

2ef



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

“DESARROLLO DE UNA FORMA FARMACEUTICA (TABLETAS) QUE CONTIENE UN ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDAL”

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A :

**ENRIQUE OROZCO VILLAGRAN**



MEXICO, D. F.



1999

EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

279566



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

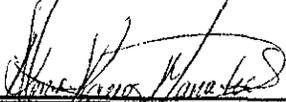
***Jurado asignado:***

**Presidente:** Prof. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS  
**Vocal:** Prof. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA  
**Secretario:** Prof. ANA INGRID KELLER WURTZ  
**1º Suplente:** Prof. JOSE LUIS ORTEGA CERVANTES  
**2º Suplente:** Prof. LILIANA AGUILAR CONTRERAS

**Sitio donde se desarrolló el tema:** Productos MAVI, S.A. de C.V.

Osa Menor 197, col. Prados Churubusco, C.P. 04230

**Asesor de Tema:**



Q.F.B. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

**Supervisor Técnico:**



Q.F.B. MARIA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

**Sustentante:**



ENRIQUE OROZCO VILLAGRÁN

A Dios y San Francisco:

Por haberme dado la  
oportunidad de vivir y realizar uno  
de mis más grandes anhelos.

A mis Padres:

Por el apoyo, cariño,  
comprensión y confianza que me  
demostraron a lo largo de mi  
formación y sobre todo por aquellos  
momentos difíciles que siempre  
estuvieron conmigo.

A mis Hermanos:

Javier, Luis, Leticia, Carlos,  
José y Mary: gracias por su valiosa  
participación en mi vida, su cariño y  
estar conmigo

A Mario:

Por ser una de las personas  
que me brindó toda su ayuda y apoyo  
para la realización de esta tesis.  
Gracias también por ser una persona  
muy especial en mi vida.

A todos mis compañeros de MAVI:

Gracias por toda su ayuda y  
por todos los momentos  
compartidos, en especial a QFB.  
Ester por haberme dado la  
oportunidad de ser parte de los  
laboratorios MAVI.

A mis Profesores y Amigos:

A todos agradezco sus  
consejos que fueron motivo  
suficiente para desarrollarme  
profesionalmente y así haber  
alcanzado un objetivo más en mi  
vida.

## INDICE

<b>CAPITULO I</b>	<b>PAGINA</b>
INTODUCCION	2
<b>CAPITULO II</b>	
OBJETIVOS	4
<b>CAPITULO III</b>	
GENERALIDADES	6
<b>CAPITULO IV</b>	
METODOLOGIA	31
<b>CAPITULO V</b>	
RESULTADOS	54
<b>CAPTULO VI</b>	
ANALISIS DE RESULTADOS	72
<b>CAPITULO VII</b>	
CONCLUSIONES	77
<b>CAPITULO VIII</b>	
BIBLIOGRAFIA	79
<b>CAPITULO IX</b>	
ANEXOS	82

# CAPITULO I

INTRODUCCION:

La Industria Farmacéutica en la actualidad tiene como prioridad, la elaboración de productos que tengan una mejor actividad terapéutica con un grado de calidad óptimo, es decir, cumplir con los requerimientos del cliente; siendo más competitivo en el mercado disminuyendo costos de manufactura para que estos productos sean más accesibles al público en general.

La variedad de medicamentos que han aparecido en el mercado en los últimos años, así como los avances en la ciencia farmacéutica, hacen que los departamentos de desarrollo realicen más complejas las formas farmacéuticas y puedan desarrollarse sistemas y procedimientos que garanticen la seguridad a los consumidores. [4,5]

La gran mayoría de los fármacos conocidos en la actualidad se administran en dosis tan pequeña, con el objeto de evitar reacciones secundarias, es decir, que una de las ventajas de este trabajo es disminuir los efectos indeseables para responder al sector público, la presentación final del medicamento además de permitir la liberación conveniente y con seguridad de una dosis exacta del fármaco, debe conseguir *EFFECTIVIDAD TERAPEUTICA, SEGURIDAD Y ACEPTACION (FACILIDAD DE ADMINISTRACION Y PRESENCIA)*.

En conclusión, el principal objetivo del presente trabajo es diseñar y desarrollar conforme a lo establecido una forma farmacéutica que sea estable, con la mejor actividad terapéutica y calidad, de un principio activo cuya actividad es antiinflamatoria, analgésica y antipirética a bajas dosis. [4,5]

# CAPITULO III

**OBJETIVOS:****GENERAL:**

El objetivo de este trabajo es desarrollar una formulación de tableta que conenga un antiinflamatorio no esterooidal cuya dosificación sea de 10 mg, que cumpla con las normas de calidad establecidas.

**ESPECIFICOS:**

1. Realizar estudios de preformulación para establecer las características físico - químicas y de estabilidad del principio activo.
2. Seleccionar los excipientes adecuados para la formulación, tomando en cuenta los resultados de preformulación.
3. Optimizar los procesos de fabricación de las tabletas por compresión directa o vía seca.
4. Elaborar tableta que tienen como principio activo un antiinflamatorio no esterooidal que cumplan con las normas establecidas para éstas.
5. Desarrollar y validar un método analítico de rutina para la cuantificación de nuestro principio activo en la forma farmacéutica.

# CAPITULO III

## GENERALIDADES

### ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

La inflamación es una respuesta fisiopatológica fundamental cuyo objetivo es la eliminación de cualquier estímulo nocivo introducido en el huésped. Estos estímulos nocivos incluyen agentes radiantes, químicos, físicos, infecciosos e inmunes. La reacción inflamatoria se divide en una respuesta aguda y una respuesta crónica. La reacción aguda se caracteriza por rubor, calor, tumor y dolor, con la pérdida acompañante de la función. Debe recordarse que la respuesta del dolor puede estar caracterizada por hiperalgesia o prurito, los cuales son expresiones submáximas del fenómeno del dolor.

Las reacciones agudas se observan de forma óptima en la piel, donde estímulos provocadores, tales como sustancias químicas cáusticas, quemaduras y heridas, infecciones y alérgenos provocan los cuatro componentes clásicos de la respuesta inflamatoria. La reacción crónica se caracteriza por dolor persistente, tumefacción, proliferación celular con una pérdida crónica e importante de la función, como la observada en la artritis reumatoidea. En este caso el rubor y el calor pueden estar claramente ausentes. Las dos clases más importantes de agentes farmacológicos que inhiben la respuesta inflamatoria aguda o crónica son:

- I. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, típicamente los derivados de los ácidos orgánicos enólicos o carboxílicos), cuyo prototipo es el ácido Acetilsalicílico.
- II. Las hormonas glucocorticoides suprarrenales (antiinflamatorios esteroideos, AIE), cuyo prototipo es la hidrocortisona (cortisol). [1]

Casi todos los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) utilizables hoy día inhiben las actividades de la *ciclooxigenasa 1 (COX-1; constitutiva)* y *ciclooxigenasa 2 (COX-2; inducida en el sitio de la inflamación)*, y con ello la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Se piensa que la inhibición de COX-2 media (cuando menos parcialmente) las acciones antipiréticas, analgésicas y antiinflamatoria no esteroideos, pero la inhibición simultánea de COX-1 ocasiona efectos colaterales no deseados, en particular, los que

culminan en úlcera gástrica que son consecuencia de la disminución en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Se expone la posible ventaja terapéutica de los inhibidores selectivos de COX- 2 que actualmente se hallan en fase de investigación.

Los fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos de esta categoría incluyen muy diversos compuestos que casi nunca tienen relación química alguna (aunque casi todos son ácidos orgánicos), pero que comparten algunas actividades terapéuticas y efectos colaterales.

Tabla N° 1: Clasificación química de analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides

Derivados del ácido salicílico	Aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio y colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, olsalazina.
Derivados del para-aminofenol	Acetaminofen
Indol y ácidos indenacéticos	Indometacina, sulindac, etodolac.
Ácidos heteroarilacéticos	Tolemtín, diclofenac, ketorolac.
Ácidos arilpropiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina.
Ácidos antranílicos (fenamatos)	Ácido mefenámico; ácido meclofenámico.
Ácidos enólicos	Oxicam (piroxicam tenoxicam), pirozolidindionas (fenilbutazona, ixifenbutazona)
Alcanonas	Nabumetona

Efectos adversos que comparten los antiinflamatorios no esteroides:

- ❖ Úlcera e intolerancia en vías gastrointestinales
- ❖ Bloqueo de la agregación plaquetaria (inhibición de la síntesis de tromboxano)
- ❖ Inhibición de la motilidad uterina (prolongación de la gestación)
- ❖ Inhibición de la función renal mediadas por prostaglandina
- ❖ Reacciones de hipersensibilidad

Todos los antiinflamatorios no esteroideos son además antipiréticos y analgésicos, pero existen diferencias importantes en sus actividades. No se conocen en detalle las causas de tales diferencias, pero tal vez sea importante la sensibilidad diferencial de enzimas en los medios hísticos.

Los AINE son fármacos antiinflamatorios, (analgésicos antipiréticos), que se utilizan en el control de la inflamación, el dolor y la fiebre, son un grupo heterogéneo de compuestos no relacionados químicamente (aunque la mayoría son ácidos débiles) y que comparten la misma comunidad de efectos terapéuticos y secundarios indeseables.

Figura N° 1: Los principales efectos terapéuticos de los antiinflamatorios no esteroideos son consecuencia de su propiedad de inhibir la producción de prostaglandínica.

[2]

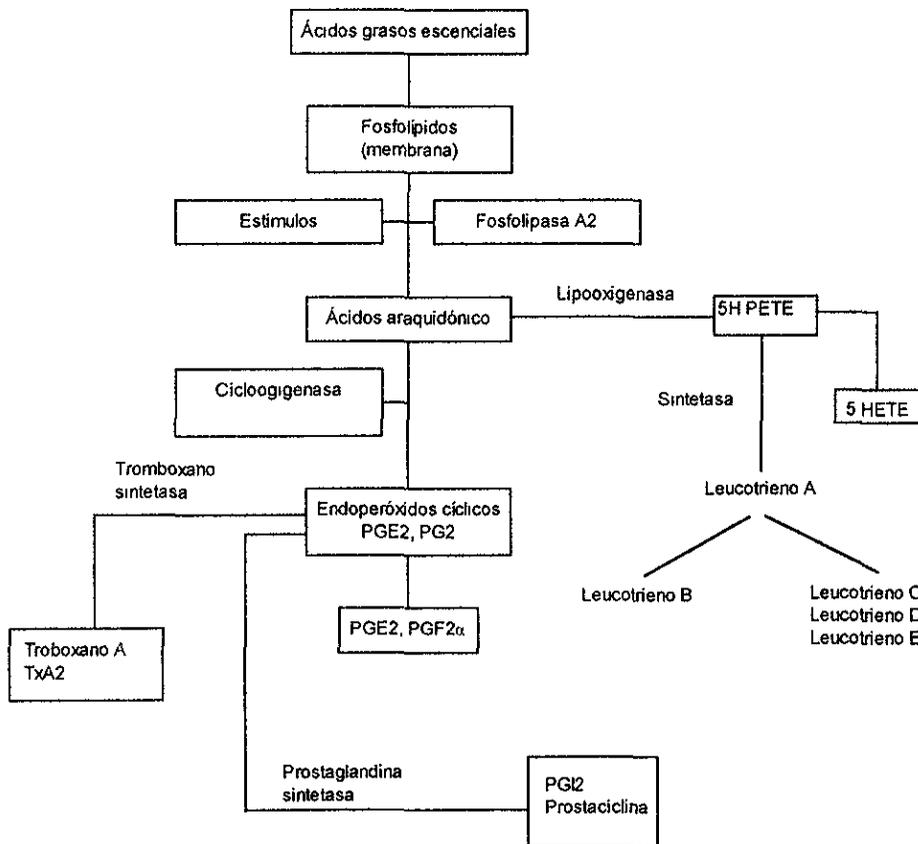


Figura N° 2: Mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroidales (AINE)

[3]

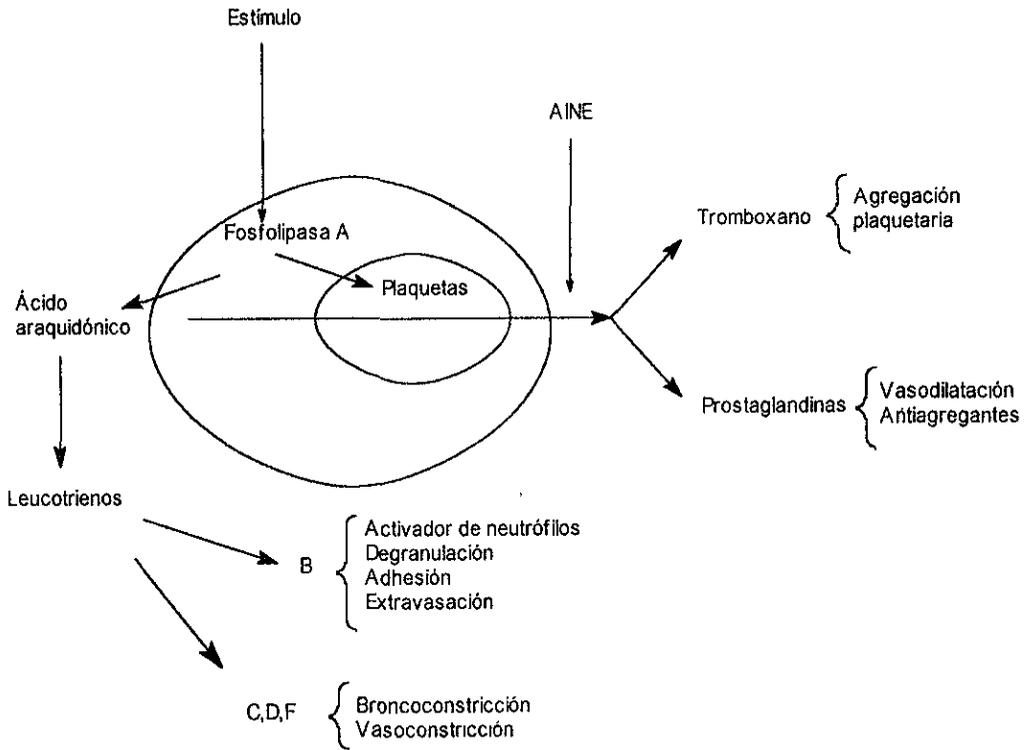


Figura N° 3: Fisiopatología y bioquímica de la patología articular inflamatoria y el sitio de acción inhibitoria de los AINE.

