



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE
LORATADINA Y CLORHIDRATO DE AMBROXOL
EN SOLUCIÓN ORAL Y TABLETAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:
LOANA LEONOR PANIAGUA BASILIO



MÉXICO, D. F.

2005



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

m. 342575



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

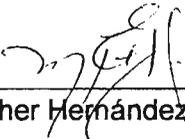
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Jurado asignado:

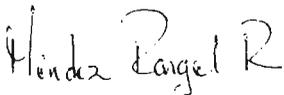
Presidente	Prof. Gabriel René Guzmán Martínez
Vocal	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos
Secretario	Prof. Ma. Esther Hernández Jiménez
1er suplente	Prof. Francisco García Olivares
2do suplente	Prof. Ernestina Hernández García

Sitio donde se desarrolló el tema:

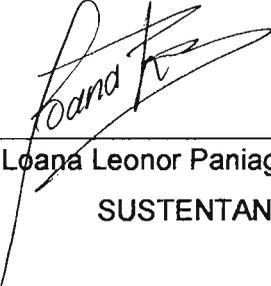
Grupo Industrial FARMEX, S.A. de C.V.



Q.F.B. Ma. Esther Hernández Jiménez
ASESOR DEL TEMA



Q.F.B. Rosalba Méndez Rangel
SUPERVISOR TÉCNICO



Loana Leonor Paniagua Basilio
SUSTENTANTE

ÍNDICE

Tema	Página
Introducción	1
1. Antecedentes	2
1.1. Histamina	2
1.2. Antihistamínicos	2
1.3. Alergias	2
1.4. Tos	3
1.5. Fármacos de las vías respiratorias	4
1.6. Información general de los principios activos	5
1.6.1. Loratadina	5
1.6.2. Clorhidrato de Ambroxol	6
1.7. Farmacocinética y Farmacodinamia	7
1.7.1. Indicaciones terapéuticas	8
1.7.2. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	9
1.7.3. Interacciones medicamentosas	9
1.7.4. Vía de administración y dosis	9
1.8. Desarrollo farmacéutico	10
1.8.1. Definición del proyecto	10
1.8.2. Revisión bibliográfica	11
1.8.3. Preformulación	11
1.8.4. Formulación	18
1.8.5. Optimización	19
1.8.6. Estabilidad	20
1.8.7. Escalamiento	21
1.8.8. Validación	22
1.9. Formas farmacéuticas	22
1.9.1. Solución oral	22
1.9.2. Tabletas	25
2. Planteamiento del problema	36
3. Objetivo general	37
4. Objetivos particulares	37
5. Hipótesis	38

Tema	Página
6. Plan de trabajo	39
7. Metodología	40
7.1. Material	40
7.2. Equipos e instrumentos	41
7.3. Sustancias y reactivos	41
7.4. Estudios de preformulación	42
7.4.1 Caracterización de principios activos	42
7.4.1.1 Descripción	42
7.4.1.2 Identificación	42
7.4.1.3 Pérdida por secado	42
7.4.1.4 Residuos de ignición	43
7.4.1.5 Metales pesados	43
7.4.1.6 Valoración de principios activos	43
7.4.2 Solubilidad	44
7.4.3 Caracterización reológica	45
7.4.3.1 Densidad aparente	45
7.4.3.2 Densidad compactada	45
7.4.3.3 Índice de Carr	46
7.4.3.4 Velocidad de flujo	46
7.4.3.5 Ángulo de reposo	47
7.4.3.6 Distribución de tamaño de partícula	48
7.4.4 Estabilidad del principio activo	48
7.4.5 Degradación del principio activo	49
7.4.6 Compatibilidad con excipientes	49
7.5. Estudios de formulación	52
7.5.1 Estabilidad de la formulación	52
8. Resultados y Análisis de resultados	53
8.1 Estudios de preformulación	53
8.1.1 Caracterización de principios activos	53
8.1.2 Solubilidad de los principios activos	55
8.1.3 Caracterización reológica de los principios activos	56
8.1.4 Sistema de elución	60
8.1.5 Estabilidad de los principios activos	60
8.1.6 Degradación de los principios activos	61

Tema	Página
8.1.7 Compatibilidad de los principios activos con los excipientes	63
8.1.7.1 Solución oral	63
8.1.7.2 Tabletas	66
8.1.8 Estudios de formulación	69
8.1.8.1 Estudios de formulación de la solución oral	69
8.1.8.2 Optimización para la formulación de solución oral	69
8.1.8.3 Formulación final de la solución oral	72
8.1.8.4 Método de fabricación de la solución oral	74
8.1.8.5 Estudios de estabilidad acelerada de la solución oral	76
8.1.8.6 Estudios de formulación para las tabletas	80
8.1.8.7 Optimización para la formulación para tabletas	82
8.1.8.8 Formulación final de las tabletas	84
8.1.8.9 Método de fabricación de las tabletas	84
8.1.8.10 Estudios de estabilidad acelerada de las tabletas	86
9. Conclusiones	89
10. Referencias Bibliográficas	92

INTRODUCCIÓN

En la actualidad las alergias se convierten en un problema de salud pública ya que ocupan el 40 por ciento de la demanda de servicios médicos en el País.

Así mismo los tratamientos generalmente son largos y costosos, debido a que la mayoría de los medicamentos que existen en el mercado derivan de compañías trasnacionales las cuales ofrecen sus productos a precios muy altos, siendo en ocasiones la única opción para el consumidor.

Por esta razón el desarrollo farmacéutico de productos conocidos va en constante aumento en la Industria Farmacéutica Nacional teniendo como principal objetivo proporcionar una alternativa de medicamentos con mayor accesibilidad, basándose principalmente en el desarrollo y producción de medicamentos de calidad.

En este caso la formulación a desarrollar es la combinación de un antihistamínico no sedante de acción prolongada, la Loratadina y un expectorante mucolítico, el Clorhidrato de Ambroxol, dicha combinación está indicada para el tratamiento de aquellos pacientes que muestran condiciones broncopulmonares de origen alérgico, en las cuales se incrementan la viscosidad y adherencia mucosa, dificultando la permeabilidad de las vías pulmonares aéreas.

Las formas farmacéuticas a desarrollar son solución oral y tabletas, teniendo como finalidad demostrar la estabilidad física y química de ambas formas farmacéuticas. Para lograr esto se debe plantear una estrategia de trabajo que sistematice la labor del investigador y con ello aumentar la probabilidad de éxito al momento de conducir el desarrollo de un nuevo producto farmacéutico.

1. ANTECEDENTES

1.1 Histamina

La histamina es una amina ampliamente distribuida por todos los tejidos del organismo. Se almacena en los gránulos de los mastocitos y de los basófilos, de donde se libera en los procesos alérgicos, tras la interacción de los antígenos con los anticuerpos *IgE* localizados en las membranas de estas células. Actualmente se conocen la existencia de cuatro tipos de receptores para la histamina los cuales son: H₁, H₂, H₃ y H₄. (1,2)

La histamina funciona como un autacoide en la periferia y como un neurotransmisor en el sistema nervioso central; participa en la regulación fisiológica de la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales del estómago y es uno de los mediadores que se liberan en las reacciones alérgicas. (1,2)

1.2 Antihistamínicos

Los antihistamínicos se clasifican en base al receptor al que se unen, de tal manera que los de tipo H₁ antagonizan de forma competitiva y reversible el receptor H₁ de la histamina, estos antihistamínicos se utilizan contra reacciones alérgicas como rinitis, conjuntivitis estacionales y urticaria. También inhiben la liberación de mediadores de células de inflamatorias, por lo que se utilizan en algunos cuadros asmáticos asociados a rinitis de intensidad moderada, produciendo escasa sedación en dosis terapéuticas. (1,2,3)

1.3 Alergias

Las alergias son reacciones adversas al medio ambiente, así como de alimentos e incluso medicamentos. Los causantes de los procesos alérgicos generalmente son los virus, la contaminación ambiental, hongos, sustancias químicas, polen, epitelio de animales, polvo casero y bacterias. (1,2,3)

Las alergias más comunes es la rinitis alérgica y rinoconjuntivitis los principales perjudicados son niños y ancianos, debido a que en los primeros cinco años de vida es donde el sistema inmunológico aprende a reconocer lo propio de lo extraño presentándose así las alergias, sus efectos repercuten en el rendimiento escolar de los niños, la inasistencia a clases y los problemas de aprendizaje a causa de las afectaciones crónicas en vías respiratorias. En los ancianos la situación se clasifica como procesos de deterioro inmunológico. (1,2,3)

Causas del deterioro inmunológico (1,2,3):

- ✓ La contaminación
- ✓ El tabaquismo
- ✓ Falta de lactancia materna
- ✓ Nuevos hábitos alimenticios
- ✓ La resistencia a los antibióticos como producto de su indiscriminado uso, generalmente por la vía de la automedicación

1.4 Tos

Es un mecanismo reflejo, caracterizado por la contracción sinérgica y convulsiva de los músculos espiratorios torácicos y abdominales, generalmente útil para eliminar secreciones de las vías respiratorias, pero a veces es excesiva e inútil y provoca fenómenos irritativos. (1,2)

El reflejo tusígeno se origina por irritación de receptores localizados en las vías respiratorias (faringe, laringe, tráquea, bronquios, pleura). Estos impulsos aferentes discurren por los nervios simpáticos y por el nervio vago y se integran en el centro bulbar, denominado centro de la tos, que esta situado en las inmediaciones del centro respiratorio. Las vías eferentes del reflejo son los nervios intercostales, el nervio frénico y las fibras broncoconstrictoras del pneumogástrico. (2)

La tos se puede clasificar en ⁽²⁾:

- ✓ Tos productiva, que favorece la expulsión de la secreción bronquial; es útil y debe facilitarse administrando expectorantes y mucolíticos.

- ✓ Tos improductiva, seca e inútil, que no se acompaña de expectoración, o ésta es muy escasa y viscosa, que fatiga y atenúa al enfermo y que debe tratarse con antitusígenos.

1.5 Fármacos de las vías respiratorias

Antitusígenos: Actúan periféricamente sobre las mucosas de las vías respiratorias irritadas, también actúan deprimiendo el centro de la tos, se recomiendan en la tos seca e inútil que no se acompaña de expectoración.

Mucolíticos: Fármacos que destruyen las distintas estructuras quimiofísicas de la secreción anormal, consiguiendo de esta forma una fácil y pronta eliminación, o disminuyen la viscosidad de la secreción bronquial cuando está anormalmente aumentada. ⁽⁴⁾

Expectorantes: Fármacos que fluidifican las secreciones o exudados de las vías respiratorias y facilitan su expulsión del aparato respiratorio por medio de la tos. Sirven para convertir la tos improductiva, que fatiga y extenua al enfermo en tos productiva, el mecanismo de acción por el cual lo logran consiste en romper los puentes disulfuro de las proteínas que constituyen el moco, evitando la conformación terciaria y por lo tanto disminuye la viscosidad. ⁽²⁾

1.6 Información general de los principios activos

1.6.1 Loratadina ^(4,5,6)

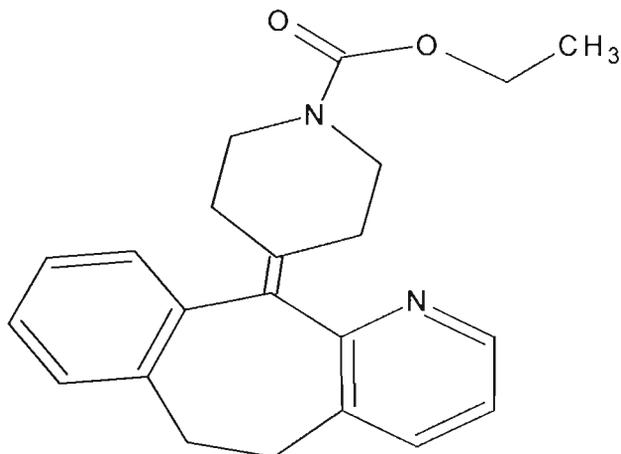


Fig. 1 Molécula de Loratadina

382.89 g/mol

C₂₂H₂₃ClN₂O₂

Ester etílico del ácido 4 (8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo-[5,6] ciclohepta [1,2-b] piridin-11-ilideno) 1-piperidincarboxílico.

Descripción: Polvo amorfo blanco inodoro.

Solubilidad: Muy soluble en agua e hidróxido de sodio 0.1N, poco soluble en acetona, cloroformo, etanol y metanol.

Punto de fusión: 132-137°C

Espectro infrarrojo: La dispersión de loratadina en bromuro de potasio (KBr) presenta bandas a 1705, 1590, 1580, 1560, 1230, 830, 780 y 765 cm⁻¹

Espectro ultravioleta:

Longitud de onda máxima	Disolvente
246nm	Metanol
274nm	HCl 0.1N/metanol

1.6.2 Clorhidrato de Ambroxol^(4,5,7)

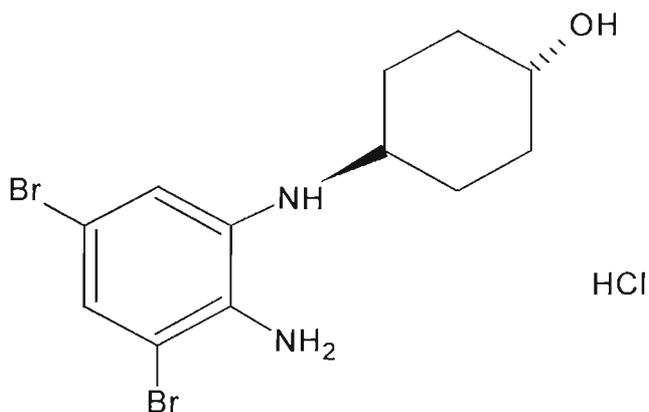


Fig. 2 Molécula de Clorhidrato de Ambroxol

414.6 g/mol

$C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$

Clorhidrato de 4-[[2-amino-3,5-dibromofenil)-metil]-amino] ciclohexano]

Clorhidrato de N-(trans-p-hidroxiciclohexil)-(2-amino-3,5-dibromobencil)amina

Descripción: Polvo blanco o casi blanco inodoro.

Solubilidad: Fácilmente soluble en ácido clorhídrico 0.1N, agua, metanol y etanol; casi insoluble en hidróxido de sodio 0.1N.

Punto de fusión: 228-229°C

Espectro infrarrojo: La dispersión de clorhidrato de ambroxol en bromuro de potasio (KBr) presenta bandas a 1790, 1600, 1500, 1400, 1250, 1000, 950, 800 y 450 cm^{-1}

Espectro ultravioleta:

Longitud de onda máxima	Disolvente
243nm	HCl 0.1N
247nm	Metanol
243nm	Metanol
242nm	Agua

1.7 Farmacocinética y farmacodinamia

La loratadina es un agente antihistamínico tricíclico de potente acción prolongada, con actividad antagonista selectivo de los receptores H₁ periféricos. Se absorbe por completo después de ser administrada por vía oral. La vida media de eliminación del plasma es de 9 horas. Sin embargo, su efecto antihistamínico persiste durante 24 horas. Debido a la generación del metabolito activo descarboxietoxiloratadina el inicio de acción es muy temprano estimándose en 30 minutos aproximadamente. Posteriormente es metabolizada extensamente en el hígado y excretada a través de orina y heces. (1,8,9)

El clorhidrato de ambroxol es un agente mucolítico, metabolito de la bromhexina, identificado químicamente como clorhidrato trans-4 [2- amino-3,5-dibromobenzilo, amino] de ciclohexano, que ha sido ampliamente utilizado durante más de dos décadas como agente expectorante o estimulante del factor surfactante pulmonar. (1,8,9)

Después de la administración oral, la velocidad de absorción es rápida y completa. La vida media de eliminación se ha estimado en 20-25 horas en el hombre, siendo excretado casi completamente en la orina. Se ha encontrado que las vías de biotransformación son similares en todas las especies estudiadas. El clorhidrato de ambroxol es metabolizado predominantemente por medio de la conjugación con el ácido glucurónico y en menor extensión por reacciones que conducen al ácido dibromoantranílico. El clorhidrato de ambroxol tiene una amplia distribución, cruza la barrera placentaria y se han detectado concentraciones en el feto 15 minutos después de la administración, con una concentración que triplica los niveles del plasma materno. Se ha detectado acumulación en el hígado y los pulmones, con valores máximos a los 90 minutos después de su administración. (1, 8,9)

El clorhidrato de ambroxol por vía oral, se absorbe rápidamente y casi por completo en el tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad es de 70 a 80%; la dosis restante se metaboliza en su primer paso por el hígado. El ambroxol se fija en un 90% a proteínas plasmáticas y tiene una vida media aproximada de 9 a 10 horas. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas en dos horas. Se elimina por vía renal en 90%. El ambroxol estimula la síntesis y secreción de surfactante pulmonar, el cual forma una película a través de todo el epitelio respiratorio, e incrementa la motilidad del epitelio ciliar, características que en forma conjunta facilitan el deslizamiento y transporte de las secreciones bronquiales hacia el exterior. Basados en el efecto mucolítico que ejerce sobre las secreciones, el ambroxol rompe los puentes disulfuro que actúan como mecanismo de unión del moco, fragmentándolo y facilitando su eliminación a través del fenómeno normal de la tos. (1, 8,9)

1.7.1 Indicaciones terapéuticas

Antihistamínico y mucolítico. Tabletas y solución oral están indicadas para el alivio sintomático de los procesos alérgicos respiratorios asociados con tos no productiva y presencia de moco en el tracto respiratorio. También están indicados para el tratamiento de pacientes con procesos broncopulmonares alérgicos que cursen con aumento de la viscosidad y adherencia del moco, en los que es necesario mantener libre de secreciones las vías respiratorias. Sus principales indicaciones son: rinitis alérgica asociada con tos, bronquitis, bronquiectasias, sinusitis, neumonía, bronconeumonía, atelectasia por tapón mucoso, traqueostomía, así como agente profiláctico pre y postquirúrgico, especialmente en ancianos en quienes se sospecha alguna condición alérgica. (8,9)

1.7.2 Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

Se ha establecido que la loratadina se excreta en la leche materna; debido al riesgo potencial que representa la administración de antihistamínicos para los lactantes, particularmente recién nacidos y bebés prematuros, se debe decidir suspender la lactancia o la administración del medicamento. Por lo tanto, el medicamento debe utilizarse solamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto o el lactante. (9)

1.7.3 Interacciones medicamentosas

Cuando la loratadina se administra concomitantemente con alcohol, no presenta efectos potenciadores como los medidos por los estudios de desempeño psicomotor. Se ha reportado un incremento en las concentraciones plasmáticas de loratadina después de la administración concomitante de ketoconazol, eritromicina o cimetidina en estudios clínicos controlados, pero no se han observado cambios clínicamente significativos (incluyendo electrocardiográficos). Se debe ejercer precaución cuando se administren conjuntamente otros fármacos que inhiban el metabolismo hepático hasta que se puedan realizar estudios de interacción definitiva. (9)

1.7.4 Vía de administración y dosis

La vía de administración es oral, la dosis según la forma farmacéutica va a depender de la edad y el peso del paciente (9):

Adultos y niños con peso \geq 30 kg: Administrar una tableta o 5mL (una cucharadita) cada 12 horas.

