

00524
187

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE UNA FORMULACION PARA TABLETAS
MASTICABLES DE SUBSALICILATO DE BISMUTO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A:
NEFERTITI LAURA DE LA VEGA GARCIA**



MÉXICO, D.F.

**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

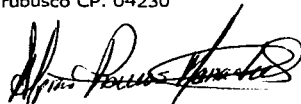
Jurado Asignado:

Presidente: Prof. Ma. Del Socorro Alpizar Ramos
Vocal: Prof. Samuel Enoch Estrada Soto
Secretario: Prof. Eduardo Jiménez Leyva
1er. Suplente: Prof. Eduardo Quintanar García
2do. Suplente: Prof. Joaquín González Robledo

Sitio donde se desarrollo el tema:

Productos MAVI, S.A. de C.V.
Osa Menor No. 197 Col. Prado Churubusco CP. 04230

Asesor: Q.F.B. Ma. Del Socorro Alpizar Ramos



Supervisor Técnico: Q.F.B. Ma. Esther Hernández Jiménez ^{Ma. Esther Hernández Jiménez}

Sustentante: Nefertiti Laura de la Vega García



Atribuyo a la Direccion General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electronico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Nefertiti Laura de

la Vega Garcia

FECHA: 10/11/03

FIRMA: Nefertiti L. de la Vega

B

GRACIAS

A Dios por la fe que me ha dado.

A mis queridos padres:

A ti Papá por tu gran esfuerzo, por tu apoyo constante, por tu amor y por todo lo que me has enseñado para lograr esta meta.

A ti mamá por que siempre nos has dado hasta lo que no tienes por que sigamos adelante, apoyándonos en todo momento, y sobre todo por tu cariño y gran ayuda para lograr este último paso.

A mis hermanos Dana y Sinue por su cariño y apoyo, por que sabemos lo que nos ha costado cada logro, por todo lo que nos mantiene unidos y por que juntos logremos la meta, los quiero mucho.

A mi compañero de la vida Gil por su cariño y comprensión y por que juntos caminemos de la mano como hasta ahora tanto en la buenas como en las malas.

A la persona más importante de mi vida, por que me ha dado la experiencia más grande y única de la vida, por que lo veo crecer, por su sonrisa, por sus logros y por todo lo que día a día me enseña y me hace ser más fuerte, motivándome para lograr esta meta, con todo mi amor Mi pequeño Esau.

A todos mis compañeros y amigos que de alguna manera me apoyaron con sus consejos y enseñanzas, donde quiera que estén; en especial con mucho afecto a Tere por su gran entusiasmo de seguir adelante

A mi Asesora Q.F.B.Socorro Alpizar Ramos ,por todo su apoyo y ayuda; tal vez sea una dedicataria más , pero sin duda alguna con todo el respeto y la sinceridad que merece una mujer admirable como usted.

A productos MAVI, S.A. de C.V. y a la QFB Ma. Esther Hernández Jiménez por darme la oportunidad de realizar este trabajo con apoyo y confianza.

Con gran afecto a mi alma mater LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO y en especial A mi Facultad de Química por haberme formado.

C

ÍNDICE

Página

| | |
|--------------|----|
| Introducción | i |
| Objetivos | ii |

CAPITULO 1 FUNDAMENTACION DEL TEMA

I.- Antecedentes Generales

| | |
|--------------------------------------------------|----|
| 1.1 Monografía del principio activo | 1 |
| 1.1.1 Propiedades Físicoquímicas | 1 |
| 1.1.2 Farmacodinamia | 3 |
| 1.1.3 Farmacocinética | 3 |
| 1.1.4 Indicaciones Terapéuticas | 4 |
| 1.1.5 Contraindicaciones | 4 |
| 1.1.6 Reacciones Secundarias y Adversas | 4 |
| 1.2 Forma Farmacéutica : Tabletas | 5 |
| 1.2.1 Definición | 5 |
| 1.2.2 Componentes | 6 |
| 1.2.3 Métodos de Fabricación | 10 |
| 1.2.3.1 Compresión vía húmeda | 10 |
| 1.2.3.2 compresión directa | 10 |
| 1.2.3.3 Doble compresión | 10 |
| 1.3 Etapas del Desarrollo de formulaciones | 11 |
| 1.3.1 Estudios de Preformulación | 11 |
| 1.3.2 Formulación | 14 |
| 1.3.3 Optimización | 15 |
| 1.3.4 Escalamiento y caracterización del Proceso | 16 |
| 1.4 Validación de Métodos Analíticos | 17 |
| 1.4.1 Generalidades | 17 |
| 1.4.2 Definiciones | 17 |
| 1.5 Estabilidad | 20 |

| | |
|--------------------|----|
| 1.5.1 Definiciones | 20 |
|--------------------|----|

CAPITULO II DESARROLLO EXPERIMENTAL

| | |
|-------------------------------------------|----|
| 2.1 Planteamiento del Problema | 22 |
| 2.2 Material | 23 |
| 2.3 Métodos | 25 |
| 2.3.1 Análisis de Materia Prima | 25 |
| 2.3.2 Estudios de Preformulación | 28 |
| I. Estudio reológico | 28 |
| II. Estabilidad del principio activo | 31 |
| III. Compatibilidad con excipientes | 32 |
| 2.3.3 Desarrollo de la Formulación | 33 |
| 2.3.4 Implementación del Método Analítico | 35 |
| 2.3.5 Validación | 36 |
| 1 Linealidad del sistema | 36 |
| 2 Precisión del sistema | 36 |
| 3 Linealidad del Método | 37 |
| 4 Exactitud y Repetibilidad | 38 |
| 5 Especificidad del método | 38 |
| 6 Reproducibilidad del método | 38 |
| 2.3.6 Protocolo de estabilidad acelerada | 39 |

CAPITULO III RESULTADOS Y ANÁLISIS

| | |
|---------------------------------------|----|
| 3.1 Resultados | 40 |
| 3.1.1 Análisis de materia prima | 40 |
| 3.1.2 Preformulación | 41 |
| 1 Prueba de solubilidad | 41 |
| 2 Sistema de elusión | 41 |
| 3 Degradación del principio activo | 42 |
| 4 Reología del polvo | 42 |
| 5 Compatibilidad con excipientes | 43 |
| 3.1.3 Desarrollo de la formulación | 44 |
| 3.1.4 Validación del Método Analítico | 52 |

E

| | |
|-------------------------------------------|-----|
| 3.1.5 Resultados de Estabilidad Acelerada | 60 |
| 3.2 Análisis de Resultados | 63 |
| CAPITULO IV CONCLUSIONES | 66 |
| Bibliografía | iii |

4

INTRODUCCION

El sector farmacéutico es una industria global, que ha tenido un crecimiento acelerado, notándose un dramático ascenso en el término del siglo pasado (XX).

Dicho crecimiento acelerado se ha dado entre otros aspectos, como consecuencia de la necesidad de desarrollar nuevos productos y la existencia de productos genéricos. Lo anterior ha originado mayores esfuerzos de comercialización por parte de la industria farmacéutica, ya que la competencia es cada vez mayor.

Sin embargo la industria Farmacéutica debe mantener sus productos dentro de las normas éticas y de calidad más estrictas, objetivo que se cumple desde que comienza el desarrollo de un producto.

En el presente trabajo se realizó el desarrollo de una formulación de tabletas masticables con 262 mg de subsalicilato de bismuto, que se presenta como una alternativa para el alivio de malestares estomacales ya que su actividad terapéutica principal es la de actuar como anti-diarreico.

Las etapas de desarrollo para la formulación consistieron en estudios de preformulación, etapa que involucra la extensa revisión bibliográfica relacionada con el principio activo; la estabilidad de éste, bajo diferentes condiciones (calor, acidez, alcalinidad, etc.), así como las pruebas reológicas necesarias para que con base en los resultados obtenidos se pueda elegir el procedimiento de fabricación de las tabletas. Se realizó también el estudio de compatibilidad del fármaco con los posibles excipientes, evaluándolos mediante CCF y posteriormente se elaboran varias formulaciones tentativas, eligiendo la formulación óptima, tomando en cuenta todos los resultados del estudio de preformulación y guiándose con matrices de trabajo, mismas que fueron sometidas a una evaluación con base en la solución del problema planteado.

Para la determinación del contenido del principio activo se estableció una metodología analítica confiable para esta evaluación, por lo cual, se procedió a validar dicho método analítico.

De los resultados anteriores se obtuvo la formulación óptima para la fabricación de tabletas masticables de Subsalicilato de Bismuto cuyos parámetros evaluados cumplieron satisfactoriamente con las especificaciones establecidas.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Desarrollar una formulación farmacéutica de calidad y que cumpla con las especificaciones oficiales para tabletas masticables de Subsalicilato de Bismuto

Objetivos Específicos

- Realizar estudios de preformulación para el subsalicilato de bismuto y excipientes propuestos
- Obtener una formulación con base en los resultados obtenidos en la etapa anterior, con los atributos de calidad adecuados
- Establecer el protocolo de estabilidad acelerada según NOM-073-SSA1-1993
- Implementar un método analítico para cuantificar el subsalicilato de bismuto
- Validar el método analítico propuesto

CAPITULO I

*FUNDAMENTACION
DEL TEMA*

1.1 MONOGRAFÍA (1,4,12,13,17,19,20,21)

1.1.1 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

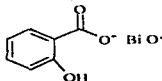
NOMBRE GENÉRICO

- Subsalicilato de bismuto

NOMBRE QUÍMICO

- (2-hidroxibenzoato-O⁻)- oxobismuto
- ácido 2-hidroxibenzoico de bismuto

FORMULA DESARROLLADA



FORMULA CONDENSADA

C₇H₅BiO₄

MASA MOLECULAR

362.09 g/mol/mol

COMPOSICIÓN ELEMENTAL

C, 23.225 ; H, 1.39% ; Bi, 57.71%

REFERENCIA CAS

14882-18-9

DESCRIPCIÓN:

Polvo amorfo o microcristalino casi blanco, inodoro, insípido, estable en aire, no higroscópico

SOLUBILIDAD:

El subsalicilato de bismuto es soluble en álcalis, ácidos y en aceites, en ácidos minerales y agua caliente con descomposición; completamente insoluble en agua o alcohol y éter.

PUNTO DE FUSION

El subsalicilato de bismuto funde a una temperatura mayor de 250°C. Al calentarlo se carboniza sin fundir y se obtiene un residuo color amarillo si se calcina.

pH:

Entre 2.7 y 5.0, en una solución acuosa, preparada del siguiente modo: Mezclar 10 g de Subsalicilato de Bismuto y 90 mL de agua, agitar mecánicamente durante 10 minutos y filtrar.

ISOMEROS

No presenta carbonos quirales

POLIMORFOS

No se encuentran reportados en la bibliografía

VALORACIÓN

VALORACION DE BISMUTO.

Transferir aproximadamente 300 mg de Subsalicilato de Bismuto, pesados con exactitud y previamente secados a 105° durante 3 horas, a un crisol de porcelana y someter a ignición.

Dejar enfriar y agregar aproximadamente 2 mL de ácido nítrico al residuo, gota a gota, calentar suavemente hasta disolución. Agregar aproximadamente 60 mL de agua y 0.3 mL de naranja de xilenol SR y titular con edetato disódico 0.05 M SV hasta punto final amarillo. Cada mL de edetato disódico 0.05 M equivale a 10.45 mg de bismuto (Bi).

DESCRIPCIÓN:

Polvo amorfo o microcristalino casi blanco, inodoro, insípido, estable en aire, no higroscópico

SOLUBILIDAD:

El subsalicilato de bismuto es soluble en álcalis, ácidos y en aceites, en ácidos minerales y agua caliente con descomposición; completamente insoluble en agua o alcohol y éter.

PUNTO DE FUSION

El subsalicilato de bismuto funde a una temperatura mayor de 250°C. Al calentarlo se carboniza sin fundir y se obtiene un residuo color amarillo si se calcina.

pH:

Entre 2.7 y 5.0, en una solución acuosa, preparada del siguiente modo: Mezclar 10 g de Subsalicilato de Bismuto y 90 mL de agua, agitar mecánicamente durante 10 minutos y filtrar.

ISOMEROS

No presenta carbonos quirales

POLIMORFOS

No se encuentran reportados en la bibliografía

VALORACIÓN

VALORACION DE BISMUTO:

Transferir aproximadamente 300 mg de Subsalicilato de Bismuto, pesados con exactitud y previamente secados a 105° durante 3 horas, a un crisol de porcelana y someter a ignición.

Dejar enfriar y agregar aproximadamente 2 mL de ácido nítrico al residuo, gota a gota, calentar suavemente hasta disolución. Agregar aproximadamente 60 mL de agua y 0.3 mL de naranja de xilenol SR y titular con edetato disódico 0.05 M SV hasta punto final amarillo. Cada mL de edetato disódico 0.05 M equivale a 10.45 mg de bismuto (Bi).

1.1.2 FARMACODINAMIA

El subsalicilato de bismuto es una sal altamente insoluble de bismuto trivalente y ácido salicílico.

