.4.4. Estabilidad	23
2.4.5. Métodos de análisis	24

2.4.6. Farmacodinamia	24
2.4.7. Farmacocinética	25
2.4.8. Efectos adversos	25
2.4.9. Contraindicaciones	25
3. Planteamiento del problema	26
4. Objetivos	27
5. Hipótesis	28
6. Metodología	29
6.1. Material	30
6.1.1. Materiales varios	30
6.1.2. Material de vidrio	30
6.1.3. Equipo e Instrumentación	30
6.1.4. Reactivos	31
6.2. Métodos	32
6.2.1. Caracterización del principio activo	32
6.2.2. Propiedades reológicas	35
6.2.3. Estabilidad en estado sólido	37
6.2.4. Estabilidad en solución	37
6.2.5. Compatibilidad con excipientes	37
6.2.6. Formulación	38
6.2.7. Método de análisis	39
6.2.8. Optimización	40
6.2.9. Ciclado	41
6.2.10. Estabilidad de la fórmula	41
7. Resultados y análisis	42
7.1. Análisis de materia prima	42
7.2. Estabilidad de la Tolbutamida	48
7.3. Compatibilidad con excipientes	49
7.4. Formulación	50
7.5. Optimización	51
7.6. Estabilidad de la fórmula	52
8. Conclusiones	56
9. Sugerencias	57
10. Referencias Bibliográficas	58

1. INTRODUCCION

La diabetes mellitus es un síndrome caracterizado por una hiperglucemia producida debido a un deterioro de la secreción y/o efectividad de la insulina y se asocia a un riesgo de cetoacidosis diabética y a un grupo de complicaciones tardías entre las que se encuentran la retinopatía, nefropatía y arteriopatía. ⁽¹⁾

Los pacientes son clasificados clínicamente como diabetes insulino dependientes (diabetes tipo 1) o diabetes no insulino dependientes (diabetes tipo 2). La diabetes tipo uno representa solo el 10 - 15% total de los casos y se caracteriza por una hiperglucemia y una tendencia a la cetoacidosis diabética, su control requiere un tratamiento crónico con insulina. La diabetes tipo dos representa el 90% total de los casos de diabetes y se caracteriza por una hiperglucemia no asociada a una acetoacidosis diabética. ⁽¹⁾

En ambos casos la hiperglucemia contribuye a originar complicaciones tardías que son las principales causas de la morbilidad y mortalidad en los diabéticos.

Por tal motivo y debido al constante aumento de dicha enfermedad en nuestro país, principalmente con personas de edad avanzada y a que el tratamiento con dietas y la reducción de peso no son del todo eficaces, se ha recurrido al uso de hipoglucemiantes orales entre los que se encuentran la Tolbutamida, un agente hipoglucemiante de primera generación el cual causa hipoglucemia al estimular la liberación de insulina a partir de las células β pancreáticas. ⁽²⁾

Sin embargo la absorción de dicho fármaco en ocasiones no es completa debido a los problemas de solubilidad que presenta. Por lo anterior en el presente trabajo, se realizó una formulación de tabletas de Tolbutamida por vía húmeda debido a que son las formas farmacéuticas más consumidas en el mercado además de ser las más estables, con dicho método de fabricación se logró mejorar la velocidad de flujo y el porcentaje de compresibilidad de la Tolbutamida así mismo se efectuó la adición de un tensoactivo con el

fin de mejorar la solubilidad del fármaco y por ende favorecer una mayor absorción del mismo.

El trabajo fue realizado en tres etapas: preformulación, formulación y estabilidad de la fórmula.

Durante los estudios de preformulación se realizó la caracterización del principio activo, determinando sus propiedades reológicas, rutas degradativas así como la interacción fármaco-excipientes.

En la etapa de formulación, se propusieron diferentes formulaciones para la selección de cada uno de los excipientes así como la proporción idónea de los mismos. Lo anterior hasta encontrar la formulación que cumpliera con las especificaciones establecidas.

Obtenida la fórmula fue optimizada y a continuación se realizaron lotes piloto, los cuales se sometieron a estabilidad acelerada durante 90 días bajo condiciones de temperatura ambiente, 30°C y 40°C / 75% H.R.

Finalmente se observó que la fórmula desarrollada es estable a las condiciones a las cuales fue sometida.

Concluyendo que los estudios de preformulación son herramientas indispensables para conocer con mayor detalle las características del principio activo con la finalidad de seleccionar una forma farmacéutica adecuada en la cual sea formulado, conservando su estabilidad física y química.

Así mismo los estudios de formulación permiten que el producto cumpla con los controles de estabilidad, calidad, y eficacia requeridos para su venta al público.

2.FUNDAMENTACION TEORICA

2.1.ESTUDIOS DE PREFORMULACION

Los estudios de preformulación pueden definirse como aquellos estudios que abarcan el desarrollo de todas las actividades y estudios requeridos para preparar una sustancia farmacológicamente activa dentro de una forma adecuada de administración.

El objetivo de la preformulación es generar información útil para el formulador, dicha información está en función de la forma farmacéutica a desarrollar. ⁽³⁾

Una de las funciones más importantes de la preformulación es la evaluación de la estabilidad física y química del fármaco en cuestión, así como el establecimiento de los estándares de calidad. Los tipos de estabilidad estudiados en esta etapa son:

- Estabilidad del fármaco en estado sólido
- Estabilidad en solución
- Estudios de compatibilidad con excipientes más comunes ⁽⁴⁾

Entre los requisitos que se establecen para la elaboración de los estudios de preformulación se encuentran los siguientes :

- Descripción físico-química y biológica del fármaco
- Estudios de estabilidad física
- Establecer los parámetros fisicoquímicos necesarios para el fármaco
- Establecer el perfil cinético
- Estudios de compatibilidad con los excipientes más comunes. ⁽⁵⁾

La preformulación inicia con la síntesis de un nuevo fármaco para mostrar una farmacología que pueda aplicarse a modelos animales y por tanto pueda ser evaluada en seres humanos. La profundidad de los estudios de preformulación depende en gran parte del uso y de la ruta de administración del fármaco. ^(3,4)

Estos estudios son prioritarios para el farmacéutico ya que involucra el desarrollo de toda la información sobre el conocimiento y las propiedades del compuesto a desarrollar. ⁽⁶⁾

El entendimiento de las propiedades farmacocinéticas, fisicoquímicas y farmacodinámicas de los ingredientes son adquiridos a través de los estudios de preformulación, pues cuando se realizan de forma adecuada colaboran para determinar el derivado o la fórmula del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada. ⁽⁷⁾

Los estudios mencionados permiten prever problemas con los fármacos y entre los fármacos y excipientes, pero no permiten sugerir cual o cuales excipientes servirán mejor a los propósitos de la formulación. ⁽⁶⁾

2.2 ESTUDIOS DE FORMULACION

Los medicamentos son formulados utilizando diversos caminos, lo anterior debido a que son utilizados para diversos propósitos y porque los materiales utilizados difieren en propiedades y características de formulación.

La pureza de los excipientes utilizados en la fabricación son variables consideradas que influyen en la composición, estabilidad y uso del medicamento. El objetivo de la formulación es preparar una forma de dosificación correcta que produzca el efecto óptimo. ^(4,6)

La formulación de nuevos fármacos así como la variedad y complejidad de los materiales son factores importantes para producir productos más potentes, efectivos y estables. ⁽⁶⁾

En forma general el desarrollo de un medicamento atraviesa por las diferentes etapas ilustradas en la figura 1. ⁽⁹⁾

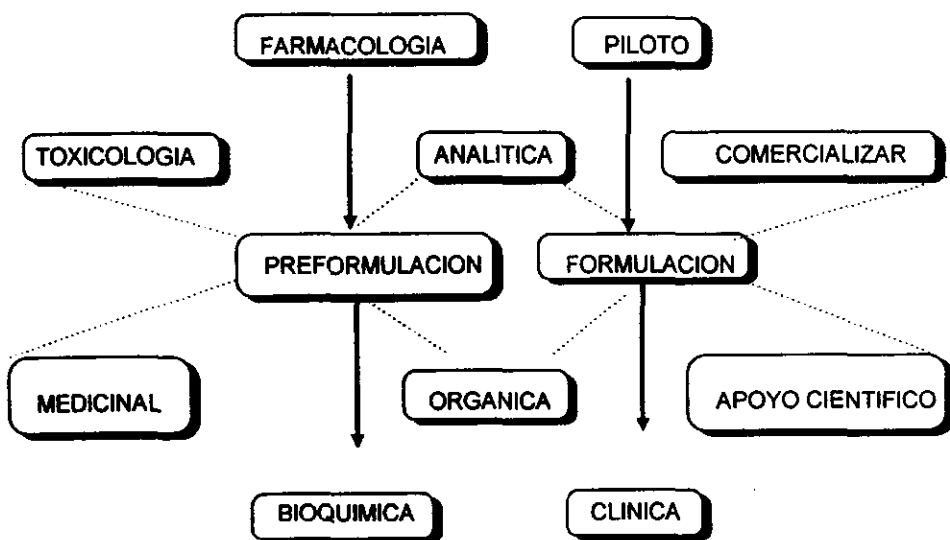


Fig. 1. Los ciclos del desarrollo de medicamentos.

2.3. TABLETAS

Definición :

Son formas farmacéuticas sólidas que contienen una dosis por unidad de uno o más fármacos adicionados, que se obtienen por compresión uniforme de las partículas. ⁽¹⁰⁾

Ventajas:

La posología es exacta

Fácil de enmascarar el olor y sabor que presentan algunos principios activos

Fácil administración

La estabilidad es superior a las formas farmacéuticas líquidas.^(9,10)

Desventajas:

No puede ser ingerida por niños y pacientes inconscientes.

Difícil de administrar a pacientes con problemas de deglución.

2.3.1. COMPONENTES

La mayoría de las tabletas consisten de él o los ingredientes activos, además de sustancias inertes denominadas excipientes tales como : diluentes, antiadherentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, colorantes, saborizantes y tensoactivos.⁽¹⁰⁾

2.3.1.1. Diluentes

Son utilizados cuando la cantidad de activo es pequeña o se dificulta la compresión. Los diluentes más comunes son almidón y sus derivados, sacarosa, manitol, lactosa, celulosa y algunas sales de calcio entre otros.⁽¹⁰⁾

2.3.1.2. Aglutinantes

Son sustancias inertes que dan cohesividad al polvo durante la granulación preliminar y la compresión; la cohesividad adquirida asegura que la tableta se mantenga intacta y mejora las propiedades de fluidez mediante la formación de los gránulos favoreciendo la dureza y el tamaño deseado de los mismos.^(9,10)

Los aglutinantes pueden ser azúcares o materiales poliméricos. Los polímeros se clasifican en polímeros naturales o sintéticos, los polímeros naturales pueden ser almidones, gomas incluyendo acacia y tragacanto. Algunos polímeros sintéticos son: polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa .⁽¹⁰⁾

Los aglutinantes de ambos tipos pueden adicionarse en la mezcla de los polvos o formando una mezcla humectada con agua, agua-alcohol, o un solvente o aglutinante en solución en agua o en un solvente.