Niños con peso < 30 kg, mayores de 6 años: Administrar media tableta o 2.5mL (media cucharadita) cada 12 horas.

Niños con peso > 9 kg, mayores de 1 año: Administrar 1.25 mL cada 12 horas.

1.8 Desarrollo farmacéutico

El desarrollo de formulaciones de medicamentos tiene varias finalidades entre ellas estabilidad física y química de la forma farmacéutica, establecer factibilidad tecnológica, la reproducibilidad de proceso y de producto considerando el diseño de la forma farmacéutica con la dosis. (10)

El desarrollo de un medicamento requiere de las siguientes etapas (10,11):

- a. Definición del proyecto
- b. Revisión bibliográfica
- c. Preformulación
- d. Formulación
- e. Optimización
- f. Estabilidad
- g. Escalamiento y/o transferencia de tecnología
- h. Validación

1.8.1 Definición del proyecto

Etapa en la que el investigador de desarrollo farmacéutico define las actividades para el desarrollo de un medicamento, en la cual debe considerar el diseño de la forma farmacéutica con la dosis, requerimientos de calidad, características que promuevan la aceptación por parte del paciente y el médico, estabilidad, que sea viable su producción a escala industrial así como requerimientos legales.

En esta etapa se debe realizar un plan de actividades en el que se desglosen por fechas las siguientes etapas, esto es con el fin de, reducir la cantidad de material, tiempo y costo de la investigación. (10, 11)

1.8.2 Revisión bibliográfica

Para fármacos conocidos requiere de la recopilación de información acerca de todas las características físicas, químicas y funcionales del fármaco, procesos, métodos de evaluación, propiedades farmacológicas y mercado al que va dirigido.

(10, 11, 12,13)

En esta recopilación se incluyen fuentes oficiales: Code Federal Register (CFR), Farmacopea Mexicana (FEUM), USP, Farmacopea Británica (BP), Ley General de Salud, Normas Oficiales Mexicanas, Federal Register, Diario Oficial de la Federación, guías de FDA, Approved Drug Products.

La información requerida durante esta búsqueda es nombre y estructura química, descripción, peso molecular, punto de fusión, solubilidad, polimorfismo, espectros de absorción ultravioleta o infrarrojo, información terapéutica, toxicología y condiciones de almacenamiento, entre otras. (10,11 ,12,13)

1.8.3 Preformulación

Esta etapa consiste en generar la información del principio activo caracterizando sus propiedades físicas, químicas y funcionales del fármaco así como datos que permiten la obtención de una formulación adecuada, que sea estable física y químicamente. (11, 12, 13,)

Un buen trabajo de preformulación permite reducir los riesgos en las siguientes etapas como son degradación del principio activo, incompatibilidad de excipientes entre otros y aumentar la probabilidad de éxito en el desarrollo de un medicamento por lo que esta etapa debe proporcionar el máximo de información en los siguientes aspectos que se indican en la Tabla No.1. (10,11)

Tabla No.1 Parámetros determinados en la etapa de preformulación (10, 13,14)

PRUEBA	INFORMACIÓN
Punto de fusión	Identificación y Pureza
Análisis (U.V., I.R., etc.).	Identificación y Pureza
Examen microscópico	Morfología y distribución del tamaño de partícula.
Color, olor, sabor	Propiedades organolépticas
Solubilidad, pKa, coeficiente de partición, constante de disociación.	Disolución del fármaco
Características reológicas	Distribución de tamaño de partícula
Distribución del tamaño de partícula.	Homogeneidad, selección de proceso
Estabilidad en estado sólido	Hidrólisis, oxidación, fotólisis y pH. Identificación y aislamiento de los productos degradados.
Compatibilidad con excipientes	Selección de excipientes

A continuación se explica brevemente la información que aportan los parámetros que se determinan en la etapa de preformulación

➤ **Identificación y pureza**

Parámetros que indican la calidad de la materia prima para ser empleada en la fabricación de medicamentos. Esto se realiza por medio de análisis de ultravioleta, espectroscopia de infrarrojo, cromatografía en capa fina, reacciones de identificación y punto de fusión. (10, 11, 12,13)

➤ **Examen microscópico**

Da una indicación aproximada del tamaño de partícula y de las propiedades características de los cristales. (12)

➤ **Propiedades organolépticas**

El olor, color y sabor son muy importantes sobre todo en los fármacos con sabores amargos o desagradables donde se debe enmascarar con algún saborizante (de origen natural o artificial) y así evitar el mal sabor, sin afectar su biodisponibilidad. (13)

➤ **Solubilidad**

Cantidad máxima de soluto que se puede disolver en una cantidad de disolvente. El disolvente o sistemas de disolventes no deben ejercer un efecto tóxico. Si el fármaco es ácido o básico la solubilidad se puede ver afectada por el pH. (15, 16)

Con respecto a la solubilidad es un parámetro muy importante ya que una de las formulaciones a desarrollar es una solución oral por lo que mencionaremos algunos de los conceptos más importantes de este tema para el desarrollo de esta formulación.

Los cosolventes en las soluciones orales se emplean para favorecer la solubilidad de los componentes cuando los fármacos son poco solubles. (15,12,17)

El coeficiente de partición representa el radio de distribución del fármaco en solventes orgánicos y fases acuosas. (15, 16,17)

El pH es un valor que representa la acidez o alcalinidad de una solución acuosa, se define como el logaritmo del valor recíproco de la concentración de ion hidrógeno en una solución.

El pK se emplea para expresar el grado de disociación o la fuerza de los ácidos débiles, particularmente los ácidos grasos y los aminoácidos. (15,16,17)

La solubilidad real de un soluto en un disolvente depende de tres factores (15,16,17):

1. Las propiedades del soluto y las del disolvente
2. La temperatura.
3. La presión.

La velocidad de disolución de un soluto en un disolvente dado depende de los siguientes factores (15,16,17):

1. Tamaño de partícula: Debido a que las partículas del soluto más pequeñas tienen mayor superficie expuesta al disolvente, la velocidad de disolución es más rápida.
2. Velocidad de agitación: La agitación incrementa el contacto directo de las moléculas del disolvente que aun no están unidas a las partículas del soluto.
3. Temperatura: Al aumentar la energía cinética las partículas del soluto se separan con mayor facilidad unas de otras y las moléculas del disolvente pueden interactuar con más frecuencia con las partículas del soluto. Por lo tanto la velocidad de disolución se incrementa.

En la mayoría de las sustancias, la solubilidad aumenta al incrementar la temperatura del disolvente y la mayor solubilidad se logra en disoluciones en que las moléculas tienen una estructura similar a las del disolvente.

➤ **Características reológicas**

La caracterización del principio activo por medio de pruebas reológicas define el proceso de fabricación ya sea granulación húmeda, granulación seca o compresión directa, así en la etapa de preformulación se puede identificar si el polvo presenta un flujo pobre y se podrán tomar decisiones en la elección de ciertos excipientes. (18,19,20)

- **Densidad aparente**

Es la relación de la masa vertida en forma de cascada en un contenedor con respecto a su volumen. Se expresa en g/mL. Se determina con base en el volumen que ocupa dicha muestra sin influir en los espacios que existen entre las partículas, es decir, se permite su libre acomodo al tomar la lectura de volumen del polvo. (18, 19,20)

- **Densidad compactada**

Es la relación de la masa del material dividida por el volumen ocupado luego de promover su compactación por medio de vibraciones que hacen que las partículas vayan cerrando espacios entre ellas hasta un volumen constante. (18, 19,20)

- **Índice de Carr e índice de Hausner**

La compresibilidad es la capacidad del polvo y/o granulado de disminuir los espacios vacíos entre las partículas, entre más compresible sea un material será menos fluido. El índice de Carr o índice de compresibilidad y el índice de Hausner son parámetros para evaluar la compresión y flujo de polvos y/o granulados, ambos se basan en las densidades aparente y compactada para proporcionar una relación con el flujo.

- **Ángulo de reposo**

Medida de la fricción y cohesión entre las partículas que conforman la masa del polvo. Es el ángulo formado entre la horizontal y la pendiente de un apila de polvo del material definido, entre mayor es la fuerza cohesiva entre las partículas mayor será el ángulo.

- **Velocidad de flujo**

Cantidad de material que es capaz de fluir desde un recipiente, un embudo o tolva, en un tiempo determinado. Tiempo necesario para que fluya una cantidad de polvo específica.

- **Distribución del tamaño de la partícula**

Es un parámetro muy importante en la formulación, ya que afecta las características del medicamento resultante como: solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad del fármaco, estabilidad, adhesión, flujo y la homogeneidad de algunas mezclas. (12, 18, 19,20)

Los métodos para caracterizar el tamaño de partícula de un polvo son observación microscópica, tamizado, sedimentación, métodos de superficie, medición de zonas con rayos X. (12, 18, 19,20)

El método de tamizado es el más sencillo y por tanto el más utilizado para medir el tamaño de partícula, consiste en la separación y determinación del peso de cada tamiz o fracción de polvo. (12, 18, 19,20)

- **Estabilidad del principio activo**

Permite deducir el comportamiento físico y químico del principio activo por medio de reacciones de hidrólisis, oxidación, fotólisis, bajo diversas condiciones, monitoreando el comportamiento por cromatografía de capa fina. (21,22)

➤ **Compatibilidad con excipientes**

Los excipientes son componentes de la forma farmacéutica que no tienen actividad farmacológica y cuya función es la de proveer de estabilidad física, química y/o biológica al fármaco, así como favorecer su dosificación. Influyen determinantemente en la biodisponibilidad del fármaco, así como en los parámetros a evaluar. Dichos excipientes deben cumplir con las ciertas características (21, 22):

1. No interferir con la biodisponibilidad del fármaco
2. Ser inertes
3. Compatible con el principio activo y los componentes de la formulación
4. Estables
5. No tóxicos

Realizar esta prueba es muy importante ya que proporciona información sobre la interacción fármaco-excipiente, por lo que el éxito de una formulación estable depende de la selección de los excipientes empleados para facilitar la administración, liberación y biodisponibilidad del fármaco así como protegerlo de una posible degradación obteniendo una formulación final que cumpla con las características deseadas, seleccionando solo aquellos que satisfacen los criterios de compatibilidad fisicoquímica. En ocasiones la compatibilidad puede predecirse debido al conocimiento de las estructuras químicas o de las fuentes bibliográficas. (20, 21, 22)

Las características a considerar en un estudio de compatibilidad de fármaco-excipiente son (21,22,23):

1. Preparación de la muestra. La técnica más empleada es la mezcla del fármaco-excipiente en seco y en solución (empleando como disolvente agua), las proporciones pueden variar. Generalmente estas dependen de la dosis y la concentración final del fármaco en el producto.

2. Condiciones de almacenamiento. Las mezclas son sometidas a condiciones aceleradas de temperatura, usualmente se recomienda un almacenamiento de 50 °C a humedad ambiente por tres semanas que equivalen a 12 semanas a temperatura ambiente. Estas condiciones pueden variar de acuerdo a los requerimientos establecidos por el laboratorio o formulador (costo, tiempo, disponibilidad de: material, equipo, áreas, personal).
3. Métodos de análisis. Algunas técnicas para evaluar las interacciones entre fármaco-excipiente se observan en la Tabla No.2

Tabla No.2 Técnicas para evaluar las interacciones entre fármaco-excipiente ^(11,21):

TÉCNICAS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Visual	Rápido, fácil, cambio físico.	Incompleto, inespecífico, no cambios químicos.
Cromatografía de capa fina	Rápido, fácil, cambios químicos.	Cualitativo.
Cromatografía de líquidos de alta resolución	Cuantitativa.	Laborioso.
Calorimetría diferencial de barrido	Rápido, fácil.	Inespecífico, la interpretación requiere de experiencia.

1.8.4 Formulación.

La etapa de formulación involucra la aplicación de la información obtenida en las etapas anteriores tomando en cuenta la capacidad tecnológica de la empresa y en la definición terapéutica y mercadotecnia del medicamento. ⁽¹¹⁾

En general la etapa de formulación consiste en ⁽¹¹⁾:

1. Elección de excipientes
2. Formulación tentativa
3. Evaluación de control del proceso
4. Obtención de la fórmula con características deseadas
5. Definición de especificaciones
6. Repetibilidad del proceso

Una vez propuesta la formulación o formulaciones que se desean evaluar, se realiza el ciclado térmico, la prueba consiste en someter las muestras de los productos a choques de temperatura con el fin de retar su estabilidad física y química. El ciclado se realiza bajo las siguientes condiciones (23):

TIEMPO	24 Hrs. por 24 Hrs.
PERIODO	10 a 20 días
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS	Temperatura ambiente / 45°
SOLUCIONES Y SUSPENSIONES	5°C / 37°C

Se observan y registran diariamente los cambios presentados del producto, al término se selecciona la formulación más estable.

El resultado final de la etapa de formulación proporciona (11):

1. Fórmula cuantitativa y cualitativa.
2. Procedimiento de manufactura.
3. Especificaciones preliminares del producto a granel y terminado.
4. Controles en proceso y producto terminado, así como el soporte analítico.
5. Fórmula con posibilidades de optimización.

1.8.5 Optimización

La optimización es la etapa en la que se mejoran las características de la forma farmacéutica desarrollada y/o proceso de manufactura. Las mejoras que se pueden realizar es la apariencia de forma farmacéutica, color, sabor, consistencia, concentración de agentes estabilizantes, amortiguadores de pH, antioxidantes, condiciones de manufactura, modificaciones de equipo, variables de operación, costos, tiempo de proceso y rendimiento proporcionando un producto final de calidad. (10,11)

1.8.6 Estabilidad

Se define como la propiedad de una forma farmacéutica y/o principio activo contenido en un material de primario determinado, para mantenerse inalterado química, física, microbiológica y terapéuticamente, desde su fabricación hasta su almacenamiento. (23)

Los estudios de estabilidad pueden ser a largo plazo y acelerados siendo éste último el que más se emplea, ya que está diseñado para incrementar la velocidad de degradación química o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones drásticas de almacenamiento. Para realizar los estudios de estabilidad es necesario fabricar tres lotes piloto con la formulación desarrollada y el material de envase primario seleccionado, sometiendo estos lotes piloto a las condiciones de estabilidad acelerada para medicamentos con fármacos conocidos indicadas la Tabla No.3. Los análisis se realizan después de la manufactura y durante el almacenamiento para comparar la concentración del fármaco. La evaluación de excipientes puede ser necesaria dependiendo del tipo de producto, por ejemplo los conservadores requieren un análisis químico microbiológico para garantizar la eficacia del mismo dentro de la formulación. (22,23)

Tabla No.3 Condiciones de estabilidad acelerada para medicamentos con fármacos conocidos (22,23):

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40°C ± 2°C con 75% de Humedad Relativa para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días.
40°C ± 2°C con Humedad ambiente para formas Farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días.
30°C ± 2°C con Humedad Ambiente para todas las formas Farmacéuticas.	30, 60 y 90 días.

