

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE  
TABLETAS CONTENIENDO UN ANALGÉSICO URINARIO**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:**

**MARTHA TREJO TOVAR**

**MÉXICO, D. F.**

**2009**

---



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

JURADO ASIGNADO

Presidente	Prof. Gabriel René Guzmán Martínez.
Vocal	Joaquín González Robledo.
Secretario	Prof. Ma. Esther Hernández Jiménez.
1er suplente	Martin Rueda Espinosa.
2do suplente	Ivan Alejandro Franco Morales.

Sitio donde se desarrollo el tema:

GRUPO INDUSTRIAL FARMEX, PRODUCTOS MAVI S.A DE C.V

Osa menor 197. Col Prado Churubusco, México D.F

Asesor de tema: Ma. Esther Hernández Jiménez.



Sustentante: Martha Trejo Tovar.

---



---

## **AGRADECIMIENTOS:**

A **MAVI FARMACEUTICA**. Por el apoyo prestado para la realización de este proyecto.

A Esther Hernández por su disposición y apoyo y sobre todo por ser una persona llena de amor.

A todos los miembros del jurado por su tiempo y observaciones.

A la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**. Por todos los años vividos, tiempos buenos y difíciles, personas conocidas, amigos y maestros, los cuales los recuerdo con una sonrisa.

A mis padres María y Emeterio por todo su amor y apoyo.

A mis hermanos, Sofía, Marcos, Queta, Luis, Aurora, Esther, Elena y Elvira. Por crecer juntos, y por todo su apoyo.

A mi esposo Edgar Enríquez, por su amor y apoyo y sobre todo por compartir conmigo la ilusión de ser padres y descubrir el verdadero amor a lado de nuestra hija Azul Y. Y de nuestro bebe que llegará a nuestras vidas.

A mis queridos amigos por compartir tantas vivencias, Francisco Sánchez y familia, Fabián Urbina, Elvia Arellano y familia, Iván Martínez, Jesús Cervantes y Eduardo Pérez. Y tanta gente que ha sido parte mi vida gracias.

---

---

## ÍNDICE

	Paginas
• Introducción	3
• Objetivo	4
• Hipótesis	5
• Planteamiento del problema	5
CAPÍTULO 1. GENERALIDADES	7
1.1 Monografía del principio activo	8
1.2 Etapas de la formulación	11
1.2.1 Preformilación	11
1.2.2 Formulación	12
1.2.3 Evaluación	12
1.3 Forma farmacéutica	13
1.3.1 Comprimidos	13
1.3.2 Componentes	16
1.3.3 Método de fabricación	23
1.4 Estabilidad	33
1.4.1 Requisitos mínimos para las pruebas de estabilidad	35

---

---

CAPÍTULO 2. PARTE EXPERIMENTAL	36
2.1 Materiales	37
2.1.1 Materiales de laboratorio	37
2.1.2 Equipos e instrumentos	37
2.2 Métodos	38
2.2.1 Preformulación	38
• Estudio reológico	
• Estabilidad de principio activo	
• Compatibilidad de excipientes	
2.2.2 Desarrollo de la formulación	49
• Selección de excipientes y métodos de fabricación	
• Criterios de evaluación y especificaciones de producto terminado	
CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y ANÁLISIS	
3.1 Preformulación	53
3.1.1 Reología del principio activo	53
3.1.2 Estabilidad del principio activo	55
3.1.3 Compatibilidad con excipientes	56
3.2 Formulación	58
3.2.1 Formulaciones propuestas	58
3.2.2 Evaluación de las formulaciones	60
3.2.3 Estabilidad acelerada	61
3.2.4 Procedimiento de manufactura	62

---

---

3.2.5 Análisis de lotes piloto	66
CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES	67
4.1 Formulación farmacéutica	68
CAPÍTULO 5. BIBLIOGRAFÍA	70
5.1 Citas y referencias bibliográficas utilizadas	71

---

## **INTRODUCCIÓN (6,9)**

Se ha previsto que nuestro país tendrá una de las tasas de crecimiento más importante en la industria farmacéutica, aproximadamente de un 11 por ciento anual lo que constituye un mercado de 6,047 millones de dólares al año. Este incremento se debe al aumento de la población del país y al desarrollo de su economía. México ocupa el 15° lugar a nivel internacional en la fabricación de medicamentos.

De acuerdo con datos de la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial, existen alrededor de 400 empresas en México que integran la industria farmacéutica, de las cuales 9% son grandes corporativos, 19% medianas, 35% pequeñas y el 37% restante son microempresas

Las empresas líderes en México corresponden a 16 laboratorios subsidiarias de corporaciones mundialmente reconocidas, sin embargo, el mercado continúa siendo diversificado ya que ninguna alcanza una participación superior al 10% del mercado nacional.

Por su parte, los laboratorios nacionales luchan principalmente para ser proveedores del sector público, representado por el Instituto Mexicano del Seguro Social, el ISSSTE, los hospitales de la Secretaría de Salud y el hospital de PEMEX, entre otros.

En los últimos tiempos la industria ha estado en constante búsqueda de procedimientos para optimizar e incrementar la velocidad de respuesta, reduciendo tiempos y procesos de fabricación sin afectar la calidad del producto final. El sector farmacéutico no escapa a esta tendencia de simplificar sus procesos en áreas críticas como la de fabricación de formas

farmacéuticas sólidas. La etapa de pre-formulación y formulación de una forma farmacéutica sólida comprende no sólo el conocimiento de las propiedades físico químicas del principio activo y los excipientes, sino también de las etapas de fabricación, costos y la duración de los procesos relacionados.

La compresión vía seca es un proceso simple empleado en la fabricación de tabletas, que puede resumirse en mezcla y compresión, pero no debe entenderse como una aplicación literal de estas operaciones, si no que involucra un análisis detallado de las características físico-químicas del fármaco y los excipientes para un posterior desarrollo de la formulación. Los estudios de pre-formulación permitirán determinar la estabilidad y las posibles incompatibilidades entre los diferentes componentes de la tableta. Este proceso tiene ventajas indiscutibles frente a otros procesos clásicos de fabricación de tabletas que es la granulación húmeda, la cual tiene la desventaja de emplear mayor tiempo de manufactura y mayor número de equipos, lo que conlleva a un menor rendimiento.

En el presente trabajo se desarrollaron diferentes formulaciones de tabletas de Clorhidrato de Fenazopiridina de 100 mg por compresión vía seca.

La selección de la formulación se realizó evaluando los parámetros de diseño establecidos.

Con este aporte la industria farmacéutica obtendrá un producto cuya vía de fabricación, presenta ventajas con respecto a otras vías, sin alterar la calidad del producto.

## **OBJETIVOS**

### **Generales:**

- Obtener una formulación estable de tabletas de Clorhidrato Fenazopiridina que cumpla con las especificaciones técnicas de calidad a un costo viable.

### **Específicos:**

- Realizar estudios de pre-formulación de Clorhidrato de Fenazopiridina: Caracterización del principio activo.
- Realizar la compatibilidad fármaco-excipientes
- Elegir los excipientes adecuados basados en los estudios de preformulación.
- Elaborar las tabletas que cumplan con las características, establecidas. (farmacopeicas).

### **HIPÓTESIS:**

Con base en los resultados obtenidos con el diseño del estudio de preformulación esperamos obtener una forma farmacéutica estable que cumpla con los estándares de calidad, y precio para poder colocarse en el mercado.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (6,22, 23)**

En la actualidad las infecciones de las vías urinarias (IVU) son de las enfermedades infecciosas más frecuentes en la práctica diaria del médico.

Las infecciones de las vías urinarias son en su mayoría de etiología bacteriana manifestando una gama de manifestaciones clínicas anatomopatológicas.

Las mujeres son las más frecuentemente afectadas en edades entre uno y 50 años. En hombres las IVU ocurren con mayor frecuencia después de los 50 años, debido a la obstrucción uretral secundaria al crecimiento prostático.

El Clorhidrato de Fenazopiridina no es un antiséptico urinario; sin embargo, posee una acción analgésica en vías urinarias y alivia síntomas de disuria, ardor y urgencia para la micción.

La industria farmacéutica es un sector industrial de gran importancia para México, ya que contribuye con el 12.9% del producto interno bruto (PIB) de la industria química y suministra la dotación de medicamentos que requiere el mercado nacional, a precios accesibles.

Esta industria muestra una estructura muy particular. Por un lado existen los laboratorios que son filiales de empresas multinacionales, que forman, en su mayoría, el segmento de las empresas grandes.

Por otro lado, están los laboratorios de capital nacional, que en su mayoría son empresas medianas y pequeñas.

El proceso de descubrimiento, desarrollo, pruebas y obtención de registros por parte de entidades gubernamentales es caro, largo e implica un alto riesgo.

El vencimiento de la patente de moléculas desarrolladas por laboratorios transnacionales, presenta una oportunidad económica para la industria farmacéutica mexicana.

El Clorhidrato de Fenazopiridina como materia prima, presenta buenas características, la realización de una forma farmacéutica sólida de acuerdo con sus propiedades reológicas, precio y estabilidad, por lo cual el presente trabajo plantea el desarrollo de la formulación de tabletas de Fenazopiridina con 100 mg. Vía seca debido a las ventajas que ofrece este proceso.

## **CAPÍTULO 1**

Generalidades

## **CAPÍTULO 1. GENERALIDADES**

## 1.1 Monografía del principio activo.

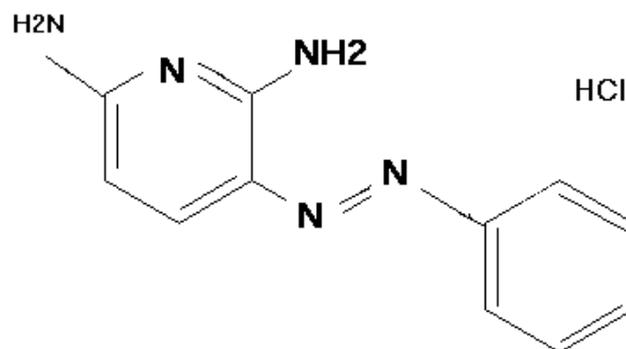
Fenazopiridina, Clorhidrato (10,15, 6)

Nombre químico: Clorhidrato de (fenilazo)-2,6 diaminopiridina

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>, HCl

Fórmula desarrollada:

### ESTRUCTURA



Peso Molecular. 249.70 g/mol

### Propiedades fisicoquímicas

Solubilidad: Ligeramente soluble en agua, alcohol y cloroformo

Descripción: Polvo cristalino rojo oscuro.

**Propiedades farmacológicas: (10,17, 18,27)**

El Clorhidrato de Fenazopiridina NO es un antiséptico urinario; sin embargo, posee una acción analgésica en vías urinarias y alivia síntomas de disuria, polaquiuria, pielitis, pielonefritis, uretritis; como profiláctico en el pre y postoperatorio. Es un compuesto de colorantes azoicos y da a la orina un color naranja o rojo. Incluso en 10% de los enfermos, presentan alteraciones gastrointestinales y la dosis excesiva puede ocasionar metahemoglobinemia.

La Fenazopiridina se absorbe por vía oral, tiene biotransformación hepática y posiblemente otros tejidos la metabolizan. Cabe destacar que uno de sus metabolitos principales es el acetaminofén. La vía de eliminación es renal, excretándose hasta 80% de la dosis administrada sin cambios en 24 horas, incluyendo sus metabolitos. Aproximadamente 18% de la dosificación se elimina como paracetamol. La acción analgésica y anestésica local de la Fenazopiridina sobre la mucosa del tracto urinario ayuda a aliviar el dolor, ardor, disuria, urgencia y frecuencia miccional; sin embargo, el mecanismo de acción exacto de este fármaco se desconoce hasta la fecha.

Contraindicaciones: La Fenazopiridina no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a la sal y/o sus metabolitos, ni a pacientes con insuficiencia renal, oliguria, glomeérulonefritis, insuficiencia hepática, hepatitis, pielonefritis asociada con el embarazo y trastornos gastrointestinales. Su administración en menores de 12 años queda bajo la responsabilidad del médico.

Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo o la lactancia: Estudios controlados en animales de experimentación no han demostrado riesgo fetal, sin embargo, la Fenazopiridina no se deberá administrar durante los primeros dos trimestres de la gestación. El producto ha sido utilizado durante el tercer trimestre del embarazo sin producir daños aparentes ni en el producto, ni en la madre. Con todo, el médico deberá

evaluar el beneficio de la administración de Fenazopiridina contra los posibles riesgos que ello implique. Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche materna, en consecuencia su utilización durante esta etapa deberá evaluarse.

### **Reacciones secundarias o adversas: (6,10)**

Ocasionalmente pueden presentarse trastornos gastrointestinales, tales como: dispepsia, náusea y vómito y otros como cefalea; bajo tratamiento, la orina toma un color anaranjado rojizo, hecho que debe ser informado a los pacientes. Puede llegar a presentarse un tinte amarillento en piel y escleróticas, lo cual puede indicar acumulación del fármaco debido a falla en la excreción renal, en estos casos el tratamiento deberá suspenderse.

### Dosis y vía de administración

Dosis:

Adultos: 200 mg cada 8 horas, junto con los alimentos o después de ellos.

Niños: 100 mg cada 8 horas a criterio del médico, junto con los alimentos o después de ellos.

La duración del tratamiento se establece a criterio del médico, cuando han sido controlados los síntomas. No se recomienda su uso por más de 15 días consecutivos.

Vía de administración: Oral. Sobre dosificación o ingesta accidental: manifestación y manejo (antídoto): La sobre-dosis puede provocar metahemoglobinemia en pacientes en los que se asocia susceptibilidad y

no es sólo dosis-dependiente; anemia hemolítica y toxicidad hepática y/o renal.

En caso de sobredosificación deberán proporcionarse las medidas adecuadas de apoyo, tales como: lavado gástrico, monitoreo estrecho de las condiciones del paciente y proporcionar apoyo cardiorrespiratorio, en caso necesario.

## **1.2 ETAPAS DE LA FORMULACIÓN**

### **1.2.1 Preformulación (1, 11,12, 13,23)**

El desarrollo de nuevos productos en la industria farmacéutica es de suma importancia ya que estos tienen que cumplir ciertos estándares de calidad para poder entrar al mercado, que en sí ya es extenso, para lo cual es indispensable, tener una formulación estable, esto se debe asegurar desde la preformulación.

La Preformulación implica la realización de diferentes estudios destinados a conocer la compatibilidad de los componentes de una forma farmacéutica, que frecuentemente está, supeditada a exigencias clínicas. Todos los componentes se eligen de manera intencionada para obtener el producto final, de acuerdo a su función específica determinada.

Al momento de diseñar una formulación es indispensable tener toda la información bibliográfica acerca del principio activo para conocer los diferentes excipientes que se utilizarán en la formulación, así como la posible vía de fabricación.

La preformulación se define como los estudios que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de establecer estándares de calidad.

Los estudios de preformulación son indispensables ya que al realizarlos, colaboran para determinar la forma del fármaco que debe ser seleccionada, y permite anticipar problemas de formulación.

### **1.2.2 Formulación (1, 13)**

Al realizar una formulación hay que tener en cuenta varios aspectos que ya se debieron haber analizado en los estudios de preformulación.

Los resultados obtenidos en ellos van a permitir seleccionar los excipientes más apropiados para obtener una forma farmacéutica que cumpla con determinados estándares de calidad.

Los estudios de formulación son pruebas que se realizan variando la proporción de excipientes previamente seleccionados, e ir evaluando los cambios, que presenta nuestra forma farmacéutica elegida y así establecer las cantidades adecuadas, de excipientes que generen características esperadas de la forma farmacéutica en desarrollo.

### **1.2.3 Evaluación. (2,19)**

Una vez que se propone una formulación, esta debe ser evaluada para asegurarse que cumpla con las características preestablecidas.

- Identificación del principio activo. Donde se asegura que el o los principios activos que se están analizando sean los de interés, éste puede realizarse según la estructura de la molécula y sus propiedades, por medio de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC),

- espectrofotometría de ultravioleta, espectroscopía de infra-rojo, cromatografía de capa fina (C.C.F.), pruebas específicas de identificación, etc.
- Aspecto. Una buena presentación del producto, es indicativo de aceptación y confianza para el cliente, lo cual se fundamenta en la buena práctica de manufactura.
- Dureza. Que mide la resistencia de la tableta a la abrasión o ruptura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación.
- Friabilidad. Que determina la capacidad que tengan los comprimidos de resistir las fuerzas tangenciales durante la producción, envasado, transporte y consumo, ya que chocan entre sí pudiendo partirse, modificando la forma posológica.
- El tiempo de desintegración. Mide el tiempo requerido para que un comprimido se desintegre en unidades menores.
- Variación de peso. En donde se establece si el llenado de la cavidad de la matriz es homogéneo Y, por lo tanto, la dosificación del principio activo.
- La velocidad de disolución. Nos indica la cantidad de principio activo que se encuentra en solución después de mantener en condiciones específicas a la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.
- Valoración. Es la determinación de la cantidad de principio activo que contiene el medicamento.
- La estabilidad. Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

### **1.3 FORMA FARMACÉUTICA**

### **1.3.1 COMPRIMIDOS (1, 5, 19,25)**

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas de polvos de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones, de diversos excipientes. Los comprimidos constituyen actualmente la forma farmacéutica más utilizada (se calcula que representan entre el 40 % y el 70 % de todas las formas de dosificación). La mayoría de los comprimidos están destinados a la administración de fármacos vía oral, aunque también pueden ser administrados por otras vías alternativas como la vaginal o la subcutánea. Asimismo pueden emplearse para la preparación de soluciones extemporánea de soluciones. Los comprimidos orales suelen ser deglutidos con el fin de ejercer, previa absorción en el tracto gastrointestinal, efectos sistémicos. No obstante algunos deben disolverse previamente en agua, o permanecer en la cavidad bucal para ejercer una acción local, como el caso de algunos antisépticos, antifúngicos, corticoides, etc.

Los comprimidos pueden variar en lo relativo a su forma tamaño y peso. A las formas cilíndricas se le han incorporado comprimidos con sección cuadrada, ovoide, rómbica, etc. El tamaño suele oscilar entre los 5 y 17 mm y el peso entre 0.1 y 1.0 g dependiendo de la dosis del principio activo, de sus características y del uso a que esté destinado el comprimido. Los comprimidos pueden llevar grabados en su superficie de designación, la dosis, una marca apropiada de su identificación y un surco o cruz para que puedan dividirse fácilmente.

Ventajas e inconvenientes.

La gran difusión alcanzada por esta forma farmacéutica ha sido consecuencia de las numerosas ventajas que presenta, entre las que pueden destacarse las siguientes:

- **Dosificación.** Constituye la forma farmacéutica para la administración oral con mayor precisión en la dosificación.
- **Características organolépticas.** Se pueden enmascarar con facilidad características organolépticas desagradables, bien utilizando técnicas de recubrimiento o incorporando correctivos a la formulación.
- **Administración.** Por su forma, estructura compacta y reducido tamaño son de fácil administración. En algunos casos, es posible su desleimiento en agua u otros líquidos, lo que facilita su aceptación e ingestión.
- **Identificación.** La gran variedad de formas, así como el empleo de marcas, letras colores etc., permiten su fácil identificación, lo que puede resultar muy útil en situaciones de intoxicación.
- **Liberación controlada.** Es posible modular, mediante un diseño adecuado, la velocidad y el lugar de liberación del fármaco, en función de los objetivos terapéuticos.
- **Costo.** Los modernos métodos de fabricación, capaces de una producción a gran escala, con elevados rendimientos, hacen de los comprimidos la forma de dosificación oral de más bajo costo.

Sin embargo, algunas limitaciones ajenas a los comprimidos es la forma posológica ideal. Éstas son debidas, en ocasiones, a las características del fármaco, como cuando se exige una dosificación

elevada o se trata de fármacos sensibles a la humedad o inestables a la compresión. Otros inconvenientes están más directamente con la forma farmacéutica:

- **Ingestión.** Algunos pacientes en especial los lactantes, ancianos, adultos en grave estado o pacientes con sonda nasogástrica, no pueden ingerir el comprimido. Su trituración no es aconsejable en muchos casos, por modificar características diseñadas para garantizar su estabilidad y eficacia terapéutica.
- **Fabricación.** A pesar de los avances tecnológicos, la fabricación de comprimidos es compleja y exige numerosos controles a fin de garantizar una óptima dosificación y absorción de los fármacos.
- **Biodisponibilidad.** Se pueden plantear problemas de biodisponibilidad, ya que los comprimidos deben disgregarse y dispersarse en los fluidos biológicos antes de la disolución de los principios activos. De hecho al ser una forma compacta, si la disgregación no se lleva de forma rápida, puede retrasar la absorción e incluso ser perjudicial para la mucosa del tubo digestivo.

### **1.3.2 Componentes (1,19)**

Además del ingrediente activo, las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes, conocidos como excipientes, a los cuales se les clasifica de acuerdo con la función que cumplen en la tableta terminada.

Los excipientes que intervienen en la formulación de una tableta deben cumplir ciertas características como son:

- Alta fluidez o flujo

- Alta compresibilidad
- Fisiológicamente inerte
- Compatibilidad con los ingredientes activos
- Estable al aire, humedad y temperatura
- No interferir con la eficacia biológica de los ingredientes activos
- Tamaño de partícula uniforme
- Fácil adquisición
- No tóxico

### **Componentes de la formulación**

Los principios activos constituyen, desde el punto de vista terapéutico, los componentes esenciales de un comprimido. Un análisis detallado de las características fisicoquímicas del fármaco resulta fundamental para el posterior desarrollo de la formulación. La caracterización de sus propiedades, en los estudios de pre-formulación y farmacológicos, permitirá determinar la dosis que hay que incorporar en el comprimido, el tamaño final, la forma y el peso, las posibles incompatibilidades con otros componentes de la formulación, la estabilidad, el punto de fusión, el tamaño de partícula, la solubilidad, etc.

La obtención de comprimidos, con los equipos actualmente disponibles, requiere que el material que se va a comprimir posea ciertas características físicas y mecánicas; capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. La mayoría de los principios activos no poseen por sí mismos estas propiedades y es necesaria la adición de una serie de adyuvantes, materiales inertes, conocidos como excipientes, que se

pueden clasificar de acuerdo con la función que cumplen en el comprimido. Así, un primer grupo lo constituyen los materiales que tienen por objeto conferir a la formulación características adecuadas para su manipulación y compresión satisfactoria, tales como el flujo y la cohesividad. En este grupo se incluyen los diluyentes, aglutinantes, adsorbentes, deslizantes y lubricantes. Un segundo grupo de sustancias, que tiene como fin conferir características físicas y biofarmacéuticas deseables al comprimido, comprende los desintegrantes, humectantes, estabilizantes, aromatizantes, colorantes, saborizantes y agentes edulcorantes. Mención especial merecen los denominados excipientes de compresión directa que deben actuar simultáneamente, al menos como los diluyentes, los aglutinantes, los desintegrantes y los lubricantes. Las propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas, así como las características organolépticas de los excipientes, así como componentes de la formulación, deben estar correctamente caracterizadas para garantizar su adecuada utilización.

## **Diluyentes**

Se utilizan como cuerpo de relleno, en la mayoría de las veces, tanto para obtener una buena dispersión del fármaco, como para evitar aglomeraciones dentro de la tableta, que provocaría problemas de disolución en la tableta.

Un gran número de fármacos se utiliza en dosis realmente bajas, inferiores a 50 mg; en estos casos, para producir comprimidos de un tamaño razonable (diámetro  $> 5$  mm), se precisa la adición de agentes diluyentes. Otra razón que justifica en ocasiones el uso de diluyentes la constituye la existencia de algún tipo de incompatibilidad entre los componentes de la formulación, ya que, por dilución se reduce el contacto

entre las sustancias incompatibles. Entre las cualidades de un buen diluyente destaca el ser químicamente y fisiológicamente inerte, presentar una buena capacidad de compresión, ser fácilmente digerible, ser barato y presentar un sabor tolerante.

Además en general, se recurre a diluyentes que cumplan con alguna otra función adyuvante (adsorbente, desintegrantes, aglutinante.) Su selección en cada caso concreto, debe hacerse en función de sus propiedades tales como su solubilidad en agua, su poder adsorbente, neutralidad, acidez o alcalinidad, etc.