Como cada partícula de una mezcla de polvos tiene una cubierta de aire presente en su superficie y es necesario penetrar esta superficie para que los polvos se mojen con la solución. y como los polvos difieren en cuanto a la facilidad con que pueden mojarse, es preferible incorporarlos en solución. Con esta técnica se consigue una mayor cohesividad con menor concentración de cohesivo.⁽⁹⁾

2.3.1.3. Tensoactivos

Los tensoactivos como grupo de sustancias son ampliamente utilizados en la preparación de diferentes formas farmacéuticas. Su uso puede ser en la modificación de la absorción y eficacia de ciertos fármacos.⁽¹⁰⁾

Las variables que afectan el papel de los tensoactivos sobre la absorción incluyen : la concentración del tensoactivo, su posible efecto sobre las membranas biológicas, sus efectos farmacológicos y su interacción en la forma farmacéutica, y con él o los fármacos.

Estas sustancias pueden ser incorporadas en formas farmacéuticas sólidas a través de su adsorción sobre la superficie de fármacos hidrófobos ya sea por distribución de éstos en una solución y aplicación sobre el fármaco o por mezclado del fármaco y el tensoactivo en estado sólido.⁽¹¹⁾

El efecto del tensoactivo se verifica en el momento de iniciar la desintegración, con la penetración de agua y formación de una solución concentrada del tensoactivo en el microambiente de las partículas del fármaco, mejorando la humectación y la solubilidad.

Otro método de adición es por cristalización de un fármaco en presencia de un tensoactivo, el cual se incorpora en la estructura del cristal por formación de una dispersión sólida. Este último método aumenta la solubilidad y la disminución del grado de cristalinidad del fármaco. ⁽¹²⁾

Los materiales utilizados como cohesivos son azúcar, gelatina, almidón, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y alginato de sodio entre otros. ⁽¹¹⁾

2.3.1.4. Lubricantes

Tienen la función de reducir la fricción y el ciclo de expulsión durante la compresión, auxilian previniendo la adherencia del polvo a las matrices y punzones, así como mejorar la fluidez del granulado. ⁽¹⁰⁾

Se utilizan como lubricantes el talco, estearatos metálicos, ácido esteárico y algunos aceites vegetales. La mayoría de los lubricantes son hidrofóbicos y como tales reducen la velocidad de desintegración y disolución por lo cual deben evitarse en concentraciones altas. Como lubricantes solubles se encuentran polietilenglicoles, sales de lauril sulfato, benzoato de sodio, cloruro de sodio. ⁽⁹⁾

2.3.1.5. Deslizantes

Deslizante es toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos mediante la reducción de la fricción entre las partículas, dichos materiales se adicionan en estado seco antes de la compresión. Algunos ejemplos son el talco y dióxido de silicio. ⁽¹⁰⁾

2.3.1.6 Antiadherentes

Antiadherente es toda sustancia que reduce la adherencia o pegado del granulado o mezcla de polvos a la cara del punzón o a las paredes de la matriz. Algunos antiadherentes más utilizados son : talco, estearatos metálicos y el cab-o-sil. ⁽¹⁰⁾

2.3.1.7. Desintegrantes

Es toda sustancia o mezcla de sustancias que se adiciona a una tableta para facilitar su desintegración después de administrarla. El principio activo debe liberarse de la matriz de la tableta con la mayor eficiencia posible para facilitar su disolución. ⁽¹⁰⁾

El modo de acción del desintegrante es hincharse al contacto con la humedad facilitando la rotura de la matriz de la tableta, otros realizan su acción por capilaridad mediante la forma esférica de los gránulos que permite aumentar la porosidad de la tableta. ⁽¹⁰⁾

Actualmente ha surgido un nuevo grupo de materiales conocido como superdesintegrantes, nombre debido a la baja concentración con que surten efecto. ^(3,9)

Estas sustancias son utilizadas frecuentemente en las formulaciones de tabletas para mejorar el grado de desintegración y en relación con esto incrementar el porcentaje de disolución del principio activo.

Los superdesintegrantes al igual que los desintegrantes pueden ser incorporados durante la granulación por tres métodos : incorporación intragranular, incorporación extragranular o distribuido en ambas fases. Estudios realizados han demostrado que la incorporación extragranular permite una disolución más rápida que las otras formas de incorporación, así mismo estos estudios permitieron determinar que la acción de los superdesintegrantes se efectúa mejor a pH neutros que ácidos. ⁽¹³⁾

Los superdesintegrantes más conocidos son croscarmelosa, crospovidona y el glicolato sódico de almidón. ⁽⁹⁾.

2.3.1.8. Colorantes

Los colorantes son sustancias que mejoran las características de aspecto de la forma farmacéutica, además de ayudar a mantener el control del producto durante su preparación y servir de identificación. La forma de agregar un colorante a una formulación para tabletas por vía húmeda es disolver dicho colorante en la solución cohesiva antes del proceso de granulación. Para la compresión directa el colorante se adiciona durante el mezclado de los polvos. Los colorantes son clasificados en dos tipos :certificados y no certificados. ^(9,12,14)

Colorantes certificados :

Los colorantes certificados son colorantes sintéticos que no se encuentran en la naturaleza, entre ellos se encuentran los tintes y las lacas. Las lacas son sales de aluminio de los colorantes sintéticos y se forman por precipitación y adsorción de un colorante soluble en agua sobre un sustrato insoluble de alúmina hidratada.

Algunos ejemplos de colorantes certificados son : sales de calcio y aluminio, quinolinas y xantenos entre otros. ⁽¹⁴⁾

Colorantes no certificados :

Los colorantes no certificados son colorantes naturales que se obtienen de fuentes naturales o son duplicados sintéticos de los colorantes naturales. Los colorantes de este tipo son: óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, índigo y azafrán. ⁽¹⁴⁾

2.3.2 REOLOGIA DE POLVOS

La reología estudia las propiedades de flujo de gases y líquidos, así como la deformación de sólidos cuando son sometidos a la acción de una fuerza. ⁽³⁾

Entre los parámetros que destacan para la determinación de la reología en sólidos se encuentran :

- ◆ Tamaño de partícula
- ◆ Humedad
- ◆ Angulo de reposo
- ◆ Velocidad de flujo
- ◆ Densidad aparente
- ◆ Densidad compactada
- ◆ Índice de Carr's
- ◆ Índice de Hausner

2.3.2.1 *Tamaño de partícula*

Para la determinación del tamaño de partícula debe tomarse en cuenta el parámetro que se relacione con el uso final del producto y a continuación elegir el método que más se adecue a la medición. Debe además establecerse un método para asignar un valor numérico al diámetro, superficie u otro parámetro.⁽³⁾

Entre los métodos más utilizados para determinar el tamaño de partícula están los siguientes :

- ◆ Microscopía óptica
- ◆ Tamizado
- ◆ Absorción
- ◆ Sedimentación
- ◆ Permeabilidad

2.3.2.2 *Humedad*

La humedad es considerada un factor importante debido a que afecta la estabilidad del fármaco según el nivel de la misma, así como la tendencia de retención de los materiales o la propiedad de tomar humedad del medio ambiente.^(3,7)

Los métodos utilizados para la determinación de la humedad son :

- ◆ Secado en estufa
- ◆ Balanza IR
- ◆ Karl-Fisher

Secado en estufa :

Durante el secado en estufa el producto es llevado a una temperatura tal que la presión de vapor del constituyente volátil alcanza la presión que reina en la instalación. ⁽⁷⁾

El secado en estufa se realiza en estufas de lecho fijo u hornos de desecación para secar grandes cantidades de material. Elimina el agua de hidratación así como sustancias volátiles, requiere de temperatura y tiempo específicos. Las formas de expresar la humedad son :

Pérdida por secado mediante la siguiente fórmula

$$\%PS = ((PH - Ps) / PH) \times 100$$

PS = Perdida por secado

PH = Peso húmedo

Ps = Peso seco

Contenido de humedad mediante la siguiente fórmula

$$\%CH = ((PH - Ps) / Ps) \times 100$$

CH = Contenido de humedad

Balanza IR

El secado por IR es el método más rápido y determina la humedad que existe en un polvo o granulado antes de ser comprimido, requiere de muestras pequeñas,

Por su rapidez es utilizado para controlar el proceso de tableado o granulado. Elimina el agua de hidratación y sustancias volátiles.⁽³⁾

Karl-Fisher

Se basa en la reacción cuantitativa que se produce entre el agua y un reactivo constituido por dióxido de azufre, yodopiridina anhidra y metanol. El método determina el agua total de la muestra es decir el agua libre y el agua ligada.⁽⁷⁾

2.3.2.3 Angulo de reposo

El ángulo de reposo es la formación del monte formado por el polvo, es también una medida relativa de la fricción entre partículas del polvo, pero a la vez es una medida de la cohesividad de las partículas finas.

Los parámetros que afectan el ángulo de reposo son los distintos tipos de fuerzas que actúan entre partículas de sólido, la forma de las partículas y el tamaño de las mismas.⁽³⁾

La determinación de este parámetro puede realizarse por métodos dinámicos o métodos estáticos. En los métodos estáticos el polvo fluye para la medición del ángulo de reposo y el contenedor en estos casos no es movido.

