



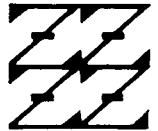
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

DESARROLLO DE UNA FORMULACION DE TABLETAS DE CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
LAURA ISABEL GONZALEZ ZALAPA

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



LO HICIMOS EJE
DE NUESTRA DOBLAJON

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA 14
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (ta) señor (ita):

Laura Isabel González Zalapa.

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Desarrollo de una Formulación de Tabletas de Clorhidrato de Difenhidramina.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE Q.F.B. RAMÓN RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ.

VOCAL Q.F.B. MARÍA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

SECRETARIO Q.F.B. ANGEL ROJAS ZAMORANO

SUPLENTE Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ

SUPLENTE Q.F.B. MA. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 11 de mayo del 2001.

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ.
JEFE DE LA CARRERA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DEDICATORIA

A Dios
Por darme la
fuerza y la fe
para seguir mi camino.

A la memoria de mis
queridos abuelitos.

A mi Madre y
mis hermanos.

A todos los que de
alguna forma me ayudaron
a terminar mi carrera.

Mil Gracias.

* Ayer soñé que podía y hoy puedo *

Como los budistas,
sé que la palabra no es el hecho,
si digo manzana no es la manzalla
innombrable que enamora el verano,
si digo árbol apenas me acerco
a lo que saben las aves,
el caballo siempre fue y será lo que es
sin saber que así lo nombro.
Sé que la palabra no es el hecho,
pero sí que un día mi padre
bajó de la montaña y dijo unas palabras
al oído de mi madre,
y la incendio de tal manera
que hasta aquí he llegado yo,
continuando el poema que mi padre
comenzó con algunas palabras.
Nacemos para encontrarnos
(la vida es el arte del encuentro)
encontramos para confirmar que
la humanidad es una sola familia
y que habitamos un país llamado Tierra.
Somos hijos del amor,
por lo tanto nacemos para la felicidad
(fuera de la felicidad son todos pretextos),
y debemos ser felices también
por nuestros hijos,
porque no hay nada mejor que
recordar padres felices.
Hay tantas cosas para gozar
y nuestro paso por la Tierra es tan corto,
que sufrir es una pérdida de tiempo.
Además, el universo siempre está
dispuesto a complacernos,
por eso estamos rodeados de buenas noticias.
Cada mañana es una buena noticia,
cada niño que nace es una buena noticia,
cada cantor es una buena noticia
porque cada cantor es un soldado menos,
por eso hay que cuidarse del que no canta
porque algo escondo.
Esó lo aprendí de mi madre
que fue la primera buena noticia que conocí.
Se llamaba Amor y nunca pudo ser inteligente
porque cada vez que estaba por aprender algo
llegaba la felicidad y la distraía,
nunca usó agenda porque
sólo hacia lo que amaba,
y eso se lo recordaba el corazón.
Se dedicó a vivir y no le quedaba tiempo
para hacer otra cosa.
De mi madre también aprendí que nunca es tarde,
que siempre se puede empezar de nuevo,
ahora mismo lo puedes decir basta
a la mujer que ya no amas,
al trabajo que odias,
a las cosas que te encadenan
a la tarjeta de crédito,
a los noticieros que te envenenan
desde la mañana,
a los que quieren dirigir tu vida,
ahora mismo lo puedes decir basta
al miedo que heredaste,
porque la vida es aquí y ahora mismo.

Me he transformado en un hombre libre
(como debe ser),
es decir que mi vida se ha transformado
en una fiesta que vivo,
en todo el mundo,
desde la austeridad del frío patagónico
a la lujuria del Caribe,
desde la lúcida locura de Manhattan
al misterio que enriquece a la India,
donde la Madre Teresa sabe
que debemos dar hasta que duela.
Caminando comprobé que
nos vamos encontrando con el otro,
lenta, misteriosa, sensualmente,
porque lo que te deja este red
revolucionaria es la poesía.
Ella nos lleva de la mano y
debajo de la luna hasta los últimos rincones
del mundo donde nos espera el compinche,
uno más, el que continúa la línea que será
un círculo que abarcará el planeta.
Esta es la revolución fundamental,
el revolucionarse constantemente
para armonizar con la vida,
que es cambio permanente,
por eso nos vamos encontrando
fatalmente para iluminar cada rincón.
Que nada te distraiga de ti mismo,
debes estar atento porque todavía
no gozaste la más grande alegría
ni sufriste el más grande dolor.
Vacía la copa cada noche
para que Dios te la llene
de agua nueva en el nuevo día.
Vive de instante en instante
porque eso es la vida.
Me costó 57 años llegar hasta aquí,
cómo no gozar y respetar este momento?
Se gana y se pierde, se sube y se baja,
se nace y se muere.
Y si la historia es tan simple,
porqué te preocupas tanto?
No te sientas aparte y olvidado,
todos somos la sal de la Tierra.
En la tranquilidad hay salud,
como plenitud dentro de uno.
Perdónate, acéptate, reconóce te y ámate,
recuerda que tienes que vivir contigo mismo
por la eternidad,
borra el pasado para no repetirlo,
para no abandonarte como tu padre,
para no desanimarte como tu madre,
para no tratarle como te trataron ellos,
pero no los culpes
porque nadie puede enseñar lo que no sabe,
perdónalos y te liberarás de esas cadenas.
Si estás atento al presente,
el pasado no te distraerá,
entonces serás siempre nuevo.

Tienes el poder para ser libre
en este mismo momento,
el poder está siempre en el presente
porque toda la vida está en cada instante,
pero no digas no puedo ni en broma
porque el inconsciente no tiene
sentido de humor,
lo tomará en serio y te lo recordará
cada vez que lo intentes.
Si quieres recuperar la salud
abandona la crítica,
el resentimiento y la culpa,
responsables de nuestras enfermedades.
Perdona a todos y perdónate,
no hay liberación más grande que el perdón,
no hay nada como vivir sin enemigos.
Nada peor para la cabeza y por lo tanto
para el cuerpo, que el miedo, la culpa,
el resentimiento y la crítica que te hace juez
(agotadora y vana tarea)
y cómplice de lo que te disgusta.
Culpar a los demás es no aceptar
la responsabilidad de nuestra vida,
es distraerse de ella.
El bien y el mal viven dentro tuyo,
alimenta más al bien
para que sea el vencedor cada vez que
tengan que enfrentarse.
Lo que llamamos problemas son lecciones,
por eso nada de lo que nos sucede es en vano.
No te quejes, recuerda que naciste desnudo,
entonces ese pantalón y esa camisa
que llevas ya son ganancia.
Cuida el presente porque en él
vivirás el resto de tu vida.
Liberate de la ansiedad,
piensa que lo que debe ser será,
y sucederá naturalmente...

Facundo Cabral

TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
I. Fundamentación del tema	1
1. Desarrollo de un medicamento	1
1.1. Preformulación	1
1.2. Formulación	2
1.3. Optimización de la fórmula	4
1.4. Escalamiento y caracterización del proceso	5
2. Generalidades de tabletas	5
2.1. Componentes de las tabletas	6
2.2. Procesos en la elaboración de tabletas	7
2.3. Compresión directa	8
2.3.1. Ventajas en el proceso de compresión directa	9
2.3.2. Diluentes para compresión directa	15
2.3.3. Factores en el desarrollo de formulaciones por compresión directa	21
3. Reología de polvos	25
4. Generalidades sobre el principio activo	28
4.1. Farmacología	28
4.2. Estabilidad del clorhidrato de difenhidramina	28
4.3. Monografía del principio activo	29
5. Estabilidad de medicamentos	32

	Pag.
II. Planteamiento del problema	39
III. Objetivos	40
IV. Hipotesis	41
V. Reactivos y material	42
VI. Metodología	44
VII. Resultados	49
VIII. Analisis de resultados	62
IX. Conclusiones	66
X. Sugerencias	67
XI. Bibliografía	68

I. FUNDAMENTACION DEL TEMA

1. DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

Como definición de medicamento tenemos que "es toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo rehabilitatorio o de diagnóstico, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas". (1)

El desarrollo de un medicamento es una serie de etapas encaminadas a dar un producto que cumpla con la definición anterior. Para el desarrollo de un medicamento a partir de un principio activo ya utilizado previamente con el mismo objetivo y generalmente fuera de patente resulta muy conveniente aprovechar la información que ya se encuentra publicada, para un caso así podemos establecer las siguientes etapas : **Revisión bibliográfica, estudios complementarios de preformulación, formulación y diseño del proceso a escala laboratorio, optimización y estudios a escala piloto, transferencia de tecnología y escalamiento.** (2)

Como se menciona en el párrafo anterior, antes de plantear cualquier actividad para el desarrollo de cualquier producto independientemente de su forma farmacéutica y actividad, debe realizarse una investigación bibliográfica exhaustiva. Dicha revisión bibliográfica debe incluir fuentes oficiales, libros, artículos científicos y técnicos, bases de datos en redes de información específicas que actualmente en Internet y cualquier información relacionada con el principio activo, la forma farmacéutica y los excipientes. Esta búsqueda resulta más práctica utilizando redes de información a las que tienen acceso casi todas las universidades y que agilizan la recuperación de la información.

1.1. PREFORMULACION

A la preformulación se le puede describir como una etapa en la cual el farmacéutico caracteriza e identifica las propiedades físicas y fisicoquímicas del principio activo en cuestión y que se consideran importantes para lograr una formulación estable y eficaz. El objetivo a cumplir en esta etapa es el de asegurar la integridad de la formulación durante un tiempo determinado para que durante ese lapso de tiempo, el medicamento cumpla con los fines para los que fue creado.

Cuando un farmacéutico diseña una formulación es responsable de la estabilidad del medicamento resultante. Es por ello que debe considerar que, aunque la estabilidad absoluta no existe, sí es posible minimizar las interacciones que resulten de la combinación de diferentes compuestos conociendo los factores que puedan propiciarlas. Es por eso que en el estudio de preformulación se debe considerar la estabilidad del activo a formular tanto solo como en combinación con diferentes excipientes. Para lograr tal objetivo, el activo es sometido a diferentes condiciones de pH, luz, temperatura, oxígeno o concentración de gases y en mezclas binarias en diferentes proporciones con los diversos excipientes considerados para formular. La manera más sencilla de evaluar los cambios sufridos por la molécula durante el estudio es la cromatografía en capa fina, aunque existen diferentes métodos más sofisticados como el uso de HPLC, IR o recientemente la calorimetría diferencial de barrido.

En la tabla 1 se muestra la información fisicoquímica típica que debe ser generada en un programa estructurado de preformulación esto es con el fin de caracterizar al ingrediente activo de la manera mas completa y presenta además un número importante de interrelaciones y objetivos. Al hacer la revisión de los parámetros que se enlistan junto con la relación que guardan con el objetivo, puede servir para reducir la cantidad de material, el tiempo y el costo de la investigación. Entre mayor sea la cantidad de información que pueda reunirse acerca de los factores que afectan o que puedan producir interacciones con el principio activo tanto solo o dentro de una fórmula, menos necesidad tendrá el formulador de invertir su tiempo en un estudio de preformulación, ya que por lo regular, el desarrollo de un nuevo producto en el mercado debe ser lo más rápido posible para dar ventajas competitivas en el mercado, al laboratorio que lo desarrolle.

Pruebas/Métodos	Objetivo
I. Fundamentales	
• Análisis (U.V., I.R., C.C.F., H.P.L.C., otro)	Identidad /pureza /potencia /calidad
• Solubilidad	Pureza / Métodos/ Formulación
a) acuosa	Efectos intrínsecos y de pI
b) pKa	Control de la solubilidad/ Formación de sales
c) Sales	Solubilidad/ Higroscopicidad/ Estabilidad
d) Solventes	Métodos-separación/ Vehículos potenciales
e) Coeficiente de partición	Lipoficidad-absorción/ Estructura-actividad
f) Disolución	Biofarmacia
• Punto de fusión	Polimorfismo/ hidratos/ solvatos
• Estabilidad en estado sólido y en solución Métodos analíticos específicos)	Pirrólysis/ hidrólisis/ pI/ oxidación/ fotólisis/ iones metálicos Identificación y aislamiento de degradantes/ Formulación.
II. Funcionales	
• Propiedades organolépticas	Formulación
• Microscopía	Tamaño de partícula/ Morfología
• Densidad real, aparente y de compactación	Formulación de productos sólidos
• Flujo y ángulo de reposo	Formulación de productos sólidos
• Compresibilidad	Selección de proceso y excipientes
• Distribución del tamaño de partícula o área superficial	Homogeneidad/ Selección del proceso /Liberación controlada de fármacos insolubles
• Grado de humectación	Selección de excipientes en suspensiones y en granulación
• Compatibilidad con excipientes	Selección de excipientes

Tabla 1 Programa estructurado para estudios de preformulación enfocados a la caracterización fisicoquímica del fármaco (3)

apropiada de técnicas de diseño experimental y optimización permite conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo.

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

Si bien la experimentación inicial sirve para seleccionar el menor número de excipientes posible, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva; de manera que no sólo se consigue optimizar la calidad sino también el costo del producto. (2,3)

La optimización nos permite establecer el proceso ideal de acuerdo con el producto deseado. En este momento se trabaja a nivel piloto y deben tomarse en cuenta las operaciones unitarias para estudiar la factibilidad de escalamiento, se define el material de empaque y se validan los métodos analíticos de la fórmula y de limpieza, si es que no se tienen, se corren estudios de estabilidad y se establecen las especificaciones del producto y del proceso.

