



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE
UNAS TABLETAS DE PARACETAMOL CON
CLORHIDRATO DE FENILEFRINA (ANTIGRIPAL)

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

BLANQUITA NAYELI BAUTISTA GALLARDO

DIRECTOR DE TESIS:

M. EN F. MARÍA DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS:

Q.F.B. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA



MÉXICO, D.F. JUNIO DE 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

El presente trabajo esta dedicado a mis padres, Benito y Blanquita; hermanos, Benito, Alma y Erwin; y abuelitos, Abraham, Mari y Enequina, ya que gracias a su apoyo incondicional, sus consejos, enseñanzas de vida y su enorme cariño me motivaron a buscar ser una mejor persona tanto moral como profesionalmente, por tal motivo es que hoy estoy realizando uno de mis más grandes sueños, terminar mi carrera y obtener mi título profesional el cual para mi es el trofeo obtenido de una meta alcanzada de las varias que conforman mi plan de vida. Gracias papá, mamá, hermanos y abuelitos por ayudarme a superar tan grande reto, por que este logro no es sólo mío sino de ustedes también, los amo familia.

Hermanos vean que el alcanzar una meta y cumplir un sueño cuesta mucho trabajo, pero al final la recompensa es demasiado grande y se disfruta en verdad; no tengan temor a enfrentarse a los retos de la vida ya que gracias a ellos aprendes a ser mejor en lo que eres y haces; los amo nunca lo olviden.

También lo dedico a mis dos grandes amores, mi esposo Pedro y mi hijo Oliver Dante, que son el motor de mi vida ya que sin su aliento, su apoyo y su amor en procesos difíciles no me hubiera sido posible llegar a este gran momento. Los amo, gracias a los dos por formar parte de una nueva etapa de mi vida y por compartir conmigo esta gran alegría.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco, en primer lugar, a Dios por darme vida y salud para llegar a este gran momento y así lograr mi objetivo, obtener mi título profesional; por darme el entendimiento y la sabiduría para conocer la misión y el objetivo de mi desarrollo como profesionista, para ayudar a mejorar la calidad de vida de mis semejantes y aún de mi propia familia.

Doy gracias a todas las personas que se vieron involucradas en mi formación para que pudiera llegar al final de mi meta, profesores, compañeros y amigos, en especial a las maestras Lourdes Cervantes y Teresa Benítez por ser mis mentores en el último paso para alcanzar mi cometido; por evaluar y consolidar mi aprendizaje y mi formación como Químico Farmacéutico Biólogo, gracias por el tiempo que me dedicaron y el conocimiento que me transmitieron.

Gracias también a mis suegros, Doña Rodriga y Don Félix, y cuñados, Claus, Toño y Franco, por el apoyo brindado en el comienzo de otra etapa de mi vida, por alentarme a seguir adelante para cumplir mis sueños y metas y por ayudarme a continuar aún en momentos difíciles.

Un agradecimiento muy especial a la empresa farmacéutica HELM de México, en particular al Químico Luis Morales por apoyarme en cuanto al uso de sus instalaciones y de este modo poder terminar el desarrollo de mi proyecto.

Gracias a la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO por ser participe de mi formación profesional, ya que pertenecer a esta gran institución es un honor y dota de autenticidad, ética y prestigio a quienes egresan de sus instalaciones, formando profesionales de calidad, como lo pretendo demostrar en mi desempeño laboral.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
I. MARCO TEÓRICO	2
A. Preformulación y Formulación	2
B. La Gripe y los Antigripales	4
1. Gripe	4
a) Definición	4
b) Causas	4
c) Síntomas	4
d) Diagnóstico	5
e) Tratamiento	5
2. Resfriado común	5
a) Definición	5
b) Causas	5
c) Síntomas	6
d) Diagnóstico	6
e) Tratamiento	6
3. Antigripales	6
a) Definición	6
b) Componentes	6
C. Paracetamol (Acetaminofén)	9
1. Características	9
2. Propiedades físicas	9
3. Propiedades químicas	9
4. Propiedades fisicoquímicas	9
5. Propiedades biológicas	10
a) Acción farmacológica	10
b) Farmacocinética y metabolismo	11
c) Dosis y vías de administración	11
d) Efectos tóxicos	11
e) Contraindicaciones	12
f) Efectos adversos	12
g) Presentaciones comerciales	12
D. Clorhidrato de Fenilefrina	13
1. Características	13
2. Propiedades físicas	13
3. Propiedades químicas	13

4. Propiedades fisicoquímicas	14
5. Propiedades biológicas	15
a) Acción farmacológica	15
b) Farmacocinética y metabolismo	16
c) Dosis y vías de administración	16
d) Efectos tóxicos	16
e) Contraindicaciones	16
f) Efectos adversos	17
g) Presentaciones comerciales	17
E. Formas Farmacéuticas Sólidas Orales (Comprimidos o Tabletas)	18
1. Definición	18
2. Ventajas	18
3. Desventajas	18
4. Métodos de fabricación	19
a) Granulación húmeda	19
b) Granulación seca	21
c) Compresión directa	21
5. Excipientes para los comprimidos	23
a) Material de relleno (diluyente)	24
b) Desintegrantes	24
c) Aglutinantes	24
d) Deslizantes	25
e) Lubricantes	25
f) Antiadherentes	25
g) Colorantes	25
6. Reología de polvos	26
7. Problemas técnicos durante el tableteado	29
8. Justificación de la granulación de los polvos antes de la compresión	29
9. Evaluación de la forma farmacéutica (Controles de calidad)	30
F. Estabilidad y Reacciones de Degradación de los Fármacos	31
1. Estabilidad de los fármacos en solución	31
a) Hidrólisis	31
b) Reacciones de reducción – oxidación (Redox)	32
2. Estabilidad de los fármacos en estado sólido	32
a) Temperatura	32
b) Fotólisis	32
c) Higroscopicidad	33
3. Estudio de ciclaje	34

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
III. OBJETIVOS	36
A. General	36
B. Específicos	36
IV. HIPÓTESIS	37
V. METODOLOGÍA	38
A. Material	38
B. Reactivos	39
C. Diagrama de Flujo	41
D. Método	42
1. Revisión bibliográfica	42
2. Estudio de preformulación	42
a) Caracterización del paracetamol	42
b) Caracterización del clorhidrato de fenilefrina	44
c) Reología de polvos para ambos principios activos	46
d) Estudios de estabilidad para ambos principios activos	47
1) Estabilidad de paracetamol y clorhidrato de fenilefrina en solución	47
2) Estabilidad de paracetamol y clorhidrato de fenilefrina en estado sólido	48
e) Compatibilidad fármaco (s) – excipientes	48
3. Formulación	49
a) Formulaciones tentativas	50
b) Formulación propuesta	52
c) Optimización y escalamiento de la formulación propuesta	54
d) Estudio de ciclaje	55
VI. RESULTADOS	56
A. Estudio de preformulación	56
1. Caracterización de los principios activos	56
2. Estabilidad de los principios activos	59
3. Compatibilidad fármacos – excipientes	60
B. Formulación	62
1. Propuestas de formulación para tabletas de 600 mg	62
a) Reología de polvos para las formulaciones tentativas	62
2. Formulaciones elegidas	63
a) Controles de calidad para las formulaciones elegidas	64

3. Formulación propuesta	65
a) Controles de calidad para la formulación propuesta	66
4. Optimización de la formulación propuesta	67
a) Propuestas de formulación para tabletas de 700 mg	67
1) Controles de calidad para los dos lotes de la formulación A	69
2) Estudio de ciclaje para los dos lotes de la formulación A	71
VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS	73
VIII. CONCLUSIONES	77
IX. SUGERENCIAS	78
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
XI. ANEXOS	81

ABREVIATURAS

α : alfa

AMP-cíclico: Adenosinamofosfato-cíclico

ARN: Ácido Ribonucléico

β : beta

°C: Grados Celsius

CCF: Cromatografía en Capa Fina

cm: centímetro

DE: Desviación Estándar

DER: Desviación Estándar Relativa

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

g: gramos

GI: Gastrointestinal

HR: Humedad Relativa

H₃O⁺: Ión Hidronio

IR: Infrarrojo

Kg: Kilogramos

μ : media

μ g: microgramos

μ m: micrometro

M: Molaridad

MAO: Monoaminooxidasa

mg: miligramos

MGA: Método General de Análisis

mL: mililitros

Mta: Muestra

N: Normalidad

NF: National Formulary

nm: nanometro

NOM: Norma Oficial Mexicana

OH⁻: Ión Hidroxilo

pH: Potencial de ionización

pK_a: Potencial de acidez

PVP: Polivinilpirrolidona

Q: Por ciento disuelto

Ref: Referencia

Rf: Ratio of front (proporción del frente)

rpm: revoluciones por minuto

SA: Solución Amortiguadora

SI: Solución Indicadora

SNC: Sistema Nervioso Central

SR: Solución Reactivo

SRef: Sustancia de Referencia

SSA: Secretaría de Salud

SV: Solución Valorada

USP: United States Pharmacopeia

UV: Ultravioleta

% m/m: porcentaje masa en masa



INTRODUCCIÓN

La gripe es una infección viral aguda que ocurre generalmente cada invierno en todo el mundo como una epidemia local o una pandemia (epidemia general); afecta cada año al 12% de la población mundial pudiendo llegar al 35% cuando circula un virus distinto al habitual. Esta patología no posee una gravedad importante exceptuando los casos de pacientes con factores de riesgo tales como enfermedades respiratorias, cardiovasculares e inmunodeprimidos en los que se pueden producir severas complicaciones. Por todo ello, es una de las enfermedades que causan más solicitud de asistencia médica y bajas laborales a nivel mundial.¹

Ya que la gripe causa manifestaciones clínicas como tos, fiebre, dolores de cabeza y musculares, rinorrea (secreción nasal), entre otros, y a falta de un tratamiento etiológico (es decir, de la causa), se ha intentado manejar esta patología atacando directamente los síntomas, con este objetivo se desarrollaron los antigripales obteniendo como resultado distintos grados de respuesta individual. Estos medicamentos NO solucionan la infección ni previenen su diseminación, es decir, son incapaces de limitar las epidemias sólo alivian los signos y síntomas de la enfermedad.¹

Los antigripales, son un grupo de medicamentos que resultan de la asociación de dos o más fármacos (principios activos) destinados a ser usados en el tratamiento de los síntomas relacionados a la gripe. Este objetivo se logra asociando un fármaco destinado a disminuir la reacción alérgica, otro con el objeto de descongestionar las vías respiratorias y finalmente un analgésico – antipirético que aliviará los dolores y fiebre que normalmente se presenta en estos cuadros.²

En algunos casos, estos productos pueden causar somnolencia y aletargamiento (inactividad), disminuyendo considerablemente la respuesta refleja, bajo esta situación, se recomienda no conducir ningún tipo de maquinaria peligrosa o automóviles ya que ello implica un riesgo potencial. En conjunto con estos productos es muy importante mantener una ingesta importante de líquidos para acelerar la eliminación del agente viral causante de la patología.²

En la actualidad se conocen diferentes marcas de antigripales que alivian los síntomas de la gripe o el resfriado común, de los cuales la mayoría contienen Paracetamol como analgésico – antipirético, Clorhidrato de Fenilefrina como descongestivo nasal y Maleato de Clorfeniramina como antihistamínico; éste último es el que provoca efectos secundarios como son sedación, somnolencia, mareo, vértigo, trastornos de la coordinación, excitabilidad (refiriéndose al Sistema Nervioso Central: SNC) y espesamiento de las secreciones bronquiales en cuanto a las vías respiratorias.

Por lo anterior, en este trabajo se planteó desarrollar la formulación de un antigripal en tabletas sin incluir al maleato de clorfeniramina; por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue llevar a cabo un estudio de Preformulación y Formulación para desarrollar unas tabletas que contienen como principios activos Paracetamol y Clorhidrato de Fenilefrina, esto con el fin de obtener un antigripal que no cause tantos efectos secundarios al consumirlo, utilizando sólo dos fármacos y no tres o más como lo es en la mayoría de las formulaciones comerciales, así como evitar que provoque somnolencia durante su ingesta.

El trabajo experimental consistió en realizar un estudio de preformulación completo para determinar las propiedades fisicoquímicas y reológicas de ambos fármacos, así como su estabilidad a diferentes condiciones de temperatura, luz y humedad, de igual forma, se evaluó la compatibilidad que presentaron con los distintos excipientes que se utilizaron para dicho estudio, determinando cuales eran los más adecuados para la formulación de las tabletas y los porcentajes que se utilizarían de cada uno; con la información obtenida, se llevó a cabo un estudio de formulación para establecer las condiciones de proceso y el método de fabricación de las mismas, para obtener finalmente una formulación adecuada, segura, estable y eficaz.



I. MARCO TEÓRICO

A. PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN

Hoy en día se reconoce que a pesar de que pudieran conseguirse todas las características de calidad durante el desarrollo de un producto farmacéutico, es necesario también conocer y controlar todos y cada uno de los factores que las afectan de manera particular; de esta forma se puede decir que la calidad de un medicamento es la suma de todos los factores que contribuyen, directa o indirectamente, a su eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad.³

La calidad de diseño investiga la calidad para determinar las características del producto que deben ser desarrolladas y aseguradas, con el fin de satisfacer los requerimientos del consumidor, mientras que la calidad de desarrollo se mide de acuerdo con el grado de conocimiento de las características de calidad del producto y los factores que la afectan, así como el nivel en que la metodología es adecuada para controlar los atributos diseñados.³

El individuo encargado del desarrollo del medicamento, intentará seleccionar la forma farmacéutica más conveniente y modificar cada una de las variables relativas a la fórmula y al proceso para conseguir alguna característica de calidad del producto en particular, sin perder de vista que el resto de las mismas pueden resultar afectadas. Debe entonces balancear todos estos factores para producir, finalmente, la efectividad, seguridad, aceptación y estabilidad máxima posible de su producto.³

Una metodología práctica y eficiente para la formulación de cualquier medicamento debe integrar el conocimiento técnico y la insustituible experiencia acumulada, con herramientas estadísticas y administrativas que apoyen cada decisión; la metodología sistematizada propuesta a seguir para cada medicamento a desarrollar, consiste de los siguientes pasos generales:³

1. Revisión bibliográfica
2. Preformulación
3. Selección de la tecnología
4. Hipótesis generales
5. Experimentación con número de variables reducido
6. Optimización de la fórmula
7. Escalamiento y caracterización del proceso
8. Transferencia de la tecnología

El estadio de la investigación y el desarrollo en el cual comienza la preformulación pueden afectar en gran medida la probabilidad de que un nuevo compuesto devenga un producto farmacéutico comercialmente viable. En general, cuanto antes se disponga de los datos de preformulación más pronto podrán adoptarse las decisiones acerca de la naturaleza de las propiedades fisicoquímicas y la manera en la que éstas podrían afectar el desarrollo potencial de un posible nuevo medicamento. Lamentablemente, es frecuente que los nuevos compuestos se seleccionen para su desarrollo sin datos de preformulación adecuados; en estos casos, en el proceso de desarrollo surgen problemas relacionados con la estabilidad, la solubilidad y la biodisponibilidad que podrían haberse evitado o modificado si los datos de preformulación hubiesen sido considerados en el proceso de selección del compuesto. Para poder optimizar la eficacia de nuevos productos farmacéuticos es necesaria una comprensión cabal de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos antes de incorporarlas en la fórmula de dichos productos.⁴



La preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la que el científico responsable caracteriza las propiedades físicas, químicas y mecánicas de un nuevo fármaco con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces. Los estudios típicos consisten en un estudio de solubilidad en relación al pH, evaluación de polimorfismos, distribución y tamaño de partícula, un estudio de estabilidad acelerada en relación al pH, humedad y temperatura (para promover la degradación del fármaco evaluado, con el fin de identificar y cuantificar su mecanismo de degradación) y un estudio de compatibilidad con los excipientes a utilizar en la formulación; esta información es esencial para la formulación científica a fin de estabilizar el fármaco en su forma farmacéutica.^{4, 5, 6}

El desarrollo de una formulación óptima no es una tarea fácil y existen muchos factores que afectan este proceso. Los fármacos rara vez se administran como entidades químicas puras y casi siempre se presentan en una formulación que contiene excipientes; la complejidad de la formulación puede variar entre una solución acuosa simple y una forma farmacéutica de liberación prolongada compleja que contiene diversos materiales poliméricos. En ocasiones, el grado de complejidad está determinado por motivaciones relacionadas con la licencia de fabricación, pero con mayor frecuencia depende de la formulación de la forma farmacéutica y de la composición resultante necesaria para obtener estas cualidades. De este modo es como se puede llegar a la formulación de diferentes formas farmacéuticas como pueden ser líquidos (soluciones, emulsiones, suspensiones, extractos), sólidos (tabletas o comprimidos, grageas, cápsulas, polvos) y semisólidos (pomadas, supositorios, óvulos, geles, cremas, ungüentos).^{4, 5, 6}



B. LA GRIPE Y LOS ANTIGRIPALES

1. Gripe

a) Definición

La *gripe* es una enfermedad respiratoria aguda causada por la infección por virus gripales; la enfermedad afecta a las vías respiratorias superiores, inferiores o ambas y, con frecuencia, se acompaña de síntomas generales como fiebre, cefalea, mialgias y debilidad. Prácticamente todos los inviernos se producen brotes de la enfermedad, de extensión y gravedad variables, que producen una morbilidad considerable en la población general, así como una mortalidad elevada en ciertos enfermos de alto riesgo, como consecuencia principalmente de complicaciones pulmonares.¹

Los virus de la gripe A, B y C son los únicos miembros de la familia *Orthomyxoviridae*, y solamente los virus de la gripe A y B provocan una enfermedad significativa en el ser humano. Los ortomixovirus tienen *envoltura y un genoma de ARN segmentado de sentido negativo*. El genoma segmentado de estos virus facilita el desarrollo de nuevas cepas por mutación y reorganización de los segmentos genéticos entre las distintas cepas humanas y animales del virus. Esta inestabilidad genética es la responsable de las epidemias anuales (mutación: variación) y las pandemias periódicas (reorganización: cambio) de la infección de la gripe a nivel mundial; la gripe es una de las enfermedades víricas más prevalentes y significativas. No obstante, hoy en día la población en riesgo de padecer cuadros graves dispone de una buena profilaxis en forma de vacunas y fármacos antivíricos.⁷

Los virus de la gripe son virus respiratorios que provocan sintomatología respiratoria y los clásicos síntomas gripales de fiebre, malestar general, cefalea y mialgias (dolor por todo el cuerpo); sin embargo el término "gripe" se ha aplicado erróneamente a muchas otras infecciones respiratorias y víricas.⁷

b) Causas

- El agente causante de la gripe es un virus.
- Su persistencia se debe a que los microorganismos que la provocan son inestables, es decir, varían su estructura con frecuencia, dando lugar a otros nuevos.
- Se deben tomar medidas preventivas cuando se tiene trato directo con una persona enferma de gripe, pues el contagio se produce al inhalar las pequeñas gotas provenientes de la tos y los estornudos, o bien, al entrar en contacto con sus secreciones.
- Los viajes favorecen el intercambio de nuevas formas de virus.
- Los cambios bruscos de temperatura, especialmente en invierno, propician su desarrollo.^{7,8}

c) Síntomas

- En general, se manifiestan con trastornos en las vías respiratorias: nariz, faringe, laringe, tráquea y bronquios.
- En su etapa de incubación (cuando el virus entra al organismo y empieza a reproducirse) aparecen escalofríos, malestar general, vértigo, dolor de cabeza, ojos llorosos, dolores musculares y fiebre.
- Durante la fase de manifestación, el enfermo se encuentra cansado, la faringe arde y se encuentra enrojecida; asimismo, se presentan dolor de cabeza, catarro, tos seca, taquicardia, náuseas, secreción nasal, lagrimeo y voz ronca.
- Conforme transcurren los días, los síntomas desaparecen poco a poco hasta llegar a la fase de simple resfriado.^{7,8}



d) Diagnóstico

- Es fácil de establecer si se presentan los síntomas antes descritos o si es parte de una epidemia.
- En casos aislados requiere diagnóstico médico para que no se confunda con otras enfermedades.
- Se diferencia del resfriado común porque es un padecimiento más intenso y presenta fiebre y tos.^{7,8}

e) Tratamiento

- Reposo absoluto y dieta ligera, con muchos líquidos para compensar las pérdidas por sudoración.
- Para aliviar los principales síntomas se puede recurrir a medicinas de venta libre como los antipiréticos (que reducen la fiebre), analgésicos (que combaten el dolor) o bien, antihistamínicos (cuando la enfermedad se relaciona con alergias).
- La tos puede lastimar la garganta, por lo que se recomienda tomar medicamentos de libre acceso (antitusivos y expectorantes) que alivien este malestar.
- La gripe no es en sí misma una enfermedad peligrosa, pero descuidar su tratamiento puede generar complicaciones del aparato respiratorio, como pulmonía o bronconeumonía.
- La limpieza de la nariz debe realizarse sin brusquedad, pues puede producirse sinusitis.^{7,8}

2. Resfriado Común

a) Definición

Las enfermedades inflamatorias, la mayoría en forma de resfriado común, son los procesos más frecuentes de la nariz y los senos aéreos accesorios. La rinitis infecciosa, una forma más elegante de designar al *resfriado común*, está causada en la mayoría de los casos por uno o más virus; los ofensores principales son los adenovirus, ecovirus y rinovirus, provocan una descarga catarral profusa, familiar para todas las personas y una pesadilla para todos los maestros de jardín de niños. Durante la fase aguda inicial, la mucosa nasal aparece engrosada, edematosa y roja; las cavidades nasales están estrechadas y los cornetes agrandados, estas alteraciones se pueden extender para producir una faringoamigdalitis concomitante. La infección bacteriana secundaria potencia la reacción inflamatoria y produce un exudado mucopurulento, pero como todo el mundo sabe, la infección se resuelve pronto que va de 7 a 10 días.⁸

El *resfriado común* es una infección en nariz y garganta producida por diferentes y numerosos virus, que en ocasiones involucra a las grandes vías respiratorias, como la faringe, laringe, tráquea, bronquios y pulmones; se caracteriza por su fácil contagio e inflamación de las mucosas. A diferencia de la gripe, es de menor intensidad y cuando hay fiebre es muy baja.⁸

b) Causas

- Exposición ambiental a diversos virus.
- Cansancio, ansiedad y depresión producen que el organismo se debilite y no pueda defenderse de los virus del resfriado.
- Las mujeres que se encuentran en la mitad de su ciclo menstrual tienen mayor riesgo de contagio, pues sus defensas naturales disminuyen.
- Alergias nasales o de garganta.^{7,8}



c) Síntomas

- Inician 2 ó 3 días después del contagio.
- Las primeras señales son malestar en nariz y garganta, estornudos.
- Es raro que se presente fiebre, pero si aparece es de baja intensidad.
- Escurrimiento nasal que se manifiesta con secreciones acuosas de color claro que son muy molestas durante los primeros días.
- Posteriormente, estas secreciones se hacen espesas, opacas, de color amarillo verdoso y son menos abundantes.
- Tos.
- Cansancio.^{7, 8}

d) Diagnóstico

- Se hace con base en los síntomas, pero en caso de que la fiebre sea muy alta ya no se trata de un resfriado común.
- En ocasiones, se puede confundir el resfriado con una alergia o una infección causada por alguna bacteria.^{7, 8}

e) Tratamiento

- Beber líquidos en abundancia.
- Aumentar el reposo.
- Evitar el frío.
- Puede recurrirse a un antigripal o analgésico para calmar las molestias.
- Los descongestivos nasales producen alivio temporal.^{7, 8}

3. Antigripales

a) Definición

Los *antigripales*, son un grupo de medicamentos de venta libre que resultan de la asociación de dos o más fármacos (principios activos) destinados a ser usados en el tratamiento de los síntomas relacionados a la gripe, el catarro o el resfriado común, entre ellos estornudos, congestión y/o flujo nasal, cuerpo cortado, lagrimeo, tos y fiebre leves, molestias musculares moderadas, dolor de cabeza e irritación de garganta. Este objetivo se logra asociando un fármaco destinado a disminuir la reacción alérgica, otro con el objeto de descongestionar las vías respiratorias y finalmente un analgésico – antipirético que aliviará los dolores y fiebre que normalmente se presenta en estos cuadros. Éstos pueden encontrarse disponibles en distintas presentaciones o formas farmacéuticas como son: comprimidos y cápsulas para adultos, jarabe para niños y gotas para lactantes.^{2, 9}

Ante todo, cabe señalar que no existe remedio alguno que sea completamente eficaz contra esta enfermedad, pues además de que puede ser causada por al menos 200 tipos distintos de virus, éstos cambian su apariencia a menudo (mutan) para burlar al sistema inmune (de defensas) del organismo. Es importante subrayar que los antibióticos no son útiles contra el resfriado común (ayudan sólo en caso de infección por bacterias), y que los antigripales, por su parte, no reducen el tiempo de infección ni destruyen a los virus, pero sí controlan las molestias mientras el cuerpo elimina a los microorganismos.^{2, 9}

b) Componentes

Por lo general, las infecciones por rinovirus son leves y curan de manera espontánea, de modo que no suelen necesitar tratamiento. La terapéutica con antihistamínicos de primera



generación y antiinflamatorios no esteroideos resulta beneficiosa para los pacientes que experimentan síntomas particularmente intensos y se puede añadir un descongestivo oral si la obstrucción nasal constituye un problema particular para el mismo; es prudente reducir la actividad física en los casos de malestar o fatiga importantes. Se añaden antibacterianos sólo en los casos en que se desarrollan complicaciones bacterianas, como otitis media o sinusitis, no se dispone de un tratamiento vírico específico.¹

En casos de gripe no complicada se puede recurrir al tratamiento sintomático de la cefalea, las mialgias y la fiebre utilizando paracetamol, pero se deben evitar los salicilatos en menores de 18 años por su posible asociación con el síndrome de Reye; como la tos suele desaparecer por sí sola, en general no está indicado el tratamiento con antitusivos, pero se pueden emplear compuestos con codeína si la tos es especialmente molesta. Se aconsejan el reposo y la hidratación durante la fase aguda de la enfermedad, así como la reincorporación gradual a la actividad normal una vez resuelto el problema.¹

Cuando la congestión o la rinorrea son severas, es recomendable administrar descongestionantes, antihistamínicos y expectorantes, pero hay que tener en cuenta que los descongestionantes simpaticomiméticos tienden a elevar la presión sanguínea, por lo que su uso debe restringirse en sujetos hipertensos. No deben prescribirse antibióticos, ya que no tienen ningún efecto contra el *Rinovirus*, a menos que se compruebe la infección bacteriana secundaria, pero generalmente, el uso de antibióticos se reserva para pacientes de alto riesgo.⁹

Como se ha mencionado, los antigripales incluyen componentes que pertenecen a distintas familias, éstos son:²

Analgésicos y antipiréticos. Los analgésicos no opioides, también conocidos como analgésicos suaves, alivian el dolor leve a moderado sin alterar el estado de conciencia o el funcionamiento mental; dichos medicamentos alivian en particular el dolor de baja intensidad relacionado con inflamación, así como los llamados dolores sordos, tales como cefaleas, artralgia (dolor articular) y mialgia (dolor muscular), además de reducir el dolor leve al proporcionar analgesia, también reducen la fiebre (antipiréticos) y, en algunos casos, pueden fungir como antiinflamatorios.²

Los centros del cerebro que regulan el dolor y la temperatura se encuentran en el hipotálamo. Se conoce que los analgésicos no opioides producen analgesia y antipiresis al afectar selectivamente los centros hipotalámicos, lo cual reduce la temperatura corporal elevada, pero sin afectar la temperatura normal del cuerpo. El mecanismo de acción central conlleva bloqueo de la estimulación de prostaglandinas del Sistema Nervioso Central (SNC); además de dicha acción, estos medicamentos aumentan el flujo sanguíneo periférico (vasodilatación) y la sudación lo que permite mayor pérdida de calor excesivo del cuerpo. La analgesia se produce al afectar al hipotálamo y al sitio de la lesión; en respuesta al daño tisular, articular o al edema, se liberan sustancias activas como la bradicinina, las prostaglandinas y la histamina. Las prostaglandinas y la bradicinina estimulan a las terminaciones nerviosas periféricas, que transmiten los impulsos de dolor al SNC, los analgésicos no opioides inhiben la síntesis de prostaglandinas y evitan que la bradicinina estimule a los receptores de dolor; debido a que las prostaglandinas también afectan a los centros hipotalámicos, estos analgésicos inhiben el reconocimiento de los impulsos de dolor a nivel central y periférico.²

Los más utilizados son ácido acetilsalicílico, acetaminofén (paracetamol), ibuprofeno o diclofenaco; ya que el ácido acetilsalicílico se ha relacionado en algunos casos de infecciones virales en niños y adolescentes con una complicación llamada síndrome de Reye, caracterizada por lesión del cerebro e hígado, se prefiere que estos pacientes consuman medicamentos con acetaminofén; no obstante, éste último en sobredosis puede causar daño



en el hígado, de modo que se debe ajustar la dosis de acuerdo al peso y edad del menor con ayuda del médico o siguiendo las instrucciones de uso.²

Descongestionantes. En este grupo se encuentran los agonistas adrenérgicos α_1 que producen la contracción del músculo liso, que incluye vasoconstricción de la mayor parte de los vasos sanguíneos, también actúan sobre las arteriolas de la mucosa nasal, disminuyendo el flujo de sangre en las vías respiratorias superiores (nariz y garganta) por lo que reducen la inflamación y producción de mucosidad en dicha zona, y debido a esta acción reducen la congestión y facilitan la ventilación nasal; pueden administrarse por vía tópica o por vía sistémica. Las más empleadas son: imidazolina, xilometazolina, oximetazolina, clorhidrato de fenilefrina, nafazolina y antazolina.²

Los descongestivos de la mucosa por vía tópica (entre los que se encuentran fenilefrina y nafazolina) reducen el malestar producido por la fiebre del heno y en menor grado, el resfriado común, al reducir el volumen de mucosa nasal, además tienen menos efectos a nivel sistémico, pero pueden dar lugar al efecto rebote; un efecto secundario importante de los descongestionantes tópicos es la *rinitis medicamentosa*, la cual cursa con aumento de la congestión nasal y edema, esto ocurre después de varias aplicaciones repetidas. Entre los descongestionantes sistémicos se encuentran pseudoefedrina y fenilpropanolamina, ya que se administran por vía sistémica, dichos descongestionantes nasales tienen la ventaja de que la duración de su efecto es mayor y producen menos irritación local, sin embargo, a nivel sistémico pueden provocar efectos de tipo simpaticomimético tales como aumento de la presión arterial, aumento de la glucosa, inquietud, temblor, insomnio, resequedad de mucosas, entre otros. Todos estos compuestos estrechan el diámetro de los vasos sanguíneos (vasoconstricción) y aumentan la presión arterial, por lo que se recomienda que el paciente con problemas circulatorios (con tensión elevada) no los utilice. Además, la administración prolongada de los medicamentos de acción local puede causar lesiones en la mucosa de la nariz, de modo que se deben emplear máximo cinco días.^{10, 11}

Antihistamínicos. Los antihistamínicos solos alivian la mayor parte de los síntomas relacionados con la rinitis alérgica (inflamación de la mucosa nasal) y son la mejor elección en pacientes con resfriado común e historia de alergias respiratorias o fiebre de heno. Dentro de estos compuestos encontramos antihistamínicos de primera generación como clorfeniramina, clemastina, difhenidramina y prometacina, los cuales se caracterizan por tener interacción selectiva con los receptores centrales y periféricos de histamina, y antihistamínicos de segunda generación que incluyen a la cetiricina, fexofenadina y loratadina que son más selectivos para receptores periféricos H_1 ; todos ellos útiles para reducir problemas como generación excesiva de moco, ojos llorosos y cosquilleo en la nariz, pero también en inflamación, congestión y dolor en los senos paranasales (sinusitis).^{2, 11}

