



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**DISEÑO DE UN PRODUCTO EN TABLETAS
CONTENIENDO UN FÁRMACO CON
ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
MAYTE REYES RODRÍGUEZ

**ASESOR TE TESIS
Q.F.B. MA. ESTHER HERNÁNDEZ J.**



MÉXICO, D.F.



2004

**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente Prof. Samuel Enoch Estrada Soto
Vocal Prof. Ernestina Hernández García
Secretario Prof. María Esther Hernández Jiménez
1er. Suplente Prof. Fernando Alcantar Magaña
2º. Suplente Prof. Martín Rueda Espinosa

Sitio donde se desarrolló el tema

Corporación Farmacéutica

Puente de Xoco N° 35 Colonia General Anaya

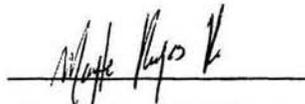
Delegación Benito Juárez Tel. 1087-2236

Asesor del tema



Q.F.B. María Esther Hernández Jiménez

Sustentante



Mayte Reyes Rodríguez

DEDICATORIAS

A Dios

Por darme la vida y haberme
permitido llegar hasta aquí.

A mis padres

Las dos personas que más quiero en la vida
que con innumerables esfuerzos y sacrificios
han sabido guiarnos a lo largo del camino.

A mis hermanos

Enrique, Mireya e Isaac, por el ejemplo
que me han dado y porque siempre
sigamos luchando hasta alcanzar la
victoria.

A Abel

Por estar conmigo en las buenas
y en las malas, siempre apoyándome.

A mis amigas de toda la vida

Cony, Guadalupe Rosario y Tania,
por la amistad que me han brindado
durante tantos años.

AGRADECIMIENTOS

A la Q.F.B. Ma. Esther Hernández J.
con agradecimiento por su asesoría
en la realización de este trabajo.

A la Q.F.B. Rosalba Mendez
Por tu sincera ayuda en la realización
de esta tesis, por tu amistad y por todo
lo que has hecho por mí. Gracias.

A los profesores
Q.F.B. Samuel Enoch Estrada S.
Q.F.B. Ernestina Hernández García
Por la revisión y sugerencias para
este trabajo.

A la Q.F.B. Maribel Hernández por
el apoyo brindado en las instalaciones
de Corporación Farmacéutica.

A la Facultad de Química de la
Universidad Nacional Autónoma de México
por permitirme ser parte de ella.

CONTENIDO**CAPÍTULO 1.**

1.1 INTRODUCCIÓN	10
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.3 OBJETIVOS	14
1.4 HIPÓTESIS	15
1.5 PLAN DE TRABAJO	16

CAPÍTULO 2.**ANTECEDENTES**

2.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL	18
2.1.1 Clasificación de antihipertensores	20
2.1.1.1 Diuréticos	20
2.1.1.2 Simpaticolíticos	21
2.1.1.3 Vasodilatadores	22
2.1.1.4 Bloqueadores de los canales de Ca^{2+}	23
2.1.1.5 Antagonistas de angiotensina II	23
2.2 DESARROLLO FARMACÉUTICO	25
2.2.1 Etapas en el desarrollo farmacéutico	25
2.2.1.1 Preformulación	26
2.2.1.2 Formulación	27
2.2.1.3 Optimización	27
2.2.1.4 Estabilidad	28
2.2.1.5 Escalamiento	30

2.3 TABLETAS	31
2.3.1 Componentes	32
2.3.1.1 Diluyentes	32
2.3.1.2 Aglutinantes	33
2.3.1.3 Desintegrantes	33
2.3.1.4 Lubricantes	34
2.3.1.5 Saborizantes y Edulcorantes	36
2.3.2 Métodos de fabricación	37
2.3.2.1 Granulación vía húmeda	37
2.3.2.2 Granulación vía seca	39
2.3.2.3 Compresión directa	40
2.4 FÁRMACO DE ESTUDIO	44
2.4.1 Características fisicoquímicas	44
2.4.2 Indicaciones terapéuticas	44
2.4.3 Farmacínética y Farmacodinamia	45
2.4.4 Dosis y vías de Administración	46

CAPÍTULO 3.

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 MATERIAL, EQUIPO E INSTRUMENTACIÓN	48
3.1.1 Material para Preformulación y Formulación	48
3.1.2 Equipo e Instrumentación	49
3.1.3 Reactivos	50

3.2 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN	51
3.2.1 Análisis de materia prima	51
3.2.2 Determinación de propiedades reológicas	54
3.2.3 Estabilidad de la materia prima	58
3.2.4 Degradación de la materia prima	59
3.2.5 Compatibilidad con excipientes	60
3.3 ESTUDIOS DE FORMULACIÓN	61
3.3.1 Pruebas de Ciclado	61
3.3.2 Diagrama de proceso	62

CAPÍTULO 4

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	
4.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN	64
4.1.1 Análisis de materia prima	64
4.1.2 Determinación de propiedades reológicas	65
4.1.3 Estabilidad de materia prima	68
4.1.4 Degradación de materia prima	69
4.1.5 Compatibilidad con excipientes	70
4.2 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN	71
4.2.1 Propuesta de formulaciones	71
4.2.2 Resultados de propiedades reológicas	72
4.2.3 Resultados de controles físicos	73
4.2.4 Formulación ideal	77

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES	79
APÉNDICE	81
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82

CAPÍTULO 1

1.1 INTRODUCCIÓN

La Industria Farmacéutica Mexicana es, sin duda, una de las áreas más importantes del país, ya que la salud es uno de los activos más importantes de cualquier nación. Un país puede dejar de producir muchas cosas, pero no medicamentos, es fundamental mejorar la calidad de vida a través de una industria visionaria e innovadora.

Debido a los diversos cambios que se están dando mundialmente, la Industria Farmacéutica transnacional ha abierto y desarrollado nuevos nichos y productos. Así, los laboratorios farmacéuticos nacionales se han preocupado por ésto, y han buscado nuevas formas de ofrecer calidad a costos menores.

Por otra parte, la hipertensión representa un problema único en la terapéutica de personas con elevación leve de la presión arterial. Por lo general es una enfermedad que dura toda la vida, ocasionando que algunos síntomas perduren hasta la vejez.

El médico debe establecer con certeza si la hipertensión es persistente y requiere tratamiento, para esto debe considerarse el nivel de presión arterial, la edad y sexo del paciente.

Aún cuando en la actualidad la monoterapia (tratamiento con un solo medicamento) ha resultado más popular, todavía es común tratar la hipertensión con una combinación de dos o más fármacos, cada uno actúa por un mecanismo diferente.

Así mismo las tabletas ha adquirido gran importancia, tanto para el paciente, como para el farmacéutico por ser una de las formas farmacéuticas más prácticas para su administración. Son consideradas como una forma de dosificación versátil, por ser de dosis exacta, de diversos tamaños, de forma elegante y aceptada por todos los niveles sociales.

Debido a que en la actualidad la hipertensión arterial se presenta en mexicanos adultos que habitan zonas urbanas, en el presente trabajo, se desarrolló una formulación conteniendo un fármaco con actividad antihipertensiva, por compresión directa, realizando una revisión bibliográfica, seguida de la preformulación en donde se caracterizó al principio activo, seleccionando la formulación ideal, para ser candidata a evaluar en estudios de estabilidad acelerada.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cada año muere medio millón de Mexicanos por enfermedades cardíacas, alteraciones, en la mayoría de los casos, asintomáticas cuya primera señal de alarma puede ser un infarto agudo del miocardio. Mujeres con edad promedio de 45 años y hombres a partir de 35 años son los sectores de la población más afectados. ¹

Una de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes es la hipertensión arterial, ya que uno de cada cuatro mexicanos adultos la padecen, en la mayoría de los casos se desconoce que sufren de este mal hasta el momento de presentar como síntoma notable, un infarto agudo del miocardio.

¹

En la actualidad, el tratamiento de la hipertensión arterial incluye la modificación del estilo de vida, disminución de la ingesta de sal y grasa, ejercicio, disminución de peso, suspensión de tabaquismo y el control farmacológico apoyado en la línea de medicamentos cardiovasculares que se han investigado y desarrollado en la última década; algunos son de difícil accesibilidad para la gente que padece esta enfermedad.

Por lo antes expuesto es de interés proveer un medicamento que ayude al tratamiento del padecimiento antes mencionado, enfocado principalmente a la población de edad adulta, ofreciendo seguridad, control efectivo, respuesta inmediata y precios accesibles; por lo tanto el presente proyecto tuvo como fin obtener una formulación de tabletas conteniendo un fármaco con actividad antihipertensiva, ofreciendo estabilidad y calidad en el producto.

