



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE TABLETAS DE
METOPROLOL POR COMPRESIÓN DIRECTA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

FELIPE SÁNCHEZ MARMOLEJO

**ASESORES: DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO
DAR. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL**

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**



**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán**

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Desarrollo de una formulación de tabletas de metoprolol por compresión directa

Que presenta el pasante: **Felipe Sánchez Marmolejo**

Con número de cuenta: **30325677-9** para obtener el Título de: **Químico Farmacéutico Biólogo**

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

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 21 de Febrero de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

| | NOMBRE | FIRMA |
|---------------------|------------------------------------|-------|
| PRESIDENTE | Dra. Raquel López Arellano | |
| VOCAL | QFB. José Antonio Garduño Rojas. | |
| SECRETARIO | MI. Beatriz Baltazar Montes de Oca | |
| 1er SUPLENTE | MI. Claudia Mariano Hernández | |
| 2do SUPLENTE | M. en C. María Zaida Urbán Morlán | |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

Dedicatorias:

A mi padre: Por darme el ejemplo del trabajo por hacerme ver que a pesar de cansancio y las adversidades siempre hay que seguir adelante con fuerza y dedicación las cosas saldrán bien por su apoyo y cariño a lo largo de mi vida es la persona que me inspira a ser mejor día a día gracias.

A mi madre: Por ser el pilar importante en mi vida por enseñarme que con amor y cariño la vida es mucho mejor que con sus desvelos y apoyo fueron vitales para poder realizar mi carrera profesional más fácil gracias.

A mis hermanos: Por todo su cariño y apoyo a lo largo de mi vida gracias por todo.

A mi tía Brígida: porque siempre estuvo para cuando yo la necesite porque gracias a su cariño y apoyo he logrado concluir mis estudios y con su enseñanza me ha hecho mejor persona gracias por hacer mi infancia más feliz y sobre todo por creer en mí.

A mis Abuelas: Por su experiencia por sus enseñanzas y por todo el tiempo brindado así como todos sus cuidados.

A Erika: Por todo su amor paciencia sus consejos y por enseñarme que se puede confiar en la gente por amarme así de esa manera especial,,,,,,,,

A mis amigos: Porque con su ayuda sus consejos y con su compañía y todo el apoyo brindado todo absolutamente todo se hace más fácil así como alentarme para ser mejor persona.

Agradecimientos:

A la UNAM: Por darme la oportunidad de pertenecer a la máxima casa de estudios por mostrarme el camino de la enseñanza y regalarme recuerdos inolvidables y por darme la oportunidad de crecer como persona y profesionista.

A la FESC: Por brindarme una formación académica de alta calidad para poder enfrentarme al campo laboral.

A mis Asesores de tesis:

Dra. Raquel López Arellano

D.A.R. Juan José Díaz Esquivel

Por el apoyo brindado para la realización y terminación de esta tesis y sobre todo por darme la oportunidad de aprender de dos personas tan maravillosas y profesionales.

Gracias a:

Proyecto PAPYME PE2001810.

HELM de México S.A por la donación de lo principal para mi tesis mi materia prima (tartrato de metoprolol) por los excipientes (Celulosa microcristalina pH 101, croscarmelosa sódica, Datab, Estearato de magnesio).

DVA México por la donación de excipientes (Galen IQ, Neosilin y Celulosa microcristalina pH 500)

Laboratorios Bruluart por la donación de estándar de metoprolol.

I
INDICE

Índice

| | |
|--|-----------|
| I. Índice de Tablas | 7 |
| II. Índice de Figuras | 9 |
| 1. Introducción | 11 |
| 1.1. Justificación | 13 |
| 2. Objetivo General | 15 |
| 2.1. Objetivos particulares | 15 |
| 3. Generalidades | 17 |
| 3.1. Importancia de los medicamentos genéricos | 17 |
| 3.2. Monografía del tartrato de metoprolol | 17 |
| 3.2.1. Nombre genérico | 17 |
| 3.2.2. Nombre químico | 17 |
| 3.2.3. Estructura | 18 |
| 3.2.4. Fórmula condensada | 18 |
| 3.2.5. Peso molecular | 18 |
| 3.2.6. Descripción | 18 |
| 3.2.7. Rotación óptica | 18 |
| 3.2.8. Punto de fusión | 18 |
| 3.2.9. pKa | 18 |
| 3.2.10. Polimorfos | 18 |
| 3.2.11. λ max | 18 |
| 3.2.12. Solubilidad | 19 |
| 3.2.13. Clasificación biofarmacéutica | 19 |
| 3.2.14. Estabilidad | 19 |
| 3.2.15. Indicaciones terapéuticas | 19 |
| 3.3. Caracterización funcional del principio activo | 21 |
| 3.3.1. Ángulo de reposo | 21 |
| 3.3.2. Velocidad de flujo | 22 |
| 3.3.3. Densidad aparente | 22 |

| | | |
|--------------|---|-----------|
| 3.3.4. | Densidad compactada _____ | 22 |
| 3.3.5. | Índice de Car _____ | 23 |
| 3.3.6. | Índice de Hausner _____ | 23 |
| 3.4. | <i>Caracterización físico-química</i> _____ | 23 |
| 3.4.1. | Solubilidad _____ | 23 |
| 3.4.2. | Polimorfismo _____ | 24 |
| 3.4.3. | Grado de cristalinidad _____ | 24 |
| 3.4.4. | Morfología _____ | 24 |
| 3.4.5. | Punto de fusión _____ | 25 |
| 3.4.6. | pKA _____ | 25 |
| 3.4.7. | Humedad _____ | 26 |
| 3.4.8. | Estabilidad _____ | 26 |
| 3.5. | <i>Tabletas</i> _____ | 26 |
| 3.5.1. | Excipientes _____ | 27 |
| 3.5.2. | Ventajas de tabletas _____ | 28 |
| 3.5.3. | Etapas de la compresión de una tableta _____ | 28 |
| 3.6. | <i>Compresión directa</i> _____ | 31 |
| 3.7. | <i>Ventajas y desventajas de la compresión directa</i> _____ | 32 |
| 3.7.1. | Comparación del proceso de compresión directa con el de granulación vía húmeda _____ | 33 |
| 3.8. | <i>Excipientes para compresión directa</i> _____ | 34 |
| 3.8.1. | Modelos de calidad de excipientes de compresión directa _____ | 35 |
| 3.8.2. | Características de funcionalidad para excipientes de compresión directa _____ | 36 |
| 3.9. | <i>Estrategias para la optimización del proceso de fabricación de tabletas por el método de compresión directa</i> _____ | 36 |
| 3.10. | <i>Excipientes utilizados en la compresión directa</i> _____ | 37 |
| 3.11. | <i>Evaluación de tabletas</i> _____ | 43 |
| 3.11.1. | Peso promedio _____ | 43 |
| 3.11.2. | Desintegración _____ | 43 |
| 3.11.3. | Dureza _____ | 44 |

| | |
|---|------------|
| 3.11.4. Friabilidad _____ | 44 |
| 3.11.5. Disolución _____ | 44 |
| 3.12. Importancia del estudio de perfiles de disolución para obtener la intercambiabilidad de un medicamento obtenido por compresión directa _____ | 46 |
| 4. Planteamiento del problema _____ | 50 |
| 5. Hipótesis _____ | 52 |
| 6. Plan experimental _____ | 54 |
| 6.1. <i>Material</i> _____ | 54 |
| 6.2. <i>Instrumentos</i> _____ | 54 |
| 6.3. <i>Equipo</i> _____ | 54 |
| 6.4. <i>Plan de trabajo</i> _____ | 56 |
| 6.5. <i>Métodos</i> _____ | 56 |
| 6.5.1. Preformulación _____ | 56 |
| 6.5.2. Formulación _____ | 59 |
| 7. Resultados y análisis de resultados _____ | 74 |
| 7.1. <i>Caracterización del principio activo</i> _____ | 74 |
| 7.2. <i>Reología</i> _____ | 75 |
| 7.3. <i>Compresión</i> _____ | 77 |
| 7.4. <i>Contenido químico</i> _____ | 89 |
| 7.4.1. Cálculo del Factor de Similitud _____ | 93 |
| 7.5. <i>Análisis de resultados:</i> _____ | 94 |
| 8. Conclusiones _____ | 101 |
| 9. Bibliografía _____ | 103 |
| 10. Anexos _____ | 108 |

I. Índice de Tablas

| | | |
|----------|--|----|
| TABLA 1 | Solubilidad del tartrato de metoprolol..... | 19 |
| TABLA 2 | Propiedades de flujo en función del ángulo de reposo..... | 22 |
| TABLA 3 | Propiedades de flujo en función del índice de carr y hausner..... | 23 |
| TABLA 4 | Porcentajes de segmentos cristalinos y grado de cristalinidad. | 24 |
| TABLA 5 | Comparación de los métodos de fabricación de granulación vía húmeda y compresión directa..... | 33 |
| TABLA 6 | Propiedades de la celulosa microcristalina PH101..... | 38 |
| TABLA 7 | Diferentes grados de MCC y sus propiedades..... | 38 |
| TABLA 8 | Usos de la MCC y las concentraciones requeridas..... | 39 |
| TABLA 9 | Propiedades de fosfato dibásico de calcio dihidratado. | 40 |
| TABLA 10 | Propiedades de carbonato de calcio..... | 41 |
| TABLA 11 | Propiedades del estearato de Mg..... | 41 |
| TABLA 12 | Propiedades de la croscarmelosa sódica. | 43 |
| TABLA 13 | Instrumentos con marca y número de serie..... | 54 |
| TABLA 14 | Equipo con marca y número de serie..... | 55 |
| TABLA 15 | Principio activo y excipientes con # de lotes..... | 55 |
| TABLA 16 | Formulación 1 porcentaje y cantidad a pesar para una mezcla de 50 g..... | 59 |
| TABLA 17 | Formulación 2 porcentaje y cantidad a pesar para una mezcla de 50 g..... | 60 |
| TABLA 18 | Formulación 3 porcentaje y cantidad a pesar para una mezcla de 50 g..... | 61 |
| TABLA 19 | Formulaciones 3, 4, 5, 6,7 porcentajes y cantidades a pesar para una mezcla de 50 g..... | 63 |
| TABLA 20 | Formulación 8 porcentaje y cantidad a pesar para una mezcla de 50 g..... | 65 |
| TABLA 21 | Formulación 9 porcentaje y cantidad a pesar para una mezcla de 50 g..... | 66 |
| TABLA 22 | Parámetros de las tabletas obtenidas..... | 68 |
| TABLA 23 | Propiedades reológicas del principio activo..... | 75 |
| TABLA 24 | Propiedades de flujo en función del ángulo de reposo. | 75 |
| TABLA 25 | Propiedades de flujo en función del índice de compresibilidad. | 75 |
| TABLA 26 | Propiedades reológicas de las 9 formulaciones..... | 76 |
| TABLA 27 | Propiedades de los comprimidos del fármaco innovador. | 77 |
| TABLA 28 | Perfiles de disolución lote N.063..... | 78 |
| TABLA 29 | Perfiles de disolución lote N.064..... | 78 |
| TABLA 30 | Perfiles de disolución lote N.059..... | 78 |
| TABLA 31 | Propiedades de los comprimidos de la formulación 1..... | 80 |
| TABLA 32 | Propiedades de los comprimidos de la formulación 2..... | 80 |
| TABLA 33 | Propiedades de los comprimidos de la formulación 3..... | 81 |
| TABLA 34 | Propiedades de los comprimidos de la formulación 4..... | 81 |
| TABLA 35 | Propiedades de los comprimidos de la formulación 5..... | 82 |

| | | |
|----------|---|-----|
| TABLA 36 | Propiedades de los comprimidos de la formulación 6..... | 83 |
| TABLA 37 | Propiedades de los comprimidos de la formulación 7..... | 83 |
| TABLA 38 | Propiedades de los comprimidos de la formulación 8..... | 84 |
| TABLA 39 | Propiedades de los comprimidos de la formulación 9..... | 84 |
| TABLA 40 | Perfiles de disolución aparato 2 lote 1 de la formulación 9..... | 86 |
| TABLA 41 | Perfiles de disolución aparato 2 lote 2 de la formulación 9..... | 86 |
| TABLA 42 | Perfiles de disolución aparato 2 lote 3 de la formulación 9..... | 87 |
| TABLA 43 | Concentración adicionada y estimada para evaluar la linealidad del sistema | 89 |
| TABLA 44 | Estadísticas de la regresión para evaluar la linealidad del sistema | 90 |
| TABLA 45 | Análisis de varianza para evaluar la linealidad del sistema | 90 |
| TABLA 46 | Resultado analítico (mg/tab) para tabletas lopresor® 100 | 91 |
| TABLA 47 | Resultado analítico (mg/tab) para tabletas genéricas | 92 |
| TABLA 48 | Cálculo del factor de similitud para la formulación 9. | 93 |
| TABLA 49 | Concentraciones de la formulación 9 vs el lopresor..... | 108 |
| TABLA 50 | Cálculo para obtener el área bajo la curva del lopresor..... | 110 |
| TABLA 51 | Cálculo para obtener el área bajo la curva de la formulación 9. | 110 |
| TABLA 52 | Porcentaje disuelto de la formulación 9 como del lopresor | 113 |

II. Índice de figuras

| | | |
|-----------|---|----|
| FIGURA 1 | Forma desarrollada de tartrato de metoprolol..... | 18 |
| FIGURA 2 | Espectro de solución de tartrato de metoprolol..... | 18 |
| FIGURA 3 | Método de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda | 30 |
| FIGURA 4 | Método de fabricación de tabletas por granulación vía seca. | 30 |
| FIGURA 5 | Método de fabricación de tabletas por compresión directa. | 31 |
| FIGURA 6 | Método general para la fabricación de tabletas | 56 |
| FIGURA 7 | Diagrama de flujo de pruebas reológicas. | 57 |
| FIGURA 8 | Diagrama de flujo de la preparación de la formulación 1..... | 60 |
| FIGURA 9 | Diagrama de flujo para la preparación de la formulación 2..... | 61 |
| FIGURA 10 | Diagrama de flujo para la preparación de la formulación 3. | 62 |
| FIGURA 11 | Diagrama de flujo para la preparación de las formulaciones 4, 5, 6,7. | 64 |
| FIGURA 12 | Diagrama de flujo para la preparación de la formulación 8. | 66 |
| FIGURA 13 | Diagrama de flujo para la preparación de la formulación 9. | 67 |
| FIGURA 14 | Diagrama de flujo para la compresión de todas las formulaciones..... | 69 |
| FIGURA 15 | Diagrama de flujo para la preparación del estándar..... | 70 |
| FIGURA 16 | Diagrama de flujo para la preparación de la curva. | 70 |
| FIGURA 17 | Diagrama de flujo para la preparación de la muestra..... | 71 |
| FIGURA 18 | Ensayo de identidad de estándar y materia prima de tartrato de metoprolol por espectrofotometría. | 74 |
| FIGURA 19 | Perfil de disolución promedio del innovador en el aparato 2. | 77 |
| FIGURA 20 | Perfiles de disolución lote N.063..... | 79 |
| FIGURA 21 | Perfiles de disolución lote N.059..... | 79 |
| FIGURA 22 | Perfiles de disolución lote N.064..... | 80 |
| FIGURA 23 | Perfiles de disolución de la formulación 3 vs lopresor promedio de los 6 perfiles realizados. | 81 |
| FIGURA 24 | Perfiles de disolución de la formulación 4 vs lopresor promedio de los 6 perfiles realizados. | 82 |
| FIGURA 25 | Perfiles de disolución de la formulación 5 vs lopresor promedios de los 6 perfiles realizados. | 82 |
| FIGURA 26 | Perfiles de disolución de la formulación 6 vs lopresor promedios de los 6 perfiles realizados. | 83 |
| FIGURA 27 | Perfiles de disolución de la formulación 7 vs lopresor promedios de los 6 perfiles realizados. | 84 |
| FIGURA 28 | Perfiles de disolución de la formulación 9 vs lopresor promedios de los 6 perfiles realizados. | 85 |
| FIGURA 29 | Perfiles de disolución formulación 9 LOTE 1. | 87 |
| FIGURA 30 | Perfiles de disolución formulación 9 LOTE 2. | 88 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| FIGURA 31 | Perfiles de disolución formulación 9 lote 3..... | 88 |
| FIGURA 32 | Gráfico de concentración adicionada y concentración estimada para evaluar la linealidad del sistema..... | 90 |
| FIGURA 33 | Perfil completo de los promedios de la formulación 9 y el lopressor | 109 |
| FIGURA 34 | Área bajo la curva de la formulación 9..... | 111 |
| FIGURA 35 | Área bajo la curva del lopressor | 111 |
| FIGURA 36 | Gráfica para evidenciar la diferencia significativa entre el lopressor y la formulación 9..... | 112 |
| FIGURA 37 | Gráfico de porcentaje disuelto de los promedios del lopressor y la formulación 9..... | 113 |

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

En el presente trabajo se realizó un proceso de compresión directa para obtener tabletas de tartrato de metoprolol de liberación inmediata.

El metoprolol se usa solo o en combinación con otros medicamentos para tratar la presión arterial alta. También se usa para prevenir la angina de pecho (dolor en el pecho) y para tratar los ataques cardíacos. El metoprolol de liberación prolongada (acción prolongada) se usa también, en combinación con otros medicamentos, para tratar la insuficiencia cardíaca. El metoprolol pertenece a una clase de medicamentos llamados bloqueadores beta. Funciona al relajar los vasos sanguíneos y la disminución de la frecuencia cardíaca para mejorar el flujo sanguíneo y disminuir la presión arterial. Sus principales ventajas son: su rápida absorción en el tracto gastrointestinal y su bajo costo; como desventaja presenta una rápida biotransformación lo que implica una baja biodisponibilidad (10-30%).

Al ser el tartrato de metoprolol uno de los fármacos de primera elección en el tratamiento de problemas cardiovasculares es necesario comprobar que es un medicamento genérico y que cumplirá con su efecto terapéutico.

Es sumamente importante que un medicamento genérico cumpla con los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad ya que estos pueden demostrar que el medicamento genérico produce el mismo efecto terapéutico que el innovador y es por ello que se le llama intercambiable, debido a que puede ser usado en lugar del medicamento de referencia.

La forma farmacéutica más empleada son los comprimidos ya que constituyen el 60 % de los medicamentos presentes en el mercado. Esta forma farmacéutica presenta las siguientes ventajas: fácil administración, son medicamentos prácticos para ser transportados y administrados en cualquier sitio; además, su costo de fabricación es económico en relación con otras formas de dosificación oral.

Uno de los métodos para fabricar comprimidos es la compresión directa, la cual ofrece grandes beneficios económicos como: menor tiempo de elaboración de las tabletas, menor mano de obra, bajo consumo de energía debido a que requiere de un menor número de equipos de fabricación. Este método de elaboración es seguro debido a que ofrece bajo potencial de contaminación y durante la fabricación no es necesario el calor y la humedad, lo que favorece la estabilidad.

Cada una de estas etapas, permite anticipar problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para un adecuado desarrollo del medicamento.

1.1. Justificación

La producción de medicamentos genéricos es de vital importancia ya que muchos sectores de la sociedad no pueden tener acceso a medicamentos de patente por los elevados costos en que se expenden, por eso es importante la capacitación y especialización de los Químicos Farmacéuticos Biólogos en la generación de medicamentos genéricos tanto para las nuevas enfermedades como para las ya conocidas. Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan tanto al sistema circulatorio como al corazón, de ahí se deriva su nombre (cardiovascular), entre las cuales podemos mencionar a: arteriosclerosis, angina de pecho, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencias cardiacas, enfermedad cerebrovascular, trombosis arterial periférica, etc

El tartrato de metoprolol es un fármaco más usado en el tratamiento de enfermedades severas del sistema cardiovascular, especialmente de la hipertensión y el infarto agudo de miocardio.

Los comprimidos son la forma farmacéutica más usada por su fácil ingestión, son dosificables con exactitud, se pueden fabricar a gran escala con rapidez y por su costo de fabricación relativamente bajo.

OBJETIVOS

2. Objetivo General

Desarrollar y optimizar una formulación de tabletas de tartrato de metoprolol por compresión directa y que cumpla con la normatividad vigente para obtener un producto que sea intercambiable bajo la NOM-177-SSA1-2000.

2.1. Objetivos particulares

- Caracterizar el producto de referencia para tabletas de tartrato de metoprolol establecido por COFEPRIS.
- Caracterizar el tartrato de metoprolol como materia prima utilizada en la presente tesis.
- Establecer un plan experimental que permita obtener una formulación de tabletas de tartrato metoprolol por compresión directa que sea intercambiable
- Evaluar las tabletas de tartrato de metoprolol obtenidas.

GENERALIDADES

3. Generalidades.

3.1. Importancia de los medicamentos genéricos

Los medicamentos genéricos constituyen una alternativa apropiada para mejorar el acceso a los medicamentos que la población necesita y para dar soporte a programas de salud tanto públicos como privados. Los medicamentos genéricos son formulaciones del mismo principio activo con un precio inferior a los medicamentos “innovadores” que ya no están protegidos por derechos de patente, siendo ésta la principal justificación de la existencia de los medicamentos genéricos (Cuesta, 2010).

En México existen registrados aproximadamente 40000 medicamentos, de los cuales se comercializan alrededor de 3000. Los medicamentos se encuentran clasificados en dos grupos: medicamentos de marca (innovadores y no innovadores) y medicamentos genéricos. Para el otorgamiento del registro sanitario, el cumplimiento de las BPM es un requisito indispensable (Meixueiro, 2004). Algunos de los requerimientos que marca la ley son:

- NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. (NOM-059, 2006).
- NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos. (NOM-073-SSA1, 2005).
- NOM-177-SSA1-2000, Que establece las Pruebas y Procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen pruebas. (NOM-177-SSA, 2000).

Es sumamente importante que un medicamento genérico cumpla con los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad ya que estos pueden demostrar que el medicamento genérico produce el mismo efecto terapéutico que el innovador y es por ello que se le llama intercambiable debido a que puede ser usado en lugar del medicamento de referencia. (Pandit, 2003) (Aulton, 2004).

Con el cumplimiento de al menos estas tres normas se puede asegurar que el medicamento es fabricado con alto grado de calidad y efectividad para poder usarlo con seguridad.

3.2. Monografía del tartrato de metoprolol

3.2.1. Nombre genérico: Tartrato de metoprolol (Florey, 1983).

3.2.2. Nombre químico: (Florey, 1983)

- a) 1-[4-(2-Metoxietil)-fenoxi]-3-[(1-metiletil)amino]-2-propanol.(±),[R-R*,R*]-2,3 dihidroxibutanediato, (2:1)sal
- b) 1-(Isopropilamino)-3-[p-(2-matoxietil)-fenoxi]-2-propanol(2:1)sal dextrotartrato
- c) 1-(Isopropilamino)-3-[p-(2-metoxietil)-fenoxi]-2-propanol L-(+)-tartrato (2:1)sal

3.2.3. Estructura: (Florey, 1983)

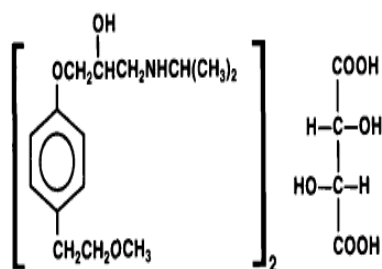


FIGURA 1. Forma desarrollada de Tartrato de Metoprolol

3.2.4. Fórmula condensada: (Florey, 1983). $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$

3.2.5. Peso molecular: 684.8 g/mol (Moffat, 2004).

3.2.6. Descripción: polvo blanco cristalino o cristales incoloros (Moffat, 2004).

3.2.7. Rotación óptica: Dextro ácido tartárico $[\alpha]_{20^\circ C} 2\% = 6.5^\circ$ y 10.5° (Florey, 1983).

3.2.8. Punto de fusión: 120-123 °C (Moffat, 2004).

3.2.9. pKa: 9.7 solución iónica a 0.1% y 8.9 en agua a 25°C (Moffat, 2004).

3.2.10. Polimorfos: (Sánchez, 2007).

Presenta 2 polimorfos la forma I y II. La forma I es la metaestable y la forma II es la más estable a temperatura ambiente y presenta mayor porosidad que la forma I.

3.2.11. λ máx: 274,280 nm (A^1_1) (Moffat, 2004).

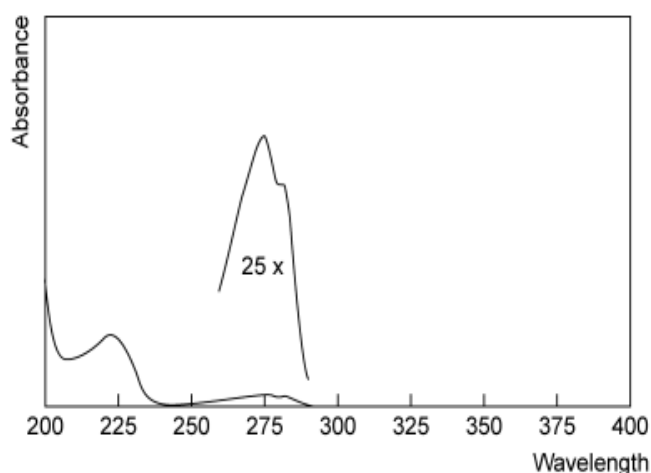


FIGURA 2 Espectro de solución de Tartrato de Metoprolol (MERCK, 2001)

3.2.12. Solubilidad: Muy soluble en agua; fácilmente soluble en cloruro de metileno, cloroformo y etanol; poco soluble en acetona insoluble en éter. (Florey, 1983).

Tabla 1 Solubilidad del Tartrato de Metoprolol

| | |
|-------------|-------------------------|
| Solubilidad | agua >1000 mg/ml |
| | metanol > 500 mg/ml |
| | cloroformo 496 mg/ml |
| | acetona 1.1 mg/ml |
| | acetonitrilo 0.89 mg/ml |

3.2.13. Clasificación biofarmacéutica: clase 1 alta solubilidad, alta permeabilidad (FDA, 2000).

3.2.14. Estabilidad: (Florey, 1983).

- a) Sólido: El tartrato de metoprolol almacenado a temperatura ambiente y a 35°C durante cinco años es física y químicamente estable. Después de almacenarlo a 50°C por treinta meses, no se observa degradación alguna el único cambio es que el material comienza a cambiar de color, a menor temperatura y con intervalo de tiempo menores no hay cambio alguno. Con alta humedad puede presentar higroscopicidad y rápidamente absorbe agua a humedades relativas superiores a 70%, sin embargo, tras el secado, conserva su integridad química y física.
- b) En solución: Para las soluciones búfer de tartrato de metoprolol a pH 4, 7 y 9 almacenadas a 60°C durante 10 días; no se ha observado ningún cambio químico. Las soluciones preparadas de tartrato de metoprolol en HCl 0.1 N, búfer de fosfatos pH 7 y NaOH 0.1 N que se han sometido a reflujo durante 20 horas no se registra evidencia de cambio químico.