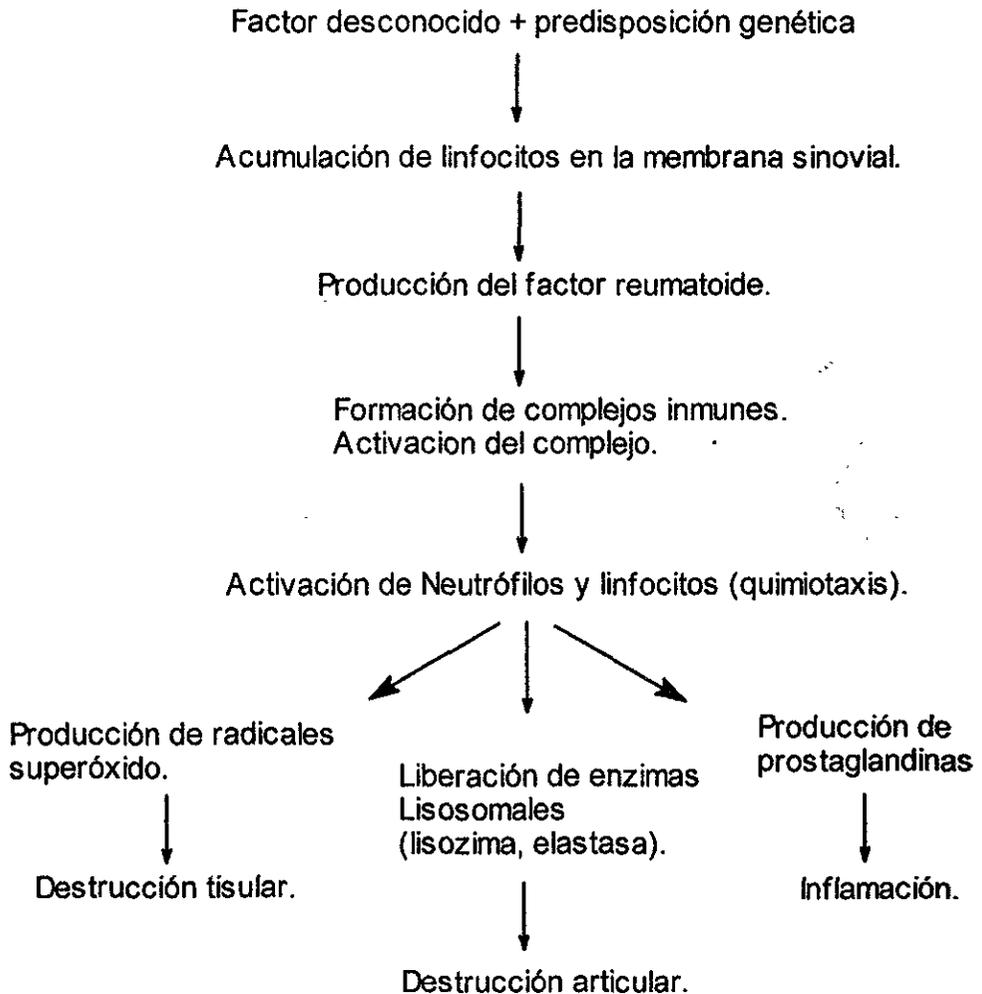
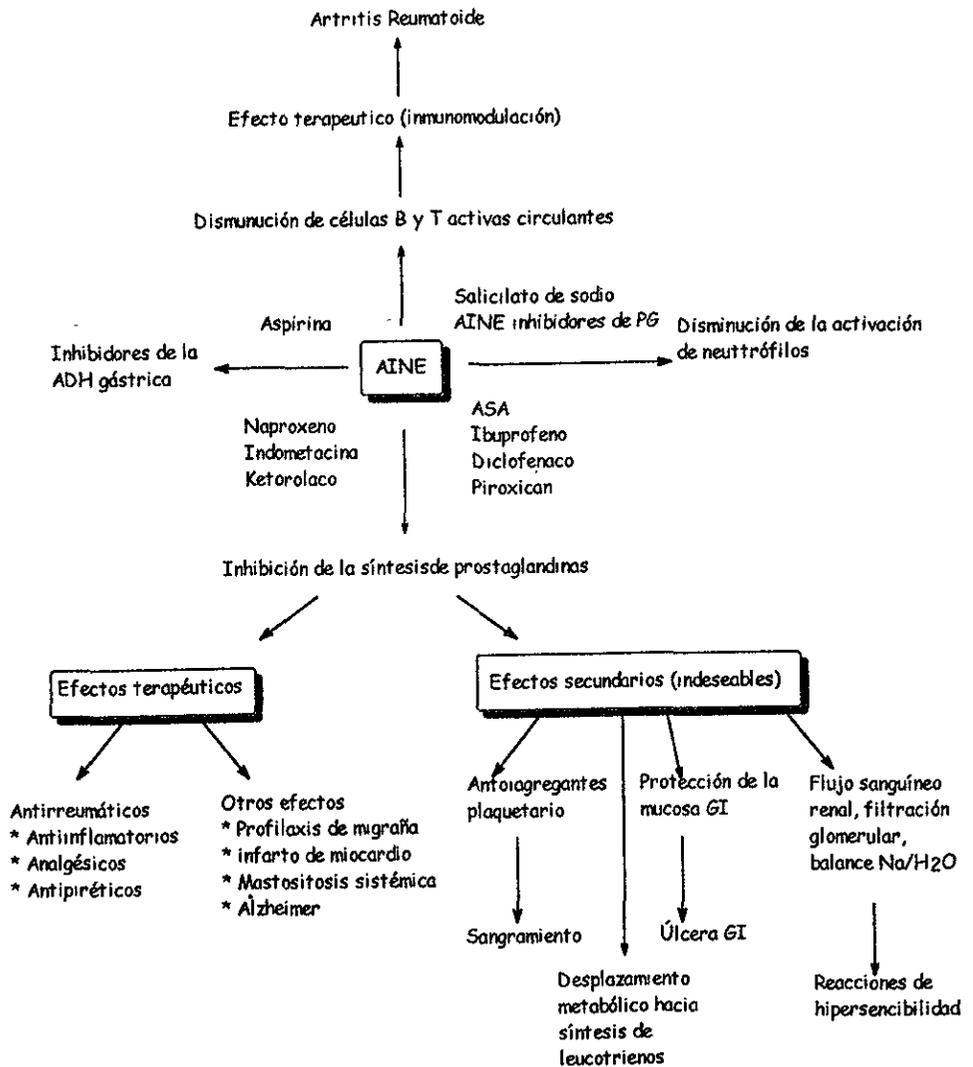


Figura N° 4: Integración de los mecanismos de acción, efectos terapéuticos y efectos secundarios por el uso de los AINE.



## TABLETAS

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas, que contiene principio (s) activo (s) con diluentes apropiados o sin ellos, manufacturadas por compresión o moldeo, a partir de sustancias cristalinas, polvos amorfos o material granular, los cuales pueden ser comprimidos directamente o en combinación con excipientes. [4]

En la actualidad las tabletas son una de las presentaciones farmacéuticas de mayor uso, por las innumerables ventajas que presentan, por ejemplo: [6,7]

1. Precisión en la dosificación.
2. Estabilidad física y química por períodos prolongados de almacenamiento.
3. Facilidad de administración.
4. Simplicidad y economía.
5. Facilidad de transporte y manejo por el paciente.

Las tabletas han sido empleadas durante muchos años y éstas reciben el nombre según la vía de administración o bien por alguna característica en particular por ejemplo:

- ☑ Azucaradas.
- ☑ De cubierta entérica.
- ☑ Masticables.
- ☑ Bucales y Sublinguales.
- ☑ Comprimidas múltiples.
- ☑ Para disolver.
- ☑ Comprimidos vaginales.
- ☑ Efervescentes.
- ☑ Implantación subcutánea, etc.

Una tableta debe poseer los siguientes atributos:

- ⇒ Estabilidad física y química.
- ⇒ Capacidad de liberar el fármaco, en forma predecible y reproducible.
- ⇒ Estar libre de efectos, tales como bordes desgastados, laminación, contaminación microbiológica, etc.

⇒ Capacidad para soportar la manipulación durante el acondicionamiento, transporte, distribución en el mercado y uso.

Para poder hacer formas farmacéuticas sólidas tales como, tabletas o comprimidos, con diluentes o sin ellos, mediante compresión, es necesario que el material, sea cristalino, polvo o gránulos posea ciertas características físicas: *fluir libremente, cohesividad y lubricación.*

En la fabricación de tabletas se utilizan diferentes procedimientos, como por ejemplo la vía seca y la vía húmeda. La fabricación por vía húmeda, los procesos unitarios son: pesar, tamizar, mezclar, en este caso se incorpora la solución granulante o aglutinante para realizar la humectación y posteriormente se procede a granular, secar, mezclar, lubricar, mezclar y comprimir.

Este método también presenta ventajas y desventajas:

- ✓ Poca contaminación.- La cantidad producida de polvos finos es mínima mediante la granulación, evitando la contaminación cruzada.
- ✓ Mejor compresibilidad.- Los problemas de compresibilidad son menores porque el tamaño de partícula es homogéneo.
- \* Mayor número de etapas.- El número de etapas del proceso de fabricación es mayor que en la vía seca, por tanto se utiliza más mano de obra, mucho tiempo, además se requiere una cantidad alta de materia primas, así como más áreas y equipo, lo que eleva el costo de este método.
- \* Limitaciones.- No se puede procesar fármacos sensibles al calor y a la humedad

Los procedimientos por vía seca son la granulación seca y la compresión directa, por estas vías o método las operaciones unitarias son: pesar, tamizar, mezclar y comprimir y si el fármaco se encuentra en forma granular o bien en cristales, no requiere una preparación previa especial. Solamente se necesita presentar estos cristales en tamaño adecuado y grosor homogéneo.

El método por compresión directa presenta las siguientes ventajas:

- ✓ Económico.- Considerable ahorro en la mano de obra y en las materias primas que se emplean, aun cuando los excipientes son más caros que los de la vía húmeda. No requiere grandes instalaciones ni equipo especializado.
- ✓ Menor número de etapas.- Disminución en los pasos del proceso de fabricación.
- ✓ Estabilidad.- Abatir el riesgo de que los fármacos se descompongan, pues no se les somete a la humedad ni a altas temperaturas que puedan afectar su estabilidad.

Sus desventajas en el método de compresión directa son:

- \* Altas concentraciones.- Algunos principios activos en altas concentraciones son poco compresibles y ofrecen poca fluidez, esto se debe a su elevada densidad aparente, a su forma; la cual, puede ser cristalina o amorfa.
- \* Bajas concentraciones.- Cuando los principios activos se encuentran en bajas concentraciones puede variar la uniformidad de contenido del fármaco, debido a que puede producirse una mezcla no homogénea durante el proceso de fabricación.
- \* Contaminación cruzada.- La cantidad producida de polvos finos aumenta la posibilidad de una contaminación cruzada y el deterioro del equipo.

Hasta los años 50, la mayoría de las tabletas que se manufacturaban en países desarrollados requerían granulación de sus componentes antes de tabletear (granulación por vía húmeda). En la actualidad se dispone de nuevos excipientes que han originado la creación de nuevos métodos de manufactura de tabletas, entre los cuales se encuentran el "*método de compresión directa*", que simplifica la elaboración de tabletas. [7]

El método de compresión directa se utiliza cuando los ingredientes tienen suficiente cohesión, se puede comprimir secos y mezclar con ayuda de excipientes. [3]

Este método se efectúa con compuestos cristalinos (por lo general sales inorgánicas) combinadas con otras sustancias. Es el proceso mediante el cual las tabletas se comprimen directamente a partir de mezclas de polvos, no granulados previamente, que contienen principios activos y excipientes. [7]

En las formas dosificadas sólidas, el fármaco está en íntimo contacto con uno o más excipientes, lo cual puede influir en la estabilidad del fármaco. El conocimiento sobre interacción fármaco - excipiente es indispensable para la selección apropiada de excipientes. Por tanto los excipientes que intervienen en la formulación de una tableta deben reunir ciertas características generales como son:

- ♣ Alta fluidez o flujo.
- ♣ Alta compresibilidad.
- ♣ Fisiológicamente inerte.
- ♣ Compatibilidad con los ingredientes activos.
- ♣ Estable al aire, humedad y temperatura
- ♣ No interferir con la eficacia biológica de los ingredientes activos.
- ♣ Tamaño de partícula uniforme.
- ♣ Fácil adquisición.

Los excipientes se dividen en cinco grandes grupos:

- 1º Aglutinantes (adhesivos y fijadores).
- 2º Lubricantes (deslizantes y antiadherentes).
- 3º Diluentes.
- 4º Desintegrantes.
- 5º Recubrimiento (en ocasiones)

Los aglutinantes (adhesivos) son sustancias que imparten cohesividad y facilitan la aglomeración de los polvos. Cuando se incorporan en solución, se les conoce como adhesivos; mientras que cuando se agrega en seco, se les conoce como fijadores.

Los lubricantes (deslizantes y antiadherentes) donde el término "*lubricante*" designa funciones asociadas como la manufactura de tabletas. Como deslizantes reduce la fricción interparticular favoreciendo el flujo de los gránulos; como antiadherentes disminuye la adhesión entre las partículas y el equipo; y como lubricantes reduce la fuerza de eyección necesaria para expulsar las tabletas de la matriz. Además los lubricantes proporcionan a los comprimidos una superficie tersa y agradable.

*Los diluentes se utilizan como cuerpo o relleno, en la mayoría de las veces, tanto para obtener dispersión del fármaco como para evitar aglomeraciones dentro de la tableta, que provocarían una disminución de la disolución del mismo.*

*Los desintegrantes son agentes que al absorber agua se hinchan por efecto de la hidratación, aumentan así la porosidad y favorecen la desintegración de la tableta.*

El recubrimiento de tabletas es la operación unitaria en la que una capa de espesor determinado y de una combinación apropiada, se coloca sobre la superficie de la misma. Y se emplea generalmente para enmascarar olores y sabores desagradable, proteger los ingredientes del ambiente (luz, aire y humedad), facilitar la administración del fármaco, ya que una superficie suave y deslizante permite su deglución sin molestias, regular el sitio de acción del fármaco, evitar incompatibilidades; separar dos ingredientes incompatibles ubicado uno en la tableta y otro en el recubrimiento, prevenir la formación de polvos y facilitar así las operaciones de empaquetamiento y facilitar la identificación del producto (uso de películas coloreadas en caso de un mismo producto en varias dosificaciones, logotipos impresos durante el troquelado, etc.).

[ VER ANEXO A ] [8]

### ***PREFORMULACION:***

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importantes para obtener la calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades del principio activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento pues, cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada - dos de las más importantes variables independientes, que permiten anticipar problemas en la formulación e identificar cambios lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento. [7]

La evaluación de estabilidad físico - química de formas farmacéuticas sólidas requiere de una serie de estudios que permitan comprender las propiedades físicas y químicas del fármaco. Algunos factores que se requieren para conocer estas propiedades

son: la vía de descomposición considerando los efectos de la luz, calor y humedad en diferentes condiciones; la solubilidad, pKa, punto de fusión, presencia o ausencia de cristales polimorfos y naturaleza higroscópica del fármaco. [8]

Por otro lado la caracterización del principio activo puro con la compatibilidad con varios excipientes que se consideren apropiados para la formulación como son: lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, diluentes, etc. Observando la descomposición o degradación de este con los componentes de la formulación si es que existe.

Las pruebas a realizar en el estudio de preformulación son y consisten en lo siguiente:

⇒ CARACTERIZACION FISICOQUIMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO:

Consiste en realizar todas las pruebas necesarias y/o complementarias a la investigación bibliográfica para obtener un mayor conocimiento del fármaco y su comportamiento bajo diferentes condiciones.

Descripción: Consiste en describir el principio activo en sus propiedades organolépticas.

Punto de fusión: Se realiza en un equipo diseñado para tal efecto, por ejemplo de Fisher-Johns, que nos marca el intervalo de temperatura en el cual una sustancia sólida se colapsa y se funde completamente.[9]

Solubilidad: Ésta se basa en la comparación visual de la muestra contra el solvente en el que se le disuelve, considerando los siguientes términos:

Tabla N° 2: [9]

TERMINOS	Cantidad aproximada de disolvente en volumen por un parte de sustancia en masa
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 10 a 30 partes
Poco soluble	De 30 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 100 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1000 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes

**Características reológicas:** La densidad de un sólido a granel o aparente a menudo muy difícil de medir puesto que los cambios menores en el lecho del polvo pueden dar como resultado un nuevo valor de densidad. Además, se entiende claramente que las propiedades de agregación de un polvo dependen de la "historia" del mismo (por ejemplo, la manera cómo se lo manipuló) y del grado de compactación que éste tenga en el envase, lo que da como resultado un intervalo de densidades posibles. Por lo tanto, es primordial que al informar la densidad a granel o aparente se especifique cómo se hizo la determinación.

Las propiedades de agregación de un polvo dependen de las interacciones entre las partículas. Dado que estas interacciones caracterizan la fluidez del polvo, la comparación entre la densidad a aparente y la densidad compactada por asentamiento puede dar una medida de la importancia relativa de dichas interacciones en un polvo dado. Con frecuencia, se emplea esta comparación como un índice de la fluidez del polvo. La densidad aparente a menudo es la densidad del polvo obtenida al llenar pasivamente un recipiente de medición con el material bajo prueba. La densidad compactada es una densidad limitante lograda después de "asentar" el polvo contenido en un cilindro volumétrico, por medio de un dispositivo que lo levanta y lo deja caer una distancia fija.

El Índice de Compresibilidad y el Coeficiente de Hausner son medidas de la propensión de un polvo a ser comprimido. Como tales, son medidas de importancia relativa de las interacciones entre partículas. En un polvo de alta fluidez, tales interacciones son generalmente menos significativas, y las densidades aparente y compactada estarán más cercanas en valor. En los materiales con malas características de fluidez, frecuentemente existe una mayor interacción entre partículas y se observa una mayor diferencia entre las densidades aparentes y compactadas. Estas diferencias se reflejan en el Índice de Compresibilidad y en el Cociente de Hausner.

Para poder conocer el comportamiento reológico del polvo es necesario determinar:

**Densidad aparente ( $d_a$ ).**

$$d_a = \frac{P_2 - P_1}{V}$$

Donde  $P_1$ = Peso de la probeta,  $P_2$ = peso de la probeta con polvo y  $V$ = volumen del polvo en la probeta.

Reportar el promedio de tres determinaciones empleando tres muestras diferentes de polvo.

**Densidad compactada ( $d_c$ ).**

$$d_a = \frac{P_2 - P_1}{V_{\text{constante}}}$$

**Indice de Carr (% de compresibilidad (% C)).**

$$\%C = \frac{d_c - d_a}{d_c} * 100 \quad \text{ó} \quad \%C = \frac{V_o - V_t}{V_o} * 100$$

Comparar el valor obtenido con la siguiente tabla.

Tabla N° 3: Criterios

<b>% C</b>	<b>Flujo y Compresibilidad.</b>
5 - 15	Excelente
12 - 16	Buena
* 18 - 21	Regular
* 23 - 25	Pobre
33 - 38	Muy Pobre
> 40	Pésima

\* Podría mejorar por adición de un deslizante

**Indice de Hausner:**

$$IH = \frac{V_o}{V_t}$$

Donde  $V_o$ =  $d_a$  (densidad aparente) y  $V_t$ =  $d_c$  (densidad compactada)

**Velocidad de flujo ( $V_f$ ).**  $V_f = \frac{g}{t}$

Donde  $g$ = son los gramos del polvo y  $t$ = el tiempo de flujo.