La porción de salicilato es absorbida en altas proporciones (> 90%) en el tracto gastrointestinal.

El ácido salicílico que se produce en las reacciones del subsalicilato de bismuto, inhibe la síntesis de la prostaglandina responsable de la inflamación intestinal y de la hipermotilidad del mismo.

El salicilato puede tener también acciones antisecretoras y estimular la absorción de líquidos y electrolitos a través de la pared intestinal.

El bismuto, en cambio, se absorbe en forma mínima en el tracto gastrointestinal. Más de 90% del bismuto que se da por vía oral se excreta en las heces.

Durante la diarrea el bismuto adsorbe el agua extra en el intestino. También adsorbe las toxinas y forma una cubierta protectora en la mucosa intestinal.

1.1.3 FARMACOCINÉTICA

A dosis altas (1,050 mg de subsalicilato de bismuto), la concentración pico de salicilato en plasma (40.1 mg/mL) se alcanzan en 1.8 horas. En 72 horas el salicilato absorbido es excretado por orina en un 95%. El subsalicilato en el estómago reacciona con el ácido clorhídrico para producir, oxiclورو de bismuto y ácido salicílico.

Algo del subsalicilato de bismuto pasa al intestino delgado, y sigue liberando salicilato debido a la reacción con los aniones presentes en el duodeno (bicarbonato, fosfato y cloruro).

El salicilato liberado es absorbido en el intestino delgado y el oxiclورو de bismuto se transforma en subcarbonato de bismuto al reaccionar con los iones de bicarbonato. Finalmente, el subsalicilato de bismuto, el oxiclورو de bismuto, subcarbonato de bismuto y fosfato de bismuto reaccionan con sulfuro de hidrógeno producido por bacterias anaerobias en el colon, convirtiéndose en sulfito de bismuto.

1.1.4 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Controla la diarrea, alivia los malestares digestivos comunes como: Pirosis y acidez, náuseas e indigestión, útil sin causar estreñimiento, alivia la flatulencia y

calambres abdominales. A veces se le utiliza como antibiótico para la profilaxis de la diarrea del viajero y la amibiasis, también se emplea en el tratamiento de gastritis y úlcera duodenal producida por *Helicobacter pylori*. En este caso suele emplearse en combinación con un antibiótico y un bloqueador de H2, también es empleado para tratar el reflujo gastroesfágico.

1.1.5 CONTRAINDICACIONES

No debe usarse para tratar náuseas o vómitos en niños o adolescentes que tengan o estén en recuperación de varicela o gripe, ya que las náuseas pueden ser un signo temprano del síndrome de Reye, y en pacientes con hipersensibilidad al los salicilatos.

1.1.6 REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Oscurecimiento temporal de la lengua y de las evacuaciones, impactación fecal en lactantes y pacientes debilitados

Salicilismo (con dosis altas de subsalicilato de bismuto).

1.2 TABLETAS(1,5,11,14,16)

1.2.1.-Definición:

Las tabletas o comprimidos son sólidos obtenidos por compresión directa, vía húmeda o vía seca que incluyen a los principios activos y /o aditivos.

1.2.2 Componentes

- Ingrediente activo, Principio o Fármaco:

Es el componente principal de la tableta, ya que la función de éste es llevar a cabo el efecto terapéutico. En base a las propiedades de este componente, tales como dosis, solubilidad, estabilidad, formas polimórficas, compatibilidad y tamaño de partícula se diseña la formula y se determina las condiciones de fabricación.

- Excipientes:

Son materiales inertes los cuales ayudan a obtener la liberación satisfactoria del fármaco, las características físicas y mecánicas aceptables en la tableta, a prolongar la estabilidad química del principio activo, a que sus características microbiológicas permanezcan dentro de los límites especificados y a que se facilite su manufactura. (5)

Los excipientes que se mezclan al fármaco deben tener una serie de cualidades para calificarse como tales:

1. No debe ser tóxicos
2. Deben contribuir de modo esencial a resolver uno o más pasos de la integración mecánica y física de la tableta
3. No deben interferir en la biodisponibilidad del medicamento
4. Deben ser estables física y químicamente, solos y en combinación con los otros componentes de la formulación
5. Deben ser fisiológicamente inertes (no poseer actividad biológica per sé)
6. Deben cumplir con las especificaciones microbiológicas
7. Deben tener un color compatible con la formulación
8. Su administración no debe ser contraindicada
9. De adquisición factible
10. Su costo debe ser aceptablemente bajo

11. Si el fármaco es también clasificado como alimento (por ejemplo ciertas vitaminas), los excipientes que componen la formulación deben ser aprobados como aditivos para alimentos

Los excipientes que comúnmente se utilizan en la formulación de tabletas para que el producto cumpla con las normas establecidas de calidad, se clasifican en cinco categorías principales:

- A. Diluentes
- B. Aglutinantes o adhesivos
- C. Desintegrantes
- D. Lubricantes (deslizantes, lubricantes y antiadherentes)
- E. Excipientes que mejoran las propiedades organolépticas (colorantes, saborizantes y edulcorantes). (5)

A. Diluentes

Se considera al excipiente que da el volumen y el cuerpo a la tableta. Es conveniente que posea propiedades de aglutinamiento y de flujo. Los diluentes más comúnmente utilizados son:

- Almidón y derivados
- Sacarosa polvo
- Lactosa y formas de ella
- Celulosa microcristalina
- Sales de Calcio (carbonatos, sulfatos, fosfatos)
- Hexitales (manitol, sorbitol, inositol) (5,6)

B. Aglutinantes o Adhesivos

Los aglutinantes también son conocidos como cohesivos o granuladores, su función es la de aglomerar sustancias que se compactan solo a grandes presiones y mejorar las condiciones de fluidez mediante la formación de gránulos de dureza y tamaño adecuado. Imparten a la formulación de la tableta una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla.

Los criterios básicos para la selección de aglutinantes son: compatibilidad con la formulación que impartan adhesión suficiente a los polvos y proporciones la biodisponibilidad adecuada para llevar a cabo la absorción del fármaco. Una

cantidad alta de aglutinante generalmente produce tableta dura que no se desintegra con facilidad, aumentando el tiempo de desintegración y además produce el desgaste de punzones y matrices.

Los aglutinantes se pueden adicionar en solución o en seco dependiendo de los ingredientes y del método de manufactura. Algunos ejemplos de aglutinantes son:

- Polivinilpirrolidona
- Acacia
- Derivados de Celulosa
- Gelatina
- Almidón (pasta y pregelatinizado)
- Goma tragacanto
- Glucosa
- Sacarosa
- Sorbitol
- Alginato de sodio

C. **Desintegrantes**

La única forma de asegurar que una tableta se disgregue en partículas pequeñas que faciliten la disolución y biodisponibilidad del fármaco es agregar un agente desintegrante que al hacer contacto con los líquidos que se espera sean sus agentes de resolución farmacológicos (agua, saliva, jugos gástrico e intestinal, etc.) aumenta la porosidad de las tabletas produciendo así su desintegración. Algunos ejemplos de Desintegrantes son:

- Almidones
- Arcillas
- Celulosa
- Alginas
- Polímeros con enlaces cruzados

Entre los más antiguos que siguen empleándose en nuestros días están:

- Almidón de maíz
- Almidón de papa

En la actualidad se cuenta con:

- Crospovidone
- Croscarmellose
- Avicel
- Ac-di-sol primojel
- Bentonita

entre otros.

D. Lubricantes

Son excipientes cuya función es reducir la fricción interparticular en la masa del polvo, entre el polvo y las superficies de punzones y matriz, entre la tableta y la matriz o entre punzones y matriz; así como promover el flujo. Se pueden clasificar en tres grupos:

➤ *LUBRICANTES*

Resuelven la fricción metal-metal (punzones- matriz)
Entre los más utilizados tenemos:

- Esteraratos (calcio, magnesio)
- Parafina
- Acido esteárico
- Carbowax 4000

➤ *ANTIADHERENTES*

Tienen el propósito de reducir la fricción del comprimido-metal o de la adhesión de cualquier polvo a la pared de la matriz o al punzón.

Algunos de los más usuales son:

- Talco
- Almidón de maíz seco
- Estearatos (calcio, magnesio)

➤ *DESILIZANTES*

Permiten el flujo gránulo-gránulo, reduciendo la fricción entre las partículas.

Los más utilizados son:

- Almidón seco
- Almidón-óxido de magnesio
- Talco

E. Excipientes que mejoran las propiedades organolépticas

Se encuentran los colorantes y los saborizantes.

➤ *COLORANTES*

El uso de colorantes ha tenido los siguientes propósitos a través de los años: enmascarar el color desagradable de los fármacos, como identificación tanto para el paciente como para la producción del medicamento, la mezcla uniforme de los diferentes componentes y para obtener un producto más elegante.

Dentro de los colorantes sintéticos los colores certificados se clasifican en tres grupos:

FD&C- para uso en alimentos, medicamentos y cosméticos

D&C - uso en drogas y cosméticos

D&C externos- uso en drogas y cosméticos de uso externo.

Dichos colorantes deben ser aprobados por la Secretaría de Salud (SSA) o la Food and Drug Administration (FDA)

Los colorantes pueden ser adicionados en el líquido granulante o mezclados con los polvos en seco.

Estos pueden ocasionar principalmente tres problemas: la decoloración del producto con el tiempo, disminución de la disolución de la tableta a determinadas concentraciones del colorante y migración del color en el secado del granulado hecho por vía húmeda

➤ *SABORIZANTES*

Estos se utilizan aun cuando el diluyente confiera cierta dulzura a la tableta, sobre todo en el caso de las tabletas masticables, en donde suele utilizarse manitol o lactosa, para ello se hace uso de edulcorantes artificiales, entre los más empleados están la sacarina sódica, la fenilalanina, etc.

1.2.3 Métodos de Fabricación de Tabletas

1.2.3.1 Vía Húmeda

El método más usado y general para preparar tabletas es por vía húmeda, su popularidad se debe a que es más probable que la granulación satisfaga todos los requisitos físicos para la compresión de buenas tabletas. Sus desventajas principales son la cantidad de operaciones unitarias, así como el tiempo y trabajo necesarios para realizar el procedimiento en particular en gran escala. Las etapas del método por vía húmeda son: pesar, mezclar, granular, tamizar la masa húmeda, secar, tamizar el gránulo seco, lubricar y comprimir.

1.2.3.2 Compresión directa

Consiste en comprimir directamente el material en polvo sin modificar la índole física de éste. La compresión directa para elaborar tabletas se reserva para un pequeño grupo de productos químicos cristalinos que posean todas las características químicas necesarias para la formación de una buena tableta, como propiedades de cohesividad y fluidez excelentes que posibilitan la compresión directa.

1.2.3.3 Vía Seca (Doble compresión)

Este método se utiliza cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o se descomponen a temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas. Este método se conoce como granulación seca, precompresión o doble compresión.

Las etapas de la doble compresión son: pesar, mezclar, comprimir, tamizar en seco lubricar y comprimir. Uno de los constituyentes, puede ser el componente activo o el diluyente, debe poseer las propiedades cohesivas.

1.3 ETAPAS DEL DESARROLLO DE FORMULACIONES^(2,3)

La forma farmacéutica en la que un fármaco puede presentarse ante un consumidor depende de diversos factores como la naturaleza del padecimiento, la edad del paciente, la condición socio-económica de la población, etc.

Por ello es necesario que durante esta etapa se obtenga la mayor cantidad de información posible, a través de buscar en bibliografía especializada, caracterizar y evaluar, etapas que se conocen como estudios de preformulación, cuyos resultados permitirán encontrar las técnicas y los procesos adecuados para el control del compuesto como materia prima, producto terminado y la selección de materiales de empaque apropiados para la fabricación del producto.

Las etapas del desarrollo farmacéutico son las siguientes:

- Preformulación
- Formulación
- Optimización
- Escalamiento y Caracterización del Proceso

1.3.1 Estudios de Preformulación

Definición: Proceso que involucra la aplicación de parámetros fisicoquímicos y biofarmacéuticos de un principio activo con la finalidad de diseñar el mejor sistema para su aplicación, dando como resultado una formulación eficaz, segura y estable.

Al dar inicio la fase de preformulación se considera que el fármaco ya ha sido probado en su actividad terapéutica .

Durante esta etapa, el químico encargado deberá ser capaz de caracterizar y estandarizar química y físicamente al fármaco y, con esta información seleccionar los adyuvantes o excipientes adecuados que deberán emplearse.

Revisión bibliográfica:

Consiste en la recopilación de datos que son necesarios para el desarrollo de la formulación, es decir todo lo referente al principio activo, propiedades farmacológicas, métodos de evaluación, mercado, etc. Las fuentes de las cuales podemos obtener esta información se pueden clasificar en oficiales: Farmacopeas (FEUM, USP, etc.), Ley General de Salud, Diario Oficial de la federación, Code of Federal Register (CFR). FDA, Approved Drug Products; y fuentes no oficiales como: patentes, revistas científicas, información técnica, libros, así como sistemas de información en red.