Los antihistamínicos bloquean la acción de la histamina, que es una sustancia segregada por el organismo como parte de su reacción de defensa, para que no se conecte con sus receptores H_1 , por consiguiente se evitan las respuestas alérgicas de la histamina que también es la responsable de escurrimiento nasal, lagrimeo, estornudos y dolor de cabeza. Estos medicamentos se pueden usar de manera intercambiable, y con frecuencia causan sedación, junto con alivio de los síntomas de alergia, además de inhibir las acciones de la histamina, tienen anestésico local y actividad anticolinérgica; mediante la acción de anestesia local, pueden deprimir la actividad nerviosa sensorial, y de este modo aliviar el prurito y el dolor. El tratamiento con este tipo de fármacos podría causar efectos secundarios indeseables, sobre todo a nivel cardíaco frente a lo cual se debe suspender inmediatamente; en algunos casos, estos productos pueden causar somnolencia y aletargamiento, disminuyendo considerablemente la respuesta refleja, bajo esta situación se recomienda no conducir ningún tipo de maquinaria peligrosa o automóviles, ya que ello implica un riesgo potencial, debido a los efectos secundarios que pueden presentar y a las reacciones adversas que pueden llegar a desencadenar.^{2, 10, 11}



C. PROPIEDADES DEL PARACETAMOL (ACETAMINOFÉN)

1. Características

Fórmula Desarrollada

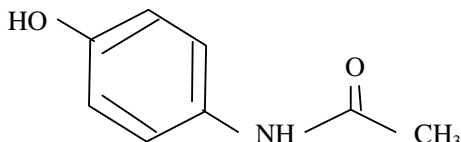


Fig. 1. Fórmula Estructural del Paracetamol

Fórmula Condensada: $C_8H_9NO_2$

Nombre químico: 4-Hidroxiacetanilida

Peso Molecular: 151.16 g/mol

2. Propiedades Físicas

Descripción: Polvo blanco cristalino; inodoro; sabor ligeramente amargo.^{12, 13}

3. Propiedades Químicas

Reactividad química: La actividad antipirética reside en su estructura aminobenceno. La introducción de otros radicales en el grupo hidroxilo del para-aminofenol y en el grupo amino libre de la anilina aminora la toxicidad sin pérdida de su acción antipirética. Los mejores resultados se logran con los éteres de alquil fenólicos, como la fenacetina, y con las amidas (como el acetaminofén y la fenacetina).¹⁴

Estabilidad: El acetaminofén como materia prima debe almacenarse en envases bien cerrados y protegidos de la luz; en formas de dosificación oral debe ser almacenado en contenedores herméticos. El acetaminofén es muy estable en solución acuosa, exhibiendo su máxima estabilidad a pH 5 a 7 con una vida media a pH 6 de cerca de 22 años.^{15, 16}

Vías degradativas: La ruta de degradación más común que presenta el acetaminofén se debe a que es muy inestable en hidrólisis, dando como resultado de dicha reacción la formación de dos compuestos que son el p-aminofenol y ácido acético.^{16, 17}

4. Propiedades Fisicoquímicas

Solubilidad: Fácilmente soluble en etanol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y en solución de hidróxido de sodio 1 N; poco soluble en cloroformo.^{12, 13}

Punto de fusión: Entre 168 °C y 172 °C.^{12, 13}

pH: Entre 5.1 y 6.5.^{12, 13}

pK_a: 9.5 (ácido débil).¹⁴

Espectros de absorción (UV, IR): En el espectro ultravioleta (UV) el paracetamol en soluciones ácidas alcanza una longitud de onda máxima a 245 nm mientras que en soluciones alcalinas presenta su máxima absorción a 257 nm. En el espectro infrarrojo (IR) sus principales picos los alcanza a las siguientes ondas numéricas: 1506, 1657, 1565, 1263, 1227 y 1612 cm^{-1} . Dichos espectros se presentan en las figuras 2 y 3, respectivamente.^{16, 18}

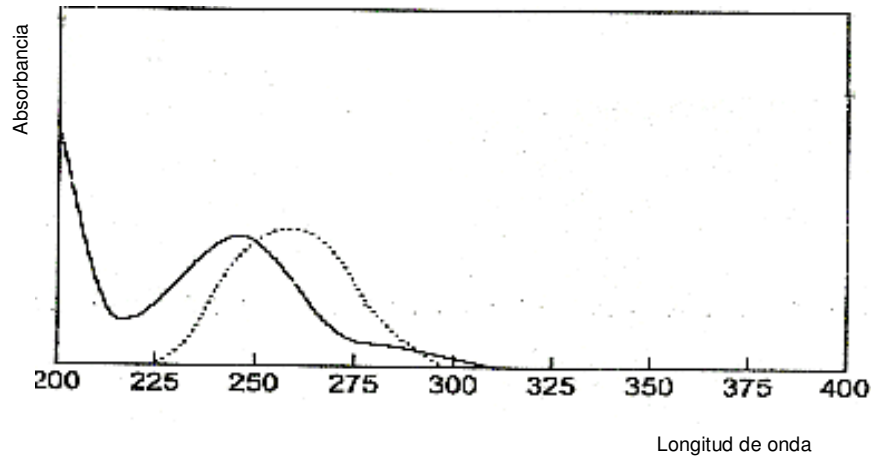


Fig. 2. Espectro UV del Paracetamol

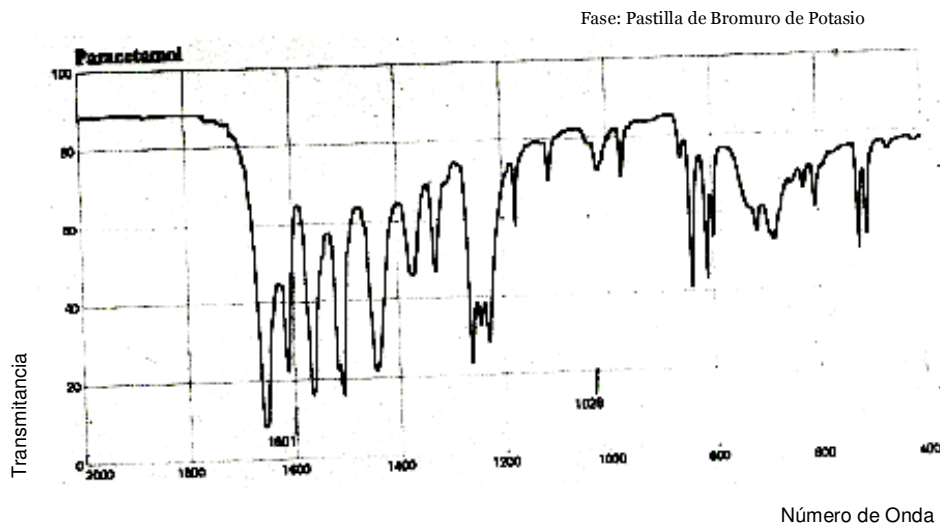


Fig. 3. Espectro IR del Paracetamol.

5. Propiedades Biológicas

a) Acción farmacológica

El acetaminofén posee efectos analgésico y antipirético muy similares a los de la aspirina, sin embargo, tiene únicamente acción antiinflamatoria débil. El hecho de que el acetaminofén no posea actividad antiinflamatoria puede atribuirse a que constituye un inhibidor débil de la ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de peróxidos que aparecen en lesiones inflamatorias.¹

Dosis terapéuticas únicas o repetidas del acetaminofén no tienen efecto alguno en el aparato cardiovascular ni en el respiratorio. No surgen cambios acidobásicos, ni el producto irrita el estómago, no causa erosión ni hemorragia que a veces se observan después de administración de salicilato. El acetaminofén no genera efecto alguno en plaquetas, tiempo de sangrado ni en la excreción de ácido úrico.¹⁹



b) Farmacocinética y metabolismo

Después de ingerir el acetaminofén, éste se *absorbe* en forma rápida y casi completa en el tubo gastrointestinal. Su concentración plasmática llega a un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media en plasma es de unas 2 horas después del consumo de dosis terapéuticas. El acetaminofén se distribuye de manera relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales; es variable la unión de este fármaco a proteínas plasmáticas, y sólo 20 a 50% puede ligarse en las concentraciones que se detectan durante la intoxicación aguda. Después de dosis terapéuticas, el acetaminofén se excreta en la orina y es posible identificar 90 a 100% del fármaco, en las primeras 24 horas, más bien después de conjugación hepática con ácido glucurónico (60% en promedio), ácido sulfúrico (35% aproximadamente) o cisteína (en promedio 3%); también se han detectado cantidades pequeñas de metabolitos hidroxilados y desacetilados; la vida media promedio de eliminación varía de 1 a 4 horas. Los niños muestran menor capacidad de glucuronidación del acetaminofén que los adultos. Cerca de 90 a 95% del fármaco se metaboliza en el hígado; una proporción pequeña del fármaco muestra N-hidroxilación mediada por citocromo P450 hasta formar N-acetil-benzoquinoneimina, un producto intermediario fuertemente reactivo que reacciona en circunstancias normales con los grupos sulfhidrilo del glutatión. Sin embargo, después de la ingestión de grandes dosis de acetaminofén se forma el metabolito en cantidades que bastan para agotar el glutatión hepático; en dichas circunstancias, aumenta la reacción con grupos sulfhidrílicos en proteínas hepáticas y puede presentarse necrosis de hepatocitos, tal vez en parte como consecuencia de la acumulación intracelular de calcio, activación de la endonucleasa que depende de dicho ion y fragmentación resultante del ácido desoxirribonucleico.^{14, 20}

c) Dosis y vías de administración

Dolor leve o fiebre

Adultos y niños mayores de 12 años: 325 a 650 mg por vía oral o rectal cada 4 horas, como sea necesario. La dosis máxima no excederá de 4 g/día. La dosis para tratamiento prolongado no excederá de 2.6 g/día.^{2, 19}

Niños

Menores de 12 años como se indica a continuación

De 11 a 12 años: 480 mg/dosis, cada 4 a 6 horas.

De 9 a 11 años: 400 mg/dosis, cada 4 a 6 horas.

De 6 a 9 años: 320 mg/dosis, cada 4 a 6 horas.

De 4 a 6 años: 240 mg/dosis, cada 4 a 6 horas.

De 2 a 4 años: 160 mg/dosis, cada 4 a 6 horas.

De 12 a 23 meses: 120 mg/dosis, cada 4 a 6 horas.

De 4 a 11 meses: 80 mg/dosis, cada 4 a 6 horas.

Hasta de 3 meses: 40 mg/dosis, cada 4 a 6 horas.^{2, 19}

d) Efectos tóxicos

A dosis terapéuticas recomendadas, el acetaminofén suele ser bien tolerado. A veces surgen erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas; la erupción por lo común es eritematosa o urticariana, pero en ocasiones es más grave y se acompaña de fiebre medicamentosa y lesiones de mucosa. En sujetos que muestran reacciones de hipersensibilidad a los salicilatos, en infrecuentes ocasiones son sensibles al acetaminofén y fármacos afines. En unos cuantos casos aislados, el consumo de acetaminofén se ha acompañado de neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia.^{14, 19}

El efecto colateral más grave de la sobredosificación aguda de acetaminofén es la necrosis hepática (hepatotoxicidad) que depende de la dosis y puede ser mortal; en ocasiones, también



se observa necrosis tubular renal y coma hipoglucémico. El abuso a largo plazo de acetaminofén, fenacetina y otros analgésicos conlleva a la nefrotoxicidad.^{14, 19}

e) Contraindicaciones

El acetaminofén está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este compuesto. Administre el fármaco con cautela en pacientes con anemia o enfermedad hepática o renal, ya que se ha sabido que induce estos trastornos; y en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (GI), aumento del riesgo de hemorragia GI o disminución de la función renal. El acetaminofén puede enmascarar los signos y síntomas de infección aguda (fiebre, mialgias, eritema); los pacientes con alto riesgo de infección (como los diabéticos) deben evaluarse cuidadosamente.^{19, 20}

f) Efectos adversos

Dérmicas: Exantema, urticaria, comezón, laceraciones inusuales, eritema.

Gastrointestinales: Náusea, vómito, diarrea, cólicos abdominales, dolor abdominal, pérdida del apetito.

Genitourinario: Orina con sangre o turbia, dificultad o dolor para la micción, disminución súbita del volumen de orina.

Hemáticas: Hemorragia inusual, cansancio o debilidad, anemia hemolítica, neutropenia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, metemoglobinemia.

Hepáticas: Daño hepático grave (hepatotoxicidad)

SNC: Cambios mentales, estupor, confusión, agitación (con dosis tóxicas), debilidad.

Otras: Hipoglucemia, ictericia, fiebre inexplicable.^{19, 20}

g) Presentaciones comerciales

Tabletas: 160 mg, 325 mg, 500 mg, 650 mg.

Tabletas masticables: 80 mg.

Cápsulas: 325 mg, 500 mg.

Gránulos efervescentes: 325 mg/tapadera llena.^{2, 19, 20}



D. PROPIEDADES DE CLORHIDRATO DE FENILEFRINA

1. Características

Fórmula Desarrollada

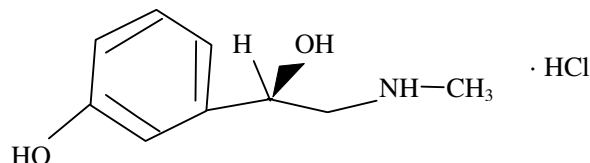


Fig. 4. Fórmula Estructural del Clorhidrato de Fenilefrina

Fórmula Condensada: $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$

Nombre químico: Clorhidrato de (R)-1-(3-hidroxifenil)-2-metilaminoetanol.

Peso Molecular: 203.67 g/mol

2. Propiedades Físicas

Descripción: Cristales blancos o casi blancos, sin olor y con sabor amargo.^{12, 13}

3. Propiedades Químicas

Reactividad química: La β -feniletilamina se puede considerar como el compuesto originario de las aminas simpaticomiméticas y consiste en un anillo benceno y una cadena lateral de etilamina. La estructura permite que se efectúen sustituciones en el anillo aromático, los átomos de carbono α y β , y el grupo amino terminal, para producir diversos compuestos con actividad simpaticomimética.¹⁴

Son muchos los fármacos simpaticomiméticos de acción directa que influyen en los receptores α y β , pero entre los diversos fármacos las tasas de actividad varían en un espectro continuo desde actividad α predominante (Fenilefrina) hasta actividad β predominante (isoproterenol). La mayor actividad simpaticomimética se produce cuando dos átomos de carbono separan al anillo del grupo amino.¹⁴

Los efectos de la sustitución amino son más notables en las acciones de las catecolaminas sobre los receptores α y β ; el incremento en el tamaño del sustitutivo alquilo incrementa la actividad del receptor β . En general, la noradrenalina tiene una actividad β_2 bastante débil; ésta se incrementa en gran medida en la adrenalina por la adición de un grupo metilo; una excepción notable es la Fenilefrina, que tiene un sustitutivo N-metílico pero es un agonista α -selectivo, en general, cuanto más pequeña es la sustitución en el grupo amino, tanto mayor es la selectividad por la actividad α , aunque la N-metilación incrementa la potencia de las aminas primarias. La Fenilefrina es, por tanto, menos potente que la adrenalina a nivel de los receptores tanto α como β , y carece casi por completo de actividad β_2 .¹⁴

La inclusión de un grupo hidroxilo como sustitutivo en el carbono β , por lo general disminuye las acciones del agente en el SNC, sobre todo por la menor solubilidad en lípidos de los compuestos de esta clase; sin embargo, esta sustitución incrementa en gran medida la actividad agonista a nivel de los receptores tanto α como β . La sustitución en los carbonos α o β produce isómeros ópticos; la sustitución levorrotatoria en el carbono β confiere una actividad periférica mayor, la sustitución dextrorrotatoria en el carbono α suele dar por resultado un compuesto más potente.¹¹



Estabilidad: Los productos que contienen clorhidrato de fenilefrina, en general, deben envasarse en contenedores herméticos y resistentes a la luz.^{12, 16}

Vías degradativas: El clorhidrato de fenilefrina es susceptible a oxidación e inestable en solución acuosa, descomponiéndose en compuestos coloridos, esta decoloración es acelerada por temperaturas elevadas; las soluciones que presentan una decoloración marrón o algún precipitado no deben ser utilizadas. No obstante, la oxidación y la pérdida de actividad se presentan en ausencia de decoloración visible. El contacto con los iones férricos de los envases de vidrio color ámbar también aceleran la decoloración del clorhidrato de fenilefrina en solución.^{15, 16}

Éste fármaco es más estable a pH ácido; a pH 2 no se observa pérdida en una solución de 2.5 mg/mL almacenada a 97 °C por 10 días. Sin embargo, los valores de pH alcalinos, especialmente por encima de pH 9, incrementan la descomposición del clorhidrato de fenilefrina.^{15, 16}

4. Propiedades Físicoquímicas

Solubilidad: Fácilmente soluble en agua y en etanol, casi insoluble en éter dietílico.^{12, 13}

Punto de fusión: Entre 140 °C y 145 °C.^{12, 13}

pH: Entre 4.5 y 5.5.^{12, 13}

pK_a: 9.8 (base débil).¹⁴

Espectros de absorción (UV, IR): En el espectro ultravioleta (UV) el clorhidrato de fenilefrina en soluciones ácidas alcanza una máxima longitud de onda a 273 nm mientras que en soluciones alcalinas presenta su máxima absorción a 238 y 291 nm. En el espectro infrarrojo (IR) sus principales picos los alcanza a las siguientes ondas numéricas: 1594, 1273, 784, 696, 1304 y 900 cm⁻¹. Dichos espectros se presentan en las figuras 5 y 6, respectivamente.^{16, 18}

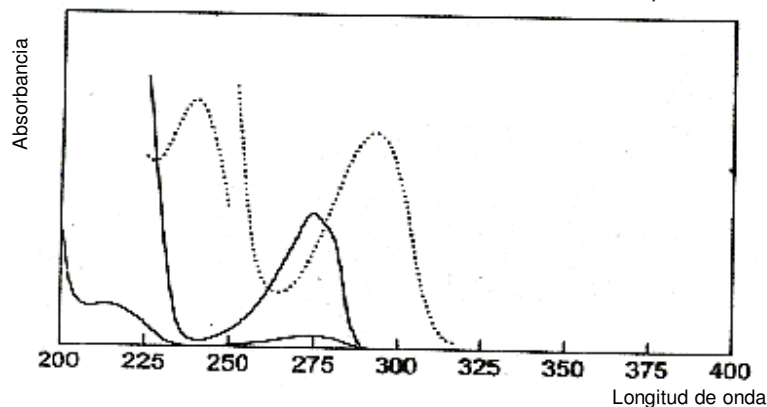


Fig. 5. Espectro UV del Clorhidrato de Fenilefrina

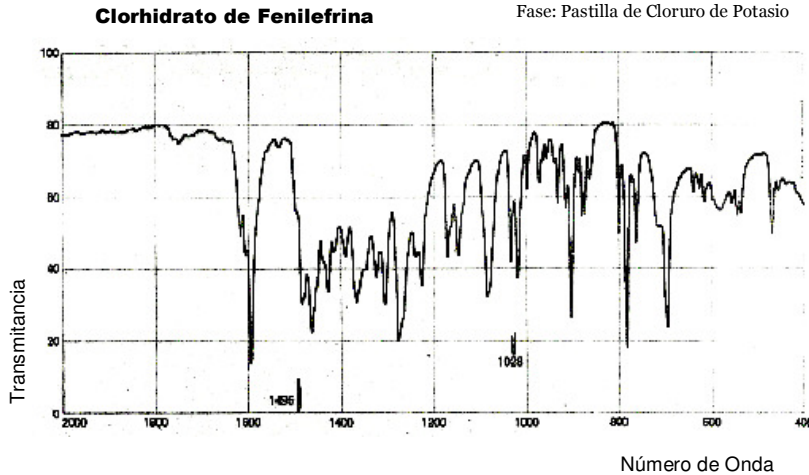


Fig. 6. Espectro IR del Clorhidrato de Fenilefrina

5. Propiedades Biológicas

a) Acción farmacológica

La fenilefrina produce vasoconstricción arterial notable durante la administración intravenosa, el clorhidrato de fenilefrina se emplea también como descongestivo nasal y como midriático (sustancia que induce la dilatación de la pupila) en diversas formulaciones nasales u oftálmicas.¹⁹

La fenilefrina es un potente vasoconstrictor que posee efectos simpaticomiméticos tanto directos como indirectos, el efecto dominante es el de agonista α -adrenérgico. A las dosis terapéuticas, este fármaco no tiene actividad sobre los receptores β -adrenérgicos cardíacos, aunque estos receptores pueden ser activados si se administran grandes dosis. La fenilefrina no estimula los receptores β -adrenérgicos de los bronquios o de los vasos sanguíneos periféricos (receptores β_2). Los efectos α -adrenérgicos resultan de la inhibición del AMP-cíclico a través de una inhibición de la adenilato-ciclase, mientras que los efectos β -adrenérgicos son el resultado de la activación de esta enzima; los efectos indirectos se deben a la liberación de norepinefrina de sus depósitos en las terminaciones nerviosas. Después de su administración intranasal, la fenilefrina estimula los receptores α -adrenérgicos de la mucosa nasal causando una vasoconstricción local que reduce el edema nasal y descongestiona la mucosa. La administración crónica de fenilefrina puede ocasionar taquifilaxia, con la correspondiente reducción de eficacia. En los ojos, la fenilefrina estimula los receptores α -adrenérgicos de los músculos dilatadores de la pupila y de las arteriolas de la conjuntiva ocasionando una profunda midriasis y vasoconstricción. La fenilefrina puede causar contracción del útero en el embarazo y constricción de los vasos sanguíneos uterinos.¹⁴

La fenilefrina y una especialidad farmacéutica a fin, la *fenilpropanolamina*, son elementos integrantes de los medicamentos descongestivos (combinados a menudo con antihistamínicos y analgésicos tales como paracetamol, maleato de clorfeniramina, guaifenisina o cafeína) que se emplean para tratar la rinitis alérgica y las infecciones de las vías respiratorias superiores, así como sus síntomas.¹⁴

Su acción vasoconstrictora sobre la piel, mucosas y vísceras retarda la frecuencia de absorción vascular de los anestésicos locales, lo cual prolonga su acción, localiza la anestesia y disminuye el riesgo de toxicidad.¹⁹



b) Farmacocinética y metabolismo

Por vía oral, la fenilefrina se absorbe de forma irregular siendo, además, rápidamente metabolizada; después de su administración intravenosa, se produce un efecto presor casi instantáneamente que dura aproximadamente 20 minutos; después de la administración intramuscular, el efecto presor aparece de los 10 a 15 minutos y persiste entre 30 minutos y 1 hora. La inhalación de fenilefrina (en combinación con isoprenalina) ocasiona efectos pulmonares en pocos minutos, manteniéndose estos durante 3 horas; la duración del efecto descongestivo después de la administración intranasal oscila entre 30 minutos y 4 horas. Los efectos midriáticos después de la aplicación de una solución oftálmica al 2.5% es de unas 3 horas. La fenilefrina es metabolizada en el hígado y en el intestino por la monoaminooxidasa (MAO). Se desconocen cuales son los metabolitos y como se eliminan.^{14, 20}

c) Dosis y vías de administración

Tratamiento de la congestión nasal y de la trompa de Eustaquio

Administración intranasal

- Adultos y niños mayores de 12 años: Aplicar 2 a 3 gotas en cada fosa nasal de solución al 0.25% a 1.0% o 1 a 2 pulverizaciones del spray; aplicar cada 4 horas.
- Niños de 6 a 12 años: Utilizar solución al 0.125%, aplicando 2 a 3 gotas en cada fosa nasal cada 4 horas.
- Niños menores de 6 años: Aplicar 2 a 3 gotas de solución al 0.125% a 0.16% cada 3 horas en cada fosa nasal.^{19, 20}

Tratamiento de los síntomas de la gripe y el resfriado común

Administración oral.

- Niños mayores de 12 años y adultos: Tomar 2 tabletas cada 6 ó 8 horas (2 tabletas 3 ó 4 veces al día), no se administren más de 8 tabletas en 24 horas; no exceda la dosis recomendada, podría ocurrir daño hepático. No se recomienda el uso de estas tabletas en niños menores de 12 años.^{19, 20}

d) Efectos tóxicos

Entre las manifestaciones clínicas tóxicas está la exageración de las reacciones adversas comunes, palpitations, parestesias, vómito, disritmias cardiacas, hipertensión, bradicardia refleja, midriasis.^{19, 20}

e) Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes con coronariopatía intensa, enfermedad cardiovascular incluyendo infarto del miocardio, o trombosis vascular periférica o mesentérica (puede aumentar la isquemia o extender el área de infarto); en caso de hipertensión intensa o taquicardia ventricular; o para usar con anestésicos locales en dedos de manos y pies, orejas, nariz y genitales.^{19, 20}

Administrar con extrema precaución a los enfermos con edad avanzada o debilitados, y en aquellos con hipertiroidismo, bradicardia, bloqueo cardiaco parcial, enfermedad del miocardio, diabetes sacarina, glaucoma de ángulo estrecho, arterioesclerosis avanzada, pancreatitis aguda o hepatitis (puede aumentar la isquemia en el hígado o páncreas).^{19, 20}



f) Efectos adversos

SNC: Inquietud, insomnio, ansiedad, nerviosismo, aturdimiento, debilidad, mareo, temblor, en las extremidades parestesias y enfriamiento de la piel (después de inyección), cefalea, dolor en las sienes, convulsiones.

Cardiovascular: Dolor o malestar precordial, vasoconstricción periférica o visceral, bradicardia, taquicardia, disminución del gasto cardiaco, hipertensión, palpitaciones, dolor anginoso.

Ocular: Visión borrosa, al instilarlo ardor y picazón, aumento de la sensibilidad de los ojos a la luz, flotadores en el iris, glaucoma, miosis de rebote.

Nasal: Dermatitis, ardor, picazón y sequedad de la mucosa nasal, congestión nasal de rebote.

Gastrointestinal: Vómito.

Locales: Escara de tejidos en la extravasación.

Otras: Dificultad respiratoria, sudación, palidez de la piel, tolerancia con el uso prolongado.^{19, 20}

g) Presentaciones comerciales

Disponible sin receta

Solución nasal: 0.123%, 0.16%, 0.2%, 0.5%, 1.0%

Spray nasal: 0.2%, 0.25%, 0.5%.

Tabletas: 4 mg, 5 mg, 6 mg.^{2, 19, 20}



E. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES (COMPRIMIDOS O TABLETAS)

1. Definición

Los comprimidos pueden definirse como formas farmacéuticas sólidas que contienen el o los principios activos con los excipientes adecuados, generalmente de forma discoide, ranurada y de tamaño variado, que se fabrican por métodos de compresión de polvos o gránulos o de moldeado.^{6, 21}

En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª edición los comprimidos se definen como "preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos adicionados o no de aditivos y que se obtienen por compresión uniforme de las partículas o moldeado."²²

La vía oral es la forma más utilizada para administrar fármacos y entre las formas posológicas orales, los comprimidos de distintos tipos son los más frecuentes, y es por esto que se usan principalmente para la liberación sistémica del fármaco, pero también para su acción local; para que tenga un efecto sistémico, el fármaco debe liberarse del comprimido, es decir, disolverse normalmente en los líquidos de la boca, el estómago o el intestino y después absorberse hacia la circulación sistémica a través de la cual llega a su lugar de acción. Como alternativa, los comprimidos se pueden formular para la liberación local de fármacos en la boca o el tracto gastrointestinal.^{4, 21}

2. Ventajas

Los comprimidos son comunes por los siguientes motivos:

- La vía oral representa una forma cómoda y segura de administrar fármacos.
- Comparados con las formas farmacéuticas líquidas, los comprimidos presentan una mayor estabilidad química, física y microbiológica de la forma farmacéutica.
- El procedimiento de preparación permite una posología exacta del fármaco.
- Son fáciles de manejar y se pueden preparar de una forma versátil con respecto a su uso y la liberación del fármaco.
- Pueden producirse en masa con procedimientos de producción estrictos y sometidos a un control de calidad homogénea y, en términos relativos, a un bajo costo.
- Son fáciles de envasar, transportar, distribuir y dispensar.^{4, 21, 22}

3. Desventajas

Las principales desventajas de los comprimidos son las que a continuación se mencionan:

- Como forma posológica se refiere a la biodisponibilidad de fármacos poco hidrosolubles o poco absorbibles.
- Algunos fármacos pueden provocar efectos irritantes locales o cualquier otro tipo de daño sobre la mucosa gastrointestinal.
- Se puede presentar la resistencia de algunos fármacos a la compresión.
- Los fármacos pueden tener pobre o baja humectación y dificultar la formulación o el proceso de compresión, así como algunas propiedades de disolución o gran dosificación.
- Principios activos con sabores amargos, olores desagradables o sensibles al oxígeno, pueden requerir una encapsulación o recubrimiento previo o posterior a la compresión.
- En ocasiones se presentan problemas para deglutir por algunos pacientes.^{4, 21, 22}



Como todas las demás formas farmacéuticas, los comprimidos deben cumplir varias especificaciones sobre sus propiedades químicas, físicas y biológicas; los aspectos de calidad relacionados con el producto definitivo deben tenerse en cuenta desde las primeras etapas del proceso de desarrollo, ya que sirven para indicar el objetivo que se debe alcanzar durante el desarrollo y fabricación de los comprimidos.^{4, 21}

Los atributos de calidad que éstos deben cumplir se pueden resumir como sigue:

1. Los comprimidos deben incluir la dosis correcta del o de los principios activos.
2. Su peso, tamaño y aspecto deben ser homogéneos.
3. El principio activo se debe liberar del comprimido de una forma controlada y reproducible.
4. Los comprimidos deben ser biocompatibles, es decir, libre de excipientes, contaminantes y microorganismos que pudieran provocar daños a los pacientes.
5. Los comprimidos deben tener una resistencia mecánica suficiente para soportar la fractura y erosión durante su manipulación.
6. Éstos deben ser física y químicamente estables durante el período de validez del producto.
7. Los comprimidos deben formularse en producto que sea aceptable para el paciente.
8. Deben envasarse de forma segura.^{4, 21}

4. Métodos de Fabricación

Antes de la granulación, el fármaco debe procesarse por separado para obtener una calidad adecuada en cuanto a las propiedades en estado sólido o en macropartículas. Normalmente, el fármaco se encuentra en macropartículas secas antes de la granulación, pero se debe suspender o disolver en un líquido y añadirse al diluyente dentro del líquido de aglomeración. Los comprimidos usualmente se preparan por tres métodos generales: granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.^{4, 21}

a) Granulación húmeda

En la granulación húmeda los ingredientes activos se mezclan con el diluyente y suficiente solución aglutinante o disolvente para formar una masa humedecida que va a ser forzada a pasar a través de una malla, una vez que los granulados han pasado a través de la malla, se secan, se reducen de tamaño y se mezclan con los aditivos restantes incluyendo el desintegrante y el lubricante. La granulación húmeda es un método efectivo y ampliamente utilizado para la preparación de comprimidos; involucra el empleo de calor y humedad a menos que se utilicen disolventes no acuosos (como alcohol) para la preparación de las soluciones aglutinantes.²²

Este es el método más general y ampliamente utilizado para la preparación de comprimidos; su popularidad se debe a la mayor probabilidad de que la granulación pueda hallar en este método todos los requerimientos físicos convenientes para la compresión de buenos comprimidos. Sus principales desventajas son la cantidad de pasos separados involucrados en el proceso, el tiempo y el trabajo necesario para llevar a cabo el proceso, en especial a gran escala. Los pasos en el método húmedo comprenden el pesado, mezclado, la granulación, el tamizado de la masa húmeda, el secado, el tamizado en seco, la lubricación y la compresión.⁶