Las alteraciones que puede sufrir una forma farmacéutica pueden agruparse en tres categorías: (13,23)

- a) Alteraciones químicas. Involucran tanto al fármaco como el excipiente, a pesar de que los estudios de estabilidad se dirijan exclusivamente al contenido del principio activo. Las alteraciones químicas son provocadas por hidrólisis, oxidación, reducción, descarboxilación, polimerización, despolimerización, etc.
- b) Alteraciones físicas. Éstas pueden ser detección de polimorfismo, cambios de solubilidad, cambios del estado de agregación, cambios en la distribución del tamaño de la partícula, alteraciones en la homogeneidad debido a la sedimentación, alteraciones coloidales, cambios de coloración, etc.
- c) Alteraciones microbiológicas. Se refiere a las contaminaciones microbianas del producto que provienen de las materias primas (principio activo y/o excipientes), material de empaque primario o inadecuado almacenamiento.

1.8.7 Escalamiento

Se define como el proceso de incrementar el tamaño de lote, es decir, es el desarrollo de una metodología para la producción de un medicamento a escala industrial, basado en la producción realizada a nivel piloto. (11,24)

Ya establecida la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto con el objeto de (11, 24):

1. Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
2. Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación.

3. Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso a la fórmula.
4. Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.
5. Caracterizar y retar al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

1.8.8 Validación

La validación tiene como fin establecer evidencia documentada, de que se producirá un producto que cumpla las especificaciones y atributos de calidad diseñados. (23)

Al realizar la validación se toma en cuenta las características de proceso, capacidad de diseño de equipo, limitaciones de equipo y proceso, factores ambientales, especificaciones para cada parámetro del producto. La validación es importante ya que se reducen costos, existe una mayor eficiencia, garantiza la calidad del producto; para ello debe contarse con los protocolos correspondientes (métodos analíticos y de proceso), así como la calificación de los equipos empleados. (23)

1.9 Formas farmacéuticas

1.9.1 Solución oral

Solución es una mezcla homogénea preparada mediante la disolución de un sólido, un líquido o un gas en otro sólido, líquido o gas, por lo que representa un grupo de preparaciones en las que las moléculas del soluto o sustancia disuelta están dispersas en las del solvente. (17, 15,12)

Una solución farmacéutica es un preparado líquido, transparente, obtenido por disolución del o los principios activos y aditivos en agua de manera que el producto resultante es homogéneo (uniforme a nivel mecánico y óptico). Las partículas están en estado de dispersión molecular, si se deja reposar el sistema, las partículas no precipitan y no pueden separarse del líquido por filtración. Se utiliza para el uso externo o interno. En el caso de soluciones inyectables, oftálmicas deben ser estériles. (17,15)

Ventajas

- ✓ Administración a niños y ancianos
- ✓ Fácil producción
- ✓ Barato
- ✓ Requiere pocos excipientes

Desventajas

- ✓ Dosificación inexacta
- ✓ Difícil enmascarar malos olores y sabores
- ✓ Facilidad de contaminación

Componentes principales de la solución oral:

Principio activo: Toda sustancia o mezcla natural o sintética que posee actividad farmacológica y reúne requisitos para elaborar medicamentos. (25)

Conservadores: Se requieren porque alguno de los componentes son fuentes ricas de nutrientes, para el crecimiento de microorganismos ejemplo de esto son los edulcorantes. Para seleccionar los conservadores adecuados se debe considerar valores de actividad conforme al pH y solubilidad. Ejemplos de conservadores: benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido benzoico. (17, 26)

Edulcorantes: Son componentes importantes de las soluciones orales usados cuando los principios activos o excipientes tienen un sabor desagradable; los edulcorantes pueden enmascarar el mal sabor y aumentar la aceptación del paciente de la población pediátrica. Ejemplos de agentes edulcorantes: sacarosa, manitol, dextrosa, aspartame, sacarina sódica entre otros. (17, 26)

Agente regulador de pH o amortiguadores: Se emplean para mantener el pH óptimo de los excipientes y de la formulación final. Ejemplos de agentes acidulantes ácido cítrico, ácido láctico y ácido tartárico. Los agentes alquilantes trietanolamina, citrato de sodio y bicarbonato de sodio. (17, 26)

Saborizante: Son sustancias que enmascaran el sabor y olor desagradable de algunos principios activos y/o excipientes proporcionando un sabor agradable que aumenta la aceptación del producto por los pacientes pediátricos y geriátricos principalmente. Se dividen en cuatro categorías de acuerdo con el tipo de sabor que enmascara (12, 17):

- ✓ Sabor salado
- ✓ Sabor amargo
- ✓ Sabor acre o ácido
- ✓ Sabor oleoso

Los factores que afectan el sabor son (17,12):

- ✓ Actividad enzimática
- ✓ Oxidación
- ✓ Humedad
- ✓ Absorción de olores
- ✓ Actividad de microorganismos
- ✓ Efectos de calor y de la luz

Colorante: Se utilizan para generar una apariencia estética de la solución oral. Para su selección se debe considerar su pH de estabilidad, oxidación, luz. (17,26)

Procesos de fabricación de soluciones orales

La preparación de las soluciones depende de las características físicas y químicas de las sustancias que entran en la preparación. Los métodos de preparación son (17,12):

- ✓ Agitación con calor: Este es el método más usual cuando los constituyentes no son volátiles ni se dañan con el calor y se desea preparar rápidamente.
- ✓ Agitación sin calor: Este proceso se lleva a cabo en los casos que el calentamiento ocasionaría la pérdida o daño de algún constituyente de la solución.
- ✓ Percolación: Este proceso consiste en pasar lentamente agua purificada o una solución acuosa a través de un lecho de sacarosa cristalina, lo que determina la disolución de la sacarosa; dicho proceso se utiliza más en la preparación de jarabes

1.9.2 Tabletas

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única que contienen principios activos y excipientes, se preparan mediante compresión o moldeo. (19,24)

Ventajas

- ✓ Exactitud en la dosis
- ✓ Facilidad de administración
- ✓ Sencillez y economía en su manufactura
- ✓ Estabilidad y fácil manejo
- ✓ Facilidad para transportar y vender
- ✓ Versatilidad en la presentación. Es posible fabricarlas en diversas formas y rótulos para hacerlas identificables

Desventajas

- ✓ No pueden administrarse a pacientes inconscientes, bebés, ancianos y aquellos que sufren trastornos en el tracto gástrico.
- ✓ Algunos fármacos no se comprimen fácilmente.
- ✓ El mal flujo y la adhesión del polvo a superficies metálicas ocasiona problemas de uniformidad de contenido y en la compresión por lo que se requiere una buena lubricación.
- ✓ Algunos fármacos que presentan baja disolución o que se requieren altas dosis pueden ser difíciles de formular para proveer la biodisponibilidad requerida.
- ✓ Fármacos que tienen dosis alta o muy pequeña, se dificulta la uniformidad de dosis y/o la compresión.
- ✓ Fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletas.

Tabletas comprimidas

Se fabrican por compresión contienen una serie de excipientes: diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y edulcorantes.

(19,24)

Características de las tabletas:

- ✓ Las tabletas deben ser fuertes para resistir los golpes y la abrasión durante la manufactura, empaque, envío y uso. Esta característica se mide por pruebas de dureza y de friabilidad.
- ✓ El contenido de fármaco el cual es determinado con su valoración y la uniformidad de contenido
- ✓ El peso de la tableta debe ser uniforme. Esto es medido con el peso promedio y la variación de peso
- ✓ El contenido del fármaco debe estar biodisponible, para verificar esto se determina el por ciento de disolución y el tiempo de desintegración.
- ✓ Las tabletas deben tener buena presentación por lo que se evalúa su aspecto, color, dimensiones y presencia de logotipos.

Aspectos que debemos considerar al formular una tableta:

- ✓ Dosis o cantidad de principio activo
- ✓ Estabilidad del principio activo
- ✓ Solubilidad del principio activo
- ✓ Densidad real del principio activo
- ✓ Compresibilidad del principio activo
- ✓ Selección de excipientes
- ✓ Capacidad, dimensiones y tipo de tableteadora por emplear
- ✓ Condiciones ambientales (humedad relativa y temperatura)
- ✓ Estabilidad final del producto
- ✓ Biodisponibilidad del principio activo

Procesos de fabricación para formas farmacéuticas sólidas

Al plantear el estudio de preformulación debemos estar conscientes de cuales son las características o aspectos que nos darán información suficiente para diseñar el proceso de fabricación más adecuado; los resultados de las pruebas que permiten decidir cuál de los diferentes procesos disponibles es el más conveniente en términos de costos, manipulación y resultados. (19,24)

Para obtener tabletas de calidad es indispensable contar con un granulado que cumpla con las siguientes características:

- ✓ Buena fluidez y lubricación
- ✓ Adecuada compresibilidad
- ✓ Debe desintegrarse de acuerdo a las especificaciones de diseño de tableta
- ✓ Presentar un grado de dispersión de tamaño de granulo lo más estrecho posible y no contener más del 10% de polvo libre

Para el desarrollo de tabletas contamos con tres procesos de fabricación: compresión directa, granulación vía húmeda y granulación vía seca o precompresión de los cuales a continuación presentamos sus principales características (19,24):

Compresión directa

- ✓ Es el proceso más simple y menos costoso, por el menor número de etapas.
- ✓ Impactan de manera importante las propiedades de compresión y flujo del fármaco y los excipientes, sobre todo para fármacos en alta dosis.
- ✓ Llega a ser problemático para fármacos de baja dosis, por la uniformidad de contenido.
- ✓ Se emplean excipientes para compresión directa que llegan a ser más costosos.

Granulación húmeda

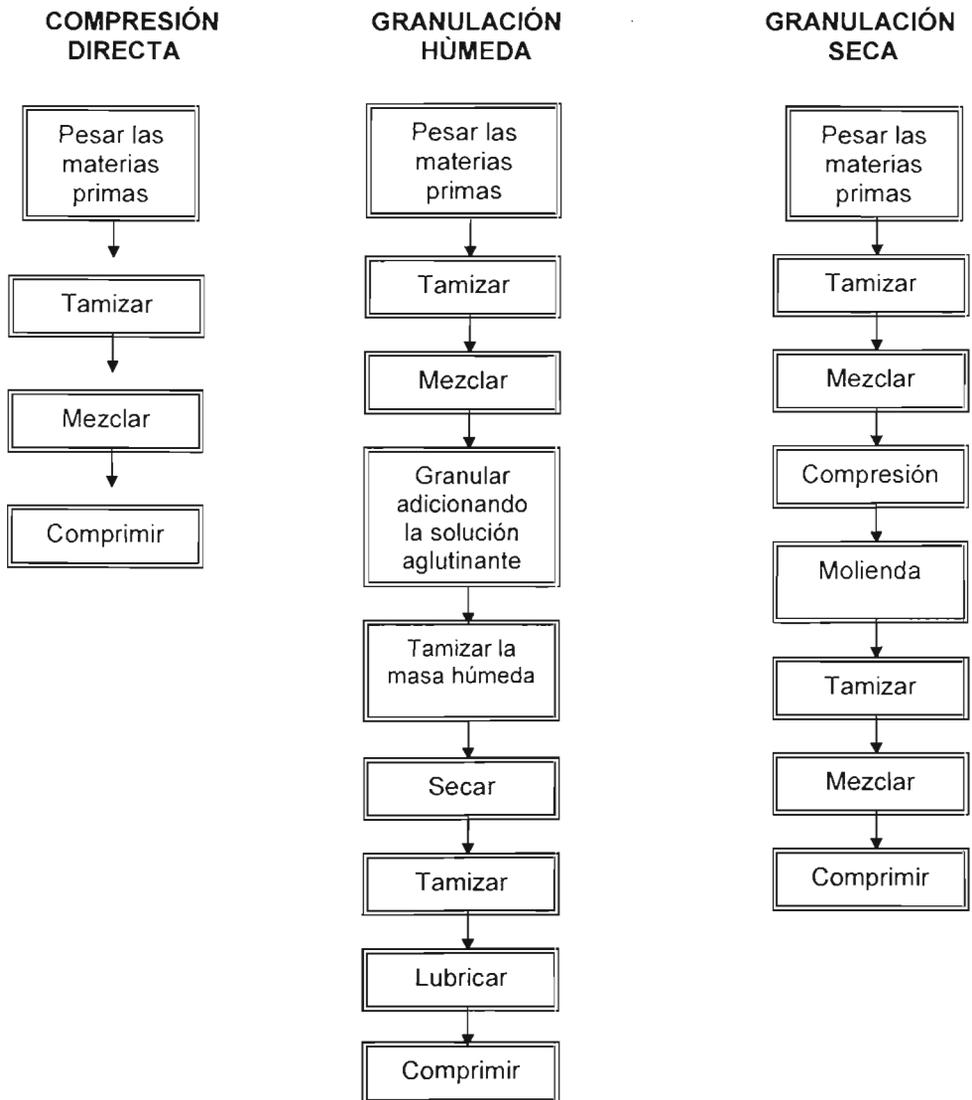
- ✓ Es un proceso más complejo y por lo tanto más costoso por el mayor número de etapas.
- ✓ Requiere la adición de sustancias líquidas.
- ✓ Puede mejorar la disolución de fármacos hidrofóbicos.
- ✓ Favorece una uniformidad de contenido por la etapa de mezclado húmedo.
- ✓ Aumenta la cohesividad entre las partículas mejorando así el comportamiento de algunas sustancias durante la compresión.
- ✓ Después del tamizado y secado adecuado se obtienen una población de gránulos de tamaño y forma homogéneos, mejorando el flujo del polvo y disminuyendo la posibilidad de segregación.
- ✓ No puede emplearse si el fármaco es sensible a la humedad o al calor.

Granulación seca

- ✓ Se emplean cuando los fármacos son sensibles al proceso de secado o el empleo de disolventes y se desea aumentar el tamaño de gránulo.
- ✓ No todas las sustancias presentan buenas propiedades de compresión por lo que este tipo de proceso puede aumentar la posibilidad de laminación, friabilidad y baja dureza.
- ✓ Existe una mayor manipulación del fármaco que pueda generar contaminación o degradación.

En la Figura No. 3 se muestran las diferentes etapas llevadas a cabo en cada uno de los procesos de fabricación anteriormente descritos:

Figura No. 3 Procesos generales para la fabricación de tabletas (19, 25,26).



A continuación se describen las operaciones unitarias que llevamos a cabo como parte de estos procesos, lo cual permite visualizar mejor la problemática asociada a la manipulación de sólidos para la fabricación de tabletas.

Fragmentación o molienda

Se lleva a cabo una reducción mecánica del tamaño de partícula y se recurre a esta operación con varios propósitos, como el de aumentar el área superficial disponible (y con ello mejorar la velocidad de disolución), modificar las propiedades de flujo de los polvos o regular la uniformidad del tamaño de partícula de los polvos que serán mezclados tomando en cuenta que durante un proceso de molienda pueden ocurrir cambios polimórficos u obtenerse partículas amorfas y se obtendrán polvos con una determinada distribución de tamaños y no un tamaño único, así como formas irregulares es la partícula que dependerán de la dureza del material y el tipo de fuerza aplicada. (19,24)

Tamizado

Esta operación se realiza para remover materiales extraños, los cuales pueden estar presentes en diluentes como azúcares o almidones y para homogenizar el tamaño de partícula, triturando terrones que se forman de la aglomeración de polvos, tanto de excipientes como de principios activos generados durante el almacenamiento. (19,24)

Mezclado

Esta operación tiene como condición una distribución homogénea en la mezcla previa y la conservación de esta distribución durante las siguientes etapas.

La operación de mezclado se usa prácticamente en la obtención de todos los productos farmacéuticos sólidos y puede definirse como un evento que produce una distribución al azar de partículas dentro de un sistema o puede entenderse como un sistema ordenado en el que las partículas presentan un patrón o unidad repetitiva (mezcla ordenada).

Es difícil tener una mezcla perfecta para un producto farmacéutico debido a las interacciones entre partículas; sin embargo durante el desarrollo del producto se buscará lograr una distribución homogénea de los principios activos a través de una evaluación adecuada de las características de los principios activos, los excipientes y el método de mezclado.

Características como tamaño, forma, área superficial y densidad de las partículas en un polvo son los principales factores que determinan la efectividad del mezclado. El mecanismo de mezclado y el tiempo de mezclado son variables que influyen en esta etapa. También se debe contemplar que las mezclas de partículas sólidas tienen la posibilidad de segregarse cuando se manipulan en tolvas, cuñetes etc. Los problemas de segregación son más perceptibles en formulaciones para compresión directa, en las que podrían presentar partículas de diversos tamaños.