En los métodos dinámicos el polvo no fluye antes de la medición del ángulo, pero el contenedor en este caso es removido.⁽³⁾

Para cualquiera de los métodos utilizados el ángulo de reposo es expresado por :

$$\theta = \tan^{-1} (h / r)$$

h = altura del polvo

r = radio

Criterio para la determinación del ángulo de reposo:

Angulo de reposo (θ)	Flujo
<25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Regular
>40	Muy pobre

2.3.2.4 Velocidad de flujo

La velocidad de flujo es definida como la cantidad de polvo que cae por unidad de tiempo, generalmente expresada como g/seg y su determinación se realiza con ayuda de un embudo de acero inoxidable, pero existe un aparato llamado flujometro con el cual también puede determinarse la velocidad de flujo.^(3,7)

2.3.2.5 Densidad aparente

Es la relación entre la masa y el volumen de un polvo que se ha vertido poco a poco y de manera desgregada. Este tipo de densidad considera el volumen ocupado por las partículas del polvo, además de considerar el volumen ocupado por los espacios internos de las partículas y los espacios vacíos interparticulares.^(3,7)

La densidad aparente esta dada por la siguiente fórmula :

$$d_a = m / v$$

m= masa

v= volumen

2.3.2.6 Densidad compactada

Es la relación de la masa del material dividida por el volumen ocupado después de sedimentar el polvo por medios mecánicos, hasta volumen constante.⁽⁷⁾

$$d_c = m / v_{cte}$$

m = masa

v cte = volumen constante

2.3.2.7 *Indice de Carr's*

El *Indice de Carr's* es otro factor que se toma en cuenta para la determinación reológica de polvos.⁽⁷⁾

Se define por la siguiente ecuación :

$$\text{Indice de Carr's} = (dc - da) / dc \times 100$$

da = densidad aparente

dc = densidad compactada

Criterio para la determinación :

Indice de Carr's (%)	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
Mayor 40	Extremadamente pobre

2.3.2.8 *Indice de Hausner*

Es un indice muy similar al indice de Carr's y es definido por la siguiente fórmula⁽⁷⁾ :

$$IH = da / dc$$

da = densidad aparente

dc = densidad compactada

Los valores < a 1.25 indican un buen flujo

Valores > a 1.50 indican un mal flujo

2.3.3 METODOS DE FABRICACION

Los comprimidos se preparan por tres métodos generales : compresión directa, doble compresión y por vía húmeda. El método de preparación y los excipientes añadidos se eligen en base a las características del activo para conferir a la formulación de la tableta las características físicas deseables. En forma general los métodos de fabricación para tabletas se ilustran en la figura 2.⁽¹⁰⁾

2.3.3.1 Vía húmeda

En el método de fabricación por vía húmeda, la etapa más importante ocurre durante el proceso de granulación en donde el contenido de humedad es un factor importante para la formación de los gránulos debido al efecto que ésta pueda tener sobre las características de compresión de los materiales sólidos.⁽¹⁵⁾

La función que podría desarrollar la humedad en el proceso de compactación se cree que sea la reducción de la fricción entre las partículas y entre éstas y la matriz, lo que favorecería la compresibilidad o reducción del volumen de los materiales. Otra función de la humedad es la capacidad de aumento de deformación de los materiales, formando más y mejores enlaces interparticulares, mediante la formación de puentes líquidos o sólidos.⁽¹⁶⁾

Ventajas :

Mejora el flujo y compresibilidad de los polvos

Existe una distribución uniforme del activo

Disminuye la cantidad de finos

Previene la segregación de la mezcla de polvos

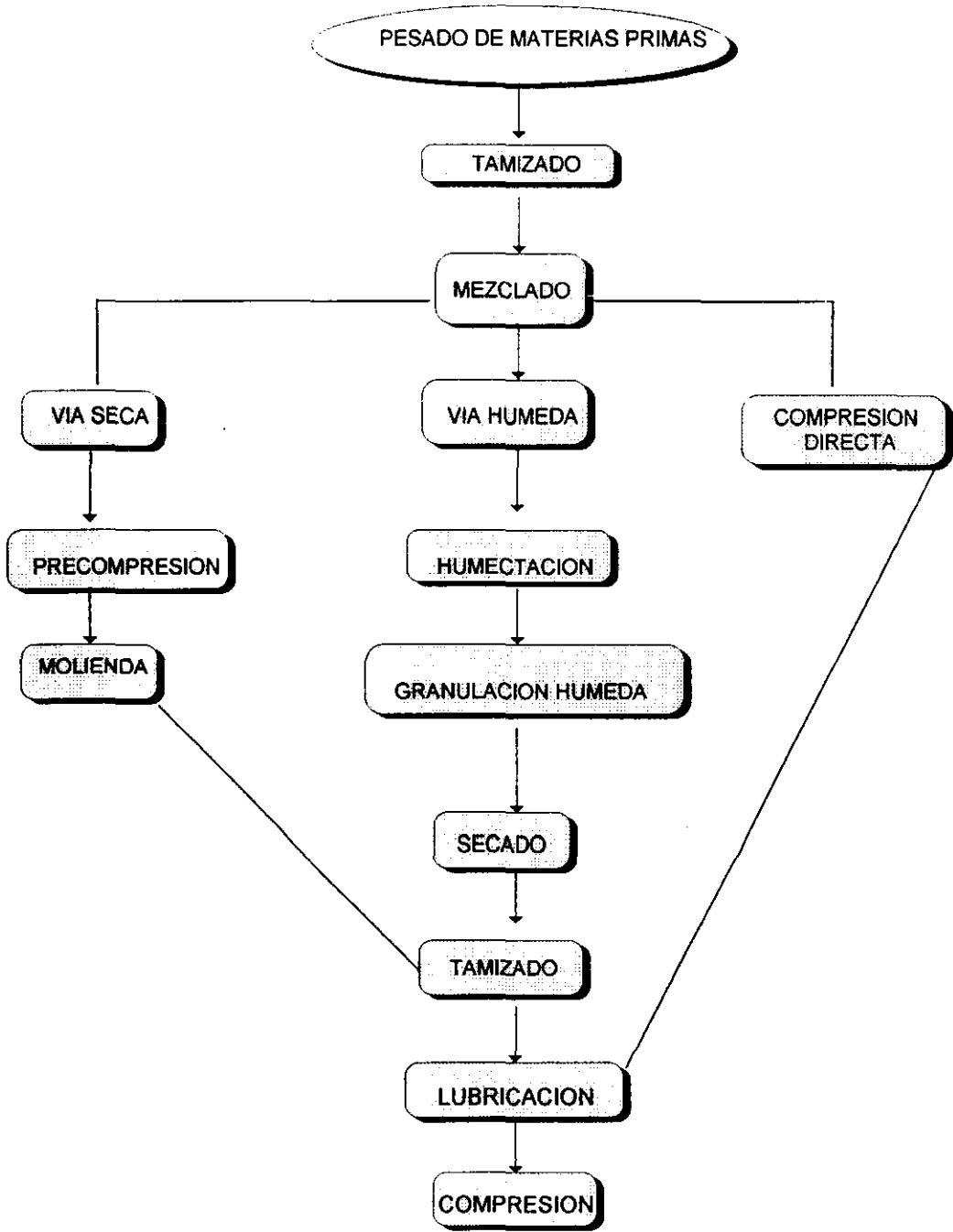


Figura 2. Métodos generales de fabricación para tabletas

Mejora el porcentaje disuelto de activos poco solubles mediante la formación de superficies hidrofílicas

Una amplia variedad de polvos pueden ser utilizados por este proceso

Los colores pueden ser dispersados uniformemente

Desventajas :

Aumenta el número de etapas del proceso debido a que se requiere mayor número de áreas

El proceso es tardado principalmente por la fase de secado

Existe una mayor cantidad de excipientes por tableta

Problemas asociados a activos sensibles a la humedad y temperatura.⁽¹⁵⁾

2.3.3.2. PROBLEMAS DE FABRICACIÓN

Cuadro 1. Problemas en la fabricación de tabletas

PROBLEMA	CAUSA	SOLUCION
Exceso de finos	Mezclado del granulado	Disminuir el tiempo de secado Mezclar el granulado durante el secado
Laminado	Exceso de finos	Incrementar la cantidad de agente aglutinante
Picado	Desgaste de los punzones	Cambiar los punzones
Aglomeración	Mala distribución del cohesivo	Realizar un mezclado adecuado
Segregación	Exceso de finos Sobremezclado Diversos tamaños de partícula	Aumentar el tamaño de partícula Mezclar adecuadamente Homogenizar el tamaño de partícula
Moteado	Migración de color Mezclado inadecuado	No utilizar colorantes hidrosolubles Mezclar adecuadamente
Picado	Punzones en mal estado	Trabajar con punzones en buenas condiciones
Dureza	Baja o alta presión	Aumentar la presión Disminuir el nivel de lubricante

2.3.4 ANALISIS

Las tabletas farmacéuticas, son evaluadas en base a sus propiedades químicas, físicas y biológicas. Estas propiedades describen la calidad total de la tableta para una *formulación de acuerdo al método de manufactura, material de empaque y condiciones de almacenamiento*. Durante la formulación de una tableta es necesario determinar .⁽³⁾

- ◆ Apariencia
- ◆ Dureza
- ◆ Friabilidad
- ◆ Desintegración
- ◆ Disolución
- ◆ Valoración
- ◆ Uniformidad de dosis

2.3.4.1 Apariencia

Tableta lisa de forma y color homogéneo, libre de partículas extrañas.

2.3.4.2 Variación de peso

Durante la formulación cada tableta contiene una cantidad específica de activo en la fórmula. La variación de peso es considerada un indicativo de la uniformidad de dosis por unidad cuando el activo se encuentra en mayor parte y se supone que se encuentra uniformemente distribuido. ^(3,10)

La variación de peso es individual para cada producto y por regla general es controlado con el 5% más o menos de un peso estándar. La prueba es realizada pesando en forma individual 10 tabletas. Algunos factores que pueden influir sobre la determinación de la prueba son : las propiedades físicas de las materias primas, propiedades del granulado, distribución del tamaño de partícula y las propiedades físicas y mecánicas finales de la mezcla a comprimir. ^(3,15)

2.3.4.3 Dureza

La dureza de la tableta es una función de la aplicación de la fuerza de compresión de ahí que exista variación en la fuerza de compresión aplicada. La dureza es una característica importante que el formulador debe considerar en una formulación ya que influye sobre la calidad de la tableta, en forma específica sobre la disolución y en el tiempo de desintegración.

Los factores que influyen en la medición son el tamaño de la tableta, orientación de la misma durante la realización de la prueba, durante la producción puede ser alterada por cambios en el tamaño de partícula. ^(10,15)

2.3.4.4. (1216) Friabilidad

La friabilidad es una medida de la propiedad que presenta la tableta para resistir la abrasión durante el acondicionamiento, manufactura y transporte.

La prueba se realiza una sola vez utilizando 10 unidades que son colocadas en un fragilizador el cual se pone a trabajar a 100 r.p.m., pero si el peso final de las tabletas es mayor del 1% la prueba se repite dos veces más sacando la media de las tres determinaciones y el peso perdido por las tabletas no debe ser mayor al 1% del peso inicial. ^(15,17)

Para formulaciones nuevas el valor aceptable para esta prueba es un valor de 0.8% y este valor puede ser influenciado por la cantidad de humedad presente en la tableta así como por durezas bajas. ⁽¹⁵⁾

2.3.4.5. Disolución. (MGA 0291)

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

La disolución puede efectuarse por medio de dos aparatos según lo indique la monografía del producto, ya sea por canastillas (aparato 1) o por paletas (aparato 2). Tanto el aparato uno como el dos presentan la suficiente flexibilidad para la realización de pruebas de disolución a una gran variedad de productos farmacéuticos. ⁽¹⁰⁾

En el aparato por canastillas la tableta o cápsula se encuentra inmersa en el medio de disolución debido a que la canastilla contiene la forma farmacéutica, en cambio en el aparato de paletas la forma farmacéutica se encuentra directamente en el medio de disolución. En ambos casos el medio de disolución puede ser agua, una solución reguladora, un ácido o base diluido. ⁽¹⁸⁾

La disolución es una prueba útil para los estudios de bioequivalencia de diferentes lotes de formas farmacéuticas sólidas cuando existe una correlación de disolución y biodisponibilidad. ⁽¹⁸⁾

La disolución es un proceso por el cual una sustancia sólida se disuelve bajo condiciones estándares de temperatura, composición del medio, y condiciones de interfase sólido-líquido.

