



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DESARROLLO DE UNA FORMULACION EN TABLETAS CON
CAPA ENTERICA DE UN FARMACO CON ACCION
ANTIEPILEPTICA

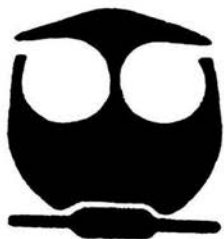
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

VERONICA MORENO LOPEZ



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

JURADO ASIGNADO:

Presidente	MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS
Vocal	FRANCISCO GARCÍA OLIVARES
Secretario	MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
1er. Suplente	LILIANA AGUILAR CONTRERAS
2do. Suplente	ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

Sitio donde se desarrolló el tema:

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

Osa Menor No. 197. Col. Prado Churubusco. C.P. 04230

Asesor del tema:

Ma. Esther Hernández Jiménez

Supervisor técnico:

Rosalba Méndez Rangel

Sustentante:

Verónica Moreno López

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Verónica Moreno

López

FECHA: 23-Febrero-2004

FIRMA: Verónica Moreno López

A G R A D E C I M I E N T O S

Gracias Dios

Por darme regalos tan maravillosos como, la Vida, mis Padres y Hermanos. Por permitirme llegar hasta uno de los momentos más importantes de mi vida, la culminación de mi carrera profesional. Por ser mi Fortaleza, pero sobre todo por ser mi Amigo.

Gracias a mis padres Javier y Jere

Quienes me han heredado el tesoro más valioso que pueda dársele a un hijo, Amor.

Quienes sin escatimar esfuerzo alguno sacrificaron gran parte de su vida en mi formación y educación y a quienes nunca podré pagar todos sus desvelos ni con las riquezas más grandes del mundo.

Gracias a mis hermanos Javier, Jere, Lucy y Cecy

Como un testimonio de infinito amor y eterno agradecimiento por el apoyo que junto con mis padres siempre me han brindado aún en mis momentos más difíciles. A todos ustedes deseo de todo corazón que este triunfo lo sientan como el suyo propio.

Gracias a mi hermana Mary

Por el apoyo que junto con mis abuelitos yo sé que me dan desde el cielo.

Gracias a mis sobrinas Jere y Lupita y a mis cuñados Edith, Rodrigo y Sergio

Por su cariño, alegría y todos los detalles que me han brindado y por compartir conmigo estos momentos.

Gracias a mis tías Angelita y Gloria

Por su cariño, apoyo, oraciones y por estar siempre pendientes de cada paso de mi vida.

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México y de manera muy especial a mi Facultad de Química

Porque es para mi un orgullo muy grande pertenecer a Ti, y donde viví alegrías, tristezas, éxitos y fracasos; y donde conocí uno de los tesoros más importantes de la vida, la Amistad.

Gracias a todos mis Maestros

Por su paciencia y por sus enseñanzas.

Gracias a mis amigos Ivette, Miriam, Diana, Jorge, Héctor y Miguel Ángel

Por su cariño, apoyo y ayuda para seguir adelante y seguir cultivando esta amistad.

Gracias a Esther

Por la confianza depositada en mí para llevar a cabo este proyecto, mi tesis.

Gracias a mis compañeros y amigos de tesis Gaby, Jere, Miriam, Mayerlin, Ricardo, Nancy, Carlos, Sandra, Jorge, Ana, Aida, Cecy, Mirna, Alma, Loana, Mario y Vero

Por su cariño, amistad, atención y ayuda incondicional que me brindaron durante el tiempo en el que llevé cabo este proyecto.

Gracias a aquella personita...

Que a pesar de tener diez años de no verte, la vida me dio la oportunidad de encontrarte de nuevo. Gracias por compartir conmigo estos momentos.

CARTA A UN AMIGO

Querido amigo:

¿Cómo estás? He tenido un deseo muy grande, de escribirte una nota para decirte cuánto te quiero y cuánto me preocupa por ti. Te vi ayer cuando estabas platicando con tus amigos. Aguardé todo el día, con la esperanza de que quisieras platicar conmigo... también.

Al caer la tarde te mandé un crepúsculo para terminar tu día y una brisa fresca para que descansaras y... esperé, esperé... más nunca viniste. Sí, eso me dolió mucho, pero te sigo amando porque soy tu amigo... Sí, tu amigo siempre fiel.

Te vi quedarte dormido anoche y tenía deseos de acariciarte tu frente, así que derramé rayos de luna sobre tu almohada y sobre tu rostro. De nuevo esperé deseando bajar de prisa para que pudiéramos platicar, si supieras cuantos regalos tengo para ti. Despertaste tarde y te fuiste rápidamente, sin acordarte, nuevamente de mí, Tu amigo, y sabes, lloré, sí lloré mucho.

Hoy te vi muy triste, muy solo. Mi corazón me duele porque te comprendo. Mis amigos me desprecian, me lastiman muchas veces, pero yo te amo. Oh!, si pudieras nada más escucharme, yo te amo. Yo trato de decírtelo en el azul del cielo, con la luz del Sol, perfumo el aire con esencias de la naturaleza, en la quietud del pasto verde, yo susurro en las hojas de los árboles y soplo en el color de las flores, yo lo grito en la caída de las aguas de las montañas y les doy canciones de amor a los pájaros para que canten, yo te cobijo en el azul del cielo, con la luz del Sol. Mi amor para ti es grande más que la necesidad que tengas en el corazón; más honda que el océano, Oh!, si tu supieras cuánto quiero ayudarte, yo quiero que tu conozcas a mi Padre. El es así, quiere ayudarte, sabes! Nada más pídemme, llámame, háblame Oh! Por favor no me olvidas, tengo tanto que compartir contigo. Bueno, no quiero insistir más. Eres libre para preferirme o rechazarme. La decisión es tuya, yo te quiero y te he escogido y por esta razón... esperaré, porque te quiero...

TU AMIGO JESUCRISTO

ÍNDICE

☉	Introducción	3
☉	Planteamiento del problema	5
☉	Objetivos	6
☉	Hipótesis	7
☉	Diagrama general de trabajo	8

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES

1.1	Epilepsia	10
1.2	Etapas del Desarrollo Farmacéutico	13
1.3	Forma farmacéutica	20
	1.3.1 Tabletas	20
	1.3.2 Grageas (Tabletas recubiertas)	35
1.4	Principio Activo	48

CAPÍTULO 2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1	Material, Equipos e Instrumentos	51
2.2	Métodos	54
	2.2.1 Preformulación	54
	2.2.2 Formulación	68

CAPÍTULO 3.	RESULTADOS	
3.1	Preformulación	76
3.2	Formulación	81
CAPÍTULO 4.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	
4.1	Preformulación	90
4.2	Formulación	92
CAPÍTULO 5.	CONCLUSIONES	97
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	98

INTRODUCCIÓN

Las convulsiones epilépticas suelen producir alteración transitoria del conocimiento, dejando al individuo en riesgo de lesión corporal y a menudo obstaculizando sus actividades. El diagnóstico y el tratamiento oportunos de los trastornos convulsivos con un solo medicamento apropiado ofrecen las mayores probabilidades de lograr periodos prolongados libres de convulsiones con el menor número de efectos adversos, y con la mayor efectividad terapéutica debida a la liberación apropiada del fármaco.

El recubrimiento de tabletas es un proceso mediante el cual una capa de grosor determinado de una composición apropiada, se coloca sobre la superficie de una tableta o núcleo. Los fármacos que producen efectos adversos en el estómago, en general por irritación de la mucosa gástrica, que inducen náuseas y/o vómito o bien, que necesitan la protección del medio ácido del jugo gástrico, pueden ser recubiertos empleando recubrimientos entéricos para que puedan pasar por la región gástrica sin sufrir cambio alguno. De esta forma, el ingrediente activo es liberado mediante la erosión o ruptura de la cubierta, hasta que llega al intestino delgado, dando como resultado que éste no tenga contacto con la mucosa gástrica y que por consiguiente pueda ser rápidamente absorbido por la mucosa intestinal. (17)

El presente trabajo da a conocer el desarrollo de una formulación de tabletas recubiertas con capa entérica para regular la liberación del principio activo, protegiendo a éste de las condiciones ácidas del tracto gastrointestinal. Para ello es indispensable llevar a cabo la investigación bibliográfica, así como las etapas de preformulación y formulación correspondientes, por medio de las cuales se propone la formulación para evaluarse en estudios de estabilidad acelerada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy en día existen muchas maneras en las que un medicamento puede ser incorporado para conseguir un tratamiento eficaz y conveniente de un padecimiento.

La epilepsia es una enfermedad crónica frecuente que afecta entre el 0.5 y 1% de la población mundial y su manifestación más llamativa es la presencia de crisis convulsivas. En la mayoría de las epilepsias no existe una causa clara y la terapia antiepiléptica está dirigida a controlar los síntomas de dichas crisis, sin embargo, en la actualidad existen diversos medicamentos antiepilépticos que provocan efectos adversos como irritación de la mucosa gástrica y para evitar dichos efectos, es importante regular la liberación del principio activo mediante el desarrollo de la formulación de tabletas con capa entérica para lograr que ésta pase inalterada a través de la región gástrica y posteriormente se libere el principio activo en el intestino delgado.

Por lo anterior, Grupo Industrial Farmex tiene como propósito desarrollar, producir y comercializar medicamentos para atender la salud humana, de calidad reconocida y a precio accesible, lo cual responde a los problemas de salud pública actuales, obteniéndose así los mejores beneficios para el paciente debido a la efectividad terapéutica de los medicamentos y sus bajos costos.

OBJETIVOS

Objetivo General

- ☉ Desarrollar una formulación en tabletas con capa entérica de un fármaco con acción antiepiléptica que sea estable para proponerla como una formulación para evaluarse en estudios de estabilidad acelerada.

Objetivos Específicos

- ☉ Realizar estudios de caracterización del principio activo, así como su reología para elegir el método de fabricación más apropiado para obtener los núcleos que posteriormente serán recubiertos.
- ☉ Realizar estudios de compatibilidad del principio activo con diferentes excipientes.
- ☉ Seleccionar los excipientes adecuados basado en los estudios de compatibilidad con excipientes para llevar a cabo el desarrollo de la formulación.
- ☉ Elaborar el recubrimiento entérico de las tabletas seleccionando la mejor formulación.

HIPÓTESIS

Si se desarrollan apropiadamente estudios de preformulación y formulación para la elaboración de tabletas con capa entérica de un antiepiléptico, entonces se obtendrá una formulación propuesta a evaluarse en estudios de estabilidad acelerada que cumpla con las características requeridas para este producto de liberación modificada.

DIAGRAMA GENERAL DE TRABAJO

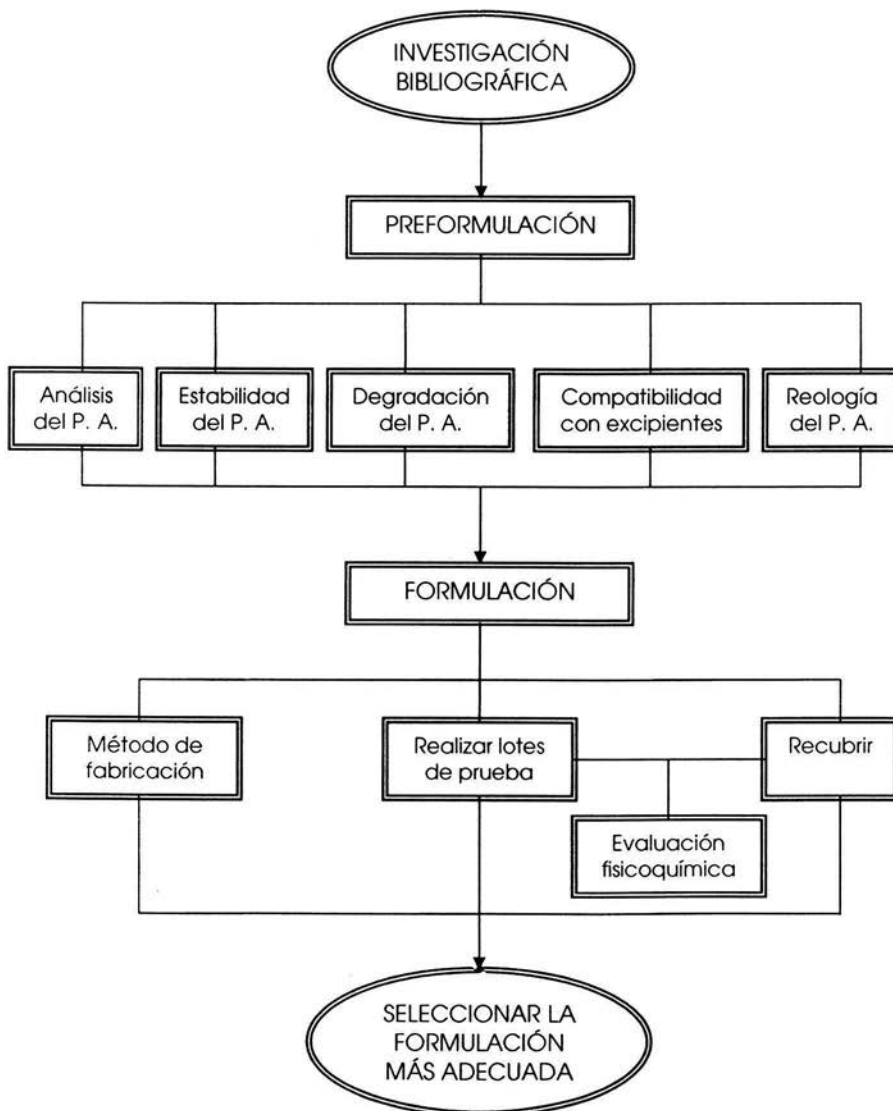


Figura 1. Diagrama general para el desarrollo de una formulación en tabletas con capa entérica de un fármaco con acción antiepiléptica.

