



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DESARROLLO DE UNA FORMULACION DE TABLETAS
CONTENIENDO UN ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

MIRIAM PAEZ ESCOBAR



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2005

m 343785



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

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

FECHA: 04/05/05

FIRMA: 

JURADO ASIGNADO

Presidente. MA. DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
Vocal. SAMUEL ENOCH ESTRADA SOTO
Secretario. MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
1er. Suplente. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA
2º Suplente. JOAQUÍN GONZÁLEZ ROBLEDO

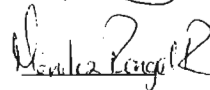
Sitio donde se realizó el tema:

GRUPO INDUSTRIAL FARMEX, PRODUCTOS MAVI S.A. DE C.V.
Osa menor 197. Col. Prado Churubusco. México, D.F.

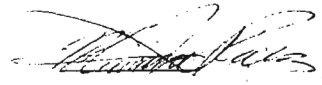
Asesor del tema: MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ



Supervisor técnico: ROSALBA MÉNDEZ RANGEL



Sustentante: MIRIAM PÁEZ ESCOBAR



DEDICATORIAS

A mi padre

Por darme el ejemplo del trabajo,
por hacerme ver que a pesar del
cansancio se tiene que seguir adelante
Y sobre todo por ser el motivo que me
Inspira a tener voluntad.

A mi madre

Porque gracias a sus desvelos, a sus sacrificios
y a las oraciones que hizo al cielo,
he logrado avanzar un paso más en mi vida.

A mis hermanas

Por entender mis exigencias,
por estar a mi lado siempre
y sobre todo porque son lo más
importante en mi vida.

A mis sobrinos

Porque con sus preguntas, con sus dudas
y su inocencia, me inspiran a ser una mejor
profesionista y una mejor mujer.

A mi tía

Por regalarme una infancia feliz,
por creer siempre en mí y en
mis sueños.

A mis abuelos

Por su experiencia, por sus enseñanzas
y por todo el tiempo que me brindaron.

A mis amigos

Porque con su ayuda, con sus consejos
y con su compañía, todo, absolutamente todo,
se hace más simple.

A Yoan Montolio

Pour être l'homme qui m'a enseigné
la vie à sa douce façon,
parce que il m'a offert son temps
et surtout parce que quelquefois
il m'a aimé.

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM

Por abrirme las puertas de sus aulas,
por mostrarme el camino de la enseñanza,
por regalarme recuerdos inolvidables y por
darme la oportunidad de crecer como
persona y como profesionalista.

A Grupo Farmex

Por brindarme el apoyo necesario,
para lograr y finalizar este trabajo.

A mis maestros

Gracias por su tiempo, por su paciencia,
por sus exigencias, y sobre todo, gracias
por sus conocimientos que nos ofrecen
un mundo nuevo.

MI UNIVERSIDAD

Sobre tus aulas, llenas de calma,
a veces frías, a veces cálidas,
al fondo un sabio pizarrón
mis mejores amigos encontré.

Sobre tus pasillos;
mis enojos, mis alegrías, mis amores,
mis tristezas, mis preocupaciones,
mis mas bellos recuerdos dejé.

Sobre mis cuadernos;
ordenados y otros desordenados,
la sabiduría de tus letras,
la experiencia de tus enseñanzas grabé.

Sobre mi memoria;
la mezcla de azules y dorados guardé,
y sobre tu glorioso estadio
con mi alma tu nombre grité.

Sobre tus aceras;
las gotas de mi sudor dejé caer,
mis prisas abandoné y por 4 segundos,
el autobús no alcancé.

Sobre el manto verde de tus jardines,
mi cansancio olvidé,
mis sueños abracé, y
¡cuantas razones para extrañarte encontré!

Sobre tus pupitres mi vida viste pasar
en ellos mis esperanzas planté,
sobre ellos, el tiempo me hizo esperar
entonces mi ignorancia pude borrar.

Sobre la libertad de tus alas
me regalaste la autonomía,
y sobre mi corazón universitario,
te regalo la lealtad mía.

Miriam Páez

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1. Revisión bibliográfica	2
2.2. Pruebas de preformulación	2
2.2.1. Estabilidad del principio activo	4
2.2.2. Caracterización de polvos	4
2.2.2.1. Densidad aparente	5
2.2.2.2. Densidad compactada	5
2.2.2.3. Índice de Carr	6
2.2.2.4. Ángulo de reposo	7
2.2.2.5. Velocidad de flujo	8
2.2.2.6. Distribución de tamaño de partícula	8
2.2.3. Compatibilidad fármaco excipiente	9
2.3. Pruebas de formulación	12
2.3.1. Formulación de formas farmacéuticas sólidas	12
2.3.2. Generalidades sobre tabletas	12
2.3.3. Aspectos a considerar al formular una tableta	14
2.3.4. Componentes de las tabletas	14
2.3.4.1. Diluyentes	15
2.3.4.2. Aglutinantes	16
2.3.4.3. Desintegrantes	17
2.3.4.4. Lubricantes	19
2.3.4.5. Deslizantes	19
2.3.5. Métodos de fabricación de tabletas	20
2.3.5.1. Vía húmeda	20

2.3.5.2.	Vía seca	21
2.3.5.3.	Compresión directa	22
2.3.6.	Controles en proceso de tabletas	23
2.3.6.1.	Reología de polvos	23
2.3.6.2.	Peso promedio	23
2.3.6.3.	Desintegración	23
2.3.6.4.	Dureza	24
2.3.6.5.	Friabilidad	24
2.3.7.	Principio activo en estudio	26
2.3.7.1.	Propiedades químicas y físicas	25
2.3.7.2.	Indicaciones terapéuticas	27
2.3.7.3.	Farmacocinética y Farmacodinamia	28
2.3.7.4.	Contraindicaciones	30
2.4.	Optimización	31
2.5.	Estabilidad	31
2.6.	Validación	32
3.	Planteamiento del problema	33
4.	Objetivo general	34
5.	Hipótesis	35
6.	Metodología	36
6.1.	Plan de trabajo Material	36
6.2.	Material	37
6.3.	Instrumentos	37
6.4.	Equipo	38
6.5.	Materias primas	38
6.6.	Disolventes y reactivos	39
6.7.	Métodos	40

6.7.1. Preformulación	40
6.7.2. Formulación	48
6.7.3. Estabilidad acelerada	57
7. Resultados y Análisis	58
7.1. Preformulación	58
7.2. Formulación	64
7.3. Estabilidad acelerada	72
8. Conclusiones	74
9. Referencias Bibliográficas	75

1. INTRODUCCIÓN

El cambiante y exigente entorno de la Industria farmacéutica, obliga a cada organización a una mejora continua, desarrollo e implementación de estrategias que le permitan mantener la calidad de los medicamentos, aumentar la productividad, reducir los costos y la seguridad de sus empleados.

Razón por la que se han empleado mecanismos que permitan a cada Laboratorio el aseguramiento de la calidad de sus productos. Esto depende en muchas de las ocasiones de la infraestructura de cada organización, así como de aspectos regulatorios a los cuales se encuentra sometido.

Así, para Grupo Industrial Farmex en el deseo de ser una organización atractiva y competitiva en el mercado farmacéutico, tiene el interés de poner a disposición medicamentos de calidad y a precios accesibles para la población. Uno de estos productos es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo en tabletas, con propiedades antirreumáticas, analgésica y antipirética.

En este trabajo se presenta la metodología que se siguió para desarrollar la formulación de tabletas conteniendo un antiinflamatorio no esteroideo, las pruebas consistieron en el análisis físico y químico, caracterización del principio activo, formulación y la estabilidad acelerada de lotes piloto, con el propósito de ofrecer una formulación segura, estable y de calidad.

2.- ANTECEDENTES

En el desarrollo de una formulación para un fármaco conocido, se realizan varias etapas, que proporcionan la información necesaria para la obtención de un medicamento de calidad, confiable y seguro. Cada una de estas, permiten anticipar problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo adecuado del medicamento. A continuación se mencionan las etapas que se emplearon para el desarrollo de una formulación para un antiinflamatorio no esteroideo.

2.1. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

Esta etapa consiste en la recopilación de información necesaria para el desarrollo de una formulación. Dentro de las fuentes de consulta se encuentran las referencias oficiales como Farmacopeas (FEUM, USP, Europea, Japonesa, Internacional), Ley General de Salud, Diario Oficial de la Federación (DOF); entre otros. Dentro de las referencias no oficiales se encuentran revistas, patentes, información técnica, conferencias, libros etc.

2.2. PRUEBAS DE PREFORMULACIÓN

Se define como una investigación de las propiedades químicas y físicas del principio activo solo y cuando éste se encuentra en contacto con excipientes. Su principal objetivo es generar información útil al formulador para desarrollar una forma farmacéutica estable y biodisponible que pueda ser producida a gran escala y dar las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de ayudar a establecer estándares de calidad.

En la tabla I se presenta la información característica que debe ser generada en un programa estructurado de preformulación para llevar a cabo la caracterización del principio activo, además de presentar el objetivo principal de cada una de las pruebas o métodos utilizados. (2)

Tabla I. Pruebas y métodos que se emplean para el desarrollo de una formulación. (2)

PRUEBAS / MÉTODOS	OBJETIVO
1.-FUNDAMENTALES	
a) Análisis (UV, IR, RMN, isomería óptica, CCD, humedad, pH, titulación, descripción)	Identidad, Pureza, Potencia y Calidad
b) Solubilidad (separación de fases)	Pureza, Métodos, Formulación
c) Punto de fusión (Calorimetría)	Polimorfismo, Hidratos, Solvatos
d) Estabilidad en estado sólido y en solución (métodos analíticos específicos)	Fotólisis, Hidrólisis, pH, Oxidación Identificación y aislamiento de productos de degradación. Formulación
2.FUNCIONALES	
a) Propiedades organolépticas	Formulación
b) Microscopía	Tamaño de partícula, Morfología
c) Densidad real, aparente y compactada	Formulación de productos sólidos
d) Compresibilidad	Selección del proceso
e) Distribución del tamaño de partícula	Homogeneidad y selección del proceso
f) Compatibilidad con excipientes (calorimetría)	Selección de excipientes

2.2.1. ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Una de las principales pruebas para el desarrollo de una formulación es conocer la estabilidad física y química del fármaco en estudio, ya que con esta información se puede hacer la elección del empaque adecuado, las condiciones adecuadas de fabricación y almacenaje, con el fin de que éste sea estable, biodisponible y seguro. El criterio de estabilidad es de gran importancia durante el estudio de preformulación y formulación. La presencia de impurezas puede conducir a conclusiones erróneas en tal evaluación.

