

79

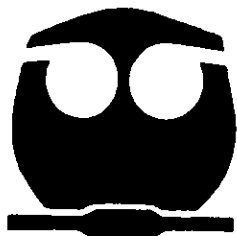


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DISEÑO DE UNA FORMA FARMACEUTICA
ORAL DE MELATONINA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
OGARRIO MARTINEZ LILIA



MEXICO, D. F.

283 103

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Prof. Pérez Ruelas Joaquín.

VOCAL: Prof. Ibarnea Ávila José Luis.

SECRETARIO: Prof. Alpizar Ramos Ma. del Socorro.

1er SUPLENTE: Prof. Peguero Zambrano Juan Manuel.

2o SUPLENTE: Prof. Ernestina Hernández García.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Grupo industrial FARMEX S. A. DE C. V.

Asesor del tema :

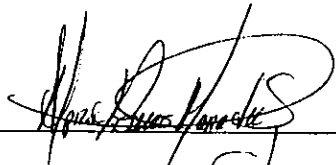
Alpizar Ramos Ma del Socorro.


Supervisor técnico:

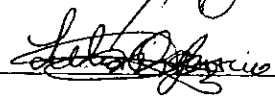
Hernández Jiménez Ma Esther.

Sustentante:

Ogarrio Martínez Lilia.









SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
FACULTAD DE QUÍMICA

DEDICATORIAS

A mi madre

Candelaria Martínez
Por alentarme y apoyarme durante
toda mi vida en lo personal y sobre
todo en lo profesional

A mi padre

Luis Antonio Ogarrio
Que no fue posible que estuviera
conmigo en estos momentos.
Te quiero mucho " Don Toño "

A Cande, Toño y Víctor

Por brindarme una formación profesional

A mi hermano

Victor Manuel Ogarrio

Por el apoyo y amor que me ha
brindado

A mi cuñada

Rocio Contreras

Por su amistad y cariño

A mis sobrinas Daniela y Fernanda

Por sus sonrisas, alegría y cariño.

A mis amigas

Emma Martínez, Verónica Zamora y
Nancy Rodríguez

Por su amistad y apoyo incondicional

A Guadalupe Prieto y Oscar García

Por su apoyo, amistad y cariño

A la Profa. Ma. del Socorro Alpizar

Por su tiempo, apoyo y conocimiento
compartidos.

A Esther Hernández

Por su paciencia y por darme la
oportunidad de conocer el trabajo
profesional

A Miguel Méndez

Por su amor, amistad y comprensión a lo largo de toda la carrera, por compartir los buenos momentos y por todo el apoyo en uno de los momentos más difíciles de mi vida.

Por compartir su vida conmigo.

A la faculta de química y los profesores

Por compartir los conocimientos y permitirme conocer a las personas que forman parte de mi vida

CONTENIDO

Introducción

Justificación y Objetivos

Capítulo 1 Generalidades

A.- Monografía del principio activo	1
B.- Diseño de medicamentos	3
C.- Validación de métodos analíticos	7
D.- Tabletas	13

Capítulo 2 Desarrollo experimental

1.- Investigación bibliográfica	18
2.- Estudios de preformulación	18
3.- solubilidad del principio activo	22
4.- Estabilidad del principio activo	23
5.- Prueba de compatibilidad fármaco - excipiente	25
6.- Formulación	25
7.- Método analítico	28

Capítulo 3. Resultados y análisis de resultados

3.1 Investigación bibliográfica	33
3.2 Estudios de preformulación	33
3.3 Solubilidad del principio activo	36
3.4 Estabilidad del principio activo	37
3.5 Compatibilidad fármaco excipiente	38
3.6 Resultados de las diferentes formulaciones	41
3.7 validación del método analítico	43

Capítulo 4 Conclusiones

50

Capítulo 5 Bibliografía

52

Introducción.

Si investigar significa estudiar, explorar, sondear o hacer diligencia para descubrir algo a través de la búsqueda del conocimiento, y desarrollar quiere decir aumentar, perfeccionar o mejorar por medio de la interpretación del conocimiento entonces la investigación y el desarrollo de medicamentos se refiere a hacer todo lo necesario para descubrir y perfeccionar un producto farmacéutico que brinde una novedad terapéutica.

El departamento de desarrollo farmacéutico maneja fármacos, excipientes, tecnología y formas farmacéuticas o sistemas terapéuticos conocidos, aceptados y si es posible, disponibles, de tal manera que alcanzará la innovación mediante la selección, modificación y combinación con el objetivo de mejorar en términos de calidad, disponibilidad, costo, aceptación, eficacia, seguridad o estabilidad; o para diferenciarlo de los productos similares de la competencia o bien de colaborar para ampliar su uso y modo de empleo

Cuando se requiere desarrollar algún medicamento se parte de fármacos conocidos en mayor o menor grado, sobre los cuales habrá necesidad de obtener la mayor cantidad de información posible, a través de buscar en la bibliografía especializada, caracterizar y evaluar, en lo que se conoce como estudios de preformulación, cuyo informe de resultados permitirá encontrar las técnicas analíticas apropiadas para el control del compuesto y del producto, formular con los materiales de empaque más apropiados, seleccionar la tecnología idónea y desarrollar los procesos correspondientes 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 sinnúmero de pruebas, que por un lado, aseguren que el producto que se está desarrollando cumple con los atributos definidos originalmente (eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad) y , por otro, que permitan conocer, con el mayor detalle posible, condiciones que afectan dichos atributos y la mejor forma de controlarlos por medio de especificaciones y límites adecuados. Con esto se manifiesta la necesidad de contar durante todo el trayecto con un apoyo analítico, dedicado específicamente a la función y que abarque las actividades de desarrollo y validación de las técnicas analíticas y el diseño y la realización de las pruebas necesarias para

evaluar los ingredientes empleados y cada experimento que se efectúe, incluyendo los estudios de cinética de descomposición, la evaluación de la estabilidad del fármaco y del medicamento, el establecimiento de las condiciones de almacenaje y uso, de la fecha de caducidad del producto y de las leyendas técnicas para los materiales de empaque primarios y secundarios.

En resumen, el desarrollo farmacéutico tiene las siguientes funciones:

- Sugerir el mayor número y calidad de ideas y promoverlas.
- Participar en la definición del proyecto , los atributos que tendría el producto final y su tecnología.
- Desarrollar medicamentos que cumplan con los atributos de calidad adecuados y con los requerimientos regulatorios oficiales.

Justificación y objetivos.

El presente trabajo se generó de la necesidad en la compañía Grupo Industrial FARMEX para desarrollar la formulación de tabletas de melatonina ya que este principio activo se utiliza para tratar desordenes del sueño. Además se muestran los pasos a seguir durante el diseño de un medicamento y las partes que lo conforman hasta obtener un producto de calidad.

OBJETIVOS:

Desarrollar una formulación de tabletas de Melatonina que cumpla con los atributos de calidad adecuados y con los requerimientos regulatorios oficiales.

Conocer los pasos que involucra el diseño de medicamentos tales como:

- . Investigación bibliográfica.
- . Estudios de preformulación.
- . Formulación.
- . Optimización de la fórmula.
- . Materiales de empaque.
- . Pruebas de estabilidad acelerada.
- . Procedimientos y fórmula de fabricación definitivos.
- . Escalamiento y
- . Validación del proceso.

CAPITULO 1
GENERALIDADES

A.- MONOGRAFIA DEL PRINCIPIO ACTIVO.

NOMBRE: Melatonina

NOMBRE QUÍMICO:

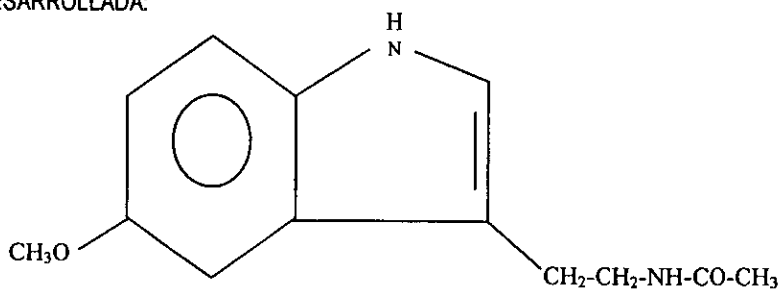
N-[2- (5-Metoxi - 1H indol- 3 - il) etil] acetamida

N acetil - 5 - metoxitriptamina.

FORMULA CONDENSADA:

$C_{13}H_{16}N_2O_2$

FORMULA DESARROLLADA:



PESO MOLECULAR: 232. 28

LONGITUD DE ONDA DE MÁXIMA ABSORCIÓN: 227, 278 nm. ($\epsilon = 27550, 6300$)

DESCRIPCIÓN: Polvo blanco - ligeramente amarillo, cristalino, inodoro.

PUNTO DE FUSIÓN: 116-118 ° C

SOLUBILIDAD: Soluble en etanol, acetona, acetato de etilo, 1- propanol, metanol, cloroformo y acetona; insoluble en: agua fría y agua a 37° C. Poco soluble en HCl 0.1 M y NaOH 0.1 M..