CAPÍTULO 1

1. ANTECEDENTES

1.1 Epilepsia

Se denomina epilepsia a un trastorno de la función cerebral que se caracteriza por el surgimiento periódico e impredecible de convulsiones. Se consideran un síndrome en el que se incluyen, además del tipo de crisis convulsiva, un determinado patrón electroencefalográfico y datos pronósticos, fisiopatológicos y etiológicos.

Se considera que las convulsiones se originan en la corteza cerebral, y no en otras estructuras del sistema nervioso central (SNC).

Existen dos tipos de epilepsia:

a) *Epilepsia sintomática, secundaria u orgánica*, que se debe a lesiones cerebrales evidentes, como tumores, compresión por fractura craneana, traumatismo en el parto, meningoencefalitis, y que requiere muchas veces tratamiento quirúrgico.

b) *Epilepsia esencial, primaria o idiopática*, de causa desconocida, que es la más importante y se observa con más frecuencia, y es en la que pueden existir factores genéticos de predisposición. (7, 8)

Formas de la Epilepsia

A) *Convulsiones generalizadas*, en las cuales no existen datos de un inicio localizado y comprenden dos formas:

1. El *gran mal*, *epilepsia mayor* o *convulsiones tónico-clónicas generalizadas*. Constituye la forma más común; el ataque convulsivo es precedido por una *aura* o aviso (sonidos, olores, luces) y consiste en pérdida de conocimiento (caída), seguida de *convulsiones*, primero *tónicas* (rigidez, con contracción de los músculos flexores y extensores a la vez), luego *clónicas* (movimientos sincrónicos con alternancia de la contracción de los músculos flexores y extensores), para terminar en un estado de agotamiento y sueño; terminando el ataque existe siempre *amnesia* con respecto al mismo.

2. El *pequeño mal (petit mal)*, *epilepsia menor* o *convulsiones de ausencia*. Constituye una forma observada especialmente en niños y adolescentes y que consiste en pérdidas momentáneas de la conciencia. Existen dos tipos de crisis que son afines al pequeño mal:

a) *mioclonias*: sacudidas musculares distribuidas irregularmente.

b) *crisis acinéticas*: pérdida brusca del estado normal de tensión del cuerpo hasta caer súbitamente al suelo. Una forma especial lo constituyen los *espasmos infantiles (Síndrome de West)*, que comienzan en los primeros meses de la vida y se caracterizan por ataques de flexión brusca de todo el cuerpo y a veces con movimientos en los brazos hacia delante y flexión del tronco (epilepsia mioclónica generalizada).

B) *Convulsiones parciales o focales*, en las cuales puede detectarse el inicio localizado del ataque, ya sea mediante observación clínica o por registro electroencefalográfico; los ataques comienzan en un lugar específico del encéfalo, y comprenden dos formas.

1. La *convulsión parcial simple*, que se caracteriza por una diseminación mínima de la descarga anormal localizada en una parte del cuerpo, un miembro o un dedo, generalmente sin pérdida de la conciencia.

2. La *convulsión parcial compleja*, la cual es una forma común y consiste en crisis caracterizadas por trastornos de la conciencia, durante los cuales existe un comportamiento automático, fuga, salto, alucinaciones, realización de actos irracionales, a veces con violencia, hasta delitos, quedando siempre amnesia consecutiva. (8, 9, 12)

Naturaleza de los ataques epilépticos

Todo acceso epiléptico depende de la existencia de una zona o foco patológico que produce descargas anormales. Es posible que en esa zona una lesión previa haya destruido un pequeño número de neuronas, en forma tal que se produzca una región hiperactiva desprovista de su mecanismo interno de inhibición. Cuando dicho foco epileptógeno descarga, la actividad se disemina a regiones cerebrales sanas, y si se extiende a todo el cerebro, se produce la crisis epiléptica, con pérdida del conocimiento. (9)

1.2 Etapas del Desarrollo Farmacéutico

La investigación y el desarrollo de medicamentos se refiere a hacer todo lo necesario para descubrir y perfeccionar un producto farmacéutico que brinde una novedad terapéutica. El desarrollo farmacéutico es un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento.

Un grupo de investigación y desarrollo pretende, por lo general, efectuar descubrimientos en fármacos y desarrollarlos hasta su comercialización; sin embargo, también puede realizar investigación farmacéutica en áreas que así lo ameriten, tales como excipientes, tecnología o sistemas terapéuticos novedosos, con frecuencia específicos para el nuevo fármaco descubierto, pero también para fármacos conocidos o existentes. Dentro de este grupo se realizará la importante función de desarrollo farmacéutico, que se encargará de obtener el medicamento más adecuado, para darle la mejor y más amplia utilización. Desarrollo farmacéutico manejará fármacos, excipientes, tecnología y formas farmacéuticas o sistemas terapéuticos conocidos, aceptados y, si es posible, disponibles en la compañía, de tal manera que alcanzará la innovación mediante la selección, modificación, combinación o yuxtaposición de lo ya conocido, con el objetivo de mejorarlo en términos de calidad, disponibilidad, costo, aceptación, eficacia, seguridad o estabilidad; o para diferenciarlo de los productos similares de la competencia, o bien de colaborar para ampliar su uso y modo de empleo. En cualquier caso, desarrollo

farmacéutico aparece siempre como el punto de convergencia entre la investigación realizada (química, biológica, clínica, farmacéutica y/o de mercadotecnia) y los servicios relacionados con la fabricación del producto y, por consiguiente, debe ser la piedra angular que los sostiene.

En las actividades del desarrollo farmacéutico se parte de fármacos conocidos en mayor o menor grado, sobre los cuales habrá necesidad de obtener la mayor cantidad de información posible, a través de buscar en la bibliografía especializada, caracterizar y evaluar, en lo que se conoce como estudios de preformulación, cuyo informe de resultados permitirá encontrar las técnicas analíticas apropiadas para el control del compuesto y del producto, formular con los adyuvantes y materiales de empaque más apropiados, seleccionar la tecnología idónea y desarrollar los procesos correspondientes, con vistas primero a realizar los estudios clínicos necesarios y después a fabricar el producto en la escala que así se haya determinado.

Una metodología práctica y eficiente para la formulación de cualquier medicamento debe integrar el conocimiento técnico y la insustituible experiencia acumulada, pero también requerirá de la colaboración organizada constante entre profesionales y de una secuencia lógica de trabajo. Todo ello ayudará a lograr acciones no sólo esporádicas y de remedio (típicas del empleo exclusivo de la experiencia y el conocimiento técnico), sino continuas y de prevención, que permitan tener un control eficiente de cada proyecto. (1. 2. 3)

La metodología sistematizada propuesta a seguir para cada medicamento a desarrollar, consiste de los siguientes pasos:

1. Revisión Bibliográfica

Antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al ingrediente activo, al posible producto o proceso, a los métodos de evaluación y al objetivo terapéutico y de mercado a conseguir. El hecho de analizar lo que otros han realizado antes y de ahondar más en el tema a abordar puede ahorrar un buen número de trastornos y evitar pérdidas de tiempo y recursos valiosos.

2. Preformulación

La preformulación puede definirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la que se caracterizan las propiedades físicas y químicas de un fármaco solo o combinado con excipientes, con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces.

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importantes para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento pues, cuando se realizan de forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada.

El objetivo principal de los estudios de preformulación es generar información útil para el formulador en el desarrollo de formas estables. El tipo de información requerida, dependerá de la forma farmacéutica a ser desarrollada.

La tabla 1 muestra las pruebas con sus objetivos de la información fisicoquímica que debe ser generada en un programa de preformulación para la caracterización del principio activo.

3. Selección de la tecnología

La selección de la tecnología a emplear en la fabricación futura del producto está íntimamente relacionada con la forma farmacéutica y por tanto no debe basarse sólo en las necesidades de mercadeo, sino además en la identificación de los recursos operativos disponibles.

Es un hecho aceptable que si se logra dar continuidad a la aplicación de una tecnología, el aprendizaje en la operación misma redundará en beneficios cuantificables, por tanto, ya que se ha elegido el producto básico que se desea obtener y su tecnología, se entra al detalle del proceso general de desarrollar.

PRUEBAS	OBJETIVO
<i>I. Fundamentales</i>	
1. Análisis	Identidad / Pureza / Potencia / Calidad
2. Solubilidad	Pureza / Métodos / Formulación
3. Punto de fusión	Polimorfismo / Hidratos / Solvatos
4. Estabilidad en estado sólido y en solución	Pirrólisis / Hidrólisis / pH / Oxidación / Iones metálicos. Identificación y aislamiento de degradantes. Formulación.
<i>II. Funcionales</i>	
1. Propiedades organolépticas	Formulación
2. Microscopia	Tamaño de partícula / Morfología
3. Densidad real, aparente y compactación	Formulación de productos sólidos
4. Flujo y ángulo de reposo	Formulación de productos sólidos
5. Compresibilidad	Selección de proceso y excipientes
6. Distribución del tamaño de partícula o área superficial	Homogeneidad / Selección de proceso. Liberación controlada de fármacos insolubles
7. Grado de humectación	Selección de excipientes en granulación
8. Compatibilidad con excipientes	Selección de excipientes

Tabla 1. Determinaciones generadas en un programa de preformulación para la caracterización del principio activo. (3)

4. Formulación

Los estudios de formulación son las pruebas que se realizan variando los porcentajes de las concentraciones de excipientes para ver el efecto que tienen en la formulación hasta llegar a las concentraciones apropiadas para que la forma farmacéutica cumpla con todos los requerimientos necesarios, y así mismo poder establecer las cantidades de excipientes usados en la formulación.

En el desarrollo de la formulación se debe poner atención en aspectos críticos de la fórmula y el proceso tales como la concentración de excipientes, método de adición, temperatura, tiempo de mezclado y secado, detectando todos los parámetros que puedan ser críticos. En esta etapa las evaluaciones físicas a determinar son de gran importancia ya que con esto se logrará obtener un producto con la calidad deseada.

Los datos a obtener en esta etapa se integran con los que resultan de la caracterización y la investigación bibliográfica del principio activo, obteniéndose así la información que permita elegir la formulación más óptima.

5. Optimización

Al seleccionar los distintos excipientes, sus niveles y las etapas del proceso, es necesario saber qué tan cerca se encuentra dicho sistema de lo óptimo. Por tanto, es durante esta etapa cuando se fabrican lotes a nivel piloto y así la utilización apropiada de técnicas de diseño

experimental y optimización permitirá obtener medicamentos que tendrán características satisfactorias, y para asegurarse de esto es necesario realizar los estudios de estabilidad.

6. Escalamiento

Una vez optimizadas las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar el escalamiento que es el incremento del tamaño de lote, donde el producto debe ser capaz de ser procesado en gran escala y de igual forma al que se desarrolló a nivel piloto, sin modificar aquellos aspectos que puedan alterar las características del producto, todo esto con el fin de comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño, descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación, simular y neutralizar posibles fallas y/o dificultades del proceso o la fórmula y con ello adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.

El hecho de no evaluar cada una de las etapas del método de manufactura será difícil establecer las condiciones óptimas de operación y las especificaciones en proceso más adecuadas para controlar y asegurar la calidad del producto, durante su manufactura a gran escala.

Al concluir esta etapa, se deberán elaborar los límites de tolerancia para cada una de las etapas esenciales del proceso, fuera de las cuales la calidad del producto puede ser afectada.

7. Transferencia de la tecnología y caracterización del proceso

La transferencia de tecnología es un proceso de comunicación en donde el departamento de desarrollo transfiere la tecnología si el producto obtenido ha mostrado cumplir con los requisitos de calidad predeterminados a las áreas de producción y control de calidad. Esta información deber ser transmitida en forma clara, concisa y suficiente para permitir el objetivo establecido, es decir no poner en riesgo la calidad y reproducibilidad del producto desarrollado.

La última etapa del desarrollo de un producto es la validación del proceso, es decir, la caracterización del proceso en el equipo y condiciones reales de fabricación. (3, 11)

1.3 Forma Farmacéutica

1.3.1 TABLETAS

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria que contienen él o los principios activos y aditivos, y que se obtienen por compresión o moldeado.

Las tabletas representan la forma farmacéutica de preferencia debido a la exactitud de dosis, facilidad en el transporte y manejo, en su identificación y en su administración; presentan mayor estabilidad,

sencillez en su manufactura, son adaptables para producirse en gran escala, el costo de fabricación es relativamente bajo.

Por el contrario presentan algunos inconvenientes debido a que no pueden administrarse a bebés, ancianos, pacientes en estado de coma y aquellos que tienen dificultad para deglutir. Algunos fármacos presentan resistencia a ser comprimidos debido a su naturaleza amorfa o floculenta; fármacos que son higroscópicos son difíciles de fabricarse en forma de tabletas, y fármacos cuya dosis es alta o muy pequeña, se dificulta la uniformidad o compresión. (1, 2, 5, 11)

Características de las tabletas

El objetivo del diseño y fabricación de las tabletas comprimidas es administrar la cantidad correcta del fármaco con los excipientes para proteger y/o mantener la salud del paciente, por ello es importante tomar en cuenta las siguientes características:

Apariencia General

La apariencia general de una tableta, su aspecto visual y su elegancia, son esenciales ya que para el paciente representa una referencia de confianza, por lo tanto, deben cumplir con características tales como tamaño, forma, color, olor, sabor, dimensiones y presencia de logos.