Excipientes como la lactosa, almidón, fosfato de calcio, celulosa microcristalina, sacarosa, entre otros son diluentes que permiten dar a la mezcla de principios activos un volumen adecuado para los procesos de fabricación, mejoran la cohesión entre las partículas y promueven el flujo. Otro tipo de excipientes como estearato de magnesio, ácido esteárico, polietilenglicol y silicatos entre otros son usados como lubricantes o antiadherentes, los cuales disminuyen la fricción del polvo entre las mismas partículas o con las superficies metálicas de los equipos que son necesarios para el mezclado y otras operaciones, promoviendo a su vez un mejor flujo. (19,24)

Granulación

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. Aunque se pueden usar directamente como forma de dosificación, los granulados obtenidos son generalmente el paso intermedio en la obtención de otras formas farmacéuticas sólidas.

La granulación puede llevarse a cabo vía métodos secos, en donde el polvo o mezcla de polvos se compacta para producir aglomerados grandes o gruesos, en una tableteadora o compactador de rodillos. Estos gránulos se fragmentan al tamaño deseado.

Para la granulación húmeda se obtienen gránulos con la ayuda de un disolvente o una mezcla disolvente-aglutinante. El disolvente ocupa los espacios del conjunto de partículas y las mantiene juntas ejerciendo fuerzas capilares; a través de evaporación o solidificación de la fase líquida se forman una especie de puentes sólidos entre dichas partículas sustituyendo las fuerzas constituyendo las fuerzas de cohesión que permiten la permanencia del aglomerado.

Algunos de los objetivos de la granulación son: la generación de mezclas no segregables, incremento en la velocidad de flujo de los sólidos, ajuste de la densidad aparente, control de la velocidad de disolución, modificación de las propiedades de adhesión de los sólidos para mejorar el proceso de compresión, reducción en la distribución de tamaño de las partículas, modificación en la forma de las partículas, disolver un componente en la mezcla de aglutinante porque se encuentra en baja proporción en la mezcla y se requiere mejorar la homogeneidad y/o evitar segregación.

Los aglutinantes ya sea líquido o sólido, en sistema acuoso o no acuoso, promueven la formación de aglomerados y la estabilidad de compactos luego de un proceso de compresión. Entre los aglutinantes más comunes encontramos polímeros como la acacia, derivados de celulosa, PVP, alginatos, almidón pregelatinizado, tragacanto, etc.

Cuando se ha elegido como método de granulación la vía húmeda, el líquido utilizado para la aglomeración del polvo se elimina por evaporación. El control en el secado es primordial porque tanto un secado total como un exceso de humedad residual conducen a dificultades en la compresión. Un granulado muy seco puede generar muchos finos o gránulos muy duros que al comprimirse se pulverizan en vez de deformarse, produciendo tabletas con baja dureza y alta friabilidad. Una excesiva humedad residual generará un polvo que se adhiera fácilmente a los punzones.

En algunas formulaciones se llega a utilizar un humidificante, como la glicerina o el almidón, para evitar un secado excesivo del granulado cuando se emplean métodos vía húmeda. (19,24)

Compresión

La mezcla de polvos o granulados se somete a un proceso de compresión este proceso se basa en ejercer presión sobre una cantidad adecuada de material contenido en una cavidad por medio de punzones; la fuerza ejercida permite la formación de un sólido que posteriormente se expulsa dando lugar a una tableta.

Los excipientes usados para mejorar las propiedades de compresión de una formulación lo hacen proporcionando una mayor área de contacto ya sea por una extensa fragmentación, una buena deformación plástica o por una superficie rugosa importante. La celulosa es un buen ejemplo de material que presenta una superficie de textura rugosa y una buena deformación plástica que le hacen ser un material que genera comprimidos de alta dureza.

Para evitar que la mezcla de polvos se adhiera a las superficies de los punzones o a las paredes de la cavidad donde se comprime se recurre a la adición de lubricantes y antiadherentes. (19,24)

Además de estos excipientes, es necesario asegurar que el principio activo podrá liberarse del comprimido una vez administrado, por lo que en la formulación deberán incluirse desintegrantes los cuales promueven ya sea una desintegración por incremento, erosión o los llamados desintegrantes que hacen que el comprimido rápidamente se abulte y explote liberando inmediatamente al principio activo. Los principales desintegrantes son derivados de celulosa, alginatos, derivados de almidón, crospovidona, croscarmelosa sódica, etc.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las alergias aumentan aceleradamente ocultas en gripa o rutinarias molestias oculares, nasales y respiratorias, se vuelven males comunes entre los mexicanos, representando pérdidas socioeconómicas, con repercusiones laborales y escolares.

Por lo anterior la terapéutica de las afecciones respiratorias es una de las fuentes de ingreso más importantes para la industria farmacéutica, esto es en parte a que los tratamientos generalmente son sintomáticos y los medicamentos para la tos y resfrío son de venta libre.

Estos factores crean el interés de realizar el presente trabajo en una empresa nacional de la industria farmacéutica con la finalidad de proveer productos con la más alta calidad así como proporcionar una alternativa terapéutica al paciente, con consecuente beneficio económico tanto para la empresa como para el consumidor.

3. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar dos formulaciones conteniendo loratadina y clorhidrato de ambroxol en solución oral y en tabletas, que cumplan con las especificaciones de calidad y estabilidad requeridas.

4. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Realizar una revisión bibliográfica exhaustiva.
2. Caracterizar el principio activo.
3. Realizar la compatibilidad del principio activo y excipiente.
4. Seleccionar los excipientes adecuados y las condiciones de proceso requeridas.
5. Seleccionar la fórmula óptima y someterla condiciones de ciclado.
6. Definir las variables críticas de las formulaciones y procesos de fabricación.
7. Someter a estudios de estabilidad acelerada las formulaciones finales en los materiales de empaque primario adecuados.
8. Desarrollar las metodologías analíticas adecuadas para evaluar los estudios de estabilidad acelerada.

5. HIPÓTESIS

Si se desarrollan adecuadamente las etapas de preformulación y formulación controlando todos los factores que afectan directa o indirectamente a su estabilidad, entonces se obtendrán medicamentos estables que cumplan con las especificaciones de calidad establecidas.

6. PLAN DE TRABAJO

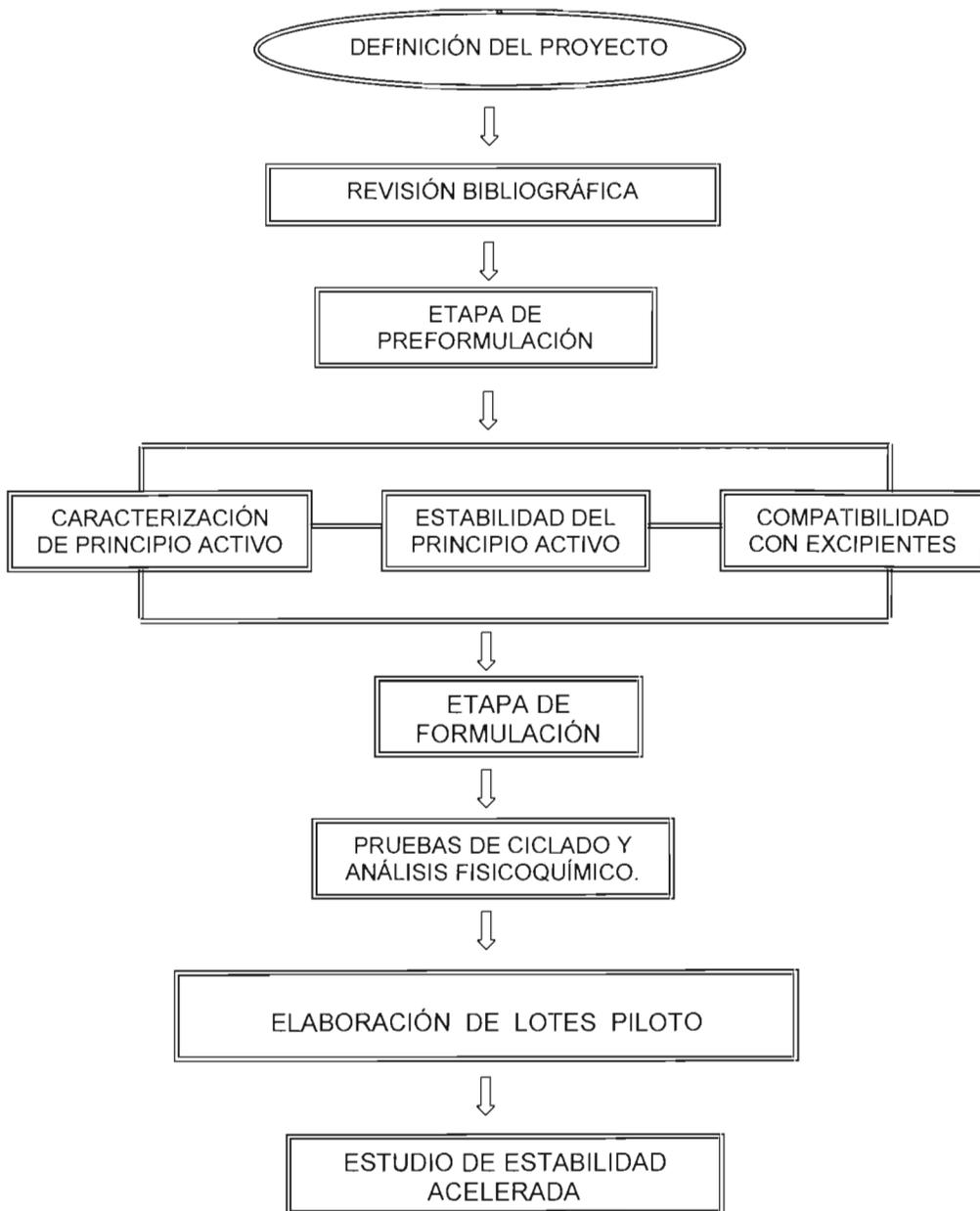


Figura No.4 Diagrama de trabajo para el desarrollo de un nuevo producto farmacéutico

7. METODOLOGÍA

7.1 Material

- Probeta de 50 mL graduada PYREX
- Soporte universal con anillo metálico
- Embudo
- Vernier MITUTOYO
- Cronómetro HANNA
- Tela de fibra de vidrio
- Cajas Petri
- Tamices de acero inoxidable no. 30, 40, 60, 80, 100, 140, 200, base y tapa TAYLOR
- Vasos de precipitado de 1L, 600, 250, 150, 100 y 50 mL PYREX
- Frascos viales transparentes y ambar
- Espátula de acero inoxidable
- Cubreobjetos de vidrio
- Cromatoplasmas de Silica gel MERCK CF₂₅₄
- Agitador de vidrio
- Termómetros de Mercurio de -20 a 110⁰C
- Microjeringa MILLIPORE
- Bureta de 25mL PYREX
- Acrodiscos MILLIPORE 0.22µm
- Pipetas volumétricas de 3, 4, 5, 6 y 7mL PYREX
- Propipeta
- Peroles de acero inoxidable
- Tubos de ensayo KIMAX
- Pipetas graduadas PYREX
- Matraces volumétricos de 10, 25, 50 y 100 mL PYREX
- Tubos capilares
- Cámara cromatográfica de elusión

7.2 Equipos e instrumentos

- Cámaras climáticas HOT-
PACK
- Estufas BlueM 981, 2000
- Estufa Thelco 10-W-12
- Desintegrador Elecsa
- Estufa Thelco 10-W-12
- Ro-Tap, Erweka
- Microscopio óptico
- Parrilla de calentamiento y
agitación magnética
Thermolyne
- Medidor de punto de fusión ;
Fisher-Johns
- Balanza analítica; Sartorius
- Balanza semianalítica,
Sartorius
- Agitador Lighthin
- Potenciómetro Corning 136
- Lámpara de Luz U.V
- Espectrofotómetro de UV- Vis
HP 8453 - A
- Espectrofotómetro de IR
SHIMADZU
- Cromatógrafo de Líquidos de
Alta Resolución WATERS
MILLENIUM - 32

7.3 Sustancias y reactivos

- Aceite mineral USP
- Acetonitrilo RA
- Ácido acético glacial y 1N
- Ácido sulfúrico 1M
- Ácido clorhídrico 6N, 1N y
0.1N
- Ácido ortofosfórico 0.02M
- Agua desmineralizada USP
- Alcohol bencílico USP
- Alcohol isopropílico USP
- Cloroformo RA
- Principio activo Sref USP
- Etanol absoluto RA
- Etanol al 96% RA
- Metanol RA
- Metanol HPLC TECSIQUIM
- Miristato de isopropilo RA
- Peróxido de hidrógeno al 35%
RA
- Polietilenglicol 400 USP
- Propanol RA
- Propilenglicol USP
- Sorbitol al 70 %USP
- Sulfato de sodio anhidro USP
- Tolueno RA
- Ácido perclórico 0.1N
(Solución valorada)

7.4 Estudios de preformulación

7.4.1 Caracterización de los principios activos

7.4.1.1 Descripción

Realizar la prueba evaluando el color, olor, sabor y aspecto del principio activo comparando contra la sustancia de referencia.

7.4.1.2 Identificación

Espectro de infrarrojo (IR)

Preparar una mezcla de 0.5g de principio activo y 1.0g de Bromuro de potasio (KBr) colocar la mezcla en la celda, realizar un barrido de la Sustancia de Referencia y la muestra en el rango de 3800cm^{-1} a 650cm^{-1} . El espectro de IR de la muestra presenta máximos a las mismas longitudes de onda que el obtenido para la Sustancia de Referencia.

Punto de fusión

Colocar una pequeña cantidad del activo sobre un cubreobjetos y colocarlo en el aparato de Fisher-Johns, incrementar la temperatura auxiliándose de la perilla de calentamiento a una velocidad que permita observar la fusión del activo (velocidad lenta). Registrar el intervalo en el cual comienza a fundir la muestra y el término de fusión.

7.4.1.3 Pérdida por secado

Realizar de acuerdo al método general de análisis 0671 según la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7a. Edición. El límite de especificación para la loratadina y el clorhidrato de ambroxol es no más de 0.5%.

7.4.1.4 Residuos de ignición

Realizar de acuerdo al método general de análisis 0751 según la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7a. Edición. El límite de especificación para la loratadina y el clorhidrato de ambroxol es no más de 0.1% determinado en 1g de la muestra.

7.4.1.5 Metales pesados

Realizar de acuerdo al método general de análisis 0561 Método II según la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7a. Edición. El límite de especificación para la loratadina y el clorhidrato de ambroxol es no más 20 ppm.

7.4.1.6 Valoración de los Principios activos

Valoración de la loratadina

Pesar exactamente 400 mg de muestra y transferir a un matraz Erlenmeyer de 250 mL, disolver en 40 mL de ácido acético glacial previamente neutralizado con ácido perclórico 0.1N usando cristal violeta como indicador. Titular con ácido perclórico 0.1N cada mililitro de ácido perclórico 0.1N cada mililitro de ácido perclórico 0.1N es equivalente a 39.289 mg de Loratadina.