### **Adsorbentes**

Los adsorbentes son sustancias capaces de incorporar fluidos y retener ciertos principios volátiles, manteniendo un estado aparentemente seco. Resultan útiles cuando se desea comprimir fármacos de naturaleza líquida o de consistencia pastosa, como pueden ser las vitaminas liposolubles, los aceites esenciales y determinados extractos fluidos.

### **Aglutinantes**

Las sustancias sólidas que actúan como adhesivos y cohesivos entre las partículas de materiales sometidos a la acción de la compresión para formar gránulos, reciben el nombre de aglutinantes. Además, los aglutinantes aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido. Generalmente están constituidos por macromoléculas de cadena larga que, en forma de dispersión, dejan, después de evaporarse el disolvente, una película de gran adhesividad que permite la agregación de las partículas. Aunque también pueden utilizarse en seco, lo más frecuente es incorporarlos como dispersión para asegurar una distribución más homogénea y porque la mayoría de

los aglutinantes necesitan humedad para ser adhesivos. Los disolventes de uso más frecuente son el agua y mezclas hidroalcohólicas de diferente graduación.

### **Desintegrantes**

Son agentes que al absorber agua se hinchan por efecto de la hidratación, aumenta la porosidad y favorecen la desintegración de la tableta.

Durante el proceso de compresión, un sistema de partículas de elevada área superficial se transforma en masa sólida de baja porosidad. Para que el comprimido pueda ceder el principio activo en estas condiciones, es necesario que los fluidos del tracto gastrointestinal tengan acceso al fármaco, lo cual no plantea dificultades si la masa del comprimido es muy soluble en agua, pero, si no es así, es posible que el comprimido atraviese el tracto gastrointestinal sin liberar el fármaco en su totalidad.

Los desintegrantes se añaden a la formulación para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medios de naturaleza acuosa o jugos digestivos. Su objetivo es provocar la rápida disgregación del comprimido, así como incrementar el área superficial de los fragmentos del mismo con el fin de conseguir la rápida liberación del principio activo.

El proceso de desintegración del comprimido está condicionado, fundamentalmente, por la solubilidad del fármaco, la fuerza de compresión aplicada, la porosidad del comprimido y el tipo y proporción del desintegrante (disgregante) añadido a la formulación.

Los disgregantes utilizados en los comprimidos pueden actuar por diferentes mecanismos:

- Aumentando de volumen al ponerse en contacto con los fluidos acuosos, lo que favorece la separación de las partículas que constituyen el comprimido, incrementando la superficie específica y, en consecuencia, la velocidad de disolución.
- Disolviéndose en el agua y formando en el comprimido unos canalículos o capilares que facilitan la penetración de los fluidos y, por tanto, su desmoronamiento.
- Reaccionando con el agua para dar lugar a la liberación de un gas, habitualmente dióxido de carbono.

### **Agentes antiadherentes**

Durante las distintas fases del ciclo de la compresión pueden presentarse problemas de fricción de diferente naturaleza. Así, en la tolva de alimentación existe fricción entre los gránulos, lo que hace perder carga gravitacional al granulado, provocando un flujo deficiente. Otros tipos de fricción se presentan entre la superficie del comprimido y los punzones y paredes de la matriz. Para evitar los problemas derivados de la fricción gránulo-gránulo y gránulo-metal es necesaria la adición de agentes antifricción que, de acuerdo con la función que cumplan, pueden ser clasificados en deslizantes, que evitan la adherencia de los gránulos a los punzones y a la matriz, y lubricantes y agentes antifricción propiamente dichos, que reducen la fricción entre las partículas durante la compresión, lo que asegura una mejor transmisión de la fuerza de compresión en la masa del polvo o granulado, y reducen las fuerzas de reacción que aparecen en las paredes de la matriz. Además, estos agentes proporcionan un acabado correcto al comprimido, al conferirle brillo y

ausencia de tacto pulverulento. Estas tres clases de agentes se describen conjuntamente porque presentan funciones solapadas, de forma que una sustancia antiadherente suele ser también un buen lubricante y presentar propiedades deslizantes.

No obstante, los agentes antifricción utilizados en la fabricación de comprimidos, no ejercen con la misma eficacia las tres funciones citadas por lo que suele recurrirse al uso de mezclas para asegurar una adecuada solución a los problemas de fricción.

Los deslizantes, añadidos para mejorar las propiedades de flujo, pueden actuar por interposición entre las partículas del granulado y formar una capa protectora que reduce de este modo la fricción interparticular y la tendencia a su adhesión.

Además, al introducirse en las rugosidades de los gránulos, hacen su forma más regular y facilitan el llenado homogéneo de la matriz.

Los antiadherentes son necesarios cuando algunos de los componentes de la formulación tienen fuerte tendencia a adherirse a la matriz y los punzones metálicos, produciendo superficies rugosas o deterioro en el comprimido.

Debido a que los agentes lubricantes actúan en la interface gránulo-metal, deben incorporarse al final de la etapa de precompresión, evitando un mezclado excesivo para que la máxima cantidad posible de lubricante quede retenida en la superficie de las partículas.

La naturaleza hidrofóbica de los lubricantes citados y su disposición cubriendo la superficie del granulado dificulta la penetración de agua en el comprimido, lo que produce un aumento en el tiempo de disgregación que se traduce en un descenso en la velocidad de disolución que, a su vez, puede condicionar la biodisponibilidad del principio activo. Además,

la fuerza de las uniones interparticulares, responsables de la integridad del comprimido, puede disminuir en presencia del lubricante y dar lugar a un comprimido menos consistente.

### **Colorantes**

Los colorantes se incorporan a la formulación con el fin de mejorar el aspecto del comprimido; sin embargo, además de su valor estético, sirven para distinguir un producto de otro y como control durante el proceso de fabricación. Los colorantes usados en comprimidos están limitados a aquellos que están certificados por FDA como FD&C (Food, Drug & Cosmetic) y D&C (Drug & Cosmetic). Estos colorantes incluyen los pigmentos sintéticos, sus lacas (pigmentos adsorbidos, generalmente sobre hidróxido de aluminio) y ciertos colorantes naturales y derivados, aunque estos últimos suelen ser mucho más inestables. Los colorantes solubles son aplicados como solución en el agente granulante, mientras que las lacas y los pigmentos insolubles se incorporan como polvos secos junto con una parte del diluyente, distribuyéndose durante el proceso de mezclado con el resto de los componentes de la formulación o bien en la etapa final del mezclado. La FDA regula las cantidades de colorantes que pueden ser añadidos a la formulación; se establece, de forma general, que la cantidad añadida no ha de sobrepasar el 0,05%. Cuando se recurre a la granulación húmeda, deben tomarse precauciones (secado lento a bajas temperaturas, con agitación) para evitar la migración del color durante el proceso de secado, ya que ésta conferirá a los comprimidos una apariencia moteada, debida a la desigual distribución del color.

En cualquier comprimido coloreado debe probarse la resistencia de la formulación a los cambios de color cuando se expone a la luz.

### **Saborizantes y aromatizantes**

Los saborizantes y aromatizantes tienen como objeto enmascarar el sabor de la formulación, aunque su uso se limita, generalmente, a los comprimidos masticables u otros destinados a ser disueltos en la boca. En general, aquellos que son solubles en agua tienen poca aplicación en la fabricación de comprimidos, debido a su escasa estabilidad, recurriéndose al uso de aceites esenciales, dispersados en arcillas u otros adsorbentes o microencapsulados (aromas en polvo). La máxima cantidad de aceite que puede ser añadida al granulado, sin afectar a las características de compresibilidad, está entre 0,5 y 0,75%. Cantidades superiores pueden ocasionar problemas de flujo del granulado y de cohesión entre las partículas.

Los edulcorantes constituyen un caso particular de los saborizantes, muy útiles para enmascarar, junto con los aromas frutales, el gusto ácido. Algunos de los excipientes habitualmente incorporados al comprimido, como la lactosa, el manitol, la dextrosa y la sacarosa, entre otros, poseen ya un sabor dulce, a veces suficiente por sí mismos, pero que otras ocasiones deben potenciarse con la adición de otros agentes de elevado poder edulcorante, como la sacarina y el aspartame. Los edulcorantes que no son azúcares tienen la ventaja de poder ser añadidos en pequeñas cantidades, no influyendo en las características físicas del granulado.

### **Otros coadyuvantes**

Existen situaciones específicas que requieren la adición de otras sustancias auxiliares; así, por ejemplo, para compensar las propiedades hidrofóbicas de determinados componentes, pueden utilizarse como agentes humectantes los tensoactivos.

También se pueden incorporar a la formulación sustancias tampón o reguladoras (carbonatos, fosfatos y gluconatos de calcio, citratos de sodio o calcio, aminoácidos), no solo con el fin de proteger a los principios activos contra las variaciones de pH, sino también para reducir la acción irritante de algunos fármacos sobre las mucosas.

### **1.3.3 Métodos de fabricación (5, 14, 19)**

Existen tres métodos para fabricar comprimidos: compresión directa, granulación vía húmeda y granulación vía seca; La vía de fabricación se elige dependiendo de las características físicas y químicas del principio activo y excipientes

#### **Compresión directa**

##### **Excipientes de compresión directa**

Los excipientes de compresión directa son sustancias inertes capaces de compactarse sin dificultad cuando se les adiciona y mezcla en cantidades importantes de fármaco. La máxima proporción de material no compresible, habitualmente constituido por el o los principios activos, que puede incorporar el excipiente para formar el comprimido se conoce como "capacidad de compresión". En general, a menos que el fármaco pueda comprimirse por sí mismo, la cantidad de éste presente en el comprimido se limita como máximo a un 25%. No obstante existen mezclas granuladas de excipientes que son capaces de comprimir adecuadamente con proporciones superiores al 80 % del principio activo. Además, este tipo de excipientes deben ser capaces de promover una buena disgregación y tener unas buenas propiedades organolépticas.

- Tamaño de las partículas. Esta propiedad determina la fluidez y la capacidad de compresión del excipiente. Además del tamaño debe ser tal que minimice la segregación en la operación de mezclado de excipientes con el fármaco. Por ello, la mayoría de estos excipientes se encuentran comercializados en diferentes tamaños de partícula.
- Forma de las partículas. Generalmente, la forma esférica es la que proporciona las mejores propiedades de flujo. Estas formas se consiguen obteniendo los excipientes por desecación en el lecho fluido o por atomización.
- Estado cristalino y de hidratación. Las diferentes formas polimorfas o de hidratación en las que pueden encontrarse algunos excipientes dan lugar a comportamientos diferentes en la compresión.
- Desecación. Es condición indispensable que los excipientes estén correctamente secados y presenten una escasa humedad residual.
- Densidad. Se aconseja la utilización de excipientes de alta densidad, puesto que si el excipiente es duro y esponjoso, su flujo será inadecuado y el peso del producto incorporado en la matriz resultará bajo y, en consecuencia, se obtendrán comprimidos finos y sin uniformidad de peso.
- La importancia del proceso tecnológico en la elaboración de comprimidos, hace que estos puedan clasificarse según el método de obtención en comprimidos obtenidos por compresión directa del fármaco o de una mezcla del fármaco con excipientes y comprimidos obtenidos por compresión de un granulado.

Por compresión directa se entiende la compresión de fármacos pulveriformes o de mezclas de estos con adyuvantes, sin tratamiento previo. Sólo un pequeño número de sustancias pueden comprimirse directamente con buenos resultados.

Las propiedades que hacen posible la compresión directa son poco conocidas; se sabe que ello depende, en parte, del sistema de cristalización que adoptan las sustancias, lo que condiciona su capacidad de deformación plástica.

A la compresión directa se oponen las escasas fuerzas de ligamiento entre las partículas, lo que da lugar a comprimidos con poca consistencia y la escasa o mala capacidad para fluir del polvo del que se parte. En consecuencia:

Modificar por vía física, la estructura y propiedades de las partículas del fármaco, fundamentalmente el tamaño, la forma, el contenido de humedad, el estado cristalino, confiriéndoles las características deseables.