Realizar la prueba al menos 3 veces.

**NOTA:** Cuando el polvo es muy cohesivo y no fluye, no tiene sentido realizar esta determinación.

**Angulo de reposo ( $\theta$ ).**

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

Donde h= a la altura del montículo en cm. y r= el radio en cm.

Realizar la prueba al menos 3 veces.

**NOTA:** Si no fue posible determinar la velocidad de flujo por cohesividad del polvo, no puede realizarse esta prueba.

Evaluar el valor obtenido con la siguiente tabla.

Tabla N° 4: criterios

$\theta$	FLUJO
< 25	Excelente
25 - 30	Buena
* 30- 40	Regular
> 40	Muy Pobre

\* Podría mejorar por adición de un deslizante.

**Higroscopicidad.**

Realizar una gráfica con cantidad de agua ganada vs g de muestra, ó % ganado de agua vs tiempo.

Tabla N° 5: Soluciones para cámaras de humedad relativa conocida a 25°C.

% de Humedad Relativa	Solución saturada de:
33.0	Cloruro de Magnesio
43.0	Cloruro de Potasio
75.0	Cloruro de Sodio
93.0	Sulfato de Sodio 10 H <sub>2</sub> O

**Distribución del tamaño de partícula.**

$$\% \text{ Retenido} = \frac{P_f - P_i}{m} * 100$$

Donde  $P_i$ = pesos de los tamices iniciales,  $P_f$ = peso final de los tamices y  $m$ = la cantidad de polvo.

⇒ **DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO:**

**Degradación del Principio Activo:** Para la realización de esta serie de pruebas será necesario contar con información bibliográfica sobre diversas fases móviles para CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA C.C.F., que es una técnica de cromatografía de absorción que consiste en un adsorbente sólido (fase estacionaria) gel de sílica, distribuido uniformemente sobre una superficie plana, generalmente vidrio. Este adsorbente presenta cierta capilaridad dada por las partículas finamente divididas y que permite que la fase móvil pase entre las partículas del adsorbente. La separación ocurre cuando uno de los componentes de la mezcla es retenido en mayor grado por la fase estacionaria que los otros componentes. La fase estacionaria puede modificarse de acuerdo a las necesidades de separación aunque el factor más importante para que se lleve en forma adecuada es la fase móvil elegida. El movimiento de cada sustancia en un determinado sistema es característico y puede ser un dato valioso en la identificación de ella. Esta característica se conoce con el nombre de  $R_f$  ("Relación al frente") y se representa la distancia recorrida por el compuesto, en relación a la distancia recorrida por la fase móvil por lo que sus valores siempre oscilan entre 0 y 1. [9]

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por un compuesto desde el origen}}{\text{Distancia recorrida por el frente de la fase móvil}}$$

En caso de no haber obtenido en la investigación bibliográfica un sistema adecuado, proceder a desarrollarlo tomando en cuenta la estructura química de la molécula del principio activo en estudio y sus propiedades de solubilidad, miscibilidad entre los componentes de las fases propuestas, proporciones, etc.

No todas las sustancias pueden observarse, por lo que en muchas ocasiones es necesario observar la placa de cromatografía después de someterla a proceso de "revelado" dependiendo estos, de las características químicas del compuesto por analizar o bien observar dicha placa bajo una fuente de luz ultravioleta. Teniendo esta información se es

capaz de resolver diferentes manchas que puedan presentarse (como productos de degradación o impurezas) junto con el principio activo a analizar.

Una vez obtenida la fase móvil adecuada, proceder de la siguiente manera:

Estabilidad en estado sólido:

Luz solar y Temperatura (65°C)

La degradación del principio activo: Consiste en realizar pruebas que ayuden a predecir las posibles rutas de degradación del fármaco bajo diversas condiciones.

Degradación del principio activo:

Hidróxido de sodio 2N, Acido clorhídrico 2N, Peróxido de hidrógeno 35% y Agua desmineralizada.

⇒ COMPATIBILIDAD FARMACO-EXCIPIENTE:

Consiste en investigar la interacción del principio activo (p.a.) con diferentes excipientes supuestos para una formulación.

Compatibilidad física y química: el p.a. es mezclado con varios excipientes que se pretenden sean empleados en la formulación. Estas mezclas son sometidas a condiciones drásticas de temperatura (50° - 60° C) por 10 días.

Se han empleado varios medios para reconocer interacciones e incompatibilidades potenciales. Una de las técnicas que pueden utilizarse es la reflectancia difusa, esto se hace comparando los espectros obtenidos al principio con los obtenidos después del almacenamiento en condiciones drásticas. A la desviación de la absorción se interpreta como interacción. Otra técnica que se utiliza es la cromatografía en capa fina. Se coloca una determinada cantidad de p.a. más una cantidad de excipiente.

FORMULACION:

Al seleccionar los distintos excipientes, sus niveles y las etapas del proceso de manera racional, hemos obtenido un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo. El problema ahora es conocer qué tan cerca se encuentra dicho sistema de lo

óptimo. La utilización apropiada del diseño de experimentos y optimización permite conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo y obtener medicamentos que tendrán características también satisfactorias, desde el punto de vista cuantitativo.

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de regular tamaño, en los que varían los niveles de los excipientes dentro de intervalos estrechos, con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad. El diseño y el análisis de los experimentos - por medio de técnicas estadísticas o matemáticas - facilitan, en gran medida, la obtención de dicho objetivo.

Si bien la experimentación inicial sirve, además de otras muchas cosas, para seleccionar el menor número de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva; de esta manera se puede no sólo optimizar algunas características de calidad, sino también el costo del producto.

Una vez optimizadas las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto. Los objetivos básicos de los estudios piloto son:

- ☛ Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- ☛ Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación.
- ☛ Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o la fórmula.
- ☛ Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.
- ☛ Caracterizar y "retar" al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conservan la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

Por cuestiones de costo, disponibilidad o facilidad, casi en todos los casos el laboratorio de desarrollo debe realizar experimentos en cantidades pequeñas, en relación

con el nivel de producción. Si bien un buen formulador ha tenido en cuenta el factor industrial en todo momento, es necesario comprobar la realidad por medio de la adecuada escalación que represente por lo menos el 10% del volumen que se fabricará en el lote típico de la planta. [5]

La formulación con los adyuvantes y materiales de empaque más apropiados, seleccionar la tecnología idónea y desarrollar los procesos correspondientes, con vistas primero a realizar los estudios clínicos necesarios y después a fabricar el producto en la escala que así se haya determinado. Conforme se avanza hacia el conocimiento y la obtención del producto final, será necesario realizar un sin número de pruebas que, por un lado, aseguren que lo que se está desarrollando cumple con los atributos definidos originalmente (eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad) y por el otro, que permite conocer, con el mayor detalle posible, condiciones que afectan dichos atributos y la mejor forma de controlarlos por medio de especificaciones y límites adecuados.

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

### VALIDACION:

La validación tiene como objetivo determinar la efectividad de una metodología establecida para proporcionar datos analíticos confiables y establecer la(s) razón(es) de la realización del estudio de validación de la metodología analítica, ya sea rutinaria de Control de Calidad o para fines de estudio de estabilidad, ya que de acuerdo al objetivo, serán los parámetros a evaluar. Antes de iniciar un estudio de validación del método analítico debe contarse con una serie de requisitos y a su vez deben estar optimizados y documentados que son:

1. El (los) equipo(s) de medición deberá(n) ser calibrado(s) antes de la validación del método analítico y anexarse en cada caso al original del documento que ampara dicha actividad y la copia del Procedimiento Estándar de Operación.

2. Se debe contar con sustancias de referencia.
3. Las pruebas a efectuar en el estudio de validación dependerán de la categoría a la que pertenezca el método analítico, de acuerdo con la USP XXIII, 4M02150, <1225>:

**Categoría I:** Métodos analíticos para la cuantificación de la mayoría de los componentes de sustancias a granel o ingredientes activos (incluyendo conservadores) en productos farmacéuticos terminados.

**Categoría II:** Métodos analíticos para la determinación de impurezas o componentes de degradación en productos farmacéuticos terminados. Estos métodos incluyen análisis cuantitativos y pruebas límite.

**Categoría III:** Métodos analíticos para la determinación de características de ejecución (por ej: disolución, liberación del fármaco, etc.).

Tabla N° 6: Presenta la información analítica requerida para cada categoría de análisis:

PARAMETRO ANALITICO	ENSAYO			
	CATEGORIA	CATEGORIA II		CATEGORIA
	I	CUANTITATIVO	PBAS LIMITE	III
LINEARIDAD	Si	Si	No	*
PRECISION	Si	Si	No	si
EXACTITUD	Si	Si	*	*
INTERVALO	Si	Si	*	*
LIM. DETECCION	No	No	Si	*
LIMITE DE CUANTIFICACION	No	Si	No	*
ESPECIFICIDAD	Si	Si	Si	*
TOLERANCIA	Si	Si	Si	Si

En caso de revalidación del método analítico, los ensayos a evaluar dependerán de la causa de la revalidación, ya sea por cambios esenciales en las especificaciones del producto, en el método de análisis o cambios significativos en la formulación.

Tabla N° 7: Parámetros a determinar en la revalidación de Métodos Analíticos:

PARAMETRO ANALITICO	CAUSA DE LA VALIDACION		
	SIN CAMBIO CONDICIONES OPERACIÓN	CAMBIOS EN LA FORMULACION	CAMBIOS EN PROCESO DE FABRICACION
LINEARIDAD			
DEL SISTEMA	SI	SI	NO
DEL MÉTODO	SI	SI	SI
PRECISION			
DEL SISTEMA	SI	SI	SI
DEL MÉTODO			
REPETIBILIDAD	SI	SI	SI
REPRODUCIBILIDAD	NO	SI	NO
EXACTITUD	SI	SI	SI
SENSIBILIDAD			
LIM. DE DETECCION	NO	NO	NO
LIM. DE CUANTIFICACION	NO	NO	NO
INTERVALO	NO	NO	NO
ESPECIFICIDAD			
ESTABILIDAD	NO	NO	NO
INTERFERENCIA	SI	SI	SI
TOLERANCIA	NO	SI	SI
ESTABILIDAD DE LA MUESTRA	✖	✖	✖

\* Puede requerirse, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica.

**LINEARIDAD DEL SISTEMA:** Es la variación de la respuesta del sistema de medición con respecto a la concentración del analito, ésta se realiza para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo preestablecido.

**EXACTITUD:** Es la medida de la concordancia entre los resultados de un método analítico, obtenidos experimentalmente y el valor real para una muestra.

**LINEARIDAD DEL METODO:** Es la variación de la cantidad del fármaco recuperada en el análisis como una función de la cantidad de fármaco adicionado a la

muestra, ésta se relaciona para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo preestablecido.

**PRECISION:** Es el grado de concordancia entre medidas individuales en un proceso. Se determina de la siguiente forma:

**Repetibilidad:** Precisión del método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista.

**Reproducibilidad:** Precisión de un método analítico expresado como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes analistas en diferentes días.

**ESPECIFICIDAD:** Es la capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente el analito en presencia de componentes que, puede esperarse, estén presentes en la muestra.

**LIMITE DE DETECCION:** Es un parámetro de prueba límite. Es la menor concentración de analito en una muestra que puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones experimentales establecidas.

**LIMITE DE CUANTIFICACION:** Es un parámetro cuantitativo para determinar niveles bajos de compuestos en muestras tales como impurezas, en sustancias farmacéuticas y productos de degradación en formas farmacéuticas. En la muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones de pruebas establecidas.

**INTERVALO:** Es la región entre los niveles superior e inferior del analito (incluyendo esos niveles) en donde se ha demostrado que el método es apropiado en cuanto a exactitud, precisión y linealidad.

**TOLERANCIA:** Es el grado de reproducibilidad de los resultados obtenidos en el análisis de las mismas muestras bajo una variedad de condiciones de prueba, tales como diferentes laboratorios, diferentes tiempos de análisis, diferentes temperaturas de análisis, diferentes días, etc. Se expresa normalmente como la influencia de variables operacionales y ambientales sobre los resultados analíticos.

**ERROR:** Es aquel que da lugar a medidas incorrectas. Puede ser de dos tipos:

*Error sistemático o determinado:* Puede ser constante o proporcional y se origina por instrumentación, métodos, operación o personales.

*Error aleatorio o indeterminado:* Aquel que permanece aún cuando se ha eliminado el error sistemático, dando lugar a medidas imprecisas.

[11], [12], [13], [14], [15] y [16]

# CAPITULO IV

## METODOLOGIA

### PREFORMULACION

#### **CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO:**

**Descripción:** Realizar una descripción visual del principio activo describiendo color, forma, olor, siendo lo más completo posible.

**Punto de fusión:** Colocar una pequeña muestra del principio activo sobre un cubreobjetos. Ajustar el cubreobjetos en el aparato Fisher-Johns y comenzar a incrementar la temperatura ajustando la perilla de calentamiento a una velocidad lenta (aproximadamente 2 grados por cada dos minutos). Registrar el intervalo de fusión de la muestra y repetir la determinación al menos 3 veces. Confrontar los resultados obtenidos con los reportados en la bibliografía.

**Solubilidad:** Realizar esta prueba, si no se cuenta con información suficiente reportada bibliográficamente. Colocando 100 mg de muestra en tubos de ensaye de 15 mL, adicionar poco a poco y con agitación continua, en porciones de 0.5 mL, los disolventes seleccionados para el estudio (dependiendo de la naturaleza de la muestra).

#### **Características reológicas:**

**Densidad aparente (da):** Pesar la probeta de 50 mL, en una balanza granataría. Registrar el peso (P1). Vaciar materia prima o granulado hasta el nivel de 20 mL, registrar el volumen exacto (V). Pesar la probeta con la materia prima. Registrar el peso (P2). Calcular la densidad aparente (da).

$$da = \frac{P_2 - P_1}{V}$$

Reportar el promedio de cinco determinaciones empleando cinco muestras diferentes de polvo.

**Densidad compactada (dc):** Tapar la probeta del punto anterior. Sostener la probeta con el polvo 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 éste permanezca constante. Registrar los datos. Calcular la densidad compactada (dc).

$$d_a = \frac{P_2 - P_1}{V_{\text{constante}}}$$

Indice de Carr (% de compresibilidad (% C)): Tomar los valores de  $d_a$  y  $d_c$  (o de  $V_o$  y  $V_i$ ) y calcular el porcentaje de compresibilidad (% C).

$$\%C = \frac{d_c - d_a}{d_c} * 100 \quad \text{ó} \quad \%C = \frac{V_o - V_i}{V_o} * 100$$

Indice de Hausner: Tomar los valores de  $V_o$  y  $V_i$  y calcular:

$$IH = \frac{V_o}{V_i}$$

Velocidad de flujo (Vf). Colocar el tubo de vidrio en soporte universal con la pinza para bureta. Aproximadamente a 7 cm de altura de la base. Colocar como base una caja de Petri invertida, centrada abajo del tubo. Colocar un trozo de tela de fibra tapando la salida del embudo.

Transferir 20 g de polvo o granulado dentro del embudo. Retirar la tela y simultáneamente, con un cronómetro, tomar el tiempo de flujo del polvo, en segundos. (t).

Detener el cronómetro cuando todo el polvo haya pasado a través del tubo. Determinar la velocidad de flujo (Vf):

$$Vf = \frac{g}{t}$$

Realizar la prueba al menos 5 veces.

Angulo de reposo ( $\theta$ ): Medir la altura del montículo del polvo (en cm) del punto anterior (h). Medir el radio (r) en cm de la circunferencia ocupada por el polvo. (Regularmente emplea toda la caja de Petri). Calcular el ángulo de reposo.

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

Realizar la prueba al menos 5 veces.

**Higroscopicidad:** Pesar una caja de Petri en la Balanza analítica. Colocar una muestra del material en forma de una capa fina para asegurar una máxima exposición atmosférica. La muestra debe secarse previamente a 40°C durante 2 horas. Pesar nuevamente la caja de Petri y determinar la cantidad de muestra por diferencia de peso (g). Exponer la caja Petri con la muestra a un medio ambiente de humedad relativa conocida. Monitorear la ganancia de humedad a los 0, 2, 4, 6, 8 y 24 horas mediante diferencia de peso o por análisis Karl Fisher. Realizar una gráfica con cantidad de agua ganada vs g de muestra, ó % ganado de agua vs tiempo. Usar una caja de Petri vacía bajo las mismas condiciones, como referencia.