Dureza y Friabilidad

Las tabletas requieren cierta fuerza y resistencia al desgaste por rozamiento que sufrirán durante los procesos de manufactura, empaque, envío y uso.

Variación de peso

Cuando las tabletas son diseñadas, es importante que el llenado de la cavidad de la matriz que determina el peso de la tableta comprimida sea homogéneo.

Uniformidad de contenido

La uniformidad de contenido es importante ya que asegura que cada unidad posee la cantidad de fármaco determinada.

Desintegración

Para que un fármaco se encuentre disponible en el sitio de acción, debe estar en solución, por tanto, la prueba de desintegración mide el tiempo para que una tableta comprimida se desintegre en partículas pequeñas o gránulos.

Disolución

Dado que la absorción del fármaco y su disponibilidad dependen del fármaco en estado disuelto, las características adecuadas de disolución son una propiedad importante, ya que indican la cantidad de fármaco que se encuentra en solución después de mantener en condiciones específicas a la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.

Estabilidad

Las tabletas deben mantenerse estables. La 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, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados. (1, 2, 11, 13)

Excipientes

Además del principio activo, los comprimidos contienen una cantidad de materiales conocidos como excipientes, los cuales deben ser inertes, no tener ningún efecto farmacológico, no tóxicos, ser estables física y químicamente, no influir en la biodisponibilidad del fármaco, deben ser comercialmente disponibles y de bajo costo.

Los excipientes pueden clasificarse en dos grupos de acuerdo con su función en el comprimido. El primero contiene aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación como, diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes. El segundo grupo ayuda a brindar las características físicas deseadas a los comprimidos como, desintegrantes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Diluyentes

Se utilizan para aumentar el volumen del comprimido cuando la cantidad de fármaco es pequeña, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño práctico para la compresión. Los más comúnmente empleados son: Lactosa, Celulosa Microcristalina, Almidón, Almidón pregelatinizado, Fosfato de calcio dibásico, Sulfato de calcio dihidratado, Dextrosa, Manitol, Sorbitol.

Aglutinantes

Se utilizan para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo o para formar gránulos, permitiendo que los comprimidos permanezcan intactos después de la compresión, y mejorando las propiedades de flujo para las formulaciones de gránulos de la dureza y el tamaño deseados. Estos materiales son empleados tanto en solución como en forma seca, lo cual depende de los otros componentes de la formulación y del método de preparación. Los más comúnmente empleados son: Almidón de papa o maíz, Almidón pregelatinizado

Glucosa, Gelatina, Acacia, Tragacanto, Polivinilpirrolidona, Metilcelulosa, Etilcelulosa, Hidroxipropilmetilcelulosa y Carboximetilcelulosa de sodio.

Lubricantes

Se utilizan para reducir la fricción entre las partículas durante el proceso de compresión y facilitar la expulsión de los comprimidos de la cavidad matriz. Los más empleados son: Estearato de magnesio, Estearato de calcio, Ácido esteárico, Silicato de magnesio, Polietilenglicoles, Acetato de sodio y Benzoato de sodio. Los lubricantes poseen también propiedades antiadherentes o deslizantes.

Antiadherentes. Evitan la adhesión o pegado del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones. Los más empleados son: Silicato de magnesio, Almidón de maíz, Estearato de magnesio y Celulosa Microcristalina.

Deslizantes. Mejoran las características del flujo de la granulación. Los más empleados son: Silicato de magnesio, Almidón de maíz, Dióxido de silicio y Celulosa Microcristalina.

Desintegrantes

Se utilizan para facilitar la ruptura o desintegración de un comprimido en el tracto gastrointestinal después de su administración, con el fin de acelerar la liberación del fármaco del comprimido. Los agentes desintegrantes pueden ser adicionados previamente al proceso de granulación lo que se conoce como adición interna; durante el

proceso de lubricación justo antes de la compresión lo que se conoce como adición externa; o pueden ser adicionados en ambos procesos. La adición externa desintegra rápidamente el comprimido a gránulos y la adición interna desintegra al fármaco y a los demás polvos en partículas más pequeñas. Los más comúnmente empleados son: Almidón de maíz o de papa, Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Alginatos y Metilcelulosa.

Existen otros materiales conocidos como *Superdesintegrantes*, denominados así por los bajos porcentajes a los que son completamente efectivos (2-5%). Los más empleados son: Croscarmelosa, Crospovidona y Almidón glicolato de sodio.

Colorantes

Se emplean para identificar o evitar confusiones de productos con apariencia similar en una línea de producción, evitando así, ya en su uso, una sobredosis del paciente; y para mejorar la apariencia estética del producto. Los colorantes utilizados deben ser aprobados y certificados por la FDA (Food and Drug Administration), y entre ellos se encuentran los colorantes FD&C (Food, Drug and Cosmetic), las mezclas de ellos o sus lacas correspondientes y los D&C (Drug and Cosmetic). El método más común para agregar un colorante a la formulación de un comprimido es disolverlo en la solución aglutinante antes del proceso de granulación.

Saborizantes y Edulcorantes

Son comúnmente empleados para mejorar el sabor de las tabletas masticables o aún las no masticables. Los saborizantes son incorporados como aceites durante el proceso de granulación o lubricación, y los edulcorantes que más se emplean son la sacarina y el aspartame. (2, 10, 11, 14)

Métodos de Fabricación

Existen tres métodos para la fabricación de tabletas, los cuales son: Granulación Húmeda, Granulación Seca y Compresión Directa.

La *Granulación* puede ser definida como la unión de partículas de polvo para construir aglomerados de mayor tamaño y con ciertas propiedades mecánicas para mantener su forma.

Razones para llevar a cabo la granulación

➤ La producción y fijación de mezclas no segregables es importante para productos que contienen varios componentes, particularmente cuando alguno de ellos se incluye en una proporción muy baja, por tanto, características como el tamaño de las partículas, su forma y peso específico facilitarían la segregación si difieren de manera importante entre un componente y otro.

➤ Un flujo suficiente de los polvos o gránulos es importante para el procesamiento posterior de los materiales, por ejemplo para comprimir. Si el flujo es suficiente el material será fabricable, y si no es suficiente, causará problemas en la uniformidad de las características de las tabletas, principalmente falta de uniformidad de peso y por lo tanto del contenido del principio activo.

➤ El control apropiado de las velocidades de disolución, debido a que pueden alterarse.

Granulación Húmeda

Es el método más general y más ampliamente utilizado, que consiste en obtener gránulos a partir de partículas primarias o de polvos, con la ayuda de un disolvente o de un disolvente junto con un aglutinante. Las soluciones del agente aglutinante se agregan a los polvos mezclados con agitación. La masa del polvo se humedece con la solución aglutinante, el disolvente ocupa los espacios vacíos del conjunto de partículas y las mantiene unidas. Si la granulación se humedece demasiado, los gránulos pueden quedar duros, lo cual implicaría una presión considerable para formar los comprimidos, que resultarían con una apariencia moteada. Si la mezcla del polvo no se humedece de manera suficiente, los gránulos serán demasiado blandos, los cuales pueden disgregarse durante la lubricación y ocasionar dificultades en la compresión.

La razón más común para emplear la granulación húmeda es la obtención de polvos que compriman bien. El humedecimiento de los polvos con un líquido en el cual se encuentra disuelto un aglutinante, produce gránulos con mejores propiedades de adhesión para la compresión.

Ventajas de la Granulación Húmeda

- Las características físicas del fármaco usualmente no son importantes.
- La coalescencia de las partículas se encierra en una mezcla uniforme.
- La cohesividad y compresibilidad de los polvos es mejorada debido a la adición de aglutinantes que cubren dichos polvos para formar gránulos.
- Obtención de gránulos de tamaño y forma homogéneos.
- Fármacos con dosis altas y flujo y compresibilidad pobre, deben ser granulados por este método para obtener un flujo conveniente y cohesión para la compresión.
- Evita la segregación de componentes de una mezcla homogénea de polvos durante su procesamiento, transferencia y manejo.

➤ La velocidad de disolución de fármacos insolubles puede ser mejorada eligiendo los solventes y aglutinantes adecuados.

Desventajas de la Granulación Húmeda

- Este método involucra una gran cantidad de pasos como son:
 1. Molienda de fármacos y excipientes.
 2. Mezclado de polvos.
 3. Preparación de la solución aglutinante.
 4. Mezclado de la solución aglutinante con los polvos para formar una masa húmeda.
 5. Tamizado de la masa húmeda empleando malla No. 6 a 12.
 6. Secado del granulado.
 7. Tamizado del granulado seco empleando malla No. 14 a 20 y del lubricante usando malla No. 30.
 8. Mezclado del granulado con el lubricante y el desintegrante.
 9. Compresión.

- El tiempo de proceso es largo, particularmente para la humectación y el secado.

- Hay gran posibilidad de pérdida de material durante el proceso debido a la transferencia de material de una operación unitaria a otra.

- Hay una gran posibilidad de que exista contaminación cruzada.

➤ Fármacos sensibles al calor y a la humedad no pueden ser procesados por esta vía.

➤ Costo elevado debido al proceso de manufactura ya que requiere más equipo y áreas más extensas con temperatura y humedad controladas.

➤ Si no se formuló ni procesó adecuadamente como en el caso de la sobrehumectación del granulado, la disolución del fármaco puede disminuir en el interior de los gránulos después de la desintegración.

En el secado de las granulaciones es conveniente mantener una cantidad de humedad residual. Esto es necesario para que los diferentes componentes de la granulación, como las gomas, permanezcan en estado hidratado. Así mismo, la humedad residual contribuye a reducir las cargas eléctricas estáticas de las partículas. En la selección de cualquier proceso de secado se intenta obtener un contenido húmedo uniforme. El contenido de humedad de la granulación es importante no sólo en la manipulación durante los pasos de elaboración, sino también para la estabilidad de los productos que tienen componentes activos sensibles a la humedad.

Granulación Seca

Es el método que se emplea cuando los componentes de los comprimidos son sensibles a la humedad o incapaces de soportar

temperaturas elevadas durante el proceso de secado, o cuando los componentes de los comprimidos poseen propiedades aglutinantes o cohesivas. Se mezclan el componente activo, el diluyente (si se requiere) y parte del lubricante. Los gránulos se pueden obtener mediante el golpeteo ("slugging") o precompresión de los polvos en la tableteadora con unas matrices de gran tamaño (medallones) y punzones planos a una presión superior a la que se van a fabricar las tabletas para evitar destruir el granulado obtenido, posteriormente los medallones son molidos y granulados en seco. Otro método de obtener gránulos es mediante la compactación de los polvos mediante el uso de compactadores que presan los polvos entre dos rodillos giratorios en sentido inverso, el polvo obligado a pasar entre los cilindros sale como una placa más o menos dura que son granuladas en seco.

Ventajas de la Granulación Seca

- El número de pasos involucrados es menor como son:
 1. Molienda de fármacos y excipientes.
 2. Mezclado de polvos.
 3. Precompresión.
 4. Molienda y tamizado de las tabletas.
 5. Mezclado con el lubricante y el desintegrante.
 6. Compresión.

- Permite el manejo mecánico sin perder la calidad de la mezcla.

- Requiere menos equipo y espacio y elimina la adición de humedad y la aplicación de calor, con lo cual se reducen los costos.

-
- Mejora el flujo de los polvos mediante el incremento del tamaño de partícula.
 - No requiere de soluciones aglutinantes, con lo cual se mejora la desintegración.

Desventajas de la Granulación Seca

- Posible pérdida de material durante la compresión de las tabletas.
- Erosión de las partículas y segregación durante el manejo y mezclado final.
- Limitaciones en variedad de color.

Compresión Directa

Es el proceso mediante el cual las tabletas son comprimidas directamente de polvos mezclados que contienen el principio activo y los excipientes adecuados, los cuales deben fluir uniformemente a la cavidad de una matriz para formar un comprimido.

Para los comprimidos en los que el principio activo constituye la mayor proporción del peso del comprimido total, es necesario que éste posea las características físicas requeridas para la formulación a ser comprimida directamente. Para los comprimidos que contienen el 25%

o menos del principio activo, la compresión directa puede usarse con frecuencia formulándolos con diluyentes adecuados.

Ventajas de la Compresión Directa

- El proceso involucra una cantidad reducida de pasos como son:
 1. Molienda de fármacos y excipientes.
 2. Mezclado de los componentes.
 3. Compresión.

- Reducción de costos en tiempo, equipo, personal y espacio.

- Los problemas debidos al calor y a la humedad son eliminados.

- Proporciona gran estabilidad física; los cambios en la dureza y porosidad son menores comparados con la granulación húmeda.

- La elección de los excipientes permite al formulador mejorar o retardar la velocidad de disolución.

Desventajas de la Compresión Directa

- La elección de los excipientes para compresión directa es crítica debido a que estos materiales son costosos y su disponibilidad comercial está reducida.

- Dificultad para obtener tabletas duras con dosis altas.

➤ Distribución no homogénea de fármacos con dosis bajas debido a la segregación después del mezclado, lo cual se ve afectado en la uniformidad de contenido.

➤ Sensibilidad para optimizar el tiempo de mezclado para la lubricación.

➤ Limitaciones en variaciones de color.

