

57



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

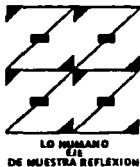
**ESTUDIO REOLÓGICO PARA EL DESARROLLO DE NÚCLEOS DE  
BROMURO DE BUTILHIOSCINA CON METAMIZOL SÓDICO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A:**  
**SORAIDA ROJO ORTIZ**

**ASESORES:**  
Q.F.B. ADOLFO PÉREZ DÍAZ  
Q. SUSANA E. RODRÍGUEZ BARBERO



El presente trabajo fue realizado en los laboratorios Productos MAVI  
S.A. DE CV

MÉXICO, D. F.

2002

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## ***Dedicatorias***

***A mi padre*** que continúa dando ejemplo de fuerza y perseverancia.

***A mi madre*** que ha sido siempre el mejor ejemplo de constancia y sacrificio cuando se quiere alcanzar una meta.

*A ambos muchas gracias, por todo su amor y paciencia. Esta meta que hoy he alcanzado es gracias a ustedes.*

***Ignacio Rojo Trejo***

***Alba Idolina Ortiz Landa***

***A mis hermanos:***

*Mis tres preciosas joyas.*

***Juan Ignacio Rojo Ortiz***

***Odin Rojo Ortiz***

***Zaid Rojo Ortiz***

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A la profesora ***Susana Eugenia Rodríguez*** por su tiempo y paciencia prestados para la realización de esta tesis.

*Mi más profundo y eterno agradecimiento al profesor Arturo Cano cuyos consejos agradezco inmensamente.*

*A mis compañeros y amigos:*

***Norma Rendon García***  
***Mary Landy Vite Gutiérrez***  
***Virginia Manrique Jiménez***

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**TABLA DE CONTENIDO**

INTRODUCCION

I.	GENERALIDADES .....	1
1.1	Compactación y compresión.....	1
1.2	Fuerzas de enlace de un compacto.....	3
1.3	Parámetros reológicos.....	4
1.4	Métodos de preparación.....	10
1.5	Compresión directa.....	11
1.6	Excipientes utilizados en compresión directa.....	12
1.7	Evaluación física de un núcleo.....	13
1.8	Bromuro de Butilioscina.....	15
1.9	Úlcera gastroduodenal.....	16
1.10	Metamizol Sódico.....	18
1.11	Compactabilidad de los activos.....	19
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
III.	OBJETIVOS .....	21
IV.	HIPÓTESIS .....	22
V.	MATERIAL .....	22
VI.	METODOLOGÍA .....	24
VII.	DIAGRAMA DE FLUJO DE LA METODOLOGÍA DE TRABAJO .....	28
VIII.	RESULTADOS Y ANÁLISIS .....	29
IX.	CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS .....	42
X.	ANEXO .....	43
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	45

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## INTRODUCCIÓN

La asociación de dos fármacos en la elaboración de una forma farmacéutica es cada vez más generalizada.

Cuando la forma farmacéutica es sólida ( tableta , gragea ) y contiene dos o más principios activos que difieren en propiedades de flujo y compresibilidad es difícil la elección de un proceso de compresión, por lo que es muy importante conocer las propiedades reológicas de cada fármaco así como el comportamiento reológico de la mezcla de activos.

La importancia que tiene la caracterización reológica de un polvo reside en que sus parámetros son indicativos de las propiedades físicas de las partículas que componen un polvo (cohesividad, fluidez y compactabilidad), aportando elementos que ayudan a tomar decisiones como los excipientes a utilizar y el proceso de compresión más conveniente, de tal manera que se obtenga un proceso económico, sencillo, rápido y que genere el menor número de problemas.

En el presente trabajo se utilizaron dos principios activos: el Bromuro de Butilioscina (un agente anticolinérgico) y el Metamizol Sódico (un agente antipirético y analgésico), juntos son administrados para tratar la úlcera gastroduodenal.

El Bromuro de Butilioscina es un activo cuyas propiedades reológicas lo hacen apto para un proceso de compresión directa, sin embargo la concentración requerida es muy pequeña, por el contrario el Metamizol Sódico esta presente en una mayor proporción pero sus propiedades reológicas son muy deficientes. En este trabajo se logró mejorar las propiedades reológicas de la mezcla de activos mediante dos acciones:

- 1.- utilizando un diluyente modificado (mezcla de varios tipos de excipiente) con el cual se diseñó una mezcla sencilla y de fácil elaboración.
- 2.- utilizando un diluyente modificado también pero de uso más generalizado para compresión directa y adicionando dos agentes deslizantes por lo que la mezcla resultante posee más excipientes y por lo tanto más etapas de elaboración.

Ambas mezclas se evaluaron con criterios reológicos de aceptación y por lo tanto son aptas para comprimirse por vía directa, lo cual hace que el proceso de compresión sea más sencillo y menos costoso.



## I GENERALIDADES

### 1.1 COMPACTACIÓN Y COMPRESIÓN

Durante la elaboración de una forma farmacéutica sólida el polvo se somete a mecanismos de compactación y compresión. Estos procesos se visualizan más fácilmente si imaginamos un sistema sencillo compuesto por una matriz conteniendo polvo, éste, está confinado a la matriz por un punzón superior el cual va a dar inicio al proceso de compactación.

El polvo contenido en la matriz posee fuerzas interparticulares relacionadas a la manera en que éstas están empacadas, su densidad y la masa total de materia que se colocó en la matriz.

El empacado del polvo dependerá de los siguientes factores: la forma de las partículas, si se trata de una mezcla o una sustancia única y las peculiaridades de la superficie de éstas. La importancia del empacado reside en el que éste define el grado de contacto interparticular que a su vez tiene efecto en la compresión.

Una vez llena la cavidad de la matriz con el polvo el siguiente paso es introducir el punzón superior para que ejerza presión mientras se aproxima el punzón inferior. El proceso que tiene lugar en este momento es el de compactación el cual se divide en los siguientes pasos. <sup>(1)</sup>

1. Deslizamiento interparticular del polvo conduciendo a un empacado más apretado lo que origina una disminución en el volumen del empacado. Segmento AB.
2. Las partículas forman estructuras temporales (puntales, bóvedas y columnas) ya que se encuentran inmovilizadas. Segmento BC.
3. En los puntos en donde una partícula toca a otra hay ruptura o deformación (ya sea elástica, plástica o fractura); en los puntos de ruptura se forman nuevas superficies que dan lugar a procesos de enlazamiento o fusión en frío de las partículas, esto depende de las propiedades cohesivas o adhesivas del material. Segmento CD.
4. Cuando la estructura formada es muy fuerte para soportar la carga aplicada cualquier reducción adicional del volumen de compactación involucra la **compresión** Segmento DE.



Presión aplicada  
(MPa)

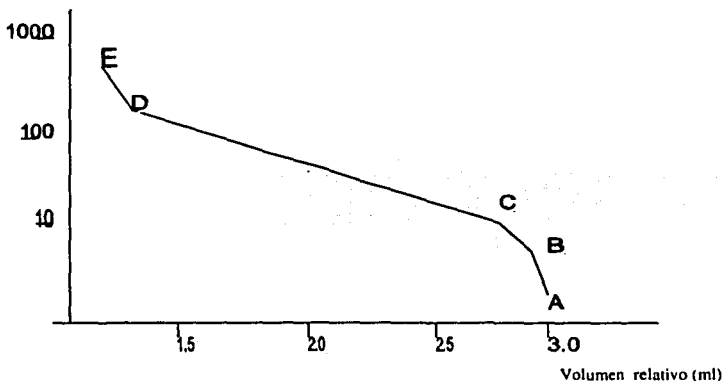


Figura 1. Etapas en el proceso de compresión.

Obsérvese que la etapa final es la compresión. En esta etapa el polvo reduce considerablemente su volumen (por formación de un compacto) por efecto de una presión externa aplicada.

Esta presión externa genera una tensión a través de puntos en contacto del material compactado ocasionando una deformación local de las partículas involucradas. Esta deformación puede ser elástica, plástica o destructiva. Las características del material determinarán cual de estos mecanismos predominan y es probable que dos o más de estos se lleven a cabo simultáneamente o consecutivamente dependiendo de la carga aplicada.

Los mecanismos de ruptura o deformación de una partícula en contacto con otras dependerán de la fuerza y velocidad aplicada.

La deformación en una partícula puede ser elástica: cuando la tensión (fuerza transmitida en los puntos de contacto interparticular) provoca un cambio de forma en la partícula que se reverte cuando cesa la tensión. La deformación plástica es cuando el cuerpo no recupera su forma original al cesar la tensión. La deformación destructiva se define como una deformación que resulta en fractura y ocurre cuando el material excede su habilidad para soportar una deformación plástica o elástica respondiendo en ruptura.<sup>(2)</sup>

Algunos de los factores que influyen en el proceso de compactación son: las propiedades físicas del polvo, su flujo, las características de compactado, pero el factor principal en este proceso es la magnitud, duración y la velocidad con que se aplique la presión. La magnitud de





la carga (presión) de compactación determina principalmente las características principales del compacto que se pueden medir por medio de los durómetros en Tecnología Farmacéutica.

La relación entre la fuerza aplicada y la dureza implica que la cohesividad de las partículas dentro de un comprimido o la fuerza de enlace creada entre éstas, es función de la carga aplicada.

La función básica de la presión de compactación es incrementar el área real de contacto entre las partículas incrementando las fuerzas de enlace entre ellas. Entre mayor sea el trabajo realizado sobre el material a ser compactado, mayor será el área real de contacto y por lo tanto potencialmente mayor será el grado de cohesión o adhesión.

## 1.2 FUERZAS DE ENLACE EN UN COMPACTO.

Un sólido se mantiene unido por campos de fuerza alrededor de cada ión, átomo o molécula; estos campos de fuerza son responsables de las propiedades físicas de una sustancia pura; la adhesión es el resultado de estas fuerzas intramoleculares. En la superficie de un sólido estos campos de fuerza no terminan, si no que continúan más allá y pueden atraer moléculas de un líquido como en el humectado o moléculas, átomos e iones de otro sólido. Esta atracción es mutua puesto que las superficies de las partículas de la sustancia atraída también poseen campos de fuerza. Estos campos de fuerza son llamados fuerzas superficiales. Estas fuerzas actúan cuando se reduce el volumen de un polvo dando por resultado una permanente consolidación de un compacto.<sup>(1)</sup>

En los comprimidos (núcleos) se consideran tres mecanismos de unión entre las partículas que se encuentran adyacentes:<sup>(4)</sup>

1. Fuerzas intermoleculares o cohesivas: son fuerzas que actúan entre todos los átomos independientemente de su polaridad. Son una combinación de fuerzas atractivas y repulsivas. Estas fuerzas explican entre el 75% y 100 % de la cohesividad total de una sustancia. Dentro de estas fuerzas están las fuerzas de London las cuales se encuentran clasificadas dentro de las fuerzas de Van der Waals.
2. Fuerzas electrostáticas: resultan de un campo electrostático. Si la molécula tiene un dipolo permanente, las cargas necesarias están completas, si la molécula no es polar el campo electrostático inducirá un dipolo temporal en ella. A mayor distancia menor son las fuerzas electrostáticas. Dentro de las fuerzas electrostáticas se encuentra el enlace de hidrógeno que se lleva a cabo si el polo negativo de un dipolo fuerte se acerca al extremo cargado positivamente de otro dipolo que consiste en un átomo de hidrógeno.