Estabilidad del Principio activo

Los estudios de estabilidad son una herramienta indispensable para el formulador, de los resultados depende la obtención de la formulación adecuada, el tipo de empaque, las condiciones de fabricación y almacenaje del fármaco, y la obtención de un medicamento estable, seguro y biodisponible.

La estabilidad del principio activo puede clasificarse en las siguientes categorías:

- ❖ Estabilidad Física (luz temperatura)
- ❖ Estabilidad Química Cuantitativa
- ❖ Estabilidad Microbiológica
- ❖ Estabilidad Toxicológica

Las pruebas de estabilidad abarcan desde cambios organolépticos hasta degradación química, presencia de impurezas, así como, cambios cristalográficos y desarrollo microbiano.

Caracterización del Principio activo

Tiene como objetivo conocer las propiedades físicas y químicas del fármaco en estudio.

Las pruebas que se realizan son:

- ❖ Descripción: visual, color, sabor, apariencia, olor, forma
- ❖ Solubilidad: dependiendo de la naturaleza de la muestra, en solventes hidrofílicos, lipofílicos, orgánicos, ácido-bases.
- ❖ Punto de fusión
- ❖ Pureza: residuos a la ignición, metales pesados, impurezas orgánicas, etc.
- ❖ Condiciones de almacenaje

Métodos de análisis del principio activo

Las técnicas analíticas son la base para asegurar la identidad, pureza y calidad del principio activo que se pretende emplear, dentro de estas técnicas las más comunes para su identificación son: el punto de fusión, la solubilidad, espectrofotometría UV, IR, cromatografía (CCP, HPLC, Gases).

Dentro de los ensayos de pureza están la pérdida al secado, técnicas volumétricas (complejométricas), cromatografía (HPLC, Gases), espectrofotometría UV, IR, espectrofotometría de masas, absorción atómica.

Degradación del principio activo

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

La prueba se realiza utilizando diferentes soluciones reguladoras de pH de 3, 7 y 9 HCl 0.1N, NaOH 0.1N, peróxido de hidrógeno 35% y agua desmineralizada; con una proporción específica del fármaco a diferentes temperaturas.

En algunas condiciones se protege al fármaco de la luz durante un periodo de tiempo con la finalidad de observar la sensibilidad del mismo, también se realizan estudios a temperatura ambiente para observar si se presenta oxidación del fármaco.

El tiempo de almacenamiento bajo estas condiciones será aproximado a 3 semanas realizando el análisis regularmente cada 3er día, y comparando contra un estándar del principio activo esto nos permitirá conocer los factores que afectan al principio activo.

Compatibilidad con excipientes

Consiste en investigar la interacción del principio activo con diferentes excipientes propuestos para una formulación, sometidos a condiciones de temperatura específicas durante un tiempo determinado de 3 semanas a un mes.

Se evalúan las características organolépticas como color, olor y apariencia y se comparan contra un estándar de principio activo. Para la realización de esta serie de pruebas será necesario contar con la información bibliográfica sobre diversas fases móviles para cromatografía en capa fina (CCF), que sean capaces de separar los diferentes componentes de la formulación. En caso de no contar con un sistema de elución para dicho análisis proceder a desarrollarlo tomando en cuenta la estructura química de la molécula del principio activo en estudio, sus propiedades como solubilidad, polaridad, etc.

Existe la posibilidad de emplear otras técnicas analíticas para evaluar las interacciones entre fármaco-excipiente como lo es la cromatografía de líquidos de alta resolución que posee la ventaja de ser una técnica cuantitativa aunque posee la desventaja de ser una técnica costosa. La calorimetría diferencial de barrido es otra opción que posee la ventaja de ser rápida y fácil, sin embargo la desventaja es que es inespecífica, y la interpretación de los resultados requiere de experiencia

1.3.2 Formulación

Son los estudios que involucran el diseño de una forma farmacéutica definida basada en las pruebas de preformulación realizadas y la adaptación de un proceso de producción.

En lo que se refiere específicamente a la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto, se basa en los resultados de preformulaciones preliminares, el análisis de la capacidad tecnológica de la empresa y en la función terapéutica y mercadotecnia del medicamento. La información conseguida permitirá elegir, con conocimiento de causa, entre un gel o una crema para administración tópica, entre una tableta recubierta o no, o una cápsula, entre una solución y una suspensión pero también la posible concentración del fármaco, especialmente en el caso de dosificación unitaria; además, entre una presentación farmacéutica y otra puede haber especificaciones que requieran de una tecnología

analítica posiblemente no disponible para la empresa o de difícil acceso. La selección de la tecnología a emplear en la fabricación futura del producto esta íntimamente relacionada con la forma farmacéutica y por lo tanto no debe basarse solo en las necesidades de mercadeo, sino además en la identificación de los recursos operativos disponibles.

Al seleccionar los distintos excipientes, sus concentraciones y las etapas en el proceso de manera racional, se obtienen un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo, el problema es conocer que tan cerca de la formulación óptima se encuentra el estudio y con la utilización adecuada de técnicas y optimización se permitirá conocer con mayor detalle el sistema de desarrollo y obtener , en algunos casos, medicamentos con características satisfactorias, desde el punto de vista cuantitativo.

Durante esta etapa generalmente se fabrican lotes de regular tamaño, en los que varían las concentraciones de los excipientes dentro de intervalos estrechos, con el fin de mejorar especificaciones que afectan su calidad.

1.3.3 Optimización

Es la etapa en la que se mejoran las propiedades de la forma farmacéutica desarrollada y/o proceso de manufactura, como por ejemplo:

- Consistencia (semisólidos)
- Concentración de soluciones reguladoras de pH (Líquidos)
- Propiedades organolépticas (color, olor, sabor)
- Perfil de disolución (sólidos)
- Agentes estabilizantes
- Reguladores de pH
- Antioxidantes
- Condiciones de fabricación
- Modificación de equipo
- Variables de operación

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

1.3.4 Escalamiento y caracterización del Proceso

Es la etapa donde se lleva a cabo la transferencia de tecnología de la producción a nivel piloto a una producción a escala industrial, es decir es el cambio en el tamaño de lote con el fin de industrializar el proceso desarrollado en el laboratorio a la escala comercial proyectada.

Una vez optimizadas las concentraciones de los excipientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto con el objetivo de:

- ✓ Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño
- ✓ Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala
- ✓ Caracterizar y "retar" al proceso para determinar los límites de tolerancia dentro de lo que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza a fin de establecer los límites

El laboratorio de desarrollo realiza los estudios con cantidades muy pequeñas en comparación con el nivel de producción real, debido a cuestiones de costo; sin embargo si el buen formulador ha tenido en cuenta el factor industrial en todo momento se puede comprobar que lo realizado a través de una adecuada escalación puede representar por lo menos el 10% de lo que normalmente implica un lote a nivel planta.

Las diversas condiciones de operación de equipos y las características del producto en proceso pueden modificar algunas veces las propiedades del medicamento, debido a ello se deben evaluar cada una de las etapas del método de manufactura para evitar dificultades y así establecer las condiciones óptimas de operación y las especificaciones en proceso que controlaran y aseguraran la calidad del producto durante su manufactura a gran escala.

1.4 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS^(1,10)

1.4.1 Generalidades

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo de una formulación y la técnica de análisis en control de calidad de una forma farmacéutica, ya que es durante esta secuencia de pruebas de análisis en donde el analista confirma si el estudio, el cual está siendo evaluado sistemáticamente, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado.

La validación de un método analítico se define como el proceso por el cual queda establecido en forma documentada, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas.

La validación del método analítico incluye:

- Sistema
 - Linealidad
 - Precisión

- Método
 - Linealidad
 - Precisión
 - Exactitud
 - Especificidad

1.4.2 Definiciones

- Linealidad del sistema

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

- Precisión del sistema

Es el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales. Este parámetro considera sólo la contribución al error atribuible al sistema de operación o medición. Generalmente se expresa como la desviación estándar relativa, DER, o coeficiente de variación, CV.

- Linealidad del Método

Es la variación de la cantidad del fármaco recuperada en el análisis como una función de la cantidad del fármaco adicionado a la muestra. El objetivo es conocer el intervalo de concentraciones en el cual la respuesta es lineal. Esto se determina para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo preestablecido. Se caracteriza por su estudio de recobros de placebos cargados a diferentes niveles de concentración por arriba y por abajo del 1000% incluyendo éste.

La Linealidad se expresa generalmente en términos de los coeficientes de correlación (r) y de determinación (r^2) y con la varianza alrededor de la pendiente de la recta ajustada (línea de regresión), calculada a partir de una relación matemática que describe la ecuación de la recta:

$$y = mx + b$$

donde:

y= Respuesta medida
m= Pendiente de la recta
x= concentración
b= Ordenada al origen

- Exactitud del Método

Es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Este parámetro se examina por comparación de la cantidad recuperada con respecto a la adicionada del placebo. Esto demuestra que el método analítico es confiable cuando se efectúan varias determinaciones por un mismo analista en

las mismas condiciones de operación. Se determina empleando los resultados del nivel al 100% de la linealidad del método.

- Precisión del Método

Es el grado de concordancia entre las medidas individuales en un proceso. En este caso se evalúa el grado de reproducibilidad y repetibilidad del método analítico.

1. Repetibilidad, es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.)
2. Reproducibilidad - Precisión de un método analítico expresado como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, diferentes días, diferentes equipos, etc.)

- Estabilidad de la muestra analítica

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

1.5 ESTABILIDAD (6.º)

Los estudios de estabilidad de un medicamento son esenciales ya que proporcionan datos sobre la capacidad de un producto de mantener las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas, las cuales pueden variar con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales como temperatura, humedad y luz; además de establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad.

Muchos son los factores que afectan la estabilidad de un producto farmacéutico, sin embargo estableciendo las condiciones que favorezcan su estabilidad podemos asegurar la calidad del mismo. Para lograr esto es indispensable realizar estudios de estabilidad.

Los cambios que ocurren durante el almacenamiento del producto bajo condiciones de temperatura, humedad y luz pueden dividirse en tres grupos a) cambios físicos, b) cambios químicos, c) cambios microbiológicos, de ahí la importancia de realizar estudios de estabilidad acelerada.

La Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos

Se emite con el objeto de establecer los requisitos de los estudios de estabilidad que deben efectuarse a los medicamentos nacionales o importados que se comercialicen en México de tal forma que se garantice la conservación de sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biológicas por un tiempo determinado y que tenían al momento de ser fabricados.

1.5.1 Definiciones

Estabilidad. Es 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, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

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

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.

Fecha de caducidad. Fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el periodo de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación, y se toma en cuenta el periodo de caducidad.

Periodo de caducidad. Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. Este periodo no debe exceder de 5 años.

Periodo de caducidad tentativo. Es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de salud autoriza en base a los resultados de e los estudios de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto

Protocolo de estabilidad. Conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, métodos analíticos y condiciones del estudio de estabilidad (tiempo, temperaturas, humedad, luz, frecuencia de los análisis).

Envase primario. Recipiente o material que está en contacto con el medicamento.

De acuerdo a la forma farmacéutica que se evalúa, se establece las determinaciones analíticas que deben aplicarse.

Para tabletas y grageas, los parámetros a evaluar son: concentración del fármaco, características organolépticas, desintegración y / o disolución, humedad cuando proceda.

Para el caso de tabletas masticables los dos últimos parámetros no se consideran.

Los análisis iniciales se deben llevar a cabo con tres lotes y deben efectuarse inmediatamente después de la manufactura de cada lote y posteriormente durante el almacenamiento mientras se realiza el estudio.

CAPITULO II

*DESARROLLO
EXPERIMENTAL*

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El efecto beneficioso de los compuestos de bismuto se atribuye a la capacidad de citoprotección, específicamente en el tratamiento de úlcera péptica causada por *Helicobacter pylori*, promoviendo la cicatrización de éstas y en conjunto con antibióticos aseguran la eficacia contra estos padecimientos.

El desarrollo de preparados farmacéuticos con base en Subsalicilato de Bismuto facilitará la disponibilidad y accesibilidad económica a los pacientes en tratamiento de úlcera péptica, así como aquellos que presentan diarrea, indigestión y náusea.

Hoy en día la Industria Farmacéutica Nacional tiende a bien desarrollar nuevos productos que cumplan con las características requeridas para su uso además de garantizar su calidad, y con la finalidad de que se adquiera un producto de bajo costo.

Es por este motivo que se desarrollará una formulación para tabletas masticables que cumpla con las propiedades organolépticas y especificaciones necesarias que aporten un producto seguro, estable, eficaz y accesible en precio para las mayorías.