2.2.2. CARACTERIZACIÓN DE POLVOS

Es de gran importancia conocer las características de los polvos para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas en la etapa de preformulación, debido a que los parámetros evaluados influyen directamente cuando se elige la vía de fabricación, de tal forma que se disminuyen problemas durante el proceso.

Durante la caracterización de polvos se evalúan parámetros de tipo reológicos tales como: densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo, distribución del tamaño de partícula y el % de compresibilidad (índice de Carr), éstos nos permitirán evaluar físicamente las características macroscópicas, tanto del principio activo como de los excipientes. ^(2,3)

2.2.2.1. Densidad aparente

Se define como la masa del polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo, incluye los espacios intraparticulares e interparticulares, depende de la distribución del tamaño de partícula, de la tendencia de adherirse unas con otras y de su forma. ^(3,4)

Para calcular la densidad aparente se utiliza la siguiente fórmula:

$$D_a = \frac{P_2 - P_1}{V}$$

Donde:

D_a = densidad aparente

P_1 = peso del contenedor vacío en gramos

P_2 = peso del contenedor con la muestra en gramos

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

2.2.2.2. Densidad compactada

Se define como la masa de las partículas dividida por el volumen total compactado, esto es después de sedimentar el polvo por medios mecánicos, hasta que el volumen permanezca constante, es decir sin espacios de aire. ^(3,4)

Para calcular la densidad compactada se utiliza la siguiente fórmula:

$$D_c = \frac{P_2 - P_1}{V_{cte}}$$

Donde:

D_c = densidad compactada

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.

2.2.2.3. Índice de Carr

El índice de Carr o porcentaje de compresibilidad es un factor que determina la aptitud de un polvo para modificar su densidad por el efecto de compactación. Se determina por medio de la siguiente fórmula:

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

donde:

% C = % de compresibilidad

Da = densidad aparente en gramos por mL

Dc = densidad compactada en gramos por mL

Tabla II. Escala de índice de Compresibilidad ⁽⁶⁾

Índice de compresibilidad %C	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Buena
18-21	Regular
23-25	Pobre
33-38	Muy pobre
>40	Pésima

2.2.2.4. Ángulo de reposo.

La habilidad del fluir se puede medir determinando el ángulo de reposo, ya que éste es una medida relativa de la fricción entre partículas de polvo, pero también es una medida de la cohesividad de partículas finas.

El ángulo de reposo es afectado por los distintos tipos de fuerza que actúan entre las partículas del sólido y por la forma y tamaño de las partículas.

El ángulo de reposo es expresado mediante la siguiente fórmula:

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

donde:

θ = ángulo de reposo

h = altura del triángulo en centímetros

r = radio del triángulo en centímetros

TABLA III. Propiedades de flujo y ángulo de reposo de polvos y granulados de uso farmacéutico. (4,5)

Ángulo de reposo θ	Propiedades de flujo
< 25	Excelente
25-30	Buena
*30-40	Regular
>40	Muy pobre

*Puede mejorar por adición de un deslizante.

2.2.2.5. Velocidad de flujo

La velocidad de flujo se define como la cantidad de polvo que cae por unidad de tiempo, generalmente se expresa en g/seg, se determina al mismo tiempo que el ángulo de reposo.

Al adicionar lubricante a un polvo, la velocidad de flujo aumenta y el ángulo de reposo disminuye. ^(4,5)

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

donde:

V = velocidad de flujo

m = masa de la muestra expresada en gramos

t = tiempo que tarda la muestra en fluir en segundos

2.2.2.6. Distribución del tamaño de partícula

La distribución de tamaño de partícula es de suma importancia puesto que afecta el flujo de polvos, la homogeneidad de las mezclas y sobre todo la biodisponibilidad el principio activo.

Esta determinación se realiza para conocer el tamaño aproximado de partícula del principio activo. La determinación, control del tamaño de partícula y su distribución en el polvo es necesario por que influye en aspectos como la velocidad de disolución, uniformidad de contenido, flujo, estabilidad, cohesividad y adherencia del polvo.

Existen varios métodos para determinar el tamaño de partícula por ejemplo: tamizado, microscópica y sedimentación. El método mas utilizado es el tamizado ya que es un método rápido sencillo y relativamente económico en relación a los demás. ⁽⁷⁾

2.2.3. COMPATIBILIDAD FÁRMACO EXCIPIENTE

En la formulación de cualquier producto farmacéutico se debe tener la seguridad de que los componentes empleados son compatibles entre ellos. Las incompatibilidades pueden ocurrir entre el principio activo y los diferentes excipientes o entre los mismos excipientes.

Estas incompatibilidades pueden ser por ejemplo: el resultado de interacciones ácido base o formación de complejos ocasionando con ello que el producto pierda su eficacia terapéutica y no sea estable. Debido a lo anterior es de gran importancia evitar las incompatibilidades y esto se logra mediante la realización de estudios en los cuales se hace la mezcla del principio activo con los diferentes excipientes a utilizar y se almacenan en condiciones exageradas de humedad luz y temperatura. Estas mezclas son analizadas físicamente y químicamente se pueden analizar mediante el método de cromatografía en capa fina, a pesar de que existen otras técnicas mas sofisticadas. ⁽⁸⁾

2.3. PRUEBAS DE FORMULACIÓN.

Se define como el proceso donde el formulador define el número y la cantidad de excipientes necesarios, que permitan al principio activo desde la forma farmacéutica seleccionada, sea liberado al tiempo y a la velocidad correcta.

En general la formulación consiste en ⁽⁹⁾:

- ★ Elección de excipientes.
- ★ Formulación tentativa.
- ★ Evaluación de control del proceso.
- ★ Obtención de la fórmula con características deseadas.
- ★ Definición de especificaciones.
- ★ Repetibilidad del proceso.

2.3.1. FORMULACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

Los estudios de formulación son las pruebas que se realizan variando los porcentajes de las proporciones de excipientes para observar el efecto que tienen en la formulación hasta llegar a las concentraciones apropiadas para que la forma farmacéutica cumpla con todos los requerimientos establecidos.

Respecto a la forma de elegir la forma farmacéutica y presentación final del producto, se basa en los resultados preliminares de la preformulación, el análisis de la capacidad tecnológica de la empresa y la función terapéutica y mercadotecnia del medicamento.

La información conseguida permitirá elegir la forma farmacéutica adecuada.

Debido a que los excipientes que forman parte de una forma farmacéutica deben ser inertes con el propósito de evitar efectos no deseables en la estabilidad y biodisponibilidad de ésta, es de gran importancia, la selección e inclusión de cada aditivo. Los resultados obtenidos en los estudios de preformulación van a permitir seleccionar los excipientes mas apropiados para tener una forma farmacéutica estable. (10)

- a)** No deben ser tóxicos.
- b)** Su costo debe ser bajo.
- c)** No deben ser contraindicados para la mayoría de la población.
- d)** Deben ser fisiológicamente inertes.
- e)** No deben alterar la biodisponibilidad del principio activo en el producto.
- f)** Deben ser de proveedores disponibles y accesibles además de estar validados. (10)

2.3.2. GENERALIDADES SOBRE TABLETAS

2.3.2.1 DEFINICIÓN

Formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, preparadas por moldeo o compresión, que contiene principios activos y excipientes.
(7)

2.3.2.2. VENTAJAS

Entre las principales ventajas que ofrecen las tabletas se encuentran:

- ✓ Sencillez en su manufactura (procesos y maquinaria conocidos)
- ✓ Enmascaran sabores y olores
- ✓ Atenúan o anulan el color
- ✓ Fácil administración
- ✓ Fácil transformación de otra forma farmacéutica
- ✓ Susceptibles de fabricación a gran escala con rapidez
- ✓ Resistencia a la contaminación microbiana
- ✓ Costo de fabricación relativamente bajo
- ✓ Mayor estabilidad
- ✓ Fácil manejo (7)

2.3.2.3. DESVENTAJAS

Las desventajas que presentan las tabletas son:

- ♦ Los lactantes, ancianos pacientes en estado de coma, o que sufren trastornos en el tracto gástrico no las pueden ingerir.
- ♦ Algunos principios activos pueden presentar problemas de biodisponibilidad.
- ♦ Para fármacos que tienen una dosis alta o muy pequeña, se dificulta la uniformidad o la compresión. (7)

2.3.2.4. CARACTERÍSTICAS DE LAS TABLETAS

Las tabletas deben ser fuertes para resistir los golpes y la abrasión que sufrirán durante la manufactura, empaque envío y uso. Esta característica es medida por dos pruebas: dureza y friabilidad.

El contenido de fármaco y peso de la tableta debe ser uniforme. Esto se determina por medio de la variación de peso y uniformidad de peso y contenido.

El contenido del fármaco debe estar biodisponible, para verificar esto se realiza el % de disolución y el tiempo de desintegración.

Las tabletas deben ser elegantes, para evaluar esto se toman en cuenta aspectos como: color, dimensiones, presencia de logos y variedad de formas. (7)

2.3.3. ASPECTOS A CONSIDERAR AL FORMULAR UNA TABLETA

Los factores mas importantes que se deben de considerar cuando se pretende formular una sustancia activa en tabletas, se mencionan a continuación.

- ♦ Dosis o cantidad del principio activo
- ♦ Estabilidad del principio activo
- ♦ Solubilidad del principio activo
- ♦ Densidad real del principio activo
- ♦ Compresibilidad del principio activo
- ♦ Selección de excipientes
- ♦ Método de granulación
- ♦ Caracterización de granulación
- ♦ Capacidad dimensiones y tipo de tableteadora por emplear
- ♦ Condiciones ambientales (humedad relativa y temperatura)
- ♦ Estabilidad final del producto
- ♦ Biodisponibilidad del principio activo ⁽⁷⁾

2.3.4. COMPONENTES DE LAS TABLETAS (EXCIPIENTES)

Además de contener las tabletas, el principio activo, contienen también una cantidad de componentes que no tienen actividad farmacológica pero tienen la función de proveer estabilidad física, química y biológica al fármaco, así como de favorecer su dosificación (presentación), dichos componentes son conocidos como aditivos y se clasifican de acuerdo a la función que cumplen en la tableta ya terminada. ^(7,10)

El primer grupo de dichos aditivos contribuye a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación y se enlistan a continuación: diluyentes, antiadherentes, deslizantes, lubricantes y aglutinantes.

El segundo grupo contribuye a impartir características físicas deseables a la tableta terminada tales como: desintegrantes, colorantes, saborizantes y agentes edulcorantes.