➤ Fármacos con problemas de disolución y biodisponibilidad son comúnmente micronizados, lo cual provoca flujo disminuido de los polvos y por consiguiente una compresibilidad baja. (1, 2, 11, 14, 21)

1.3.2 GRAGEAS (TABLETAS RECUBIERTAS)

Las grageas son una variedad de comprimido que contienen el o los principios activos y aditivos, generalmente de superficie convexa, recubierta con una o más capas de mezclas de diversas sustancias. La cubierta también puede contener los principios activos. (5)

Razones para la aplicación de recubrimiento a formas farmacéuticas sólidas

➤ Proteger al fármaco del ambiente para mejorar su estabilidad.

➤ Enmascarar sabores, colores y olores desagradables.

-
- Facilitar la ingestión del producto por el paciente, ya que una superficie lisa y suave favorece la deglución.

 - Facilitar el manejo en las líneas de envasado y llenado de alta velocidad.

 - Mejorar la apariencia del producto.

 - Mejorar la integridad mecánica del producto, ya que los productos recubiertos suelen ser más resistentes a la abrasión.

 - Regular las características de liberación del fármaco como en los productos de liberación retardada (*grageas con capa entérica*) y los productos de liberación prolongada (*grageas con capa de liberación sostenida o controlada*). (2, 14)

Tableta-Núcleo

La tableta o comprimido del cual se parte para su recubrimiento, pierde su categoría propia para transformarse en núcleo, lo cual proporciona una idea de que no cualquier tableta puede ser recubierta.

Las características que deben tener los núcleos para poder ser recubiertos son:

Biconvexo. Lo cual permite que los núcleos rueden con facilidad como cuerpos independientes; con el máximo diámetro que permita el

peso para que el borde esté reducido al mínimo, y de ésta manera se facilite su recubrimiento.

Dureza. Para que puedan resistir el proceso de recubrimiento, se requiere que la dureza mínima de los núcleos sea de 3 kg/cm².

Aspecto del núcleo. Los núcleos deben estar libres de polvo y con superficie lisa.

Secos. Las formas farmacéuticas sólidas a ser recubiertas como cápsulas, comprimidos o granulados, deberán estar secos, ya que la firmeza y duración del recubrimiento es afectado por la humedad interna.

Friabilidad. Deben tener baja friabilidad, no mayor al 1%. (2, 11, 14)

Clasificación del Recubrimiento

El recubrimiento se clasifica generalmente como entérico y no entérico de acuerdo con la solubilidad en el fluido gastrointestinal.

Entérico

Es el recubrimiento que resiste la acción de fluidos gástricos y se disuelve en fluidos intestinales.

Las razones para este tipo de recubrimiento son:

- Proteger al estómago de posibles interacciones.
- Prevenir la digestión gástrica o inactivación del fármaco.
- Prevenir la disolución del fármaco antes de llegar al intestino.
- Evitar náusea y vómitos causados por el fármaco.
- Proporcionar la liberación retardada del fármaco.

No Entérico

Es el recubrimiento que se emplea para proteger al fármaco del ambiente (luz y humedad), y para formas farmacéuticas sólidas que tienen sabor y olor desagradables. (11, 14)

Técnicas de Recubrimiento

Existen cuatro técnicas de recubrimiento para formas farmacéuticas sólidas:

Recubrimiento con azúcar

Es el método más antiguo y consiste en el depósito, a partir de una solución acuosa, de coberturas basadas en su mayor parte en sacarosa como materia prima. La razón principal de esta elección es que, se trata del único material que permite producir cubiertas lisas de alta calidad, que en esencia están secas y libres de punteados al finalizar el

proceso. Se trata de un proceso prolongado y tedioso, y en el que la estética del producto final es un objetivo importante.

Recubrimiento con película o film coating

Consiste en el depósito de una película polimérica delgada sobre la forma farmacéutica a partir de soluciones que, en principio tenían como base un solvente orgánico, pero que en el presente dependen cada vez más del agua como solvente principal.

Microencapsulación

Es una forma modificada de revestimiento con película, que sólo difiere en el tamaño de las partículas que van a ser procesadas y en los métodos mecánicos aplicados con este propósito.

Recubrimiento por compresión

Incorpora el uso de máquinas compresoras modificadas, que permiten compactar un revestimiento seco alrededor del núcleo. (11)

Recubrimiento con película o film coating

El recubrimiento con película es el proceso en el cual una capa delgada (20-150 micras), con base de polímero es aplicada a la superficie de un sustrato apropiado (tabletas, granulado, cápsulas, cristales de principio activo). Al realizar esto, el proceso debe permitir:

-
- Que la velocidad de la adición del líquido que recubre y el proceso de secado estén balanceados y controlados.
 - Que el recubrimiento sea distribuido uniformemente en toda la superficie del producto que está siendo recubierto.
 - La calidad (tanto visual como funcional) del producto final recubierto debe ser maximizada.

Ventajas del Recubrimiento con película

- Existe una reducción del peso, entre un 2 y un 4%, en comparación con el recubrimiento convencional.
- Reducción de los tiempos de proceso.
- Mayor eficiencia y rendimiento del proceso debido a la capacidad de éste de poder ser automatizado.
- Mayor flexibilidad en la optimización de las formulaciones como un resultado de la disponibilidad de un amplio rango de materiales para recubrir.
- Mejor resistencia al astillado de la cobertura.
- Disponibilidad de ser aplicado a una gran variedad de productos farmacéuticos como tabletas, gránulos, cápsulas, polvos y cristales.

➤ Modifica la función de la forma farmacéutica, especialmente con recubrimientos entéricos o de liberación controlada.

Desventajas del Recubrimiento con película

➤ El empleo de solventes orgánicos que ocasionan peligros de toxicidad, inflamación, contaminación y el costo relativo al uso de estos solventes. Sin embargo, en la actualidad se cuenta con un número adecuado de recubrimientos que emplean agua como solvente.

➤ No se corrigen las imperfecciones del núcleo.

➤ Inversión alta en material y equipo.

El recubrimiento con película puede ser aplicado por una técnica manual, pero ello implica la utilización de una técnica de atomización.

En el proceso de la atomización, la mayor parte de la solución formadora de la película es finamente atomizada y liberada en forma de gotas que conservan una buena fluidez para mojar la superficie del producto que será recubierto, la solución es esparcida hasta obtener la película sobre la superficie del material a recubrir.

La alta adhesividad de la solución de recubrimiento se debe en parte a que las gotas del líquido recubridor secan casi inmediatamente al momento de hacer contacto con la superficie del sustrato. Si esto no

ocurriera, se presentarían problemas tales como que los sustratos se peguen unos con otros, o bien aparecerían picados.

Por este motivo es necesario hacer un balance apropiado entre la velocidad de aspersión del líquido recubridor y el proceso de secado.
(14, 15, 16, 17)

Materiales empleados en el recubrimiento con película

Los principales componentes en una formulación de recubrimiento con película son: polímero, plastificante, colorante y vehículo o solvente.

Polímero

El polímero formador de la película es el principal componente en la solución de recubrimiento y por consiguiente tendrá la mayor influencia sobre las propiedades de una formulación de recubrimiento con película.

Las propiedades con que debe contar son: solubilidad en los solventes empleados en el proceso, capacidad de producir una película continua de espesor uniforme y estéticamente agradable, solubles entre los límites del pH del tracto gastrointestinal para no afectar la biodisponibilidad del fármaco, ser compatibles con los demás componentes, viscosidad baja con el fin de atomizar adecuadamente.

Los polímeros formadores de la película más empleados son: hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros del ácido metacrílico, y acetato ftalato de celulosa.

Plastificante

La incorporación de un plastificante confiere flexibilidad a la cobertura, reduce el riesgo de agrietamiento de la película y mejora la adherencia de éste al sustrato.

Una de las principales características de los polímeros utilizados en el recubrimiento de película es que conforme la temperatura se ve disminuida, se alcanza un punto conocido como temperatura de transición vítrea, en la cual el polímero cambia de un material con la estructura de un vidrio a uno con estructura de hule, es decir, es la temperatura debajo de la cual hay cese crítico del movimiento molecular. Por consiguiente, bajo las condiciones normales del proceso de recubrimiento con película, los polímeros estarían en estado vídriosos, siendo rígidos y duros pero quebradizos. Con objeto de hacer más flexibles estos materiales, es necesario reducir la temperatura de transición vítrea, proceso que se logra mediante el empleo de plastificantes.

Normalmente se hace referencia a dos tipos de plastificantes. El primero es la plastificación interna que se refiere a la situación en la cual se llevan a cabo modificaciones en la estructura del polímero mediante la reducción de la temperatura de transición vítrea de un polímero. El

segundo se refiere a la plastificación externa la cual consiste en adicionar un plastificante a la solución formadora de la película para incrementar las características de la formación de película de un polímero.

Los plastificantes más empleados son: Glicerol, Propilenglicol, Polietilenglicol, Trietilcitrate, Acetiltriethylcitrate, Dietilftalato, y Aceite mineral.

Colorante

Los colorantes se utilizan para resaltar el aspecto del producto, así como para facilitar su identificación. Los colorantes se pueden clasificar en tinturas hidrosolubles y pigmentos o lacas insolubles. Los pigmentos, en particular las lacas de aluminio, brindan el medio más útil para colorear sistemas de recubrimiento con película, y además se prefieren porque sirven como agentes de masa para aumentar el contenido total de sólidos en la dispersión del recubrimiento, ayudan a reducir la permeabilidad del recubrimiento a la humedad y tienden a ser más estables a la luz.

Solvente

El empleo de solventes en el recubrimiento con película facilita la aplicación del revestimiento a la superficie del sustrato. Debe haber una buena interacción entre el disolvente y el polímero para asegurar la obtención de las propiedades óptimas de la película cuando el recubrimiento se seca.

Entre los solventes más empleados se encuentran: agua, metanol, etanol, acetona, etilacetato y cloruro de metileno. (11, 15, 17)

Puntos a considerar en el recubrimiento por película

- La velocidad del bombo debe ser de 24 a 29 r.p.m en el caso de un bombo grande, y para un bombo pequeño se recomienda una velocidad de 40 a 45 r.p.m.

- Si la aplicación del recubrimiento es mediante un sistema manual, la salida de la pistola en un bombo pequeño debe estar a una distancia promedio de 10 cm de los núcleos para maximizar el área de aplicación.

- Poca cantidad de solución de recubrimiento provoca irregularidades en la capa por no adherirse homogéneamente a los núcleos.

- La adición excesiva de solución provoca que los núcleos se peguen entre sí debido a una sobrehumectación.

- El tamaño de la gota de la pistola de aspersión afecta directamente a la distribución del recubrimiento, al consumo de energía y al tiempo de proceso, por lo tanto, a menor tamaño de gota, mejor será la uniformidad en el recubrimiento.

- Cuando los núcleos no ruedan, sino solo se deslizan, no se logra una capa homogénea.

➤ Demasiado tiempo de secado con el bombo en rotación provoca el desgaste del núcleo. (15, 16, 17)

Recubrimiento con películas para liberación modificada

Los productos se pueden recubrir con película para modificar la liberación del fármaco. Existen dos tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada: las de liberación retardada y las de liberación prolongada. Las de liberación retardada son diseñadas para impedir la liberación del fármaco en la parte superior del tracto gastrointestinal; los recubrimientos con película utilizados para este tipo de forma farmacéutica se denominan *cubiertas entéricas*. Los productos de liberación prolongada tienen por objeto extender la liberación del fármaco durante un período, para lo cual se aplica un recubrimiento con película de *liberación sostenida o controlada*.

Cubiertas Entéricas

Las grageas con cubierta entérica son comprimidos cuyo recubrimiento es resistente al fluido gástrico y permite su desintegración en el fluido intestinal. El propósito de una cubierta entérica es retardar la liberación de fármacos que son inactivados por el contenido gástrico o que pueden provocar náuseas o hemorragia por irritación de la mucosa gástrica. La mayor parte de las cubiertas entéricas empleadas en la actualidad son las que no se disocian en el pH del estómago, pero se ionizan con facilidad cuando el pH asciende a 4 ó 5.

Los polímeros empleados para el recubrimiento entérico son: Acetato ftalato de celulosa, Acetato ftalato de polivinilo, Copolímeros de ácido metacrílico, Acetato de hidroxipropilmetilcelulosa y Trimetilato de acetato de celulosa.

Se han introducido sistemas que permiten aplicar muchos de estos polímeros entéricos como dispersiones acuosas, lo que facilita el revestimiento con película acuosa para el recubrimiento entérico de formas farmacéuticas.

Cubiertas de Liberación Sostenida

Las cubiertas de liberación sostenida se desarrollaron para eliminar la necesidad de indicar regímenes de dosis múltiples, sobre todo para los fármacos que requieren niveles sanguíneos relativamente constantes por un período prolongado y para los fármacos que se administran en dosis elevadas pero cuya liberación demasiado rápida puede provocar efectos colaterales indeseables.

Los materiales que se emplean para producir revestimientos de liberación sostenida son: mezclas de ceras con monoestearato de glicerilo, ácido esteárico y alcohol cetílico, las cuales forman cubiertas que se disuelven o se descomponen lentamente en el tracto gastrointestinal; goma laca, resinas acrílicas, acetato de celulosa y etilcelulosa, las cuales forman una membrana alrededor de la forma farmacéutica y la mantiene intacta en todo el tracto gastrointestinal,

pero permite que el agua atraviese la película, disuelva al fármaco y vuelva al exterior por difusión.

Muchos de los polímeros sintéticos adecuados para el recubrimiento con película de liberación sostenida son preparados como dispersiones acuosas de polímero que facilitan el uso de la tecnología de recubrimiento con película acuosa para la preparación de productos de liberación prolongada. (11, 14)

1.4 Principio Activo

Características Farmacológicas

El principio activo es un fármaco antiepiléptico cuya característica esencial es su amplio espectro de acción anticonvulsivante, y que además es totalmente diferente a los otros medicamentos empleados en el tratamiento de la epilepsia debido a su estructura química la cual no tiene ningún radical ureido, los cuales son responsables de la depresión del Sistema Nervioso Central.