3. Fuerzas mecánicas: son causadas por el deslizamiento de partículas de forma irregular, estas fuerzas forman sólidos puentes a partir del proceso de fusión o recristalización. Es el único mecanismo de enlace que no involucra fuerzas atómicas y se considera solo como un contribuyente menor a la fuerza global del compacto.

### 1.3 PARÁMETROS REOLÓGICOS

Muchas de las propiedades de un polvo a granel, especialmente sus propiedades de flujo y cohesividad son aportadas por las fuerzas intermoleculares antes mencionadas. Existen parámetros apropiados para medir el efecto de estas fuerzas y estos son: Densidad aparente, Densidad compactada, Índice de Carr, Índice de Hausner, Angulo de reposo, Velocidad de flujo y Distribución del tamaño de partícula.<sup>(1)</sup>

**Densidad aparente:** La determinación de la densidad aparente permite dilucidar las propiedades cohesivas de un material; recordemos la etapa inicial del proceso de compactación: al inicio ocurre un rearreglo de las partículas, si la forma de éstas es tal que el rearreglo ocurre libremente (cuando las partículas son casi esféricas) la compactación será mejor, sin embargo si las partículas son irregulares y no se acomodan libremente entonces se tiene la segunda etapa donde las partículas se fijan en su posición, por lo que se tienen estructuras temporales que empacaran pobremente y la fuerza aplicada que se requerirá para quebrar estas estructuras será mayor. La determinación de este parámetro permite calcular el volumen del aparato que se debe utilizar, respetando el espacio no ocupado necesario para una buena realización de la mezcla.<sup>(2)</sup>

En la densidad aparente el volumen medido involucra la partícula más los espacios interparticulares.

Se determina de la siguiente manera:

Se pesa una cantidad de la muestra (20 - 30 g) en una probeta graduada previamente tarada y se mide el volumen ocupado por la muestra.

La relación peso / volumen, es la densidad aparente:

$$D_a = m/v$$

Donde:

Da= densidad aparente

m= peso de la muestra en gramos

v = volumen ocupado por la muestra en ml



**Densidad compactada:** Es un parámetro que permite evaluar la capacidad que posee un polvo para reducir su volumen por efecto de compactación eliminando los espacios interparticulares. La determinación de este parámetro indica que se deben de dar una cierta cantidad de golpes al polvo contenido para inducir a su compactación. Es durante este proceso en el que se intensifican las fuerzas de unión de un compactado por lo que la medición de este parámetro permitirá conocer la intensidad con la que estas fuerzas están presentes. Si la densidad compactada no difiere grandemente de la densidad aparente se deduce que las partículas poseen un tamaño y forma tal que su rearreglo es fácil y por lo tanto da origen a un buen compacto; si la diferencia entre ambas densidades difiere grandemente denota a un polvo con partículas irregulares y con tendencia a formar estructuras temporales.

El proceso de registrar la reducción de volumen con respecto al número de golpes dados no necesariamente esta relacionado con la velocidad de consolidación (compactación).

La densidad compactada se determina de la siguiente manera:

Se pesa una cantidad exacta de muestra entre (20-30 g), se colocan en una probeta, la cual se deja caer verticalmente sobre una superficie plana a una altura de 3 cm hasta que el volumen ocupado de la muestra no experimente cambios.

La determinación se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$D_c = m/v$$

Donde:

$D_c$  = Densidad compactada

$m$  = Peso de la muestra

$v$  = Volumen compactado ocupado por la muestra (ml)

**Índice de compactación:** Newman (1967) y Carr (1965) desarrollaron una prueba muy simple para evaluar la fluidez de los polvos relacionando la densidad aparente y la densidad compactada. El término índice de Compresibilidad es un término mal empleado ya que no involucra la compresión sino solo la consolidación de un polvo. Este parámetro determina de manera indirecta la fluidez de un polvo a partir de su capacidad de compactación. A medida que los polvos poseen fuertes enlaces disminuye la posibilidad de fluir libremente. Este factor corresponde a la aptitud de un polvo para modificar su densidad por el efecto de compactación. Es deseable que los valores de compactación sean superiores del 5% y menores al 23% para alcanzar adecuadas propiedades de flujo. <sup>(7)</sup>



Los criterios utilizados por Carr son los siguientes:

% de compactación	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-20	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
>40	No fluye

Este parámetro se determina de la siguiente forma:

$$I.C = (D_c - D_a) / D_c \times 100.$$

I.C = índice de compactación

D<sub>c</sub> = densidad compactada

D<sub>a</sub> = densidad aparente

**Índice de Hausner:** Un índice similar al de Carr es el índice de Hausner (1967), en él, valores menores a 1.25 corresponden al 20% de Carr, ambos indican un buen flujo. Valores mayores a 1.5 en Hausner corresponden a un 33% en Carr para un pobre flujo. Estos valores se obtienen al relacionar la densidad aparente con la densidad compactada. Los criterios son los siguientes:

<1.25	Flujo excelente
1.25-1.5	Buen flujo
> 1.5	Pobre flujo

y se calcula de la siguiente manera:

$$IH = D_c / D_a$$

IH = índice de Hausner

D<sub>c</sub> = densidad compactada

D<sub>a</sub> = densidad aparente

**Ángulo de reposo:** Existen muchas mediciones angulares de polvos para determinar fluidez: ángulo de reposo, ángulo de espátula y ángulo de fricción interna. De todos estos el más importante es el ángulo de reposo, el cual utilizaremos en este estudio.<sup>(1)</sup>

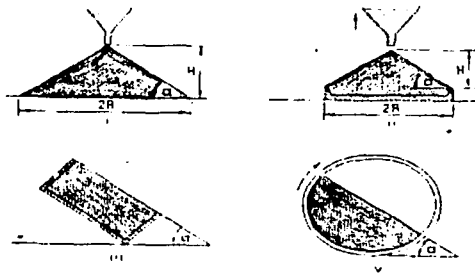
El ángulo de reposo se determina de distintas formas:

**METODO I.-** Se coloca un embudo a cierta altura de una superficie lisa, se llena el embudo con el polvo tapando el orificio inferior del embudo. Una vez colocado el polvo se deja caer libremente por el orificio.

**METODO II.-** Es parecido al anterior, la única diferencia es que en éste se utiliza como base una caja de Petri para tener un radio constante.

**METODO III.-** En este método se utiliza una caja rectangular la cual se llena completamente del polvo y se coloca sobre una superficie lisa. Se inclina la caja lentamente hasta que el polvo desciende libremente.

**METODO IV.-** En el método del cilindro rodante se utiliza un cilindro transparente, el cual se llena hasta la mitad con el polvo. El cilindro se coloca sobre una superficie lisa y se hace girar en forma horizontal hasta que el deslizamiento del polvo forme un ángulo máximo.



La figura 2 muestra los 4 principales métodos para determinar el ángulo de reposo.

Los tres primeros métodos son utilizados para determinar ángulos estáticos mientras que el último es llamado ángulo cinético de reposo. El método utilizado en este trabajo es el primero.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Los criterios para evaluar la fluidez de un polvo son los siguientes:

<b>Excelente</b>	20 - 30 ° muy móvil
<b>Bueno</b>	30- 38° móvil
<b>Regular</b>	38-45° aceptable movilidad
<b>Pobre</b>	45-55° poca movilidad
<b>Nula fluidez</b>	>70° muy cohesivos, casi nula movilidad.

Flujo

Se calcula de la siguiente forma:

$$\tan \alpha = 2H / D = H / R$$

Donde:

Alfa = ángulo de reposo

H= Altura formada por el polvo

D= Diámetro de la base formada por el polvo.

R= Radio de la base por el polvo

El ángulo de reposo se ajusta mejor a partículas mayores o iguales a las 150 micras, en este rango de tamaño las fuerzas cohesivas son mínimas y la fricción depende del peso del espécimen.

El valor del ángulo de reposo para un material depende de las propiedades de superficie de la partícula.

Factores que afectan el ángulo de reposo.

1. Tamaño de partícula: el ángulo se incrementa si el tamaño se reduce.
2. Finos: Al incrementarse el porcentaje de finos el ángulo se incrementa. (fuerzas de fricción)
3. Humedad: Favorece las fuerzas cohesivas.
4. Forma de la partícula: Las partículas de forma irregular incrementan más el ángulo de reposo.<sup>(\*)</sup>



**Velocidad de flujo:** Se determina a la par del ángulo de reposo, se define de la siguiente forma. Es el tiempo que tarda en pasar por el orificio de 1 cm de un embudo una cantidad de muestra previamente pesada. La relación masa / tiempo es la velocidad de flujo y las unidades se expresan en g/s.<sup>(10)</sup>

$$V = m / t$$

Donde.

V= Cantidad de muestra en gramos que fluye por unidad de tiempo

m= Cantidad de muestra en gramos

t= Tiempo que tarda en fluir la muestra en segundos.

Los factores que afectan la velocidad de flujo son los mismos que se mencionaron anteriormente.

**Distribución del tamaño de partícula:** A simple vista las partículas de un polvo parecen tener un tamaño uniforme, sin embargo presentan una gran variación en el tamaño de partícula. Muchas de estas partículas caerán dentro de un rango promedio de tamaño pero otras quedaran fuera de ese rango ya sea porque son muy grandes o muy pequeñas.

Existen diferentes métodos para determinar la distribución del tamaño de partícula, ellos son: microscopía, centrifugación, sedimentación y tamizado. El método más utilizado es el último ya que es un método sencillo, rápido, económico y es el que se utilizó aquí<sup>(11)</sup>

El método consiste en seleccionar y acomodar una serie de tamices dispuestos de tal manera que la malla más abierta se encuentre arriba y la más cerrada abajo.

La importancia de este parámetro reside en los efectos que ocasiona en las propiedades de flujo de un polvo así como en la biodisponibilidad del fármaco.

**Humedad:** Es un factor que estimula las fuerzas cohesivas de un polvo. En un sólido higroscópico la humedad propicia el aumento del tamaño de partícula ocasionando que las partículas se conglomeren o bien formen terrones, lo cual dificulta la fluidez y el mezclado del polvo. Cuando el contenido de agua es muy elevado (entre un 5% a un 50%) el polvo tiende a empastarse.