Emplear dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de las mezclas de polvos. Los alimentadores de flujo forzado son dispositivos mecánicos que facilitan la eliminación del aire del material liviano y voluminoso, manteniendo un flujo constante del polvo que pasa a las matrices. Con ello reduce al mínimo el aire, evitando la formación de casquetes. Además, al aumentar la densidad del polvo se obtiene una mayor uniformidad de peso.

Adicionar excipientes capaces de conferir a la formulación características requeridas para la compresión (excipientes de compresión directa). Esta constituye la forma más fácil y habitual de conferir a un principio activo la capacidad de comprimir directamente; sin embargo el elevado costo de

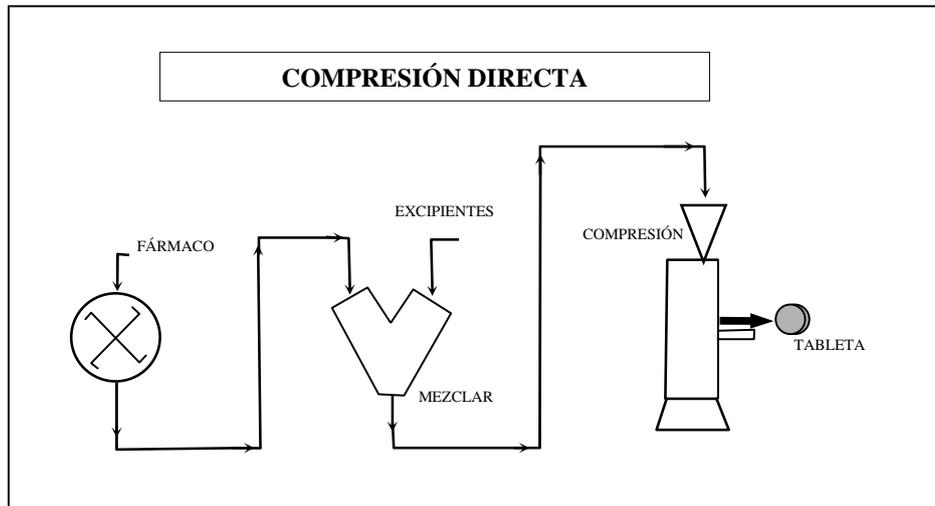
estos excipientes puede llegar a constituir un inconveniente frente a los métodos convencionales.

Las tabletas obtenidas tienen una disolución y desintegración más rápida.

La compresión directa presenta un creciente interés debido a que simplifica significativamente el proceso de elaboración del comprimido, reduciendo de forma importante los costos aunque presenta algunas limitaciones, entre ellas destacan las siguientes:

- Diferencias en la densidad y el tamaño de partícula y el excipiente pueden dar lugar a una estratificación del granulado, lo que se traduce en problemas en la uniformidad de contenido del fármaco, en especial en los principios activos que se utilizan a bajas dosis.
- Fármacos que se dosifican en cantidades grandes, si no comprimen algo por sí mismos, pueden plantear problemas en la compresión directa. Considerando que la proporción del fármaco en el comprimido suele ser del orden del 25 % se requeriría de una cantidad tan grande de excipientes que daría lugar a un comprimido caro y difícil de deglutir.
- Debido a que el proceso se realiza en seco, se produce gran cantidad de polvo y se generan cargas electrostáticas en los componentes durante las operaciones de pulverización y mezclado, las cuales pueden originar una distribución no uniforme del principio activo en el comprimido final.
- Contaminación cruzada. \_La cantidad de polvos producidos aumenta la posibilidad de contaminación cruzada.

- Deterioro del equipo. \_La acumulación de polvos aumenta el deterioro del equipo.



Cuadro 1. Secuencia de operaciones en la elaboración de comprimidos

### Compresión Vía Húmeda

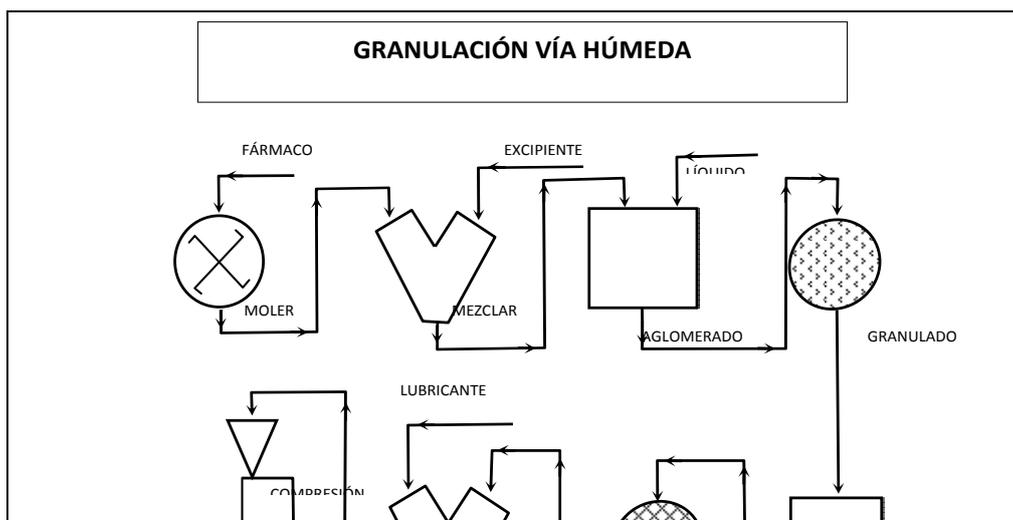
En la mayoría de los casos, antes de efectuar la compresión de fármacos era precisa su granulación, es decir, transformar las partículas de polvo en granulados, de esta manera se consigue el tamaño de partícula adecuado conservando la capacidad de cohesión del polvo y mejorando el flujo, debido al flujo se consigue un llenado continuo y uniforme de las matrices de la máquina de compresión. La uniformidad del gránulo da como consecuencias uniformidad en las tabletas.

Un granulado ideal debe ser homogéneo en el tamaño y contener de un 10-15 por ciento de finos (polvo), que son necesarios para llenar los espacios entre los gránulos, mayor cantidad causa variación de peso y laminación de las tabletas.

La humectación del polvo tiene por objetivo conferir a las partículas, mediante la adición de un disolvente, una característica de adhesividad tal que sea posible la obtención de una masa adecuada para la granulación. La cantidad de disolvente que se adiciona constituye un factor decisivo en esta etapa.

Un exceso de humedad dará lugar a la adherencia de la masa a la malla empleada para formar los gránulos y prolongará el tiempo de secado. Por el contrario, una humedad insuficiente producirá un granulado friable, Con una elevada proporción de polvos. Aunque la cantidad de humectante depende de la naturaleza de los componentes y del tamaño de gránulo deseado y, por ello no se pueden establecer normas generales, una proporción adecuada suele estar comprendida entre 1/5 y 1/10 de la cantidad de sólido que se va a granular. En función de las propiedades de cohesión de los componentes del granulado, la humectación se realizará utilizando exclusivamente un disolvente de humectación o bien una solución aglutinante en dicho disolvente.

La granulación propiamente dicha consiste en someter la masa humectada a una presión mecánica, que fuerza su paso a través de una superficie perforada o tamiz, de una determinada superficie de malla, para obtener unos pequeños cilindros que constituyen el granulado. El tamaño del gránulo y, en consecuencia, la abertura de malla que se deben seleccionar están condicionados por el tamaño final del comprimido; se disponen de tablas que permiten la selección del tamiz más apropiado.



## Cuadro 2. Secuencia de operaciones en la elaboración de comprimidos

Requisitos que debe cumplir un granulado, son los siguientes:

- Ser lo más regular posible en forma y color.
- Presentar un grado de dispersión de tamaño de gránulo lo más estrechamente posible y no contener más de 10% 15 % de polvo libre.
- Poseer buen flujo.
- Presentar suficiente resistencia mecánica.
- No estar demasiado seco (2-5% de humedad residual).

Para la fabricación de granulados, se utiliza soluciones acuosas que contengan propiedades aglutinantes, determinando la cantidad de líquido y aglutinante adecuado. No se debe utilizar el líquido de granulación en exceso, pues la granulación puede resultar imposible o requerir un tiempo de secado largo, con lo cual aumentará el tiempo de fabricación y las consecuencias que esto conlleva.

Después de adicionar al polvo la solución aglutinante, se hace una incorporación del polvo húmedo al resto de la mezcla. La formación de gránulos puede lograrse, pasando la masa húmeda a través de tamices aplicando procedimientos mecánicos o manuales.

Una vez formado el granulado se extiende una capa delgada y se seca a una temperatura que no sobre-pase los 45°C. La velocidad de secado depende de la porosidad del granulado, y del aglutinante empleado.

Una vez seco el granulado es pasado por un tamiz que tenga el número de malla requerido, con el fin de tener un tamaño de partícula uniforme, posteriormente se adiciona el lubricante, se mezcla y tenemos nuestro granulado en condiciones para ser comprimido.

Ventajas:

- a) Poca contaminación.- La cantidad producida de polvos finos es mínima mediante la granulación.
- b) Mejor compresibilidad.- Los problemas de compresibilidad son menores por que el tamaño de partícula es homogéneo.
- c) Disponibilidad del excipiente.- Los excipientes utilizados por este método son de fácil adquisición y bajo costo.

Desventajas:

- a) Mayor número de etapas.- El número de etapas de fabricación es mayor con respecto a la vía seca, por tanto se utiliza mayor mano de obra, instalaciones y equipo, lo cual eleva el costo de este método.
- b) Limitaciones.- Esta vía de fabricación no es factible para los principios activos sensibles a la humedad y temperatura.

## **Granulación vía seca**

Esta vía se emplea cuando el principio activo posee suficientes características de compresibilidad, así como cuando son sensibles a la temperatura y humedad.

El granulado se obtiene mediante una pre-compresión de los polvos, en la tableteadora, posteriormente los comprimidos son molidos y el tamaño del gránulo es obtenido de acuerdo a número de malla utilizado en esta etapa.

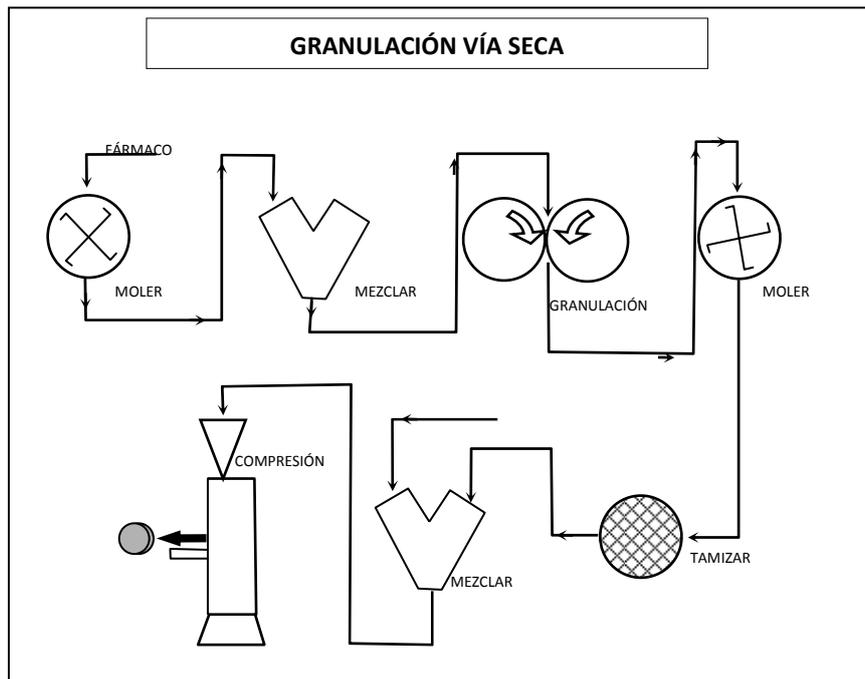
## **Comprimidos obtenidos por compresión de un granulado**

La granulación tiene por objetivo la transformación de partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos denominados granulados. Las partículas se unen mediante enlaces interatómicos e intermoleculares de diferente naturaleza: fuerzas de Vander Waals, enlaces por puentes de hidrógeno, puentes sólidos de sustancias cristalinas, etc. El granulado constituye un estado intermedio, no sólo en la fabricación de comprimidos sino también en otras formas farmacéuticas como cápsulas rígidas y sobres, aunque puede utilizarse como tal.