1.3 OBJETIVOS

Objetivo General

Realizar estudios de preformulación y formulación para la obtención de tabletas conteniendo un fármaco con actividad antihipertensiva, la cual debe ser física y químicamente estable, además debe cumplir con las especificaciones de estabilidad y calidad.

Objetivos Específicos

- Efectuar una revisión bibliográfica exhaustiva.
- Caracterizar el principio activo en estudio y seleccionar los excipientes adecuados para la obtención de tabletas que cumplan con las características deseadas.
- Establecer técnicas y metodología adecuadas para el diseño de tabletas con calidad aceptable.
- Elaborar lotes piloto con la formulación propuesta para ser candidata a ser evaluada en estudios de estabilidad acelerada.

1.4 HIPÓTESIS

Mediante los resultados obtenidos en las etapas de preformulación y formulación se tendrán los elementos suficientes para el diseño y la obtención de tabletas con actividad antihipertensiva, las cuales cumplirán con las especificaciones de calidad establecidas por las normas nacionales y/o internacionales.

1.5 PLAN DE TRABAJO

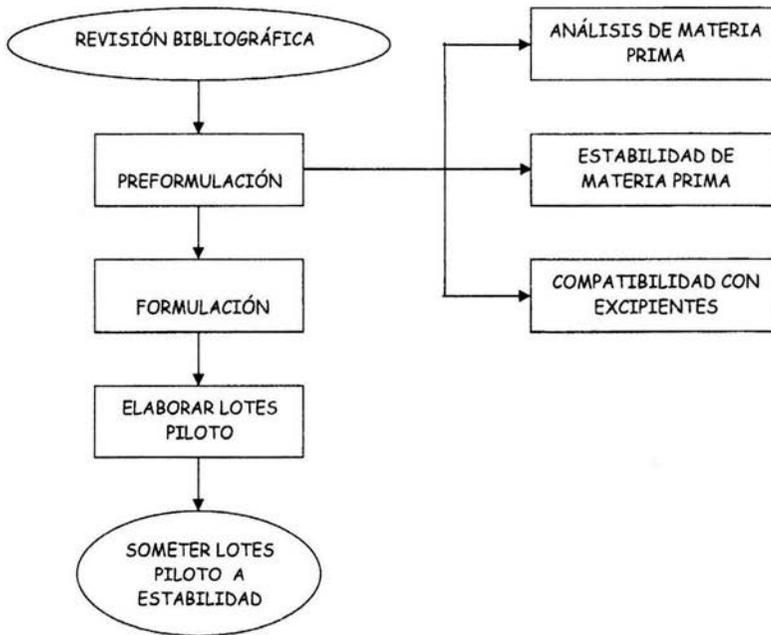


Figura 1. Plan de trabajo para el desarrollo de tabletas con actividad antihipertensiva.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

2.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más frecuente. La hipertensión constituye la principal causa de apoplejía, conduce a padecimiento coronario con infarto de miocardio y muerte repentina de origen cardiaco, además es un contribuyente importante de insuficiencias cardíaca y renal, así como de aneurisma disecante de la aorta.

La hipertensión se define de manera convencional como la presión arterial mayor o igual 140/90 mm Hg; esto sirve para caracterizar un grupo de pacientes que tienen riesgo de enfermedad cardiovascular relacionada con hipertensión, que sea suficientemente alto como para ameritar atención médica. 2

La hipertensión arterial sostenida daña los vasos sanguíneos de los riñones, corazón y cerebro, además de producir un aumento en la frecuencia de insuficiencia renal, enfermedad coronaria y ataques. Se ha demostrado que la disminución farmacológica, eficaz, de la presión arterial evita el daño a los vasos sanguíneos y reduce sustancialmente los índices de morbilidad y mortalidad.

En la actualidad se dispone de muchos fármacos eficaces, el uso de estos agentes, solos o en combinación, pueden reducir la presión arterial con un riesgo mínimo de toxicidad en la mayoría de los pacientes. 3

Evidencias epidemiológicas señalan que los factores hereditarios, el estrés psicológico, los factores ambientales y alimenticios (un aumento de sal en la dieta y quizá la disminución de la ingestión de calcio) contribuyen de alguna manera al desarrollo de la hipertensión. 3

Fisiológicamente, tanto en individuos normales como en hipertensos la presión arterial se mantiene mediante una regulación, momento a momento del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica ejercida en tres sitios anatómicos que son las arteriolas, vénulas poscapilares (vasos capacitantes) y corazón. Un cuarto sitio del control anatómico, los riñones, contribuyen al mantenimiento de la presión arterial al regular el volumen de líquido intravascular. 3

Los antihipertensivos actúan en uno o más de los cuatro sitios de control anatómico, produciendo sus efectos interfiriendo con los mecanismos normales de la regulación de la presión arterial. Una clasificación útil es de acuerdo con el principal sitio o mecanismo en los cuales actúa.

2.1.1 Clasificación de los antihipertensores según su sitio o mecanismo de acción.

2.1.1.1 Diuréticos

La razón para el uso de diuréticos en el tratamiento de la hipertensión deriva de la eficacia de la restricción de sodio como una intervención independiente para reducir la presión arterial. En ciertos individuos clasificados como sensibles al sodio, la restricción sola produce un efecto hipotensor notable. La acción natriurética de los diuréticos de uso común se emplea extensamente como primer paso en el tratamiento de la hipertensión. Se usan solos o combinados con otros antihipertensores. 3

Algunos ejemplos se mencionan a continuación.

- Tiazidas y fármacos relacionados (hidroclorotiazida, clortalidona y otros).
- Diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, ácido etacrínico).
- Diuréticos ahorradores de K^+ (amilorida, triamtereno, espironolactona).

2.1.1.2 Simpaticolíticos

La búsqueda de simpaticolíticos químicos eficaces ha sido intensiva, muchos compuestos se toleraron mal porque producían hipotensión ortostática sintomática, disfunción sexual, diarrea y retención de líquidos, con reducción subsecuente del efecto antihipertensivo. Estos son fármacos antihipertensivos potentes, eficaces y capaces de producir adversas serias, se les utilizó actualmente en los casos que no han cedido con todos los fármacos antihipertensivos, lo que puede suceder en la hipertensión grave y algunas veces en la hipertensión maligna.

Los fármacos más nuevos y las combinaciones racionales de esos compuestos con diuréticos y vasodilatadores han superado muchas de tales dificultades. A continuación se muestran los subgrupos de simpaticolíticos. 3

- Fármacos de acción central (metildopa, clonidina, guanabenz).
- Bloqueadores ganglionares (trimetafán).
- Bloqueadores de neuronas adrenérgicas (guanetidina, reserpina).
- Antagonistas β -adrenérgicos (propranolol, metoprolol y otros).
- Antagonistas α -adrenérgicos (prazosina, terazosina, doxazosina).
- Antagonistas adrenérgicos mixtos (labetalol). 2

2.1.1.3 Vasodilatadores

Los vasodilatadores directos actúan sobre el músculo liso vascular. Dentro de este grupo pueden incluirse los diuréticos de tiazida, cuando éstos son administrados en forma aguda a pacientes con hipertensión, la reducción inicial de la presión sanguínea es atribuible a la diuresis que disminuye el volumen sanguíneo.

Este efecto vasodilatador de las tiazidas es la razón de su uso tradicional como agentes iniciales o únicos en pacientes con hipertensión.

Algunos fármacos de este grupo son la hidralazina y el minoxidil para uso crónico, la primera provoca un descenso en la presión arterial sistólica y diastólica produciendo un aumento del gasto cardíaco, el segundo incrementa el flujo sanguíneo hacia piel, músculo esquelético, tubo digestivo y corazón, más que hacia el sistema nervioso central.

El diazóxido y el nitroprusiato de sodio se reservan para emergencias hipertensivas. 3

2.1.1.4 Bloqueadores de los canales de Ca^{2+}

Estos constituyen un importante grupo de fármacos en la terapéutica de hipertensión. Todos los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} disminuyen la presión arterial al relajar el músculo liso arteriolar y aminorar la resistencia vascular periférica. Todos los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} son igual de eficaces cuando se utilizan solos para tratar hipertensión de leve a moderada, se alcanza con mayor frecuencia control de la presión arterial en ancianos y afroestadounidenses, grupos de población en los cuales el estado de renina baja prevalece más, todos los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} son igual de eficaces cuando se utilizan solos para tratar hipertensión leve a moderada, son versátiles con eficacia probada en todos los tipos de pacientes, algunos bloqueadores de estos canales son: verapamilo, nifedipina, felodipina y amlodipina. 2,3

2.1.1.5 Antagonistas de los receptores de angiotensina II

Un enfoque nuevo es la serie de fármacos antihipertensivos, es la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II, con la consiguiente reducción de la presión arterial por disminución de la resistencia periférica debido a vasodilatación.