El equipamiento necesario depende de la cantidad o el tamaño de lote. Se mezclan bien el principio activo, el diluyente y el desintegrante; para lotes pequeños los componentes pueden mezclarse en recipientes de acero inoxidable o morteros, también puede llevarse a cabo sobre grandes piezas de papel, tomando los bordes opuestos y haciendo rodar el material hacia delante y hacia atrás. El polvo mezclado se puede tamizar en un cedazo de la medida



apropiada como para eliminar o romper los grumos; este tamizado también ofrece un mezclado adicional; el tamiz siempre debe ser de un tipo de alambre o tela que no afecte la potencia de los componentes por las interacciones.^{6, 21, 23}

El proceso de las granulaciones en estos casos requiere modificaciones leves de los siguientes procedimientos: las soluciones del agente aglutinante se agregan a los polvos mezclados con agitación, la masa del polvo se humedece con la solución aglutinante hasta que adquiere la consistencia de nieve húmeda o azúcar morena. Si la granulación se humedece demasiado, los gránulos pueden quedar duros; esto implicaría una presión considerable para formar los comprimidos que resultarían con una apariencia moteada. Por otro lado, si la mezcla del polvo no se humedece de manera suficiente, los gránulos son demasiado blandos, y éstos pueden disgregarse durante la lubricación y ocasionar dificultades en la compresión. La granulación húmeda se impulsa con fuerza a través de una malla tamiz de medida de poro 6 u 8 de manera gradual para formar hebras de granulación húmeda, que luego se secan por los métodos convencionales; el material proveniente de molienda húmeda se coloca en grandes hojas de papel sobre bandejas de alambre de poca profundidad y se ponen en gabinetes de secado con una corriente de aire circulante y control termostático del calor; en el secado de las granulaciones es conveniente mantener una humedad residual, esto es necesario para que los diferentes componentes del granulado como las gomas permanezcan en estado hidratado, así mismo, contribuye a reducir las cargas eléctricas estáticas de las partículas. El contenido de humedad del granulado es importante no sólo en la manipulación durante los pasos de elaboración, sino también para la estabilidad de los productos que tienen principios activos sensibles a la humedad. La presencia de celulosa microcristalina en las granulaciones húmedas también disminuye las tendencias a la migración.^{6, 21, 23}

Después del secado, se reduce el tamaño de partícula del granulado haciéndolas pasar por un tamiz de malla más pequeña, de esta forma, el tamaño de los gránulos tiende a ser más uniforme; para las granulaciones secas el tamiz a elegir depende del diámetro del punzón, se sugieren los siguientes tamaños:

- Comprimidos de hasta 3/16 pulgadas o 0.47 cm de diámetro, utilícese malla 20
- Comprimidos entre 7/32 y 5/16 pulgadas o 0.55 a 0.8 cm de diámetro, utilícese malla 16
- Comprimidos entre 11/32 y 13/32 pulgadas o 0.87 a 1.03 cm de diámetro, utilícese malla 14
- Comprimidos de 7/16 pulgadas o 1.11 cm de diámetro o mayores, utilícese malla 12

Para pequeñas cantidades de granulado pueden usarse tamices manuales y el material se hace pasar con ayuda de una espátula de acero inoxidable. Después de la granulación seca se agrega el lubricante en forma de polvo fino; generalmente se tamiza sobre el granulado a través de una malla 60 o 100 para eliminar los grumos pequeños y aumentar el poder de cobertura de del lubricante. Como se requiere que cada gránulo esté cubierto por el lubricante, éste se mezcla con el granulado de manera muy suave para mantener el tamaño del gránulo uniforme.^{6, 21}

Se ha sugerido que no es deseable un polvo demasiado fino debido a que no podría llenar la matriz uniformemente y, en consecuencia, habría variaciones en peso y densidad; los polvos finos también se esparcirían alrededor del punzón superior e inferior, lo que haría necesaria la limpieza más frecuente de la máquina, no obstante, los formuladores de comprimidos buscan, por lo general, un contenido de *finos* del 10-20% en los comprimidos. La presencia de algunos finos es imprescindible para el llenado apropiado de la cavidad matriz; la mayoría de los investigadores coinciden en que no hay límites generales para la cantidad de finos que pueda estar presente en un granulado, pero deben ser determinados para cada fórmula específica.^{6, 21}

Anteriormente algunos formuladores pensaban que el mezclado excesivo aumentaba la cantidad de finos y en consecuencia se producía un atropamiento de aire en la fórmula, de



igual forma, se pensó que la causa del cascado y la laminación de los comprimidos asociados con el mezclado excesivo de los lubricantes se debían a estas bolsas de aire. Dado que el lubricante por naturaleza tiende a transformar las superficies menos susceptibles a la adhesión, el mezclado excesivo evita la unión entre los gránulos que tiene lugar durante la compactación.^{6, 21}

b) Granulación seca

La granulación seca implica la compactación de la formulación de los comprimidos a altas presiones en comprimidos grandes compactos los cuales se muelen y se pasan por malla para formar un granulado de tamaño de partícula deseado. La ventaja de la granulación seca es la eliminación de calor y humedad en el proceso. También se puede producir por expulsión de los polvos entre rodillos operados hidráulicamente para compactar la mezcla que subsecuentemente se pasa por malla o se muele para dar el tamaño de partícula deseado.^{21, 22}

Se utilizan aditivos adecuados para admitir la producción de comprimidos a altas velocidades sin los pasos antecedentes de la granulación. Estos aditivos directamente compresibles consisten de formas físicas especiales de sustancias como lactosa anhidra, fosfato dicálcico de cristalización modificada, celulosa microcristalina, almidones modificados o hidrolizados, dextrinas, amilasas, manitol o sorbitol granulados a micro, etcétera.^{21, 22}

Es posible formar un granulado sin la adición de un líquido de granulación, por técnicas generalmente arbitrarias como la granulación seca; este método es útil para materiales que son sensibles al calor y la humedad, y los cuales no pueden ser obtenidos por compresión directa.^{5, 21}

La granulación seca involucra la agregación de partículas por altas presiones para formar enlaces entre partículas en virtud de su estrecha proximidad. Dos métodos para la granulación seca son utilizados en la industria farmacéutica: slugging (comprimidos grandes) y compactación con rodillo; en cada método, el material puede ser compactado con un aglutinante para aumentar la solidez o fortaleza de los enlaces.⁵

Slugging. El método de granulación por slugging es, en efecto, el proceso de manufactura de comprimidos grandes por compresión directa. Los comprimidos producidos son más grandes que las tabletas y a menudo no se obtienen buenos comprimidos, ya que exhiben fractura y laminación. Como para las tabletas, puede ser necesaria la adición de un lubricante para evitar que al comprimir el polvo se adhiera a los punzones y a las matrices de la tableteadora. El material comprimido es molido y tamizado para formar gránulos de tamaño apropiado; estos gránulos son después mezclados con el desintegrante y lubricante y comprimidos en una tableteadora de forma normal.⁵

Compactación con rodillos. En este proceso, el polvo es compactado por medio de la presión de los rodillos. El polvo es colocado entre dos rodillos cilíndricos, rotándolos en direcciones opuestas; los rodillos pueden ser lisos, los cuales producirían laminación en el material compactado, o pueden ser cóncavos, en cualquier caso, los conglomerados obtenidos serán de forma cóncava. Si la laminación es producida, estos son molidos y tamizados para obtener el tamaño requerido. La compactación por rodillos requiere de menos lubricante para ser adicionado antes de hacer los comprimidos grandes.⁵

c) Compresión directa

La compresión directa evita muchos problemas asociados con las granulaciones húmeda y seca, sin embargo las propiedades físicas altamente críticas individuales inherentes de los diluyentes y menores variaciones, pueden alterar el flujo y compresión características y hacerlos inadecuados para este método. Una forma obvia del tiempo de producción y los



costos, es minimizar el número de operaciones implicadas en el tratamiento previo de la mezcla de polvo antes del tableteado. La producción de comprimidos por compactación directa implica sólo dos operaciones secuenciales, la mezcla del polvo y el tableteado.^{4, 21, 22}

La ventaja de la compresión directa es principalmente su menor costo de producción, aunque en una formulación por compactación directa se necesitan habitualmente materiales de relleno y aglutinantes en seco diseñados especialmente, productos que suelen ser más caros que los tradicionales; también se pueden requerir un mayor número de pruebas de calidad antes del procesado. Como no se usa agua ni calor, puede mejorar la estabilidad del producto, por último, la disolución del fármaco puede ser más rápida en un comprimido preparado por compactación directa, debido a la rápida disgregación del comprimido en sus partículas primarias del fármaco.^{4, 21, 22}

Las desventajas de la compresión directa son principalmente tecnológicas. Para manipular un polvo con un deslizamiento y densidad aparente aceptables, deben usarse partículas relativamente grandes que, en primer lugar, pueden ser difíciles de mezclar homogéneamente y, en segundo lugar, son propensas a segregarse; además, un polvo que contiene principalmente un fármaco será difícil de convertir en comprimidos si éste tiene por sí sólo mala compactabilidad. Por último, puede ser difícil conseguir comprimidos de un color homogéneo cuando se utiliza un colorante seco en partículas.^{4, 21}

La compresión directa se ha usado principalmente para dos tipos de fármacos, aquellos que son relativamente solubles que se pueden procesar como partículas grandes (para garantizar un buen deslizamiento) y fármacos relativamente potentes que se encuentran en algunos miligramos en cada comprimido y que se pueden mezclar con partículas de excipientes relativamente gruesas (en este último caso, las propiedades de deslizamiento y compactación de la formulación se controlan principalmente a través de los excipientes).^{4, 21}

Los tres procesos descritos anteriormente para la fabricación de comprimidos, se resumen en sus principales etapas en la Tabla 1.



Tabla 1. Procesos para los diferentes métodos de manufactura de comprimidos (Operaciones Unitarias)

Granulación Húmeda	Granulación Seca	Compresión Directa
1. Muestrear y tamizar los fármacos y excipientes.	1. Muestrear y tamizar los fármacos y excipientes.	1. Muestrear y tamizar los fármacos y excipientes.
2. Mezclar los polvos tamizados	2. Mezclar los polvos tamizados	2. Mezclar los fármacos con todos los excipientes.
3. Preparar el aglutinante en solución	3. Compresión en grande, para formar el núcleo de las tabletas.	3. Comprimir en la tableteadora.
4. Mezclar el aglutinante con la mezcla de polvos hasta obtener una masa húmeda.	4. Moler y pasar por el tamiz los comprimidos grandes	
5. Pasar la masa húmeda por un tamiz de malla número 6 o 12 para obtener un granulado.	5. Mezclarlos con el lubricante y el agente desintegrante.	
6. Secar el granulado húmedo.	6. Comprimir en la tableteadora	
7. Tamizar el granulado seco, el lubricante y el desintegrante.		
8. Mezclar los gránulos tamizados con el lubricante y el desintegrante.		
9. Comprimir en la tableteadora.		

Lieberman H. (1989)

5. Excipientes para los Comprimidos

Además del principio o los principios activos, en un comprimido se incluyen varios excipientes cuyo papel consiste en garantizar que la operación de tableteo puede efectuarse satisfactoriamente y garantizar que se preparan tabletas de una calidad específica.⁴

Éstos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido; el primer grupo contiene aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación (diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes), el segundo grupo ayuda a brindar las características físicas deseadas a los comprimidos terminados (desintegrantes, colorantes, agentes saborizantes y edulcorantes). Aunque el término *inerte* ha sido aplicado a estos materiales, es cada vez más evidente que hay una importante relación entre las propiedades de los excipientes y la forma farmacéutica que los contiene. Los estudios de preformulación demuestran su influencia sobre la estabilidad, la biodisponibilidad y el proceso de fabricación de las formas farmacéuticas.^{6, 21}



a) Material de relleno (diluyente)

Para formar comprimidos de un tamaño adecuado que permita su manipulación, se debe cumplir un límite inferior de volumen y peso del polvo; los comprimidos pesan habitualmente al menos 50 mg, por lo que una dosis baja de fármaco por comprimido requiere la incorporación de sustancias en la formulación que aumenten el volumen aparente del polvo y, por tanto, el tamaño del comprimido. Este excipiente, que se conoce como material de relleno o diluyente, no es necesario si la dosis del fármaco por comprimido es alta.^{4, 6, 21}

El material de relleno ideal debe cumplir una serie de requisitos, como son:

- Ser químicamente inerte con el fármaco.
- No ser higroscópico.
- Ser biocompatible.
- Poseer buenas propiedades biofarmacéuticas (por ejemplo ser hidrosoluble o hidrofílico).
- Poseer buenas propiedades técnicas (como compactibilidad y capacidad de dilución).
- Tener un sabor aceptable.
- Ser de bajo costo y fácil obtención.⁴

b) Desintegrantes

Un desintegrante es una sustancia, o una mezcla de ellas, agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Los principios activos deben liberarse de la matriz del comprimido, tan eficientemente como sea posible, para permitir su rápida disolución. Los materiales que cumplen la función de desintegrantes han sido clasificados químicamente como almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros con enlaces cruzados. El desintegrante por lo general se mezcla con los principios activos y los diluyentes previamente a la granulación.^{4, 6, 21}

Además de la presencia de los desintegrantes, otros factores también pueden afectar el tiempo de desintegración de los comprimidos compactados; el aglutinante, la dureza del comprimido y el lubricante pueden influir en el tiempo de desintegración.⁶

c) Aglutinantes

Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo se denominan aglutinantes o adhesivos. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que éstos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos con la dureza y el tamaño deseados.^{4, 6, 21}

La cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de los comprimidos compactados; si se agrega una cantidad excesiva de un aglutinante muy fuerte produce un comprimido duro que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y las matrices. Los materiales que no poseen cohesividad por sí mismos requieren un aglutinante más fuerte que los que si la poseen.^{4, 6, 21}

Los aglutinantes son utilizados tanto en solución como en forma seca, dependiendo de los otros componentes de la formulación y del método de fabricación. La misma cantidad de aglutinante en solución puede ser más efectiva que si estuviera dispersa en forma seca y humedecida con el solvente; para este último procedimiento el agente aglutinante no es tan efectivo en la penetración y la humectación de cada una de las partículas dentro de la masa del polvo. Después de la humectación, es necesario un cierto período para que el aglutinante se disuelva por completo y esté totalmente disponible para su uso. Dado que los polvos



difieren en la facilidad con que pueden humedecerse y su velocidad de disolución, es preferible incorporar el agente aglutinante en solución, con esta técnica es posible con frecuencia obtener una adhesión más efectiva con una menor concentración del agente aglutinante.^{4, 6, 21}

d) Deslizantes

Un deslizante es una sustancia que mejora las características de flujo de una mezcla de polvos, estos materiales siempre se agregan en el estado seco justo antes de la compresión (es decir, durante el paso de lubricación). Es especialmente importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezcla de estos materiales con el objeto de maximizar su efecto y asegurar que su influencia sobre el (los) lubricante(s) sea mínima.^{4, 6, 21}

e) Lubricantes

Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de los comprimidos, previenen la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos en la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido. Una selección deficiente o una cantidad excesiva pueden originar la *impermeabilización* de los comprimidos, cuyo resultado es una escasa desintegración del comprimido y/o una disolución retardada del fármaco.^{4, 6, 21}

Es muy necesario el agregado del lubricante adecuado si el material al comprimir tiende a adherirse en los punzones y las matrices; inmediatamente después de la compresión la mayoría de los comprimidos tienden a expandirse, por lo que pueden unirse y adherirse a los lados de la matriz, pero una elección apropiada del lubricante puede contrarrestar esto.^{4, 6}

El método de agregar un lubricante a una granulación es importante, para que el material cumpla su función de manera satisfactoria; el lubricante debe dividirse finamente pasándolo a través de una malla de nylon de 60 a 100 (tamizar) en la granulación, después del agregado del lubricante, se agita suavemente para distribuirlo sin cubrir demasiado las partículas o fragmentarlas aún más; la sobreagitación puede afectar la dureza, el tiempo de desintegración y la capacidad de disolución de los comprimidos resultantes. Para la selección de un lubricante debe prestarse atención a su compatibilidad con el fármaco.^{4, 6, 21}

f) Antiadherentes

La función de un antiadherente es reducir la adhesión entre el polvo y las caras del punzón; muchos polvos son propensos a adherirse a los punzones, un fenómeno que en la industria farmacéutica se conoce como *sticking* o *picking*, y que se afecta por el contenido de humedad del polvo, esta adherencia es especialmente posible si los punzones están grabados o estampados. La adherencia puede provocar la acumulación de una fina capa de polvo sobre los punzones que, a su vez, hará que la superficie del comprimido sea irregular y mate, con marcas poco resaltadas.^{4, 6, 21}

g) Colorantes

Los colorantes se añaden a los comprimidos para facilitar la identificación y cumplimiento del paciente; la coloración se realiza a menudo durante el recubrimiento, pero también se puede incluir en la formulación antes de la compactación. En este último caso, el colorante puede añadirse como un polvo insoluble o disuelto en el líquido de granulación, en éste último procedimiento se puede provocar una variación de color en el comprimido provocada por la migración del colorante soluble durante la etapa de secado.^{4, 6, 21}



En la tabla 2 se mencionan ejemplos de los excipientes más comúnmente utilizados en la fabricación de comprimidos.

Tabla 2. Ejemplos de sustancias usadas como excipientes en la formulación de comprimidos.

TIPO DE EXCIPIENTE	EJEMPLOS DE SUSTANCIAS
Material de relleno (Diluyente)	Lactosa Sacarosa Glucosa Manitol Sorbitol Fosfato cálcico Carbonato cálcico Celulosa microcristalina
Desintegrante	Almidón Celulosa microcristalina Polivinilpirrolidona reticulada Glicolato sódico de almidón Carboximetilcelulosa sódica
Aglutinante en solución	Gelatina Polivinilpirrolidona Derivados de celulosa (como hidroxipropilmetil celulosa) Polietilenglicol Sacarosa Almidón
Aglutinante en seco	Celulosa microcristalina Metilcelulosa Polivinilpirrolidona Polietilenglicol
Deslizante	Sílice Estearato de magnesio Talco
Lubricante	Estearato de magnesio Ácido esteárico Polietilenglicol Laurilsulfato sódico Estearilfumarato sódico Parafina líquida
Antiadherente	Estearato de magnesio Talco Almidón Celulosa microcristalina

Aulton M. (2004)

6. Reología de Polvos

El amplio uso de polvos en la industria farmacéutica generó una amplia variedad de métodos para caracterizar su fluidez; la literatura farmacéutica cuenta con innumerables publicaciones que intentan establecer correlaciones entre las diversas medidas de la fluidez del polvo y sus propiedades durante el proceso de fabricación. El comportamiento de un polvo es multifacético, lo cual dificulta la caracterización de su fluidez y hace inevitable la proliferación de métodos de ensayo.¹³



Por otra parte, si bien no hay un método de ensayo único y simple capaz de caracterizar correctamente las propiedades de flujo de los polvos farmacéuticos, se ha propuesto estandarizar los métodos de ensayo que puedan resultar útiles en el desarrollo de productos farmacéuticos; a continuación se describen dichos métodos de ensayo:¹³

Fluidez de Polvos (Ángulo de Reposo y Velocidad de Flujo). La determinación del *ángulo de reposo* está relacionada con la fricción entre las partículas o con la resistencia al movimiento que ofrecen las partículas entre sí. El ángulo de reposo se define como el ángulo tridimensional constante (con respecto a la base horizontal) que adopta un montículo de material en forma de cono, el cual se origina mediante alguno de los diversos métodos que se describen a continuación.¹³

La literatura cita varios métodos de ensayo para determinar el ángulo de reposo, entre ellos los más comunes se pueden clasificar según las siguientes dos variables experimentales:¹³

- 1) La altura del embudo a través del cual se hace pasar el polvo puede regularse con relación a la base, o incluso se puede variar su altura a medida que se forma el cono.
- 2) La base sobre la cual se forma el cono puede tener un diámetro fijo o se puede dejar que el diámetro del cono del polvo varíe a medida que éste se forma.

Si bien la descripción cualitativa del flujo del polvo con el método del ángulo de reposo presenta variaciones, en la mayor parte de la literatura farmacéutica concuerda con la clasificación de Carr (1965), como se muestra en la tabla 3.¹³

Tabla 3. Propiedades de Flujo y sus Correspondientes Ángulos de Reposo.

Propiedades de Flujo	Ángulo de Reposo (en grados)
Excelente	~ 25 – 30
Bueno	31 – 35
Adecuado – no se necesita ayuda	36 – 40
Aceptable – puede demorarse	41 – 45
Pobre – es necesario agitar o someter a vibración	46 – 55
Muy pobre	56 – 65
Extremadamente pobre	> 66

USP 30 NF 25

Densidad Aparente y Densidad Compactada (Índice de Hausner e Índice de Compresibilidad). Las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo dependen del historial del mismo (por ejemplo, cómo se manipuló) y de que esté se pueda asentar de forma tal que tenga un intervalo de valores de densidad aparente. Dado que las interacciones entre las partículas que afectan las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo también afectan el flujo del mismo, una comparación entre la densidad aparente y la densidad por asentamiento puede proporcionar una medida de la importancia relativa de estas interacciones en un polvo determinado, a menudo, este tipo de comparación se emplea como índice de la capacidad de flujo de un polvo.¹³

La *densidad aparente* es con frecuencia la densidad del polvo “según se vertió” o tal como fue llenando de manera pasiva un recipiente de medición; está se determina midiendo el volumen de una muestra de polvo de masa conocida, que se ha vertido en una probeta graduada.¹³



La *densidad por asentamiento* es una densidad limitante obtenida después de “golpetear” el polvo, generalmente con un dispositivo que levanta y deja caer a una distancia fija la probeta de medición volumétrica que contiene la muestra de polvo, después de observar el volumen inicial, el mismo procedimiento se repite tantas veces sea necesario hasta que al tomar las lecturas casi no se observen variaciones en el volumen.¹³

El *Índice de Compresibilidad* y el *Índice de Hausner* expresan la propensión de un polvo a la compresión, es decir, miden la importancia relativa de las interacciones entre partículas; en general, dichas interacciones son menos relevantes en los polvos que fluyen libremente, y la densidad aparente y la densidad por asentamiento de los mismos tendrán valores cercanos. En el caso de materiales de menor flujo, generalmente existen interacciones mayores entre las partículas y una mayor diferencia entre ambas densidades; el índice de compresibilidad y el índice de Hausner reflejan estas diferencias.¹³

En la tabla 4 se presenta la escala de fluidez aceptada comúnmente para los índices de compresibilidad y de Hausner.

Tabla 4. Escala de Fluidez

Índice de Compresibilidad (%)	Fluidez	Índice de Hausner
≤ 10	Excelente	1, 00 – 1, 11
11 – 15	Buena	1, 12 – 1, 18
16 – 20	Adecuada	1, 19 – 1, 25
21 – 25	Aceptable	1, 26 – 1, 34
26 – 31	Pobre	1, 35 – 1, 45
32 – 37	Muy pobre	1, 46 – 1, 59
> 38	Extremadamente pobre	> 1, 60

USP 30 NF 25

Distribución del Tamaño de Partícula. Para la mayoría de los polvos de uso farmacéutico, la medida del tamaño de partícula se realiza, por motivos prácticos, mediante tamices. Si la mayoría de las partículas superan aproximadamente los 75 µm, el tamizado es el método más adecuado, aunque también se puede usar para algunos cuyos tamaños de partícula son inferiores; se deben evitar las condiciones de procesamiento que pudieran alterar la distribución verdadera del tamaño de partícula del polvo en análisis.¹³

Finura de Polvos. *Clasificación de Finura de Polvos.* Dicha clasificación se efectúa determinando la abertura más pequeña de tamiz a través de la cual pasa una cantidad determinada del material en estudio. Los resultados se informan habitualmente de la siguiente manera:

d_{90} = la abertura más pequeña de tamiz a través de la cual pasa una cantidad igual o superior al 90 % del material.

d_{50} = la abertura más pequeña de tamiz a través de la cual pasa una cantidad igual o superior al 50 % del material.

d_{10} = la abertura más pequeña de tamiz a través de la cual pasa una cantidad igual o superior al 10 % del material.¹³

La tabla 5 presenta un método alternativo, aunque menos informativo, para clasificar la finura de polvos:



Tabla 5. Clasificación de los Polvos según su Finura

Clasificación del Polvo	d ₅₀ Abertura de Tamiz (µm)
	> 1 000
Muy grueso	355 – 1 000
Grueso	180 – 355
Moderadamente fino	125 – 180
Fino	90 – 125
Muy fino	

USP 30 NF 25

7. Problemas Técnicos durante el Tableado

Durante el proceso de tableado pueden surgir varios problemas técnicos, entre los cuales destacan:⁴

- Variación importante en el peso y dosis de los comprimidos.
- Resistencia mecánica baja de los mismos
- Decapado y laminación
- Adhesión del polvo a las puntas de los punzones
- Fricción elevada durante la eyección de los comprimidos

Tales problemas están relacionados con las propiedades del polvo destinado a formar comprimidos, y también con el diseño y condiciones del equipo y se deben evitar comprobando que el polvo posee unas propiedades técnicas adecuadas y que se usa una tableteadora adecuada y bien acondicionada, por ejemplo, en cuanto al uso de dispositivos de alimentación forzada, matrices y punzones pulidos y lisos. Las propiedades técnicas más importantes que hay que controlar en el polvo para garantizar el éxito del tableado son:⁴

- Homogeneidad y tendencia a la segregación
- Deslizamiento
- Propiedades de compresión y compactibilidad
- Propiedades de fricción y adhesión

Las propiedades técnicas del polvo se controlan a través de los ingredientes de la formulación (es decir, del fármaco y los excipientes) y por la forma en que éstos se combinan con el polvo durante el proceso previo a la compresión. Las operaciones aisladas que se utilizan durante este tratamiento previo son principalmente la reducción del tamaño de partícula, la mezcla del polvo, el aumento del tamaño de partículas y el secado del polvo. Generalmente, el uso de una operación de aumento de tamaño de partícula, lo que se conoce como granulación, es el procedimiento más utilizado para mejorar el tableado; sin embargo, en los casos que es posible, para ahorrar tiempo y energía se elige un procedimiento que permita procesar el producto antes de la compactación sin tener que aumentar el tamaño de partícula, el cual es la producción de comprimidos por compresión directa.^{4, 21}

8. Justificación de la Granulación de los Polvos antes de la Compresión

Como la granulación y la compresión implican la formación de aglomerados, la producción de comprimidos por granulación se basa en la combinación de dos procesos secuenciales de aumento de tamaño. El proceso de granulado del polvo (mezcla de fármaco y material de relleno) antes del tableado se justifica porque:



- Se aumenta la densidad aparente de la mezcla de polvo y, por tanto, se garantiza que se puede introducir en la matriz el volumen requerido de polvo.
- Se mejora el deslizamiento del polvo para garantizar que se pueden preparar comprimidos con una variación de peso baja y aceptable.
- Se mejora la homogeneidad de la mezcla y se reduce la segregación al mezclar pequeñas partículas que después se adherirán entre sí.
- Se mejora la compactibilidad del polvo al añadir un aglutinante que se distribuye eficientemente sobre la superficie de las partículas.
- Se asegura un color homogéneo de los comprimidos al incorporar un colorante que se distribuya uniformemente por la superficie de las partículas.
- Se afecta el proceso de disolución en las partículas hidrofóbicas y poco solubles utilizando un fármaco en micropartículas que se mezcla bien con un material de relleno y un aglutinante hidrofílicos.⁴

9. Evaluación de la Forma Farmacéutica (Controles de Calidad)

De acuerdo con la *Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos*, el estudio de estabilidad de un medicamento debe incluir las pruebas para las características mencionadas a continuación en la tabla 6 para las formas farmacéuticas sólidas. Cuando el medicamento no requiere de alguna de las pruebas indicadas, se deberá sustentar técnicamente su eliminación.²⁴

Tabla 6. Pruebas de Control de Calidad para Formas Farmacéuticas Sólidas.

Prueba	Tableta y Gragea
Apariencia	✓
Color	✓
Olor	✓ 2
Ensayo (Valoración)	✓
pH	NA
Desintegración	✓ 3
Disolución	✓ 2
Dureza	✓ 4
Humedad	✓
Resuspendibilidad	NA
Tiempo de reconstitución	NA
Contenido de conservadores	NA
Límite microbiano (inicial y final)	NA
Esterilidad/Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final)	NA

NA: No aplica

1. Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido.
2. Cuando aplique.
3. Cuando la disolución no es requerida.
4. Sólo para tableta.

En cuanto a las pruebas de proceso como friabilidad, variación de masa y uniformidad de contenido, se realizan de acuerdo a lo descrito en los métodos generales que se describen tanto en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 9ª edición) como en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (United States Pharmacopeia, USP por sus siglas en inglés, USP 30 NF 25), generalmente.