Valoración del clorhidrato de ambroxol

Pesar 400 mg de la muestra, transferir a un matraz, erlenmeyer de 125 mL, disolver completamente con 50 mL de ácido acético glacial. Adicionar 500 mg de acetato mercúrico, titular potenciométricamente con ácido perclórico 0.1N utilizando un electrodo de vidrio-calomel. Calcular el porcentaje de Clorhidrato de Ambroxol en la muestra tomada como sigue:

$$\% \text{ Ambroxol} = (V) (4145.8)$$

Fórmula No. 1

Donde:

V = Volumen en mL de ácido perclórico 0.1N utilizado en la titulación

W = Peso en mg de la muestra

7.4.2 Solubilidad

Colocar aproximadamente 50 mg de la muestra en tubos de ensaye, adicionar poco a poco y con agitación continua, porciones de 0.5 mL de Los siguientes disolventes:

- a) Etanol
- b) Metanol
- c) Cloroformo
- d) Acetonitrilo
- e) Agua
- f) Ácido acético 1N, Ácido clorhídrico 1N, Ácido sulfúrico, jugo gástrico sin enzimas, jugo intestinal sin enzimas, Hidróxido de sodio 1N

Solubilidades para principios activos en formas farmacéuticas líquidas:

- g) Alcohol isopropílico
- h) Alcohol bencílico
- i) Sorbitol al 70%
- j) Glicerina
- k) Aceite mineral
- l) Polietilenglicol 400
- m) Propilenglicol

7.4.3 CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA

7.4.3.1 Densidad Aparente

- ✓ Pesar una probeta vacía de 50 mL (P_1)
- ✓ Adicionar materia prima o granulado hasta el nivel de 20 mL, registrar el volumen exacto (V)
- ✓ Pesar la probeta con materia prima o granulado (P_2)
- ✓ Realizar la prueba tres veces
- ✓ Realizar el cálculo de densidad aparente; de acuerdo a la fórmula No.2

$$D_a = P_2 - P_1 / V$$

Fórmula No. 2

Donde:

D_a = densidad aparente en gramos por mL

P_1 = peso del contenedor vacío en gramos

P_2 = peso del contenedor con la muestra en gramos

V = densidad que ocupa la muestra en el contenedor en mL

7.4.3.2 Densidad Compactada

Con la probeta empleada en la determinación de la densidad aparente, colocar a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa (sobre una base amortiguadora) y dejar caer 25, 50, 75, 100 y 125 veces, hasta que el volumen contenido en la probeta permanezca constante (V_{cte}). Realizar la prueba tres veces y determinar la densidad compactada de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$D_c = P_2 - P_1 / V_{cte}$$

Fórmula No. 3

Donde:

D_c = densidad compactada en gramos por mL

P_1 = peso del contenedor vacío en gramos

P_2 = peso del contenedor con la muestra en gramos

V_{cte} = volumen constante que ocupa la muestra en el contenedor en mL

7.4.3.3 Índice de Carr

Para determinar el índice de Carr o % de compresibilidad (%C) se emplean los datos obtenidos en la densidad aparente y densidad compactada de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\% C = (Dc - Da) / Dc \times 100$$

Fórmula No. 4

Donde:

Da = densidad aparente en gramos por mL

Dc = densidad compactada en gramos por mL

Posteriormente evaluar el valor obtenido de acuerdo a la Tabla No. 5

Tabla No.4 Relación del % Compresibilidad y Flujo (18, 19,20)

% Compresibilidad	Flujo y Compresibilidad
1-10	Excelente
11-15	Buena
16-20	Regular
21-25	Pobre
26-31	Muy Pobre
32-37	Pésima

7.4.3.4 Velocidad de flujo:

Colocar un embudo de vidrio en un soporte universal, sujetar con pinzas para bureta a una altura aproximada de 7 cm de altura de la base. Cubrir la salida del embudo con tela o papel, colocar una caja Petri al centro de la salida del embudo; pesar aproximadamente 20 gr de materia prima (m) y adicionar al embudo, retirar la tela o papel y con cronómetro tomar el tiempo que tarda en fluir el polvo (t). Determinar la velocidad de flujo (Vf) por triplicado y obtener un promedio de los resultados de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$Vf = m / t$$

Fórmula No. 5

Donde:

Vf = velocidad de flujo

m = masa de la muestra expresada en gramos

t = tiempo que tarda la muestra en fluir en segundos

7.4.3.5 Ángulo de Reposo:

Para llevar a cabo esta prueba se utiliza el polvo del punto anterior, se mide la altura en cm (h) del montículo formado por el polvo y el radio (r) de la circunferencia formado por el polvo, con estos datos calcular el ángulo de reposo por triplicado de acuerdo a la siguiente fórmula:

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

Fórmula No. 6

Donde:

θ = ángulo de reposo

h = altura del triángulo en centímetros

r = radio del triángulo en centímetros

Evaluar el valor obtenido de acuerdo a la Tabla No.5

Tabla No.5 Relación del Ángulo de Reposo y Flujo (18, 19,20)

ÁNGULO DE REPOSO	FLUJO
< 25	Excelente
25-30	Buena
30-40*	Regular
> 40	Muy Pobre

*Podría mejorar con la adición de un deslizante.

7.4.3.6 Distribución del tamaño de Partícula:

- ✓ Pesar de manera individual cada uno de los tamices, así como su base y tapa, registrar los pesos de cada uno (Pi).
- ✓ Armar el juego de tamices en el siguiente orden: base, malla No. 150, 100, 80, 60, 40,30 y 20.
- ✓ Pesar aproximadamente 20 gr de la muestra (M) y colocar sobre la malla No. 20
- ✓ Tapar la malla No. 20, asegurar con sus respectivos dispositivos, accionar el Equipo por 15 minutos.
- ✓ Transcurrido el tiempo, pesar cada malla, la base y registrar sus pesos (Pf).
- ✓ Realizar la prueba tres veces
- ✓ Determinar el % de muestra retenida con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Retenido} = \text{Pf} - \text{Pi} / \text{M} \times 100$$

Fórmula No. 7

- ✓ Graficar los resultados de % Retenido vs. No. de malla

7.4.4 Estabilidad del Principio Activo

Estabilidad en estado sólido. Colocar en frascos viales transparentes y ámbar aproximadamente 50 mg de muestra: Loratadina, Ambroxol y la combinación de estos principios activos (identificar previamente cada frasco), someter a las siguientes condiciones:

- ✓ Luz blanca a temperatura ambiente 1 mes
- ✓ 65 ° C 1 mes

Las muestras se analizan cada tercer día evaluando cambios físicos (visualmente) como químicos por Cromatografía en Capa Fina (CCF) comparando con un estándar que se prepara al momento del análisis.

7.4.5 Degradación del principio activo:

Colocar en frascos viales transparentes y ámbar 50 mg de muestra: loratadina, ambroxol y la combinación de estos principios activos, adicionar a cada frasco 0.5 ml de las soluciones descritas a continuación:

- ✓ NaOH 6 N
- ✓ HCl 6 N
- ✓ Peróxido de hidrógeno al 30 %
- ✓ Agua Desmineralizada

Colocar los frascos en la estufa a 65 °C previamente etiquetados e identificados a excepción del frasco de peróxido de hidrógeno que se coloca a 30°C. Analizar por cromatografía en capa fina (CCF) cada tercer día comparando con un estándar preparado al momento del análisis.

Evaluar tantos cambios físicos (visualmente) como químicos (CCF), utilizando la misma fase móvil.

7.4.6 Compatibilidad con excipientes:

Colocar en frascos transparentes y ámbar (previamente identificados) la loratadina, ambroxol y la combinación de estos principios activos con cada uno de los excipientes seleccionados en una proporción 1:1 y mezclar.

Colocar las muestras en la estufa a 65°C. Tomar muestra cada dos días, comparando contra la referencia de los principios activos. La evaluación química se realiza por cromatografía en capa fina, utilizando la misma fase móvil y condiciones de revelado de la prueba anterior, así como una evaluación física que es visual, reportar cualquier cambio físico.

Lista de excipientes utilizados en el estudio son:

Solución oral

CONSERVADORES

Metilparabeno
Propilparabeno
Benzoato de Na⁺
EDTA Na⁺

AGENTE VISCOSANTE

Hidroxietilcelulosa

AGENTES EDULCORANTES

Solución de Sorbitol al 70%
Aspártame
Azúcar
Sacarina
Polisorbato 80

COSOLVENTES

Glicerina
Propilenglicol

AGENTE REGULADOR DEL pH

Citrato de sodio
Ácido Cítrico
Ácido benzoico

SABORIZANTE

Sabor Durazno

Tabletas

DIILUENTE	Lactosa Fosfato de calcio dibásico Celulosa microcristalina
AGLUTINANTE	Polivinilpirrolidona (PVP) Almidón de maíz
DESINTEGRANTE	Croscarmelosa sódica Crospovidona Almidón glicolato de sodio Almidón de maíz
DESLIZANTE	Dióxido de silicio coloidal Estearato de magnesio Almidón de maíz
LUBRICANTE	Estearato de magnesio
ANTIADHERENTE	Almidón de maíz
ADSORBENTE	Dióxido de silicio coloidal

7.5 Estudios de formulación

A partir de los resultados obtenidos en la tapa de preformulación y a las proporciones indicadas en la bibliografía se seleccionan los excipientes y sus concentraciones para obtener las formulaciones con las características deseadas tanto para la solución oral como para las tabletas.

7.5.1 Estabilidad de la formulación

El estudio de Estabilidad Acelerada se lleva a cabo de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993 de Estabilidad de Medicamentos, para medicamentos con fármacos conocidos, fabricando tres lotes piloto de manera individual, con la fórmula optimizada, acondicionando el producto en su envase primario seleccionado, almacenándolo bajo las siguientes condiciones:

- $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con 75% de humedad relativa \pm 5% para formas farmacéuticas sólidas
- $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ a humedad ambiente para toda las formas farmacéuticas

El análisis de la muestra es: Inicial, 30, 60 y 90 días. Realizando las siguientes pruebas:

Solución oral: Descripción (aspecto, olor y sabor), pH, valoración, volumen promedio, variación de volumen, límites microbianos y prueba de hermeticidad

Tabletas: Descripción (forma, dimensión, color y textura) dureza, friabilidad, valoración, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y disolución

8. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

8.1 Estudios de preformulación

8.1.1 Caracterización de principios activos

En la tabla No.6 Se muestran los resultados del análisis de loratadina materia prima.

Tabla No.6 Resultados del análisis de la loratadina materia prima.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Polvo blanco o casi blanco	Polvo blanco
ENSAYOS DE IDENTIDAD	A) I.R. Conforme al patrón de referencia.	A) I.R. Conforme al patrón de referencia.
PUNTO DE FUSIÓN	Entre 131°C-136°C	133°C
PERDIDA POR SECADO	No más de 0.5%	0.02%
RESIDUOS DE LA IGNICIÓN	No más de 0.1%	0.01%
METALES PESADOS	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
VALORACIÓN	98% - 102.0%	99.41% Base húmeda 99.43% Base seca

En la tabla No.7 Se muestran los resultados del análisis del Clorhidrato de Ambroxol materia prima:

Tabla No.7 Resultados del análisis del clorhidrato de ambroxol como materia prima.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Polvo blanco o casi blanco inodoro.	Polvo blanco inodoro.
ENSAYOS DE IDENTIDAD	A) I.R. Conforme al patrón de referencia	A) I.R. Conforme al patrón de referencia.
PUNTO DE FUSIÓN	Alrededor de 228°C con descomposición.	229°C
PERDIDA POR SECADO	No más de 0.5%	0.015%
RESIDUOS DE LA IGNICIÓN	No más de 0.1%	0.01%
METALES PESADOS	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
VALORACIÓN	96% - 102.0%	100.45% Base húmeda 100.47% Base seca

Como se observa en la Tabla No.6 y No.7 el análisis de materia prima realizado a los dos principios activos loratadina y clorhidrato de ambroxol demuestra cumplir con las especificaciones de calidad establecidas, por lo que pueden ser utilizadas en las siguientes etapas.

8.1.2 Solubilidad de los principios activos

En la Tabla No.8 se observan los resultados de solubilidad de la loratadina y el clorhidrato de ambroxol en los diferentes disolventes a temperatura ambiente.

Tabla No.8 Resultados del análisis de solubilidad de la loratadina y el clorhidrato de ambroxol.

DISOLVENTE	SOLUBILIDAD LORATADINA	SOLUBILIDAD CLORHIDRATO DE AMBROXOL
Etanol	***	***
Metanol	***	****
Cloroformo	***	*
Acetonitrilo	***	**
Agua	*	***
Ácido acético 1N	***	**
HCl 1N	***	**
Alcohol isopropílico	***	**
Alcohol bencílico	****	**
Sorbitol al 70%	**	**
Glicerina	**	***
Aceite mineral	***	**
Polietilenglicol	**	**
Propilenglicol	***	***
Miristato de Isopropilo	***	*

MUY SOLUBLE

SOLUBLE

**

LIGERAMENTE SOLUBLE

*

INSOLUBLE

De acuerdo a la Tabla No.8 Se conoce la solubilidad de los principios activos la cual es similar a la reportada en la bibliografía, las cuales servirán para la etapa de preformulación de la solución oral y para posteriores pruebas de los principios activos.

8.1.3 Caracterización reológica de los principios activos

Tabla No.9 Caracterización reológica de la loratadina:

DETERMINACIÓN	RESULTADO
Densidad aparente	0.24 g/mL
Densidad Compactada	0.3 g/mL
Índice de Carr	20.0%
Índice de Hausner	1.25
Velocidad de flujo	NO FLUYE
Ángulo de reposo	NO HAY ÁNGULO DE REPOSO

Tabla No.10 Caracterización reológica del clorhidrato de ambroxol:

DETERMINACIÓN	RESULTADO
Densidad aparente	0.9 g/mL
Densidad Compactada	1.028 g/mL
Índice de Carr	12.5 %
Índice de Hausner	1.14
Velocidad de flujo	7.72 g/seg
Ángulo de reposo	28.8°

Tabla No.11 Distribución de tamaño de partícula de la loratadina:

No. DE MALLA	CANTIDAD DE MUESTRA RETENIDA EN GRAMOS	% RETENIDO
30	7.7	33.9
40	9.4	41.4
60	4.3	18.4
80	1.0	4.4
100	0.3	1.32
140	0	0
200	0	0
Plato	0	0

Figura No. 3 Distribución del tamaño de partícula de la loratadina

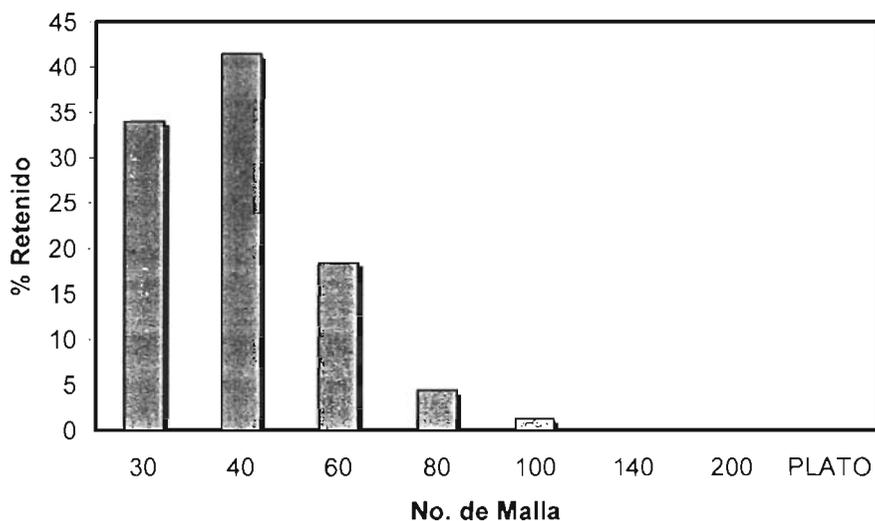
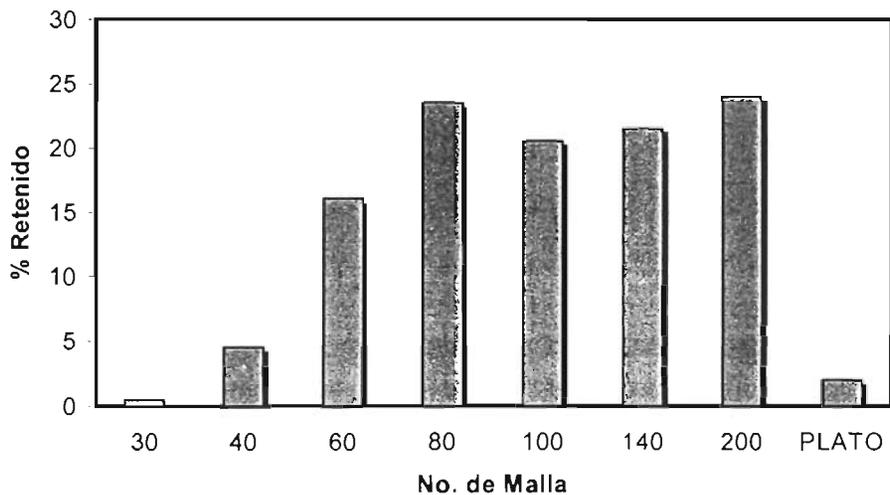


Tabla No.12 Distribución de tamaño de partícula del clorhidrato de ambroxol:

No. DE MALLA	CANTIDAD DE MUESTRA RETENIDA EN GRAMOS	% RETENIDO
30	0.1	0.5
40	0.9	4.5
60	3.2	16.0
80	4.7	23.5
100	4.1	20.5
140	4.3	21.5
200	4.8	24.0
Plato	0.4	2.0

Figura No. 4 Distribución del tamaño de partícula del clorhidrato de ambroxol



De la caracterización reológica se observa que en la loratadina la densidad compactada es mayor que la aparente (Tabla No.10) debido a que el volumen obtenido en la densidad compactada es menor que en la aparente, esto sirve para conocer el volumen de los recipientes que se utilizan para la fabricación del producto.

El índice de Carr es un parámetro que evalúa el flujo y la compresibilidad del polvo. Utilizando la densidad aparente y compactada se comparan los resultados con la Tabla No.5 y se observa que la loratadina tiene un flujo y una compresibilidad regular la cual puede mejorar con la adición de un deslizante. El ángulo de reposo mide la fricción entre las partículas del polvo y se relaciona con la velocidad de flujo. En el caso de la loratadina no fluyó por lo tanto no se determina el ángulo de reposo.