2.3.4.1. Diluyentes

En muchas ocasiones la dosis única del compuesto activo es pequeña y se agrega una sustancia inerte para aumentar el peso para que se pueda comprimir adecuadamente. En la tabla IV se enlistan algunas propiedades de los diluyentes más empleados:

Tabla IV. Principales diluyentes empleados en tabletas y sus propiedades. (7.10)

DILUYENTE	COMPATIBILIDAD	FLUJO	DESINTEGRACIÓN	LUBRICACIÓN	ESTABILIDAD
Lactosa de flujo rápido	++	++	++	-	++
Dextrosa	+	-	-	-	+
Lactosa anhidra	-	+	++	-	++
Almidón	++	--	++	+	+
Almidón pregelatinizado	+	-	++	-	++

DILUYENTE	COMPATIBILIDAD	FLUJO	DESINTEGRACIÓN	LUBRICACIÓN	ESTABILIDAD
Sacarosa	++	+	++	--	++
Celulosa microcristalina	+++	-	-	++	+++
Fosfato de calcio	+	++	-	-	+++

Escala: +++(Excelente), ++(muy bueno), +(bueno), -(regular), -- (pobre)

2.3.4.2. Aglutinantes

Imparten cohesión al material en polvo para asegurar que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla . De acuerdo a la cantidad de aglutinante que se adicione son las características de la tableta si se agrega una gran cantidad el resultado es una tableta dura que se desintegra con dificultad además de que se desgastan los punzones y matrices.

Los aglutinantes se utilizan en solución y en forma seca, la misma cantidad de aglutinante en solución es mas eficaz que si estuviese dispersa y se mojase con el disolvente. (7,10)

TABLA V. Disolventes y aglutinantes más utilizados en la fabricación de tabletas.

NOMBRE	CONCENTRACIÓN (%)	OBSERVACIONES
AGUA/ETANOL	Variable	Se aplican a materiales hidratables
ACACIA	10-20	Produce gránulos friables de baja dureza.
SOLUCIÓN DE GRENETINA	10-20	Se forma un gel al enfriarse, por lo cuál se emplea caliente.
POLIVINILPIRROLIDONA	3-15	Diferentes grados de peso molecular dan resultados variables
DERIVADOS DE CELULOSA	5-10	El mas común es la hidroxipropilmetilcelulosa
PASTA DE ALMIDÓN	5-10	Uno de los mas empleados
TRAGACANTO	10-20	Produce gránulos friables de baja dureza.

2.3.4.3. Desintegrantes

Un desintegrante es aquella sustancia o mezcla de sustancias que se añaden a una tableta para facilitar su desintegración después de administrarla.

Se adiciona a los componentes activos y diluyentes antes de la granulación, y en ocasiones se divide en dos porciones, una parte se agrega a la fórmula pulverizada antes de la granulación y el resto se mezcla con el lubricante y se añade antes de la compresión.

A continuación en la siguiente tabla VI se mencionan las concentraciones más óptimas de éstos. (7,10)

TABLA VI. Cantidad de desintegrante empleada en la fabricación de tabletas y algunos nombres comerciales.

NOMBRE QUÍMICO	CONCENTRACIÓN (%)	NOMBRE COMERCIAL
ALMIDÓN DE MAÍZ	3-15	—
ALMIDÓN PREGELATINIZADO	5-10	Starch 1500
ALMIDÓN GLICOLATO DE SODIO	1-8	Primogel
CELULOSA MICROCRISTALINA	5-15	Avicel
CARBOXIMETILCELULOSA	2-6	*
CARBOXIMETILCELULOSA DE CALCIO	1-20	ECG
CROSPVIDONA	1-5	Poliplasdone XL
CROSCARMELOSA SODICA	1-5	Ac-di-sol
SILICATO DE MAGNESIO Y ALUMINIO	2-10	Veegum

*Estos materiales son obtenidos de diversos orígenes bajo una gran variedad de nombres.

2.3.4.4. Lubrificantes

Los lubricantes cumplen varias funciones en la elaboración de las tabletas, impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de los punzones y matrices, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación de las mismas.

Una mala elección o una cantidad excesiva pueden hacer que las tabletas se impermeabilicen ocasionando con esto una mala desintegración y por lo tanto el principio activo no puede ser liberado en forma adecuada.

Dentro de los lubricantes más comunes están: estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ácido esteárico etc. El porcentaje de lubricante es variable, de 0.25-5.0 %. (7,10)

2.3.4.5. Deslizantes

Un deslizante es toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en estado seco justo antes de la compresión. El dióxido de silicio coloidal, es el deslizante más utilizado, en concentraciones de 1% o menos. (7,10)

2.3.5. MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS

2.3.5.1 Vía húmeda

Es el método más utilizado y el más general para preparar tabletas, debido a que es más probable que la granulación satisfaga todos los requisitos físicos para la compresión de tabletas aceptables. Sus desventajas principales son la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y el trabajo necesarios para realizar el proceso, en particular en gran escala. Los pasos para realizar este método se ilustran en la **Figura N° 1**.

Las soluciones del agente aglutinante se agregan al polvo mediante agitación. El polvo se humedece con la solución aglutinante hasta que adquiere la consistencia de masa húmeda. Al realizar el secado conviene mantener humedad en la granulación, ya que se mantienen hidratados los diversos componentes y se reducen las cargas electrostáticas de las partículas.

Después de secar, se reduce el tamaño de las partículas de la granulación pasándola por un tamiz de malla más pequeña. Después del tamizado en seco, el tamaño de los gránulos tiende a ser más uniforme. (7,10)

2.3.5.2. Vía seca

A pesar de que el método de granulación húmeda es ampliamente utilizado, tiene varias desventajas. El agua es el disolvente para granulación más común, por lo tanto los ingredientes de la tableta están expuestos a la hidrólisis.

Además, el fluido de granulación se elimina usualmente por calentamiento y la elevada temperatura acelera cualquier reacción de hidrólisis que pudiera llevarse a cabo.

La granulación por vía seca o precompresión es un método alternativo que puede ser utilizado. Los componentes de la formulación son comprimidos en seco. Si no puede ser alcanzada una fuerza de unión suficiente por la compresión, se adiciona un lubricante en seco. Los pasos del procedimiento de granulación vía seca se muestran en la Figura N° 1.

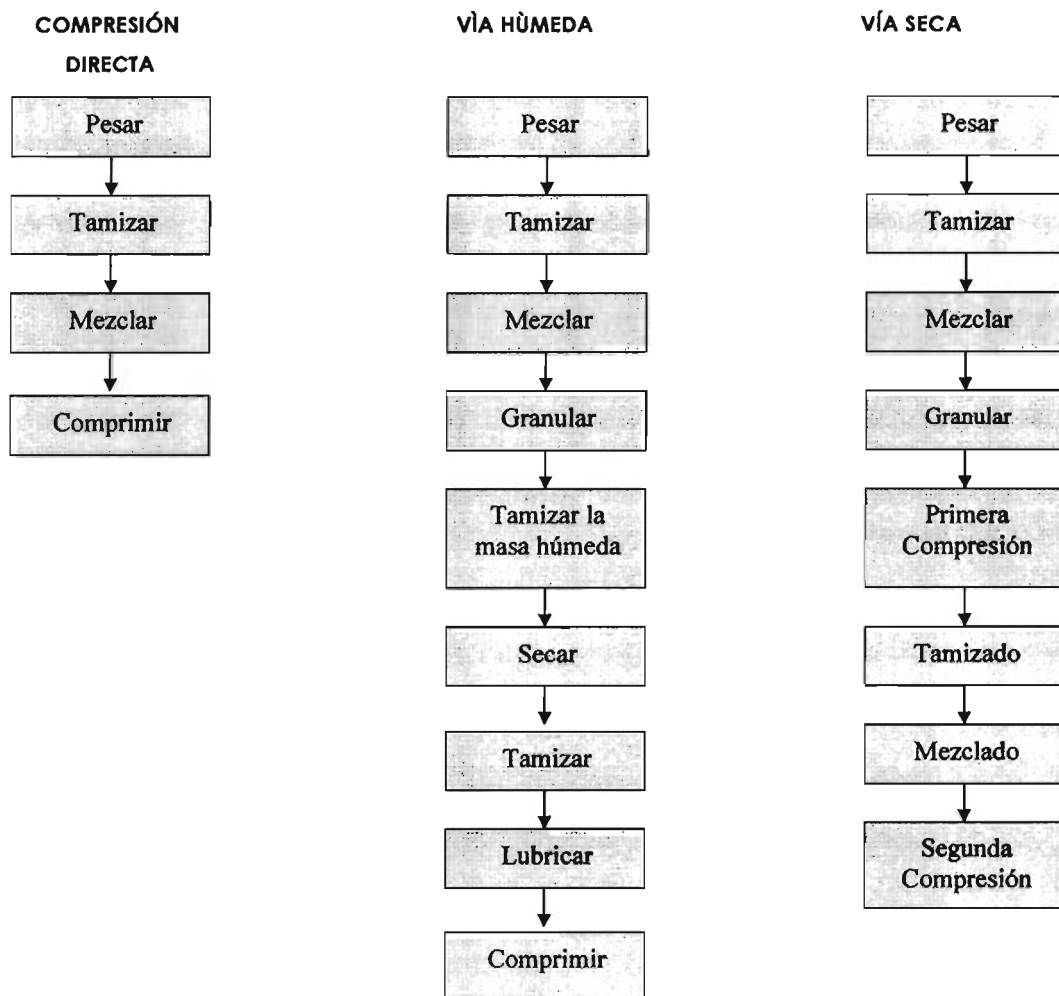
La primera compresión puede realizarse de dos métodos diferentes. El primero usa una tableteadora convencional y debido a que los elementos de la formulación no tienen los atributos necesarios para producir buenas tabletas, las tabletas generadas en esta etapa no serán aceptables en calidad, especialmente en uniformidad de peso y apariencia. Estas tabletas son molidas para formar un producto granular, el cual después de tamizarlo puede entonces ser comprimido otra vez para dar tabletas satisfactorias.

Un segundo método de compresión es usar un precompactador de rodillos. La mezcla de polvos se alimenta por medio de gravedad o por medio de un tornillo, a través de dos rodillos cilíndricos que giran concurrentemente. La fricción entre el material y la superficie del rodillo introduce el polvo a través del espacio entre los rodillos, donde el polvo es sometido a un alto estrés que lleva a la formación de una tablilla o compacto.

2.3.5.3. Compresión directa

Como su nombre lo dice, la compresión directa consiste en comprimir directamente la mezcla de polvos sin modificar su índole física. Se necesita de materiales compresibles y de buena fluidez ya sea del principio activo o de los excipientes. ^(7,10)

Figura N° 1. Métodos generales para la fabricación de tabletas.