2.2 MATERIAL

Material de Laboratorio

- ✓ Matracas volumétricos de 100 y 50 mL PIREX
- ✓ Pipetas volumétricas de 6,5,4,3,2 y 1 mL
- ✓ Pipetas graduadas de 5 y 10 mL
- ✓ Probeta de 25 mL
- ✓ Frascos viales transparentes de 15 mL
- ✓ Embudo para pruebas reológicas
- ✓ Cámara para CCF (25mm x 22mm)
- ✓ Placas de sílica gel 60 F254 Merck
- ✓ Mallas de acero inoxidable de números 20,60,80,100, 150 y 200 TYLER
- ✓ Piseta
- ✓ Espátula
- ✓ Soporte universal
- ✓ Anillo metálico

Reactivos

- ✓ Subsalicilato de bismuto
- ✓ Polividona
- ✓ Carbonato de Calcio
- ✓ Manitol
- ✓ Aspartame
- ✓ Sabor Cereza
- ✓ Color Rojo FD&C
- ✓ Estearato de Magnesio
- ✓ Alcohol etílico
- ✓ Acido perclórico
- ✓ Agua
- ✓ Naranja de Xilenol
- ✓ EDTA
- ✓ Acido Acético Glacial
- ✓ Acido clorhídrico

- ✓ Benceno
- ✓ Cloroformo
- ✓ Eter
- ✓ Propanol
- ✓ Sulfato ferrico amonico
- ✓ Acido salicilico
- ✓ Hidroxido de sodio
- ✓ Avicel
- ✓ Sacarina de sodio
- ✓ Talco
- ✓ polietilenglicol

Equipos e Instrumentos

- ✓ Estufa de estabilidad a 65°C
- ✓ Estufa de estabilidad a 45°C
- ✓ Estufa de estabilidad a 30°C
- ✓ Estufa de estabilidad a 40°C/ 75%H.R.
- ✓ Lámpara de uv
- ✓ Tableteadora Rotativa
- ✓ Friabilizador Elecsa Mod FE 30
- ✓ Balanza analítica
- ✓ Balanza granataria
- ✓ Rotap
- ✓ Refrigerador
- ✓ Parrilla

J. M. Ortiz SIC DGE 774
Blue M ZA 5848
Blue M C-4008Q
Hot Pack

Marquet E-10

Sartorius Mod 24644Pt132862
OHAUS Barra 100043

Kelvinator 5± 2°C

2.3 MÉTODOS (7,10,20,21,22)

2.3.1 Análisis de materia Prima

El Subsalicilato de Bismuto es una sal básica que cuando se seca a 105° durante 3 horas contiene no menos de 56.0% y no más de 59.4% de bismuto (Bi) y no menos de 36.5% y no más de 39.3% de salicilatos totales.

Fórmula condensada:

$C_7H_5BiO_4$

Descripción:

Prismas microscópicos.

Solubilidad:

Completamente insoluble en agua o alcohol.

Ensayos de Identidad:

A. Absorción Infrarroja <197M>.

B. El espectro IR de la muestra es similar al de la SRef <191>.

pH:

<791>

Entre 2.7 y 5.0, en una solución preparada del siguiente modo.

Mezclar 10 g de Subsalicilato de Bismuto y 90 mL de agua, agitar mecánicamente durante 10 minutos y filtrar.

Pérdida por secado:

<731>

Secar a 105° durante 3 horas: no pierde más de 1.0% de su peso.

Límite de nitrato:

A 0.1 g agregar 10 mL de agua, adicionar con cuidado 20 mL de ácido sulfúrico y mezclar. La solución resultante no debe ser más amarilla que una solución de referencia preparada concomitantemente mezclando 0.1 g de ácido salicílico, 6 mL de agua, 4.0 mL de una solución que contenga 100 µg de nitrato (NO₃) por mL y 20 mL de ácido sulfúrico (0.4%).

Arsénico:

Método I <211>

Preparar la Solución de Prueba del siguiente modo: Triturar aproximadamente 300 mg, exactamente pesados, con un peso igual de hidróxido de calcio y calcinar. Disolver el residuo en 5 mL de ácido clorhídrico 3 N. El límite es 10 µg/g.

Valoración de bismuto:

Transferir aproximadamente 300 mg de Subsalicilato de Bismuto, pesados con exactitud y previamente secados a 105° durante 3 horas, a un crisol de porcelana y someter a ignición.

Dejar enfriar y agregar aproximadamente 2 mL de ácido nítrico al residuo, gota a gota, calentar suavemente hasta disolución. Agregar aproximadamente 60 mL de agua y 0.3 mL de naranja de xilenol SR y titular con edetato disódico 0.05 M SV hasta punto final amarillo. Cada mL de edetato disódico 0.05 M equivale a 10.45 mg de bismuto (Bi).

Valoración de salicilato total:

Solución de Sulfato Férrico Amónico:

Transferir 20.0 mL de sulfato férrico amónico SR y 5.0 mL de ácido clorhídrico 1 N a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir con agua a volumen y mezclar.

Solución Madre del Estándar:

Preparar una solución de SR Acido Salicílico USP en agua con una concentración conocida de aproximadamente 0.2 mg/mL.

Preparación Estándar: Transferir 25.0 mL de la Solución Madre del Estándar a un vaso de precipitados, agregar aproximadamente 70 mL de agua, ajustar con hidróxido de sodio 0.5 N o ácido clorhídrico 1 N a pH 4.5. Transferir esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL con la ayuda de agua, diluir con agua a volumen y mezclar.

Preparación Muestra: Transferir aproximadamente 52 mg de Subsalicilato de Bismuto, pesados con exactitud y secados previamente a 105° durante 3 horas, a un matraz volumétrico de 200 mL. Agregar 10 mL de hidróxido de sodio 0.5 N, calentar en un baño de vapor durante 15 minutos, dejar enfriar, diluir con agua a volumen y mezclar. Centrifugar aproximadamente 70 mL de esta solución, luego transferir 50.0 mL del líquido sobrenadante transparente a un vaso de precipitados. Agregar aproximadamente 40 mL de agua y ajustar con hidróxido de sodio 0.5 N o ácido clorhídrico 1 N a pH 4.5. Transferir esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL con la ayuda de agua, diluir con agua a volumen y mezclar.

Blanco:

Emplear agua previamente ajustada con hidróxido de sodio 0.5 N o ácido clorhídrico 1 N a pH 4.5.

Procedimiento: A tres matraces cónicos de 50 mL, agregar 25.0 mL de la Preparación Estándar, la Preparación Muestra y el Blanco, respectivamente. A cada matraz agregar 1.0 mL de Solución de Sulfato Férrico Amónico y mezclar para producir la Preparación Estándar Reactiva, la Preparación Muestra Reactiva y la Solución Reactiva del Blanco, respectivamente. A un segundo conjunto de tres matraces cónicos de 50 mL, agregar 25.0 mL de la Preparación Estándar, la Preparación Muestra y el Blanco, respectivamente. A cada matraz agregar 1.0 mL de ácido clorhídrico 0,05 N y mezclar para producir la Preparación Estándar no Reactiva, la Preparación Muestra no Reactiva y la Solución no Reactiva del Blanco, respectivamente. Determinar concomitantemente las absorbancias de las seis soluciones a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 525 nm. Calcular el porcentaje total de salicilato en la porción de Subsalicilato de Bismuto tomada, por la fórmula:

$$(100C/W)[(A[Ur]-A[Uu]-B)/(A[Sr]-A[Su]-B)],$$

Donde:

- C: Es la concentración, en mg por mL, de SR Acido Salicilico USP en la Solución Madre del Estándar
- W: Es el peso, en mg, de Subsalicilato de Bismuto tomado para preparar la Preparación Muestra
- A[Ur]: Es la absorbancia de la Preparación Muestra Reactiva
- A[Uu]: Es la absorbancia de la Preparación Muestra no Reactiva
- A[Sr]: Es la absorbancia de la Preparación Estándar Reactiva
- A[Su]: Es la absorbancia de la Preparación Estándar no Reactiva
- B: Es la diferencia en la absorción de la Solución Reactiva del Blanco y la absorción de la Solución no Reactiva del Blanco.

2.3.2 Estudios de Preformulación

↳ Estudio Reológico

1. Densidad Aparente

Utilizar una probeta de 25 mL de capacidad y colocar en ésta 10g de muestra de subsalicilato de bismuto y observar el volumen que ocupa

Evaluación:

$$D_a = m / v$$

Donde:

D_a = Densidad aparente expresada en g/mL

m = Masa de la muestra expresada en g

v = Volumen que ocupa la muestra en la probeta expresado en mL

2. Densidad compactada

Emplear una probeta de 25mL y colocar en ésta 10g de muestra de Subsalicilato de Bismuto, compactar el polvo hasta que no experimente cambios y medir el volumen final que ocupa el polvo.

Evaluación:

$$D_c = m / v_c$$

Donde:

D_c = Densidad aparente compactada expresada en g/ mL

m = Masa de la muestra expresada en g

v_c = volumen compactado expresado en mL

3. *Velocidad de flujo*

Colocar 10g de muestra de Subsalicilato de Bismuto en un embudo para pruebas reológicas, retirar el tapón de hule y permitir fluir libremente el polvo, determinar el tiempo que tarda en fluir la muestra.

Evaluación:

$$V = m / t$$

Donde:

V= Velocidad de flujo expresada en g/seg

m= masa de la muestra expresada en g

t= tiempo que tarda la muestra en fluir expresado en seg

4. *Ángulo de reposo*

Utilizar un embudo para pruebas reológicas y colocarlo a una distancia de 10 cm de una superficie horizontal. Colocar la muestra y retirar el tapón permitiendo que fluya, determinar la altura del cono formado y el radio de la base del cono.

Evaluación:

$$\tan \theta = h / r$$

donde:

θ = Ángulo de reposo

h= altura del cono formado

r= radio de la base del cono



Criterios de Aceptación

| Ángulo de reposo | Flujo del polvo |
|------------------|-----------------|
| < 25 | Excelente |
| 25-30 | Buena |
| 30-40 | Regular |
| > 40 | Muy pobre |

Tabla I. Ángulo de reposos y Flujo de polvos y granulados de uso Farmacéutico

5. Índice de Carr (*%de Compresibilidad*)

Se determina utilizando las pruebas de densidad aparente y densidad compactada.

Evaluación:

$$\%C = \frac{D_a - D_c}{D_c} \times 100$$

Donde:

%C= Porcentaje de compresibilidad
 Da= Densidad aparente
 Dc= Densidad compactada

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Criterios de Aceptación

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

Tabla II. Compresibilidad y flujo de polvos y granulados de uso farmacéutico

6. Distribución del tamaño de partícula

Colocar 10g de polvo en el tamiz superior ajustando el aparato Rotap durante 15 min. Probar las mallas 20,40,60,80,100,150 y 200

Evaluación:

Se realiza una clasificación del polvo en base al número de malla donde existe mayor porcentaje de retención y se determina el tamaño de partícula de acuerdo a las siguientes tablas.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FACULTAD DE QUÍMICA U.N.A.M.

| No. de Malla | Abertura en mm |
|--------------|----------------|
| 20 | 0.8400 |
| 40 | 0.4200 |
| 60 | 0.2500 |
| 80 | 0.1490 |
| 100 | 0.1770 |
| 120 | 0.125 |
| 200 | 0.0740 |

Tabla III. Relación entre no. de malla y la medida de abertura

| Clasificación del polvo | No. de malla |
|-------------------------|--------------|
| Grueso | 20 a 40 |
| Semigrueso | 50 a 70 |
| Fino | 80 a 100 |
| Muy fino | 120 a 200 |

Tabla IV. Relación entre el tipo de polvo de uso farmacéutico y el No. de malla

↓ Estabilidad del Principio Activo

Colocar en frascos viales 500 mg de Subsalicilato de Bismuto, adicionar a cada frasco 0.5 ml de las siguientes soluciones:

- Hidroxido de sodio 2N
- Ácido Clorhídrico 2N
- Peróxido de Hidrógeno 35%
- Agua desmineralizada

Colocar cada uno de los frascos en la estufa destinada para el estudio que debe encontrarse a 65°C debidamente etiquetados e identificados, y la muestra con peróxido de hidrógeno deberá colocarse en una estufa a 30°C.

Para observar la Estabilidad en estado sólido se utilizan dos frascos viales con 500mg de subsalicilato de bismuto y se someten a las siguientes condiciones:

- Luz solar
- Temperatura (65°C)

Evaluación:

Para observar si existe degradación química, proceder a analizar por CCF, utilizando como fase estacionaria cromatoplaques de Silica gel 60 F254 de 0.2 mm de espesor y como fase móvil $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-H}_2\text{O}$, y realizar el análisis cada 3er día comparando contra un estándar de Subsalicilato de bismuto preparado al momento del análisis. Aplicar la misma cantidad de alícuota de muestras de estabilidad y de solución de referencia en la cromatoplaqa a una distancia de 1.5 cm de la base, colocar dentro de la cámara de elución y observar con lámpara de UV a 254 nm. Evaluar todos los cambios físicos.

↓ Compatibilidad con Excipientes

Colocar en frascos viales (debidamente identificados) aproximadamente 50 mg de subsalicilato de Bismuto y el excipiente seleccionado (véase tabla V) en la misma proporción. Colocar las muestras en estufa de estabilidad a 65°C y en exposición a la luz.