1.4. ESCALAMIENTO Y CARACTERIZACION DEL PROCESO

La transferencia del conocimiento para la fabricación y control del producto es una transferencia de tecnología y es un aspecto esencial para asegurar el éxito. Requiere de una buena organización y planeación de todos los aspectos relacionados con la fabricación, control y empaque. Se debe revisar la necesidad de capacitación sobre las nuevas técnicas, procesos y procedimientos por parte del receptor de la tecnología, la disponibilidad de materias primas, material de empaque, punzones, etc. Todas las partes deben estar de acuerdo: desarrollo, producción, control, validación, con los procedimientos de manufactura y control.

El escalamiento es el incremento del tamaño de lote, en particular el de fabricación, en el que deben cuidarse el no modificar aquellos aspectos que puedan alterar las características del producto entre las que se encuentran : el origen de los componentes de la fórmula, los parámetros del proceso, cambio de equipo, etc. nuevamente el estudio detallado de la disolución y de la estabilidad del producto son necesarios para establecer que el producto sigue cumpliendo con las características con las que fue diseñado, y en algunos casos será necesario realizar nuevos estudios de bioequivalencia.

2. GENERALIDADES DE TABLETAS.

Las tabletas se pueden definir como " preparados sólidos que contienen él o los principio activos y aditivos, generalmente en forma discoide, ranurados y de tamaño variado, obtenidos por compresión de polvos o gránulos " (6).

En la actualidad, la mayoría de los medicamentos que se prescriben son tabletas. Esto se debe a las grandes ventajas que esta forma farmacéutica ofrece al paciente. En el comprimido la dosificación es inequívoca y razonablemente exacta. Por su forma, carácter compacto y tamaño reducido se hacen de fácil administración y aceptación por el paciente.

A nivel de producción, las tabletas también tiene sus ventajas sobre otras formas farmacéuticas, ya que es posible una alta velocidad de producción a un relativo bajo costo. Además, por su bajo contenido de humedad son más estables que las formas líquidas y semisólidas y tienen una menor tendencia a la contaminación.

2.1. COMPONENTES DE LA TABLETAS.

Además del componente activo o terapéutico, las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipientes. La definición de aditivos de acuerdo a FEUM 7a edición dice que "son todas aquellas sustancias que se incluyan en la formulación de los medicamentos y que actúen como vehículos, conservadores o modificadores de algunas de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad"

En este caso concreto se les puede clasificar por la función que desempeñan en la tableta. La tabla 2 enlista de manera general los componentes de las tabletas y su función :

COMPONENTE	FUNCIÓN	EJEMPLOS
<i>Diluentes</i>	Son aditivos que dan cuerpo o volumen a la forma farmacéutica. Permiten homogenizar la dosis en la tableta.	Celulosa microcristalina, lactosas, almidones normales y modificados, fosfatos de Ca.
<i>Aglutinantes</i>	Son agentes que imparten cohesión a las partículas. Forman gránulos de tamaño y dureza necesarios para una compresión adecuada.	Almidón (pregelatinizado, modificado, pasta) P.V.P, carboximetilcelulosa sódica, gelatina
<i>Desintegrantes</i>	Son sustancias que favorecen la disgregación o separación de las partículas para liberar al principio activo.	Almidón, carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico.
<i>Lubricantes:</i>		
a) <i>Lubricantes antiadherentes</i>	Reducen la fricción entre las partículas. Resuelven la fricción metal-metal. Impiden la adherencia del comprimido a la matriz o punzones.	Estearato de magnesio, ácido esteárico, polietilenglicol, lauril sulfato de sodio, aceites hidrogenados vegetales
b) <i>Deslizantes</i>	Mejoran las características de fluidez de las partículas.	Dióxido de silicio coloidal, almidón, talco, silicato de calcio.
<i>Colorantes</i>	Mejoran el aspecto de la tableta. Ayudan a identificar al producto	Lacas, óxidos de hierro.

Tabla 2. Componentes de las tabletas

No siempre es necesario que todos estos componentes estén presentes en una tableta, ya que muchos de ellos pueden cumplir más de una función dentro de la fórmula, como en el caso de los lubricantes que pueden ser deslizantes y antiadherentes al mismo tiempo.

2.2. PROCESOS EN LA ELABORACION DE TABLETAS

Existen diferentes procesos para la fabricación de tabletas, de acuerdo a las características propias de cada producto. En general, se podría hablar de tres procesos :

- a) **COMPRESIÓN DIRECTA** : La compresión directa es el término empleado para definir el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir mezclas de polvos. Algunas sustancias por sus características plásticas o cristalinas es posible comprimirlas directamente aplicando una

- ligera presión. Esta propiedad es la más deseable en cualquier activo a utilizar y en algunos casos es posible lograrla con algunos excipientes con gran capacidad cohesiva y adhesiva.
- b) **GRANULACIÓN SECA** : Cuando el activo a comprimir no posee las características adecuadas para granularse por su sensibilidad a la humedad o al calor, se requiere de una granulación seca que se refiere a la aglomeración de partículas en seco provocada por la aplicación de una alta presión para aumentar su tamaño. También se le conoce como "Slugging" o doble compresión
- c) **GRANULACIÓN HÚMEDA** : La granulación húmeda es un método convencional que convierte los polvos en aglomerados con propiedades cohesivas y de flujo adecuadas para la compresión. Como su nombre lo indica, un líquido, generalmente agua, se incorpora a los polvos para formar una masa húmeda que al secar y procesar se convierte en gránulos con características reológicas diferentes a las del polvo inicial que se comprimen con facilidad.
- (4,5,6)

Dado que en el presente trabajo se desarrolló una formulación por el método de compresión directa, abundaremos más en ese tema como puede verse a continuación:

2.3 COMPRESIÓN DIRECTA

Hablar de Compresión Directa puede ser tan simple como pesar, mezclar y comprimir, o tan profundo que podría llevarnos varias sesiones de horas de teoría y práctica para ser un experto en COMPRESIÓN DIRECTA. Sin embargo, vamos a tratar de resumir las principales características de la COMPRESIÓN DIRECTA.

La COMPRESIÓN DIRECTA surge como una necesidad de reducir las etapas requeridas para elaborar un medicamento en tabletas. Para ello hubo que desarrollar tecnología (máquinas tableteadoras, mezcladores diferentes a los existentes hasta entonces), así como excipientes con características especiales que facilitaran la compresión directa del fármaco.

A pesar de las aparentes grandes ventajas que trae la COMPRESIÓN DIRECTA en la manufactura de tabletas, aún no se ha adoptado como la técnica universal de fabricación de formas farmacéuticas sólidas. Las razones pueden ser muchas, pero es necesario evaluar todos y cada uno de los factores que afectan la decisión de elegir el proceso de manufactura.

La *compresión directa* inicialmente fue definida para polvos o cristales que compriman directamente sin la adición de ningún otro aditivo. Actualmente, el término es usado para definir el proceso por el cual las tabletas son manufacturadas de la *compresión directa* de mezclas de polvos las cuales contienen al principio activo y excipientes adecuados (diluentes, lubricantes, desintegrantes, etc.). Esta mezcla debe fluir libremente hacia la cavidad donde va a ser comprimida. No es necesario el pretratamiento de la mezcla de polvos por procedimientos de granulación seca o húmeda.

El surgimiento de la **COMPRESIÓN DIRECTA** se hizo posible por la disponibilidad comercial de vehículos que poseían tanto fluidez como compresibilidad. El primero fue la lactosa *spray-dried*, que inició la "revolución de la *compresión directa*". Posteriormente fueron introducidos otros excipientes como celulosa microcristalina, el primer diluyente/aglutinante en seco (Avicel); Starch 1500, un almidón parcialmente gelatinizado que posee un alto grado de fluidez y compresibilidad y mantiene sus propiedades desintegrantes; Emcompress, un fosfato dicálcico compresible de libre flujo; azúcares compresibles como Nutab, Di-pac, Emdex; etc. Cada vez se van mejorando los excipientes de **COMPRESIÓN DIRECTA** y proporcionando mayor variedad de los mismos. Al mismo tiempo, se han tenido mayores avances en las máquinas para elaboración de tabletas, tales como el alimentador positivo y las etapas de precompresión, que facilitan el tableteo por *compresión directa*.

Como mencionamos, a pesar de que la **COMPRESIÓN DIRECTA** puede ser un proceso aparentemente sencillo, la *compresión directa* no debe ser concebida como una simple modificación del proceso de granulación para hacer tabletas. La **COMPRESIÓN DIRECTA** requiere un análisis minucioso sobre diversos aspectos importantes: la selección de los excipientes, las propiedades de flujo de las mezclas de polvos, y los efectos de la formulación que influyen sobre la compresibilidad.

2.3.1. VENTAJAS EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN DIRECTA

El proceso de **COMPRESIÓN DIRECTA** supone que todos los materiales pueden ser comprados con especificaciones que permitan un mezclado simple y el tableteo.

La principal y más obvia ventaja de la COMPRESIÓN DIRECTA es *economía*. De hecho, el proceso de COMPRESIÓN DIRECTA no interesaría a nadie si no fuera por los ahorros económicos que derivan de su uso.

Los ahorros pueden presentarse en varias áreas, incluyendo el tiempo de proceso, el costo de mano de obra, menores etapas de proceso, menos trabajo de validación y menor consumo de energía. Y, aunque se requiere menor número de equipos en un proceso de COMPRESIÓN DIRECTA, también el grado de sofisticación de aquéllos que son necesarios (mezclado y compresión), aumenta.

El proceso de COMPRESIÓN DIRECTA implica:

- Carencia de humectación
- No se requiere calor
- Se evitan presiones altas de compactación, comparando con la doble compresión.

Los dos primeros son inherentes a un proceso de granulación y pueden ser nada benéficos para el fármaco.

Se mencionan algunos factores que pueden ser causantes de problemas cuando se emplea la granulación:

- La viscosidad de la solución granulante puede afectar las propiedades de los gránulos, así como su velocidad de adición, inclusive pueden llegar a afectar la disolución.
- También el tipo y duración del mezclado durante la granulación y el método y velocidad de humectación y secado pueden cambiar la densidad y el tamaño de partícula de los gránulos, lo cual puede afectar sobre el peso de la tableta y la calidad de compactación.
- Los ciclos de secado no solamente causan cambios críticos en el contenido de humedad en equilibrio, sino también demezclado de los ingredientes activos solubles que migran a la superficie de los gránulos al momento de secar.

Todo esto puede causar gran variabilidad lote a lote.

Una de las ventajas más conocidas de la COMPRESIÓN DIRECTA es la optimización de los tiempos de desintegración, ya que cada partícula es liberada inmediatamente y puesta a disposición para su disolución. Lo que en la granulación húmeda frecuentemente no ocurre ya que el fármaco está encerrado en pequeñas partículas compactas.

En la COMPRESIÓN DIRECTA los agentes desintegrantes son capaces de ejercer su acción inmediatamente, pero es importante que haya suficiente cantidad para que lo hagan. Una de las consideraciones importantes es la biodisponibilidad. En granulación húmeda, las partículas hidrofóbicas pueden ser humectadas con ingredientes que posteriormente le ayuden a liberarse y disolverse. En la COMPRESIÓN DIRECTA no sucede así, pero pueden adicionarse excipientes que funcionen como humectantes aún en seco, para mejorar la velocidad de disolución. La desintegración primaria de las tabletas en COMPRESIÓN DIRECTA depende de la presencia de suficiente desintegrante y de su uniforme distribución a través de la matriz de la tableta.

Otro de los aspectos que podemos considerar es el envejecimiento de las tabletas elaboradas por COMPRESIÓN DIRECTA o por granulación, en lo que respecta a la velocidad de disolución. Los cambios en los perfiles de disolución parecen ocurrir menos en tabletas elaboradas por COMPRESIÓN DIRECTA que por granulación húmeda.

Entonces, ¿por qué no todas las tabletas son elaboradas por COMPRESIÓN DIRECTA? Debemos tomar en consideración no solamente la parte económica, sino la tecnológica y regulatoria de la industria farmacéutica. Las limitaciones tecnológicas implican el flujo y enlace de las partículas para formar un compacto fuerte, así como la velocidad a la cual deben producirse.

Con el énfasis sobre la disolución y la biodisponibilidad, muchos fármacos son micronizados. La micronización causa invariablemente mayor fricción interparticular y reduce la fluidez, causando pobre compresibilidad. Frecuentemente tiene que tomarse una decisión sobre si granular un polvo micronizado -lo cual provocará mayores tiempos de disolución-, o comprimir directamente un tamaño de partícula mayor, o elaborar grandes tabletas con poco principio activo por COMPRESIÓN DIRECTA.

La selección de excipientes es extremadamente crítica en la formulación de tabletas por COMPRESIÓN DIRECTA. El más crítico es el diluyente, el cual frecuentemente sirve como la matriz que puede ser el factor para el éxito o el fracaso de la formulación. En algunos casos hay un solo proveedor para determinados excipientes. Hay necesidad de establecer especificaciones de funcionalidad de las propiedades como son la compresibilidad y la fluidez, además de las propiedades físicas y químicas. Estas especificaciones deben permitir una variabilidad lote a lote muy estrecha ya que podría causar efectos sobre la calidad de las tabletas.