La importancia de la angiotensina II en la regulación de la función cardiovascular ha conducido a la síntesis de antagonistas no péptidos de receptores de la angiotensina II para uso clínico. Al evitar los efectos de esta última, esos medicamentos relajan el músculo liso y así favorecen la vasodilatación, incrementan la excreción renal de sal y agua, reducen el volumen plasmático y disminuyen la hipertrofia celular.

Un descubrimiento de estos antagonistas de receptores no peptídicos, es el losartan, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1995 para uso clínico en el tratamiento de hipertensión. 2

2.2 DESARROLLO FARMACÉUTICO

El desarrollo farmacéutico se define como el conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, tecnología y ética farmacéutica destinadas a obtener el máximo aprovechamiento de un fármaco como medicamento. 4

El desarrollo de formulaciones se vuelve cada día más complejo y de mayor responsabilidad, porque además de que se buscan avances nuevos, se deben desarrollar sistemas y procedimientos que garanticen la seguridad en el uso de los medicamentos.

La eficacia y seguridad de una forma farmacéutica debe ser confiable todo el tiempo, además de permitir su administración en una forma simple.

2.2.1 Etapas que están involucradas en el desarrollo de un medicamento para fármacos conocidos son: 4

- Preformulación
- Formulación
- Optimización
- Estabilidad
- Escalamiento

2.2.1.1 Preformulación

Es una etapa indispensable en el diseño de una formulación, ésta se puede definir como los estudios que anteceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la fabricación del producto, incluyendo una descripción de las características físicas, químicas y biológicas de los fármacos, con el objeto de diseñar el mejor sistema de aplicación dando como resultado una fórmula eficaz, segura y estable. 4,5

Los tipos de estabilidad estudiados en esta etapa son:

- Estabilidad el fármaco en estado sólido
- Estabilidad en solución
- Estudios de compatibilidad con excipientes más comunes

Los estudios de preformulación permiten prever problemas con los fármacos y entre los fármacos y excipientes, pero no permiten sugerir cuál o cuáles excipientes servirán mejor a los propósitos de la formulación. Sin embargo, estas pruebas proporcionan un número de excipientes que se pueden emplear. 5

2.2.1.2 Formulación

La formulación es la etapa en la cual se realizan combinaciones del principio activo con excipientes que resultaron ser compatibles.

La cantidad de los excipientes utilizados en la fabricación son variables considerando que influyen en la composición, estabilidad y uso del medicamento. El número de excipientes empleados depende de las características particulares que se desean conferir a la formulación. Así, el objetivo de la formulación es preparar una forma de dosificación correcta que sea segura, eficaz y de calidad.

2.2.1.3 Optimización

Esta etapa permite mejorar las características de la forma farmacéutica desarrollada, su concentración y/o el proceso de manufactura empleando como una herramienta el diseño experimental. 4

Algunos ejemplos de la optimización son:

- Apariencia de la forma farmacéutica: Color, sabor, consistencia, etc.
- Condiciones de manufactura: Modificaciones en el equipo, variables de operación, etc.

2.2.1.4 Estabilidad

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

Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase seleccionado, de acuerdo a lo que se indica en los siguientes cuadros.

Condiciones de Almacenamiento	Análisis
40°C ± 2°C con 75 % de humedad relativa ± 5 % para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 y 180 días
40°C ± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días
30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 90 y 180 días

Cuadro I. Condiciones de Almacenamiento para Pruebas de Estabilidad de Medicamentos con Fármacos Nuevos

Condiciones de almacenamiento	Análisis
40°C ± 2°C con 75% de humedad relativa ± 5 % para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días
40°C ± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días
30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días

Cuadro II. Condiciones de Almacenamiento para Pruebas de Estabilidad de Medicamentos con Fármacos Conocidos

2.2.1.5 Escalamiento

El escalamiento es la fabricación de un lote de mayor tamaño que el empleado en el laboratorio. Es el aumento en el tamaño de lote del producto. Y tiene como objetivo reproducir el método desarrollado en el laboratorio a nivel de un lote de producción en planta, para ello hay que considerar el equipo, condiciones de operación, personal, instalaciones, etc. 4

2.3 TABLETAS

Definición

Son formas farmacéuticas sólidas que se obtienen por compresión o moldeado, que contienen el o los principios activos y aditivos; generalmente de forma discoide, plana, ranurada y de tamaño variado. 7

Ventajas

- Exactitud de dosis
- Fácil de enmascarar el olor y sabor que presentan algunos principios activos.
- Fácil administración.
- La estabilidad es superior a la de las formas farmacéuticas líquidas.
- Fácil transporte.

Desventajas

- No pueden ser ingeridas por pacientes inconscientes, bebés o ancianos.
- Difícil de administrar a pacientes con problemas de deglución.
- Fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletas. 7

2.3.1 Componentes

Las tabletas consisten de los ingredientes activos, así como excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, antiadherentes y saborizantes.

Los excipientes son componentes de la forma farmacéutica que no tienen actividad farmacológica, cuya función es proveer estabilidad física, química y/o biológica al fármaco, así como favorecer su dosificación. Deben reunir ciertas características como son: alta fluidez o flujo, alta compresibilidad, fisiológicamente inertes, estables al aire, humedad y temperatura; tamaño de partícula uniforme y no interferir con la eficacia biológica de los ingredientes activos.

2.3.1.1 Diluyentes

Sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir, otorgándole forma y cuerpo, preferentemente deben ser hidrófilos, los más utilizados son, lactosa, sacarosa, dextrosa manitol y celulosa microscristalina. 8,9

2.3.1.2 Aglutinantes

Son utilizados en el proceso por granulación vía húmeda y granulación vía seca. Son sustancias inertes que dan cohesividad al polvo, cuando son incorporados a la mezcla de polvo en seco o en una solución y posteriormente durante la compresión se producen tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión, los más utilizados son: pladone, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, almidón de maíz y etilcelulosa. Su elección dependerá de las necesidades requeridas para la formulación.

2.3.1.3 Desintegrantes

Tienen como función el provocar un rompimiento en la matriz de la tableta al ponerse en contacto en medio acuoso, otros realizan su acción por capilaridad mediante la forma esférica de los gránulos que permite aumentar la porosidad de la tableta. 7

En la actualidad han surgido materiales conocidos como superdesintegrantes, nombre debido a la baja concentración con que surten efecto. 8,10

Los superdesintegrantes, al igual que los desintegrantes pueden ser incorporados durante la granulación por tres métodos; incorporación intragranular, incorporación extragranular o distribuido en ambas fases.

Los estudios que han sido realizados demuestran que la incorporación extragranular permite una disolución más rápida que las otras formas de incorporación, de igual manera estos estudios determinaron que la acción de los superdesintegrantes se efectúa mejor a pH neutros que ácidos. 11

Los más utilizados son: crospovidona, croscarmelosa sódica, alginato de sodio y almidón glicolato de sodio. 8

2.3.1.4 Lubricantes

Los lubricantes son utilizados al final del proceso y es importante determinar el tiempo adecuado de mezclado, debido a que puede afectar a las propiedades físicas de los comprimidos. Se emplean en bajas concentraciones debido a su carácter hidrofóbico, algunos pueden desempeñar una o varias funciones, como se puede ver en el cuadro III donde se presentan las sustancias más utilizadas en la Industria Farmacéutica. 9, 12

Se utilizan para reducir la fricción que se genera en la compresión de las partículas, entre el polvo y las superficies de punzones y matriz, incluso entre matriz y punzón; facilitando la expulsión del comprimido. Se pueden clasificar en tres grupos:

a) Deslizantes. Mejoran las características de fluidez, de esta manera facilita que el polvo fluya de la tolva a la matriz, algunos ejemplos son, talco, dióxido de silicio, almidón de maíz y estearato de magnesio. 7

b) Lubricantes. Estos reducen la fricción metal-metal, ejemplos, estearato de magnesio, ácido esteárico, acetato y benzoato de sodio.

c) Antiadherentes. Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones, ejemplos, talco, almidón de maíz y estearato de magnesio.