2.3.6. CONTROLES EN PROCESO EN LA FABRICACIÓN DE TABLETAS

2.3.6.1. Reología de polvos

En esta etapa se realiza la caracterización de la mezcla de polvos ó granulados evaluándose los siguientes parámetros: densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo y % de compresibilidad. Estos parámetros nos van a indicar como será el comportamiento del polvo al momento de tabletear. ⁽⁸⁾

2.3.6.2. Peso promedio

El contenido de una forma farmacéutica es la cantidad de principio activo mas excipientes y el peso de ellas debe encontrarse dentro de ciertos límites para que la dosificación sea adecuada. ⁽¹¹⁾

2.3.6.3. Desintegración

Es el tiempo necesario para que las tabletas, en un medio adecuado se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo de masa suave, sin núcleo palpablemente duro; no implica la solubilización completa de las tabletas. ⁽¹²⁾

2.3.6.4. Dureza

Es la resistencia de la tableta a la abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso. ⁽⁷⁾

2.3.6.5. Friabilidad

Esta propiedad esta relacionada con la dureza de la tableta, en vez de medir la fuerza requerida para romper la tableta, se evalúa la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte. ⁽¹¹⁾

2.3.7. PRINCIPIO ACTIVO DE ESTUDIO

2.3.7.1. PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS

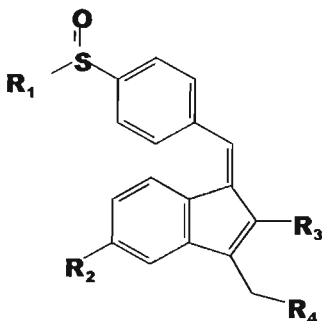


Figura. Molécula del antiinflamatorio no esteroideo

♦ FÓRMULA CONDENSADA

C₂₀H₁₆FO₃SNa y un peso molecular de 378.42. ⁽¹³⁾

♦ DESCRIPCIÓN

Polvo amarillo cristalino, libre de partículas y material extraño. ⁽¹³⁾

♦ SOLUBILIDAD:

Altamente soluble en metanol, soluble en etanol, ligeramente soluble en acetato de etilo y prácticamente insoluble en agua a pH 4.5. ⁽¹³⁾

2.3.7.2 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El fármaco de estudio está indicado en el tratamiento a corto o largo plazo de los siguientes padecimientos:

- Osteoartritis.
- Artritis reumatoide.
- Espondilitis anquilosante.
- Artritis reumatoide juvenil.
- Trastornos peri articulares, como hombro doloroso agudo (bursitis subacromial/tendinitis del supraespinoso) y tenosinovitis.
- Artritis gotosa aguda.
- Síndrome de dolor lumbosacro (llamado comúnmente "lumbago"). (14, 15,16)

Es un agente antirreumático no esteroide con propiedades antiinflamatoria, analgésica y antipirética.

Es un pro-medicamento. Tras su absorción, sufre dos biotransformaciones principales: una reducción reversible que da lugar al metabolito sulfuro y una oxidación irreversible en la que se forma el metabolito sulfona inactivo. El metabolito sulfuro es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas.

Suele proporcionar alivio sintomático de la inflamación, el dolor y la hiperestesia y favorece un pronto restablecimiento de la movilidad articular. Tiene una actividad prolongada, lo que permite emplear una dosificación de una o dos tomas al día y se puede usar en tratamientos prolongados. Se ha comprobado que es un compuesto sumamente eficaz y bien tolerado.

Como el *fármaco de estudio* se excreta con la orina principalmente en formas biológicamente inactivas, puede afectar la función renal en menor grado que otros antiinflamatorios no esteroideos; sin embargo, se han observado con poca frecuencia efectos colaterales renales. ^(14,15)

2.3.7.3. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

Se ha establecido la hipótesis de que la base del mecanismo de acción de los agentes antiinflamatorios no esteroideos es la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas.

Tras su absorción, sufre dos biotransformaciones principales: una reducción reversible que da lugar al metabolito sulfuro, y una oxidación irreversible en la que se forma el metabolito sulfona inactivo. El metabolito sulfuro es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, y las pruebas disponibles indican que en él reside la actividad biológica del *principio activo* de interés. ^(14,15)

En el hombre, se absorbe aproximadamente 90% del *fármaco de estudio* administrado por vía oral. El metabolito sulfuro biológicamente activo alcanza concentraciones plasmáticas máximas en unas dos horas cuando el *principio activo* se administra en ayunas y en tres a cuatro horas cuando se administra con alimentos.

La vida media de la sustancia activa es de 7.8 horas, mientras que la del metabolito sulfuro es de 16.4 horas. Las concentraciones plasmáticas sostenidas del metabolito sulfuro concuerdan con una acción antiinflamatoria prolongada, en la cual se basa la administración en una o dos tomas al día.

En los estudios farmacocinéticos con dosis múltiples en los que se comparó la dosificación de 400 mg de sustancia activa una vez al día con la de 200 mg dos veces al día, se encontró que, una vez alcanzado el estado de equilibrio, las concentraciones séricas máxima y mínima del sulfuro no eran significativamente diferentes con esas dos dosificaciones.

Además, las concentraciones plasmáticas del medicamento activo en las primeras horas de la mañana fueron significativamente mayores cuando se administró la dosis total diaria en una sola toma por la noche que cuando se dividió en dos dosis al día. ^(14,15)

En comparación con el metabolito sulfuro, el fármaco de estudio y el metabolito sulfona sufren una extensa circulación entero hepática, la cual, unida al metabolismo reversible, contribuye probablemente en gran medida a las concentraciones plasmáticas sostenidas del medicamento activo.

En hombres sanos, el promedio de pérdida de sangre en las heces en un periodo de dos semanas durante la administración de 400 mg diarios fue similar al observado con un placebo y significativamente menor que el ocasionado por la administración de 4,800 mg diarios de ácido acetilsalicílico.

Aproximadamente 50% de una dosis oral se excreta con la orina, en su mayor parte como metabolito sulfona conjugado, y alrededor de 25% se encuentra en las heces, principalmente como metabolitos sulfona y sulfuro.

La biodisponibilidad del *principio activo* y de su metabolito sulfuro activo tras la administración de la suspensión oral es más del 90% de la correspondiente a la tableta. La biodisponibilidad del *principio activo* administrado en tabletas, determinada por su excreción con la orina, no fue modificada por la administración concomitante de un antiácido constituido por hidróxidos de magnesio y de aluminio. ^(14,15)

2.3.7.4. CONTRAINDICACIONES

Las principales contraindicaciones que presenta el fármaco de interés son:

- ♦ Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- ♦ No se debe administrar a pacientes en los que el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos hayan precipitado ataques asmáticos agudos, urticaria o rinitis.
- ♦ Este medicamento no debe ser administrado a pacientes con hemorragia gastrointestinal activa. ^(14,15)

2.4. OPTIMIZACIÓN

Esta etapa proporciona la información necesaria para obtener un producto ideal de acuerdo al tipo de componentes, proceso y rendimiento de manufactura.

2.5. ESTABILIDAD

A la estabilidad de un producto farmacéutico se le puede definir como la capacidad de una fórmula en particular, en un sistema específico de envase y cierre, para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. La seguridad de que el producto envasado conservará su estabilidad en el lapso de almacenamiento que se le anticipa debe provenir de una acumulación de datos valederos del fármaco en su envase comercial.

Los estudios de estabilidad proveen evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales como temperatura, humedad y luz; así mismo, con este estudio se establecen las mejores condiciones de almacenamiento y el periodo de caducidad.

Para realizar los estudios de estabilidad es necesario fabricar 3 lotes piloto o lotes a nivel producción con la formulación desarrollada y el material de envase primario seleccionado, sometiendo estos lotes a las condiciones de almacenamiento y tiempo de análisis específicos para cada prueba de estabilidad (Estabilidad a largo plazo o Estabilidad acelerada).

2.6. VALIDACION DE PROCESO

Provee evidencia documentada de que un proceso específico producirá un producto que cumpla las especificaciones predeterminadas. Es la acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo, empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy día, las empresas Farmacéuticas dedicadas a la fabricación de medicamentos de fármacos conocidos, se encuentran en un entorno cambiante y exigente, debido principalmente a la creciente demanda de medicamentos y la exigencias de la Secretaría de Salud, que es la identidad regulatoria de mayor importancia en México.

Así, Grupo Industrial Farmex tiene como misión desarrollar, producir y comercializar medicamentos de fármacos conocidos, para atender la salud humana, acorde a los controles de calidad de la legislación vigente y poniéndolos mas accesibles para el consumidor.

Por lo anterior, se realizó el desarrollo de una formulación en tabletas conteniendo un analgésico no esteroideo, fármaco que se encuentra dentro del cuadro básico de medicamentos y que es utilizado preferentemente en enfermedades antirreumáticas; además debe cumplir con los criterios de seguridad, estabilidad y calidad establecidos.

4. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una formulación de tabletas conteniendo un antiinflamatorio no esteroideo, que sea estable física y químicamente que cumpla con los controles de calidad especificados en compendios oficiales.

4.1 OBJETIVOS PARTICULARES

a) Realizar los estudios de preformulación:

- Caracterización del principio activo
- Compatibilidad fármaco- excipientes

b) Efectuar pruebas de formulación de tabletas conteniendo el antiinflamatorio no esteroideo.

c) Asegurar la estabilidad de la formulación a través de las pruebas de estabilidad acelerada, en el material de empaque elegido.

5. HIPÓTESIS

Si en la etapa de preformulación se obtienen resultados favorables, se determina cuales serán los excipientes y las cantidades óptimas, y se elige adecuadamente el método de fabricación de las tabletas, entonces se podrá obtener una formulación estable de un antiinflamatorio no esteroideo en tabletas, además de cumplir con los controles de calidad especificados.