Como muchos activos no son compresibles, en la selección del vehículo es necesario considerar su potencial de dilución (es decir, la proporción de ingrediente activo que puede ser comprimido en forma aceptable). Los diluyentes varían desde materiales altamente compresibles como la celulosa microcristalina hasta materiales que tienen muy baja capacidad de dilución como la lactosa spray-dried. No es posible otorgar valores específicos para cada diluyente ya que la capacidad de dilución depende del fármaco mismo. En algunos casos es necesario emplear tableteadoras con capacidades de precompresión para obtener un compacto aceptable a una relación razonable de dilución.

Uno de los factores importantes a considerar cuando se elaboran tabletas por COMPRESIÓN DIRECTA es la uniformidad de contenido, ya que cuando se mezclan los polvos están sujetos a demezclado en las etapas posteriores de manejo. La carencia de humedad en las mezclas puede aumentar las cargas estáticas que pueden causar demezclado. También las diferencias en el tamaño de partícula o densidad pueden causar demezclado en la tolva o en el alimentador de la tableteadora.

Los problemas de demezclado pueden tomarse de dos formas:

- Tratar de que los tamaños de partículas y las densidades sean más uniformes. Pueden adicionarse partículas más pequeñas, en cantidades mínimas para tratar de llenar los espacios vacíos que provoquen las partículas más grandes.
- Por mezclas ordenadas.

Una desventaja de la COMPRESIÓN DIRECTA es la limitación del uso de colorantes. No hay un método establecido para obtener tabletas de un color uniforme. Es posible el uso de lacas micropulverizadas premezcladas o molidas con los diluentes como Starch 1500 o celulosa microcristalina para obtener una variedad de tabletas en tonos pastel.

La lubricación de mezclas de polvos es más complicada que en la granulación ya que implican problemas asociados con el tipo y la cantidad de lubricante necesario para producir una lubricación adecuada y los efectos suavizantes que resultan de la lubricación, algunas ocasiones es necesario evitar los estearatos alcalinos en algunas formulaciones por COMPRESIÓN DIRECTA, ya que produce efectos hidrofóbicos sobre las partículas. Los tiempos de lubricación deben ir de 2 a 5 min. Los lubricantes nunca deben adicionarse a las mezclas de polvos en mezcladores de alto corte. El tamaño inicial de la partícula del lubricante debe ser cuidadosamente controlado. Los lubricantes alternativos a los estearatos alcalinos pueden ser aceites vegetales hidrogenados como Sterotex, Lubritab y Compritol. Deben usarse proporciones más altas de las acostumbradas.

¿Cuáles son las restricciones regulatorias?: El uso de excipientes demasiado nuevos y que son desconocidos. La compresión directa parece que es más usada por compañías no innovadoras debido a la expiración de patentes y a que se conocen más las características del fármaco.

Otro punto es que muchas formulaciones por COMPRESIÓN DIRECTA son desarrolladas en pequeña escala, se registran ante las autoridades regulatorias y, posteriormente, al escalamiento, se encuentran infinidad de fallas a escala producción. Estas fallas son debidas a que no se consideraron todos los factores tecnológicos para la COMPRESIÓN DIRECTA, tampoco se establecieron claramente las especificaciones de las materias primas, ni la reproducibilidad lote a lote de los ingredientes activos, particularmente cuando se emplean altas dosis.

Para reducir este tipo de fallas en las materias primas, es aconsejable establecer las especificaciones de calidad con relación a: tamaño de partícula, densidad, fluidez y compresibilidad.

Granulación Húmeda	Compresión Directa
<i>Compresibilidad</i>	
Tabletas más duras para sustancias pobremente compresibles	Problema potencial para fármacos en altas dosis
<i>Fluidez</i>	
Excelente en la mayoría de los casos	Muchas formulaciones requieren de un deslizante. No micronizar fármacos cuando van en altas dosis
<i>Tamaño de partícula</i>	
Más grandes con intervalos mayores	Más pequeñas con intervalos estrechos
<i>Uniformidad de contenido</i>	
Inducida por amasado y secado	Puede ocurrir segregación en el transporte, la tolva y el alimentador
<i>Mezclado</i>	
Alto o bajo corte	Bajo corte con mezcla ordenada
<i>Lubricante</i>	
Menos sensible a la suavización por el lubricante y al sobremezclado	Mezclado mínimo con estearato de magnesio
<i>Desintegración</i>	
Problemas frecuentes con los gránulos	Se requieren niveles menores
<i>Disolución</i>	
Fármaco humectado durante el proceso. La disolución del fármaco desde los gránulos puede ser un problema. Generalmente es menor que en la compresión directa.	No humectación, puede ser necesario un agente tensoactivo. La disolución puede ser menor si se usan cristales de fármaco muy grandes. Generalmente más rápida que en la granulación húmeda.
<i>Costos</i>	
Aumenta en equipo, trabajo, tiempo, validación del proceso, energía.	Aumenta en materias primas y su control de calidad.
<i>Flexibilidad de formulación</i>	
La granulación cubre las imperfecciones de las materias primas	Las propiedades de las materias primas deben ser cuidadosamente definidas.
<i>Estabilidad</i>	
Problemas con calor o humedad. La velocidad de disolución puede disminuir con el tiempo	No se adiciona calor o humedad. La velocidad de disolución raramente cambia
<i>Actitud de proveedores de equipo</i>	
Positiva	Muy negativa
<i>Velocidad de tableteo</i>	
Puede ser rápida	Puede requerir velocidad menor
<i>Polvo</i>	
Menos polvoso	Más polvoso
<i>Color</i>	
Oscuros o pastel (colorantes o lacas)	Solamente pastel (solamente lacas)

Tabla 3. Comparación de los procesos de Compresión Directa y Granulación Húmeda

2.3.2. DILUENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA

Se trata de excipientes de especialidad. En la mayoría de los casos son materiales comunes que han sido modificados en el proceso de manufactura (co-precipitación, spray drying) para impartirles mayor fluidez y compresibilidad. Por ello sus propiedades físicas y químicas son extremadamente importantes. Es importante para el formulador estar conciente de que no hay oportunidad de cubrir las imperfecciones de las materias primas a través del proceso de COMPRESIÓN DIRECTA.

<p>a) <i>Compresibilidad de la materia prima:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sola. Factor de dilución o capacidad. Efecto de lubricantes, deslizantes, desintegrantes. Efecto de reproceso
<p>b) <i>Fluidez:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sola En la formulación terminada Necesaria para deslizante
<p>c) <i>Tamaño y distribución de partícula:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Efecto sobre la fluidez. Efecto sobre la compresibilidad. Efecto sobre el mezclado. Problemas de polvo.
<p>d) <i>Contenido y tipo de humedad:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Agua de hidratación (lactosa, dextrosa, fosfato dicálcico). Humedad de enlace y libre. Disponibilidad para degradación química. Efecto sobre la compresibilidad. Higroscopicidad.

<p>e) <i>Densidad aparente:</i></p> <p>Relación de compresión = volumen de la tableta/densidad aparente del polvo.</p> <p>Efecto del manejo y mezclado.</p>
<p>f) <i>Compatibilidad con el ingrediente activo:</i></p> <p>Humedad</p> <p>pH</p> <p>Efecto sobre la valoración</p>
<p>g) <i>Solubilidad (en el tracto GI):</i></p> <p>Velocidad de disolución</p> <p>Efecto del pH</p>
<p>h) <i>Estabilidad de tabletas terminadas:</i></p> <p>Color</p> <p>Volumen</p> <p>Dureza</p>
<p>i) <i>Inerte fisiológicamente:</i></p> <p>Toxicidad.</p> <p>Reducción de azúcar.</p> <p>Efecto osmótico</p> <p>Sabor y sensación sobre la lengua (si es apropiado)</p>
<p>J) <i>Costo y disponibilidad</i></p> <p>Aceptabilidad gubernamental:</p> <p>USA y países extranjeros</p> <p>Expediente maestro</p> <p>Estatus GRAS</p> <p>Estándares compendiales (NF)</p>

Tabla 4. Factores que influyen sobre la selección de diluentes para Compresión Directa

Diluentes solubles

Lactosa: es uno de los primeros y más ampliamente usados. Hay más de un proveedor de este material.

El secado por aspersión produce un producto aglomerado que es más fluido y compresible que la lactosa regular.

Contiene una mezcla de cristales-monohidrato y agregados esféricos de cristales más pequeños que proporcionan un material amorfo.

La fluidez se debe a las partículas grandes entremezcladas con los agregados esféricos. La compresibilidad se debe a la naturaleza de los agregados y al porcentaje del material amorfo.

Tiene pobre potencial de dilución. No diluye altas dosis y no es compresible.

Es preferible que no se reprocese ya que pierde sus propiedades.

Uno de los problemas más frecuentes con la lactosa es su oscurecimiento que se debe a los contaminantes que se encuentran en el líquido madre al momento de recrystalizar.

Diferentes formas de lactosa se han ido desarrollando con el paso del tiempo:

Lactosa Fast Flo, Tablelose, etc., cada vez con mejores características de flujo y compresibilidad.

Otra forma de lactosa que se ha desarrollado es la anhidra, la cual tiene muy buenas características de fluidez, como la Fast Flo, pero tiende a hidratarse en ambientes húmedos. Posee excelentes propiedades de disolución.

Sacarosa:

Se ha usado ampliamente en la elaboración de tabletas. Una de las primeras variedades introducidas para compresión directa es Di-Pac, que consta de 97% de sacarosa y 3% de dextrinas en una cocrystalización. Tiene buenas propiedades de flujo y necesita un deslizante a HR mayores de 50%. Tiene buena estabilidad con el tiempo. El potencial de dilución de Di-Pac varía de 20 a 35% de ingredientes activos.

Las tabletas que contienen altas concentraciones de Di-Pac tienden a endurecerse ligeramente (1-2 kg) durante las primeras horas después de la compresión, o cuando envejecen a humedades relativas altas.

Nutab es un azúcar directamente compresible que consiste de sacarosa, 4% de azúcar invertido y 0.1% a 0.2% de almidón de maíz y estearato de magnesio. Tiene tamaño de partícula relativamente alto lo que le confiere buena fluidez. Tiene pobre estabilidad de color.

Dextrosa:

Emdex. Este producto es cristalizado por aspersión y consiste de 90 a 92% de dextrosa, 3 a 5% de maltosa y el resto de polisacáridos de glucosa. Tiene compresibilidad excelente. El más ampliamente usado es el monohidrato y el agua de hidratación parece no afectar la estabilidad del fármaco. A aproximadamente 75% de HR, Emdex llega a ser higroscópico y a 80%, licúa. Las tabletas elaboradas con Emdex tienden a mostrar endurecimiento con el tiempo, sin alterar los resultados de la disolución. Debido a que tiene tamaño de partícula relativamente grande, tiende a haber problemas de mezclado con ingredientes con tamaño de partícula menor.

Sorbitol:

Es uno de los más complejos. Existe en varias formas cristalinas polimórficas, así como amorfa. El problema estriba en que los fabricantes de sorbitol para compresión directa no consideran estas variaciones y lo fabrican causando serias dificultades entre los usuarios. Las formas polimórficas menos estables (a y b) se convertirán a la forma estable (g), lo cual frecuentemente genera crecimiento dendrítico (pequeños cristales tipo cabello). Esto causa un empacamiento de las partículas y se acentúa en presencia de humedad. La forma más estable es la g, pero no todos los sorbitoles son cristalizados de la misma manera y esto genera el uso de diferentes proporciones de lubricante y en la compresibilidad. Es higroscópico y tiende a pegarse en el instrumental de la máquina, a humedades relativas mayores del 50%.

Manitol:

Permite la elaboración de tabletas menos duras que con el sorbitol, además es menos sensible a la humedad. Puede lubricarse fácilmente con ingredientes como el Polietilenglicol 6000 micronizado. Se usa más en tabletas masticables.

Maltodextrinas:

La Maltrina es un producto altamente compresible, completamente soluble y tiene muy bajas características de higroscopicidad.

Diluentes insolubles

Almidón:

Es uno de los excipientes para tabletas más ampliamente usado. El Starch 1500 tiene amplia aceptación ya que posee buenas características de fluidez y compresibilidad. Consiste de granos de almidón parcialmente hidrolizados y aglomerados. Tiene alto contenido de humedad (12 a 13%), aunque no se ha reportado que tal humedad acelere la descomposición de fármacos sensibles a ella. Aunque el Starch 1500 comprime bien, no forma compactos duros. Su potencial de dilución es mínima y por ello se le utiliza más como desintegrante que como diluyente. Como tiene un comportamiento elástico, tiende a formar compactos no duros y los lubricantes como el estearato de magnesio tienden a ablandar las tabletas que contiene altas cantidades de Starch 1500. por ello se prefieren lubricantes como ácido esteárico o aceites vegetales hidrogenados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Celulosa:

El primer producto surgido fue Solka Floc, que consiste de celulosa separada de la madera por digestión. Es un polvo con poca fluidez y poca compresibilidad. Posteriormente se introdujo el Avicel, el cual es un derivado e un grado especial de celulosa alfa por hidrólisis ácida severa para remover las porciones amorfas, generando partículas microcristalinas del tipo aguja. Existe en varios grados, dependiendo de la distribución del tamaño de partícula. Es el más compresible de todos los excipientes farmacéuticos y tiene la más alta capacidad de dilución. Se forman compactos fuertes al comprimir.

Tiene muy bajo coeficiente de fricción, de allí que casi no requiera lubricante. Pero cuando se adicionan estearatos alcalinos y se mezcla por mucho tiempo, tiende a disminuir la dureza. Tiene baja densidad y alto costo. Los compactos duros desintegran rápidamente debido al rápido paso del agua y a la ruptura instantánea de los puentes de hidrógeno. La fluidez es pobre, comparada con otros diluentes, debido al pequeño tamaño de partícula. Se recomienda emplear pequeñas cantidades de deslizante en formulaciones con alto contenido de celulosa microcristalina.