Para un fármaco específico la cantidad disuelta es una función de la composición del medio, volumen, temperatura, dinámica del sistema de prueba, características físicas del fármaco, y diseño de la forma de dosificación. ⁽¹⁸⁾

2.3.4.6. Desintegración. (MGA 0261)

La desintegración es la primera etapa en que la tableta se rompe en pequeñas partículas o gránulos, a menudo la desintegración es un factor importante para la disolución del activo principalmente cuando este es poco soluble en soluciones acuosas ya que es utilizada como una guía para el formulador en la preparación de la forma óptima. ⁽³⁾

La prueba se verifica utilizando un mínimo de 6 tabletas o grageas cuyo diámetro sea inferior a 15 mm. No se verifica con tabletas trociscos, con masticables o con aquellas cuyo contenido se libera gradualmente en un tiempo determinado, ni con tabletas que liberan principios activos en dos o más periodos de tiempo.

El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aún de sus principios activos, sino que se define como el tiempo para que las tabletas se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro.⁽¹⁰⁾

El tiempo de desintegración máximo en la mayoría de las tabletas debe ser un tiempo de 15 min y este tiempo puede ser afectado por la naturaleza del activo, tipo de aglutinante, cantidad de aglutinante y la forma de incorporar los mismos.^(3,9)

2.3.4.7. Uniformidad de dosis. (MGA 0299)

La uniformidad de dosis se determina por los métodos de Variación de masa o el de Uniformidad de Contenido.

La variación de masa se aplica si el producto por analizar contiene 50 mg o más de principio activo y si el principio activo constituye el 50% o más de la masa total de la forma farmacéutica.⁽¹⁰⁾

Variación de masa :

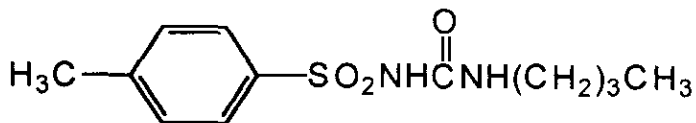
Para tabletas pesar con precisión, individualmente 10 unidades y calcular la masa promedio. Con el resultado de la valoración, calcular el contenido de ingrediente activo a cada una de las tabletas suponiendo que el activo se encuentra distribuido homogéneamente.⁽¹⁰⁾

Uniformidad de contenido

La uniformidad de contenido está basada en el ensayo de los contenidos individuales de un número de unidades de dosis única, para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto al porcentaje de contenido de la muestra. Es aplicable cuando el principio activo se encuentra en menores proporciones que los establecidos para la variación de masa. ⁽¹⁰⁾

Para determinar la uniformidad de dosis seleccionar no menos de 30 unidades y proceder de acuerdo a la forma farmacéutica. ⁽¹⁰⁾

2.4. MONOGRAFIA DE TOLBUTAMIDA



Fórmula Condensada :



Nombre Científico :

1-Butil-3-(p-tolilsulfonil) urea

2.4.1. Descripción :

Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro o casi inodoro ⁽¹⁹⁾

2.4.2. Propiedades físicas

Solubilidad :

Soluble en etanol, cloroformo y soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos, prácticamente insoluble en agua. ^(19,20)

Ensayos de Identidad :

I.R El espectro de absorción en la luz infrarroja exhibe los picos principales a longitudes de onda de 1658, 1157, 1552, 668, 1090 y 905.

U.V El espectro de absorción en el intervalo de 220-350 nm exhibe un máximo a 228 nm ^(19,21)

Temperatura de Fusión :

Entre 126-132° C

Pérdida por Secado :

No más de 0.5%. Secar durante 3 h a 105°C.

Forma cristalina :

La tolbutamida se presenta en forma de dos polimorfos, uno es obtenido por cristalización de la tolbutamida a partir de una solución de benceno después de la adición de hexano o por precipitación en una solución amoniacal acuosa y por adición de ácido acético. ⁽²¹⁾

La otra forma es metaestable y es obtenida a partir de una solución etanólica después de la adición de agua, las dos formas son caracterizadas por espectroscopía infrarroja y por difracción de rayos X. ⁽²¹⁾

2.4.3 PROPIEDADES QUIMICAS

La Tolbutamida es estructuralmente similar a la acetohexamina, clorpropamida y tolazamida. Aun cuando químicamente se relaciona con las sulfonamidas, la Tolbutamida carece de actividad antibacterial. ^(21,22)

2.4.4. ESTABILIDAD

Comercialmente las tabletas de Tolbutamida son almacenadas en recipientes cerrados a temperaturas menores de 40°C, preferiblemente entre 15-30°C.

Químicamente la Tolbutamida sufre oxidación del grupo p-metil dando como resultado 1-butil-3-p-carboxifenilsulfonilurea. ⁽²²⁾

2.4.5. METODOS DE ANALISIS

Métodos Volumétricos :

- ◆ Titulación acuosa
- ◆ Titulación no acuosa

Métodos Espectrofotométricos :

- ◆ Espectrofluorométrico
- ◆ Resonancia magnética nuclear
- ◆ Espectroscopía de masas
- ◆ U.V

Métodos Cromatográficos :

- ◆ Cromatografía en capa fina
- ◆ Cromatografía líquida de alta resolución
- ◆ Cromatografía de gases ⁽²¹⁾

2.4.6 FARMACODINAMIA

Acción antidiabética : Reduce las glucemias por estimular la liberación de insulina por las células beta funcionales del páncreas.⁽²⁾

Después de su administración prolongada, los efectos hipoglucémicos de la medicación parecen reflejar efectos extrapancreáticos, incluyendo posiblemente reacción de la producción basal de glucosa hepática y favoreciendo la sensibilidad periférica a la insulina.^(23,24)

Lo anterior resulta por aumento en el número de receptores de insulina o por cambios en los acontecimientos subsecuentes a la unión de la insulina.^(22,23)

2.4.7. FARMACOCINETICA

Absorción : Se absorbe fácilmente desde las vías gastrointestinales. La actividad hipoglucemiante máxima ocurre dentro de 8 horas.

Distribución : Se distribuye en el líquido extracelular. Está 95% unido a proteínas.

Metabolismo : Se metaboliza en el hígado en metabolitos inactivos.

Excreción : La tolbutamida y sus metabolitos son excretados en orina y heces.

La vida media es de 4 a 5 horas.^(2,22)

2.4.8. EFECTOS ADVERSOS

Hemáticas : Leucopenia, trombocitopenia, anemia leve y agranulocitosis.

Sistema Nervioso Central : Debilidad y parestecias.

Gastrointestinal : Ictericia colestática, náuseas, pirosis.

Metabólicas : Hipoglucemia, hiponatremia dilucional

Dérmica : Eritema, urticaria, rubor facial, erupciones morbilliformes, prurito.

Otras : Reacciones de hipersensibilidad.^(24,25)

2.4.9. CONTRAINDICACIONES :

La tolbutamida está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la sulfonilurea o tiacidas y en aquéllos con células beta no funcionales. No debe ser utilizada en casos con quemaduras, acidosis, coma diabético, infección intensa, cetosis o traumatismo grave o en aquellos que requieren cirugía mayor.⁽²⁵⁾

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido al alto índice de mortalidad en nuestro país y a pesar de los avances científicos hasta hoy logrados, la diabetes sigue siendo una de las enfermedades que aquejan a miles de mexicanos y por lo tanto es considerada una de las enfermedades más comunes en personas de edad avanzada. ⁽⁸⁾

Dicho padecimiento ha causado un gran número de muertes a nivel nacional lo cual conlleva a ser considerado un problema de salud pública.

La diabetes es un padecimiento que consiste en el aumento de la concentración de glucosa en la sangre lo que ocasiona alteraciones diversas en el organismo, para evitar lo anterior se recurre al uso de sulfonilureas las cuales causan hipoglucemia al estimular la liberación de insulina a partir de las células beta pancreáticas.

Entre las sulfonilureas más utilizadas se encuentra la Tolbutamida, una sulfonilurea de primera generación que sigue siendo utilizada para contrarrestar la diabetes, generalmente es formulada en forma de tabletas pero presenta problemas de disolución debido a su baja solubilidad. Lo anterior ocasiona que su absorción no sea completa, así mismo esto impide que el efecto terapéutico sea el deseado.

Por lo antes expuesto el presente proyecto tiene como fin obtener una formulación de tabletas de Tolbutamida mediante vía húmeda y la adición de un tensoactivo que favorezca la formación de superficies hidrofílicas logrando minimizar al máximo los problemas de solubilidad del activo y así favorecer una mayor disolución del mismo. Así mismo dicho método de fabricación permitirá mejorar las propiedades de flujo y compresibilidad de la Tolbutamida mediante la formación del granulado.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Efectuar los estudios de preformulación y formulación que sirvan como base para la obtención de una formulación de tabletas de Tolbutamida, la cual sea física y químicamente estable y cumpla con los controles farmacopéicos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Determinar la caracterización del principio activo
- b) Determinar las rutas degradativas
- c) Determinar la compatibilidad con excipientes
- d) Proponer una formulación
- e) Optimizar la fórmula propuesta
- f) Determinar la estabilidad de la fórmula

5. HIPOTESIS

Mediante los resultados de los estudios de preformulación y la selección correcta de un tensoactivo que permita favorecer una mayor solubilidad del fármaco en medio acuoso, se obtendrá una formulación de tabletas que cumpla con las especificaciones de calidad establecidas por las Normas Nacionales.

6. METODOLOGIA



Figura 3. Diagrama de la metodología general para obtener la formulación de tabletas de Tolbutamida.