3.2.15. Indicaciones terapéuticas

Metoprolol es un bloqueador del receptor β_1 selectivo usado en el tratamiento de enfermedades severas del sistema cardiovascular, especialmente de la hipertensión y el infarto agudo de miocardio (IAM). Es comercializado con el nombre de Lopresor por Novartis, y Toprol-XL (en USA). (Moffat, 2004).

Producto de Referencia COFEPRIS:

Tabletas de 100 mg Lopresor 100® de Sandoz, S.A. de C. V.

Indicaciones terapéuticas: Es un bloqueador beta-adrenérgico que se utiliza para el control de hipertensión en régimen monoterapéutico o en combinación con otros antihipertensivos preferentemente con un diurético o un vasodilatador periférico. También está indicado para la profilaxis prolongada en angina de pecho, arritmias cardíacas y como prevención de la migraña. (Medicina, 2008).

Farmacocinética: El metoprolol se absorbe rápidamente tras la administración oral. Más de 95% de una dosis oral se detecta en general en forma de metoprolol y sus productos de biotransformación en la orina.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1½ a 2 horas aproximadamente con las grageas de liberación prolongada. Debido al efecto de primer paso, alrededor de 50% de una dosis simple oral de metoprolol alcanza la circulación sistémica. (Medicina, 2008).

Si se repite la dosis, el porcentaje de la dosis disponible sistémicamente es mayor que con una dosis simple, y se eleva también en función de la dosis. La disponibilidad sistémica de cada dosis simple oral puede aumentar en 20 - 40% aproximadamente, si se administra junto con alimentos. Aunque la variabilidad interindividual es grande, los perfiles del nivel plasmático pueden reproducirse bien en cada individuo.

Menos de 5% de la dosis se excreta en forma inalterada en la orina de la mayoría de los sujetos. Los pacientes que son malos hidroxiladores pueden excretar 30% en forma inalterada.

La vida media de eliminación promedio es aproximadamente de 3½ horas (extremos: una y nueve horas). La depuración sistémica de una dosis intravenosa es de 1 litro/minuto aproximadamente y la fijación proteica se eleva a cerca de 10%. Las concentraciones plasmáticas del metoprolol en personas de edad avanzada no son significativamente diferentes de las de los jóvenes. (Meixueiro, 2004).

La insuficiencia renal apenas influye en la biodisponibilidad de la tasa de eliminación de metoprolol, sin embargo, disminuye la excreción de los productos de biotransformación. Se ha observado una acumulación significativa de los productos de biotransformación en los pacientes con una tasa de filtración glomerular de 5 mL/min aproximadamente, pero la acumulación de los productos de biotransformación no disminuye las propiedades betabloqueadoras de metoprolol. La cirrosis hepática puede incrementar la biodisponibilidad del metoprolol inalterado y reducir la depuración total.

Farmacocinética: El metoprolol es un betabloqueador cardioselectivo, es decir, que actúa sobre los receptores β_1 , localizados principalmente en el corazón, a dosis menores que las necesarias para influir sobre los receptores β_2 que se encuentran ante todo en los bronquios y los vasos periféricos. El metoprolol no tiene una acción estabilizante de membrana ni posee una actividad agonista parcial actividad simpaticomimética intrínseca (ASI). (Medicina, 2008).

El metoprolol disminuye o inhibe el efecto estimulante de las catecolaminas en el corazón, lo que da lugar a una reducción de la frecuencia cardiaca, de la contractilidad cardiaca y del gasto cardiaco. El metoprolol baja la presión arterial elevada tanto si el enfermo está de pie como en decúbito y aminora la elevación de la presión a causa del esfuerzo físico o psíquico.

El metoprolol incrementa primero la resistencia en los vasos periféricos, que se normaliza o incluso desciende en el curso del tratamiento prolongado. En la angina de pecho, el metoprolol reduce la frecuencia y gravedad de las crisis, y aumenta la tolerancia física al esfuerzo. El metoprolol regula la frecuencia cardiaca en caso de

taquicardias supraventriculares, fibrilación auricular y extrasístoles ventriculares. Su efecto antiarrítmico se basa en primer lugar en que inhibe el automatismo de las células marcapasos y alarga el tiempo de conducción auriculoventricular.

El metoprolol disminuye la mortalidad en los pacientes con infarto del miocardio supuesto o confirmado. Este efecto se basa posiblemente en la menor incidencia de arritmias ventriculares graves, así como en limitación de la extensión del infarto.

También se ha comprobado que la frecuencia de los reinfartos no mortales desciende durante el tratamiento con metoprolol.

En virtud de su acción inhibidora sobre los receptores β , el metoprolol es adecuado para el tratamiento de los trastornos cardiovasculares funcionales con palpitaciones, la profilaxis de la migraña y como suplemento de la terapéutica de hipertiroidismo.

El metoprolol interfiere menos en la liberación de la insulina y la biotransformación de los hidratos de carbono que los betabloqueadores no selectivos. En contraposición con los betabloqueadores no selectivos, el metoprolol sólo enmascara parcialmente los síntomas de una hiperglucemia en los diabéticos.

Los estudios a corto plazo han mostrado que el metoprolol puede influir en los lípidos hemáticos, siendo posible que aumenten los triglicéridos y disminuyan los ácidos grasos libres. En algunos casos se ha observado un ligero descenso de las HDL, pero en menor medida que con los betabloqueadores no selectivos. En un estudio a largo plazo se ha comprobado que desciende el nivel de colesterol.

3.3. Caracterización funcional del principio activo.

Es de gran importancia conocer las características reológicas de nuestro principio activo y los excipientes para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas, debido a que los parámetros influyen directamente en la vía de fabricación y la elección de los excipientes para disminuir problemas durante el proceso

3.3.1. Ángulo de reposo (Aulton, 2004).

El ángulo de reposo es definido como el ángulo desde el plano horizontal a la superficie libre de una pila de polvos bajo el campo gravitacional. Ya que éste es una medida relativa de la fricción entre partículas de polvo, pero también es una medida de cohesividad de partículas finas.

Es el ángulo medido en la superficie del polvo cónico que se deja sobre un recipiente de fondo plano (caja de petri), si el polvo se hace pasar a través de un orificio en la base del recipiente.

$$\text{Ángulo de reposo} = \text{Tan}^{-1} \frac{\text{Altura montículo}}{\text{radio del montículo}}$$

Caracterización del flujo de los polvos por el ángulo de reposo.

Tabla 2 Propiedades de flujo en función del ángulo de reposo

| Ángulo de reposo (°) | Caracterización del flujo |
|----------------------|---------------------------|
| Mayor de 50 | Sin flujo libre |
| 30 –50 | Poco flujo |
| Menor de 30 | Flujo fácil |

3.3.2. Velocidad de flujo (Lieberman H. , 1989).

La velocidad de flujo se define como la cantidad de polvo que cae por unidad de tiempo generalmente se expresa en g/seg. Se puede determinar simultáneamente con el ángulo de reposo. Y si se agrega algún lubricante al principio activo, la velocidad de flujo aumenta y el ángulo de reposo disminuye.

$$\text{Velocidad de flujo} = \frac{\text{Masa (g)}}{\text{Tiempo (seg)}}$$

3.3.3. Densidad aparente (Lieberman H. , 1989).

Se define como la masa del polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo, Incluye los espacios intraparticulares e interparticulares, depende de la distribución del tamaño de partícula, de la tendencia de adherirse unas con otras y de su forma. (Lieberman H. , 1989) (Swarbrick, 1994).

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

Dónde:

Da= densidad aparente

P1= peso del contenedor vacío en gramos

P2= peso del contenedor con muestra en gramos

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

3.3.4. Densidad compactada (Lieberman H. , 1989)

Se define como la masa de las partículas dividida por el volumen total compactado esto después de sedimentar el polvo por un medio mecánico, hasta que el volumen permanezca constante, es decir sin espacios de aire. (Swarbrick, 1994)

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

Dónde:

Dc= densidad compactada

P1= peso del contenedor vacío en gramos

P2= peso del contenedor con muestra en gramos

Vcte= volumen constante que ocupa la muestra en el contenedor en ml

3.3.5. Índice de Carr (Lieberman H. , 1986)

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

$$\%C \text{ ó } IC = \frac{Dc - Da}{Da} * 100$$

Dónde:

%C ó IC= Índice de Carr o el % de compresibilidad

Da=Densidad aparente en gramos por ml

Dc= Densidad compactada en gramos por ml

3.3.6. Índice de Hausner (Lieberman H. , 1986)

Es la relación de la densidad compactada ente la densidad aparente, nos proporciona información sobre la fricción partícula-partícula

$$IH = \frac{Dc}{Da}$$

Dónde:

IH= Índice de Hausner

Da=Densidad aparente en gramos por ml

Dc= Densidad compactada en gramos por ml

Tabla 3 Propiedades de flujo en función del índice de Carr y Hausner.

| Compresibilidad (%) (Índice de Carr) | Propiedades de flujo | Índice de Hausner |
|---|-----------------------|-------------------|
| 0-10 | Excelentes | 1-1.11 |
| 11-15 | Buenas | 1.12-1.18 |
| 16-20 | Correctas | 1.19-1.25 |
| 21-25 | Pasables | 1.26-1.34 |
| 26-31 | Pobres | 1.35-1.45 |
| 32-37 | Muy pobres | 1.46-1.59 |
| >38 | Extremadamente pobres | >1.6 |

3.4. Caracterización físico-química

3.4.1. Solubilidad

Es importante para el formulador conocer la solubilidad de los fármacos no solamente porque muchos de ellos son formulados como soluciones, sino también porque sin importar la forma farmacéutica, un fármaco tiene que estar en solución para ser biológicamente activo. La solubilidad de una sustancia a una temperatura dada, se define como la concentración de soluto disuelto, que está en equilibrio con la fase de soluto sin disolver.

3.4.2. Polimorfismo (Sánchez, 2007)

Se define el polimorfismo como la posibilidad de que en un determinado elemento o compuesto químico pueda cristalizar según estructuras distintas. Las sustancias que así se comportan se denominan polimorfas.

El adoptar una u otra forma depende primordialmente de las condiciones de presión y temperatura que regían en el ambiente durante su formación y éstas pueden alterar o cambiar características como:

- a) Velocidad de flujo
- b) Densidad aparente
- c) Comportamiento durante la compresión
- d) La desintegración de los comprimidos
- e) Absorción

Algunos de los métodos para el estudio del polimorfismo son

- a) Difracción de rayos X
- b) Espectroscopía de infrarrojo
- c) Análisis Térmico diferencial
- d) Microscopía electrónica de barrido

3.4.3. Grado de cristalinidad

Es el empaquetamiento de cadenas macromoleculares para producir una disposición atómica con un ordenamiento periódico. Es decir, por su estructura regular y por la flexibilidad de sus cadenas tienen mayor tendencia a cristalizar. Depende de la velocidad de enfriamiento para la solidificación y la configuración de cadenas polimérica.

Tabla 4 Porcentajes de segmentos cristalinos y grado de cristalinidad.

| Porcentaje segmentos cristalinos (%) | Grado de cristalinidad |
|--------------------------------------|------------------------|
| > al 70 | Elevada |
| 40-70 | Media |
| 25-40 | Baja |

3.4.4. Morfología

Es la disposición concreta de los átomos, iones o moléculas en el espacio cristalino. Ésta depende de su red espacial, celda unitaria y su hábito cristalino.

Red cristalina: conjunto de puntos (nudos) de dimensión infinita que determina la distancia entre nudos.

Celda unitaria: es la unidad básica tridimensional para formar un cristal.

Hábito cristalino: es la apariencia externa de un cristal una misma estructura interna puede presentarse con diferentes hábitos cristalinos en función de las condiciones en las que ha recristalizado (Humedad, presión, temperatura, tiempo) como son:

- Esférica lisa
- Esférica rugosa
- Redondeada
- Angular
- Acicular
- Plana laminar
- Navaja o cuchilla
- Tubular
- Prismática
- Fibrosa
- Irregular

Pueden llegar a cristalizar en varias formas como son:

Pseudopolimorfos: Fenómeno parecido al polimorfismo que implica la formación de sustancias químicamente diferentes (solvatación, tautomería, polimorfismo).

- a) Solvatos: El solvente se incorpora en cavidades y canales en la red cristalina, casi siempre tiene una mayor solubilidad y velocidad de disolución, (casi no usadas por el riesgo toxico de los solventes).
- b) Hidratos: Contienen residuos de moléculas de agua ya sea aislada en la red cristalina o canales de agua en la red que es agua unida por puentes de hidrógeno rellenando espacios.

Alomorfismo: Término designado al fenómeno de polimorfismo de cristales constituidos por un solo átomo.

Amorfos: materiales no cristalinos que no contienen ordenamiento y son termodinámicamente inestables.

3.4.5. Punto de fusión.

Es la temperatura a la cual un cuerpo sólido pasa al estado líquido. Se indica como un rango de fusión. Este a diferencia del punto de ebullición es insensible a la presión y por lo tanto puede ser utilizado para la caracterización de algunos compuestos o determinar la pureza de estos ya que el punto de fusión para una sustancia pura siempre es más alto que para una sustancia que contiene impurezas.

3.4.6. pKa.

Otra característica que es importante conocer del fármaco para poder diseñar una forma farmacéutica adecuada, es su pKa y su coeficiente de partición, para saber en dónde y a qué velocidad se absorbe. Para que un fármaco se absorba, este tiene que atravesar una membrana biológica, que está compuesta de lípidos y proteínas por lo cual el fármaco también debe tener cierta liposolubilidad y una medida de dicha liposolubilidad puede ser el coeficiente de partición lípido/agua que es la medida de la distribución de un fármaco entre un disolvente orgánico y el agua. Por otra parte, es necesario recordar que la fracción no ionizada es la que puede penetrar a la célula; por

lo tanto si un compuesto tiene un pKa ácido, penetrará más fácilmente a la célula en un medio ácido (con un pH similar). De igual manera un compuesto con un pKa básico penetrará mejor en un medio con un pH básico.

3.4.7. Humedad

El agua puede estar unida física o químicamente a los sólidos, la presencia de agua es una importante consideración en el procesamiento, el empaque y el almacenamiento de las formas de dosificación sólidas y de las materias primas utilizadas en su fabricación. La cantidad de agua absorbida depende del tamaño de partícula del polvo y de la humedad a la que esté expuesta.

El agua es una molécula polar que interactúa fuerte con iones o moléculas polares, en la superficie de su red cristalina, por interacción ión-dipolo respectivamente. Esta agua adsorbida se llama agua de higroscopicidad. Cuando la atracción de un fármaco o excipiente higroscópico por humedad es excesiva, el sólido se licua y se dice que es delicuescente, mientras que el proceso contrario cuando el fármaco o excipiente pierde agua se conoce como eflorescente.

La humedad afecta al comportamiento en la desintegración y disolución del fármaco, el flujo, el mezclado y además la estabilidad del principio activo.

3.4.8. Estabilidad: (Villafuerte, 1984)

Los estudios de estabilidad consisten en determinar si la temperatura, luz, el oxígeno, la humedad, el pH y los excipientes que se pretende utilizar en la formulación pueden o no causar un efecto indeseable o interactuar entre ellos con el principio activo y con el material de empaque. En general las pruebas comprenden los cambios organolépticos, las degradaciones químicas, y los cambios cristalográficos.

Conocer la estabilidad de las distintas formas farmacéuticas en este caso sólidas representa una garantía de calidad, ya que nos da a conocer los cambios que pudiera presentar el producto al ser expuesto a estímulos ambientales con una magnitud y durante un tiempo determinado.

3.5. Tabletas

El uso de tabletas como forma farmacéutica viene desde el momento en que los "ingredientes medicinales" se pudieron producir por moldeo. En la actualidad esta forma de fabricación es la más empleada en el mundo para producir formas farmacéuticas sólidas. (Lieberman H. , 1989)

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión de polvos secos, cristales, granulados, que contienen uno a más principios activos con o sin excipientes. (Remington, 1998)

Los excipientes son los aditivos usados para transformar compuestos farmacológicamente activos a formas farmacéuticas adecuadas para la administración a pacientes. Los excipientes son esenciales en la producción exitosa de formas farmacéuticas como: tabletas y granulados farmacéuticos. (Chan, 2002)

3.5.1. Excipientes (Armstrong, 1997)

Se define a un excipiente como aquella sustancia que se mezcla con un activo para darle consistencia y obtener una forma farmacéutica de dosificación que se emplea como vehículo para su administración y también ayudan a la biodisponibilidad del principio activo. En este contexto podemos decir que las tabletas están compuestas del ingrediente activo y un cierto número de excipientes.

Las características de estos excipientes juegan un papel muy importante dentro de la formulación de tabletas, especialmente en compresión directa, además que deben ser compatibles con el principio activo, estables, no tóxicos y no deben interferir con la biodisponibilidad del fármaco. Estos se pueden clasificar de acuerdo con el papel que desempeñan al formular una tableta. (Armstrong, 1997) (Remington, 1998)

- ❖ Diluentes: Se utilizan para ajustar el peso de las tabletas y conseguir la masa adecuada para comprimir, ya que frecuentemente la dosis del fármaco es pequeña.
- ❖ Aglutinantes: Son materiales cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos cohesivos con un contenido mínimo de finos y así poder producir tabletas de buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Si se adiciona demasiado aglutinante, se producen tabletas muy duras que no desintegran con facilidad y desgasta demasiado los punzones de las matrices. Estos se pueden utilizar en solución o en forma seca, la misma cantidad de aglutinante en solución es más eficaz que si estuviese dispersa y se mojase con el disolvente.
- ❖ Desintegrantes: Tienen la función de facilitar la desintegración de la tableta en agua o jugo gástrico, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta esto se logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta y promoviendo su desintegración por acción capilar.
- ❖ Lubricantes: Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de las tabletas. Evitan 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 las tabletas entre las partículas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación de la tableta. La mayoría de los lubricantes son hidrofóbicos y como tales tienden a reducir la velocidad de desintegración y disolución, por lo que deben evitarse concentraciones excesivas.
 - Deslizantes: Permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz.
 - Lubricantes: Reduce la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz tableta, evitando el desgaste del herramental de la tableteadora.
 - Antiadherentes: Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones, facilitando la eyección de la tableta de la matriz.

3.5.2. Ventajas de tabletas

Las tabletas por sus múltiples tipos y formas en que se fabrican ofrecen ventajas tanto para el paciente como para el fabricante. (Remington, 1998) (Lieberman H. , 1989)

- a) Ventajas
 - a. Por ser una forma farmacéutica sólida, presenta baja humedad y por lo tanto promueve la estabilidad.
 - b. Facilidad de administración.
 - c. Son dosificables con exactitud.
 - d. Apropriadadas para emplear un recubrimiento que enmascara sabores desagradables y promueve así la aceptación por parte del paciente.
 - e. Proveen de un sistema de liberación el principio activo. (tabletas de liberación controlada)
 - f. En algunos casos puede prescindirse del agua para su deglución. (tabletas masticables y dispersables)
 - g. Susceptibles de fabricación a gran escala con rapidez.
 - h. Fáciles de envasar, transportar y almacenar.
 - i. Costo de fabricación relativamente bajo.
 - j. Presenta buena estabilidad.
 - k. Es posible elaborarlas con elegancia farmacéutica.

A pesar de lo anterior las tabletas presentan algunas limitaciones que es posible minimizar como las siguientes:

- a) Fármacos líquidos no pueden ser presentados en formas de tabletas.
- b) Fármacos que tienen una gran dosis o muy pequeña, se dificulta la uniformidad o la compresión.
- c) Fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletas. (tabletas efervescentes)
- d) Los pacientes en estado de coma y sobre todo lactantes no pueden deglutir tabletas.
- e) Algunos fármacos se resisten a la compresión debido a su naturaleza amorfa, o floculenta, o de baja densidad.

3.5.3. Etapas de la compresión de una tableta. (Bagda, 2002)

Toda fabricación de tabletas puede ser considerada como la aplicación de cierta presión a una población de partículas encerradas en un espacio definido. El entendimiento del comportamiento de las partículas bajo tales condiciones es entonces la clave para comprender la formación y las propiedades de las tabletas.

Durante la compresión, el volumen del material es reducido, resultado en el desplazamiento del aire. Aún más con un incremento de las fuerzas que permiten la deformación y el rearrreglo de las partículas. Las tres principales formas de deformación son:

1. Deformación Elástica: es una deformación reversible del compacto, en el cual después de remover la fuerza, la masa de polvos se revierte a su forma original; es decir, que se recupera espontáneamente. La mayoría de los materiales se someten a una deformación elástica.
2. Deformación Plástica: después de exceder el límite elástico del material, la deformación se convierte en plástica, esto es, que las partículas se comportan como un fluido viscoso. Este mecanismo predomina cuando la fuerza de corte entre las partículas es menor que la fuerza de fractura. La deformación plástica es un proceso dependiente del tiempo.
3. Fragmentación: Al exceder el límite elástico del material, las partículas sufren fractura si la fuerza de corte entre las partículas es más grande que la fuerza de fractura. Bajo estas condiciones, las partículas son cortadas y fracturadas a partículas más pequeñas.

3.5.3.1. Etapas en el proceso de compresión. (Carrasco, 2005)

- ✓ Rearreglo: Las partículas se mueven dentro de la cavidad de la matriz para ocupar los espacios vacíos que existen entre las partículas.
- ✓ Deformación elástica: Las partículas ya no pueden volverse arreglar por sí mismas el material empieza a deformarse elásticamente.
- ✓ Compactación: Si el límite elástico del material es excedido el material se deformará ya sea reversiblemente (fragmentación o fractura frágil) o plásticamente. Cualquiera de los dos mecanismos puede ocurrir y es dependiente de las características del material, de la velocidad y presión de la compactación y del tamaño de partícula. La deformación plástica ayudará al enlazamiento ya que incrementa el área de contacto entre las partículas y la fragmentación produce nuevas superficies las cuales favorecen la unión fuerte.
- ✓ Reposo o relajación: Una vez que la fuerza de compresión cesa (durante el retiro del punzón y eyección de la tableta de la cavidad de la matriz) el compacto experimentará relajación, si estas fuerzas elásticas exceden la fuerza tensil de la tableta, entonces la integridad de la tableta fracasará.

3.5.3.2. Métodos de fabricación de tabletas

Existen básicamente 3 métodos de fabricación de tabletas comprimidas: Método de granulación vía húmeda, Método de granulación vía seca y Método de compresión directa. La selección del método depende de varios factores los más importantes son las propiedades y la dosis del principio activo. (Lieberman H. , 1989)

Método de granulación vía Húmeda: generalmente el método más ampliamente utilizado para la elaboración de tabletas, se debe a que es más probable que la granulación obtenida pueda encontrar los requerimientos físicos convenientes para la compresión y los pasos se listan en el siguiente diagrama: (Remington, 1998)

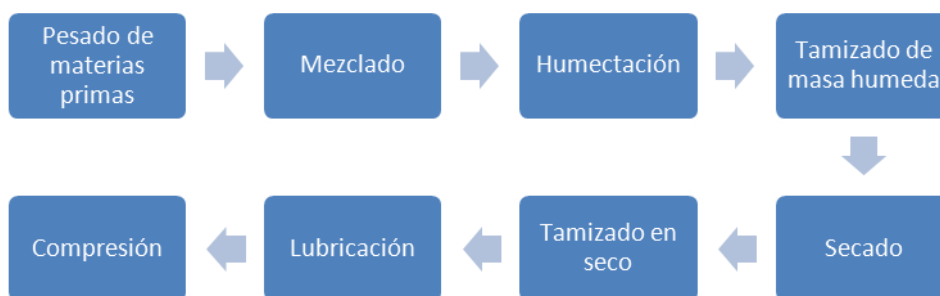


FIGURA 3 Método de fabricación de tabletas por Granulación Vía Húmeda

Método de granulación vía seca: este método se basa en que la mezcla, se compacta (por medio de una compresión o por medio de rodillos), se fragmenta (molienda) y se granula (con tamizado) en seco. Se aplica cuando los componentes de la mezcla son sensibles a la humedad, no pueden resistir temperaturas elevadas de secado o no cuentan con suficiente adhesión intrínseca de las partículas muchas veces este método recibe el nombre de precompresión o doble compresión. Las principales etapas de fabricación se describen en el siguiente diagrama: (Remington, 1998)

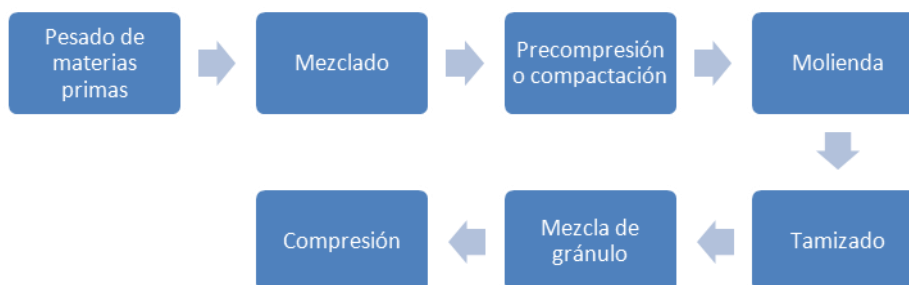


FIGURA 4 Método de fabricación de tabletas por Granulación Vía Seca.

Método de granulación seca activada por humedad (Moisture Activated Dry Granulation MADG): Es un proceso muy sencillo e innovador, donde se crean los gránulos con agua y un aglutinante de granulación, como en la granulación húmeda, pero no sobre pasa el tamaño de partícula y por ende no necesita una molienda así como se coloca una mínima cantidad de agua no se necesita de secado.