Materia	Concentración %	Propiedades		
		Deslizante	Lubricante	Antiadherente
Dióxido de silicio coloidal	2	Excelente	Malo	Excelente
Estearato de Magnesio	1	Malo	Excelente	Bueno
Almidón de maíz	5-10	Excelente	Malo	Excelente
Talco	1-10	Bueno	Excelente	Excelente
Ácido esteárico	1-5	Malo	Excelente	Bueno

Cuadro III. Propiedades de los lubricantes 9, 12

2.3.1.5 Saborizantes y Edulcorantes

Son sustancias que mejoran las características de aspecto de la forma farmacéutica, además de ayudar a mantener el control del producto durante su preparación y servir de identificación; su uso no es limitado a tabletas masticables.

La forma de agregar un colorante a una formulación para tabletas por vía húmeda es disolver dicho colorante en la solución cohesiva antes del proceso de granulación y para compresión directa el colorante se adiciona durante el mezclado de los polvos; los más utilizados son: la sacarosa y el aspartame. 8

2.3.2 Métodos de fabricación

Se pueden emplear diferentes procesos para la fabricación de comprimidos, se cuenta con tres métodos generales, granulación por vía húmeda, granulación vía seca y compresión directa. Ver la figura No. 2

2.3.2.1 Granulación vía húmeda

Es el proceso más tradicional y el más usado por la Industria Farmacéutica para la fabricación de tabletas, este método presenta el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales. La etapa más importante ocurre en el proceso de granulación en donde los polvos se transforman en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos; así como el contenido de humedad es un factor importante para la formación de los gránulos. 12

Las ventajas y desventajas de la granulación vía húmeda se presentan a continuación.

Ventajas 12

- Permite la adición de algunos componentes líquidos
- Existe una distribución uniforme del activo
- Disminuye la cantidad de finos
- Previene la segregación de la mezcla de polvos
- Obtención de gránulos de tamaño y forma homogéneos

Desventajas 12

- Requiere de un mayor número de etapas en el proceso
- Costo elevado por el empleo de componentes, espacio, personal y equipo
- Proceso tardado principalmente por la fase de secado
- No puede emplearse con fármacos sensibles al calor y la humedad.

2.3.2.2 Granulación vía seca

Se emplea cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad y compatibilidad así como cuando son sensibles al proceso de secado y al empleo de disolventes.

En este proceso se utiliza una etapa de precompresión de los materiales a fabricar, posteriormente son molidos y granulados en seco, la reducción del tamaño de los gránulos es por molienda gruesa utilizando molinos de martillo con un tamaño de malla que se requiera.

En resumen el proceso involucra los siguientes pasos. 1. Surtido de materia prima, 2. Tamizado, 3. Mezclado, 4. Precompresión, 5. Molienda, 6. Tamizado, 7. Compresión. 10

Ventajas

- No se requiere de soluciones aglutinantes
- Pocas etapas durante el proceso
- Los fármacos no son expuestos a la presencia de disolventes y al secado posterior
- Menores costos comparado con la granulación vía húmeda

Desventajas

- Una presión de granulación alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos
- Puede formar escamas de gránulo en la superficie de la tableta final y éstas son de lenta disolución
- Se pueden tener tabletas con mayor posibilidad de laminación, alta friabilidad y baja dureza

2.3.2.3 Compresión Directa

La compresión directa fue definida para polvos que comprimían directamente sin la adición de algún aditivo. Actualmente es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente mezclas de polvos las cuales contienen principio activo, diluyentes, desintegrantes y lubricantes. Esta mezcla debe fluir libremente, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme. Esta técnica fue posible por la disponibilidad comercial de vehículos que poseían tanto fluidez como compresibilidad y compatibilidad. ^{12, 13}

Para obtener tabletas por compresión directa depende de las propiedades de los excipientes y de la optimización de la fluidez, compresibilidad y lubricación de las mezclas de polvos, éstas se explican a continuación:

a) Compresibilidad. La mezcla de polvos debe tener la suficiente capacidad para la obtención de tabletas con buena dureza sin la aplicación de demasiada fuerza de compactación, para asegurar al mismo tiempo la rápida desintegración de la tableta y la disolución del fármaco. 13

b) Fluidez. Es importante no solamente por la uniformidad del llenado de la matriz y por ende el control del peso de la tableta, sino también por el papel que juega en la uniformidad del mezclado. 13

c) Lubricación. La lubricación es uno de los factores críticos en la fabricación de tabletas, debido a que si existe un período prolongado de mezclado, el polvo una vez ya comprimido puede presentar problemas de desintegración y disolución. 13

Ventajas 12, 13

- La principal y más obvia es el costo, por pocas etapas de fabricación, reduciendo las horas de fabricación y menos consumo de energía
- Tamaño de partícula uniforme
- Carencia de humectación
- No requiere de calor

Desventajas 10, 12

- Materiales costosos y disponibilidad comercial reducida
- Las características reológicas del fármaco son críticas
- Por diferencia de densidades puede ocurrir segregación
- Limitaciones en las variaciones de color

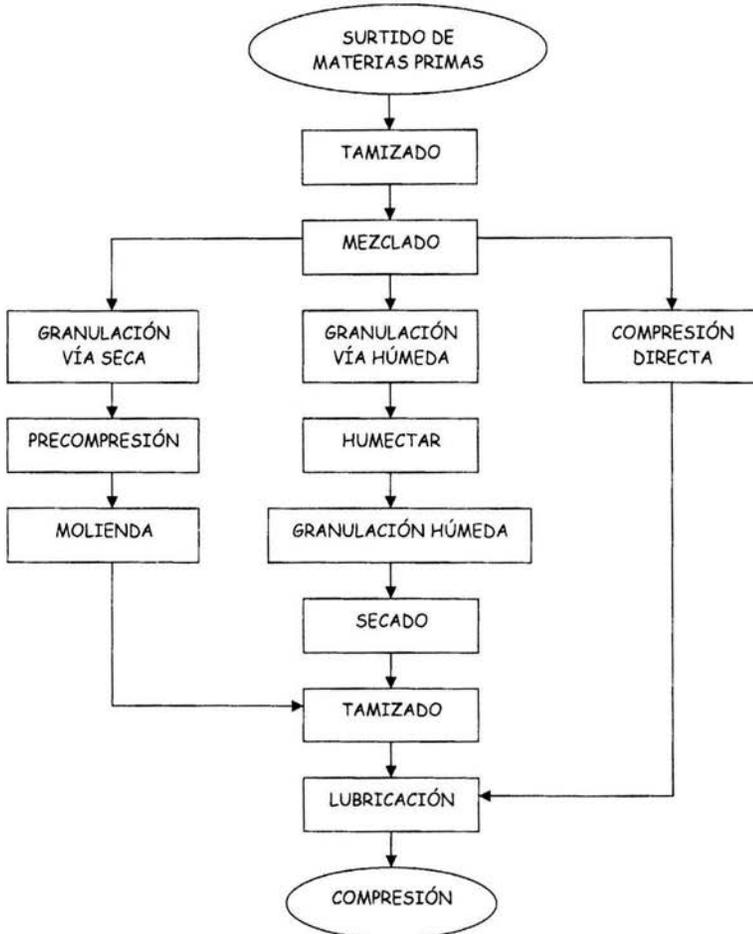


Figura 2. Métodos Generales para Fabricación de Tabletas

2.4. FÁRMACO DE ESTUDIO

2.4.1 Características fisicoquímicas

Fórmula condensada: $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$

Peso Molecular: 567.1 g/mol

Descripción: Polvo blanco cristalino e inodoro

Solubilidad: Soluble en metanol, ligeramente soluble en agua y escasamente soluble en etanol. ¹⁴

2.4.2 Indicaciones terapéuticas

El principio activo está indicado en el tratamiento inicial de la hipertensión y puede ser usado como agente único para el control de la presión arterial sanguínea en la mayoría de los pacientes.

Los enfermos que no están adecuadamente controlados con un solo antihipertensivo pueden beneficiarse al administrar este activo, el cual ha sido utilizado en combinación con diuréticos tiazídicos, agentes bloqueadores de adrenorreceptores beta o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ¹⁵

2.4.3 Farmacocinética y Farmacodinamia

El mecanismo de acción antihipertensiva del principio activo se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos, probablemente involucra la dilatación de las principales arterias y arteriolas coronarias, tanto en zonas de isquemia como normales.