6. METODOLOGÍA

6.1. PLAN DE TRABAJO

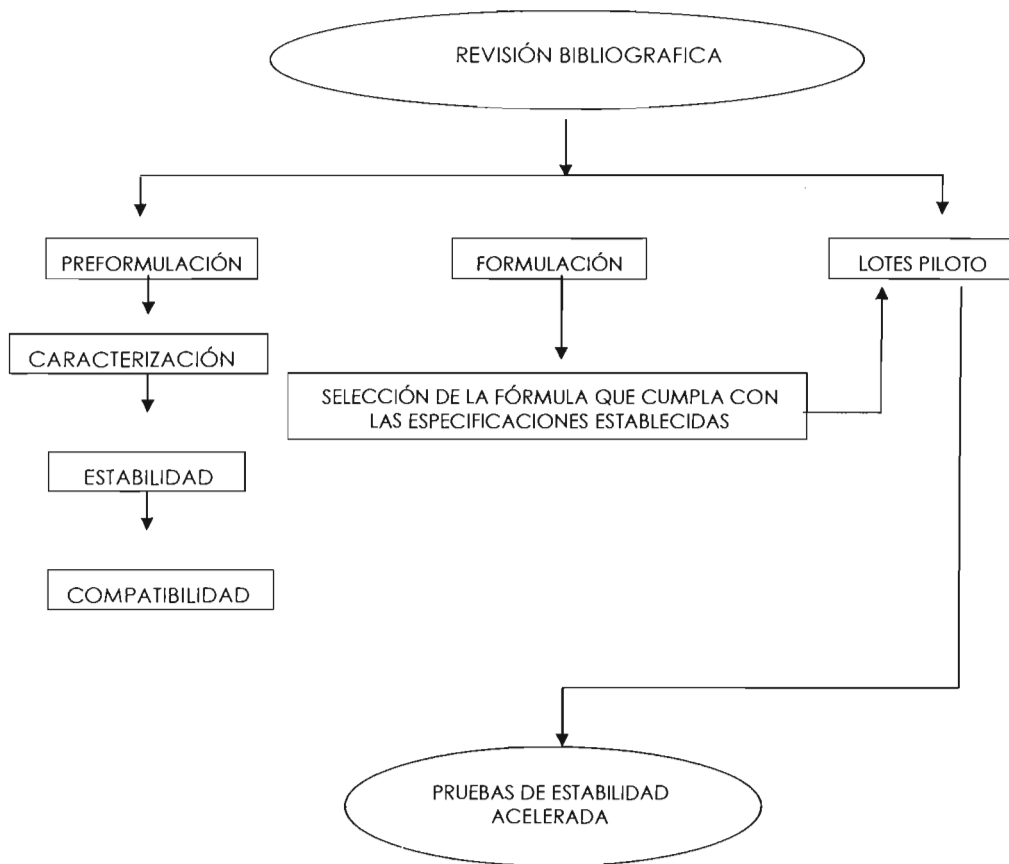


Figura No. 2. Diagrama de flujo de la metodología empleada para el desarrollo de la formulación de tabletas de un antiinflamatorio no esteroideo.

6.2. MATERIAL

Matraces aforados PYREX de 1000, 100, 50, 25, y 10 mL

Pipetas volumétricas PYREX de 10,7,6,5,4,3,2 mL

Pipetas graduadas PYREX 10 y 5 mL

Vasos de precipitados PYREX de 500,250,100 y 50 mL

Matraces Erlenmeyer KIMAX de 200, 100 y 50 mL

Tubos de ensayo PYREX

Placas de sílica gel G, MERCK

Microjeringa de 100 y 50 μ L HAMILTON

Cámaras De elusión MERCK

Frascos viales de 5 mL PYREX

Micropipeta de 200 a 1000 μ L BRAND

Tubos Nessler KIMAX

Triángulo de porcelana

Crisol de porcelana

Papel filtro N°41

6.3. INSTRUMENTOS

Disolutor MAYASA

Potenciómetro CORNING 130

Espectrofotómetro, U.V. HEWLETT PACKARD 8453

Balanza semianalítica METLER BB240

Balanza granataría OHAUS

6.4. EQUIPO

Desintegrador ELECSA DSE30

Friabilizador ELECSA FE30

Durómetro STOKES

Campana de flujo laminar

Estufa de 30 y 45°C, BLUE M

Estufa 37 y 60°C, THELCO

Estufa de 100°C, LLHARRY

Mufla, LIIDBERG

Cámara climática, HOTPACK

Lámpara de luz UV, CC20

Rotap, FD1346

Mallas 20, 40 y 80

Tableteadora, MARKET R12

6.5. MATERIAS PRIMAS

Fármaco de estudio, materia prima.

Celulosa microcristalina PH 102, materia prima.

Carboximetilcelulosa, materia prima.

Talco, materia prima.

Lactosa DCL-11, materia prima.

Plasdone K-30, materia prima.

Laurel sulfato de sodio, materia prima.

Dióxido de titanio, materia prima.

Almidón pregelatinizado, materia prima.

Almidón de maíz, materia prima.

Estearato de magnesio, materia prima.

SRef del Fármaco de estudio, USP

6.6. DISOLVENTES Y REACTIVOS

Alcohol etílico, grado reactivo.

Cloroformo, grado reactivo.

Éter, grado reactivo.

Agua desionizada.

Ácido sulfúrico, grado reactivo.

Ácido nítrico, grado reactivo.

Ácido clorhídrico, grado reactivo.

Nitrato de plata, grado reactivo.

Cloruro de sodio, grado reactivo.

6.7. MÉTODOS

6.7.1. PREFORMULACIÓN

6.7.1.2. Caracterización del principio activo

6.7.1.2.1. Control de calidad del principio activo ⁽¹²⁾

a) Descripción:

Polvo amarillo cristalino, libre de partículas y material extraño.

b) Solubilidad:

Altamente soluble en metanol, soluble en etanol, ligeramente soluble en acetato de etilo y prácticamente insoluble en agua a pH 4.5.

c) Ensayos de identidad <197M>

El espectro de absorción de la región infrarroja, exhibe máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el espectro obtenido para la solución de referencia.

Concentración de la muestra: 15µg/mL

Medio: Ácido clorhídrico: metanol (1:20)

El espectro de absorción en la región U.V., exhibe máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el espectro obtenido para la solución de referencia.

Una solución de la muestra en ácido clorhídrico 0.1N da reacción positiva a la identificación de sodio.

d) Pérdida por secado <731>

Secar a vacío durante 2 horas a 100 °C. No debe perder más del 0.5% de su peso.

e) Residuo de la ignición <281>

No más de 0.1%.

Determinar en 1g de muestra.

f) Metales pesados <231> / Método II.

No más de 0.001%.

g) Pureza cromatográfica

No más del 1.0%.

♦ **Preparación de Referencia**

Pesar con exactitud aproximadamente 25 mg de SRef del principio activo y aforar a 1 mL con metanol (solución A).

Preparar una dilución de 400 µ L de la solución A y aforar con metanol a un volumen de 100 mL (solución B).

♦ **Preparación de la muestra**

Pesar con exactitud aproximadamente 25 mg de muestra y aforar a 1 mL con metanol.

♦ **Procedimiento**

Aplicar a una cromatoplaaca de 0.25 mm 4 μL de solución de referencia A y 4 μL de solución de la muestra, aplicar 2, 4, 6, 8 y 10 μL de la solución de referencia B. Dejar secar las aplicaciones y correr la placa en una mezcla de acetato de etilo y ácido acético glacial (97:3). Dejar correr la placa y retirarla cuando haya corrido $\frac{3}{4}$ partes de ella. Esperar a que los disolventes se evaporen y revelarla empleando luz U.V.

Cualquier mancha diferente de la mancha principal en la muestra no debe ser mayor que la mancha obtenida con la aplicación de 10 μL de la solución de referencia B.

h) Impurezas volátiles orgánicas <467> / Método V.

Benceno:	No más de 2 $\mu\text{g/g}$
Cloroformo:	No más de 500 $\mu\text{g/g}$
1, 4-dioxano:	No más de 380 $\mu\text{g/g}$
Cloruro de metileno:	No más de 600 $\mu\text{g/g}$

Use dimetilsulfóxido como disolvente.

i) Valoración

Pesar con exactitud 700 mg de Principio Activo, transferir a un matraz Erlenmeyer y disolver en 80 mL de metanol, titular con hidróxido de sodio 0.1N y determinar el punto máximo potenciométricamente. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0.1N es equivalente a 37.84 mg de Principio Activo sódico.

6.7.1.2.2. Reología de polvos

a) Densidad aparente

Pesar una probeta de 50mL vacía en una balanza granataria. Registrar el peso (p_1), adicionar el polvo hasta llenar la probeta a 20 mL y registrar volumen exacto, pesar la probeta con el polvo y el peso registrado será (p_2). Calcular la densidad aparente por medio de la siguiente fórmula:

$$Da = \frac{P_2 - P_1}{V}$$

Donde:

Da = densidad aparente del polvo

P_1 = peso del contenedor vacío en gramos

P_2 = peso del contenedor con la muestra en gramos

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

b) Densidad compactada

Tapar la probeta que se utilizó en el punto anterior y dejarla caer verticalmente sobre una superficie plana a una altura de 3cm hasta que el volumen de la muestra se mantenga constante. Calcular la densidad compactada por medio de la siguiente fórmula:

$$Dc = m/v$$

Dónde:

Dc=densidad compactada

M=peso de la muestra en gramos

V=volumen compactado ocupado por la muestra en MI

c) Índice de Carr

Calcularlo empleando la siguiente fórmula:

$$\frac{[(\text{Densidad compactada}-\text{densidad aparente})/\text{densidad compactada}]}{X 100}$$

d) Ángulo de reposo

Sostener en un soporte universal un embudo de acero inoxidable a 10cm de la superficie, tapar su orificio de salida, adicionar 20 g de polvo, quitar la tapa de su orificio de salida para que fluya el polvo. Calcular el ángulo de reposo mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Tan } \alpha = h/r$$

Dónde:

α =ángulo de reposo

h=altura formada por el polvo

r= radio de la base formada por el polvo

e) Velocidad de flujo

Tomar el tiempo que tarda en caer el polvo en la determinación del ángulo de reposo y calcular la velocidad de flujo con la siguiente fórmula:

$$V = m/t$$

Dónde:

V= velocidad de flujo

m = cantidad de muestra en gramos

t= tiempo que tarda en fluir el polvo en segundos

f) Distribución del tamaño de partícula

Pesar los tamices y el plato. Registrar los pesos iniciales (pi)

Armar el equipo Ro-Tap en el orden siguiente: Plato, mallas 200, 150, 100, 80, 60, 40 y 20.

Pesar 20 g (m) de la muestra de interés y colocarla sobre la malla 20. Colocar la tapa sobre la pila de mallas, asegurarla con los tornillos correspondientes y accionar el interruptor para sacudir durante 15 minutos. Separar y pesar individualmente los tamices (pf) para determinar la cantidad de polvo retenidos sobre los tamices por diferencia de peso:

$$\%R = \frac{pf - pi}{m} \times 100$$

Una vez terminado el estudio, concluir sobre el comportamiento reológico del polvo o granulado graficando el % retenido vs. No ó apertura de malla y el % retenido acumulado vs. No ó apertura de malla.