F. ESTABILIDAD Y REACCIONES DE DEGRADACIÓN DE LOS FÁRMACOS

Los protocolos experimentales utilizados en la preformulación para confirmar la estabilidad de los productos formulados deben realizarse tanto en solución como en estado sólido. Investigando la estabilidad intrínseca del fármaco es posible recomendar métodos de formulación e indicar los tipos de excipientes, los aditivos protectores específicos y el envasado más adecuado para proteger la integridad del fármaco y el producto.⁵

1. Estabilidad de los Fármacos en Solución

a) Hidrólisis

Mecánicamente, la hidrólisis se lleva a cabo en dos etapas; en primera instancia, un nucleófilo, tal como el agua o los iones OH^- , se adicionan a, por ejemplo, un carbón acílico, para formar un intermediario del cual sale el grupo funcional inmediatamente después. La estructura del compuesto afectaría la velocidad a la cual esta reacción toma lugar, y la fuerza de salida del ácido conjugado, la velocidad de la reacción de degradación.⁵

La degradación por hidrólisis se ve afectada por numerosos factores de los cuales el pH de la solución, las soluciones buffer y la potencia iónica son las más importantes. En adición, la presencia de cosolventes, agentes complejos y surfactantes, también pueden afectar este tipo de degradación.⁵

Como se ha denotado, el pH de la solución es una de las mayores determinantes de estabilidad de un compuesto. Los iones hidróxido (OH^-) son nucleófilos más fuertes que el agua, así que por eso las reacciones de degradación son usualmente más rápidas en soluciones alcalinas que en agua, ya que, los iones OH^- catalizan la reacción. En soluciones de pH bajos, los iones de hidrógeno también pueden catalizar las reacciones de hidrólisis: la catálisis por iones H^+ y OH^- es conocida como catálisis ácido – base; por supuesto que dichos iones no son los únicos que pueden presentarse durante un experimento o en una formulación. Se conoce que los iones de soluciones buffer tales como el acetato o ácido cítrico pueden catalizar la degradación y, en este caso, el efecto es conocido, por lo general, como degradación ácido – base. Por lo tanto, aunque es prudente el ajuste del pH al valor deseado para optimizar la estabilidad, esta prueba debería ser hecha siempre con la mínima concentración necesaria.^{5, 21}

La causa más probable de inestabilidad de un fármaco suele ser la hidrólisis. El agua desempeña un papel importante y en muchos casos participa pasivamente como un vector disolvente entre dos reactivos en solución. Las reacciones hidrolíticas implican un ataque nucleofílico de enlaces lábiles del agua sobre el fármaco en solución y son de primer orden; son varias las condiciones que catalizan la degradación:

- La presencia de iones OH^- , H_3O^+ o iones metálicos divalentes
- La hidrólisis iónica (protólisis) es más rápida que la molecular
- El calor y la luz
- La polaridad y la fuerza iónica de la solución
- Las concentraciones elevadas del fármaco.⁴

La degradación de la mayoría de los fármacos es catalizada por pH extremos, y muchos de ellos alcanzan su máxima estabilidad entre pH 4 y 8; los fármacos débilmente ácidos y alcalinos alcanzan su máxima solubilidad cuando están ionizados, pero es entonces cuando son más inestables, ya que poseen cargas electrostáticas. Esto produce un problema, ya que muchos fármacos potentes son muy poco solubles y la ionización mediante el pH representa el método más obvio para obtener una solución; por consiguiente, en algunos casos la inclusión de un disolvente hidromiscible en la formulación aumentará la estabilidad:



1. Suprimiendo la ionización.
2. Reduciendo el valor extremo de pH necesario para conseguir la solubilidad.
3. Reduciendo la actividad del agua mediante el descenso de la polaridad del disolvente.⁴

Las reacciones en soluciones acuosas suelen ser catalizadas por el pH y esto puede controlarse midiendo las velocidades de degradación en función del pH, manteniendo constante la temperatura, la fuerza iónica y la concentración de disolvente; los amortiguadores más utilizados son el acetato, el citrato, el lactato, el fosfato y el ascorbato (un antioxidante intrínseco).⁴

b) Reacciones de reducción – oxidación (Redox)

La segunda reacción más común que encamina a un compuesto que puede descomponerse en solución es vía oxidación. Las reacciones de Reducción – Oxidación (Redox) involucran cada uno de las transferencias de átomos de oxígeno o hidrógeno o la transferencia de electrones. La oxidación es promovida por la presencia de oxígeno en el ambiente y dicha reacción puede ser iniciada por la acción de calor, luz o trazas de iones metálicos que producen los radicales libres. Estos radicales libres propagan la reacción de oxidación, la cual continua hasta que los inhibidores destruyan a los radicales libres o hasta que la secuencia de reacciones cambie rompiendo eventualmente la reacción en cadena.^{5, 21}

La oxidación depende de factores ambientales como la luz, los oligometales, el oxígeno y los agentes oxidantes. La reducción es una reacción complementaria y entre ambas se produce un intercambio mutuo de iones. La oxidación es una pérdida de electrones y un agente oxidante de ser capaz de captar electrones; oxidación es sinónimo de deshidrogenación (pérdida de hidrógeno) y éste es el mecanismo reacción de los antioxidantes polihidroxifenólicos. Sin embargo, la mayoría de los antioxidantes actúan aportando electrones o iones H⁺ lábiles, que son captados por cualquier radical libre para terminar la reacción en cadena; para que un antioxidante actúe eficazmente en un preparado es indispensable que aquél se oxide más fácilmente que el propio fármaco.⁴

2. Estabilidad de los Fármacos en Estado Sólido.

a) Temperatura

Los efectos de la temperatura se superponen a diversos procesos químicos (hidrólisis, oxidación, fotólisis); generalmente, un aumento de 10 °C puede multiplicar por 2 a 5 la descomposición. A menudo, la aceleración de la reacción a causa de la temperatura sigue una relación de tipo Arrhenius: la representación gráfica del logaritmo de la velocidad reacción en función de la recíproca de la temperatura absoluta da una línea recta, a partir de la misma se puede calcular la velocidad de reacción a cualquier temperatura y predecir por extrapolación el período de caducidad a la temperatura ambiente; este método es la base de las pruebas de estabilidad aceleradas. Sin embargo, el mecanismo o la vía de degradación química cambia a menudo con la temperatura, esto aparece indicado en la gráfica de Arrhenius por una discontinuidad; las reacciones suelen variar hacia los 50 °C y éste es un tope máximo bastante sensato.⁴

b) Fotólisis

Un extenso rango de diferentes tipos de fármacos pueden sufrir degradación fotoquímica; teóricamente, los fármacos candidatos que tienen una absorción máxima mayor a 280 nm pueden descomponerse con la luz del sol. Casi siempre, la inestabilidad provocada por la luz probablemente sólo sería un problema si el fármaco absorbe significativamente la luz a una longitud de onda mayor a 330 nm, aunque, sólo si la reacción se lleva a cabo será a una velocidad significativa. La inestabilidad por luz es un problema en ambos estados, sólido y en



solución y, por lo tanto, las formulaciones necesitan ser diseñadas con compuestos que las protejan de los efectos de deterioro.^{5, 21}

El número de compuestos expuestos a la fotoestabilidad es grande, por ejemplo Tønneson (1991) declaró que más de 100 de los compuestos más comúnmente utilizados son inestables con respecto a la luz. De allí, un número de grupos químicos podrían aumentar la descomposición, estos incluyen al grupo carbonilo, el grupo de nitro aromáticos, los N – óxidos, los dobles enlaces C=C, el grupo de aril cloruros, grupos con enlaces C-H débiles, sulfuros, alquenos, polienos y fenoles.^{5, 21}

Por lo tanto es importante establecer la propensión de los fármacos a descomponerse con la exposición a la luz tan pronto como sea posible en los estudios de preformulación, ya que esto puede tener ramificaciones para su formulación y acondicionamiento. La primera evidencia de que los compuestos son sensibles a la luz usualmente es descubierta durante los estudios de estabilidad; así que por esta razón, los fármacos candidatos deben ser evaluados en la fase de caracterización con respecto a la estabilidad frente a la luz para alertar al equipo de formulación de todas las medidas especiales que sean necesarias para proteger al fármaco de los efectos de la luz. En efecto, esto podría utilizarse como un criterio de selección en muchos casos para rechazar a los fármacos candidatos inadecuados.^{5, 21}

La guía para las pruebas de fotoestabilidad de fármacos nuevos y medicamentos, propuesta por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH por sus siglas en inglés, International Conference on Harmonisation), fue recientemente publicada en la Farmacopea Europea. Estas pruebas oficiales para determinar la fotoestabilidad deben contener la velocidad de degradación y pruebas confirmatorias.⁵

La oxidación y en menor medida la hidrólisis, es catalizada a menudo por la luz; la energía asociada a este tipo de radiación aumenta al disminuir la longitud de onda, de manera que la luz visible y los rayos UV tienen más energía que los rayos IR y dicha energía es independiente de la temperatura.⁴

Cuando las moléculas quedan expuestas a las radiaciones electromagnéticas, absorben luz (fotones) a determinadas longitudes de onda características y aumentan su energía lo que puede provocar su descomposición, retenerse o transferirse, convertirse en calor o producir una emisión lumínica a una nueva longitud de onda (fluorescencia o fosforescencia); la luz solar tiene una longitud de onda de 290 a 780 nm dentro de este intervalo, únicamente la radiación de más energía (UV: 290 a 320 nm) puede fotodegradar los fármacos. Los tubos fluorescentes emiten luz visible y radiación UV potencialmente nociva en el intervalo de 320 a 380 nm, mientras que las lámparas convencionales de filamento de tungsteno son totalmente seguras, ya que emiten radiaciones menores a 390 nm.⁴

c) Higroscopicidad

Muchos compuestos y sales son sensibles a la presencia de vapor de agua o humedad; cuando los compuestos interactúan con la humedad, retienen el agua por aumento de volumen o adsorción de la superficie, condensación capilar, reacción química y, en casos extremos, una solución (delicuescente). Se dice que una sustancia es delicuescente cuando absorbe suficiente humedad de la atmósfera para disolverse a sí misma; lo opuesto de delicuescente es efflorescente, lo cual ocurre cuando una sustancia pierde agua y forma un hidrato inferior o se convierte en una sustancia anhidra. Éstos son dos casos extremos, y la mayoría de los compuestos farmacéuticos suelen ser insensibles al agua presente en la atmósfera circundante o perder o captar agua atmosférica, dependiendo de la humedad relativa (HR).^{5, 21}

La humedad también es un factor importante que puede afectar la estabilidad de los fármacos y sus formulaciones, la absorción de moléculas de agua sobre la superficie de los



fármacos o excipientes pueden frecuentemente inducir la hidrólisis. En esta situación, la absorción sobre la mezcla fármaco – excipiente, las moléculas de agua pueden ionizarse o enlazarse entre sí e inducir la reacción. Otras propiedades tales como la estructura del cristal, el flujo del polvo, la compactación, el lubricante, la velocidad de disolución y la capa polimérica permeable pueden también ser afectadas por adsorción de la humedad. La influencia que la humedad tiene sobre la estabilidad de los compuestos depende forzosamente sobre como esta enlazado lo que esta relacionado con el estado en el que se encuentre la humedad, es decir, si esta libre o enlazada.^{4, 5, 21}

Recientemente, la Guía Técnica de la Farmacopea Europea (1999) ha definido a la higroscopicidad basada en métodos estáticos, después de almacenarse a 25 °C durante 24 horas a 80 % de humedad relativa:

- *Ligeramente higroscópico*: El incremento en masa es menor al 2 % m/m e igual o mayor al 0.2 % m/m
- *Higroscópico*: El incremento en masa es menor al 15 % m/m e igual o mayor al 0.2 % m/m.
- *Muy higroscópico*: El incremento en masa es igual o mayor al 15 % m/m.
- *Delicuescente*: La absorción de agua es suficiente para tomar forma líquida.⁵

3. Estudio de Ciclaje

La estabilidad de los fármacos está en función de las condiciones de almacenamiento, sus propiedades fisicoquímicas y el sistema contenedor; los procedimientos de estabilidad deben evaluar la estabilidad de los analitos durante la recolección y manipulación de las muestras evaluadas a corto y largo plazo, pasando por ciclos de congelación y descongelación según el procedimiento analítico. Las condiciones manejadas durante el proceso deben reflejar las situaciones que pueden surgir durante el manejo real del producto en condiciones de almacenamiento.

La estabilidad del producto debe evaluarse después de tres ciclos de congelación y descongelación, este procedimiento puede llevarse a cabo rotando las muestras, de la temperatura mayor a la menor, en ciclos de 24 o 48 horas, según lo determine el método, para después llevar a cabo a temperatura ambiente las pruebas fisicoquímicas que evalúen la estabilidad del producto.

Una vez terminados los tres ciclos las muestras, la estabilidad debe ser probada mediante la comparación de la respuesta obtenida con la sustancia de referencia; las muestras deben cumplir con las especificaciones establecidas para evaluar a los comprimidos o no variar con respecto a los datos obtenidos al inicio del estudio.



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad se conocen diferentes marcas de antigripales como *AGRIFEN*, *CORICIDIN*, *CORTAFRIN*, *FENAMSA*, por mencionar algunos, en forma de tabletas los cuales tienen ciertos principios activos en común como Paracetamol, Clorhidrato de Fenilefrina y Maleato de Clorfeniramina, principalmente; por lo tanto, también los efectos secundarios son los mismos para cada marca en particular. Uno de los problemas que más afectan la vida social y laboral de los individuos que los consumen es la somnolencia e inactividad que pueden provocar debido a la presencia del maleato de clorfeniramina en su formulación.

Generalmente los antigripales se encuentran en presentaciones de 500 mg de Paracetamol, 5 mg de clorhidrato de fenilefrina y 4 mg de maleato de clorfeniramina, aunque este último se encuentra en menor cantidad dentro de la formulación es el causante de los efectos más fuertes sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), por lo cual representan en cierta medida un peligro si se ingieren mientras se maneja maquinaria pesada o algún tipo de automóvil o camión pesado debido al cansancio y aletargamiento (inactividad) que produce ya que puede provocar accidentes muy graves.

Dada la gran demanda en el consumo de antigripales entre la población económicamente activa, resulta de interés proponer un medicamento que no contenga tantos fármacos para que las reacciones adversas y los efectos secundarios que provoquen no perjudiquen en gran medida la vida social y laboral de las personas que las ingieran, pero que de igual manera disminuya y alivie los síntomas que tanto el resfriado común como la gripe provocan.

Por lo tanto, en este trabajo se propone una alternativa viable para detener o controlar los síntomas de la gripe y el resfriado común tratando de evitar que afecte la vida productiva de las personas, así como los accidentes que se pueden generar por dichos efectos; por tal motivo, el objetivo del mismo fue obtener una formulación estable y adecuada que no contenga Maleato de Clorfeniramina, ya que como esta reportado en la literatura, éste es el causante de la somnolencia, el cansancio y la disminución en gran medida del sentido de alerta en cuanto al Sistema Nervioso Central en el organismo, de tal modo y en base a esto se realizaron los estudios de preformulación y formulación pertinentes para obtener resultados adecuados y comprimidos que cumplan con los controles de calidad inherentes a la forma farmacéutica.



III. OBJETIVOS

A. GENERAL

Efectuar los estudios de Preformulación y Formulación pertinentes para obtener comprimidos de Paracetamol y Clorhidrato de Fenilefrina que sea química y físicamente estable; cumpliendo además con los controles de calidad preestablecidos para dicha forma farmacéutica.

B. PARTICULARES

- Efectuar el estudio de Preformulación del Acetaminofén y Clorhidrato de Fenilefrina, llevando a cabo las pruebas de compatibilidad fármaco-excipientes, por separado y con la mezcla de ambos fármacos.
- Establecer la vía de fabricación más adecuada para obtener comprimidos de calidad.
- Establecer formulaciones tentativas con base a los estudios de Preformulación para obtener la formulación final de los comprimidos.
- Realizar los controles de calidad inherentes a la forma farmacéutica.
- Realizar un escalamiento a nivel piloto de la formulación propuesta.
- Someter la formulación final a un estudio de ciclaje.



IV. HIPÓTESIS

Al realizar los estudios de preformulación y formulación establecidos se obtendrá una mezcla adecuada de principios activos y excipientes que darán pauta para la elaboración de una formulación factible para obtener comprimidos, los cuales al ser sometidos a un estudio de ciclaje, dicha formulación debe mantenerse estable y cumplir con los parámetros de control de calidad inherentes a la forma farmacéutica.



V. METODOLOGÍA

A. MATERIAL

Material de vidrio y aditamentos

- ✓ Agitadores magnéticos
- ✓ Agitador de vidrio
- ✓ Anillos metálicos
- ✓ Buretas graduadas 25 mL
- ✓ Cámaras de elución
- ✓ Celdas de cuarzo de 1 cm.
- ✓ Crisoles
- ✓ Desecador
- ✓ Embudos de separación 125 mL
- ✓ Embudos de vidrio
- ✓ Espátulas
- ✓ Frascos color ámbar de 100, 250, 500, 1 000 mL
- ✓ Gradilla
- ✓ Jeringas 20 mL
- ✓ Mallas No. 20, 40, 60, 80, 100, 250, 300
- ✓ Mallas de madera No. 10, 20, 60, 80
- ✓ Mangueras de hule
- ✓ Matraz Erlenmeyer 125, 4 000 mL
- ✓ Matraz volumétricos 10, 25, 50, 100, 500, 1 000, 2 000 mL
- ✓ Matraz yodométricos 250 mL
- ✓ Mechero Bunsen
- ✓ Mechero Fisher
- ✓ Papel aluminio
- ✓ Papel filtro
- ✓ Papel glasinne
- ✓ Perillas
- ✓ Pesafiltros de forma alta
- ✓ Pinzas para bureta
- ✓ Pipetas graduadas 1, 2, 5, 10 mL
- ✓ Pipetas volumétrica 1, 2, 3, 5, 10 mL
- ✓ Portaobjetos
- ✓ Probetas graduadas 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1 000 mL
- ✓ Soporte universal
- ✓ Termómetros -20 a 150 °C
- ✓ Triángulo de porcelana
- ✓ Tripie
- ✓ Tubos capilares sin heparina
- ✓ Tubos de ensaye 13 cm*1.5 cm, 15 cm*1.5 cm y 18 cm*1.5 cm
- ✓ Vasos de precipitado 10, 30, 50, 100, 250, 1 000 mL

Instrumentos

- ✓ Balanza analítica METTLER TOLEDO
- ✓ Densímetro de polvos ELECTROLAB
- ✓ Durómetro PFIZER
- ✓ Espectrofotómetro PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV-VIS
- ✓ Fisher Johnes Melting Point
- ✓ Higrómetro
- ✓ Potenciómetro EQUIPACK COLE-PARMER



Equipo

- ✓ Cámara de humedad
- ✓ Cámara de luz blanca
- ✓ Desintegrador KINET
- ✓ Disolutor ELECSA
- ✓ Estufas de estabilidad CAISA INC a 40 y 60 °C
- ✓ Estufa RIOSSA
- ✓ Flujometro
- ✓ Friabilizador ERWEKA TA3R
- ✓ Lámpara de IR
- ✓ Lámpara de UV CAMAG UV-BETRACHTER
- ✓ Mezclador de corazas gemelas
- ✓ Mezclador planetario ERWEKA AR 400
- ✓ Parrilla de agitación y calentamiento
- ✓ Prensa hidráulica
- ✓ Refrigerador KELVINATOR
- ✓ Rotap
- ✓ Tableteadora PICCOLA

B. REACTIVOS

Sólidos (Grado Analítico)

- ✓ Almidón soluble
- ✓ Bicarbonato de sodio
- ✓ Bromato de potasio
- ✓ Bromuro de potasio
- ✓ Carbonato de sodio
- ✓ Cloruro de sodio
- ✓ Dicromato de potasio
- ✓ Fosfato monobásico de potasio
- ✓ Hidróxido de sodio
- ✓ Silica gel 60 GF 254 con indicador (para CCF)
- ✓ Tiosulfato de sodio
- ✓ Yoduro de potasio
- ✓ Yoduro mercúrico rojo
- ✓ Zinc granular

Líquidos (Grado Analítico)

- ✓ Acetato de etilo
- ✓ Acetona
- ✓ Ácido clorhídrico
- ✓ Ácido nítrico
- ✓ Ácido sulfúrico
- ✓ Agua destilada
- ✓ Cloroformo
- ✓ Etanol
- ✓ Éter dietílico
- ✓ Hidróxido de amonio
- ✓ Metanol
- ✓ Peróxido de hidrógeno



Materias Primas (Grado Farmacéutico)

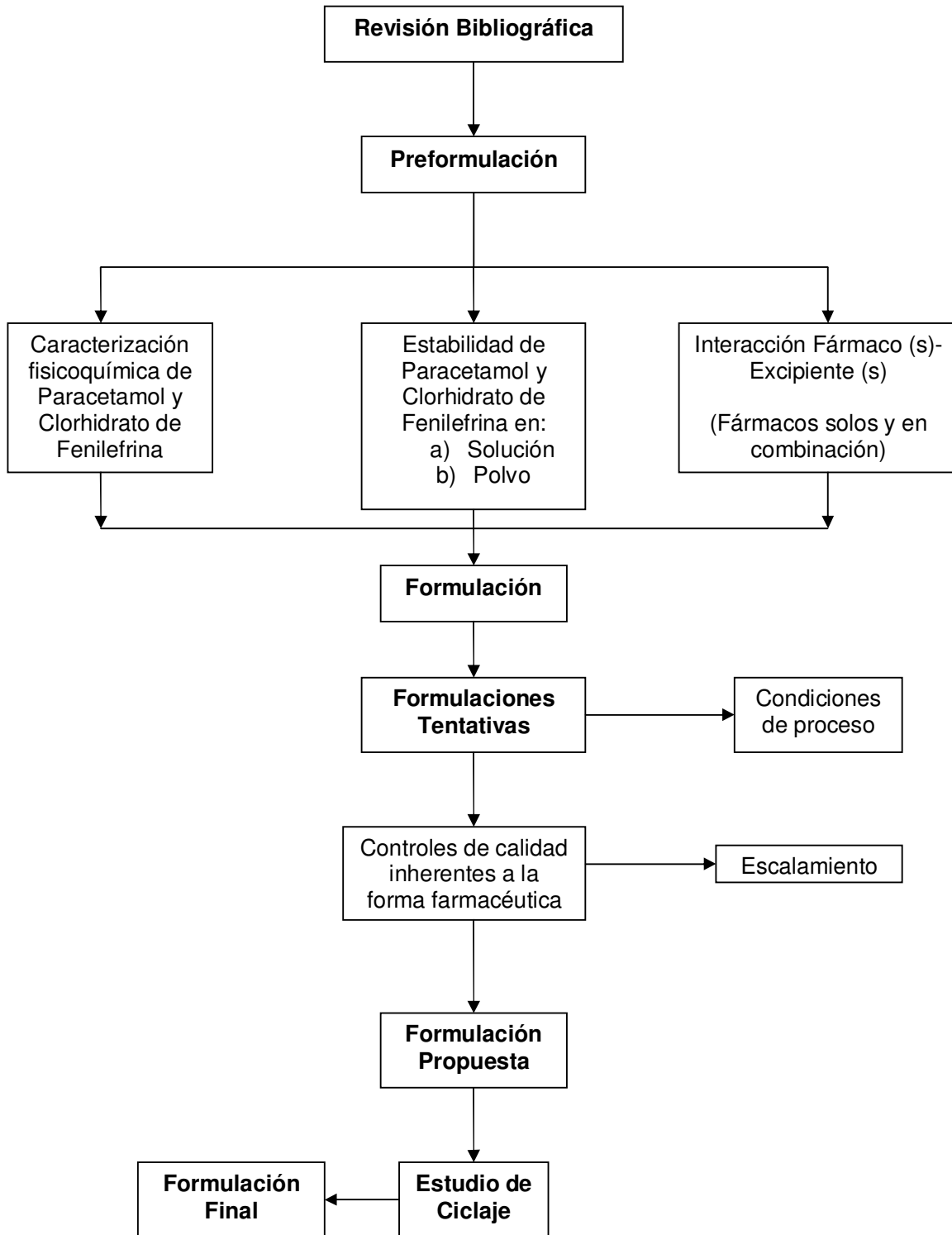
- ✓ Clorhidrato de fenilefrina
- ✓ Paracetamol
- ✓ Ácido esteárico
- ✓ Almidón
- ✓ Carbopol
- ✓ Celulosa microcristalina
- ✓ Croscarmelosa sódica
- ✓ Estearato de magnesio
- ✓ Fosfato dicálcico
- ✓ Glicolato sódico de almidón
- ✓ Goma xantana
- ✓ Lactosa
- ✓ Pharmatose DCL 11
- ✓ Polivinilpirrolidona (PVP)
- ✓ Talco

Soluciones Preparadas

- ✓ Ácido clorhídrico 0.1 N
- ✓ Ácido clorhídrico al 10 %
- ✓ Dicromato de potasio 0.0167 M
- ✓ Hidróxido de sodio 1 N
- ✓ Hidróxido de sodio al 10 %
- ✓ Peróxido de hidrógeno al 10 %
- ✓ Solución Amortiguadora (SA) de Fosfatos pH 5.8
- ✓ Solución de Etanol al 70 %
- ✓ Solución de Fosfato monobásico de potasio 0.2 M
- ✓ Solución de Hidróxido de amonio 6 N
- ✓ Solución de Hidróxido de sodio 0.2 M
- ✓ Solución de Yoduro de potasio (1:10)
- ✓ Solución Indicadora (SI) de Almidón
- ✓ Solución Reactivo (SR) de Cloruro férrico
- ✓ Solución Reactivo (SR) de Nitrato de plata
- ✓ Solución Reactivo (SR) de Yoduro de potasio
- ✓ Solución Valorada (SV) de Bromo 0.1 N
- ✓ Solución Valorada (SV) de Tiosulfato de sodio 0.1 N



C. DIAGRAMA DE FLUJO (Metodología de Trabajo)





D. MÉTODO

1. Revisión bibliográfica

Se llevó a cabo la revisión de la literatura para obtener los datos y la información necesaria acerca de la forma farmacéutica, así como de los principios activos (Acetaminofén y Clorhidrato de Fenilefrina), los métodos de fabricación y características que deben cumplir los comprimidos o tabletas, para comenzar con el proyecto.

2. Estudio de preformulación

En esta etapa del proceso se llevó a cabo la caracterización fisicoquímica de los principios activos, los cuales son Paracetamol y Clorhidrato de Fenilefrina, para establecer que cumplen con los parámetros requeridos para la formulación de la forma farmacéutica propuesta, las tabletas.

a) Caracterización del paracetamol

Todas las pruebas mencionadas en los incisos a y b de este apartado se realizaron conforme a lo descrito en la FEUM 8ª edición.

Descripción. Se observaron las características físicas que presenta el fármaco en estado sólido, así como su olor y sabor.

Solubilidad. *Fácilmente soluble en alcohol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y en solución de hidróxido de sodio 1 N; poco soluble en cloroformo.* Se prepararon las soluciones y los reactivos en los cuales se probó la solubilidad del fármaco; se tomó una muestra del polvo de acuerdo al criterio de solubilidad que se describe en la tabla 7, y se vertió en un tubo de ensaye, enseguida se agregó la cantidad correspondiente del reactivo mencionado y se agitó sobre un vortex durante 5 minutos, pasado este tiempo se dejó reposar el líquido y se observó si en el fondo o en la superficie había o no restos del polvo.

Tabla 7. Términos utilizados para establecer la solubilidad de un polvo.¹¹

Términos	Partes de Disolvente en Volumen requeridos para una Parte de Sóluto
Muy soluble	Menos de 1 parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Poco soluble	De 31 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 101 a 1 000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1 001 a 10 000 partes
Casi insoluble	Más de 10 000 partes

FEUM 8ª ed.

Ensayos de Identidad.

A. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra previamente seca en bromuro de potasio, corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de paracetamol.

B. MGA 0361. El espectro UV de una solución de la muestra (1:200 000) preparada en una mezcla de solución de ácido clorhídrico 0.1 N: metanol (1:100) corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de paracetamol.



C. A 10 mL de una solución de la muestra (1:100), se agregó una gota de SR de cloruro ferroso, desarrollándose un color violáceo.

D. Se calentaron 100 mg de la muestra con 1 mL de ácido clorhídrico concentrado durante 3 min, se agregaron 10 mL de agua y se dejó enfriar, no se observó la presencia de precipitado, se agregaron 0.05 mL de una solución de dicromato de potasio 0.0167 M; al finalizar la reacción se observó el desarrollo de un color violeta sin llegar a rojo.

Temperatura de fusión. MGA 0471. Esta prueba se determinó utilizando el aparato Fischer Jonhes y siguiendo las especificaciones del método general de análisis mencionado en la FEUM 8ª edición.

Residuo de la ignición. MGA 0751. Este proceso se llevó a cabo por duplicado, calcinando 1g de Paracetamol a fuego bajo en un crisol previamente puesto a peso constante en la mufla, una vez calcinada la muestra se agregó 1 mL de ácido sulfúrico concentrado y se continuó el calentamiento lento hasta el desprendimiento de vapor blanco, una vez que no se observó más vapor la muestra se colocó en la mufla a $800\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, pasado este tiempo se sacó de la mufla, se colocó en un desecador hasta que alcanzó la temperatura ambiente, después se pesó y se calculó el porcentaje del residuo de ignición mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ RI} = (P_r / P_i) (100) \quad (1)$$

En donde:

% RI= Porcentaje del Residuo de la Ignición.

P_r= Peso del residuo en gramos.

P_i= peso inicial de la muestra en gramos.

pH. MGA 0701. A 4 g de la muestra se agregaron 40 mL de agua libre de dióxido de carbono, agitando mecánicamente durante 5 min, se filtró la mezcla para separar los sólidos y así poder determinar el pH en el líquido sobrenadante por medio de un potenciómetro, realizándose por triplicado y siguiendo las especificaciones del método general de análisis antes citado descrito en la FEUM 8ª edición.

Pérdida por secado. MGA 0671. Esta prueba se realizó por triplicado para determinar la cantidad de humedad o presencia de sustancias volátiles contenidas en la muestra de Paracetamol. Se tomó una muestra de 2 g de paracetamol y se colocó en un pesafiltros previamente puesto a peso constante en la estufa a $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ y desecado durante 30 minutos, se distribuyó uniformemente, se tapó y se pesó; enseguida se colocó en la estufa destapando el pesafiltros, a una temperatura constante de $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante dos horas; pasado este tiempo inmediatamente se tapó el pesafiltros, se sacó de la estufa y se transfirió a un desecador esperando que alcanzará la temperatura ambiente para poder pesarlo. Una vez registrado el peso se calculó la pérdida por secado con la siguiente fórmula:

$$P_s = P_i - P_f \quad (2)$$

En donde:

P_s= Peso perdido durante el secado.

P_i= Peso inicial de la muestra en gramos.

P_f= Peso final de la muestra en gramos.

Para calcular la pérdida por secado en porcentaje, aplicar la siguiente fórmula:

$$\% P_s = (P_s / P_i) (100) \quad (3)$$

En donde:



% P_s = Porcentaje de pérdida por secado.
 P_s = Peso perdido durante el secado en gramos.
 P_i = Peso inicial de la muestra en gramos.

Valoración. MGA 0361.

Preparación de la muestra. Se disolvieron 120 mg de la muestra con 10 mL de metanol en un matraz volumétrico de 500 mL y se llevó al aforo con agua, se tomó una alícuota de 5 mL de esta solución, se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL y se llevó al aforo con agua.

Preparación de referencia. Se preparó una solución que contuviera 12 µg/mL de la SRef de paracetamol, preparándose de forma similar a la preparación de la muestra, llevándose a cabo por triplicado.

Procedimiento. Se determinó la absorbancia de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia a 244 nm, utilizando agua como blanco de ajuste. Se calculó la cantidad de paracetamol en microgramos mediante la siguiente fórmula:

$$10C (A_m / A_{ref}) \quad (4)$$

En donde:

C= Concentración en microgramos por mililitro (µg / mL) de la SRef de paracetamol en la preparación de referencia.

A_m= Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

A_{ref}= Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

b) Caracterización del Clorhidrato de Fenilefrina

Descripción. Se observaron las características físicas que presenta el fármaco en estado sólido, así como su olor y sabor.

Solubilidad. *Fácilmente soluble en agua y en alcohol:* se tomó una muestra de 0.1 g de Clorhidrato de fenilefrina, se colocó en un tubo de ensaye y se disolvió en 1 mL de agua agitándose con ayuda de un vortex durante 5 min, observándose la disolución de la muestra al contacto con el disolvente y completamente después de la agitación; de igual manera se tomó 0.1 g de Clorhidrato de fenilefrina, se colocó en un tubo de ensaye y se disolvió en 1 mL de etanol agitándose con ayuda de un vortex durante 5 min, observándose el mismo resultado. *Casi insoluble en éter dietílico;* se tomó una muestra de 0.001g de Clorhidrato de fenilefrina colocándola en un tubo de ensaye y se le agregaron 10 mL de éter dietílico agitando con ayuda de un vortex durante 5 min, observándose que no toda la muestra se solubilizó en el disolvente. Todas las pruebas antes descritas se llevaron a cabo por duplicado y siguiendo los parámetros establecidos de solubilidad mencionados en la Tabla 4.

Ensayos de Identidad

A. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de clorhidrato de fenilefrina.

B. MGA 0511. Se preparó una solución de la muestra (1:100), se le agregó 1 mL de SR de Nitrato de plata para formar un precipitado blanco grumoso, después se decantó la solución y se tomó una pequeña porción del precipitado obtenido, se colocó en un tubo de ensaye y se le agregó 1 mL de ácido nítrico concentrado en el cual no se observó solubilidad de la muestra. Enseguida, se tomó otra pequeña porción del precipitado, se colocó en un tubo de ensaye y se le agregaron 0.4 mL de hidróxido de amonio 6 N, en el cual la muestra se solubilizó por completo. Ambas pruebas se realizaron por duplicado siguiendo las especificaciones del método general de análisis de identidad para cloruros.



Temperatura de fusión. MGA 0471. Esta prueba se determinó utilizando el aparato Fischer Johnes, llevándose a cabo por triplicado y siguiendo las especificaciones del método general de análisis que se menciona, descrito en la FEUM 8ª edición.

pH. MGA 0701. Se preparó una solución de la muestra de Clorhidrato de fenilefrina (1:100; 0.1g de la muestra en 10 mL de agua) y se determinó el pH de la solución por medio de un potenciómetro. Esta prueba se realizó por triplicado y de acuerdo a las especificaciones establecidas en el método general de análisis antes mencionado, descrito en la FEUM 8ª edición.

Pérdida por secado. MGA 0671. Para esta prueba se secó la muestra de clorhidrato de fenilefrina a 105 °C durante 2 horas. Se tomó una muestra de 2 g de clorhidrato de fenilefrina y se colocó en un pesafiltros previamente puesto a peso constante en la estufa a 105 °C y desecado durante 30 minutos, se distribuyó uniformemente, se tapó y se pesó; enseguida se colocó en la estufa destapando el pesafiltros a una temperatura constante de 105 °C durante dos horas; pasado este tiempo se abrió la estufa, de inmediato se tapó el pesafiltros, se sacó y se transfirió a un desecador esperando que alcanzará la temperatura ambiente para poder pesarlo. Una vez registrado el peso se calculó la pérdida por secado con las fórmulas 2 y 3 mencionadas anteriormente en el apartado 2.1.