Las principales razones por las que se recurre a la granulación son:

- Prevenir la segregación de los componentes en el mezclado de polvos, debido a diferencias en el tamaño y densidad de las partículas en los componentes. Un granulado ideal contendrá a todos los componentes de la mezcla en cada gránulo, evitando de esta forma la segregación de componentes.

- Mejorar las propiedades de flujo de la mezcla. Los gránulos obtenidos a partir de un sistema cohesivo son más grandes, esféricos e isodiamétricos que los componentes iniciales, mejorándose así la capacidad de flujo. Además estas propiedades reducen la fuerza de fricción y son menores los efectos de cargas eléctrica.
- Aumentan las características de compresión de la mezcla. Ello se consigue por la homogénea distribución del aglutinante como película adhesiva en la superficie de las partículas dentro del granulado.
- Favorece la expulsión del aire interpuesto. El aire se expulsa más fácilmente al comprimir un sólido constituido por gránulos que por un polvo fino.
- Reducir significativamente la cantidad de polvo generado en el proceso de fabricación. La liberación al medio de polvos que contenga un fármaco de gran actividad puede tener graves consecuencias sobre el personal que lo maneja.
- Reducir la higroscopía de la mezcla. Los componentes que son ligeramente higroscópicos en forma de polvo pueden adherirse y formar una pasta. La granulación puede minimizar este inconveniente, ya que los gránulos, debido a su tamaño (menor superficie específica), adsorben menor cantidad de humedad, reteniéndola pero manteniendo una buena capacidad de fluencia.
- Incrementa la densidad del producto que se va a comprimir.



Cuadro 3. Secuencia de operaciones en la elaboración de comprimidos

#### Ventajas:

- Los fármacos no son expuestos a la humedad y calor. Por lo cual hay una reducción de pasos en el proceso de fabricación.
- El proceso consta de pocas etapas, por lo que hay reducción de personal, equipo y espacio.
- Disminución de costos, debido al menor empleo de excipientes, de horas hombre y equipo.

Desventajas:

- Al haber una pre compresión, puede prolongarse el tiempo de desintegración
- Se pueden obtener tabletas laminadas y alta friabilidad.

#### **1.4 ESTABILIDAD (1, 8,20)**

Para tener la seguridad de que el medicamento se va a comportar como fue diseñado es necesario considerar la estabilidad.

La estabilidad de un producto farmacéutico es la capacidad de una formulación particular, en un contenedor específico de permanecer dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. Puede definirse también como el tiempo que transcurre desde la fecha de fabricación y envasado durante el cual la actividad química o biológica no desciende de un nivel predeterminado de potencia fijada y sus características físicas no se modifican apreciablemente o degeneran, este nivel debe ser como mínimo del 90% de la potencia inicial.

Razones por las que no se puede discriminar la estabilidad:

- Asegurar lo dicho en la definición anterior.
- Garantizar que el medicamento no tenga efectos nocivos, no implica que sus productos de degradación no los tengan y puedan ser tóxicos o con efectos terapéuticos menores al deseado.
- Razones de tipo legal, a todo medicamento se le exige unas condiciones de efectividad, potencia mientras estén en el mercado.

Hay que controlar e identificar las situaciones que pueden hacer que se pierda estabilidad en el medicamento, primero solo el principio activo y

luego con un líquido (solución, emulsión o suspensión). La degradación que puede sufrir un medicamento está relacionada directamente con su naturaleza. Los factores que afectan son: tiempo, luz, oxígeno, y humedad, condiciones del medio de la disolución como el pH, agitación, fuerza iónica. También pueden influir las propias sustancias que acompañan al principio activo como el excipiente o los aditivos. Las impurezas pueden ser catalizadores natos de la degradación del principio activo, en este sentido indicar que toda sustancia medicamentosa debe tener una pureza del 100%, es importante por tanto conocer la pureza basándose en la dosis de principio activo a utilizar. Los productos de degradación además de tóxicos pueden actuar como catalizadores de posteriores degradaciones. El proceso tecnológico también puede ser responsable de la inestabilidad. Los factores bacteriológicos que afectan por contaminación y por último el propio envase.

Tipos de inestabilidad: a) Física, debida a transiciones polimórficas, absorción de agua, modificación del tamaño de partícula. b) Microbiológica, contaminación debida a hongos o bacterias. c) Química, es muy importante y más frecuente en preparaciones líquidas.

Los estudios de estabilidad se realizan con el propósito de verificar que el principio activo, no va sufrir algún cambio físico o químico y en caso contrario qué cantidad de principio activo se degrado y cuáles son sus productos de degradación, sometiendo a la forma farmacéutica a condiciones normales y aceleradas.

Se realiza la estabilidad física y química del fármaco para determinar la forma farmacéutica apropiada para éste, el empaque y condiciones adecuadas de fabricación, así como el almacenaje del mismo.

La humedad es uno de los factores que afecta la estabilidad de las formas farmacéuticas sólidas. La humedad puede provenir del agua residual del producto elaborado y de la humedad ambiental.

La influencia de la humedad sobre la velocidad de reacción depende de la temperatura, la cual acelera en la mayoría de los casos, las reacciones.

Mediante la temperatura pueden acelerarse la mayoría de los procesos que producen degradación de fármacos en preparados farmacéuticos, siendo ésta la base de los métodos de envejecimiento artificial. Lo cual permite la predicción de la estabilidad del producto.

#### **1.4.1 REQUISITOS MÍNIMOS PARA LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD. (1, 8, 9)**

Todos los análisis que se lleven a cabo durante el estudio de estabilidad de cualquier forma farmacéutica, deben hacerse con métodos analíticos validados.

Para poder tener una fecha de caducidad tentativa de 24 meses a temperatura ambiente, se requieren datos analíticos de lotes piloto, en el material de empaque, (envase primario) como el producto saldrá al mercado a 35-37 °C a temperatura ambiente y a 40 °C (75% de humedad relativa). Durante este periodo el principio activo no deberá perder más de un 10% de la potencia mostrada en el análisis inicial. Y el aspecto no deberá haber sufrido un cambio apreciable.

Para las tabletas el estudio de estabilidad deberá incluir pruebas para las siguientes características: contenido del principio activo, apariencia, friabilidad, dureza, color, olor, humedad, tiempo de desintegración y velocidad de disolución.

## **CAPÍTULO 2**

Parte experimental

## **CAPÍTULO 2. PARTE EXPERIMENTAL**

### **2.1 Material**

#### **2.1.1. MATERIAL DE LABORATORIO**

- Vaso de precipitados de 250, 100, 50, y 1000 mL
- Probeta de 50 mL
- Piseta
- Espátula
- Cámara para C.C.F.
- Anillo metálico
- Soporte universal
- Pinzas de tres dedos con nuez
- Pipeta volumétrica de 1 y 5 mL
- Pipeta graduada de 1, 5 y 10 mL
- Embudo para pruebas reológicas
- Embudo de tallo corto
- Malla de acero inoxidable apertura 30, 50, 80, 100, 120,140.
- Papel filtro Wattman No. 40
- Cromatoplasmas hojas de aluminio 20 × 20 cm con silica gel 60 F254

## **2.1.2. EQUIPOS E INSTRUMENTOS**

- Balanza semianalítica digital  
Sartorius de 0.01-310.0 g
- Cámara climática Hot pack (estufa de estabilidad de 40° C /75%H.R )
- Desintegrador MAYASA
- Durómetro manual Stokes-Merrill
- Estufa de estabilidad a 65 °C  
J. Mortiz SIC DGE 774
- Friabilizador  
ELECSA Mod. DSE30
- Tableteadora rotativa  
Marquet, Mod. R12
- Tamizador vibratorio  
Ro-Tap Tyler Mod. RX-29

## **2.2. Métodos**

### **2.2.1 Preformulación**

#### **Estudio Reológico**

- **Densidad**

Se debe determinar la densidad del fármaco así como la de los excipientes ya que permite conocer el volumen que ocupan los polvos por gramo y en el momento de formular se elegirán los excipientes con la misma densidad para evitar problemas de segregación tanto en la mezcla de polvos como en la tableteadora.

- **Densidad aparente**

Se define como la masa del polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo. Se pesa la probeta de 50 mL vacía en una balanza, se registra el peso de esta (P1). Posteriormente se le adiciona la materia prima hasta el nivel de 20 mL y se registra el volumen exacto (V), posteriormente se pesa la probeta con la muestra anotando el peso (P2), para realizar el cálculo de la densidad aparente se utiliza la siguiente fórmula:

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

- **Densidad compactada**

Se define como la masa de polvo dividida por el volumen verdadero del mismo, con la probeta utilizada para calcular la densidad aparente se calcula la densidad compactada, dejando caer a una distancia de 3 cm en una base amortiguadora 25, 50, 75, 100 y 125 veces, determinando en cada ocasión el volumen que ocupa el contenido, hasta que el volumen permanezca constante (V1). Calculándose con la siguiente fórmula:

$$DC = \frac{P2 - P1}{V1}$$

- **Índice de Carr (% de compresibilidad)**

Utilizando los datos de densidad aparente y densidad compactada se realiza el cálculo del índice de Carr con la siguiente fórmula, comparando los resultados con los mostrados en la tabla I.

$$\%C = \frac{DC-DA}{DC} \times 100$$

Donde:

%C= Por ciento de compresibilidad

DA= Densidad aparente

DC = Densidad compactada

Criterio de aceptación:

<b>% de compresibilidad</b>	<b>Flujo y compresibilidad</b>
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
➤ 40	Pésimo

TABLA I. COMPRESIBILIDAD Y FLUJO DE POLVO Y GRANULADOS DE USO FARMACEUTICO.

- **Velocidad de flujo**

Se coloca el embudo de para pruebas reológicas en el soporte universal con las pinzas para bureta aproximadamente a 7 cm de la base, colocando como base una caja petri invertida en el centro de salida del embudo que previamente fue cubierta de la parte posterior con un trozo de fibra, con el cronómetro se determina el tiempo en el que la materia prima fluyó (t) después de quitar el trozo de fibra. Para determinarlo se calculó con la siguiente fórmula:

$$VF = \frac{g}{t}$$

VF= Velocidad de flujo

g= Gramos de muestra

t= Tiempo de flujo del polvo

El flujo de un polvo está determinado por el tamaño de partícula así como de su forma y el porcentaje de humedad del polvo.

- **Ángulo de reposo**

Se mide para observar la facilidad de flujo así como la cohesividad del polvo. La manera de determinar este ángulo es vaciando polvo a través de un embudo, el cual al caer formará un cono de polvo. Para obtener el ángulo de reposo se utiliza la siguiente fórmula:

$$\Theta = \tan \frac{h}{r}$$

Donde:

$\Theta$  = Ángulo de reposo.

h = Altura del cono expresado en cm.

r = Radio de la base en cm.

<b>INTERPRETACIÓN DEL ÁNGULO DE REPOSO</b>	
Ángulo de reposo	Flujo
<25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Regular
>40	Muy pobre

TABLA II. ÁNGULO DE REPOSO Y FLUJO DE POLVOS Y GRANULADOS DE USO FARMACÉUTICO

A menor tamaño de partícula o partículas irregulares aumenta el ángulo de reposo.

- **Distribución del Tamaño de partícula**

Medición de la distribución del tamaño de las partículas (2)

Se puede decir que el proceso de medición y clasificación de las partículas sólidas comprende métodos de medición directa, los cuales miden las dimensiones de las partículas, a través de una escala de medición, como la metroscopía y los tamices y los métodos indirectos como los de sedimentación, permeabilidad y los que miden las propiedades ópticas.

Las partículas de uso farmacéutico se encuentran regularmente en un intervalo de 1 a 120  $\mu\text{m}$ , lo que nos lleva a disponer de varias técnicas las cuales se seleccionarán de acuerdo al tamaño de las partículas a medir.

Además de las técnicas de microscopía y tamizado, las cuales son las más comunes existen entre otros instrumentos basados en la dispersión de la luz (Royco), en la obstrucción del paso de la luz (Hiac) y de la obstrucción del paso de la conductividad eléctrica (Coulter Counter). Otras técnicas se basan en la centrifugación y en la suspensión en el aire.