Calcular el tamaño promedio mediante la fórmula:

$$= \frac{\sum (\% \text{retenido})(\text{tamaño promedio})}{100}$$

6.7.1.2.3. Estabilidad del principio activo en estado sólido

Colocar en cajas de cartón frascos transparentes con 100 mg de principio activo y someter dichas muestras a las condiciones siguientes:

1. Luz
2. 45 ° C
3. 60 ° C

Tomar una muestra dos veces por semana durante 3 meses, analizar por cromatografía en capa fina y comparar con un estándar preparado el día del análisis.

6.7.1.2.4. Degradación del principio activo

Colocar en frascos transparentes y color ámbar 100mg de principio activo y adicionar 2mL de las soluciones siguientes:

- Hidróxido de sodio 2N
- Ácido clorhídrico 2N
- Agua desionizada
- Peróxido de hidrógeno al 30%

Colocar los frascos en cajas de cartón a temperatura ambiente, muestrear a las 2, 4, 6, 8, 24 y 36 hrs. Analizar por cromatografía en capa fina y comparar con un estándar preparado el día del análisis.

6.7.1.2.5. Compatibilidad con excipientes

Colocar en frascos transparentes y color ámbar una proporción (1: 0.5) de excipiente y principio activo respectivamente.

Los excipientes utilizados son los siguientes:

- ♦ Celulosa microcristalina pH 102
- ♦ Carboximetilcelulosa
- ♦ Talco
- ♦ Lactosa DCL-11
- ♦ Plasdona K-30
- ♦ Lauril sulfato de sodio
- ♦ Dióxido de titanio
- ♦ Almidón pregelatinizado
- ♦ Almidón de maíz
- ♦ Estearato de magnesio

Colocar las muestras a 45 °C, muestrear dos veces por semana y analizar por cromatografía en capa fina y comparar con una referencia preparada el día del análisis.

6.7.2. FORMULACIÓN

Especificaciones para la tableta a desarrollar

- | | |
|-----------------------------|--------------|
| a) Peso promedio | 330 mg |
| b) Variación de peso | 313.5 -346.5 |
| c) Friabilidad | ≤ 1% |
| d) Dureza | 10 -14 Kp |
| e) Tiempo de desintegración | < 15 min |

Para realizar las pruebas de formulación se evaluaron diferentes concentraciones de los excipientes que resultaron ser compatibles con el principio activo. Para ello se plantearon diferentes niveles de concentración de cada uno de ellos.

Fabricar lotes de las formulaciones propuestas en las tablas y cuando se obtenga la formulación que cumpla con todas las especificaciones requeridas fabricar lotes piloto de acuerdo al siguiente procedimiento:

6.7.2.1. Procedimiento para la fabricación de las tabletas

1. Limpiar el área de trabajo con etanol al 70% v/v.
2. Identificar y pesar todas las materias primas.

3. Tamizar sobre malla No.16, el principio activo, los diluyentes y mezclar durante 5 minutos.
4. Prepara la solución aglutinante.
5. A la mezcla del paso No. 2, agregar poco a poco la solución aglutinante y mezclar.
6. Tamizar el granulado húmedo sobre malla No. 8 , posteriormente secar el granulado a una temperatura de 45°C a 55°C.
7. Tamizar el granulado por malla No. 16.
8. Adicionar al granulado seco el desintegrante y mezclar durante 3 minutos.
9. Tamizar el lubricante sobre malla No. 30 y adicionar a la mezcla anterior, mezclando durante 1 minuto.

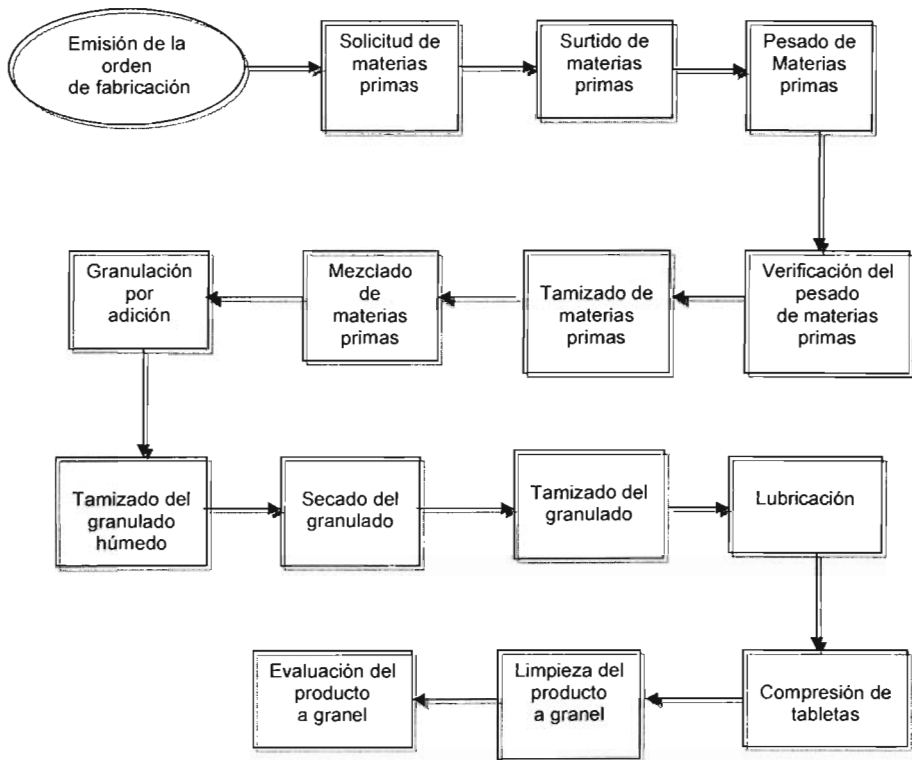


Figura No. 3. Diagrama de flujo para la fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.

6.7.2.2 Control de calidad de las tabletas

a) APARIENCIA

Mediante un análisis visual evaluar sus características organolépticas.

b) ENSAYOS DE IDENTIDAD <621>

Proceder como se indica en la valoración. El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde al cromatograma de la preparación de referencia.

c) PESO PROMEDIO

330.0 mg/tableta \pm 5%

Pesar 20 tabletas en forma individual y calcular el peso promedio

d) VARIACIÓN DE PESO

313.5 – 346.5 mg/tableta.

e) UNIFORMIDAD DE DOSIS <905 >

85.0-115.0%

C.V. \leq 6.0%

Preparar la fase móvil y la solución de referencia de acuerdo a la valoración y seguir las condiciones cromatográficas dadas en la misma.

♦ **Preparación de la Muestra**

Pesar individualmente 10 tabletas y transferir por separado a matraces volumétricos de 100 mL, adicionar 50 mL de fase móvil y someter a baño de ultrasonido durante 15 minutos, dejar enfriar y aforar con fase móvil, mezclar y filtrar a través de papel filtro Whatman No 41 desechando los primeros 10 mL, transferir una alícuota de 5 mL a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con fase móvil y mezclar.

Filtrar por membrana de 0.45μ . Esta solución contiene aproximadamente $100 \mu\text{g} / \text{mL}$ de Principio Activo.

f) SUSTANCIAS RELACIONADAS <621>

No mas del 3.0%

Preparar la fase móvil y la solución de la muestra de acuerdo a la valoración y seguir las condiciones cromatográficas dadas en la valoración.

♦ **Solución de referencia**

Pesar con exactitud aproximadamente una cantidad de polvo equivalente a 10.0 mg de SRef del principio activo y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de fase móvil y someter a baño de ultrasonido durante 5 minutos, dejar enfriar, aforar con fase móvil y mezclar.

Transferir una alícuota de 3mL y colocar en un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con fase móvil y mezclar. Filtrar por membrana de 0.45μ . Esta solución contiene aproximadamente $3 \mu\text{g} / \text{mL}$ de Principio Activo SRef.

♦ **Procedimiento**

Proceder como se indica en la valoración. Medir la respuesta correspondiente al pico de Principio Activo de la solución de referencia y la respuesta de todos los picos diferentes al Principio Activo en la solución de la muestra. Calcular el porcentaje de sustancias relacionadas en la porción de tabletas, mediante la siguiente fórmula:

$$0.1C (R_U / R_S)$$

Dónde:

C = Es la concentración de Principio Activo en $\mu\text{g/mL}$ de la solución de referencia.

R_U = Es la respuesta de los picos diferentes al Principio Activo en la solución de la muestra.

R_S = Es la respuesta del pico correspondiente al Principio Activo en la solución de referencia.

g) DISOLUCIÓN <711>

Q = 80%

♦ **Medio**

Solución reguladora de fosfatos 0.1 M pH 7.2, 900 mL. Esta solución se prepara empleando 2 veces la cantidad indicada de fosfato monobásico de potasio e hidróxido de sodio dado en el método general de preparación de soluciones.

- ♦ **Aparato:** No 2.
- ♦ **Velocidad:** 50 rpm
- ♦ **Tiempo:** 45 minutos

- ♦ **Preparación de referencia**

Pesar con exactitud aproximadamente el equivalente a 11.1 mg de SRef de Principio Activo y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL , adicionar 25 mL del medio de disolución y someter baño de ultrasonido durante 15 minutos, dejar enfriar y aforar con medio de disolución . Transferir una alícuota de 3 mL a un matraz volumétrico de 50 mL, aforar con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 13.3 µg/mL de Principio Activo SRef.

- ♦ **Procedimiento**

Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de medio de disolución, accionar el aparato durante 45 minutos a 50 rpm.

Filtrar una porción del medio de disolución a través de papel filtro Whatman No 41, desechando los primeros 10 mL del filtrado, transferir una alícuota de 3 mL a un matraz volumétrico de 50 mL , aforar con medio de disolución y mezclar . Leer a la longitud de onda de máxima absorbancia de 326 nm aproximadamente, en celdas de 1cm empleando medio de disolución como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de $C_{20}H_{17}FO_3S$ disuelto, por medio de la siguiente fórmula:

$$(CD/M)(A_m/A_{ref})$$

Dónde:

C: Es la concentración en $\mu\text{g}/\text{mL}$ de Principio Activo en la preparación de referencia.

D: Es el factor de dilución de la muestra.

M Es la cantidad de $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FO}_3\text{S}$ indicada en el marbete.

A_m y A_{ref} : Son las absorbancias obtenidas con la preparación de la muestra y con la preparación de referencia, respectivamente.

k) VALORACIÓN <621>

♦ Solución reguladora

Pesar con exactitud aproximadamente 0.77 g de acetato de amonio a un matraz aforado de 1 L, adicionar agua para solubilizar y llevar al aforo con agua. Ajustar a pH 5.0 con ácido fosfórico.

