



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**"FORMULACION DE TABLETAS DE NIMESULIDA BASADA
EN LA COMBINACION DE CELULOSA MICROCRISTALINA
Y LACTOSA MONOHIDRATADA"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

KENIA LIZETH MAYA AYALA

**ASESORES: D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ
M. en C. ENRIQUE AMADOR GONZALEZ**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2005



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).

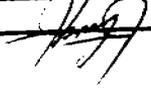
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición 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: Kenia Lizeth

Mayra Ajala

FECHA: 22^o Sep 2005

FIRMA: 



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Formulación de tabletas de Nimesulida basada en la
combinación de celulosa microcristalina y lactosa
monohidratada.

que presenta la pasante: Kenia Lizeth Maya Ayala
con número de cuenta: 09953946-1 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 21 de Abril de 2005

- | | | |
|------------------|--|--|
| PRESIDENTE | <u>DAR. Juan José Díaz Esquivel</u> | |
| VOCAL | <u>Q. Juan José Mendoza Flores</u> | |
| SECRETARIO | <u>DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u> | |
| PRIMER SUPLENTE | <u>QFB. José Antonio Garduño Rosas</u> | |
| SEGUNDO SUPLENTE | <u>MFC. Cecilia Hernández Barba</u> | |

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por estar presente

A mis Padres

Con amor y eterno agradecimiento...

Luis, por tu apoyo infinito y por ser mi guía
Estela, por ser mi fuerza, por tu apoyo y amor

A mis Hermanos

César, Karina y Jair por ser mi ejemplo e inspiración

A ti Karina por tu gran ayuda en la realización de este trabajo

A Diego y Cesarín

Por existir y ser la alegría de la familia

A Ricardo :

Por tu comprensión y estar conmigo

Gracias por todo...

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Por sus enseñanzas y permitirme ser parte de ella

A M. En C. Enrique Amador González y D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

Por su paciencia, consejos y orientación

A Alfredo Rivera Hernández

Por tu guía y apoyo incondicional

A Importadora y Manufacturera Bruluart, S.A.

Por permitir la realización de este trabajo

A mis amigos

Y todos quienes participaron directa o indirectamente en este logro

GRACIAS

ÍNDICE

1.- Prólogo	6
2.- Objetivo	7
3.- Introducción	8

CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO

1.- Formas farmacéuticas	11
2.- Vías de administración	12
3.- Tabletas	12
4.- Compresión Directa	12
5.- Elección de excipientes	13
6.- Excipientes	15
6.1.- Diluentes	15
Lactosa	16
Celulosa Microcristalina	18
6.2.- Desintegrantes	20
Almidón glicolato de sodio	21
Croscarmelosa sódica	22
6.3.- Deslizantes	22
Dióxido de silicio coloidal	23
Talco	23

6.4.- Lubricantes	23
Esterato de Magnesio	23
Ácido esteárico	24
Aceite vegetal hidrogenado	24
7.- Pruebas para tabletas	24
Identificación	25
Ensayo	25
Uniformidad de Contenido	26
Friabilidad	26
Dureza	28
Desintegración	28
8.- Monografía de Nimesulida	29
Información Físicoquímica	29
Información Farmacológica	32

CAPÍTULO II.- SECCIÓN EXPERIMENTAL

1.- Materiales y equipo	41
2.- Metodología	41
3.- Resultados y discusión	47
4.- Conclusiones	58
Bibliografía	60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fotografía de microscopía electrónica de Lactosa Spray Dried DCL 11	17
Figura 2. Fotografía de microscopía electrónica de Avicel PH 102	18
Figura 3. Representación del funcionamiento de un Fragilizador	27
Figura 4. Representación del funcionamiento de un Desintegrador	28
Figura 5. Biotransformación de Nimesulida	34
Figura 6. Comparación de medias (Intervalo de confianza del 95%)	49
Figura 7. Comportamiento de disolución según la proporción de Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada	54
Figura 8. Comparación de medias (intervalo de confianza del 95%)	57

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Propiedades de diversos grados de Celulosa Microcristalina	19
Tabla 2. Razones de elección de algunos diluentes	20
Tabla 3. Características de solubilidad de Nimesulida	30
Tabla 4. Especificaciones de los lotes fabricados de Tabletas de Nimesulida	43
Tabla 5. Especificaciones de las Tabletas de Mesulid®	44
Tabla 6. Lotes fabricados de Nimesulida bajo diferentes condiciones	45
Tabla 7. Resultados de pruebas físicas para los lotes fabricados de Nimesulida	46
Tabla 8. Granulación húmeda con Lactosa Monohidratada como diluyente	47
Tabla 9. Granulación húmeda con Lactosa Monohidratada como diluyente y Laurilsulfato de Sodio para favorecer la disolución	48
Tabla 10. Análisis de variancia para los valores de disolución de los lotes 1 y 2	48
Tabla 11. Fórmula cuali-cuantitativa de los lotes 3, 4 y 5	50
Tabla 12. Compresión directa, Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada como diluentes en una proporción 35:65	50
Tabla 13. Compresión directa, Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada como diluentes en una proporción 50:50	51
Tabla 14. Compresión directa, Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada como diluentes en una proporción 65:35	52
Tabla 15. Diseño de mezclas para los valores de disolución de los lotes 3, 4 y 5	53
Tabla 16. Modelos para los valores de disolución de los lotes 3, 4 y 5	53
Tabla 17. Compresión directa, Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada como diluentes en una proporción 35:65. Lote sometido a estudios de estabilidad acelerada	55

Tabla 18. Compresión directa, Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada como diluentes en una proporción 35:65. Lote sometido a estudios de estabilidad acelerada	55
Tabla 19. Compresión directa, Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada como diluentes en una proporción 35:65. Lote sometido a estudios de estabilidad acelerada	56
Tabla 20. Análisis de varianza para los valores de disolución de los lotes 6, 7 y 8	56

PRÓLOGO

La presente investigación, se dirige tanto a estudiantes como a investigadores formuladores con la finalidad de fomentar la búsqueda de alternativas para afrontar problemáticas comunes al desarrollar medicamentos como la pobre solubilidad de algunos fármacos y así lograr resultados óptimos.

El desarrollo de este trabajo de investigación, surge de la necesidad de crear un sistema en donde todos los componentes de la formulación de las tabletas de nimesulida actúen de manera sinérgica para favorecer la disolución del fármaco, ya que este posee pobre solubilidad en agua y esto disminuye de manera considerable uno de los parámetros más importantes a evaluar, la disolución.

Cabe mencionar que el fármaco no se encuentra en ninguna Farmacopea como producto terminado, sin embargo, el laboratorio en el que se desarrolló el producto, como medida de seguridad y como control interno, decidió incluir la disolución como un parámetro más a evaluar en todas las etapas del medicamento, es decir desde la preformulación, estudios de estabilidad acelerada y cuando se requiera, en lotes productivos, para lograr un producto en el que se tenga con mayor seguridad una alta calidad.

El contenido de este trabajo se distribuye en dos secciones, la primera consta de un marco teórico en el que se describen aspectos referentes a las formas farmacéuticas, criterios de elección de excipientes, algunos excipientes empleados en la elaboración de tabletas y la monografía del fármaco estudiado (Nimesulida). En la segunda sección, se muestra el trabajo desarrollado de manera experimental, tal como la evolución en la fabricación de lotes para lograr obtener la fórmula deseada, el análisis de dichos lotes y las conclusiones obtenidas.

Finalmente, se agradece a Importadora y Manufacturera Bruluart, S.A. la oportunidad y facilidades para realizar este trabajo en sus instalaciones.

OBJETIVO

Desarrollar una formulación para fabricar Tabletas de Nimesulida empleando diferentes proporciones de Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada que permita obtener:

- a) Buenas características reológicas de la mezcla
- b) Tabletas con adecuadas propiedades físicas
- c) Altos porcentajes de disolución (No menos del 75% en 60 minutos)

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de medicamentos es necesario e importante para el avance en materia terapéutica. Así mismo, es primordial que el formulador considere todos y cada uno de los elementos importantes en un medicamento para lograr que la fórmula cumpla satisfactoriamente tanto en características terapéuticas como en sus propiedades fisicoquímicas. Para ello, es indispensable elaborar un buen trabajo de preformulación.

La preformulación comienza cuando un nuevo fármaco muestra las suficientes propiedades farmacológicas en modelos animales como para ser probado en humanos. Estos estudios pueden enfocarse sobre las propiedades fisicoquímicas del componente que puedan afectar el desarrollo o la eficacia de la forma farmacéutica.^[1]

Las tabletas o comprimidos representan a la forma farmacéutica más empleada. En la etapa de preformulación, es indispensable considerar que las tabletas deben cumplir con la prueba de disolución (una de las más importantes) para asegurar la biodisponibilidad del fármaco.^[2]

La Nimesulida es una sulfonamida, fármaco antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas y antipiréticas. Se indica como coadyuvante para el alivio de la inflamación, dolor y fiebre producido por infecciones de las vías respiratorias superiores (faringitis, faringoamigdalitis, amigdalectomía, sinusitis, otitis). En los procesos inflamatorios de tendones, ligamentos, músculos y articulaciones debidos a traumatismos como: torceduras, contusiones y distensiones, luxaciones, esguinces y fracturas. Además en la dismenorrea primaria, artritis reumatoide, osteoartritis, bursitis e inflamaciones después de intervenciones quirúrgicas.^[3, 4]

La Nimesulida es soluble en solventes moderadamente polares como el diclorometano y la acetona. La solubilidad se disminuye en solventes de alta polaridad como el metanol. La solubilidad en agua se reporta como 0.01 mg/ml, pero la solubilidad depende del pH de la solución acuosa, es decir, al aumentar el pH la solubilidad aumenta.^[5]

Frente al problema de la pobre solubilidad en agua de la Nimesulida, surge la necesidad de desarrollar una formulación para tabletas vía compresión directa, que además de poseer las mejores propiedades físicas, cumpla con una buena disolución.

El proceso de fabricación elegido es compresión directa y no granulación húmeda, ya que con éste último, los procesos de limpieza se complican demasiado debido a que el principio activo tiende a adherirse con gran facilidad a cualquier superficie con la que esté en contacto y le confiere una intensa coloración amarilla difícil de retirar, además de ocasionar contaminación cruzada con otros procesos posteriores; es por ello que se vuelve muy importante la elección de excipientes que se emplearán como diluentes para poder proporcionar las mejores propiedades de compresión a la mezcla. Para lograr este objetivo, se realizaron diversos lotes con diferentes proporciones de celulosa microcristalina y lactosa monohidratada.