## **Tamizado**

Es de gran importancia determinar la distribución del tamaño de partícula ya que ésta afecta el flujo de los polvos, así como la homogeneidad de las mezclas y sobretodo la biodisponibilidad del fármaco. Por lo cual se utiliza el método de medición directa tamizado, el cual comprende la selección y acomodo de una serie de mallas de alambre.

Se pesa de manera individual cada uno de los tamices y la base, posteriormente se registra el peso de cada uno ( $P_i$ ), se pesa aproximadamente 20 g de la materia prima (M); se ensambla el equipo Ro-Tap en el siguiente orden: base, malla 140,120, 100, 80, 50 y 30, colocando la muestra sobre la malla 30 poniendo su tapa, accionando el equipo durante 15 minutos, posteriormente se pesa cada uno de los tamices y la base de manera individual ( $P_f$ ) para determinar el porcentaje de muestra retenida por diferencia de pesos, utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Retenido} = \frac{P_f - P_i}{M} \times 100$$

<b>CLASIFICACIÓN DE POLVO</b>	<b>NÚMERO DE MALLA</b>
GRUESO	20 a 40

SEMIGRUESO	50 a 70
FINO	80 a100
MUY FINO	120 a 200

TABLA III. RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE POLVO DE USO FARMACÉUTICO Y EL NÚMERO DE MALLA RETENIDO

### Estabilidad del principio activo

Colocar en frascos viales, previamente identificados, 500 mg de fenazopiridina y adicionar 0.5 mL de

- Ácido clorhídrico 2N
- Hidróxido de sodio 2N
- Agua desmineralizada

Se utiliza una muestra del principio activo para que esta funcione como testigo. Las muestras se introducen en una estufa a 65° C y la misma cantidad de frascos se exponen a temperatura ambiente (T.A.). Se analizan por cromatografía en capa fina (C.C.F.).

Transcurrida la primera semana las muestras se evalúan al igual que en la segunda semana bajo las siguientes condiciones.

Sistema de elución: Cloroformo –Acetato de etilo-cloroformo  
 Sistema revelador: Yodo  
 Cromatoplaca: Sílica gel 60 F254

NOTA: El sistema de elución que se utiliza, fue de acuerdo con lo reportado en la bibliografía y a las pruebas realizadas en el laboratorio.

Sé aplica la misma cantidad de muestra de estabilidad y de solución de referencia en la cromato-placa a una distancia de 1.0 cm. de la base. Se introducen dentro de la cámara cromatográfica para eluir, revelándose en una cámara de Yodo.

La mancha de la referencia debe coincidir en color, tamaño y R.f. con la de las muestras, de no ser así, probablemente existe algún producto de degradación, el cual debe ser detectado. Otro aspecto importante es el cambio físico que presentan las muestras, a simple vista.

### **Compatibilidad con excipientes**

Las muestras se colocan en frascos transparentes identificados, en una proporción 1:1 y se determina si el principio activo sufre degradación con los excipientes en prueba a condiciones de 65°C y temperatura ambiente con exposición a la luz. Las combinaciones son las siguientes:

	<b>EXCIPIENTES</b>
	Estándar
	Syloid 244
F	Fosfato de calcio dibásico
E	Fosfato tricalcico
N	Lauril sulfato de sodio
A	Plasdone K-30

Z	Aerosil 200
O	Talco
P	Prosolv 90
I	Celulosa microcristalina
R	Glicolato sódico de almidón
I	Crospovidona
D	Almidón de maíz
I	pregelatinizado
N	AC-DI-SOL
A	Microcelac 100
	Estearato de magnesio
	Lactosa DCL-21
	Ludipress

TABLA IV. ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DE LA FENAZOPIRIDINA CON ALGUNOS EXCIPIENTES PROBABLES PARA LA FORMULACIÓN

Transcurriendo la primera semana las muestras se evaluaron al igual que en la segunda semana bajo las siguientes condiciones:

Sistema de elución      —————>      Cloroformo -Acetato de etilo-cloroformo  
Sistema revelador      —————>      Yodo  
Cromatoplaca              —————>      Sílica gel 60 F254

## **2.2.2 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN**

### **Selección de excipientes y método de fabricación. (19,27)**

Recordando que los excipientes que forman parte de una tableta deben ser inertes con el fin de evitar efectos indeseables en la estabilidad y biodisponibilidad de la tableta, los formuladores deben tener precaución en la selección de cada excipiente.

Los resultados obtenidos en los estudios de preformulación van a permitir seleccionar los excipientes más apropiados para tener una forma farmacéutica estable y biodisponible.

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

La selección del método de fabricación se considera muy importante ya que debe relacionarse directamente con las características del principio activo, ya que si no es factible comprimir directamente, debe considerarse llevar a cabo otro método, a medida que sus características se lo permitan; por ejemplo, al realizar una granulación vía húmeda, el principio activo no debe sufrir degradaciones en condiciones de humedad ni a altas temperaturas, Al igual que los excipientes, debe tomarse en cuenta otros criterios como disponibilidad de equipos e instalaciones.

### **Criterios de evaluación**

Cuando se propone una formulación, ésta debe cumplir ciertas características, físicas y químicas, las cuales hay que evaluar para prevenir problemas al realizar la fabricación de un lote.

Se realiza la evaluación de las características físicas como son: aspecto, desintegración, friabilidad, dureza, y variación de peso.

Manteniendo estos parámetros dentro de especificación podemos evitar algunos problemas como lo son: porosidad, laminación, peso fuera de especificación, que exceda el tiempo de desintegración y pueda afectar la disolución. Al obtener resultados favorables en las pruebas reológicas las tabletas deberán de cumplir las siguientes pruebas.

- Apariencia donde se examina la uniformidad de color, ausencia de grietas y partículas extrañas o polvo suelto.
- Dureza, para esta determinación se utiliza el durómetro, donde se prueba la dureza a 10 tabletas, las cuales deben de encontrarse 5-9 Kgf
- Friabilidad, en el utilizan 10 tabletas previamente pesadas, (Pi) los cuales son introducidas dentro del friabilizador , por 4 minutos aproximadamente a 100 revoluciones, transcurrido ese tiempo se vuelven a pesar (Pf), y la friabilidad no debe ser mayor al 1% y se calcula con la siguiente fórmula

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

- Tiempo de Desintegración:

Para esta prueba se necesitan 6 tabletas las cuales son introducidas en una canastilla con 6 compartimentos y posteriormente se sumergen en agua que funciona como medio, a una temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Se dice que hubo desintegración completa cuando en la malla se encuentra una masa blanda, que no tiene un núcleo firme palpable, el tiempo permisible es de no más de 15 minutos.

- Variación de peso:

Se pesan 20 tabletas individualmente estas deben de estar dentro del peso establecido,  $\pm 5\%$ .

Otro parámetro que se evalúa es la estabilidad de la formulación propuesta. Si las pruebas anteriores resultan satisfactorias, se preparan los lotes pilotos de la formulación elegida. Estos lotes se someten a una prueba de estabilidad acelerada; para formas farmacéuticas sólidas se realiza a temperatura ambiente, estufas de estabilidad de  $30^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$  con 75% de humedad relativa, durante tres meses, analizando los lotes cada cuatro semanas. Los parámetros que se evalúan en este periodo son: apariencia, variación de peso, desintegración, valoración de la sustancia activa y disolución.

Características de diseño:

En la siguiente tabla se muestran las características que deben de presentar las tabletas.

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
DESCRIPCIÓN	Tabletas moteadas, rojo marrón, libre de fracturas
PESO PROMEDIO Y VARIACIÓN DE PESO	200. mg $\pm$ 5.0 %
FRIABILIDAD	Menos de 1.0 %
DUREZA	5-9 kgf
DESINTEGRACIÓN	Máximo 15 minutos
VALORACIÓN	No menos de 95.0 % y no más del 105.0%
DISOLUCION	Q=75 %

TABLA V. ESPECIFICACIÓN DE PRODUCTO TERMINADO DE TABLETAS DE FENAZOPIRIDINA

---

## **CAPÍTULO 3**

Resultado y análisis

---

## CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y ANÁLISIS

### 3.1 RESULTADOS Y ANÁLISIS

#### 3.1.1 Preformulación

Algunas de las pruebas que se realizaron al principio activo se muestran a continuación en la siguiente tabla:

PRINCIPIO ACTIVO	DENSIDAD APARENTE (g/mL)	DENSIDAD COMPACTADA (g/mL)	VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)	ÁNGULO DE REPOSO	ÍNDICE DE CARR (%)
FENAZO PIRIDINA	0.7143	0.7143	0.2583	24.3229	9.5135

TABLA VI. REOLOGÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO

De acuerdo con los resultados obtenidos en las pruebas reológicas se puede clasificar al polvo de excelente flujo y compresibilidad, así como buena fluidez por lo cual se elige como método de fabricación la compresión vía seca.

---

## Distribución de Tamaño de partícula.

Su principio es la separación física de las partículas en sus formas y dimensiones. Se realiza mediante métodos mecánicos.

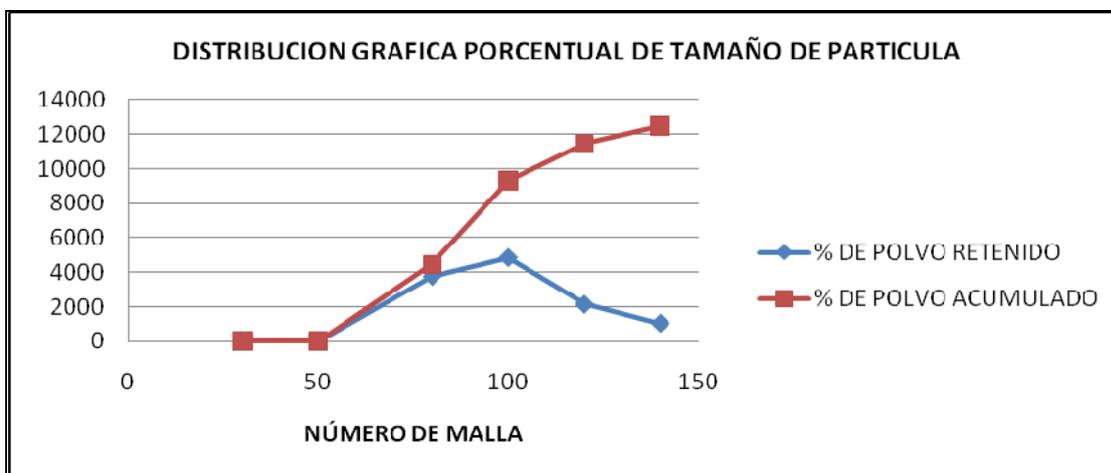
El tamaño de partícula influye entre otros factores:

- Peso promedio de las tabletas
- Tiempo de desintegración
- Aspecto de la tableta
- Porcentaje de fármaco disuelto en disolución
- El flujo del gránulo

<b>NÚMERO DE MALLA</b>	<b>% DE POLVO RETENIDO</b>	<b>% ACUMULADO DE POLVO</b>
30	0.225	0.225
50	0.450	0.675
80	3.770	4.445
100	4.850	9.295
120	2.150	11.445
140	1.050	12.495

TABLA VII. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL PRINCIPIO ACTIVO

## GRAFICA



De acuerdo con los resultados obtenidos en la tabla VII. Se observa que la fenazopiridina presenta un polvo muy fino, en mayor proporción, por lo cual se decidió que el diámetro de la tableta será de 7 mm.

### 3.1.2 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

La siguiente tabla nos muestra las características físicas que se observaron, durante, el estudio de estabilidad del principio activo.

P.A.	CONDICIONES					
	HCl 2N	NaOH 2N	H <sub>2</sub> O	LUZ	T60°C	O <sub>2</sub> H <sub>2</sub>
Fenazopiridina	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Cambio a color café	Sin cambio	Sin cambio

TABLA VIII. CAMBIO FÍSICO QUE PRESENTA EL PRINCIPIO ACTIVO EN LOS ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN DESPUÉS DE UNA SEMANA DE EXPOSICIÓN

---

La siguiente tabla nos muestra los resultados obtenidos del análisis por cromatografía en capa fina del principio activo.

CONDICIONES	Rf
Fenazopiridina	0.29
HCl 2N	0.29
NaOH 2N	0.29
H <sub>2</sub> O	0.29
Luz solar	0.26
Temperatura a 65°C	0.29
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0.29

TABLA IX. ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO DE FENAZOPIRIDINA DURANTE LA PREFORMULACIÓN A LAS 24, 48, 48 Y 72 HORAS DE SU EXPOSICIÓN.