Es importante que el polvo conserve un grado de humedad para propiciar la unión entre las partículas del sólido, ya que polvos secos dan origen a fuerzas electrostáticas que se convierten en un obstáculo para la homogeneización de la mezcla.<sup>(12)</sup>



Los métodos para determinar humedad son:

- Pérdida por secado: diferencia de peso de la muestra.
- Lámpara infrarrojo: se irradia la muestra con un paquete energético
- Determinación de agua por Kart Fisher: se basa en una reacción oxido reducción de yodo.

#### 1.4 MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los parámetros reológicos van encaminados a realizar una correcta elección del método de compresión. La capacidad de flujo y las fuerzas cohesivas del material son factores que determinan el método a utilizar.

Los métodos para elaborar un núcleo son tres:

**Granulación húmeda:** Es el método más usado en la producción de núcleos ya que se pueden utilizar materias primas convencionales con poca cohesividad y fluidez. <sup>(13)</sup>

Su desventaja principal es que involucra más operaciones y equipo por lo que se invierte más tiempo y trabajo para realizar cada uno de los siguientes pasos:

- 1.- Pesar
- 2.- Mezclar
- 3.- Granular
- 4.- Tamizado de la masa húmeda.
- 5.- Secar
- 6.- Tamizar en seco
- 7.- Lubricar
- 8.- Comprimir

**Granulación seca:** Se utiliza cuando los componentes de los núcleos son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de los núcleos poseen suficientes propiedades cohesivas. Este método se conoce como granulación seca o doble compresión. Incluye:

- 1.- Pesar
- 2.- Mezclar
- 3.- Primera compresión
- 4.- Molienda
- 5.- Granulación seca
- 6.- Mezclado
- 7.- Segunda compresión





**Compresión directa:** La compresión directa consiste en comprimir directamente a partir del material en polvo sin modificar la índole física de éste. Antes este método se reservaba para un pequeño grupo de productos químicos cristalinos que poseían todas las características físicas necesarias para la formación de un buen núcleo. Los pasos son:

- 1.-Pesar
- 2.-Tamizar
- 3.-Mezclar
- 4.-Comprimir.

### 1.5 COMPRESIÓN DIRECTA.

Hace algunos años era imposible extender el uso del método de compresión directa a un mayor número de fármacos, debido a que la gran mayoría no posee determinadas cualidades que exige este método:

- Poseer una estructura cristalina (favorece la deformación plástica)
- Poseer fluidez y capacidad de compresión

Anteriormente las características de flujo de un principio activo se mejoraban con la adición de un excipiente de tipo diluyente que daba a la mezcla mejores propiedades reológicas siempre y cuando la proporción de principio activo fuera entre un 10% a un 30% en la mezcla.<sup>(14)</sup>

En la actualidad es posible superar estas limitaciones, utilizando excipientes sometidos a pretratamientos para modificar forma y tamaño de partícula que permiten influir satisfactoriamente en los principios activos con deficientes propiedades reológicas. La granulación, precompresión, spray dried, esferonización, micronización y cristalización son algunos de ellos.

Algunos excipientes desarrollados son mezclas de varios tipos de excipientes de tal forma que reducen los componentes de una formulación y con ello el tiempo y costo del proceso (Ludipres), o bien son excipientes de un mismo tipo pero de forma de partícula diferente.



Las ventajas que trae consigo ampliar el uso de el método de compresión directa son:

- El aspecto económico: se reducen los tiempos de proceso y los costos laborales ya que requiere de menos etapas de manufactura y equipos, requiere de menor espacio y disminuye el consumo de energía.
- En términos de calidad: el proceso no requiere de la humectación y el calor para llevar a cabo el secado de los polvos. Por lo que el proceso no afecta en la estabilidad del principio activo.
- Se maneja un tamaño de partícula menor en las mezclas por compresión directa lo cual ayuda a optimizar el tiempo de desintegración del núcleo, favoreciendo la velocidad de disolución. Con esto las partículas del principio activo se liberan con mayor rapidez y se disponen a una mejor biodisponibilidad.

## 1.6 EXCIPIENTES UTILIZADOS EN COMPRESIÓN DIRECTA

Los *diluentes* utilizados para la compresión directa deben reunir las siguientes propiedades.

- Deben tener alta fluidez
- Deben ser altamente compresibles
- Deben ser compatibles con todos los tipos de ingredientes activos.
- Deben ser estables
- Deben ser capaces de reprocesarse
- Deben tener propiedades agradables al gusto

Algunos diluentes para compresión directa son: el fosfato de calcio dibásico, lactosa Spray Dried, celulosa microcristalina, lactosa DCL 11. Los diluentes utilizados para compresión directa sufren de pretratamientos para conferirles las propiedades de fluidez y compresibilidad. Ningún excipiente solo es ideal para compresión directa, por lo tanto frecuentemente es deseable la mezcla homogénea de dos o más excipientes. Un ejemplo de estos excipientes es el Ludipres, que se compone en su mayor parte por lactosa sometida a un proceso de esferonización un agente que da mayor poder de deslizamiento y un desintegrante<sup>151</sup>



**Lubricantes y deslizantes:** La lubricación de un polvo tiene dos facetas, facilitar la expulsión del comprimido, prevenir el desgaste de las piezas metálicas ocasionadas por fuerzas de fricción, pero también tienden a reducir las características de cohesión interparticular.

Los lubricantes influyen directamente en el ángulo de reposo y en la velocidad de flujo. Por la naturaleza hidrofóbica de algunos lubricantes pueden hacer que los núcleos se impermeabilicen de tal manera que se tenga una pesima desintegración, por lo que es de suma importancia determinar la concentración idónea y que ésta no rebase el 1%. Los lubricantes de uso común comprenden talco, estearato de magnesio y ácido esteárico.

Los Deslizantes ayudan a mejorar el flujo del polvo así como el llenado de la matriz, reducen la fricción entre las partículas y superficies rugosas por la adherencia del deslizante a la superficie de la granulación. Dispersan las cargas electrostáticas y disminuyen las fuerzas de Van der Waals por separación de gránulos. Estos materiales se agregan en estado seco justo antes de la compresión es decir en la etapa de lubricación. El dióxido de silicio coloidal (cab-o-sil) es el deslizante que más se utiliza en concentraciones del 1% o menos. También se utiliza talco que puede servir tanto de lubricante como de agente deslizante. Aunque la polivinilpirrolidona se utiliza preferentemente como agente aglutinante, se utiliza como un agente que da un mejor poder de deslizamiento en el excipiente Ludipres.

**Desintegrantes:** son excipientes que se añaden a un comprimido (núcleo) para facilitar su desintegración. Los desintegrantes poseen una capacidad de hinchamiento al contacto con el agua, lo cual le permite el rompimiento del comprimido para su posterior disolución y biodisponibilidad. El almidón glicolato de sodio, almidón pregelatinizado y el poliplasdone (excipiente utilizado en la mezcla Ludipres) son ejemplos de desintegrantes.

## 1.7 EVALUACION FÍSICA DE UN NÚCLEO

La correcta elección de un método de compresión se evalúa inicialmente a partir de determinadas características físicas que un comprimido, en nuestro caso un núcleo debe cumplir; y son los siguientes:

**Dureza:** la resistencia de un núcleo a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso, dependen de su dureza.



Los equipos utilizados para medir dureza se basan en la medición de una fuerza requerida para romper el núcleo al aplicarle una fuerza diametralmente, la cual se genera por un resorte. La fuerza se mide en kilogramos. Un buen núcleo posee una dureza de 8 a 12 kgf.

**Friabilidad:** Es una propiedad que se relaciona con la dureza ya que determina la capacidad que tiene un núcleo de resistir el desgaste por fricción. Un núcleo friable y poco duro puede despostillarse, fragmentarse o laminarse, lo cual puede ocasionar serios problemas durante el proceso de recubrimiento.<sup>(16)</sup>

La pérdida de polvo por la acción de caídas reiteradas de los núcleos indica la capacidad de éstos de soportar el desgaste. La friabilidad de un núcleo es no mayor a 0.8%.

**Espesor y diámetro:** El espesor y el diámetro de un núcleo se deben controlar en cada lote de producción. El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de la granulación y en la presión aplicada sobre los núcleos, así como en la velocidad de compresión. El diámetro está dado por el peso del núcleo así como del punzón que se adapte a su peso.

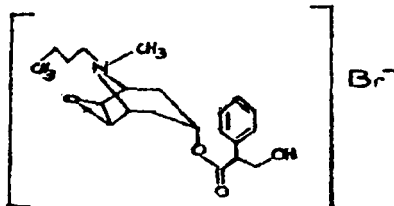
**Variación de peso:** Se determina de la siguiente forma: se pesan con exactitud 10 núcleos individualmente y se calcula el peso promedio tomando en cuenta la siguiente tabla:

Peso promedio	Diferencia porcentual
130 mg o menos	10
Más de 130 mg hasta 324 mg	7.5
Más de 324 mg	5

**Desintegración:** La prueba de desintegración de núcleos in vitro no guarda necesariamente una relación con la acción in vivo de una forma farmacéutica sólida. Para adsorberse el fármaco debe estar en solución y la prueba de desintegración sólo mide el tiempo requerido en determinadas condiciones, para que un grupo de núcleos se desintegre en partículas. La desintegración de los núcleos se hizo como marca la Farmacopea Mexicana 7ª edición (MGA 0261).



## 1.8 BROMURO DE BUTILHIOSCINA.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGENFigura 3. Fórmula condensada:  $C_{21}H_{30}BrNO_4$  pm 440.4 g/mol

El Bromuro de Butilhioscina (Bromuro de-9-butil-7-(3-hidroxi-1-oxo-2-fenilpropoxi)-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo(3.31.0)nonato. Es un anticolinérgico derivado sintético del amonio cuaternario de la D-hiosciamina (atropina), también se le conoce como Butilbromuro de escopolamina o como Butilescolamina.<sup>(17)</sup>

La estructura principal de este fármaco es la escopolamina, la cual a diferencia de la atropina posee un puente epóxido en el aminoácido de la escopolamina.

Es un polvo cristalino blanco o casi blanco, Es muy soluble en agua y alcohol, soluble en cloroformo e insoluble en éter.