**Distribución del tamaño de partícula:** Pesar los tamices y el plato. Registrar los pesos iniciales (Pi). Armar el equipo Ro-Tap en el orden siguiente: Plato, mallas 200, 150, 100, 80, 60, 40, 20. Pesar 20 g (m) de la muestra de interés y colocarla sobre la malla 20. Colocar la tapa sobre la pila de mallas, asegurarla con los tornillos correspondientes y accionar el interruptor para sacudir durante 15 minutos. Separar y pesar individualmente los tamices (Pf) para determinar la cantidad de polvo retenido sobre los tamices por diferencia de peso.

$$\% \text{ Retenido} \approx \frac{Pf - Pi}{m} * 100$$

NOTA: No tocar los tamices con la mano, espátula o cepillo alguno. Limpiar sacudiéndolos verticalmente sin golpearlos. Lavarlos con agua. No calentarlos para secar.

#### **DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO:**

Para la realización de esta serie de pruebas será necesario contar con información bibliográfica sobre diversas fases móviles para C.C.F., que sean capaces de resolver diferentes manchas que puedan presentares (como productos de degradación o impurezas) junto con el principio activo a analizar. En caso de no haber obtenido en la investigación bibliográfica un sistema adecuado, proceder a desarrollarlo tomando en cuenta la estructura química de la molécula del principio activo en estudio y sus propiedades de solubilidad, miscibilidad entre los componentes de las fases propuestas, proporciones, etc.

Una vez obtenida la fase móvil adecuada, proceder de la siguiente manera:

Estabilidad en estado sólido: Colocar en frascos transparentes (Identificados adecuadamente con el nombre del producto, fecha de inicio, condición y responsable del producto) aproximadamente 50 mg de muestra y someterlos a las siguientes condiciones:

*LUZ SOLAR y TEMPERATURA (65°C)*

Degradación del principio activo: Colocar en frascos transparentes aproximadamente 50 mg de muestra, adicionar a cada frasco 0.5 mL de las soluciones descritas a continuación:

*Hidróxido de sodio 2N, Acido clorhídrico 2N, Peróxido de hidrógeno 35% y Agua desmineralizada*

Colocar cada uno de los frascos en la estufa destinada para tal estudio que se encuentra a 65°C, debidamente etiquetados e identificados, a excepción del frasco con Peróxido de hidrógeno que deberá colocarse sólo a 30°C.

Tomar una muestra de cada uno de los frascos tanto del estudio en estado sólido como en solución y proceder a analizar por C.C.F. Realizar el análisis regularmente cada 3er. Día, comparando contra una referencia del principio activo preparado al momento del análisis.

**COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES:**

Colocar en frascos transparentes (debidamente identificados) aproximadamente 50 mg del activo en estudio y el excipiente seleccionado en la proporción correspondiente.

De acuerdo a los resultados de estabilidad del principio activo, puede ser necesario evaluar la compatibilidad bajo condiciones de humedad. Colocar la mezcla activo - excipiente seca y húmeda adicionando gotas de agua desmineralizada. Colocar la mezcla en la estufa de 65°C.

Realizar el análisis por C.C.F., utilizando las mismas condiciones de elución y revelado que el análisis de estabilidad del principio activo. Hacer un muestreo cada dos días, comparando contra una referencia del principio activo preparado al momento del análisis.

Observar y reportar cualquier cambio físico aparecido en las muestras que pudiera ser significativo durante el estudio.

### DESARROLLO DE FORMULACION

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.

Una vez realizados los estudios de preformulación, se proponen diferentes formulaciones por un lado y por otro el objetivo general del presente trabajo es desarrollar una formulación para elaborar un comprimido o tableta que contenga un antiinflamatorio no esteroideos cuya dosificación sea de 10 mg, por lo tanto la formulación queda de la siguiente manera.

Tabla N° 8: Formulación de Partida

COMPONENTE	PORCENTAJE	CANTIDAD	
	%	mg	
Principio Activo	8.3	10	
DILUENTE 1	VARIABLE	} 109.4	
DILUENTE 2	VARIABLE		
LUBRICANTE	0.5	0.6	
Total	10.6	120	

Diluyente 1: Almidón de maíz.

Diluyente 2: Celulosa microcristalina.

Lubricante: Estearato de magnesio.

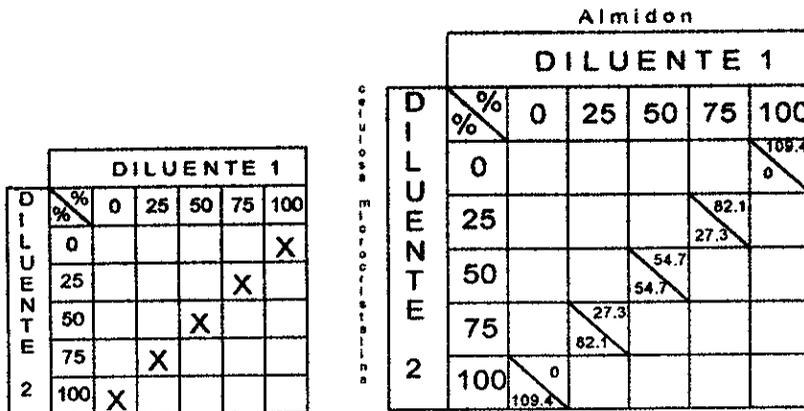


Figura N° 5: Estudio con mezcla de diluentes.

Formulaciones:

Tabla N° 9: Formulación I (100% almidón y 0% de celulosa microcristalina)

Componente	Peso/tableta (mg)	Porcentaje (%)	Peso/lote (g)
Principio Activo	10	8.3	4.2
Almidón de maíz	109.4	91.2	45.5
Celulosa microcristalina	-	0	0
Estearato de magnesio	0.6	0.5	0.25
<b>Total</b>			<b>50</b>

Tabla N° 10: Formulación II (75% almidón y 25% de celulosa microcristalina)

Componente	Peso/tableta (mg)	Porcentaje (%)	Peso/lote (g)
Principio Activo	10	8.3	4.2
Almidón de maíz	82.1	68.4	34.2
Celulosa microcristalina	27.3	22.8	11.4
Estearato de magnesio	0.6	0.5	0.25
<b>Total</b>			<b>50</b>

Tabla N° 11: Formulación III (50% almidón y 50% de celulosa microcristalina)

Componente	Peso/tableta (mg)	Porcentaje (%)	Peso/lote (g)
Principio Activo	10	8.3	4.2
Almidón de maíz	54.7	45.6	22.8
Celulosa microcristalina	54.7	45.6	22.8
Estearato de magnesio	0.6	0.5	0.25
<b>Total</b>			<b>50</b>

Tabla N° 12: Formulación IV (25% almidón y 75% de celulosa microcristalina)

Componente	Peso/tableta (mg)	Porcentaje (%)	Peso/lote (g)
Principio Activo	10	8.3	4.2
Almidón de maíz	27.3	22.8	11.4
Celulosa microcristalina	82.1	68.4	34.2
Estearato de magnesio	0.6	0.5	0.25
		<b>Total</b>	<b>50</b>

Tabla N° 13: Formulación V (0% almidón y 100% de celulosa microcristalina)

Componente	Peso/tableta (mg)	Porcentaje (%)	Peso/lote (g)
Principio Activo	10	8.3	4.2
Almidón de maíz	-	0	0
Celulosa microcristalina	109.4	91.2	45.5
Estearato de magnesio	0.6	0.5	0.25
		<b>Total</b>	<b>50</b>

A cada una de las formulaciones realizar el siguiente procedimiento de manufactura:

**DEPARTAMENTO DE ASISTENCIA TECNICA Y  
DESARROLLO FARMACEUTICO**

PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA DE  
UN LOTE PILOTO

PRODUCTO: <b>ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO</b>	FORMA FARMACEUTICA: TABLETAS	Nº PROYECTO NP-99066	FECHA	Nº LOTE: Formula Nº.....
1.- Sanitizar el área de trabajo con Etanol al 70 %.			REALIZO:	FECHA:
2.- Pesar e identificar el principio activo y los excipientes				
3.- Tamizar por malla Nº. 20, _____ g de principio activo, y la celulosa microcristalina _____ g				
4.- Mezclar durante 2 minutos.				
5.- Realizar pruebas de reología (Densidad aparente, compactada, índice de Carr, Velocidad de flujo y ángulo de reposo.) siguiendo el procedimiento antes mencionado.			Hora de inicio: _____	Hora fin: _____
6.- Tamizar por malla Nº 30: _____ g de Estearato de magnesio y mezclar con Otros excipientes del punto 3 Durante 15 segundos.			Hora de inicio: _____	Hora fin: _____
7 - Realizar pruebas de reología (Densidad aparente, compactada, índice de Carr, Velocidad de flujo y ángulo de reposo.) siguiendo el procedimiento antes Mencionado.				
ELABORADO POR: Q.F.B. ENRIQUE OROZCO V.	REVISADO POR: Q.F.B. IGNACIO ROJAS R/QD	APROBADO POR: Q.F.B. M. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ/G.A.T.		
FECHA:	FECHA:	FECHA:		

En estas formulaciones, la variación fue de un diluyente a otro, pero las pruebas reológicas conllevaron a realizar una variación en cuanto al tipo de celulosa microcristalina utilizando el 100% de ésta pero variando características diferentes como son:

Celulosa microcristalina **TIPO I** (PH 200 USP/NF) tamaño de partícula 56µ y una fluidez de 0.88 kg./min.

Celulosa microcristalina **TIPO II** (Silicificada PH 102 USP/NF) tamaño de partícula 103 $\mu$  y una fluidez de 1.03 kg./min. Mejorando mucho con dióxido coloidal de silicon.

Celulosa microcristalina **TIPO III** (PH 302 USP/NF) tamaño de partícula 85 $\mu$  y una fluidez de 1.22 kg./min.

Tabla N° 14: Formulación Final

Componente	Peso/tableta (mg)	Porcentaje (%)	Peso/lote (g)
Principio Activo	10	8.3	4.2
Celulosa microcristalina	109.4	91.2	45.5
Estearato de magnesio	0.6	0.5	0.25
<b>Total</b>			<b>50</b>

[Ver anexo B] [8]

Se desarrollaron las formulaciones del fármaco y se procede como a continuación se marca:

DEPARTAMENTO DE ASISTENCIA TECNICA Y  
DESARROLLO FARMACEUTICO  
PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA DE  
UN LOTE PILOTO

PRODUCTO:	FORMA FARMACEUTICA:	N° PROYECTO	FECHA	N° LOTE: Formula N°....
<b>ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDE</b>	TABLETAS	NP-99066		
1.- Sanitizar el área de trabajo con Etanol al 70 %.			REALIZO:	FECHA:
3.- Tamizar por malla N° 20, _____ g de principio activo, y la celulosa microcristalina <b>TIPO</b> _____ g				
4.- Mezclar durante 2 minutos en una bolsa de polietileno. Hora de inicio: _____ Hora fin: _____				
5.- Tamizar por malla N° 30 _____ g de Estearato de magnesio y mezclar con los otros componentes del punto 3 durante 15 segundos. Hora de inicio: _____ Hora fin: _____				
6.- Comprimir a 120 mg $\pm$ 7.5 % (9 mg), a una dureza de 4 - 8 KgF Una friabilidad de < 1% y una desintegración de < 15 min. Utilizar punzones de 7 mm, ranurados en una sola cara.				
ELABORADO POR: Q.F.B. ENRIQUE OROZCO V.	REVISADO POR: Q.F.B. IGNACIO ROJAS R/QD	APROBADO POR: Q.F.B. M. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ/G.A.T.		
FECHA:	FECHA:	FECHA:		

A las tabletas se realizaron las pruebas farmacopeicas (U.S.P. 23) como son:

IDENTIFICACIÓN: Por cromatografía en capa fina utilizando estándar de referencia SR-

USP.

DISOLUCIÓN <711>: Medio: agua; 600 mL. Aparato: 2; 50rpm. Tiempo 45 minutos.

UNIFORMIDAD DE DOSIFICACIÓN <905>: Transferir 1 tableta a un matraz volumétrico apropiado que proporcionará una concentración final de aproximadamente 0.1 mg de principio activo por mL. Agregar una cantidad de agua equivalente de 10% del volumen del matraz y sonicar hasta que la tableta se desintegre. Agregar una cantidad de metanol equivalente a 40% del volumen del matraz y sonicar durante aproximadamente 10 minutos para disolver el principio activo. Enfriar a temperatura ambiente, diluir con metanol y mezclar. Filtrar o dejar sedimentar. Transferir 6.0 mL de la solución sobrenadante transparente a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir a volumen con metanol y mezclar. Disolver cuantitativamente una cantidad exactamente pesada de principio activo SR-USP en metanol para obtener una solución estándar con una concentración conocida de aproximadamente 12 µg por mL. Determinar simultáneamente las absorbancias de ambas soluciones a la longitud de onda de máxima absorción. Calcular la cantidad, en mg, de principio activo en la tableta tomada, por la fórmula:

$$\text{Cantidad.mg} = \left( \frac{CV}{120} \right) \left( \frac{A[U]}{A[S]} \right)$$

En la cual C es la concentración, en µg por mL, de principio activo SR-USP en la solución estándar, V es el volumen, en mL, del matraz volumétrico usando en paso inicial de disolución de la tableta y A[U] y A[S] son las absorbancias de la solución de prueba y la solución estándar, respectivamente.

**VALORACION (METODO MODIFICADO):**

**ESTANDAR:**

El estándar se pesa 12.0 mg de estándar SR-USP y disolverlo en un matraz volumétrico de 100 mL con agua desmineralizada, sonicar por 10 min., Aforar con agua y tomar una alícuota de 5.0 mL. y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL. Leer a 322 nm.

**MUESTRA:**

- 1) Pesar 10 tabletas y registrar el peso.
- 2) Trasferirlas a un motero y molerlas hasta obtener un polvo homogéneo.

- 3) Pesar el equivalente de polvo (144.0 mg de polvo) para obtener una concentración final de 12 mg/mL.
- 4) Transferir el polvo exactamente pesado a un matraz de 100 mL volumétrico y agregar 50 mL de agua desmineralizada, sonicar por 10 min. y aforar con el agua desmineralizada.
- 5) Filtrar, desechando los primeros mL (aprox. 10 mL), tomar una alícuota de 5.0 mL y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL y aforar con agua desmineralizada.
- 6) Leer al espectro a 322 nm y registrar los datos, calcular los mg obtenidos.
- 7) Realizar el análisis por triplicado.

### FORMULACIÓN

Los resultados obtenidos dieron como satisfactoria la siguiente formulación:

Tabla N° 15: Formulación óptima.

COMPONENTE	PORCENTAJE		CANTIDAD
	%	mg	
Principio Activo	8.3	10	
Celulosa tipo II	91.2	109.4	
Lubricante	0.5	0.6	
Total	100	120	

EL tamaño de lotes de prueba será de 100 g y se realizara el siguiente procedimiento de manufactura en granel.

A las tabletas se realizaron las pruebas farmacopeas (U.S.P. 23) como son:

**IDENTIFICACIÓN:** Por cromatografía en capa fina utilizando estándar de referencia SR-USP.

**DISOLUCIÓN <711>:** Medio: agua; 600 mL. Aparato: 2; 50rpm. Tiempo 45 minutos.

**UNIFORMIDAD DE DOSIFICACIÓN <905>:**

**VALORACION (METODO MODIFICADO):**

FARMEX



## GRUPO INDUSTRIAL FARMEX, S.A. DE C.V.

LABORATORIO PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.

## PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

**PRECAUCIONES DE SEGURIDAD****Para el personal**

Deberán utilizar mascarilla para polvos, ya que el polvo puede causar irritación en las mucosas; cubreboca, cofia, goggles, guantes y zapatos de seguridad.

**Para el producto**

Trabajar protegiendo al producto de la incidencia de luz directa y de la humedad.

**INSTRUCCIONES PARA EL OPERARIO**

Todos los operadores deben usar durante el proceso de fabricación, el uniforme reglamentario como son: zapatos de seguridad, uniforme basado en pantalón, filipina, cubrepelo, cubreboca (mascarilla de seguridad contra polvos) y guantes. No usar joyas ni maquillaje.

Todo el proceso de fabricación debe conducirse de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura. Las instrucciones de operación que señala este procedimiento deben ser seguidas fielmente y cualquier desviación debe ser avisada de inmediato al Supervisor del área. Al término del proceso anexar gráficas, etiquetas de surtido de materias primas, identificaciones de áreas y equipo, vales, etc.

El presente procedimiento debe permanecer en el buzón correspondiente al área de trabajo y debe registrarse conforme avance el proceso.

**SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS (DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO A UTILIZAR)**

- Anotar el No. de código del Equipo y No. de Código de PEO de limpieza y Manejo

ETAPA	EQUIPO	No. DE CÓDIGO DEL EQUIPO	No. DE CÓDIGO DE PEO DE LIMPIEZA Y MANEJO
DE SURTIDO MATERIAS PRIMAS	Báscula (MARCA)		
	Cucharón de acero inoxidable de 1 kg.		
	Cucharón de acero inoxidable de 0.5 kg.		