6.1. MATERIAL

6.1.1 Materiales varios

- * Mortero con pistilo
- * Espátula de acero inoxidable
- * Barra magnética de 1^{1/2} pulgada
- * Papel Whatman No. 41
- * Cromatoplacas de silicagel 60 F 254
- * Soporte universal
- * Anillo de acero inoxidable

6.1.2 Material de vidrio

- | | |
|-------------------------------------|-------------|
| * Probeta de 50 ml | Marca Kimax |
| * Vasos de precipitado de 100 ml | Marca Pyrex |
| * Pipeta volumétrica de 2 y 5 ml | Marca Kimax |
| * Pipeta graduada de 10 ml | Marca Kimax |
| * Matraz volumétrico de 50 y 100 ml | Marca Kimax |
| * Matraz erlenmeyer de 6000 ml | Marca Pyrex |

6.1.3 Equipo e Instrumentación

- | | |
|------------------------------------|--------------------------|
| Tableteadora Modelo E-10 | Marca Marquet |
| Horno de secado Modelo HS48x35 | Marca Rios |
| Mezclador planetario Modelo MKS | Marca Erweka-Apparatebau |
| Rotap Modelo FD-134-K | Marca Power electric |
| Fragilizador Modelo FE 30 | Marca Elecsa |
| Disolutor Modelo DIE 25-25 | Marca Elecsa |
| Desintegrador Modelo DSE 30 | Marca Elecsa |
| Lámpara ultra-violeta Modelo CC-20 | Marca Chromato-vue |

Campana de seguridad	Marca Delher
Estufa de estabilidad	Marca Blue M.
Cámara de humedad Modelo 417522	Marca Hotpack
Durómetro	Marca Pemmalt
Parrilla de agitación y calentamiento Modelo 1000	Marca Thermolyne
Espectrofotómetro	Marca Bausch
Balanza granataria Modelo barra	Marca Ohaus
Balanza analítica Modelo L-160DTP	Marca Schimadzu

6.1.4. Reactivos

Reactivo	Proveedor
Acetona	J.T.Baker
Acetato de Etilo	J.T.Baker
Acido clorhídrico	J.T.Baker
Acido acético-glacial	Baker analyzed
Acido sulfúrico	Baker analyzed
Hidróxido de amonio	Baker analyzed
Peróxido de hidrógeno	Baker analyzed
Fosfato de sodio dibásico	Baker analyzed
Fosfato de potasio monobásico	Técnica química S.A
Avicel PH 102	Helm de México
PVP K30	Helm de México
Propilenglicol	Romequin S.A.
Estearato de magnesio	Quiflasa
Talco	Biosis de México
Acido estéarico	Safe Iberoamericana
Carboximetil celulosa	Oca Mexicana
Croscarmelosa sódica	Industrias Ragar S.A

Laurilsulfato de sodio	Vitradrog S.A
Almidón de maíz	Arancia Comercial S.A
Dióxido de silicio	Helm de México
Fosfato dibásico de calcio	Reactivos y Productos Quimicos

6.2. METODOS

6.2.1. Caracterización del principio activo

- **Descripción :**

Observar visualmente una cantidad pequeña de la Tolbutamida y describir lo más preciso posible la forma, color y olor de la muestra.

- **Solubilidad :**

Colocar 100 mg de Tolbutamida en tubos de ensaye de 15 ml, adicionar poco a poco y con agitación continua en porciones de 0.5 ml, los solventes agua, metanol, etanol.

- **Espectro I.R :**

Proceder en base al MGA 0351.

- **Espectro U.V :**

Pesar aproximadamente 11 mg de Tolbutamida, colocar la muestra en un matraz volumétrico de 50 ml. Disolver y aforar con etanol, agitar la solución y tomar una alícuota de 5 ml. Transferir la alícuota a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar con agua deionizada.

Preparar una solución de referencia de igual forma, leer ambas muestras utilizando como blanco agua deionizada y realizando un barrido de 200 a 250 nm.

• **Temperatura de fusión:**

Colocar una cantidad pequeña de Tolbutamida sobre un cubreobjetos, ajustar el mismo en el aparato de Fisher- Johns y comenzar a incrementar la temperatura ajustando la perilla de calentamiento a una velocidad lenta. Registrar el intervalo de fusión.

• **Pérdida por secado:**

Pesar 2 gramos de Tolbutamida, colocar la muestra en un pesafiltro de forma baja previamente tarado, tapar el pesafiltro y pesar. Colocar el pesafiltro con muestra en la estufa a 105°C a continuación quitar el tapón y desecar la muestra durante tres horas. Transcurrido el tiempo tapar y sacar el pesafiltro, colocarlo en un desecador hasta que se enfríe antes de volver a pesar.

Calcular la pérdida por secado mediante la fórmula :

$$\%PS = (Ps / Pi) \times 100$$

$$Ps = Pi - Pf$$

PS = Pérdida por secado

Pf = Peso final de la muestra en gramos

Ps= Peso perdido durante el secado en gramos

Pi = Peso inicial de la muestra en gramos

• **Metales pesados:**

Proceder en base al MGA 0561. Método II. No más de 20 ppm.

• **Sulfunil Urea :**

Disolver aproximadamente 500 mg de Tolbutamida en 10 ml de hidróxido de amonio 0.5 N. Aparece ligera opalescencia .

• **Amoniaco :**

Mediante la ayuda de dos vidrios de reloj de igual tamaño formar una celda colocando

arista sobre arista, colocar en la superficie interior del vidrio superior un trozo de papel tornasol rojo de 5mm x 5mm humedecido con 0.2 ml de agua y en el vidrio de reloj inferior 0.1 g de Tolbutamida con 0.5 g de hidróxido de calcio y 0.5 ml de agua. El papel tornasol no vira al azul en 15 min.

• **Cloruros :**

Proceder en base al MGA 0161. Disolver 0.5 g de Tolbutamida en una mezcla de acetona - ácido acético glacial - agua (7:7:1).

• **Sulfatos :**

Proceder en base al MGA 0861. Disolver 1.5 g de Tolbutamida en una mezcla de acetona - ácido acético glacial - agua (7:7:1).

• **Sustancias fácilmente carbonizables :**

Proceder en base al MGA 0881. Disolver 0.20 g de Tolbutamida en 5 ml de solución de ácido sulfúrico, dejar reposar por 5 min. La solución no se colorea más intensamente que la SRef BY6.

• **Residuo de la ignición :**

Proceder en base la MGA 0751. Pesar 1 g de Tolbutamida.

• **Valoración :**

Pesar aproximadamente 11 mg de Tolbutamida, colocar la muestra en un matraz volumétrico de 50 ml. Disolver y aforar con etanol, agitar la solución y tomar una alícuota de 5 ml. Transferir la alícuota a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar con agua deionizada.

Preparar una solución de referencia de igual forma, leer ambas muestras utilizando como blanco agua deionizada y realizando un barrido de 200 a 250 nm.

6.2.2 Propiedades reológicas

Realizar cada una de las siguientes pruebas para determinar el comportamiento reológico del polvo.

- **Densidad aparente (d_a) :**

Pesar en una balanza granataria una probeta de 50 ml vacía (P_1)

Llenar la probeta con la materia prima hasta 20 ml y registrar el volumen (V)

Pesar la probeta llena (P_2)

Realizar lo anterior tres veces

Calcular la densidad aparente mediante la fórmula

$$d_a = (P_2 - P_1) / V$$

- **Densidad compactada (d_c) :**

Sostener la probeta anterior a 3 cm de la superficie de la mesa

Dejar caer la probeta 25, 50, 75, 100 veces o hasta volumen constante

Realizar lo anterior tres veces

Calcular la densidad compactada utilizando la fórmula

$$d_c = (P_2 - P_1) / V_{cte}$$

- **Índice de Carr's :**

Calcular el índice de compresibilidad utilizando los datos anteriores

$$\text{Índice de Carr's} = (d_c - d_a) / d_c \times 100$$

- **Índice de Hausner :**

Calcular el índice de Hausner mediante la siguiente fórmula

$$\text{Índice de Hausner} = d_a / d_c$$

• **Velocidad de flujo (Vf) :**

Colocar un tubo de vidrio en un soporte universal con las pinzas para bureta aproximadamente a 7 cm de la altura de la base

Colocar como base una caja petri invertida centrada debajo del tubo

Colocar un trozo de tela tapando la salida del tubo

Colocar aproximadamente 20 g de polvo dentro del tubo

Retirar la tela y simultáneamente con un cronómetro, tomar el tiempo de flujo del polvo

Detener el cronómetro cuando el polvo haya pasado a través del tubo

Realizar lo anterior tres veces

Calcular la velocidad de flujo mediante

$$Vf = m / t$$

Vf = velocidad de flujo

m = peso de la muestra en gramos

t = tiempo que tarda en caer la muestra expresado en seg.

• **Angulo de reposo: (θ)**

Del punto anterior medir la altura en cm (h) que ocupa el polvo

Medir el radio de la circunferencia ocupada (r)

Realizar lo anterior tres veces

Calcular el ángulo de reposo

$$\theta = \tan^{-1} (h/r)$$

• **Distribución del tamaño de partícula:**

Pesar las siguientes mallas 20, 40, 60, 80, 100, 150 y 200 (Pi)

Colocar las mallas en el rotap y una vez armado colocar 20 g (m) del polvo en la malla 20

- Programar el rotap por 15 min
- Pesar cada malla con el polvo retenido (Pf)
- Realizar lo anterior tres veces
- Calcular el porciento retenido

$$\%R=(Pf-Pi)/m \times 100$$

6.2.3 Estabilidad en estado sólido

- Colocar en frascos transparentes aproximadamente 50 mg de Tolbutamida
- Colocar las muestras previamente identificadas y selladas a condiciones de luz solar y a una temperatura de 65 °C
- Tomar muestras cada tercer día de cada uno de los frascos y analizar por cromatografía en capa fina comparando contra un estándar preparado recientemente.
- Realizar lo anterior durante 90 días

6.2.4 Estabilidad en solución

- Colocar aproximadamente 50 mg de Tolbutamida en 4 frascos transparentes y adicionar aproximadamente 1 ml de cada una de las soluciones siguientes por separado.

- NaOH 2N
- HCl 2N
- H₂O₂ 35%
- H₂O desionizada

- Colocar los frascos etiquetados a 65°C a excepción del que contiene el H₂O₂ el cuál será colocado a 30°C. Tomar muestras cada tercer día de cada uno de los frascos y analizar por cromatografía en capa fina comparando contra un estándar preparado recientemente.
- Realizar lo anterior durante 90 días.

6.2.5 Compatibilidad con excipientes

- Colocar en frascos transparentes 500 mg de Tolbutamida y cada excipiente de la tabla I en la misma proporción

Colocar los frascos a condiciones de temperatura de 65°C

Analizar las muestras por cromatografía en capa fina cada tercer día y comparar contra un estándar. Realizar lo anterior durante 90 días.

Tabla I. Excipientes para el estudio de compatibilidad

Excipientes	
C. M. C	Almidón de maíz
PVP XL 10	Croscarmelosa
Propilenglicol	L.S.S
PVP K30	Dióxido de silicio
Estearato de magnesio	Fosfato dibásico de calcio
Lactosa monohidratada	Primogel
Ac.Esteárico	Talco

6.2.6 Formulación

Con base a los resultados obtenidos en los estudios de preformulación y con lo reportado en la bibliografía, en relación a las proporciones recomendadas para cada uno de los excipientes, fabricar las formulaciones de las tabla II y III.

Tabla II. Fórmula inicial

Componentes	Concentración (%)
Tolbutamida	83.33
Diluyente	10.67
Lubricante	1.00
Tensoactivo	1.50
Aglutinante	2.00
Desintegrante	1.50

Tabla III. Formulaciones propuestas

Componentes	Formulaciones				
	A	B	C	D	E
Tolbutamida	83.33	83.33	83.33	83.33	83.33
Desintegrante	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
Lubricante	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diluyente	11.17	9.17	9.67	10.17	8.17
Tensoactivo	1.00	3.00	2.00	1.00	3.00
Aglutinante	2.00	2.00	2.50	3.00	3.00

6.2.7 Método de análisis

El método de análisis para la formulación será la realización de cada uno de los controles para tabletas, el parámetro de respuesta para elegir la formulación adecuada será el por ciento disuelto.