De la determinación del tamaño y distribución de partícula depende la velocidad de disolución, la velocidad de absorción, uniformidad de contenido, color, sabor, textura y estabilidad. Un dato importante que da este tipo de determinaciones es que a menor tamaño de partícula mayor es el área superficial lo que da como resultado mayor solubilidad de éste en los disolventes. En la loratadina (Figura No.3) observamos que el mayor porcentaje se quedó en la malla No.30 y 40 por lo que no hay flujo, debido a que el tamaño de partícula es grande se prevén problemas de solubilidad.

Para el clorhidrato de ambroxol la densidad compactada es mayor que la densidad aparente (Tabla No. 11), el índice de Carr comparado con la Tabla No. 4 nos indica que el flujo y la compresibilidad es regular y al igual que en la loratadina podría mejorar adicionando un deslizante. De acuerdo al ángulo de reposo el flujo del clorhidrato de ambroxol es bueno y lo comprobamos al observar la distribución del tamaño de partícula (Figura No.4) el cual es uniforme y de tamaño de partícula aceptable para posteriores disoluciones.

8.1.4 Sistema de elución

Este sistema de elución es el que se utilizará en toda evaluación por cromatografía en capa fina en estabilidad de principios activos en estado sólido, degradación y compatibilidad tanto para la solución oral como para las tabletas.

Fase móvil: Solución reguladora de Acetato de Amonio 0.04M pH 4.4:
Etanol (3: 7)

Fase reveladora: Cámara de yodo y luz UV

8.1.5 Estabilidad en estado sólido de los principios activos

Tabla No.13 Estabilidad en estado sólido de la loratadina

CONDICIÓN	Rf ESTÁNDAR	Rf MUESTRA	CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO
Luz blanca y Temperatura Ambiente	0.76	0.75	Polvo de color blanco
65°C	0.76	0.75	Polvo de color blanco

Tabla No.14 Estabilidad en estado sólido del clorhidrato de ambroxol:

CONDICIÓN	Rf ESTÁNDAR	Rf MUESTRA	CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO
Luz blanca y Temperatura Ambiente	0.70	0.69	Polvo de color blanco
65°C	0.70	0.69	Polvo de color blanco

Como se observa en las Tablas No. 13 y 14 los Rf de la loratadina y el clorhidrato de ambroxol materia prima son similares a los de las referencias demostrando que son estables en estas condiciones.

8.1.6 Degradación de los principios activos

Tabla No.15 Degradación de la loratadina en diferentes condiciones:

Condición	Rf Temperatura ambiente y luz blanca	Características físicas	Rf 65°C	Características físicas
Referencia	0.76	✓	0.76	✓
NaOH 6N	Barrido	×	Barrido	×
HCl 6N	0.75	✓	0.75	✓
H ₂ O ₂ al 35%	Barrido	×	Barrido	×
Agua desmineralizada	0.75	×	0.75	✓

Tabla No.16 Degradación del clorhidrato de ambroxol en diferentes condiciones:

Condición	Rf Temperatura ambiente y luz blanca	Características físicas	Rf 65°C	Características físicas
Referencia	0.70	✓	0.70	Solución transparente
NaOH 6N	0.68	×	0.67	×
HCl 6N	0.69	✓	0.69	Solución transparente
H ₂ O ₂ al 35%	Barrido	×	Barrido	×
Agua desmineralizada	0.69	✓	0.69	Solución transparente

✓ Sin cambio físico

× Con cambio físico

Tabla No.17 Degradación de la loratadina y el clorhidrato de ambroxol en diferentes condiciones:

Condición	RF Temperatura ambiente y luz	Características físicas	RF 65°C	Características físicas
Referencia	L = 0.76 A = 0.70	✓	L = 0.76 A = 0.70	✓
NaOH 6N	Barrido	×	Barrido	×
HCl 6N	L = 0.75 A = 0.68	✓	L = 0.75 A = 0.68	✓
H ₂ O ₂ al 35%	Se forma un barrido	×	Se forma un barrido	×
Agua desmineralizada	L = 0.75 A = 0.69	✓	L = 0.75 A = 0.69	✓

✓ Sin cambio físico

× Con cambio físico

La degradación de los principios activos se evaluó por separado y mezcla de manera visual y por cromatografía de capa fina ambos principios activos presentaron hidrólisis básica y oxidación tanto a temperatura ambiente como a 65°C, por lo que en la etapa de formulación se deben evitar estas condiciones. En las otras condiciones los Rf de las muestras y las referencias son similares por lo que no hay degradación.

8.1.7 Compatibilidad de los principios activos con los excipientes

8.1.7.1 Solución oral

Tabla No.18 Compatibilidad de la loratadina con los diferentes excipientes después de un mes de ser sometido a temperatura ambiente (T.A.) y a 65°C en 5 mL de agua.

	Rf T.A.	CARACTERÍSTICAS FÍSICAS A TEMPERATURA AMBIENTE	Rf 65°C	CARACTERÍSTICAS FÍSICAS A 65°C
Referencia	0.76	✓	0.76	✓
Metilparabeno	0.75	✓	0.75	✓
Propilparabeno	0.75	✓	0.75	✓
Benzoato de Na ⁺	0.74	✓	0.74	✓
EDTA Na ⁺	0.74	✓	0.74	✓
Hidroxietilcelulosa	0.75	✓	0.75	✓
Sorbitol al 70%	0.75	✓	0.75	✓
Aspártame	0.75	✓	0.75	✓
Azúcar	0.74	×	0.74	×
Sacarina	0.75	✓	0.75	✓
Polisorbato 80	0.74	✓	0.74	✓
Citrato de sodio	0.75	✓	0.75	✓
Ácido Cítrico	0.75	✓	0.75	✓
Ácido benzoico	0.75	×	0.75	×
Sabor Durazno	0.75	✓	0.75	✓

✓ Sin cambio físico

× Con cambio físico

Tabla No.19 Compatibilidad del clorhidrato de ambroxol con los diferentes excipientes después de un mes de ser sometido a temperatura ambiente (T.A.) y a 65°C en 5 mL de agua.

	Rf T.A.	CARACTERÍSTICAS FÍSICAS A TEMPERATURA AMBIENTE	Rf 65°C	CARACTERÍSTICAS FÍSICAS A 65°C
Referencia	0.70	✓	0.70	✓
Metilparabeno	0.68	✓	0.68	✓
Propilparabeno	0.68	✓	0.68	✓
Benzoato de Na ⁺	0.68	×	0.68	×
EDTA Na ⁺	0.69	✓	0.67	✓
Hidroxietilcelulosa	0.68	✓	0.68	✓
Sorbitol al 70%	0.69	✓	0.69	✓
Aspártame	0.72	✓	0.68	✓
Azúcar	0.65	×	0.65	×
Sacarina	0.69	✓	0.69	✓
Polisorbato 80	0.67	✓	0.66	✓
Citrato de sodio	0.68	×	0.67	×
Ácido Cítrico	0.69	✓	0.69	✓
Ácido benzoico	0.67	×	0.66	×
Sabor Durazno	0.69	✓	0.69	✓

✓ Sin cambio físico

× Con cambio físico

Tabla No.20 Compatibilidad de la loratadina (L) y el clorhidrato de ambroxol (A). Mezcla de principios activos con los diferentes excipientes después de un mes de ser sometido a Temperatura ambiente y a 65°C en 5 mL de agua.

	CARACTERÍSTICAS FÍSICAS A TEMPERATURA AMBIENTE	Rf	Rf	CARACTERÍSTICAS FÍSICAS A 65°C	Rf	Rf
		T.A.	T.A.		65°C	65°C
		L	A		L	A
Referencias	✓	0.76	0.70	✓	0.76	0.70
Metilparabeno	✓	0.75	0.68	✓	0.75	0.68
Propilparabeno	✓	0.75	0.68	✓	0.75	0.68
Benzoato de Na ⁺	×	0.74	0.68	×	0.74	0.67
EDTA Na ⁺	✓	0.74	0.67	✓	0.74	0.67
Hidroxietilcelulosa	✓	0.75	0.68	✓	0.75	0.68
Sorbitol al 70%	✓	0.75	0.69	✓	0.75	0.69
Aspártame	✓	0.75	0.68	✓	0.75	0.68
Azúcar	×	0.73	0.65	×	0.74	0.65
Sacarina	✓	0.75	0.69	✓	0.75	0.69
Polisorbato 80	✓	0.74	0.66	✓	0.74	0.66
Citrato de sodio	×	0.75	0.67	×	0.75	0.67
Ácido Cítrico	✓	0.75	0.69	✓	0.75	0.69
Ácido benzoico	×	0.75	0.66	×	0.75	0.66
Sabor Durazno	✓	0.75	0.69	✓	0.75	0.69

✓ Sin cambio físico

× Con cambio físico

Los estudios de compatibilidad con excipientes para la solución oral evaluados de manera visual y por cromatografía de capa fina se realizaron con cada principio activo y con la mezcla, por los resultados obtenidos serán pocos los excipientes que no tomemos en cuenta en la etapa de formulación, ya que presentaron cambios físicos con benzoato de sodio, azúcar, citrato de sodio y ácido benzoico.

8.1.7.2 Tabletas

Tabla No.21 Compatibilidad de la loratadina (L) con los diferentes excipientes después de un mes de ser sometido a temperatura ambiente (T.A.) y a 65°C .

EXCIPIENTE	Rf T.A. L	Rf 65°C L
Referencia	0.76	0.76
Lactosa	0.75	0.75
Fosfato de calcio dibásico	0.75	0.75
Celulosa microcristalina	0.75	0.75
Polivinilpirrolidona (PVP)	0.75	0.75
Almidón de maíz	0.75	0.75
Croscarmelosa sódica	0.75	0.75
Crospovidona	0.75	0.75
Almidón glicolato de sodio	0.75	0.75
Dióxido de silicio coloidal	0.75	0.75
Estearato de magnesio	0.75	0.75

Tabla No. 22 Compatibilidad del clorhidrato de ambroxol (A) con los diferentes excipientes después de un mes de ser sometido a temperatura ambiente y a 65°C.

EXCIPIENTE	Rf	Rf
	T.A. A	65°C A
Referencia	0.70	0.70
Lactosa	0.69	0.68
Fosfato de calcio dibásico	0.68	0.68
Celulosa microcristalina	0.69	0.69
Polivinilpirrolidona (PVP)	0.68	0.69
Almidón de maíz	0.68	0.69
Croscarmelosa sódica	0.69	0.68
Crospovidona	0.68	0.68
Almidón glicolato de sodio	0.68	0.68
Dióxido de silicio coloidal	0.68	0.69
Estearato de magnesio	0.69	0.69

Tabla No.23 Compatibilidad de la loratadina (L) y el clorhidrato de ambroxol (A) mezcla de principios activos con los diferentes excipientes un mes de ser sometido a temperatura ambiente y a 65°C.

EXCIPIENTE	Rf	Rf	Rf	Rf
	T.A. L	65°C A	T.A. L	65°C A
Referencia	0.76	0.76	0.70	0.70
Lactosa	0.75	0.75	0.69	0.68
Fosfato de calcio dibásico	0.75	0.75	0.68	0.68
Celulosa microcristalina	0.75	0.75	0.69	0.69
Polivinilpirrolidona (PVP)	0.75	0.75	0.68	0.69
Almidón de maíz	0.75	0.75	0.68	0.69
Croscarmelosa sódica	0.75	0.75	0.69	0.68
Crospovidona	0.75	0.75	0.68	0.68
Almidón glicolato de sodio	0.75	0.75	0.68	0.68
Dióxido de silicio coloidal	0.75	0.75	0.68	0.69
Estearato de magnesio	0.75	0.75	0.69	0.69

En el caso de compatibilidad con excipientes de las tabletas se observa que la mayoría de los excipientes utilizados son compatibles con el principio activo, ya que los Rf son similares y ningún excipiente con los principios activos mostró cambio físico.

8.1.8 Estudios de formulación

8.1.8.1 Estudios de formulación de la solución oral

Al finalizar la caracterización del principio activo se prosiguió a desarrollar la formulación.

En esta etapa a las diferentes formulaciones propuestas se les evaluara el pH, la apariencia, y el sabor. Para esta prueba se realiza un panel de sabor que es una evaluación sensorial del producto basándose en una serie de pruebas de preferencia subjetiva de atributos donde al evaluador se le proporciona una muestra de degustación y le da un valor para cada atributo.

Tabla No.24 Controles para elección de la formulación de solución oral:

CONTROL	ESPECIFICACIÓN
pH (20°C)	2.5- 3.5
APARIENCIA	TRANSPARENTE
SABOR	* * * *

- * * * * MUY AGRADABLE
- * * * AGRADABLE
- * * DESAGRADABLE
- * MUY DESAGRADABLE

Se inicia la etapa de formulación evaluando el nivel de cosolvente requerido.

Tabla No.25 Niveles de cosolvente para la formulación de solución oral

COMPONENTE	A %	B %	C %	D %
LORATADINA	0.1	0.1	0.1	0.1
CLORHIDRATO DE AMBROXOL	0.6	0.6	0.6	0.6
CONSERVADOR TOTAL	0.16	0.16	0.16	0.16
REGULADOR DEL pH	0.15	0.15	0.15	0.15
COSOLVENTE 1	5.0	5.0	5.0	5.0
COSOLVENTE 2	12.0	15.0	18.0	21.0

Tabla No.26 Resultados de las evaluaciones realizadas a las formulaciones para seleccionar la concentración de cosolvente:

CONTROL	A	B	C	D
pH (20°C)	3.06	3.15	3.15	3.16
APARIENCIA	TURBIA	TURBIA	TRANSPARENTE	TRANSPARENTE
SABOR	*	*	***	**

- **** MUY AGRADABLE
- *** AGRADABLE
- ** DESAGRADABLE
- * MUY DESAGRADABLE

Para seleccionar la concentración de cosolvente se fijó la cantidad de cosolvente 1 por ser la concentración máxima sugerida en la bibliografía y se propusieron 4 formulaciones variando la concentración de cosolvente 2 de los resultados de las evaluaciones observamos que las cuatro cumplen con el pH de la especificación la formulación A y B no cumplen con la apariencia y su sabor es muy desagradable, la formulación C y D sí cumplen con el aspecto pero en sabor la que presenta mejor sabor (agradable) es la C, fijando el 18% de la concentración del cosolvente 2. Con estos resultados ahora proponemos diferentes concentraciones de dos edulcorantes de acuerdo a la concentración más alta y más baja sugerida en la bibliografía, la evaluación de estas formulaciones se realizará con las mismas especificaciones en este caso buscamos mejorar el sabor.

Tabla No.27 Formulaciones para los niveles de edulcorantes

COMPONENTE	A %	B %	C %	D %	E %
LORATADINA	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
CLORHIDRATO DE AMBROXOL	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
CONSERVADOR TOTAL	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16
REGULADOR DEI pH	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
COSOLVENTE 1	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
COSOLVENTE 2	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
EDULCORANTE 1	0.05	0.15	0.1	0.05	0.05
EDULCORANTE 2	30.0	15.0	25.0	20.0	25.0

Tabla No.28 Resultados de las evaluaciones realizadas a las formulaciones para seleccionar la concentración de edulcorantes

CONTROL	A	B	C	D	E
pH	3.13	3.01	3.09	3.0	3.19
APARIENCIA	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
SABOR	**	*	**	**	***

Como observamos la formulación E es la que presenta el mejor sabor (agradable) según el panel de sabor pero no se llega al nivel indicado en la especificación por lo que optimizara la fórmula adicionando un saborizante el cual se evaluara en las siguientes formulaciones.

8.1.8.2 Optimización para la formulación de solución oral

Tabla No.29 Formulaciones para seleccionar la concentración de saborizante

COMPONENTE	A %	B %	C %
LORATADINA	0.1	0.1	0.1
CLORHIDRATO DE AMBROXOL	0.6	0.6	0.6
CONSERVADOR TOTAL	0.16	0.16	0.16
REGULADOR DEL pH	0.15	0.15	0.15
COSOLVENTE 1	5.0	5.0	5.0
COSOLVENTE 2	18	18	18.0
SABORIZANTE	0.04	0.06	0.08

Tabla No.30 Resultados de las evaluaciones realizadas a las formulaciones para seleccionar la concentración de saborizante

DETERMINACIÓN	A	B	C
pH	3.09	3.10	3.10
APARIENCIA	Transparente	Transparente	Transparente
SABOR	**	*****	***

Como observamos la formulación B es la que cumple con todas las especificaciones indicadas, por lo que es esta a la que se somete a las pruebas de ciclado térmico. El material de empaque primario a utilizar son frascos de polietileno de alta densidad pigmentado en blanco y tapa del mismo material.