Este proceso tiene dos etapas: la aglomeración y la distribución de la humedad. El éxito depende de la selección y el orden en que los ingredientes de la formulación se agregan, así como la forma en que el proceso se lleva a cabo. Durante la aglomeración, una parte importante de la formulación que contiene el fármaco es aglomerado.

El principio activo se mezcla con los excipientes y se forma una cama de polvo, y esta mezcla constituye aproximadamente el 50-80% del peso de la fórmula. En la segunda etapa, una pequeña cantidad (1.4%) de agua es pulverizada o aspersada en forma de pequeñas gotas que se mezclan (el que se agrega durante el mezclado).

El agua humedece la mezcla y hace que la mezcla se ponga pegajosa, lo que hace que las partículas se unan para formar aglomerados húmedos. El proceso no crea gránulos muy grandes por lo cual no necesitan molienda y ya que se agregó una mínima cantidad de agua no se ve afectada la formulación por la presencia de esta.

El proceso sólo dura unos 10-15 minutos y la granulación final se parece a una formulación de mezcla directa con la distribución de tamaño de las partículas finas. En este proceso, el fármaco se une con los ingredientes, como en la granulación húmeda, lo que minimiza el potencial de la segregación. (Ismat Ullah, 2011)

Método de compresión directa: es un proceso simple empleado en la elaboración de tabletas, que puede resumirse en mezclar y comprimir, involucrando un análisis detallado de las características fisicoquímicas del fármaco y los excipientes para poder llegar a una formulación adecuada. Las principales etapas de fabricación son:



FIGURA 5 Método de fabricación de tabletas por Compresión directa.

3.6. Compresión directa

La compresión directa surge como la necesidad por reducir las etapas requeridas para elaborar tabletas. Para ello hubo que desarrollar tecnología (máquinas tableteadoras y mezcladores más eficientes y veloces) así como excipientes con características especiales que faciliten la compresión directa del fármaco. (Carrasco, 2005)

La compresión directa evita muchos de los problemas que se presentan con la granulación húmeda y seca, es el método de fabricación de tabletas más rápido y sencillo. Sin embargo las propiedades físicas inertes de los excipientes resultan ser de tal relevancia, que una mínima variación puede alterar las características de flujo y compresión, al punto de tornarlos inadecuados para la compresión directa. (Álvarez, 1997)

La compresión directa inicialmente fue definida para sólidos o cristales que se comprimirían directamente sin la adición de ningún otro aditivo. Actualmente, el término de compresión directa se define como el proceso mediante el cual las tabletas son obtenidas directamente a partir de mezclas del ingrediente activo y excipiente los cuales deben fluir uniformemente hacia la cavidad de la matriz y convertirse en un compacto firme y estable. (Amador, 1995)

A pesar de que puede ser un proceso aparentemente sencillo la compresión directa no debe ser concebida como una simple modificación del proceso de granulación para hacer tabletas, ya que requiere de un análisis minucioso sobre diversos aspectos importantes como la selección de los excipientes y las propiedades de flujo de las mezclas de materiales sólidos. (Lieberman H. , 1989)

3.7. Ventajas y desventajas de la compresión directa

Ventajas

- ✓ Menos etapas del proceso que validar y controlar.
- ✓ Reducción de tiempo de proceso.
- ✓ Disminución del costo de equipo, espacio, mantenimiento.
- ✓ Reducción de requerimientos energéticos (secado).
- ✓ Optimiza la desintegración y la disolución.
- ✓ Disminución del riesgo de contaminación cruzada.
- ✓ Método principal para formular activos termolábiles o hidrolábiles.
- ✓ Económico (relativamente).
- ✓ Eliminación de calor y humedad.
- ✓ Estabilidad.
- ✓ Comprimidos con menores tiempos de desintegración.

Desventajas

- ✗ Las propiedades físicas de los activos y excipientes se hacen más críticas.
- ✗ Dificultades en el desarrollo de formulaciones utilizando activos en concentraciones altas porque se afecta la capacidad de carga y el flujo de los materiales.
- ✗ Posibilidad de segregación.
- ✗ Precio alto de diluyente-aglutinante.
- ✗ Comprimidos con una excesiva dureza.
- ✗ Mayor desgaste en los punzones (en el caso del uso de excipientes abrasivos).

3.7.1. Comparación del proceso de compresión directa con el de granulación vía húmeda.

| COMPRESIÓN DIRECTA | PROPIEDAD | GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA |
|--|--------------------------|---|
| Problemas potenciales debido a fármacos en altas dosis | Compresión | Tabletas frágiles debido a sustancias muy poco compresibles |
| Muchas formulaciones requieren de un deslizante | Fluidez | Muy buena en muchos casos |
| Bajo, con un rango muy cerrado | Tamaño de partículas | Grande con amplio rango |
| Puede ocurrir segregación en el transporte | Uniformidad de contenido | Inducido en el secado |
| Bajo corte de mezclado en orden | Mezclado | Alto corte de mezclado |
| Mínimo mezclado | Lubricante | Menos sensible al lubricante |
| Bajos niveles generalmente necesarios | Desintegración | Muy frecuentes problemas con lubricantes |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. No hay humedad, puede necesitar agentes de superficie activa. 2. Los problemas de disolución son bajos si cristales de fármaco de tamaño grande son empleados. | Disolución | <ol style="list-style-type: none"> 1. El fármaco se humedece durante el proceso. 2. La disolución del fármaco a partir del granulado puede presentar problemas. |
| Se incrementa en la adquisición de los materiales | Costos | Se incrementa en equipo, tiempo, validación de procesos, energía y mano de obra. |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. No hay calentamiento o adición de mezclas. 2. El rango de disolución en raras ocasiones varía con el tiempo. | Estabilidad | <ol style="list-style-type: none"> 1. Problemas con el secado o mezclado. 2. El rango de disolución puede disminuir con el tiempo. |
| Se requiere tabletear a baja velocidad | Velocidad de tableteado. | Se puede tabletear a baja velocidad. |

Tabla 5 Comparación de los métodos de fabricación de granulación vía húmeda y compresión directa.

Aunque existen varias ventajas significativas de la compresión directa sobre la granulación, también existen algunas limitaciones tecnológicas que giran principalmente alrededor del flujo y la unión de las partículas para formar un compacto fuerte, y la velocidad con la cual esto debe completarse ya que hoy en día se tiende a incrementar las velocidades de producción. (Amador, 1995)

Los ingredientes activos pueden dividirse en dos grupos, de dosis alta y de dosis baja; así, se pueden encontrar problemas en la compresión directa de activos de dosis bajas los cuales se centran en la distribución uniforme del activo (un mezclado homogéneo) ya que no hay una buena distribución de fármaco al momento de comprimir. Los activos que se encuentran en dosis altas con las siguientes propiedades: elevado volumen aparente, pobre compresibilidad y pobres propiedades en cuanto al flujo no se recomienda para compresión directa. (Amador, 1995)

Otra limitación es que es necesario establecer especificaciones de funcionalidad en propiedades como la compresibilidad y la fluidez, así como en las propiedades físicas y químicas, para evitar variaciones que se puedan dar de lote a lote en las materias primas y que interfieran con la calidad del proceso de tableteado. (Zelhofer, 2002)

En general las mayores limitaciones serían: (Zelhofer, 2002)

1. Uniformidad de mezclado de activos presentes en la formulación en dosis baja. Ya sea por falta de humedad que origine cargas electrostáticas, por diferencias en el tamaño de partícula o densidad entre el principio activo y las partículas del excipiente; pueden conducir a un mezclado deficiente.
2. Los diluentes aglutinantes a menudo son más costosos que los diluentes y aglutinantes para la granulación.
3. Las propiedades funcionales son más críticas; las propiedades del material sólido deben ser cuidadosamente definidas y controladas.

Así la obtención de tabletas por compresión directa, requiere de una atención cuidadosa en la elección de los excipientes con buenas propiedades de flujo, de homogeneidad de mezclado, de la interacción de los excipientes de la formulación y las variables de proceso que pueden afectar la compactabilidad y la disolución del activo o fármaco. (Zelhofer, 2002)

3.8. Excipientes para compresión directa

Los excipientes para compresión directa son sustancias inertes las cuales se pueden compactar sin ninguna dificultad. Estos materiales le dan a la mezcla del activo mejores propiedades de flujo y desintegración.

Los diluentes-aglutinantes para compresión directa son excipientes de especialidad, en la mayoría de los casos, son materiales comunes que han sido modificados para impartir mejor flujo y compresibilidad. (Jivraj, 2000)

3.8.2. Características de funcionalidad para excipientes de compresión directa:

- Flujo libre con índice de Carr menor del 25%.
- Tamaño promedio de partículas será mayor de 100 micras, pero con un menor porcentaje de finos.
- Curva recta de densidad de golpeo.
- Tendencia a una fragmentación elevada.
- Facilidad de compactación.
- Higroscopicidad baja.
- Buena estabilidad física y química.
- Persistencia de la distribución de tamaño de partícula dentro de los límites lote-lote.
- Partículas de forma esférica.
- Bajo contenido de polvo fino.
- Alto grado de blancura.
- Gran capacidad de dilución.
- Susceptibilidad al lubricante baja.
- Buena humectabilidad, pero no muy soluble en agua.

3.9. Estrategias para la optimización del proceso de fabricación de tabletas por el método de compresión directa.

Para optimizar el proceso de fabricación de tabletas por compresión directa tendremos que identificar y resolver los problemas.

- 1) Variación de peso. Esta se debe a que el peso de las tabletas no se encuentra uniformemente distribuido, y una de las causas es una mala distribución del tamaño de partículas, o que la mezcla no presente buenas propiedades de flujo. Como posibles alternativa es la de manejar un tamaño de partícula promedio adecuado y también se puede utilizar más cantidad de deslizante o una mezcla de deslizantes.
- 2) Fragilidad. Una tableta frágil ofrece muy poca resistencia a la abrasión y se debe a que las tabletas tienen una dureza muy pobre, la cohesión de la mezcla no es adecuada o definitivamente hay una alta concentración de lubricante. Para poder solucionar algunas de estas fallas están el aumentar la fuerza de compresión en la máquina tableteadora, modificar la concentración de aglutinante, disminuir la concentración de lubricante.
- 3) Pegado. Se entiende como pegado el término de fabricación de tabletas a la adhesión de polvo que se va a comprimir a los punzones y matrices de las máquinas tableteadoras; las posibles causas que ocasionan esta falla son un alto contenido de humedad en el gránulo, que hay sustancias que tienen un bajo punto de fusión y también a que existe una alta cantidad de polvos finos. Como posibles soluciones tenemos que disminuir el contenido de humedad, secando durante más tiempo el granulado, modificando los excipientes necesarios de la formulación y controlando mejor el tamaño de partícula.
- 4) Moteado. En términos farmacéuticos se denomina moteado a la aparición de

pequeñas manchas coloreadas en las tabletas, y esto se debe en gran medida a que cuando existen principios activos con color no tienen una buena distribución en el mezclado final, también cuando hay migración de color durante el secado ya que posiblemente hay una interacción principio activo-excipiente o degradación del principio activo. Como posibles soluciones podemos mencionar un buen mezclado del principio activo con los excipientes, o una posible modificación del tipo de excipientes.

- 5) Picado. Este término hace referencia al desprendimiento del material de la superficie de la tableta. Esto se debe a la alta concentración de polvos finos, el empleo de punzones con algún tipo de logotipo muy realzado. Para solucionar este problema aumentar la cantidad de aglutinante, cambiar de alguna manera el tipo de punzones.
- 6) Laminación. Se denomina laminación a la apertura transversal y la separación de la tableta en dos o más capas. También se debe a la baja concentración de agente aglutinante presente en la mezcla de polvo, a un bajo contenido de humedad y a una concentración alta de finos.
- 7) Disolución. Cuando la prueba de disolución presenta valores bajos es debido a una baja velocidad de disolución del principio activo. Se debe entre algunas otras causas a que: la formulación contiene una baja concentración de desintegrante, la naturaleza hidrófoba de las tabletas se encuentra demasiado alta (exceso de contenido de lubricante tipo graso).

3.10. Excipientes utilizados en la compresión directa

- ❖ Celulosa Microcristalina: (MERCK, 2001) (Rowe, 2006) (Diccionario de Especialidades Farmacéuticas)

La celulosa microcristalina (MMC por sus siglas en inglés) es un derivado de α -celulosa de madera a la que por hidrólisis ácida se le removieron las porciones amorfas de las fibras de celulosa. Los microcristales son entonces liberados de estas fibras, su estructura empaquetada y fuerza mecánica son debidas a sus puentes de hidrógeno.

La celulosa microcristalina es una sustancia de color blanquecina, inodora e insípida muy utilizada en tabletas como diluyente, desintegrante y aglutinante en compresión directa. Esta produce tabletas con buena dureza a pesar de utilizar baja fuerza de compresión, tiene baja sensibilidad al lubricante, produce poca friabilidad en los comprimidos y una fluidez consistente y reproducible. Sus fuertes propiedades de aglutinación se deben a su capacidad de deformación plástica.

| Propiedades | Especificaciones |
|-----------------------------|---|
| Fórmula | (C ₆ H ₁₀ O ₅) _n n=220 |
| Peso molecular | 36000 g/mol |
| Punto de fusión | 260-270°C |
| Densidad consolidada | 0.35-0.50g/cm ³ |
| Densidad aparente | 0.45-0.68g/cm ³ |
| Densidad verdadera | 1.512-1.668 g/cm ³ |
| pH | 6-8 para dispersiones acuosas 1.2% |
| Ángulo de reposo | 34-40 |
| Flujo | 1.41 g/ s |
| Incompatibilidades | Con agentes oxidantes fuertes |

Tabla 6 Propiedades de la celulosa microcristalina PH101.

Existen diferentes grados de celulosa microcristalina, los cuales tienen diferentes tamaños de partícula y contenido de humedad que son disponibles para diferentes aplicaciones. Es estable aunque es un material higroscópico.

| Tipo | Tamaño de partícula promedio (μ) | Densidad aparente g/cc | Humedad (%) |
|--------|----------------------------------|------------------------|-------------|
| PH 101 | 50 | 0.29 | 4 |
| PH 102 | 90 | 0.30 | 4 |
| PH 103 | 50 | 0.29 | 2 |
| PH 105 | 20 | 0.25 | 4 |
| PH 112 | 90 | 0.30 | 1 |
| PH 113 | 50 | 0.30 | 1 |
| PH 200 | 180 | 0.32 | 4 |
| PH 301 | 50 | 0.42 | 4 |
| PH 302 | 90 | 0.44 | 4 |

Tabla 7 Diferentes grados de MCC y sus propiedades.

La celulosa microcristalina es ampliamente usada como aglutinante y diluyente en formulaciones farmacéuticas orales tanto en tabletas como en cápsulas en los procesos de granulación húmeda y compresión directa, también contiene propiedades de lubricante y desintegrante.

| Uso | Concentración (%) |
|------------------------------------|-------------------|
| Adsorbente | 20-90 |
| Anti-adherente | 2-20 |
| Aglutinante /Diluyente en capsulas | 20-90 |
| Desintegrante/Tabletas | 5-15 |
| Diluyente-Aglutinante en tabletas | 20-90 |

Tabla 8 Usos de la MCC y las concentraciones requeridas.

La celulosa microcristalina es estable aún con materiales higroscópicos. El material debe ser almacenado en un contenedor frío, seco y bien cerrado.

❖ Fosfato dibásico de calcio dihidratado.

Este excipiente consiste de agregados de libre flujo de pequeños microcristales preparado por la adición de una suspensión de cal ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) a una solución de ácido fosfórico al 30%-40% a una temperatura de 40°C o menos. El fosfato di básico de calcio entonces precipita y es separado del líquido madre por centrifugación.

Estos agregados de cristales bajo una fuerza de compresión se deforman por fractura creando numerosas superficies limpias de unión durante el proceso de consolidación y compactación. Una de las principales ventajas del uso de fosfato dibásico de calcio como Diluyente-Aglutinante es que lubricantes como el estearato de magnesio prácticamente no presenta ningún efecto sobre sus propiedades aglutinantes o de unión, gracias a su característica de que sus agregados de cristales se fragmentan durante la compactación.

Es relativamente barato y posee un alto grado de estabilidad química y física. No es higroscópico en humedades relativas hasta del 80%. Pierde pequeñas cantidades de humedad cuando se expone a temperaturas de 40°C a 60°C. Esta pérdida provoca que las tabletas se endurezcan. Su fluidez es buena y generalmente no se requieren deslizantes.

Como es poco soluble en agua, los comprimidos se desintegran rápidamente, esta rápida penetración del agua es causada por la naturaleza hidrofílica del material y a la alta porosidad de las tabletas, a pesar de que el fosfato dibásico de calcio es relativamente insoluble en agua y de que no se desarrolla una fuerza de desintegración. También indica que el tipo de uniones formadas durante la compactación de fosfato dibásico de calcio dihidratado no se rompe cuando entra en contacto con el agua.

| Propiedades | Especificaciones |
|-----------------------------|---------------------------------------|
| Fórmula | CaHPO ₄ .2H ₂ O |
| Peso molecular | 172.09 g/mol |
| Punto de fusión | Por debajo de 100°C |
| Densidad consolidada | 0.915 g/cm ³ |
| Densidad aparente | 1.17 g/cm ³ |
| Densidad verdadera | 2.389 g/cm ³ |
| pH | 7-7.4 |
| Ángulo de reposo | 28.3 |
| Flujo | 27.3 g/ s |
| Tamaño de partícula | 75-420 μm |

Tabla 9 Propiedades de Fosfato dibásico de calcio dihidratado.

Presenta incompatibilidades en formulaciones que contengan tetraciclinas, es incompatible con indometacina, aspirina, aspartame, ampicilina, cefalexina y eritromicina, no debe ser usado con fármacos sensibles a la alcalinidad. No es higroscópico, es un material relativamente estable. Y debe ser almacenado en contenedores bien cerrados, en lugar seco y alejado del calor. Prácticamente insolubles en etanol, éter y agua soluble en ácidos diluidos.

❖ Carbonato de calcio

El carbonato de calcio es un polvo cristalino color blanco inodoro e insípido, empleado como excipiente farmacéutico, se utiliza principalmente en las formas de dosificación sólidas, como diluyente. También es utilizado como base para preparaciones medicinales dentales, y como ayuda para la disolución en comprimidos dispersables. El carbonato de calcio también se usa como aditivo para la alimentación y terapéuticamente como un antiácido y suplemento de calcio.

El carbonato de calcio se prepara por doble descomposición de cloruro de calcio y bicarbonato de sodio en solución acuosa. La densidad y fineza se rigen por las concentraciones de las soluciones. El carbonato de calcio también se obtiene de manera natural con los minerales como: aragonita, calcita y vaterita.

El carbonato de calcio se utiliza principalmente en la farmacéutica oral y se considera generalmente como un material no tóxico. Sin embargo, el carbonato de calcio por vía oral puede causar estreñimiento y flatulencia. El consumo de grandes cantidades (40-60 g al día) también puede dar lugar a hipercalcemia al deterioro renal. En el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica, se han utilizado dosis diarias de 2.5 a 17 g oral.

| Propiedades | Especificaciones |
|------------------------------|--------------------------------------|
| Fórmula | CaCO ₃ |
| Peso molecular | 100.09 g/mol |
| Punto de fusión | Se descompone a 825°C |
| Densidad consolidada | 0.8 g/cm ³ |
| Densidad aparente | 1.2 g/cm ³ |
| pH | 9.3 en una dispersión de 10% en agua |
| Ángulo de reposo | 28.3 |
| Flujo | Cohesivo |
| Superficie específica | 6.21-6.47 m ² /g |

Tabla 10 Propiedades de Carbonato de calcio.

El carbonato de calcio es estable y debe ser almacenado en un el recipiente en lugar fresco y seco.

El carbonato de calcio es incompatible con sales de amonio y ácidos.

Solubilidad: prácticamente insoluble en etanol (95%) y agua su solubilidad en agua se incrementa en presencia de sales de amonio o dióxido de carbono.

❖ Estearato de magnesio.

El estearato de magnesio es un compuesto de magnesio con una mezcla de sólidos, ácidos orgánicos que consisten principalmente en proporciones variables de estearato de magnesio y palmitato de magnesio. El estearato de magnesio se describe como una mezcla de sales de magnesio de diferentes ácidos grasos que consiste principalmente de ácido esteárico y el ácido palmítico y en menores proporciones otros ácidos grasos.

| Propiedades | Especificaciones |
|------------------------------|--|
| Fórmula | [CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COO] ₂ Mg |
| Peso molecular | 591.34 g/mol |
| Punto de fusión | 117-150°C |
| Densidad consolidada | 0.159 g/cm ³ |
| Densidad aparente | 0.286 g/cm ³ |
| Densidad verdadera | 1.092 g/cm ³ |
| pH | 9.3 en una dispersión de 10% en agua |
| Flujo | Poco fluido polvo cohesivo. |
| Superficie específica | 1.6-14.8 m ² /g |

Tabla 11 Propiedades del Estearato de Mg.

El estearato de magnesio es un polvo fino, blanco, con un olor característico a ácido esteárico, untuoso, hidrofóbico, se adhiere fácilmente a la piel.

Es prácticamente insoluble en etanol, éter y agua, ligeramente soluble en benceno caliente y etanol caliente al 95%.

Ampliamente utilizado en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas. Se usa principalmente como un lubricante en la manufactura de cápsulas y tabletas en concentraciones entre 0.35% y 5% peso/peso puede llegar a retardar la disolución de los fármacos de las formas farmacéuticas sólidas.

La disolución es sensible a la cantidad agregada y el tiempo de mezclado: altos niveles de estearato de magnesio y tiempos prolongados de mezclado pueden dar como resultado la formación de lechos de polvos hidrofóbicos que no se dispersan después de que la forma farmacéutica se disuelve. En tabletas también puede incrementar la friabilidad.

El estearato de magnesio es estable y debe ser almacenado en contenedores cerrados en un lugar frío y seco.

Es incompatible con ácidos, bases fuertes y sales de hierro. Evitar mezclar con materiales oxidantes fuertes. El estearato de magnesio no debe ser usado en productos que contengan aspirina, algunas vitaminas y sales alcaloideas.

❖ Croscarmelosa sódica.

La croscarmelosa sódica es una goma de celulosa modificada que ayuda a la desintegración y disolución de comprimidos la cual es eficaz en bajas dosis de uso y con altos niveles de dureza.

La naturaleza fibrosa de la croscarmelosa sódica le proporciona excelentes posibilidades de absorción de agua y su estructura química reticulada crea un producto hidrofílico insoluble y altas propiedades de hinchamiento.

La croscarmelosa sódica es efectiva cuando es utilizada en concentraciones de 0.5% a 5% produciendo tabletas con excelentes propiedades de desintegración. La eficiencia de la croscarmelosa sódica puede ser reducida si está presente un material higroscópico.

| Propiedades | Especificaciones |
|------------------------------|---|
| Fórmula | (C ₆ H ₁₀ O ₅) _n n=220 |
| Peso molecular | 36000 g/mol |
| Punto de fusión | 260-270°C |
| Densidad consolidada | 0.529 g/cm ³ |
| Densidad aparente | 0.819 g/cm ³ |
| Densidad verdadera | 1.543 g/cm ³ |
| pH | 5-7 dispersiones acuosas |
| Tamaño de partícula | 44.5-73.7mm |
| Superficie específica | 0.81-0.83 m ² /g |

Tabla 12 Propiedades de la Croscarmelosa sódica.

La croscarmelosa sódica es insoluble en agua, aunque la croscarmelosa de sodio se dilata rápidamente a 4-8 veces su volumen original en contacto con agua. Prácticamente insoluble en acetona, etanol y tolueno.

La croscarmelosa de sodio es un material higroscópico, aunque estable. Una formulación preparada por la compresión directa, con croscarmelosa de sodio como disgregante, no mostró diferencia significativa en la disolución del fármaco después del almacenamiento a 30°C durante 14 meses con lo cual podemos decir que la croscarmelosa es un excipiente adecuado para compresión directa. (Rowe, 2006)

La croscarmelosa de sodio debe ser almacenada en un recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco.

La croscarmelosa de sodio es incompatible con ácidos fuertes o con sales solubles de hierro y otros metales, tales como de aluminio, mercurio y zinc. Su eficiencia como desintegrante en tabletas de compresión directa granulación vía húmeda se ve reducida con excipientes higroscópicos.

3.11. Evaluación de tabletas

3.11.1. Peso promedio

El contenido de una forma farmacéutica es la cantidad de principio activo más excipientes y el peso de estos debe encontrarse dentro de ciertos límites para que la dosificación sea adecuada.

3.11.2. Desintegración

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

3.11.3. Dureza

Es la resistencia de la tableta al rompimiento en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación.

3.11.4. Friabilidad

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

3.11.5. Disolución

La prueba de disolución se estableció como prueba de control necesaria para tabletas de 13 principios activos en el año 1979 en la USP XVIII. De aquella fecha a la actualidad se han realizado muy variados estudios que han demostrado que hay diferencias en la velocidad de disolución de un fármaco para diferentes productos que están disponibles al público. (Bagda, 2002)

En la actualidad un requisito indispensable para poder demostrar que un producto es equivalente al innovador, hay que presentar las pruebas de perfiles de disolución de la formulación que se quiere someter a una prueba de bioequivalencia para demostrar que un producto comercial se comporta de manera semejante al innovador. (Carcamo, 1988)

Se ha reportado que para que una sustancia sea absorbida, tiene primero que pasar a solución, y que el tiempo que tarda en disolverse a veces resulta ser un factor importante en la absorción.

La velocidad de disolución está determinada por una ecuación que enunciaron dos investigadores Noyes y Whitney los cuales llegaron a la siguiente expresión:

$$\frac{dm}{dt} = KS(C_s - C)$$

dm/dt = velocidad de disolución de sólido en el líquido.

K = constante de velocidad de disolución.

C_s = solubilidad del sólido en el medio de disolución.

C = concentración del fármaco en el tiempo t .

S = superficie expuesta del sólido.

Factores que afectan la prueba de disolución:

De los factores que están involucrados como aquellos que pueden ocasionar problemas en la prueba de disolución y biodisponibilidad de formas farmacéuticas sólidas se pueden agrupar en tres clases:

- « Factores del tipo tecnológico
- « Factores del proceso de disolución
- « Factores de almacenaje

Se deben tener en consideración que cada uno de los factores anteriores se debe determinar para cada producto en particular, podemos hacer una generalización, que puede ser útil como una guía, sobre todo en el caso de productos que se están desarrollando.