Tiene un punto de fusión entre  $140^{\circ}$  a  $144^{\circ}$  C. Por ser una amina cuaternaria posee propiedades básicas (entre 5.5 y 6.5). Exhibe picos máximos y mínimos en una longitud de onda de  $1601\text{ cm}^{-1}$  y  $1028\text{ cm}^{-1}$  respectivamente. Posee una rotación específica entre  $-18^{\circ}$  a  $-20^{\circ}$ .<sup>(18)</sup>

La absorción máxima de luz ultravioleta se realiza a una longitud de onda de 260 nm en etanol y a 250 en metanol. Se descompone con la luz.<sup>(19)</sup>



Este fármaco es llamado anticolinérgico ya que antagoniza la acción de la acetilcolina y es un antagonista competitivo o por superposición de la acetilcolina en los receptores muscarínicos de músculo liso, miocardio, glándulas exocrinas y sistema nervioso central.<sup>(20)</sup>

Aunque los agentes anticolinérgicos actúan en los órganos cardiovasculares, ojos, aparato respiratorio, glándulas y en el sistema nervioso central, el Bromuro de Butilioscina es el fármaco utilizado para el tratamiento de úlcera gastroduodenal, ya que disminuye el tono, amplitud y frecuencia del peristaltismo de todos los segmentos del aparato gastrointestinal ocasionando una menor secreción de ácido clorhídrico.<sup>(21)</sup>

La escopolamina se absorbe pobremente en el aparato gastrointestinal, distribuyéndose selectivamente a nivel gastrointestinal, vías biliares y sistema genitourinario.

Metabolismo y farmacocinética: Se metaboliza parcialmente y se elimina por vía urinaria y fecal.

Toxicidad: El Bromuro de Butilioscina tiene uno de los márgenes más amplios de inocuidad. Los individuos intoxicados con Bromuro de Butilioscina, muestran rápidamente los siguientes síntomas: sequedad en la boca, visión borrosa, fotofobia y pulso débil. La intoxicación suele durar poco tiempo y es relativamente benigna, pero la recuperación puede durar una semana o más. La dosis letal en ratón es de 3000 mg / Kg.

Dosis y vías de administración: La vía de administración suele ser oral, intravenosa e intramuscular profunda. La dosis por vía oral es de 10 a 20 mg cada 6 a 8 horas, por vía intravenosa e intramuscular la dosis es de 20 mg cada 8 horas al día, cuando es muy fuerte y constante el dolor.

## 1.9 ULCERA GASTRODUODENAL

El término úlcera gastroduodenal abarca dos tipos de úlcera: La úlcera gástrica y la úlcera duodenal; en ambas se pierde tejido en la zona esófago duodenal.<sup>(22)</sup>

Se han formulado distintas hipótesis acerca de las condiciones que propician este padecimiento:

- Posible consecuencia de un fenómeno alérgico local que disminuye la resistencia de la mucosa gástrica frente al ácido clorhídrico.
- Liberación excesiva de gastrina en respuesta a una comida rica en grasas.
- Un fallo del mecanismo secretina-bicarbonato pancreático normal para neutralizar el ácido.

En la formación de úlcera gastroduodenal parecen desempeñar un papel muy importante los siguientes factores:

- Constitución
- Trastornos psicológicos (emotividad, estados de tensión nerviosa)



Otros factores que quizá condicionan o propician la aparición de úlcera gastroduodenal son: el abuso del tabaco, del alcohol, ingerir alimentos muy calientes, consumir alimentos altamente grasosos y no ingerir alimentos a una hora establecida.

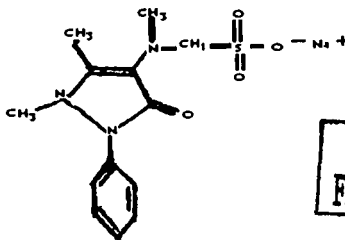
La úlcera gástrica se localiza sobre todo en la curvatura menor del estómago y en el antro.

Las complicaciones más importantes son la hemorragia grave por erosión de los vasos sanguíneos y la perforación que se puede producir hacia el páncreas. Complicación tardía de la úlcera gástrica es su transformación en carcinoma.<sup>1,23</sup>

La úlcera duodenal se produce en las primeras porciones del duodeno, va acompañado de hiperacidez gástrica. El dolor aparece antes y después de la hora de la comida, sobretodo cuando el estómago se encuentra vacío, no se produce en ésta la evolución cancerosa y las hemorragias son menos frecuentes.

El diagnóstico de la úlcera gastroduodenal se puede deducir de los datos de sensaciones dolorosas que proporciona el paciente, por examen radiólogo. El tratamiento se basa en la dieta, en el uso de antiácidos, de inhibidores de la secreción, de anticolinérgicos y de reguladores del sistema nervioso, en situaciones graves se recurre a la cirugía.

1.10 METAMIZOL SÓDICO (DIPIRONA)



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Fig.4 Fórmula condensada:  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$  pm 351.4 g/mol

El Metamizol Sódico o dipirona ((2,3-Dihidro-1,5-dimetil -3- oxo-2-fenil -pirazol -4 -il)metilamino) metansulfónico ácido es un analgésico y antipirético no narcótico del tipo de las pirazolonas.

La dipirona es un derivado de la aminopirina, posee un grupo sulfónico lo que la hace más soluble que la última.

Es un polvo cristalino blanco, fácilmente soluble en agua, soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol, casi insoluble en éter dietílico, acetona, benceno y cloroformo.

Posee un punto de fusión de 172 °C. Tiene un pH entre 7.0 y 7.7. Exhibe un pico máximo en luz ultravioleta a 258 nm en ácido clorhídrico. <sup>(24)</sup>

Actúa por inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. El Metamizol Sódico posee acción analgésica a tres niveles: periférico, medular y talámico, a nivel de los receptores periféricos se fija ejerciendo un efecto refractario a la recepción y transmisión del dolor. <sup>(25)</sup>

Posee además efecto antipirético actuando a nivel central de los receptores termorreguladores, produciendo pérdida de calor.

Mecanismo y farmacocinética: El Metamizol Sódico se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y 30 minutos después de su administración se registra la concentración sérica máxima, se fija a las proteínas plasmáticas en un 15-20 por ciento y se distribuye satisfactoriamente en los líquidos orgánicos. <sup>(26)</sup>





Dosis y vías de administración: El Metamizol Sódico combinado con Bromuro de Butilhioscina, se administra por tres vías distintas: vía oral, vía intramuscular y vía intravenosa. La dosis en combinación con Butilhioscina es de 250 mg de 6 a 8 horas al día.<sup>(27)</sup>

Toxicidad: En numerosos países existen reportes de agranulocitosis, algunas veces pancreatitis aguda, necrosis gingival como resultado de agranulocitosis, sin embargo se usa ampliamente en Europa central. En México no se tienen reportados casos de complicaciones con dipirona.<sup>(28)</sup>

### **1. 11 COMPACTACIÓN DE BROMURO DE BUTILHIOSCINA Y METAMIZOL SÓDICO**

La dipirona no es un fármaco particularmente fácil de comprimir y posee propiedades de deformación plástica muy bajas, además tiene tendencia a pegarse en los punzones, un ángulo de reposo alto y poca fluidez.

En contraste con lo anterior el Bromuro de Butilhioscina posee propiedades reológicas aceptables. Por lo que la mezcla de ambos activos posee características reológicas interesantes que son el objeto de estudio en este trabajo, así como el método de fabricación.



## II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Bromuro de Butilhioscina y el Metamizol Sódico son dos principios activos que se utilizan juntos para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal en proporción de 1:25, por lo que la mezcla de ambos posee las características reológicas del componente mayoritario.

El polvo del Bromuro de Butilhioscina se compone de partículas que favorecen su flujo, mientras que las partículas del Metamizol Sódico son muy finas con tendencia a adherirse a las paredes de sus contenedores, lo cual lo hace un polvo de difícil compresión.

La compresión del Metamizol Sódico se ha llevado a cabo por distintos métodos:

- Por vía húmeda el tiempo de desintegración es mayor de lo especificado.
- Por compresión directa se han utilizado excipientes convencionales pero éstos no le dan al polvo una mejor fluidez por lo que la compresión se realiza en tableteadoras de baja velocidad.

En la industria farmacéutica se utilizan cada vez más métodos de compresión en las que participan máquinas tableteadoras de alta velocidad, sin embargo para ello es necesario mejorar la fluidez de las mezclas a comprimir por lo que una opción es utilizar un excipiente modificado (Ludipres) o utilizar más de un excipiente del mismo tipo para favorecer la fluidez de la mezcla.

El problema se centra en definir y mejorar las propiedades reológicas de la mezcla de ambos activos, mediante la utilización de excipientes modificados para compresión directa.



### III OBJETIVOS

#### GENERAL:

Realizar un estudio reológico del Bromuro de Butilioscina y del Metamizol Sódico, así como de las mezclas de ambos activos y establecer mediante criterios reológicos de aceptación la mezcla excipientes/activos más idónea para la fabricación de núcleos por compresión directa.

#### PARTICULARES:

- Realizar el control de calidad de cada principio activo
- Caracterizar reológicamente cada principio activo
- Evaluar compatibilidad fármaco – excipiente.
- Realizar mezclas tentativas con los excipientes compatibles
- Llevar a cabo la caracterización reológica de las mezclas.
- Realizar la compresión de las mezclas.
- Evaluación física de los núcleos obtenidos.
- Establecer especificaciones.



## IV HIPOTESIS

Si la mezcla de ambos activos genera un polvo con escasa fluidez y poca compresibilidad debido a las características reológicas del Metamizol Sódico (componente mayoritario), entonces al modificar las propiedades reológicas de la mezcla de activos mediante el uso de agentes diluentes modificados para inferir características reológicas aceptables, permitirá elegir una mezcla con propiedades idóneas para la fabricación de núcleos por compresión directa.