FARMACOLOGIA

La melatonina es la principal hormona secretada por la glándula pineal . La glándula pineal funciona como un reloj biológico mediante la secreción de la melatonina por la noche. Los niveles de melatonina alcanzan su máximo alrededor de las 2 a.m. en las personas jóvenes y saludables y hacia las 3 a.m. en las personas mayores.

APLICACIONES CLINICAS

La melatonina endógena esta involucrada en la producción del sueño y puede jugar el papel central en la regulación de los ritmos circadianos. También la hormona puede producir inmunoestimulación.

La melatonina exógena ha sido administrada para el jet-lag (interrupción temporal del ritmo corporal causada por un cambio drástico en el ciclo dormir – despertar) , en los desórdenes del sueño por ejemplo: insomnio crónico, síndrome de la fase retardada del sueño en pacientes invidentes, tumores sólidos conjuntamente con interleucina 2 recombinante.

INFORMACIÓN DE DOSIFICACIÓN

Para mantener los niveles de melatonina en sus máximos, se recomiendan las siguientes dosis según la edad. Estas dosis están basadas en los niveles normativos de melatonina en adultos a medida que envejecen, y la cantidad de suplemento requerido para establecer estos niveles en sus máximos como en la juventud.

EDAD	DOSIS DE MELATONINA
40-44	0.5 A 1 mg al acostarse
45-54	1 a 2 mg al acostarse
55-64	2 a 2.5 mg al acostarse
65-74	2.5 a 5 mg al acostarse
75 y más	3.5 a 5 mg al acostarse

FARMACOCINÉTICA

La melatonina es rápidamente absorbida después de la administración oral, alcanzando niveles pico en plasma de 0.5 a 2.0 horas; de cualquier modo el metabolismo de primer paso es significativo. Es metabolizada en el hígado a 6-hidroximelatonina y N- acetil serotonina, las cuales son excretadas como conjugados de glucurónidos y sulfatos.

La vida media de la melatonina es de 30 a 50 minutos después de haber sido administrada exógenamente.²

B. DISEÑO DE MEDICAMENTOS.

DEFINICIÓN:

El diseño de formas farmacéuticas es el conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento como es calidad, disponibilidad, costo, aceptación, eficacia, seguridad o estabilidad; para diferenciarlo de los productos similares de la competencia, o bien para ampliar el uso y modo de empleo.

Las etapas que se deben seguir para el diseño de una forma farmacéutica son las siguientes:

1.- Revisión bibliográfica

Esta etapa se realiza para conocer todo lo referente al principio activo como son: propiedades físicas, químicas, farmacológicas, biológicas, etc. y tomar en cuenta cada una de ellas para el manejo y control durante las diferentes etapas del diseño del producto.

2.- Estudios de Preformulación.

Son estudios que se realizan para tener mayor conocimiento de las propiedades físicas, químicas y organolépticas del fármaco. El agrupamiento de todas las características encontradas durante la preformulación nos permiten determinar el derivado o forma del fármaco y la forma

farmacéutica que debe ser seleccionada. Asegurando que el producto que se está elaborando es efectivo, estable y seguro.

Las principales características a analizar son:

a.- Características macroscópicas del fármaco: apariencia, color, textura y características reológicas como son densidad aparente y compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo, etc.

b.- Características microscópicas: tamaño de partícula y morfología. Es importante determinarlas para poder tener homogeneidad durante el proceso de elaboración de la forma farmacéutica.

c.- Solubilidad: es indispensable conocerla para poder desarrollar el método analítico que nos ayudará a cuantificar el principio activo y además también nos brinda información acerca de la biodisponibilidad del principio activo. Esta prueba se realiza utilizando varios disolventes y determinando la cantidad disuelta por varios métodos entre ellos la espectrofotometría de ultravioleta (UV).

d.- Humedad: la presencia de agua es muy importante durante el desarrollo, acondicionado y almacenamiento de las formas farmacéuticas sólidas y de los excipientes utilizados durante la elaboración de las mismas. El contenido de agua se puede determinar mediante pérdida por secado (en termo-balanzas) o Karl- Fisher

e.- Estabilidad: es de suma importancia realizar estos estudios para obtener evidencia de cómo las características físicas, químicas y organolépticas tanto del fármaco como de los diferentes excipientes varían con el tiempo bajo la influencia de factores como son: luz, temperatura, humedad, oxígeno, pH, entre otros.

El realizar esta etapa del estudio nos brinda información suficiente que nos permite tomar la mejor decisión para obtener los mejores resultados en las etapas posteriores a ésta y así poder obtener la forma farmacéutica óptima.

3.-Formulación.

La búsqueda para seleccionar los posibles excipientes, así como la proporción en la cual debe de ir cada uno de ellos, se logra en la etapa de preformulación y con la ayuda de matrices experimentales.

4.- Selección del procedimiento.

Es la descripción de los pasos del proceso de elaboración de lotes; dicha etapa se basa en las posibilidades tecnológicas con que cuenta la empresa, y de las características de la formulación.

5.- Optimización de la fórmula.

Esta etapa se lleva a cabo una vez que se han seleccionado los distintos excipientes, sus porcentajes y el adecuado procedimiento de fabricación. Durante esta etapa se 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 que afectan su calidad, así como el costo del producto.

6.- Material de empaque.

La elección de los materiales que debe llevar el empaque se basa en los estudios de preformulación; tomando en cuenta principalmente la estabilidad del principio activo presente en la formulación óptima ya seleccionada.

7.- Pruebas de estabilidad acelerada.

Una vez seleccionada la formulación que cumple con los criterios de aceptación que se establecen y el material de empaque apropiado se fabrica un mínimo de tres lotes piloto para someterlos a diferentes condiciones de almacenamiento de: temperatura y humedad relativa durante tres meses.

8.-Fórmula y procedimientos de fabricación definitivos.

Cuando finalizan las etapas que comprenden desde la preformulación hasta la prueba de estabilidad acelerada, se elabora el reporte definitivo, el cual contiene la fórmula cualitativa y cuantitativa del producto, el procedimiento de fabricación, así como los resultados de las pruebas de las estabilidades aceleradas del producto.

9.- Escalamiento.

Cuando el producto ha sido aprobado, se puede proceder a elaborar lotes piloto con los objetivos siguientes:

- * Comprobar que el procedimiento de fabricación elaborado puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- * Encontrar posibles fallas y dificultades del proceso y la fórmula.
- * Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala y,
- * Caracterizar al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

10.- Validación del proceso.

Es la caracterización del proceso, equipo y condiciones reales de fabricación; en un número de lotes tal que permita el establecimiento de límites y métodos definitivos para el control de parámetros de operación y del producto en proceso.

C.-VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

Una parte integral en el diseño de medicamentos es el desarrollo de una metodología analítica exacta y precisa que garantice la calidad del producto, es decir, que el producto cumpla con los atributos definidos como son: eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad.

Esto se logra basándonos en las características químicas estructurales o en las propiedades biológicas de cada fármaco incluido en el medicamento, la metodología analítica debe ser capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y sus posibles productos de degradación, de manera que el fármaco pueda ser cuantificado con exactitud y precisión.

Para que un método analítico sea confiable para cuantificar el principio activo presente en una forma farmacéutica requiere ser validado. La validación se define como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método analítico satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. La capacidad se expresa, en términos de parámetros analíticos como son: exactitud, precisión, especificidad, linealidad del sistema y del método.

Antes de iniciar una validación es necesaria la elaboración de un protocolo, que es un conjunto de directrices bien definidas que deben llevarse a cabo, sin excepción para la realización de las actividades.

Se ha propuesto una estructura de 4 etapas para la validación de métodos.

- 1.- Identificación de los parámetros apropiados de validación.
- 2.- Elaboración del protocolo, es decir, la guía detallada paso a paso de cada actividad.
- 3.- Aplicación de cada paso descrito en la guía. La realización del protocolo.
- 4.- Resultados y optimización o mejoramiento de la metodología.

La forma más comúnmente usada para la validación de métodos analíticos es mediante la evaluación de parámetros establecidos de acuerdo a la USP XXIV, existen tres categorías de análisis, para los cuales se requieren datos de validación diferentes.

Las diferentes categorías son la siguientes:

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

CATEGORIA II: Métodos analíticos para la determinación de impurezas o compuestos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Estos métodos incluyen análisis cuantitativo y pruebas límite.

CATEGORIA III: Métodos analíticos para la determinación de características definidas (como disolución, liberación del principio activo, etc.).

Para cada categoría es necesaria diferente información analítica, en la siguiente tabla se muestran los diferentes parámetros analíticos que requiere cada una de ellas:

ELEMENTOS REQUERIDOS PARA VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

TABLA No. 1

PARAMETROS	ENSAYO			
	CATEGORIA	CATEGORIA		CATEGORIA
		II		
ANALITICOS	I	CUANTITATIVO	PBAS. LIMITE	III
EXACTITUD	SI	SI	*	*
PRECISION	SI	SI	NO	SI
ESPECIFICIDAD	SI	SI	SI	*
LIMITE DE DETECCION	NO	NO	SI	*
LIMITE DE CUANTIFICACION	NO	SI	NO	*
LINEARIDAD	SI	SI	NO	*
RANGO	SI	SI	*	*
TOLERANCIA	SI	SI	SI	SI

*Puede ser requerida, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica.