Tabla No.31 Resultados de las pruebas de ciclado

DETERMINACIÓN	1ER. SEMANA	2DA. SEMANA	3ER. SEMANA
pH	3.08	3.10	3.10
APARIENCIA	Transparente	Transparente	Transparente
SABOR	*****	*****	*****
CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA	Conforme a referencia	Conforme a referencia	Conforme a referencia

- ***** MUY AGRADABLE
- *** AGRADABLE
- ** DESAGRADABLE
- * MUY DESAGRADABLE

8.1.8.3 Formulación final de la solución oral

Tabla No.32 Formulación final de loratadina – clorhidrato de ambroxol en solución oral

COMPONENTE	%
LORATADINA	0.1
CLORHIDRATO DE AMBROXOL	0.6
CONSERVADOR TOTAL	0.16
REGULADOR DEL pH	0.15
COSOLVENTE 1	5.0
COSOLVENTE 2	18.0
EDULCORANTE 1	0.15
EDULCORANTE 2	15.0
SABORIZANTE	0.06

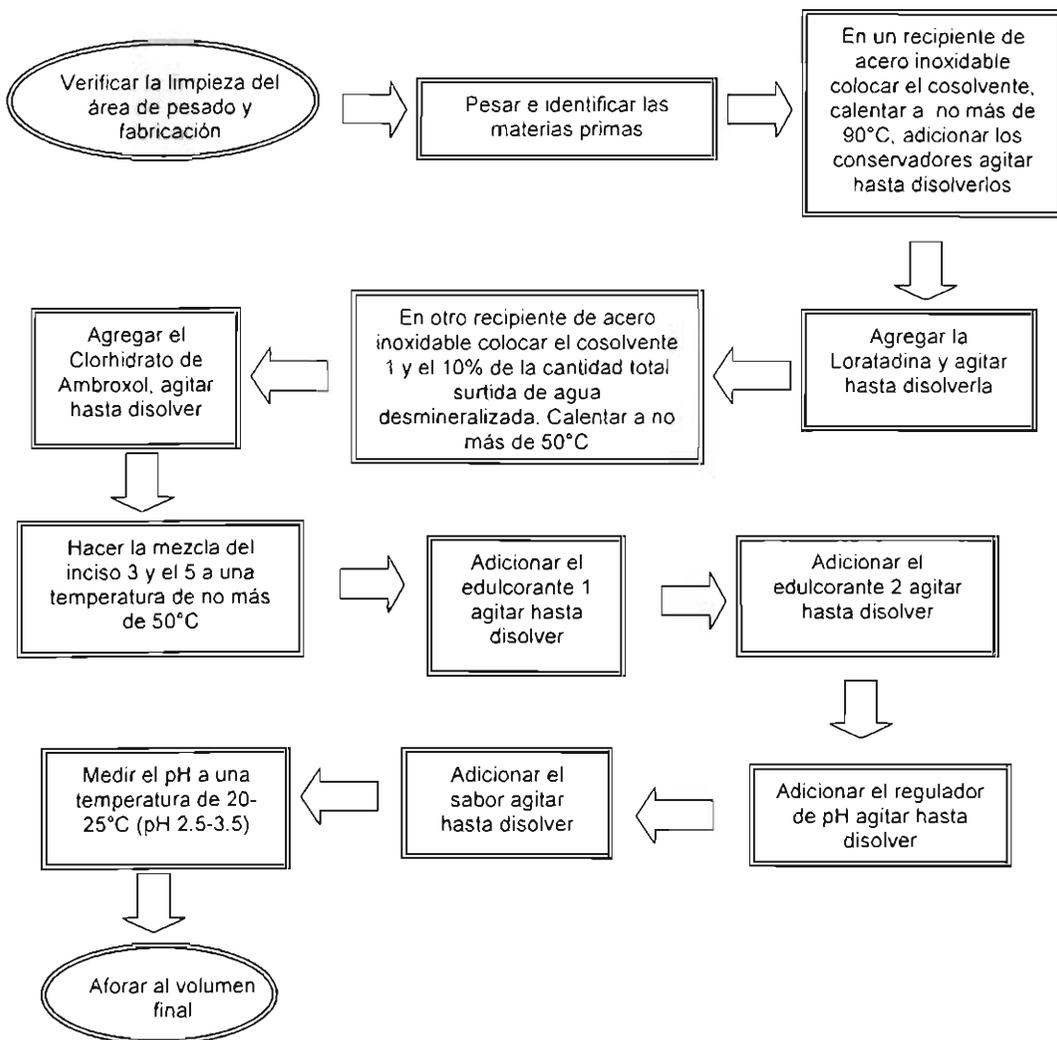
De esta última formulación se fabricaron tres lotes piloto de manera independiente y después se someten a estudios de estabilidad acelerada. Los números de lotes fabricados son: PBL-331 PBL-332 y PBL-333.

8.1.8.4 Método de fabricación de la solución oral

- 1) Verificar la limpieza del área de pesado y fabricación.
- 2) Pesar e identificar las materias primas.
- 3) En un recipiente de acero inoxidable colocar el cosolvente , calentar a no más de 90°C , adicionar los conservadores agitar hasta disolverlos
- 4) Agregar la loratadina y agitar hasta disolverla.
- 5) En otro recipiente de acero inoxidable colocar el cosolvente 1 y el 10% de la cantidad total surtida de agua desmineralizada. Calentar a no más de 50°C
- 6) Agregar el clorhidrato de ambroxol y agitar hasta disolver.
- 7) Hacer la mezcla del inciso 5 y el 7 a una temperatura de no más de 50°C

- 8) Adicionar el edulcorante 1 agitar hasta disolver.
- 9) Adicionar el edulcorante 2 agitar hasta disolver.
- 10) Adicionar el sabor agitar hasta disolver.
- 11) Adicionar el regulador de pH agitar hasta disolver.
- 12) Medir el pH a una temperatura de 20-25°C (pH 2.5-3.5).
- 13) Aforar al volumen final.

FIGURA No. 5 Diagrama del método de fabricación de solución oral:



8.1.8.5 Estudios de estabilidad acelerada de la solución oral

Se someterán tres lotes piloto al estudio de estabilidad acelerada, utilizando la formulación final (Tabla No.32) y el proceso de fabricación ya descrito así como el material de empaque primario utilizado en las pruebas de ciclado. Estos se colocarán en las siguientes condiciones:

Tabla No.33 Condiciones para someter los lotes piloto

CONDICIÓN	CÓDIGO DE COLOR
Temperatura ambiente	Morado
30°C	Rojo
40°C	Verde

A los lotes fabricados se les realizarán pruebas de inicio, al primer mes, segundo y tercer mes:

Tabla No.34 Pruebas a las que se someterán los lotes piloto después de tomar muestra:

PRUEBA	PIEZAS A UTILIZAR
Valoración*	3 piezas por lote
Límites microbianos **	6 piezas por lote
pH *	1 pieza por lote
Eficacia de conservadores **	3 piezas por lote

* Cada mes

* * Inicial y tercer mes

Tabla No.35 Resultados de los análisis iniciales para los lotes piloto de la solución oral a temperatura ambiente

DETERMINACIÓN	INICIAL		
	No. LOTE PBL-331	No. LOTE PBL-332	No. LOTE PBL-333
DESCRIPCIÓN: Solución transparente, con olor y sabor característico, libre de partículas extrañas	Cumple	Cumple	Cumple
VALORACIÓN Loratadina 90.0 – 110.0 % 4.5 – 5.5 mg/5 mL	93.4% 4.7 mg/5 mL	95.4% 4.8 mg/5 mL	96.3% 4.8 mg/5 mL
VALORACIÓN Clorhidrato de Ambroxol 90.0 – 110.0 % 27.0 – 33.0 mg/5 mL	97.6% 29.3mg/5 mL	97.9% 29.4 mg/5 mL	100.5% 30.1 mg/5 mL
pH 2.5 – 3.5	3.02	3.09	3.18
LIMITES MICROBIANOS Ausente de microorganismos patógenos. No más de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras.	Cumple	Cumple	Cumple
HERMETICIDAD 0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos

Tabla No.36 Resultados de los análisis a los tres meses para los lotes piloto de la solución oral sometidos a 30°C

DETERMINACIÓN	3ER. MES/30°C		
	No. LOTE PBL-331	No. LOTE PBL-332	No. LOTE PBL-333
DESCRIPCIÓN Solución transparente, con olor y sabor característico, libre de partículas extrañas	Cumple	Cumple	Cumple
VALORACIÓN Loratadina 90.0 – 110.0 % 4.5 – 5.5 mg/5 mL	91.4% 4.6 mg/5 mL	96.1% 4.8 mg/5 mL	96.0% 4.8 mg/5 mL
VALORACIÓN Clorhidrato de Ambroxol 90.0 – 110.0 % 27.0 – 33.0 mg/5 mL	96.7% 29.0 mg/5 mL	99.3% 29.8 mg/5 mL	100.5% 30.1 mg/5 mL
pH 2.5 – 3.5	2.83	2.83	2.87
LIMITES MICROBIANOS Ausente de microorganismos patógenos. No más de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras.	Cumple	Cumple	Cumple
HERMETICIDAD 0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos

Tabla No. 37 Resultados de los análisis para los lotes piloto de la solución oral sometidos a 40°C y 75% de humedad relativa

DETERMINACIÓN	LOTE PBL331			LOTE PBL332			LOTE PBL333		
	1er. Mes	2do. Mes	3er. Mes	1er. Mes	2do. Mes	3er. Mes	1er. Mes	2do. Mes	3er. Mes
DESCRIPCIÓN Solución transparente, con olor y sabor característico, libre de partículas extrañas	Cumple								
VALORACIÓN Loratadina 90.0 – 110.0 % 4.5 – 5.5 mg/5 mL	93.94% 4.7 mg/5 mL	95.46% 4.8 mg/5 mL	92.35% 4.6 mg/5 mL	98.57% 4.4 mg/5 mL	97.12% 4.9 mg/5 mL	96.68% 4.8 mg/5 mL	94.84% 4.7 mg/5 mL	95.40% 4.8 mg/5 mL	96.12% 4.8 mg/5 mL
VALORACIÓN Clorhidrato de Ambroxol 90.0 – 110.0 % 27.0 – 33.0 mg/5 mL	96.1% 28.8 mg/5mL	99.9% 30.0 mg/5mL	95.1% 28.5 mg/5mL	101.1% 30.3 mg/5mL	98.6% 29.6 mg/5mL	98.1% 29.4 mg/5mL	97.0% 29.3 mg/5mL	98.5% 29.5 mg/5mL	99.5% 29.8 mg/5mL
pH 2.5 – 3.5	2.98	2.98	2.88	2.95	2.99	2.87	2.91	2.98	2.89
LIMITES MICROBIANOS Ausente de microorganismos patógenos. No más de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras.	-----	-----	Cumple	-----	-----	Cumple	-----	-----	Cumple
HERMETICIDAD 0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos	0 de 10 Frascos

----- No se realiza

Los datos obtenidos de las tablas de resultados de estabilidad acelerada corroboran que la formulación que se eligió para fabricar los lotes pilotos de la solución oral de loratadina y clorhidrato de ambroxol, es estable, ya que cumple con todas las especificaciones reportadas en la bibliografía.

8.1.8.6 Estudios de formulación para las tabletas

Debido a las concentraciones en las que se presentan los activos en la formulación al ser el clorhidrato de ambroxol el que se encuentra en mayor concentración y por los resultados de la caracterización reológica en los que observamos que este tiene excelente velocidad de flujo y buen Índice de Carr se decidió utilizar el método de compresión directa por las ventajas ya descritas. En la siguiente tabla se describen las formulaciones propuestas para la elección del diluyente.

Tabla No. 38 Formulaciones propuestas para la elección del diluyente:

COMPONENTE	A %	B %	C %	D %	E %	F %
Loratadina	2.78	2.78	2.78	2.78	2.78	2.78
Clorhidrato de Ambroxol	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67
Aglutinante	10.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Lubricante	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Desintegrante	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Diluyente 1	67.55	69.55	64.55	64.55	64.55	64.55
Diluyente 2	-	-	5.0	-	-	-
Diluyente 3	-	-	-	5.0	-	-
Diluyente 4	-	-	-	-	5.0	-

Las variables de respuesta para la elección del diluyente fueron el índice de Carr y el ángulo de reposo, los resultados obtenidos con las formulaciones propuestas se dan en la siguiente la tabla:

TABLA No.39 Controles de calidad de las formulaciones propuestas para la elección del diluyente.

CONTROLES	ESPECIFICACIONES	FORMULACIONES					
		A	B	C	D	E	F
Densidad Aparente	Sin especificación (g/mL)	0.5	0.50	0.48	0.49	0.5	0.50
Densidad Compactada	Sin especificación (g/mL)	0.67	0.67	0.61	0.66	0.64	0.67
Índice De Carr	5 - 21%	25.0	25.0	21.0	25.0	21.8	25.0
Ángulo de Reposo	5 - 30	26.86	26.47	24.38	24.90	24.34	24.86

Como se observa los mejores diluyentes son el 2 y el 4 de las formulaciones C y E por lo que sus resultados se encuentran dentro de las especificaciones, sin embargo en dichas especificaciones existen diferentes grados de aceptación; entre menores sean el índice de Carr y el ángulo de reposo mejores características de flujo se obtendrán para la etapa de compresión debido a esto se proponen nuevas concentraciones de diluyente para optimizar y obtener la mejor formulación.

8.1.8.7 Optimización de la formulación para tabletas

Tabla No.40 Optimización de formulaciones:

COMPONENTE	G %	H %	I %	J %	K %	L %
Loratadina	2.78	2.78	2.78	2.78	2.78	2.78
Clorhidrato de Ambroxol	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67
Aglutinante	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Lubricante	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Desintegrante	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Diluyente1	61.55	61.55	-	-	59.55	59.55
Diluyente 2	8.0	-	69.55	-	10.0	-
Diuyente 4	-	8.0	-	69.55	-	10.0

TABLA No.41 Controles de calidad para las formulaciones optimizadas:

CONTROLES	ESPECIFICACIONES	FORMULACIONES					
		G	H	I	J	K	L
Densidad Aparente	S/E (g/mL)	0.51	0.5	0.49	0.49	0.49	0.5
Densidad Compactada	S/E (g/mL)	0.64	0.64	0.63	0.63	0.61	0.63
Índice De Carr	5 - 21%	20.0	21.8	22.0	22.0	19.6	20.0
Angulo de Reposo	5 - 30	24.24	24.36	26.46	26.86	24.18	24.38

S/E Sin especificación

De las formulaciones propuestas se seleccionan las que tienen menor Índice de Carr las cuales son G, K y L para la etapa de compresión directa, en la Tabla No. 42 se presentan las especificaciones requeridas y sus resultados.

Tabla No. 42 Controles de calidad de las formulaciones propuestas para la etapa de compresión directa

CONTROLES	ESPECIFICACIONES	FORMULACIONES		
		G	K	L
Dureza	4 – 8 KgF	6.5	5.5	6.0
Friabilidad	Menor a 0.3 %	0.39%	0.163%	0.168%
Desintegración	Menor a 15 min	9'30"	4'30"	7'50"

Como se observan los resultados las formulaciones G, K y L cumplen con las especificaciones establecidas pero se selecciona la K que presenta un tiempo de desintegración menor, esto ayuda a que la forma farmacéutica no presente problemas de disolución y con ello su absorción sea la óptima para ejercer su efecto terapéutico. Debido a esto la formulación K es la que someterá a las pruebas de ciclado térmico. El material de empaque primario a utilizar es blister transparente (película de cloruro de polivinilo-aluminio).

Tabla No.43 Resultados de las pruebas de ciclado

DETERMINACIÓN	1ER. SEMANA	2DA. SEMANA	3ER. SEMANA
APARIENCIA	Tabletas blancas, ranuradas en una de sus caras libres de fracturas y partículas extrañas.	Tabletas blancas, ranuradas en una de sus caras libres de fracturas y partículas extrañas.	Tabletas blancas, ranuradas en una de sus caras libres de fracturas y partículas extrañas.
CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA	Conforme a referencia	Conforme a referencia	Conforme a referencia

Como se observa en los resultados de la Tabla No. 43 de ciclado térmico, no presentaron cambios físicos ni químicos por lo cual se eligió esta formulación, para la fabricación de las tabletas de loratadina y clorhidrato de ambroxol.

8.1.8.8 Formulación final de las tabletas

Tabla No.44 Formulación optimizada de loratadina y clorhidrato de ambroxol en tabletas.