## V MATERIAL

- Cámara de elución
- Pesafiltros
- Vasos de precipitados de 50 y 150 ml marca Pyrex
- Pipetas volumétricas de 2, 5 y 10 ml, marca Pyrex
- Matraces volumétricos de 100 ml, marca Pyrex
- Matraces Erlenmeyer de 50 ml marca Pyrex
- Espátula de acero inoxidable
- Placas de sílica gel 60F254
- Probeta de 50 ml

## EQUIPOS E INSTRUMENTOS

Balanza analítica	SHIMADZU
Desintegrador	ELECSA modelo SDE-20
Friabilizador	ERWEKA TA
Tableteadora	MARQUET R -12
Lámpara de luz UV	COMPACT modelo UVCL 25
Polarímetro	ERMA número 1710
Durómetro	ERWEKA modelo TBH 28
Espectrofotómetro uv-vis	HEWLETT PACKARD 8453
Ro - tap	



**REACTIVOS**

- Ácido perclórico en acético 0.1 M
  - Ácido clorhídrico
  - Peróxido de hidrógeno
  - Reactivo de Schiff
  - Diisopropilamina
  - Metanol
  - Cloroformo
  - Butanol
  - Agua
  - Hidróxido de amonio
- Ácido fórmico
  - Para naftol bencefna
  - Ácido acético glacial

**EXCIPIENTES**

<b>TIPO</b>	<b>EXCIPIENTE</b>
<b>DILUENTE</b>	A FOSFATO DE CALCIO DIBÁSICO
	B AVICEL PH 101
	C LACTOSA DCL 11
	D LUDIPRESS ( lactosa, polivinilpirrolidona K30, poliplasdone XL)
<b>DESILIZANTE</b>	DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL
<b>DESINTEGRANTE</b>	ALMIDÓN GLICOLATO DE SODIO
	ALMIDON PREGELATINIZADO 1500
<b>AGLUTINANTE (DESILIZANTE 2)</b>	POLIVINILPIRROLIDONA K 29-32
	CARBOXIMETIL CELULOSA SÓDICA
<b>LUBRICANTE</b>	ESTEARATO DE MAGNESIO
	ÁCIDO ESTEÁRICO



## VI METODOLOGÍA

1. Se realizó una investigación bibliográfica acerca de las propiedades físicas y químicas de los principios activos y excipientes.
2. Se llevó a cabo el análisis de Bromuro de Butilioscina así como del Metamizol Sódico (materia prima) conforme a FEUM 7ª ed (2000). Ver anexo, página 43 y 44.
3. Se desarrollaron los sistemas de elución de cada principio activo, los cuales permitieron evaluar la compatibilidad fármaco- excipiente.
4. Se evaluaron los siguientes parámetros reológicos:
  - A. Densidad aparente: se pesó una probeta graduada de 50 ml con esmeril, previamente tarada. Se adicionó a ésta aproximadamente 30g de Bromuro de Butilioscina con cuidado. Se pesó la probeta llena y se registró su peso, se midió el volumen ocupado por el polvo y mediante la fórmula descrita en la página 4 se procedió a calcular la densidad aparente.
  - B. Densidad compactada: con el material en la probeta se procedió a realizar series de caídas desde una altura de 3 cm. de forma vertical de la probeta. El número de caídas fueron: 25,50,75,100,125,150,175 y 200, registrándose el volumen ocupado al final de cada serie. Para determinar la densidad compactada se utilizó la fórmula descrita en la página 5 para este parámetro.
  - C. Índice de compactación: Con los valores de la densidad aparente y la densidad compactada calculadas en los puntos anteriores y utilizando la fórmula descrita en la página 6 se calculó este parámetro.
  - D. Índice de Hausner: Se sustituyeron ambas densidades en la fórmula de la página 6.
  - E. Angulo de reposo: Se colocó un embudo a 10 cm de altura de una superficie lisa cubierta con papel. Se tapó el orificio del embudo con un pedazo de papel; mientras se llenó el embudo con el polvo, una vez colocado, se dejó descender descubriendo el orificio. El ángulo se determinó hasta que descendió todo el material. Se midió la altura y el diámetro del montículo formado, estos valores se sustituyen en la fórmula de la página 8.
  - F. Velocidad de flujo: Se determinó a la par del ángulo de reposo. Se midió el tiempo que tardó en descender el polvo contenido en el embudo por medio de un cronometro, se pesó la cantidad activa utilizado para esta determinación. La cantidad de polvo y el tiempo de descenso se sustituyó en la fórmula de la página 9.
  - G. Distribución del tamaño de partícula: El procedimiento utilizado fue el siguiente: Se pesaron los tamices y el plato, registrándose los pesos como pesos iniciales ( $p_i$ ), se armó el equipo Ro - tap en el orden siguiente: plato, tamices con los siguientes tamaños de malla 200, 150, 100, 80 y 40, se pesaron 20g de la muestra (peso muestra =m) y se colocaron sobre la malla 40, se colocó la tapa sobre las mallas, se aseguraron con los tornillos correspondientes y se sacudieron por 15 minutos. Se separaron y pesaron las mallas individualmente ( $p_f$ ) para determinar la cantidad de polvo retenido sobre los tamices por diferencia de peso:  $p_f - p_i =$  cantidad de muestra retenida.  
Se registraron todos los datos y se graficaron por ciento retenido contra abertura de la malla.



$$\% \text{ Retenido} = \frac{p_f - p_i}{m} \times 100$$

H. Humedad: Este parámetro se determino en el control de calidad de los principios

I. activos utilizándose el método de perdida por secado. Método Farmacopeco.  
Véase el anexo de la página 44.

Ambos principios activo no son higroscópicos y los diluentes utilizados no aportaron humedad a la mezcla, por lo que no fue necesario determinar este parámetro a las mezclas propuestas.

La caracterización reológica se realizó a cada uno de los principios activos por separado, posteriormente se realizó el mismo procedimiento a la mezcla de activos en proporción terapéutica (1:25) Bromuro de Butilhioscina / Metamizol Sódico.

5. La interacción fisicoquímica se evaluó durante tres meses de la siguiente forma: se colocó en un frasco ámbar aproximadamente 50 mg de activo y 50 mg de excipiente (proporción 1 a 1). Los frascos se mantuvieron por un periodo de 3 meses a temperatura de 65°C. Se tomó una muestra cada mes y se evaluó mediante cromatografía en capa fina, utilizando el sistema de elución de cada principio activo. El valor de rf obtenido del estudio de compatibilidad se comparó con el valor rf establecido en el punto 3. El estudio se realizó de forma individual (para cada principio activo).

6. Se seleccionaron los excipientes que no presentaron interacción con los principios activos.

Con los excipientes que no presentaron interacción fisicoquímica se elaboraron mezclas principio activo / excipiente. El diluyente A (mezcla 1) esta formado por partículas finas con tendencia a la fragmentación debido a que es una sal calcica. El diluyente B (mezcla 2) es un derivado de la celulosa con tendencia a la deformación plástica, el diluyente C (mezcla 3) es un alfa monohidrato que cuando se utiliza para compresión directa esta formado por una mezcla en partes iguales de partículas amorfas y partículas bien definidas del mismo material, su deformación puede ser plástica o por fractura, el diluyente D (mezcla 4) se compone de una mezcla de excipientes.

En la selección de un agente diluyente se propusieron cuatro mezclas de polvo, el diluyente evaluado en cada mezcla (A,B,C y D) posee características de compresibilidad que los hacen aptos para un proceso de compresión directa. Véase la siguiente tabla.

1		2		3		4	
DILUENTE A	20.00%	DILUENTE B	20.00%	DILUENTE C	20.00%	DILUENTE D	25.00%
DESLIZANTE	0.50%	DESLIZANTE	0.50%	DESLIZANTE	0.50%	DESLIZANTE	0.50%
DESINTEGRANTE	5.00%	DESINTEGRANTE	5.00%	DESINTEGRANTE	5.00%	LUBRICANTE	0.50%
LUBRICANTE	0.50%	LUBRICANTE	0.50%	LUBRICANTE	0.50%	BUTILHIOSCINA	2.85%
BUTILHIOSCINA	2.85%	BUTILHIOSCINA	2.85%	BUTILHIOSCINA	2.85%	METAMIZOL SÓDICO	71.15%
METAMIZOL SÓDICO	71.15%	METAMIZOL SÓDICO	71.15%	METAMIZOL SÓDICO	71.15%		

Tabla 1. Mezclas propuestas con diluentes distintos.



Se utilizó una proporción mínima de diluyente (20 a 80 %) , solo en la mezcla 4 esta proporción de llevó a un 25% . ya que el agente desintegrante esta contenido en el diluyente por lo que la proporción del resto de los excipientes se mantuvo constante al aumentar la proporción de diluyente.

7. Las mezclas se evaluaron con parámetros reológicos mencionados en el punto 4.
8. Se seleccionaron dos mezclas con agente diluyente diferente (C y D).
9. Partiendo de estas mezclas se propusieron otras. En las mezclas con diluyente D la proporción de deslizante es mayor, manteniéndose constante en las cuatro mezclas derivadas. En estas mezclas se evaluó la proporción de agente lubricante a utilizar. En las mezclas con diluyente C se utilizaron dos agentes deslizantes. Uno de ellos se mantuvo constante (deslizante 1) mientras que el deslizante 2 fue la variable a evaluar mediante criterios reológicos.
10. Al evaluar las mezclas anteriores (mezclas C y D) por parámetros reológicos y observar que todas ellas poseen buenas propiedades de flujo, se procedió a comprimirlas. La compresión se realizó en una maquina tableteadora Market utilizando punzones bicóncavos de 9 mm.
11. Los núcleos se evaluaron mediante los siguientes controles físicos:

- A. Dureza: El procedimiento fue el siguiente: Se realizó la determinación a 10 núcleos en un durómetro ERWEKA modelo TBH 28, se midió la fuerza (Kg.) necesaria para romper el núcleo al colocarlo diametralmente.
- B. Friabilidad: Se pesaron 20 núcleos (Pi) y se colocaron en el tambor del friabilizador, se puso en funcionamiento el friabilizador a una velocidad de 20 rpm, 5 minutos (equivalentes a 100 caídas), después de este tiempo se retiraron los núcleos, se limpiaron y pesaron (Pf). La friabilidad (F) se determinó con la siguiente ecuación.

$$\%F = (P_i - P_f) / P_i \times 100$$

Pi= Peso inicial

Pf= Peso final

- C. Desintegración: La desintegración de los núcleos se hizo como marca la Farmacopea Mexicana 7ª edición (MGA 0261). Se colocaron en cada uno de los seis tubos de la canastilla del desintegrador, un núcleo y un disco, se procedió a encender el aparato usando como líquido de inmersión agua a  $37 \pm 2^\circ\text{C}$  .Se registraron los tiempos en ocurrir la desintegración.
- D. Variación de peso: se pesaron 10 núcleos individualmente y se calculo el peso promedio.