Es importante mencionar que no se indican de manera específica el resto de los componentes de la tableta, ya que el desarrollo experimental se llevó a cabo en la empresa Importadora y Manufacturera Bruluart, S.A. por lo que la fórmula pertenece a dicha empresa y por motivos éticos y profesionales no es posible dar a conocer la formulación completa.

CAPÍTULO I

Marco Teórico

1.- FORMAS FARMACÉUTICAS

Actualmente, existe una gran gama de formas en las que un principio activo puede incorporarse al organismo para obtener un efecto terapéutico eficaz.

Las principales formas farmacéuticas son las siguientes:

- ◊ Jarabe
- ◊ Elixir
- ◊ Suspensión
- ◊ Emulsión
- ◊ Solución
- ◊ Inyectables (parenterales)
- ◊ Cápsulas
- ◊ Tabletas
- ◊ Supositorios
- ◊ Ungüentos
- ◊ Cremas
- ◊ Aerosoles

Las principales funciones de las formas farmacéuticas son:

- ◊ Ayudar a liberar la cantidad exacta del principio activo
- ◊ Proteger al fármaco de los efectos del oxígeno y la humedad
- ◊ Proteger al fármaco de factores gástricos después de una administración oral y así evitar su degradación
- ◊ Enmascarar el sabor desagradable de los fármacos
- ◊ Permitir la preparación de formas líquidas para fármacos que son insolubles o inestables
- ◊ Permitir un control sobre la liberación de los fármacos
- ◊ Permitir la administración tópica
- ◊ Permitir que el fármaco sea inhalado o bien llegue directamente al torrente sanguíneo
- ◊ Permitir la introducción de medicamentos en orificios corporales

2.- VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Existen diversas vías de administración como lo son:

- . Administración parenteral
 - Intramuscular
 - Intravenosa
 - Subcutánea

- . Administración enteral: Oral
 - Bucal
 - Sublingual

- . Tópica: Dérmica y Transdérmica

- . Oftálmica/Ótica

- . Nasal

- . Rectal/Vaginal

3.- TABLETAS

Las tabletas o comprimidos representan la forma farmacéutica más importante y empleada. Alrededor del 80% de todas las formas farmacéuticas de dosificación son sólidas y la mayoría del porcentaje corresponde a tabletas y cápsulas. Esto debido a su fácil manufactura y a su estabilidad comparada con las formas farmacéuticas líquidas.^[2]

Las tabletas se constituyen por principios activos y otras sustancias que facilitan su elaboración y que reciben el nombre de excipientes.

4.- COMPRESIÓN DIRECTA

Un método de manufactura para tabletas es la compresión directa y generalmente se emplea para fármacos que no ocupan más del 30% del total de la formulación y para aquellos principios activos que son termolábiles o sensibles a la humedad; y aunque ofrece varias ventajas, la granulación húmeda sigue siendo más popular.^[2]

La compresión directa requiere de excipientes diluentes que sean efectivos y su eficacia se mide en tener como resultado tabletas con un buen perfil de dureza; por ejemplo, la celulosa microcristalina proporciona tabletas duras a bajas fuerzas de compresión.^[6]

La compresión directa ofrece varias ventajas como:^[2, 7]

- ◊ El tiempo, trabajo y costos (menor consumo de energía), ya que el proceso requiere pocas operaciones unitarias comparado con un proceso de granulación húmeda.
- ◊ El número de excipientes empleado es menor, por lo que el tiempo de proceso se reduce y el riesgo de contaminación cruzada para otros procesos es menor.
- ◊ El riesgo por estabilidad debido a la sensibilidad al calor o humedad es menor.

Mientras las ventajas de la compresión directa, hace al proceso atractivo, hay algunas limitaciones que deben ser consideradas:^[2, 7]

- ◊ El contenido del fármaco se limita a aproximadamente un 30% de la formulación.
- ◊ No se puede aplicar a materiales que tienen una baja densidad aparente, ya que después de la compresión, las tabletas pueden producir finos.
- ◊ No es tan viable para fármacos con pobre flujo.
- ◊ Durante el mezclado se pueden crear cargas estáticas en el fármaco o excipientes que pueden ocasionara aglomeración de las partículas y por ende un mezclado deficiente.

5.- ELECCIÓN DE EXCIPIENTES

Existen diversos factores a considerar al elegir los excipientes para lograr la exitosa y correcta elaboración de formas farmacéuticas sólidas como las tabletas o comprimidos.^[9]

Propiedades fisicoquímicas del fármaco

- ◊ Polimorfismo
- ◊ Sensibilidad al calor o humedad
- ◊ Pobre solubilidad en agua
- ◊ Baja permeabilidad
- ◊ Estabilidad

Propiedades fisicoquímicas de los excipientes

- ◊ Estabilidad física (polimorfos)
- ◊ Estabilidad química
- ◊ Higroscopicidad
- ◊ Compatibilidad con fármacos
- ◊ Propiedades reológicas (flujo)

Proceso de manufactura requerido

- ◊ Compresión directa
- ◊ Granulación húmeda ó granulación seca
- ◊ Lecho fluido (granulación/recubrimiento)

Vía de administración

- ◊ Oral
- ◊ Pulmonar
- ◊ Transdérmica
- ◊ Bucal/Rectal
- ◊ Vaginal

Características de liberación deseadas

- ◊ Liberación inmediata
- ◊ Liberación modificada (prolongada, sostenida, retardada, etc.)

Dosis del fármaco

- ◊ Dosis bajas
- ◊ Dosis altas

6.- EXCIPIENTES

Los excipientes mínimos necesarios para la fabricación de un comprimido son los siguientes:

- Diluentes
- Desintegrantes
- Lubricantes
- Deslizantes

6.1.- DILUENTES

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y los diluentes se agregan para aumentar el volumen con el propósito de que la tableta tenga un tamaño práctico y buenas propiedades para favorecer el proceso de compresión.

Es fundamental, por consiguiente, que el diluyente presente características adecuadas de compresión, las cuales van a depender de numerosos factores, tales como cristalinidad, agua de cristalización y estructura macro y microscópica.

Existen múltiples sustancias que funcionan como diluentes, entre las principales se encuentran las siguientes:

Lactosa
Celulosa microcristalina
Almidón
Sucrosa
Dextrosa
Sorbitol
Maltodextrinas
Fosfato dibásico de calcio dihidratado

LACTOSA^[10,11]

La lactosa se compone de partículas cristalinas o pulverulentas de color blanco, es inodora y tiene sabor ligeramente dulce, es ampliamente usada como diluyente en tabletas y cápsulas.

La lactosa existe en dos formas isoméricas: alfa lactosa y beta lactosa. Especialmente para compresión directa, se han diseñado diferentes tipos de lactosa, entre ellos se encuentran:

La lactosa spray dried existe en forma anhidra y monohidratada, generalmente las lactosas para compresión directa, poseen mejor flujo y mejores propiedades de compresión, ayudando así a los fármacos problemáticos. Los diferentes grados de lactosa para compresión directa, generalmente se combinan con celulosa microcristalina o almidón, y usualmente requieren un lubricante como el estearato de magnesio en un 0.5%. Las concentraciones de lactosa para este tipo de formulaciones va desde un 65 hasta un 85% sobre la formulación.

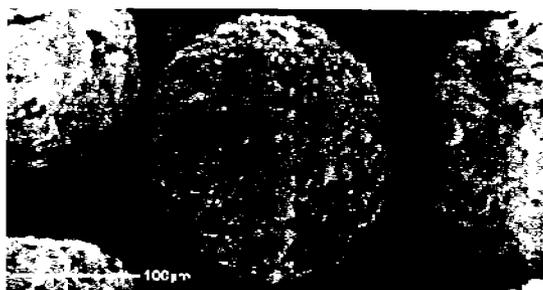


FIGURA 1. FOTOGRAFÍA DE MICROSCOPÍA ELECTRÓNICA DE LACTOSA SPRAY DRIED DCL 11^[12]

Comercialmente, se encuentran disponibles varios grados de lactosa y tienen diferentes propiedades físicas como tamaño de partícula y propiedades de flujo, lo que permite la elección del material más deseable según la formulación que se requiera. Generalmente las lactosas con un tamaño de partícula muy fino se usa para procesos de granulación vía húmeda, lo cual permite las mezclas con otros excipientes y tener una mejor aglutinación.

La lactosa spray dried monohidratada contiene aproximadamente del 10 – 20% de lactosa amorfa la cual mejora la fuerza de compresión y dureza. Aproximadamente 80 a 90% corresponde a alfa lactosa monohidratada, la cual confiere buena fluidez a la mezcla, este producto no es higroscópico y es poco afectado por los lubricantes. La lactosa es incompatible con aminoácidos y anfetaminas.^[13, 11]

Algunas propiedades de la lactosa son las siguientes:

Densidad (g/ml):	1.55
D. Aparente (g/ml):	0.62
D. Compactada (G/ml):	0.94
Punto de fusión (°C):	202
Higroscopicidad:	No
Estable:	Si

CELULOSA MICROCRISTALINA^[11]

La celulosa microcristalina es un polvo blanco, sin olor y sabor, compuesto de partículas porosas. Comercialmente se encuentra disponible en diferentes grados de tamaños de partícula y de acuerdo con esto, tiene diferentes propiedades y aplicaciones.

Se usa ampliamente en formulaciones farmacéuticas como diluyente en tabletas y cápsulas, tanto en procesos de granulación húmeda como en compresión directa.

Además de ser un diluyente, puede emplearse como desintegrante de tabletas o bien como adsorbente, antiadherente y agente suspensor. En su modalidad de diluyente puede emplearse según las necesidades de la formulación en una proporción del 20 - 90%.



FIGURA 2. FOTOGRAFÍA DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE AVICEL PH 102^[12]

Algunas propiedades de la celulosa microcristalina son las siguientes:

Ángulo de reposo:	34.4° (Emcocel 90M)
Densidad aparente:	0.32 g/ml (Avicel PH 101)
Densidad compactada:	0.29 g/ml (Emcocel 90 M) 0.45 g/ml (Avicel PH 101) 0.35 g/ml (Emcocel 90 M)
Flujo:	1.41 g/s (Emcocel 90M)
Punto de fusión:	260 – 270°C
Humedad:	Generalmente menos del 5% w/w. Sin embargo, según el grado de celulosa micricristalina varían las cantidades de agua. Es higroscópica.