En pacientes con hipertensión, la dosis única produce reducciones significativas de la presión arterial, el principio activo no ha sido asociado con ningún efecto metabólico adverso o cambios en los líquidos del plasma y es adecuado para usarse en pacientes con asma, con diabetes y con gota. 16

Se absorbe bien, con niveles sanguíneos máximos entre 6 y 12 horas posteriores a las dosis, la vida media de eliminación plasmática terminal es de cerca de 35 a 50 horas y es consistente con una dosificación de una vez al día.

Se metaboliza ampliamente por el hígado a metabolitos inactivos excretándose en orina 10% del compuesto original y 60% de los metabolitos.

Los efectos secundarios más comúnmente observados fueron: Cefalea, edema, fatiga, náuseas, bochorno y mareos. 16

2.4.4 Dosis y vías de administración

La dosis inicial para el paciente es de 5 mg una vez al día por vía oral, la cual puede ser incrementada a una dosis máxima de 10 mg al día, esto dependerá de la respuesta individual del paciente. 15, 16

CAPÍTULO 3
PARTE
EXPERIMENTAL

3.1 MATERIAL, EQUIPO E INSTRUMENTACIÓN

3.1.1 Material para Preformulación y Formulación

Espátula de acero inoxidable

Papel Whatman No. 41

Cromatoplasmas de sílica gel 60F 254, Merck

Soporte universal

Embudo metálico

Anillo de acero inoxidable

Pizeta

Tubos capilares, Kimax

Probeta de 50 mL, Kimax

Vasos de precipitados de 50 y 100 mL, Kimax

Pipetas volumétricas, Kimax

Pipetas graduadas, Kimax

Vidrio de reloj, Kimax

Porta objetos, Kimax

Pipetas Pasteur, Kimax

Tubos de ensaye, Kimax

3.1.2 Equipo e Instrumentación

Rotap, Time command

Mallas 30, 40, 60, 100, 140, 200 y base, Montinox

Tableteadora Rotativa, Market R12

Fragilizador, Mayasa

Desintegrador, Mayasa

Campana de seguridad

Durómetro, Stockes

Parrilla de agitación y calentamiento, Thermolyne Type 1000 Stir Plate

Balanza Granataria Sartorius

Estufa de degradación, J.M. Ortiz

Estufa de estabilidad, Hotpack

Karl Fischer, Mettler

Medidor de punto de fusión, Fisher-Johns

Cronómetro, Hanhart

3.1.3 Reactivos

Agua desmineralizada

Acetona, grado Reactivo

Metanol, grado reactivo

Cloroformo, grado reactivo

Ácido acético glacial, grado reactivo

Peróxido de hidrógeno, grado reactivo

Ácido clorhídrico 6N, grado reactivo

Hidróxido de sodio 6N, grado reactivo

Ácido nítrico, grado reactivo

Hidróxido de amonio, grado reactivo

Ácido sulfúrico, grado reactivo

3.2 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

3.2.1 Análisis de Materia Prima

- **Descripción**

Observar visualmente una cantidad pequeña de sustancia activa y describir lo más preciso posible, textura, color, y sabor de la materia prima.

- **Solubilidad**

Colocar 100 mg de sustancia activa en tubos de ensaye, adicionar poco a poco y con agitación continua en porciones de 0.5 mL los siguientes disolventes: agua, metanol, etanol, cloroformo y ácido acético glacial. Registrar el volumen de disolvente utilizado para solubilizar la muestra.

- **Espectro U.V.**

Pesar aproximadamente 11 mg de sustancia activa y colocar la muestra en un matraz volumétrico de 50 mL. Disolver y aforar con cloroformo y agitar la solución, tomar una alícuota de 5 mL. Transferir la alícuota a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con agua destilada. 7

Preparar una solución de referencia de igual forma, leer ambas muestras utilizando como blanco agua destilada y realizando un barrido de 200 a 380 nm.

- **Temperatura de Fusión**

Colocar una cantidad pequeña de sustancia activa sobre un cubreobjetos, ajustar el mismo en el aparato de Fisher-Johns y comenzar a incrementar la temperatura, ajustando la perilla de calentamiento a una velocidad lenta. Registrar el intervalo de fusión. 7

- **Metales Pesados**

Pesar, de 1 a 2 gr de materia prima en un crisol que esté a peso constante. Agregar ácido sulfúrico para humedecer la muestra, incinerar con cuidado hasta carbonizar totalmente, agregar a la muestra carbonizada 2 mL de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico, calentar hasta que no haya desprendimiento de humo blanco, calentar en una mufla entre 500°C a 600°C por una hora. Enfriar y agregar 4 mL de ácido clorhídrico 6N, cubrir y digerir en baño de vapor hasta sequedad. Humedecer el residuo con una gota de ácido clorhídrico, agregar 10 mL de agua caliente y digerir durante 2 minutos. 7

Adicionar gota a gota hidróxido de amonio 6N hasta obtener una solución alcalina, diluir con agua a 25 mL y ajustar el pH entre 3.0 y 4.0 con ácido acético, filtrar, enjuagar el crisol y filtro, adicionarlos al tubo de comparación, diluir con agua hasta 40 mL y mezclar.

Para la preparación de sustancia de referencia, en un tubo de comparación adicionar 2mL de solución de referencia de plomo, diluir con agua a 25 mL, ajustar el pH entre 3.0 y 4.0 con ácido acético 1M y/o hidróxido de amonio 6M, diluir con agua a 40 mL y mezclar.

Adicionar 2 mL de solución amortiguadora de acetatos pH 3.5 y 1.2 mL de tioacetamida, al tubo de comparación de la mezcla y de la sustancia de referencia, diluir con agua a 50 mL, mezclar, dejar reposar por 5 minutos y comparar sobre una superficie blanca. 7

- **Residuo a la Ignición**

Pesar de 1 a 2 gr de materia prima, en un crisol a peso constante, calentar hasta combustión total de la muestra, enfriar y humedecer el residuo con 1 mL de ácido sulfúrico, calentar hasta dejar de desprender vapores blancos, calcinar en la mufla a 800°C hasta que el carbón sea consumido, enfriar en un desecador, pesar y calcular el porcentaje del residuo obtenido. 7

- **Determinación de Agua por Karl-Fischer (KFR)**

Utilizar metanol en el vaso de titulación y titular la cantidad de agua que existe en metanol con el reactivo de Karl-Fischer, adicionar la muestra de materia prima que contenga entre 25 mg a 250 mg y titular con el reactivo de Karl-Fischer y calcular la cantidad de agua presente en la muestra. 7

3.2.2 Determinación de las propiedades reológicas

- **Densidad aparente**

Pesar en una balanza una probeta de 50 mL vacía (P_1), adicionar materia prima hasta 20 mL aproximadamente y registrar el volumen (V), pesar la probeta con la muestra (P_2). Realizar lo anterior tres veces. Calcular la densidad aparente mediante la siguiente fórmula.

$$DA = P_2 - P_1 / V \quad (1)$$

- **Densidad compactada**

Sostener la probeta anterior a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa, dejar caer la probeta, 25, 50, 75, 100 y 125 veces, determinar en cada ocasión el volumen que ocupa el contenido, hasta volumen constante (V). Calcular la densidad compactada mediante la siguiente fórmula.

$$D_c = P_2 - P_1 / V \text{ cte} \quad (2)$$

- **Índice de Carr**

Se utilizan los datos obtenidos de densidad aparente y compactada. Calcular el % de compresibilidad con la siguiente fórmula.

$$\% C = (D_c - D_a / D_c) \times 100 \quad (3)$$

Comparar los resultados en la siguiente tabla. 17

% Compresibilidad	Flujo y compresibilidad
1 - 10	Excelente
11 - 15	Bueno
16 - 20	Regular
21 - 25	Pasable
26 - 31	Pobre
32 - 37	Muy pobre
> 38	Muy, muy pobre

Cuadro IV. Interpretación del Índice de Carr

- **Velocidad de Flujo**

Colocar un embudo de acero inoxidable en un soporte universal con ayuda de una pinza para bureta aproximadamente a 7 cm de altura de la base, colocar como base una caja Petri invertida centrada debajo de la salida del embudo. Colocar un trozo de papel tapando la salida del embudo de aluminio.

Colocar aproximadamente 20 g (P) de polvo dentro del embudo, retirar el papel y con ayuda de un cronómetro tomar el tiempo de flujo del polvo (t). Detener el cronómetro cuando el polvo haya pasado a través del embudo de aluminio. Realizar lo anterior tres veces.