- A. Factores de tipo tecnológico: en este tipo de factores se toma en consideración todas aquellas variables del proceso de formulación y del proceso que pueda afectar la velocidad de disolución del fármaco, tales variables pueden subdividirse
 - a. Factores del fármaco: en los que podemos considerar: Polimorfismo, Cristalinidad, Naturaleza Química, Porosidad, Tamaño de partícula y Solubilidad.
 - b. Factores de la formulación: en las formulaciones se adicionan varios agentes que cumplen determinadas funciones y que en un momento dado pueden ayudar a favorecer o desfavorecer la velocidad de disolución de los principios activos.
 - c. Factores de proceso: de los factores que llegan a afectar el proceso están, la fuerza de compresión, los tiempos de mezclado, el porcentaje de humedad y también el tamaño de granulado.
- B. Factores del proceso de disolución: de los factores correspondientes al proceso de disolución tenemos el equipo de disolución que se emplee, las condiciones de la prueba y la composición del medio de disolución.
 - a. Equipo de disolución: hay varios equipos diferentes para la prueba de disolución en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) se indican varios equipos de disolución los cuales tienen diferentes usos según correspondan, y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos se indican varios entre los cuales se utilizara el aparato 2 y el aparato 4.
 - b. Calibración del equipo: los equipos de disolución deben de estar calibrados tanto en su funcionamiento mecánico así como también mediante una calibración con tabletas estándares que se denomina calibración química.

Generalmente cada activo que se encuentra en la farmacopea indica que medio de disolución se va a utilizar para realizar la prueba de disolución; en caso de no contar con el medio de disolución que se va a emplear, generalmente se elige agua, en el caso de la FEUM indica que en un pH 1-2 ácido sin enzimas, la NOM-177-SSA-2008 y COFEPRIS marcan 3 medios de disolución diferentes los cuales son: (NOM-177-SSA, 2000).

- a) Solución 0,1N de ácido clorhídrico o fluido gástrico simulado sin enzima.
- b) Solución reguladora pH 4,5 (búfer de acetatos).
- c) Solución reguladora pH 6,8 o fluido intestinal simulado sin enzima (búfer de fosfatos).

Al seleccionar el medio de disolución, deben considerarse las propiedades físicas y químicas del fármaco y del medicamento — por ejemplo, la solubilidad y la estabilidad en solución del fármaco en función del pH. Otras propiedades de producto incluyen el mecanismo de liberación (inmediata, retardada o modificada) y la velocidad de disolución es afectada por la dureza y la friabilidad de la tableta. La presencia de los excipientes. Al seleccionar la composición del medio, la influencia del búfer, molaridad, pH y tensoactivos en la solubilidad y la estabilidad del fármaco, también deben ser evaluados.

El volumen común de los medios de disolución es de 900 ml, aunque se usa un intervalo de 500-1000 ml. La desgasificación del medio generalmente es necesaria y puede realizarse por medio de calefacción, filtración o colocándolo bajo vacío durante un corto período de tiempo. (Akuga, 1987)

Con la prueba de disolución se obtendrán perfiles de disolución que se definen como la curva característica al proceso de disolución, cuando se representa gráficamente la cantidad o concentración del fármaco disuelto a tiempo. El perfil de disolución contempla un muestreo del fármaco disuelto en intervalos de tiempo cortos durante un periodo de tiempo tal que permita la cuantificación del 100 % de la dosis contenida en la forma de dosificación. (Cárdenas, 1996)

3.12. Importancia del estudio de perfiles de disolución para obtener la intercambiabilidad de un medicamento obtenido por compresión directa

El perfil de disolución se define como la curva característica del proceso de disolución, cuando se representa gráficamente la cantidad o concentración de fármaco disuelto contra tiempo. (Cárdenas, 1996)

A diferencia de la prueba de disolución, el perfil contempla un muestreo del fármaco disuelto en intervalos de tiempos cortos durante un periodo tal que permita la cuantificación máxima de la dosis contenida en la forma de dosificación, obteniendo mayor información para intentar establecer la correlación de parámetros de disolución *in vitro* con resultados de biodisponibilidad para establecer la bioequivalencia de productos genéricos. (DiPiro, J. T. 2003)

Las pruebas de disolución *in vitro* deben imitar directamente al medio ambiente en el tracto gastrointestinal, por lo que los medios de disolución se preparan de acuerdo a

las características del mismo.

La NOM-177-SSA1-1998 establece en su apartado los criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación inmediata. Entre las características que debe tener el estudio destacan las siguientes:

1. El método de evaluación del perfil de disolución debe realizarse de acuerdo con las monografías de perfiles de disolución de la FEUM cuando esté descrito.
2. Los estudios de perfil de disolución se llevarán a cabo en el aparato I (canastilla) a 100 rpm o el aparato II (paletas) a 50 rpm empleando 900 ml de los siguientes medios de disolución:
 - a) Solución 0.1 N de ácido clorhídrico o fluido gástrico simulado sin enzima.
 - b) Solución reguladora pH 4.5.
 - c) Solución reguladora pH 4.5 o fluido intestinal simulado sin enzima
3. Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como el de referencia, en cada uno de los medios de disolución.
4. Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos 5 tiempos de muestreo, que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta.
5. En cada uno de los medios de disolución utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.
6. Se debe validar el método analítico de cuantificación de fármaco.
7. El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.
8. Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo en cada uno de los medios de disolución.
9. Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio en cada uno de los medios de disolución.
10. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto promedio en cada uno de los medios de disolución es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2) definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \text{Log} \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right] \right\}^{-0.5} \times 100$$

Dónde:

n = número de tiempos de muestreo

R_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia

P_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba

11. Calcular el valor de f_2 en cada uno de los medios de disolución. Si el valor de f_2 es mayor a 50, en los tres medios de disolución, los perfiles de disolución son similares.

12. En el caso que tanto el producto de prueba como el producto de referencia se disuelvan más del 85% en menos de 15 minutos en los tres medios de disolución, no es necesario emplear el factor de similitud y los productos se clasifican como de rápida disolución.

13. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es mayor al establecido en el numeral, utilizar una prueba estadística científicamente sustentable.

PLANTEAMIENTO

DEL

PROBLEMA

4. Planteamiento del problema.

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

Por lo que es muy importante el estudio y la elaboración de medicamentos de fármacos ya conocidos para atender la salud humana, acorde a los controles de calidad de la legislación vigente y haciendo que sean más accesibles para el consumidor.

Por lo anterior, se realizó el desarrollo de una formulación en tabletas de compresión directa conteniendo un fármaco para combatir la hipertensión arterial, un padecimiento de nuestros días que aqueja una gran mayoría de nuestra población. Este medicamento genérico debe cumplir con los criterios de seguridad, estabilidad y calidad establecidos por las normas mexicanas para la elaboración de medicamentos.

HIPÓTESIS

5. Hipótesis

Si se determinarán las propiedades de los excipientes y son adecuadas se determinaran las cantidades adecuadas; para desarrollar una formulación óptima por compresión directa bajo los lineamientos de la NOM-059-SSA1-2006 y la NOM-177-SSA1-2000, con la finalidad de obtener un medicamento genérico intercambiable.

MATERIALES

Y

MÉTODOS

6. Plan experimental

6.1. Material

Matraces aforados a: 1000, 100, 50, 25 y 10 ml.

Pipetas volumétricas de: 10, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 y 0.5 ml

Vasos de precipitados de: 500, 250, 100 y 50 ml

Probetas de: 10, 25, 100, 150 ml

Propipetas

Tubos de ensayo

6.2. Instrumentos

| Nombre | N. Serie | Modelo | Marca |
|--|-----------------|----------------|----------------|
| Espectrofotómetro | EL05043015 | Cary 100 | Varian |
| Espectrofotómetro | EL97023472 | Cary1E | Vankel |
| Termobalanza | 1116143669 | HR73 | Mettler Toledo |
| Balanza Analítica | 1114050584 | AP250D | OHAUS |
| Balanza Analítica | 1119430155 | AB204-S | Mettler Toledo |
| Potenciómetro- Conductímetro | 1227257138 | SEVEN MULTI | Mettler Toledo |
| Disolutor Automatizado TipoII | 141850597 | Vk700 | Vankel |

Tabla 13 Instrumentos con marca y número de serie

6.3 Equipo

| Nombre | N. Serie | Modelo | Marca |
|-----------------------|-------------|-----------------|-----------------------|
| Milli-Q | FOMA61689A | MQ REFERENCE | MILLIPORE |
| Plus/RiOs S | F7CM27262D | | MILLIPORE |
| Fragilizador | 97020025 | EF30 | ELECSA |
| Flodex | 0897-0989 | Hanson | PowerFlowabilityIndex |
| Erweka | 980-0987 | | Erweka |
| Prensa | 469320544 | C S/N 41000-310 | CARVER |
| Tamizador | 12198 | RX-86 | |
| Tap Density | 5-1315-0297 | | Vankel |
| Vernier | 126799 | CD6"C | Mitutoyo |
| Durómetro | 8-576-0995 | VK 200 | VanderKamp |
| Desintegrador | 96120020 | DES-30 | Elecsa |
| Tableteadora rotativa | ----- | ----- | Chian Young |

Tabla 14 Equipo con marca y número de serie.

6.4 Materia prima y excipientes

| Nombre | Función | Proveedor | Lote |
|--------------------------------------|---------------|-----------------|------------|
| Tartrato de metoprolol | Estándar | Bruluart S.A | MPOC258 |
| Tartrato de metoprolol | Materia prima | Helm | 000805R1 |
| Celulosa microcristalina PH101 | Excipiente | Helm | C0911010 |
| Croscarmelosa Sódica | Excipiente | Helm | D1101011 |
| Galen IQ (coprocesado de isomaltosa) | Excipiente | DVA | L121091300 |
| Neosilin | Excipiente | DVA | 911024 |
| Cabosil (dióxido de silicio) | Excipiente | Sehyex SA de CV | 247693 |
| Celulosa microcristalina pH500 | Excipiente | DVA | 105012056 |
| Ditab | Excipiente | Helm | 1011 |
| Estearato Mg | Excipiente | Helm | 41227163 |

Tabla 15 Principio activo y excipientes con N° de lotes

Disolventes y reactivos

Acido clorhídrico concentrado.

Agua desionizada.

6.5 Plan de trabajo

La bibliografía nos indica que para el tratamiento de la hipertensión arterial las dosis recomendadas son de 50 y 100 mg de tartrato de metoprolol y el propósito de este trabajo es el desarrollo de una formulación para una forma farmacéutica sólida cuya dosis sea de 100mg empleando compresión directa.

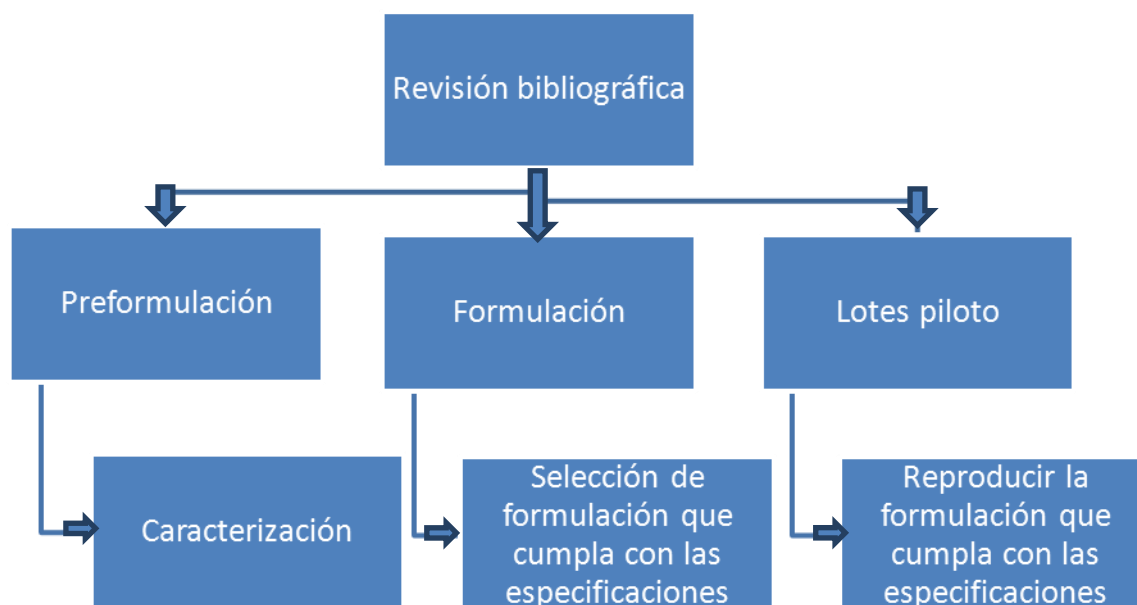


FIGURA 6 Método general para la fabricación de tabletas

6.6. Métodos

6.6.1. Preformulación:

6.6.1.1 Caracterización del principio activo

Control de calidad del principio activo

- Descripción: Describir las propiedades físicas de el principio activo.
- Solubilidad: es una medida de la capacidad de disolverse una determinada sustancia (solute) en un determinado medio (solvente)
- Identificación del principio activo realizando un espectro UV, empleando un estándar de referencia de tartrato de metoprolol (Donación de Bruluart) y comparándolo con una muestra de metoprolol materia prima (donación de HELM de México). Se pesaron 25 mg de tartrato de metoprolol estándar y se disolvió en la mínima cantidad de HCl 0.1N y se transfieren en un matraz volumétrico de 100 ml llevando a la marca de aforo con HCl. De la solución anterior se tomó una alícuota de 3 ml y se colocaron en un matraz volumétrico de 25 ml y se llevó a la marca de aforo con HCl. Con la solución anterior que tiene una concentración final de 30 µg/ml.
- pH
- Pérdida por secado <731> Secar al vacío a 60°C durante 4 horas
- Residuo de incineración <281>
- Metales pesados, Método I <231>

6.6.1.2 Evaluación reológica

Para el desarrollo de una forma farmacéutica sólida es necesario conocer las características y el comportamiento reológico del fármaco en estudio ya que de esta forma se pueden elegir adecuadamente los excipientes que conforman la formulación. Por tal motivo en el presente estudio el primer paso fue determinar el comportamiento reológico del fármaco, para poder seleccionar los excipientes que favorezcan el comportamiento del mismo.

La cantidad de tartrato de metoprolol empleada para efectuar las pruebas reológicas fue de 50 g. Las determinaciones realizadas fueron:

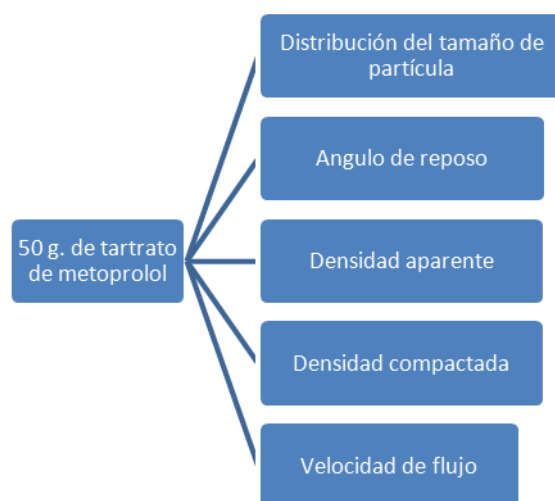


FIGURA 7 Diagrama de flujo de pruebas reológicas.

a) Densidad aparente

Pesar una probeta de 50 ml vacía en una balanza granataria. Registrar el peso (P1), adicionar el polvo hasta llenar la probeta a 20 ml y registrar el volumen exacto, pesar la probeta con el polvo y el peso registrado será (P2) calcular la densidad aparente con la siguiente fórmula:

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

Dónde:

Da= densidad aparente del polvo

P1= peso del contenedor vacío en gramos

P2= peso del contenedor con la muestra en gramos

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

b) Densidad compactada

Tapar la probeta que se utilizó en el punto anterior y dejarla caer verticalmente sobre una superficie plana a una altura de 2 a 3 cm hasta que el volumen de la muestra se mantenga constante, Anotar el volumen aparente inicial y después de 5, 10, 20, 30, 50, 100, 200 y 500 asentamientos. Los asentamientos se harán de forma manual, siempre desde una misma altura. El procedimiento se realiza por triplicado. El polvo se colocará en la probeta sin compactarlo, la probeta se pesará nuevamente al final de la prueba y por diferencia de peso con la probeta vacía se conocerá la masa de la mezcla en el interior. Calcular la densidad compactada por medio de la siguiente fórmula:

$$D_c = \frac{M}{V}$$

Dónde:

D_c=densidad compactada

M= peso de la muestra en gramos

V= volumen compactado ocupado por la muestra

c) Índice de Carr

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

Dónde:

%C o IC= Índice de Carr o el % de compresibilidad

D_a=Densidad aparente en gramos por ml

D_c= Densidad compactada en gramos por ml

d) Índice de Hausner

$$IH = \frac{D_c}{D_a}$$

Dónde:

IH= Índice de Hausner

D_a=Densidad aparente en gramos por ml

D_c= Densidad compactada en gramos por ml

e) Velocidad de flujo

Llenar al ras la tolva-embudo del equipo Erweka o Flodex de velocidad de flujo con el material cuidando de no compactarlo. Colocar un vaso previamente pesado en la parte inferior para recibir el polvo. Con ayuda de un cronómetro, medir el tiempo (en segundos) que tarda en pasar el polvo por el orificio de salida del embudo y detener el cronómetro en el momento en que se interrumpa la salida de polvo. Vuelva a pesar el vaso con el material que logró pasar en su interior y por diferencia de peso con respecto al vaso vacío conocerá la masa del polvo. Expresar sus resultados de flujo másico en g/s (gramos/segundos) y flujo volumétrico en cm³/segundo con la ayuda del valor de densidad aparente de la mezcla en cuestión.

Realizar la prueba por triplicado.

f) Ángulo de reposo estático

Colocar una cantidad conocida del material (30-50 g) dentro del cilindro hueco cerrado en su parte inferior con un tapón de hule y colocándolo sobre una charola de acero inoxidable. Retirar cuidadosamente el cilindro con un solo movimiento y en posición vertical, permitiendo así la formación de una pila de polvo sobre el tapón de hule. Calcular el ángulo de reposo midiendo la altura máxima de la pila de polvo y el diámetro del tapón de hule (mínimo 3 veces). Calcular el ángulo de reposo promedio.

g) Tamaño de partícula

Pesar 50 g del material y realizar el análisis utilizando los tamices número 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80 y 100. El tiempo de vibración es de 15 minutos en el equipo. Calcular el diámetro promedio geométrico y la desviación estándar geométrica (mínimo 3 veces).

6.6.2. Formulación

6.6.2.1 Selección de Excipientes

La dosis requerida del fármaco en estudio es de 100 mg, el peso de las tabletas a fabricar es de 400 mg ya que este peso corresponde a una tableta fácil de deglutir. Considerando que el contenido de principio activo es de 100 mg por cada tableta, representa el 25% en peso de la formulación y el 75% restante los excipientes

La primera formulación que se propuso incluyó: el principio activo, el diluyente-aglutinante, un deslizante y un desintegrante. Esto se realizó para observar si empleando un mínimo de excipientes se favorecía el proceso de compresión directa.

| Componente | Porcentaje (%) | Cantidad para 50 g |
|------------------------|----------------|--------------------|
| Tartrato de metoprolol | 25 | 12.5 |
| Destab 90S | 70 | 35 |
| Croscarmelosa | 3 | 1.5 |
| Talco | 2 | 1 |

Tabla 16 Formulación 1 porcentaje y cantidad a pesar para una mezcla de 50g

Se empleó el Destab 90S como diluyente aglutinante ya que mejora la dureza, la croscarmelosa como un desintegrante y el talco fue empleado como deslizante y también como lubricación de la mezcla.

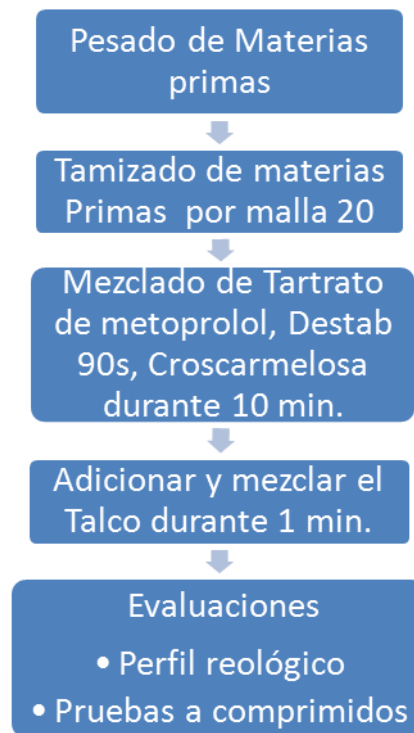


FIGURA 8
Diagrama de flujo de la preparación de la formulación 1.

formulación 1.

Durante el proceso de mezclado de la formulación 1 (véase figura 8) se observó que el comportamiento reológico de la mezcla era muy pobre debido a la gran cantidad de finos.

Después de esto se propone otra formulación con un diluyente aglutinante que mejoraría las propiedades de flujo y compresión donado por “DVA México” que es un coprocesador de isomaltosa: “Galen IQ”.

| Componente | Porcentaje (%) | Cantidad para 50 g |
|------------------------|----------------|--------------------|
| Tartrato de metoprolol | 25 | 12.5 |
| Galen IQ | 70 | 35 |
| Croscarmelosa | 3 | 1.5 |
| Cabosil | 1 | 0.5 |
| Estearato de Mg | 1 | 0.5 |

Tabla 17 Formulación 2 porcentaje y cantidad a pesar para una mezcla de 50g.

En la formulación 2 (véase la cantidad en la tabla 17)se empleó el Galen IQ como diluyente-aglutinante ya que tiene mejores propiedades de flujo y mejora las propiedades de compactibilidad también se agregó el cabosil para mejora las propiedades de flujo y se cambió el Talco por el estearato de Mg igualmente como lubricante.

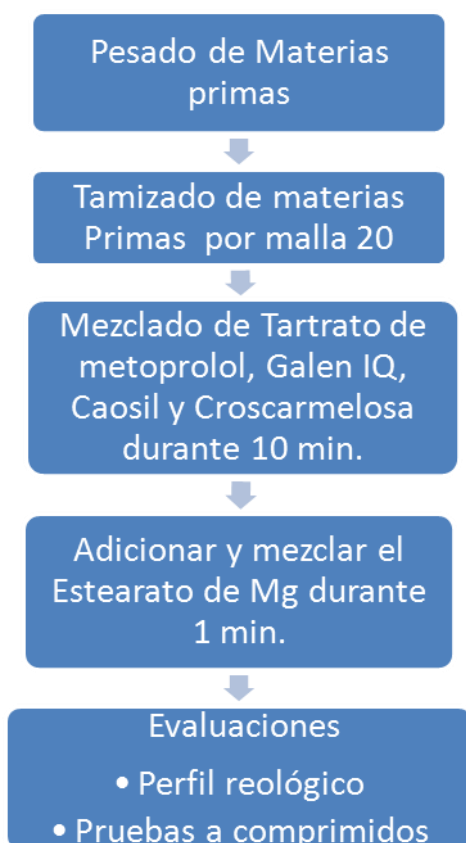


FIGURA 9 Diagrama de Flujo para la preparación de la formulación 2.

Durante el proceso de mezclado de la formulación 2 (ver diagrama de flujo figura 9) se observó que el comportamiento reológico de la mezcla era de flujo de moderado a pobre debido a la gran cantidad de finos así como una mala apariencia después del mezclado ya que el tamaño de partícula es muy diferente.

De lo anterior se decidió a realizar una tercera formulación cambiando el Galen IQ por la celulosa microcristalina PH101 que tiene un tamaño de partícula más parecido al metoprolol. Ver Tabla 18

| Componente | Porcentaje (%) | Cantidad para 50 g |
|------------------------|----------------|--------------------|
| Tartrato de metoprolol | 25 | 12.5 |
| CMM PH101 | 68 | 34 |
| Croscarmelosa | 3 | 1.5 |
| Neosilin | 3 | 1.5 |
| Estearato de Mg | 1 | 0.5 |

Tabla 18 Formulación 3 porcentaje y cantidad a pesar para una mezcla de 50g.

En esta formulación la celulosa microcristalina ayudara a un mejor mezclado ya que tiene un tamaño de partícula más similar que el Galen IQ y el Destab 90s. Así como también se cambió el Cabosil por en Neosilin que es un agente adsorbente y deslizante para evitar que se forme una masa alrededor del punzón y la matriz.

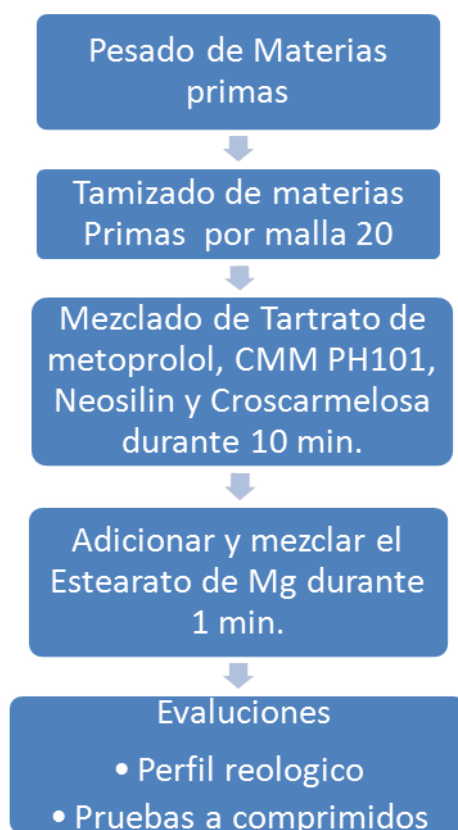


FIGURA 10 Diagrama de flujo para la preparación de la formulación 3.

Durante el mezclado de la formulación 3 (ver diagrama de flujo figura 10) se pudo observar que el comportamiento reológico era muy pobre debido a la extrema presencia de finos tanto del Tartrato de metoprolol como de la CMM PH 101 pero en este caso el mezclado se ve más uniforme.