Todo proceso de validación contiene criterios llamados de aceptación los cuales se han desarrollado para determinar y documentar la validez de los métodos. Así, un método es considerado válido cuando su eficacia con respecto a los criterios establecidos es óptima y el método demuestra, de esta forma, ser aceptable para su uso.

Un buen plan de validación de métodos analíticos permite evaluar de manera rápida y práctica, parámetros estadísticos como son: Linealidad, Exactitud, Precisión, Reproducibilidad, entre otros.

El propósito de todo laboratorio analítico es "obtener en sus analistas resultados exactos, precisos, lineales y confiables". Exactos por la identidad entre el valor real y el resultado del análisis, reproducibles por la coincidencia entre los resultados analíticos de una misma muestra efectuada por diferentes laboratorios, estas características forman parte de la confiabilidad.

Para elaborar el protocolo de validación es necesario entender cada parámetro para ello se han establecido las siguientes definiciones.

C. 1. LINEALIDAD DEL SISTEMA

Es la variación de la respuesta del sistema de medición con respecto a la concentración del analito, esta se realiza para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo preestablecido.

Los criterios de aceptación se determinan evaluando los resultados obtenidos por el método de mínimos cuadrados (regresión lineal). Estos criterios son:

- a) El valor de la pendiente, m , de la recta debe ser aproximadamente de 1
- b) El valor del intercepto en b debe ser cercano a 0
- c) El valor de coeficiente de correlación, r , deberá ser de 0.99 o mayor.
- d) El valor de coeficiente de determinación, r^2 , deberá ser de 0.98 o más.

C. 2. PRECISION DEL SISTEMA.

La precisión del sistema está definida como el grado de concordancia entre los resultados de pruebas individuales. Este parámetro considera solo la contribución al error atribuible al sistema de operación o medición.

Generalmente se expresa como la desviación estándar relativa, DER o coeficiente de variación, CV, el cual debe ser menor de 1.5%.

C. 3. ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO.

Es la capacidad de un método analítico para medir exactamente y específicamente el analito en presencia de componentes que están presentes en la muestra.

C. 4. LINEALIDAD DEL MÉTODO.

Es la variación de la cantidad de fármaco recuperada en el análisis como una función de la cantidad de fármaco adicionado a la muestra. El objetivo es conocer el intervalo de concentración en el cual la respuesta es lineal. Esto se determina para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo preestablecido. Se caracteriza por el estudio de recobros de placebos cargados a diferentes niveles de concentración por arriba y por abajo del 100% incluyendo éste.

La Linealidad se establece comparando que la gráfica obtenida de cantidad recuperada tenga un comportamiento de $y = m x + b$, donde:

- a) La pendiente "m" tenga un valor cercano a 1
- b) El intercepto "b", tenga un valor aproximado a 0.
- c) % recuperado: 97 – 103 %
- d) El coeficiente de variación (CV) $\leq 3\%$
- e) El coeficiente de determinación(r^2) ≥ 0.98

C. 5. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO.

Es la medida de concordancia entre las respuestas de un método analítico, obtenidos experimentalmente y el valor real para una muestra. Este parámetro 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 los resultados del nivel al 100% de la Linealidad del método; se determina el promedio de recobro y el coeficiente de variación (CV) menor o igual a 3.0%

C. 6. PRECISIÓN DEL MÉTODO.

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

1.- Repetibilidad: precisión del método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos aparatos con fines prácticos, el estudio está evaluado por el coeficiente de variación, CV, de la prueba de exactitud al 100%, así como la Linealidad del método.

El criterio establecido es que el coeficiente de variación, CV, debe ser menor o igual a 3.0%.

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

El diseño más práctico y rápido es el siguiente:

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

El método se considera reproducible y por lo tanto válido si:

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

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

C. 7. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA.

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

Se determina mediante la comparación de los resultados de los análisis iniciales de 3 muestras con los obtenidos de las mismas muestras después de permanecer por un tiempo determinado en diferentes condiciones, por ejemplo: temperatura ambiente y refrigeración, protegidas de la luz; durante un tiempo preestablecido por el analista dependiendo de las propiedades fisico-químicas de la sustancia.

La muestra es estable si el intervalo de confianza, IC, para la diferencia de la media de la muestra con respecto a la media del análisis inicial incluye el valor de cero y lo la magnitud del efecto no exceda de $\pm 3\%$.

D. TABLETAS.

DEFINICIÓN:

Es un preparado sólido que contiene él o los principios activos y aditivos, generalmente de forma discoide, ranurados y de tamaño variado, obtenido por compresión de polvos o gránulos.

En la elaboración de una tableta se tienen que tomar en consideración los diferentes excipientes así como las características de la tableta y los diferentes usos que se le puede dar a un excipiente.

Para que un excipiente sea seleccionado debe cumplir con ciertos requisitos tales como:

- 1.- No tóxico.
- 2.- Debe ser disponible en todo los países que lo utilicen para el proceso de manufactura.
- 3.- Debe tener un costo bajo.
- 4.- No debe ser contraindicado para la salud.
- 5.- Debe ser fisiológicamente inerte.

- 6.- Debe ser física y químicamente estable solo y en combinación con él o los principios activos presentes en la forma farmacéutica.
- 7.- Debe ser libre de carga microbiana.
- 8.- No debe contener ninguna coloración.
- 9.- No deben interferir en la biodisponibilidad del principio activo.

Los excipientes empleados en la fabricación de tabletas se clasifican en:

Diluentes:

Los diluentes son utilizados como relleno para la fabricación cuando el principio activo no es suficiente para proporcionar el peso deseado de la tableta. Los más utilizados son:

Lactosa USP	Manitol
Lactosa USP anhidra	Sorbitol
Lactosa secada por aspersión	Dextrosa
Almidón hidrolizable y para compresión directa	
Celulosa microcristalina	
Derivados de celulosa	
Fosfato de calcio dibásico dihidratado	

Aglutinantes.

Los aglutinantes son adicionados para aumentar al tamaño de las partículas y así como la cohesividad de ellas en el momento de la compactación. Son adicionados en seco o en soluciones para promover la formación de gránulos.

Los más empleados son:

Goma acacia	Almidón pregelatinizado
Derivados de celulosa	Alginato de sodio y derivados
Grenetina	Sorbitol
Glucosa	Tragacanto
Polivinilpirrolidona (PVP)	Almidón de maíz

Desintegrantes.

Son agregados para facilitar el rompimiento y desintegración de la tableta para una rápida absorción del principio activo. Los más utilizados son:

Almidón	Arcillas
Derivados de almidón	Derivados de celulosa
Celulosa	Alginatos

Lubricantes y Antiadherentes:

Son adicionados a la formulación para disminuir la adhesión de la tableta o el polvo durante el proceso de manufactura. Los más empleados son :

Acido esteárico	Sales de ácido esteárico
Talcos	Polietilenglicoles
Serie de esteres de polietilenglico	

Deslizantes o promotores de flujo:

Son adicionados para promover el flujo de los gránulos o polvo de una formulación y evitar la fricción entre las partículas de los mismos. Los más comunes son:

Derivados de sílica

Almidón de maíz

Talcos

Colorantes saborizantes y edulcorantes:

Estos tres componentes son adicionados para enmascarar algunas propiedades que tienen algunos principios activos tales como: sabor amargo, olor picante, color extraño; que para la vista del consumidor no son agradables. Los componentes de esta clase utilizados son.

Lacas FD & C y D & C

Saborizantes secados por aspersión

Edulcorantes artificiales y naturales.

Una vez que se han seleccionado los excipientes que se van a utilizar en la fabricación de las tabletas se tiene que elegir el proceso de manufactura que se utilizará. Existen tres tipos de procesos que son:

1.- Granulación Húmeda: que consiste en el aumento de tamaño de partículas por medio de la distribución o mezclado de una solución granulante en una mezcla de polvos secos.

2.- Granulación seca: consiste en el aumento de tamaño de partícula por medio de la compactación con rodillos.

3.- Compresión directa: se obtiene por medio de las características de fluidez y compresibilidad mezclando los principios activos con materiales que ya poseen estas características.

Para poder elegir el proceso adecuado se tiene que tomar en cuenta lo siguiente:

- A.- Si la mezcla de materiales muestra escasa fluidez y compresibilidad, podrá utilizar granulación húmeda como proceso de fabricación.
- B.- Si la mezcla muestra compresibilidad, pero escasa fluidez, las tabletas podrán prepararse por granulación seca.
- C.- Si la mezcla muestra compresibilidad y fluidez, las tabletas podrán prepararse por compresión directa.

Ventajas que ofrece la compresión directa sobre los otros procesos.

Se reducen:

- 1.- Areas, etapas y tiempo de proceso
- 2.- Costo de mano de obra.
- 3.- Equipos utilizados.
- 4.- Consumo de energía
- 5.- Sistemas de validación.

En lo referente a la calidad del producto:

- a.- Los principios activos no se exponen a condiciones extremas de calor ni humedad.
- b.- Eliminación de problemas de estabilidad química.
- c.- Se evita el uso de altas presiones de compactación.
- d.- Menos variación de características lote a lote, porque existen menos etapas de proceso.
- e.- Constancia en las propiedades de compresibilidad y flujo por la homogeneidad en densidad y tamaño de partícula de la materia prima.
- f.- Parámetros de calidad 100% reproducibles.