Las tabletas elaboradas con altas concentraciones de celulosa microcristalina se reblandecen cuando se exponen a humedades altas debido a que la humedad penetra entre los enlaces de hidrógeno interparticulares. Este fenómeno es reversible cuando se retiran del ambiente húmedo. Se ha encontrado que las formulaciones con más del 80% de celulosa microcristalina pueden disminuir en sus velocidades de disolución con fármacos que tienen baja solubilidad en agua. Este fenómeno puede ser superado por la adición de porciones de excipientes solubles en agua, como lactosas.

La funcionalidad de la celulosa microcristalina depende de su forma física y de su contenido cristalino. De allí la variabilidad en características dependiendo del fabricante. Otra forma de celulosa para compresión directa es la celulosa microfina, Elcema, que se encuentra en grado granular (G-250), la cual posee suficiente fluidez. Es compresible, autodesintegrante, antiadherente y puede formar compactos duros. Posee pobre potencial de dilución, perdiendo su compresibilidad rápidamente en presencia de fármacos no compresibles.

Sales inorgánicas de calcio:

El más ampliamente usado es el fosfato dicálcico, que consiste de agregados de libre flujo de pequeños microcristales. Está disponible bajo las denominaciones de Emcompress o Di-Tab. Es relativamente barato y posee un alto grado de estabilidad química y física. Es no higroscópico en humedades relativas hasta de 80%. Pierde pequeñas cantidades de humedad cuando se expone a temperaturas de 40 a 60°C. Esta pérdida provoca que las tabletas se endurezcan. Su fluidez es buena y generalmente no se requieren deslizantes. Se deforma por fractura cuando se comprime. Los lubricantes ejercen poco efecto de reblandecimiento sobre las tabletas.

Como es poco soluble en agua, los comprimidos se desintegran rápidamente cuando contienen 50% o más de este excipiente. Se disuelve en medio ácido, pero es prácticamente insoluble en medio neutro o alcalino. No se recomienda usarlo en combinación con fármacos de baja solubilidad en agua. Es alcalino, pH de 7.3, lo que podría tener efecto sobre fármacos sensibles a la alcalinidad. El fosfato tricálcico (TriTab) es menos compresible y menos soluble que el fosfato dicálcico pero contiene una mayor relación de iones calcio. El sulfato de calcio dihidratado también está disponible para compresión directa (Delafto, Compactrol).

Existe el Cel-O-Cal que es una partícula coprocesada con 30 parte de celulosa microcristalina y 70 partes de sulfato de calcio anhidro, secados por aspersion.

2.3.3 FACTORES EN EL DESARROLLO DE FORMULACIONES

La formulación exitosa de tabletas para compresión directa depende de la cuidadosa consideración de las propiedades de los excipientes y de la optimización de la fluidez, compresibilidad y lubricabilidad de las mezclas de polvos. Los estudios de preformulación son esenciales aún cuando parezcan formulaciones muy simples.

Compresibilidad

La formulación debe ser dirigida a la obtención de tabletas con dureza sin la aplicación de demasiada fuerza de compactación para asegurar al mismo tiempo la rápida desintegración de la tableta y la disolución del fármaco. Cuando el fármaco conforma la mayor parte de la tableta, es importante establecerlas propiedades funcionales del mismo, el efecto del tamaño de partícula sobre la compresibilidad, así como de su forma cristalina. Puede llegar a ser necesario granular el principio activo para aumentar su fluidez y su densidad.

Al emplear superdesintegrantes –croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón- los cuales permiten la desintegración más rápida de las tabletas sin interferir con la compresibilidad del polvo. Generalmente no se requieren altas cantidades de desintegrantes porque no hay gránulos que dispersar.

Es recomendable emplear tableteadoras que tengan estaciones de precompresión para reducir los problemas operacionales de las mezclas de polvos.

Fluidez

Es importante no solamente por la uniformidad del llenado de la matriz y de allí el peso de la tableta, sino también por el papel que juega en la uniformidad del mezclado.

Es importante que se establezcan las especificaciones de fluidez de cada uno de los componentes de la formulación. La fluidez de los ingredientes activos llega a ser un factor crítico cuando se han micronizado para mejorar la velocidad de disolución. Hay ocasiones en que el fármaco hace una gran proporción de la tableta y se deban utilizar agentes deslizantes como el Cab-O-Sil y el Syloid para mejorar la fluidez, en proporciones del 0.1 al 0.25%.

Actualmente, la mayoría de los excipientes para compresión directa están diseñados para proporcionar buenas propiedades de flujo. Sin embargo, no se debe obviar la parte de la selección cuidadosa de los excipientes.

Uniformidad de contenido

Mezclas de polvos altamente fluidas facilitan el demezclado. Cuanto más estrecho es la distribución de tamaño de partícula y de densidades, menos oportunidad existe para el demezclado o la segregación. Los principales problemas de segregación pueden ocurrir con partículas grandes y esféricas. En tales casos es necesario seleccionar otros excipientes para llenar los espacios vacíos o premezclando el principio activo micronizado con el diluyente de partícula más grande.

Lubricación

La lubricación es uno de los aspectos más complicados de la formulación de tabletas. Los problemas encontrados pueden dividirse en 2 categorías:

- Tipo y cantidad necesaria para producir la lubricación adecuada
- Los efectos suavizantes de la lubricación.

Debido a que el tamaño medio de las partículas en las mezclas para compresión directa es menor que en la granulación, frecuentemente se requieren mayores cantidades de lubricante, el cual también debe poseer un tamaño de partícula muy fino.

Debido a que existe un número mayor de partículas en las mezclas para compresión directa cubiertas por el lubricante, el efecto de suavización bajo la compresión se magnifica. Por lo tanto, la duración del mezclado llega a ser mucho más crítica en los proceso para compresión directa, ya que los lubricantes del tipo estearatos alcalinos peden llegar a recubrir todas las superficies expuestas de las partículas. En algunos casos se sugiere evitar este tipo de lubricantes.

También es importante el tipo de mezclador en el cual se realiza el proceso, ya que puede haber alteraciones significativas durante el escalamiento.

Morfología de los diluyentes para Compresión Directa

La compresibilidad de los agentes para compresión directa puede entenderse mejor desde el punto de vista morfológico de las partículas. La mayoría de los diluentes para COMPRESIÓN DIRECTA son minigranulaciones en donde el material ha sido aglomerado o granulado una vez modificado.

La microscopía electrónica de barrido ha proporcionado una herramienta útil para visualizar tales partículas y al mismo tiempo permite un aseguramiento cualitativo de la calidad del producto.

Para visualizar la mayoría de excipientes farmacéuticos se recomienda emplear el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, en el cual se incluyen las características de cada uno, así como sus microfotografías.

Ingredientes coprocesados

Cada vez han aparecido más y más excipientes con características particulares de compresibilidad y de mejora de las velocidades de disolución. No cabe duda que se ha dado énfasis al trabajo de formulación de tabletas, en donde el formulador debe tomar los cristales del principio activo y enmascarar sus imperfecciones en relación a compresibilidad, fluidez y disolución y tratar de mejorarlas, por medio de excipientes externos.

A través del tiempo se ha tratado de hacer compresibles ciertos principios activos para mejorar sus características, así tenemos Ácido acetilsalicílico, Paracetamol, Ácido ascórbico, Carbonato de calcio, Ranitidina, etc. algunos son procesos de "chilsonado", es decir, mezcla del ingrediente activo con almidón seco y pasado por un compactador de rodillos, después se tritura a través de una malla de apertura definida para proporcionar un material con una distribución más o menos estrecha. En otras ocasiones el material es recubierto por aspersión con algún ingrediente como el almidón para darle características de compresibilidad y fluidez, así como de protección a las condiciones ambientales.

Por otro lado, también van apareciendo excipientes coprocesados como:

Cellactose: celulosa y lactosa

Microcelac: celulosa y lactosa, con distribución de tamaño de partícula menor.

Ludipress: lactosa con polividona

Prosolv: celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal.

En síntesis, tenemos entonces las siguientes sugerencias al formular tabletas por compresión directa:

- Caracterizar lo más estrictamente posible a los ingredientes activos, en relación a sus propiedades reológicas (densidades, compresibilidad, fluidez, distribución del tamaño de partícula), y establecer por escrito las especificaciones de dichos materiales.
- Seleccionar cuidadosamente los excipientes que mejorarán las características reológicas de los ingredientes activos y, por ello, que confieran una mezcla de polvos adecuada.
- Cuidar los costos, puesto que al formular para compresión directa, pueden obtenerse tabletas con baja cantidad de principio activo (0.1%) y alta cantidad de excipiente (99.9%). Esto puede generar que solamente se comercialice excipiente.
- Establecer los parámetros de control durante la formulación. Pueden ser las mediciones reológicas de los polvos.
- Establecer esos mismo parámetros durante el escalamiento y la fabricación de las tabletas.
- Cuidar que los equipos de manufactura tengan un comportamiento similar durante el proceso de elaboración (mezcladores -rpm-, tableteadoras -fuerzas de compactación, precompresión, etc-.
- Establecer por escrito las especificaciones de los excipientes empleados y los proveedores que los proporcionaron. En caso de cambio de proveedor, realizar un análisis comparativo entre las propiedades de un excipiente y otro.
- Tener paciencia, puesto que si bien esto lleva tiempo para realizarlo, ahorra muchos dolores de cabeza.

3. REOLOGÍA DE POLVOS

Como se menciona anteriormente, uno de los factores más importantes cuando se realiza un proceso de compresión de polvos obtenidos por cualquiera de los métodos de granulación húmeda, seca o compresión directa es el comportamiento reológico que éstos presenten. A continuación se describen los métodos elementales para determinar el comportamiento reológico de un polvo y su impacto dentro del proceso de compresión.

- a) **Densidad Aparente** : La densidad aparente es la relación que existe entre la masa de un polvo y el volumen que ocupa este polvo dentro de un recipiente, tomando en consideración los espacios que quedan entre cada partícula de dicho polvo. La manera experimental de determinar esta densidad consiste en colocar una cantidad de peso conocido de dicho material en una probeta o recipiente graduado y medir el volumen que ocupa. Calcular la densidad aparente (d_a) con la siguiente fórmula :

$$d_a = \frac{\text{peso de la muestra (g)}}{\text{volumen ocupado (ml)}}$$

- b) **Densidad Compactada** : La densidad compactada es la capacidad de un polvo para minimizar los espacios que quedan entre cada partícula formando un aglomerado. Experimentalmente se puede determinar de la prueba anterior dejando caer a una distancia de 3 cm sobre la superficie la probeta del punto anterior y midiendo el volumen del polvo cada 25 caídas hasta que éste permanezca constante. Calcular la densidad compactada (d_c) con la siguiente fórmula :

$$d_c = \frac{\text{peso de la muestra (g)}}{\text{volumen constante (ml)}}$$

- c) **Índice de Carr (% de compresibilidad)** : Es la relación que existe entre la densidad aparente y compactada. La manera de calcularla es relacionando los valores de d_a y d_c y quedando como % de compresibilidad (% C) de acuerdo a :

$$\%C = (d_a - d_c) * 100 / d_a$$

La interpretación de los resultados obtenidos de la relación de las densidades se describe en la tabla 5

% de Compresibilidad	Flujo del polvo
5 - 15	Excelente
12 - 16	Bueno
18 - 21	Aceptable
23 - 25	Pobre
33 - 38	Muy pobre
> 40	Maló

Tabla 5. Relación del Índice de Carr con el flujo de polvos

d) Velocidad de flujo : Este parámetro esta relacionado con la forma y tamaño de la partícula así como las fuerzas de adhesión-cohesión que existen entre ellas. Para determinar experimentalmente este parámetro se llena un embudo para sólidos con el polvo a analizar cerrando la salida y colocando el embudo a 5 cm sobre la superficie. Se abre la salida del embudo y se cronometra el tiempo de flujo del polvo, en segundos. Se determina la velocidad de flujo de acuerdo a la siguiente relación:

$$V_f = \frac{\text{peso del polvo (g)}}{\text{tiempo (t)}}$$

e) Angulo de reposo : De igual manera que el anterior, este parámetro nos indica la forma de la partícula que se está determinando, específicamente qué tan esférica es la partícula que se esta midiendo La manera de determinar experimentalmente este ángulo es midiendo la altura y la circunferencia resultante del montón de polvo que se forma al realizar el punto anterior, calculando el ángulo de reposo con la siguiente fórmula :

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

La interpretación de los resultados de estos parámetros se describe en la tabla 6:

Angulo de reposo	Flujo de polvos
< 25°	Excelente
25 - 30°	Bueno
30-40°	Regular
> 40°	Pobre

Tabla No. 6: Relación del ángulo de reposo con el flujo de polvos

Nota : Si no fue posible determinar la velocidad de flujo por cohesividad del polvo, no puede realizarse la prueba del ángulo de reposo.

f) Distribución del tamaño de partícula : La distribución del tamaño de partícula nos indica el tamaño y la proporción de los granulos finos y gruesos dentro de una mezcla de polvos. Para determinar experimentalmente este parámetro, se hace pasar una cantidad de polvo a través de una serie de tamices por medio de agitación mecánica. Un procedimiento puede ser el siguiente: Colocar en el siguiente orden los tamices en el equipo Ro-tap : plato, mallas 200, 150, 100, 80, 60 y 40. Pesar 50 g del polvo y colocarlo en la malla 40. Cerrar la pila de mallas asegurando la tapa con los tornillos correspondientes y accionar el interruptor para sacudir por 15 minutos. Al terminar, separar y determinar la cantidad de polvo retenido en las mallas. Calcular y graficar el % acumulado contra la abertura de la malla.