De lo anterior se realizaron 5 formulaciones tabla 19 donde se combinaron el Galen IQ y CMM en diferentes proporciones ya que se observó que con el Galen IQ la formulación adquiere mejores proporciones de flujo y con la CMM la formulación adquiere un mejor mezclado. También se propone realizar un mezclado por dilución 50-50.

| | Componente | Porcentaje (%) | Cantidad para 50 g |
|---------------|------------------------|----------------|--------------------|
| Formulación 3 | Tartrato de metoprolol | 25 | 12.5 |
| | CMM PH101 | 68 | 34 |
| | Croscarmelosa | 3 | 1.5 |
| | Neosilin | 3 | 1.5 |
| | Estearato de Mg | 1 | 0.5 |
| Formulación 4 | Tartrato de metoprolol | 25 | 12.5 |
| | Galen IQ | 68 | 34 |
| | Croscarmelosa | 3 | 1.5 |
| | Neosilin | 3 | 1.5 |
| | Estearato de Mg | 1 | 0.5 |
| Formulación 5 | Tartrato de metoprolol | 25 | 12.5 |
| | CMM PH101 | 34 | 17 |
| | Galen IQ | 34 | 17 |
| | Croscarmelosa | 3 | 1.5 |
| | Neosilin | 3 | 1.5 |
| | Estearato de Mg | 1 | 0.5 |
| Formulación 6 | Tartrato de metoprolol | 25 | 12.5 |
| | CMM PH101 | 51 | 25.5 |
| | Galen IQ | 17 | 8.5 |
| | Croscarmelosa | 3 | 1.5 |
| | Neosilin | 3 | 1.5 |
| | Estearato de Mg | 1 | 0.5 |
| Formulación 7 | Tartrato de metoprolol | 25 | 12.5 |
| | CMM PH101 | 17 | 8.5 |
| | Galen IQ | 51 | 25.5 |
| | Croscarmelosa | 3 | 1.5 |
| | Neosilin | 3 | 1.5 |
| | Estearato de Mg | 1 | 0.5 |

Tabla 19 Formulaciones 3, 4, 5, 6,7 porcentajes y cantidades a pesar para una mezcla de 50g.

La incorporación de estos excipientes fue con la finalidad de dar más cohesión, reducir los polvos finos presentes mediante la incorporación adecuada del tartrato de metoprolol y los dos diluentes aglutinantes.

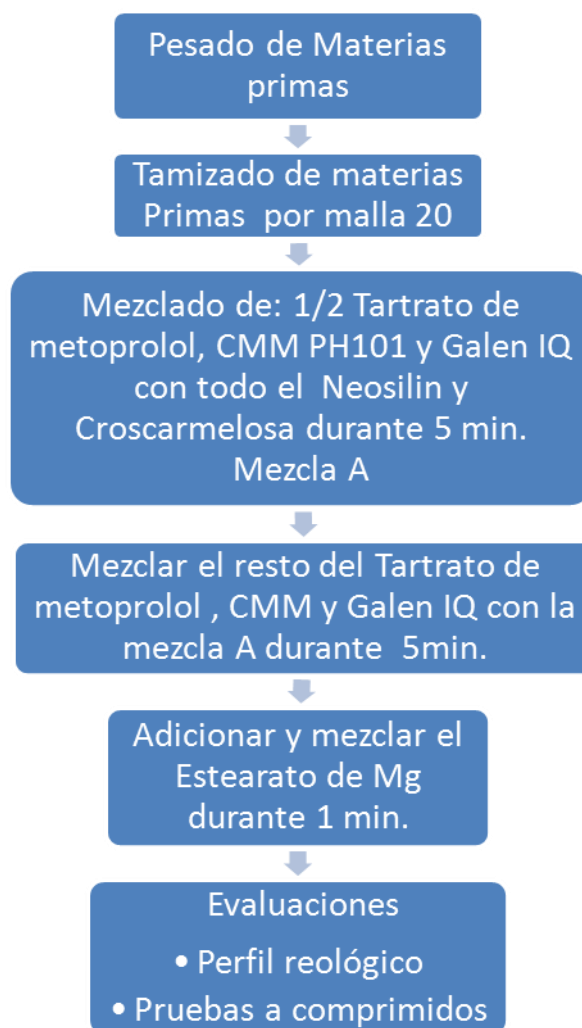


FIGURA 11 Diagrama de flujo para la preparación de las formulaciones 3, 4, 5, 6,7.

El comportamiento de cada mezcla fue diferente de acuerdo al agente de compresión directa y a su concentración. Las formulaciones que presentaron mejores resultados fueron la formulación 7 que mejora la apariencia del mezclado pero tiene una nula fluidez y la formulación 6 presenta buena fluidez pero un “deficiente mezclado” en relación a su apariencia. Con estos resultados se propuso una formulación adicional.

Se decidió agregar lactosa monohidratada spray dry para mejorar las propiedades de flujo sin perder las propiedades de mezclado así como también se cambió el Neosilin por el Cabosil para mejorar más el flujo. Como se muestra en la tabla 20.

| Componente | Porcentaje (%) | Cantidad para 50 g |
|------------------------|----------------|--------------------|
| Tartrato de metoprolol | 25 | 12.5 |
| CMM PH101 | 18 | 9 |
| Galen IQ | 17 | 8.5 |
| Lactosa SD | 35 | 17.5 |
| Croscarmelosa | 3 | 1.5 |
| Cabosil | 1 | 0.5 |
| Estearato de Mg | 1 | 0.5 |

Tabla 20 Formulación 8 porcentaje y cantidad a pesar para una mezcla de 50g.

Esta formulación tiene un flujo casi nulo y muy lento cuando se somete a flujo dinámico debido a que la CMC PH 101 desprende muchos finos y se apelmaza.

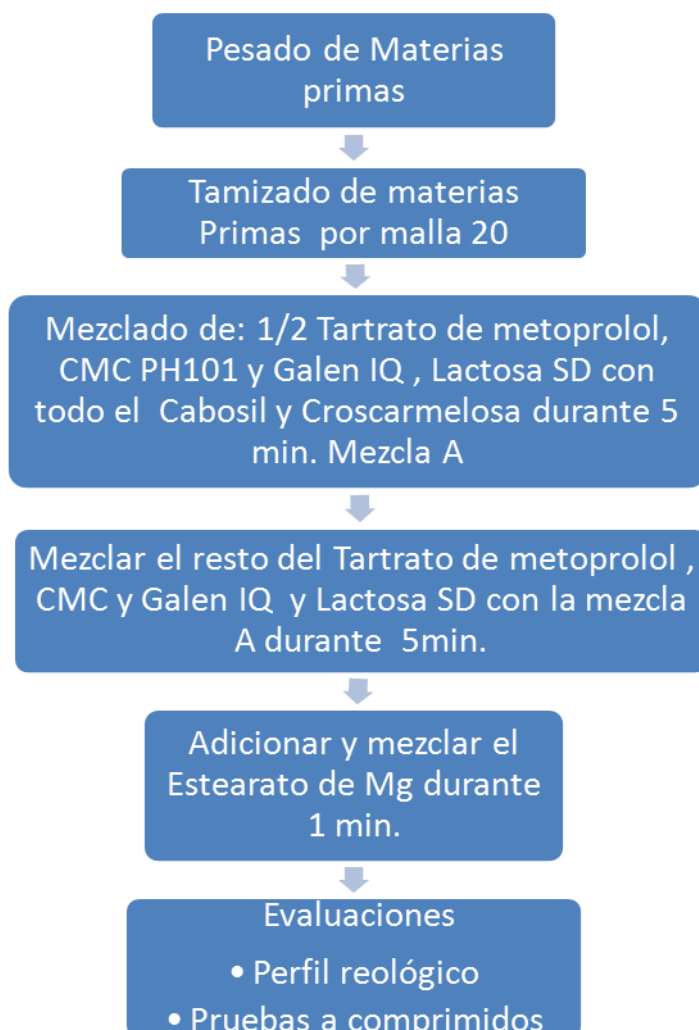


FIGURA 12 Diagrama de flujo para la preparación de la formulación 8.

El comportamiento de la formulación 8 fue diferente ya que se pudo obtener un flujo dinámico muy lento debido a que la CMM PH 101 desprende muchos finos y se apelmaza sin afectar las propiedades de mezclado. Pero el flujo no es el óptimo así que se decidió a realizar una última formulación ver la Tabla 21.

En esta formulación se aumentará el tamaño de partícula de la celulosa microcristalina de PH 101 a PH 500 para obtener un mejor flujo así como variar la proporción de Galen IQ para obtener un poco más de flujo. También se cambiará el mezclado haciéndolo por diluciones de 1/3 en 1/3.

| Componente | Porcentaje (%) | Cantidad para 50 g |
|------------------------|----------------|--------------------|
| Tartrato de metoprolol | 25 | 12.5 |
| CMM PH 500 | 45 | 22.5 |
| Galen IQ | 25 | 12.5 |
| Croscarmelosa | 3 | 1.5 |
| Cabosil | 1 | 1.5 |
| Estearato de Mg | 1 | 0.5 |

Tabla 21 Formulación 9 porcentaje y cantidad a pesar para una mezcla de 50g.

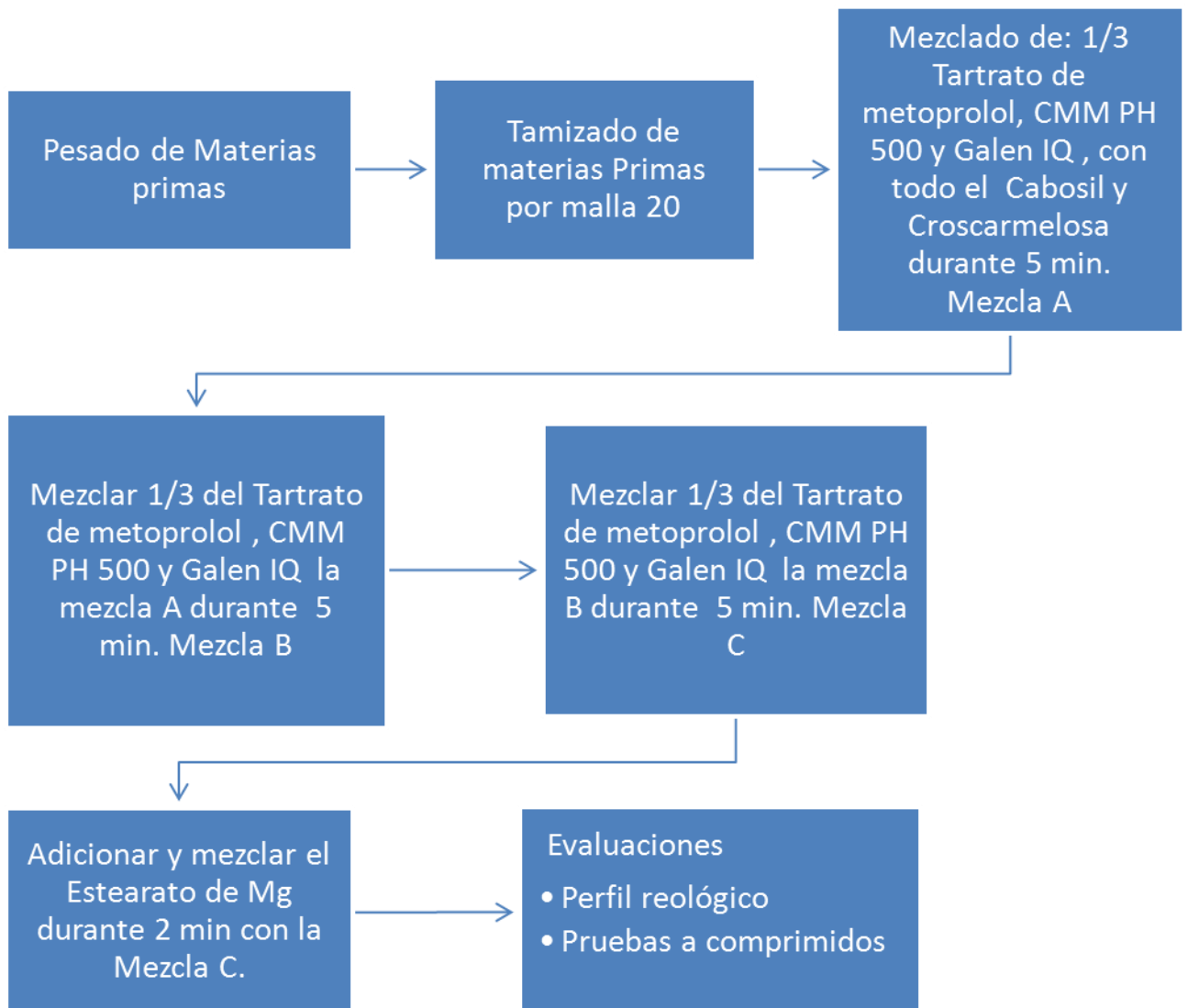


FIGURA 13 Diagrama de flujo para la preparación de la formulación 9.

6.6.2.2 Compresión

Una vez concluida la evaluación reológica de las formulaciones propuestas, el siguiente paso fue el proceso de compresión de las mezclas; a las tabletas obtenidas y al producto innovador se les determinó peso promedio, dureza, % de friabilidad, tiempo de desintegración, perfil de disolución.

| | |
|---------------------------|-------------------------------|
| Apariencia | Dependiendo de la formulación |
| Forma | Dependiendo del punzón |
| Dureza | 400mg +- 5% |
| Porcentaje de friabilidad | < 1.0% |
| Dureza | 12-14 Kp |
| Tiempo de desintegración | <20 min |
| Porcentaje de fármaco | 90.0-110 % |

Tabla 22 Parámetros de las tabletas obtenidas.

1. Peso promedio

Se tomarán 20 tabletas y se pesarán una por una con ayuda de una balanza analítica anotando el peso de cada tableta y sacando el promedio.

2. Friabilidad

Se pesan 5 tabletas con ayuda de una balanza analítica, se colocan en el disco con la rampa, cerrar el disco, colocar en el friabilizador y encender a 25rpm por 4 min.

3. Dureza

Se toman de 10 a 20 tabletas y una por una coloca en el durómetro y son sometidas a la prueba, anotando el valor en Kp, sacar el promedio.

4. Tiempo de desintegración

Se colocan 6 tabletas en la canastilla, previamente se calienta el baño a 37 °C y se acciona el mecanismo y se enciende el cronómetro y se detiene cuando la última tableta se desintegra totalmente.

5. Factor de similitud

Se realizarán 12 perfiles de disolución con el aparato 2 de disolución de la formulación a evaluar y 12 del medicamento de referencia; y se aplicó la fórmula.

$$f_2 = 50 \text{Log} \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right] \right\}^{-0.5} \times 100$$

El proceso de fabricación de las tabletas por compresión directa se describe en el la figura 14. Se utilizó una prensa hidráulica "Carver Press" y los punzones empleados fueron de 10 mm y 11 mm para los lotes a pequeña escala y para la formulación final se realizó en una tableteadora rotativa.

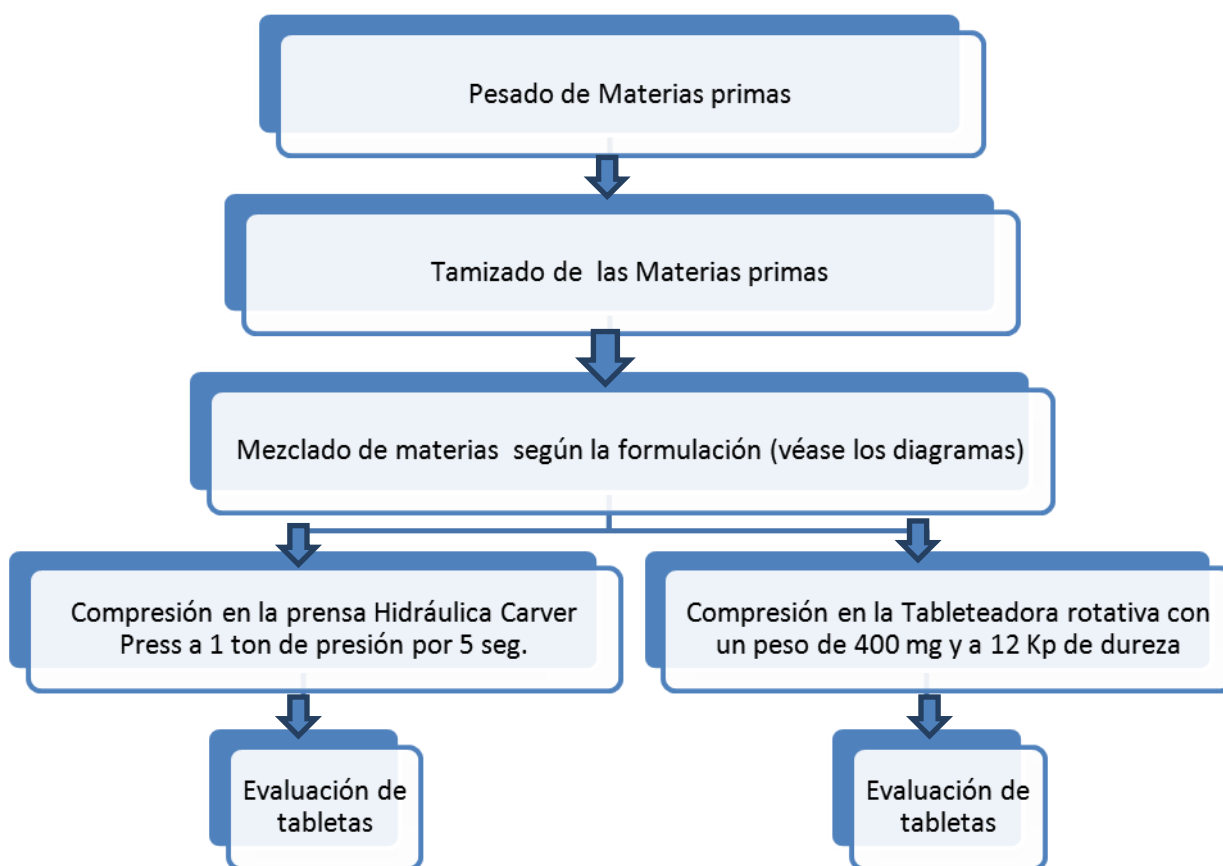


FIGURA 14 Diagrama de flujo para la compresión de todas las formulaciones.

Los resultados obtenidos durante la compresión nos muestran que las tabletas de las formulaciones 7 y 9 se encuentran dentro de especificaciones pre-establecidas y se consideran como las mejores ya que cumplen con las especificaciones de calidad. En los primeros procesos de compresión el punzón fue de 10 mm pero se cambió a uno de 11 mm ya que en las primeras formulaciones el punzón se pegaba debido al desgaste de este, por lo cual se cambio el punzón para las demás formulaciones.

6.6.2.3 CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO EN LAS TABLETAS

Una vez que se obtuvieron las tabletas con las características descritas en el apartado anterior, el siguiente paso fue cuantificar el fármaco.

La espectrofotometría UV-Vis es aun considerada como técnica conveniente y de bajo costo, además de que es ampliamente utilizada para la determinación de fármacos en formas farmacéuticas por lo que en esta etapa del desarrollo se empleó el siguiente método analítico por mínimos cuadrados parciales (PLS) que a continuación se describe.

Se llevó a cabo la validación del método analítico tanto para contenido químico como para disolución haciendo uso del mismo sistema para ambos métodos y siguiendo los requerimientos de la Guía de Validación del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A.C., así como de la NOM-177-SSA1-2000 (Camps, aun no publicada)

A) Solución estándar de Tartrato de metoprolol



FIGURA 15 Diagrama de flujo para la preparación del estándar.

B) Preparación de la curva

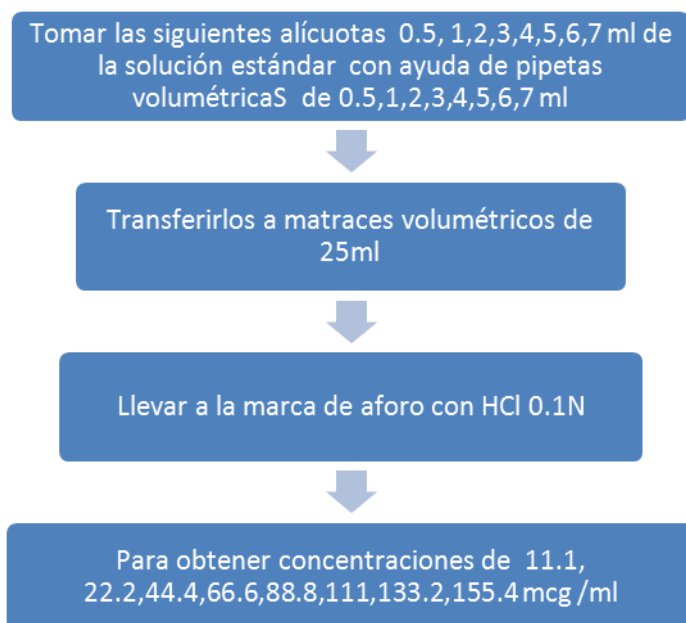


FIGURA 16 Diagrama de flujo para la preparación de la curva.

C) Preparación de la muestra

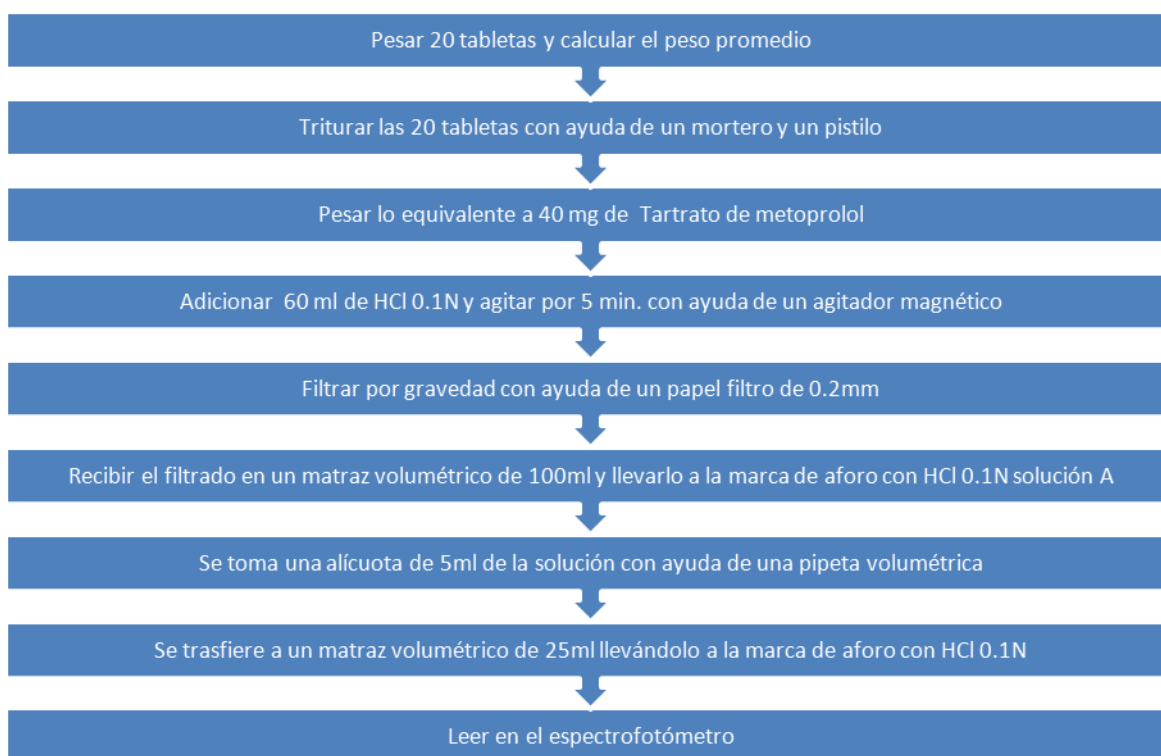


FIGURA 17 Diagrama de flujo para la preparación de la muestra.

6.6.2.4 Perfiles de disolución

El estudio del perfil de disolución se realizó a un pH de 1.2 con HCL 0.1 N ya que se realizó la curva de calibración en los tres medios y no se reportó un cambio significativo ver figura 18, y por una evaluación de tiempo y económicamente hablando de decidió trabajar solo con HCl.

La metodología utilizada es la propuesta en la F.E.U.M. (FEUM, 2004)

Condiciones:

- Aparato utilizado : No. 2 paletas
- 50 RPM (para alcanzar a ver el perfil)
- Medio de disolución : 900 ml
- Temperatura del medio : $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- Tiempos de muestreo: 4, 8, 12, 16, 20, 30, 40 ,50 ,60 minutos.
- Volumen de la alícuota tomada 5 ml sin reposición del medio
- Dilución de la muestra: sin dilución.

Procedimiento:

Se colocaron 900 ml de medio de disolución en cada vaso del disolutor, este se calentó hasta obtener una temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Se colocó una tableta del producto a estudiar en el interior del vaso y empezó la agitación.

Se tomaron 5 ml de muestra en los tiempos indicados con filtración inmediata las muestras se leyeron directamente en el espectrofotómetro utilizando como blanco el medio de disolución (HCl 0.1 N). Esto resultados se interpolan en una curva de calibración preparada el mismo día del estudio.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

7. Resultados y análisis de resultados

7.1. Caracterización del principio activo

a) Descripción:

Polvo blanco cristalino o cristales incoloros, libres de partículas y materiales extraños

b) Solubilidad :

Altamente soluble en agua, muy soluble en ácido clorhídrico, ligeramente soluble en metanol y cloroformo.

c) Ensayo de identidad

El Tartrato de Metoprolol contiene no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de tartrato de metoprolol, calculado con respecto a la sustancia seca.

Envasado y almacenamiento—Conservar en envases impermeables resistentes a la luz. Almacenar a 25°C, con variaciones permitidas entre 15° y 30°C. Estándares de referencia USP -ER Tartrato de Metoprolol USP.