CAPITULO 2
DESARROLLO
EXPERIMENTAL

DESARROLLO EXPERIMENTAL

1.- INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Realizar la investigación bibliográfica necesaria así como en bases de datos como MedLine y MicroMedex que se encuentran en la Facultad de Veterinaria y Zootecnia.

2.- ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

A) Características del principio activo:

a 1.-) Apariencia y color:

Observar el principio activo en un vidrio de reloj.

a 2.-) Características reológicas:

*Densidad aparente (da)

Procedimiento:

- 1.- Pesar una probeta vacía de 50 mL en una balanza granataria. Registrar el peso (Pi).
- 2.- Llenar la probeta con la muestra hasta un volumen aproximado de 20 mL. Registrar el volumen (V)
- 3.- Pesar la probeta con la muestra y registrar el peso (Pf).
- 4.- Calcular la densidad aparente con la siguiente fórmula.

$$da = \frac{Pf - Pi}{V}$$

* Densidad compactada (dc)

Procedimiento:

- 1.- Tapar la probeta del punto anterior.
- 2.- Sostener la probeta con la muestra a una distancia de 5 cm de la superficie de la muestra (sobre una base amortiguada) y dejarla caer 25, 50, 75, 100 y 125 veces; determinando el volumen cada 25 veces hasta que éste permanezca constante.

3.- Registrar los datos como sigue:

No de veces	Volumen de la muestra V
25	
50	
75	
100	
125	

4.- Calcular la densidad compactada con la siguiente fórmula:

$$d_a = \frac{P_f - P_i}{V_{cte}}$$

*Porcentaje de compresibilidad o Índice de Carr (% C)

Teniendo los valores de d_a y d_c , calcular el % C con la siguiente fórmula:

$$\% C = \frac{d_c - d_a}{d_a}$$

5.- Comparar los valores con el siguiente criterio:

% C	Compresibilidad
5 -15	Excelente
12 - 16	Buena
* 18 - 21	Regular
* 23 - 35	Pobre
33 - 38	Muy pobre
>40	Pésima

* Velocidad de flujo.

- 1.- Colocar un embudo de vidrio en un soporte universal con un anillo metálico aproximadamente a 7 cm de la base.
- 2.- Colocar una caja de Petri invertida centrada debajo del embudo.
- 3.- Colocar un tapón de algodón en la salida del embudo.
- 4.- Transferir 20 g de la muestra dentro del embudo.
- 5.- Retirar el tapón de algodón de la salida y simultáneamente, con un cronómetro, tomar el tiempo que tarda la muestra en fluir.

Registrar el tiempo (t) en segundos (s).

- 6.- Calcular la velocidad de flujo con la siguiente fórmula:

$$Vf = \frac{g}{t (s)}$$

- 7.- Realizar la prueba al menos tres veces.

Nota: Cuando el polvo es muy cohesivo y no fluye, no tiene sentido realizar la prueba.

* Ángulo de reposo.

- 1.- Medir la altura h de la muestra del punto anterior en cm.
- 2.- Medir el radio r en cm de la circunferencia ocupada por el polvo.
- 3.- Calcular el ángulo de reposo con la siguiente fórmula.

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

4.- Determinar el flujo bajo el siguiente criterio:

θ	Flujo
< 25	Excelente
25 - 30	Bueno
30 - 40	Regular
* > 40	Muy pobre

* Nota: El flujo puede mejorar por la adición de excipientes.

- Distribución del tamaño de partícula.

Procedimiento :

- 1.- Pesar los tamices y el plato, registrar los pesos iniciales P_i .
- 2.- Armar el equipo Ro-Tap en el orden siguiente: plato (base de las mallas), mallas de 200, 150, 100, 80, 60, 40 y 20.
- 3.- Pesar 20 g de muestra (m) y colocarla en la malla No 20.
- 4.- Colocar la tapa sobre la pila de mallas, aseguradas con los tornillos correspondientes y accionar el interruptor para sacudir durante 10 minutos.
- 5.- Separar y pesar individualmente los tamices P_f ; para determinar la cantidad de polvo retenido sobre cada tamiz por diferencia de peso.

$P_f - P_i =$ Cantidad de muestra retenida.

- 6.- Registrar los pesos obtenidos.
- 7.- Graficar el % acumulado contra la abertura de malla.

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

Nota: No tocar los tamices con las manos.

3.- SOLUBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.

1.- Pesar aproximadamente 10 mg de Melatonina, transferirla a un matraz volumétrico de 50 mL adicionar 20 ml del disolvente y agitar hasta que la muestra esté completamente disuelta. Aforar con el mismo disolvente, mezclar y filtrar; desechar los primeros mililitros y tomar una alícuota de 2 mL, transferirla a un matraz volumétrico de 25 mL aforar y mezclar.

Probar con los siguientes disolventes:

Metanol

Etanol

1 -Propanol

Solución de ácido Clorhídrico 0.1 M

Solución de hidróxido de sodio 0.1 M

2 - Propanol

2.- Determinar la longitud de onda máxima de cada muestra de acuerdo a la Ley de Lambert y Beer.

$$A = EIC$$

Donde A es la absorbancia de la muestra, E es el coeficiente de extinción o absorptividad, l es la apertura de la celda y C la concentración de la muestra.

4.- ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Someter a degradación el principio activo bajo las siguientes condiciones:

Muestra	Condición
Pesar aproximadamente 0.3 g de Melatonina	Adicionar 4 mL de solución de ácido clorhídrico 2 M y someter la muestra a una temperatura de 65 ° C
Pesar aproximadamente 0.3 g de Melatonina	Adicionar 4 mL de solución de hidróxido de sodio 2 M y someter la muestra a una temperatura de 65 ° C
Pesar aproximadamente 0.3 g de Melatonina	Adicionar 4 mL de peróxido de hidrógeno y someter la muestra a una temperatura de 30 ° C
Pesar aproximadamente 0.3 g de Melatonina	Adicionar 4 mL de agua y someter la muestra a una temperatura de 65 ° C
Pesar aproximadamente 0.3 g de Melatonina	Someter la muestra a una temperatura de 65 ° C
Pesar aproximadamente 0.3 g de Melatonina	Someter la muestra a la luz solar directamente por aproximadamente 6 horas por día.

Someter todas las muestras bajo las condiciones indicadas en la tabla anterior durante 15 días, en estufas previamente calibradas a las temperaturas indicadas. Monitorear la degradación cada tercer día mediante cromatografía en capa delgada. Utilizando el siguiente sistema de elución:

Fase móvil : Cloroformo : Metanol (94 : 6)

Preparación de la cromatoplaca:

La cámara para la cromatografía se emplea en condiciones de saturación para lo cual se vacía dentro de ésta suficiente fase móvil, y se esperan de 45 minutos a una hora para que se logre la saturación.

Las muestras y la solución de referencia se disuelven con etanol.

Las soluciones de las muestras y la solución de referencia se colocan a una distancia de 1 cm del borde inferior de la placa. Se aplican con la ayuda de capilares para formar manchas no mayores de 6 mm de diámetro.

Las aplicaciones de cada muestra deben estar lo suficientemente separadas para evitar que se mezclen. La distancia que va a recorrer el frente de la fase móvil se determina de antemano en la placa, considerando el punto de aplicación como el origen (aprox. 15.0 cm).

Las aplicaciones se dejan secar, la placa se introduce en la cámara que es cerrada herméticamente y se deja a temperatura ambiente hasta que la fase móvil ascienda la distancia deseada. Se saca la placa de la cámara de cromatografía y se deja secar .

Revelado:

La localización de las manchas de interés por observación directa bajo una lámpara de luz ultravioleta a 254 nm.

Registrar todos los resultados.

5.- PRUEBA DE COMPATIBILIDAD FARMACO - EXCIPIENTE.

Colocar el principio activo en un frasco - vial junto con los siguientes excipientes:

TABLA DE COMPATIBILIDAD FARMACO- EXCIPIENTE

EXCIPIENTE	FARMACO
Diluyente 1	Melatonina
Diluyente 2	Melatonina
Diluyente 3	Melatonina
Diluyente 4	Melatonina
Diluyente 5	Melatonina
Diluyente 6	Melatonina
Diluyente 7	Melatonina
Diluyente 8	Melatonina
Diluyente 9	Melatonina
Diluyente 10	Melatonina
Lubricante	Melatonina
Colorante	Melatonina

2.- Someter la muestras a temperatura ambiente, 30 y 40 ° C. Evaluar la posible interacción que pudiera sufrir, mediante cromatografía en capa delgada; monitorear las muestras cada cinco días durante un mes. Utilizar el mismo sistema de elución del punto anterior.

6.- FORMULACIÓN.

Con base en los resultados de los puntos anteriores, planear una matriz experimental para determinar la formulación óptima, así como el procedimiento de manufactura más adecuado.

En lo referente al principio activo se mantendrá constante en 2.5 % y el lubricante en 0.5 %.