**LIBERACIÓN DEL ÁREA Y EQUIPO**

Verificar la limpieza del área y equipo, colocar etiquetas de "Área Limpia y Equipo Limpios". Anotar el nombre y No. de lote del producto anteriormente surtido.

Producto Anterior: \_\_\_\_\_ Lote: \_\_\_\_\_

Realizó operador: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Verificar la temperatura y humedad del área y no liberar está si presenta más de 40°C/75% H.R.

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

En el caso del principio activo, cuidar que no se expanda en el ambiente ya que es irritante para las mucosas y evitar su prolongado manipuleo.

Para la celulosa microcristalina silicificada tipo II que es higroscópica y es incompatible con los oxidantes, no deberá manipularse cerca de agentes fuertemente oxidantes, y evitar la expansión del polvo en el ambiente para no inhalarlo ya que es irritante para las mucosas y a altas concentraciones es perjudicial a la salud.

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

En el caso del Estearato de magnesio, evitar su expansión en el ambiente.

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Realizar el surtido de la Orden de Fabricación.

Realizó operador: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Fecha / Hora de inicio \_\_\_\_\_ Fecha / Hora de termino: \_\_\_\_\_

Verificar los pesos, No. de Lote y No. de Análisis de los excipientes contra la Orden de Fabricación.

Verificó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Verificó Producción: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Las materias primas deben estar bien cerradas en sus envases y almacenados en lugares frescos y secos.

**MEZCLADO (DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO A UTILIZAR)**

\* Anotar el No. de código del Equipo y No de Código de PEO de limpieza y Manejo

ETAPA	EQUIPO	No. DE CÓDIGO DEL EQUIPO	No. DE CÓDIGO DE PEO DE LIMPIEZA Y MANEJO
TAMIZADO y MEZCLADO	Mezclador rómico		
	Malla No. 20		
	Malla No. 30		
	Cucharón de acero inoxidable de 1 kg.		

**LIBERACIÓN DEL ÁREA Y EQUIPO**

Realizar la limpieza de las áreas y equipos de tamizado y mezclado, de acuerdo a los procedimientos correspondientes. Anotar el nombre y No. de lote del producto anteriormente fabricado e identificar las áreas con las etiquetas correspondientes.

**ÁREA DE TAMIZADO**

Prod. Anterior: \_\_\_\_\_ Lote: \_\_\_\_\_

Realizo operario: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

**ÁREA DE MEZCLADO**

Prod. Anterior: \_\_\_\_\_ Lote: \_\_\_\_\_

Realizo operario: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Verificar la temperatura y humedad del área y no liberar está si presenta más de 40°C/75 % H.R.

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Realizar la liberación de las áreas verificando que no existan materiales ajenos a la Orden de Producción, según PEO.

**ÁREA TAMIZADO:**

Realizó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

**ÁREA MEZCLADO**

Realizó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Verificar contra la orden de fabricación que todos los componentes con sus correspondientes lotes, No. de análisis y cantidades son correctos.

Verificó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

**OPERACIÓN DE MEZCLADO:**

Adicionar al mezclador rómbico, previamente tamizadas por malla No. 20, las siguientes materias primas:

\_\_\_\_\_ kg. de principio activo (100% de la cantidad surtida).

\_\_\_\_\_ kg. de Celulosa microcristalina tipo II - 100% de la cantidad surtida-).

Hora inicio TAMIZADO: \_\_\_\_\_ Hora terminado TAMIZADO: \_\_\_\_\_

Realizó operario: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Hora inicio MEZCLADO: \_\_\_\_\_ Hora terminado MEZCLADO: \_\_\_\_\_

Realizó operario: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Tamizar el siguiente excipiente por malla 30 y adicionar al mezclador rómbico en el punto anterior, \_\_\_\_\_ kg. de Estearato de magnesio (20% de la cantidad surtida)

Hora inicio TAMIZADO: \_\_\_\_\_ Hora terminado TAMIZADO: \_\_\_\_\_

Realizó operario: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Mezclar el punto anterior por \_\_\_\_\_ min.

Hora inicio MEZCLADO: \_\_\_\_\_ Hora terminado MEZCLADO: \_\_\_\_\_

Realizó operario: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Tamizar el resto del Estearato de magnesio por malla 30 y adicionar al mezclador rómbico:

\_\_\_\_\_ kg. de Estearato de Magnesio (80% de la cantidad surtida).

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Hora inicio TAMIZADO: \_\_\_\_\_ Hora terminado TAMIZADO: \_\_\_\_\_

Realizó operario: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Mezclar por \_\_\_\_\_ min.

Hora inicio MEZCLADO: \_\_\_\_\_ Hora terminado MEZCLADO: \_\_\_\_\_

Realizó operario: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Descargar la mezcla de polvos lubricada y recibir en cuñetes de plástico tarados e identificados, provistos de doble bolsa de polietileno negro, identificar en el exterior de la bolsa interna, una vez llenas las bolsas cerrar con ligas, verificando que estén bien selladas. Registrar los pesos.

CUÑETE	PESO BRUTO	PESO TARA	PESO NETO	U	REALIZO	FECHA/TURNO
1				9		
2, ..etc				9		
TOTAL				9		

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Calcular el rendimiento del proceso de mezclado de la siguiente manera:

$$R1 = \frac{\text{Peso.real.obtenido.del.polvo}}{\text{Peso.teórico.del.polvo}} * 100 = \frac{\text{kg}}{\text{kg}} * 100$$

R1= \_\_\_\_\_ % Merma o exceso = 100 - R Merma o exceso = \_\_\_\_\_ %

Realizo Supervisor Prod.: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Justificación de merma o exceso, si es mayor de 2%. Explique la causa.

Realizó Supervisor: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

El polvo obtenido debe ser blanco, ligeramente crema homogéneo y libre de partículas extrañas.

Verificó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Identificar el área sucio y equipo sucio, con los rótulos correspondientes.

Realizo Operador: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

**TABLETEADO (DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO A UTILIZAR)**

\* Anotar el No. de código del Equipo y No de Código de PEO de limpieza y Manejo

ETAPA	EQUIPO	No. DE CÓDIGO DEL EQUIPO	No. DE CÓDIGO DE PEO DE LIMPIEZA Y MANEJO
TABLETEADO	Tableteadora Stokes B2 ó Stokes BB2		
	Punzones planos de 7 mm ranurados en una cara.		
	Cucharón de acero inoxidable de 1 kg.		

**LIBERACIÓN DEL ÁREA Y EQUIPO**

Realizar la limpieza del área y equipo PEO\_\_\_\_. Anotar el nombre y No. de lote del producto anteriormente fabricado e identificar el área con la etiqueta correspondiente.

Producto anterior: \_\_\_\_\_ Lote: \_\_\_\_\_

Realizó Operario: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Verificar la temperatura y humedad del área y no liberar está si presenta más de 40°C/75% H.R.

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa. \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Realizar la liberación del área verificando que no existan materiales ajenos según PEO \_\_\_\_\_

#### MAQUINA:

Realizó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Verificar que los cuñetes de granulado correspondan al producto para tabletear.

Realizó Operario: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora. \_\_\_\_\_

#### PROCESO DE TABLETEO

Ajustar la máquina para tabletear de acuerdo a las condiciones siguientes y solicitar la autorización de arranque utilizando punzones de 7 mm, planos y en una sola cara con raya.

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

MAQUINA (S): \_\_\_\_\_

#### DESCRIPCIÓN DE LAS TABLETAS

Tabletas blancas a ligeramente crema, ranuradas en una cara, libre de fracturas y partículas extrañas de 7 mm de diámetro.

#### CONDICIONES DE ARRANQUE

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	PRODUCCIÓN	G. DE CALIDAD
PESO PROMEDIO	120.0 mg/tabletas (± 7.5%)		
VAR. DE PESO	111.0 - 129.0 mg/tableta		
DUREZA	4.0 a 8.0 KgF		
DESINTEGRACIÓN	< a 15 minutos		
FRIABILIDAD	< 1%		

Realizo Operario: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Realizo: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

#### CONTROLES EN PROCESO

El operario de producción y el inspector de Garantía de Calidad deberán realizar y registrar en la gráfica correspondiente, las pruebas de CONTROL EN PROCESO señaladas anteriormente al inicio y durante el proceso, conforme a lo que se establece en el procedimiento PEO. Una vez autorizadas las condiciones de ajuste de la máquina, iniciar el proceso continuo de compresión. Cualquier desviación detectada por el Operador o por el Inspector de Garantía de Calidad, debe ser notificada de inmediato al Supervisor de área.

Temperatura del área inicial: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa inicial: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Temperatura del área final: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa final: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Fecha / Hora inicio: \_\_\_\_\_ Operario: \_\_\_\_\_

Fecha / Hora termino: \_\_\_\_\_ Operario: \_\_\_\_\_

**NOTA:** En el caso de que el proceso NO continúe su curso normal, indicar MOTIVO del paro de máquina, así como la fecha de reinicio de actividades y lo responsables involucrados. Realizar nuevamente prueba de arranque, e indicarlo en la gráfica de CONTROL EN PROCESO.

FECHA/HORA PARO	MOTIVOS	OPER/SUPERV	FECHA/HORA REINC.	OPER/SUPERV

Recibir las tabletas en contenedores de plástico limpios, previamente tarados e identificados, provistos de doble bolsa de polietileno negra en su interior (identificar la bolsa interna con otra etiqueta).

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Una vez llenas cerrar con una liga. Registrar los pesos obtenidos.

CUÑETE	PESO BRUTO	PESO TARA	PESO NETO	U	REALIZO	FECHA/TURNO
1				g		
2, ..etc				g		
TOTAL				g		

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Calcular el rendimiento del proceso de compresión de la siguiente manera.

$$R2 = \frac{\text{Peso.real.tabletas.obtenidos}}{\text{Peso.del.polvo.obtenido}} * 100 = \frac{\text{kg}}{\text{kg}} * 100$$

R2= \_\_\_\_\_% Merma o exceso2 = 100 - R Merma o exceso2 = \_\_\_\_\_%

Peso prom. del total de núcleos = \_\_\_\_\_ No. De núcleos = \_\_\_\_\_

Realizó Supervisor Producción: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Justificación de merma o exceso, si es mayor de 1.0%. Explique la causa.

Realizó Supervisor Producción: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

El inspector de Garantía de Calidad debe colocar etiqueta de **APTO PARA LA SIGUIENTE ETAPA**, a los cuñetes que cumplan con las especificaciones anteriores y enviar al laboratorio de control la muestra representativa de todo el lote.

Realizó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Al término del proceso, identificar el área y el equipo con los rótulos de sucio.

Temperatura del área: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Humedad Relativa: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora \_\_\_\_\_

Realizó Operario: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_ Fecha / Hora: \_\_\_\_\_

**NOTA:** Todos los vales involucrados en la fabricación de este lote, deberán registrarse en la orden de fabricación y anexar copia a éste.

**VALIDACION**

**Linealidad del Sistema:** Está basada en la relación de la respuesta del sistema contra la concentración del analito. Se lleva acabo de la siguiente forma:

Construir una curva de calibración (respuesta del instrumento vs cantidad adicionada de sustancia de referencia) de una misma solución patrón, empleando, al menos, 5 diluciones para 5 concentraciones que pueden ser: 50, 75, 100, 125 y 150% de la concentración nominal y se realizan por triplicado.

Los criterios de aceptación se determinarán evaluando por el método de mínimos cuadrados los resultados obtenidos (regresión lineal).

El valor de la pendiente "m", de la recta debe ser aproximadamente 1.

El valor de Intercepto en "y" debe ser cercano a 0.

El valor del coeficiente de correlación "r", deberá ser 0.99 o mayor.

El valor del coeficiente de determinación "r<sup>2</sup>", deberá ser de 0.98 o mayor.

Para igualar unidades en los resultados, realizar los cálculos con base en las unidades del eje de las ordenadas, esto es:

$$m_r = \frac{m}{y} * \bar{x} \quad \text{y} \quad b_r = \frac{b}{y}$$

Donde:

$m_r$  = pendiente relativa

$b_r$  = intercepto relativo

Así también el coeficiente de variación deberá ser menor al 1.5%.

Registrar los datos en el formato correspondiente.

Las concentraciones recomendadas son las antes mencionadas, pero en este caso se tubo que realizar un ajuste en cuanto a éstas ya que nuestra concentración al 100 % es de 12 µg/mL y por lo tanto:

$$\frac{12\text{mgP.A.}}{100\text{ml}} \rightarrow \frac{5\text{ml}}{25\text{ml}} \quad \left[ 12 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \right]$$

Se pesan 15.0 mg de principio activo, se llevan a un matraz volumétrico de 200 mL y se disuelve con agua, en este momento tenemos la solución madre o stock, y tenemos una concentración de 0.0.75 mg/mL

De esta solución se considera que para tener una concentración de 12  $\mu\text{g/mL}$  como el 100 % se debe proceder de la siguiente forma:

1 mL $\rightarrow$ 25 mL	[3 $\mu\text{g/mL}$ ]	25.0 %
2 mL $\rightarrow$ 25 mL	[6 $\mu\text{g/mL}$ ]	50.0 %
3 mL $\rightarrow$ 25 mL	[9 $\mu\text{g/mL}$ ]	75.0 %
4 mL $\rightarrow$ 25 mL	[12 $\mu\text{g/mL}$ ]	100.0 %
5 mL $\rightarrow$ 25 mL	[15 $\mu\text{g/mL}$ ]	125.0 %
6 mL $\rightarrow$ 25 mL	[18 $\mu\text{g/mL}$ ]	150.0 %

**Precisión del Sistema:** Este parámetro considera solo la contribución al error atribuible al sistema de operación o medición. Se puede determinar tomando en consideración el análisis al 100% realizando en linealidad del sistema, utilizando seis repeticiones de este nivel.

Se expresa como la Desviación Estándar Relativa (DER), coeficiente de Variación (C.V), el cual deberá ser menor de 1.5%.

**Intervalo:** Es la región entre los niveles superior e inferior del analito (incluyendo esos niveles) en donde se ha demostrado que el método es apropiado en cuanto a exactitud, precisión y linealidad.

Se valida verificando que el método analítico proporcione precisión, exactitud y linealidad aceptables cuando se aplica a muestras conteniendo analito tanto en los extremos como dentro del intervalo.

Determinarlo con base en los criterios de aceptación en los ensayos de linealidad.

**Especificidad del Método:** Se demuestra estableciendo experimentalmente que el excipiente y sustancias relacionadas al principio activo no interfiere con la medición. Se realiza de acuerdo a su aplicación; en el caso de análisis de producto terminado, solamente se efectúan determinaciones para las probables interferencias debidas al blanco y al excipiente (\*). Si el método es indicativo de estabilidad, se determina la especificidad comparando los resultados de los análisis de muestras conteniendo impurezas, productos de degradación o ingredientes placebo, con aquellos obtenidos del análisis de muestras que no los contienen.

(\*) Nota: Se puede trabajar con las muestras de linealidad del método, (nivel 0%). Anotar los resultados en el formato correspondiente.

**Linealidad del Método:** Se caracteriza por el estudio de recobros de placebos cargados con el principio activo a diferentes niveles de concentración, por arriba y por abajo del 100%, incluyendo éste.

Preparar un placebo íntegro y adicionar, de manera independiente, concentraciones de principio activo que pueden ser las siguientes: 0, 60, 80, 90, 100, 110 y 120%

Analizar por sextuplicado y en días diferentes, al azar, incluyendo en cada día la preparación de reactivos y soluciones de referencia. Cada muestra se analiza siguiendo el método propuesto.

Comprobar que la gráfica obtenida de cantidad recuperada tenga un comportamiento de:

$$y = mx + b$$

Donde el valor de la pendiente "m", no deberá ser estadísticamente diferente de 1.

El valor de intercepto "b", no deberá ser estadísticamente diferente de 0.

El coeficiente de Determinación " $r^2$ ", deberá ser  $\geq 0.98$ .

Registrar los resultados en el formato correspondiente.

**Exactitud y repetibilidad al 100%:** Se examina por comparación de la cantidad recuperada con respecto a la adicionada al placebo. Esto demuestra que el método analítico

es confiable cuando se efectúa en varias ocasiones por un mismo analista en las mismas condiciones de operación. Se determina empleando todos los resultados de todos los niveles expresados en % de la linealidad del método.

Determinar el promedio de recobro y el C.V., los cuales varían dependiendo del método empleado para el análisis.

Cromatográfico	C.V. $\leq$ 2.0%
Químico y Espectrofotométrico	C.V. $\leq$ 3.0%
Microbiológico	C.V. $\leq$ 5.0%

Cuando se evalúa la exactitud en todo el intervalo lineal, determinar los porcentajes recuperados a cada nivel de concentración y calcular el C.V.T., el cual deberá ser menor del 2.0%.