La celulosa microcristalina produce tabletas con buena dureza a pesar de utilizar baja fuerza de compresión, tiene baja sensibilidad al lubricante, produce comprimidos con baja friabilidad y una fluidez consistente y reproducible.

Existen diferentes grados de celulosa microcristalina. De acuerdo a los componentes de la formulación y a los fines que se persigan, es importante considerar características como tamaño de partícula, humedad, etc.

TABLA I. PROPIEDADES DE DIVERSOS GRADOS DE CELULOSA MICROCRISTALINA ⁽¹¹⁾

TIPO	TAMAÑO DE PARTÍCULA PROMEDIO (μ)	Densidad Aparente (g/ml)	Pérdida por secado (%)
PH 101	50	0.29	4
PH 102	90	0.30	4
PH 103	50	0.28	2
PH 105	20	0.25	4
PH 112	90	0.30	1
PH 113	50	0.30	1
PH 200	180	0.32	4
PH 301	50	0.42	4
PH 302	90	0.44	4

En una investigación hecha por Shangraaw y Demarest, se reveló una serie de factores importantes en la elección de excipientes (diluentes y/o aglutinantes) para la formulación de formas farmacéuticas sólidas. En la siguiente tabla se resume el número de razones de elección por preferencia de algunos excipientes:

TABLA 2. RAZONES DE ELECCIÓN DE ALGUNOS DILUENTES ^[14]

Razones	Lactosa	Almidón	Celulosa microcristalina	Fosfato de Calcio
Solubilidad	19	4	9	1
Costo	15	6	3	2
Tradicón	21	9	18	4
Compatibilidad	20	7	33	3
Compactabilidad	17	6	46	8
Inerte	8	1	16	2
Total	100	33	125	20

6.2.- DESINTEGRANTES

Los desintegrantes son agentes que promueven la dispersión de la masa compactada de la tableta una vez que entra en contacto con el medio acuoso, incrementando su superficie y permitiendo la rápida liberación de la sustancia activa.

El mecanismo de los desintegrantes se puede explicar de manera general como sigue:

Absorción de agua: Por el fenómeno de capilaridad, las partículas de agua penetran fácilmente por los poros de la tableta. Un factor que influye es la porosidad, la cual depende de la fuerza de compresión y del material empleado.

Hinchamiento: Es un mecanismo común para casi todos los desintegrantes. La absorción de agua y el hinchamiento son mecanismos primarios para que ocurra la desintegración.

Fuerza de repulsión partícula-partícula: Se fundamenta en la repulsión de las partículas debida a los cambios en las constante dieléctricas de los desintegrantes.

Deformación: Algunos desintegrantes como el almidón después de haber sido sometidos a una fuerza de compresión sufren deformación plástica, y regresa a su forma y tamaño normal e incrementa su capacidad de hinchamiento.

Calor de humedecimiento: Algunos desintegrantes tienen propiedades exotérmicas cuando se humedecen y se ha propuesto que es la causa de la capilaridad resultante del stress y la expansión del aire.

Existen desintegrantes que favorecen la disgregación de las tabletas en menor tiempo de manera más efectiva, a estos agentes, comúnmente se les denomina "superdesintegrantes".

El almidón glicolato de sodio es un superdesintegrante que se produce a través de un enlace cruzado por carboximetilación del almidón de papa y posteriormente una purificación. Es un polvo blanco, sin olor y sabor. La desintegración ocurre por un rompimiento por absorción de agua, aumenta 23 veces su peso, por lo cual resulta una alta capacidad para hincharse combinada con su alta penetración de agua haciéndolo un excelente agente desintegrante, aunque no es influenciado por la dureza de la tableta. En tabletas elaboradas por compresión directa, es efectivo entre el 2 y 4% de la formulación. En tabletas elaboradas por granulación húmeda, la concentración efectiva es del 4% (2% intragranular y 2% extragranular). En tabletas con excipientes insolubles, el almidón glicolato de sodio promueve la penetración del agua dentro de las tabletas y desarrolla un fuerza de desintegración necesaria para desintegrar la tableta. Después de la rápida desintegración de tabletas que contienen este superdesintegrante, el ingrediente activo será disuelto rápidamente como un resultado de la naturaleza hidrofílica del almidón glicolato de sodio. Su efectividad puede ser afectada por algunos lubricantes y por aumento en la compresibilidad, es incompatible con ácido ascórbico y algunos lubricantes hidrofóbicos.^[11]

La croscarmelosa sódica es otro superdesintegrante que resulta de enlaces cruzados de carboximetilcelulosa sódica. Estos enlaces reducen su solubilidad en agua, y permite que el material se hinche y toma varias veces su peso en agua sin perder su integridad fibrosa. La naturaleza fibrosa de la croscarmelosa sódica le proporciona excelentes posibilidades de absorción de agua y su estructura química reticulada crea un producto insoluble y altas propiedades de hinchamiento. La excelente desintegración es causada por la combinación de una rápida penetración de agua dentro de las tabletas. Mejora la velocidad de disolución de cápsulas y tabletas elaboradas por compresión directa y por granulación húmeda. En tabletas preparadas por compresión directa, la concentración efectiva es entre 2 y 4%. En tabletas elaboradas por granulación húmeda, la concentración efectiva es entre el 3 y 4% y debe ser incorporado intragranularmente. La eficacia de la croscarmelosa sódica puede ser reducida si en la formulación de una tableta está presente un excipiente higroscópico.⁽¹¹⁾

6.3.- DESLIZANTES

Son sustancias que mejoran las características de flujo de una mezcla de polvos, donde es importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales con el objeto de maximizar su efecto.

Los deslizantes se diferencian según sus propiedades como reguladores de flujo o deslizantes, antiadherentes y lubricantes.

Con respecto al caso específico de los reguladores de flujo, su uso se hace casi imprescindible en la compresión directa. Suelen presentar un tamaño de partícula pequeño y de forma esférica, siendo clasificados según su mecanismo de acción, en dos tipos: los que hacen las superficies de las partículas de polvo más regulares y aquellos que forman una capa protectora sobre las partículas oponiéndose a la fricción durante el flujo.

El dióxido de silicio coloidal es un deslizante empleado para mejorar el flujo a una pequeña concentración, debido al pequeño tamaño y gran área superficial de sus partículas. Este debe ser mezclado al final del proceso en una concentración del 0.1 al 0.5%. [11]

El talco es un polvo fino blanco sin olor, untoso y cristalino, se adhiere a la piel, es suave al tacto. Es generalmente usado en formas farmacéuticas orales sólidas como antiadherente en proporciones de aproximadamente 1.5% y como deslizante en proporciones de entre 0.2 y 0.3%. [11]

6.4.- LUBRICANTES

La lubricación es la reducción de fricción entre la pared de la matriz y el compacto durante las etapas de compresión y eyección, así mismo se mejora el flujo del polvo hacia el interior de la matriz. El método de agregado es muy importante para que un lubricante cumpla su función.

La teoría más aceptada para la explicación del mecanismo de acción de los lubricantes es la de fuerza de corte, que sugiere que la fuerza de fricción en la interfase de la pared de la matriz-tableta, resulta de la ruptura de uniones entre la tableta y el material de la pared. De esta manera, el lubricante ofrece una interfase de menor resistencia al corte que las superficies del comprimido y de la pared de la matriz. Las partículas de lubricante se secciona fácilmente al iniciarse el movimiento tangencial entre la matriz y la tableta, durante el proceso de eyección.

El estearato de magnesio es un polvo fino y blanco, de baja densidad, de olor y color característico, el polvo es grasoso y se adhiere a la piel. Es el más común y efectivo de los lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos. El estearato de magnesio es generalmente efectivo a niveles de 0.25 a 5%, esto es mezclado con el resto del producto por un lapso de tiempo pequeño que generalmente

no excede los 5 minutos debido a los efectos adversos producidos en la compactación y los problemas que puede causar en la disolución.

El estearato de magnesio es incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro, se debe evitar la mezcla con materiales antioxidantes.^[11]

El ácido esteárico es un polvo blanco o ligeramente amarillo, tiene un ligero olor y una sensación sebosa, puede emplearse como agente emulsificante, solubilizante y como lubricante para tabletas y cápsulas. Generalmente se usa en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas y su uso es muy común como lubricante y en ocasiones como aglutinante o en recubrimientos de tabletas. En caso de usarse en formulaciones tópicas se puede usar entre 1 y 20% y en el caso de tabletas y cápsulas se emplea de 1 a 3%.^[11]

Un lubricante más es el **aceite vegetal hidrogenado** es una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos, se encuentra en diversas formas como polvos finos o como hojuelas, el color depende del proceso de manufactura y de la forma, pero en general es blanco y ligeramente amarillo. Se emplea como diluyente y lubricante para tabletas y cápsulas o bien como aglutinante. Las concentraciones usuales al usarse como lubricante son entre 1 y 6% en combinación con talco. Otro uso del aceite vegetal hidrogenado es para modificar la viscosidad de sistemas líquidos con base oleosa y en formulaciones semisólidas, supositorios, etc.^[11]

7.- PRUEBAS PARA TABLETAS^[15]

Las tabletas, quizá son las más antiguas y comunes formas farmacéuticas. Su popularidad se debe a la conveniencia en la administración del principio activo con ayuda o supervisión de un médico. Una tableta pocas veces consiste sólo en el principio activo, ya que generalmente es una mezcla del principio activo con una serie de excipientes o ingredientes inactivos, por ello se requiere asegurar la calidad de las tabletas mediante pruebas como:

Pruebas para evaluar la calidad de tabletas

En esta categoría, se busca establecer si las tabletas están dentro de especificaciones, por ejemplo la identificación del principio activo, el ensayo o pureza (sustancias relacionadas) y uniformidad de contenido.

Generalmente los procedimientos para estas pruebas se describen en farmacopeas.

Identificación

La primera y mas importante de las pruebas en tabletas es establecer la cantidad de fármaco indicado en el marbete, para esto, generalmente se toman 10 o 20 tabletas y se determina con algún método como cromatografía. La identidad del fármaco se confirma con un espectro UV o con un cromatograma.

Ensayo

Se podría suponer que esta prueba es la versión cuantitativa de la identificación. Generalmente, se toman 10 o 20 tabletas. La concentración del principio activo se determina usando un método espectroscópico o cromatográfico validado con una solución estándar. Los resultados se reportan como porcentaje de acuerdo a especificaciones.