4. GENERALIDADES SOBRE EL PRINCIPIO ACTIVO

4.1 FARMACOLOGIA :

La difenhidramina es un derivado de la etanolamina que actúa como antagonista de los receptores H_1 , tiene clara actividad atropínica y tendencia notable a producir sedación. Con dosis ordinarias, al rededor de la mitad de los pacientes tratados experimentan somnolencia. La frecuencia de los efectos colaterales gastrointestinales es baja en este grupo. Posee pronunciadas propiedades sedantes. Se usa principalmente como auxiliar en reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, rinitis, conjuntivitis, angioedema y para el control de la náusea, vómito y vértigo en algunos casos. Es también un ingrediente común en el tratamiento de la tos y también es utilizado como hipnótico. Dentro de sus efectos adversos se incluyen la sedación y efectos antimuscarínicos. El clorhidrato de difenhidramina es bien absorbido por el tracto gastrointestinal, alcanzando la concentración plasmática máxima en cerca de 1 a 4 horas después de su administración. Se distribuye ampliamente por todo el cuerpo incluyendo SNC. Puede penetrar membrana placentaria y ha sido detectada en leche materna. Es excretada principalmente por orina como sus metabolitos y sólo una pequeña cantidad es excretada sin cambio. Es eliminada completamente después de 24 hrs de la administración. (9,10, 11,12)

4.2. ESTABILIDAD DEL CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA:

En medio ácido, la difenhidramina sufre descomposición mientras que en medio alcalino es claramente estable. La descomposición en medio ácido es consecuencia de la ruptura del enlace éster. La reacción de degradación es de primer orden y se cataliza por el ion hidrógeno. Los principales productos de degradación son el bencidrol y el 2-(dimetilamino) etanol.

Se realizaron observaciones de la descomposición de la difenhidramina en presencia de peróxido de hidrógeno y luz U.V. Los productos de degradación en presencia de peróxido de hidrógeno fueron tolueno, benzofenona, alcohol bencílico, ácido benzóico y sustancias fenólicas en adición al dimetilaminoetanol ya que el bencidrol bajo estas condiciones sufre posteriores reacciones. Bajo luz U.V., los principales productos de degradación son bencidrol y dimetilaminoetanol.

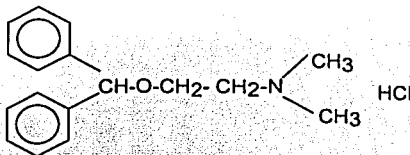
4.3 MONOGRAFIA DEL PRINCIPIO ACTIVO

Clorhidrato de difenhidramina

NOMBRE QUIMICO : Clorhidrato de 2-(difenilmetoxi)-N,N-dimetilamina

PESO MOLECULAR : Del clorhidrato :291.82

FORMULA ESTRUCTURAL :



FORMULA CONDENSADA : $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$

Contiene no menos del 99.0 y no mas del 101.0 por ciento calculado con referencia a la sustancia seca.

SUSTANCIA DE REFERENCIA: Clorhidrato de difenhidramina, secar durante 3 horas a $105^{\circ}C$, proteger de la luz.

DESCRIPCION : Polvo cristalino blanco que se oscurece lentamente por exposición a la luz.

SOLUBILIDAD : Muy soluble en agua, fácilmente soluble en alcohol y cloroformo; casi insoluble en éter dietílico.

ENSATOS DE IDENTIDAD

El espectro de IR de una dispersión de la muestra en cloruro de potasio, exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que las de una preparación similar de la SRef de Clorhidrato de difenhidramina.

El espectro UV de una solución de la muestra al 0.05 por ciento en alcohol, exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que las de una preparación similar de la SRef.

A 0.05 mL de una solución al 5.0 por ciento de la muestra, agregar 2 mL de ácido sulfúrico; se produce un color amarillo intenso, el cual cambia a rojo al agregar 0.5 mL de ácido nítrico. Agregar

15 mL de agua fría y 5 mL de cloroformo y agitar; se produce un color violeta intenso en la capa clorofórmica.

Una solución de la muestra da reacción positiva a la prueba de identidad para cloruros.

TEMPERATURA DE FUSIÓN: Entre 167°C y 172°C.

PERDIDA POR SECADO: No más del 0.5 por ciento. Secar durante 3 horas a 105°C. Usar 1 g de muestra.

RESIDUO DE LA IGNICION: No más del 0.1 por ciento.

pH: Entre 4.0 y 6.0. Preparar una solución al 5.0 por ciento de la muestra.

ASPECTO Y COLOR DE LA SOLUCIÓN: Una solución al 5.0 por ciento de la muestra en agua libre de dióxido de carbono y la diluida (1:5) es clara. La solución al 5.0 por ciento no es más colorida que la solución de referencia BY6

SUSTANCIAS RELACIONADAS: Capa delgada.

Soporte: Gel de sílice.

Fase móvil: Mezcla de cloroformo-metanol-dietilamina (80:20:1).

Preparaciones de la muestra: Preparar dos soluciones de la muestra en metanol a las concentraciones de 2.0 por ciento (a) y del 0.020 por ciento (b). Preparar las soluciones al momento de su uso.

Revelador: Acido sulfúrico.

Procedimiento: Aplicar a la cromatoplaça en carriles separados 5 microlitros de cada una de las preparaciones de la muestra. Desarrollar el cromatograma hasta que la fase móvil haya recorrido 15 cm a partir del punto de aplicación, retirar la cromatoplaça y marcar el frente de la fase móvil. Secar la cromatoplaça al aire durante 5 minutos rociar con el reactivo revelador, calentar durante 10 minutos a 120°C.

Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra (a), no es más intensa que la mancha principal obtenida con la preparación de la muestra (b).

Valoración. Titulación no acuosa. Disolver 250 mg de la muestra en 20 ml de ácido acético glacial, agregar 10 ml de SR de acetato mercurico y dos gotas de SI de cristal violeta. Titular con solución

0.1 N de ácido perclórico hasta la aparición de un color verde esmeralda. Realizar un blanco con los reactivos y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de la solución 0.1 N de ácido perclórico equivalen a 29.18 mg de clorhidrato de difenhidramina.

Conservación: En envases bien cerrados, protegidos de la luz.

5. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

La estabilidad de un medicamento se puede definir como la capacidad de una fórmula en particular en un sistema específico de envase y cierre para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. La seguridad de que el producto envasado conservará su estabilidad en el lapso de almacenamiento que se le anticipa, debe provenir de una acumulación de datos verdaderos sobre el medicamento en su envase comercial. Estos datos de estabilidad entrañan determinados parámetros que tomados en conjunto constituyen el perfil de estabilidad.

A la estabilidad de un medicamento también se le puede definir como el periodo de tiempo transcurrido desde la fabricación y el envasado de la formulación hasta que la actividad química o biológica descienda por debajo de la potencia determinada en sus especificaciones o hasta que sus características se modifiquen de manera nociva.

El objetivo de los estudios de estabilidad, es preveer evidencia documentada de como las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz. Así como también establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad.

En México, los estudios de estabilidad son regulados por la Secretaría de Salud en base a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993 de fecha 8-Marzo-96 en la cuál para efectos de la norma se entiende por:

Condiciones de almacenamiento particulares.- Las condiciones específicas y diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, las cuales se indican en el marbete del medicamento.

(4.17)

Condiciones de almacenamiento normales.- La conservación de los medicamentos en locales secos (no más del 65% de humedad relativa), bien ventilados a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C), al abrigo de la luz intensa y de olores extraños u otras formas de contaminación. ^(4.2*)

Estabilidad.- La propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados. ^(4.3*)

Estudios de Estabilidad.- Son las pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz. ^(4.4*)

Estabilidad Acelerada.- Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento. ^(4.5*)

Estudios de Estabilidad a largo plazo.- Son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. ^(4.6*)

Estudios de anaquel.- estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, en las condiciones normales o particulares establecidas. ^(4.7*)

Para el registro de un medicamento con fármaco conocido o modificaciones a las condiciones de registro, el estudio de *estabilidad acelerada* deberá llevarse a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material del envase sometidos a registro, de acuerdo a las siguientes condiciones: ^(5.1*)

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40 ± 2°C / 75 ± 5 % humedad relativa (H.R.) para formas farmacéuticas sólidas	30, 60 y 90 días
40 ± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	30, 60 y 90 días
30 ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas	Inicial y 90 días

Tabla 7 condiciones de almacenamiento y analisis para los estudios de estabilidad acelerada.

Cuando un medicamento en particular no puede cumplir con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas en la tabla anterior, se deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo las condiciones particulares y el tiempo en que se propone conservar y/o usar el producto.

Los estudios de estabilidad a largo plazo se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción a 30 ± 2°C o a las condiciones particulares, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo, para confirmarlo. Analizar cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente. ^(5.2*)

Para los *estudios de anaquel*, el número de lotes que se deben analizar anualmente es el siguiente: ^(5.3°)

NO DE LOTES FABRICADOS POR AÑO	No. DE LOTES ANALIZADOS POR AÑO
1 - 20	1
Más de 20	2

Tabla 8 condiciones de analisis para ampliación de plazos de caducidad.

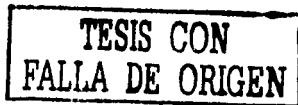
En cualquier modificación significativa a la fórmula o al proceso de fabricación originales del medicamento registrado, el fabricante debe justificar los cambios con un estudio de estabilidad acelerada de al menos dos lotes y con el cual se demuestre que el medicamento es tan estable como el original, asignándole la misma caducidad que el medicamento tenía antes de la modificación. ^(5.7°)

El estudio de estabilidad de un medicamento debe incluir las pruebas para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el medicamento no requiere de alguna de las pruebas indicadas, se deberá sustentar técnicamente su eliminación. En el caso de sustancias relacionadas y/o productos de degradación, se determinaran únicamente si la monografía correspondiente así lo establece.

Tabletas y grageas.- Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas, desintegración y/o disolución, humedad cuando proceda. ^(7.1°)

Cápsulas y obleas.- Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas del contenido y de la cápsula u oblea, desintegración y/o disolución, humedad cuando proceda. ^(7.2°)

Emulsiones.- Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas, viscosidad; y cuando proceda prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de



los mismos, límites microbianos, esterilidad y prueba de irritabilidad ocular o en piel, en análisis inicial y final. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción entre ellos, que afecte la estabilidad del producto. ^(7.3*)

Soluciones y suspensiones.- Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas, pH, límites microbianos, y cuando proceda: resuspendibilidad (en suspensiones), pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada y pruebas de irritabilidad ocular o en piel, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto. ^(7.4*)

Polvos y liofilizados.- Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas, humedad y cuando proceda prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, esterilidad, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Si el producto es para reconstituir, se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el periodo de conservación recomendado son: Concentración del fármaco, características organolépticas y pH. ^(7.5*)

Aerosoles y nebulizadores.- Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, dosis entregadas (mg/acción de la válvula), características organolépticas, tamaño de partícula (suspensiones). Se deben considerar las especificaciones para límites microbianos o la cuenta total de microorganismos aerobios, cocos gram positivos y estafilococos coagulasa cuando proceda. ^(7.6*)

Cremas, geles, pastas y ungüentos (pomadas).- Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas, homogeneidad, penetrabilidad y/o viscosidad y cuando proceda pH, prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, tamaño de partícula, pérdida de peso (envase dep plástico), esterilidad y prueba de irritabilidad

ocular o en piel, límites microbianos; estas pruebas se deben de llevar a cabo en análisis inicial y final. ^(7.7*)

Supositorios y óvulos.- Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, temperatura de fusión, características organolépticas, disolución y/o tiempo de licuefacción. ^(7.8*)

Para obtener un periodo de caducidad tentativo de 24 meses, se requiere de los datos analíticos de los estudios de estabilidad acelerada que demuestren que no hay cambios en los límites de especificaciones, definidos como:

- Por ciento de pérdida de la potencia inicial, por abajo del límite inferior especificado en la monografía del producto.
- Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación.
- Cuando se excedan límites de pH.
- Cuando se excedan los límites de especificaciones de disolución.
- Cuando no cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.
- Cuando se excedan los límites microbiológicos y biológicos. Estos datos deben ser confirmados con los estudios de estabilidad a largo plazo. ^(7.11*)

La fecha de caducidad tentativa otorgada por la Secretaría de Salud puede ser ampliada por el tiempo solicitado por el fabricante cuando se justifique con la presentación de los datos de estabilidad de tres lotes de producción estudiados a largo plazo. ^(7.13*)

Para aquellos medicamentos en los cuales se desee ampliar el periodo de caducidad a 36 meses o que se encuentren en el mercado sin indicar fecha de caducidad, ésta se debe fijar con estudios de estabilidad de tres lotes bajo cualquiera de las siguientes condiciones:

- Un año a temperatura de anaquel más tres meses a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ / 75 % de humedad relativa para sólidos y $40 \pm 2^\circ\text{C}$ para líquidos y semisólidos. ^(7.14.1*)
- Dos años a temperatura de anaquel más un año a $30 \pm 2^\circ\text{C}$ ^(7.14.2*) 48 meses a las condiciones de anaquel. ^(7.14.3*)

Cuando un medicamento tiene la misma fórmula cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de fármaco, se deben presentar los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco. ^(7.17*)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La realidad socio-económica que vive en este momento el país en general, ha obligado a la Industria Farmacéutica a enfocar sus esfuerzos en el desarrollo de nuevos productos, ya que éstos son la sangre que mantiene viva a una empresa. La capacidad de respuesta para el desarrollo de un nuevo producto así como la adecuada selección del proceso de producción que permita obtener un producto de calidad esperada a un bajo costo es el objetivo a alcanzar de cada uno de los departamentos de desarrollo de nuevos productos de cada empresa farmacéutica. A los mercadólogos les corresponde definir los productos que a su consideración puedan ser comercializados por cada empresa, basándose en estadísticas e información médica recopilada por todas las vías disponibles (IMS, internet, etc) se decide qué producto o línea de productos pueden interesar a cada una en particular.