El principio activo se *absorbe* rápidamente después de su administración oral, tarda de 30 minutos a 1 hora tratándose de tableta o de solución, pero la gragea con capa entérica tarda de 2 a 8 horas. La biodisponibilidad es cerca de 100%.

La *vida media* del principio activo es de entre 8 y 15 horas, aunque hay estudios en los que se le encuentra una vida media de 15 y 17 horas; puede variar con la edad y sobre todo se reduce en aquellos pacientes que están recibiendo más de un medicamento.

El principio activo se *fija* en 90% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La depuración es muy lenta y depende de la dosis, lo cual se debe a cambios tanto en la depuración intrínseca como en la fijación a proteínas.

Mecanismo de acción. Se sabe que la epilepsia se debe a descargas neuronales exageradas en las cuales hay una disminución importante del GABA (ácido gamma aminobutírico), principal neuroinhibidor del Sistema Nervioso Central. Independientemente de la etiología de la epilepsia, los niveles del GABA se encuentran disminuidos, por esta razón se considera que el principio activo actúa sobre la neurona de un modo directo y al mismo tiempo aumenta la cantidad de GABA cerebral.

Las *reacciones secundarias* que más comúnmente se han observado, sobre todo al inicio del tratamiento, son náuseas, vómito o indigestión, pero estos efectos son leves y transitorios. (6, 12)

CAPÍTULO 2

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Material, Equipos e Instrumentos

Material

- Pipetas volumétricas Pyrex
- Pipetas graduadas Pyrex
- Propipeta
- Probetas
- Piseta
- Tubos de ensayo
- Gradilla
- Agitador de vidrio
- Agitador magnético
- Anillo metálico
- Soporte universal
- Pinzas
- Matraces volumétricos Pyrex
- Embudo para pruebas reológicas
- Embudo de tallo corto
- Vasos de precipitados Pyrex
- Espátula
- Papel glazine
- Papel filtro Watman
- Malla monil
- Mallas de acero inoxidable de Número 8, 14, 30, 40, 60, 80, 100, 140, 200, base.

-
- Cámara para CCF
 - Cromatoplasmas de 25 TLC aluminium sheets 20x20 cm Silica gel 60 F₂₅₄
 - Viales transparentes

Equipos e Instrumentos

- Balanza analítica digital, Sartorius
- Balanza semianalítica digital, Sartorius
- Lámpara U. V., Producto Inc. Mod, CC-20
- Desintegrador, Mayasa
- Durómetro de resorte Stokes
- Estufa de estabilidad a 65°C, M. Ortíz
- Friabilizador Mayasa
- Horno de secado, M. Ortíz
- Motor universal digital Erweka, Mod. AR-402 con el bombo de recubrimiento como accesorio
- Parrilla de agitación, Sybron
- Tableteadora monopunzónica, Colton
- Tamizador vibratorio, Ro-Tap, Mod BGA1
- Microscopio, Colton
- Potenciómetro Corning 430
- Vernier, Mitutoyo
- Termómetro de -10°C a 400°C, Taylor
- Pistola de secado
- Pistola de Aspersión Bunks 460
- Bomba peristáltica Watson-Marlow, 313S

-
- Disolutor, Distek 2100
 - Cromatógrafo de Líquidos Waters, Millenium 32 con arreglo de diodos
 - Espectrofotómetro de Infra-Rojo, Shimadzu

Reactivos

- Principio Activo
- Estándar de referencia del principio activo
- Agua desmineralizada
- Ácido Clorhídrico G.R. J.T. Baker
- Hidróxido de Sodio G.R. J.T. Baker
- Peróxido de Hidrógeno G.R. J.T. Baker
- Benceno G.R. J.T. Baker
- Metanol G.R. J.T. Baker
- Ácido Acético G.R. J.T. Baker
- Ácido Sulfúrico G.R. J.T. Baker
- Ácido Fosfórico G.R. J.T. Baker
- Hidróxido de Amonio G.R. J.T. Baker
- Ácido Clorhídrico G.R. J.T. Baker
- Yoduro de Potasio G.R. J.T. Baker
- Tiosulfato de Sodio G.R. J.T. Baker
- Fosfato monobásico de Sodio G.R. J.T. Baker
- Fosfato tribásico de Sodio G.R. J.T. Baker
- Agua grado HPLC, Tecsiquim
- Acetonitrilo grado HPLC, Tecsiquim
- Metanol grado HPLC, Tecsiquim

2.2 Métodos

2.2.1 PREFORMULACIÓN

Análisis del principio activo

Descripción

Un programa de preformulación comienza con la descripción del principio activo. La terminología debe ser clara para describir el color, olor, forma y sabor.

Especificaciones: polvo blanco cristalino amorfo, libre de partículas extrañas, olor ligeramente característico y sabor amargo.

Ensayos de Identidad

Los ensayos de identidad se realizan mediante Espectrofotometría Infrarroja, la cual se basa en la medición de la absorción de luz producida por la interacción de los grupos funcionales con energía radiante en el rango infrarrojo en función de la longitud de onda.

Preparación de la SRef y de la muestra. Pulverizar en un mortero de ágata de 1.0 a 3.0 mg de muestra, agregar de 300 a 400 mg de bromuro de potasio previamente seco; moler y mezclar. Colocar el polvo homogéneo en una matriz cilíndrica de acero inoxidable. Ajustar el aparato con el blanco a cero de absorbancia y 100% de

transmitancia antes de iniciar la determinación y posteriormente registrar el espectro de absorción de la SRef y enseguida el de la muestra.

Especificaciones. El espectro de absorción en la región infrarroja de la muestra en bromuro de potasio exhibe las mismas longitudes de onda que el espectro obtenido para la sustancia de referencia.

Solubilidad

Colocar en un tubo de ensayo 10 mg de muestra y adicionar la cantidad de disolvente necesario para solubilizar la muestra. Los disolventes a utilizar son agua, metanol, etanol, acetonitrilo, ácido clorhídrico 0.1N y solución reguladora de fosfatos pH 6.8; todos a 25°C.

Interpretación. La solubilidad se expresa con los siguientes términos:

Términos	Partes de disolvente en volumen requeridas para 1 parte de soluto
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Poco soluble	De 31 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 101 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1001 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes

Tabla 2. Tabla de solubilidad a 25°C. (5)

Claridad de la solución

La prueba se basa en la comparación visual del color de la muestra en solución, contra patrones de referencia en un rango colorido específico, bajo condiciones establecidas.

Para la preparación de la muestra disolver 1.0 g en 10 ml de metanol. Posteriormente transferir por separado a dos tubos de comparación, 2 mL de la preparación de la muestra y 2 mL de la solución de Referencia Y6. Efectuar la observación visual bajo luz natural indirecta.

Especificaciones. El color de la solución de la muestra es transparente y menos colorida que Y6.

Determinación de agua por Karl Fisher

Se basa en la reacción cuantitativa que se produce entre el agua y un reactivo constituido por bióxido de azufre y yodo en piridina anhidra y metanol. Después de que el agua ha reaccionado con el yodo libre en la solución produce un cambio de color y además el punto final de la titulación se puede determinar electrométricamente utilizando un microamperímetro.

Para la preparación de la muestra disolver 100 mg, exactamente pesados, en metanol anhidro u otro disolvente apropiado. Posteriormente, usando una jeringa seca, inyectar rápidamente la

preparación de la muestra dentro del anolito, mezclar y llevar a cabo la titulación coulométrica al punto final electrométrico. Leer el contenido de agua de la preparación de la muestra directamente del instrumento y calcular el porcentaje presente en la sustancia.

Especificaciones. No más de 4.5%

Determinación del pH

Esta prueba se basa en la determinación de la actividad de iones hidrógeno.

Especificaciones. De 6.8 – 10.0 (10% solución).

Metales Pesados

Esta prueba se utiliza para determinar el contenido de impurezas que son coloreadas por el ion sulfuro.

Preparación de referencia. En un tubo Nessler de 50 mL, tomar una alícuota de 2 mL de solución estándar del plomo (20 µg), y diluir con agua a 25 mL. Ajustar con ácido acético 1N o hidróxido de amonio 6N a un pH entre 3.0 y 4.0, diluir con agua a 40 mL y mezclar.

Preparación de la muestra. Disolver 1 g de la muestra en 10 mL de agua y 5 mL de solución 2M de ácido clorhídrico, mezclar y extraer con

30 mL de éter dietílico. Ajustar el pH de la fase acuosa a 7, agregando gota a gota solución 5M de hidróxido de amonio y diluir a 20 mL con agua. En un tubo Nessler de 50 mL, diluir con agua a 25 mL la cantidad en gramo de la sustancia a probar. Ajustar con ácido acético 1N o hidróxido de amonio 6N a un pH entre 3.0 y 4.0, y diluir a 40 mL con agua y mezclar.

Preparación del control. En un tercer tubo Nessler de 50 mL colocar 25 mL de una solución preparada según se indica para la preparación de la muestra y agregar 2 mL de solución estándar de plomo. Ajustar con ácido acético 1N o hidróxido de amonio 6N a pH entre 3.0 y 4.0, y diluir a 40 mL con agua y mezclar.

Procedimiento. A cada uno de los 3 tubos que contienen la preparación de referencia, de la muestra y del control, agregar 10 mL de SR de sulfuro de hidrógeno; mezclar, dejar reposar 5 minutos y hacer la comparación observando los tubos sobre un fondo blanco. El color de la muestra es igual o menos oscuro que el de la solución de referencia de plomo y la intensidad del color de la preparación del control es igual o mayor que el color de la preparación de referencia.

Especificaciones. No más de 20 ppm.

Valoración

Fase de Extracción. Medir con una probeta 395 mL de agua grado HPLC, 5 mL de ácido fosfórico concentrado y 600 mL de metanol

grado HPLC, mezclar y dejar enfriar a temperatura ambiente, guardar en recipientes de vidrio color ámbar y tapón esmerilado.

Solución patrón de referencia. Pesar exactamente alrededor de 100 mg de la referencia del principio activo y transferirlos a un matraz de 25 mL, adicionar 12 mL de fase de extracción, agitar por 15 minutos. Enfriar y llevar al aforo con fase extracción. Filtrar por membrana de 0.45 micras e inyectar al cromatógrafo. Esta solución contiene 4 mg/mL del principio activo.

Solución muestra. Pesar exactamente alrededor de 100 mg del principio activo y transferirlos a un matraz de 25 mL, adicionar 12 mL de fase de extracción, agitar por 15 minutos. Enfriar y llevar al aforo con fase de extracción. Filtrar por membrana de 0.45 micras e inyectar al cromatógrafo.

Especificaciones. De 98.0 – 102.0% en base seca.

Reología del principio activo

Densidad aparente

Es la relación de la masa dividida por el volumen total ocupado por la muestra.

Se pesa una probeta vacía en una balanza y se registra el peso (P1), se adiciona la materia prima hasta el nivel de 20 mL y se registra el

volumen exacto ocupado (V), posteriormente se pesa la probeta con la materia prima (P2) y se registra el peso; se calcula la densidad aparente con la siguiente fórmula:

$$Da = \frac{P2 - P1}{V}$$

Densidad compactada

Es la relación de la masa del material dividida por el volumen ocupado después de sedimentar el polvo, por medios mecánicos hasta un volumen constante.

Con la probeta utilizada para calcular la densidad aparente se calcula la densidad compactada, se tapa la probeta, se coloca el anillo metálico a una altura de 3 cm sobre una superficie plana, se deja caer la probeta a 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200 y 250 veces, midiendo el volumen ocupado por la muestra en cada ocasión, hasta que el volumen permanezca constante (V_{cte}); se calcula la densidad compactada con la siguiente fórmula:

$$Dc = \frac{P2 - P1}{V_{cte}}$$

Índice de Carr (% de compresibilidad) e Índice de Hausner

La compresibilidad de un polvo se define como la habilidad para disminuir un volumen bajo presión. El índice de Carr y el índice de Hausner son métodos simples, rápidos y populares que nos permiten

predecir las características de flujo de los polvos. Ambos índices son determinados por medición de la densidad aparente y la densidad compactada de un polvo, y se determinan mediante las siguientes fórmulas:

Porcentaje de compresibilidad:

$$\%C = \frac{Dc - Da}{Dc} \times 100$$

Índice de Hausner:

$$IH = \frac{Dc}{Da}$$

Interpretación:

Índice de Carr (%)	Flujo	Índice de Hausner
1-10	Excelente	1.00-1.11
11-15	Bueno	1.12-1.18
16-20	Regular	1.19-1.25
21-25	Pasable	1.26-1.34
26-31	Pobre	1.35-1.45
32-37	Muy pobre	1.46-1.59
>38	Pésimo	>1.60

Tabla 3. Compresibilidad y flujo de polvos y granulados. (18)

Velocidad de flujo

Es el tiempo necesario para que fluya una cantidad de polvo específica en un embudo o tolva.

Se coloca un embudo de acero inoxidable para pruebas reológicas en el soporte universal a una altura de 7 cm de la base, colocando una hoja de papel glacil en el centro de la salida del embudo. Se pesan aproximadamente 20 g de materia prima, y se transfieren al embudo tapando la salida de éste con un trozo de fibra; se retira el trozo de fibra y simultáneamente con un cronómetro se toma el tiempo que tarda en fluir la muestra, deteniendo el cronómetro cuando todo el polvo haya pasado a través del embudo. Se realiza por triplicado, y se determina la velocidad de flujo mediante la siguiente fórmula:

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

Donde:

Vf = velocidad de flujo

m = masa de la muestra expresada en gramos

t = tiempo en segundos que tarda la muestra en fluir

Nota: Cuando el polvo es muy cohesivo y no fluye, no se realiza esta determinación.