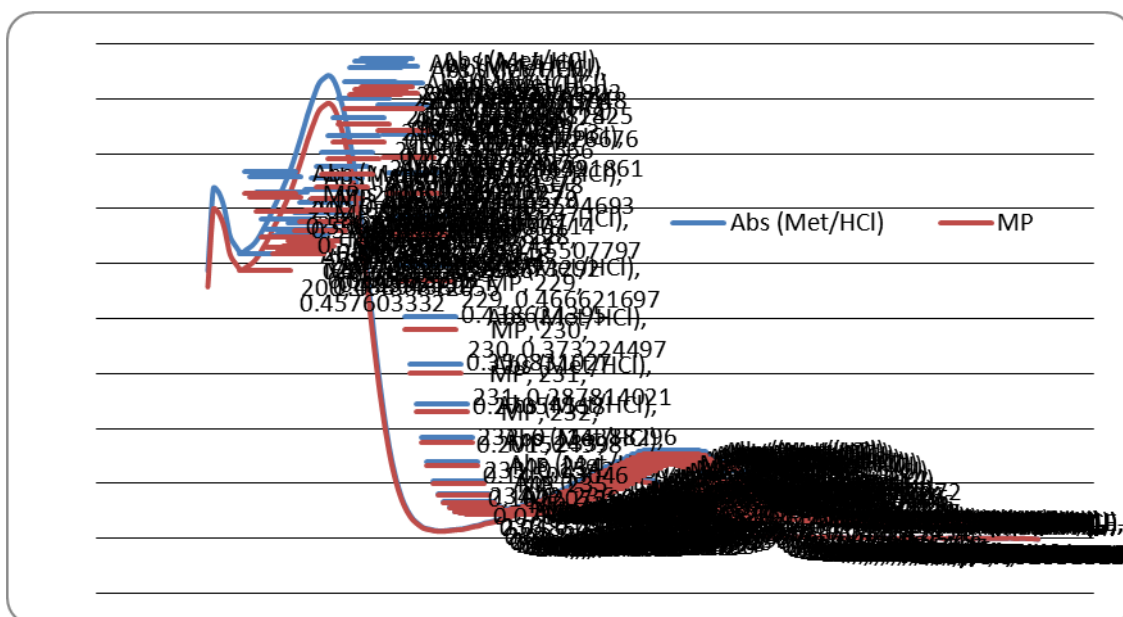


FIGURA 18 Ensayo de identidad de estándar y materia prima de tartrato de metoprolol por espectrofotometría.

Otro parámetro evaluado fue el punto de fusión del metoprolol y el punto de fusión :
Pf= 118 – 120 °C

d) PH <791>: entre 6,0 y 7,0 en una solución (1 en 10).

e) Pérdida por secado <731> Secar al vacío a 60°C durante 4 horas: no pierde más de 0,5% de su peso.

f) Residuo de incineración <281>: no más de 0,1%.

g) Metales pesados, Método I <231>: 0,001%.

7.2. Reología.

Pruebas reológicas de principio activo.

Resultados obtenidos de la reología del principio activo.

Tabla 23 Propiedades reológicas del principio activo.

| Prueba | Resultado |
|----------------------|------------------------|
| Tamaño de partícula | No se puede determinar |
| Densidad aparente | 0.4044 g/ml |
| Densidad compactada | 0.5454 g/ml |
| Velocidad de flujo | No fluye |
| Ángulo de reposo | No se puede determinar |
| % de compresibilidad | 25.85% |

La Reología del principio activo nos muestra que no es un fármaco con características reológicas recomendables para un proceso de compresión directa, ya que el tamaño de partícula no es uniforme y tiende a apelmazarse tiene una alta cohesividad lo que le confiere propiedades de flujo y compresibilidad malas y se pudo observar la adherencia del principio activo lo cual hace que el flujo decrezca.

Tabla 24 Propiedades de flujo.

| Ángulo de reposo (°) | Caracterización del flujo | Formulaciones |
|----------------------|---------------------------|---------------|
| Mayor de 50 | Sin flujo libre | 1,,3,4,5,6 |
| 30 –50 | Poco flujo | 2,7,8 |
| Menor de 30 | Flujo fácil | 9 |

Tabla 25 Propiedades de flujo en función del índice de compresibilidad.

| % de compresibilidad (IC) | Tipo de flujo |
|---------------------------|---------------------|
| 5-15 | Excelente |
| 12-16 | Bueno |
| 18-21 | Regular aceptable |
| 23-25 | Malo |
| 33-38 | Muy malo |
| >40 | Extremadamente malo |

Perfil reológico del principio activo con excipientes

| Prueba | Formulación 1 | Formulación 2 | Formulación 3 | Formulación 4 | Formulación 5 | Formulación 6 | Formulación 7 | Formulación 8 | Formulación 9 |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Densidad aparente | 0.34 g/ml | 0.41 g/ml | 0.40 g/ml | 0.39 g/ml | 0.40 g/ml | 0.41 g/ml | 0.39 g/ml | 0.36 g/ml | 0.36 g/ml |
| Densidad compactada | 0.63 g/ml | 0.52 g/ml | 0.7 2 g/ml | 0.52 g/ml | 0.54 g/ml | 0.53 g/ml | 0.46 g/ml | 0.44 g/ml | 0.42g/ml |
| % de compresibilidad | 46.03 % | 21.5 % | 44.44 % | 25 % | 25.9 % | 22.64 % | 21.73 | 18.18 % | 14.28 % |
| Índice de Hausner | 1.86 | 1.26 | 1.8 | 1.33 | 1.35 | 1.29 | 1.18 | 1.22 | 1.16 |
| Velocidad de flujo | No fluye | 1.4 g/seg | No fluye | 1.4g/seg | No fluye | 1.2 g/seg | 0.24 g/seg | 6.24 g/seg | 6.8 g/seg |
| Angulo de reposo | No fluye | 40.6 ° | No fluye | No fluye | No fluye | No fluye | 38.6° | 30.8 ° | 29.7 ° |

Tabla 26 Propiedades reológicas de las 9 formulaciones.

7.3 Compresión.

Caracterización del medicamento de referencia.

Tabla 27 Propiedades de los comprimidos del fármaco innovador.

| | Prueba | Resultado | Cumple (si/no) |
|--------------------------|--------------------------|---|----------------|
| Innovador (Iopresor 100) | Apariencia | Tabletas redondas color blanco aperlada | SI |
| | Dimensiones | | |
| | Diámetro | 10.03 mm | SI |
| | Espesor | 4.42 mm | SI |
| | Peso promedio | 0.3383 mg | SI |
| | Dureza | 12.97 kp | SI |
| | % de Friabilidad | 0.07% | SI |
| | Tiempo de desintegración | 14 min 9 seg | SI |
| | Contenido | 101.78 mg /tableta | SI |
| | Factor de similitud | NO APLICA | NO APLICA |

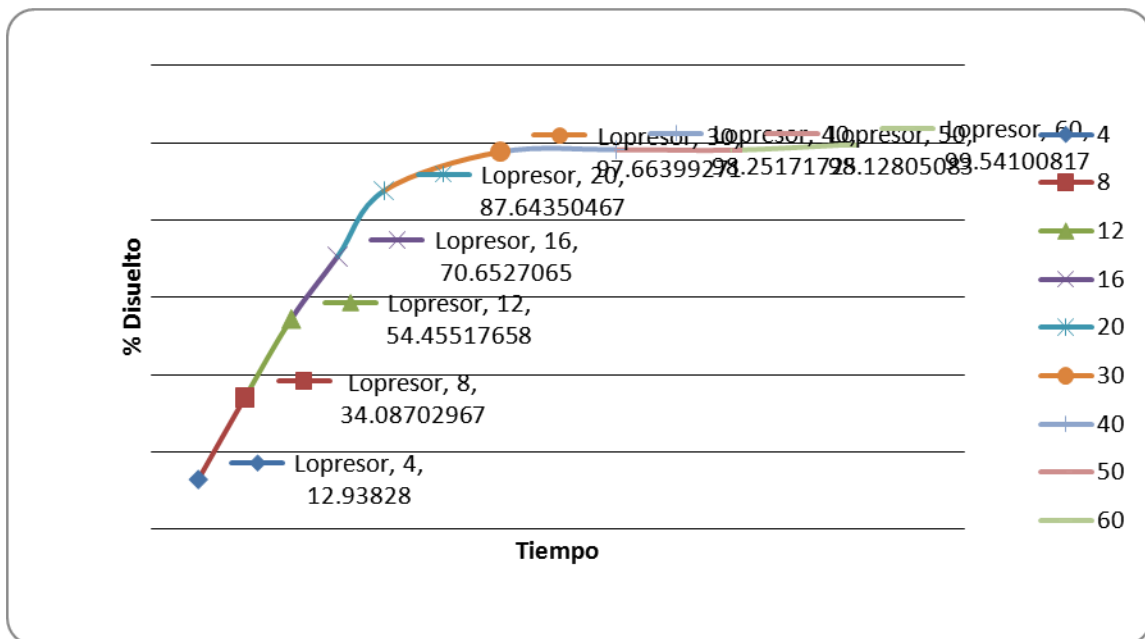


FIGURA 19 Perfil de disolución promedio del innovador en el aparato 2.

Perfiles de disolución del innovador

Tabla 28 Perfiles de disolución lote N.063 de fármaco innovador (Lopresor).

| Lote N.063 | lop1 | lop2 | lop3 | lop4 | lop5 | lop6 | lop7 | lop8 | lop9 | lop10 | lop11 | lop12 | promedio |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| | 13.9651 | 8.0517 | 10.6564 | 12.7048 | 15.4259 | 12.9319 | 10.9477 | 11.4292 | 10.8739 | 11.8830 | 11.5910 | 13.8289 | 12.0241 |
| | 36.1908 | 33.7390 | 33.4172 | 29.9207 | 39.3582 | 32.9743 | 32.3826 | 32.4839 | 31.9276 | 33.2603 | 33.7221 | 35.4932 | 33.7392 |
| | 54.0690 | 50.8631 | 53.0698 | 46.7712 | 60.1394 | 53.1464 | 51.7712 | 50.9015 | 51.5014 | 51.5975 | 54.9105 | 54.4370 | 52.7648 |
| | 71.2691 | 67.7428 | 67.7157 | 61.2895 | 76.9894 | 69.8918 | 66.4510 | 66.8145 | 72.4769 | 66.5231 | 67.8996 | 74.1198 | 69.0986 |
| | 90.4782 | 86.9236 | 84.1653 | 73.1853 | 93.5702 | 83.6277 | 78.2076 | 82.9200 | 86.5541 | 83.5528 | 85.0240 | 86.2138 | 84.5352 |
| | 98.6200 | 95.9413 | 96.3337 | 95.0159 | 99.3838 | 99.4043 | 92.1243 | 98.8566 | 96.6846 | 96.0050 | 98.5802 | 99.4548 | 97.2004 |
| | 98.8691 | 97.2402 | 96.3462 | 96.5682 | 99.4221 | 99.6572 | 93.9758 | 98.9076 | 97.9712 | 96.9377 | 98.5862 | 99.3466 | 97.8190 |
| | 98.6212 | 97.1136 | 96.3571 | 96.4248 | 99.0883 | 99.3194 | 94.7323 | 98.7869 | 97.7634 | 97.4934 | 98.4673 | 98.8235 | 97.7493 |
| 98.4027 | 97.0544 | 96.8965 | 96.8597 | 98.5373 | 98.0961 | 95.2594 | 97.9853 | 97.5507 | 97.4699 | 98.0853 | 98.4186 | 97.5513 | |

Tabla 29 Perfiles de disolución lote N.064 de fármaco innovador (Lopresor).

| Lote N.064 | lop1 | lop2 | lop3 | lop4 | lop5 | lop6 | lop7 | lop8 | lop9 | lop10 | lop11 | lop12 | promedio |
|------------|---------|----------|----------|----------|---------|---------|----------|----------|----------|---------|---------|----------|----------|
| | 11.8875 | 13.1756 | 11.8202 | 11.6302 | 11.7680 | 12.4464 | 12.2442 | 11.3284 | 12.7856 | 17.8509 | 17.7581 | 19.1481 | 13.6536 |
| | 30.0937 | 33.8723 | 33.0798 | 32.6591 | 32.6672 | 31.0839 | 33.3541 | 31.2754 | 33.0241 | 33.6111 | 33.1253 | 34.7098 | 32.7130 |
| | 47.4812 | 50.9941 | 51.8413 | 52.3295 | 49.7840 | 49.4274 | 51.6785 | 48.9637 | 52.2141 | 50.9009 | 52.3496 | 53.4410 | 50.9504 |
| | 62.2497 | 66.7018 | 67.2261 | 68.0577 | 62.7716 | 63.6988 | 68.0698 | 65.8398 | 69.1834 | 65.9019 | 68.4563 | 69.7540 | 66.4926 |
| | 75.0673 | 84.1182 | 83.5132 | 80.1244 | 73.8294 | 79.9576 | 85.6603 | 82.2546 | 85.5677 | 76.2658 | 85.7973 | 86.1120 | 81.5223 |
| | 96.2626 | 98.1627 | 100.7740 | 100.0806 | 92.6125 | 98.9569 | 98.3127 | 100.7003 | 100.6681 | 96.9456 | 99.0466 | 100.1190 | 98.5535 |
| | 97.1058 | 98.3180 | 101.2060 | 100.9994 | 94.0935 | 99.3931 | 99.0318 | 101.0277 | 101.0729 | 96.8094 | 99.0458 | 100.4976 | 99.0501 |
| | 97.0388 | 98.3367 | 100.9042 | 99.7694 | 94.9361 | 98.8841 | 98.7580 | 100.7446 | 100.9155 | 98.5951 | 98.4039 | 99.9649 | 98.9376 |
| 97.4816 | 97.5487 | 100.0728 | 99.9905 | 95.3033 | 98.6030 | 98.4193 | 100.0755 | 100.1137 | 98.8783 | 98.0730 | 99.6716 | 98.6860 | |

Tabla 30 Perfiles de disolución lote N.059 de fármaco innovador (Lopresor).

| Lote N.059 | lop1 | lop2 | lop3 | lop4 | lop5 | lop6 | lop7 | lop8 | lop9 | lop10 | lop11 | lop12 | promedio |
|------------|----------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| | 12.5441 | 14.7605 | 11.6312 | 13.1300 | 13.0638 | 13.9218 | 14.8281 | 14.2238 | 11.6147 | 12.4151 | 10.9716 | 12.1548 | 12.9383 |
| | 35.7408 | 36.4516 | 35.6059 | 31.0758 | 36.1035 | 32.6349 | 31.9939 | 36.4039 | 30.1814 | 32.9655 | 35.7050 | 34.1822 | 34.0870 |
| | 57.4328 | 55.8839 | 54.5590 | 48.3756 | 56.9929 | 52.7602 | 51.4675 | 61.5231 | 50.8748 | 53.7972 | 54.7312 | 55.0639 | 54.4552 |
| | 72.4564 | 72.5731 | 71.7825 | 67.1710 | 75.7034 | 72.7914 | 68.1743 | 71.1098 | 70.5549 | 67.0187 | 73.4035 | 65.0935 | 70.6527 |
| | 90.3080 | 89.9300 | 90.3698 | 88.2089 | 90.9726 | 89.9792 | 80.8921 | 88.4900 | 88.3031 | 84.5063 | 89.5134 | 80.2487 | 87.6435 |
| | 96.7796 | 97.0844 | 98.2739 | 98.3559 | 98.5797 | 100.1099 | 95.1251 | 97.8987 | 98.2599 | 97.9378 | 96.3828 | 97.1804 | 97.6640 |
| | 97.4198 | 97.2909 | 97.9930 | 98.9396 | 101.7229 | 99.5399 | 95.6894 | 97.3274 | 99.5695 | 97.8774 | 97.5756 | 98.0751 | 98.2517 |
| | 97.2486 | 97.5600 | 98.8019 | 98.8290 | 98.6720 | 100.2513 | 95.7093 | 97.7485 | 99.7320 | 97.2119 | 97.1199 | 98.6522 | 98.1281 |
| 100.4317 | 103.6407 | 97.1897 | 99.5881 | 101.1941 | 99.2669 | 95.3719 | 105.2017 | 99.1761 | 97.6694 | 97.5633 | 98.1987 | 99.5410 | |

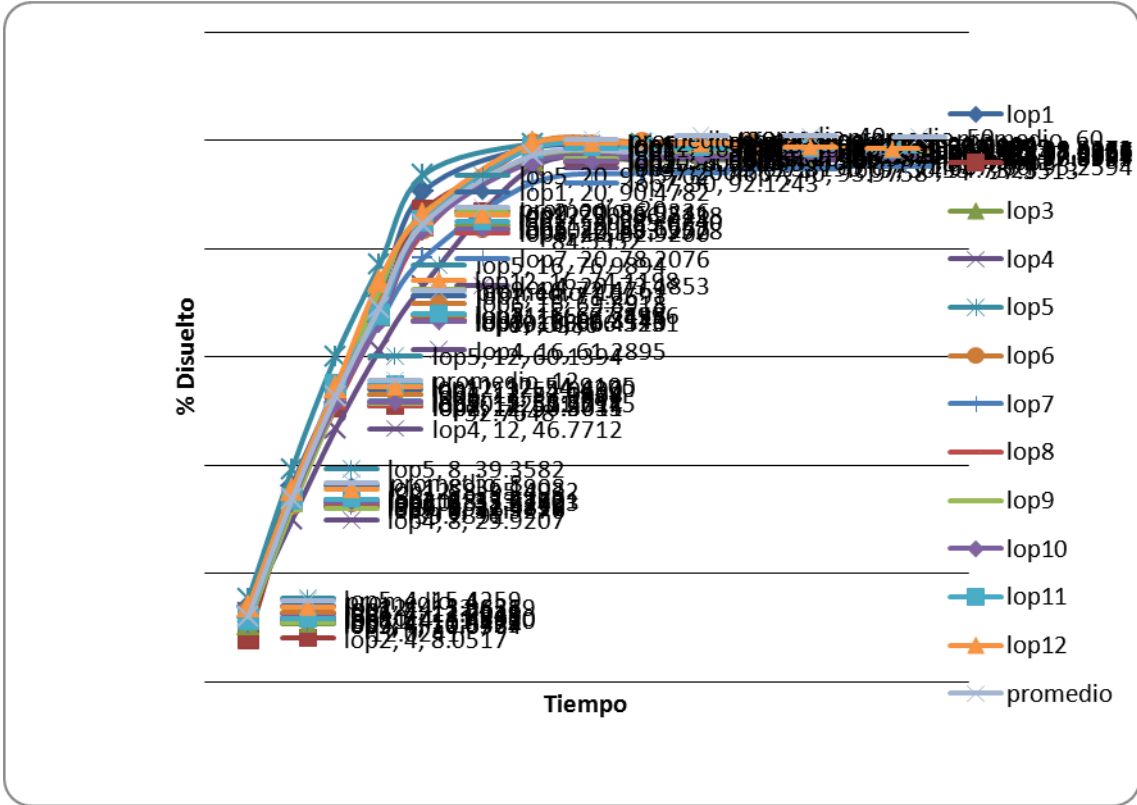


FIGURA 20 Perfiles de disolución lote N.063 de fármaco innovador (Lopresor).

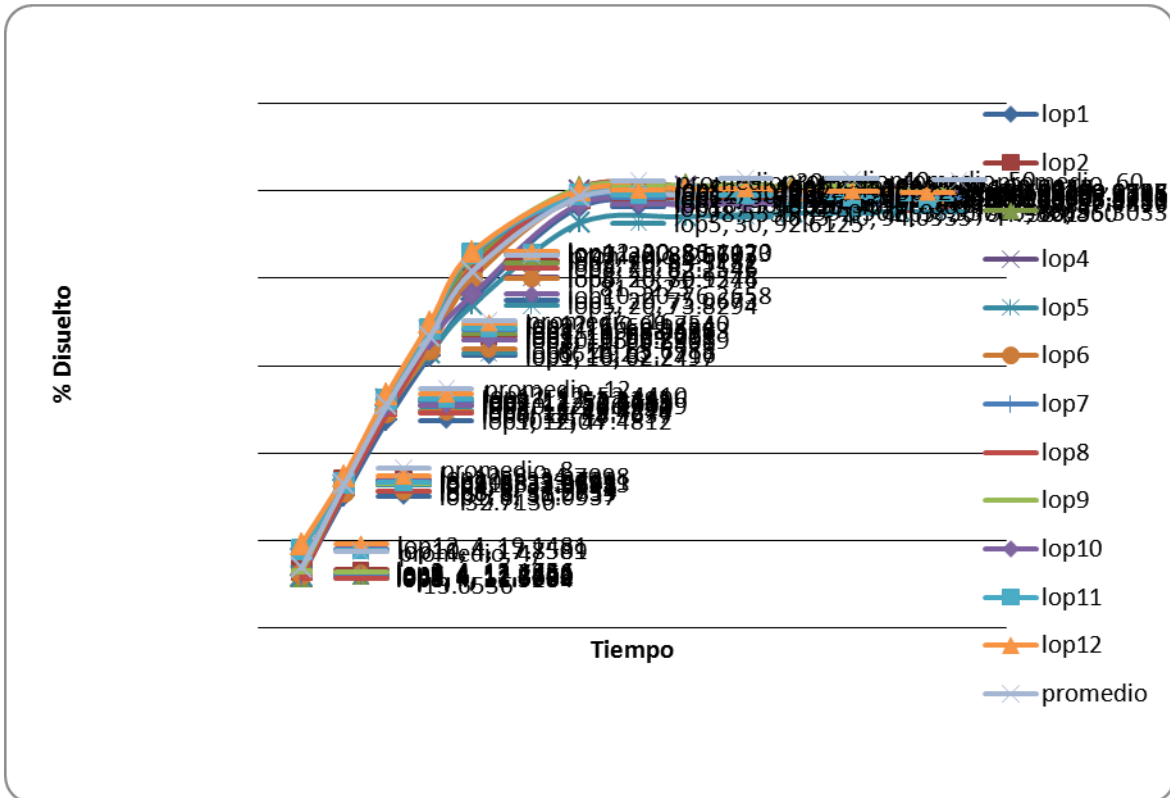


FIGURA 21 Perfiles de disolución lote N.059 de fármaco innovador (Lopresor).

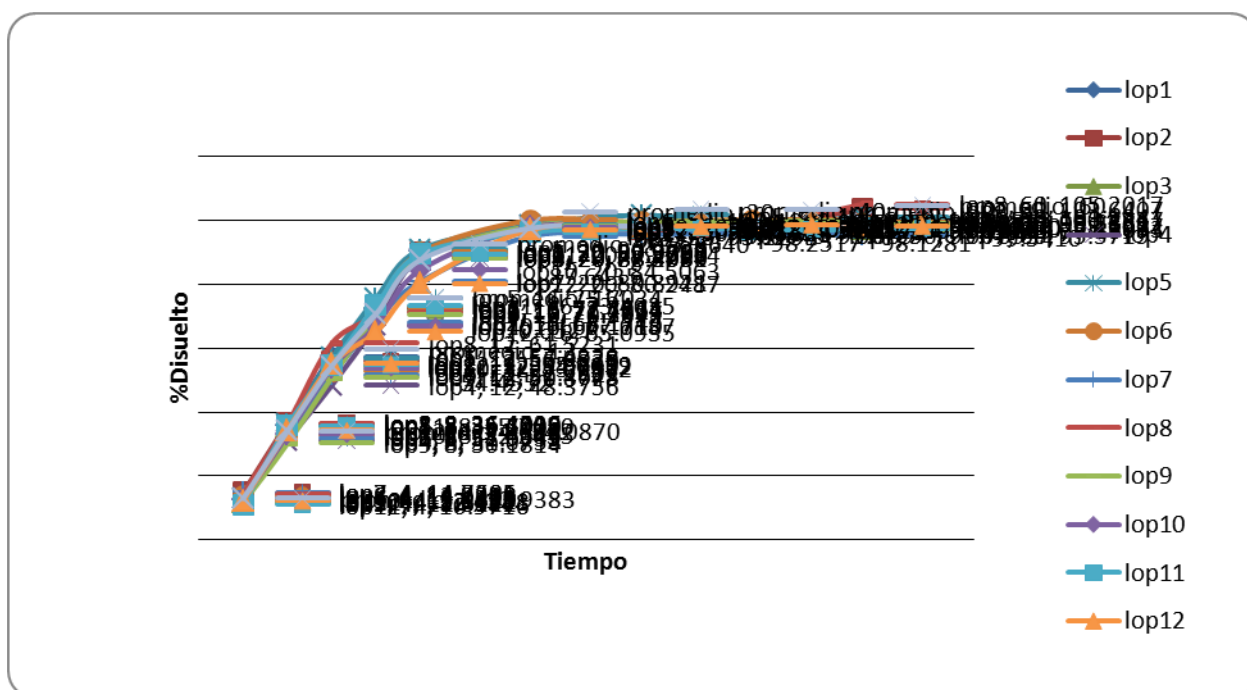


FIGURA 22 Perfiles de disolución lote N.064 de fármaco innovador (Lopresor).