Residuo de la ignición. MGA 0751. Este proceso se llevó a cabo por duplicado y se realizó del mismo modo que para Acetaminofén. Se calculó el porcentaje del residuo de ignición la fórmula 1 mencionada en el apartado 2.1

Valoración. MGA 0991. *Titulación residual.*

Antes de realizar la valoración, se prepararon y estandarizaron las soluciones y reactivos que se utilizarían en dicha prueba.

Se pasaron 50 mg de la muestra a un matraz yodométrico de 125 mL, se disolvió con 10 mL de agua agitando suavemente de forma manual, enseguida se agregaron 25 mL de SV de Bromo 0.1326 N y 2.5 mL de ácido clorhídrico concentrado e inmediatamente se colocó el tapón al matraz, se agitó la mezcla suavemente de forma manual y se dejó reposar durante 15 min protegido de la luz. Pasado el tiempo, se agregaron rápidamente 5 mL de solución de yoduro de potasio (1:10) sin agitar y se dejó reposar durante 5 min, enseguida se agitó la mezcla cuidadosamente, se removió el tapón del matraz y se lavó con una pequeña porción de agua, así como el cuello interior del matraz. Inmediatamente se valoró el yodo liberado de la reacción con SV de Tiosulfato de sodio 0.1219 N, agregándose 1.5 mL de SI de Almidón cuando la mezcla obtuviera un color verde claro, que indicaba la aproximación del punto final de la valoración el cual se podía observar con el cambio a color azul rey de la solución. La prueba se llevó a cabo por triplicado y siguiendo las especificaciones del método general de análisis mencionado. Se calculó la cantidad de clorhidrato de fenilefrina contenido en porcentaje mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ CF} = \frac{(V_B - V_{\text{muestra}})(\text{FN})(3.395)(100)}{W_{\text{muestra}} \text{ (mg)}} \quad (5)$$

En donde:

% CF= Porcentaje de Clorhidrato de Fenilefrina contenido en la muestra.

V_B= Volumen del blanco en mililitros.

V_{muestra}= Volumen de la muestra en mililitros.

FN= Factor de Normalidad.

3.395= Miliequivalentes de clorhidrato de fenilefrina.

W_{muestra}= Peso de la muestra en miligramos.



c) Reología de polvos para ambos principios activos

Una vez terminadas las pruebas de control de calidad para ambos principios activos (Acetaminofén y Clorhidrato de Fenilefrina), se llevaron a cabo las pruebas reológicas que determinarían el método de fabricación más adecuado para los comprimidos de la o las formulaciones propuestas. Las pruebas realizadas fueron las siguientes:

%Humedad. Esta prueba se determinó utilizando una lámpara de infrarrojo. Se pesaron 5g de cada fármaco y por separado en una charola de aluminio, se calibró el aparato y se especificaron las condiciones de lectura en el mismo, enseguida se taró y se colocó la charola en la base de la lámpara, se bajó la tapa y se dio inicio con el botón STAR (comienzo) del equipo. Una vez pasado el tiempo establecido, se pudo leer en la pantalla la temperatura a la que estaba la muestra y el porcentaje de humedad que contenía. Dicha prueba se realizó por triplicado para cada fármaco.

Método 1174. Fluidéz de polvos (Velocidad de flujo y Ángulo de reposo). Esta prueba se llevó a cabo colocando un embudo de acero inoxidable en un anillo metálico sostenido en un soporte universal, a 10 cm de una superficie plana, fija y libre de vibraciones; se tapó el orificio inferior del embudo y se llenó al ras con la muestra, teniendo cuidado de no esparcirla sobre la base. Una vez hecho esto, se niveló el embudo de forma que estuviera lo más recto posible, enseguida se quitó el tapón del orificio inferior del embudo dejando caer el polvo libremente sin someterlo a vibración alguna, en este momento se comenzó a tomar el tiempo que tardó en caer el polvo y se detuvo el cronómetro una vez que terminó de caer toda la muestra; cuando el polvo iba fluyendo se trató de formar un cono lo más simétrico posible para poder determinar el ángulo de reposo midiendo la altura y el diámetro del cono obtenido durante la caída. El método no es apropiado si el cono de polvo es asimétrico o si no es posible reproducirlo, por lo cual, generalmente se realiza esta prueba por triplicado. Sin embargo, dicha prueba no se pudo determinar para ninguno de los principios activos debido a que no presentaron flujo a través del embudo de acero inoxidable que se utilizó.

Método 616. Densidad aparente y Densidad por asentamiento (Índice de compresibilidad e Índice de Hausner). La densidad aparente se determinó midiendo el volumen de una muestra de polvo de ambos fármacos, por separado, de 100g cada una, vertiéndola en una probeta graduada totalmente seca de 250 mL, se niveló el polvo cuidadosamente tratando de no compactarlo y se tomó la lectura del volumen que ocupaba el polvo sin asentar. La densidad por asentamiento se determinó mediante un densímetro de polvos, que es un equipo que produce un golpeteo mecánico a una altura y rapidez determinadas; la probeta que contenía el polvo inicialmente se colocó en el equipo, el cual ya estaba programado a condiciones determinadas de peso (100g de muestra), volumen inicial (el obtenido al vaciar el polvo a la probeta), velocidad de golpeteo (300 golpes/min) y número de golpes inicial (500 golpes), y se comenzó la prueba, una vez terminada la prueba se midió el volumen asentado y se continuó con 750 golpes adicionales, nuevamente se midió el volumen asentado y se determinó la diferencia entre los dos volúmenes, la cual, si era menor de 2% se tomaba como volumen asentado final, si en caso contrario, esta diferencia era mayor de 2% se continuaba la prueba aumentando a 1250 golpes hasta que la diferencia obtenida entre las medidas consecutivas fuese menor al porcentaje mencionado. Dichas pruebas se determinaron por duplicado para cada principio activo. El índice de compresibilidad y el índice de Hausner se calcularon mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Índice de Compresibilidad: } 100 (V_o - V_f) / V_o \quad (6)$$

$$\text{Índice de Hausner: } V_o / V_f \quad (7)$$

En donde:



V_o = Volumen aparente sin asentar de la muestra en gramos.
 V_f = Volumen asentado final de la muestra en gramos.

Distribución y Tamaño de partícula. Este proceso se llevó a cabo mediante el equipo Rotap, en el cual se colocaron mallas número 20, 40, 60, 80, 100, 250, 300 y la base en orden ascendente de apertura de orificio, sobre la primer malla se vertió una muestra de cada fármaco por separado de 25g cada una, se tapó y se colocó en el equipo golpeando las mallas durante 20 min para distribuir el polvo por los diferentes tamices. Una vez pasado el tiempo se retiraron las mallas del Rotap y se pesó la cantidad de muestra retenida en cada tamiz para determinar el porcentaje de retención del polvo.

Método 811. Finura de polvos. Dicha prueba se realizó pesando 20 g de la muestra, la cual se dejó caer sobre un tamiz de malla # 20 sin someter a vibración alguna y el polvo fino obtenido del granulado se recibió en un papel glasinne previamente pesado, la cantidad de polvo fino recibido en el papel se pesó y por diferencia de pesos se obtuvo el % de polvo fino que contenía cada muestra.

d) Estudios de estabilidad para ambos principios activos.

Después de realizar las pruebas reológicas para ambos fármacos se llevó a cabo el estudio de estabilidad en solución y en polvo para cada uno de ellos, por separado y en combinación, a diferentes condiciones como fueron las siguientes:

El sistema de elusión que se utilizó para correr las placas de cromatografía en capa fina (CCF), tanto para las pruebas de estabilidad en polvo como en solución y que permitió observar la separación de los dos fármacos al colocar las placas bajo la lámpara de UV fue el siguiente:

Metanol: Acetato de etilo: Hidróxido de amonio: Cloroformo
(6 mL : 8.5 mL : 2.5 mL : 9 mL)

1) Estabilidad de Paracetamol y Clorhidrato de fenilefrina en solución.

Este estudio se llevó a cabo mediante reacciones de:

Hidrólisis ácida, preparando una solución de ácido clorhídrico al 10%. En cuatro tubos de ensaye (dos para acetaminofén y dos para clorhidrato de fenilefrina) se colocaron muestras de 100 mg de cada fármaco por separado, adicionando 7 mL de solución de ácido clorhídrico al 10%, se calentaron los tubos con la mezcla en un baño María a 80 °C durante cuatro horas. Una vez transcurrido el tiempo se sacaron los tubos del baño, dejándolos enfriar a temperatura ambiente, después se tomó una muestra de las diferentes soluciones con un tubo capilar las cuales se aplicaron en cuatro placas de cromatografía en capa fina (CCF), colocando de igual forma en cada una el estándar de referencia, tanto para acetaminofén como para clorhidrato de fenilefrina y se corrieron en el sistema de elusión mencionado anteriormente.

Hidrólisis básica, preparando una solución de hidróxido de sodio al 10%. En cuatro tubos de ensaye (dos para acetaminofén y dos para clorhidrato de fenilefrina) se colocaron muestras de 100 mg de cada fármaco por separado, adicionando 7 mL de solución de hidróxido de sodio al 10%, se calentaron los tubos con la mezcla en un baño María a 80 °C durante cuatro horas. La siguiente parte del procedimiento se realizó de la misma forma que para la reacción anterior.



Reacción de Oxidación, preparando una solución de peróxido de hidrógeno al 10%. En cuatro tubos de ensaye (dos para acetaminofén y dos para clorhidrato de fenilefrina) se colocaron muestras de 100 mg de cada fármaco por separado, adicionando 7 mL de solución de peróxido de hidrógeno al 10%, se calentaron los tubos con la mezcla en un baño María a 80 °C durante cuatro horas; una vez transcurrido el tiempo se prosiguió como en la reacción de hidrólisis ácida.

Reacción de Reducción, preparando una solución de ácido clorhídrico al 10%. En cuatro tubos de ensaye (dos para acetaminofén y dos para clorhidrato de fenilefrina) se colocaron muestras de 100 mg de cada fármaco por separado, adicionando 7 mL de solución de ácido clorhídrico al 10% y colocando dos gránulos de Zinc en estado sólido en cada tubo, se calentaron los tubos con la mezcla en un baño María a 80 °C durante cuatro horas, después de este paso se continuo con el procedimiento como se describe en la hidrólisis ácida.

2) Estabilidad de Paracetamol y Clorhidrato de fenilefrina en estado sólido.

Este estudio se llevó a cabo con muestras por duplicado y los muestreos se realizaron en las semanas 2, 4 y 6 de dicho estudio, las diferentes condiciones a las que se sometieron los fármacos fueron:

Temperaturas de 25 °C y 60 °C. Para esta prueba las muestras se colocaron en viales rotulados y acomodados en pequeñas cajas para meterlos a las estufas que tenían las diferentes temperaturas necesarias para llevar a cabo el estudio, una vez pasadas dos semanas los viales se sacaron de las estufas tomando una pequeña muestra de cada uno, las muestras de acetaminofén se disolvieron en un tubo de ensaye con metanol y las de clorhidrato de fenilefrina se disolvieron en otro tubo con agua destilada, después se tomaron pequeñas alícuotas con tubos capilares y se aplicaron en placas de CCF, corriéndolas con el mismo sistema eluyente utilizado para estabilidad en solución y revelando las placas bajo la lámpara de luz UV.

Luz blanca. Para esta prueba las muestras se colocaron de la misma forma que para temperatura y se metieron en la cámara de luz blanca; los muestreos se llevaron a cabo de la misma forma que para la prueba anterior.

75% de Humedad Relativa. En esta prueba las muestras se colocaron en viales rotulados y acomodados en pequeñas cajas para meterlos en una cámara de humedad preparada con una solución saturada de cloruro de sodio y al mismo tiempo metiendo dicha cámara a la estufa de 25 °C para tenerla a condiciones de 75% HR/25 °C. Los muestreos fueron realizados de acuerdo al procedimiento descrito para la prueba de temperatura.

Higroscopicidad (muestreo semanal). Para esta prueba las muestras se colocaron en charolas de papel aluminio previamente pesadas y rotuladas; pesando 1 g de cada principio activo y 1 g de la mezcla de ambos, las cuales a su vez se metieron en la cámara de humedad determinando así la cantidad de agua que absorbían las muestras durante cada muestreo, el cual se llevó a cabo semanalmente durante seis semanas, pesando las charolas conteniendo las muestras y obteniendo los resultados por diferencia de pesos (peso final – peso inicial).

e) Compatibilidad Fármaco (s) - Excipientes

Una vez terminado el estudio anterior se realizó la prueba de compatibilidad fármaco (s)-excipiente (s); ambos principios activos solos y en combinación, que a su vez se mezclaron (1:1) con los excipientes seleccionados para la elaboración de las tabletas los cuales fueron:



- a) Fosfato dicálcico
- b) Lactosa monohidratada
- c) Celulosa microcristalina
- d) Almidón
- e) Glicolato sódico de almidón
- f) Croscarmelosa sódica
- g) Polivinilpirrolidona (PVP)
- h) Goma Xantana
- i) Carbopol
- j) Estearato de magnesio
- k) Talco
- l) Ácido esteárico
- m) Pharmatose DCL 11

Dichas mezclas se sometieron a diferentes condiciones ambientales tales como temperatura de 60 °C, 75 %HR / 25 °C y luz blanca durante 6 semanas; los muestreos se llevaron a cabo por duplicado cada dos semanas, tomando una pequeña muestra de cada vial y disolviéndola en una mezcla de metanol:agua (1:1), se tomó una pequeña alícuota con un tubo capilar, se aplicó en una placa de CCF (preparada en un portaobjetos con Sílica Gel 60 GF 254 disuelta en agua) y se corrió en el sistema eluyente propuesto en la estabilidad de los principios activos aplicando de igual forma la sustancia de referencia tanto para acetaminofén como para clorhidrato de fenilefrina, revelando las placas mediante una lámpara de luz UV; se calcularon los Rf para cada muestra determinando así si se presentó degradación ya fuese de los fármacos o de los excipientes.

3. Formulación

Para esta etapa, se tomaron en cuenta los resultados de la prueba de compatibilidad de los fármacos con cada uno de los excipientes para elegir los más estables para la elaboración de las primeras formulaciones tentativas en lotes pequeños. De este modo, se propusieron las formulaciones que se presentan en la tabla 8, a las cuales se les realizaron las pruebas para reología de polvos, descritas en el apartado 2, inciso c) del Método, para conocer su calidad de flujo y determinar que excipientes serían los más adecuados para la elaboración de un granulado.

Tabla 8. Propuestas de Formulación para Tabletas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 600 mg.

EXCIPIENTES	FORMULACIONES								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Paracetamol	83.33%	83.33%	83.33%	83.33%	83.33%	83.33%	83.33%	83.33%	83.33%
Clorhidrato de Fenilefrina	0.833%	0.833%	0.833%	0.833%	0.833%	0.833%	0.833%	0.833%	0.833%
PVP	5.0%	-	-	5.0%	-	-	5.0%	-	-
Goma Xantana	-	1.0%	-	-	1.0%	-	-	1.0%	-
Carbopol	-	-	5.0%	-	-	5.0%	-	-	5.0%
Croscarmelosa Sódica	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%
Estearato de Magnesio	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
Fosfato Dicálcico	6.834%	10.834 %	6.834%	-	-	-	-	-	-
Lactosa Monohidratada	-	-	-	6.834%	10.834%	6.834%	-	-	-
Celulosa Microcristalina	-	-	-	-	-	-	6.834%	10.834%	6.834%



a) Formulaciones Tentativas

De las nueve formulaciones presentadas en la tabla anterior, se eligieron las tres que obtuvieron los parámetros reológicos más adecuados que fueron las formulaciones A, F y H, las cuales se describen en la tabla 21, y de acuerdo a ellos se estableció el método de fabricación de las tabletas que fue una granulación húmeda, y las condiciones de proceso del mismo.

Una vez determinadas todas las condiciones anteriores, el proceso de fabricación para las tabletas de dichas formulaciones fue el siguiente:

- 1) *Muestreo* de principios activos y materias primas
- 2) *Tamizado* de paracetamol, clorhidrato de fenilefrina, croscarmelosa sódica, fosfato dicálcico, lactosa monohidratada y celulosa microcristalina en malla # 60, y de estearato de magnesio en malla # 80.
- 3) *Mezclado* de principios activos y diluyente. Se pesaron tanto la cantidad de paracetamol como de cada uno de los diluyentes (fosfato dicálcico, lactosa monohidratada y celulosa microcristalina) y se mezclaron, por separado, en bolsas de plástico, después se tomó $\frac{1}{4}$ parte del total del polvo y se mezcló con la cantidad total de clorhidrato de fenilefrina correspondiente durante 5 minutos, enseguida se agregó la segunda porción mezclándose durante 5 minutos más y así sucesivamente hasta agregar las cuatro porciones.
- 4) *Humectación* de agentes aglutinantes. Cada agente aglutinante (PVP, carbopol y goma Xantana) fue previamente preparado en un vaso de precipitados con una solución alcohólica al 70 % (etanol:agua) y en agua respectivamente y se adicionó a la mezcla en forma de solución.
- 5) *Granulación*. Cada agente aglutinante se adicionó con una pipeta y poco a poco a la mezcla de polvos correspondiente colocada en un vaso de precipitados, agitando constantemente hasta observar la formación de aglomerados.
- 6) *Tamizado* del granulado húmedo; los gránulos obtenidos del paso anterior se pasaron por una malla # 10, recibiendo en una charola de aluminio.
- 7) *Secado*. Una vez tamizado, el granulado se colocó en la estufa a 60 °C durante 60 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se realizó una prueba de humedad en la lámpara de Infrarrojo (IR), la cual debería estar entre 1 y 3 %.
- 8) *Tamizado* en seco. El granulado ya seco y con la humedad adecuada se hizo pasar por una malla # 20 y se llevaron a cabo las pruebas reológicas para determinar la calidad de flujo de mismo.
- 9) *Mezclado* final. El granulado se mezcló con la cantidad de desintegrante y lubricante correspondientes a cada formulación en bolsas de plástico, durante 5 minutos a pie de comprimir.
- 10) *Compresión*. Se pesó la cantidad de granulado correspondiente al peso de las tabletas (600 mg) en una balanza y se comprimieron de forma manual en una prensa hidráulica de una matriz, un punzón plano de 12 mm de diámetro y sin ranuras.
- 11) *Pruebas de control de calidad*. Una vez obtenidas las tabletas se les realizaron pruebas de apariencia, variación de masa (MGA 0299, FEUM 9ª edición), % de friabilidad (Método 1216, USP 30 NF 25), dureza, tiempo de desintegración (MGA 0261, FEUM 9ª



edición), valoración (García, 2011) y disolución (MGA 0291, FEUM 9ª edición), éstas dos últimas pruebas se realizaron sólo para acetaminofén.

Valoración de Acetaminofén

Preparación de Referencia. Se pesaron 20 mg de Sustancia de Referencia (SRef), se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 mL, se adicionaron 3 mL de metanol y se agitó hasta completa disolución, se llevó al aforo con agua destilada, se tomó una alícuota de 2 mL, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL y se llevó al aforo con agua destilada.

Preparación de la Muestra. Previamente se pesaron 10 tabletas por separado, se molieron juntas en un mortero y después se pesó el equivalente a 500 mg de Acetaminofén, se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL, se adicionaron 40 mL de metanol, se agitó mecánicamente durante 30 minutos, se dejó enfriar y se llevó a volumen con agua destilada, se filtró por gravedad, se tomó una alícuota de 2 mL, la cual se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se llevó a volumen con agua y se repitió nuevamente la misma dilución (se prepararon muestras por triplicado).

Procedimiento. Se determinó la absorbancia de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia a 243 nm, utilizando agua como blanco de ajuste. Se calculó la cantidad de paracetamol en microgramos mediante la siguiente fórmula:

$$(Ab_m / Ab_s) (W_s / W_m) (FD_m / FD_s) (W_{tabletas}) (Ps) \quad (8)$$

En donde:

Ab_m= Absorbancia de la muestra.

Ab_s= Absorbancia de la sustancia de referencia (SRef).

W_s= Peso de la SRef en mg.

W_m= Peso de la muestra en mg.

FD_m= Factor de dilución de la muestra.

FD_s= Factor de dilución de la SRef.

W_{tabletas}= Peso promedio de las tabletas.

Ps= Pureza de la SRef en fracción decimal.

Disolución (Acetaminofén). MGA 0291, Aparato 2. Q= 80 por ciento.

Medio de Disolución. Solución Amortiguadora (SA) de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio – hidróxido de sodio).

Preparación de Referencia. Preparar una solución de la SRef de paracetamol en SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio – hidróxido de sodio) que contenga 5.0 µg / mL de paracetamol.

Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio – hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 minutos, filtrar inmediatamente 20 mL de esta solución. Tomar una alícuota de esta solución y diluir con SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio – hidróxido de sodio) para tener una concentración aproximada de 5 µg / mL de paracetamol y mezclar.

Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 243 nm, emplear celdas de 1.0 cm y SA de fosfatos pH 5.8 como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de paracetamol disuelto por medio de la siguiente fórmula:

$$(100 CD / M) (Ab_m / Ab_{ref}) \quad (9)$$

En donde:



C= Cantidad por mililitro de paracetamol en la preparación de referencia.
D= Factor de dilución de la muestra.
M= Cantidad de principio activo indicada en el marbete.
Ab_m= Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra
Ab_{ref}= Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

b) Formulación Propuesta

De las formulaciones elaboradas se eligió la que cumplió con los controles de calidad críticos inherentes a la forma farmacéutica y se estableció como formulación propuesta, la cual fue la Formulación A (descrita en la tabla 23), de la que se llevó a cabo un escalamiento a 1 433 tabletas. Dicha formulación se elaboró siguiendo el proceso descrito a continuación:

- 1) *Muestreo* de principios activos y materias primas
- 2) *Tamizado* de paracetamol, clorhidrato de fenilefrina, croscarmelosa sódica y fosfato dicálcico en malla # 60, y de estearato de magnesio en malla # 80.
- 3) *Mezclado* de principios activos y diluyente. Se pesaron tanto la cantidad de paracetamol como del diluyente (fosfato dicálcico) y se mezclaron en bolsas de plástico, después se tomaron 2/4 partes del total del polvo y se mezclaron con la cantidad total de clorhidrato de fenilefrina correspondiente durante 7 minutos, enseguida se agregó la tercer porción mezclándose durante 5 minutos más, después se agregó la última porción y se mezcló durante 5 minutos más.
- 4) *Humectación* del agente aglutinante. El agente aglutinante (PVP) fue previamente preparado en un vaso de precipitados con una solución alcohólica al 70 % (etanol:agua) y se adicionó a la mezcla en forma de solución.
- 5) *Granulación*. Primero se adicionaron 45 mL de la solución de PVP con una pipeta y poco a poco a la mezcla de polvos combinándolos con ayuda del mezclador planetario a 80 rpm (revoluciones por minuto), enseguida se agregaron, de la misma forma, 151 mL de la solución alcohólica agitando constantemente durante 180 minutos hasta observar la formación de aglomerados.
- 6) *Tamizado* del granulado húmedo; los gránulos obtenidos del paso anterior se pasaron por una malla # 10, recibiendo en una charola de aluminio.
- 7) *Secado*. Una vez tamizado, el granulado se dejó secar a temperatura ambiente durante 24 horas y se realizó una prueba de humedad en la lámpara IR, la cual debería estar entre 1 y 3 %.
- 8) *Tamizado* en seco. Los gránulos ya secos y con la humedad adecuada se hicieron pasar por una malla # 20 y se llevaron a cabo las pruebas reológicas para determinar la calidad de flujo de mismo.
- 9) *Mezclado* final. El granulado obtenido se mezcló con la cantidad de desintegrante y lubricante correspondientes en una bolsa de plástico, durante 5 minutos a pie de comprimir.
- 10) *Compresión*. Se ajustó la tableteadora PICCOLA con los parámetros requeridos para obtener tabletas de 600 mg de peso, la cual tenía punzones de 12 mm de diámetro, planos y con ranura en una de las caras.



- 11) *Pruebas de control de calidad.* Una vez obtenidas las tabletas se les realizaron pruebas de apariencia, variación de masa (MGA 0299, FEUM 9ª edición), % de friabilidad (Método 1216, USP 30 NF 25), dureza, tiempo de desintegración (MGA 0261, FEUM 9ª edición), valoración (García, 2011) y uniformidad de contenido (MGA 0299, FEUM 9ª edición), éstas dos últimas pruebas se realizaron tanto para acetaminofén como para clorhidrato de fenilefrina.

Valoración de Acetaminofén. Ver el inciso a) del apartado 3 del Método en el cual se describe el método analítico.

Valoración de Clorhidrato de Fenilefrina.

Preparación de Referencia. Pesar con exactitud 25 mg de SRef de Clorhidrato de Fenilefrina, transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de agua destilada y agitar mecánicamente hasta completa disolución, llevar al aforo con el mismo disolvente y mezclar; transferir 3 mL de esta solución a un segundo matraz volumétrico de 25 mL, diluir a volumen con agua destilada y mezclar. Transferir 10 mL de esta solución a un embudo de separación con capacidad para 125 mL y realizar cuatro extracciones con 50 mL de Acetato de etilo durante 3 min cada una, desechar la fase orgánica y conservar la fase acuosa; antes de la última extracción, enjuagar el contenedor en el que se recibe la fase acuosa con 5 mL de agua destilada y depositarla en el embudo, realizar la extracción y recibir la fase acuosa en un matraz volumétrico de 25 mL, diluir a volumen con agua destilada. La dilución final contiene 48 µg / mL de Clorhidrato de Fenilefrina.

Preparación de la Muestra. Previamente se pesaron 10 tabletas por separado y después se molieron juntas en un mortero, enseguida se pesó el equivalente a 6 mg de Clorhidrato de Fenilefrina, transfiriéndolos a un matraz volumétrico de 50 mL, se adicionaron 35 mL de agua y se agitó mecánicamente durante 30 min, se dejó enfriar, se llevó al aforo con agua y se agitó. Enseguida se filtró por gravedad, tomando una alícuota de 10 mL de esta solución y transfiriéndola a un embudo de separación con capacidad para 125 mL, se procedió a realizar las extracciones como se indica en la preparación de referencia. La dilución final contenía 48 µg / mL de Clorhidrato de Fenilefrina.

Se determinó la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 273 nm, utilizando agua destilada como blanco de ajuste. Finalmente se calculó la cantidad de Clorhidrato de Fenilefrina presente en las tabletas mediante la siguiente fórmula:

$$(Ab_m / Ab_s) (W_s / W_m) (FD_m / FD_s) (W_{tabletas}) (P_s) \quad (10)$$

En donde:

Ab_m= Absorbancia de la muestra.

Ab_s= Absorbancia de la sustancia de referencia (SRef).

W_s= Peso de la SRef en mg.

W_m= Peso de la muestra en mg.

FD_m= Factor de dilución de la muestra.

FD_s= Factor de dilución de la SRef.

W_{tabletas}= Peso promedio de las tabletas.

P_s= Pureza de la SRef en fracción decimal.

Tanto la valoración para cuantificar acetaminofén como para cuantificar clorhidrato de fenilefrina, se llevaron a cabo de acuerdo con García G. (2011).



c) Optimización y Escalamiento de la Formulación Propuesta.

Debido a que la formulación que se eligió presentó problemas en cuanto a la friabilidad, dureza y tiempo de desintegración, por lo cual no se realizó la prueba de disolución, se optimizó el proceso y se realizaron modificaciones en cuanto a la formulación elegida por lo que se propusieron dos lotes de la misma, a los cuales se aumentó el porcentaje de agente aglutinante (PVP) de 5.0 a 6.5 % y, de igual forma para el lote 1 se decidió aumentar el porcentaje de fosfato dicálcico (diluyente) de 6.834 % a 17.357 %, esto se realizó para incrementar la dureza de los comprimidos y disminuir la friabilidad, lo cual también evitaría problemas de laminado y descabezado de las tabletas al momento de su manipulación; para el lote 2 se agregó otro agente aglutinante (celulosa microcristalina) en un porcentaje de 8.678 % junto con el fosfato dicálcico a la misma concentración; también se puede observar que se modificó el porcentaje tanto de paracetamol como de clorhidrato de fenilefrina para ambos lotes, sin embargo, la dosificación requerida que fue de 500 mg y 5 mg, respectivamente, para los comprimidos de 700 mg fue la misma que se estableció para los de 600 mg. Dichas modificaciones se pueden observar remarcadas en negritas en la tabla 26.

La fabricación de los comprimidos de ambos lotes se efectuó de la siguiente forma:

- 1) *Muestreo* de principios activos y materias primas
- 2) *Tamizado* de paracetamol, clorhidrato de fenilefrina, croscarmelosa sódica, fosfato dicálcico y celulosa microcristalina en malla # 60, y de estearato de magnesio en malla # 80.
- 3) *Premezclado* de principios activos, diluyente y desintegrante. Se pesó $\frac{1}{4}$ parte de la cantidad total de paracetamol, la cantidad total de clorhidrato de fenilefrina, $\frac{1}{4}$ parte de la cantidad total de fosfato dicálcico y $\frac{1}{2}$ de la cantidad total de croscarmelosa sódica (adición intragranular), para el lote 1 y para el lote 2 además de esto también se agregó $\frac{1}{4}$ parte de la cantidad total de celulosa microcristalina, se realizaron cuatro premezclas en bolsas de plástico durante 5 minutos cada una.
- 4) *Mezclado*. Después de realizar las cuatro premezclas, el polvo se colocó en el mezclador de corazas gemelas y se mezcló a 50 rpm durante 15 minutos para cada lote.
- 5) *Humectación* del agente aglutinante. El agente aglutinante (PVP) fue previamente preparado en un vaso de precipitados con una solución alcohólica al 70 % (etanol:agua) y se adicionó a la mezcla en forma de solución.
- 6) *Granulación*. Para el lote 1, se adicionaron 150 mL de la solución de PVP con una pipeta y poco a poco, enseguida se agregaron 40 mL más de la solución alcohólica de la misma forma, agitando constantemente a 80 rpm durante 90 minutos hasta observar la formación de aglomerados; para el lote 2 se siguió el mismo procedimiento sólo que aquí se agregaron 52.5 mL de solución alcohólica a la mezcla.
- 7) *Tamizado* del granulado húmedo; los gránulos obtenidos del paso anterior se pasaron por una malla # 10, recibiendo en una charola de aluminio.
- 8) *Secado*. Una vez tamizado, el granulado se dejó secar a temperatura ambiente durante 24 horas y se realizó una prueba de humedad en la lámpara IR, la cual debería estar entre 1 y 3 %.



- 9) *Tamizado* en seco. Los gránulos ya secos y con la humedad adecuada se hicieron pasar por una malla # 20 y se llevaron a cabo las pruebas reológicas para determinar la calidad de flujo de cada uno de los lotes.
- 10) *Mezclado* final. Los granulados obtenidos tanto para el lote 1 como para el lote 2 se mezclaron con la cantidad de croscarmelosa sódica como desintegrante (adición extragranular) y estearato de magnesio como lubricante, correspondientes para cada uno en una bolsa de plástico, durante 5 minutos a pie de comprimir.
- 11) *Compresión*. Se ajustó la tableteadora PICCOLA con los parámetros requeridos para obtener tabletas de 700 mg de peso, la cual tenía punzones de 12 mm de diámetro, cóncavos y sin ranuras en las caras.
- 12) *Pruebas de control de calidad*. Una vez obtenidas las tabletas se les realizaron pruebas de apariencia, variación de masa (MGA 0299, FEUM 9ª edición), % de friabilidad (Método 1216, USP 30 NF 25), dureza, tiempo de desintegración (MGA 0261, FEUM 9ª edición), valoración (García, 2011) y uniformidad de contenido (MGA 0299, FEUM 9ª edición), éstas dos últimas pruebas se realizaron tanto para acetaminofén como para clorhidrato de fenilefrina.

d) Estudio de Ciclaje

Con la formulación propuesta se llevó a cabo un escalamiento a nivel piloto de 929 tabletas por cada lote formulado, sometiéndolos a un estudio de ciclaje durante dos semanas en ciclos de 48 h x 48 h y a las condiciones que se describen en la tabla 9.