De acuerdo a lo anterior, se sabe que en México debido a una gran cantidad de factores como el stress y la mala alimentación entre otros, un porcentaje significativo de la población padece de insomnio o dificultad para conciliar el sueño. En el mercado actualmente existen una pequeña variedad de inductores del sueño cuya mayor desventaja es ser opioides que solo pueden ser administrados por prescripción y bajo vigilancia médica, y que además tienen un riesgo potencial muy grande de causar adicción o dependencia tanto física como psicológica. El Clorhidrato de difenhidramina es un antihistamínico que se ha utilizado principalmente como auxiliar en el tratamiento de la tos en combinación con algunos agentes expectorantes. Su principal efecto secundario es la somnolencia por lo que también ha comenzado a utilizarse como hipnótico teniendo como ventaja de que, al ser un antihistamínico, no provoca adicción. El propósito del presente trabajo es el de aprovechar este efecto secundario del Clorhidrato de difenhidramina para desarrollar unas tabletas que puedan emplearse como inductoras del sueño, y a la vez, generar un producto que cumpla con todas las características de calidad necesarias para un medicamento, que pueda consumirse sin necesidad de prescripción y que además sea de costo accesible a cualquier estrato de la población.

III. OBJETIVOS

1.1. OBJETIVO GENERAL

- Realizar el desarrollo de una formulación de tabletas de Clorhidrato de Difenhidramina que cumpla con los parámetros de calidad internos estipulados en el laboratorio en el que sea creado, además de los establecidos por la F.E.U.M. 7a edición y que sea estable bajo las condiciones especificadas en la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993 "Estabilidad de Medicamentos"

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recopilar la información bibliográfica necesaria para el mejor conocimiento del principio activo
- Realizar la caracterización del principio activo mediante el estudio de preformulación.
- Evaluar los resultados obtenidos de la preformulación para proponer una formulación y el proceso de manufactura más adecuados.
- Optimizar la formulación y el proceso de manufactura.
- Comprobar la estabilidad de la formulación mediante un estudio de estabilidad acelerada.

IV. HIPÓTESIS

La realización de un estudio de preformulación apoyado en una buena investigación bibliográfica deberá permitir establecer las bases para proponer una formulación y proceso de fabricación adecuados para la elaboración de las tabletas de Clorhidrato de Difenhidramina, con lo que será posible obtener un producto estable física y químicamente que cumpla con las especificaciones para las que fue creado.

**V. REACTIVOS Y MATERIAL.
MATERIALES**

- Frascos viales transparentes de 10 ml.
- Cámara cromatográfica.
- Pipetas graduadas.
- Cromatofolios de silicagel 60 F254
- Microgeringa Hamilton de 10 mcl.
- Lámpara de luz UV.
- Estufa Blue M. Stabil-Therm a 60°C.
- Balanza analítica Shimadzu
- Probeta graduada de 100 ml.
- Soporte universal.
- Embudo para sólidos
- Medidor de altura
- Tamices 200, 150, 100, 80, 60, 40, 30, 20.
- Agitador de tamices Ro-tap
- Cronómetro.
- Balanza granataria.
- Mezclador Erweka
- Tableteadora Market E-10
- Durómetro.
- Desintegrador Elecsa
- Fragilizador Elecsa
- Estufa Blue M. Stabil-Therm a 60°C.
- Matraces volumétricos

Pipetas volumétricas

Balanza analítica Shimadzu

Espectrofotómetro UV-Visible Baush & Lomb Spectronic 2000

Balanza granataria.

Mezclador Erweka

Durómetro.

Termoformadora de empaque.

Estufa Blue M. Stabíl-Therm a 30°C.

Cámara climática Hot-pack a 40°C/75% Humedad relativa

REACTIVOS

HCl 6 N

NaOH 6 N

H₂O₂ al 35 %

EXCIPIENTES

Lactosa DC

Celulosa microcristalina

Polividona

Almidón de maíz modificado

Crospovidona

Estearato de magnesio

Almidón glicolato sódico

Dióxido de silicio

Acido esteárico

Fosfato dibásico de calcio

VI. METODOLOGIA

1. DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

Degradación del principio activo : Colocar 50 mg del principio activo a estudiar en los frascos viales transparentes. Adicionar a humedecer cada uno de los reactivos que se encuentran en la tabla y colocar en la estufa de 65 ° C. Colocar también un frasco con 50 mg del activo solo para utilizarlo como control durante la prueba.

Colocar en otro frasco, igual cantidad de activo y someter a la luz.

Para realizar el seguimiento de la estabilidad utilizar el método de C.C.F. siguiente :

Utilizar como fase móvil el sistema Cloroformo : metanol : dietilamina, en proporción 80 :20 :1 y como fase estacionaria los cromatofolios de Silicagel 60 F254.

Disolver 10 mg de sustancia de referencia del principio activo en 25 ml de metanol. Aplicar las muestras y la solución de referencia en la placa, en carriles separados, y colocar en la fase móvil.

Dejar correr una distancia considerable, secar y revelar la placa con luz U.V.

Muestrear cada tercer día por no menos de dos semanas y registrar las observaciones pertinentes.

DIFENHIDRAMINA +	CONDICIONES DE PRUEBA
	HCl 6 N
	NaOH 6 N
	H ₂ O ₂ al 35 %
	Luz solar

Tabla 9: Condiciones de degradación del principio activo

2. ESTUDIO DE INTERACCION Y COMPATIBILIDAD FARMACO-EXCIPIENTE.

1. Realizar las pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente de acuerdo con el siguiente esquema:

MUESTRA		PROPORCION
DIFENHIDRAMINA* +	Lactosa DC	1:1
	Celulosa microcristalina	1:1
	Polividona	1:0.25
	Almidón de maíz modificado	1:0.5
	Crospovidona	1:0.25
	Estearato de magnesio	1:0.25
	Almidón glicolato sódico	1:0.25
	Dióxido de silicio	1:0.25
	Acido esteárico	1:0.25
	Fosfato dibásico de calcio	1:1
	Lactosa-celulosa	1:1:1
	Lactosa-fosfato	1:1:1
	Celulosa-fosfato	1:1:1
	Celulosa-almidón	1:1:0.5
	Lactosa-almidón	1:1:0.5
	Fosfato-almidón	1:1:0.5
Fosfato-lactosa-almidón	1:1:1:0.5	

* Clorhidrato de difenhidramina monohidratado.

TABLA 10. ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE

- Colocar las muestras en frascos color ámbar y someter a temperatura de 60-65°C.
- Someter una serie de muestras a condiciones de humedad, adicionando gotas de agua a una réplica de cada vial.
- Tomar muestras a los 3, 9, 15 y 20 días.
- Analizar las muestras por Cromatografía en Capa Fina. Utilizar placas de sílica gel F₂₅₄ de 0.2 cm de espesor como fase estacionaria. Seguir el método descrito para la estabilidad del principio activo.

6. Además de la degradación química, evaluar también los cambios físicos.

Someter las muestras a 30 y 45°C, muestrear cada tercer día drante los primeros 15 días, después cada semana hasta cumplir al menos 45 días. Realizar la evaluación de los cambios de manera visual y por Cromatografía en capa fina empleando las mismas condiciones que en la estabilidad del principio activo.

4. DESARROLLO DE LA FORMULACION.

De acuerdo con los resultados de los estudios de preformulación, seleccionar los excipientes más adecuados para la formulación de las tabletas. Esta selección se basa principalmente en las propiedades de flujo de la mezcla de polvos y del principio activo mismo.

La selección del método de fabricación depende también de la etapa anterior, ya que se relaciona directamente con las características del principio activo y de la mezcla de polvos, pues en primera instancia, se intentará la manufactura por compresión directa. Además de las características de los polvos, deberán considerarse los recursos técnico-operativos con los que cuenta la empresa.

CRITERIOS DE EVALUACION DE LAS FORMULACIONES:

Se considerarán factores de respuesta, tales que cumplan con los siguientes criterios:

a) Para los polvos:

- densidad aparente
- densidad compactada
- Índice de Carr: < 15%
- Velocidad de flujo
- Angulo de reposo: < 20°

b) Para las tabletas:

- Apariencia: examinar la repartición uniforme del polvo, ausencia de grietas, polvo suelto o partículas extrañas, así como porosidad.
- Variación de peso: $\pm 3 \%$
- Dureza: 5 - 10 kgf
- Friabilidad: $< 1 \%$
- Tiempo de desintegración: < 15 minutos.
- Valoración del activo: 90.0 - 110.0 % de la cantidad indicada en el marbete.
- Uniformidad de dosis: 85.0 - 115.0 %, con un C.V. $< 6.0 \%$.

5. METODO ANALITICO PARA DETERMINACION DEL CONTENIDO.

a) Método analítico:

Preparación de la sustancia de referencia:

Transferir 38 mg de Clorhidrato de difenhidramina monohidratado sustancia de referencia (SRef) a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y llevar al aforo con agua desmineralizada, mezclar. Transferir una alcuota de 4 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 25 ml, llevar al volumen con agua desmineralizada y mezclar. Esta solución contiene 60.8 mcg/ml de Clorhidrato de Difenhidramina monohidratado.

Preparación de la muestra:

Pesar individualmente 10 tabletas y determinar su peso promedio. Moler hasta polvo fino en un mortero. Pesar el equivalente a 38 mg de clorhidrato de difenhidramina monohidratado, transferir el polvo a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 50 ml de agua desmineralizada y mezclar mecánicamente durante 15 minutos. Llevar al volumen con el mismo disolvente y filtrar descartando los primeros mililitros. Transferir una alcuota de 4 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 25 ml y aforar con agua desmineralizada.

Determinar las absorbancias de ambas soluciones en un espectrofotómetro adecuado a 257 nm, utilizando agua desmineralizada como blanco de lectura.

VII RESULTADOS

1. DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

Las siguientes tablas 11, 12 y 13, muestran los resultados del comportamiento del principio activo bajo las diferentes condiciones estipuladas en el método:

CONDICION	No. DE MANCHAS	Rf
Difenhidramina* (DFH) sola	1	0.62
DFH + ácido clorhídrico	1	0.63
DFH + hidróxido de sodio	1	0.61
DFH + Peróxido de hidrógeno	1	0.62
DFH + agua desmineralizada	1	0.60
DFH + Luz solar	1	0.62
DFH + 65°C	1	0.62

* Clorhidrato de difenhidramina monhidratado Sustancia de Referencia

TABLA 11. Resultados a los 4 días

CONDICION	No. DE MANCHAS	Rf
Difenhidramina* (DFH) sola	1	0.62
DFH + ácido clorhídrico	3	0.63 de la mancha principal
DFH + hidróxido de sodio	1	0.61
DFH + Peróxido de hidrógeno	3	0.62 de la mancha principal
DFH + agua desmineralizada	1	0.60
DFH + Luz solar	3	0.62 de la mancha principal
DFH + 65°C	1	0.62

TABLA 12. Resultados a los 8 días

CONDICION	No. DE MANCHAS	Rf
Difenhidramina* (DFH) sola	1	0.62
DFH + ácido clorhídrico	3	0.63 de la mancha principal
DFH + hidróxido de sodio	1	0.61
DFH + Peróxido de hidrógeno	4	0.62 de la mancha principal
DFH + agua desmineralizada	1	0.60
DFH + Luz solar	3	0.62 de la mancha principal
DFH + 65°C	1	0.62

TABLA 13. Resultados a los 15 días

2. ESTUDIO DE INTERACCION Y COMPATIBILIDAD FARMACO-EXCIPIENTE.

Resultados de las pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente:

MUESTRA	CAMBIO DE COLOR	Rf	
DIFENHIDRAMINA* +	Lactosa DC	No	0.62
	Celulosa microcristalina	Si	0.64
	Polividona	No	0.63
	Almidón maíz modifica	No	0.62
	Crospovidona	No	0.61
	Estearato de magnesio	No	0.62
	Almidón glicolato sódico	No	0.63
	Dióxido de silicio	No	0.63
	Acido esteárico	Si	0.62
	Fosfato dibásico de calcio	No	0.61
	Lactosa-celulosa	Si	0.60
	Lactosa-fosfato	No	0.63
	Celulosa-fosfato	Si	0.63
	Celulosa-almidón	Si	0.62
	Lactosa-almidón	No	0.61
	Fosfato-almidón	No	0.61
	Fosfato-lactosa-almidón	No	0.60

* Clorhidrato de difenhidramina monohidratado.