6.2.7.1 Valoración de la Tolbutamida

Preparación de la sustancia de referencia

Pesar aproximadamente 11 mg de Tolbutamida. Colocar la muestra en un matraz volumétrico de 50 ml. Disolver y llevar al aforo con etanol. Tomar una alícuota de 5 ml de la solución anterior. Transferir la alícuota a un matraz volumétrico de 100 ml. Llevar al aforo con agua deionizada.

Preparación de la muestra

Pesar individualmente 20 tabletas, registrar y calcular su peso promedio. Triturar hasta polvo fino. Pesar el equivalente a 25 mg de Tolbutamida. Transferir la muestra a un matraz volumétrico de 50 ml. Disolver y aforar con etanol, mezclar y filtrar una porción de la solución con papel Whatman 41. Tomar una alícuota de 2 ml del filtrado y llevar la muestra a un matraz volumétrico de 100 ml. Aforar con agua deionizada. Leer la muestra y la sustancia de referencia a 228 nm utilizando como blanco agua deionizada.

6.2.7.2 Disolución

Preparación de la sustancia de referencia

Pesar aproximadamente 11 mg de Tolbutamida. Colocar la muestra en un matraz volumétrico de 50 ml. Disolver y llevar al aforo con solución reguladora de fosfatos pH 7.4. Tomar una alícuota de 5 ml de la solución anterior. Transferir la alícuota a un matraz volumétrico de 100 ml. Llevar al aforo con la solución de fosfatos.

Procedimiento (aparato 2 Paletas)

Medio de disolución : Solución reguladora de fosfatos pH 7.4.

Velocidad de agitación : 75 r.p.m.

Tiempo de agitación : 30 min

Temperatura : 37 ± 0.5 °C

Pesar individualmente seis tabletas, colocar cada tableta en el aparato con 900 ml de medio de disolución, accionar el aparato bajo las condiciones mencionadas. Transcurrido el tiempo filtrar una porción del medio utilizando papel Whatman 41 desechando los primeros 15 ml.

Tomar una alícuota de 2 ml del filtrado y llevar a un matraz volumétrico de 100 ml. Aforar hasta el volumen con solución reguladora de fosfatos. Leer la sustancia de referencia y cada una de las muestras a 228 nm utilizando como blanco la solución reguladora.

6.2.8 Optimización

Obtenida la fórmula se procedió a optimizarla lo mejor posible desde el tipo de excipiente hasta la proporción del mismo mediante la fabricación de las formulaciones de la tabla IV.

Tabla IV. Formulaciones propuestas para la optimización

Componentes	Formulaciones			
	F*	G*	• H	• I
Tolbutamida	83.33	83.33	83.33	83.33
Desintegrante	1.00	2.00	1.00	2.00
Lubricante	1.00	1.00	1.00	1.00
Diluyente	10.17	9.17	10.17	9.17
Tensoactivo	2.00	2.00	2.00	2.00
Aglutinante	2.50	2.50	2.50	2.50

* Formulaciones que presentan el desintegrante 1.

• Formulaciones que presentan el desintegrante 2.

6.2.9 Ciclado

Evaluar la formulación sometiéndola a un ciclado térmico de 24x24 horas durante 30 días a una temperatura de 37° C observando los cambios diariamente y siguiendo los mismos por cromatografía en capa fina.

6.2.10 Estabilidad de la fórmula

Realizar 3 lotes pilotos para someterlos a estabilidad acelerada de acuerdo a la NOM -073 -SSA1 - 1993. " Estabilidad de medicamentos ". Analizar las muestras cada mes y realizar la C.C.F comparando contra un estándar preparado el día del análisis

7.RESULTADOS Y ANALISIS

7.1. ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

Tabla V. Caracterización del principio activo

Determinación	Especificación	Resultado
Descripción	Poivo cristalino blanco o casi blanco, inodoro o casi inodoro	Cumple
Solubilidad	Soluble en etanol, cloroformo y soluciones alcalinas. Insoluble en agua	Cumple
Identidad I.R	Exhibe máximos y mínimos a la misma longitud de onda que la sustancia de referencia.	Positiva
U.V	Exhibe un máximo a 228 nm	Positiva
Temperatura de fusión	126-132 °C	126-130°C
Perdida por secado	No más 0.5%	0.02%
Amoniaco	El papel tomasol no vira a azul en 15 min	Cumple
Sulfonil urea	Aparece una ligera opalescencia	Cumple
Sustancias fácilmente carbonizables	La solución no se colorea más que la sustancia de referencia	Cumple
Metales pesados	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
Cloruros	No más de 100 ppm	Menos de 100 ppm
Residuos de ignición	No más de 0.1%	0.03%
Sulfatos	No más de 100 ppm	Menos de 100 ppm
Valoración	97-103%	101.16%

La caracterización de la Tolbutamida permite observar que la materia prima cumple con los requerimientos farmacopéicos mencionados, por tanto puede ser utilizada para la fabricación de tabletas.

Figura 4. Espectro U.V de la Tolbutamida (estándar)

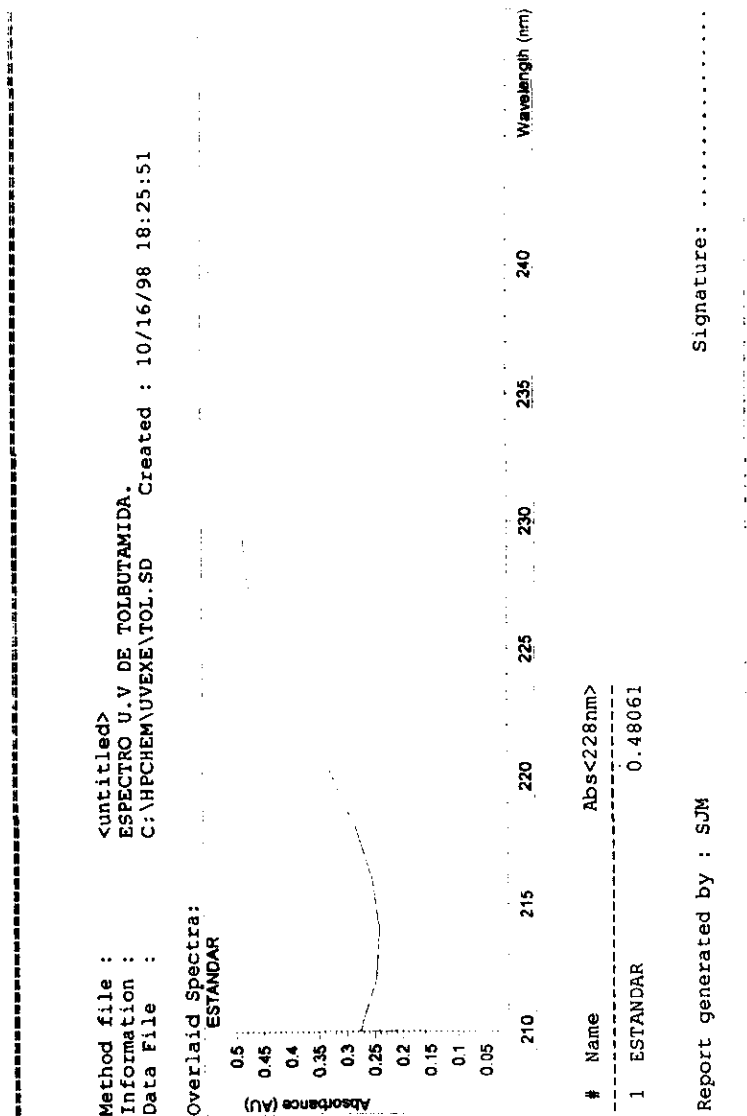


Figura 5. Espectro U.V de la Tolbutamida (materia prima)

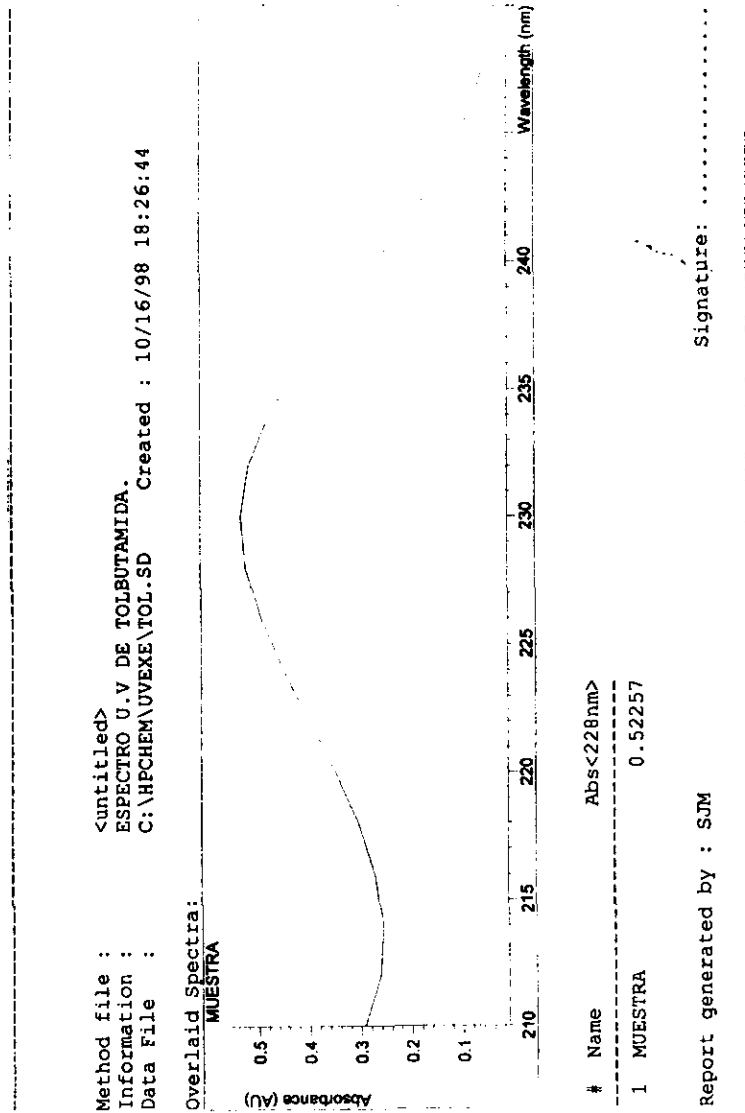


Figura 6. Espectro I.R. de la Tolbutamida (estándar)