Ángulo de reposo

Se mide para observar la facilidad de flujo así como la cohesividad del polvo. Se determina midiendo la altura y el diámetro del cono de polvo formado en la determinación de la velocidad de flujo, y se calcula mediante la siguiente fórmula:

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

Donde:

θ = ángulo de reposo

h = altura del cono formado en centímetros

r = radio de la base del cono en centímetros

Interpretación:

Propiedades de Flujo	Ángulo de reposo (grados)
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Regular	36-40
Pasable	41-45
Pobre	46-55
Muy pobre	56-65
Pésimo	>66

Tabla 4. Propiedades de flujo y ángulo de reposo de polvos y granulados. (18)

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

Distribución del tamaño de partícula

Es de gran importancia determinar la distribución del tamaño de partícula ya que éste afecta el flujo de los polvos, así como la homogeneidad de las mezclas y sobre todo la biodisponibilidad del fármaco. Este método se efectúa haciendo pasar el polvo a través de una malla de abertura específica y bajo condiciones establecidas.

En la siguiente tabla se muestra la relación entre el número de malla y la medida de abertura de la misma.

No. de malla	Abertura (μm)
30	590
40	420
60	250
80	177
100	149
140	105
200	74

Tabla 5. Relación entre el número de malla y la medida de la abertura.

Se pesan los tamices y el plato y se registran los pesos iniciales (P_i), se arma el equipo Ro-Tap colocando hasta el fondo la base y enseguida las mallas de 200, 140, 100, 80, 60, 40 y 30; se pesan 20 g de muestra (m) y se colocan sobre la malla 30, se tapa dicha malla, se aseguran los tamices con los tornillos correspondientes y se acciona el interruptor durante 15 minutos. Posteriormente se pesan individualmente los

tamices y la base (Pf) y se determina la cantidad de polvo retenido sobre los tamices por diferencia de peso mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Retenido} = \frac{Pf - Pi}{m} \times 100$$

Del tamaño de partícula depende el grado de disolución, velocidad de absorción, mezclado (si no hay un mezclado homogéneo se afecta la uniformidad de contenido) y la dureza (partículas pequeñas alcanzan durezas altas) en el caso de las tabletas.

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

Tabla 6. Relación entre el tipo de polvo y el número de malla en el que el polvo fue retenido. (16)

Estabilidad y degradación del principio activo

Colocar aproximadamente 50 mg del principio activo en frascos transparentes rotulados y someterlos a las siguientes condiciones:

- 1 frasco vial en luz natural, temperatura ambiente
- 1 frasco vial a Temperatura de 65°C

En otros frascos viales rotulados, se colocan 50 mg del principio activo y se adiciona 0.5 mL de los siguientes reactivos:

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

Cada uno de estos frascos se dejan a temperatura ambiente y se deja la misma cantidad de frascos con excepción del frasco con peróxido de hidrógeno al 35% a temperatura de 65°C.

Para determinar la estabilidad y la degradación originada por las condiciones a las cuales fueron sometidas las muestras, se analizan mediante cromatografía en capa fina (CCF) cada tercer día por un periodo de cuatro semanas empleando cromatoplasmas de sílica gel 60 F₂₅₄ de 0.2 mm de espesor como fase estacionaria, un sistema de elución Benceno:Ácido acético:Metanol (8:1:3) como fase móvil y como sistema revelador luz U.V. de longitud corta.

La solución de referencia se prepara al momento del análisis y se aplica junto con las muestras en la cromatoplasma a una distancia de 0.5 cm de la base.

Interpretación. La mancha de la referencia debe coincidir en color, forma, tamaño y R.f. con las manchas de las muestras y de no ser así, probablemente nos estaría indicando que existe algún producto de

degradación. Es importante también observar y registrar los cambios físicos que pueda sufrir el principio activo.

Compatibilidad con excipientes

Es necesario hacer un estudio de compatibilidad del fármaco con diferentes excipientes para que finalmente de acuerdo a los resultados obtenidos se pueda seleccionar a los excipientes que no sufrirán cambios físicos y químicos en combinación con el principio activo.

Las muestras se colocan en frascos de vidrio tapados en una proporción 1:1 (activo-excipiente) y se determina si el activo sufre degradación con los excipientes empleados en condiciones de Temperatura de 65°C. Los excipientes empleados en esta prueba se muestran en la siguiente tabla:

Excipientes	Excipientes
Polividona	Talco
Celulosa microcristalina PH 101	Eudragit L30 D-55
Celulosa microcristalina PH 102	Eudragit L12.5
Celulosa microcristalina PH 112	Polietilenglicol 4000
Lactosa	Polietilenglicol 6000
Croscarmelosa sódica	Dióxido de Titanio
Crospovidona	Trietilcitrato
Almidón pregelatinizado	Laca aluminica rojo 40
Almidón de maíz	Laca aluminica azul No. 1
Estearato de Magnesio	Laca aluminica azul No. 2

Tabla 7. Excipientes empleados en el estudio de compatibilidad.

Se observan las muestras diariamente y se registran los cambios físicos aparentes.

Los cambios químicos se evalúan mediante C.C.F. para determinar la posible incompatibilidad del principio activo en presencia del excipiente, realizando esto cada tercer día por un periodo de cuatro semanas empleando cromatoplasmas de sílica gel 60 F₂₅₄ de 0.2 mm de espesor como fase estacionaria, un sistema de elución Benceno:Ácido acético:Metanol (8:1:3) como fase móvil y como sistema revelador luz U.V. de longitud corta.

2.2.2 FORMULACIÓN

Los resultados obtenidos en los estudios de preformulación permiten seleccionar los excipientes más apropiados así como el método de fabricación de tabletas, para tener una forma farmacéutica estable y biodisponible.

Una vez propuesta una formulación, los núcleos deben ser evaluados para verificar si cumplen con las características que estos requieren para poder ser recubiertos; tales características son:

➤ *Apariencia.* Los núcleos deben ser biconvexos, de color uniforme, libres de fracturas y partículas extrañas.

➤ *Variación de peso.* Se pesan individualmente 20 núcleos, los cuales deben estar dentro del peso establecido $\pm 5\%$.

➤ *Dureza.* Para esta determinación se utiliza el durómetro de Stokes en donde se determina la dureza de 10 núcleos, la cual no deberá ser menor de 6 Kgf.

➤ *Friabilidad.* Se utilizan 10 núcleos los cuales se deben limpiar previamente con una brocha para quitar el exceso de polvo; se pesan (P_i) y se introducen dentro del friabilizador a 25 rpm por un tiempo de 4 minutos. Transcurrido este tiempo se vuelven a pesar (P_f) y se determina la friabilidad empleando la siguiente fórmula cuyo valor no debe ser mayor al 1%:

$$\text{Friabilidad} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

➤ *Tiempo de desintegración.* Se utilizan 6 núcleos los cuales se introducen en la canastilla del desintegrador, el cual contiene 900 mL de agua desmineralizada a $37^\circ\text{C} \pm 2$ y se determina el tiempo en el cual sólo queda un residuo en forma de masa blanda que no tiene un núcleo firme palpable. El tiempo máximo establecido es de 15 minutos.

Una vez obtenidos los núcleos con las características más adecuadas, se lleva a cabo el proceso de recubrimiento entérico empleando el método de recubrimiento con película.

Los núcleos ya recubiertos deben cumplir con ciertas especificaciones que además del aspecto y variación de peso son:

➤ *Tiempo de Desintegración.* Se emplea como método de evaluación cualitativo para garantizar que durante la aplicación de la película de recubrimiento, el núcleo es recubierto uniformemente para producir una capa completamente resistente al fluido gástrico. La película de recubrimiento aplicada es normalmente algo permeable al fluido gástrico y altamente soluble en fluido intestinal, por tal motivo la prueba se debe llevar a cabo cuando el proceso de recubrimiento se ha completado y los núcleos están completamente secos.

Los medios que se emplean en la prueba de desintegración para la capa entérica de acuerdo a la Especificación Técnica del IMSS del Principio Activo son:

Fluido gástrico simulado. Ácido clorhídrico 0.1 N.

Fluido intestinal simulado. Solución reguladora de fosfatos pH 6.8.

Dentro del aparato, se coloca una tableta en cada uno de los 6 tubos de la canastilla, la cual se sumerge y se agita en el fluido gástrico simulado durante 2 horas. Después la canastilla es retirada del equipo y se inspeccionan las tabletas, las cuales no deben presentar ninguna señal de desintegración o rompimiento de la capa que resulte en una liberación del ingrediente activo. Posteriormente, se cambia el fluido gástrico simulado por el fluido intestinal simulado. Las tabletas cumplen con la especificación si todas son desintegradas en un lapso proporcional al grosor de la película de recubrimiento, y el cual

generalmente es menor al tiempo de permanencia del fármaco en el duodeno (0.5 horas), que es el sitio de mayor absorción.

Una vez que las grageas cumplen con las especificaciones de la prueba de desintegración, se envían al departamento de Desarrollo Analítico para efectuar las siguientes pruebas:

➤ *Disolución.* Se basa en la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en solución después de determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado. Se emplea el aparato 2 (paletas), y los medios de disolución son los mismos que se emplearon para la prueba desintegración. La determinación se realiza mediante Cromatografía de líquidos de alta resolución, empleando las siguientes fases:

Fase móvil. Acetonitrilo: Solución Reguladora de fosfatos 0.1M pH 3.0 (1:1).

Fase de extracción. Agua: Ácido Fosfórico: Metanol (39.5: 0.5: 60).

Preparación de Referencia. Pesar exactamente una cantidad de la SRef del principio activo equivalente a 100 mg, transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 20 mL de la fase de extracción y someter a la acción del ultrasonido durante 5 minutos, enfriar a temperatura ambiente, aforar con la fase de extracción, mezclar y filtrar por una membrana de 0.45µm de porosidad. Transferir una alícuota de 2mL a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con la fase de extracción

y mezclar, filtrar por una membrana de $0.45\mu\text{m}$ de porosidad. Esta solución contiene aproximadamente $80\mu\text{g}/\text{mL}$ del principio activo.

Procedimiento. Colocar cada tableta en el equipo con 1000 mL del medio de disolución ácido a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$, accionarlo a 50 RPM durante 2 horas, transcurrido el tiempo, detener el equipo, filtrar inmediatamente una porción de 25 mL del medio bajo prueba a través de una membrana de $0.45\mu\text{m}$ de porosidad, transferir una alícuota de 10 mL del filtrado anterior a un matraz volumétrico de 25 mL, aforar con la fase de extracción y mezclar. Después de tomar las muestras filtradas, sacar las tabletas y colocarlas sobre una placa de porcelana, conservando su identidad. Drenar del equipo el medio de disolución ácido y sustituirlo por 1000 mL del medio de disolución regulador preequilibrado a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$. Colocar nuevamente las tabletas de la etapa anterior en los vasos, accionarlo a 100 RPM durante 45 minutos, filtrar inmediatamente una porción de aproximadamente 25 mL, a través de una membrana de $0.45\mu\text{m}$ de porosidad, transferir una alícuota de 10 mL del filtrado anterior a un matraz volumétrico de 25 mL, aforar con la fase de extracción, mezclar y filtrar.

Especificaciones. Fase ácida. El porcentaje del principio activo disuelto no deber ser mayor al 10%.

Fase reguladora. Sumar el porcentaje disuelto obtenido de la fase ácida al porcentaje disuelto obtenido en la fase reguladora: $Q=75\%$.

➤ *Valoración.* Se realiza mediante Cromatografía de líquidos de alta resolución, utilizando como fase de extracción la empleada en la prueba de disolución.

Preparación de la referencia. Pesar exactamente una cantidad de la SRef del principio activo equivalente a 100 mg, transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 20 mL de la fase de extracción y someter a la acción del ultrasonido durante 5 minutos, enfriar a temperatura ambiente, aforar con la fase de extracción, mezclar y filtrar por una membrana de 0.45µm de porosidad. Esta solución contiene 4mg /mL de principio activo.

Preparación de la muestra. Eliminar la cubierta entérica de no menos 20 tabletas, pesar los núcleos y calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino. Pesar una cantidad del polvo equivalente a 100 mg del principio activo, transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 20 mL de fase de extracción y someter a la acción del ultrasonido durante 5 minutos, enfriar a temperatura ambiente, aforar con la fase de extracción, mezclar y filtrar por una membrana de 0.45µm de porosidad y desechar los primeros mililitros del filtrado.

Especificaciones. De 90 a 110%.

Una vez propuesta la formulación que cumpla con las características más adecuadas, se somete a un estudio de ciclado térmico de 24 x 24 horas a 60°C por un periodo de dos semanas, registrando los cambios físicos y /o químicos aparentes. Se establece la

formulación más adecuada cuyos criterios a evaluar son apariencia, variación de peso, tiempo de desintegración, disolución y valoración.

Posteriormente se propone un procedimiento de fabricación de lotes piloto para evaluarse en estudios de estabilidad acelerada.