Por otro lado se puede evaluar la exactitud calculando los límites inferior y superior en un intervalo dado teóricamente y calculando la t de Student:

$$t_{\text{cal}} = \frac{\bar{X} - 100}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}}$$

Donde  $\bar{x}$  es el promedio,  $\sigma$  es la desviación estándar

$$\text{Lim.Inf} = \bar{X} - \left( t_{\text{cal}} * \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \right)$$

$$\text{Lim.Sup} = \bar{X} + \left( t_{\text{cal}} * \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \right)$$

**Reproducibilidad del Método:** El diseño más práctico y rápido es el siguiente:

Analizar muestras de la formulación (producto terminado) con dos analistas en dos días diferentes. Realizar un análisis de varianza.

El método se considera reproducible y, por lo tanto, válida si:

⇒ No existe modificación estadísticamente significativa entre el % recuperado cuando el análisis se realiza por personas diferentes.

⇒ No existe modificación estadísticamente significativa entre el % recuperado cuando el análisis se realiza en días diferentes.

Interpretación:

Sí  $F_a < F(gla, gld, 0.05)$ : El método analítico es reproducible por los analistas.

Sí  $F_a < F(gld, gle, 0.05)$ : El método analítico es reproducible por distintos días por un mismo analista.

La desviación estándar relativa (coeficiente de variación) de la precisión debe ser < 2%

Realizar los resultados en el formato correspondiente.

# CAPITULO V

RESULTADOSPREFORMULACIÓN

Tabla N° 16: CARACTERIZACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

DETERMINACION	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	
DESCRIPCIÓN	Polvo cristalino blanco	Polvo cristalino de color blanco, inodoro.	
PUNTO DE FUSIÓN	162° con descomposición	161° - 162 °	
SOLUBILIDAD	Fácilmente soluble en agua y metanol, ligeramente soluble en alcohol y tetrahidrofurano, parcialmente insoluble en acetona, acetato de etilo	Muy soluble en agua y metanol, soluble en etanol, insoluble en cloroformo y éter	
pH	5.7 - 6.7	6.01	
ABSORCIÓN U.V.	Presenta máximos en la región U.V. según el estándar, tratados de la misma forma a una concentración conocida	Máximo en 319 nm y 322 nm Ver anexo C	
PRUEBA DE Trometamina	Ser iguales en la C.C.F. a una concentración de 5 mg/mL. tratados por igual el estándar y la muestra	Rf std	Rf mtra
		0.51	0.51
PERDIDA POR SECADO	No pierde más de 0.5 % de su peso	0.1 %	
RESIDUOS DE IGNICIÓN	No más de 0.1 %	0.10 %	
METALES PESADO METODO II	No más de 0.0002 %	Pasa la prueba Menos de 0.00002%	
IMPUREZAS ORGANICAS VOLATILES	Cumple con los requisitos Benceno 100 ppm Cloroformo 50 ppm 1,4 Dioxano 100 ppm Cloruro de metileno 500 ppm Tricloroetileno 100 ppm	Pasa la prueba Menos de lo que marca la especificación	
VALORACIÓN	90.0% -110.0%	100.1 %	

Referencia USP 23 - NF 18 (suplemento 8) 2K00990, KETOROLAC TROMETHAMINE TABLETS

Tabla N° 17: Características reológicas:

Prueba	Resultados promedio
Densidad aparente	0.245 g/mL
Densidad compactada	0.337 g/mL
Indice de Carr	27.5 %
Velocidad de Flujo	-
Angulo de reposo	-

Tabla N° 18: Higroscopicidad:

Muestra (g)	% H <sub>2</sub> O
0.017	0
0.02	0
0.028	0

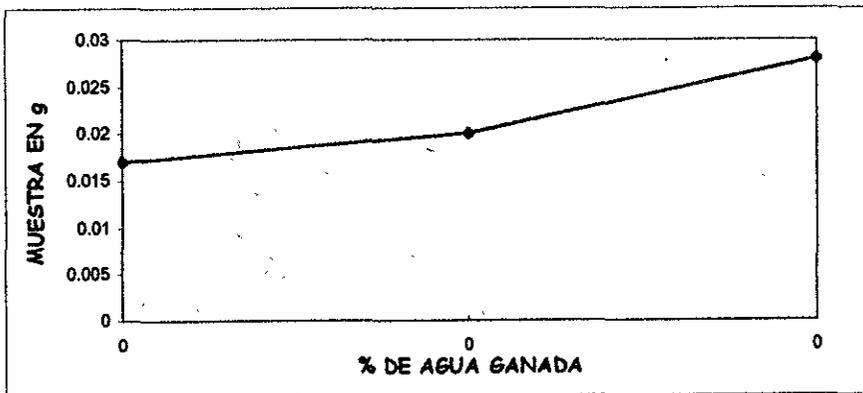


Figura N° 6: Gráfica de Higroscopicidad.

Tabla N° 19: Distribución del tamaño de partícula:

(Peso de la materia prima: 20.0 g)

N° de tamiz	Peso del tamiz vacío P <sub>1</sub> (B) en g	Peso del tamiz después de sacudir P <sub>2</sub> (A) en g	% Retenido
200	370.0	372.9	14.5
150	389.0	398.4	47.0
100	394.5	395.5	5.0
80	-	-	-
60	425.2	429.1	19.5
40	364.5	365.6	5.5
20	359.0	359.1	0.5

Figura N° 7: Gráfica de tamaño de partícula:

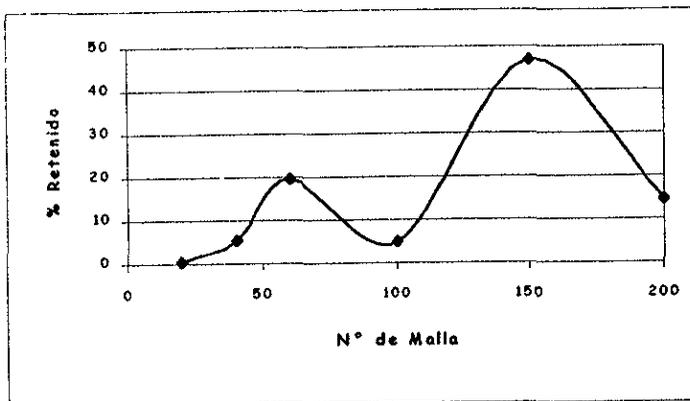


Tabla N° 20: ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

CONDICION		SEMANAS									
		1		2		3		4		5	
Luz	Obs.	Sólido blanco sin cambio aparente		Sólido color crema con un cambio aparente							
	Rf	Mtra	Std.	Mtra	Std.	Mtra	Std.	Mtra	Std.	Mtra	Std.
Solar		0.66	0.66	0.63	0.63	0.8	0.8	0.56	0.56	0.67	0.67
65°C	Obs.	Sólido blanco sin cambio aparente		Sólido blanco sin cambio aparente							
	Rf	Mtra	Std.	Mtra	Std.	Mtra	Std.	Mtra	Std.	Mtra	Std.
		0.66	0.66	0.63	0.63	0.8	0.8	0.56	0.56	0.67	0.67

Tabla N° 21: DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

CONDICION		SEMANAS									
		1		2		3		4		5	
NaOH 2N	Obs.	Liquido café oscuro con pp		Liquido café oscuro con pp		Liquido café oscuro c/pp		Liquido café oscuro c/pp		Liquido café oscuro c/ pp	
	Rf	Mtra	Std								
		0.66	0.66	0.58	0.68	-	0.78	-	0.45	-	0.68
HCl 2N	Obs.	Liquido color arena con pp									
	Rf	Mtra	Std								
		0.66	0.66	0.50	0.68	-	0.78	-	0.45	-	0.68
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 35%	Obs.	Liq. amarillo claro con pp									
	Rf	Mtra	Std								
		0.56	0.56	-	0.68	-	0.78	-	0.45	-	0.68
H <sub>2</sub> O Desmineralizada	Obs.	Liq. amarillo claro trasparente									
	Rf	Mtra	Std								
		0.56	0.56	0.68	0.68	0.78	0.78	0.45	0.45	0.68	0.68

Tabla N° 22: COMPATIBILIDAD DE EXCIPIENTES Y EL PRINCIPIO ACTIVO ESTADO

SOLIDO

EXCIPIENTE		SEMANAS									
		1		2		3		4		5	
Almidón Maíz	Obs.	Sólido blanco sin cambio aparente		Sólido algo amarillento		Sólido color hueso		Sólido color hueso		Sólido color hueso	
	Rf	Mtra	Std								
		0.50	0.50	0.64	0.64	0.70	0.70	0.45	0.45	0.67	0.67
Ca <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Obs.	Sólido amarillo algo pastoso		Sólido amarillo semi - pastoso		Sólido amarillo semi - pastoso		Sólido amarillo semi - pastoso		Sólido amarillo semi - pastoso	
	Rf	Mtra	Std								
		0.50	0.50	0.64	0.64	0.70	0.70	0.45	0.45	0.67	0.67
Estearato de Magnesio	Obs.	Sólido blanco sin cambio aparente									
	Rf	Mtra	Std								
		0.50	0.50	0.64	0.64	0.70	0.70	0.45	0.45	0.67	0.67
Celulosa Microcristalina	Obs.	Sólido blanco sin cambio aparente									
	Rf	Mtra	Std								
		0.50	0.50	0.64	0.64	0.70	0.70	0.45	0.45	0.67	0.67
Hidroxiipropil- Metilcelulosa	Obs.	Sólido blanco sin cambios									
	Rf	Mtra	Std								
		0.50	0.50	0.64	0.64	0.70	0.70	0.45	0.45	0.67	0.67

Tabla N° 23: COMPATIBILIDAD DE EXCIPIENTES Y EL PRINCIPIO ACTIVO ESTADO LIQUIDO

EXCIPIENTE		SEMANAS									
		1		2		3		4		5	
<b>Almidón Maíz</b>	<b>Obs.</b>	Sólido amarillo claro pastoso		Sólido amarillo ámbar pastoso		Sólido amarillo ámbar pastoso		Sólido amarillo ámbar pastoso		Sólido amarillo ámbar pastoso	
	<b>Rf</b>	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std
		0.56	0.56	0.63	0.78	0.67	0.67	0.45	0.45	0.68	0.68
<b>Ca<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	<b>Obs.</b>	Sólido blanco pastoso		Sólido amarillento pastoso		Sólido amarillento pastoso		Sólido amarillento pastoso		Sólido amarillento pastoso	
	<b>Rf</b>	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std
		0.56	0.56	0.63	0.78	0.67	0.67	0.45	0.45	0.68	0.68
<b>Estearato de Magnesio</b>	<b>Obs.</b>	Sólido de color amarillento claro		Sólido de color café ámbar							
	<b>Rf</b>	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std
		0.56	0.56	0.63	0.78	0.67	0.67	0.45	0.45	0.68	0.68
<b>Celulosa Microcristalina</b>	<b>Obs.</b>	Sólido de color café claro pastoso		Sólido color café oscuro pastoso							
	<b>Rf</b>	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std
		0.56	0.56	0.63	0.78	0.67	0.67	0.45	0.45	0.68	0.68
<b>Hidroxipropil- Metilcelulosa</b>	<b>Obs.</b>	Sólido café ámbar pastoso		Sólido café ámbar pastoso		Sólido café ámbar pastoso		Sólido café ámbar pastoso		Sólido café ámbar pastoso	
	<b>Rf</b>	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std	Mtra	Std
		0.56	0.56	0.63	0.78	0.67	0.67	0.45	0.45	0.68	0.68

**DESARROLLO DE FORMULACION**

Características reológicas:

Tabla N° 24: Resultados de la Formulación I

Prueba	Resultados promedio sin lubricar	Resultados promedio lubricado
Densidad aparente	0.0505 g/mL	0.509 g/mL
Densidad compactada	0.738 g/mL	0.764 g/mL
Indice de Carr	31.6 %	33.3 %
Velocidad de Flujo	20.1 g/s	18.0 g/s
Angulo de reposo	12.0 °	18.0 °

Tabla N° 25: Resultados de la Formulación II

Prueba	Resultados promedio sin lubricar	Resultados promedio lubricado
Densidad aparente	0.368 g/mL	0.395 g/mL
Densidad compactada	0.506 g/mL	0.494 g/mL
Indice de Carr	27.3 %	20.0 %
Velocidad de Flujo	24.0 g/s	35.5 g/s
Angulo de reposo	27.3 °	9.9 °

Tabla N° 26: Resultados de la Formulación III

Prueba	Resultados promedio sin lubricar	Resultados promedio lubricado
Densidad aparente	0.465 g/mL	0.788 g/mL
Densidad compactada	0.664 g/mL	0.688 g/mL
Indice de Carr	30.0 %	29.0 %
Velocidad de Flujo	46.7 g/s	37.3 g/s
Angulo de reposo	10.2 °	7.9 °

Tabla N° 27: Resultados de la Formulación IV

Prueba	Resultados promedio sin lubricar	Resultados promedio lubricado
Densidad aparente	0.462 g/mL	0.484 g/mL
Densidad compactada	0.693 g/mL	0.708 g/mL
Indice de Carr	33.0 %	32.0 %
Velocidad de Flujo	41.1 g/s	41.1 g/s
Angulo de reposo	7.0 °	7.0 °

Tabla N° 28: Resultados de la Formulación V

Prueba	Resultados promedio sin lubricar	Resultados promedio lubricado
Densidad aparente	0.349 g/mL	0.376 g/mL
Densidad compactada	0.421 g/mL	0.465 g/mL
Indice de Carr	17.0 %	19.0 %
Velocidad de Flujo	34.0 g/s	33.3 g/s
Angulo de reposo	19.0 °	14.0 °

Las siguientes formulaciones sirvieron para determinar propiedades de las tabletas utilizando diferentes celulosas microcristalinas.

Tabla N° 29: Resultados empleando Celulosa microcristalina *TIPO I* (PH 200 USP/NF)

Características Reológicas antes de lubricar			Características Reológicas después de lubricar			Características de las tabletas		
Prueba	Resultados promedio		Prueba	Resultados promedio		Especificación	Resultados	
Densidad aparente	0.365 g/mL		Densidad aparente	0.395 g/mL		Peso 120.0 mg ± 7.5% (111.0-129.0)	X	C.V.
							124.0	3.1%
Densidad compactada	0.405 g/mL		Densidad compactada	0.476 g/mL		Dureza 4.0 -8.0 kgf	X	C.V.
							66.4	18.9%
Indice de Carr	9.9 %		Indice de Carr	17.1 %		Diámetro 7.0 mm	7 mm	
Velocidad de Flujo	21.8 g/s		Velocidad de Flujo	34.0 %		Friabilidad < 1%	0.2 %	
Angulo de reposo	19.4 °		Angulo de reposo	15.3 °		Tiempo de desintegración < 15 min.	2 min. 8 seg.	
<b>DISOLUCIÓN</b>			<b>UNIFORMIDAD DE DOSIFICACIÓN</b>			<b>VALORACIÓN</b>		
ESPECIFICACION	RESULTADOS		ESPECIFICACION	RESULTADOS		ESPECIFICACION	RESULTADOS	
Q = 75 %	X	C.V.	85.0 % - 115.0%	X	C.V.	90.0 - 110.0 %	X	C.V.
	90.1 %	1.8%		93.2 %	3.4%	9.0 - 11.0 mg	90.0 %	1.3%

Tabla N° 30: Resultados empleando Celulosa microcristalina *TIPO II* (Silicificada PH

102 USP/NF)

Características Reológicas antes de lubricar			Características Reológicas después de lubricar			Características de las tabletas		
Prueba	Resultados promedio		Prueba	Resultados promedio		Especificación	Resultados	
Densidad aparente	0.360 g/mL		Densidad aparente	0.351 g/mL		Variación de peso 120.0 mg ± 7.5% (111.0-129.0)	X	C.V.
							118.8	2.9 %
Densidad compactada	0.462 g/mL		Densidad compactada	0.450 g/mL		Dureza 4.0 -8.0 kgf	X	C.V.
							60.8	25.5%
Indice de Carr	22.2 %		Indice de Carr	22.0 %		Diámetro 7.0 mm	7 mm	
Velocidad de Flujo	23.1 g/s		Velocidad de Flujo	22.4 g/mL		Friabilidad < 1%	0.46 %	
Angulo de reposo	16.0 °		Angulo de reposo	11.3 °		Tiempo de desintegración < 15 min.	2 min. 59 seg.	
DISOLUCIÓN			UNIFORMIDAD DE DOSIFICACIÓN			VALORACIÓN		
ESPECIFICACION	RESULTADOS		ESPECIFICACION	RESULTADOS		ESPECIFICACION	RESULTADOS	
Q = 75 %	X	C.V.	85.0 % - 115.0%	X	C.V.	90.0 - 110.0 % 9.0 - 11.0 mg	X	C.V.
	96.2 %	0.3 %		102.3 %	2 %		95.2 %	0.4 %

Tabla N° 31: Resultados empleando Celulosa microcristalina *TIPO III* (PH 302 USP/NF)