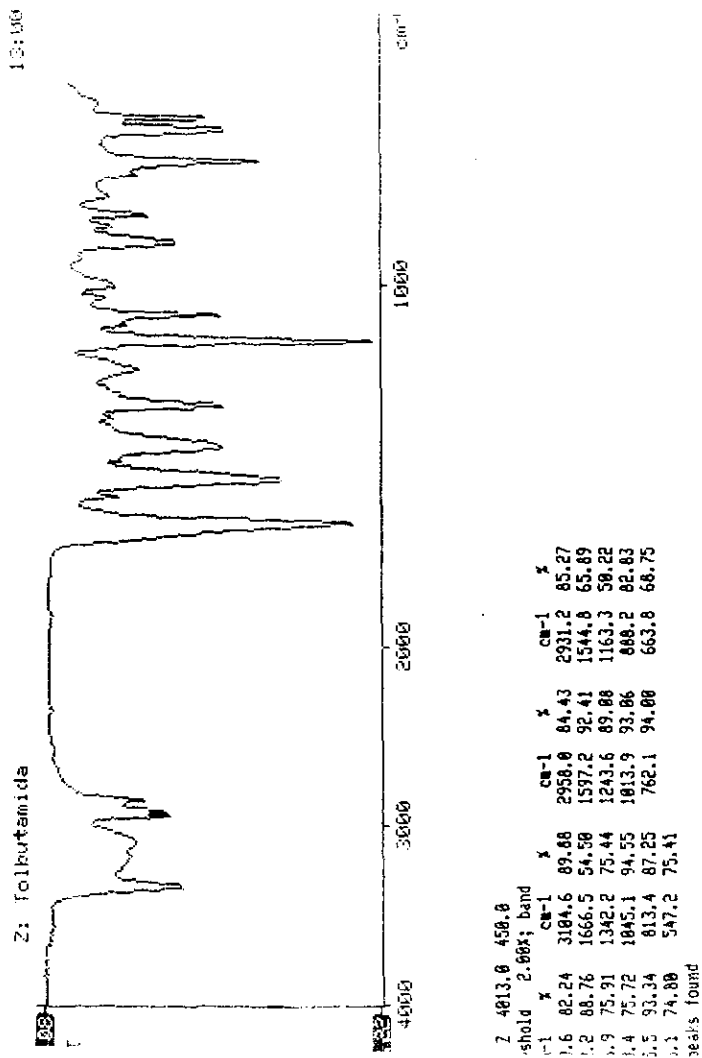
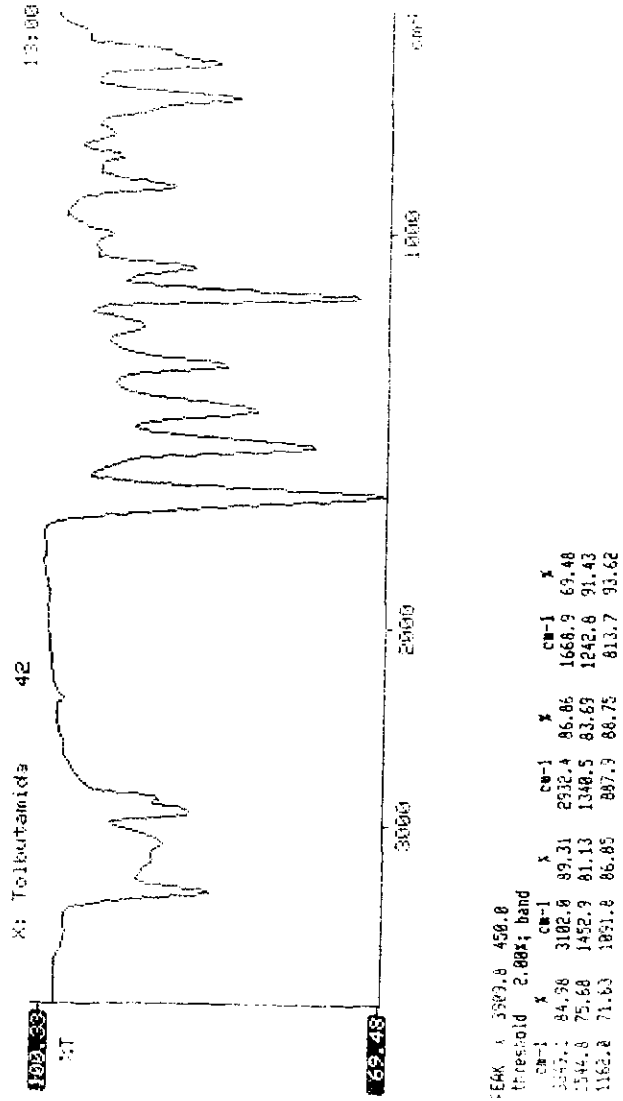


Figura 7. Espectro IR de la tolbutamida (materia prima)



7.1.1 Determinación de las propiedades reológicas de la Tolbutamida

Tabla VI . Propiedades reológicas

Análisis	Resultado
Densidad aparente	0.4854 g/ml
Densidad compactada	0.6592 g/ml
Porcentaje de compresibilidad	28.94%
Velocidad de flujo	No fluye
Angulo de reposo	-----
Tamaño de partícula	< 75 μ m

Las propiedades reológicas permiten observar que la Tolbutamida es un polvo poco compresible y con malas propiedades de flujo por lo que no se logró determinar el ángulo de reposo debido a la adherencia del polvo hacia las paredes del material.

Tabla VII. Determinación de la distribución del tamaño de partícula

Número de malla	Apertura de la malla (μm)	% Retenido
20	850	1.04
40	425	0.75
60	250	0.94
80	180	2.88
100	150	4.77
150	106	5.18
200	75	18.45
Plato	< 75	65.56

Los resultados reológicos se ven reflejados con la determinación del tamaño de partícula, siendo un tamaño menor a 75 μ m. El tamaño de partícula tan pequeño puede llegar a ocasionar una elevada cantidad de finos durante la fabricación, así también bajas durezas debido a la mala compresibilidad del polvo.

Distribución del tamaño de partícula de Tolbutamida (materia prima)

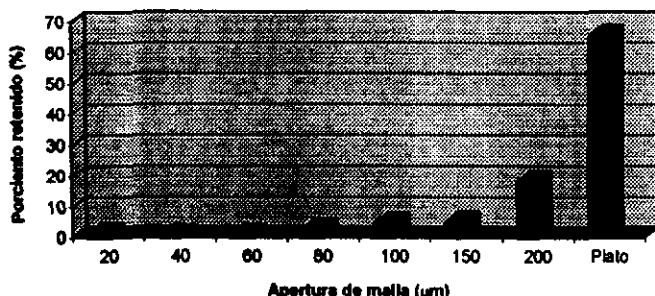


Figura 8. Distribución del tamaño de partícula de Tolbutamida materia prima

Los resultados anteriores permiten visualizar que al ser un polvo con propiedades reológicas inadecuadas para una compresión directa y siendo la cantidad de activo mayor al 50% del peso total de la tableta, es necesario recurrir a la vía húmeda como método de fabricación.

7.2 .ESTABILIDAD DE LA TOLBUTAMIDA

Tabla VIII. Degradación de la Tolbutamida.

Condición /Tiempo (días)	15	30	45	60	75	90
NaOH 2N	--	**	**	**	**	**
HCl 2N	--	--	--	--	**	**
H ₂ O ₂ 35 %	--	--	--	--	--	**
H ₂ O	--	--	--	--	--	**
Luz	--	--	--	--	--	--
65° C	--	--	--	--	--	--

--Sin degradación

** Con degradación

La tabla anterior permite observar que la Tolbutamida sufre degradación química mediante hidrólisis ácida como alcalina, así mismo sufre oxidación en presencia de peróxido de hidrógeno.

Por otra parte bajo condiciones de luz y temperatura de 65°C se observó una gran estabilidad del activo durante los 90 días de análisis. En presencia de agua existe solo un cambio físico pero no degradación química. Lo cual se corroboró mediante C.C.F en la que no se observó la presencia de algún compuesto de degradación.

7.3. COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES

Tabla IX. Compatibilidad con excipientes (1 : 1)

Excipiente/Tiempo (días)	15	30	45	60	75	90
C. M. C	--	--	--	--	--	--
PVP XL 10	--	--	--	--	--	--
Propilenglicol	--	--	**	**	**	**
PVP K30	--	--	--	--	--	--
Estearato de magnesio	--	--	--	--	--	--
Lactosa monohidratada	--	--	--	--	--	--
Ac.Esteárico	--	--	**	**	**	**
Talco	--	--	--	--	--	--
C.M.C baja viscosidad	--	--	--	--	--	--
Croscarmelosa	--	--	--	--	--	--
L.S.S	--	--	--	--	--	--
Dióxido de silicio	--	--	--	--	--	--
Fosfato dibásico de calcio	--	--	--	--	--	--
Primogel	--	--	**	**	**	**
Almidón de maíz	--	--	--	--	--	--

-- Sin degradación

** Con degradación

Los estudios de compatibilidad con los excipientes se realizaron durante 90 días observándose sólo incompatibilidad con el propilenglicol, ácido esteárico y primogel. Esto aproximadamente a los 60 días de compatibilidad, dicha incompatibilidad fue tanto física como química.

7.4 FORMULACIÓN

Tabla X. Controles físicos de la formulación de partida.

Análisis	Especificaciones	Resultado
Disolución	Q = 75%	71.32
Tiempo de desintegración	Menor de 15 min	2.15
Dureza	5-9 kg	4.00
Friabilidad	Menor de 0.8%	0.75
Valoración	97 - 103 %	75.35
Apariencia	Tableta blanca, ranurada de una de sus cara libre de partículas extrañas.	Cumple

La tabla anterior muestra los resultados obtenidos de la formulación propuesta, en dicha tabla se observa que solo el tiempo de desintegración se encuentra dentro de especificaciones. Por otra parte el porcentaje disuelto que es la variable de respuesta de mayor interés en este caso, es menor que el valor de Q a pesar de que presenta un tiempo de desintegración bueno pero una dureza baja y una friabilidad alta.

Por lo anterior se recurrió a variar las proporciones tanto del agente aglutinante como del tensoactivo, para mejorar la solubilidad del activo y aumentar la dureza.

Tabla XI. Controles físicos de las formulaciones propuestas

Controles	Formulaciones				
	A	B	C	D	E
Tiempo de desintegración (min)	4.25	4.49	5.58	6.21	5.50
Friabilidad (%)	0.48	0.57	0.47	0.19	0.15
Dureza (kg)	7.50	6.50	6.00	8.00	9.50
Disolución (%)	70.78	109.85	99.72	68.92	113.22
Valoración (%)	75.42	100.25	98.56	70.89	103.47

En la tabla se observa que las formulaciones A y D presentan una disolución menor de lo especificado, sin embargo las formulaciones B y E presentan un valor mucho mayor al especificado y por tanto se salen dentro de las especificaciones; siendo que no puede obtenerse un valor mayor del 100% debido a que estaría presente más activo del que realmente se colocó en la formulación.