CAPÍTULO 3

3. RESULTADOS

3.1 Preformulación

Análisis del principio activo

Determinación	Resultado
Descripción	Polvo blanco cristalino amorfo, libre de partículas extrañas, y sabor amargo.
Ensayos de Identidad	El espectro de absorción en la región infrarroja exhibe las mismas longitudes de onda que el espectro obtenido para la solución de referencia.
Solubilidad	Soluble en agua, metanol, etanol, solución reguladora de fosfatos pH 6.8, casi insoluble en ácido clorhídrico 0.1 N y acetonitrilo.
Claridad de la solución	El color de la solución fue transparente y menos colorida que la referencia, adicionando 1g en 10 mL de metanol.
Determinación de agua por Karl Fisher	4.41%
Determinación del pH	8.93
Metales Pesados	Cumple
Valoración	100.02%

Tabla 8. Resultados del análisis del principio activo.

Reología del principio activo

Prueba	Resultado
Densidad aparente (g/mL)	0.378
Densidad compactada (g/mL)	0.540
Índice de Carr (%)	30.0
Índice de Hausner	1.42
Velocidad de flujo (g/s)	No fluye
Ángulo de reposo (°)	No fluye

Tabla 9. Resultados de la reología del principio activo.

Distribución del tamaño de partícula

No. de malla	Abertura (μm)	% Retenido
30	590	24.14
40	420	29.06
60	250	33.0
80	177	4.93
100	149	2.46
140	105	2.46
200	74	2.96
Base	Base	0.49
Total	Total	99.50

Tabla 10. Distribución del tamaño de partícula del principio activo.

En la siguiente gráfica se muestra la distribución del tamaño de partícula del principio activo:

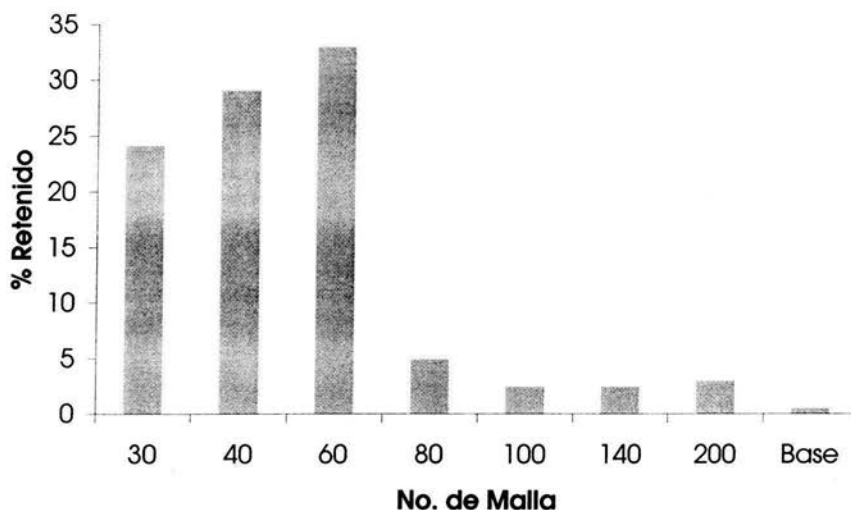


Figura 2. Gráfica de la distribución del tamaño de partícula del principio activo.

Estabilidad y degradación del principio activo

Los resultados presentados en la tabla 11 corresponden a los estudios de estabilidad del principio activo en estado sólido después de cuatro semanas de análisis, y los resultados de la tabla 12 corresponden a los estudios de degradación del principio activo después de cuatro semanas de análisis.

Condición	Cambios Físicos	Cambios Químicos
Temperatura ambiente / Luz natural	Sin cambio	Sin cambio
Temperatura a 65°C	Sin cambio	Sin cambio

Tabla 11. Estabilidad en estado sólido del principio activo.

Condición	Cambios Físicos	Cambios Químicos
Agua desmineralizada	Sin cambio	Sin cambio
Peróxido de Hidrógeno al 35%	Se observa una solución turbia	* Con cambio
Ácido Clorhídrico 2 N	Se observa una división de fases	* Con cambio
Hidróxido de Sodio 2 N	Se observa una solución turbia	* Con cambio

Tabla 12. Degradación del principio activo.

* La mancha de la muestra no coincide en tamaño y distancia con la obtenida de la solución de referencia.

Compatibilidad con excipientes

Los resultados obtenidos en los estudios de compatibilidad del principio activo con excipientes después de cuatro semanas de análisis se muestran en la tabla 13.

Excipientes	Cambios Físicos	Cambios Químicos
Polividona	Sin cambio	* Con cambio
Celulosa microcristalina PH 101	Sin cambio	Sin cambio
Celulosa microcristalina PH 102	Sin cambio	Sin cambio
Celulosa microcristalina PH 112	Sin cambio	Sin cambio
Lactosa	Sin cambio	Sin cambio
Croscarmelosa sódica	Sin cambio	Sin cambio
Crospovidona	Sin cambio	Sin cambio
Almidón pregelatinizado	Sin cambio	Sin cambio
Almidón de maíz	Sin cambio	Sin cambio
Estearato de Magnesio	Sin cambio	Sin cambio
Talco	Sin cambio	Sin cambio
Eudragit L30 D-55	Sin cambio	Sin cambio
Eudragit L12.5	Sin cambio	Sin cambio
Polietilenglicol 4000	Sin cambio	Sin cambio
Polietilenglicol 6000	Sin cambio	Sin cambio
Dióxido de Titanio	Sin cambio	Sin cambio
Trietilcitrato	Sin cambio	Sin cambio
Laca aluminica rojo 40	Sin cambio	Sin cambio
Laca aluminica azul No. 1	Sin cambio	Sin cambio
Laca aluminica azul No. 2	Sin cambio	Sin cambio

Tabla 13. Compatibilidad del principio activo con excipientes.

* La mancha de la muestra no coincide en tamaño y distancia con la obtenida de la solución de referencia.

3.2 Formulación

Núcleo

Después de obtener los resultados de los excipientes que no sufrieron cambios físicos y químicos durante la etapa de preformulación, se llevaron a cabo propuestas de formulaciones para llegar a la formulación más óptima.

En la siguiente tabla se ilustran las propuestas de formulaciones, tomando en cuenta que la concentración del principio activo para cada una de ellas es de 200 mg.

Componente	1 %	2 * %	3 %	4 %	5 %	6 %	7 %
Principio activo	40.0	40.0	40.0	33.33	33.33	50.0	50.0
Diluyente 1	25.75	25.75	26.25	57.67	---	---	---
Diluyente 2	---	---	---	---	57.67	42.0	41.0
Diluyente 3	25.75	25.75	25.75	---	---	---	---
Desintegrante 1	5.0	5.0	5.0	---	---	---	---
Desintegrante 2	---	---	---	5.0	5.0	5.0	5.0
Aglutinante	2.5	2.5	2.0	3.0	3.0	2.0	3.0
Lubricante	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tabla 14. Propuestas de formulaciones del núcleo.

* Esta formulación tiene los mismos porcentajes que la formulación 1, pero el método de fabricación es diferente.

Nota: Todas las formulaciones se granularon con agua desmineralizada.

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos tanto de las pruebas reológicas como de los controles en proceso de cada formulación.

Parámetros	1	2	3	4	5	6	7
Densidad aparente (g/mL)	0.442	0.430	0.496	0.440	0.437	0.430	0.429
Densidad compactada (g/mL)	0.491	0.477	0.536	0.512	0.485	0.478	0.477
Índice de Carr (%)	9.97	9.85	7.46	13.73	10.2	8.5	10.06
Índice de Hausner	1.11	1.10	1.08	1.16	1.11	1.09	1.11
Velocidad de flujo (g/seg)	3.8	5.35	9.41	No fluye	4.75	6.27	8.05
Ángulo de reposo (°)	28.2	28.44	27.65	---	24.90	27.31	27.31
Friabilidad (%)	0.2	0.09	0.2	---	0.14	0.22	0.07
Dureza (KgF)	11.0	12.0	13.0	---	10.0	9.0	8.0
Tiempo de desintegración (min)	24.45	32.10	24.55	---	17.30	16.07	6.08

Tabla 15. Resultados de los parámetros realizados a las formulaciones.

Recubrimiento entérico

Una vez obtenida la formulación de los núcleos con las especificaciones adecuadas, se lleva a cabo el proceso de recubrimiento entérico.

La siguiente tabla ilustra la propuesta de formulaciones para el recubrimiento entérico.

Componente	A (%)	B (%)
Antiadherente	3.5	4.25
Pigmento	1.8	2.17
Colorante	0.04	0.08
Plastificante 1	0.48	0.55
Plastificante 2	0.18	0.35
Polímero formador de la película	2.0	2.6
Agua desmineralizada c.b.p.	100	100
Total	8.0	10.0

Tabla 16. Propuestas de formulaciones del recubrimiento entérico, al 8 y 10% de aumento en peso por sólidos.

Para las formulaciones anteriores, se determinaron los parámetros de apariencia, variación de peso y tiempo de desintegración; posteriormente se enviaron al departamento de Desarrollo Analítico para efectuar las pruebas de disolución y valoración, obteniéndose los siguientes resultados:

Para la formulación A:

Parámetro	Especificación	Resultado
Apariencia	Gragea de color rosa, libre de fracturas y partículas extrañas	Cumple
Variación de peso	432 mg \pm 5%	Cumple
Tiempo de desintegración	Mínimo 2 horas en medio ácido	No cumple (1.40 hrs)
Disolución	Q=75%	---
Valoración	De 90 a 110%.	---

Tabla 17. Resultados de la formulación A del recubrimiento entérico.

Para la formulación B:

Parámetro	Especificación	Resultado
Apariencia	Gragea de color rosa, libre de fracturas y partículas extrañas	Cumple
Variación de peso	440 \pm 5%	Cumple
Tiempo de desintegración	Mínimo 2 horas en medio ácido	Cumple (2.15 hrs)
Disolución	Q=75%	Cumple (Q=94.4%)
Valoración	De 90 a 110%.	Cumple (100.36%)

Tabla 18. Resultados de la formulación B del recubrimiento entérico.

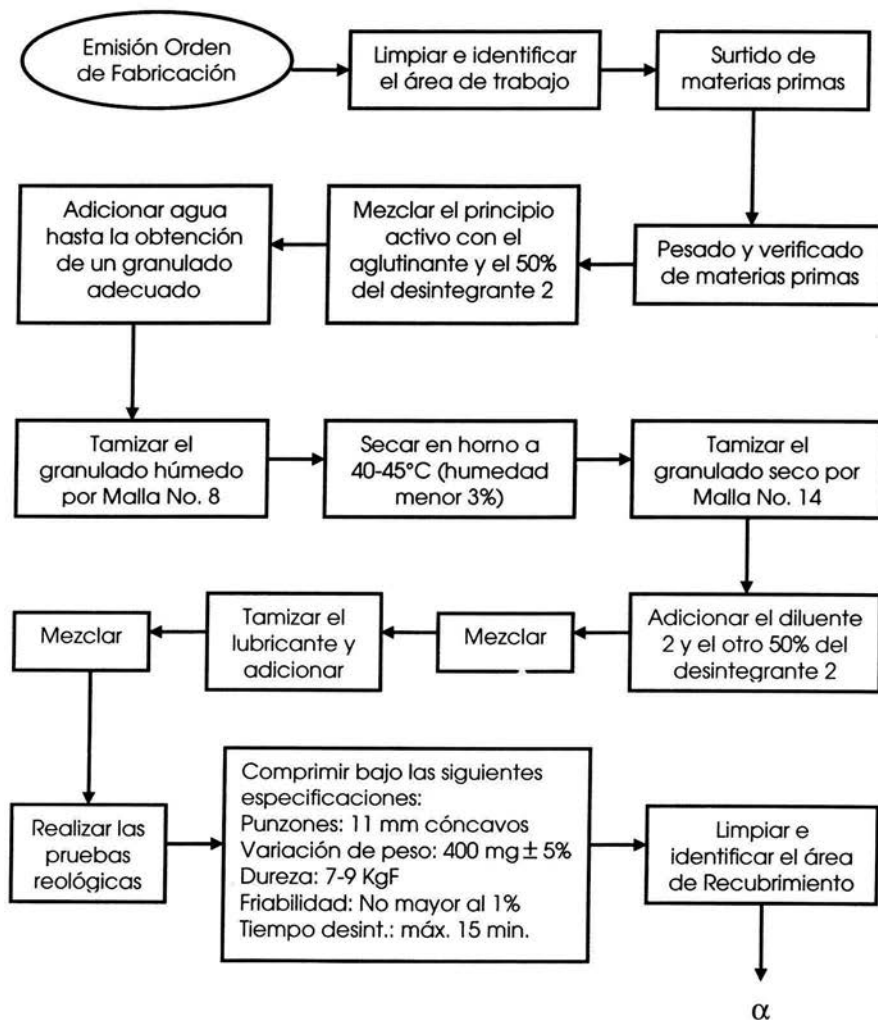
Tomando en cuenta estos resultados y los de las pruebas de ciclado térmico, se propone la siguiente formulación para evaluarse en estudios de estabilidad acelerada:

Núcleo: principio activo 50%, diluyente (2) 41%, desintegrante (2) 5%, aglutinante 3% y lubricante 1%.

Recubrimiento: antiadherente 4.25%, pigmento 2.17%, colorante 0.08%, plastificante (1) 0.55%, plastificante (2) 0.35%, polímero formador de la película 2.6%.

Procedimiento de fabricación

En el siguiente diagrama se muestra el proceso para la fabricación de lotes piloto para evaluarse en estudios de estabilidad acelerada.