MATRIZ EXPERIMENTAL 1

DILUENTE 4							DILUENTE 7
PORCENTAJE	%	0	25	48	86	96	71
DILUENTE 10	0					I	
	95	II					
DILUENTE 7	24						
	48			V			
	71	IV					
DILUENTE2	25						III

MATRIZ EXPERIMENTAL 2

PORCENTAJE	COLOR AMARILLO			COLOR AZUL			
	%	0.025	0.05	0.075	0.012	0.025	0.05
FORMULACION V	VI				IX		
			VII			X	
				VII			XI

Realizar las siguientes pruebas a las diferentes formulaciones:

- a) Caracterización de polvos. (d_a , d_c , ángulo de reposo, etc)
- b) Dureza.
- c) Uniformidad de contenido.
- d) Ensayo.
- e) Friabilidad.
- f) Desintegración

Registrar los resultados en tablas.

7.- METODO ANALITICO.

Desarrollar y validar un método analítico para cuantificación de Melatonina tabletas mediante un método espectrofotométrico.

Procedimiento:

Preparación de la muestra:

Pesar 10 tabletas pulverizarlas hasta polvo fino y pesar el equivalente a 3 mg de Melatonina (aproximadamente 120 mg). Transferir el polvo a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 10 mL de agua y 10 mL de etanol, agitar por 5 minutos; aforar con etanol y mezclar. Filtrar, desechar los primeros mililitros y tomar una alícuota de 3 mL del filtrado y transferirla a un matraz volumétrico de 10 mL, aforar con etanol y mezclar.

La determinación se realiza por triplicado.

Preparación de la solución de referencia:

Pesar aproximadamente 18 mg de Melatonina sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de agua y 15 mL de etanol. Agitar hasta la completa disolución de la sustancia de referencia, aforar con etanol y mezclar. Tomar una alícuota de 5 mL y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, aforar con etanol y mezclar. Esta solución contiene 0.018 mg / mL.

Determinar la absorbancia de la sustancia de referencia y la muestra a una longitud de onda máxima de 227 nm.

Criterio de aceptación: $CV \leq 3\%$

* VALIDACION DEL MÉTODO ANALÍTICO.

a) Linealidad y precisión del sistema.

Construir una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada de principio activo a los niveles de 25, 50, 75, 100, 125 y 150 % partiendo de una solución preparada de la siguiente manera:

Pesar exactamente 11.25 mg de Melatonina sustancia de referencia y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL. Adicionar 10 mL de agua y 30 mL de etanol, agitar hasta disolver la sustancia de referencia, aforar con etanol y mezclar. Esta solución contiene 112.5 μg / mL.

Tomar el volumen de alicuota de acuerdo con la siguiente tabla y llevar a 25 mL con etanol.

Nivel %	Vol. Alicuota mL	Concentración en μg	No de replicas.
25	1	4.5	3
50	2	9.0	3
75	3	13.5	3
100	4	18.0	6
125	5	22.5	3
150	6	27.0	3

Realizar un barrido espectrofotométrico de 240 a 328 nm y leer las muestras en el máximo de absorbancia aproximadamente 227 nm. Registrar los resultados y calcular los valores de la pendiente (m), la ordenada la origen (b), el coeficiente de correlación (r), y el coeficiente de variación (CV).

Criterios de aceptación:

$$m = 1$$

$$r \geq 0.99$$

$$r^2 \geq 0.98$$

$$b = 0$$

$$CV \leq 1.5$$

b) Linealidad del método.

Construir una curva en función de la cantidad adicionada contra la cantidad recuperada del principio activo a los diferentes niveles de 0, 60, 80, 90, 100,100 y 120 %,como indica la siguiente tabla:

LINEARIDAD DEL MÉTODO

Nivel %	mg adicionados de Melatonina	Concentracion en $\mu\text{g} / \text{ml}$	No de replicas
0	0	0	6
60	9.0	10.0	6
80	12.0	14.4	6
90	13.5	16.2	6
100	15.0	18.0	6
110	16.5	19.8	6
120	18.0	21.6	6

Preparación de la muestra:

Pesar 585 mg de placebo y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar los miligramos de Melatonina de acuerdo al nivel que se va a determinar (ver la tabla anterior); agregar 10 mL de agua y 30 ml de etanol, agitar 5 minutos, aforar con etanol y mezclar. Filtrar, desechar los primeros mililitros y tomar una alícuota de 3 mL, transferirla a un matraz volumétrico de 25 mL, aforar con etanol y mezclar.

Preparación de la solución de referencia:

Pesar exactamente 15 mg de Melatonina sustancia de referencia, transferirlos a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de agua y 30 mL de etanol agitar durante 5 minutos, aforar con etanol y mezclar.

Determinar la absorbancia de las muestras y de la solución de referencia a una longitud de onda máxima de 227 nm.

Determinar el porcentaje de recobro, r , b , y m

Criterios de aceptación:

% Recobro 97% - 103%

$r \geq 0.99$

$b = 0$

$m = 1$

c) Exactitud y repetibilidad del método.

Se determina con los seis resultados obtenidos en el nivel del 100 %.

Criterio de aceptación: $CV \leq 3\%$

d) Reproducibilidad del método.

Procedimiento:

Moler 40 tabletas hasta obtener polvo fino y homogéneo. Tomar lo indicado para ambos días.

Día 1 Analista 1 y 2

Cada uno de los analistas efectuará el siguiente análisis por triplicado.

1.- Pesar el equivalente a 9 mg de Melatonina (aprox. 360 mg) y transferirlos a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 10 mL de agua y 30 mL etanol, agitar 5 minutos. Aforar con etanol y mezclar. Filtrar y desechar los primeros mililitros. Tomar una alícuota de 5 mL y llevar a un matraz volumétrico de 25 mL, aforar con etanol y mezclar. Esta solución contiene 18 $\mu\text{g} / \text{mL}$.

2.- Preparación del estándar:

Pesar 18 mg de Melatonina estándar a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de agua y 30 mL de etanol; agitar por 5 minutos. Aforar con etanol y mezclar. Tomar una alícuota de 5 mL y transferirla a un matraz volumétrico de 50 mL y aforar con etanol. Esta solución contiene 18 $\mu\text{g} / \text{mL}$. Utilizar etanol como blanco.

Determinar la absorbancia de las muestras a una longitud de onda de 227 nm y calcular el porcentaje de recobro.

Día 2 Analista 1y 2.1.- Repetir el procedimiento del día 1.

2.- Calcular el recobro en cada muestra y de cada analista. Estabilidad de la muestra.

1.- Dividir las muestras de un solo analista en dos partes. La primera mantendrá a temperatura ambiente y la segunda en refrigeración a una temperatura de 5 ° C.

2.- Determinar la absorbancia de cada muestra a la hora cero a las 3, 6 y 24 horas para determinar la estabilidad de la muestra.

3.- Registrar todos los resultados.

CAPITULO 3
RESULTADOS Y
ANALISIS DE
RESULTADOS

RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

3.1 INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA.

Sirvió para poder conocer las características del principio activo. Aplicaciones clínicas y las etapas que se deben seguir para el diseño de una forma farmacéutica.

Las características fueron las siguientes:

Polvo blanco - ligeramente amarillo cristalino inodoro, soluble en: etanol, acetato de etilo, I-propanol, metanol, cloroformo, acetona. Insoluble: en solución de ácido clorhídrico 0.1 M, solución de hidróxido de sodio 0.1 M, agua, agua a 37 ° C.

3.2 ESTUDIOS DE PREFORMULACION.

3.2 A) CARACTERISTICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO:

a) Apariencia: Polvo blanco - ligeramente amarillo cristalino e inodoro.

b) Reología del principio activo:

b.- 1)Densidad aparente (da):

Peso de probeta vacía (Pi)= 87.3

Peso de probeta llena (Pf)= 92.3

Volumen ocupado (V)= 9 mL

$$da = \frac{92.3 - 87.3}{9 \text{ ml}} = 0.5553 \text{ g / mL}$$

b.-2) Densidad compactada (dc):

Tabla No. 1

No. de veces	Volumen de la muestra. mL
25	7
50	7
75	7

$$dc = \frac{92.3 - 87.3}{7 \text{ mL}} = 0.7142 \text{ g/mL}$$

b.-3) Determinación de índice de Carr (% de compresibilidad).

$$\% C = \frac{0.7142 - 0.5553}{0.7142} * 100 = 22.22$$

Basándonos en el cuadro de la página 19 el principio activo tiene una compresibilidad regular.

b.-4) La velocidad de flujo y el ángulo de reposo no se determinaron debido a que el polvo no fluye.