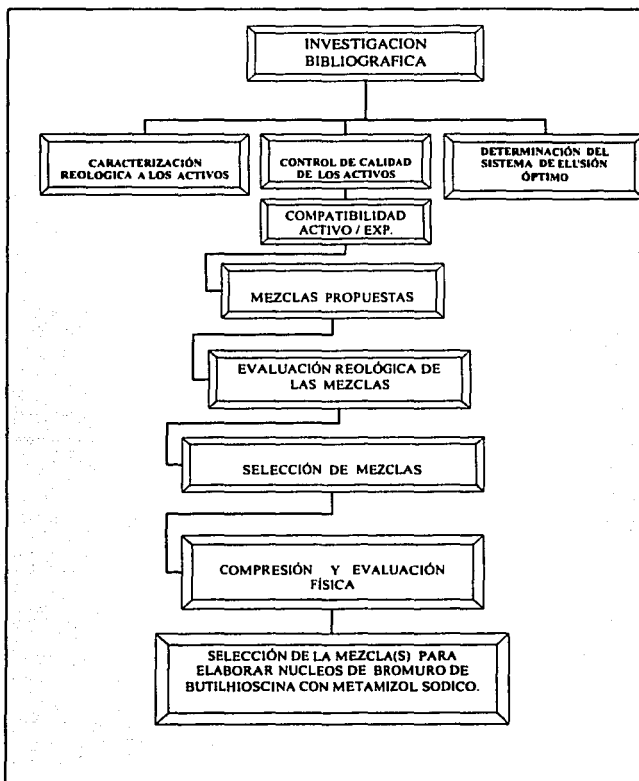


12. Se seleccionaron dos mezclas de polvos cuyas propiedades físicas resultaron dentro de los límites establecidos.

Las mezclas se realizaron de la siguiente forma:

1. Se sanitizó el área utilizando alcohol al 70% v/v
2. Se pesó e identificó cada materia prima
3. Se tamizaron por malla 20 activos, diluyente, desintegrante y por malla 30 el lubricante y deslizantes.
4. Se mezclaron de forma manual ambos activos con el diluyente a utilizar, con movimientos circulares constantes, durante 15 minutos.
5. A la mezcla anterior se le adicionó el deslizante (s) y el lubricante.
6. Se mezcló por 3 minutos.

VII DIAGRAMA DE FLUJO  
DE LA METODOLOGIA  
DE TRABAJO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## VIII RESULTADOS Y ANÁLISIS

## A. CONTROL DE CALIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVO

Tabla II. Control de calidad de Bromuro de Butilhioscina

ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Polvo cristalino blanco o casi blanco.	Positiva
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua y cloruro de metileno, poco soluble en etanol	Positiva.
Ensayos de identidad:		
A Espectro IR	Exhibe máximos y mínimos a la misma longitud de onda que la sustancia de referencia	*
B Prueba de bromuros	Positiva	Positiva
Rotación específica	Entre: $-18^{\circ}$ a $-20^{\circ}$	$-19.37^{\circ}$
Pérdida por secado	No más de 2.5%	0.58%
Residuo de la ignición	No más de 0.1%	0.09%
pH	Entre 5.5 y 6.5	5.5
Sustancias relacionadas Cromatografía en capa fina	No más de 0.002%	Menos de 0.002%
Valoración	98.0 al 101.0%	100.68%

\*No se determinó  
Ver anexo pág 43.



Tabla III. Control de calidad de Metamizol Sódico

ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Polvo cristalino blanco	Positiva
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua, soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol, casi insoluble en éter dietílico, acetona, benceno y cloroformo	Positiva
A	Olor a dióxido de azufre y posteriormente a formaldehído, con reactivo de Schiff se produce color violeta	Pasa la prueba
B	De azul pasa a rojo carmín y posteriormente a amarillo.	Pasa la prueba
C	Presencia de sodio	Pasa la prueba
D	Presencia de piramidon	Pasa la prueba
Pérdida por secado	No más de 5.5%	1.85%
pH	Entre 7.0 y 7.7	7.15
Impurezas solubles en cloroformo	No más de 0.5%	0.30%
Metales pesados	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
Valoración	98.0 al 101.0%	99.61%

Véase anexo pág 44.



Dentro del control químico efectuado al Bromuro de Butilioscina, se observa la importancia que posee la determinación de rotación específica para verificar la estructura del principio activo. La hioscina o también llamada escopolamina es parte fundamental de la molécula, la cual posee un isómero levo y otro dextro. El isómero levo presenta mayor actividad (potencia) a nivel periférico del SNC, por el contrario el isómero dextro es casi inactivo. El resultado experimental de esta determinación aporta evidencia suficiente para indicar isomería levógira conforme a límites establecidos.

Cabe mencionar que dicho principio activo posee una pureza de 100.68%; utilizándose como técnica de valoración una titulación no acuosa, del grupo funcional amina, por lo que la ausencia de agua u otro contaminante que actúe como base débil en el medio potencializa y da especificidad al método de valoración.

Las pruebas de identificación del Metamizol Sódico corroboran la presencia de sodio, esto es importante ya que también existe el Metamizol Magnésico. La pureza es del 99.61%, valoración que se efectuó por una técnica espectrofotométrica.

### B. DETERMINACIÓN DEL SISTEMA DE ELUCIÓN EN CAPA FINA DE CADA PRINCIPIO ACTIVO.

Tabla IV. Sistemas de elución de Bromuro de Butilioscina (BH) y Metamizol Sódico (MS)

SISTEMAS DE ELUCIÓN	Metanol ml	Cloroformo ml	Diisopropilamina ml	NH <sub>4</sub> OH 0.1N ml	Rf BH	Rf MS
1	10	3	-	1	0.80	0.39
2	6	-	-	4	0.79	0.39
3	1	8	-	1	0.65	0.20
4	6	8	-	1	0.59	0.08
5	2	8	-	1	0.74	0.29
6	-	10	1	-	0.08	0.60
7	-	8	2	-	0.70	0.70
8	-	7	3	-	0.801	0.800



Tabla V. Sistemas de elución elegidos para cada principio activo

PRINCIPIO ACTIVO	SISTEMA DE ELUCIÓN	Rf
BROMURO DE BUTILHIOSCINA	Metanol / cloroformo / hidróxido de amonio (6:8:1)	0.59
METAMIZOL SODICO	Cloroformo / diisopropilamina (10:1)	0.60

En el sistema de elución que señala la FEUM 7ª edición, se utiliza para el Bromuro de Butilioscina butanol / agua / ácido fórmico (50:25:5) y un soporte de celulosa microcristalina, en este sistema el Rf=0.30 por lo que resulta ineficiente para los fines de resolución. Véase anexo pág.48.

El sistema de elución propuesto: metanol/ cloroformo /hidróxido de amonio (6:8:1) posee mayor fuerza de elución logrando que la mancha ocupe la parte central de la placa (Rf=0.59).

Para el Metamizol Sódico se utiliza una mezcla binaria constituida por cloroformo / diisopropilamina (10:1), la mancha tiene un Rf=0.60.

Por lo tanto los sistemas de elución desarrollados para cada principio activo pueden ser utilizados en la identificación de productos de degradación.

Se utilizó como soporte en los sistemas de elución seleccionados placas de sílica gel 60F254.

Cabe destacar que los resultados de la tabla III denotan que no fue posible obtener un sistema cromatográfico adecuado que resuelva ambos principios activos, en los sistemas de elución para Bromuro de Butilioscina el Metamizol Sódico se retuvo, lo mismo pasó con el Bromuro de Butilioscina en el sistema del Metamizol.

### C. CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y SU MEZCLA.

Tabla VI. Reología de principios activos y la mezcla de ambos.

	DENSIDAD APARENTE (g/ml)	DENSIDAD COMPACTADA (g/ml)	INDICE DE CARR (%)	VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)	ANGULO DE REPOSO (°)	ÍNDICE DE HAUSNER
BUTILHIOSCINA	0.65	0.75	13.00	8.58	38.25	1.15
METAMIZOL	0.33	1.09	70.00	*	*	3.30
MEZCLA 1:25	0.27	0.51	47.00	*	*	1.89

\*No fluye



El resultado de la determinación de la densidad aparente del Bromuro de Butilioscina indica que el polvo está constituido por partículas de forma regular de tal manera que cuando el polvo fue cayendo libremente dentro de la probeta, las partículas obtuvieron un rearrreglo estable con pocos espacios interparticulares.

Durante la compactación del polvo (densidad compactada) la variación del volumen final al inicial no fue significativa ya que la diferencia entre ambas densidades es de 0.1 g/ml, lo que sugiere que no es necesario aplicar mucha fuerza de compactación.

Al vaciar el contenido de la probeta se observó que no era necesario ejercer demasiada presión para forzar el polvo a salir, por lo tanto el polvo posee fuerzas cohesivas pero que no limitan su capacidad de flujo. El índice de Carr y el de Hausner indicaron que la fluidez del polvo es excelente.

La densidad aparente del Metamizol Sódico demostró que el polvo está constituido por partículas finas ligeras e irregulares que fomentaron la aparición de estructuras como bóvedas y por consecuencia grandes espacios interparticulares.

Las fuerzas presentes en el polvo fueron esencialmente fuerzas electrostáticas que se evidenciaron por la adhesión del polvo hacia las paredes de la probeta.

Una vez compactado el polvo (por el golpeteo de la probeta) el volumen ocupado descendió notablemente, por ello la diferencia entre ambas densidades de este principio activo (0.79g/ml), indica que existen fuerzas cohesivas que imposibilitaron la fluidez del polvo, esto se puede observar en el índice de Carr y en el índice de Hausner.

La densidad aparente de la mezcla indica que existen muchos espacios interparticulares y partículas finas de baja densidad, sin embargo la relación entre ambas densidades es menor (0.24g/ml) respecto a la diferencia que presentó el Metamizol Sódico.

El polvo aunque no fluye posee mejores cualidades de fluidez que el Metamizol Sódico (según el índice de Carr y el índice de Hausner). La mezcla presentó menos tendencia a adherirse a las paredes de la probeta por la disminución de fuerzas de fricción.



Tabla VII Distribución del tamaño de partícula de principios activo y su mezcla

Número de malla	Abertura de la malla (micras)	Porcentaje Retenido (%)		
		Bromuro de Butilhioscina	Metamizol Sódico	Mezcla
40	425	5.81	2.44	4.40
60	250	15.90	6.52	12.11
100	150	23.54	2.71	19.60
150	106	22.17	3.26	15.63
200	75	4.89	1.08	3.96
Plato	<75	25.53	83.96	44.27

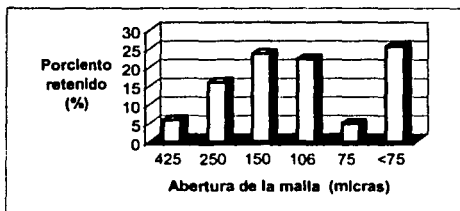


Fig. 5 Distribución de partícula del Bromuro de Butilhioscina

La figura 5 muestra que el polvo de este principio activo posee buenas propiedades de compactación y una excelente fluidez favorecida por que el 61.61% de las partículas posee un rango de tamaño entre las 250 micras y 106 micras y solo posee un 23.53% de finos por ello tiene un buen ángulo de reposo (38.25°). Por lo tanto el polvo es un candidato para un proceso por compresión directa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



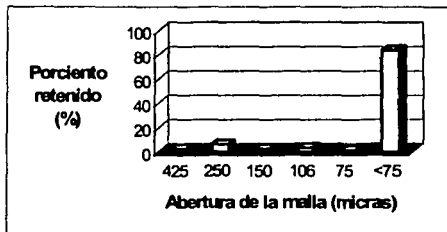


Fig 6 Distribución de tamaño de partícula de Metamizol Sódico.