Uniformidad de dosis

Esta prueba se conduce a establecer la consistencia en el contenido del fármaco de tableta a tableta. Generalmente hay dos enfoques de este punto: variación de peso y uniformidad de contenido.

Si el principio activo representa más del 50% del peso de la tableta y más de 50 mg, entonces se puede establecer la uniformidad de dosis usando el método de variación de peso. Una muestra de 10 tabletas son pesadas individualmente y los resultados de estas pesadas se registran.

En el caso del enfoque de uniformidad de contenido, una muestra de 10 tabletas son individualmente analizadas usando un método analítico. Es obligatorio usar uniformidad de contenido para tabletas con un peso menor a 50 mg de principio activo y/o cuando representa menos del 50% del peso total de la tableta. La uniformidad de contenido se prefiere mas que la variación de peso ya que refleja mayor precisión en la variación del activo de tableta a tableta.

La especificación para esta prueba generalmente se usa del 85 – 115% con una desviación estándar menor o igual al 6%.

Friabilidad

Esta prueba intenta determinar bajo condiciones definidas el fenómeno donde la superficie de las tabletas son dañadas y/o muestran evidencia de laminación o ruptura cuando se someten a choques o desgastes. Los aparatos comercialmente disponibles para estas prueba se conocen como fragilizadores. Básicamente consiste en un tambor con un diámetro de 283 mm y 291 mm y ancho de 36 – 40 mm, esta hecho de un material plástico transparente.

El tambor está fijo a un eje horizontal del aparato que rota a 25 ± 1 rpm. Las tabletas caen en curva con un radio dentro de 75.5 – 85.5 mm que se extiende desde el centro del tambor hacia las paredes. De este modo, en cada vuelta que da el tambor, las tabletas giran o se deslizan y caen sobre las paredes del tambor. Usualmente, una muestra de 10 tabletas se prueban en un tiempo determinado, a menos que las tabletas pesen 0.65 g o menos se usan 20 tabletas para realizar la prueba. Después de que el tambor gire 100 veces, las tabletas se evalúan por peso, si la reducción en peso es mayor al 1%, la prueba será rechazada y la prueba se realiza otra vez; si las tabletas se agrietan, se rompen o adhieren, la prueba será definitivamente rechazada.

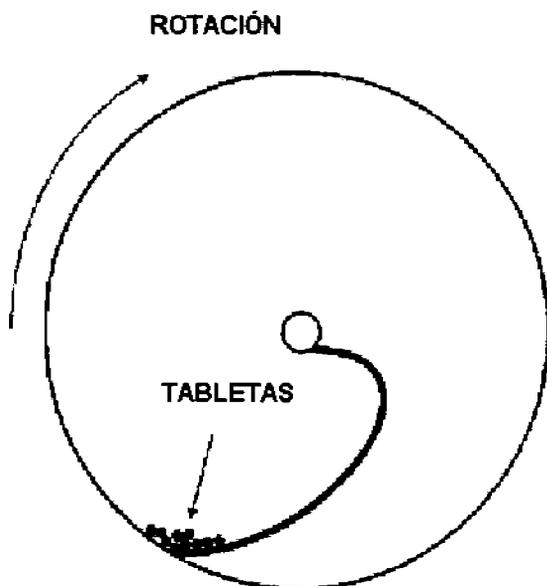


FIGURA 3. REPRESENTACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO DE UN FRAGILIZADOR ^[15]

Dureza

Una tableta requiere de cierta fuerza mecánica para resistir los golpes de la manipulación en la manufactura, acondicionamiento, distribución y venta. La dureza y la friabilidad, son medidas comunes para evaluar la fuerza de las tabletas. Los aparatos empleados para medir esta propiedad expresan los resultados en Kg Fuerza o Kpounds, es importante mencionar que los resultados pueden variar de aparato a aparato, por lo que en un estudio deberá emplearse el mismo aparato.

Desintegración

Esta prueba muestra que tan rápido se disgrega una tableta ya sea en gránulos o en partículas finas. La prueba de desintegración supone que si la tableta se disgrega en un periodo de tiempo corto, entonces el fármaco podrá ser liberado. El aparato empleado emplea una canasta con seis tubos con mallas metálicas como base. Una tableta se coloca en cada tubo, dichos tubos tendrán un movimiento vertical en una solución o en agua, el tiempo de desintegración varía según el producto.

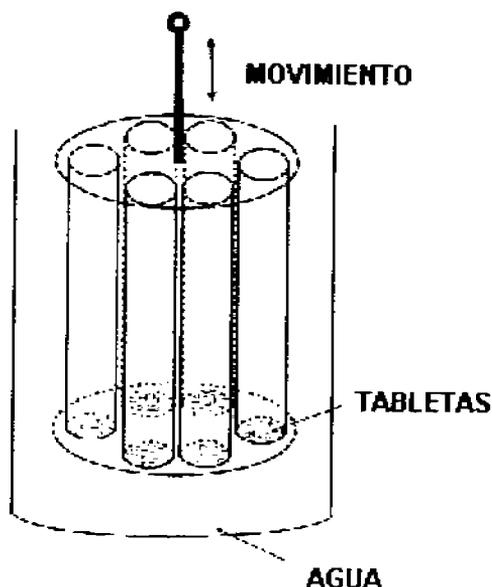


FIGURA 4. REPRESENTACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO DE UN FRAGILIZADOR^[15]

8.- MONOGRAFÍA DE NIMESULIDA

• INFORMACIÓN FÍSICOQUÍMICA

NOMBRE GENÉRICO:

Nimesulida

NOMBRES QUÍMICOS:

- 4'-Nitro-2'-fenoximetanosulfonamida
- N-(4-Nitro-2-fenoxifenil) metanosulfonamida
- 4-Nitro-2-fenoximetanosulfonamida
- (Metilsulfonil)(4-nitro-2-fenoxifenil) amina ^[5, 16]

FÓRMULA EMPÍRICA:

$C_{13}H_{12}N_2O_5S$ ^[16]

FÓRMULA ESTRUCTURAL: ^[5]



PESO MOLECULAR:

308.31 g/mol ^[16]

DESCRIPCIÓN:

La nimesulida es un polvo cristalino, de color amarillo claro, prácticamente inodoro, muestra polimorfismo. ^[5]

SOLUBILIDAD: ^[5]

La nimesulida es soluble en solventes moderadamente polares como el diclorometano y la acetona. La solubilidad se disminuye en solventes de alta polaridad como el metanol. La solubilidad en agua se reporta como 0.01 mg/ml, pero la solubilidad depende del pH de la solución acuosa, es decir, al aumentar el pH la solubilidad aumenta. Esto es esencialmente debido a la deprotonación y a la ionización del grupo sulfonamida.

A continuación se muestra una tabla que indica la solubilidad de la nimesulida en buffers en un rango de pH de 4 a 11 y en diferentes solventes.

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE SOLUBILIDAD DE NIMESULIDA ^[5]

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/ml)
Buffer pH 4.0	0.068
Buffer pH 5.0	0.0078
Buffer pH 6.0	0.0091
Buffer pH 7.0	0.0021
Buffer pH 8.0	0.152
Buffer pH 9.0	0.666
Buffer pH 10.0	1.03
Buffer pH 10.5	1.41
Buffer pH 11.0	2.03
Metanol	9.43
Diclorometano	163.0
Acetona	162.4
Acetonitrilo	92.7
Etol (95%)	3.6
Etilacetato	89.3

FOTOESTABILIDAD: ^[19]

Se considera que es un compuesto estable a la luz.

PUNTO DE FUSIÓN: ^[5]

El rango de fusión de la nimesulida se encuentra entre 148 – 150°C.

HIGROSCOPICIDAD: ^[5]

La nimesulida es un compuesto no higroscópico.

- **INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA**

FARMACOCINÉTICA :

- **Absorción y distribución** [20,5, 22, 4, 21]

Después de una administración oral de 50 a 200 mg de nimesulida en tabletas, la concentración máxima en plasma es de 1.98 a 9.85 mg/l y se alcanza dentro de 1.67 – 3.17 horas.

La biodisponibilidad relativa estimada para la nimesulida siguiendo una administración rectal respecto a la de una administración oral (tabletas) se ha reportado de 54 a 65%.

Aunque no se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos intravenosos, los resultados de un estudio por administración oral, en el cual se determinó la recuperación de una dosis única de 200 mg de nimesulida en orina y heces durante 3 días en voluntarios sanos, la absorción es casi completa.

La nimesulida es rápidamente distribuida, principalmente a través del compartimiento de líquido extracelular y sus valores de volumen de distribución se encuentran en un rango de 0.19 a 0.35 l/Kg.

La nimesulida, en común con otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, se une extensamente a las proteínas del plasma humano (99.0%). La fracción que no se enlaza permanece constante sobre un considerable rango de concentraciones [2.5 a 6.3 $\mu\text{mol/l}$ (0.8 a 19.4 mg/l)]. Por lo tanto, la saturación de unión no ocurre con el incremento de la dosis.

Menos del 1% de los sitios de unión disponibles son ocupados por concentraciones terapéuticas de nimesulida y por concentraciones fisiológicas de albúmina, debido a que los sitios de unión a albúmina están disponibles para unión de otros fármacos; sin embargo, la unión de proteínas a plasma disminuye en pacientes con deficiencia renal o cirrosis hepática y con hipoalbuminemia.

Con la administración de nimesulida vía oral, sus concentraciones declinan en forma no exponencial después de que alcanza los niveles pico, la vida media terminal varía de 1.96 a 4.73 horas.

- **Biotransformación y eliminación** [20, 5, 22, 21]

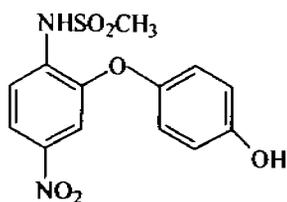
Según Davis Rick y Singla Anil K. siguiendo una dosis única de Nimesulida 200 mg, el fármaco sufre un biotransformación (sólo de 1 a 3% de la dosis fue excretada sin cambio en orina) y los productos son excretados principalmente en orina ($\approx 70\%$) o heces ($\approx 20\%$) en la forma libre y conjugada. El fármaco es biotransformado a 4-hidroxinimesulida, un biotransformado que parece contribuir a la actividad anti-inflamatoria del compuesto; el tiempo de vida media de este producto es de 2.89 a 4.78 horas.