Los siguientes resultados pertenecen a las respectivas formulaciones en la etapa de compresión:

Tabla 31 Propiedades de los comprimidos de la formulación 1.

| | Prueba | Resultado | Cumple (si/no) | |
|---------------------|--------------------------|---|----------------|----|
| Formulación 1 | Apariencia | Tabletas redondas color blanco frágiles | Si | |
| | Dimensiones | Diámetro | 10.16 mm | Si |
| | | Espesor | 4.77 mm | Si |
| | Peso promedio | 0.3922 mg | Si | |
| | Dureza | 4 kp | No | |
| | % de Friabilidad | Se rompieron | No | |
| | Tiempo de desintegración | 20 min | No | |
| | Contenido | No se realizó | No | |
| Factor de similitud | No se realizó* | No | | |

Tabla 32 Propiedades de los comprimidos de la formulación 2.

| | Prueba | Resultado | Cumple (si/no) | |
|---------------------|--------------------------|---|----------------|----|
| Formulación 2 | Apariencia | Tabletas redondas color blanco frágiles | Si | |
| | Dimensiones | Diámetro | 10.16 mm | Si |
| | | Espesor | 4.84 mm | Si |
| | Peso promedio | 0.3978 mg | Si | |
| | Dureza | 16.9 kp | Si | |
| | % de Friabilidad | Se rompieron | No | |
| | Tiempo de desintegración | 19 min | Si | |
| | Contenido | No se realizó | No | |
| Factor de similitud | No se realizó* | No | | |

Tabla 33 Propiedades de los comprimidos de la formulación 3.

| | Prueba | Resultado | Cumple (si/no) |
|---------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|
| Formulación 3 | Apariencia | Tabletas redondas color blanco | Si |
| | Dimensiones | | |
| | Diámetro | 11.15 mm | Si |
| | Espesor | 4.77 mm | Si |
| | Peso promedio | 0.3922 mg | Si |
| | Dureza | 19 kp | No |
| | % de Friabilidad | 1.54 % | Si |
| | Tiempo de desintegración | 20 min | No |
| | Contenido | 114 mg/tab. | No |
| Factor de similitud | 42.87 | No | |

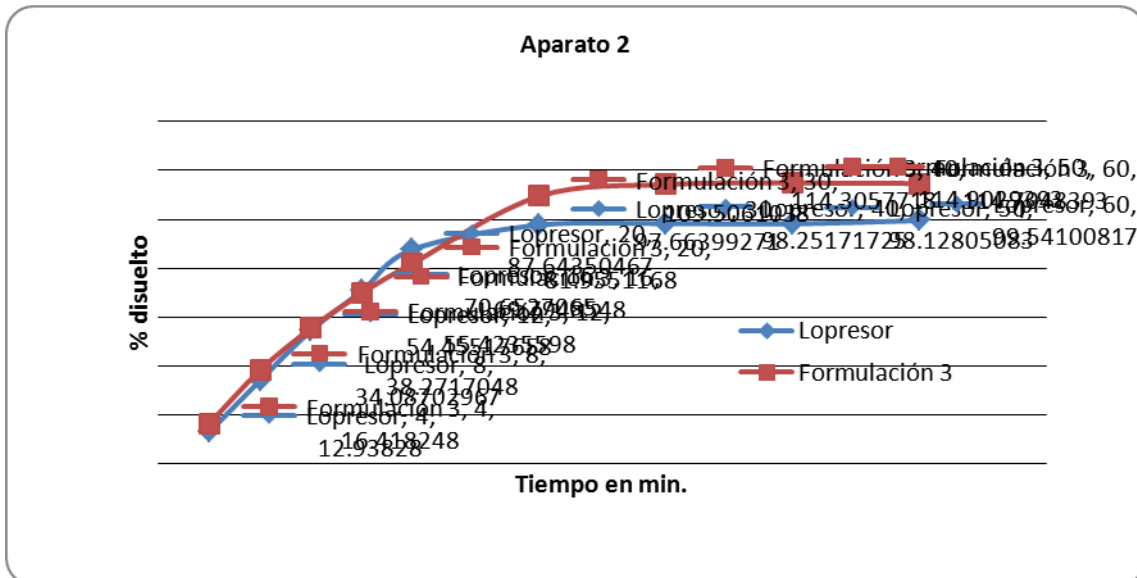


FIGURA 23 Perfiles de disolución de la formulación 3 vs lopresor Promedios de los 6 perfiles realizados.

Tabla 34 Propiedades de los comprimidos de la formulación 4.

| | Prueba | Resultado | Cumple (si/no) |
|---------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|
| Formulación 4 | Apariencia | Tabletas redondas color blanco | Si |
| | Dimensiones | | |
| | Diámetro | 11.15 mm | Si |
| | Espesor | 3.31 mm | Si |
| | Peso promedio | 0.3922 mg | Si |
| | Dureza | 16 kp | No |
| | % de Friabilidad | 1.91% | Si |
| | Tiempo de desintegración | 15.3 min | Si |
| | Contenido | 104 mg/tab. | Si |
| Factor de similitud | 22.85 | No | |

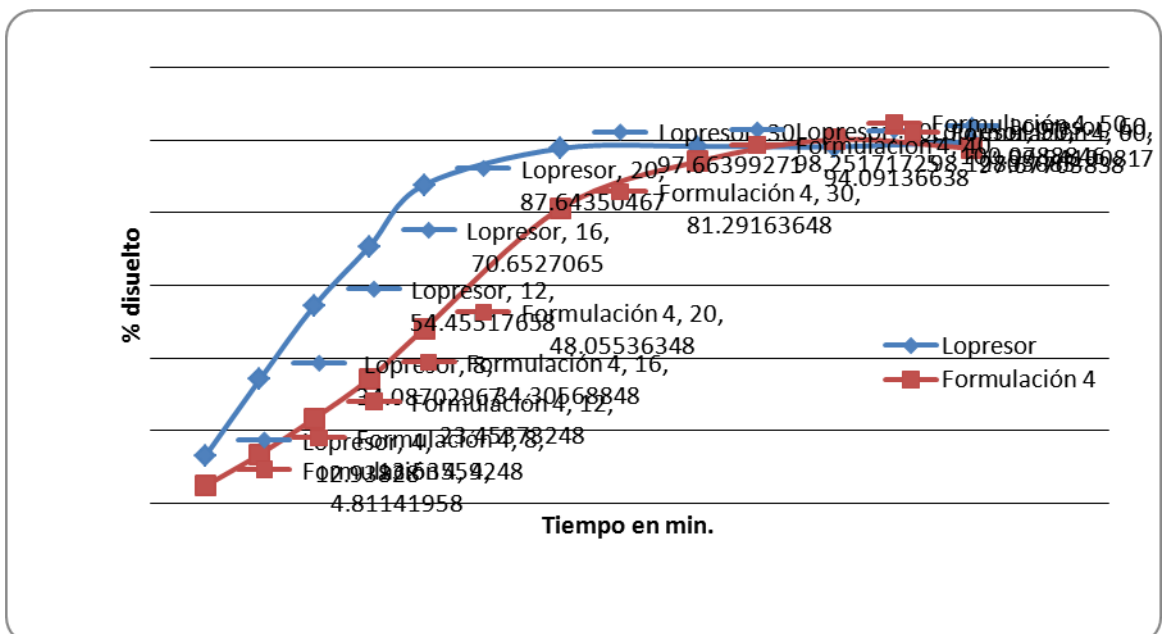


FIGURA 24 Perfiles de disolución de la formulación 4 vs lopresor Promedios de los 6 perfiles realizados.

Tabla 35 Propiedades de los comprimidos de la formulación 5.

| | Prueba | Resultado | Cumple (si/no) |
|---------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|
| Formulación 5 | Apariencia | Tabletas redondas color blanco | Si |
| | Dimensiones Diámetro | 11.15 mm | Si |
| | Espesor | 4.2 mm | Si |
| | Peso promedio | 0.41 mg | Si |
| | Dureza | 18.5 kp | No |
| | % de Friabilidad | 0.093 % | Si |
| | Tiempo de desintegración | 17 min | si |
| | Contenido | 101 mg/tab. | Si |
| | Factor de similitud | 28.85 | No |

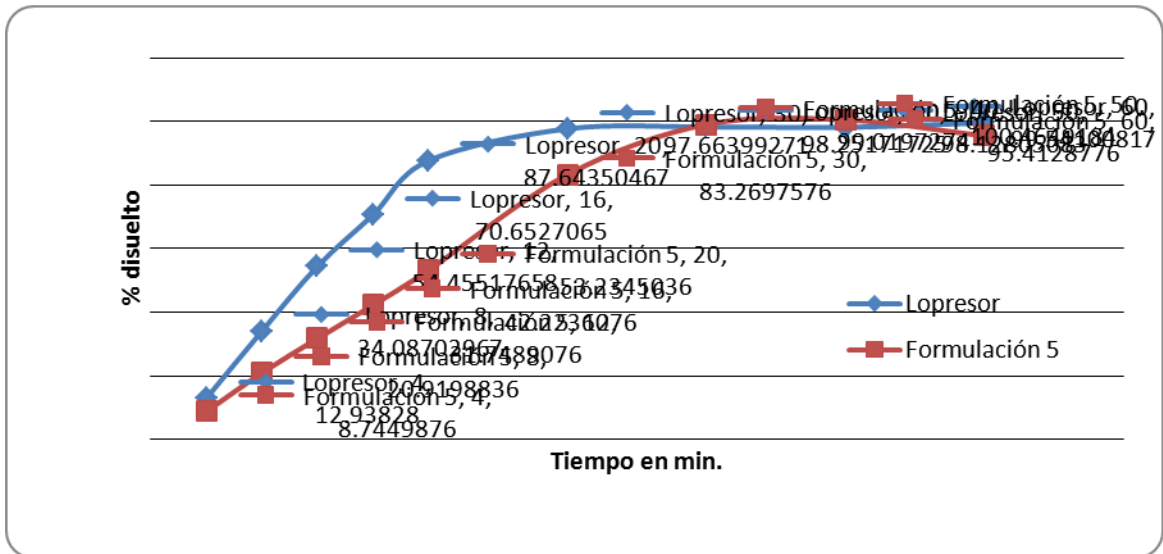


Tabla 36 Propiedades de los comprimidos de la formulación 6.

| | Prueba | Resultado | Cumple (si/no) |
|---------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|
| Formulación 6 | Apariencia | Tabletas redondas color blanco | Si |
| | Dimensiones | | |
| | Diámetro | 11.15 mm | Si |
| | Espesor | 4.7 mm | Si |
| | Peso promedio | 0.3876 mg | Si |
| | Dureza | 17.7 kp | No |
| | % de Friabilidad | 0.97% | Si |
| | Tiempo de desintegración | 15 min | si |
| | Contenido | 114 mg/tab. | No |
| Factor de similitud | 48.85 | No | |

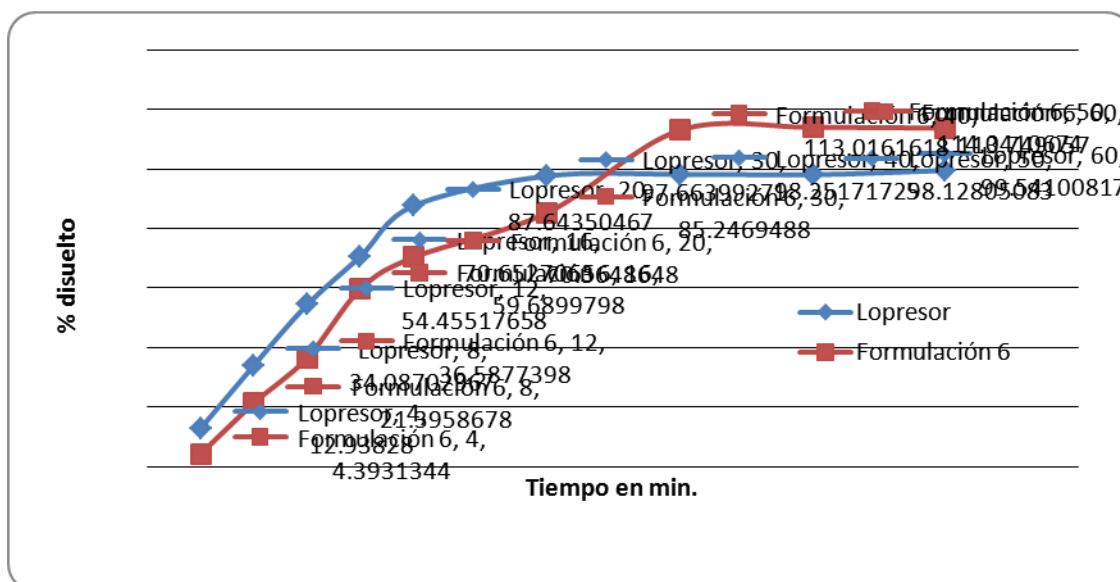


FIGURA 26 Perfiles de disolución de la formulación 6 vs lopresor Promedios de los 6 perfiles realizados.

Tabla 37 Propiedades de los comprimidos de la formulación 7.

| | Prueba | Resultado | Cumple (si/no) |
|---------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|
| Formulación 7 | Apariencia | Tabletas redondas color blanco | Si |
| | Dimensiones | | |
| | Diámetro | 11.15 mm | Si |
| | Espesor | 4.7 mm | Si |
| | Peso promedio | 0.3976 mg | Si |
| | Dureza | 13.8 kp | Si |
| | % de Friabilidad | 0.97% | Si |
| | Tiempo de desintegración | 13.2 min | si |
| | Contenido | 101 mg/tab. | No |
| Factor de similitud | 62.62 % | No | |

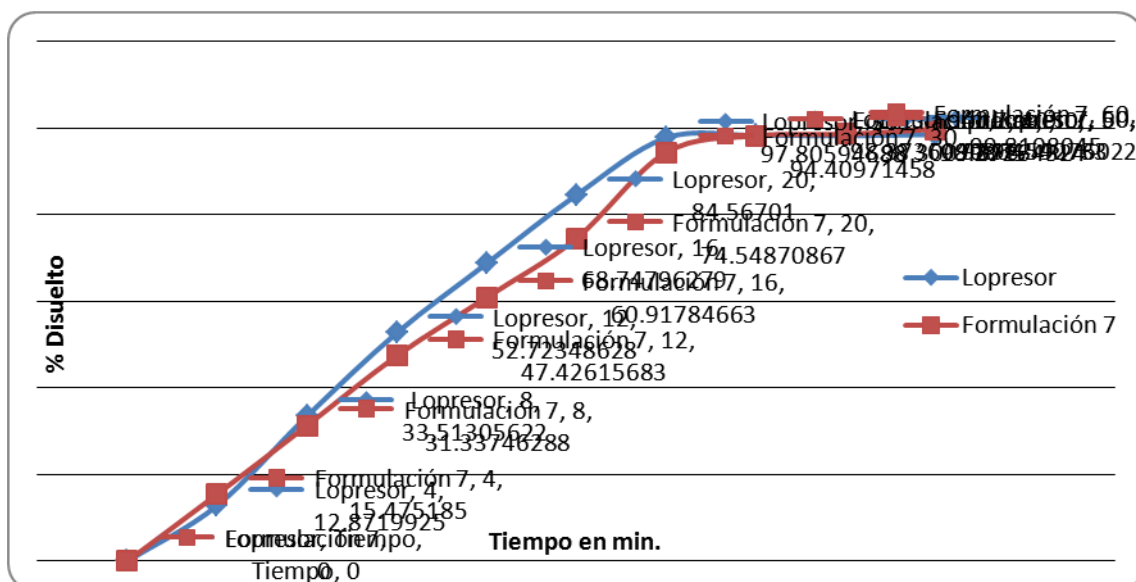


FIGURA 27 Perfiles de disolución de la formulación 7 vs lopresor Promedios de los 6 perfiles realizados.

Tabla 38 Propiedades de los comprimidos de la formulación 8.

| | Prueba | Resultado | Cumple (si/no) |
|---------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|
| Formulación 8 | Apariencia | Tabletas redondas color blanco | Si |
| | Dimensiones Diámetro | 11.15 mm | Si |
| | Espesor | 3.76 mm | Si |
| | Peso promedio | 0.3776 mg | no |
| | Dureza | 8.8 kp | Si |
| | % de Friabilidad | 0.97% | Si |
| | Tiempo de desintegración | 16.2 min | si |
| | Contenido | 84 mg/tab. | No |
| | Factor de similitud | No se realizo | No |

No se realizaron los perfiles de disolución por qué no sería significativo el perfil ya que no cuenta con el suficiente principio activo se puede observar en el perfil que se realizó que se forma una tipo matriz que evita disolver el principio activo.

Tabla 39 Propiedades de los comprimidos de la formulación 9.

| | Prueba | Resultado | Cumple (si/no) |
|---------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|
| Formulación 9 | Apariencia | Tabletas redondas color blanco | Si |
| | Dimensiones Diámetro | 11.22 mm | Si |
| | Espesor | 4.8 mm | Si |
| | Peso promedio | 0.3998 mg | si |
| | Dureza | 12.25 kp | Si |
| | % de Friabilidad | 0.035% | Si |
| | Tiempo de desintegración | 10 min 10 seg. | si |
| | Contenido | 102 mg/tab. | si |
| Factor de similitud | 77.08 | si | |

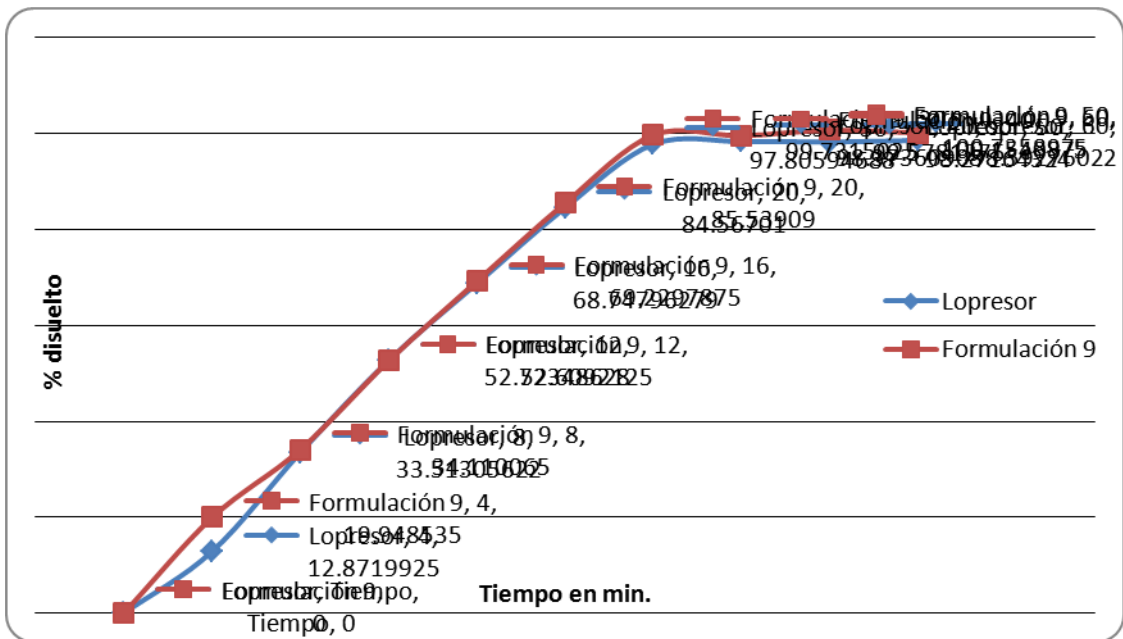


FIGURA 28 Perfiles de disolución de la formulación 9 vs lopresor Promedios de los 6 perfiles realizados.

De los resultados de las pruebas reológicas y los resultados de compresión se determinó que la mejor formulación es la formulación 9 por lo que se realizaron los tres lotes en el aparato 2

Tabla 40 Perfiles de disolución aparato 2 lote 1 de la formulación 9

| TIEMPO | Perfil 1 | Perfil 2 | Perfil 3 | Perfil 4 | Perfil 5 | Perfil 6 | Perfil 7 | Perfil 8 | Perfil 9 | Perfil 10 | Perfil 11 | Perfil 12 | Promedio |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| 4 | 20.9321 | 18.2065 | 32.5915 | 16.8679 | 22.1599 | 15.4941 | 20.8862 | 18.1766 | 32.5368 | 16.8251 | 22.1144 | 15.4658 | 21.0214 |
| 8 | 37.3960 | 32.2383 | 59.8265 | 32.8829 | 46.2324 | 35.8582 | 37.3252 | 32.1675 | 59.7035 | 32.8132 | 46.1525 | 35.7831 | 40.6983 |
| 12 | 47.4888 | 50.8875 | 51.7009 | 52.8213 | 52.2381 | 49.2331 | 51.8590 | 49.3904 | 51.5917 | 51.2264 | 52.6396 | 54.0054 | 51.2568 |
| 16 | 62.7049 | 66.6989 | 68.5306 | 68.6071 | 69.2395 | 63.7782 | 68.8325 | 66.4382 | 68.4060 | 66.4025 | 68.6879 | 70.0661 | 67.3660 |
| 20 | 75.6636 | 84.3607 | 86.0027 | 80.8515 | 86.8900 | 80.1851 | 86.8766 | 83.0714 | 85.8374 | 77.0198 | 86.3686 | 86.8053 | 83.3277 |
| 30 | 100.0949 | 102.1157 | 98.0740 | 101.1053 | 99.0844 | 101.4084 | 99.8896 | 101.9117 | 97.8805 | 100.8958 | 98.8708 | 101.2050 | 100.2113 |
| 40 | 99.2814 | 101.2860 | 97.2769 | 100.2838 | 98.2791 | 100.5845 | 99.0758 | 101.0959 | 97.0800 | 100.0688 | 98.0721 | 100.3840 | 99.3974 |
| 50 | 100.6941 | 102.7269 | 98.6612 | 101.7105 | 99.6777 | 102.0155 | 100.4873 | 102.5244 | 98.4631 | 101.4996 | 99.4674 | 101.7978 | 100.8105 |
| 60 | 99.3854 | 102.7269 | 97.3787 | 100.3887 | 98.3821 | 100.6898 | 99.1801 | 102.5244 | 97.1995 | 100.1867 | 98.1847 | 100.4837 | 99.7259 |

Tabla 41 Perfiles de disolución aparato 2 lote 2 de la formulación 9.

| TIEMPO | Perfil 1 | Perfil 2 | Perfil 3 | Perfil 4 | Perfil 5 | Perfil 6 | Perfil 7 | Perfil 8 | Perfil 9 | Perfil 10 | Perfil 11 | Perfil 12 | Promedio |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| 4 | 18.7173 | 10.1699 | 18.0479 | 21.5751 | 24.7270 | 21.7319 | 19.1106 | 10.3923 | 18.4278 | 22.0256 | 25.2405 | 22.1855 | 19.3626 |
| 8 | 30.6243 | 16.6491 | 30.3767 | 31.6078 | 41.6932 | 31.5948 | 31.2557 | 17.0011 | 31.0032 | 32.2590 | 42.5461 | 32.2457 | 30.7381 |
| 12 | 55.9991 | 54.9779 | 53.3894 | 47.5320 | 55.9394 | 51.7932 | 57.1380 | 56.0965 | 54.4762 | 48.5015 | 57.0771 | 52.8481 | 53.8140 |
| 16 | 70.2827 | 70.7810 | 70.8380 | 65.3830 | 73.4146 | 70.6873 | 71.7073 | 72.2156 | 72.2738 | 66.7096 | 74.9019 | 72.1200 | 70.9429 |
| 20 | 88.3513 | 87.3771 | 88.2518 | 85.7939 | 88.5110 | 86.7894 | 90.1373 | 89.1437 | 90.0357 | 87.5287 | 90.3002 | 88.5442 | 88.3970 |
| 30 | 100.0949 | 102.1199 | 98.0698 | 101.1091 | 99.0860 | 101.4050 | 102.1157 | 104.1770 | 100.0544 | 103.1463 | 101.0850 | 103.4555 | 101.3265 |
| 40 | 99.2814 | 101.2776 | 97.2865 | 100.2878 | 98.2751 | 100.5751 | 101.2860 | 103.3307 | 99.2414 | 102.3084 | 100.2637 | 102.6151 | 100.5024 |
| 50 | 100.6941 | 102.7262 | 98.6653 | 101.7256 | 99.6627 | 102.0188 | 102.7269 | 104.8004 | 100.6534 | 103.7637 | 101.6902 | 104.0747 | 101.9335 |
| 60 | 99.3854 | 102.7262 | 97.3903 | 100.3920 | 98.3788 | 100.6922 | 101.3921 | 104.8004 | 99.3452 | 102.4155 | 100.3686 | 102.7225 | 100.8341 |

Tabla 42 Perfiles de disolución aparato 2 lote 3 de la formulación 9.

| TIEMPO | Perfil 1 | Perfil 2 | Perfil 3 | Perfil 4 | Perfil 5 | Perfil 6 | Perfil 7 | Perfil 8 | Perfil 9 | Perfil 10 | Perfil 11 | Perfil 12 | Promedio |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| 4 | 18.7173 | 10.1699 | 18.0479 | 21.5751 | 24.7270 | 21.7319 | 19.3042 | 10.4940 | 18.6201 | 22.2583 | 25.4913 | 22.4023 | 19.4616 |
| 8 | 30.6243 | 16.6491 | 30.3767 | 31.6078 | 41.6932 | 31.5948 | 31.5839 | 17.1773 | 31.3181 | 32.5730 | 42.9670 | 32.5614 | 30.8939 |
| 12 | 53.7660 | 50.2544 | 52.9043 | 47.7809 | 59.7315 | 52.8892 | 51.9817 | 50.6196 | 51.5686 | 52.5462 | 54.6723 | 54.3666 | 52.7568 |
| 16 | 71.2775 | 67.5025 | 67.8396 | 62.2067 | 76.5287 | 70.0031 | 66.9302 | 67.3489 | 72.8831 | 67.8398 | 68.0989 | 74.1063 | 69.3804 |
| 20 | 90.3526 | 86.4114 | 83.9513 | 75.4349 | 93.3709 | 83.6571 | 78.7064 | 83.2517 | 87.0896 | 84.7680 | 85.1346 | 86.5817 | 84.8925 |
| 30 | 98.7376 | 95.6341 | 96.2217 | 96.9362 | 99.3765 | 99.7165 | 92.8618 | 99.2348 | 97.2698 | 97.2877 | 98.8877 | 99.7154 | 97.6566 |
| 40 | 99.6318 | 97.3399 | 96.8277 | 98.8271 | 100.0273 | 100.2812 | 95.6224 | 99.7212 | 99.1350 | 98.8306 | 99.4600 | 100.3115 | 98.8346 |
| 50 | 100.1212 | 98.3534 | 97.8882 | 99.4964 | 100.3310 | 100.5595 | 96.8527 | 100.5159 | 99.5782 | 99.6983 | 99.7210 | 100.4491 | 99.4637 |
| 60 | 100.8377 | 99.0018 | 98.8700 | 100.2836 | 100.6337 | 100.0229 | 98.1467 | 100.6880 | 99.7847 | 100.2370 | 99.8339 | 100.4875 | 99.9023 |

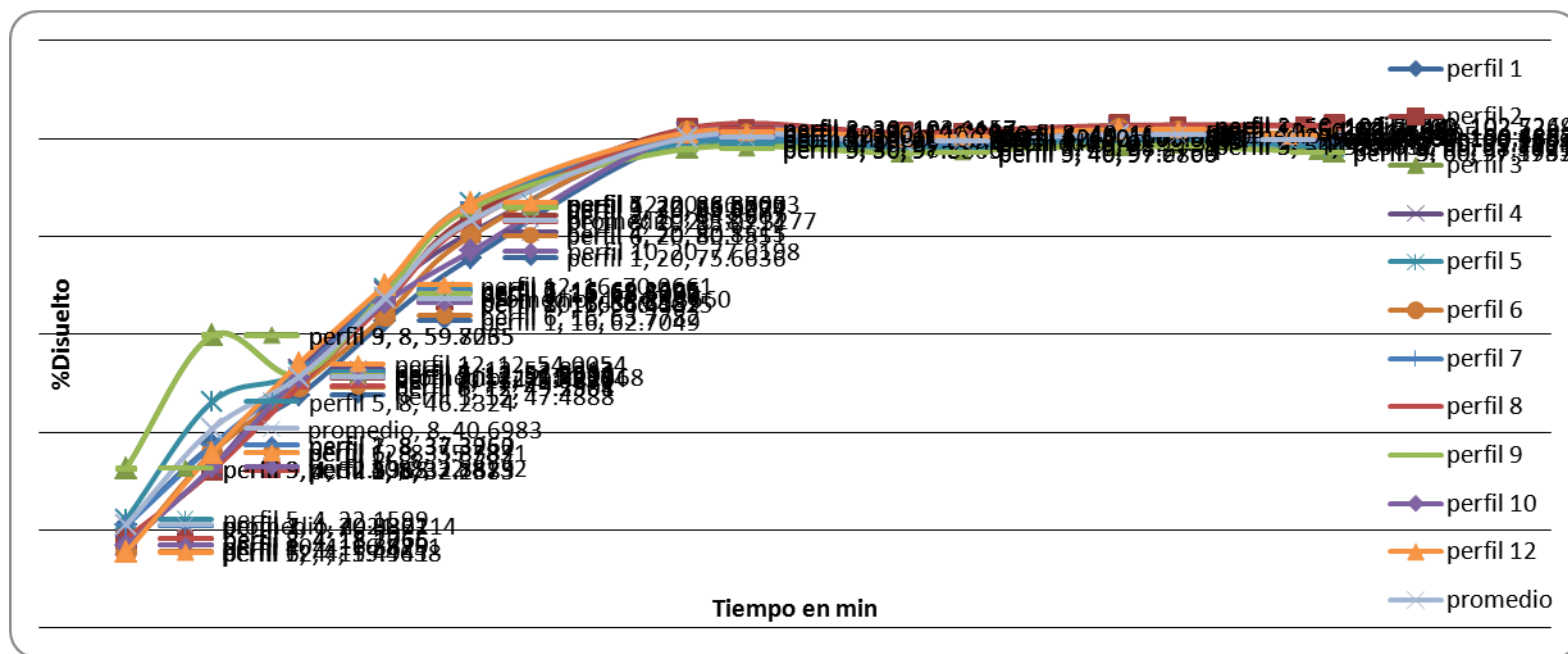


FIGURA 29 Perfiles de disolución formulación 9 lote 1.