De acuerdo con los resultados obtenidos podemos decir que la Fenazopiridina es estable física y químicamente en las condiciones evaluadas excepto en la exposición a la luz solar.

Con los resultados anteriores podemos decir que hay una limitante, al seleccionar la vía de fabricación.

La solubilidad de Clorhidrato de Fenazopiridina en agua para usar la vía de granulación acuosa.

Con base a los resultados obtenidos en los estudios de preformulación y ventajas que presenta el método de fabricación compresión vía seca, fue el elegido para la fabricación de tabletas de Clorhidrato de Fenazopiridina.

---

### 3.1.3 COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES

A continuación se resumen algunas de las observaciones que se hicieron de los principios activos con los excipientes.

FENAZOPIRIDINA MAS EXCIPIENTES	
Sustancia de referencia HCl Fenazopiridina	No hay cambio físico
AC-DI-SOL	No presenta cambio físico
Aerosil 200	No presenta cambio físico
Almidón de maíz pregelatinizado	No presenta cambio físico
Celulosa microcristalina	No presenta cambio físico
Crospovidona	Presenta pequeñas partículas café
Estearato de magnesio	No presenta cambio físico
Fosfato de calcio bibásico	Presenta pequeñas piedras
Fosfato tricálcico	Presenta pequeñas piedras
Glicolato sódico de almidón	No presenta cambio físico
Lactosa DCL-21	Presenta pequeñas partículas de color café
Lauril sulfato de sodio	Presenta pequeños puntos negros
Ludipress	No presenta cambio físico
Microcelac 100	No presenta cambio físico
Plasdone K-29/32	No presenta cambio físico
Prosolv 90	Presenta aglutinación de partículas
Syloid 244	Presenta pequeños partículas café
Talco	No presenta cambio físico

TABLA X.CAMBIO FÍSICO QUE PRESENTA LA FENAZOPIRIDINA CON ALGUNOS EXCIPIENTES A 65° C DESPUÉS DE DOS SEMANAS DE EXPOSICIÓN.

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos del estudio por cromatografía en capa fina, del estudio de HCl Fenazopiridina con los diferentes excipientes.

FENAZOPIRIDINA MAS EXCIPIENTE	Rf
Estándar de fenazopiridina	0.25
AC-DI-SOL	0.25
Aerosil 200	0.25
Almidón de maíz pregelatinizado	0.25
Celulosa microcristalina	0.25
Crospovidona	Formación de compuestos de degradación
Estearato de magnesio	0.25
Fosfato de calcio dibásico	Formación de productos de degradación
Fosfato tricálcico	Formación de compuestos de degradación
Glicolato sódico de almidón	0.25
Lactosa DCL-21	Formación de compuestos de degradación
Lauril sulfato de sodio	Formación de compuestos de degradación
Ludipress	0.25
Microcelac 100	0.25
Plasdone K-29/32	0.25
Prosolv 90	Formación de productos de degradación
Syloid 244	Formación de productos de degradación
Talco	0.25

TABLA XI. RESULTADO DEL ANÁLISIS POR C.C.F. DE FENAZOPIRIDINA CON LOS EXCIPIENTES A 65° C DESPUÉS DE DOS SEMANAS DE EXPOSICIÓN.

---

### 3.2 Formulaci3n

Despu3s de tener los resultados de los excipientes que no sufrieron cambios f3sicos y qu3micos en condiciones dr3sticas, se hizo una combinaci3n mezclando diferentes excipientes con la HCl Fenazopiridina para investigar, si la posible combinaci3n de los excipientes que van a formar parte de la formulaci3n no interaccionan con la HCl Fenazopiridina.

Afortunadamente no hubo cambios significativos y por esta raz3n se procedi3 a realizar varias formulaciones manteniendo constante la cantidad de HCl Fenazopiridina (100 mg) y variando las proporciones de diluyente, desintegrante y lubricante hasta llegar a un peso final de 200 mg/tableta.

A continuaci3n se ilustran en las tablas XII A, B y C las formulaciones desarrolladas experimentalmente, as3 como tambi3n los resultados (XIII) obtenidos en los par3metros probados (friabilidad, desintegraci3n y dureza).

---

### 3.2.1 FORMULACIONES PROPUESTAS

Los resultados obtenidos fueron promedio de tres determinaciones en cada uno de los parámetros establecidos:

COMPONENTES	FORMULACIÓN	
	1	2
Principio activo	50	50
Diluyente	46	43.5
Desintegrante 1	0.5	0.5
Desintegrante 2	1.0	1.0
Lubricante	1	1

TABLA XII. A MUESTRA LAS FORMULACIONES PROBADAS. (LOS DATOS ESTÁN DADOS EN %)

COMPONENTES	FORMULACIÓN		
	3	4	5
Principio activo	50.0	50.0	50.0
Diluyente 1	32.5	34.5	38.0
Diluyente 2	5.0	5.0	5.0
Desintegrante 1	10.0	8.0	4.5
Desintegrante 2	0.5	0.5	0.5
Desintegrante 3	1.0	1.0	1.0
Lubricante	1.0	1.0	1.0
Total	100	100	100

TABLA XII. B MUESTRA LAS FORMULACIONES PROBADAS. (LOS DATOS ESTÁN DADOS EN %)

---

COMPONENTES	FORMULACIÓN		
	6	7	8
Principio activo	50.0	50.0	50.0
Diluyente 1	31.5	40.0	42.5
Diluyente 2	6.5	5.0	2.5
Desintegrante 1	10.0	2.5	2.5
Desintegrante 2	0.5	0.5	0.5
Desintegrante 3	0.5	1.0	1.0
Lubricante	1.0	1.0	1.0
Total	100	100	100

TABLA XII. C MUESTRA LAS FORMULACIONES PROBADAS. (LOS DATOS ESTÁN DADOS EN %)

---

### 3.2.2 EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES

Se presentan en la siguiente tabla los resultados de las evaluaciones reológicas realizados a los lotes de prueba

	PARÁMETROS								
	Densidad Aparente g/mL	Densidad compactada g/mL	Velocidad de Flujo g/seg.	Ángulo de reposo (°)	Índice de Carr (%)	Friabilidad (%)	Dureza (Kgf)	Tiempo de Desintegración (min)	Disolución Q= 75%
1	0.5220	0.5976	10.2354	28.5233	12.6506	0.97	4.21	6	57.57
2	0.5239	0.5969	10.4138	27.9857	12.2299	0.91	4.73	5	55.42
3	0.5411	0.6297	12.5633	23.5699	14.0702	0.58	5.50	5	64.41
4	0.5391	0.6137	11.9632	26.2236	12.1558	0.61	4.86	5	51.06
5	0.5248	0.5986	10.3994	24.3566	12.3246	0.73	5.36	4	68.10
6	0.5387	0.6289	13.5254	22.0899	14.3425	0.53	5.30	4	62.78
7	0.5420	0.6376	12.4789	24.0129	14.9937	0.79	5.50	4	91.52
8	0.5268	0.5992	13.5621	24.5699	12.0828	0.85	4.54	5	63.08

TABLA XIII. RESULTADO DE LAS EVALUACIONES REALIZADAS A LOS LOTES PILOTO DE PRUEBA

---

Después de obtener la formulación que cumpla con los parámetros establecidos, el siguiente criterio a evaluar, antes de realizar los lotes piloto, es la prueba de ciclado térmico cuyos resultados se muestran en la siguiente tabla:

TIEMPO DE EXPOSICIÓN	CAMBIOS FÍSICOS	CAMBIOS QUÍMICOS
15 días	No	No
25 días	No	No
45 días	No	No

TABLA XIV. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE ESTABILIDAD DE CICLADO TÉRMICO

Aunque los resultados fueros satisfactorios, esta prueba no nos indica que el producto sea estable, para decir esto se requiere de estudio de estabilidad acelerada.

Se fabrican 3 lotes piloto utilizando la formulación 7.

PARAMÉTROS					
No. LOTE	VARIACIÓN DE PESO (mg)	DUREZA (Kgf)	FRIABILIDAD (%)	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min)	APARIENCIA
DF2A35	194-206	7.3	0.47	4	Libre de fractura y partículas extrañas
DF2A36	197-207	6.8	0.51	4	Libre de fractura y partículas extrañas
DF2A37	196-204	7.6	0.57	4	Libre de fractura y partículas extrañas

TABLA XV. RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS A LOS LOTES PILOTO.

### 3.3 Estabilidad acelerada.

Son los estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio de condiciones exageradas de almacenamiento.

Las condiciones a las que se evaluaron los tres lotes piloto son las siguientes: 30 ° C (T.A.) y 40 ° C con 75 % H.R. a los 30, 60 y 90 días.

### 3.4 EL PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

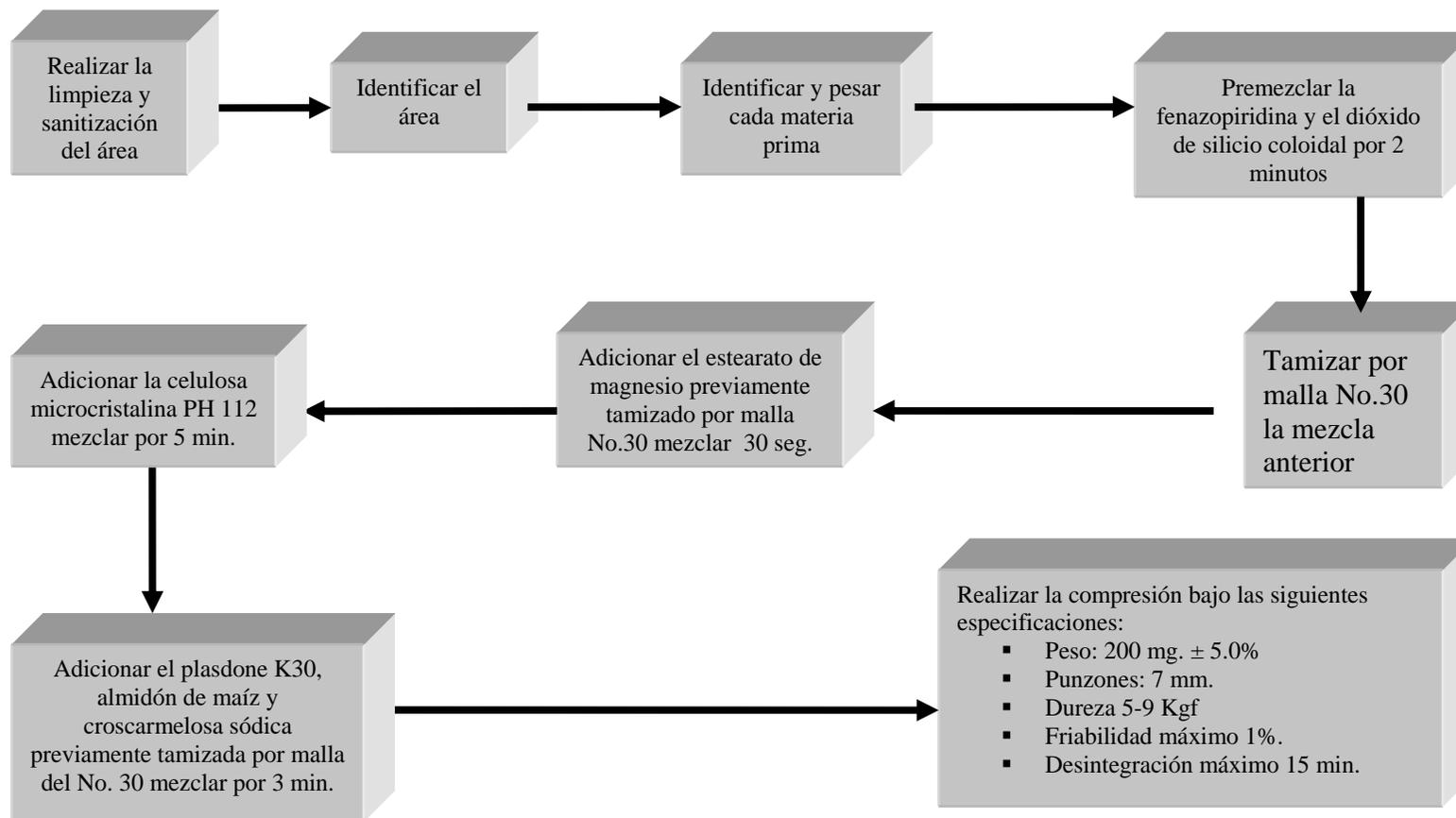


Figura 1 flujo-grama del procedimiento de manufactura.