♦ Preparación de referencia

Pesar con exactitud aproximadamente la cantidad de polvo equivalente a 10.0 mg de Principio Activo SRef y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de fase móvil y someter a baño de ultrasonido durante 5 minutos, dejar enfriar, aforar con fase móvil y mezclar. Filtrar por membrana de 0.45μ . Esta solución contiene aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de Principio Activo SRef.

♦ **Preparación de la muestra**

Pesar no menos de 20 tabletas, calcular el peso promedio y triturar hasta polvo fino. Pesar una cantidad de polvo equivalente a 50.0 mg de Principio Activo (aproximadamente 82.5 mg de polvo) y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de fase móvil y someter a baño de ultrasonido durante 15 minutos, dejar enfriar y aforar con fase móvil, mezclar y filtrar a través de papel filtro Whatman No 41 desechando los primeros 10 mL del filtrado, transferir una alícuota de 5 mL a un matraz volumétrico de 50 mL , aforar con fase móvil y mezclar . Filtrar por membrana de 0.45 μ . Esta solución contiene aproximadamente 100 μ g/mL de Principio Activo.

Sistema Cromatográfico:

Columna: YMC Pack Pro C18 5 μ , 250 X 4.6 mm

Temperatura: ambiental

Vel. De flujo: 1.5 mL/minuto

Detector: UV a 230 nm

Vol. Inyección: 10 μ L

Tiempo de corrida: 6 minutos

Cromatógrafo: Waters Millenium 32

♦ **Procedimiento**

Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de la preparación de la referencia y la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de Principio Activo (C₂₀H₁₇F₀₃S)

6.7.3. Estabilidad acelerada

La formulación que cumpla con los controles de calidad requeridos debe ser emblistada en película de cloruro de polivinilo (PVC)(PVDC) pack verde y se debe someter a las condiciones de estabilidad conforme a la Norma oficial mexicana NOM 073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos de la siguiente manera:

- ♦ Fabricación de tres lotes de la formulación obtenida
- ♦ Sometimiento de los tres lotes por tres meses bajo las siguientes condiciones:

- A. 40 °C y 75% de humedad relativa
- B. 30 °C con humedad ambiente.

Muestreo de cada mes por tres meses.

7. RESULTADOS Y ANÁLISIS

7.1. PREFORMULACIÓN

7.1.1. Características del principio activo:

TABLA VII. Resultados del control de calidad del Principio Activo

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
1. Descripción	Polvo amarillo cristalino, libre de partículas y material extraño.	cumple
2. Solubilidad	Poco soluble en metanol y etanol, ligeramente soluble en acetato de etilo y prácticamente insoluble en agua a pH <4.5	cumple
3. Ensayos de identidad	a) UV conforme al estándar. b) IR conforme al estándar.	positivo positivo
4. Pérdida por secado	No más de 0.5%	cumple
5. Residuos de ignición	No más de 0.1%	cumple
6. Metales pesados	No más de 0.001%	cumple
7. Pureza cromatográfica	No más de 1.0 %	cumple

7.1.2. Control de calidad del Principio Activo:

Conforme a los resultados de la tabla anterior se determinó que la materia prima proporcionada cumple con todos los controles de calidad especificados por la USP. Por lo tanto puede ser utilizada para el fin que se requiera.

7.1.3. Reología del Principio Activo:

TABLA VIII. Reología del Principio Activo

PARÁMETRO REOLÓGICO	RESULTADO
Densidad Aparente	0.41 g/mL
Densidad compactada	0.53 g/mL
Angulo de reposo	No fluye
Velocidad de flujo	Indeterminado
Índice de Carr	22.64 %

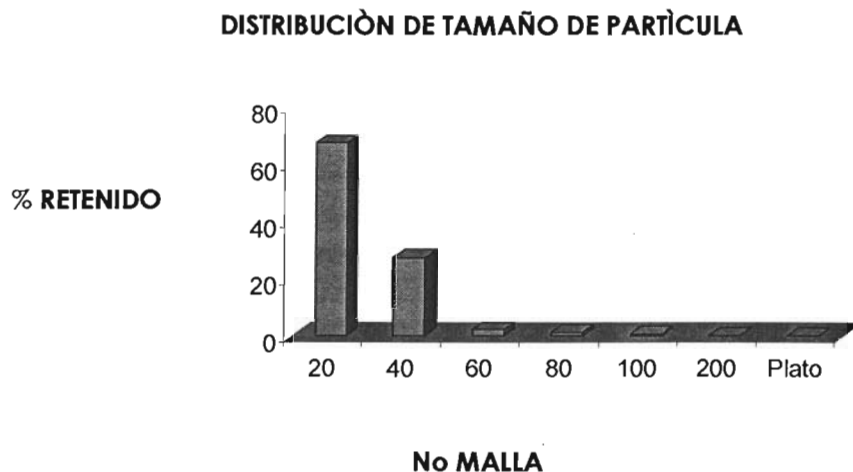
Los resultados obtenidos al realizar la distribución de tamaño de partícula se pueden observar en la tabla IX y en la Gráfica No 1.

Con base en los resultados anteriores podemos observar que el principio activo no fluye además de que este posee baja compresibilidad, por lo tanto se determina que el método de fabricación más recomendable es por **vía húmeda** ya que a través de este método se puede obtener un flujo aceptable y proporcionar cohesión a las partículas para lograr obtener tabletas con las características físicas aceptables. En este caso la proporción del aglutinante requerido para impartir una adecuada compresibilidad y un buen flujo es mucho menor al que se requeriría si se fabricaran tabletas por compresión directa.

TABLA IX. Distribución del tamaño de partícula

malla No.	abertura (μg)	% retenido
20	850	67.5
40	425	27.75
60	250	2.2
80	180	1.28
100	150	0.67
200	75	0.44
Plato	—	0.13

Grafica No. 1 Distribución de tamaño de partícula del principio activo.



7.1.4. Estabilidad del principio activo en estado sólido

TABLA X.

CONDICIÓN	1 ^{ER} MES	2 ^º MES	3 ^{ER} MES
Luz	-	-	-
45°C	-	-	-
60°C	-	-	+

- No hubo cambio físico ó químico

+ Presenta cambio físico

Por cromatografía en capa fina y comparando con una referencia se determinó que no hubo cambios químicos sin embargo sí se presentaron cambios físicos a la temperatura de 60°C manifestándose como una coloración ligeramente oscura del principio activo.

7.1.5. Degradación del principio activo

TABLA XI.

CONDICION	RF *	TIEMPO(HORAS)				
		2	4	8	24	36
NaOH	0.30	-	-	+	+	+
HCl	0.27	-	-	+	+	+
H ₂ O	-----	-	-	-	-	-
H ₂ O ₂	0.33	-	+	+	+	+

+ Cambio químico y físico

- Sin cambio químico ó físico

*Rf de las manchas diferentes a la referencia (Rf=0.45)

Al realizar la degradación del principio activo, se observó que el cambio en las muestras fue tanto físico como químico. Físicamente las soluciones se fueron oscureciendo conforme pasaba el tiempo y las características químicas se observaron cuando al realizar el análisis por cromatografía en capa fina, el Rf de las manchas de la muestra resultaron ser diferentes al Rf de la referencia.

7.1.6. Compatibilidad del principio activo con los diferentes excipientes

TABLAXII

MUESTRA	(RF)		
	1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA
Sustancia de referencia del Principio Activo	0.47	0.47	0.47
Principio Activo + Celulosa microcristalina pH 101	0.47	0.47	0.47
Principio Activo + Carboximetilcelulosa	0.47	0.47	0.47
Principio Activo + Talco	0.53	0.53	0.53
Principio Activo + Lactosa DCL-11, Helm de México	0.47	0.47	0.47
Principio Activo + Ultra pure	0.47	0.47	0.47
Principio Activo + Plasdone K-30	0.47	0.47	0.47
Principio Activo + Plasdone K-90	0.47	0.47	0.47
Principio Activo + Almidón pregelatinizado	0.47	0.47	0.47
Principio Activo + Alidón de maíz	0.47	0.47	0.47
Principio Activo + Lauril sulfato de sodio	0.47	0.47	0.47
Principio Activo + Dióxido de titanio	0.47	0.47	0.47
Principio Activo + Estearato de magnesio	0.47	0.47	0.47

De acuerdo a la tabla anterior, después de haber realizado cromatografía en capa fina, se observa que la mayoría de los excipientes utilizados son compatibles con el principio activo, excepto el talco ya que con éste se obtiene un Rf diferente al que presenta la referencia.

7.2. FORMULACION

En la siguiente tabla se describen las formulaciones propuestas para la elección del diluyente:

TABLA V.

COMPONENTES	FORMULACIONES				
	A	B	C	D	E
FÁRMACO	66.7%	66.7%	66.7%	66.7%	66.7%
DILUYENTE 1	9.3%	20.0%	14.7%	29.3%	—
DILUYENTE 2	20.0%	9.3%	14.6%	—	29.3%
AGLUTINANTE	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%
LUBRICANTE	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%

TABLA XII. Controles de calidad de las formulaciones propuestas para la elección del diluyente.

CONTROLES	ESPECIFICACIÓN	FORMULACIONES				
		A	B	C	D	E
Densidad aparente	S/E (g/mL)	0.48	0.44	0.45	0.43	0.45
Densidad compactada	S/E (g/mL)	0.53	0.47	0.51	0.49	0.53
Índice de Carr	5-21%	9.43	6.38	11.76	12.24	15.04
Angulo de reposo	5-30°	20.69	18.36	23.66	22.16	23.74

S/E = Sin especificación

Como se observa todas las formulaciones se encuentran dentro de las especificaciones sin embargo en dichas especificaciones existen diferentes grados de aceptación; entre menor sea el índice de Carr y el ángulo de reposo se obtienen mejores características, en este caso, del diluyente, por lo tanto la formulación elegida es la **formulación B**.

TABLA VI. Formulaciones propuestas para la elección del aglutinante:

COMPONENTES	FORMULACIONES	
	F	G
Principio Activo	66.7%	66.7%
Diluyente 1	20.0%	20.0%
Diluyente 2	9.3%	9.3%
Aglutinante 1	3.0%	---
Aglutinante 2	---	3.0%
lubricante	1.0%	1.0%

TABLA XV. Controles de calidad de las formulaciones propuestas para la elección del aglutinante.

CONTROLES	ESPECIFICACIONES	FORMULACIONES	
		F	G
Densidad aparente	S/E (g/mL)	0.48	0.45
Densidad compactada	S/E (g/mL)	0.51	0.49
Índice de Carr	5-21%	5.88	8.16
Angulo de reposo	5-30	16.86	20.44

Así mismo para la elección del aglutinante, las variables de respuesta son el índice de Carr y el ángulo de reposo y las características mas aceptables están dadas por la **formulación F**.