La excesiva proporción de finos (83.96 %) en el Metamizol Sódico provocó la aparición de fuerzas de fricción que imposibilitaron la medición del ángulo de reposo así como la velocidad de flujo.

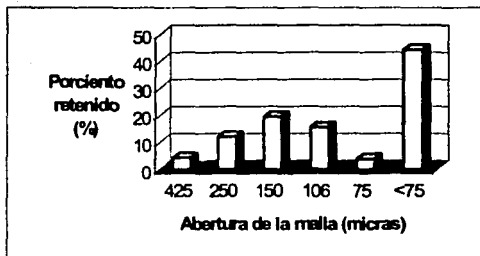


Fig.7 Distribución del tamaño de partícula de la mezcla de principios activos

Las fuerzas de fricción se redujeron al disminuir la proporción de partículas finas (44.27 %) aunque no lo suficiente para modificar la fluidez del polvo. La mezcla se benefició con las propiedades reológicas del Bromuro de Butilhioscina, tomando en cuenta que la proporción de éste solo constituye una parte en 25 del Metamizol Sódico, la mezcla si puede comprimirse por compresión directa con la ayuda de excipientes como diluentes capaces de mejorar la fluidez de un polvo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## D. COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE

Tabla VIII Compatibilidad principio activo - excipiente

EXCIPIENTE	1 mes		2 mes		3 mes	
	BH	MS	BH	MS	BH	MS
Fosfato de calcio dibásico	-	-	-	-	-	-
Avicel PH 101	-	-	-	-	-	-
Lactosa DCL 11	-	-	-	-	-	-
Ludipress	-	-	-	-	-	-
Polivinilpirrolidona K29-32	-	-	-	-	-	-
Carboximetilcelulosa sódica	-	-	-	-	-	-
Dióxido de silicio coloidal	-	-	-	-	-	-
Almidón glicolato de sodio	-	-	-	-	-	-
Almidón pregelatinizado 1500	-	-	-	-	-	-
Estearato de magnesio	-	-	-	-	-	-
Ácido esteárico	-	+	-	+	-	+

BH=Bromuro de Butilhioscina

MS= Metamizol Sódico.

- = sin cambio físico y químico

+ = con cambio físico y químico

La tabla VIII muestra que solo el excipiente ácido esteárico es incompatible con el Metamizol Sódico debido a la inestabilidad de éste en presencia de productos ácidos.



## E. EVALUACIÓN REOLÓGICA DE LAS MEZCLAS PROPUESTAS

Tabla. IX Efecto del diluyente sobre las propiedades reológicas de las mezclas

FORMULACIÓN	Da g/ml	Dc g/ml	INDICE DE CARR %	VELOCIDAD DE FLUJO g/seg	ANGULO DE REPOSO (°)	INDICE DE HAUSNER
1 (A)	0.34	0.63	45.0%	*	*	1.85%
2(B)	0.36	0.65	44.0%	*	*	1.80%
3(C)	0.46	0.59	38.98%	*	*	1.28%
4(D)	0.45	0.60	25.0%	*	*	1.33%

\*No fluye

Da = densidad aparente

Dc= densidad compactada

Las mezclas con diluyente AyB modificaron la compresibilidad del polvo con una muy pequeña variación con respecto al índice de Carr de la mezcla cuya proporción era 1:25 (47.0%).

Los diluyentes C y D disminuyeron más los índices de Carr así como la diferencia entre las densidades (aparente y compactada) lo cual indicó que las mezclas tuvieron mejores propiedades de compactabilidad pero aún un mal flujo.

La tabla IX muestra que con el diluyente C y D se obtienen mejores resultados reológicos, por lo que se procedió a realizar nuevas mezclas utilizando estos diluyentes.



## F. ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN REOLÓGICA DE LAS MEZCLAS CON DILUYENTES C Y D.

Tabla X. Mezclas utilizando el diluyente D

	5	6	7	8
Diluyente D	24.75 %	24.50 %	24.20 %	24.00 %
Deslizante (1)	1.00 %	1.00 %	1.00 %	1.00 %
Lubricante	0.25 %	0.50 %	0.80 %	1.00 %
Metamizol sódico	71.15 %	71.15 %	71.15 %	71.15 %
Bromuro de butilhioscina	2.85 %	2.85 %	2.85 %	2.85 %

Las fuerzas de fricción en la mezcla con diluyente D (pág. 29) fueron todavía excesivas, de tal forma que un 0.5% deslizante en esta mezcla no fue suficiente para contrarrestarlas, por lo que se aumentó la proporción de este excipiente a un 1% en todas las mezclas propuestas con el diluyente D.

Tabla XI Propiedades reológicas de las mezclas con diluyente D

FORMULACIÓN	D <sub>a</sub> g/ml	D <sub>c</sub> g/ml	ÍNDICE DE CARR (%)	VELOCIDAD FLUJO g/seg	ÁNGULO DE REPOSO (°)	ÍNDICE DE HAUSNER (%)
5 D	0.51	0.65	21.53	16.66	25.35	1.27
6 D	0.52	0.64	18.75	22.22	25.13	1.23
7 D	0.56	0.66	15.15	25.00	24.42	1.17
8 D	0.56	0.65	13.84	28.72	22.85	1.16

D<sub>a</sub> = densidad aparente

D<sub>c</sub> = densidad compactada

Con la adición de 1% de deslizante se mejoraron las propiedades reológicas de estas mezclas.



Tabla XII Mezclas utilizando el diluyente C

	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
Diluyente C	22.50 %	21.00 %	19.50%	17.00 %
Deslizante (1)	1.00 %	1.00 %	1.00 %	1.00 %
Deslizante (2)	0.5 %	1.00 %	1.50%	2.00 %
Desintegrante	1.00%	2.00%	3.00%	5.00%
Lubricante	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
Metamizol sódico	71.15 %	71.15 %	71.15 %	71.15 %
Bromuro de butilhioscina	2.85 %	2.85 %	2.85 %	2.85 %

Se realizaron mezclas con el diluyente C ya que este es el diluyente utilizado en un mayor número de formulaciones en el laboratorio en cuestión.

En las mezclas con diluyente C se utilizaron dos agentes deslizantes. El deslizante 1 se mantuvo constante en una proporción de 1 % ya que fue en esta proporción en la que se obtuvieron los mejores resultados en mezclas con el diluyente D. El deslizante 2 fue una de las variables. Al utilizar un lubricante en su máxima concentración al igual que en las mezclas anteriores, fue necesario evaluar el efecto de éste en la desintegración de los núcleos.

En las mezclas anteriores (con diluyente D) el agente desintegrante se mantuvo contenido en el diluyente citado, por ello también fue una de las variables en las mezclas con diluyente C.

Tabla XIII Propiedades reológicas de las mezclas con diluyente C

FORMULACIÓN	DA g/ml	DC g/ml	ÍNDICE DE CARR (%)	VELOCIDAD FLUJO g/seg	ÁNGULO DE REPOSO (°)	ÍNDICE DE HAUSNER (%)
<b>9 C</b>	0.40	0.54	25.92	13.33	25.72	1.35
<b>10 C</b>	0.42	0.55	23.63	18.17	25.83	1.30
<b>11 C</b>	0.45	0.55	16.66	22.22	24.59	1.20
<b>12 C</b>	<b>0.48</b>	<b>0.56</b>	<b>14.28</b>	<b>28.57</b>	<b>23.02</b>	<b>1.16</b>

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA



La adición de dos agentes deslizantes a la mezcla de polvos con diluyente C, favoreció la fluidez y compactabilidad del polvo (la diferencia entre las densidades aparente y compactada es menos).

En la mezcla 12 se obtuvieron los mejores resultados al añadir un 2% de deslizante 2, por lo que la mezcla posee un 3% total de agente deslizante.

Tabla XIV Controles físicos de las mezclas C Y D

FORMULACIÓN	DUREZA kgf	FRIABILIDAD (%)	DESINTEGRACIÓN (min.)	PESO (mg)
5	10.15	0.42	7.00	330.18
6	10.35	0.36	8.00	335.19
7	10.23	0.15	10.00	354.57
8	10.29	0.10	5.00	350.12
9	10.12	0.36	10.0	332.17
10	10.08	0.22	7.00	363.15
11	10.13	0.18	8.00	357.10
12	10.52	0.15	6.00	350.03

CONTROLES ESPECIFICACIONES

DUREZA	8 A 12 Kgf
FRIABILIDAD	Menor a 0.8 %
DESINTEGRACIÓN	Menor de 15 min.
PESO	334.00 – 369.00 mg

La dureza promedio de las mezclas D fue de 10.25 Kgf, la dureza promedio de las mezclas C fue de 10.21 Kgf, por lo tanto ambas están dentro de la media de las especificaciones, por lo que con la adición de un 1 % de lubricante se obtienen núcleos lo suficientemente fuertes para soportar caídas reiteradas de un proceso de recubrimiento.



La fuerza aplicada basta para inducir fuerzas de cohesión en el compacto, ya que no se presentaron problemas como laminado o descabezado.

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad (tendencia a la pérdida de polvo) tanto en las mezclas con diluyente C y D la friabilidad se mantuvo dentro de las especificaciones.

Con la adición del 1% de lubricante en todas las mezclas no se afectó la desintegración de los núcleos, y da una mayor seguridad de obtener tiempos de disolución dentro de especificaciones, lo cual no es posible corroborar ya que no esta dentro de los objetivos de este trabajo.

Al favorecer la fluidez se favoreció el llenado homogéneo de la cavidad de la matriz y con ello el peso del núcleo, el cual esta dentro de los límites que estableció el autor, según la diferencia porcentual especificada en la bibliografía.

Se eligieron la mezcla 8 con el diluyente D que es sencilla y de fácil elaboración con un diluyente modificado. Las mejores propiedades físicas se obtienen con esta mezcla.

La mezcla de principios activos también puede mejorarse con un diluyente modificado pero de uso más generalizado para compresión directa ( diluyente C) con la desventaja de adicionar dos agentes deslizantes, lo cual significa mayor inversión de tiempo (mezcla 12 )

Mezclas tentativas de núcleos de Bromuro de Butilhioscina con Metamizol Sódico.