Tabla 9. Condiciones y Procedimiento para Someter a Ciclaje las Tabletadas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 700 mg de los Lotes 1 y 2.

No. de Lote	Condición (Temperatura)	Procedimiento
Lote 1	60 °C	Rotar las muestras en ciclos de 48 h x 48 h durante 15 días
Lote 2	2 – 8 °C 20 – 25 °C	

Para llevar a cabo dicho estudio se tomó una muestra de 150 tabletas para cada lote y se acondicionaron en envases de vidrio color ámbar de 125 mL cada uno para proteger los comprimidos de la luz. Después de pasado el tiempo de ciclaje de las tabletas, se les realizaron los controles de calidad inherentes a la forma farmacéutica para determinar que no presentaran algún tipo de degradación o cambio físico-químico, como se describe en el apartado 3, inciso c), del Método. De acuerdo a los resultados obtenidos, se eligió la formulación final para la fabricación de tabletas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 700 mg, propuesta como un antigripal.



VI. RESULTADOS

A. ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

1. Caracterización de los Principios Activos

Tabla 10. Especificaciones y Resultados para la Caracterización de Paracetamol.

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	CRITERIO
Descripción	Polvo blanco cristalino.	Polvo blanco cristalino de color uniforme, libre de partículas extrañas.	Cumple
Solubilidad	Fácilmente soluble en alcohol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y en solución de hidróxido de sodio (NaOH) 0.1 N; poco soluble en cloroformo.	Fácilmente soluble en alcohol (500 mg/3.5 mL) y metanol (100 mg/mL), soluble en acetona (250 mg/3.25 mL), en solución de NaOH 1 N (100 mg/mL), casi insoluble en agua.	Cumple
Ensayos de Identidad	A. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de paracetamol.	A. Conforme a la referencia, observar figuras 14 y 15 en anexos.	A. Cumple
	B. MGA 0361. El espectro UV de la solución de la muestra corresponde al obtenido con la SRef de paracetamol.	B. Conforme a la referencia, observar figuras 16 y 17 en anexos.	B. Cumple
Temperatura de Fusión	MGA 0471. Entre 168 °C y 172 °C.	Entre 170 °C y 171 °C.	Cumple
pH	MGA 0071. Entre 5.1 y 6.5	Entre 5.43 y 5.85	Cumple
Residuo de la Ignición	MGA 0751. No más del 0.1%	% RI= 0.19 %	No cumple
Pérdida por Secado	Contenido de Agua. MGA 0041. No más del 0.5%.	%Ps= 0.33 %	Cumple
Valoración	Contiene no menos del 98.0% y no más del 101.0% de paracetamol, calculado con referencia a la sustancia seca.	Contiene 100.3 % de paracetamol, calculado con referencia a la sustancia seca.	Cumple

FEUM 8ª edición (2004)



Tabla 11. Especificaciones y Resultados para la Caracterización de Clorhidrato de Fenilefrina.

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	CRITERIO
Descripción	Cristales blancos o casi blancos.	Cristales blancos.	Cumple
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua y en alcohol (etanol), casi insoluble en éter dietílico.	Fácilmente soluble en agua y en etanol (100 mg/1 mL), casi insoluble en éter dietílico (1 mg/10 mL).	Cumple
Ensayos de Identidad	<p>A. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de clorhidrato de fenilefrina.</p> <p>B. MGA 0511. Una solución de la muestra (1:100), da reacción positiva a las pruebas de identidad para cloruros.</p>	<p>A. Conforme a la referencia, observar figuras 18 y 19 en anexos.</p> <p>B. Se formó un precipitado blanco grumoso con la SR de nitrato de plata, el cual mostró ser prácticamente insoluble en ácido nítrico concentrado, pero fácilmente soluble en una solución de hidróxido de amonio 6 N.</p>	<p>A. Cumple</p> <p>B. Cumple</p>
Temperatura de Fusión	MGA 0471. Entre 140 °C y 145 °C.	Entre 140 °C y 143 °C.	Cumple
pH	MGA. 0701. Entre 4.5 y 5.5. Determinar en una solución (1:100).	Entre 5.36 y 5.43, determinado en una solución (1:100).	Cumple
Residuo de la Ignición	MGA 0751. No más del 0.2 por ciento.	% RI= 0.14 %	Cumple
Pérdida por Secado	MGA 0671. No más del 1.0 por ciento. Secar a 105 °C durante 2 h.	%Ps= 0.18 %	Cumple
Valoración	MGA. 0991. Titulación residual. Contiene no menos de 97.5 % y no más de 102.5 % de clorhidrato de fenilefrina, calculado con referencia a la sustancia seca.	Contiene 100.5 % de clorhidrato de fenilefrina, calculado con referencia a la sustancia seca.	Cumple

FEUM 8ª edición (2004)

Tabla 12. Reología de Polvos para los Principios Activos.

PRUEBA	RESULTADOS	
	PARACETAMOL	CLORHIDRATO DE FENILEFRINA
Densidad Aparente	Da= 0.3144 g/mL	Da= 0.3177 g/mL
Densidad Compactada	Dc= 0.6120 g/mL	Dc= 0.5295 g/mL
Índice de Compresibilidad	IC= 94.873 % Fluidez extremadamente pobre	IC= 66.79 % Fluidez extremadamente pobre
Índice de Hausner	IH= 1.946 Fluidez extremadamente pobre	IH= 1.666 Fluidez extremadamente pobre
Humedad	%H T (°C) 1.9 97.5	%H T (°C) 0.86 94.5
Velocidad de Flujo	El polvo no fluyó	El polvo no fluyó
Ángulo de Reposo	El polvo no fluyó	El polvo no fluyó
Distribución y Tamaño de Partícula	Observar la gráfica de la figura 7	Observar la gráfica de la figura 8



Tabla 13. Distribución y Tamaño de Partícula (Paracetamol)

TAMAÑO DE PARTÍCULA (µm)	MUESTRA 1	MUESTRA 2
840	0.0431	0.0029
420	14.765	3.9837
250	8.4397	19.0695
177	41.4578	39.892
149	3.7038	4.2121
62	15.3083	20.6282
44	0.3319	0.1245

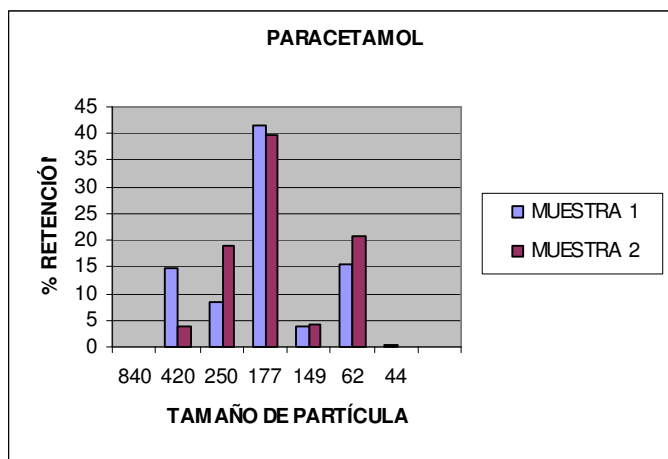


Fig. 7. Gráfica que ilustra la distribución de tamaño de partícula del paracetamol en los diferentes tamices.

Tabla 14. Distribución y Tamaño de Partícula (Clorhidrato de Fenilefrina)

TAMAÑO DE PARTÍCULA (µm)	MUESTRA 1	MUESTRA 2
840	0.0341	0.0175
420	0.7442	0.2657
250	20.3261	10.8838
177	34.5594	22.4216
149	9.3031	16.1909
62	18.8413	27.7523
44	9.1143	17.3641

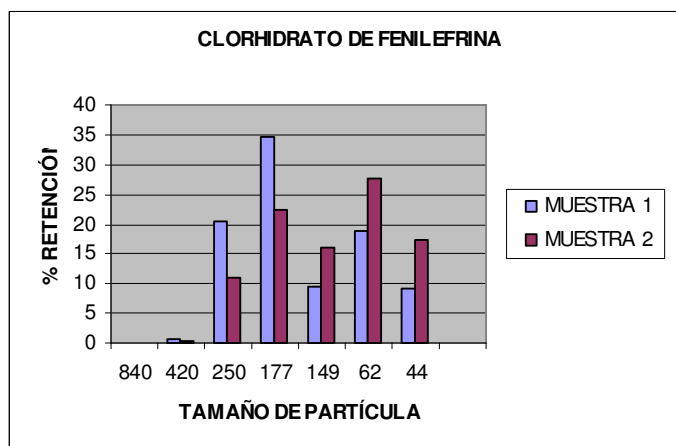


Fig. 8. Gráfica que ilustra la distribución de tamaño de partícula del clorhidrato de fenilefrina en los diferentes tamices.



2. Estabilidad de los Principios Activos

Tabla 15. Estabilidad de los Principios Activos en Solución.

REACCIÓN	Rf DE LOS MUESTREOS REALIZADOS					
	PARACETAMOL		CLORHIDRATO DE FENILEFRINA		CRITERIO	
	Ref	Mta	Ref	Mta	Paracetamol	Clorhidrato de Fenilefrina
Hidrólisis Ácida	0.487	0.410	0.214	0.179	SD	SD
Hidrólisis Básica	0.491	0.491	0.181	0.155	SD	SD
Oxidación	0.518	0.491	0.303	0.277	SD	SD
Reducción	0.514	0.451	0.198	0.161	SD	SD

CD: Presenta degradación

SD: No presenta degradación

Tabla 16. Estabilidad de los Principios Activos en Estado Sólido.

CONDICIÓN	Rf DE LOS MUESTREOS REALIZADOS					
	PARACETAMOL		CLORHIDRATO DE FENILEFRINA		CRITERIO	
	Ref	Mta	Ref	Mta	Paracetamol	Clorhidrato de Fenilefrina
Temperatura: 60 °C	0.780	0.700	0.380	0.360	SD	SD
Luz: Blanca	0.604	0.528	0.283	0.283	SD	SD
Humedad: 75 % HR	0.660	0.632	0.220	0.230	SD	SD
Higroscopicidad	0.06 %	5.91 %	6.09 %	8.67 %	H	H

CD: Presenta degradación

SD: No presenta degradación

H: Higroscópico



3. Compatibilidad Fármaco (s) - Excipientes

Tabla 17. Compatibilidad de los Principios Activos (Paracetamol y Clorhidrato de Fenilefrina) con Diferentes Excipientes a una Temperatura de 60 °C.

EXCIPIENTES Y SU FUNCIÓN		CONDICIÓN: TEMPERATURA A 60 °C				CRITERIO	
		Rf Muestras Realizadas				Paracetamol/Excipientes	Clorhidrato de Fenilefrina/Excipientes
		Paracetamol		Clorhidrato de Fenilefrina			
		Ref	Mta	Ref	Mta		
Diluentes	Fosfato Dicalcico	0.600	0.590	0.100	0.140	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Lactosa Monohidratada	0.674	0.619	0.283	0.283	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Celulosa Microcristalina	0.596	0.596	0.191	0.168	COMPATIBLE	COMPATIBLE
Desintegrantes	Croscarmelosa Sódica	0.580	0.540	0.120	0.160	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Glicolato Sódico de Almidón	0.510	0.500	0.122	0.100	COMPATIBLE	COMPATIBLE
Aglutinantes	Almidón	0.574	0.500	0.149	0.149	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	P.V.P.	0.470	0.451	0.098	0.098	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Goma Xantana	0.479	0.427	0.104	0.114	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Carbopol	0.511	0.533	0.111	0.155	COMPATIBLE	COMPATIBLE
Lubricantes	Estearato de Magnesio	0.687	0.656	0.229	0.200	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Talco	0.652	0.543	0.239	0.202	INCOMPATIBLE	COMPATIBLE
	Acido Esteárico	0.617	0.587	0.206	0.223	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Pharmatose DCL 11	0.668	0.670	0.170	0.106	COMPATIBLE	COMPATIBLE



Tabla 18. Compatibilidad de los Principios Activos (Paracetamol y Clorhidrato de Fenilefrina) con Diferentes Excipientes a 75% HR (Humedad Relativa) a 25 °C.

EXCIPIENTES Y SU FUNCIÓN		CONDICIÓN: 75 % HR A 25 °C				CRITERIO	
		Rf de los Muestreros Realizados				Paracetamol/Excipientes	Clorhidrato de Fenilefrina/Excipientes
		Paracetamol		Clorhidrato de Fenilefrina			
		Ref	Mta	Ref	Mta		
Diluentes	Fosfato Dicálcico	0.636	0.600	0.181	0.164	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Lactosa Monohidratada	0.551	0.500	0.192	0.204	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Celulosa Microcristalina	0.583	0.576	0.250	0.252	COMPATIBLE	COMPATIBLE
Desintegrantes	Croscarmelosa Sódica	0.659	0.659	0.191	0.178	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Glicolato Sódico de Almidón	0.647	0.676	0.235	0.216	COMPATIBLE	COMPATIBLE
Aglutinantes	Almidón	0.644	0.655	0.133	0.188	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	P.V.P.	0.717	0.702	0.217	0.204	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Goma Xantana	0.700	0.650	0.160	0.200	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Carbopol	0.580	0.522	0.120	0.170	COMPATIBLE	COMPATIBLE
Lubricantes	Estearato de Magnesio	0.681	0.638	0.191	0.180	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Talco	0.549	0.501	0.157	0.137	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Acido Estearico	0.551	0.592	0.245	0.227	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Pharmatose DCL 11	0.652	0.652	0.149	0.163	COMPATIBLE	COMPATIBLE

Tabla 19. Compatibilidad de los Principios Activos (Paracetamol y Clorhidrato de Fenilefrina) con Diferentes Excipientes en Luz Blanca.

EXCIPIENTES Y SU FUNCIÓN		CONDICIÓN: LUZ BLANCA				CRITERIO	
		Rf de los Muestreros Realizados				Paracetamol/Excipientes	Clorhidrato de Fenilefrina/Excipientes
		Paracetamol		Clorhidrato de Fenilefrina			
		Ref	Mta	Ref	Mta		
Diluentes	Fosfato Dicálcico	0.602	0.582	0.204	0.184	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Lactosa Monohidratada	0.660	0.640	0.240	0.200	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Celulosa Microcristalina	0.566	0.594	0.132	0.160	COMPATIBLE	COMPATIBLE
Desintegrantes	Croscarmelosa Sódica	0.640	0.590	0.200	0.220	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Glicolato Sódico de Almidón	0.583	0.603	0.207	0.260	COMPATIBLE	COMPATIBLE
Aglutinantes	Almidón	0.611	0.597	0.103	0.111	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	P.V.P.	0.580	0.530	0.120	0.130	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Goma Xantana	0.547	0.491	0.094	0.104	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Carbopol	0.585	0.557	0.132	0.151	COMPATIBLE	COMPATIBLE
Lubricantes	Estearato de Magnesio	0.600	0.590	0.200	0.250	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Talco	0.641	0.595	0.132	0.141	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Acido Estearico	0.549	0.539	0.098	0.108	COMPATIBLE	COMPATIBLE
	Pharmatose DCL 11	0.591	0.633	0.194	0.204	COMPATIBLE	COMPATIBLE



B. FORMULACIÓN

1. Propuestas de Formulación para Tabletas de 600 mg

a) Reología de Polvos para las Formulaciones Tentativas

Los resultados de las pruebas reológicas realizadas a las formulaciones iniciales mostradas en la tabla 8 fueron los siguientes:

Tabla 20. Reología de Polvos para las Formulaciones Tentativas para Tabletas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 600 mg.

PRUEBA	FORMULACIONES								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
% Humedad	1.733% H DE= 0.153	0.767% H DE= 0.115	1.167% H DE= 0.058	0.433% H DE= 0.115	0.467 % H DE= 0.153	0.433 % H DE= 0.115	0.400 % H DE= 0.100	0.700 % H DE= 0.100	0.733 % H DE= 0.058
Cantidad de Finos	5.332% DE= 1.043	4.605 % DE= 1.104	8.103 % DE= 4.312	6.521 % DE= 1.101	5.763 % DE= 1.337	5.601 % DE= 0.367	6.881 % DE= 1.655	6.665 % DE= 1.505	6.278 % DE= 0.670
Velocidad de Flujo	5.090 g/seg DE= 0.104	3.873 g/seg DE= 0.864	7.373 g/seg DE= 1.013	4.916 g/seg DE= 0.119	4.806 g/seg DE= 0.096	4.723 g/seg DE= 0.104	4.993 g/seg DE= 0.114	4.776 g/seg DE= 0.110	4.396 g/seg DE= 0.339
Ángulo de Reposo	23.526 ° DE= 1.064	25.453 ° DE= 2.679	25.623 ° DE= 1.496	23.460 ° DE= 0.311	23.896 ° DE= 0.526	23.303 ° DE= 1.430	25.200 ° DE= 1.794	23.493 % DE= 1.678	27.650 ° DE= 0.987
Densidad Aparente	0.412 g/mL	0.369 g/mL	0.368 g/mL	0.413 g/mL	0.410 g/mL	0.396 g/mL	0.383 g/mL	0.411 g/mL	0.351 g/mL
Densidad Compactada	0.500 g/mL	0.529 g/mL	0.471 g/mL	0.537 g/mL	0.498 g/mL	0.486 g/mL	0.489 g/mL	0.492 g/mL	0.447 g/mL
Índice de Compresibilidad	17.460 % Adecuada	30.137 % Pobre	21.918 % Aceptable	23.077 % Aceptable	17.647 % Adecuada	18.571 % Adecuada	21.739 % Aceptable	16.418 % Adecuada	21.519 % Aceptable
Índice de Hausner	1.212 Adecuada	1.431 Pobre	1.281 Aceptable	1.300 Aceptable	1.214 Adecuada	1.228 Adecuada	1.278 Aceptable	1.196 Adecuada	1274 Aceptable

NOTA: Los promedios obtenidos fueron de tres determinaciones realizadas para cada prueba



2. Formulaciones Elegidas

De las nueve formulaciones propuestas para elaborar tabletas de Paracetamol con Clorhidrato de Fenilefrina de 600 mg se eligieron tres que fueron las formulaciones A, F y H, descritas en la tabla 21.

Tabla 21. Elección de Formulaciones para Elaborar Tabletas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 600 mg.

FORMULACIÓN	EXCIPIENTES		
		%	mg
A	Paracetamol	83.333	500.0
	Clorhidrato de Fenilefrina	0.833	5.0
	P.V.P.	5.0	30.0
	Croscarmelosa Sódica	3.0	18.0
	Estearato de Magnesio	1.0	6.0
	Fosfato Dicálcico	6.834	41.0
		100.0	600.0
F	Paracetamol	83.333	500.0
	Clorhidrato de Fenilefrina	0.833	5.0
	Goma Xantana	1.0	6.0
	Croscarmelosa Sódica	3.0	18.0
	Estearato de Magnesio	1.0	6.0
	Celulosa Microcristalina	10.834	65.0
		100.0	600.0
H	Paracetamol	83.333	500.0
	Clorhidrato de Fenilefrina	0.833	5.0
	Carbopol	5.0	30.0
	Croscarmelosa Sódica	3.0	18.0
	Estearato de Magnesio	1.0	6.0
	Lactosa Monohidratada	6.834	41.0
		100.0	600.0



a) Controles de Calidad para las Formulaciones Elegidas

A los comprimidos obtenidos de dichas formulaciones se les realizaron los controles de calidad inherentes a la forma farmacéutica, de los cuales se obtuvieron los resultados mostrados en la tabla 22.

Tabla 22. Controles de Calidad para las Tabletas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 600 mg de las Formulaciones A, F y H.

PRUEBA	FORMULACIÓN			ESPECIFICACIÓN
	A	F	H	
Apariencia ^a	Tabletas de color blanco, redondas, lisas, planas, sin ranuras en las caras, con olor y sabor amargo.	Tabletas de color blanco, redondas, lisas, planas, sin ranuras en las caras, con olor y sabor amargo.	Tabletas de color blanco, redondas, lisas, planas, sin ranuras en las caras, con olor y sabor amargo.	Tabletas de color blanco, redondas, no moteadas, sin laminación, ni fracturadas, con olor y sabor amargo
Variación de Peso ^a	μ= 598.26 mg	μ= 597.22 mg	μ= 597.61 mg	600 mg ± 5 % (570 a 630 mg)
% Friabilidad ^b	2.98	4.89	3.02	No más de 1.0 %
Dureza (Kg/Fuerza) ^c	3.78 DE= 1.44	3.72 DE= 1.36	3.18 DE= 1.03	Entre 8.0 y 15.0 Kg/ Fuerza
Tiempo de Desintegración ^a	4 min 55 seg	21 min 25 seg	57 min 25 seg	Entre 10 y 15 minutos
Valoración (Paracetamol) ^d	% Paracetamol 1) 96.39 2) 112.08 3) 104.88 μ= 104.45 % Paracetamol DE= 7.85	% Paracetamol 1) 93.85 2) 94.30 3) 95.89 μ= 94.677 % Paracetamol DE= 1.07	% Paracetamol 1) 91.85 2) 98.88 3) 96.24 μ= 95.653 % Paracetamol DE= 3.55	Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de paracetamol indicada en el marbete.
Disolución (Paracetamol) ^a	% Disuelto Paracetamol 1) 88.18 2) 98.88 3) 91.65 4) 86.15 5) 81.24 6) 86.44 μ= 88.76 % DE= 6.0	% Disuelto Paracetamol 1) 85.00 2) 63.89 3) 72.86 4) 75.46 5) 87.60 6) 87.89 μ= 78.78 % DE= 9.67	% Disuelto Paracetamol 1) 63.61 2) 31.22 3) 47.99 4) 29.49 5) 35.27 6) 21.39 μ= 38.16 % DE= 15.21	Cada unidad no deberá ser menor de Q (80%) + 5 %

^a Las especificaciones descritas para estas pruebas se tomaron de la FEUM 9ª edición.

^b Las especificaciones descritas para estas pruebas se tomaron de la USP 30 NF 25

^c Especificaciones de acuerdo con Aulton M. (2004)

^d Especificaciones de acuerdo con García G. (2011)



3. Formulación Propuesta

De acuerdo con los resultados obtenidos de los controles de calidad realizados para las tabletas de las formulaciones A, F y H y considerando los parámetros de calidad críticos como son la valoración y disolución se eligió la Formulación A como formulación propuesta, la cual se describe en la tabla 23.

Tabla 23. Formulación Elegida de las Tres Tentativas para Fabricar Tabletas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 600 mg.

FORMULACIÓN	EXCIPIENTES		
		%	mg
A	Paracetamol	83.333	500.0
	Clorhidrato de Fenilefrina	0.833	5.0
	P.V.P.	5.0	30.0
	Croscarmelosa Sódica	3.0	18.0
	Estearato de Magnesio	1.0	6.0
	Fosfato Dicálcico	6.834	41.0
		100.0	600.0

A dicha formulación se le realizaron las pruebas reológicas para establecer la calidad de flujo del granulado obtenido; los resultados obtenidos se describen en la tabla 24.

Tabla 24. Reología de Polvos para la Formulación Propuesta para Tabletas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 600 mg, de la Formulación A.

PRUEBA	% Humedad	Cantidad de Finos	Velocidad de Flujo	Ángulo de Reposo	Densidad Aparente	Densidad Compactada	Índice de Compresibilidad	Índice de Hausner
FORMULACIÓN A	0.5 %H	3.615 % de polvo fino	5.569 g/seg	57.04 ° Flujo pobre	0.498 g/mL	0.681 g/mL	26.863 % Flujo pobre	1.367 Flujo pobre



a) Controles de Calidad para la Formulación Propuesta

Tabla 25. Controles de Calidad para las Tabletas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 600 mg de la Formulación A.

PRUEBA	FORMULACIÓN A	ESPECIFICACIÓN
Apariencia ^a	Tabletas de color blanco, redondas, planas, con ranura en una de las caras, con olor y sabor amargo.	Tabletas de color blanco, redondas, no moteadas, sin laminación, ni fracturadas, con olor y sabor amargo
Variación de Peso ^a	$\mu = 592.6$ mg	600 mg \pm 5 % (570 a 630 mg)
% Friabilidad ^b	2.99	No más de 1.0 %
Dureza (Kg/ Fuerza) ^c	3.48 DE= 1.44	Entre 8.0 y 15.0 Kg/ Fuerza
Tiempo de Desintegración ^a	1min 09 seg	Entre 10 y 15 minutos
Valoración (Paracetamol) ^d	% Paracetamol 1) 99.59 2) 101.89 3) 103.52 $\mu = 101.67$ % Paracetamol DE= 1.97	Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de paracetamol indicada en el marbete.
Valoración (Clorhidrato de Fenilefrina) ^d	% Clorhidrato de Fenilefrina 1) 96.08 2) 93.02 3) 91.58 $\mu = 93.56$ % Clorhidrato de Fenilefrina DE= 2.30	Contiene no menos del 95.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad de clorhidrato de fenilefrina indicada en el marbete.
Uniformidad de Contenido (Paracetamol) ^a	% Paracetamol 1) 92.32 2) 93.51 3) 97.17 4) 95.45 5) 92.06 6) 88.48 7) 87.57 8) 93.10 9) 91.33 10) 88.10 $\mu = 91.91$ % Paracetamol DER= 3.16	La cantidad de principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis se encuentra dentro del intervalo de 85.0 % a 115.0 % de la cantidad declarada en el marbete; la desviación estándar relativa (DER) no es mayor que 6.0 %
Uniformidad de Contenido (Clorhidrato de Fenilefrina) ^a	% Clorhidrato de Fenilefrina 1) 106.05 2) 88.86 3) 104.37 4) 107.35 5) 61.88 6) 104.39 7) 100.82 8) 141.14 9) 42.38 10) 68.49 $\mu = 92.57$ % Clorhidrato de Fenilefrina DER= 28.21	La cantidad de principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis se encuentra dentro del intervalo de 85.0 % a 115.0 % de la cantidad declarada en el marbete; la desviación estándar relativa (DER) no es mayor que 6.0 %

NOTA: Las fuentes a, b, c y d de donde se tomaron estas especificaciones son las mismas que se mencionan en la 22.



Fig. 9. Aspecto de las Tabletas Obtenidas para la Formulación A.

4. Optimización de la Formulación Propuesta

a) Propuestas de Formulación para Tabletas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 700 mg

Debido a los resultados que se obtuvieron de los controles de calidad para la Formulación A se decidió, en cuanto a la formulación se refiere, elaborar dos lotes cambiando su peso de 600 mg a 700 mg por tableta (tabla 26), esto se llevo a cabo para determinar cual de las modificaciones que se hicieron para dicha formulación eran las más adecuadas, lo que se pudo establecer con los resultados de los controles de calidad realizados para ambos lotes, los cuales se describen en la tabla 28.

Tabla 26. Modificación y Optimización de la Formulación Elegida para Elaborar Tabletas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 700 mg

FORMULACIÓN A		EXCIPIENTES	
		%	mg
Lote 1	Paracetamol	71.4285	500.0
	Clorhidrato de Fenilefrina	0.7142	5.0
	P.V.P.	6.5	45.5
	Croscarmelosa Sódica	3.0	21.0
	Estearato de Magnesio	1.0	7.0
	Fosfato Dicálcico	17.3573	121.5
		100.0	700.0
Lote 2	Paracetamol	71.4285	500.0
	Clorhidrato de Fenilefrina	0.7142	5.0
	P.V.P.	6.5	45.5
	Croscarmelosa Sódica	3.0	21.0
	Estearato de Magnesio	1.0	7.0
	Fosfato Dicálcico	8.6787	60.75
	Celulosa Microcristalina	8.6787	60.75
		100.0	700.0



Preformulación y Formulación de unas Tabletas de Paracetamol con Clorhidrato de Fenilefrina

Los resultados de las pruebas reológicas que se llevaron a cabo para los lotes 1 y 2 de la formulación A son los que se muestran en la tabla 27.

Tabla 27. Reología de Polvos para las Formulaciones Modificadas para Tabletas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 700 mg.

PRUEBA	% Humedad	Cantidad de Finos	Velocidad de Flujo	Ángulo de Reposo	Densidad Aparente	Densidad Compactada	Índice de Compresibilidad	Índice de Hausner
LOTE 1	1.867 %H	7.649 %	8.389 g/seg	48.283 ° Flujo pobre, es necesario agitar o someter a vibración	0.465 g/mL	0.606 g/mL	23.203 % Flujo aceptable	1.303 Flujo aceptable
LOTE 2	2.233 %H	8.946 %	4.701 g/seg	51.172 ° Flujo pobre, es necesario agitar o someter a vibración	0.418 g/mL	0.574 g/mL	27.175 % Flujo pobre	1.374 Flujo pobre



1) Controles de Calidad para los dos Lotes de la Formulación A

Tabla 28. Controles de Calidad para las Tabletas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 700 mg.

PRUEBA	LOTE 1	LOTE 2	ESPECIFICACIÓN
Apariencia ^a	Tabletas de color blanco, redondas, cóncavas, sin ranura en las caras, con olor y sabor amargo	Tabletas de color blanco, redondas, cóncavas, sin ranura en las caras, con olor y sabor amargo	Tabletas de color blanco, redondas, no moteadas, sin laminación, ni fracturadas, con olor y sabor amargo
Variación de Peso ^a	$\mu = 701.5$ mg	$\mu = 691.7$ mg	700 mg \pm 5 % (665 a 735 mg)
% Friabilidad ^b	0.37	0.48	No más de 1.0 %
Dureza (Kg/Fuerza) ^c	13.08	9.41	Entre 8.0 y 15.0 Kg/ Fuerza
Tiempo de Desintegración ^a	8min 32seg	4min 41seg	Entre 10 y 15 minutos
Valoración (Paracetamol) ^d	% Paracetamol 1) 98.53 2) 99.31 3) 100.87 $\mu = 99.57$ % Paracetamol DE= 1.19	% Paracetamol 1) 97.31 2) 96.54 3) 97.49 $\mu = 97.11$ % Paracetamol DE= 0.51	Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de paracetamol indicada en el marbete.
Valoración (Clorhidrato de Fenilefrina) ^d	% Clorhidrato de Fenilefrina 1) 127.00 2) 113.42 3) 110.77 $\mu = 117.06$ % Clorhidrato de Fenilefrina DE= 8.71	% Clorhidrato de Fenilefrina 1) 89.50 2) 80.07 3) 85.10 $\mu = 84.89$ % Clorhidrato de Fenilefrina DE= 4.72	Contiene no menos del 95.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad de clorhidrato de fenilefrina indicada en el marbete.
Uniformidad de Contenido (Paracetamol) ^a	% Paracetamol 1) 95.22 2) 96.30 3) 88.78 4) 96.72 5) 93.06 6) 94.88 7) 87.75 8) 91.03 9) 91.63 10) 87.31 $\mu = 92.27$ % DER= 3.52	% Paracetamol 1) 94.50 2) 92.30 3) 92.95 4) 96.50 5) 90.53 6) 94.73 7) 92.69 8) 88.81 9) 92.46 10) 89.33 $\mu = 92.48$ % DER= 2.42	La cantidad de principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis se encuentra dentro del intervalo de 85.0 % a 115.0 % de la cantidad declarada en el marbete; la desviación estándar relativa (DER) no es mayor que 6.0 %
Disolución (Paracetamol) ^a	% Disuelto 1) 76.55 2) 100.27 3) 99.97 4) 78.95 5) 104.17 6) 93.36 $\mu = 92.21$ % DE= 11.75	% Disuelto 1) 86.48 2) 85.02 3) 88.53 4) 81.50 5) 88.53 6) 81.72 $\mu = 85.30$ % DE= 3.15	Cada unidad no deberá ser menor de Q (80 %) + 5 %

NOTA: Las fuentes a, b, c y d de donde se tomaron estas especificaciones son las mismas que se mencionan en la tabla 2



Fig. 10. Apariencia de las Tabletas Obtenidas para el Lote 1 Antes de Someter a Ciclaje.