TABLA VII. Formulaciones propuestas para la elección del desintegrante:

COMPONENTES	FORMULACIONES					
	H	I	J	K	L	M
Principio Activo	66.7%	66.7%	66.7%	66.7%	66.7%	66.7%
Diluyente 1	18.5%	17.5%	17.5%	17.5%	17.5%	17.5%
Diluyente 2	7.8%	6.8%	6.8%	6.8%	6.8%	6.8%
Desintegrante 1	3.0%	5%	---	---	---	---
Desintegrante 2	---	---	3.0%	5.0% i	5.0% (e)	5.0% 50% (i) y 50% (e)
Aglutinante	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%
lubricante	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%

(e) extragranular.

(i) intragranular

TABLA XVI. Controles de calidad de las formulaciones propuestas para la elección del desintegrante.

CONTROLES	ESPECIFICACIONES	FORMULACIONES					
		H	I	J	K	L	M
Densidad aparente	S/E (g/mL)	0.38	0.39	0.37	0.39	0.41	0.38
Densidad compactada	S/E (g/mL)	0.42	0.44	0.43	0.43	0.44	0.41
Índice de carr	5-21%	9.52	11.36	13.95	9.30	6.81	7.31
Ángulo de reposo	5-30	21.17	24.28	18.63	18.01	14.12	16.85
Dureza	8-12 Kg.	-----	-----	-----	12.88	11.72	12.39
Friabilidad	Menor a 0.3 %	-----	-----	-----	0.22	0.11	0.18
Desintegración	Menor a 15 mint.	9'16''	6'48''	8'0''	5'26''	4'30''	6'03''

Las formulaciones propuestas con los diferentes desintegrantes y a las diferentes concentraciones cumplen con todas las especificaciones, como se observa en la tabla XVI, sin embargo se eligió la formulación " **L**" debido a que presenta un tiempo de desintegración menor y 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 además de obtener con esta formulación las características que se aproximan mas a las que se esperaban es decir al producto innovador .

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:

CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS DE PRINCIPIO ACTIVO

TABLA XVII.

DETERMINACION	ESPECIFICACION	RESULTADO
Descripción	Tabletas amarillas, ranuradas en una de sus caras libres de fracturas y partículas extrañas.	Tabletas amarillas, ranuradas en una de sus caras libres de fracturas y partículas extrañas.
Ensayos de identidad	a. HPLC: El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde al obtenido en el cromatograma de la preparación de la referencia.	a. Cumple
Peso Promedio	330.0 mg/tableta \pm 5%	330.6 mg/tableta
Variación de peso	313.5 – 346.5 mg/tableta	316.7 – 336.3 mg/tableta
Uniformidad de Dosis	85.0 – 115.0% C.V. < 6.0%	100.56% C.V. = 1.38%

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Sustancias Relacionadas	No mas del 3.0%	0.27%
Disolución	Q = 80%	95.38%
Valoración	No menos del 90 y no más de 110% de la cantidad declarada en el marbete. 180.0 – 220.0 mg/tableta	100.63% 201.26 mg/tableta
Hermeticidad	0.0 tabletas de 10 Blisters	0 de 10 Blisters

CICLADO TÉRMICO

TABLA XVIII.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA
Apariencia	Tabletas amarillas, ranuradas en una de sus caras libres de fracturas y partículas extrañas.	----	----	----
CCF	Conforme a la referencia.	----	----	----

----Sin cambio físico ó químico.

Al someter las tabletas al ciclado térmico, emblistadas en una película de cloruro de polivinilo-aluminio, como se observa en los resultados de la tabla XVIII, no presentaron cambios físicos ni químicos por lo cual se eligió la formulación de la tabla XIX para la fabricación de las tabletas de Principio Activo y se determinó que el material de empaque fue el adecuado.

TABLA XIX. Formulación propuesta para la fabricación mediante compresión vía húmeda de tabletas de Principio Activo.

COMPONENTE	(%)
Principio Activo	66.7
Diluyente 1	17.5
Diluyente 2	6.8
Aglutinante 1	5.0
Desintegrante 2	3.0
Lubricante	1.0

7.3. Resultados de los tres lotes sometidos a estabilidad acelerada

TABLA XV. LOTE PEM-1

CONDICIÓN	P R U E B A S			
	VALORACIÓN (90-110 %)	DISOLUCIÓN (Q= 80%)	SUSTANCIAS R. (No más 3%)	DESCRIPCIÓN (*)
Análisis Inicial	100.63	95.38	0.27	CUMPLE
1er MES 40°C 75% H.R.	100.64	93.64	0.26	CUMPLE
2º MES 40°C 75% H.R	100.59	92.39	0.27	CUMPLE
3er MES 40°C 75% H.R	99.32	92.93	0.27	CUMPLE
3er MES 30°C	99.55	94.03	0.29	CUMPLE
Análisis Estadístico	X= 100.15 CV= 0.65 %	X= 93.67 CV= 1.22 %	-----	-----

*Tabletas amarillas, ranuradas en una de sus caras, libres de fracturas y partículas extrañas.

TABLA XVI. LOTE PEM-2

CONDICIÓN	P R U E B A S			
	VALORACIÓN (90-110 %)	DISOLUCIÓN (Q= 80%)	SUSTANCIAS R. (No más 3%)	DESCRIPCIÓN (*)
Análisis Inicial	100.09	94.87	0.29	CUMPLE
1er MES 40°C 75% H.R.	100.77	94.80	0.27	CUMPLE
2º MES 40°C 75% H.R	100.20	93.29	0.29	CUMPLE
3er MES 40°C 75% H.R	98.61	92.87	0.29	CUMPLE
3er MES 30°C	98.17	95.17	0.33	CUMPLE
Análisis Estadístico	X= 99.57 CV= 1.12 %	X= 94.20 CV= 1.11	-----	-----

*Tabletas amarillas, ranuradas en una de sus caras, libres de fracturas y partículas extrañas

TABLA XVII. LOTE PEM-3

CONDICIÓN	P R U E B A S			
	VALORACIÓN (90-110 %)	DISOLUCIÓN (Q= 80%)	SUSTANCIAS R. (No más 3%)	DESCRIPCIÓN (*)
Análisis Inicial	101.03	93.96	0.42	CUMPLE
1er MES 40°C 75% H.R.	100.62	95.32	0.43	CUMPLE
2º MES 40°C 75% H.R	100.84	91.75	0.39	CUMPLE
3er MES 40°C 75% H.R	99.95	93.15	0.42	CUMPLE
3er MES 30°C	100.22	95.51	0.43	CUMPLE
Análisis Estadístico	X= 100.53 CV= 0.44 %	X= 93.94 CV= 1.67 %	-----	-----

*Tabletas amarillas, ranuradas en una de sus caras, libres de fracturas y partículas extrañas

Los datos obtenidos de las tablas anteriores corroboran que la formulación que se eligió para fabricar los lotes pilotos, es estable, ya que cumple con todas las especificaciones reportadas en la bibliografía.

8. CONCLUSIONES

- 1.** Se desarrolló una formulación para tabletas que contienen un antiinflamatorio no esteroideo $C_{20}H_{16}FO_3SNa$ que cumplen con las características de calidad y estabilidad deseadas.
- 2.** En el estudio de preformulación, se determinó que el Principio Activo cumple con las especificaciones que se determinan en la USP 27 NF 22 año 2004 para materia prima.
- 3.** En cuanto a su estabilidad se determinó que es inestable en medios básicos, en medios ácidos se degrada y se oxida.
- 4.** Los excipientes utilizados en la formulación son compatibles física y químicamente con el principio activo excepto con el talco.
- 5.** Con base en los resultados del estudio de reología del Principio Activo se determinó que el mejor método de fabricación para las tabletas es la compresión por vía húmeda debido a que el principio activo presenta un flujo muy pobre y éste se encuentra en alta concentración.
- 6.** La formulación propuesta es estable física y químicamente en el material de empaque utilizado y cumple con los controles de calidad especificados en compendios oficiales, por lo tanto se podrá llevar a cabo el escalamiento de dicho producto para su comercialización futura que esté al alcance de la población.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Villafuerte, RL, Diseño de medicamentos, COSNET-ENCB-IPN, 1984, pp 84-150.
2. Roman F, Innovación y Desarrollo Farmacéutico, Asociación Farmacéutica Mexicana, México, 1990, pp. 43, 44, 64, 241-303.
3. Swarbrick j, Boylan L. Enciclopedia of pharmaceutical technology. New York: Ed. Marcel Dekker Inc, 1994: vol. 9 : 95-97
4. Liberman HA, Rieger M, Banker G, Pharmaceutical dosages forms Tablets, 2nd ed. Marcel Dekker inc. USA, Vol. 2, 1989, pp. 284-286,298-306.
5. Liberman HA, Rieger M, Banker G, Pharmaceutical dosages forms Tablets, 2nd ed. Marcel Dekker inc. USA, Vol. 3, 1989, pp. 304,341-343,538-540.
6. Liberman HA, Lachman L. The theory and practice of industrial pharmacy, 3rd Ed. Philadelphia: Lea -& Febiger, 1986:184,316-317.
7. Remington J. Farmacia 17^a ed. Buenos aires: Ed. Panamericana, 1987: vol 2: 2179-2188,2223-2228.
8. Parikh D. comp. Handbook of pharmaceutical technology. New York: Marcel Dekker inc. 1997: 52-53,430-434.

9. Grim W, Stability testing of drug products, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Germany, 1987, pp 40-49, 209-225.
10. Liberman HA, Rieger M, Banker G, Pharmaceutical dosage forms Tablets, 2nd ed. Marcel Dekker inc. USA, Vol. 1, 1989, pp. 2-3, 5, 75-83, 110-119.
11. Colombo B. Control of physical properties in pharmaceutical forms. Milan: Ed. Organizzazione Medico Farmaceutica, 1988: 126-138.
12. U.S. Pharmacopeia & Nacional Formulary ed. 24, 2000:1581-1582.
13. The Merck Index. 11st ed. New Jersey: Ed Merck & Co., 1988: 1536-1537
14. Vademécum Farmacéutico. 2^a ed. México : Reza Editores, 1993: 602-605
15. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. ed. México: Ed Thomson 2003: 788-791.
16. Goodman A. Las Bases Farmacéuticas de la terapéutica. 9^o ed. México: Ed. McGraw-Hill-Interamericana, 1996: 645-646.
17. Barbara F. Mc Van . Índice de Medicamentos 1^a edición: Ed. El Manual Moderno: 125-126, 1413-1414.