Como el principio activo no fluye, en la formulación se tiene que tomar en cuenta adicionar un excipiente que aumente la velocidad de flujo; para no tener problemas en el tableteado de la formulación.

b.-5) Distribución del tamaño de partícula:

Tabla No. 2

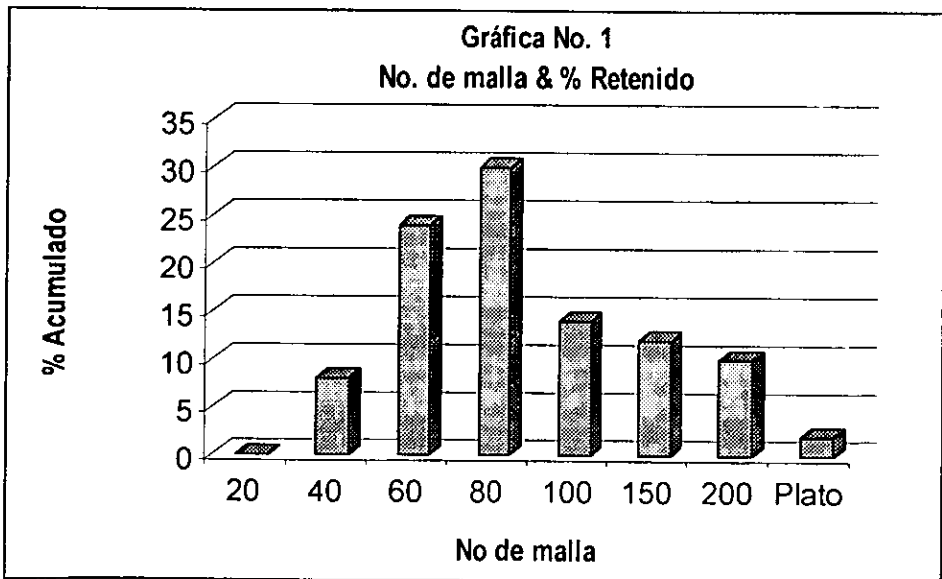
No de malla	Peso inicial de malla Pi	Peso final de malla Pf	Muestra retenida (g)
20	361.8	361.8	-
40	365.7	366.1	0.4
60	358.7	359.4	1.2
80	217.3	218.8	1.5
100	207.4	208.1	0.7
150	388.4	389.0	0.6
200	399.6	400.1	0.5
Plato	424.1	424.2	0.1

Tabla No. 3

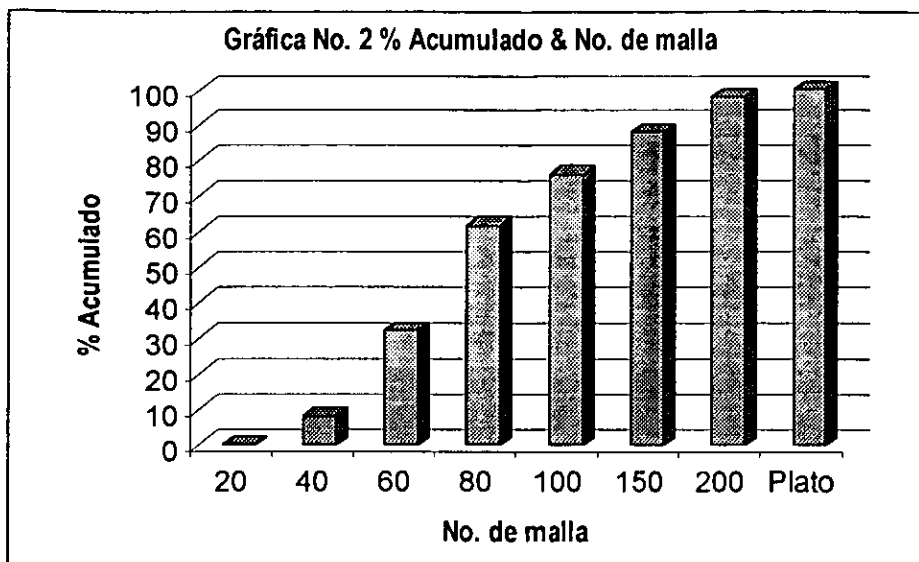
% Retenido y % Acumulado del principio activo.

No de malla	% Retenido	% Acumulado
20	0	0
40	8.0	8
60	24	32
80	30	62
100	14	76
150	12	88
200	10	98
Plato	2	100

La gráfica No. 1 muestra que el mayor porcentaje de principio activo acumulado es en la malla no. 80.



La gráfica no. 2 muestra que el mayor porcentaje de principio activo retenido es en el plato o base de las mallas.



SOLUBILIDAD EL PRINCIPIO ACTIVO.

Tabla No. 4

Disolvente	Peso de principio activo	Con. $\mu\text{g/mL}$	Absorbancia
Metanol	10.5	16.8	0.442
1- Propanol	10.0	16.0	0.453
Etanol	10.6	16.96	0.453
HCl 0.1 M	10.6	16.96	0.361
NaOH 0.1 M	10.3	10.48	0.616
2 - Propanol	10.6	16.96	0.428

La longitud de onda máxima es de 277 nm. El solvente en el que se obtiene una absorbancia mayor es en etanol y 1- propanol; de estos dos se elige el etanol ya que es un disolvente más comúnmente utilizado.

3.4 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Tabla No. 5

Muestra	Inicio Rf	3er día Rf	6to día Rf	9no día Rf	12vo día Rf	15o día Rf
p.a+NaOH 65 ° C	0.64	0.44	0.57	0.40 0.52	0.85	-
p.a + HCl 65 ° C	0.65	0.45	0.17 0.25 0.37 0.57	0.27 0.45 0.53	0.72	-
p.a + H ₂ O ₂ 30 ° C	0.64	0.46	0.57 0.96	0.32 0.8	-	-
p.a +H ₂ O 65 ° C	0.63	0.46	0.56	0.53	0.42	0.56
p.a +Temp 65 ° C	0.65	0.46	0.57	0.53	0.42	0.55
p.a + Luz c/tapa	0.65	0.44	0.57	0.53	0.43	0.56
p.a +Luz s/tapa	0.64	0.44	0.57	0.52	0.43	0.56
Referencia	0.65	0.45	0.57	0.52	0.42	0.56

El principio activo sufre degradación con hidróxido de sodio y ácido clorhídrico, así como también con peróxido de hidrógeno. Como muestra la tabla No. 5 el principio activo no sufre degradación con agua, luz y temperatura. Lo cual indica que es estable en condiciones de almacenamiento. Una observación muy importante es que cuando se expone el principio activo a la luz sufre un cambio de color, pero este cambio es solo aparente ya que la cromatografía no muestra ningún producto de degradación.

3.5 COMPATIBILIDAD FARMACO-EXCIPIENTE.

a) CONDICION: TEMPERATURA AMBIENTE.

Tabla No. 6

Muestra	Inicio Rf	5o día Rf	10o día Rf	15o día Rf	20o día Rf	25o día Rf	30o día Rf
p.a + Dil. 1	0.45	0.50	0.42	0.45	0.46	0.42	0.444
p.a + Dil. 2	0.44	0.51	0.42	0.44	0.45	0.43	0.45
p.a + Dil. 3	0.45	0.51	0.41	0.45	0.46	0.42	0.45
p.a + Dil. 4	0.46	0.50	0.42	0.45	0.46	0.42	0.45
p.a + Dil. 5	0.45	0.52	0.42	0.44	0.45	0.43	0.44
p.a + Dil. 6	0.46	0.50	0.42	0.45	0.446	0.42	0.45
p.a + Dil. 7	0.45	0.51	0.41	0.45	0.46	0.43	0.45
p.a + Dil. 8	0.44	0.50	0.42	0.45	0.45	0.43	0.44
p.a + Dil. 9	0.45	0.51	0.41	0.45	0.45	0.42	0.45
p.a + Dil. 10	0.45	0.51	0.42	0.44	0.46	0.42	0.45
p.a + Lubricante	0.45	0.50	0.41	0.45	0.46	0.43	0.44
p.a + Color	0.46	0.50	0.42	0.45	0.45	0.42	0.45

La tabla No. 6 de compatibilidad fármaco - excipiente en la condición de temperatura ambiente muestra que ninguno de los excipientes reacciona con el fármaco para dar algún producto de degradación, por lo cual se puede utilizar cualquiera de ellos para la formulación.

b) CONDICION : TEMPERATURA DE 30 ° C.

Tabla No. 7

Muestra	Inicio Rf	5o día Rf	10o día Rf	15o día Rf	20o día Rf	25o día Rf	30o día Rf
p.a + Dil. 1	0.50	0.50	0.45	0.44	0.46	0.42	0.46
p.a + Dil. 2	0.51	0.51	0.44	0.45	0.45	0.43	0.45
p.a + Dil. 3	0.50	0.51	0.45	0.45	0.46	0.42	0.45
p.a + Dil. 4	0.51	0.50	0.45	0.45	0.46	0.42	0.45
p.a + Dil. 5	0.51	0.52	0.44	0.44	0.45	0.43	0.46
p.a + Dil. 6	0.50	0.50	0.45	0.45	0.46	0.42	0.45
p.a + Dil. 7	0.51	0.51	0.45	0.45	0.46	0.43	0.45
p.a + Dil. 8	0.51	0.50	0.45	0.44	0.45	0.43	0.46
p.a + Dil. 9	0.50	0.51	0.45	0.45	0.45	0.42	0.45
p.a + Dil. 10	0.50	0.51	0.44	0.45	0.46	0.42	0.45
p.a + Lubricante	0.51	0.50	0.45	0.44	0.46	0.43	0.45
p.a + Color	0.51	0.50	0.45	0.45	0.45	0.42	0.45
Referencia	0.51	0.50	0.45	0.45	0.46	0.43	0.46

La tabla No. 7 de compatibilidad fármaco- excipiente en la condición de temperatura de 30 grados centígrados muestra que ninguno de los excipientes reacciona con el fármaco para dar algún producto de degradación, por lo cual se puede utilizar cualquiera de ellos para la formulación.