Por otra parte la mayoría de las formulaciones presentan una friabilidad aceptable, pero se seleccionó la formulación C la cual a pesar de encontrarse dentro de especificaciones, se decidió mejorar el tiempo de desintegración debido a que con el tiempo este al igual que la dureza tienden a aumentar.

Por lo anterior se procedió a trabajar con dos desintegrantes variando la proporción de los mismos.

7.5 OPTIMIZACIÓN

Tabla XII. Controles físicos de las fórmulas

Controles	Formulaciones			
	F	G	H	I
Tiempo de desintegración (min)	5.00	6.50	5.00	3.50
Friabilidad (%)	0.63	0.48	0.68	0.32
Dureza (kg)	6.50	6.50	5.50	6.00
Disolución (%)	79.63	84.87	87.31	99.98
Valoración (%)	75.96	80.35	83.74	99.25

La formulación con el desintegrante 1 al 1% presentó una disolución que se encuentra dentro del límite del valor especificado, sin embargo con una concentración al 2% no se logró disminuir el tiempo de desintegración ya que este aumentó ligeramente.

Con el desintegrante 2 al 1% se obtuvo una disolución aceptable pero una friabilidad alta, pero al utilizar la concentración al 2% se obtuvieron mejores resultados, por lo cual se seleccionó la formulación I debido a que con ella se logró disminuir el tiempo de desintegración y la disolución fué la mejor comparada con las demás formulaciones.

A continuación se procedió a determinar la estabilidad de la fórmula sometiéndola a estabilidad acelerada por tres meses a condiciones de temperatura ambiente, 30°C y 40°C / 75 %H.R

Utilizando como material de empaque blister pack formado por película de PVC y aluminio, conteniendo 10 tabletas.

7.6 ESTABILIDAD DE LA FÓRMULA

Los lotes formulados cumplieron con los controles efectuados, observándose un ligero incremento en el tiempo de desintegración conforme aumentaba la dureza y por ende la friabilidad disminuía.

La valoración al igual que la disolución se mantuvieron casi constantes durante los análisis. En general durante los 90 días a las diferentes condiciones los lotes se mantuvieron estables física y químicamente.

Tabla XIII. ESTABILIDAD ACELERADA DEL LOTE 1

Análisis	Apariencia	Valoración	Disolución	Desintegración	Dureza	Friabilidad	Variación de peso
Especificación	Tableta plana, ranurada de una de sus caras, de color blanco a blanco cremoso libre de partículas extranas.	97-103%	Q = 70 %	Menor de 15 min	4-8 kg	Menor 0.6%	570 - 630 mg
Inicial	Cumple	102.09	98.16	2.0	4.95	0.26	599.68-601.25
1º mes T.A	Cumple	99.25	95.00	3.0	6.65	0.31	580.60-589.57
1º mes 30°C	Cumple	101.40	96.16	3.39	5.75	0.24	575.00-580.44
1º mes 40°C con 75% H.R	Cumple	100.93	96.64	4.43	5.56	0.22	576.10-590.22
2º mes T.A	Cumple	100.08	92.21	3.0	6.15	0.32	581.00-592.27
2º mes 30°C	Cumple	102.35	95.00	4.0	6.45	0.33	577.90-595.65
2º mes 40°C con 75% H.R	Cumple	102.32	97.46	6.0	7.4	0.21	580.80-599.62
3º mes T.A	Cumple	98.69	97.93	4.0	5.90	0.39	593.45-598.24
3º mes 30°C	Cumple	98.68	95.97	4.0	6.45	0.38	582.20-588.68
3º mes 40°C con 75% H.R	Cumple	99.87	85.52	6.3	7.48	0.20	578.90-589.68

Tabla XIV. ESTABILIDAD ACELERADA DEL LOTE 2

Análisis	Descripción	Valoración	Disolución	Desintegración	Dureza	Friabilidad	Variación de peso
Especificación	Tableta plana, ranurada de una de sus caras, de color blanco a blanco cremoso libre de partículas extrañas.	97-103%	Q = 70 %	Menor de 15 min	4-8 kg	Menor 0.8%	570-630 mg
Inicial	Cumple	100.67	99.93	3.0	4.25	0.39	602.81-613.19
1º mes T.A	Cumple	100.93	92.23	3.0	5.2	0.69	578.20-603.61
1º mes 30°C	Cumple	100.14	95.44	5.0	6.30	0.62	588.80-596.28
1º mes 40°C con 75% H.R	Cumple	102.03	93.85	3.48	5.95	0.15	582.40-617.53
2º mes T.A	Cumple	101.12	93.54	4.0	5.05	0.59	586.90-606.34
2º mes 30°C	Cumple	101.34	92.75	5.0	5.7	0.54	583.00-598.58
2º mes 40°C con 75% H.R	Cumple	100.84	92.85	6.0	7.55	0.20	584.30-608.42
3º mes T.A	Cumple	99.58	91.65	5.0	5.10	0.72	575.60-601.97
3º mes 30°C	Cumple	100.61	91.17	4.5	4.95	0.66	587.90-601.28
3º mes 40°C con 75% H.R	Cumple	101.27	89.16	7.0	7.9	0.26	585.60-601.85

Tabla XV. ESTABILIDAD ACELERADA DEL LOTE 3

Análisis	Descripción	Valoración	Disolución	Desintegración	Dureza	Friabilidad	Variación de peso
Especificación	Tableta plana, ranurada de una de sus caras, de color blanco a blanco cremoso libre de partículas extrañas.	97-103%	Q = 70 %	Menor de 15 min	4-8 kg	Menor 0.8%	570-630 mg
Inicial	Cumple	102.53	92.67	3.0	5.5	0.35	602.58-604.85
1º mes T.A	Cumple	100.82	95.91	2.5	7.8	0.30	582.30-605.31
1º mes 30°C	Cumple	100.01	92.67	3.41	7.3	0.20	578.50-592.15
1º mes 40°C con 75% H.R	Cumple	100.48	99.19	3.45	7.75	0.13	580.20-600.69
2º mes T.A	Cumple	101.15	94.75	3.5	7.75	0.21	576.20-597.85
2º mes 30°C	Cumple	99.59	98.22	3.5	8.35	0.27	574.50-593.21
2º mes 40°C con 75% H.R	Cumple	99.84	94.78	6.0	8.10	0.11	586.30-595.38
3º mes T.A	Cumple	98.99	80.78	4.0	8.0	0.39	584.10-601.31
3º mes 30°C	Cumple	98.97	92.71	4.5	8.00	0.17	575.29-594.22
3º mes 40°C con 75% H.R	Cumple	99.03	98.35	7.0	7.85	0.25	576.50-601.58

8. CONCLUSIONES

- 1) La Tolbutamida cumple con las especificaciones farmacopeicas para ser utilizada en la formulación de tabletas.
- 2) La Tolbutamida es un polvo que se degrada por hidrólisis alcalina y básica principalmente, además de sufrir oxidación en presencia de H_2O_2 al 35%.
- 3) El fármaco es incompatible con algunos excipientes tales como el ác. estéarico, primogel y propilenglicol; por lo cual los demás excipientes con los que no presentó degradación pueden utilizarse para la formulación de las tabletas.
- 4) El método de fabricación por vía húmeda así como el uso de un tensoactivo permitieron mejorar la solubilidad de la Tolbutamida y por tanto la disolución de la misma.
- 5) Por medio de los estudios de estabilidad acelerada se estableció que la fórmula propuesta es estable física y químicamente cumpliendo con los controles de calidad, eficacia y estabilidad requeridos para su venta .

9. SUGERENCIAS

- 1) Realizar el escalamiento de la formulación, estableciendo los controles reales de operación así como la caracterización del proceso.
- 2) Optimizar el método de fabricación verificando que dicho método es reproducible a mayor tamaño, así mismo adaptar la fórmula a su producción a gran escala.

10.REFERENCIAS BIBLIOGRAFIAS

1. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol. 11. 9a. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. México. 1996 :1603-1606.
2. McVAN, B. Referencias farmacéuticas. Ed. El manual moderno. México. 1995 : 1523-1524
3. Lieberman H, Lachman L. Pharmaceutical dosage forms : Tablets. Vol 2. 2nd Ed. Marcel Dekker Inc. New York. 1990 : 30-40
4. Corway. Avicel Formulary. F.M.C. Corporation Trademark. 1984 : 1-9
5. Villafuerte ,L. Curvas de compactabilidad en la preformulación como característica del comportamiento tecnológico de los polvos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 1996, 26(5-6) :25,33.
6. Wells J. Pharmaceutical Formulation. Ellis Horwood Limited. England. 1994 : 14-17,180-183.
7. Lachman L, Lieberman H. The theory and practice of industrial pharmacy. 3th Ed. Lea and Febiger. Philadelphia. 1986 : 183-184
8. Ramírez F, Villafuerte, L. Características de polvos para compresión. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 1994 , 25(2) :19-25.
9. Remington, F. Farmacía. Tomo II. Buenos Aires. 1990. 1900-1908.

10. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6a. Ed. Secretaría de Salud. México. 1994. 856-858.
11. Medina, Q y Villafuerte, R. Efecto de tensoactivos sobre la velocidad de disolución y compactabilidad de Tabletas de Tolbutamida. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 1991. 21(6) :13-22.
12. Remington, F. Farmacología. Tomo I. Buenos Aires. 1990. 378-390.
13. Gordon, M ; Rudraraju, V and Chowhan, Z. Effect of the mode of super desintegrant incorporation on dissolution in wet granulated tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1993. 82(2) :220-226
14. Dominic, W. Química de los alimentos. Ed. Acribia. España. 1989. 189-190.
15. Lieberman, H ; Lachman, L. Pharmaceutical dosage forms :tablets. Vol. 1. 2nd. Ed. Marcel Dekker. Inc. New York. 1989. 132-137,148-151.
16. Torres, J y Villafuerte, R. Efecto de la humedad sobre las características de compactación de polvos farmacéuticos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 1992. 23(1) : 19-28
17. Pharmacopeia National Formulary. XXII. United States Pharmacopeial Convention, INC. 1990. 1981.
18. Hanson W. Handbook of dissolution testing. 2nd Ed. Ask Publishing corporation. Oregon. 1991 : 2-20

19. Martindale. The extrapharmacopoeia. 30 Ed. The Pharmaceutical Press. London. 1993 : 290-291.
20. Clarke's. Isolation and identification of drugs. 2nd Ed. The pharmaceutical press. London. 1986 :290-291.
21. Florey, K. Analytical profiles of drugs substances. Vol 13. Academic Press. Inc. New York. 1984 : 720-735.
22. Drug Information Staff. 1992 :1905-1908.
23. Barnhart E. Physicians desk reference (PDR). 44 de. 1990 : 2240-2241.
24. Griffith, H. Guía para el uso de medicamentos. Ed. Interamericana. México. 1992 : 82-83.
25. Rosenstein E. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM). 3a Ed .México. 1993 : 107