Los valores de depuración total varían de 2.11 a 5.45 l/h (35.24 a 90.88 ml/h/kg) para diferentes formulaciones orales.

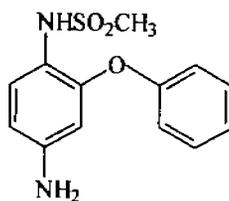
El hígado es el único órgano que biotransforma la nimesulida, su baja proporción de extracción de la depuración de nimesulida depende de la fracción sin enlazar del fármaco en plasma. Por lo tanto, la depuración del fármaco puede incrementar por factores fisiológicos (como la edad, fallo hepático o renal) que pueden disminuir las concentraciones de albúmina en suero y con ello se aumenta la fracción sin enlazar.

En estudios recientes se ha caracterizado y determinado cuantitativamente los principales productos urinarios de Nimesulida en hombres siguiendo una administración oral única de 200 mg.

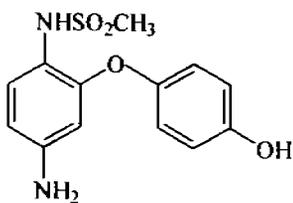
En la Figura 5, se muestra que esto surge de la hidroxilación de los núcleos fenoxi (M1), la reducción del grupo nitro a un derivado amino (M2), hidroxilación concomitante y la reducción (M3) y la *N*-acetilación de M2 (M4) Y M3 (M5). El conjunto de productos en su forma conjugada fueron cuantificados como aproximadamente 40% de la dosis administrada. El porcentaje de excreción del fármaco no transformado y del producto M4 fue menor al 0.5%. La recuperación menor en la orina fue atribuida a la absorción gastrointestinal incompleta y a la consistente excreción fecal de los productos.



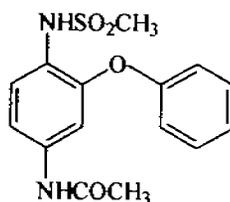
M1



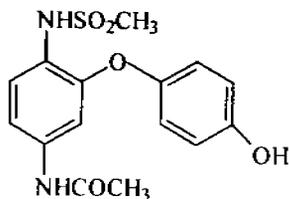
M2



M3



M4



M5

FIGURA 5. METABOLISMO DE NIMESULIDA ^[21]

FARMACODINAMIA:

La nimesulida es un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo que también tiene propiedades antipiréticas y analgésicas. Es débilmente ácida y difiere de otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos en que la estructura química contiene una sulfonamida como grupo ácido.

Los efectos terapéuticos de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos son en gran medida el resultado de su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas vía inhibición de la ciclooxigenasa. Desafortunadamente, este efecto, también es responsable de la inhibición de las prostaglandinas gastroprotectoras, las cuales conducen a la intolerancia gastrointestinal.

La nimesulida, *in vitro* es relativamente un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas y parece ejercer este efecto a través de una variedad de mecanismos. Ciertamente, el mecanismo de acción de este fármaco es más complejo del que se pensó previamente y quizá involucre interferencia con la producción/acción de mediadores de otras prostaglandinas como enzimas, derivados de oxígeno tóxico, citosinas, factor activador de plaquetas (PAF) e histamina.

- Actividad anti-Inflamatoria

Cuando los leucocitos polimorfonucleares (PMN's) son activados en sitios de inflamación, hay un marcado incremento en su consumo de oxígeno (tracto respiratorio) el cual genera metabolitos tóxicos de oxígeno como los aniones súper óxido, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso.

Los radicales de oxígeno, particularmente el ácido hipocloroso, son capaces de reaccionar rápidamente con muchas moléculas biológicas y son responsables de muchas lesiones a los tejidos e inflamación mediada por polimorfonucleares.

Ciertamente, se piensa que los radicales de oxígeno se involucran en la patogénesis de una variedad de desórdenes incluyendo artritis reumatoide, dificultades respiratorias en adultos y daño al miocardio y cerebro.

Las dosis de nimesulida y las cercanas concentraciones plasmáticas terapéuticas del fármaco afectan la actividad de los neutrófilos durante las reacciones inflamatorias en menos de dos pasos de la respuesta de la célula. El fármaco reduce la generación del anión super-óxido por la activación de los neutrófilos sin influencia de las respuestas quimiostáticas y fagocíticas, e inhibición de la fosfodiesterasa (PDE) tipo IV, que es la principal enzima responsable de la degradación de los leucocitos del AMPc.

Además la nimesulida inactiva a través de una acción directa, la disponibilidad extracelular del ácido hipocloroso generado vía mieloperoxidasa durante el proceso fagocítico.

Para alcanzar el sitio de inflamación, los neutrófilos circulantes, se adhieren a las células endoteliales y migran cruzando la sangre en respuesta a la variedad de estímulos quimiotácticos.

- Efectos gastrointestinales

Actualmente es aceptado que los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos causan daños a la mucosa gastrointestinal a través de la inhibición de efectos sobre la síntesis de prostaglandinas. La nimesulida fue menos ulcerogénica que la indometacina y en contraste con la ésta, disminuyó la formación de prostaglandinas y tromboxanos. En un estudio reciente, se evaluaron los efectos ulcerogénicos sobre mucosa gástrica de la nimesulida, indometacina, piroxicam e ibuprofeno, se encontró que la nimesulida fue mejor tolerada que los otros fármacos.

BIODISPONIBILIDAD:^[5]

Los parámetros farmacocinéticos de la nimesulida son los siguientes:

$$T_{1/2\text{ KC}} = 3.61 \pm 1.43 \text{ horas}$$

$$T_{\text{max}} = 2.07 \pm 0.63 \text{ horas}$$

$$C_{\text{max}} = 0.46 \pm 2.06 \text{ mg/L}$$

$$ABC = 6.39 \pm 17.62 \text{ mg/L/horas}$$

La biodisponibilidad relativa de tabletas es de 92.2%, mientras que la biodisponibilidad de la nimesulida en supositorios es de entre el 54 y 64%.

TOXICOLOGÍA:^[5]

La nimesulida es la principal molécula de una nueva clase de sulfonanilidas entre fármacos no esteroideos antiinflamatorios que han mostrado una inhibición selectiva hacia la ciclooxigenasa-2 sin afectar la ciclooxigenasa-1. Los resultados han mostrado un mejor perfil de seguridad.

Hay pocos reportes de la toxicidad o de efectos adversos. Aunque hay casos bien documentados de hepatitis aguda, aún no se reporta ninguno con este fármaco. Hay un reporte en seis pacientes que desarrollaron daño hepático agudo después de iniciar con un tratamiento con nimesulida.

A partir de datos clínicos e histológicos, parece que las reacciones inmunológicas y metabólicas idiosincráticas pueden ser inducidas como un mecanismo de defensa proveniente del hígado. La trombocitopenia, en algunos casos se relaciona al uso de la nimesulida.

Hay algunos estudios que indican que las reacciones alérgicas a fármacos antimicrobianos incrementaron la probabilidad de intolerancia a la nimesulida en sujetos alérgicos a fármacos antiinflamatorios no esteroideos. También se han dado casos de desórdenes en la piel debidos a la ingestión de nimesulida.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:^[4]

La nimesulida está indicada en una variedad de condiciones inflamatorias dolorosas, incluyendo las asociadas con osteoartritis, cáncer, trauma post-operatorio, lesiones deportivas, desórdenes en orejas, nariz y garganta, cirugía dental, bursitis/tendinitis, tromboflebitis, y desórdenes ginecológicos.

REACCIONES ADVERSAS:^[4]

La nimesulida usualmente es bien tolerada por pacientes adultos jóvenes y mayores. El efecto adverso más común se relaciona al tracto gastrointestinal incluyendo ardor de estómago, dolor epigástrico, náuseas, vómito y diarrea. Ocasionalmente sarpullido en la piel, prurito, mareos y dolor de cabeza.

CONTRAINDICACIONES:^[4]

La nimesulida se contraindica en pacientes hipersensibles, en pacientes con úlcera péptica activa y daño hepático moderado a severo.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:^[4]

La nimesulida se une extensamente a proteínas del plasma y puede ser desplazada de sitios de unión por administración concomitante de fármacos como fenofibrato, ácido salicílico, ácido valproico y tolbutamida pero no por concentraciones terapéuticas de warfarina, cefoperazona, furosemida y glibenclamida.

DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN: ^[4]

En vías oral y rectal, las dosis usuales para adultos de nimesulida para el tratamiento de una extensa variedad de dolores e inflamaciones son 100 y 200 mg dos veces al día. La nimesulida en suspensión y gránulos fueron comúnmente administrados en dosis y 5 mg/kg/día dividido en dos o tres dosis diarias en ensayos clínicos pediátricos.

CAPÍTULO II

Sección Experimental

1.- MATERIALES Y EQUIPOS

Equipos:

- Tableteadora Monopunzónica Colton Mod. 330-55
- Punzones planos de 10.0 y 12.0 mm
- Mezclador de Listón Hydratec de 40 litros de capacidad
- Horno de Lecho Fluidizado Glatt
- Molino Oscilante Yllescas
- Mallas de acero inoxidable No. 30 y 60
- Fragilizador Electa Mod. FE 30 A
- Durómetro Vankel VK-200
- Desintegrador Esmsa
- Balanza analítica Chyo Mod. MP-300

Excipientes:

- Nimesulida (Proveedor: PRONAQUIM, S.A. DE C.V) Lote: MP2A100
- Lactosa Monohidratada (DCL 11) Lote: 10149940
- Celulosa Microcristalina (Avicel PH 102) Lote: 1465A103
- Desintegrante
- Deslizante
- Lubricante

2.- METODOLOGÍA

El proceso de desarrollo para llegar a la formulación adecuada del producto Nimesulida 100 mg Tabletas, se guió bajo los siguientes criterios:

La granulación vía húmeda es un método tradicional que ofrece ventajas tales como asegurar un buen flujo de la mezcla para obtener buenas propiedades de compresión y además, el proceso es relativamente barato, sin embargo, no se puede emplear en formulaciones que contengan fármacos sensibles al calor o a la humedad.

El principio activo presentó una gran tendencia a adherirse a las superficies con las que estuvo en contacto y dejando en el equipo una coloración amarilla intensa, lo cual resulta un proceso difícil para las operaciones de limpieza involucradas; por ello se optó por emplear el método de compresión directa; en el presente caso, representa diversas ventajas como obtener procesos de limpieza menos complicados, es un proceso rápido y sencillo, y los excipientes empleados son de uso común, por lo tanto, los costos de la formulación, son bajos.