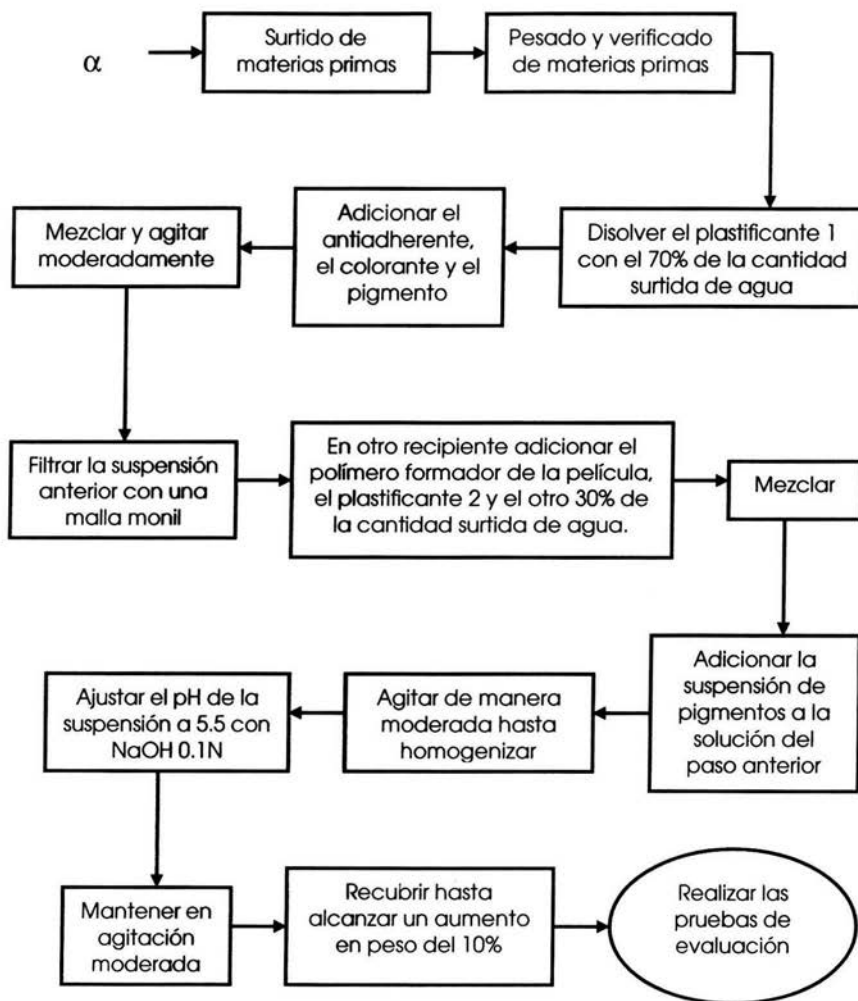


Figura 3. Procedimiento de fabricación de lotes piloto para estudios de estabilidad acelerada.

CAPÍTULO 4

4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1 Preformulación

Análisis del principio activo

Los resultados mostrados en la tabla 8, indican que el principio activo cumple con las especificaciones, por lo tanto puede ser empleado para llevar a cabo los estudios de preformulación y formulación.

Reología del principio activo

Los resultados mostrados en la tabla 9 indican que de acuerdo al Índice de Carr y al Índice de Hausner, se trata de un polvo con flujo y compresibilidad pobre, y al efectuar las determinaciones de velocidad de flujo y ángulo de reposo, se observó que el polvo no fluyó; debido a esto se determinó que el método de fabricación fuese la Granulación Húmeda con el fin de mejorar las características de flujo del polvo y de esta forma asegurar un llenado uniforme de las matrices de la tableteadora.

En cuanto a la distribución del tamaño de partícula, la figura 2 muestra que el mayor porcentaje retenido corresponde a la malla 60, lo cual, aparentemente indica que el tamaño de partícula del principio activo es semigrueso, pero al ser cohesivo y al absorber cierta cantidad

de humedad ocasiona que se formen aglomerados los cuales no permiten una distribución uniforme y se retenga en dicha malla.

Estabilidad y degradación del principio activo

Los resultados mostrados en la tabla 11, indican que el principio activo es estable en estado sólido a Temperatura ambiente /Luz natural y a Temperatura de 65°C debido a que no se observaron cambios físicos y químicos.

En cuanto a la degradación del principio activo, la tabla 12 indica que en presencia de agua el principio activo no se degrada debido a que no se observaron cambios físicos y químicos. Sin embargo, con el Peróxido de Hidrógeno al 35%, Ácido Clorhídrico 2N e Hidróxido de Sodio 2N, el principio activo mostró cambios tanto físicos como químicos, observándose éstos últimos como productos de degradación mediante el análisis por cromatografía en capa fina.

Compatibilidad con excipientes

Los resultados mostrados en la tabla 13 indican que la Polividona mostró cambios químicos con el principio activo considerados como productos de degradación, debido a que en la placa cromatográfica la mancha de dicha muestra no coincide con la mancha de la referencia, indicando así que este excipiente es incompatible con el principio activo. En cuanto a los demás excipientes, no se observaron cambios

físicos y químicos, por lo tanto se considera que dichos excipientes son compatibles con el principio activo y se pueden emplear para la realización de la formulación.

4.2 Formulación

Núcleo

Los resultados de la velocidad de flujo obtenidos en la reología del principio activo muestran que al no fluir el polvo, el método de fabricación a emplear es el de Granulación Húmeda. Basándonos en los estudios de compatibilidad del principio activo con los diferentes excipientes evaluados, se propusieron varias formulaciones (ver tabla 14) en las cuales algunos de los excipientes que fueron compatibles, se emplearon como diluentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes.

En todas las formulaciones, exceptuando la formulación 4, los resultados de la reología nos indican que el granulado de cada formulación tiene flujo excelente, el cual asegura el llenado de la cavidad de las matrices en el proceso de compresión evitando así mismo la adhesión del material en la tolva, la matriz y los punzones. Los resultados del control en proceso indican que en cuanto a la dureza y friabilidad todas las formulaciones cumplen con las especificaciones, lo cual asegura que tendrán resistencia al desgaste mecánico que sufrirán durante el proceso de recubrimiento. En cuanto al tiempo de desintegración no cumplió con las especificaciones para las primeras

seis formulaciones, lo que indica que hay factores que influyen en éste como son: el aglutinante y la dureza del comprimido.

En la formulación 1 cuyo peso del núcleo es de 500 mg, se observa una buena dureza sin embargo el tiempo de desintegración es muy alto, lo cual se debe a que el diluyente 1 en esa cantidad tiene también características como aglutinante que no permitieron la desintegración del núcleo en el tiempo especificado.

En la formulación 2 se emplearon las mismas cantidades de cada componente de la formulación 1, pero el diluyente 1 (que en conjunto con el aglutinante actúan como desintegrantes), se adicionó intragranular y extragranular para facilitar la desintegración en un tiempo menor, sin embargo, éste aumentó en comparación con la formulación 1.

En la formulación 3 se disminuyó la cantidad de aglutinante, ajustando esta disminución con el diluyente 1 y adicionándose éste último de manera extragranular para que con estos pasos se lograra la desintegración en el tiempo especificado, obteniéndose un tiempo de desintegración parecido al de la formulación 1.

En la formulación 4 se aumentó el peso del núcleo a 600 mg con la finalidad de incrementar la cantidad tanto del diluyente 1 como del aglutinante, eliminando el diluyente 3. Todo esto con el propósito de que al adicionar el diluyente 1 de manera extragranular, y cambiar el desintegrante 1 por el desintegrante 2, se obtuviera un tiempo de desintegración aceptable, el cual no se pudo determinar debido a que

al efectuar la determinación de velocidad de flujo mediante las pruebas reológicas del granulado, éste no fluyó, debido a que el tamaño de partícula del diluyente 1 es pequeño y no permite que el granulado fluya.

En la formulación 5 se emplearon las mismas cantidades de la formulación 4, cambiando el diluyente 1 por el diluyente 2 con el propósito de mejorar las características de velocidad de flujo. Al emplear el método extragranular del diluyente 2 y al disminuir la dureza del núcleo de 13 a 10 KgF, se logró disminuir el tiempo de desintegración de 24.55 a 17.30 minutos.

En la formulación 6, observando que el diluyente 2, desintegrante 2 y aglutinante en la formulación anterior mejoraron el tiempo de desintegración, se cambió el peso del núcleo a 400 mg con el propósito de disminuir la cantidad de aglutinante y de diluyente 2, recordando que éste último tiene características también como aglutinante; sin embargo, a pesar de esto el tiempo de desintegración no mejoró en comparación con la formulación 5.

Teniendo en cuenta que la dureza del núcleo es uno de los factores que influyen en el tiempo de desintegración, en la formulación 7, se disminuyó la dureza del núcleo para facilitar la desintegración en un tiempo menor, pero también se aumentó la cantidad de aglutinante, ajustando esto con la cantidad de diluyente 2.

Los resultados demuestran que con todo esto, el tiempo de desintegración disminuyó de 16.07 a 6.08 minutos, con una dureza de 8

KgF, lo cual indica que esta formulación cumple con las especificaciones que se establecieron.

Recubrimiento entérico

Los resultados de la formulación A indican que con una película de recubrimiento con un grosor del 8% de aumento en peso sobre el núcleo, la resistencia al fluido gástrico no se alcanza en el tiempo que establece la Norma para la prueba de desintegración que es de dos horas, por lo tanto, esta formulación no satisface los requerimientos de resistencia. Por tal motivo se realizó la formulación B, aumentando la cantidad del polímero formador de la película así como de los plastificantes, con el propósito de incrementar las características de formación de la película, haciéndola más resistente al fluido gástrico.

Los resultados de la formulación B demuestran que con la película de recubrimiento con un grosor del 10% de aumento en peso sobre el núcleo, la resistencia al fluido gástrico sí alcanza las dos horas sin presentar ninguna alteración, y posteriormente al cambiar el fluido gástrico por fluido intestinal, las tabletas recubiertas se desintegran completamente en un lapso de 15 minutos, con lo que la prueba se satisface por completo; comprobándose lo anterior también, con las pruebas de disolución y valoración cuyos resultados cumplen con las especificaciones que indica la Especificación Técnica del IMSS del Principio Activo.

CAPÍTULO 5

5. CONCLUSIONES

Se logró desarrollar una formulación en tabletas con capa entérica de un fármaco con acción antiepiléptica estable, la cual se propuso para evaluar en estudios de estabilidad acelerada.

Se comprobó mediante los estudios de caracterización del principio activo, que éste cumple con las especificaciones establecidas, así como también, que el principio activo es estable en estado sólido tanto a temperatura ambiente como a temperaturas elevadas; sin embargo, presenta inestabilidad en condiciones de oxidación, alcalinidad y acidez, motivo por el cual dicho principio activo debe ser recubierto para protegerlo de éstas condiciones.

El método de fabricación elegido fue la granulación húmeda, ya que al realizar las pruebas reológicas del principio activo, se observó que éste no fluyó cuando se determinó la velocidad de flujo.

Se determinó la compatibilidad del principio activo con diferentes excipientes, seleccionando aquellos que no presentaron cambios físicos y químicos para llevar a cabo el desarrollo de la formulación.

Se realizó el recubrimiento entérico de las tabletas, seleccionando la mejor formulación tanto para el núcleo como para el recubrimiento en sí, que cumpliera con las características de resistencia al fluido gástrico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lachman L., Lieberman H. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3rd Edition. Ed. Lea & Febiger. USA. 1986.
2. Lieberman, H.A. and Lachman L. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Vols. 1 y 3.
3. Román Fernando. *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*. Asociación Farmacéutica Mexicana. México. 1990.
4. Villafuerte Robles Leopoldo. *Productos Farmacéuticos Sólidos - Operaciones Unitarias Farmacéuticas*. Volumen 1. Instituto Politécnico Nacional. 1999.
5. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 7^ª Edición. 2000.
6. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Edición 48. México 2002. Thomson. PLM.
7. Goodman L. & Gilman A. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9^ª Edición. Vol. 2. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México. 1996.
8. Velasco, A., Lorenzo, P., Serrano, J., Trelles, F. *Farmacología*. Editorial Interamericana Mc Graw-Hill. 16^ª Edición. España. 1993.

-
9. Litter, M. *Farmacología Experimental y Clínica*. 7ª Edición. Editorial El Ateneo. Argentina. 1988.
 10. Kibbe, A. H. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 3ª Edition. American Pharmaceutical Association. USA. 2000.
 11. Remington. *Farmacía*. 19ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Argentina. 1998.
 12. Katzung, B. G. *Farmacología Básica y Clínica*. 7ª Edición. Editorial El Manual Moderno. México. 1999.
 13. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.
 14. Schultz Thomas. *Problem Solver and Reference Manual*. FMC Corporation 2000.
 15. Colorcon Coating. *Curso teórico práctico de recubrimiento de tabletas*. Abril 2003.
 16. Ansell & Popovich. *Pharmaceutical Dosage and Delivery Systems*. Ed. Lea and Febiger. USA. 1992.
 17. Kenneth E. Avis. *Pharmaceutical Unit Operations: Coating*. Coordinating Editor. 1998.

-
18. *The Journal of Standard Development and Oficial Compendia Revision Pharmacopeial Forum*. Vol. 28 No. 2. March-April 2002. U.S. Pharmacopeia. The standar of Quality. Págs. 603-624.
19. Instituto Mexicano del Seguro Social. *Especificación Técnica 010 del Principio Activo, Tabletas con cubierta entérica*.
20. Lehmann K. *Practical course in film coating of pharmaceutical dosage forms with polymers*. Röhm GmbH. 1996. Págs. 1-18
21. Swarbrick J., Boylan J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2nd Edition. Volume 3. Ed. Marcel Decker. 2002.