Características Reológicas antes de lubricar			Características Reológicas después de lubricar			Características de las tabletas		
Prueba	Resultados promedio		Prueba	Resultados promedio		Especificación	Resultados	
Densidad aparente	0.452 g/mL		Densidad aparente	0.495 g/mL		Variación de peso 120.0 mg ± 7.5% (111.0-129.0)	X	C.V.
							116.5	1.2%
Densidad compactada	0.575 g/mL		Densidad compactada	0.660 g/mL		Dureza 4.0 - 8.0 kgf	X	C.V.
							68.8	26.0 %
Indice de Carr	21.5 %		Indice de Carr	25 %		Diámetro 7.0 mm	7 mm	
Velocidad de Flujo	20.7 g/s		Velocidad de Flujo	24.5 %		Friabilidad < 1%	0.3 %	
Angulo de reposo	16.7 °		Angulo de reposo	11.7 °		Tiempo de desintegración < 15 min.	9 min. 45 seg.	
<b>DISOLUCIÓN</b>			<b>UNIFORMIDAD DE DOSIFICACIÓN</b>			<b>VALORACIÓN</b>		
ESPECIFICACION	RESULTADOS		ESPECIFICACION	RESULTADOS		ESPECIFICACION	RESULTADOS	
Q = 75 %	X	C.V.	85.0 % - 115.0%	X	C.V.	90.0 - 110.0 %	X	C.V.
	93.0 %	1.2 %		94.1 %	2.1 %	9.0 - 11.0 mg	90.1 %	0.3 %

**FORMULACION**

Los resultados obtenidos para la formulación que quedó como satisfactoria son los siguiente:

Tabla N° 32: Resultados con la formulación óptima (Tabla N° 15)

Características de las tabletas				
Prueba	Especificación	Resultados		Conclusión
Descripción	Tabletas blancas, ranuradas en una sola cara, libres de fracturas y partículas extrañas	Tabletas blancas, ranuradas en una sola cara, libres de fracturas y partículas extrañas		CUMPLE
Peso (mg)	120.0 mg $\pm$ 7.5% (111.0-129.0)	Promedio	C.V.	CUMPLE
		118.4	1.9 %	
Dureza (kgf)	4.0 -8.0	Promedio	C.V.	CUMPLE
		7.2	17.3 %	
Friabilidad	< 1%	0.0 %		CUMPLE
Tiempo de Desintegración	< 15 min.	6 min. y 24 seg.		CUMPLE
Valoración	90.0 - 110.0 % 9.0 - 11.0 mg	Promedio	C.V.	CUMPLE
		96.7 %	0.45 %	
Disolución	Q = 75 %	Promedio	C.V.	CUMPLE
		108.2 %	2.1 %	
Uniformidad de dosificación	85.0 % - 115.0%	Promedio	C.V.	CUMPLE
		102.1 %	2.68 %	
C.C.F.	R <sub>f</sub>	Std	Mtra	CUMPLE
		0.91	0.91	

VALIDACION:Tabla N° 33: Resultados *LINEALIDAD DEL SISTEMA:*

NIVEL %	ALICUOTA ML	CONC. $\mu\text{g/mL}$	Conc. real $\mu\text{g/mL}$	Muestras N°	Absorbancia nm	Resultados	
						X, $\sigma$ y c.v.=	X, $\sigma$ y C.V.
25	1	4	4.068	1	0.21541	X= $\sigma$ = c.v.=	0.21334 0.0020 0.92
				2	0.21153		
				3	0.21309		
50	2	8	8.136	1	0.42846	X= $\sigma$ = c.v.=	0.42773 0.0010 0.22
				2	0.42809		
				3	0.42665		
100	3	12	12.204	1	0.64055	X= $\sigma$ = c.v.=	0.64246 0.0015 0.24
				2	0.6422		
				3	0.6444		
				4	0.64257		
				5	0.64399		
				6	0.64106		
125	4	16	16.272	1	0.85397	X= $\sigma$ = c.v.=	0.85499 0.0015 0.17
				2	0.85666		
				3	0.85435		
150	9	18	18.306	1	0.96228	X= $\sigma$ = c.v.=	0.95987 0.0026 0.27
				2	0.95717		
				3	0.96017		

Figura N° 8: Gráfica de linealidad del sistema

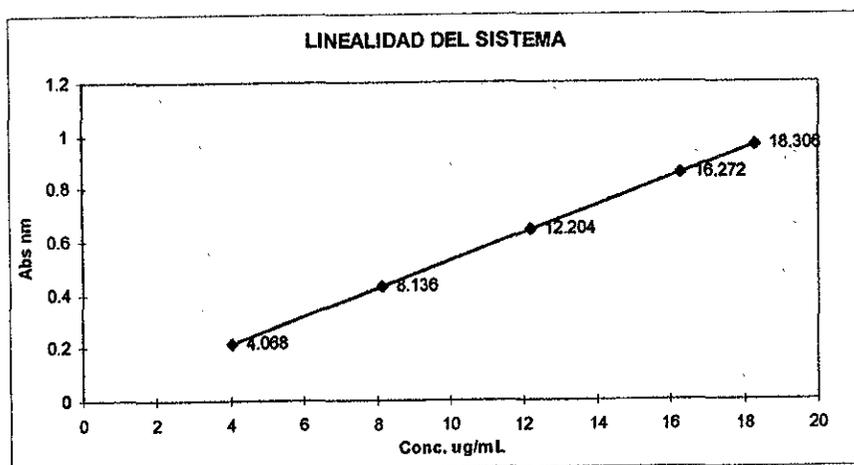


Tabla N° 34: Resultados estadísticos de linealidad del sistema.

$r =$	0.99999
$r^2 =$	0.99998
$m =$	0.0525
$b =$	0.0007
$x =$	11.80
$y =$	0.62
$m_r =$	0.9989
$b_r =$	0.0011

Tabla N° 35: Resultados de *PRECISION DEL SISTEMA*:

NIVEL %	ALICUOTA mL	CONC. $\mu\text{g/mL}$	Conc. real $\mu\text{g/mL}$	Muestras N°	Absorbancia Nm	Resultados	
						X, $\sigma$ y c.v.	
100	3	12	12,204	1	0,64055	X=	0,64246
				2	0,6422		
				3	0,6444	$\sigma =$	0,0015
				4	0,64257		
				5	0,64399	c.v.=	0,24
				6	0,64106		

**INTERVALO:** Es lineal en el intervalo de 4  $\mu\text{g/mL}$  a 18  $\mu\text{g/mL}$

Tabla N° 36: Resultados de *ESPECIFICIDAD DEL METODO*:

FECHA/pa G	NIVEL%	mg de P.A adic. Real	mg P.A. Recuperada	Abs (nm)	% Recuperado	C.V., $\sigma$ , X % recupe.	
25/05/99	0	0	0	1,20E-02		X:	
25/05/99		0	0	5,42E-03		$\sigma$ :	9,74E-03
26/05/99		0	0	8,94E-03			
26/05/99		0	0	9,71E-03			0,003
26/05/99		0	0	1,46E-02			
27/05/99		0	0	7,77E-03			

Tabla N° 37: Resultados de *LINELIADAD DEL METODO:*

Fecha pag/lib	NIVEL %	mg de P.A adic.	Mg de P.A Adic. Real	C.V., $\sigma, X$ mg P.A.	mg P.A. Recu.	C.V., $\sigma, X$ Mg P.A. rec.	Abs (nm)	% Recup.	C.V., $\sigma, X$ % recupe.	
25/05/99-35	0	0	0	X	0	X	1,20E-02		X	
25/05/99-35		0	0	0	0	0	5,42E-03		9,74E-03	
26/05/99-35		0	0	0	0	0	0		0	
26/05/99-35		0	0	0	0	0	0		0,003	
26/05/99-35		0	0	0	c.v.	0	c.v.	1,46E-02		
27/05/99-35		0	0	0	0	0	0	7,77E-03		
25/05/99-35	60	7,2	7,3224	X	7,36	X	0,39189	100,6	X	
25/05/99-35		7,1	7,2207	7,25	7,57	7,49	0,40267	104,8	103,31	
26/05/99-35		7,1	7,2207	0	7,38	0	0,39525	102,2		
27/05/99-35		7,1	7,2207	0,05	7,56	0,10	0,3941	104,7	1,63	
27/05/99-35		7,1	7,2207	c.v.:	7,51	c.v.:	0,39165	104,0	c.v.:	
27/05/99-35		7,2	7,3224	0,7	7,59	1,3	0,39561	103,6	1,6	
25/05/99-35	80	9,8	9,8666	X	10,06	X	0,5352	100,9	X	
26/05/99-35		9,8	9,7632	9,83	10,05	9,99	0,53814	102,9	101,86	
26/05/99-35		9,6	9,7632	0	9,93	0	0,532	101,7	0	
26/05/99-35		9,7	9,8649	0,08	9,99	0,05	0,53519	101,3	0,77	
26/05/99-35		9,6	9,7632	c.v.:	9,97	c.v.:	0,53388	102,1	c.v.:	
26/05/99-35		9,7	9,8649	0,8	9,96	0,5	0,53351	101,0	0,8	
25/05/99-35	90	10,8	10,9836	X	11,08	X	0,58956	100,9	X	
25/05/99-35		10,7	10,8819	10,95	11,12	11,11	0,59187	102,2	101,45	
25/05/99-35		10,7	10,8819	0	10,82	0	0,57589	99,5	0	
26/05/99-35		10,8	10,9836	0,08	11,08	0,18	0,59352	100,9	1,25	
27/05/99-35		10,7	10,8819	c.v.:	11,17	c.v.:	0,58264	102,7	c.v.:	
27/05/99-35		10,9	11,0853	0,8	11,37	1,6	0,5929	102,6	1,2	
26/05/99-35	100	12,2	12,4074	X	12,20	X	0,6533	98,3	X	
26/05/99-35		11,9	12,1023	12,31	12,46	12,49	0,66738	103,0	101,49	
27/05/99-35		12,2	12,4074	0	12,79	0	0,6671	103,1	0	
27/05/99-35		12,1	12,3057	0,11	12,30	0,22	0,64141	99,9	1,99	
27/05/99-35		12,1	12,3057	c.v.:	12,50	c.v.:	0,65178	101,6	c.v.:	
27/05/99-35		12,1	12,3057	0,9	12,69	1,8	0,66164	103,1	2,0	
25/05/99-35	110	13,1	13,3227	X	13,46	X	0,71605	101,0	X	
25/05/99-35		13,2	13,4244	13,44	13,52	13,63	0,71961	100,7	101,38	
26/05/99-35		13,2	13,4244	0	13,46	0	0,71637	100,3	0	
26/05/99-35		13,2	13,4244	0,08	13,40	0,27	0,71774	99,8	1,57	
27/05/99-35		13,3	13,5261	c.v.:	13,85	c.v.:	0,72233	102,4	c.v.:	
27/05/99-35		13,3	13,5261	0,6	14,07	2,0	0,73399	104,0	1,5	
25/05/99-35	120	14,5	14,7465	X	14,62	X	0,77776	99,1	X	
25/05/99-35		14,4	14,6448	14,70	14,63	14,84	0,77835	99,9	100,86	
25/05/99-35		14,3	14,5431	0	14,56	0	0,77451	100,1	0	
26/05/99-35		14,5	14,7465	0,08	14,90	0,29	0,79813	101,1	1,65	
27/05/99-35		14,5	14,7465	c.v.:	15,04	c.v.:	0,78422	102,0	c.v.:	
27/05/99-35		14,5	14,7465	0,6	15,29	1,9	0,79932	103,7	1,6	

Figura N° 9: Gráfica de linealidad del método

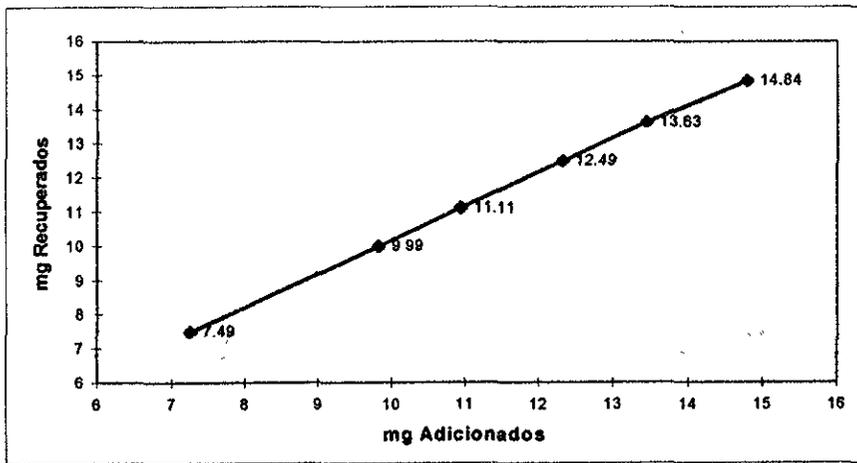


Tabla N° 38: Resultados estadísticos de la linealidad del método.

b=	0.3512
m=	0.9837
r=	0.9999
r <sup>2</sup> =	0.9998

Tabla N° 39: Resultados de *EXACTITUD*:

FECHA /pag	NIVEL %	mg de P.A Adic. REAL	mg P.A. Recuperada	Abs (nm)	% Recuperado	C.V., $\sigma$ , X % recupe.	t cal	Limites de Confianza
25/05/99		0	0	1.20E-02		X:		
25/05/99		0	0	5.42E-03		$\sigma$ : 1.01E-02		
26/05/99	0	0	0	8.94E-03				
26/05/99		0	0	9.71E-03		$\sigma$ : 1.01E-02		
26/05/99		0	0	1.46E-02				
27/05/99		0	0	7.77E-03				
25/05/99		7.3224	7.36	0.39189	100.5	X:		limite inferior
25/05/99		7.2207	7.57	0.40267	104.8	$\sigma$ : 103.32		100.00
26/05/99	60	7.2207	7.38	0.39525	102.2	$\sigma$ : 102.2	4.8759	
27/05/99		7.2207	7.56	0.3941	104.7	$\sigma$ : 1.67		limite superior
27/05/99		7.2207	7.51	0.39165	104.0	c.v.: 104.0		106.64
27/05/99		7.3224	7.59	0.39561	103.7	c.v.: 1.6		
25/05/99		9.9666	10.06	0.5352	100.9	X:		limite inferior
26/05/99		9.7632	10.05	0.53814	102.9	$\sigma$ : 101.65		100.00
26/05/99	80	9.7632	9.93	0.532	101.7	$\sigma$ : 101.7	5.2163	
26/05/99		9.8649	9.99	0.53519	101.3	$\sigma$ : 0.77		limite superior
26/05/99		9.7632	9.97	0.53388	102.1	c.v.: 102.1		103.30
26/05/99		9.8649	9.96	0.53351	101.0	c.v.: 0.8		
25/05/99		10.9836	11.08	0.58955	100.9	X:		limite inferior
25/05/99		10.8819	11.12	0.59187	102.2	$\sigma$ : 101.43		100.00
25/05/99	90	10.8819	10.82	0.57899	99.4	$\sigma$ : 99.4	2.7798	
26/05/99		10.9836	11.08	0.59352	100.9	$\sigma$ : 1.26		limite superior
27/05/99		10.8819	11.17	0.58264	102.6	c.v.: 102.6		102.86
27/05/99		11.0853	11.37	0.5929	102.6	c.v.: 1.2		
26/05/99		12.4074	12.2	0.6533	98.3	X:		limite inferior
26/05/99		13.1023	12.46	0.66738	95.1	$\sigma$ : 100.19		100.00
27/05/99	100	12.4074	12.79	0.6671	103.1	$\sigma$ : 103.1	0.1530	
27/05/99		12.3057	12.3	0.64141	100.0	$\sigma$ : 3.11		limite superior
27/05/99		12.3057	12.5	0.65178	101.6	c.v.: 101.6		100.39
27/05/99		12.3057	12.69	0.66164	103.1	c.v.: 3.1		
25/05/99		13.3227	13.46	0.71605	101.0	X:		limite inferior
25/05/99		13.4244	13.52	0.71961	100.7	$\sigma$ : 101.37		100.00
26/05/99	110	13.4244	13.46	0.71637	100.3	$\sigma$ : 100.3	2.1492	
26/05/99		13.4244	13.4	0.71774	99.8	$\sigma$ : 1.57		limite superior
27/05/99		13.5261	13.85	0.72233	102.4	c.v.: 102.4		102.75
27/05/99		13.5261	14.07	0.73399	104.0	c.v.: 1.5		
25/05/99		14.7465	14.62	0.77776	99.1	X:		limite inferior
25/05/99		14.6448	14.63	0.77835	99.9	$\sigma$ : 100.98		100.00
25/05/99	120	14.5431	14.56	0.77451	100.1	$\sigma$ : 100.1	1.4521	
26/05/99		14.7465	14.9	0.79813	101.0	$\sigma$ : 1.65		limite superior
27/05/99		14.7465	15.04	0.78422	102.0	c.v.: 102.0		101.96
27/05/99		14.7465	15.29	0.79932	103.7	c.v.: 1.6		
						X=		limite inferior
						$\sigma$ = 101.5		97.84
						c.v.= 1.94	4.6237	limite superior
								105.14

Resultados de **REPRODUCTIBILIDAD:**

## Análisis de Varianza

VALOR A LA  
SEGUNDA POTENCIA

Analista \ Día	1	2	12	22
1	96.613	99.061	9334.07	9813.08
	96.51	99.202	9314.18	9841.04
	97.811	97.721	9566.99	9549.39
2	98.124	96.39	9628.32	9291.03
	98.519	98.775	9705.99	9756.50
	98.11	96.328	9625.57	9279.084

Suma para cada analista ( $Y_{i..}$ )=suma de las  $y_{jk}$  de  $Y$

$Y_{i..}$		$Y_{i..}^2$	
Y1	585.69	$Y_1^2$	343029.26
Y2	587.48	$Y_2^2$	345129.23
Total	1173.16	Suma $Y_i^2$	688158.49

La suma de las combinaciones analista - día ( $Y_{ij}$ ) suma de las  $y_{ij}$

$Y_{ij}$		$Y_{ij}^2$	
Y11	290.93	$Y_{11}^2$	84642.59
Y12	294.75	$Y_{12}^2$	86879.33
Y21	295.98	$Y_{21}^2$	87606.53
Y22	291.49	$Y_{22}^2$	84968.17
Total	1173.16	Suma $Y_{ij}^2$	344096.62

Suma total de los datos ( $Y_{...}$ ), Suma de todas las observaciones  $ijk$ .