c) CONDICION: TEMPERATURA DE 40 ° C

Tabla No. 8

Muestra	Inicio Rf	5o día Rf	10o día Rf	15o día Rf	20o día Rf	25o día Rf	30o día Rf
p.a + Dil. 1	0.45	0.43	0.42	0.45	0.46	0.42	0.50
p.a + Dil. 2	0.44	0.44	0.42	0.44	0.45	0.43	0.51
p.a + Dil. 3	0.44	0.43	0.41	0.45	0.46	0.42	0.51
p.a + Dil. 4	0.46	0.44	0.42	0.45	0.46	0.42	0.50
p.a + Dil. 5	0.45	0.44	0.42	0.44	0.45	0.43	0.52
p.a + Dil. 6	0.46	0.43	0.42	0.45	0.46	0.42	0.50
p.a + Dil. 7	0.45	0.43	0.41	0.45	0.46	0.43	0.51
p.a + Dil. 8	0.44	0.44	0.42	0.45	0.45	0.43	0.50
p.a + Dil. 9	0.45	0.44	0.41	0.45	0.45	0.42	0.51
p.a + Dil. 10	0.45	0.43	0.42	0.44	0.46	0.42	0.51
p.a + Lubricante	0.45	0.44	0.41	0.45	0.46	0.43	0.50
p.a + Color	0.46	0.44	0.42	0.45	0.45	0.42	0.50
Referencia	0.45	0.43	0.42	0.45	0.46	0.43	0.50

La tabla No. 8 de compatibilidad fármaco - excipiente en la condición de temperatura de 40 grados centígrados muestra que ninguno de los excipientes reacciona con el fármaco para dar algún producto de degradación, por lo cual se puede utilizar cualquiera de ellos para la formulación.

3.6 RESULTADOS DE LAS DIFERENTES FORMULACIONES PROBADAS.

Tabla No. 9

Prueba	FORMULAS										
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Densidad aparente (g/cm ³)	0.51	0.41	0.52	0.61	0.57	0.62	0.57	0.64	0.63	0.58	0.59
Densidad compactada (g/cm ³)	0.60	0.51	0.69	0.75	0.70	0.73	0.75	0.73	0.72	0.76	0.75
% C	15.00	10.00	24.60	180.60	18.60	15.10	24.00	12.30	12.50	23.70	21.30
Ángulo de reposo (°)	21.00	22.60	24.20	22.60	20.60	20.40	21.00	20.8	20.30	20.70	20.50
Velocidad de flujo (g/s)	16.50	14.20	21.50	36.00	42.40	39.00	38.00	40.30	43.60	40.70	42.50
Dureza (kgf)	6.65	8.50	7.50	10.00	9.40	9.80	7.60	6.30	6.50	7.80	8.40
Uniformidad de contenido (%)	108.10% CV= 6.78	101.35% CV = 7.32	101.95% CV =4.54	102.12% CV= 5.98	105.60% CV= 3.90	95.5% CV= 3.35	97.87% CV= 4.83	100.10% CV= 2.99	99.60% CV= 3.63	97.63% CV= 4.12	98.32% CV= 5.5
Ensayo (%)	104.60	99.83	99.10	87.46	91.71	98.78	97.92	99.87	98.52	96.39	99.50
Friabilidad (%)	0.10	0.46	0.67	0.58	0.28	0.26	0.24	0.32	0.35	0.25	0.29
Tiempo de desintegración (min.)	25.3	15.60	12.8	10.70	9.00	9.40	10.10	9.85	12.3	9.40	9.80

La formulación que cumple con los criterios establecidos para fórmulas sólidas en la FEUM es la número V y las formulaciones de la VI a la XI son las que corresponden a la adición de colorante y como se puede observar en la tabla los resultados son muy similares; la formulación que satisface las necesidades del laboratorio es la VII.

Los equipos y material que fueron necesarios para las pruebas de las formulaciones se encuentran en la siguiente tabla:

Prueba	Equipo y / o Material requerido
Distribución del tamaño de partícula	Tamizador marca ROTAP.
Angulo de reposo, velocidad de flujo, densidad aparente y compactada.	Embudo de vidrio, cronómetro, vernier calibrado y una probeta de 50 mL
Etapas de mezclado	Mezclador de listón con capacidad de un litro.
Compresión del polvo	Tableteadora MARKET E 10 (10 punzones), Matrices y punzones biselados y ranurados de 7 mm
Dureza	Durómetro ERWEKA
Friabilidad	Friabilizador ELECSA
Desintegración	Desintegrador ELECSA
Determinación de principio activo	Espectrofotómetro de UV, celda de 1 cm y etanol a una longitud de onda de 227 nm.

3.7 VALIDACION DEL METODO ANALITICO.

3.7.1) LINEARIDAD DEL SISTEMA:

Tabla No. 10

NIVEL %	Con. $\mu\text{g}/\text{mL}$	No de replicas	Abs.	Abs. promedio	σ prom.	cv %
25	4.6	1	0.124	0.12433	1.5275E-3	1.2585
		2	0.126			
		3	0.123			
50	9.2	1	0.243	0.2433	2.5166E-3	1.034
		2	0.246			
		3	0.241			
75	13.8	1	0.362	0.3613	4.0414E-3	1.1184
		2	0.365			
		3	0.357			
100	18.4	1	0.4788	0.4783	3.9323E-3	0.8221
		2	0.484			
		3	0.479			
		4	0.480			
		5	0.472			
		6	0.477			
125	23.0	1	0.597	0.600	3.0E-3	0.500
		2	0.603			
		3	0.600			
150	27.6	1	0.716	0.7156	5.7736E-4	0.0806
		2	0.715			
		3	0.716			

$$m = 0.02573$$

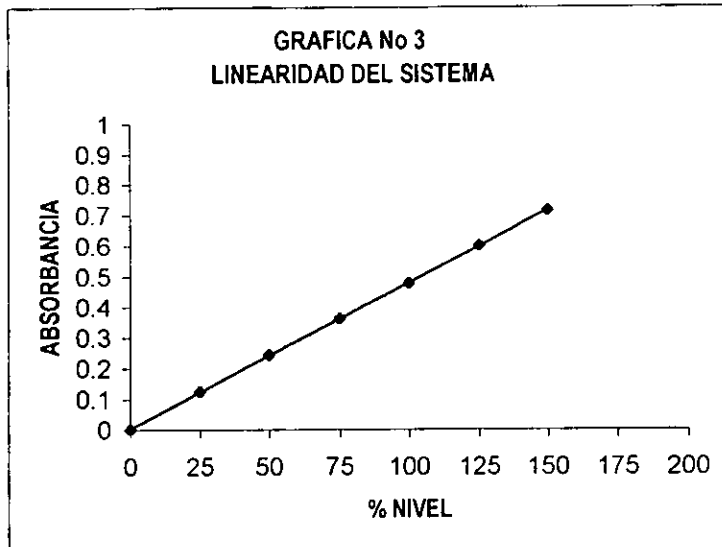
$$b = 0.0060$$

$$r = 0.9997$$

$$r^2 = 0.9999$$

Los resultados muestran que el sistema es lineal debido a que la respuesta del sistema de medición con respecto a la concentración del analito es buena ya que se cumplen los criterio de aceptación.

Gráfica de linealidad del sistema



3.7.2) PRECISIÓN DEL SISTEMA:

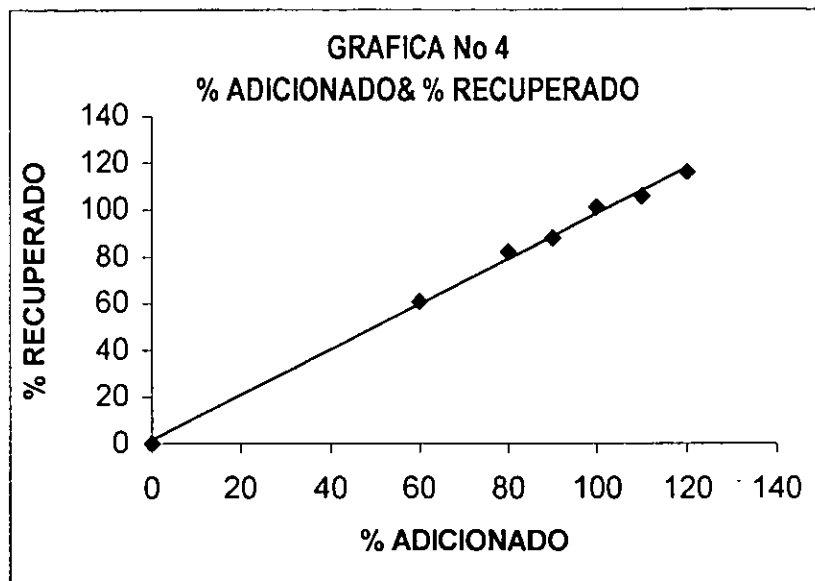
Tomando en cuenta los resultados del nivel del 100 % de la tabla anterior se puede observar que el sistema es preciso ya que tienen un coeficiente menor al 1.5%.