Calcular la velocidad de flujo mediante

$$V_f = P / t \quad (4)$$

- **Ángulo de reposo**

Del punto anterior, después de haber pasado el polvo por el embudo medir la altura en cm (h) y el radio formado por la circunferencia del polvo en cm (r). Realizar lo anterior tres veces, calculando el ángulo de reposo mediante la siguiente fórmula.

$$\Theta = \tan^{-1} (h/r) \quad (5)$$

Interpretar el resultado de acuerdo a la siguiente tabla. 17

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

Cuadro V. Interpretación del Ángulo de reposo

- **Distribución del tamaño de partícula**

Pesar individualmente cada una de las mallas, 30, 40, 60, 80, 100, 140, 200 y base (Pi), colocar las mallas en el equipo y una vez armado colocar 20 g (m) de materia prima en la malla 20 y colocar la tapa sobre ésta, asegurándola con los tornillos correspondientes. Programar el equipo por 15 minutos. Nuevamente pesar individualmente cada una de los tamices y la base (Pf). Calcular la cantidad retenida de acuerdo a la siguiente fórmula.

$$\% \text{ Retenido} = (Pf - Pi) / m \times 100 \quad (6)$$

3.2.3 Estabilidad de la Materia Prima

Colocar en frascos viales transparentes 50 mg de materia prima y someterlos a condiciones de luz y temperatura de 65°C durante un mes. Tomar muestras cada tercer día de cada uno de los frascos y evaluar cambios físicos (observación visual) y químicos (cromatografía en capa fina) comparando contra un estándar preparado en el momento de realizar la prueba. Utilizar como fase móvil CHCl_3 -MeOH-Ácido Acético glacial 8:1:1

3.2.4 Degradación de Materia Prima

Colocar en frascos viales transparentes 50 mg de materia prima y adicionar 1 mL de cada una de las siguientes soluciones.

- Hidróxido de Sodio 6N
- Ácido Clorhídrico 6N
- Peróxido de Hidrógeno 35%
- Agua desmineralizada

Colocar los frascos etiquetados a 65°C a excepción del que contiene Peróxido de hidrógeno 35 %, el cual será colocado a 30°C. Tomar muestras cada tercer día de cada uno de los frascos y evaluar los cambios posibles tanto físicos (observación visual) y químicos (cromatografía en capa fina), comparar contra un estándar preparado en el momento de realizar la prueba.

3.2.5 Compatibilidad con excipientes

Colocar en frascos viales transparentes 50 mg de materia prima y cada uno de los excipientes del cuadro siguiente, en una proporción de 1:1 mezclar con la materia prima y someterlos a una temperatura de 65°C durante un mes. Los excipientes sometidos a esta prueba se muestran en el cuadro VI.

Evaluar los cambios posibles tanto físicos y químicos, reportando cualquier cambio.

Excipientes utilizados para compatibilidad
Plasdone
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Glicolato de almidón sódico
Fosfato de calcio
Croscarmelosa sódica
Almidón de maíz
Dióxido de silicio coloidal
Almidón pregelatinizado
Lauril sulfato de sodio
Celulosa silicificada
Lactosa monohidratada

Cuadro VI. Excipientes utilizados para compatibilidad con el fármaco en estudio

3.3 ESTUDIOS DE FORMULACIÓN

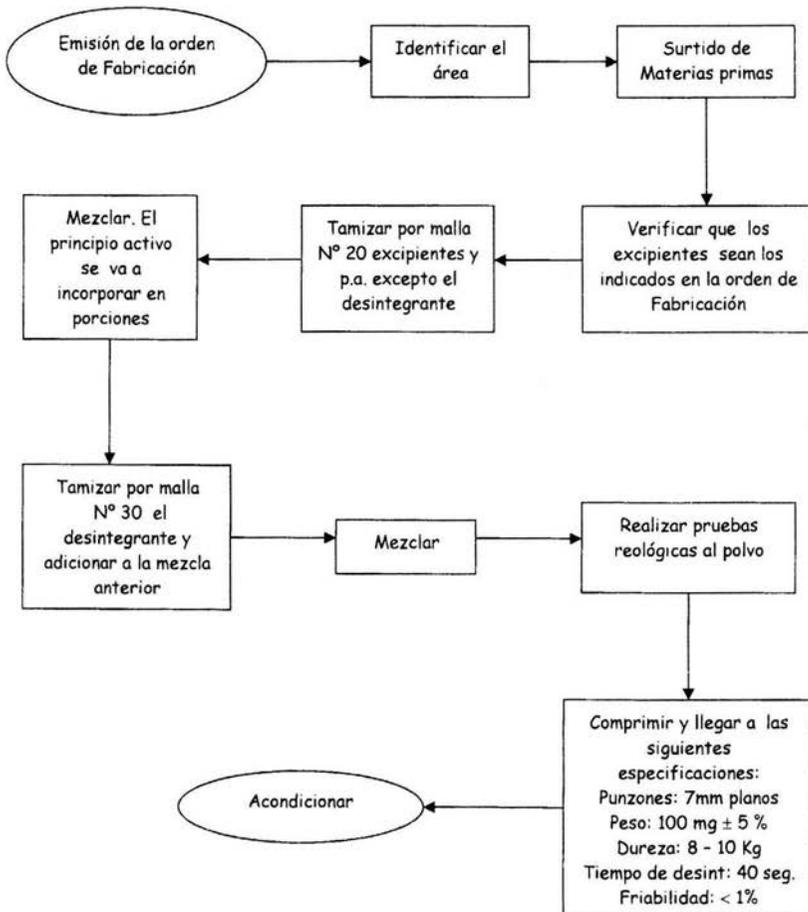
Con base en los resultados obtenidos en el estudio de preformulación y con lo reportado en la bibliografía en relación a las proporciones recomendadas para cada uno de los excipientes se propusieron varias formulaciones dadas las condiciones de estabilidad y compatibilidad con el principio activo.

3.3.1 Pruebas de ciclado

Una vez que se tiene la formulación propuesta se evaluó su estabilidad, sometiéndose a ciclado térmico de 24 por 24 hrs de 5 °C a 65 °C por un periodo de dos semanas. Esta fue evaluada diariamente, en caso de que no demuestre degradación física ni química, se procede a elaborar tres lotes piloto, acondicionándolos en el material de empaque seleccionado, para ser candidatos a evaluarse en estabilidad acelerada.

3.3.2 Diagrama de proceso

A continuación se muestra el diagrama del proceso a seguir en la elaboración de tabletas conteniendo un fármaco con actividad antihipertensiva.



CAPÍTULO 4

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

4.1.1 Análisis de Materia Prima

Prueba	Especificación	Resultado
Descripción	Polvo blanco cristalino libre de partículas extrañas	Polvo blanco cristalino libre de partículas extrañas
Solubilidad	Soluble en Metanol	Cumple
Identificación	Cumple con prueba	Cumple
Punto de fusión	199°C a 200°C	197°C a 199°C
Metales Pesados	No más de 0.002% (20 ppm)	menor de 20 ppm
Residuo a la Ignición	No más de 0.2%	0.054 %
Agua por KFR	No más de 0.5 %	0.27 %
Valoración	98.0 % - 102 % B.S.	99.3 % B.S.

Cuadro VII. Análisis de materia prima del fármaco con actividad antihipertensiva

Los resultados del análisis de la materia prima, indicaron que cumple con las especificaciones establecidas, por lo que se empleó para el desarrollo de tabletas con actividad antihipertensiva por compresión directa.

4.1.2 Determinación de propiedades reológicas

Determinación	Resultado
Densidad aparente	0.2125 g/mL
Densidad compactada	0.3525 g/mL
Índice de Carr	40 %
Velocidad de flujo	No fluye
Ángulo de reposo	-----

Cuadro VIII. Propiedades reológicas de la Materia Prima

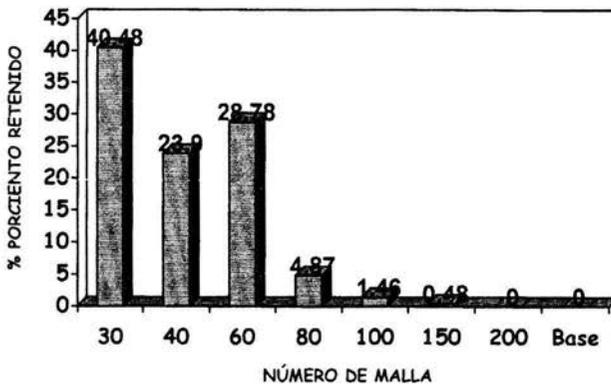
Los resultados obtenidos en las propiedades reológicas, permiten saber que la materia prima es un polvo que se adhiere a las paredes del material, dando una compresibilidad mala y con propiedades de flujo pésimas, por lo que no se logró determinar el ángulo de reposo.