Evaluación:

Analizar las muestras cada 3er día por CCF, siguiendo la técnica descrita para la estabilidad del principio activo. Evaluar los cambios físicos.

| | | |
|--------------------------|----|-----------------------|
| Subsalicilato bismuto | de | Excipiente |
| | | Sacarina |
| | | Avicel PH 200 |
| | | Avicel CE-15 |
| | | PEG 400 |
| | | Carbonato de Calcio |
| | | Aerosil 200 |
| | | Estearato de Magnesio |
| | | Manitol |
| | | Sabor |
| | | Color rojo FD&C |
| | | Povidona |
| | | Aspartame |
| | | Azúcar |
| | | Sorbitol |
| | | Color rosa FD&C |
| glicirricinato | | |
| Alcohol etílico | | |

Tabla V Relación de excipientes que serán sometidos a estabilidad

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2.3.3 Desarrollo de la formulación

De los resultados obtenidos en la etapa anterior se procede a seleccionar los excipientes más adecuados para la formulación de tabletas masticables; así como también se elige el método de fabricación más adecuado según las propiedades del principio activo.

Se proponen algunas formulaciones tentativas y se evalúan los controles críticos para así determinar la formulación óptima requerida para el desarrollo de tabletas masticables de subsalicilato de bismuto.

La siguiente etapa es evaluar la estabilidad de la formulación propuesta. La prueba consiste en someter a un estudio de ciclado térmico de 24 x 24 hrs a 65°C y a temperatura ambiente por un periodo de 15 días si las pruebas resultan satisfactorias, se fabrican lotes piloto que representen por lo menos el 10% del volumen que se fabricará en el lote a nivel planta con lo que además se comprueba que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.

Los lotes fabricados se someten a una prueba de estabilidad acelerada, que para formas farmacéuticas sólidas se realizan a temperatura ambiente, estufas de estabilidad de 30°C y 40°C con 75% de humedad relativa, durante tres meses, analizando los lotes mensualmente. Los parámetros que se evalúan en este periodo son: descripción, peso promedio, variación de peso, friabilidad, uniformidad de contenido, valoración, y hermeticidad.

Criterios de Evaluación para las formulaciones

Se evalúan las siguientes características después de haber fabricado el lote y siempre y cuando las pruebas reológicas hayan sido favorables.

- o **Descripción:** Se debe observar que el color se haya distribuido uniformemente, ausencia de moteado, polvo suelto, partículas extrañas, ausencia de fracturas
- o **Peso Promedio:** 1g/ tab $\pm 5\%$
- o **Variación de peso:** 0.950 – 1.050 g / tab

- o **Friabilidad:** No debe ser mayor al 1%
- o **Uniformidad de Contenido:** Analizar 10 unidades individualmente como se indica a continuación:

Pesar 10 unidades de dosificación individual y transferir cada una a un matraz Erlenmeyer de 250 mL, adicionar 10 mL de ácido perclórico:agua (2:5) y calentar a ebullición hasta una coloración naranja rosado. A la solución caliente adicionar 150 mL de Agua Destilada y 0.4 mL de naranja de xilenol. Titular en Parrilla de agitación magnética con EDTA 0.1M hasta el punto de vire amarillo. (Solución conteniendo 1637.5 g/mL de Bismuto).

- o **Valoración:**

Pesar y triturar 20 tabletas hasta polvo fino, pesar el equivalente a 262.0 mg de Subsalicilato de Bismuto (Equivalente a 147.95 mg de Bismuto), transferirlo a un matraz Erlenmeyer de 250 mL, agregar 10 mL de ácido perclórico:agua (2:5), agitar y calentar a ebullición hasta una coloración naranja rosado. A la solución caliente adicionar 150 mL de Agua Destilada y 0.4 mL de naranja de xilenol. Titular en Parrilla de agitación magnética con EDTA 0.1M hasta el punto de vire amarillo. (Solución conteniendo 1637.5 g/mL de Bismuto). Realizar los cálculos correspondientes con respecto a la cantidad de Bismuto presente en la muestra, por la fórmula:

$$\text{mg de Bismuto/Tableta} = \frac{(\text{Vol. EDTA consumido}) (20.9 \text{ mg/ Bi/mL}) (F_{\text{EDTA}}) \times 1 \text{ g}}{\text{Peso Muestra (g)}}$$

Donde:

$$F_{\text{EDTA}} = \frac{M_{\text{REAL}}}{M_{\text{TEÓRICA}}}$$

M = Molaridad
Bi = Bismuto

- o **Hermeticidad:** 0 de 10 Blisters.

2.3.4 Implementación del Método Analítico.

Esta metodología analítica se fundamenta en la capacidad que tiene la molécula de Bismuto de unirse a la molécula de EDTA para formar un complejo y proporcionar una respuesta volumétrica desarrollando un color, en presencia del indicador Naranja de xilenol. Se requiere comprobar la validez de esta respuesta la cual se espera que sea lineal, exacta, específica y precisa para el fin para que fué propuesta y/o diseñada.

Procedimiento:

Disolver con calentamiento 0.300 g de Subsalicilato de Bismuto en 10 mL de una mezcla ácido perclórico: agua (2:5), agitar. A la solución caliente adicionar 150 mL de Agua Destilada y 0.4 mL de naranja de xilenol. Titular en Parrilla de Agitación Magnética con EDTA 0.1M hasta el punto de vire amarillo. Realizar los cálculos correspondientes con respecto a la cantidad de Bismuto presente en la muestra.

Preparación del placebo:

1. Pesar e identificar cada una de las materias primas.
2. Mezclar el Diluyente 1 con el Color durante 5 minutos, posteriormente tamizar sobre malla No. 100.
3. Mezclar el Aglutinante, el Diluyente 2, el Edulcorante y el sabor con la mezcla anterior durante 5 minutos.
4. Por otro lado tamizar sobre malla No. 30 el estearato de magnesio y adicionar a la mezcla anterior mezclando durante 1 minuto.

2.3.5 Validación:**MÉTODO NO INSTRUMENTAL****1) LINEARIDAD DEL SISTEMA DE MEDICIÓN:**

Construir una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 60, 80, 100, 120 y 140%, partiendo de una solución patrón, de la siguiente forma:

Pesar 2000 mg de Subsalicilato de Bismuto (Equivalentes a 1.129 g de Bismuto), transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y adicionar 20 mL de una mezcla de ácido perclórico: agua (2:5), calentar hasta completa disolución y llevar al aforo con agua destilada. (Sol. Patrón con 11.294 mg/mL)

Tomar el volumen de alícuota de acuerdo con la siguiente tabla y transferir a un matraz Erlenmeyer adicionando 60 mL de agua y titular con una solución EDTA 0.1M utilizando 0.4 mL de indicador naranja de xilenol hasta vire de color amarillo:

| NIVEL % | VOL. ALICUOTA mL | CONCENTRACION g/mL de Bismuto | No. REPLICAS |
|---------|------------------|-------------------------------|--------------|
| 60 | 3 | 0.565 | 3 |
| 80 | 4 | 0.753 | 3 |
| 100 | 5 | 0.941 | 6 |
| 120 | 6 | 1.129 | 3 |
| 140 | 7 | 1.318 | 3 |

Valorar todas las muestras. Registrar los resultados y calcular los valores de m , b , m_r , b_r , r y r^2 .

Cada mililitro de EDTA es equivalente a 20.90 mg de bismuto.

2) PRECISION DEL SISTEMA:

Tomar los resultados obtenidos con el nivel al 100 % y calcular los valores de x , y el C.V.

TESIS
FALLA DE ORIGEN

3) LINEARIDAD DEL MÉTODO:

Construir una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 0, 60, 80, 90, 100, 110 y 120 %, mediante el método de adición de Sustancia de Referencia a placebo, de la siguiente manera:

Pesar 768.0 mg de placebo y transferirlo a un matraz Erlenmeyer de 250 mL para cada muestra adicionar la cantidad especificada de Subsalicilato de Bismuto e acuerdo a la tabla siguiente, adicionar 10 mL de una mezcla ácido perclórico:agua (2:5) calentar en parrilla hasta inicio de ebullición y que la solución haya tomado una coloración naranja rosado. Dejar enfriar un minuto y adicionar 150 mL de agua destilada y 0.4 mL de naranja de xilenol. Titular con una solución 0.1M EDTA hasta el punto de vire amarillo. A cada mililitro de 0.1M de EDTA es equivalente a 20.90 mg de Bismuto.

| NIVEL % | mg Muestra Subsalicilato de Bismuto Equivalente a mg de Bismuto | CONCENTRACIÓN mcg/mL de Bismuto |
|---------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 0 | ---- | ---- |
| 60 | 139.29 Equivalente a 78.65 | 491.56 |
| 80 | 185.71 Equivalente a 104.86 | 653.50 |
| 90 | 208.93 Equivalente a 117.98 | 737.37 |
| 100 | 232.14 Equivalente a 131.08 | 819.25 |
| 110 | 255.36 Equivalente a 144.20 | 901.25 |
| 120 | 278.57 Equivalente a 157.30 | 983.13 |

Realizar cada toma de alícuota y análisis por sextuplicado y, de ser posible, al azar. Calcular los mg recuperados, m, b, r, y r^2 .

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

4) EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%

Emplear los resultados del nivel al 100% obtenidos en la linealidad del método y determinar el coeficiente de variación. Para todo el intervalo de concentraciones, excluyendo el 0%, calcular el % recuperado y determinar el C.V. τ , el cual debe ser $< 2\%$.

5) ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO:

Determinar el % de respuesta del placebo contra la sustancia de referencia al 100%. Esto se puede realizar de la linealidad del método, tomando en consideración el nivel al 0%.

6) REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO:

Realizar el análisis como se indica en la parte B) de este protocolo, con 2 analistas, en dos días diferentes, por triplicado. Calcular los % recuperados. Calcular el C.V. y realizar el análisis de varianza.

2.3.6 Protocolo de estabilidad acelerada

Objetivo: evaluar la estabilidad del producto **Subsalicilato de bismuto tabletas masticables**, acondicionado en blister PVC cristal / aluminio, mediante un estudio de estabilidad acelerada efectuado a tres lotes piloto fabricados con la fórmula desarrollada.

Procedimiento:

- Fabricación de tres lotes de **Subsalicilato de bismuto, tabletas masticables**
- Elaboración del protocolo para el registro del estudio de estabilidad
- Programación del plan de muestreo para el producto
- Realización de los análisis correspondientes según la NOM-073-SSA1-1993
- Elaboración del registro de los resultados obtenidos en las tablas correspondientes

El plan de muestreo contempla un periodo de tres meses (una muestra al mes) considerando el muestreo inicial a una temperatura de almacenamiento de 30°C y 40°C/75% H.R.

Las determinaciones analíticas que se aplicaron a las tabletas masticables de **Subsalicilato de bismuto** fueron:

- Descripción
- Valoración (contenido de Subsalicilato de bismuto)
- Hermeticidad

CAPITULO III

RESULTADOS Y ANALISIS

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FACULTAD DE QUIMICA U.N.A.M.