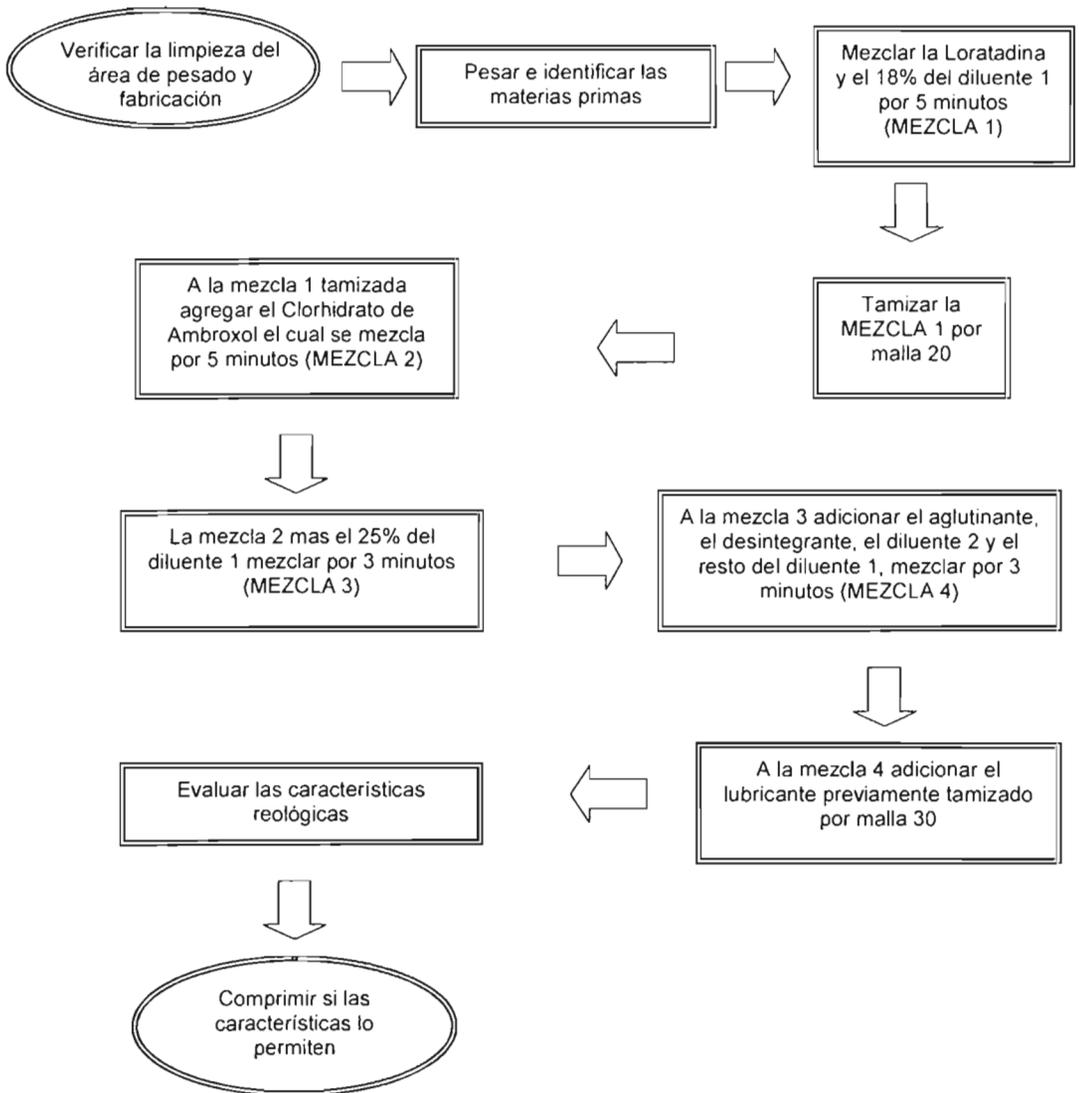
COMPONENTE	%
Loratadina	2.78
Clorhidrato de Ambroxol	16.67
Aglutinante	8.0
Lubricante	0.5
Desintegrante	2.5
Diluyente1	59.55
Diluyente 2	10.0

De esta última formulación se fabricaron tres lotes piloto de manera independiente y después se someten a estudios de estabilidad acelerada. Los números de lotes fabricados son: PBL-334 PBL-335 y PBL-336.

8.1.8.9 Método de fabricación de las tabletas

1. Verificar la limpieza del área de pesado y fabricación.
2. Pesar e identificar las materias primas.
3. Mezclar la Loratadina y el 18% del diluyente 1 por 5 minutos. (MEZCLA 1)
4. Tamizar la mezcla 1 por malla 20
5. A la mezcla 1 tamizada agregar el Clorhidrato de Ambroxol el cual se mezcla por 5 minutos. (MEZCLA 2)
6. La mezcla 2 mas el 25% del diluyente 1 mezclar por 3 minutos. (MEZCLA 3)
7. A la mezcla 3 adicionar el aglutinante, el desintegrante, el diluyente 2 y el resto del diluyente 1, mezclar por 3 minutos. (MEZCLA 4)
8. A la mezcla 4 adicionar el lubricante previamente tamizado por malla 30.
9. Evaluar las características reológicas.
10. Comprimir si las características lo permiten.

FIGURA No. 6 Diagrama del método de fabricación de tabletas:



8.1.8.10 Estudios de estabilidad acelerada de las tabletas

Como en el caso de la solución oral se sometieron tres lotes piloto al estudio de estabilidad acelerada, utilizando la formulación final (Tabla No. 44) y el proceso de fabricación ya descrito así como el material de empaque primario utilizado en las pruebas de ciclado. Estos se colocaran bajo las condiciones descritas en la Tabla No. 33

A los lotes fabricados se les realizaron pruebas de inicio, al primer, segundo y tercer mes:

Tabla No.45 Resultados de los análisis iniciales para los lotes piloto de las tabletas de loratadina y clorhidrato de ambroxol a temperatura ambiente:

DETERMINACIÓN	INICIAL		
	PBL-334	PBL-335	PBL-336
DESCRIPCIÓN Tabletas blancas, ranuradas en una de sus caras libres de fracturas y partículas extrañas.	Cumple	Cumple	Cumple
DISOLUCIÓN Loratadina Q = 80.0%	89.38%	91.79%	91.36%
DISOLUCIÓN Clorhidrato de Ambroxol Q = 80.0%	98.82%	100.26%	103.97%
VALORACIÓN Loratadina 90.0 – 110.0 % 4.5 – 5.5 mg/ Tableta	101.5% 5.1 mg/ Tableta	98.9% 4.9 mg/ Tableta	100.9% 5.0 mg/ Tableta
VALORACIÓN Clorhidrato de Ambroxol 90.0 – 110.0 % 27.0 – 33.0 mg/Tableta	101.0% 30.3 mg/ Tableta	103.0% 30.3 mg/ Tableta	103.1% 30.9 mg/ Tableta
HERMETICIDAD 0 Tabletas de 10 Blister	0 Tabletas de 10 Blister	0 Tabletas de 10 Blister	0 Tabletas de 10 Blister

Tabla No.46 Resultados de los análisis a los tres meses para los lotes piloto de las tabletas de loratadina y clorhidrato de ambroxol sometidos a 30°C

DETERMINACIÓN	3ER. MES/30°C		
	PBL-334	PBL-335	PBL-336
DESCRIPCIÓN Tabletas blancas, ranuradas en una de sus caras libres de fracturas y partículas extrañas.	Cumple	Cumple	Cumple
DISOLUCIÓN Loratadina Q = 80.0%	85.5%	86.9%	88.4%
DISOLUCIÓN Clorhidrato de Ambroxol Q = 80.0%	101.7%	103.3%	99.1%
VALORACIÓN Loratadina 90.0 – 110.0 % 4.5 – 5.5 mg/ Tableta	97.9% 4.9 mg/ Tableta	100.6% 5.0 mg/ Tableta	96.0% 4.8 mg/ Tableta
VALORACIÓN Clorhidrato de Ambroxol 90.0 – 110.0 % 27.0 – 33.0 mg/Tableta	101.5% 31.5 mg/ Tableta	105.8% 31.7mg/ Tableta	103.6% 31.1 mg/ Tableta
HERMETICIDAD 0 Tablet de 10 Blister	0 Tablet de 10 Blister	0 Tablet de 10 Blister	0 Tablet de 10 Blister

a) **Tabla No. 47** Resultados de los análisis para los lotes piloto de las tabletas sometidos a 40°C y 75% de humedad relativa.

DETERMINACIÓN	LOTE PBL334			LOTE PBL335			LOTE PBL336		
	1er. Mes	2do. Mes	3er. Mes	1er. Mes	2do. Mes	3er. Mes	1er. Mes	2do. Mes	3er. Mes
DESCRIPCIÓN Tabletas blancas, ranuradas en una de sus caras libres de fracturas y partículas extrañas.	Cumple								
DISOLUCIÓN Loratadina Q = 80.0%	88.30%	87.52%	87.66%	89.77%	86.86%	85.93%	89.89%	87.10%	86.57%
DISOLUCIÓN Clorhidrato de Ambroxol Q = 80.0%	102.6%	101.0%	102.7%	99.3%	103.2%	102.8%	105.0%	99.1%	99.6%
VALORACIÓN Loratadina 90.0 – 110.0 % 4.5 – 5.5 mg/ Tableta	102.1% 5.1 mg/ Tableta	99.9% 5.0 mg/ Tableta	96.8% 4.8 mg/ Tableta	99.19% 5.0 mg/ Tableta	99.9% 4.9 mg/ Tableta	99.8% 5.0 mg/ Tableta	101.6% 5.1 mg/ Tableta	96.8% 4.8 mg/ Tableta	98.8% 4.9 mg/ Tableta
VALORACIÓN Clorhidrato de Ambroxol 90.0 – 110.0 % 27.0 – 33.0 mg/Tableta	103.8% 31.1 mg/ Tableta	103.9% 31.2 mg/ Tableta	103.5% 31.0 mg/ Tableta	104.6% 31.4 mg/ Tableta	103.8% 31.1 mg/ Tableta	105.5% 31.7 mg/ Tableta	104.0% 31.2 mg/ Tableta	104.9% 31.5 mg/ Tableta	104.7% 31.4 mg/ Tableta
HERMETICIDAD 0 Tablet de 10 Blister	0 Tablet de 10 Blister	0 Tablet de 10 Blister	0 Tablet de 10 Blister	0 Tablet de 10 Blister	0 Tablet de 10 Blister	0 Tablet de 10 Blister	0 Tablet de 10 Blister	0 Tablet de 10 Blister	0 Tablet de 10 Blister

9. CONCLUSIONES

La realización del proyecto inicia con una revisión bibliográfica exhaustiva la cual ayuda a recopilar toda la información necesaria de los principios activos así como de las formas farmacéuticas a realizar, por lo tanto entre más información se adquiriera y esta provenga de todas las fuentes oficiales propuestas mayor información tendremos para el análisis de los principios activos tanto en materia prima como en producto terminado.

En los estudios de preformulación que inician con la caracterización de los principios activos se demostró que ambos principios activos cumplen con las especificaciones de calidad requeridas, en cuanto a su estabilidad en estado sólido son estables a temperatura ambiente y 65°C. En los estudios de degradación en diferentes condiciones por medio de la cromatografía en capa fina y cambios físicos ambos principios activos presentaron hidrólisis básica y oxidación tanto a temperatura ambiente como a 65°C.

Al llevar a cabo los estudios de compatibilidad con los excipientes utilizados para la solución oral, se observa que por medio de la cromatografía en capa fina no se observan grandes cambios por lo que el punto crítico para la elección de excipientes se basó en cambios físicos. Con respecto a los excipientes utilizados para tabletas todos los excipientes fueron compatibles tanto física como químicamente.

Para la etapa de formulación en la solución oral se evaluaron las concentraciones de cosolventes, edulcorantes y saborizante. En esta etapa se detectó que la agitación, temperatura y cosolventes son puntos críticos en el proceso de fabricación por lo que se tiene que tener control de estos factores ya que son la base para solubilizar los principios activos y excipientes en la formulación de solución oral.

En la etapa de formulación para las tabletas, con base en los resultados del estudio de reología de los principios activos y por la concentración de estos, se determinó que el mejor método de fabricación para las tabletas es la compresión directa para lo cual se evaluaron cuatro tipos de diluyente. En ambos casos se logró obtener los porcentajes óptimos para una formulación que cumpliera con las especificaciones requeridas para las dos formas farmacéuticas. El siguiente paso fue someter las dos formas farmacéuticas al ciclado térmico el cual es muy importante ya que los fuertes choques de temperatura a los que son expuestas las formulaciones nos da un previo resultado si estas pueden seguir la etapa de evaluación de estabilidad acelerada, para lograr los mejores resultados las formas farmacéuticas deben ser colocadas en su empaque primario para evaluar posibles reacciones con dicho material y algún componente de la formulación.

Al obtener resultados favorables del ciclado térmico se procede a la elaboración de los tres lotes piloto de ambos productos los cuales se realizan siguiendo el mismo proceso de fabricación propuesto en la etapa de formulación y se envasan en el material de empaque primario previamente seleccionado.

En los estudios de estabilidad acelerada las condiciones de almacenamiento y análisis seguidas son las indicadas en la Norma oficial Mexicana 073, de los resultados obtenidos en esta etapa confirman que las formas farmacéuticas de la solución oral y tabletas son estables química, física y microbiológicamente a las condiciones de almacenamiento en los materiales de empaque primarios utilizados.

El realizar adecuadamente las etapas del desarrollo farmacéutico para las dos formas farmacéuticas permitió alcanzar los objetivos propuestos para este trabajo logrando productos que cumplan con especificaciones de calidad y estabilidad requeridas y dentro de las posibilidades económicas de la población que así lo necesite.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman, Louis S. Gilman, Alfred. Las bases farmacológicas de la terapéutica, Novena Edición, Vol. I, Mc Graw Hill Interamericana, 1996, pp
2. Velasco, L.. San Román, Farmacología básica, Mc Graw Hill Interamericana España, 2003, pp. 141-145,584-587
3. Fregoso Ojeda Alberto, Orozco Martínez Socorro. Efectos de diez días de tratamiento con la combinación Loratadina/Ambroxol en solución, sobre las manifestaciones de la rinitis alérgica asociada a tos, en niños de 6 a 12 años. Alergia, asma e inmunología pediátricas. Vol. 10, Núm.3 Mayo-Junio 2001. pp. 93-103
4. López Pérez Gerardo. Antihistamínicos. Alergia, asma e inmunología pediátricas. Vol. 9, Núm.4 Julio-Agosto 2000. pp. 114-116
5. The Index Merck, 12a Edición Merck & Co.Inc. 1996, pp 67 y 953
6. Elks J. C. R. Ganellin. Dictionary of drugs/Chemical data structures and bibliographies. Vol. 1 Chapman and Hall Scientific data Division) Great Britain (1990) pp. 37, 741
7. Brithish Pharmacopeia. United Kingdom, Vol. I –II, 1993
8. Pharmacopoeia European, 3ª. Edición, Council of European, 2001 Suplemento pp. 417-418
9. Diccionario de especialidades farmacéuticas. Pp. 328-329. Ediciones PLM
10. Roman Fernando, Innovación y Desarrollo Farmacéutico, Asociación Farmacéutica Mexicana, México, 1990, pp. 43, 44, 64, 241-303.
11. “Desarrollo de Nuevos productos”, Instituto mexicano de Capacitación de la Industria Farmacéutica y Químico Farmacéutica, 1997
12. Genaro R. A., Remington. Vol. I-II, Farmacología, Editorial Médica Panamericana, 19ª edición 1995,
13. Villafuerte, R.L., Diseño de medicamentos, COSNET-ENCB-IPN, 1984, pp 84-150.
14. Bartling D., Hadamik D. Desarrollo de un medicamento, 1998,pp 3-10

15. Pedrero Sanz P. Fisicoquímica para farmacia y biología. Ediciones científicas y técnicas. Salvat. 1992. Barcelona España
16. Swarbrick J. Boylan C.J. Dekker M. Kong H.B. Encyclopedia of pharmaceutical technology, Vol. I –II, Inc. New York, 1997, pp421-433
17. Liberman H.A., Rieger M, Banker G, Pharmaceutical dosages forms liquidos, Marcel Dekker Inc. USA, Vol. II, 1988, pp 298-302.
18. Villafuerte Robles Leopoldo; Productos farmacéuticos sólidos; Operaciones unitarias farmacéuticas; Volumen 1; Instituto politécnico Nacional, México, D.F., 1999
19. Liberman HA, Rieger M, Banker G, Pharmaceutical dosages forms Tablets, Marcel Dekker inc. USA, Vol. I, 1989, pp. 1-15, 47-56. Vol. II. pp 298-302.
20. Brittain H.G.; Physical Characterization of pharmaceutical solids, Drugs and Pharmaceutical Sciences, Vol.70, Marcel Dekker;USA;1990
21. Wells JI, Pharmaceutical Preformulation: The physicochemical properties of drug substances, John Wiley & Sons, New York, USA, 1988,pp. 13-17.
22. Rubinstein MH, Pharmaceutical technology drug stability, John Wiley & Sons, Inglaterra, 1993, pp 113-131.
23. Secretaría de Salud, "Norma oficial Mexicana NOM 073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos", pp. 59-66.
24. Lanchman L, Liberman H, Kaning J, The theory and practice of industrial pharmacy, 3^a, Lea & Fegiger, USA, 1986, pp 430-454.
25. Farmacopea de los estados Unido Mexicanos, Séptima edición, 2000.
26. Handbook of pharmaceutical. Excipients. 2^a edición. American Pharmaceutical Association