$Y_{...}=$	1173.16
------------	---------

Cuadrado de la suma total de observaciones

$Y_{...}^2=$	1376313.77
--------------	------------

Suma de cuadrados de cada observación

$SSS Y_{ijk}^2$	114705.257
-----------------	------------

Calcular la suma de cuadrados del analista  $S_{Ca}$  con la siguiente ecuación:

$S_{Ca} = \sum Y_i^2 / dr - Y_{..}^2 / dra$	0.27
---	------

Calcular la suma de cuadrados del día anidado en el analista,  $S_{Cd}$ , por medio de la siguiente ecuación:

$S_{Cd} = \sum \sum Y_{ij}^2 / r - \sum Y_i^2 / rd =$	5.79
---	------

Calcular la suma de cuadrados del error  $S_{Ce}$ , con la siguiente ecuación:

$S_{Ce} = \sum \sum \sum Y_{ijk}^2 - \sum \sum Y_{ij}^2 / r =$	6.38
--	------

Suma de cuadrados totales  $S_{ct}$

$S_{ct} = \sum \sum \sum Y_{ijk}^2 - Y_{...}^2 / adr =$	12.44
---	-------

Comprobación de errores: Deben coincidir la Suma de cuadrados de  $S_{Ca} + S_{Cd} + S_{Ce} = S_{ct}$

$S_{ct} = S_{Ca} + S_{Cd} + S_{Ce}$	12.44
-------------------------------------	-------

Con los datos anteriores construir la tabla de análisis de varianza

Tabla N° 40: **ANADEVA** para la reproducibilidad:

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	F tablas
Analista	1	$S_{Ca}$	$CMa = S_{Ca} / gla$	$Fa = CMa / CMd$	$gla$
Día	2	$S_{Cd}$	$CMd = S_{Cd} / gld$	$Fd = CMd / CMe$	$gld$
Error	8	$S_{Ce}$	$CMe = S_{Ce} / gle$		
Total	11	$S_{ct}$			

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	F tablas
Analista	1	0.27	0.2670	0.0922	18.51
Día	2	5.79	2.8962	3.6295	4.46
Error	8	6.38	0.7979		
Total	11	12.44			

# CAPITULO VI

## ANÁLISIS DE RESULTADOS:

### CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO:

De acuerdo a los resultados podemos concluir que la materia cumple con las especificaciones, al compararlo con el estándar ST-USP y con esto podemos determinar el disolvente adecuado y la capacidad de absorber en la región UV del espectro de absorción entre el rango de 300 a 350 nm para el método de análisis del principio activo.

### PROPIEDADES REOLÓGICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO:

Los resultados indican que el principio activo no cuenta con buenas propiedades reológicas ya que de acuerdo a los criterios establecidos en la bibliografía éstos corresponden a un polvo de características de flujo y compresibilidad muy pobres.

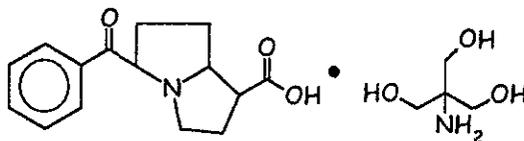
Por otro lado la higroscopicidad del principio activo es nula ya que no presenta acumulación de agua en el tiempo de exposición en la cámara de humedad relativa de 75%/hr.

También al hacer la determinación de tamaño de partícula se observó que este polvo presenta cargas electrostáticas y por lo tanto la distribución es muy fina. Por lo cual es necesario adicionar a la formulación excipientes que mejoren las características reológicas del polvo para mejorar el proceso de compresión directa.

### DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO:

No conocemos ni existen referencias sobre la degradación del principio activo (ni mecanismos, 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 a la estructura molecular el grupo carbonilo puede ser atacado e hidrolizados por  $\text{OH}^-$  o  $\text{OH}^\bullet$ . Los posibles productos serían un ácido carboxílico con el benceno, un alcohol y una amina.



Sin embargo, a la no tener fundamentación de estudios realizados en otros lugares, solo nos limitaremos a obtener e identificar tales posibles productos por C.C.F. el cual es un método específico para este caso.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la etapa de degradación del principio activo, hay una degradación aparentemente física ya que presenta un cambio de coloración de blanco a crema, expuesto a la luz solar pero los  $R_f$  son concordantes de la muestra y el estándar.

Por otro lado se observó que hay degradación en medio alcalino, ácido y con el peróxido de hidrogeno porque a partir de la segunda semanas las manchas presentadas en la CCF son muy variables en cuanto a su conformación, es decir, que no son uniformes, y el  $R_f$  no es concordante con el del estándar. Las manchas desaparecen después de la tercera semana.

### COMPATIBILIDAD FÁRMACO - EXCIPIENTE:

Tomando en cuenta los resultados observamos que no existe incompatibilidad con la celulosa microcristalina, el estearato de magnesio y con el almidón de maíz, en estado sólido es decir, que nuestro principio activo no sufrió ningún cambio físico o químico al estar mezclado con cada uno de los excipientes en estudio, pero sí hubo cambio con el fosfato de calcio, esto se comprobó al realizar CCF y observar la mancha que corresponde a la del

estándar y la de la muestra. Por lo tanto se procedió hacer una combinación de diluentes entre el almidón de maíz y la celulosa microcristalina, para observar las características reológicas de la mezcla obtenida o formulación.

Pero en estado líquido sí existen cambios físicos aparentes, y no químicos, es decir, porque la CCF muestran el mismo Rf de la muestra contra la referencia.

### FORMULACION:

Al observar los resultados de las características reológicas de los polvos de las 5 formulaciones se puede concluir que, la formulación que tienen el 100% de celulosa microcristalina cumple con las especificaciones de fluidez y compresibilidad.

Las otras no ya que podrían presentar problemas de adhesión de los comprimidos en la matriz y los punzones. Este es el motivo por el cual se decidió variar entre diferentes celulosas y se decidió comprimir estas formulaciones para evaluar las tabletas resultantes.

Se observó que la formulación con celulosa microcristalina Tipo II (silicificada PH 102 USP/NF) presenta los mejores resultados en cuanto características de disolución, uniformidad de dosificación y valoración. Con estos resultados podemos determinar que la compresión directa es factible por sus ventajas ya que es un proceso más económico y fácil de reproducir.

Por otro lado la elección del material de empaque adecuado para proteger al producto de la acción de la luz y la humedad, como es el blister color verde o ámbar resistente a la humedad (PVP/PVDC) es vital para su estabilidad.

En conclusión la formulación cumplió con los requisitos farmacopeicos.

### VALIDACION:

El método de análisis para la evaluación del principio activo fue por espectrofotometría UV a una longitud de onda de 322 nm y este método 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 ínter - día, ínter - analista cumplen por que no existe modificación estadísticamente significativa entre el % recuperado cuando el análisis se realiza por dos personas diferentes y en días diferentes

# CAPITULO VIII

CONCLUSIONES:

Se caracterizó el 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.

Las formulaciones con las diferentes características de la celulosa microcristalina propiciaron la optimización de la fabricación de las tabletas para llevar una compresión directa o por vía seca.

Se obtuvo una formulación de tabletas que contienen un antiinflamatorio no esteroide que cumple con las especificaciones establecidas por la farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 23).

Se desarrolló y se validó el método analítico para la cuantificación del principio activo en la forma farmacéutica y este cumplió con los requisitos establecidos.

# CAPITULO VIII

**BIBLIOGRAFIA:**

- [1]- Cedric M. Smith., M.D. y Alan M. Reynard., Ph. D. Farmacología. Ed. Panamericana Argentina. 1993 pp 393 - 418
- [2]- Goodman y Gilman, Las bases Farmacológicas de la terapéutica, Novena Edición, Ed McGaw - Hill Interamericana México D.F. 1996 pp 661 - 684
- [3]- Torres Luis Miguel, Medicina del dolor. 1era. Edición, 1997 Masson, S.A. España, pp 3-5,7-8,53-55.
- [4]- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co. pp 505 - 537, 634 - 635, 2179 -2208
- [5]- Roman F. INNOVACIÓN Y DESARROLLO FARMACÉUTICO. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. 1990. México, D.F. pp 241-302.
- [6]- Lachma, Herbert and Lieberman. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy  
Lea Febiger, Second Ed. 326 (1976)
- [7]- Lieberman and Leon Lachman. Pharmaceutical Dosage Forms Tablets in Three Volumes, Merce! Darker Inc. New York U.S.A. vol. 1, pp 38, 44, 64, 77, 90; 147 - 172 (1980)
- [8]- Handbook of Pharmaceutical Excipients Ainley Wade and Paul J. Weller  
Second Edition, American Pharmaceutical Association
- [9]- Farmacopea de los estados Unidos Mexicanos, 6ª Edición

- [10] - Dr. Wolfgang Grimm. Stability Testing of Drug Products. Scientific Criteries, guidelines and official state Requirements in Europe, Japon and USA., ěd. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft in the Stuttgart 1987 United States Pharmacopeia 23 / National Formulary XVII.
- [11] - Fontani F. Boll. Chim. Farm. 126 (2): 66-74, 1987.
- [12] - Taylor John K., Anal. Chem. 55 (6): 600A-608A, 1993.
- [13] - Inman Eugene L., J. Of Chromatograph. Sci. 25: 252-256, 1987.
- [14] - Enkelson, M., J. Pharm. Tech. March: 74-76, 1986.
- [15] - Monografía Tćcnica No. 2 CIPAM 3a. Ed. 1988.
- [16] - USP XXIII, 4M02150, <1225>, <791>, <467>, <731>, <281>, <231>, <621>, <197>, <711>:

# CAPITULO IX

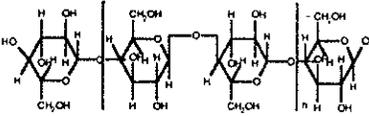
## ANEXO A

Tabla 42: EXCIPIENTES MÁS COMUNES Y SU USO

<u>NOMBRE</u>	<u>SINONIMO</u>	<u>FUNCION</u>	<u>PROPORCION SUGERIDA</u>	<u>FORMA FARMACEUTICA</u>
Celulosa microcristalina pH 101 (50 µm) pH 102 (90 µm) pH 200 (180 µm)	Avicel (original), Helmcel (Helm), Microcel (Blanver), Emcocel LP200, Emcocel HD 90, Prosolv SMCC 90	Diluyente no cristalino, compresible. Se puede usar intra o extragranular	Desde 0 hasta cerca del 100 %	Tabletas, cápsulas
Lactosa USP (malla 100 y 200) DCL-11 (monohidratada)		Diluyente Material cristalino para granular, en compresión directa, para principios activos sensibles a la humedad y para granular	Desde 0 hasta cerca del 100 %	Tabletas, cápsulas
Celulosa / lactosa Cellactose Microceliac		Materiales para compresión directa y para principios activos micronizados	Desde 0 hasta cerca del 100 %	Tabletas, cápsulas
Povidona K-30 (baja densidad) K-90 (alta densidad) XL-10 (cadena cruzada)	Povidona K-30 Povidona K-90 Crosopovidona	Aglutinante y superdesintegrante	Desde 0.5 hasta 5.0 % en solución 1 - 4	Tabletas, cápsulas
Almidón de maíz USP pregelatinizado	Amiel, Prejel, Starch X-1500	Aglutinante en seco, diluyente, desintegrante,	5 - 15 % 2 - 10 %	Tabletas y cápsulas
Croscamelosa sódica	Ac-di-sol	Superdesintegrante	1 - 4 %	Tabletas, cápsulas
Almidón glicolato sódica	Explotab, primojel, explosol	Superdesintegrante	1 - 8 %	Tabletas, cápsulas
Dióxido de silicio Coloidal Micronizado	Aerosil 200 Sylloid 244	Deslizante Adsorbente	0.1 - 1 % 0.5 - 2 %	Tabletas, cápsulas
Silicato de magnesio	Talco	Deslizante, adsorbente	1 - 5 %	Tabletas, cápsulas
Estearato de magnesio		Lubricante	0.2 - 3 %	Tabletas, cápsulas
Acido esteárico			- 3 %	Tabletas, cápsulas

## ANEXO B

Tabla 43: Excipiente utilizado en la formulación final.

<b>NOMBRE</b>	<b>SINONIMOS</b>	<b>FORMULA</b>
<b>Celulosa Microcristalina</b>	Avicel, gel celulosa, celulosa cristalina, E460, Emcocel, Fibrocel, Tabulose, Vivacel, PROSOLV SMCC 90.	

<b>DESCRIPCION</b>	<b>ESTABILIDAD</b>	<b>INCOMPATIBILIDAD</b>	<b>SEGURIDAD</b>
Polvo fino de color blanco, incoloro e inodoro.	Es estable pero es higroscopico, por lo tanto debe almacenarse en contenedores secos y en lugares frescos.	Es incompatible con los agentes fuertemente oxidantes.	No es irritante y no es toxico.

Tabla 44: Excipiente utilizado en la formulación final.

<b>NOMBRE</b>	<b>SINONIMOS</b>	<b>FORMULA</b>
<b>Estearato de magnesio</b>	E572, HyQual, Octadecanoato de magnesio, sal del ácido estearico.	$C_{36}H_{70}MgO_4$

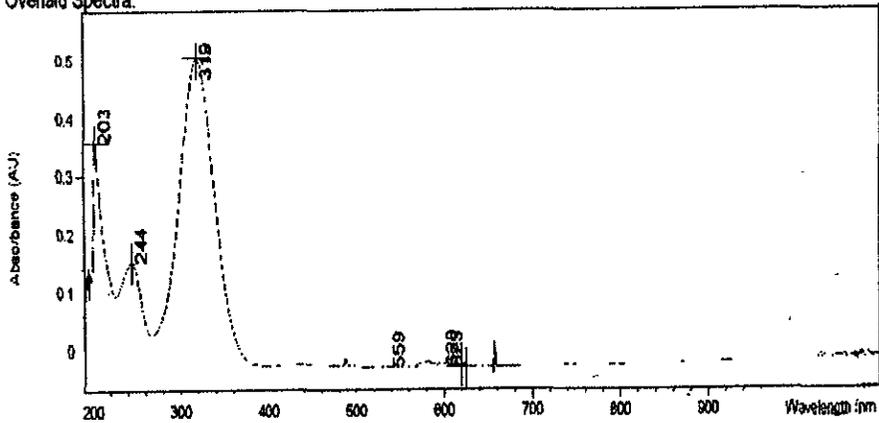
<b>DESCRIPCION</b>	<b>ESTABILIDAD</b>	<b>INCOMPATIBILIDAD</b>	<b>SEGURIDAD</b>
Polvo fino muy ligero, blanco, incoloro e inodoro.	Es estable y se debe almacenarse en contenedores secos y en lugares frescos.	Es incompatible con ácidos fuertes, con sales de hierro y alcalinos, evitando el contacto con agentes fuertemente oxidantes.	No es toxico, pero en altas concentraciones es laxante e irrita las mucosas al ser inhalado pueden ser fatales.

**ANEXO C**

**Absorción Ultravioleta del Principio Activo.**

Method file : <untitled>  
 Information : PRUEBAS DE IDENTIFICACION DE PICOS EN EL ESPECTROFOTOMETRO 8453.  
 Data File : <untitled>

Overlaid Spectra:



#	Name	Peaks(nm)	Abs(AU)	Valleys(nm)	Abs(AU)
1		319.0	0.50394	559.0	-3.0954E-2
1		203.0	0.35631	625.0	-3.0545E-2
1		244.0	0.14961	620.0	-2.8754E-2

Report generated by: EOY Q.B.F. ENRIQUE OROZCO Y.

Signature: Q.B.F. ENRIQUE OROZCO