TABLA 14. ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE A LOS 20 DIAS

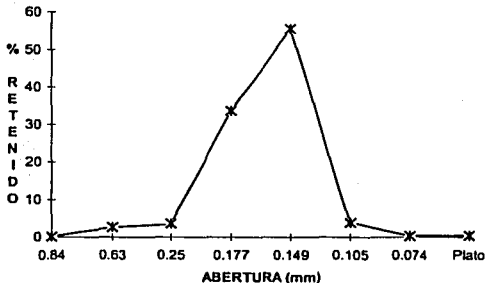
3. CARACTERIZACION REOLOGICA DEL PRINCIPIO ACTIVO

- a) Densidad Aparente : 0.765 g/ml
- b) Densidad Compactada : 0.523 g/ml
- c) Indice de Carr (% de compresibilidad) : 11.2 %
- d) Velocidad de flujo : 60 g/seg
- e) Angulo de reposo : 18°
- f) Distribución del tamaño de partícula :

Malla No.	Abertura (mm)	Peso retenido (g)	% Retenido	% Retenido Acumulado
20	0.840	0.02	0.06	0.06
40	0.630	0.88	2.60	2.66
60	0.250	1.20	3.54	6.20
80	0.177	11.4	33.65	39.85
100	0.149	18.8	55.49	95.34
150	0.105	1.3	3.84	99.18
200	0.074	0.13	0.38	99.56
Plato	-----	0.15	0.44	100.00

TABLA 15. DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA PARA DIFENHIDRAMINA



GRAFICA 1. DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

4. DESARROLLO DE LA FORMULACION.

A continuación se presentan las matrices de formulación con sus respectivos resultados:

Matriz I: Establecimiento de las proporciones del diluyente mayoritario.

		DILUENTE 1		
		0%	50%	75%
D I L U E N T E 2	0%	1		4
	50%		3	
	75%	2		

FORMULACION (Cantidades en %)				
COMPONENTE	1	2	3	4
DFH *	25.0	25.0	25.0	25.0
Diluyente 1	74.5	37.0	18.0	37.0
Diluyente 2	---	37.0	54.0	---
Diluyente 3	---	---	---	37.0
Deslizante 1	---	0.5	0.5	0.5
Lubricante	0.5	0.5	0.5	0.5

TABLA 16. FORMULACIONES PROPUESTAS

CRITERIOS DE EVALUACION DE LAS FORMULACIONES:

a) Para los polvos:

CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS	FORMULACIONES			
	1	2	3	4
Densidad aparente (g/ml)	0.761	0.694	0.631	0.654
Densidad compactada (g/ml)	0.811	0.783	0.737	0.755
Índice de Carr (%)	6.165	11.360	14.470	13.38
Ángulo de reposo (°)	16.18	21.78	20.77	23.65
Velocidad de flujo (g/s)	100.0	93.4	90.6	90.9

Tabla No. 17. Características reológicas del polvo

b) Para las tabletas:

PARÁMETRO	FORMULACIONES			
	1	2	3	4
APARIENCIA	Tableta blanca, de aspecto homogéneo	Tableta blanca, de aspecto homogéneo	Tableta blanca, de aspecto homogéneo	Tableta blanca, de aspecto homogéneo
VARIACION DE PESO	± 2.3%	± 4.1%	± 2.4%	± 5.2%
DUREZA	7.6 kgf	12.1 kgf	10.5 kgf	9.2 kgf
FRIABILIDAD	1.3%	2.5 %	3.8 %	1.2 %
TIEMPO DE DESINTEGRACION	18 min	36 min	21 min	16 min

Tabla No. 18: Resultados de las tabletas obtenidas con las primeras 4 formulaciones

Optimización de la cantidad de desintegrante:

La optimización de la cantidad de desintegrante a utilizar dentro de la formulación se realizó mediante un diseño factorial 2^2 en donde se consideraron dos desintegrantes diferentes en dos niveles de concentración para cada uno de ellos de acuerdo a lo siguiente:

Variables	Nivel adoptado	Código de nivel
Desintegrante 1	2.5 %	- 1
	5.0 %	+ 1
Desintegrante 2	10 %	- 1
	20 %	+ 1

Tabla 19: Variables y niveles del experimento.

Durante el experimento, las cantidades de los demás componentes de la formulación permanecieron constantes. La variable de respuesta para evaluar estos niveles fué el tiempo de desintegración de las tabletas resultantes de las combinaciones de proporciones de acuerdo a esta matriz.

De acuerdo a lo anterior se obtuvieron los siguientes resultados experimentales:

		X1	
		2.5 %	5.0 %
X2	10.0 %	14.8	16.0
		15.0	15.8
		15.6	16.4
		14.5	15.5
		15.0	15.9
20.0 %	5.2	6.0	
	5.0	5.9	
	5.3	6.1	
	5.1	5.7	
	4.9	6.5	

Tabla 20: Matriz de resultados de experimentación

De los datos anteriores se obtuvo la siguiente matriz de totales

		X1		Sumatoria de datos
		2.5 %	5.0 %	
X2	10.0 %	24.9 (1)	79.6 (a)	154.5
	20.0 %	25.5 (b)	30.2 (ab)	
Sumatoria de datos		100.4	109.8	210.2

Tabla 21: Matriz de totales.

Para poder interpretar la matriz de totales es necesario realizar el tratamiento estadístico de acuerdo a la tabla 22 de análisis de varianza (ANAEVA)

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados (S.C.)	Media de cuadrados (M.C.)	F calculada	F tablas
Efecto del Desintegrante 1	1	$\frac{q^2 X_1}{4r}$	$\frac{S \text{ cuadrados } X_1}{\text{Grados d/libertad}}$	$\frac{M.C. X_1}{M.C. error}$	$F_{0.05, 1, 4(r-1)}$
Efecto del Desintegrante 2	1	$\frac{q^2 X_2}{4r}$	$\frac{S \text{ cuadrados } X_2}{\text{Grados d/libertad}}$	$\frac{M.C. X_2}{M.C. error}$	$F_{0.05, 1, 4(r-1)}$
Efecto de la interacción $X_1 X_2$	1	$\frac{q^2 X_{1x2}}{4r}$	$\frac{S \text{ cuadrados } X_1 X_2}{\text{Grados d/libertad}}$	$\frac{M.C. X_1 X_2}{M.C. error}$	$F_{0.05, 1, 4(r-1)}$
Error Experimental	$(r-1)4$	$\sum \sum \sum Y_{ijk}^2 - \frac{\sum \sum Y_{ij}^2}{r}$	$\frac{S \text{ cuadrados error}}{\text{Grados d/libertad}}$	-----	-----
Total	$(4r-1)$	$\sum \sum \sum Y_{ijk}^2 - \frac{Y^2}{r}$	-----	-----	-----

Tabla 22: Analisis de Varianza

Realizando el tratamiento estadístico de los datos de acuerdo a los datos obtenidos experimentalmente y al modelo obtenemos que:

$r = \text{Número de repeticiones} = 5$

$$qX_1 = -1 - b + a + ab$$

$$qX_2 = -1 + b - a + ab$$

$$qX_1 X_2 = 1 - a - b + ab$$

Tabla 23: Resultados

Sustituyendo valores:

$$qX_1 = 9.4$$

$$\sum \sum \sum Y^2_{ijk} = 2703.22$$

$$qX_2 = -98.8$$

$$\frac{\sum \sum Y^2_{i..}}{r} = 2701.692$$

$$qX_1X_2 = 0$$

$$\frac{Y^2_{...}}{4(r)} = 2209.202$$

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados (S.C.)	Media de cuadrados (M.C.)	F calculada	F tablas
Efecto del Desintegrante 1	1	$\frac{(9.4)^2}{20} = 4.418$	$\frac{4.418}{1} = 4.418$	$\frac{4.418}{0.0955} = 46.261$	$F_{0.05, 1, 16}$ 4.49
Efecto del Desintegrante 2	1	$\frac{(-98.8)^2}{20} = 488.072$	$\frac{488.072}{1} = 488.072$	$\frac{488.072}{0.0955} = 5110.701$	$F_{0.05, 1, 16}$ 4.49
Efecto de la interacción X_1X_2	1	$\frac{(0)^2}{20} = 0$	$\frac{0}{1} = 0$	$\frac{0}{0.0955} = 0$	$F_{0.05, 1, 16}$ 4.49
Error Experimental	16	$2703.22 - 2701.692 = 1.528$	$\frac{1.528}{16} = 0.0955$	-----	-----
Total	19	$2703.22 - 2209.202 = 494.018$	-----	-----	-----

Tabla 23: Resultados

Por lo tanto la conclusión para la interacción X_2 es $0 \leq 4.49$ lo no se rechaza. No existe efecto de la interacción de los efectos de las variables X_1, X_2 sobre el tiempo de desintegración. No se observa efecto significativo de la interacción X_1, X_2 sobre el tiempo de desintegración

Estimadores de los parámetros:

Una vez obtenidas las conclusiones anteriores se deduce la siguiente ecuación:

$$Y = \alpha_0 + \alpha_1 X_1 + \alpha_2 X_2 + \alpha_{12} X_{12} + \epsilon$$

En donde:

$$\alpha_0 = 8 \quad \alpha_1 = \frac{9X_1}{4r} \quad \alpha_2 = \frac{9X_2}{4r} \quad \alpha_{12} = \frac{9X_1X_2}{4r} \quad \epsilon = \text{Error experimental}$$

Debido a que

$$\alpha_{12} = \frac{9X_1X_2}{4r} \quad \epsilon = \text{Error experimental}$$

Son igual a 0 la ecuación queda de la siguiente manera

$$Y = \alpha_0 + \alpha_1 X_1 + \alpha_2 X_2$$

En conclusión, despejando los valores en la ecuación anterior las constantes son las que se muestran:

$$\alpha_0 = 10.51 \quad \alpha_1 = \frac{9.4}{20} = 0.47 \quad \alpha_2 = \frac{-98.8}{20} = -4.94$$

$$Y = 10.51 + 0.47 X_1 - 4.94 X_2$$

y buscando las dos incógnitas matemáticamente, encontramos que para la concentración óptima de desintegrantes para tener un tiempo de desintegración teórico de 5 minutos los valores son $X_1 = 0$ y $X_2 = 1.115$ que de acuerdo con la tabla 15 nos da las concentraciones óptimas de desintegrante para nuestra formulación.

Variables	Nivel adoptado	Código de nivel	Concentración optima
Desintegrante 1	2.5 %	- 1	3.75 %
	5.0 %	+ 1	
Desintegrante 2	10 %	- 1	22.3 %
	20 %	+ 1	

Tabla 24: Concentraciones optimas.

De acuerdo a esto la formulación final queda de la siguiente manera:

COMPONENTES	Composición en %
Difenhidramina	25.00
Diluyente 1	48.30
Desintegrante 1	3.75
Desintegrante 2	22.30
Deslizante	0.25
Lubricante	0.40

REOLOGÍA	Resultados
δa (g/ml)	0.700
δc (g/ml)	0.864
%C	19.0
Vf (g/s)	100
θ (°)	13.2

TABLETAS	Resultados
Apariencia	MUY BUENA
Variación de peso (%)	1.1
Dureza (kgf)	6.5
Friabilidad (%)	0.6
Tiempo de desintegración (min)	4
Valoración (%)	100.2
Uniformidad de contenido (C.V.)	2.4%

Tabla 25: Resultados de la formulación final

6. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA.

En base a los resultados de desarrollo de la formulación, se fabricaron 3 lotes piloto de 100,000 tabletas cada uno para proceder con el estudio de estabilidad de acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993: "Estabilidad de Medicamentos". Los resultados de la evaluación de la estabilidad son los siguientes:

LOTE 1:

TIEMPO	CONDICIÓN	ESPECIFICACIONES/RESULTADOS				
		APARIENCIA	DUREZA	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	VALORACIÓN	DISOLUCIÓN
		Tabletas blancas redondas, planas, biseladas, ranuradas en una de sus caras	6.0 - 10.0 kgf	Menos de 30 min	90.0 - 110.0 % 45.0 - 55.0 mg/tab	Q > 75 %
INICIAL		CONFORME	7.6	11 min	100.95% 50.48 mg/tab	103.1%
1 MES	30°C	CONFORME	7.8	8 min	104.74% 52.37 mg/tab	100.9%
2 MES	30°C	CONFORME	8.0	11 min	96.33% 48.17 mg/tab	100.0%
3 MES	30°C	CONFORME	8.0	10 min	98.68% 49.34 mg/tab	92.4%
3 MES	40°C/75% HR	CONFORME	7.8	11 min	102.80% 51.40 mg/tab	101.3%

Tabla No. 26: Resultados de estabilidad acelerada del Lote No. 1

LOTE 2:

		ESPECIFICACIONES/RESULTADOS				
		APARIENCIA	DUREZA	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	VALORACIÓN	DISOLUCIÓN
TIEMPO	CONDICIÓN	Tabletas blancas redondas, planas, biseladas, ranuradas en una de sus caras	6 0 - 10 0 kps	Menos de 30 min	90.0 - 110.0 % 45.0 - 55.0 mg/tab	Q > 75 %
INICIAL		CONFORME	8.6	13 min	103.84% 51.92 mg/tab	97.64%
1 MES	30°C	CONFORME	8.8	11 min	105.56% 52.79 mg/tab	99.30%
2 MES	30°C	CONFORME	8.4	12 min	105.01% 52.50 mg/tab	106.16%
3 MES	30°C	CONFORME	8.8	9 min	98.46% 49.23 mg/tab	102.13%
3 MES	40°C/75% HR	CONFORME	8.7	10 min	106.45% 53.22 mg/tab	108.65%