3.7.3) LINEARIDAD DEL METODO:

Tabla No. 11

Nivel %	No. de Replicas	mg Adicionados	mg Recuperados	mg recup. Prom.	Abs.	DES.	% Recup.	CV %
0	1	-	-	-	0.002	-	0	-
	2	-	-	-	0.007		0	
	3	-	-	-	0.004		0	
	4	-	-	-	0.001		0	
	5	-	-	-	0.006		0	
	6	-	-	-	0.013		0	
60	1	9.4	9.44	9.52	0.294	0.276	100.50	2.90
	2	9.4	9.77		0.307		103.94	
	3	9.7	9.64		0.308		99.38	
	4	9.1	9.04		0.284		99.32	
	5	9.2	9.45		0.294		102.73	
	6	9.6	9.77		0.313		101.80	
80	1	12.7	12.91	12.53	0.415	3.297	101.68	2.63
	2	12.1	12.47		0.401		103.13	
	3	12.3	12.40		0.386		100.84	
	4	11.9	12.09		0.380		101.63	
	5	12.1	12.38		0.389		102.31	
	6	12.2	12.93		0.395		97.83	
90	1	13.60	13.94	13.83	0.448	2.369	102.60	1.71
	2	13.60	13.56		0.422		99.71	
	3	13.80	14.1		0.446		102.86	
	4	13.70	13.94		0.438		101.75	
	5	13.90	13.73		0.439		98.77	
	6	13.70	13.62		0.451		99.47	
100	1	15.2	15.52	15.49	0.511	0.182	102.14	1.17
	2	15.4	15.22		0.501		98.84	
	3	15.5	15.49		0.510		99.97	
	4	15.3	15.79		0.502		103.22	
	5	15.3	15.47		0.492		101.16	
	6	15.4	15.47		0.512		100.46	
110	1	16.8	17.02	16.78	0.535	0.302	100.35	1.80
	2	16.7	17.08		0.543		102.29	
	3	16.7	17.05		0.542		102.10	
	4	16.4	16.48		0.538		100.50	
	5	16.7	16.43		0.544		98.43	
	6	16.6	16.62		0.550		100.12	
120	1	17.9	18.20	18.17	0.599	0.389	101.67	2.14
	2	18.0	18.10		0.569		100.60	
	3	18.5	18.83		0.586		101.78	
	4	17.8	17.88		0.592		100.50	
	5	18.2	18.32		0.587		100.70	
	6	18.4	17.70		0.586		96.23	

Gráfica de mg adicionados & mg recuperados.



RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL

3.7.3) LINEALIDAD DEL MÉTODO.

Obteniendo como resultado lo siguiente:

$$\begin{aligned}
 m &= 0.9871 \\
 b &= 0.03253 \\
 r &= 0.9996 \\
 r^2 &= 0.9993 \\
 CV \text{ total} &= 1.7 \%
 \end{aligned}$$

Se considere que el método es lineal ya que cumple con los criterios de aceptación establecidos para la validación de un método espectrofotométrico

3.7.4) ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO.

El método es específico ya que solo determina la absorbancia del principio activo inalterado que se está utilizando a la longitud de onda de 227 nm.

3.7.5) EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO:

El método es exacto y muestra repetibilidad tomando en cuenta los resultados de la tabla anterior en el nivel del 100 % y teniendo un coeficiente de variación menor a 3 %.

3.7.6) PRECISIÓN DEL MÉTODO: REPRODUCIBILIDAD.

DIA 1

Tabla No. 12

ANALISTA 1				ANALISTA 2			
No de muestra	Peso muestra mg	Abs	%	No de muestra	Peso muestra mg	Abs.	%
1	360.1	0.490	104.105	1	360.0	0.498	105.835
2	360.6	0.481	102.052	2	359.8	0.503	106.957
3	360.3	0.507	107.658	3	360.2	0.492	104.501
std	18.2	0.450	-	std	18.2	0.481	-
Prom= 104.6053 %				Prom.=105.271 %			
DES= 2.8361				DES= 1.73			
CV= 2.7112%				CV= 1.63 %			

DIA 2

Tabla No. 13

ANALISTA 1				ANALISTA 2			
No de muestra	Peso muestra mg	Abs	%	No de muestra	Peso muestra mg	Abs.	%
1	360.2	0.510	108.325	1	359.9	0.500	106.289
2	360.3	0.503	107.021	2	360.1	0.492	104.530
3	360.5	0.505	107.173	3	359.9	0.508	107.990
std	18.4	0.481	-	std	18.4	0.481	-
Prom= 107.5066 %				Prom.=106.2702 %			
DES= 0.7128				DES= 1.7297			
CV= 0.6630 %				CV= 1.6276 %			

PRECISIÓN DEL MÉTODO: REPRODUCIBILIDAD.

Cálculos:

Tabla No.14

Día	Analista	
	1	2
1	104.105	105.835
	102.052	106.957
	107.658	104.501
2	108.325	106.289
	107.021	104.530
	107.173	107.990

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

1.- Con los datos anteriores construir la tabla de análisis de varianza ANADEVA.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F cal	F 0.05
Analista α	2-1= 1	4.4667 $\times 10^{-3}$	MC α =4.4667 $\times 10^{-3}$	F α = 6.8667 $\times 10^{-4}$	38.57
Día δ	(2-1)2= 2	13.0096	MC δ = 6.5048	F δ =1.9926	6.06
Error	(3-1)(2*2)= 8	26.1154	Mce= 3.2644		

2.- Interpretar los resultados:

Ya que $F_{\alpha} < F_{gl\alpha, gld} 0.05$ el método analítico es reproducible por los diferentes analistas.

Ya que $F_{\delta} < F_{gld, gld} 0.05$ el método analítico es reproducible en distintos días por un mismo analista.

CAPITULO 4
CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- La investigación bibliográfica permitió encontrar información general sobre el principio activo y los diferentes excipientes que se utilizaron en las diferentes formulaciones tal como: solubilidad , apariencia, compatibilidad, farmacología, aplicaciones clínicas, los pasos que requiere el diseño de medicamentos y los requerimientos que se necesitan para validar un método analítico.

2.- En lo referente a los estudios de preformulación se tienen las siguientes conclusiones:

A) Permitieron conocer las características reológicas del principio activo y encontrar que nuestro fármaco carece de flujo lo que nos permitió tomar una mejor decisión al elegir los excipientes ya que se tuvo que adicionar uno que aumentara el flujo.

B) La solubilidad nos sirvió para desarrollar el método analítico por el cual se cuantificó el principio activo presente en la formulación y para monitorear la estabilidad del mismo.

C) Estabilidad del principio activo, nos permitió conocer las condiciones en las que se tiene que fabricar el producto y los cuidados que se tienen que tener al manejar el producto terminado; así como la compatibilidad del principio activo y los diferentes excipientes presentes en la formulación para que se pueda ofrecer un producto que tenga las características físicas y químicas que satisfagan las necesidades del cliente.

3.- La formulación que cumple con los criterios establecidos para fórmulas sólidas elaborada por compresión directa es la formulación VII que tiene las siguientes características:

% de componente	Componente
48	Diluyente 7
48	Diluyente 4
2.5	Melatonina
0.5	Lubricante
0.05	Color amarillo # 10

Dando como resultado tabletas de 3 mg/120 mg, de color amarillo redondas biseladas y ranuradas de una de las caras.

4.- El método analítico desarrollado por espectrofotometría de UV es un método exacto y preciso que garantiza la calidad de los resultados analíticos emitidos.

CAPITULO 5
BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BIVE Centro de información de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, México D.F. Ciudad Universitaria, 1997.
- 2.- " Determinación de las características reológicas de polvos y granulados" Procedimiento Estándar de Operación, Grupo industrial FARMEX S.A de C.V. México, 1986.
- 3.- " El milagro de la Melatonina " Pierpaoli W.; Regelson W ed.Urano, Barcelona, 1996.
- 4.- " Estabilidad de Medicamentos" Norma Oficial Mexicana NOM- 073- SSA1 – 1993, Diario Oficial, Secretaria de salud, México 1993
- 5.- Innovación y desarrollo farmacéutico, Roman Fernando D. ed Asociación farmacéutica mexicana S. A., México, 1990.
- 6.- Métodos Analíticos Comité de elaboración de guías oficiales de validación de la dirección de control de insumos para la salud. S. S. A. ed Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México A.C. 1990.
- 7.- Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems, Ansel Howard C., Popovich Nicholas G., 5a ed. Lea & Febiger, USA, 1990.
- 8.- Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 2, Lieberman H.; Lachman L.; Schwartz J. B., eds. 2nd ed. Marcel Dekker, Inc. USA, 1990
- 9.- Remington Farmacia Vol 2., Gennaro Alfonso R.; Chase Grafton D. 17a ed. Medica Panamericana, Buenos Aires, 1987.

- 10.- Tesis " Validación de un método rutinario de control de calidad por "CLAR" para la cuantificación de un antihistaminico no sedante en tabletas". Hernández Jiménez Ma. Esther. Grupo Industrial FARMEX S. A de C. V., México D. F. 1994.
- 11.- The Index Merk and encyclopedia of chemical, drugs and biologals eds 12, ed Merck research laboratories, Whitehouses station , NJ, 1996
- 12.- The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman L.; Lieberman H.; Kanig J. L., eds. 3rd ed. Lea & Febiger Philadelphia, 1986
- 13.- The United States Pharmacopeia, USO eds XXIII, ed. The united states pharmacopeial convention inc, USA, 1994.