• **Determinación del tamaño de partícula**

En el siguiente cuadro se muestran los resultados de distribución de tamaño de partícula para el antihipertensivo en estudio.

N° de Malla	Apertura de la malla (µm)	Muestra retenida (g)	% retenido	% Retenido acumulado
30	595	8.3	40.48	40.48
40	420	4.9	23.90	64.38
60	250	5.9	28.78	93.16
80	177	1.0	4.87	98.05
100	149	0.3	1.46	99.49
150	105	0.1	0.48	99.97
200	74	0	0	99.97
Base	72	0	0	99.97

Cuadro IX. Distribución del tamaño de partícula del antihipertensivo en estudio



Gráfica 1. Distribución del tamaño de partícula del antihipertensivo en estudio

Los resultados reológicos se ven reflejados en la determinación de la distribución del tamaño de partícula, estableciendo que el 40.48% y el 28.78% retenidos en la malla N° 30 y N° 60, respectivamente, muestran el tamaño de partícula grande que tenemos del activo, por lo que podemos decir que es un polvo no muy fino ya que tiene un diámetro entre 0.595 mm y 0.25 mm.

Aún teniendo un tamaño de partícula grande la materia prima, tiene cargas e impide que ésta fluya libremente, porque tiende a aglomerarse.

4.1.3 Estabilidad de la materia prima

Los resultados de estabilidad después de un mes se muestran a continuación.

Condición	Rf	Observaciones
Principio activo sustancia de ref.	0.51	Polvo blanco cristalino
Luz, Temperatura Ambiente	0.48	Sin cambio alguno
Temperatura 65°C	0.50	Sin cambio alguno

Cuadro X. Estabilidad de la Materia Prima con actividad antihipertensiva

La estabilidad del activo bajo las condiciones a las fue sometido, luz, temperatura ambiente y temperatura a 65°C no presento cambio físico ni químico, lo cual se corroboró mediante la técnica de CCF no habiendo la presencia de compuestos de degradación.

4.1.4 Degradación de la Materia prima

Los resultados de degradación después de un mes, se muestran a continuación.

Muestra	Condición	Rf	Observaciones	
			Físicas	Químicas
Sustancia de Referencia	—	0.51	Solución incolora	-----
Materia Prima + NaOH 6N	Temperatura 65°C	0.50	Se formó una pasta de color amarillo	+++++
Materia prima + HCl 2N	Temperatura 65°C	0.22	Se formó un intenso color café.	+++++
Materia prima + H ₂ O	Temperatura 65°C	0.43	Se formaron gotas de color negro, el agua color amarillo	-----
Materia prima + Peróxido de hidrógeno 35%	Temperatura ambiente	0.48	Cambio de color blanco a café claro	-----

----- Sin cambio en CCF

+++++ Con cambio en CCF

Cuadro XI. Degradación de Materia Prima con actividad antihipertensiva

El cuadro anterior permite observar que el fármaco en solución presenta hidrólisis ácida e hidrólisis alcalina, por lo tanto es necesario que para formular se evite usar estas condiciones, mientras que para medio acuoso y con el peróxido de hidrógeno solamente se originaron cambios físicos no observándose cambios químicos en CCF.

4.1.5 Compatibilidad con excipientes

Muestra	Rf	Observaciones	
		Físicas	Químicas
Sustancia de referencia	0.48	Solución incolora	-----
Plasdone	0.40	Sin cambio alguno	-----
Celulosa microcristalina	0.46	Sin cambio alguno	-----
Estearato de magnesio	0.45	Sin cambio alguno	-----
Glicolato de almidón sódico	0.45	Sin cambio alguno	-----
Fosfato de calcio	0.40	Cambio de color blanco a café claro	+++++
Almidón de maíz	0.45	Sin cambio alguno	-----
Croscarmelosa sódica	0.41	Color blanco a café	+++++
Dióxido de silicio coloidal	0.46	Sin cambio alguno	-----
Almidón pregelatinizado	0.45	Sin cambio alguno	-----
Lauril sulfato de sodio	0.47	Cambio a color amarillo	+++++
Celulosa microcristalina silificada	0.47	Sin cambio alguno	-----
Lactosa monohidratada	0.43	Sin cambio alguno	-----

----- Sin cambio en CCF

+++++ Cambio en CCF

Cuadro XII. Resultados de compatibilidad del fármaco en estudio con excipientes

De los resultados obtenidos en compatibilidad fármaco- excipiente se observó que el fosfato de calcio, la croscarmelosa sódica y el lauril sulfato de sodio no fueron compatibles ni física ni químicamente con el activo en estudio corroborando que efectivamente si hay hidrólisis alcalina, por lo que fueron descartados para la realización de las formulaciones a elaborar.

4.2 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN

Teniendo como base la estabilidad, la compatibilidad de excipientes con el activo en estudio, y las concentraciones recomendadas por la bibliografía consultada se propusieron cuatro formulaciones que se muestran en el cuadro XIII en cada formulación se variaron los niveles de diluentes, desintegrantes y lubricantes; a continuación se muestran los resultados de las pruebas realizadas.

4.2.1 Propuesta de Formulaciones

En el siguiente cuadro se muestra las formulaciones que se propusieron.

Componentes	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
Principio activo	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%
Lactosa monohidratada	70.0%	----	----	----
Celulosa microcristalina	20.0%	50.0%	----	----
Almidón de maíz	----	40.0%		----
Celulosa microcristalina silicificada	----	----	89.0%	87.4%
Glicolato de almidón sódico	4.0%	4.0%	5.0%	6.0%
Plasdone	----	----	----	0.8%
Estearato de Magnesio	1.0%	1.0%	1.0%	0.8%

Cuadro XIII. Formulaciones propuestas para tabletas por compresión directa con actividad Antihipertensiva

4.2.2 Resultados de propiedades reológicas.

Prueba	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
Densidad Aparente	0.45 g/mL	0.54 g/mL	0.42 g/mL	0.42 g/MI
Densidad Compactada	0.529 g/mL	0.720g/mL	0.494 g/mL	0.500 g/MI
Índice de Carr	10.5 % (Excelente)	25 % (Regular)	14.99 % (Bueno)	13.5 % (Bueno)
Velocidad de flujo	2.5 g/seg	4.26 g/seg	2.7 g/seg	2.61 g/seg
Ángulo de reposo	9.1 ° (Excelente)	3.28 ° (Excelente)	11.58 ° (Excelente)	10.20 ° (Excelente)

Cuadro XIV. Resultados de los parámetros medidos de las formulaciones propuestas para el fármaco con actividad antihipertensiva.

4.2.3 Resultados de controles físicos de las formulaciones propuestas.

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	FORMULACIONES			
		1	2	3	4
Aspecto	Tableta blanca ranurada por una de sus caras libres de partículas extrañas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Peso (Promedio)	100 mg \pm 5 %	99.40 mg	101.0 mg	99.45 mg	99.85 mg
Dureza (Promedio)	8 - 10 kg	7.7 kgF	5.5 KgF	8.5 KgF	9.25 KgF
Tiempo de desintegración	40 seg	2 min. 10 seg	1 min. 40 seg	1 min. 10 seg	50 seg
Friabilidad	< 1%	1%	1%	< 1%	<1%

Cuadro XV. Controles físicos de tabletas por compresión directa con actividad antihipertensiva

Análisis de Resultados de las Formulaciones Propuestas

Para la fabricación de tabletas por compresión directa con actividad antihipertensiva, se evaluaron reologías de los polvos y los siguientes parámetros: Variación de Peso, Dureza, Tiempo de Desintegración y Friabilidad.

En la primera formulación se decidió emplear un desintegrante, un lubricante y la combinación de lactosa y celulosa microcristalina como diluentes, debido a que estos dos producen tabletas con buenas características.

Sin embargo se obtuvo un polvo que mostró en la reología un % de compresibilidad de 10.5% clasificado dentro de un flujo y compresibilidad excelente (Cuadro IV). Por otra parte, el ángulo de reposo representa un flujo de 9.1°, siendo excelente (Cuadro V). El comportamiento como polvo no tiene ningún problema; sin embargo, al evaluar los parámetros en tabletas se observó una dureza baja, tiempo de desintegración mayor y una friabilidad igual a uno, encontrándose fuera de lo establecido, en cuanto al parámetro de peso fue el único que se encontró dentro de los límites.