3.1 RESULTADOS

3.1.1 Análisis de Materia prima

La siguiente tabla muestra los resultados de las determinaciones analíticas efectuadas a la materia prima Subsalicilato de Bismuto (polvo)

| DETERMINACIONES | ESPECIFICACION | RESULTADOS |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| DESCRIPCIÓN | Prismas microscópicos. | Prismas microscópicos. |
| SOLUBILIDAD | Completamente insoluble en agua o alcohol. | Completamente insoluble en agua o alcohol. |
| ENSAYOS DE IDENTIDAD | A. Absorción Infrarroja B. El espectro IR de la muestra es similar al de la SRef. | A. Positiva B. Positiva |
| pH | Entre 2.7 y 5.0 | 4.18 |
| PERDIDA POR SECADO | No pierde más de 1.0% de su peso. | 0.27% |
| LIMITE DE NITRATO | La solución resultante no debe ser más amarilla que una solución de referencia (0.4%). | Cumple |
| ARSÉNICO | No más de 10 µg/g. | 0 µg/g. |
| VALORACIÓN DE BISMUTO | Contiene no menos de 56.0% y no más de 59.4% de bismuto (Bi) | 56.47% |
| VALORACIÓN DE SALICILATOS | Contiene no menos de 36.5% y no más de 39.3% de salicilatos totales. | 37.66% |

Tabla VI Reporte de las determinaciones analíticas de Materia prima

3.1.2 Preformulación**1. Prueba de solubilidad**

| |
|--------------------------------------|
| TESIS CON FALLA DE ORIGEN |
|--------------------------------------|

| Tabla VII Determinación de la solubilidad del Subsalicilato de Bismuto | |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Disolvente | Solubilidad |
| Agua desmineralizada | Insoluble |
| Acido acético concentrado | Poco soluble |
| Acido acético diluido (1:10) | Soluble |
| Hexano | Insoluble |
| Acetona | Insoluble |
| Cloroformo | Insoluble |
| Etanol | Insoluble |
| Acetonitrilo | Insoluble |
| Alcohol etílico | Insoluble |
| Acetato de etilo | Insoluble |
| Benceno | Insoluble |
| Piridina | Insoluble |
| Metanol | Insoluble |
| Eter | Insoluble |
| HCl diluido (2:10) | Casi insoluble |
| Hidróxido de amonio diluido (2:10) | Poco soluble |
| NaOH 2N | insoluble |

2. Sistema de elución

El sistema de elución empleado para determinar los cambios químicos por cromatografía en capa fina (CCF) en las pruebas de caracterización de principio activo y compatibilidad con excipientes es el siguiente:

Fase móvil: CHCl_3 - MeOH – H_2O (60 : 4 : 0.4)

Fase Estacionaria: Placas de sílica gel 60 F254

Revelador: UV

Muestra solubilizada en: Ácido acético diluido (1:10)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

3. Degradación del principio activo y estabilidad en estado sólido.

| Tabla VIII Degradación y estabilidad del Principio activo | | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| Condición | Evaluación | | | | | | | |
| | Inicial | | 1er semana | | 2da Semana | | 3er Semana | |
| | Cambios Físicos | Cambios Químicos | Cambios Físicos | Cambios Químicos | Cambios Físicos | Cambios Químicos | Cambios Físicos | Cambios Químicos |
| Temperatura 65°C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | C/C | S/C |
| Luz solar | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C |
| NaOH 2N 65°C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | CC | C |
| HCl 2N 65°C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | CC | C |
| Agua Desmineralizada | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C |
| Peróxido de Hidrógeno 35%, 30°C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | CC | C |

S/C = sin cambio; C= Cambio; CC= Cambio de color

4. Reología del polvo

DENSIDAD APARENTE

- 0.485 g/ mL

DENSIDAD COMPACTADA

- $\delta = 0.692$

INDICE DE CARR (% DE COMPRESIBILIDAD)

- $\delta = 30 \%$

VELOCIDAD DE FLUJO

- Nulo

ANGULO DE REPOSO

- Nulo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. Compatibilidad con Excipientes

| | Excipiente | Evaluación | | | | | |
|----------------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| | | 1er semana | | 2da semana | | 3er semana | |
| | | Cambios Físicos | Cambios químicos | Cambios Físicos | Cambios químicos | Cambios Físicos | Cambios químicos |
| Subsalicilato de Bismuto | Avicel PH 200 | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C |
| | Avicel CE-15 | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C |
| | manitol | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C |
| | Carbonato de Calcio | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C |
| | Aerosil 200 | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C |
| | Estearato de Magnesio | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C |
| | Sabor Uva | S/C | S/C | C/C | S/C | C/C | S/C |
| | Sabor Cereza | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C |
| | Sabor Frambuesa | S/C | S/C | S/C | S/C | C/C | S/C |
| | Polividona | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C |
| | Derivado de celulosa | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C |
| | Aspartame | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C |
| | Azúcar | S/C | S/C | S/C | S/C | C/C | S/C |
| | Sacarina | C/C | C/C | C/C | C/C | C/C | C/C |
| | Sorbitol | C/C | S/C | C/C | S/C | C/C | S/C |
| | glicirricinato | S/C | S/C | S/C | S/C | C/C | S/C |
| | Color rosa FD&C | S/C | S/C | C/C | S/C | C/C | S/C |
| | Color rojo FD&C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C | S/C |

Tabla IX resultados de la compatibilidad del principio activo subsalicilato de bismuto con los excipientes propuestos

3.1.3 Desarrollo de la formulación

De acuerdo a los resultados obtenidos en la etapa anterior se propone la siguiente formulación:

| | |
|-------------------------------|---------------------|
| Subsalicilato de bismuto..... | 262.00 mg |
| Aglutinante..... | 50.00 mg |
| Diluyente 1..... | de acuerdo a matriz |
| Diluyente 2..... | de acuerdo a matriz |
| Colorante..... | 1.00 mg |
| Edulcorante..... | 3.00 mg |
| Saborizante..... | 3.00 mg |
| Lubricante..... | 25.00 mg |
| Alcohol 96°..... | c.s. |
| T O T A L | 1000.00 mg |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Matriz de trabajo **FIG 1**

| | | Diluyente 1 | 50% | 47.5% | 45% |
|-------------------------------------------------------|----------------------|-------------|----------|----------|-----|
| Excipiente Subsalicilato De bismuto 26.2% | Diluyente2 15.6% | A | | | |
| | Diluyente 2 18.0% | | B | | |
| | Diluyente 2 20.6% | | | C | |
| | | | | | |

| Componentas de la Formulación | Formulación A (mg) | Formulación B (mg) | Formulación C (mg) |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Subsalicilato de bismuto | 262.00 | 262.00 | 262.00 |
| Diluyente 1 | 500.00 | 476.00 | 450 |
| Diluyente2 | 156.00 | 180.00 | 206 |
| Aglutinante | 50.00 | 50.00 | 50.00 |
| Edulcorante | 3.00 | 3.00 | 3.00 |
| Saborizante | 3.00 | 3.00 | 3.00 |
| Colorante | 1.0 | 1.00 | 1.00 |
| Lubricante | 25.00 | 25.00 | 25.00 |
| total | 1000 | 1000 | 1000 |

Tabla X Relación de formulaciones propuestas según matriz de trabajo fig 1

RESUMEN DE PROCEDIMIENTO DE FABRICACION

SUBSALICILATO DE BISMUTO

TABLETAS MATICABLES

1. Identificar y pesar toda la materia prima.
2. Mezclar el COLOR FD&C y el Diluyente 1 durante 5 minutos, posteriormente tamizar sobre malla No. 100.
3. Mezclar el SUBSALICILATO DE BISMUTO, el alginante, el diluyente 2 y la mezcla anterior durante 10 minutos.
4. Humectar con ALCOHOL 96° hasta formar una masa uniforme y tamizar sobre malla No. 8.
5. Secar entre 35-40°C hasta obtener el 2% de pérdida al secado.
6. Posteriormente, tamizar el granulado sobre malla No. 16 y adicionar el edulcorante y el saborizante y mezclar durante 5 minutos.
7. Adicionar el lubricante previamente tamizado por malla No. 30 y mezclar durante 30 segundos.
8. Solicitar el muestreo del granulado al Laboratorio de Control de Calidad.
9. Una vez aprobado el granulado proceder a comprimir, realizando los siguientes controles :

| | |
|----------------------|--------------------------|
| Uniformidad de Peso: | 1000 mg/Tableta \pm 5% |
| Friabilidad: | \leq 1% |
| Dureza: | 8 - 12 kgF |

10. Acondicionar en Pelicula de PVC cristal/aluminio (Blister Pack).

Evaluación de las formulaciones

Tabla XI resultados del estudio reológico de polvos granulados de las formulaciones propuestas

| FORMULACION | PARAMETROS | | |
|-------------|-------------------|--------------------------|----------------------|
| | % Compresibilidad | Velocidad de flujo (g/s) | Angulo de reposo (°) |
| A | 20 | 14.8 | 23.6 |
| B | 15.9 | 8.43 | 17.6 |
| C | 18 | 10.8 | 19.4 |

De acuerdo a estos resultados la formulación más adecuada para las siguientes pruebas es la formulación B.

Debido a la forma farmacéutica de las tabletas masticables es muy importante evaluar las propiedades organolépticas (sabor) de estas, por ello se realiza una matriz de estudio para ajustar el sabor variando las cantidades de edulcorante y saborizante.

Matriz de Trabajo FIG 2

| | | Edulcorante | 5.0% | 2.5% | 1.0% |
|----------------------------------------------------|------------------|-------------|------|------|------|
| Excipiente Subsalicilato De bismuto 26.2% | saborizante 1.0% | | A | | |
| | saborizante 3.5% | | | B | |
| | saborizante 5.0% | | | | C |
| | | | | | |

Los resultados de esta prueba se obtuvieron a través de una serie de ensayos para la selección de la mejor formulación.

Tabla XII Proporción de edulcorante y saborizante

| Formulación | Observaciones |
|-------------|----------------------------------------|
| A | Muy dulce y desagradable |
| B | Muy dulce y moderadamente desagradable |
| C | Dulce y muy agradable |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Formulación Final

| | |
|-------------------------------|-------------------|
| Subsalicilato de bismuto..... | 262.00 mg |
| Aglutinante..... | 50.00 mg |
| Diluyente 1..... | 476.00 mg |
| Diluyente 2..... | 180.00 mg |
| Colorante..... | 1.00 mg |
| Edulcorante..... | 1.00 mg |
| Saborizante..... | 5.00 mg |
| Lubricante..... | 25.00 mg |
| Alcohol 96°..... | c.s. |
| TOTAL..... | 1000.00 mg |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Criterios de aceptación:

| DETERMINACION | ESPECIFICACION |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DESCRIPCIÓN: | Tabletas de color rosa, ligeramente moteada, con sabor cereza, libre de fracturas y partículas extrañas |
| PESO PROMEDIO | 1.0 g/Tableta + 5%. |
| VARIACIÓN DE PESO | 0.950 – 1.050 g/Tableta |
| FRIABILIDAD | Menor al 1%. |
| UNIFORMIDAD DE CONTENIDO | 85.0 - 115.0% C.V. < 6.0% |
| VALORACION | Las tabletas masticables de Subsalicilato de Bismuto contienen no menos de 90.0% y no más del 110.0%, de la cantidad de Bismuto declarada en el marbete. 133.2 – 162.8 mg de Bismuto/Tableta |
| HERMETICIDAD | 0 de 10 Blisters |

Tabla XIII criterios de aceptación para tabletas masticables de subsalicilato de bismuto

El siguiente criterio a evaluar a la formulación óptima, antes de realizar los lotes piloto, es la prueba de ciclado térmico, cuyos resultados son los siguientes:

Ciclado Térmico

| Tiempo de exposición | Cambios Físicos | Cambios Químicos |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|
| 5 días | S/C | S/C |
| 10 días | S/C | S/C |
| 15 días | S/C | S/C |

NOTA: Los cambios químicos fueron evaluados mediante C.C.F.

Tabla XIV Resultados de la prueba de estabilidad de ciclado térmico

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

EVALUACIÓN FINAL**TABLA XV CERTIFICADO DE ANÁLISIS / PRODUCTO TERMINADO
No. DE LOTE 1**

| DETERMINACIONES | ESPECIFICACION | RESULTADOS |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DESCRIPCIÓN: | Tabletas de color rosa, ligeramente moteada, con sabor cereza, libre de fracturas y partículas extrañas. | Tabletas de color rosa ligeramente moteada, con sabor cereza, libre de fracturas y partículas extrañas. |
| PESO PROMEDIO | 1.0 g/Tableta \pm 5%. | 0.955 g/Tableta |
| VARIACIÓN DE PESO | 0.950 - 1.050 g/Tableta. | 0.957 - 1.012 g/Tableta |
| FRIABILIDAD | Menor al 1%. | 0.5% |
| UNIFORMIDAD DE CONTENIDO | 85.0 - 115.0% C.V. \leq 6.0% | 95.2 % C.V. = 3.1% |
| VALORACIÓN | Las tabletas masticables de Subsalicilato de Bismuto contienen no menos de 90.0% y no más del 110.0%, de la cantidad de Bismuto declarada en el marbete. 133.2 - 162.8 mg de Bismuto/Tableta | 100.95 % 149.4 mg de Bismuto/Tableta |
| HERMETICIDAD | 0 de 10 Blisters | 0 de 10 Blisters |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA XVI CERTIFICADO DE ANÁLISIS / PRODUCTO TERMINADO
No. DE LOTE 2

| DETERMINACIONES | ESPECIFICACION | RESULTADOS |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DESCRIPCIÓN: | Tabletas de color rosa, ligeramente moteada, con sabor cereza, libre de fracturas y partículas extrañas. | Tabletas de color rosa ligeramente moteada, con sabor cereza, libre de fracturas y partículas extrañas. |
| PESO PROMEDIO | 1.0 g/Tableta \pm 5%. | 0.993 g/Tableta |
| VARIACIÓN DE PESO | 0.950 – 1.050 g/Tableta. | 0.951 – 1.013 g/Tableta |
| FRIABILIDAD | Menor al 1%. | 0.4% |
| UNIFORMIDAD DE CONTENIDO | 85.0 - 115.0% C.V. \leq 6.0% | 95.6 % C.V. = 5.6% |
| VALORACIÓN | Las tabletas masticables de Subsalcilato de Bismuto contienen no menos de 90.0% y no más del 110.0%, de la cantidad de Bismuto declarada en el marbete. 133.2 – 162.8 mg de Bismuto/Tableta | 98.6 % 145.9 mg de Bismuto/Tableta |
| HERMETICIDAD | 0 de 10 Blisters | 0 de 10 Blisters |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA XVII CERTIFICADO DE ANÁLISIS / PRODUCTO TERMINADO
No. DE LOTE 3

| DETERMINACIONES | ESPECIFICACION | RESULTADOS |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DESCRIPCIÓN: | Tabletas de color rosa, ligeramente moteada, con sabor cereza, libre de fracturas y partículas extrañas. | Tabletas de color rosa ligeramente moteada, con sabor cereza, libre de fracturas y partículas extrañas. |
| PESO PROMEDIO | 1.0 g/Tableta \pm 5%. | 1.00 g/Tableta |
| VARIACIÓN DE PESO | 0.950 – 1.050 g/Tableta. | 0.960 – 1.017 g/Tableta |
| FRIABILIDAD | Menor al 1%. | 0.6% |
| UNIFORMIDAD DE CONTENIDO | 85.0 - 115.0% C.V. \leq 6.0% | 95.9 % C.V. = 2.3 % |
| VALORACIÓN | Las tabletas masticables de Subsalicilato de Bismuto contienen no menos de 90.0% y no más del 110.0%, de la cantidad de Bismuto declarada en el marbete. 133.2 – 162.8 mg de Bismuto/Tableta | 99.5 % |
| HERMETICIDAD | 0 de 10 Blisters | 147.1 mg de Bismuto/Tableta 0 de 10 Blisters |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