La compresión directa es una buena opción debido a que la dosis del fármaco representa aproximadamente un 16% de la formulación, es decir, no es una carga muy elevada como para obligar al proceso a ser granulación vía húmeda u otro proceso.

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco son determinantes para una buena selección de excipientes. La Nimesulida es un fármaco insoluble en agua, muestra polimorfismo, no es higroscópico, tiene una gran estabilidad ante diversas condiciones ambientales y no presenta incompatibilidades con excipientes. En base a esto, se eligieron los excipientes que forman parte de las tabletas de Nimesulida.

La parte central de la investigación se enfoca en los diluentes ocupados, ya que se requiere tener un excelente flujo en la mezcla, debido a que la Nimesulida tiene un tamaño de partícula demasiado pequeño, y esto lo puede afectar. En este sentido, fue importante considerar las propiedades fisicoquímicas de los excipientes como su tamaño de partícula (ya que puede influir en sus propiedades reológicas), su higroscopicidad, compatibilidad con el fármaco y otros excipientes, etc.

Los excipientes empleados como diluentes fueron celulosa microcristalina (Avicel PH 102) y lactosa monohidratada spray dried (DCL 11). La elección de celulosa microcristalina se debe a que es un excipiente orgánico inerte y tiene niveles extremadamente bajos de contaminantes orgánicos e inorgánicos; además presenta altos niveles de dureza, provoca baja friabilidad y tiene excelentes propiedades de compresión; promueve una rápida desintegración y requiere bajos porcentajes de

lubricantes respecto a otros excipientes. La lactosa monohidratada spray dried tiene excelentes propiedades de flujo; generalmente requiere ser lubricada y adicionada con desintegrantes. Requiere de altas presiones para ser comprimida y es compatible con la mayoría de principios activos. ^[FMC]

Considerando que la Nimesulida es pobremente soluble en agua, fue indispensable contar con los excipientes que tuvieran las características más favorecedoras sobre una de las pruebas más importantes de una tableta: la disolución.

Los diluentes elegidos no fueron de grados especiales como ciertos tipos de polímeros, ya que no se requirió ningún tipo de sistema matricial debido a que la liberación del activo es inmediata.^[11]

Para llegar a la formulación adecuada del producto Nimesulida 100 mg Tabletas, como primer paso, se eligieron los excipientes a emplear bajo los criterios ya mencionados, posterior a esto, se realizaron una serie de lotes bajo diversas condiciones para elegir el sistema más adecuado y así someterlo a estudios de estabilidad acelerada.

Las especificaciones bajo las que se fabricaron las tabletas de Nimesulida, se muestran en el siguiente cuadro:

TABLA 4. ESPECIFICACIONES DE LOS LOTES FABRICADOS DE TABLETAS DE NIMESULIDA

PARÁMETRO	VALOR
Descripción	Tableta de color amarillo claro, plana, biselada y ranurada en una de sus caras libre de fracturas e imperfecciones
Peso	600 mg \pm 5% (570 mg - 630 mg)
Diámetro	12 \pm 0.2 mm
Espesor	4.5 \pm 0.2 mm
Dureza	No menor a 3 Kg/cm ²
Friabilidad	No más del 1.0%
Desintegración	No más de 20 minutos en agua a 37°C
Valoración	90 - 110% (90 - 100 mg)
Uniformidad de contenido	85 - 115% (85 - 115 mg)
Disolución	No menos del 75% en 60 minutos

Como referencia se consideró el producto innovador **Mesulid®** (Lote X35329) correspondiente a los Laboratorios Roche; al analizarlo se obtuvieron los siguientes datos:

TABLA 5. ESPECIFICACIONES DE LAS TABLETAS MESULID®

PARÁMETRO	VALOR
Peso	398.870 mg
Diámetro	9.450 mm
Espesor	5.530 mm
Dureza	9.670 Kg/cm ²
Friabilidad	0.050%
Desintegración	45 segundos
Valoración	100.930%
Disolución	93.993%
Uniformidad de contenido	98.360%

Cabe mencionar que las tabletas fabricadas en la presente investigación, no se realizaron bajo las mismas especificaciones que el producto innovador, sin embargo, fue necesario considerarlo como punto de partida para realizar las formulaciones planteadas.

La fabricación de los lotes prueba de mayor relevancia previos a los lotes de estabilidad acelerada se muestra en la siguiente tabla:

TABLA 6. LOTES FABRICADOS DE NIMESULIDA BAJO DIFERENTES CONDICIONES

ETAPA	LOTE	DESCRIPCIÓN	MÉTODO DE ANÁLISIS	OBSERVACIONES
I	1	Granulación húmeda con Lactosa Monohidratada como diluyente	Valoración: Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución.	Método descartado por complicaciones en los procesos de limpieza. Tamaño de lote: 1 - 2 Kg
	2	Granulación húmeda con lactosa Monohidratada como diluyente y Laurilsulfato de sodio para favorecer la disolución.		
II	3	Compresión directa, Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada como diluyente en una proporción 35:65.	Disolución: Aparato II (paletas) 60 minutos, 100 rpm 900 ml, 37 ± 0.5 °C, Solución amortiguadora de Fosfatos a pH 7.4, 0.3% de Polisorbato 80.	Mezclas evaluando diversas proporciones de Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada. Disolución satisfactoria al manejar mayor porcentaje de lactosa monohidratada en el sistema. Tamaño de lote: 1 - 2 Kg
	4	Compresión directa, Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada como diluyente en una proporción 50:50.		
	5	Compresión directa, Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada como diluyente en una proporción 65:35.		
III	6	Compresión directa, Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada como diluyente en una proporción 35:65.	Uniformidad de Contenido: Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución.	Reproducibilidad del Lote No. 3 sometiendo a condiciones de estabilidad acelerada obteniendo nuevamente buenos resultados de disolución. Tamaño de lote: 18.0 Kg
	7	Compresión directa, Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada como diluyente en una proporción 35:65.		
	8	Compresión directa, Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada como diluyente en una proporción 35:65.		

Los valores promedio para las pruebas físicas para cada uno de los lotes mencionados en el cuadro anterior se muestran a continuación:

TABLA 7. RESULTADOS DE PRUEBAS FÍSICAS PARA LOS LOTES FABRICADOS

PRUEBAS FÍSICAS						
Lote	Peso (mg)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (Kg/cm²)	Friabilidad (%)	Desintegración (segundos)
1	402.790	9.960	4.19	6.660	0.070	55
2	401.670	10.000	4.000	6.100	0.150	80
3	598.900	12.080	4.510	6.280	0.440	40
4	600.350	12.090	4.520	6.600	0.350	39
5	601.400	12.100	4.530	6.300	0.460	51
6	604.360	12.110	4.540	6.690	0.540	35
7	602.810	12.1200	4.530	6.660	0.597	47
8	600.900	12.110	4.520	6.060	0.524	32

Condiciones de proceso:

Debido a que durante la investigación se emplearon dos métodos de manufactura diferentes, las condiciones de proceso cambian como se indica a continuación:

Lotes 1 y 2

- Granulación Húmeda
- Tamizado y mezcla de principio activo, la mitad de desintegrante y diluentes (5 minutos)
- Aglutinación con solución de PVP K30 en sistema de solventes alcohol/agua
- Homogenización de tamaño de partícula
- Secado (60°C)
- Disminución de tamaño de partícula
- Tamizado y mezclado (5 minutos) de la mitad de desintegrante, diluyente, deslizante y lubricante

Lotes 3, 4, 5, 6, 7 y 8

- Compresión directa
- Tamizado y mezcla (5 minutos) de principio activo con diluentes
- Tamizado y mezcla (5 minutos) anterior con desintegrante, deslizante
- Lubricación (2 minutos)

3.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1.- LOTE 1

TABLA 8. GRANULACIÓN HÚMEDA CON LACTOSA MONOHIDRATADA COMO DILUENTE

	VALORACIÓN (%)	DISOLUCIÓN (%)	U. CONTENIDO (%)
	96.760	87.960	98.460
	98.600	87.730	98.410
	97.520	91.220	97.300
		91.630	97.280
		90.460	98.140
		88.670	98.230
			100.130
			99.920
			98.910
			98.560
X	97.620	89.610	98.530
D.S.	0.924	1.705	0.940
C.V.	0.947	1.902	0.960

El Lote 1 (Tabla 8), en el que se usó lactosa monohidratada como diluyente y granulación húmeda como proceso de fabricación, se observó un porcentaje de disolución del 89%, siendo un valor aceptable dado que el principio activo como producto terminado no se encuentra en ninguna Farmacopea y la especificación de disolución se puede establecer con valores bajos, sin embargo, por cuestiones de calidad, control interno y para asegurar la biodisponibilidad, se consideró un lote con resultados no satisfactorios; además del proceso de fabricación fue poco viable, ya que los procesos de limpieza no fueron prácticos debido a que la nimesulida es poco soluble en agua, y tiende a adherirse con gran facilidad a las superficies con las que tiene contacto, por lo que es difícil eliminar el color amarillento tan intenso que toma el lugar y equipos donde se fabrica el producto.

3.2.- LOTE 2

TABLA 9. GRANULACIÓN HÚMEDA CON LACTOSA MONOHIDRATADA COMO DILUENTE Y LAUREL SULFATO DE SODIO PARA FAVORECER LA DISOLUCIÓN

	VALORACIÓN (%)	DISOLUCIÓN (%)	U. CONTENIDO (%)
	100.130	83.770	99.320
	100.080	90.330	99.460
	98.440	89.690	100.020
		90.390	99.910
		90.630	99.820
		86.510	99.640
			100.380
			100.240
			98.270
			98.230
X	88.560	88.560	99.530
D.S.	0.961	2.799	0.747
C.V.	0.965	3.161	0.751

En el Lote 2 (Tabla 9), nuevamente se empleó granulación húmeda como proceso de fabricación, la diferencia con el lote anterior, fue la adición de un tensoactivo a la formulación como el laurilsulfato de sodio para favorecer el proceso de disolución, sin embargo, los resultados no mostraron ninguna influencia del tensoactivo a favor del proceso de disolución.