Tabla No. 27: Resultados de estabilidad acelerada del Lote No. 2

LOTE 3:

		ESPECIFICACIONES/RESULTADOS				
		APARIENCIA	DUREZA	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	VALORACIÓN	DISOLUCIÓN
TIEMPO	CONDICIÓN	Tabletas blancas redondas, planas, biseladas, ranuradas en una de sus caras	6 0 - 10 0 kps	Menos de 30 min	90.0 - 110.0 % 45.0 - 55.0 mg/tab	Q > 75 %
INICIAL		CONFORME	7.0	8 min	106.93% 53.46 mg/tab	95.30%
1 MES	30°C	CONFORME	7.2	9 min	109.12% 54.56 mg/tab	102.45%
2 MES	30°C	CONFORME	7.0	10 min	103.87% 51.93 mg/tab	100.37%
3 MES	30°C	CONFORME	6.8	9 min	99.36% 49.68 mg/tab	97.29%
3 MES	40°C/75% HR	CONFORME	7.2	10 min	107.24% 53.62 mg/tab	107.33%

Tabla No. 28: Resultados de estabilidad acelerada del Lote No.3

VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

1. DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

Las tablas 11, 12 y 13, muestran los resultados del comportamiento del principio activo sometido a las diferentes condiciones estipuladas en el método, el cual refleja que el principio activo es estable en la primera semana ya que todas las placas de CCF mostraron Rf similares (alrededor de 0.62). Posterior a estos resultados y tal como lo reporta la bibliografía, se observa estabilidad del principio activo en medio alcalino, no así en algunos otros en donde se observa descomposición tales como medio ácido y en condiciones de oxidación y de luz. La descomposición en medio ácido es consecuencia de la ruptura del enlace éster, los principales productos de degradación son el bencidrol y el 2-(dimetilamino) etanol de acuerdo a lo reportado en la bibliografía. Conforme pasa el tiempo se observa que la condición que más le afecta es la oxidación ya que se degrada aún más. De acuerdo a la bibliografía estos productos de degradación que se observan bajo ese efecto pueden ser tolueno, benzofenona, alcohol bencílico, ácido benzóico y sustancias fenólicas en adición al dimetilaminoetanol ya que el bencidrol bajo estas condiciones sufre posteriores reacciones. Bajo luz U.V., los principales productos de degradación son bencidrol y dimetilaminoetanol.

2. ESTUDIO DE INTERACCION Y COMPATIBILIDAD FARMACO-EXCIPIENTE.

Bajo las condiciones establecidas en este estudio, y en relación a los resultados obtenidos y mostrados en la tabla No. 14, pudimos establecer las posibles incompatibilidades físicas y químicas que existen entre el principio activo y los posibles excipientes a utilizar para formular las tabletas requeridas. Entre las posibles incompatibilidades están: Celulosa microcristalina, ácido esteárico, lactosa/celulosa, celulosa/fosfato y celulosa/almidón, ya que en todas ellas se presentó un cambio de color debido a incompatibilidad física, aunque el Rf en la placa de CCF no varió significativamente. Esto sirvió para seleccionar el tipo de materiales a emplear posteriormente en la formulación del producto.

3. CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DEL PRINCIPIO ACTIVO

Dentro de esta prueba de caracterización reológica observamos que el principio activo es muy denso ya que así lo demuestran los resultados obtenidos, y que el índice de Carr es de aproximadamente 11%, lo cual refleja que el principio activo tiene adecuadas características de fluidez y compresibilidad, si lo comparamos con la tabla del criterio para este parámetro (Tabla No. 5). Su flujo es muy bueno de acuerdo con el resultado de velocidad y el ángulo de reposo de 18° indica, de acuerdo con la Tabla 6, que se trata de un polvo con fluidez excelente.

Con respecto a la distribución del tamaño de partícula, observando la gráfica 1 nos damos cuenta que se trata de un polvo cristalino blanco de libre flujo y de distribución uniforme, siguiendo prácticamente una campana de Gauss, esto significa que tenemos partículas de regular tamaño, aproximadamente un 55% de partícula con tamaño de malla menor de 100, así mismo tenemos partículas más grandes y más pequeñas pero en poca proporción, lo que en teoría nos proporcionarían facilidades para poder comprimirlas directamente con facilidad.

Observando los resultados en conjunto de las determinaciones reológicas se determinó que el principio activo cumplió todos los requisitos para proponer un proceso de manufactura de tabletas por compresión directa, como se describe en la siguiente etapa.

4. DESARROLLO DE LA FORMULACION.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la etapa anterior se propusieron las siguientes formulaciones de la tabla No. 12, en donde permaneció constante la proporción de DFH (en 25%) y se variaron las proporciones de los diluyentes 1, 2 y 3 en cada caso y sus respectivas combinaciones. Se empleó un desintegrante, un deslizante y un lubricante, siempre en las mismas proporciones para tener solamente una variable en cada caso. En los 4 casos estudiados, todas las características reológicas mostraron ser excelentes, pero las tabletas obtenidas mostraron diferentes resultados en cada caso, en donde la variable de respuesta significativamente más afectada fue el % de friabilidad, ya que varió desde 1.2 hasta 3.8%. Otra de las variables de respuesta afectada fue el tiempo de desintegración el cual no disminuyó de 16 minutos. Por otra parte, se consideró de gran importancia establecer el control sobre la variable de respuesta de la Uniformidad de Contenido, considerando un coeficiente de variación menor de 6.0%, el cual en las primeras 3 formulaciones es mayor de

6%, pero en la No. 4 es de 4.6%. Esto nos llevó a tomar en cuenta el orden de adición de los componentes en la etapa de mezclado ya que originalmente se tamizaban por separado los materiales y se mezclaban, lubricando en el último paso. Para mejorar el mezclado se tamizaron juntos el diluyente con el principio activo y se mejoró la uniformidad de contenido.

Dado que la estabilidad de una formulación depende de la cantidad de excipientes que acompañen al activo, y como existe poca diferencia entre los resultados de las tablas 16 y 17 se decidió que tomar para optimización la fórmula 1 encaminando las acciones a mejorar el tiempo de desintegración.

Para la etapa de optimización, se seleccionaron dos diferentes desintegrantes a dos niveles de concentración, se fabricaron cuatro formulaciones manteniendo constantes todos los demás parámetros para facilitar la interpretación de los resultados obteniendo los tiempos de desintegración que se describen en la tabla 20. Se realizó todo el tratamiento estadístico de los datos en base a un diseño factorial 2² encontrándose que no existe efecto de la interacción de cada uno de los desintegrantes propuestos para la formulación. Esto quiere decir que cada uno de ellos por separado contribuye en mayor o menor medida al tiempo de desintegración de la tableta y no existe un efecto sinérgico entre ellos. El efecto mayoritario de desintegración se debe al desintegrante 2 que de acuerdo a la conclusión arrojada por el diseño debe agregarse a la formulación en una concentración de 22.3 %. La concentración óptima para el desintegrante 1 resultó ser el punto medio de los niveles de concentración, concretamente 3.75 %. Finalmente, se requirieron pequeñas cantidades de deslizante y lubricante únicamente como preventivos para evitar que el polvo o las tabletas se peguen a las partes metálicas de contacto en la tableteadora durante el proceso. Las cantidades empleadas en la formulación son las mínimas en que se recomienda su uso en la bibliografía.

Una vez encontradas las cantidades óptimas de desintegrante, se procedió a la fabricación de los 3 lotes piloto para el estudio de estabilidad acelerada. Al realizar la evaluación de las características físicas de los lotes se observó que el tiempo de desintegración cuando se incrementa el tamaño de lote cambia los tiempos de desintegración predichos por el modelo, esto seguramente se debe a las diferencias entre el tamaño de lote empleado primeramente para desarrollar el modelo (tamaños menores a 200 g) y posteriormente para la elaboración de los lotes piloto, el tamaño

aumento considerablemente. Aún así, los resultados de tiempo de desintegración son adecuados, pero debe tomarse en cuenta este factor para el posterior escalamiento del proceso.

5. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA.

Los estudios de estabilidad acelerada éstos se realizaron de acuerdo con la NOM-073-SSA1-1993: Estabilidad de Medicamentos, en el envase primario de burbuja termoformada con película de cloruro de polivinilo/cloruro de polivilideno/aluminio (PVC/PVDC/Aluminio), éste empaque se seleccionó debido a que este material tiene una mayor resistencia a la permeabilidad de humedad que el PVC comúnmente usado para el blister-pack. Las tablas de resultados (Tablas No. 26, 27 y 28), demuestran que durante el tiempo transcurrido y bajo las condiciones especificadas en el protocolo y la NOM, el producto no sufrió alteraciones significativas ni físicas, químicas u organolépticas, por lo que se puede considerar estable predictivamente durante un período de al menos 2 años a temperatura de anaquel (15-30°C, de acuerdo con la NOM-073-SSA1-1993). Sin embargo, para corroborar lo anterior es necesario realizar una evaluación periódica del producto durante el tiempo requerido en anaquel.

IX. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una formulación de tabletas de Clorhidrato de Difenhidramina que cumple con los parámetros de calidad establecidos por la F.E.U.M. 7a edición, además de que es estable bajo las condiciones especificadas en la NOM-073-SSA1-1993: Estabilidad de Medicamentos
- Se realizó la revisión bibliográfica necesaria para el mejor conocimiento del principio activo, lo cual nos ayudó a establecer los estudios de preformulación complementarios para caracterizar completamente al principio activo
- Se caracterizó el principio activo mediante el estudio de preformulación, encontrando que el principio activo Clorhidrato de difenhidramina es estable en condiciones alcalinas, de baja humedad y temperatura, siendo sensible a la luz, a la oxidación y al medio ácido. En cuanto a las características reológicas se trata de un polvo de buenas características reológicas y de flujo.
- Con base en la evaluación de los resultados obtenidos de la preformulación se propusieron la formulación y el proceso de manufactura más adecuados, siendo éste por compresión directa.
- Se logró optimizar la formulación y el proceso de manufactura, mediante el diseño de factorial 2^2 , encontrándose las concentraciones óptimas de desintegrante para esta fórmula.
- Se comprobó la estabilidad de la formulación mediante un estudio de estabilidad acelerada de 3 lotes fabricados con la formulación obtenida.

X. SUGERENCIAS

1. Se sugiere realizar el escalamiento de la formulación para establecer los parámetros críticos de proceso durante la fabricación de la misma en Planta a nivel Industrial.
2. Se sugiere determinar los factores adicionales que pueden afectar el tiempo de desintegración al momento de realizar el escalamiento del proceso.
3. Se sugiere implementar controles de reología de polvos durante el proceso de fabricación de este producto.
4. Se sugiere realizar el estudio de estabilidad a largo plazo para confirmar que el tiempo de vida de anaquel del producto en el envase primario propuesto es el adecuado.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, Diario Oficial, 8 de marzo de 1996.
2. Angeles J. II *ENCUENTRO NACIONAL DE CALIDAD FARMACEUTICA :CALIDAD DE DISEÑO Y ESCALAMIENTO DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS*, Junio 1994.
3. Román F. *INNOVACION Y DESARROLLO FARMACEUTICO*. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., México, 1990.
4. Remington J. *FARMACIA* Tomo 1 17^a de. Editorial Medica Panamericana. Argentina 1987.
5. Lachman L, *THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY*. 3rd Edition. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.
6. Helman J, *FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA*. Cia. Editorial Continental, S.A. de C.V., México, 1982.
7. Parrot E, *PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY*. Burgess Publishing Company, Minn, 1971.
8. Parrot E, *EXPERIMENTAL PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY*, Burgess Publishing Company, Minn, 1971.
9. Moffat A. *CLARKE'S ISOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS*. 2nd Edition. The Pharmaceutical Press. London, 1986.
10. Reynolds E. *MARTINDALE, THE EXTRA PHARMACOPOEIA*. 30th Edition. The Pharmaceutical Press. London, 1993.
11. Florey, K. *ANALYTICAL PROFILES OF DRUG SUBSTANCES*, Vol 3, pp 173

12. *THE MERCK INDEX*. 11th Edition. Merck & Co., Inc. USA, 1989.
13. Stahl E. *THIN LAYER CHROMATOGRAPHY*. 2nd Edition. Alle Zeit Wach. Germany, 1969.
14. *FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS* 7^a. edición. Secretaría de Salud. México 2000.
15. *U.S.P XXIV / N.F. XIX* United States Pharmacopeial Convention, Inc. U.S.A. 2000.
16. Lieberman A., Lachman L. y Schwartz J.B. *PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS, TABLETS*. 1989. Second Edition Vol 1. New York and Basel, Marcel Dekker, INC, p 85.
17. Montgomery D, *DISEÑO Y ANALISIS DE EXPERIMENTOS*, Grupo Editorial Iberoamérica, México 1991.
18. Anderson V, *DESIGN FOR EXPERIMENTS*, 1989. New York and Basel, Marcel Dekker, INC,
19. Hernández M, *CONFERENCIA MAGISTRAL COMPRESION DIRECTA*, Junio 2001.
20. Wade A. Y Séller P.J. *HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS*. American Pharmaceutical Association. The American Press, London, 1994.
21. *INFORMACION TECNICA PARA USO DEL PROSOLV* proporcionada por el proveedor Penwest, 1999
22. *INFORMACIÓN TECNICA PARA EL USO DE CELLACTOSE, CELLAC Y MICROCELAC*, proporcionada por el proveedor Meggle, 1990.