DETERMINACIONES / ESPECIFICACIONES								
Tiempo de análisis	Condiciones de estudio	Valoración		Descripción	Variación de peso (mg)	Dureza (Kgf)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)
		Fenazopiridina	Fenazopiridina					
		95.0 -105.0%	Q= 75	Tableta moteada color rojo marrón	200.0 mg ± 5 %	5-9 Kgf	Máximo 1%	Máximo 15 min
INICIAL	INICIAL	100.34 %	95.75	Cumple	200.6	7.23	0.47%	4
30 Días	40°C 75% H.R.	99.76%	97.04	Cumple	200.8	7.57	0.45%	5
60 Días	40°C 75% H.R.	98.86%	97.65	Cumple	199.8	6.97	0.33%	3
90 Días	30°C	99.97%	99.64	Cumple	200.3	7.11	0.55%	4
90 Días	40°C 75% H.R.	99.47%	99.14	Cumple	200.5	7.49	0.42%	5

TABLA XVI. RESULTADO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA DE LOTE PILOTO DF2A35

DETERMINACIONES / ESPECIFICACIONES								
Tiempo de análisis	Condiciones de estudio	Valoración		Disolución		Dureza (Kgf)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)
		Fenazopiridina	Fenazopiridina	Descripción	Variación de peso (mg)			
		95.0 -105.0%	Q= 75	Tableta moteada color rojo marrón	200.0 mg ± 5 %	5-9 Kgf	Máximo 1%	Máximo 15 min
INICIAL	INICIAL	97.48%	100.82	Cumple	200.6	7.23	0.49%	4
30 Días	40°C 75% H.R.	96.99%	96.61	Cumple	200.4	6.98	0.51%	3
60 Días	40°C 75% H.R.	98.53%	99.63	Cumple	200.7	7.11	0.46%	4
90 Días	30°C	100.46%	101.74	Cumple	200.3	7.73	0.37%	5
90 Días	40°C 75% H.R.	98.15%	98.16	Cumple	200.4	7.37	0.42%	4

TABLA. XVII RESULTADO DEL ESTUDIO ESTABILIDAD ACELERADA DE LOTE PILOTO DF2 A36

DETERMINACIONES / ESPECIFICACIONES								
Tiempo de análisis	Condiciones de estudio	Valoración		Descripción	Variación de peso (mg)	Dureza (Kgf)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)
		Fenazopiridina	Fenazopiridina					
		95.0 -105.0%	Q= 75	Tableta moteada color rojo marrón	200.0 mg ± 5 %	5-9 Kgf	Máximo 1%	Máximo 15 min
INICIA L	INICIAL	99.59%	101.57	Cumple	200.8	7.76	0.37%	5
30 Días	40°C 75% H.R.	101.4%	99.46	Cumple	200.5	7.41	0.32%	5
60 Días	40°C 75% H.R.	98.85%	100.21	Cumple	200.2	7.16	0.49%	4
90 Días	30°C	102.28%	99.23	Cumple	200.5	6.89	0.56%	3
90 Días	40°C 75% H.R.	99.26%	100.16	Cumple	200.3	7.23	0.45%	4

TABLA. XVIII RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA DE LOTE PILOTO DF2A37

---

### 3.5 Análisis de los lotes piloto

Durante la realización de los lotes de prueba se obtuvieron diferentes resultados de los cuales fueron delimitando las variables para llegar a la formulación óptima que cumpla con especificaciones física y químicas. En las dos primeras formulaciones, se obtuvieron durezas bajas pero dentro de especificación las cuales nos resultaron en friabilidades altas, las dos formulaciones se descartaron por no pasar disolución.

Con base a los resultados anteriores, se decidió agregar un tercer desintegrante ya que uno de nuestros parámetros importantes es obtener una Q mayor de 75 % por lo que se agregó desintegrante 3, para favorecer la desintegración, se obtuvieron buenos resultados de dureza, friabilidad y desintegración, pero no cumplió con la disolución.

Con los resultados obtenidos, se decidió variar el porcentaje del desintegrante, ya que nuestro parámetro con mayor problema, fue cumplir con disolución. Así que se desarrolló la fórmula cuatro, en la cual se disminuyó el porcentaje del desintegrante 1, los parámetros físicos no variaron considerablemente, quedando dentro de especificación, pero el valor de Q disminuyó no cumpliendo con especificación.

De acuerdo con los resultados obtenidos se disminuye en 3.5 por ciento de desintegrante 1 y se aumenta esta proporción de diluyente 1 obteniendo una Q=68.10 %

En la fórmula 6 se disminuyó el % de diluyente 1 y se aumentó el % de desintegrante 1 y el valor de Q disminuyó por lo tanto, se retomó la fórmula 5, la cual dio el valor de Q más alto.

---

Se desarrolló la fórmula séptima en la cual se variaron las proporciones del diluyente 1 y desintegrante 1, y resultó una  $Q = 91.52\%$ .

Se desarrolló una octava fórmula para conocer el comportamiento de  $Q$ , en la cual se varió la proporción de diluyente 1 y 2, y resultó  $Q = 71.31\%$ .

Por lo cual comprobamos que al variar el porcentaje de diluyente uno y dos, modifica el valor de  $Q$ , estos excipientes tienen más de una función, diluyente, desintegrante, aglutinante deslizante y antiadherente.

Por lo cual se concluye que la fórmula óptima es la séptima por cumplir con las especificaciones físicas y químicas.

---

## CAPÍTULO 4

### **Conclusiones**

---

## 4. CONCLUSIONES

### 4.1 Formulación farmacéutica

Con base a los resultados obtenidos se puede concluir lo siguiente:

- En los estudios de preformulación se puede comprobar que el principio activo (Fenazopiridina) es estable con los diferentes compuestos con los cuales tuvo contacto, observándose que la exposición a la luz degrada lentamente la Fenazopiridina.
- Por estudios de compatibilidad se demostró que el principio activo es compatible con la mayoría de los excipientes, de los cuales se realizó una selección, para poder realizar los ensayos para llegar al desarrollo de la formulación.
- Con los estudios de preformulación y formulación se pudo llegar a la conclusión de que el método compresión vía seca es el más adecuado para la fabricación de tabletas de Fenazopiridina, este método nos proporciona varias ventajas. Y principalmente obtenemos buenos parámetros físico-químicos.
- Con la formulación propuesta; 50% de principio activo, 40% de diluyente 1, 5.0 % diluyente 2, 2.5% de desintegrante 1, 0.5% de desintegrante 2, 1.0 % de desintegrante 3, 1.0% de lubricante, se obtuvo un valor de Q dentro de especificación, este parámetro fue uno de los que mayor problema causó.

- 
- Con la prueba de ciclado térmico se demostró que la fórmula es estable térmicamente.
  - Se eligió el material de envase adecuado papel celofán con caja individual de cartón para proteger el producto de la luz y humedad ambiental para posteriormente someterlo a estabilidad acelerada.
  - Los estudios de estabilidad acelerada, confirmaron que las características fisicoquímicas y organolépticas del producto (tabletas de fenazopiridina) no se alteran considerablemente durante el tiempo y condiciones de estudio establecidas, es decir, que la fórmula es estable en el material de envase empleado.
  - Finalmente se concluye que la fórmula desarrollada para las tabletas de fenazopiridina, cuenta con las características de calidad establecidas para un producto farmacéutico y se considera altamente competitivo con lo ya existente en el mercado.

---

## CAPÍTULO 5

### **Bibliografía**

---

## 5. BIBLIOGRAFÍA

### 5.1 Citas bibliográficas utilizadas:

- 1) Remington "Farmacia" 19<sup>a</sup> edición Ed. Médica Panamericana Buenos Aires Argentina (1995) pág. 873-877, 933-937, 2471-2477, 2481-2499, 2234, 1690-1709, 1838-1839 y 2504-2509.
- 2) Villa-fuerte Robles Leopoldo "Producto Farmacéuticos sólidos operaciones unitarias farmacéuticas" 1era edición Instituto politécnico nacional (1999) pág. 96-111.
- 3) Boylan, J. Cooper C. "Handbook of pharmaceutical Excipients" 3a edición 2000 Editorial American Pharmaceutical Association, pág. 104-111, 143-145, 305-307, 433-438,
- 4) USP 24 Nf 1300-1301
- 5) Hellman, J. "Farmacotecnia teórica y práctica" México 1982. Ed. Continental. Formas compactadas de polvos: comprimidos y granulados. Pág. 1692-1789.
- 6) Goodman & Gilman A. Y Cols." Las bases farmacológicas de la terapéutica" 9<sup>a</sup> Edición Ed. Mc Grall-Hill interamericana México 1996. pág. 1136-1137.
- 7) Rosenstein Ster, "Diccionario de especialidades farmacéuticas" cuadragésima edición 2001. Ediciones PLM S.A. de C.V. pág. 622 y 623.

- 
- 8) NOM – 073 –SSA-1-1993. Estabilidad de medicamentos
  - 9) Guía profesional de medicamentos. Pág. 208.
  - 10) Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos 7<sup>a</sup> edición 2000. pág. 772-773, 1313-1314
  - 11) Román, F; “innovación y desarrollo farmacéutico “; Asociación farmacéutica Mexicana, A.C, México D.F, pág. 246-295.
  - 12) Lieberman, H; Lachman, L; “The theory and practice of industrial Pharmacy”; 3th, Eg. Lae & Febiger, Philadelphia, 1986, pág. 66-75, 171-193, 293-302.
  - 13) Lieberman, H; Lachman, L; “Pharmaceutical Dosage forms: Tablets” 2nd, Ed. Marcel Dekker, New York, 1990, pág. 75-127, 137, 146, 147, 151-179, 198-224, 243-245.
  - 14) Miller, A, “Pharmaceutical tablet lubrication”, Int. J. Pharm.; 1988, pág. 1-19.
  - 15) Frederick H. Meyers, Ernest Jawetz “Farmacología clínica” 5<sup>a</sup> edición Ed. El Manual Moderno S. A. (1982) pág. 696-697.
  - 16) J.M. AIACHE J. Ph. Devissaguex “Biofarmacia” 2<sup>a</sup> edición Editorial El Manual Moderno México 1982. pág. 10.

- 
- 17) BEVAN. "Fundamentos de Farmacología" 2ª edición Ed. HARLA México Pág. 277-278.
  - 18) José Luis Vilajato Tecnología farmacéutica Vol. II Formas farmacéuticas Editorial SINTESIS S.A Valle Hermoso 34. 28015 Madrid 2001 pág. 87-110.
  - 19) <http://www.elergonomista.com/galenica/estabilidadgeneralidad>
  - 20) <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/231.pdf>
  - 21) <http://www.monografias.com/trabajos19/infeccion-vias-urinarias/infeccion-vias-urinarias.shtml>
  - 22) [http://www.msd.com.mx/publicaciones/mmerck\\_hogar/seccion\\_11/seccion\\_11\\_127.html](http://www.msd.com.mx/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_11/seccion_11_127.html)
  - 23) [http://docencia.izt.uam.mx/ferm/uueeaa/material\\_adicional/presentaciones\\_pdf/PREFORMULACION%20DE%20MEDICAMENTOS.pdf](http://docencia.izt.uam.mx/ferm/uueeaa/material_adicional/presentaciones_pdf/PREFORMULACION%20DE%20MEDICAMENTOS.pdf)
  - 24) PhR Dr. Alfred Darr Elementos de Tecnología farmacéutica Editorial ACRIBIA 1979, Zaragoza España pág. 104-110.
  - 25) Eugene L. Parrott PhD Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics. Ejemplar 3, Burgess Publishing Company 1971. Pág. 64-80
  - 26) William O. Foye PhD. Principios de Química Farmacéutica Editorial Reverté S.A. 1988 Tomo I, Barcelona pág. 272-275, 468-470.