Al comparar los resultados de disolución en el programa estadístico StatGraphics Plus Versión 4.0 se obtuvo un análisis de variancia entre los valores obtenidos de la disolución, con lo cual se obtuvieron los siguientes resultados:

TABLA 10. ANÁLISIS DE VARIANZA PARA VALORES DE DISOLUCIÓN DE LOS LOTES 1 Y 2

ANÁLISIS DE VARIANZA					
Fuente	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	Valor de F	Valor de P
Entre grupos	3.36021	1	3.36021	0.63	0.4474
Dentro de grupos	53.7254	10	5.37254		
Total	57.0856	11			

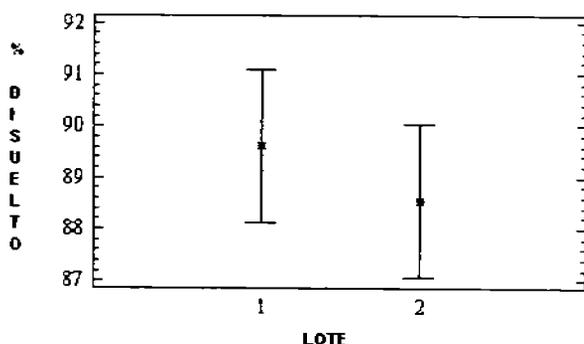


FIGURA 6. COMPARACIÓN DE MEDIAS (INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%)

De acuerdo al resultado del análisis, el valor de P, es mayor a 0.05, por lo tanto, se concluye que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los valores de disolución del lote 1 respecto a los valores del lote 2.

Sin embargo, el 50% de los promedios de disolución, no cumplieron con el estándar de calidad deseado, aunque la especificación es mínimo 75% de disolución, *se desean obtener valores cercanos al 100% (mayores del 90%) como control interno*, además, las dificultades con los proceso de limpieza continuaron, por lo tanto, se decidió cambiar de proceso de fabricación de granulación húmeda a compresión directa, con lo que se tuvo que cambiar la formulación.

El principal cambio fue la combinación de excipientes propios para emplearse como diluentes en procesos de compresión directa como la celulosa microcristalina y la lactosa monohidratada, y para obtener una visión más amplia acerca de la influencia de la combinación en diferentes proporciones de dichos excipientes, se plantearon tres lotes para observar el comportamiento de las mezclas.

TABLA 11. FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA DE LOS LOTES 3, 4 Y 5

COMPONENTES	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5
Nimesulida	100.000 mg	100.000 mg	100.000 mg
Lactosa monohidratada	202.800 mg	156.000 mg	109.200 mg
Celulosa microcristalina	109.200 mg	156.000 mg	202.800 mg
Desintegrante	A mg	A mg	A mg
Deslizante	B mg	B mg	B mg
Antiadherente	C mg	C mg	C mg
Lubricante	D mg	D mg	D mg

3.3.- LOTE 3

TABLA 12. COMPRESIÓN DIRECTA, CELULOSA MICROCRISTALINA Y LACTOSA MONOHIDRATADA COMO DILUYENTES EN UNA PROPORCIÓN 35:65

	VALORACIÓN (%)	DISOLUCIÓN (%)	U. CONTENIDO (%)
	96.000	92.510	90.080
	96.940	93.590	89.240
	97.800	93.150	91.870
		95.050	90.940
		92.250	91.590
		93.690	90.200
			90.870
			91.310
			91.070
			90.420
X	96.913	93.373	90.759
D.S.	0.900	1.002	0.997
C.V.	0.929	1.073	1.099

La primera formulación para compresión directa (Lote 3) consistió en combinar Celulosa Microcristalina y Lactosa Monohidratada en una proporción 35:65 junto con los excipientes mínimos necesarios para lograr una formulación con buenas propiedades de compresibilidad como lo son desintegrante, deslizante, antiadherente y lubricante.

Como se puede observar en la Tabla 12, los valores de disolución fueron mejores comparándolos con los de los dos lotes anteriores ya que se obtuvieron valores por arriba del 90%, además que la valoración y la uniformidad de contenido tuvieron resultados adecuados.

Esto puede ser atribuible a que con lactosa se logran tabletas con mayor porosidad, y al tenerla en mayor porcentaje en la formulación, se facilita la penetración del medio de disolución entre las partículas con lo que la humectación de la nimesulida se da más rápido y se obtienen buenos resultados de disolución en los tiempos marcados.

Además con ésta formulación se obtuvo un muy buen flujo de la mezcla, ya que la lactosa ocupa gran parte de la mezcla y ésta respecto a la Celulosa Microcristalina, posee un tamaño de partícula mayor ayudando así a obtener muy buenas características de compresibilidad.

3.4.- LOTE 4

TABLA 13. COMPRESIÓN DIRECTA, CELULOSA MICROCRISTALINA Y LACTOSA MONOHIDRATADA COMO DILUENTES EN UNA PROPORCIÓN 58:50

	VALORACIÓN (%)	DISOLUCIÓN (%)	U. CONTENIDO (%)
	100.290	83.920	100.22
	100.390	83.430	99.78
	100.840	84.570	100.6
		82.200	101.41
		83.450	100.65
		82.570	102.62
			100.43
			99.89
			99.23
			100.87
X	100.507	83.357	100.570
D.S.	0.293	0.867	1.009
C.V.	0.291	1.040	1.003

La segunda formulación para compresión directa (Lote 4) consistió en la combinación de partes iguales de los diluentes antes mencionados y el resto de excipientes en las mismas cantidades que el lote anterior, sin embargo este lote, además de no dar los resultados deseados de disolución (menores del 90%) no tuvo las mejores propiedades de flujo para lograr una exitosa compresión.

3.5.- LOTE 5

TABLA 14. COMPRESIÓN DIRECTA, CELULOSA MICROCRISTALINA Y LACTOSA MONOHIDRATADA COMO DILUYENTES EN UNA PROPORCIÓN 65:35

	VALORACIÓN (%)	DISOLUCIÓN (%)	U. CONTENIDO (%)
	98.000	87.76	86.920
	97.470	85.06	99.010
	96.980	86.71	94.920
		86.74	98.670
		85.31	99.260
		86.27	101.470
			100.650
			99.320
			100.340
			98.340
X	97.483	86.308	97.890
D.S.	0.510	1.001	5.241
C.V.	0.523	1.160	5.354

La tercera formulación de compresión directa (Lote 5) es una formulación que consistió en un proporción 65:35 de celulosa microcristalina y lactosa monohidratada, es decir, se invierten las proporciones respecto al primer lote, en este lote se obtuvieron disoluciones de aproximadamente 86%, lo cual indica que es una mejor formulación que la anterior, sin embargo presenta algunos inconvenientes como el flujo de la mezcla ya que la mayor parte de la formulación corresponde a celulosa microcristalina y esta tiene menor tamaño de partícula respecto a la lactosa monohidratada de compresión directa, además, trabajar con esta formulación no es conveniente ya que el pobre flujo de la mezcla trajo como consecuencias una gran variación de peso debido a la obstrucción que se presentó en la tolva de la tableteadora y por razones obvias, el coeficiente de variación en la prueba de disolución fue demasiado alto.

Al realizar un diseño de mezclas, para obtener el modelo que mejor se ajusta a los datos experimentales de disolución, se obtuvieron los siguientes resultados:

TABLA 15. DISEÑO DE MEZCLAS PARA VALORES DE DISOLUCIÓN DE LOS LOTES 3, 4 Y 5

Fuente	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	Valor de F	Valor de P
Media	138378.0	1	138378.0		
Lineal	149.743	1	149.743	13.17	0.0023
Cuadrático	168.178	1	168.178	182.97	0.0000
Error	13.7874	15	0.919157		
Total	138710.0	18			

La Tabla 15 muestra los resultados del ajuste de diferentes modelos a los datos de disolución. Se seleccionó el modelo cuadrático debido a que el valor de P es = 0.

TABLA 16. MODELOS PARA LOS VALORES DE DISOLUCIÓN DE LOS LOTES 3, 4 Y 5

Modelo	Error estándar	R cuadrada	R cuadrada ajustada
Lineal	3.37236	45.14	41.71
Cuadrático	0.958727	95.84	95.29

En la Tabla 16 se muestran los valores de R^2 y R^2 ajustada para los modelos lineal y cuadrático, y de acuerdo a los valores de $R^2 = 95.84$ y de R^2 ajustada = 95.29, el modelo cuadrático es el más adecuado para los datos experimentales.

Debido a que el valor de P para este modelo es menor a 0.01, existe una relación estadísticamente significativa entre la disolución y los componentes de la formulación (proporciones de lactosa:celulosa) con un nivel de confianza del 99%.

El valor de R^2 indica que el modelo explica 95.84% de la variabilidad en la disolución. La ecuación del modelo es la siguiente:

$$\% \text{ Disuelto} = 93.3733 \times \text{Proporción de lactosa} + 86.3083 \times \text{Proporción de celulosa} - 25.9367 \times \text{Proporción de lactosa} \times \text{Proporción de celulosa}$$

Con los parámetros antes mostrados, se demuestra que el modelo cuadrático, es el adecuado para los valores que se tienen.

En la figura 7 se muestra la tendencia de disolución dependiendo la combinación de celulosa microcristalina y lactosa monohidratada que se manejen; es decir, se observa que a mayor proporción de lactosa monohidratada, la tendencia de la disolución a aumentar es mayor, mientras que con un porcentaje elevado de celulosa microcristalina, la disolución disminuye considerablemente.

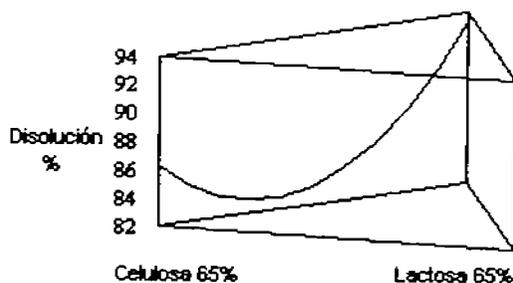


FIGURA 7. COMPORTAMIENTO DE DISOLUCIÓN DE ACUERDO A LA PROPORCIÓN DE CELULOSA MICROCRISTALINA Y LACTOSA MONOHIDRATADA

De acuerdo a lo antes mencionado, se decidió que la formulación con la que se obtienen los valores de disolución, valoración y uniformidad de contenido deseados es la fórmula que contiene una mayor cantidad de lactosa monohidratada y menor cantidad de celulosa microcristalina (Lote 3), además de que con ésta, la mezcla obtenida presentó muy buenas características de compresión, lo cual facilitó extraordinariamente el proceso de tableteado. Por ello, se decidió reproducir este lote para los tres lotes que se sometieron a estudios de estabilidad acelerada (Lotes 6, 7 y 8); obteniéndose muy buenos resultados ya que se demostraron valores de disolución muy cercanos al 100%.