Diluyente	24.00% D	17.00% C
Deslizante (1)	1.00%	1.00%
Deslizante (2)	----	2.00%
Desintegrante	----	5.00%
Lubricante	1.00%	1.00%
Metamizol Sódico	71.15%	71.15%
Bromuro de butilhioscina	2.85%	2.85%



## IX CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

- I. Se realizó el control de calidad conforme a FEUM 7ª edición de los principios activos: Bromuro de Butilhioscina, y Metamizol Sódico. Los resultados indican que los principios activos cumplen con los respectivos controles de calidad marcados.
- II. Los sistemas de elución desarrollados para el análisis en CCF del Bromuro de Butilhioscina resultaron ser: Metanol/ Cloroformo / hidróxido de amonio 0.1N (6:8:1) y Cloroformo/Diisopropilamina (10:1) para el Metamizol Sódico.
- III. La caracterización reológica de los principios activos demostró que el Metamizol Sódico no posee fluidez; mientras que el Bromuro de Butilhioscina sí posee buenas propiedades reológicas. La mezcla de los principios activos en las proporciones requeridas generó una mezcla de propiedades reológicas deficientes que pueden mejorarse.
- IV. El Metamizol sódico es incompatible con el ácido estéarico, no así el Bromuro de Butilhioscina que fue compatible con todos los excipientes seleccionados por lo que se utilizó estearato de magnesio como agente lubricante.
- V. El uso de un diluyente modificado mejoró notablemente la fluidez de la mezcla de principios activos haciendo posible la fabricación de núcleos por compresión directa.
- VI. El estudio propone dos formulaciones; la primera utilizando un diluyente modificado que está formado por una mezcla de excipientes y otra utilizando un diluyente modificado también pero de uso más generalizado, ambas mezclas cumplen criterios reológicos, y controles físicos.

El inconveniente detectado es que la formulación 12 requiere de más de un deslizante; mientras que la formulación 8 optimiza la cantidad de excipientes pero es necesario utilizar un diluyente con más tratamientos y por lo tanto de mayor costo. Lo anterior deberá evaluarse a fin de obtener en términos de relación costo / beneficio una fórmula y un proceso rentable y competitivo en el mercado.

## SUGERENCIAS

- Se requiere del desarrollo y validación de un método analítico y por medio de éste, se efectúe la evaluación química de los núcleos.
- Es necesario llevar a cabo la cobertura de núcleos con la finalidad de favorecer condiciones de estabilidad y de mejora organoléptica del producto final.
- Es necesario establecer las condiciones para un mezclado óptimo





## X ANEXO

### Métodos de control de calidad del Bromuro de Butilhioscina FEUM 7ª ED.

Ensayo de identidad	MGA 0351
Prueba de bromuros	MGA 0511
Pérdida por secado	MGA 0671
Rotación específica	MGA 0771 Determinar en una solución al 5% v/v
Residuo de la ignición	MGA 0751
pH	MGA 0701 Determinar en una solución al 5%
Sustancias Relacionadas	MGA 0241 Capa delgada

Soporte: Placa de celulosa microcristalina de 0.25 mm de espesor

Fase móvil: mezcla butanol: agua : ácido fórmico anhidro (50:25:5).

Utilizar la capa superior de la mezcla después de agitarla

Preparación de referencia: Preparar una solución de referencia de Bromuro de Hioscina que contenga 0.002% en metanol al 50% (solución 2)

Preparación de la muestra: Preparar dos soluciones de la muestra en metanol al 50% que contenga 2.0 y 0.004% (solución 1 y 3 respectivamente)

Revelador: Solución diluida de yodo bismutato de potasio

Procedimiento. Aplicar en la cromatoplaça en carriles separados 10 microlitros de cada una de las preparaciones de la muestra y de la preparación de referencia respectivamente. Desarrollar el cromatograma hasta que el frente de la fase móvil haya recorrido 15 cm a partir del punto de aplicación, retirar la placa y dejar secar al aire, rociar la placa con el revelador. Cualquier mancha obtenida en el cromatograma con la solución 1 correspondiente al Bromuro de Butilhioscina no es más intensa que la mancha obtenida con la solución 2 y cualquier mancha secundaria no es más intensa que la mancha obtenida con la solución 3.

#### Valoración

Disolver 300 mg de la muestra en una mezcla de 30 ml de ácido acético glacial y 10 ml de SR de acetato de mercurio. Agregar 3 gotas de SI de para-naftol-benceína y titular con solución 0.1 M de ácido perclórico. Realizar un blanco. Cada ml de solución 0.1M de ácido perclórico equivale a 44.04 mg de Bromuro de Butilhioscina.



Métodos de control de calidad. Metamizol Sódico (FEUM 7ª ED.).

**Prueba A:** Reactivo de Schiff. Disolver 200 mg de fucsina básica en 120 ml de agua caliente, enfriar y adicionar 20 ml de solución de bisulfito de sodio al 10.0% m/v y adicionar 2 ml de ácido clorhídrico, diluir a 200 ml. Proteger de la luz y conservar en refrigeración.

**Procedimiento:** En un tubo de ensayo se disuelven 200 mg de la muestra en 5 ml de agua, enseguida calentar hasta ebullición y agregar 5 ml de solución al 10% v/v de ácido clorhídrico. Se detecta el olor característico de dióxido de azufre y con hervor posterior, el formaldehído. Al agregar 0.5 ml de la preparación de la muestra caliente a un ml de reactivo de Schiff, se produce un color violeta.

**Prueba B:** En un tubo de ensayo que contenga 3 ml de agua acidulados con 2 gotas de solución al 10% de ácido clorhídrico, disolver 200 mg de la muestra y agregar 1 ml de solución al 30% de peróxido de hidrógeno alcalinizado. Se produce un color azul el cuál cambia a rojo carmín y al calentar vira a amarillo.

**Prueba C:** Una porción de la muestra humedecida con ácido clorhídrico da reacción positiva a la identificación de sodio.

**Prueba D:** En un tubo de ensayo, disolver 100mg de la muestra en 10 ml de agua y agregar 2 ml de solución 0.1N de nitrato de plata. Si se produce un color violeta se debe a la presencia de piramidón.

**pH (25°C) MGA. 0.701** Determinar en una solución al 10% después de 15 minutos de su preparación

**Pérdida por secado: MGA 0671**

**Impurezas solubles en cloroformo.** En un tubo de ensayo colocar 1g de la muestra, agregar 10 ml de cloroformo agitar durante 30 minutos. Filtrar y lavar el residuo del filtro con 2 porciones de 5 ml de cloroformo cada una. Evaporar los filtrados reunidos en un BM y secar el residuo hasta peso constante entre 100 y 105°C.

**Metales pesados MGA 0651. Método II.**

**Valoración: MGA 0361.** En un matraz aforado de 200 ml colocar 150 mg de muestra, disolver y diluir hasta el aforo con solución 0.1 N de ácido clorhídrico y mezclar. Filtrar a través de papel filtro No.40 decantar los primeros 20 ml de filtrado. En otro matraz aforado de 100 ml colocar 2 ml del filtrado reunido, diluir hasta el aforo con solución 0.1N de ácido clorhídrico y mezclar.

Determinar las absorbancias a 258 nm de esta solución y de otra preparada de la misma manera con la SRef. de Metamizol Sódico, utilizando la solución 0.1N de ácido clorhídrico como blanco. Concentración final 15mcg/ml. Conservación: en envases cerrados, protegidos de la luz.



## XI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wray PE, Physical Property of the Powder. Compression properties, Drug Development and Industrial Pharmacy, 1992, 18,627- 656.
2. Karehill, P.G. Studies on direct compression of tablets.XXIII.Int.J.Pharm, 1990,64, 35-43.
3. Orr, C.J. Particulate technology, Macmillan, USA, 1980, fourth edition, 107-110.
4. Martin AN,Swarbrick J, Physycal Pharmacy,Lea& Febiger ,Phyladelphia ,USA ,1969,second edition,66-68.Martin AN, Swarbrick J, Physycal Pharmacy,Lea& Febiger ,Phyladelphia ,USA ,1993,forth edition 22-24.
5. Newman BS,AdvanceS in Pharmaceutical Sciences, vol. 2 ,Academic Press,London ,1967, 187.
6. Swarbrick J: Enciclopedia of Pharmaceutical Technology vol.4 Marcel Dekker ,New York 1991,85 -106
7. Kolod, I.M. Fegely,B.J. Characterization of the pharmaceutical powders, Drug, Dev. Ind. Pharm. 12 (14) 2381.
8. Hess H,Tablets under microscope,Pharmaceutical Technology International ,1978,18,25-38.
9. Nystrom C. Investigation of Bonding Mechanism of some Compressed Materials By Strength Characterization,Int.J.Pharmaceutical, 1990,61, 251-260.
10. Bolhuis GK, mechanisn of some binder in direc compression, Pharm Technol. 1982,28,2, 34-39.
11. Banker SG, Drugs and the Pharmaceuticals Sciences, Modern Pharmaceuticals.Marcel Dekker ,New York ,1996 ,335- 373.
12. Jeanning, C. Ingenieria Farmacéutica, ed. Interamericana, D.F. Méx. 508- 509.
13. Lieberman AH,Lachman L. Pharmaceutical Dosage Forms: tablets vol.1 Marcel Dekker Inc New York, 1981 56-67.
14. Ahlneek C,Alderborn G,Moisture Ad sorcion and tableting I: Effect of volume reduction properties and tablets strength for some crystalline materials ,Int.J. Pharm ,1989,54,131-141
15. Mendes WE, Roy BS,Tableting Excipients Comparative Evaluation of Excipients for Direct, Pharmaceutical Technology ,September 1978,61-67.
16. Swarbrick J: Enciclopedia of Pharmaceutical Technology vol.4 Marcel Dekker, New York 1991, 208 -215.
17. Comisión Permanente de la Farmacoepa de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 7° ed. pp. 814
18. The Merck Index 8th ed.Merck &CO. Inc New York,U.S.A pp. 261.
19. Clarks,Isolation and Identification f Drugs Second ed. London 1986.
20. Katzung, B.G. Farmacología Básica y Clínica, 5° ed. Ed. El manual moderno S.A. México D.F 1983 pp. 81,86.
21. Loebel S.Sprato G,Manual de Farmacología, Ed. Limusa ,D.F. ,Méx. 1989 pp537,
22. Hinojosa J. Anatomofisiología del Tubo Digestivo, tratado de Medicina Práctica Vol. 1 Interamericana.1982, 236.
23. Gastroenterología Clínica, 2da ed. Editorial Interamericana, Méx.(1980)154
24. Comisión Permanente de la Farmacoepa de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 7° ed. Pp 959.
25. Conn, P.M, Gebhart G.F Principios de Farmacología, Ed. El manual moderno, D.F Méx. 1987 pp. 357-369.
26. Goodman and Gilman's, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 6° ed. ,Ed. Médica Panamericana, 1982, Buenos Aires Argentina pp. 235,240.
27. Cuadro Básico Para El Primer Nivel y Catálogo de Medicamento, 1986, Méx. DF.
28. Reynold, E.F Martindale, the Extra Pharmacopoeia, 30 ed. The Pharmaceutical Press, London England 1993 pp. 199, 238.