Fig. 11. Apariencia de las Tabletas Obtenidas para el Lote 2 Antes de Someter a Ciclaje.



2) Estudio de Ciclaje para los dos Lotes de la Formulación A

Una vez terminado el estudio de ciclaje, se realizaron los controles de calidad pertinentes para evaluar a los comprimidos después de ser sometidos a las condiciones que se describen en la tabla 9, y se obtuvieron los siguientes resultados.

Tabla 29. Controles de Calidad para las Tabletas de Paracetamol/Clorhidrato de Fenilefrina de 700 mg después de someter a Ciclaje.

PRUEBA	LOTE 1	LOTE 2	ESPECIFICACIÓN
Apariencia ^a	Tabletas de color amarillo pálido, redondas, cóncavas, sin ranura en las caras, con olor y sabor amargo.	Tabletas de color amarillo pálido, redondas, cóncavas, sin ranura en las caras, con olor y sabor amargo.	Tabletas de color blanco, redondas, no moteadas, sin laminación, ni fracturadas, con olor y sabor amargo
Variación de Peso ^a	$\mu = 695.14$ mg	$\mu = 678.07$ mg	700 mg \pm 5 % (665 a 735 mg)
% Friabilidad ^b	0.19	0.22	No más de 1.0 %
Dureza (Kg) ^c	6.44	6.28	Entre 9.0 y 10.0 Kg/ Fuerza
Tiempo de Desintegración ^a	33 min 04 seg	17 min 37 seg	Entre 10 y 15 minutos
Valoración (Paracetamol) ^d	% Paracetamol 1) 100.02 2) 94.53 3) 97.41 $\mu = 97.32$ % Paracetamol DE= 2.74	% Paracetamol 1) 98.52 2) 91.84 3) 95.08 $\mu = 95.15$ % Paracetamol DE= 3.34	Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de paracetamol indicada en el marbete.
Valoración (Clorhidrato de Fenilefrina) ^d	% Clorhidrato de Fenilefrina 1) 65.42 2) 76.32 3) 70.47 $\mu = 70.73$ % Clorhidrato de Fenilefrina DE= 5.45	% Clorhidrato de Fenilefrina 1) 66.80 2) 77.52 3) 65.05 $\mu = 69.79$ % Clorhidrato de Fenilefrina DE= 6.75	Contiene no menos del 95.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad de clorhidrato de fenilefrina indicada en el marbete.
Uniformidad de Contenido (Paracetamol) ^a	% Paracetamol 1) 88.32 2) 86.72 3) 88.29 4) 89.53 5) 82.96 6) 90.55 7) 87.79 8) 89.25 9) 89.42 10) 83.19 $\mu = 87.60$ % DER= 2.61	% Paracetamol 1) 96.57 2) 102.25 3) 106.56 4) 97.39 5) 96.17 6) 93.26 7) 102.46 8) 94.93 9) 102.39 10) 101.43 $\mu = 99.34$ % DER= 4.24	La cantidad de principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis se encuentra dentro del intervalo de 85.0 % a 115.0 % de la cantidad declarada en el marbete; la desviación estándar relativa (DER) no es mayor que 6.0 %
Disolución (Paracetamol) ^a	% Disuelto 1) 74.15 2) 76.85 3) 88.56 4) 72.65 5) 89.46 6) 90.06 $\mu = 81.95$ % DE= 8.24	% Disuelto 1) 68.75 2) 90.66 3) 66.34 4) 82.25 5) 91.56 6) 85.56 $\mu = 80.85$ % DE= 10.88	Cada unidad no deberá ser menor de Q (80 %) + 5 %

NOTA: Las fuentes a, b, c y d de donde se tomaron estas especificaciones son las mismas que se mencionan en la tabla 22.



Fig. 12. Apariencia de las Tabletas del Lote 1 Después de Someter a Ciclaje.



Fig. 13. Apariencia de las Tabletas del Lote 2 Después de Someter a Ciclaje.



VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

De los resultados de la preformulación que se presentan en las tablas 10 y 11 acerca de la caracterización para ambos principios activos (Paracetamol y Clorhidrato de fenilefrina) conforme a lo descrito en las monografías individuales de cada uno encontradas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 8ª edición, se pudo observar que tanto Acetaminofén como Clorhidrato de fenilefrina cumplen con las especificaciones establecidas, además las pruebas críticas como la valoración se encontraron dentro de los límites (para acetaminofén, entre 98.0 % y 101.0 % y para clorhidrato de fenilefrina, entre 97.5 % y 102.5 %) con lo que se establece que los fármacos tienen la pureza adecuada para obtener comprimidos de calidad y confiables en cuanto a la acción farmacológica del principio activo se refiere.

En cuanto a la reología de polvos (mostrada en la tabla 12) que se realizó para determinar la fluidez de ambos principios activos, se observó que el flujo de ambos era extremadamente pobre, de acuerdo a dicha observación se estableció que el método de manufactura no podía ser una compresión directa ya que se presentarían problemas al momento de comprimir debido a que la mezcla de polvos se pegaría en los punzones y las paredes de las matrices de la tableteadora obteniendo comprimidos con baja dureza y alta friabilidad, pudiendo sufrir laminación o descabezado al momento de su manipulación, además de que al presentarse un flujo pobre la dosificación también sería pobre; así que se optó por llevar a cabo una granulación húmeda.

Del estudio de estabilidad en solución (tabla 15) tanto para acetaminofén como para clorhidrato de fenilefrina, se pudo observar que ninguno de los principios activos presenta degradación frente a las condiciones drásticas a las cuales fueron sometidos; de igual manera se puede ver en el estudio de estabilidad en estado sólido (tabla 16), sin embargo, en cuanto a higroscopicidad se refiere, ambos principios activos son higroscópicos ya que presentan un aumento de masa (% m/m) menor al 15 % pero mayor al 0.2 %, según los criterios de la Guía Técnica de la Farmacopea Europea (1999). Por lo tanto es necesario manejarlos de forma adecuada, protegiéndolos de la humedad del ambiente y la luz, debido a que éstos son factores muy importantes que pueden afectar la estabilidad de los fármacos, teniendo en cuenta que el paracetamol es susceptible de degradación por hidrólisis y el clorhidrato de fenilefrina puede degradarse por oxidación, de este modo también pueden verse afectadas sus posibles formulaciones.

En cuanto a la compatibilidad de los fármacos con los diferentes excipientes con los cuales fueron mezclados y sometidos a condiciones de 75 %HR (humedad relativa) a 25 °C (tabla 18) y luz blanca (tabla 19), se puede observar que tanto paracetamol como clorhidrato de fenilefrina fueron totalmente compatibles con los trece excipientes probados; sin embargo, para lo que es la condición de temperatura a 60 °C (tabla 17), sólo el paracetamol presentó incompatibilidad con el talco (Silicato de magnesio hidratado), esto posiblemente puede deberse a la presencia de algún contaminante presente al momento de realizar la mezcla del principio activo con el excipiente.

De acuerdo a los resultados obtenidos de la compatibilidad se propusieron nueve formulaciones, con tres diferentes diluentes (fosfato dicálcico, lactosa monohidratada y celulosa microcristalina), tres diferentes aglutinantes (PVP, carbopol y goma xantana), croscarmelosa sódica como desintegrante y estearato de magnesio como lubricante, para elaborar tabletas de 600 mg de peso, como se describe en la tabla 8. De estas formulaciones iniciales se elaboraron los granulados, a los cuales se les realizaron pruebas reológicas para determinar cuales tenían las propiedades de flujo más adecuadas, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 20; de acuerdo a los valores obtenidos para el índice de compresibilidad y el índice de Hausner (USP 30 NF 25), que determinan las propiedades de flujo de un polvo, se eligieron las **Formulaciones A, F y H**, presentadas en la tabla 21.



De acuerdo a los resultados de las pruebas de control de calidad llevadas a cabo para estas tres formulaciones, presentados en la tabla 22, se determinó cual sería la que se llevaría a escalamiento, y tomando en cuenta los parámetros críticos como son la valoración, la disolución y el tiempo de desintegración se eligió a la **Formulación A**, ya que se puede observar que el contenido de Acetaminofén (500 mg) propuesto para las tabletas es adecuado, para los resultados de la disolución cumple con el valor establecido para Q (80 %) + 5 % (FEUM 9ª edición), presentando un valor promedio de 88.76 % disuelto de paracetamol en 30 minutos, y para el valor del tiempo de desintegración (4 min 55 seg) es adecuado para que la tableta se desintegre por completo y permita la liberación del principio activo estableciendo así que este pueda ejercer su efecto farmacológico tratándose de tabletas de liberación inmediata.

De la Formulación A se elaboró un lote mayor, es decir, un escalamiento a 1 433 tabletas, del que se obtuvo un granulado al que se le realizaron pruebas reológicas (tabla 24) para conocer la calidad de flujo que presentaba de lo cual se obtuvo que el flujo fue pobre, por lo tanto, la calidad de los comprimidos de acuerdo con los resultados obtenidos (presentados en la tabla 25) no fue muy adecuada ya que la dureza (3.48 Kg / Fuerza) fue menor a la especificada para ser considerada como buena, siendo que los límites marcados para esto es de 8 a 15 Kg / Fuerza, la friabilidad (2.992 %) que presentaron era mayor al 1.0 % (establecido en el método 1216 para friabilidad de tabletas descrito en la USP 30 NF 25) y debido a este porcentaje de friabilidad las tabletas presentaron laminación y descabezado, la prueba de valoración para clorhidrato de fenilefrina tampoco cumplió con los límites establecidos puesto que el resultado obtenido fue menor (93.56 %) a los límites que se mencionan en las especificaciones (no menos de 95.0 % y no más de 105.0 % de la cantidad de principio activo declarada en el marbete) y, en cuanto a la prueba de uniformidad de contenido tanto paracetamol (91.91 %), como para clorhidrato de fenilefrina (92.57 %) se encontraron dentro de los límites establecidos, sin embargo se pudo observar que la desviación estándar relativa (DER) calculada para clorhidrato de fenilefrina (28.21) fue mayor a 6.0 lo cual indica que la variación entre los datos obtenidos es muy grande y debido a esto algunos resultados pueden llegar a quedar fuera de especificación.

Por lo anterior, se procedió a realizar algunas modificaciones a la formulación (tabla 26) y a ciertas condiciones de proceso, las cuales se mencionan en el inciso c) del apartado 3 del método; sin embargo, dichas modificaciones se vieron reflejadas en la calidad de flujo del granulado obtenido para cada lote, que como se puede observar en la tabla 27, al menos para el lote 1, mejoró en gran medida haciendo que el flujo fuese aceptable y al momento de comprimir se evitaran problemas con los punzones y las matrices, además de que los comprimidos obtenidos serían de mejor calidad.

Como se puede observar en la tabla 28, los resultados obtenidos de los controles de calidad para los lotes 1 y 2 de la formulación A presentaron mejoras, ya que la dureza aumentó en gran medida, así como disminuyó el porcentaje de friabilidad, la variación de masa se encuentra dentro de los límites establecidos según el peso de los comprimidos (700 mg \pm 5 % = 665 a 735 mg por tableta), en cuanto a los resultados de la valoración de paracetamol tanto el lote 1 (99.57%) como el lote 2 (97.11 %) se encuentra dentro de especificación (90.0 % a 110.0 %); sin embargo los resultados de clorhidrato de fenilefrina para la misma prueba en ambos lotes varía mucho de los límites de especificación (95.0 % a 115.0 %), teniendo así que para el lote 1 se obtuvo un valor mayor que fue de 117.06 % y para el lote 2 uno menor que fue de 84.89 %, lo que indica que el método analítico utilizado para valorar este fármaco dentro de las tabletas no es específico ya que al momento de realizar las extracciones puede no estarse separando adecuadamente el clorhidrato de fenilefrina en la fase acuosa, que es la que se evalúa al final, obteniendo así una lectura en el espectrofotómetro menor o mayor a la esperada, y de la misma forma al momento de realizar los cálculos correspondientes también se obtienen resultados distintos; sin embargo, las pruebas que se realizaron para cuantificar el clorhidrato de fenilefrina en los comprimidos también pudieron verse afectadas desde el proceso de mezclado debido a que la cantidad de dicho fármaco agregado a la mezcla de polvos es muy baja, por lo cual pudo no haberse mezclado uniformemente y de igual forma



afectar la dosificación en cada una de las tabletas al momento de comprimir. Con respecto a la prueba de uniformidad de contenido de paracetamol ambos lotes cumplen con los parámetros de especificación (85.0 % a 115 % con una desviación estándar relativa (DER) menor o igual a 6.0); y en cuanto a los resultados obtenidos para la disolución de paracetamol los dos lotes cumplen con la especificación establecida en la monografía para tabletas de paracetamol [Q (80 %) + 5 % en 30 minutos].

Del estudio de ciclaje realizado para los dos lotes de tabletas propuestos se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 29 y como se puede observar, las propiedades fisicoquímicas de los comprimidos si presentaron cambios significativos después de ser sometidos a condiciones extremas de temperatura, como en la apariencia ya que de ser tabletas de color blanco después de ser sometidas a ciclaje presentaron un color amarillo pálido, el cual pudo ser producto de la descomposición del clorhidrato de fenilefrina en compuestos de color debido al contacto con los iones férricos del envase de vidrio ámbar y al aumento de la temperatura de acuerdo con Lawrence (2005); la variación de masa también se vio afectada debido a que ésta disminuyó en ambos lotes, sin embargo, aún se encuentran dentro del rango establecido (665 mg a 735 mg de peso); aunque la dureza disminuyó para los dos lotes, se puede ver que también lo hizo el porcentaje de friabilidad y el tiempo de desintegración aumentó, lo cual no es muy lógico debido a que si la dureza disminuye, también debería hacerlo el tiempo de desintegración y la friabilidad debería verse aumentada, sin embargo, dicho resultado en cuanto al tiempo de desintegración pudo deberse a que las tabletas absorbieron humedad durante el proceso de transición de temperatura al momento de someterlas al estudio de ciclaje, sobre todo si eran cambios drásticos, es decir de 60 °C a 8 °C y después a 25 °C, ya que ambos principios activos tienen la propiedad de ser higroscópicos, es decir, pueden absorber humedad del ambiente y además el material de envase no era el adecuado para someterlas a estabilidad por lo cual se presentaron variaciones tanto en sus propiedades cualitativas como cuantitativas. Sin embargo, al comparar los resultados para la prueba de valoración tanto de acetaminofén como de clorhidrato de fenilefrina, en ambos lotes se ve afectado el porcentaje obtenido de cada principio activo, sobretodo para clorhidrato de fenilefrina el cual salió de los límites especificados para dicha prueba (95.0 % a 105.0 %), lo cual se atribuye al método analítico utilizado para valorar dicho principio activo en las tabletas debido a que se demostró que no es específico por lo que al realizar los cálculos correspondientes se observó una cierta variación entre los resultados; en cambio los resultados obtenidos en la prueba para acetaminofén, los dos lotes cumplen con los límites especificados para la valoración (90.0 % a 110.0 %); en cuanto a la prueba de uniformidad de contenido para acetaminofén, se puede observar que tanto el lote 1 (87.60 %; DER= 2.61) como el lote 2 (99.34 %; DER= 4.24) se encuentra dentro de las especificaciones mencionadas (85.0 % a 115.0 %; DER ≤ 6.0) pudiendo mencionar que al hacer la comparación con los resultados obtenidos antes de someter a ciclaje, para el lote 1 disminuyó el valor mientras que para el lote 2 aumento; y, finalmente para la prueba de disolución para acetaminofén se obtuvo que ambos lotes se encuentran fuera de especificación debido a que ésta indica que se debe obtener un 85 % de paracetamol disuelto en 30 minutos, y los resultados obtenidos fueron menores, siendo para el lote 1 de 81.95 % y para el lote 2 de 80.85 %.

Analizando las condiciones de proceso y los métodos utilizados para la evaluación de las pruebas realizadas, existen factores que pudieron estar generando la gran variación en los resultados obtenidos para las pruebas de uniformidad de contenido, valoración y disolución, sobretodo para el clorhidrato de fenilefrina ya que es el principio activo que se encuentra en mucha menor cantidad; de hecho, los resultados que se obtuvieron para la valoración del clorhidrato de fenilefrina en las diferentes formulaciones llevada a cabo con este método presenta múltiples variaciones en cuanto al porcentaje calculado de principio activo reportado en la formulación de los comprimidos, debido a que dicho proceso se extrapoló de la formulación de una solución con los mismos principios activos (paracetamol y clorhidrato de fenilefrina) a la formulación de los comprimidos, por lo cual se realizó una prueba mediante el uso de placebos tanto solos como cargados (es decir placebos que contenían sólo los



excipientes: placebo solo; y placebos que contenían los excipientes utilizados y la cantidad adecuada de cada uno de los principios activos: placebo cargado), para determinar la especificidad del método para cuantificar el contenido de clorhidrato de fenilefrina en las tabletas, sin embargo al realizar los barridos de las muestras, pudo observarse la interferencia de alguno o algunos de los excipientes presentes en la formulación, como se puede observar en las figuras 20 a 29 en los anexos, lo que hace que la absorbancia del principio activo pueda modificarse y dicha interferencia se ve reflejada al momento de realizar los cálculos, por lo tanto, el contenido de clorhidrato de fenilefrina puede ser mayor o menor al esperado (5 mg) en cada tableta. Aunque las variaciones obtenidas para la valoración tanto de paracetamol como de clorhidrato de fenilefrina pueden deberse también al proceso de mezclado, ya sea al tiempo, la velocidad o ambos factores a los que se llevó a cabo, debido a que no se realizó una evaluación previa de la mezcla de polvos antes de continuar con el proceso de tableteado, lo que pudo provocar que al mezclar los principios activos con los excipientes, éstos no se combinaran adecuadamente por lo cual al momento de evaluar los comprimidos se obtuvieron resultados inesperados provocando así que las tabletas no cumplan con los parámetros de calidad establecidos.

En cuanto a los parámetros de control de calidad que se determinaron para evaluar los comprimidos de las diferentes formulaciones que se obtuvieron de este proceso, la uniformidad de contenido de clorhidrato de fenilefrina sólo se llevó a cabo para la Formulación A debido a que no se contaba con la cantidad suficiente de acetato de etilo requerida para realizar la valoración del principio activo tal como estaba establecido en el método utilizado.

A pesar de las variaciones que presentó en sus propiedades tanto físicas como químicas después de ser sometida a ciclaje, la formulación elegida finalmente fue la del Lote 1; dicha decisión basada en los resultados obtenidos, ya que presentan una menor variación en cuanto a los resultados obtenidos para las pruebas de control de calidad antes de ser sometida al estudio de ciclaje.



VIII. CONCLUSIONES

- 1) La caracterización fisicoquímica que se llevó a cabo tanto para acetaminofén como para clorhidrato de fenilefrina, determinan que ambos cumplen con las especificaciones para ser formulados en tabletas.
- 2) Con el estudio de compatibilidad de los fármacos y excipientes, se eligieron los más adecuados para proponer una formulación tentativa de los comprimidos, así como la vía de fabricación que se llevó a cabo (granulación húmeda). Además se pudo observar que ambos fármacos son compatibles con los excipientes con los que se realizó la prueba.
- 3) De las primeras formulaciones tentativas se eligió la que cumplió con los controles de calidad de la forma farmacéutica, la Formulación A.
- 4) Después de someter la formulación final al estudio de ciclaje se observó que presentó modificaciones tanto en sus propiedades físicas como químicas, estableciendo que los comprimidos obtenidos no cumplen con los parámetros de calidad establecidos.
- 5) El método analítico propuesto para cuantificar el clorhidrato de fenilefrina, no fue el adecuado para evaluar los comprimidos.



IX. SUGERENCIAS

- En cuanto a la formulación, se sugiere realizar un estudio de optimización en cuanto a la Formulación A en lo que se refiere al agente aglutinante y el diluyente para mejorar las propiedades de flujo del granulado obtenido y de la misma forma mejorar las propiedades fisicoquímicas y la estabilidad de los comprimidos fabricados, a diferentes condiciones de temperatura, luz y humedad.
- En cuanto al proceso, evaluar la mezcla de polvos antes de continuar con el procedimiento y, de esta manera poder optimizar las condiciones de mezclado, es decir, el tiempo y la velocidad a la cual se debe llevar a cabo dicha operación unitaria.
- Optimizar y validar el método analítico para valorar o cuantificar los dos fármacos (paracetamol y clorhidrato de fenilefrina) en los comprimidos.
- Evaluar diferentes materiales de envase, ya que en el estudio de ciclaje se observó que el frasco de vidrio color ámbar no es el adecuado.
- Someter la formulación final a estudios de estabilidad formales de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM 073 SSA1 2005. Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.



X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauci S. Anthony, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, et al. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 17ª edición. China: Edit McGraw Hill Interamericana, 2008: Vol. I.
2. Hitner Henry y Barbara Nagle. *Introducción a la Farmacología*. 5ª edición. México: Edit. McGraw Hill Interamericana, 2007.
3. Román D. Fernando. *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990.
4. Aulton E. Michael. *Farmacia: La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas*. 2ª edición. España: Edit. Elsevier, 2004.
5. Gibson, Mark. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*. USA: Edit Informa Healthcare, 2001.
6. Gennaro R. Alfonso. *Remington, Farmacia*. 20ª edición. Argentina: Edit. Médica Panamericana, 2003: Tomo 1 y 2.
7. Murray R. Patrick, Rosenthal S. Ken y Pfaüer A. Michael. *Microbiología Médica*. 5ª edición. España: Edit. Elsevier, 2005.
8. Kumar Vinay, Abul K. Abbas y Nelson Fausto. *Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional*. 7ª edición. España: Edit. Elsevier, 2008.
9. Tay Zavala Jorge. *Microbiología y Parasitología Médicas*. 3ª edición. México: Edit. Méndez Editores, 2003.
10. Rodríguez C. Rodolfo, Horacio Vidrio y Alfonso C. Sepúlveda. *Guía de Farmacología y Terapéutica*. México: Edit. McGraw Hill Interamericana, 2007.
11. Katzung G. Bertram. *Farmacología Básica y Clínica*. 10ª edición. México: Edit. Manual Moderno, 2007.
12. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 8ª edición. México: Secretaria de Salud, 2004: Vol. I.
13. *Farmacopea de los Estados Unidos de América*, Formulario Nacional. USP 30, NF 25. USA: US Pharmacopeia Convention, 2006: Vol. I.
14. Goodman Gilman Alfred, Raymond W. Ruddon, Perry B. Molinoff, Lee E. Limbird, Joel G. Hardman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª edición. México: Edit. McGraw Hill Interamericana, 1996: Vol. I.
15. Lawrence A. Trissel. *Stability of Compounded Formulations*. 3ª edición. Washington, D.C: Edit. American Pharmacists Association (APhA), 2005.
16. Florey Klaus. *Analytical Profiles of Drug Substances*. USA: Edit. Academic Press, 1988: Vol. III.
17. Connors K. A. *Chemical Stability of Pharmaceuticals a Handbook for Pharmacists*. 2ª edición. USA: Edit. John Wiley and Sons, 1986.



18. Moffat C. Anthony, M. David Osselton y Brian Widdop. *Clarke's. Analysis of Drugs and Poisons*. 3ª edición. Gran Bretaña: Edit. Pharmaceutical Press, 2004: Vol. II.
19. McVan F. Bárbara. *Índice de Medicamentos. Para la Consulta de Médicos, Odontólogos y Farmacéuticos*. 5ª edición. México: Edit. Manual Moderno, 1995.
20. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM)*. 52ª edición. México: Edit Thomson, 2006: Tomo 1.
21. Augsburger L. Larry y Stephen W. Hoog. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 3ª edición. USA: Edit. Informa, 2008: Vol. II y III.
22. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª edición. México: Secretaria de Salud, 2008: Vol. I y II.
23. Lieberman A. Herbert, Leon Lachman y Joseph B. Schwartz. *Pharmaceutical Dosage Form Tablets*. 2ª edición. USA: Edit Marcel Dekker Inc., 1989: Vol. I y II.
24. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005. Estabilidad de Fármacos y Medicamentos. México: Secretaria de Salud, 2005: Diario Oficial de la Federación Primera Sección.
25. García Ramírez Guadalupe. *Desarrollo y evaluación de las pruebas de desempeño de un método analítico para la cuantificación de paracetamol y clorhidrato de fenilefrina en una solución oral, por espectrofotometría ultravioleta*. México: FES Zaragoza, 2011.
26. Furlanetto S, Cirri M, Maestrelli F, Corti G, Mura P. Study of formulation variables influencing the drug release rate from matrix tablets by experimental design. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2006; 62: 77-84.
27. Ma H, Andrews G. P, Jones D. S, Walter G. M. Low shear granulation of pharmaceutical powders: Effect of formulation on granulation and tablet properties. *Chemical Engineering Journal* 2009; 30: 1-7.
28. Dejaegher B, Bloomfield M. S, Smeyers-Verbeke J, Vander Heyden Y. Validation of a fluorimetric assay for 4-aminophenol in paracetamol formulations. *Talanta* 2008; 75: 258-265.
29. Samadi-Maybodi A, Nejad-Darzi S. K. H. Simultaneous determination of paracetamol, phenylephrine hydrochloride and chlorpheniramine maleate in pharmaceutical preparations using multivariate calibration 1. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2009; 1-23.
30. Knochen M, Giglio J. Flow-injection determination of phenylephrine hydrochloride in pharmaceutical dosage forms with on-line solid-phase extraction and spectrophotometric detection. *Talanta* 2004; 64: 1226-1232.
31. Espinosa Bosch M, Ruiz Sánchez A. J, Sánchez Rojas F, Bosch Ojeda C. Determination of paracetamol: Historical evolution. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2006; 42: 291-321.
32. Nagaraja P, Srinivasa Murthy K. C, Rangappa K. S. Spectrophotometric method for the determination of paracetamol and phenacetin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1998; 17: 501-506.



XI. ANEXOS

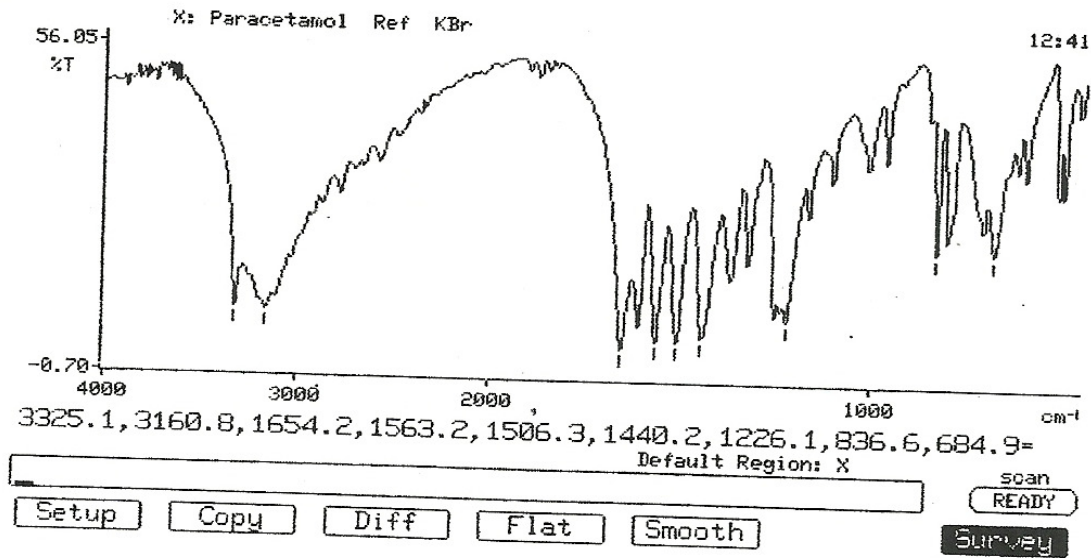


Fig. 14. Espectro IR de la SRef de Paracetamol

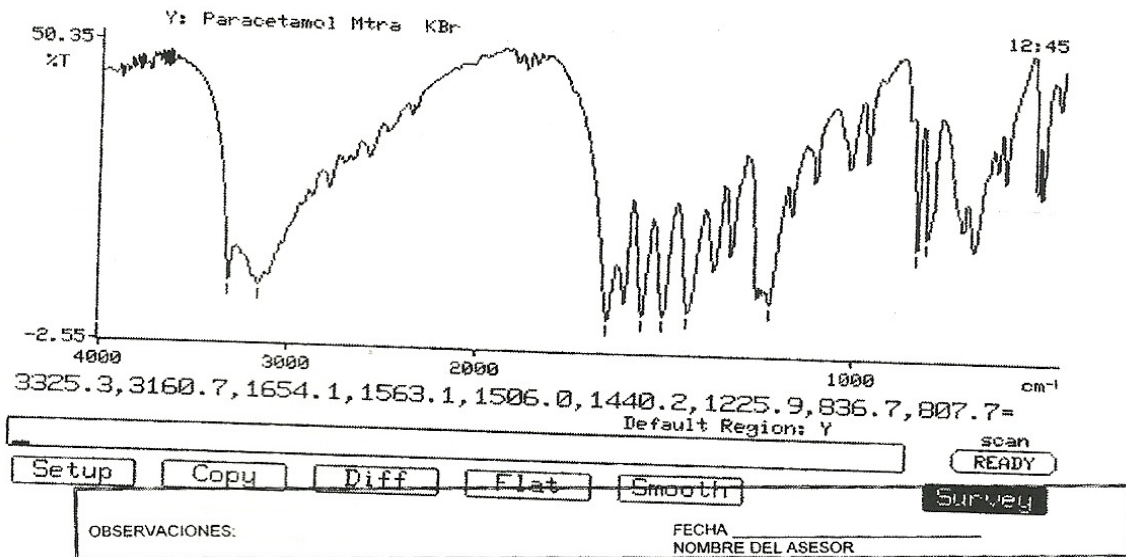


Fig. 15. Espectro IR de la Muestra de Paracetamol como Materia Prima

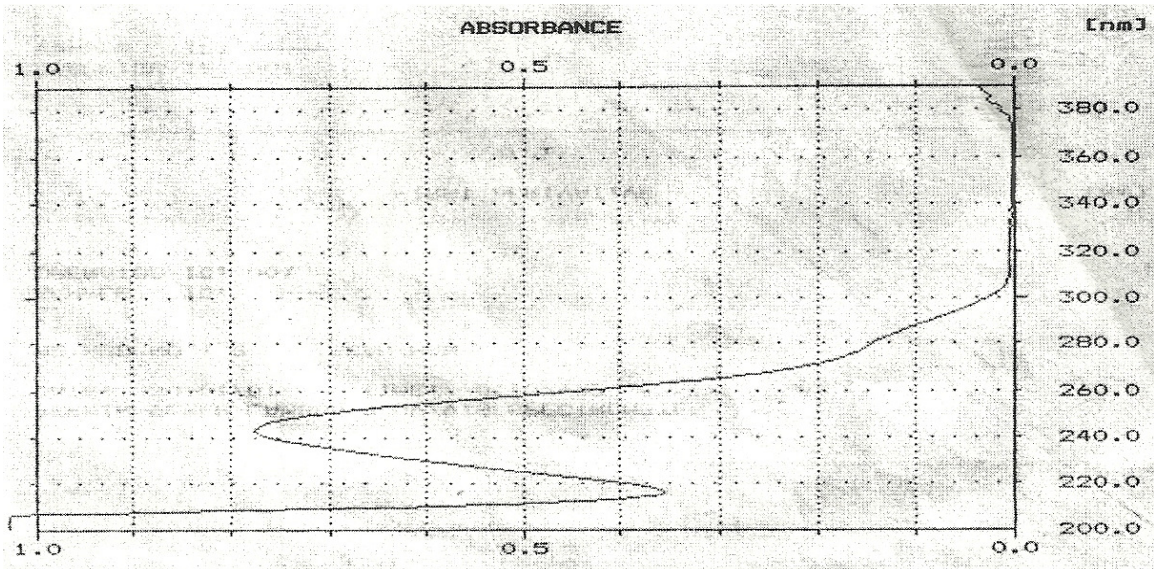


Fig. 16. Espectro UV de la SRef de Paracetamol

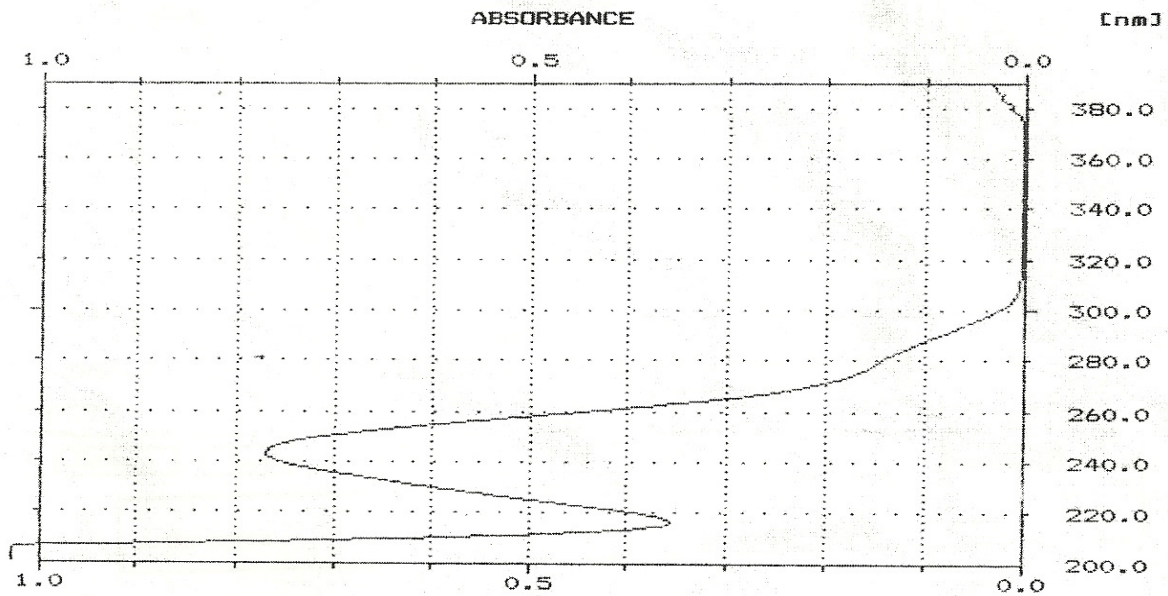


Fig. 17. Espectro UV de la Muestra de Paracetamol como Materia Prima.