3.1.4 VALIDACIÓN DE MÉTODO ANALÍTICO

SISTEMA

Linealidad del Sistema

Sustancia de Referencia: Subsalicilato de Bismuto

Niveles de concentración: 5

Unidad de respuesta : Volumen de EDTA gastado (ml)

| NIVEL % | CONCENTRACION mg/ml. | REPLICA No. | RESPUESTA ml de EDTA | PROMEDIO v | DESV. STD. | C.V. % |
|------------|-------------------------|----------------|-------------------------|---------------|------------|-----------|
| 60 | 0.565 | 1 | 4.0 | 4.06 | 0.057 | 1.42 |
| | | 2 | 4.1 | | | |
| | | 3 | 4.1 | | | |
| 80 | 0.753 | 1 | 5.5 | 5.50 | 0.000 | 0.00 |
| | | 2 | 5.5 | | | |
| | | 3 | 5.5 | | | |
| 100 | 0.941 | 1 | 6.9 | 6.82 | 0.075 | 1.10 |
| | | 2 | 6.8 | | | |
| | | 3 | 6.8 | | | |
| | | 4 | 6.9 | | | |
| | | 5 | 6.8 | | | |
| | | 6 | 6.7 | | | |
| 120 | 1.129 | 1 | 8.0 | 8.00 | 0.000 | 0.00 |
| | | 2 | 8.0 | | | |
| | | 3 | 8.0 | | | |
| 140 | 1.318 | 1 | 9.4 | 9.40 | 0.000 | 0.00 |
| | | 2 | 9.4 | | | |
| | | 3 | 9.4 | | | |

$b = 0.166$
 $b_r = 0.0245$

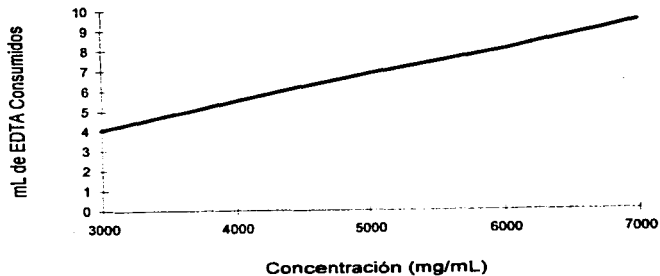
$m = 0.0070$
 $m_r = 0.9754$

$r = 0.99950$
 $r^2 = 0.99901$

Cumple con los criterios de aceptación: Sí No

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Linealidad del Sistema



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

REPORTE DE PRECISION DEL SISTEMA

SUSTANCIA DE REFERENCIA : Subsalicilato de Bismuto
NIVELES DE CONCENTRACIÓN: 6
UNIDAD DE RESPUESTA: Volumen de EDTA consumido (mL)

| REPLICA No. | RESPUESTA mL consumidos de EDTA |
|----------------|---------------------------------------|
| 1 | 6.9 |
| 2 | 6.8 |
| 3 | 6.8 |
| 4 | 6.9 |
| 5 | 6.8 |
| 6 | 6.7 |

$\bar{x} = 6.82$
 $\delta = 0.075$
 C.V. = 1.10 %

Cumple con los criterios de aceptación:

Si No

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MÉTODO**REPORTE DE LINEARIDAD DEL METODO****SUSTANCIA DE REFERENCIA:** SUBSALICILATO DE BISMUTO**NIVELES DE CONCENTRACIÓN:** 6**CONCENTRACION DE PLACEBO:** 4.8 mg/ml.

| NIVEL % | REPLICA No. | CANTIDAD ADICIONADA mg | CANTIDAD RECUPERADA mg | % RECUPERADO | X | Y | DESV. STD | C.V. % |
|------------|----------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|--------|--------|-----------|-----------|
| 60 | 1 | 78.66 | 74.79 | 95.08 | 78.59 | 75.54 | 1.04 | 1.38 |
| | 2 | 78.60 | 76.93 | 97.87 | | | | |
| | 3 | 78.60 | 74.85 | 95.22 | | | | |
| | 4 | 78.54 | 74.90 | 95.36 | | | | |
| | 5 | 78.49 | 74.95 | 95.48 | | | | |
| | 6 | 78.66 | 76.87 | 97.72 | | | | |
| 80 | 1 | 104.86 | 101.82 | 97.10 | 104.89 | 101.43 | 0.83 | 0.82 |
| | 2 | 104.92 | 101.76 | 96.98 | | | | |
| | 3 | 104.86 | 99.74 | 95.11 | | | | |
| | 4 | 104.92 | 101.76 | 96.98 | | | | |
| | 5 | 104.86 | 101.82 | 97.10 | | | | |
| | 6 | 104.97 | 101.71 | 96.89 | | | | |
| 90 | 1 | 117.90 | 114.26 | 96.92 | 117.84 | 116.62 | 1.47 | 1.26 |
| | 2 | 117.69 | 116.54 | 98.93 | | | | |
| | 3 | 117.90 | 116.43 | 98.75 | | | | |
| | 4 | 117.90 | 118.15 | 100.21 | | | | |
| | 5 | 117.90 | 116.08 | 98.45 | | | | |
| | 6 | 117.79 | 118.26 | 100.39 | | | | |
| 100 | 1 | 131.06 | 126.77 | 96.72 | 131.08 | 126.20 | 0.78 | 0.62 |
| | 2 | 131.12 | 124.64 | 95.05 | | | | |
| | 3 | 131.12 | 126.71 | 96.63 | | | | |
| | 4 | 131.06 | 126.38 | 96.42 | | | | |
| | 5 | 131.00 | 126.44 | 96.52 | | | | |
| | 6 | 131.17 | 126.28 | 96.27 | | | | |
| 110 | 1 | 144.73 | 138.70 | 95.83 | 144.35 | 139.29 | 1.51 | 1.09 |
| | 2 | 144.39 | 136.95 | 94.84 | | | | |
| | 3 | 144.11 | 139.30 | 96.66 | | | | |
| | 4 | 144.73 | 140.90 | 97.35 | | | | |
| | 5 | 144.11 | 138.88 | 96.37 | | | | |
| | 6 | 144.05 | 141.01 | 97.88 | | | | |
| 120 | 1 | 157.32 | 153.74 | 97.72 | 157.37 | 155.52 | 1.18 | 0.75 |
| | 2 | 157.38 | 155.76 | 98.92 | | | | |
| | 3 | 157.49 | 155.65 | 98.83 | | | | |
| | 4 | 157.43 | 157.42 | 100.06 | | | | |
| | 5 | 157.32 | 155.24 | 98.60 | | | | |
| | 6 | 157.32 | 155.35 | 98.74 | | | | |

m = 0.9953

b = -2.6626

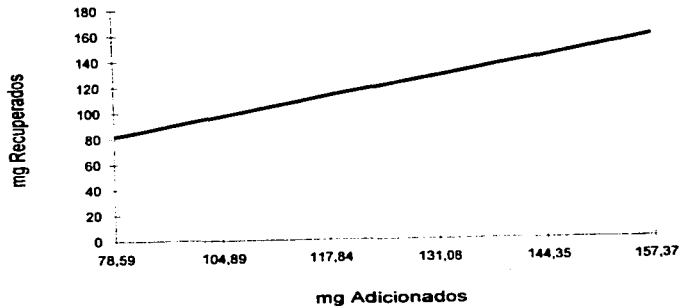
r = 0.9984

r² = 0.9969

Cumple con los criterios de aceptación: Si ☒ No

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Linealidad del Método



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

REPORTE DE EXACTITUD DEL METODO (AL 100%)

SUSTANCIA DE REFERENCIA : Subsaliato de Bismuto
NIVELES DE CONCENTRACIÓN: 6 (AL 100%)
UNIDAD DE RESPUESTA: % RECUPERADO

| % RECUPERADO | \bar{x} | DS | CV _r |
|--------------|-----------|------|-----------------|
| 95.08 | | | |
| 97.87 | | | |
| 95.22 | | | |
| 95.36 | | | |
| 95.48 | | | |
| 97.72 | | | |
| 97.10 | | | |
| 96.98 | | | |
| 95.11 | | | |
| 96.98 | | | |
| 97.10 | | | |
| 96.89 | | | |
| 96.92 | | | |
| 98.93 | | | |
| 98.75 | | | |
| 100.21 | | | |
| 98.45 | | | |
| 100.39 | | | |
| 96.72 | | | |
| 95.05 | | | |
| 96.63 | | | |
| 96.42 | | | |
| 96.52 | | | |
| 96.27 | | | |
| 95.83 | | | |
| 94.84 | | | |
| 96.66 | | | |
| 97.35 | | | |
| 96.37 | | | |
| 97.88 | | | |
| 97.72 | | | |
| 98.92 | | | |
| 98.83 | | | |
| 100.05 | | | |
| 98.60 | | | |
| 98.74 | | | |
| | 97.22 | 1.51 | 1.56 |

ANÁLISIS DE ORIGEN

Cumple con los criterios de aceptación: Si No

REPORTE DE ESPECIFICIDAD DEL METODO

SUSTANCIA DE REFERENCIA : SUBSALICILATO DE BISMUTO
NIVELES DE CONCENTRACIÓN: 1
UNIDAD DE RESPUESTA: Volumen consumido de EDTA

Para un método rutinario de control de calidad, tomar los resultados de la respuesta al 0% de 6 réplicas involucrando solo el 100 % de placebo y evaluar su interferencia.

Para un método indicativo de Estabilidad, evaluar la interferencia de los productos de degradación sobre la respuesta normal del principio activo.

| REPLICA No. | RESPUESTA mL consumidos de EDTA |
|----------------|------------------------------------|
| 1 | 0 |
| 2 | 0 |
| 3 | 0 |
| 4 | 0 |
| 5 | 0 |
| 6 | 0 |

$$x = 0 \%$$

Cumple con los criterios de aceptación: Si No

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

REPORTE DE LA PRECISION (REPRODUCIBILIDAD) DEL MÉTODO

SUSTANCIA DE REFERENCIA: SUBSALICLATO DE BISMUTO
Nº DE REPLICAS: 3
ANALISTA 1: QFB Teresa Legorreta Díaz
ANALISTA 2: QFB Nefertiti L. de la Vega García

RESULTADOS DADOS EN % RECUPERADO

| | | ANALISTA | |
|---|---|----------|--------|
| | | 1 | 2 |
| D | 1 | 100.72 | 102.15 |
| | | 101.46 | 101.42 |
| | | 101.46 | 102.15 |
| A | 2 | 100.71 | 100.70 |
| | | 100.73 | 102.16 |
| | | 101.42 | 102.18 |

$x = 101.43 \%$
 $\delta = 0.616$
 C.V. = 0.6076 %

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA

| FUENTE DE VARIACION | GRADOS DE LIBERTAD | SUMA DE CUADRADOS | MEDIA DE CUADRADOS | F _{CALCULADA} | F _{TABLAS} |
|---------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------------|---------------------|
| ANALISTA | 1 | 1.51 | 1.5123 | 16.9477 | 18.51 |
| DIA/ANALISTA | 2 | 0.18 | 0.0892 | 0.2869 | 4.46 |
| ERROR | 8 | 2.49 | 0.3110 | ----- | ----- |

Cumple con los criterios de aceptación: Si No

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

3.1.5 RESULTADOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

Subsalicilato de Bismuto Tabletas Masticables

No. de Lote 1

| TIEMPO DE ANALISIS | CONDICION DE ESTUDIO | DETERMINACIÓN/ ESPECIFICACION | | |
|--------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|
| | | E. DESCRIPCIÓN | VALORACION | HERMETICIDAD |
| INICIAL | INICIAL | TABLETAS DE COLOR ROSA LIGERAMENTE MOTÉADAS, CON SABOR CEREZA, LIBRE DE FRACTURAS Y PARTICULAS EXTRAÑAS | 90.0 – 110.0% 132.2 – 162.8 mg de Bismuto/ Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| | | CUMPLE | 100.95% 149.4 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| 30 DIAS | 40°C/75 % HR | CUMPLE | 97.11% 143.7 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| 60 DIAS | 40°C/75 % HR | CUMPLE | 100.46% 148.6 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| 90 DIAS | 30°C | CUMPLE | 99.07% 137.6 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| 90 DIAS | 40°C/75 % HR | CUMPLE | 99.2% 136.4 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |

Tabla XVIII Resultados de las especificaciones establecidas para el estudio de estabilidad acelerada.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Subsalicilato de Bismuto Tabletas Masticables

No. de Lote 2

| TIEMPO DE ANALISIS | CONDICION DE ESTUDIO | DETERMINACIÓN/ ESPECIFICACION | | |
|--------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|
| | | DESCRIPCIÓN | VALORACION | HERMETICIDAD |
| | | TABLETAS DE COLOR ROSA LIGERAMENTE MOTEADAS, CON SABOR CEREZA, LIBRE DE FRACTURAS Y PARTICULAS EXTRAÑAS | 90.0 - 110.0% 132.2 - 162.8 mg de Bismuto/ Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| INICIAL | INICIAL | CUMPLE | 98.63% 145.9 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| 30 DIAS | 40°C/75 % HR | CUMPLE | 98.53% 145.8 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| 60 DIAS | 40°C/75 % HR | CUMPLE | 97.60% 144.4 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| 90 DIAS | 30°C | CUMPLE | 100.63% 139.75 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| 90 DIAS | 40°C/75 % HR | CUMPLE | 96.13% 132.8 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |

Tabla XIX Resultados de las especificaciones establecidas para el estudio de estabilidad acelerada.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Subsalicilato de Bismuto Tabletas Masticables

No. de Lote 3

| TIEMPO DE ANALISIS | CONDICION DE ESTUDIO | DETERMINACIÓN/ ESPECIFICACION | | |
|--------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|
| | | DESCRIPCIÓN | VALORACION | HERMETICIDAD |
| | | TABLETAS DE COLOR ROSA LIGERAMENTE MOTEADAS, CON SABOR CEREZA, LIBRE DE FRACTURAS Y PARTICULAS EXTRAÑAS | 90.0 – 110.0% 132.2 – 162.8 mg de Bismuto/ Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| INICIAL | INICIAL | CUMPLE | 99.45% 147.1 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| 30 DIAS | 40°C/75 % HR | CUMPLE | 101.20% 149.7 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| 60 DIAS | 40°C/75 % HR | CUMPLE | 101.89% 150.8 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| 90 DIAS | 30°C | CUMPLE | 99.49% 138.2 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |
| 90 DIAS | 40°C/75 % HR | CUMPLE | 97.64% 135.6 mg de Bismuto/Tableta | 0 tabletas en 10 Blisters |

Tabla XX Resultados de las especificaciones establecidas para el estudio de estabilidad acelerada.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

3.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS

1. De los resultados obtenidos se puede establecer que el subsalicilato de Bismuto es un fármaco que cumple con las especificaciones mínimas requeridas. Debido a que en la FEUM 6^o edición no se encuentra reportado su uso los resultados se basan en la monografía oficial establecida en la Farmacopea Europea, suplemento 2001.
2. Debido a la escasa información del principio activo, se procedió a desarrollar una fase móvil que nos permitiera evaluar cualitativamente al Subsalicilato de Bismuto por Cromatografía en Capa Fina (CCF), obteniendo que la fase móvil encontrada en la que se observa perfectamente una mancha que corresponde al subsalicilato de bismuto utilizando como revelador UV fue la de $\text{CHCl}_3 - \text{MeOH} - \text{H}_2\text{O}$ (60 : 4 : 0,4) para ello también se tuvo que encontrar un disolvente inorgánico (Ácido Acético diluido 1:10) que solubilizara nuestra muestra, solo que en este disolvente es estable aproximadamente 1 hr. ya que pasado el tiempo el Subsalicilato de Bismuto comienza a degradarse.
3. Los resultados reológicos del Subsalicilato de Bismuto muestran que se trata de un polvo muy cohesivo y muy fino, con un flujo pobre y una velocidad de flujo y un ángulo de reposo nulos, esto nos llevo a elegir el método de fabricación que fue la granulación por vía húmeda con lo que se mejoraron las características del polvo para su compresión.
4. La degradación del principio activo estuvo dada por condiciones específicas establecidas que nos mostraron que el Subsalicilato de Bismuto es química y físicamente estable a la temperatura de 65°C y en exposición a la luz, dato que nos puede ayudar en un futuro para el tipo de empaque, también es estable en presencia de agua desmineralizada, sin embargo en presencia de la base, el ácido, y peróxido de hidrógeno si se presento degradación tanto física como química a partir de la 3er semana de evaluación.
5. El Subsalicilato de Bismuto es incompatible tanto física y químicamente con la sacarina sódica, con el sabor uva y frambuesa es incompatible solo físicamente y con algunos otros excipientes como el sorbitol solo es

excipientes es compatible pues no se observa cambio alguno durante su evaluación.

6. Para la formulación de las tabletas masticables se eligieron los componentes de acuerdo a los resultados obtenidos en las pruebas anteriores. Las proporciones de los diluentes se determinaron con base en una matriz fig. 1 con la finalidad de mejorar las características reológicas del polvo granulado para su compresión y la sensación de "caking" que se forma al masticar la tableta. Se obtuvo con la formulación B los resultados más óptimos pues se mejoran las propiedades reológicas del granulado y la tableta queda pegada menos en los dientes al masticarla. Como se trata de una forma farmacéutica destinada a depositarse en la boca es necesario que sus propiedades organolépticas estén favorecidas por ello se estableció una matriz fig. 2 para determinar las concentraciones de edulcorante y saborizante que mejoraran estas propiedades, obteniendo que la formulación C es la que presenta los mejores resultados con una cantidad de edulcorante al 1% y una cantidad de saborizante al 5% basándose en la fórmula total, y teniendo que la formulación C es dulce y muy agradable al gusto.

En la prueba de ciclado térmico las tabletas no presentan cambios físicos ni químicos, es decir que la formulación es estable, sin embargo no es una prueba definitiva y debe recurrirse a las pruebas de estabilidad acelerada para confirmar.

Se fabricaron los lotes utilizando la formulación y procedimiento antes descritos y se evaluaron las tabletas, obteniendo todos los resultados dentro de los límites establecidos para su aceptación

7. La metodología analítica utilizada se fundamenta en la capacidad que tiene la molécula de Bismuto de unirse a la molécula de EDTA para formar un complejo y proporcionar una respuesta colorimétrica en presencia del indicador Naranja de xilenol. Se requiere comprobar la validez de esta respuesta la cual se espera que sea lineal, exacta, específica y precisa para el fin para que fue propuesta y/o diseñada.

- **Linealidad del sistema.** Analizando los resultados obtenidos, se puede decir que el Sistema de medición es lineal ya que los coeficientes de variación, de correlación y de determinación cumplen con los criterios de aceptación.
- **Precisión del sistema.** Como es posible observar en la tabla de resultados la precisión cumple con los criterios de aceptación para el coeficiente de variación (1.10%), menor al establecido, por tanto el sistema es preciso en los niveles de concentración trabajado (100%).

- **Linealidad del Método.** Al analizar los resultados se deduce que el Método de medición es lineal puesto que existe una relación altamente significativa entre los mg adicionados y los mg recuperados, derivados de los niveles de concentración evaluados, para los parámetros establecidos para pendiente $m= 1$, ordenada al origen $b= 0$ y coeficiente de correlación $r < 1$, por lo que se concluye que el método es lineal.
 - **Repetibilidad del método.** Analizando los datos podemos decir que el método es repetible al 100% ya que el coeficiente de variación obtenido (1.5 %) es menor a 3.0% que es el establecido.
 - **Exactitud del método.** De igual manera se deduce que el método es exacto al 100% para subsalicilato de bismuto ya que el promedio del porcentaje de recobro se encuentra en un 97.22%
 - **Especificidad del método.** Se observa que para la especificidad del método los resultados para el nivel 0% son de 0 ml gastados de EDTA lo que significa que los excipientes de la formulación no interfieren para nada en la determinación del principio activo, es decir es un método específico para subsalicilato de bismuto.
 - **Reproducibilidad del método.** El método de medición es reproducible ya que de acuerdo a los datos obtenidos se puede observar que $F_{exp} \text{ analista} < F_{tab} \text{ analista}$, el analista no presenta efecto sobre la valoración y $F_{exp} \text{ día/analista} < F_{tab} \text{ día/analista}$ no existe efecto de los días para un analista en la valoración.
8. Los resultados obtenidos de las muestras sometidas a un estudio de estabilidad acelerada muestran que las tabletas masticables de subsalicilato de bismuto son estables tanto física como químicamente a las condiciones establecidas para su evaluación, encontrando que los parámetros de descripción, valoración y hermeticidad cumplen con los límites especificados. De igual manera se indica que el material de envase no interfiere con la estabilidad del producto.

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

IV CONCLUSIONES

1. Se realizaron los estudios de preformulación determinando que la mejor vía de fabricación para las tabletas después de haber caracterizado el polvo fue por vía húmeda, se determinó la compatibilidad del subsalicilato de bismuto con los excipientes propuestos y se seleccionaron los más adecuados así como su concentración.
2. Se obtuvo una formulación de calidad para las tabletas masticables de subsalicilato de bismuto con base en los resultados de la etapa anterior y que cumple con las especificaciones establecidas de descripción, valoración y hermeticidad.
3. Además se logró establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas a través del estudio de estabilidad acelerada al que fue sometido el producto concluyendo que es estable y permanece dentro de especificaciones de calidad.
4. Se implementó un método analítico por titulación complejométrica para la determinación de Bismuto en las tabletas masticables que se utilizará como método rutinario de control de calidad en la valoración. El método fue validado concluyendo que es lineal, exacto, preciso, específico y reproducible para el fin deseado. Por lo tanto el estudio de validación realizado certifica que el método cumple con los requisitos mínimos establecidos por lo que se considera aceptado para el análisis del producto siempre y cuando no se modifique alguno de los parámetros considerados en el mismo.
5. Los estudios realizados para el Desarrollo de formulaciones son de gran importancia, realizarlos lo mejor posible para la elaboración de un producto, nos da como resultado el cumplimiento del requisito más indispensable, la calidad. Y puesto que estamos tratando con medicamentos, productos destinados a preservar la salud, la verificación de todos y cada uno de los procedimientos, determinaciones analíticas y resultados debe realizarse con constancia y precisión de manera que se asegure la calidad del mismo, para que en un futuro se pueda adquirir un producto estable, eficaz y seguro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Physicians' Desk Reference, 53 edition, Medical Economics company, 1999, pp 2529- 2531, 2544-2547
2. Lachman L, Lieberman H, Kanig J. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" 2ª edición, pp 1-5, 339,340
3. Remington. "Farmacia". 17ª edición, Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina (1987)
4. Martindale. "The Extra Pharmacopoeia". 30 edición. Editorial .the Pharmaceutical Press., Londres 1993 pp 871,872
5. Reglamento de Insumos para la salud, DIARIO OFICIAL, Secretaría de Salud, Febrero, 1998.
6. Aspectos Regulatorios para estudios de estabilidad, Noviembre 2000
7. Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles, DIARIO OFICIAL, Secretaría de Salud, Marzo 1998.
8. NOM- 073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos
9. NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.
10. Rodríguez J. M. Medicamentos Genéricos, Enero 2000
11. Villafuerte R.L. Productos Farmacéuticos Sólidos COSNET-ENCB-IPN. 1984 Vol.

FACULTAD DE QUIMICA UNAM.

12. Goodman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica, 9ª Edición Vol I
Mc Graw-Hill 1996, pp 973-978, 992
13. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 1999 Ediciones PLM S.A. de C.V.
México, D.F. pp 1750,1751
14. Helman José. Farmacotécnica Teoría y Práctica, editorial CECSA, CIA Editorial
Continental S.A. de C.V. México, 1982 Capítulo 47
15. Handbook of Pharmaceutical Excipients 3ª edition, American Pharmaceutical
Associations, NW Washington DC. USA 2000
16. Dale A.V Caracterización Física de los excipientes en la práctica. Pharmaceutical
Technology Abril -Junio 1997 pp 22-25
17. Litter M. compendio de Farmacología 4ª edición, "El ateneo", Buenos Aires,
argentina, 1992 pp 392-397
18. Pharma News. Actualización en Tecnología Farmacéutica. "Procedimiento de
validación, parámetros y criterios de aceptación" Vol. 1 No. 6 México 1990
19. The Merck Index and encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals 12 edition,
Whitehouse Station. N.J. USA 1996 pp 213, 214
20. USP 24 Pharmacopeial Forum, vol 26 No. 3 pp 670,671
21. European Pharmacopoeia 3ª edition, Supplement, pp 501, 502
22. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición, Secretaría de Salud,
México 2000