Debido a los problemas encontrados se prosiguió a desarrollar una segunda formulación, aquí la celulosa microcristalina se usó en una concentración mayor que en la primera formulación; así mismo se adiciono almidón de maíz como diluyente reemplazando la lactosa monohidratada, ya que con esta se tenían tabletas laminadas estos cambios se realizaron para ver si la dureza podría aumentar un poco mas, en el caso del lubricante y desintegrante se mantienen en su misma concentración.

El polvo presento un porcentaje de compresibilidad de 25 % clasificado como flujo y compresibilidad regular (Tabla IV), el ángulo de reposo corresponde a un flujo excelente presentando una buena velocidad de flujo. Analizando los controles físicos de las tabletas se tiene que la dureza es mucho menor que en la primera formulación, obteniendo de igual manera una friabilidad de uno; de manera que no se mejoró la dureza de las tabletas, además las propiedades reológicas del polvo variaron, esto fue debido al alto contenido de almidón empleado en la formulación.

Para resolver los problemas de dureza se realizó una tercera formulación trabajando con otro diluyente que fue sometido también en el estudio de compatibilidad fármaco-excipientes, este diluyente es la celulosa microcristalina silicificada, éste mejora las propiedades de compactación en la compresión directa comparada con la celulosa microcristalina convencional, se decidió aumentar la concentración del desintegrante y emplear la misma proporción del lubricante.

Se obtiene un polvo con un porcentaje de compresibilidad de 14.99% clasificado como bueno, (Cuadro IV), un ángulo de reposo de 11.58° que significa un flujo excelente y una velocidad de flujo buena (Cuadro V). Analizando los parámetros en tabletas, el peso, dureza, tiempo de desintegración y friabilidad se encontraron dentro de los límites establecidos.

Hasta la realización de esta tercera formulación se obtuvieron buenos resultados en todos los parámetros de las tabletas, excepto la dureza ya que esta se encontró dentro de los límites establecidos, pero en valores bajos, por lo que para mejorar un poco más los valores, se decidió hacer una cuarta formulación adicionando plasdona, disminuyendo la concentración del lubricante y aumentando la concentración del desintegrante, para obtener tabletas con dureza más alta y menor tiempo de desintegración.

Se realizaron los cambios mencionados, se obtuvo un polvo con un porcentaje de compresibilidad de 13.5% clasificado como flujo y compresibilidad bueno (Cuadro IV) y un ángulo de reposo de 10.20° que significa una velocidad y flujo excelente (Cuadro V), obteniéndose tabletas con peso, dureza, tiempo de desintegración y friabilidad buenos, cumpliendo los parámetros establecidos.

4.2.4 Formulación ideal

Componentes	Fórmula 4
Principio activo	5.0%
Lactosa monohidratada	----
Celulosa microcristalina	----
Almidón de maíz	----
Celulosa microcristalina silicificada	87.4%
Glicolato de almidón sódico	6.0%
Plasdone	0.8%
Estearato de Magnesio	0.8%

Cuadro XVI. Formulación ideal

De acuerdo a los parámetros evaluados en las formulaciones propuestas, la que más se acerca a los valores establecidos es la formulación N°4, por lo que esta se tomó como base para la elaboración de tres lotes piloto y ser candidata a estudios de estabilidad acelerada en el material de envase primario que es PVC y aluminio.

CAPITULO 5

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

- El principio activo cumple con las especificaciones farmacopeicas ofreciendo seguridad y efectividad para ser utilizado en la formulación de tabletas por compresión directa.
- Durante la etapa de preformulación se encontró que el principio activo se degrada por hidrólisis ácida e hidrólisis alcalina, sufriendo solo cambios físicos con peróxido de hidrógeno y agua desmineralizada.
- El fármaco en estudio fue incompatible con algunos de los excipientes como fosfato de calcio, croscarmelosa sódica y Lauril sulfato de sodio por lo cual los demás excipientes que no presentaron degradación alguna fueron empleados para la formulación de tabletas.
- El método de fabricación por compresión directa permitió obtener las características y controles deseados para las tabletas conteniendo un fármaco con actividad antihipertensiva.
- La metodología que fue empleada para el desarrollo de tabletas por compresión directa permitió que se cumplieran los objetivos propuestos.

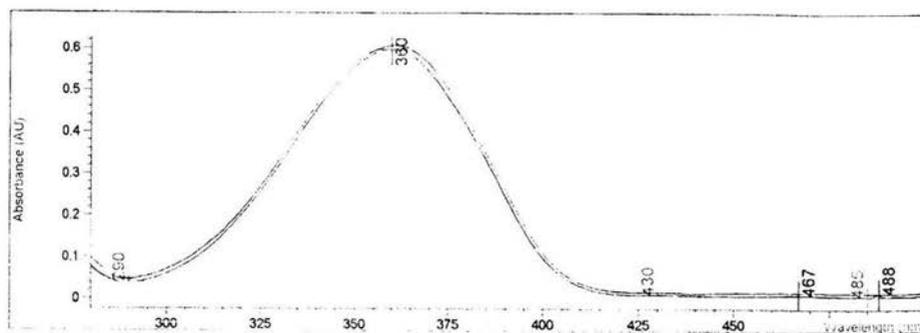
- Se realizó una formulación de tabletas conteniendo un fármaco con actividad antihipertensiva que ofrece seguridad, eficacia y calidad, siendo estable para ser evaluada en estudios de estabilidad acelerada.

APÉNDICE

El espectro de ensayo de identidad se muestra a continuación.

Ensayo de identidad

Espectro UV del estándar y la muestra del principio activo.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yanilka, Aybar.; Hipertensión: la delgada línea roja entre la salud y el infarto.; Voces de la Salud.; México.; 2003.; Págs. 7-8.
2. Goodman & Gilman.; Las Bases Farmacológicas de la terapéutica.; Novena Ed.; Mc. Graw-Hill-Interamericana.; México.; 1996.; Págs. 835-837, 860-862.
3. Katzung, B.G.; Farmacología Básica y Clínica.; El Manual Moderno.; México.; 1994.; Págs. 173-178, 193-195.
4. Poot, F.; Desarrollo Farmacéutico.; ponencia: Senosian.; México.; 2000.
5. Ramírez, F.F.; Villafuerte R.L.; Caracterización de polvos para Compresión.; Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.; Vol. 25 (2); Junio-Julio 1994.; Págs. 19-25.
6. Norma Oficial Mexicana NOM 073-SSA1-1993.; Estabilidad de Medicamentos.; México.; 1993.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.; 7ª Ed.; Secretaría de Salud.; México.; 1997.; Págs. 16, 266, 280, 310, 342, 856.
8. Remigton, F.; Farmacía.; Tomo I y II.; Buenos Aires.; 1990.; Págs. 378-390, 985- 987, 2220-2224.
9. Helman, J.; Farmacotecnia Teórica y Práctica.; Ed.; C.E.C.S.A.; 1981.; Págs. 1688-1691, 1712-1720.

10. Lieberman, H.; Lachman, L.; Pharmaceutical dosage forms: tablets.; Vol. 1.; 2ª Ed.; Marcel Dekker. Inc.; New York.; 1990.; Págs. 30-40.
11. Gordon, M; Rudraraju. V, and Chowhan Z.; Effect of the mode of super desintegrant incorporation on dissolution in wet granulated tablets.; Journal of Pharmaceutical Sciences.; 1993.; 82 (2); Págs. 220-226.
12. Lachman; L. Lieberman H. A.; Kaning J.; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.; 3ª Ed.; Lea and Febiger.; Philadelphia.; 1986.; Págs. 183-184.
13. Hernández J.M.; Compresión Directa.; Informacéutico.; Vol. 9 (2); Septiembre 2002.; México.; Págs. 24-33.
14. The Merck Index.; Merck & Co. Inc.; USA; 1996.; Págs. 86-87.
15. Rosenstein E.; Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM.; 3ª Ed.; México.; 1993.; Págs. 1452, 1453.
16. Griffith H.; Guía para el uso de medicamentos.; Ed.; Interamericana.; México.; 1992.; Págs. 1115, 1516.
17. Pharmacopeial Forum.; Vol. 28(2); Mar-April.; 2002.; Págs. 603-624.