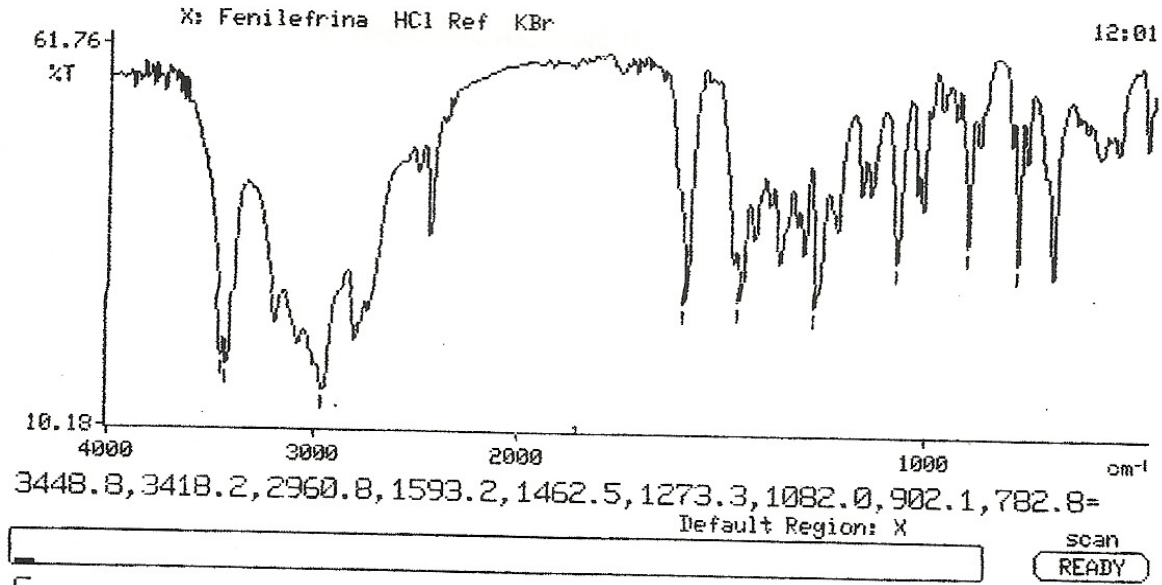


Fig. 18. Espectro IR de la SRef de Clorhidrato de Fenilefrina

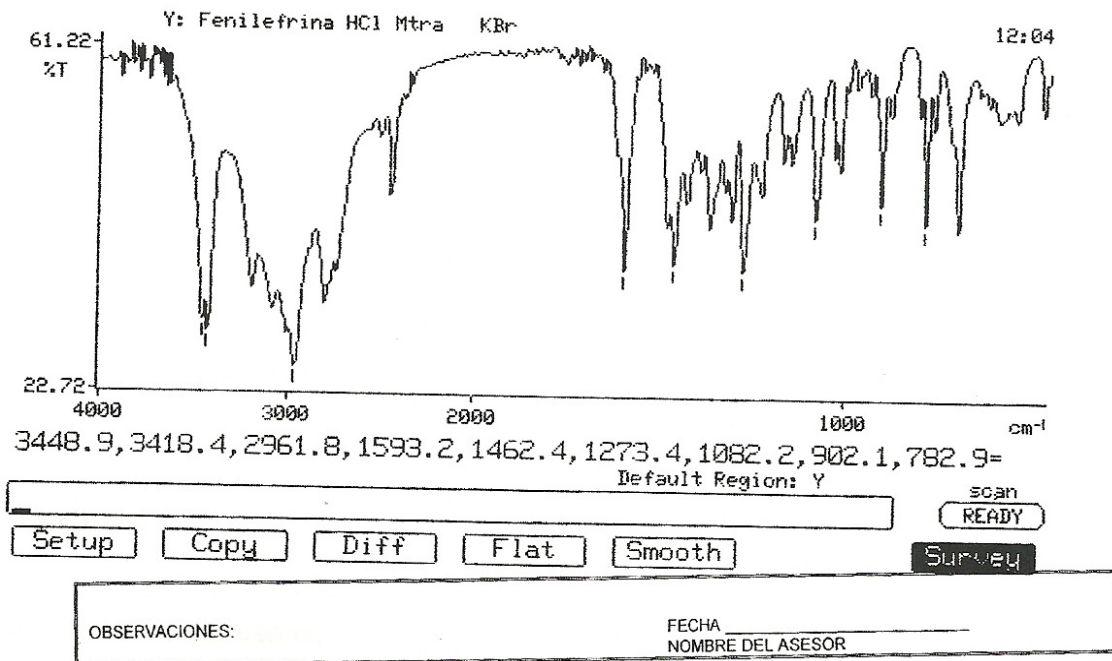


Fig. 19. Espectro IR de la Muestra de Clorhidrato de Fenilefrina como Materia Prima

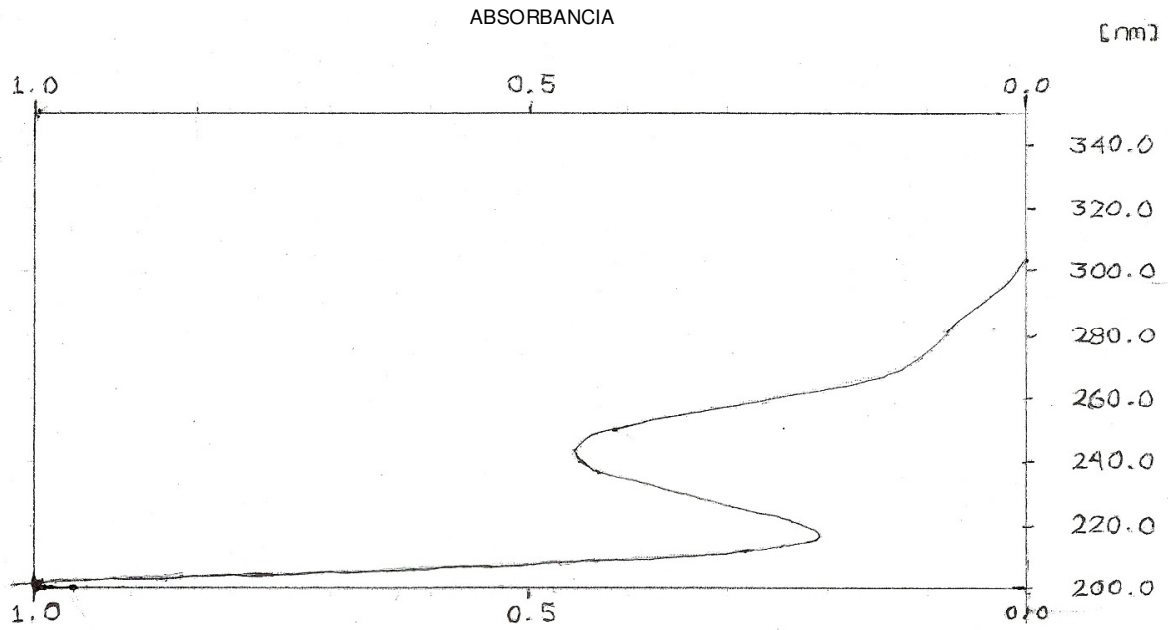


Fig. 20. Espectro UV de la SRef de Paracetamol.

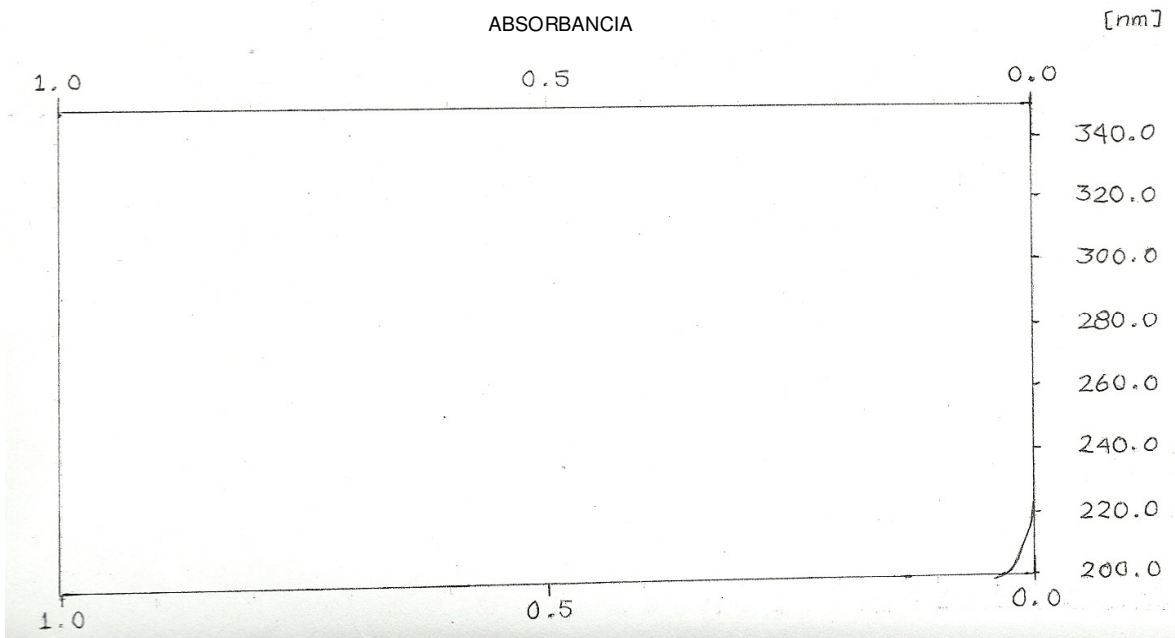


Fig. 21. Espectro UV para identificar paracetamol en el placebo solo del Lote 1.

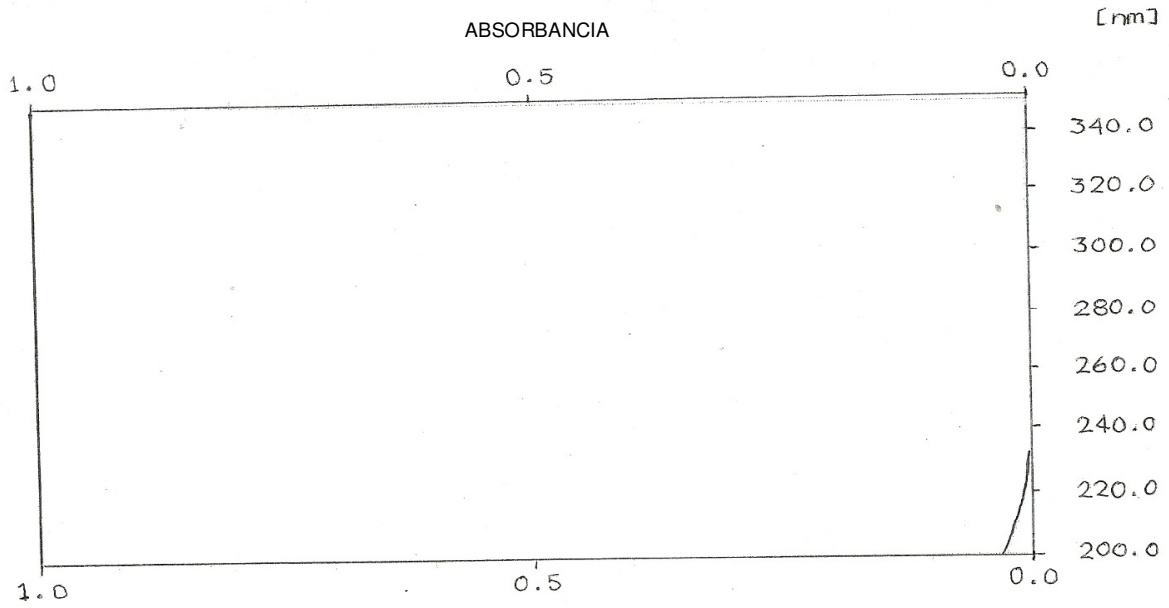


Fig. 22. Espectro UV para identificar paracetamol en el placebo solo del Lote 2.

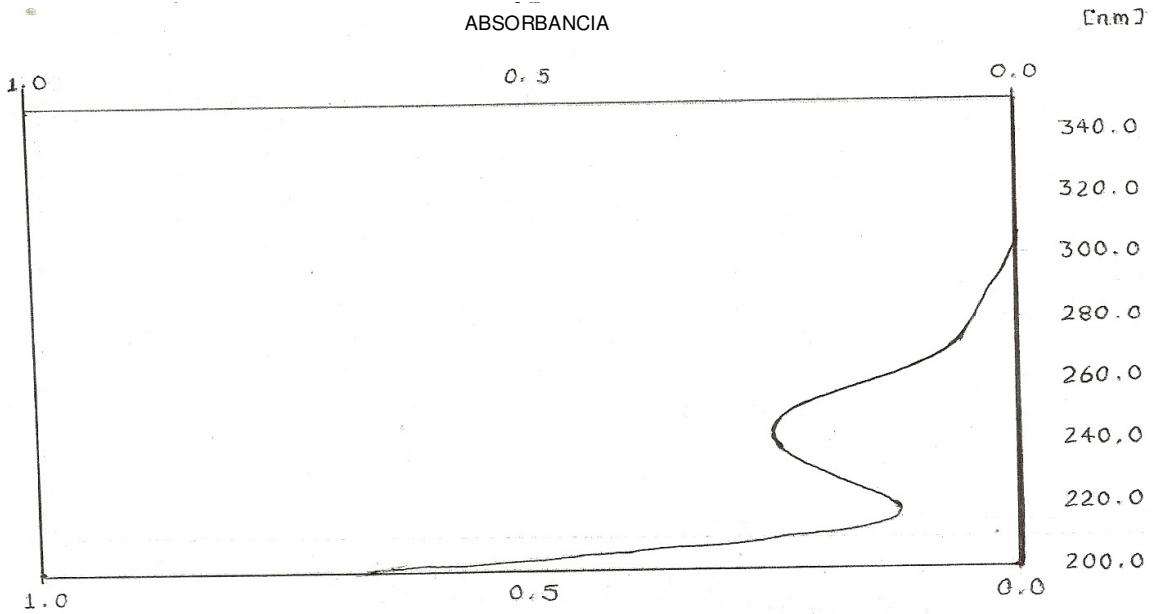


Fig. 23. Espectro UV para identificar paracetamol en el placebo cargado del Lote 1.

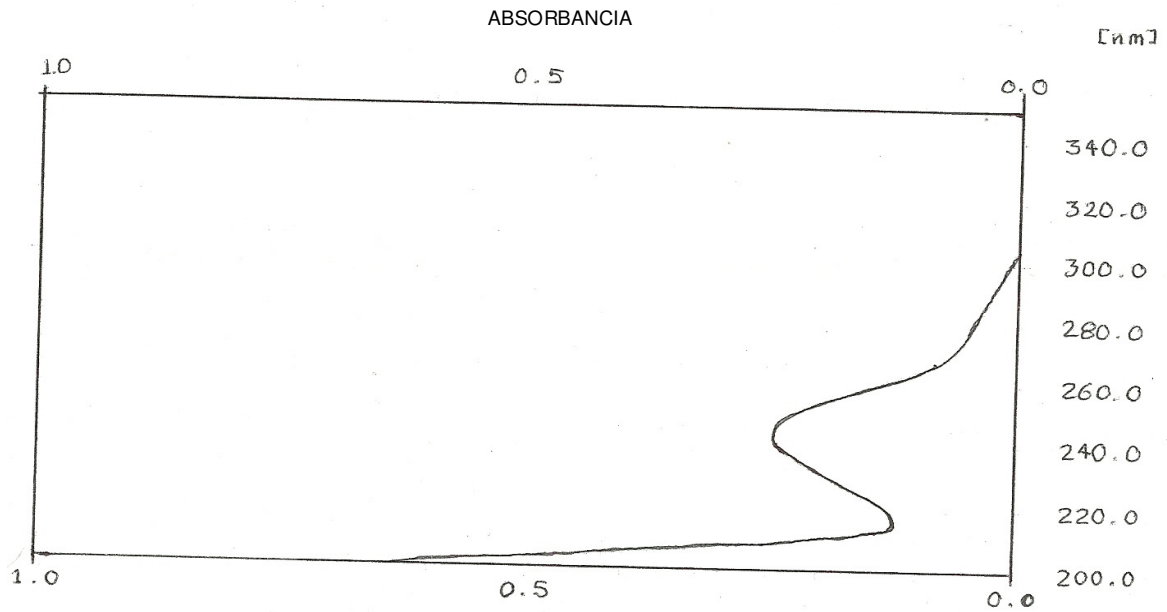


Fig. 24. Espectro UV para identificar paracetamol en el placebo cargado del Lote 2.

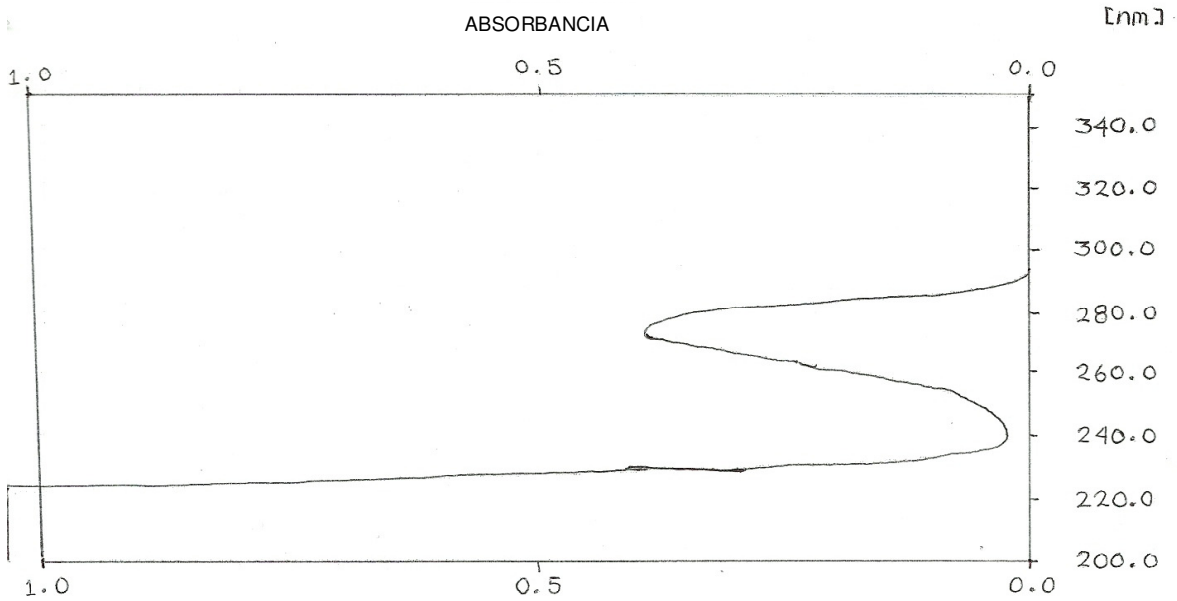


Fig. 25. Espectro UV de la SRef de Clorhidrato de Fenilefrina.

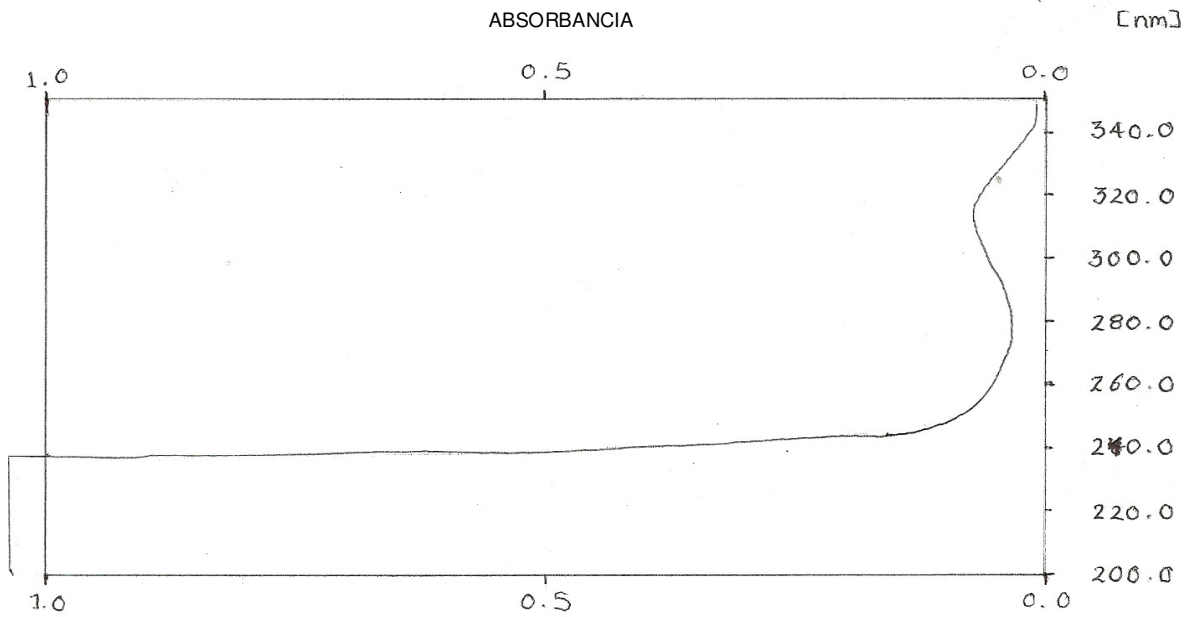


Fig. 26. Espectro UV para identificar clorhidrato de fenilefrina en el placebo solo del Lote1.

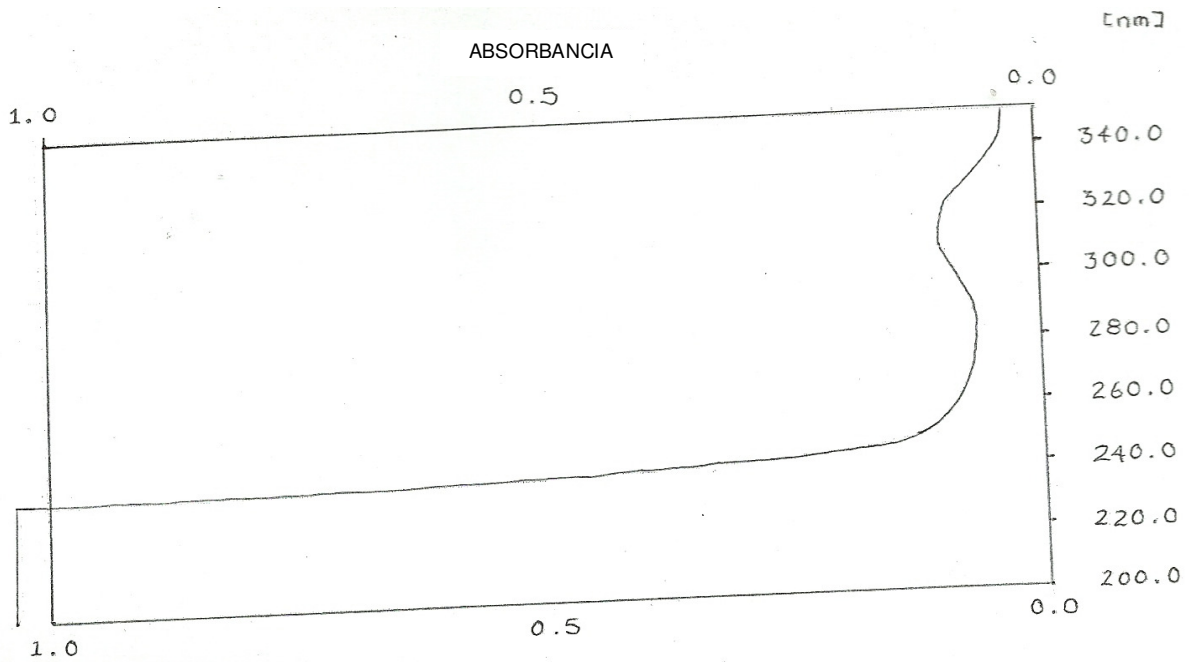


Fig. 27. Espectro UV para identificar clorhidrato de fenilefrina en el placebo solo del Lote2.

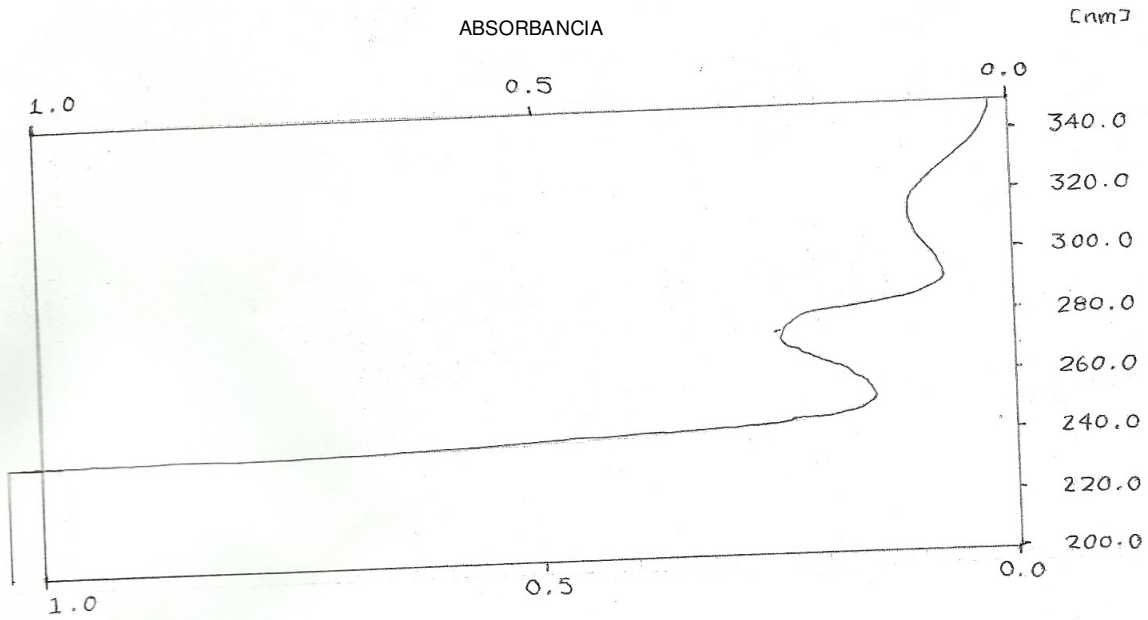


Fig. 28. Espectro UV para identificar clorhidrato de fenilefrina en el placebo cargado del Lote 1.

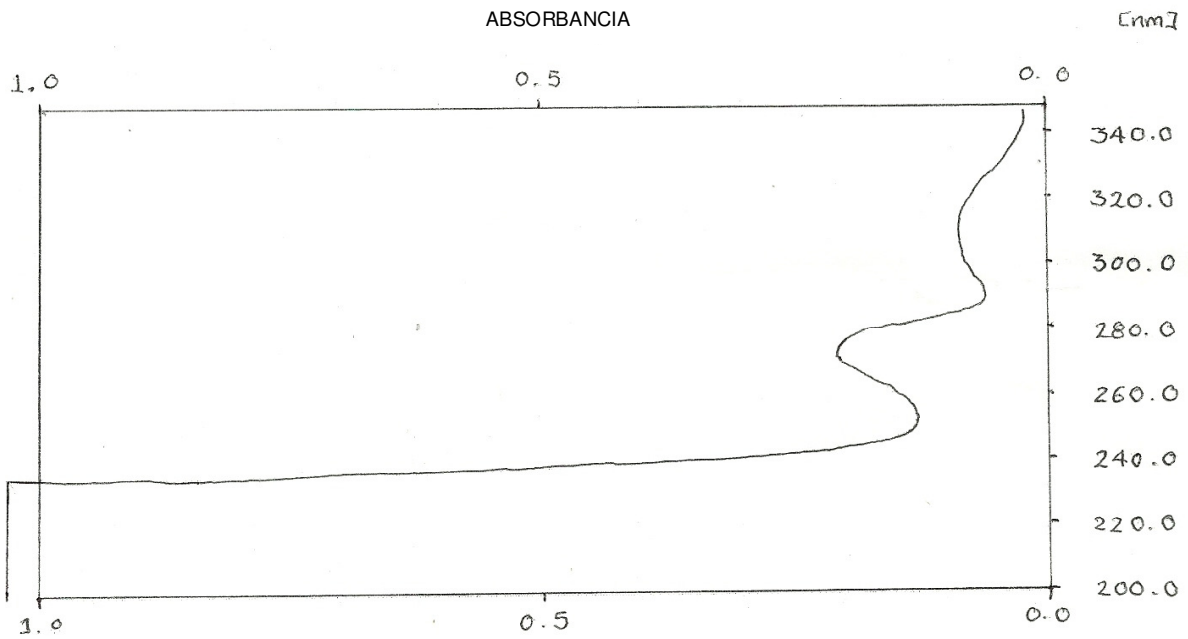


Fig. 29. Espectro UV para identificar clorhidrato de fenilefrina en el placebo cargado del Lote 2.