3.6.- LOTE 6

TABLA 17. COMPRESIÓN DIRECTA, CELULOSA MICROCRISTALINA Y LACTOSA MONOHIDRATADA COMO DILUENTE EN UNA PROPORCIÓN 35:65. LOTE SOMETIDO A ESTABILIDAD ACCELERADA

	VALORACIÓN (%)	DISOLUCIÓN (%)	U. CONTENIDO (%)
	98.200	100.55	100.300
	98.230	98.5	99.820
	98.700	98.35	99.910
		98.03	99.230
		98.74	100.740
		98.82	101.320
			100.400
			99.980
			99.100
			100.010
X	98.377	98.832	100.081
D.S.	0.280	0.888	0.660
C.V.	0.285	0.899	0.659

3.7.- LOTE 7

TABLA 18. COMPRESIÓN DIRECTA, CELULOSA MICROCRISTALINA Y LACTOSA MONOHIDRATADA COMO DILUENTE EN UNA PROPORCIÓN 35:65. LOTE SOMETIDO A ESTABILIDAD ACCELERADA

	VALORACIÓN (%)	DISOLUCIÓN (%)	U. CONTENIDO (%)
	99.170	97.75	100.220
	98.450	98.93	98.350
	98.260	98.95	98.200
		97.36	99.540
		99.83	97.600
		97.88	98.080
			97.850
			98.600
			98.960
			98.600
X	98.627	98.450	98.600
D.S.	0.480	0.937	0.795
C.V.	0.487	0.952	0.807

3.8.- LOTE 8

TABLA 19. COMPRESIÓN DIRECTA, CELULOSA MICROCRISTALINA Y LACTOSA MONOHIDRATADA COMO DILUENTE EN UNA PROPORCIÓN 35:65. LOTE SOMETIDO A ESTABILIDAD ACELERADA

	VALORACIÓN (%)	DISOLUCIÓN (%)	U. CONTENIDO (%)
	100.420	97.950	100.150
	99.140	97.180	97.600
	100.890	97.410	98.290
		98.910	99.600
		97.330	97.360
		98.400	99.450
			100.330
			101.420
			100.530
			99.910
X	100.150	97.863	99.464
D.S.	0.906	0.685	1.320
C.V.	0.904	0.700	1.327

Al igual que en los casos anteriores, los lotes 6, 7 y 8 (reproducibilidad del lote 3 y sometidos a estudios de estabilidad acelerada), se realizó un análisis estadístico y los resultados fueron los siguientes:

TABLA 20. ANÁLISIS DE VARIANZA PARA VALORES DE DISOLUCIÓN DE LOS LOTES 6, 7 Y 8

ANÁLISIS DE VARIANZA					
Fuente	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	Valor de F	Valor de P
Entre grupos	2.85503	2	1.42752	2.00	0.1692
Dentro de grupos	10.6816	15	0.712108		
Total	13.5366	17			

De acuerdo a los resultados anteriores, se concluye que debido a que el valor de P es mayor o igual a 0.05, no hay diferencia estadísticamente significativa entre los valores de disolución para los lotes 6, 7 y 8 con un nivel de confianza del 95%.

La Figura 8 demuestra lo antes mencionado:

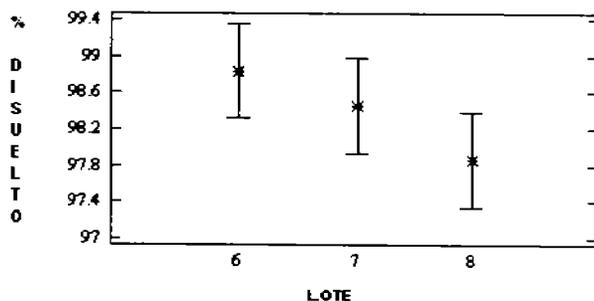


FIGURA 8. COMPARACIÓN DE MEDIAS PARA VALORES DE DISOLUCIÓN DE LOS LOTES 6, 7 Y 8 (INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%)

Con esto se demuestra que la formulación elegida, es decir, la que contiene mayor cantidad de lactosa monohidratada con respecto a la celulosa microcristalina efectivamente proporciona los valores de disolución deseados mostrando reproducibilidad con respecto al lote 3 en el que se manejó la misma formulación, además de mostrarse estadísticamente que los datos obtenidos de los tres lotes fabricados (6, 7 y 8) caen dentro de un mismo rango y no muestran diferencias significativas como para ser rechazados.

4.- CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos del estudio realizado, se concluye que se logró de manera satisfactoria el desarrollo de una formulación para Tabletas de Nimesulida, ya que con la selección de la mezcla con mayor porcentaje de Lactosa Monohidratada Spray Dried (DCL 11) y menor proporción de Celulosa Microcristalina (Avicel PH 102) se obtuvieron excelentes resultados reológicos debido a que la lactosa tiene un tamaño de partícula mayor respecto a la Celulosa Microcristalina y así la mezcla adquiere un buen flujo y por ende se facilita el proceso de compresión.

Es elemental mencionar la importancia que poseen las propiedades físicas de las tabletas, el tiempo de desintegración depende factores como la dureza que se alcance y de los excipientes que se encuentren como diluentes, en el caso de las Tabletas de Nimesulida, la lactosa fue un factor determinante para lograr tiempos cortos para la desintegración ya que con materiales de compresión directa como este y como la celulosa microcristalina se logra alcanzar una gran capacidad de disgregación, esto, a su vez, ayuda a que la disolución se alcance de manera adecuada en el tiempo establecido de análisis.

Por otra parte, los resultados de disolución obtenidos, se atribuyen a que las mezclas hechas con lactosa monohidratada permiten conseguir sistemas con mayor porosidad, lo cual facilita la entrada del medio de disolución a las partículas que componen la tableta, y con ello se logra con mayor rapidez la humectación del fármaco para así disolverlo.

Se demostró estadísticamente que el diseño de mezclas planteado corresponde a un modelo cuadrático; además de probar mediante diversos análisis de varianza que los valores de disolución derivados de la mezcla con mayor proporción de lactosa no tienen diferencias estadísticas significativas además de que son porcentajes que corresponden con las especificaciones planteadas, por lo tanto, se concluye que con porcentajes mayores de lactosa monohidratada se obtienen porcentajes de disolución

más altos (98%), mientras que con una proporción más elevada de celulosa microcristalina disminuyen considerablemente los porcentajes (86%).

Por lo antes mencionado se recomienda ampliamente emplear la combinación Lactosa-Celulosa en una proporción 65:35 para obtener tabletas de Nimesulida con adecuadas propiedades físicas y resultados favorables de disolución.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Lachman Leon; Lieberman Herbert A., The theory and practice of industrial pharmacy, 3a ed., Ed. Lea and Febiyer, USA, 1986, pp. 171.
- 2) Jivraj Mira, Martini Luigi, Thomson Carol M., An overview of the different excipients useful for the direct compresión of tablets. Pharmaceutical Sciences and Technology Today, (February 2000), Vol. 3, No. 2, pp.
- 3) Martindale. The complete drug reference. Edited by Sweetman S.; 33a ed. Ed. Pharmaceutical Press, Great Britain 2002; pp. 62 – 63.
- 4) PLM, Diccionario de Especialidades Farmacéuticas; edición 49; México 2003, pp. 927, 930, 1148, 1260, 1261, 1754, 1821, 2378, 2533, 2633.
- 5) Florey K., Analytical profiles of drug substances, Ed. Academic Press Inc. USA, 2001, Volumen 28 pp. 197- 249.
- 6) Chowhan Zak T., Problem Solver – Section 4. Tablet Ingredients, FMC Corporation, USA, 2001, pp. 1-12.
- 7) Schultz Thomas, Problem Solver – Section 6. Preformulation, FMC Corporation, USA, 2001, pp. 1-3.
- 8) Zhang Yeli, Law Yuet, Chakrabarti Siby, Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression Binders . Pharmaceutical Science Technology, (2003), Vol. 4, No. 4, pp.
- 9) Vidya Joshi, Excipient Choice in Solid Dosage Form. Drug Delivery Technology, (2002), Vol. 2 No. 6.
- 10) Bolhuis Gerard, Kussendrager Kaus, Langridge John, New Developments in Spray-Dried Lactose; Pharmaceutical Technology Excipients and Solid Dosage Forms, 2004, pp.

- 11) Wade, Ainley, Weller, Paul J., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2a ed., Ed. American Pharmaceutical Association, Great Britain, 1998, pp. 252 – 261, 494 – 496, 519 – 521, 544 – 545.
- 12) www.avicel.com/contents/pharmaceutical/problem-solver/avicel
- 13) Loya V. Allen, Featured Excipient: Capsule and Tablets Diluents, International Journal Pharmaceutical Compounding, (Jul/Ago 2000), Vol 4, No. 4, pp. 306.
- 14) Celik Metin, The past, present and future of tablet technology, Drug Development and Industrial Pharmacy, (1996); Vol. 22, No. 1, pp. 1 – 10.
- 15) Qureshi Saeed A., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology – Tablet Testing; Ed. Marcel Dekker, Canada, 2002, pp. 1-10.
- 16) The Merck Index, thirteenth edition; published by Merck Research Laboratories, Division of Merck and CO, Inc.; USA 2001, pp. 1174.
- 17) British Pharmacopoeia, Vol. I, Ed. Stationery Office, London, 2001, pp. 1164-1165.
- 18) European Pharmacopoeia, 4a ed. Ed. Druckerei, C.H. Beck, Council of Europe, Strasburg, Germany, 2002, pp. 1631.
- 19) Kovaikova P., Mokry M., Klimes J., Photochemical stability of nimesulide, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 31 No. 4, 2003, pp. 827 – 832.
- 20) Davis Rick, Brogden Rex N., Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy, Drug, 1994, Vol 48 (3), pp. 431 – 454.

- 21) Singla Anil K., Chawla M., Singh A., Review Nimesulide: Some Pharmaceutical and Pharmacological Aspects – An Update. Journal of Pharmacy and Pharmacology, (2000), Vol. 52, pp. 467 – 486.

- 22) Goodman and Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, 9ª ed, Ed. Mc Graw Hill, México, 1996, pp. 691.