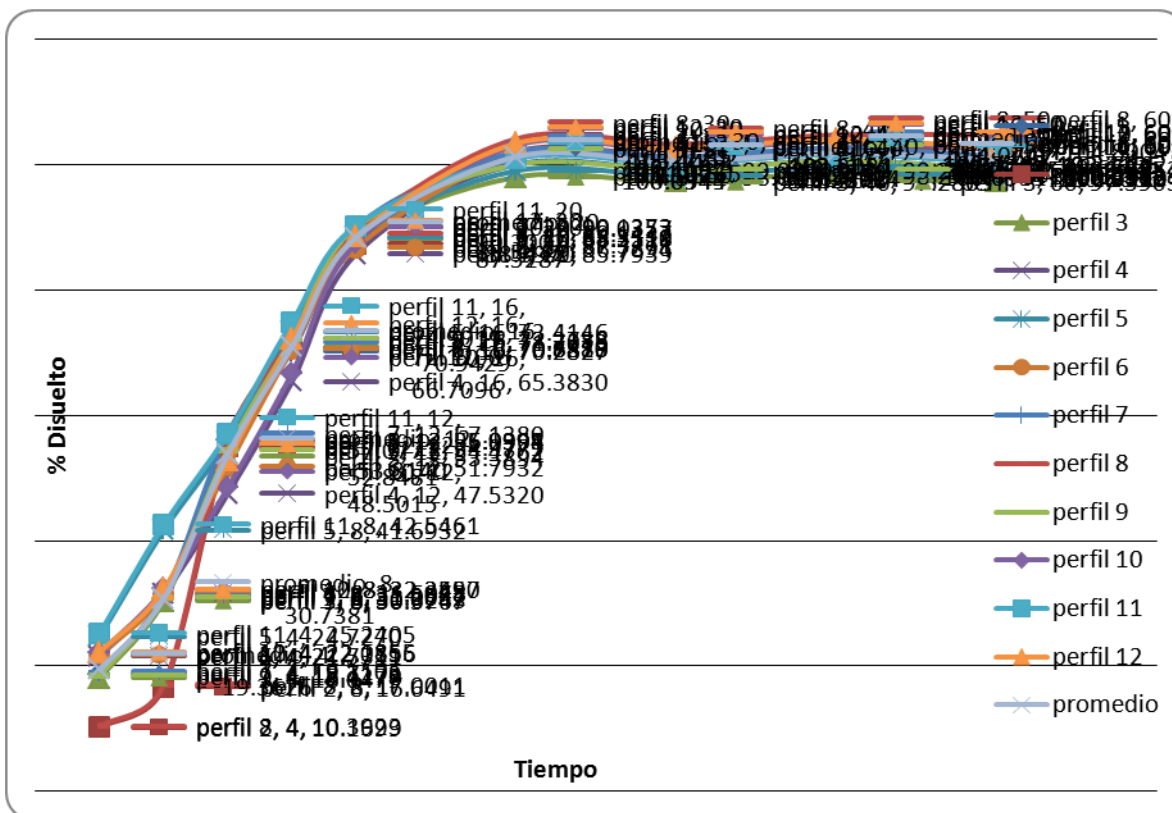


FIGURA 30 Perfiles de disolución formulación 9 lote 2.

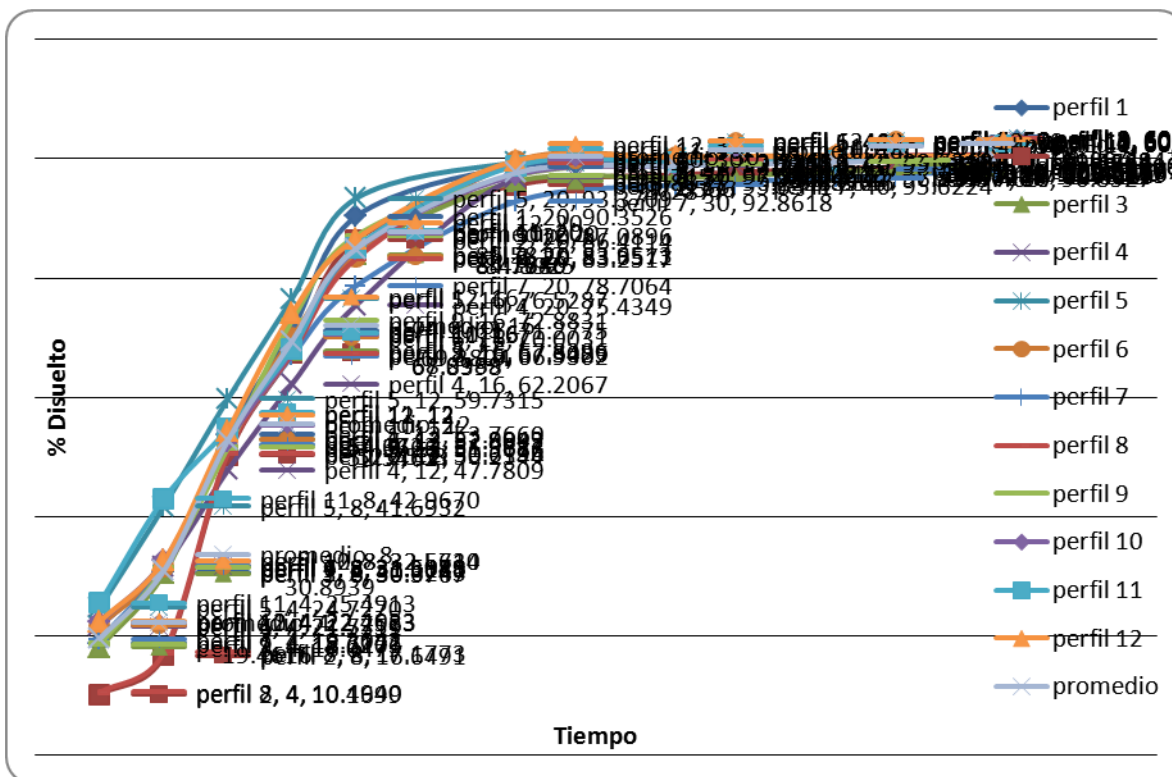


FIGURA 31 Perfiles de disolución formulación 9 lote 3.

7.3. Contenido químico

Preparación de una curva de calibración de 8 concentraciones diferentes en un intervalo de 11.1-155.4 mcg/ml por triplicado.

Tabla 43 Concentración adicionada y estimada para evaluar la linealidad del sistema

| Concentración Adicionada (mcg/ml) | | Concentración Estimada (mcg/ml) | % Desviación | % Determinación |
|-----------------------------------|-------|---------------------------------|--------------|-----------------|
| 10% | 11.1 | 10.9649 | 1.22% | 98.78% |
| | | 11.0678 | 0.29% | 99.71% |
| | | 11.0373 | 0.56% | 99.44% |
| 20% | 22.2 | 22.4688 | -1.21% | 101.21% |
| | | 22.0651 | 0.61% | 99.39% |
| | | 22.0043 | 0.88% | 99.12% |
| 40% | 44.4 | 44.2352 | 0.37% | 99.63% |
| | | 44.2363 | 0.37% | 99.63% |
| | | 44.3535 | 0.10% | 99.90% |
| 60% | 66.6 | 66.0763 | 0.79% | 99.21% |
| | | 66.5494 | 0.08% | 99.92% |
| | | 66.0251 | 0.86% | 99.14% |
| 80% | 88.8 | 89.2903 | -0.55% | 100.55% |
| | | 89.0276 | -0.26% | 100.26% |
| | | 89.2197 | -0.47% | 100.47% |
| 100% | 111 | 110.8402 | 0.14% | 99.86% |
| | | 110.7468 | 0.23% | 99.77% |
| | | 110.8474 | 0.14% | 99.86% |
| 120% | 133.2 | 133.3169 | -0.09% | 100.09% |
| | | 133.2975 | -0.07% | 100.07% |
| | | 133.4791 | -0.21% | 100.21% |
| 140% | 155.4 | 155.2728 | 0.08% | 99.92% |
| | | 155.2451 | 0.10% | 99.90% |
| | | 155.3625 | 0.02% | 99.98% |
| | | | Promedio | 99.83% |
| Desv. Std. | | | | 0.0052 |
| C.V. | | | | 0.52% |

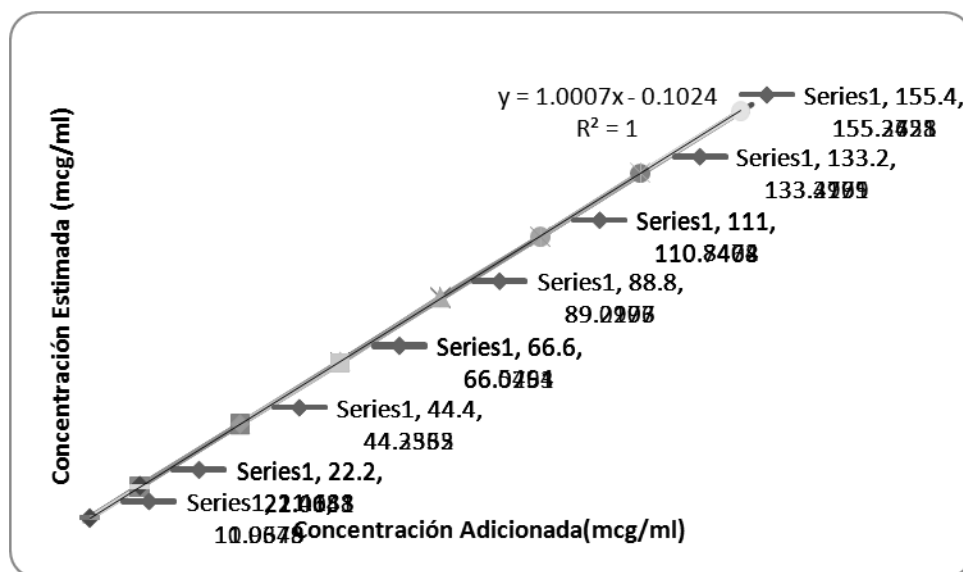


FIGURA 32 Gráfico de concentración adicionada y concentración estimada para evaluar la linealidad del sistema

Tabla 44 Estadísticas de la Regresión para evaluar la linealidad del sistema

| | |
|---|------------------|
| Pendiente (m) | 1.0007 |
| Ordenada (b) | -0.1024 |
| Coefficiente de correlación (r) | 0.99998726 |
| Coefficiente de determinación (r ²) | 0.99997452 |
| Intervalo de confianza para b al 95% | -0.3100 a 0.1053 |

Tabla 45 Análisis De Varianza para evaluar la linealidad del sistema

| | Grados de libertad | Suma de cuadrados | Promedio de los cuadrados | F calculada | Valor crítico de F |
|-----------|--------------------|-------------------|---------------------------|-------------|--------------------|
| Regresión | 1 | 57330.1278 | 57330.1278 | 863242.928 | 4.953E-52 |
| Residuos | 22 | 1.46107517 | 0.06641251 | | |
| Total | 23 | 57331.5889 | | | |

La linealidad del sistema se corrobora ya que muestra una relación lineal entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada de metoprolol, además de que se demuestra estadísticamente ya que el valor de la F crítica es menor que el de la F calculada.

Tabla 46 Resultado analítico (mg/tab) para tabletas Lopresor® 100

| Lote | Cm (mg/ml) | FD (ml) | Wm (mg) | (mg/tab) | mg met/tab | Promedio | Desv. Std. | C.V. |
|--------|---------------|------------|------------|----------|------------|----------|---------------|-------|
| N0059 | 0.0809 | | 134.7 | 336.8 | 101.1208 | 100.7454 | 1.2877 | 1.28% |
| | 0.0817 | 500 | 134.7 | | 102.1102 | | | |
| | 0.0791 | | 134.7 | | 98.8839 | | | |
| | 0.0814 | | 134.7 | | 101.7511 | | | |
| | 0.0796 | | 134.7 | | 99.4605 | | | |
| | 0.0809 | | 134.7 | | 101.1456 | | | |
| N0063 | 0.0813 | | 135.7 | 339.2 | 101.6011 | 101.2393 | 1.3315 | 1.32% |
| | 0.0821 | | 135.7 | | 102.6454 | | | |
| | 0.0794 | | 135.7 | | 99.236 | | | |
| | 0.0818 | | 135.7 | | 102.2624 | | | |
| | 0.08 | | 135.7 | | 100.013 | | | |
| | 0.0814 | | 135.7 | | 101.6779 | | | |
| N0064 | 0.0828 | | 135.7 | 338.3 | 103.1831 | 101.7804 | 1.1423 | 1.12% |
| | 0.0814 | | 135.3 | | 101.7874 | | | |
| | 0.0819 | | 135.3 | | 102.3661 | | | |
| | 0.0819 | | 135.4 | | 102.3163 | | | |
| | 0.08 | | 135.5 | | 99.9137 | | | |
| | 0.0809 | | 135.4 | | 101.1156 | | | |
| Global | | | | | | 101.255 | 1.2578 | 1.24% |

Tabla 47 Resultado analítico (mg/tab) para tabletas genéricas

| Lote | Cm (mg/ml) | FD (ml) | Wm (mg) | (mg/tab) | mg met/tab | Promedio. | Desv. Std. | C.V. |
|--------|------------|---------|---------|----------|------------|-----------|------------|---------|
| 1 | 0.0792 | 500 | 156.2 | 390.07 | 98.8841 | 99.5046 | 0.6994 | 0.703% |
| | 0.0792 | | 156 | | 99.0466 | | | |
| | 0.0799 | | 156 | | 99.8327 | | | |
| | 0.0807 | | 156.1 | | 100.7714 | | | |
| | 0.0794 | | 156.2 | | 99.1923 | | | |
| | 0.0795 | | 156.2 | | 99.3008 | | | |
| 2 | 0.0796 | 500 | 157 | 392.4 | 99.4565 | 99.2420 | 0.8597 | 0.866% |
| | 0.0800 | | 156.9 | | 100.0094 | | | |
| | 0.0801 | | 157 | | 100.0580 | | | |
| | 0.0782 | | 156.9 | | 97.7400 | | | |
| | 0.0795 | | 157 | | 99.3116 | | | |
| | 0.0790 | | 156.7 | | 98.8765 | | | |
| 3 | 0.0793 | 500 | 158.2 | 395.7 | 99.1933 | 99.7885 | 0.6923 | 0.694% |
| | 0.0794 | | 158.3 | | 99.2196 | | | |
| | 0.0805 | | 158.3 | | 100.6705 | | | |
| | 0.0804 | | 158.2 | | 100.5106 | | | |
| | 0.0799 | | 158.2 | | 99.9702 | | | |
| | 0.0793 | | 158.2 | | 99.1671 | | | |
| Global | | | | | | 99.5117 | 0.7450 | 0.7486% |

7.3.1. Cálculo del Factor de Similitud

Tabla 48 Cálculo del factor de similitud para la formulación 9.

| Tiempo | %Disuelto Lopresor | %Disuelto Formulación 9 | (Rt-Pt) | (Rt-Pt) ² |
|--------|-----------------------|-------------------------------|--|----------------------|
| 4 | 12.8719925 | 19.948535 | -7.0765425 | 50.0774538 |
| 8 | 33.5130562 | 34.110065 | -0.59700878 | 0.35641948 |
| 12 | 52.7234863 | 52.6092125 | 0.11427378 | 0.0130585 |
| 16 | 68.7479628 | 69.2297875 | -0.48182471 | 0.23215505 |
| 20 | 84.56701 | 85.53909 | -0.97208 | 0.94493953 |
| 30 | 97.8059469 | 99.7315025 | -1.92555562 | 3.70776446 |
| 40 | 98.3736091 | 99.5781275 | -1.20451842 | 1.45086462 |
| 50 | 98.2716432 | 100.735898 | -2.46425426 | 6.07254908 |
| 60 | 98.5927602 | 100.154088 | -1.56132728 | 2.43774287 |
| | | | $\sum(Rt-Pt)^2$ | 65.2929473 |
| | | | $1/n (\sum(Rt-Pt)^2)$ | 7.25477193 |
| | | | $1+(1/n (\sum(Rt-Pt)^2))$ | 8.25477193 |
| | | | $[1+(1/n (\sum(Rt-Pt)^2))]^{0.5}$ | 0.34805467 |
| | | | $([1+(1/n (\sum(Rt-Pt)^2))]^{0.5})^{*100}$ | 34.8054666 |
| | | | $\log([1+(1/n (\sum(Rt-Pt)^2))]^{0.5})^{*100}$ | 1.54164746 |
| | | | $50\log([1+(1/n (\sum(Rt-Pt)^2))]^{0.5})^{*100}$ | 77.082373 |

7.4 Análisis de resultados:

El tamaño de partícula de los excipientes y el principio activo en la formulación tiene influencia sobre las características funcionales de flujo y mecánicas de las mezclas. Algunos autores han observado que en general el flujo de los materiales sólidos puede ser inhibido con una disminución del tamaño de partícula debido a que se crean fuerzas cohesivas y una elevada energía libre superficial. La disminución del flujo por la presencia de pequeñas partículas puede deberse a un incremento importante de las fuerzas de Van der Waals y electrostáticas.

La forma de la partícula también tiene influencia sobre el flujo de los materiales sólidos, partículas con tendencia hacia la esfericidad fluyen mucho mejor que las partículas irregulares (Harry, 1995)

Por otro lado la densidad está definida como la relación de masa entre el volumen de una sustancia expresada en g/cm^3 o en g/ml es una propiedad del material que no depende de la cantidad de masa en estudio pero que sí depende del empaquetamiento molecular de la estructura del cristal y del grado de cristalinidad. Las propiedades de empacamiento tal como la densidad aparente y la densidad consolidada pueden entonces afectar el flujo, el mezclado y el tableteado.

La relación entre la densidad aparente y consolidada de los materiales sólidos también puede ser expresada mediante la diferencia entre sus volúmenes aparente y consolidado, pues en ellas la masa permanece constante.

La densidad aparente o de bulto de un material depende entonces de un cierto número de factores, tales como, tamaño, forma y cohesión de las partículas. Generalmente los sólidos con mayor cantidad de finos forman un empaquetamiento de mayor densidad, esto debido a que las pequeñas partículas ocupan los espacios interarticulares que dejan las partículas grandes (Beatriz, 2001)

La densidad aparente también tiene un doble significado farmacéutico: se relaciona con la facilidad para el inicial acomodo de las partículas al ser depositadas en un lecho y también es una medida de la capacidad del material para mezclarse de manera efectiva con el principio activo el cual se introduce en los espacios libres dejados por el diluyente aglutinante.

La evaluación de los índices de Hausner y Carr, permiten hacer una medición del flujo de los excipientes y una medición de la capacidad de los sólidos a ser comprimidos. También son mediciones de la importancia relativa de las interacciones interparticulares. En un sólido de flujo libre, tales interacciones son generalmente insignificantes y la densidad aparente y consolidada son de valores muy cercanos. Sin embargo para materiales de pobre flujo como los nuestros, existen frecuentemente más interacciones interparticulares, observando así una marcada diferencia entre las densidades aparente y consolidada.

Entonces la fricción interna generada por dichas interacciones dentro del material sólido dependen de un número de factores como son: tipo de material, forma de la partícula tamaño y distribución de partícula, superficie de la partícula, condiciones atmosféricas (temperatura y humedad), fuerzas aplicadas y fuerzas interparticulares. (Rough S.L., 2003)

De esta manera la información obtenida de las pruebas reológicas nos indican que son de flujo pobre y pobre compresibilidad puesto que el tamaño de partícula del principio activo es muy pequeño y las propiedades de las mezclas se muestran en la tabla 26.

El ángulo de reposo es el ángulo entre la horizontal y la pendiente de un cono o pila de material sólido. Es una medida relativa de la fricción entre las partículas del material sólido pero también es una medida de cohesión de partículas finas. Valores altos usualmente significa flujo pobre de material y las partículas son usualmente menores de 75- 100 micrómetros. Valores bajos usualmente significan buenas propiedades de flujo y las partículas son usualmente de 250 micrómetros con esto podemos decir que nuestro principio activo tiene un tamaño de partícula de entre 75-100 micrones con lo cual confirmamos que es de flujo pobre.

La fluidez de los sólidos farmacéuticos se define como la facilidad que tiene de fluir libremente en relación al cambio de posesión de las partículas individuales formando un lecho de sólidos. Dentro de las variables que alteran el flujo se encuentran la porosidad, forma y tamaño de partícula la humedad y la presencia de cargas electrostáticas.

Las fuerzas fundamentales que puede afectar el flujo de los sólidos son cohesión y fricción. La cohesión es la atracción mutua y resistencia a la separación de las partículas de un mismo material en contacto mientras que la fricción es la resistencia ejercida por una partícula contra el movimiento de otra. (Andrea., Vol 257 2003)

Se espera que cada una de las tabletas obtenidas tenga un peso individual razonablemente igual o medio. Cabe mencionar que algunos autores indican que al parecer, la masa de las tabletas es independiente de las propiedades de flujo, debido a que los mecanismos de llenado de una tableta son designados a una variación de masa mínima aun cuando las propiedades de flujo sean malas.

El espesor de los comprimidos puede llegar a modificarse sin la alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de la formulación y en la presión aplicada sobre las tabletas en el proceso de compresión, así como la velocidad de compresión. La importancia del control de espesor es el de producir tabletas de aspecto idéntico esto se refleja en la etapa de acondicionamiento de las mismas ya que es importante el aspecto del producto. (Chan, 2002)

La resistencia a la ruptura a la picadura o abrasión en condiciones de almacenamiento transporte y manipulación antes de su uso depende de la dureza. De la dureza también depende que la tableta se desintegre en un lapso establecido o que no satisfaga el perfil de disolución y que la tableta soporte toda la manipulación. (Rough S.L., 2003)

La compactibilidad de un polvo se define como la capacidad de un polvo de ser transformado en un compacto de cierta fuerza mecánica para formar un compacto coherente (cohesivo). Esta depende de las propiedades físicas del material de la fuerza y tiempo de compresión. (Rough S.L., 2003)

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta en la cual se evalúa la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el empaque.

La prueba de perfil de disolución se basa en la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en disolución después de un tiempo de agitación en un medio de disolución adecuado. Un perfil de disolución está definido como la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos en condiciones de experimentación controladas.

Los factores que determinan la velocidad de disolución son aquellos que dependen del sistema como son: el medio de disolución, la temperatura del medio de disolución y factores asociados al proceso tecnológico como el tamaño de partícula de los polvos, la fuerza de compresión y el método de fabricación.

De acuerdo con los resultados para la reología el comportamiento del tartrato de metoprolol no es adecuado para una compresión directa, por lo que representó un reto lograrlo. Mostrando la oportunidad de emplear los conocimientos adquiridos para poder establecer una formulación idónea con la que se pueda obtener tabletas que cumplan con las características establecidas al inicio de este trabajo. Por esta razón se evaluaron excipientes adecuados para favorecer las características.

Con la primera formulación que se planteó se pudo elegir el agente de compresión con el que se trabajaría. Considerando los resultados de reología del principio activo se eligió el Destab 90S que es un carbonato de calcio ya que tiene buenas propiedades de flujo y se obtienen durezas bastante aceptables por lo que se decidió usar este excipiente. Se puede observar en la tabla #26 que este excipiente no tiene buena capacidad de carga ya que la mezcla carece de propiedades de flujo y su índice de compresibilidad es extremadamente pobre, en cuanto a las tabletas realizadas no tienen buenas durezas y no pasan friabilidad esto también debido a su poca capacidad de carga y como fallo estos parámetros no se realizaron perfiles ni contenido químico.

En la formulación 2 se cambió el diluyente aglutinante por un coprocesador de Isomaltasa (Galen IQ) este nuevo excipiente mejora las propiedades de flujo, y aumenta las durezas de los comprimidos pero los resultados no fueron muy alentadores ya que la mezcla fluyó aunque muy pobremente; pero lo que no terminó por convencer fue que la mezcla se pegaba un en el punzón y la matriz esto debido a que el tartrato de metoprolol tiende a formar una masa alrededor del punzón con el aumento en la fuerza de compresión también esta formulación no pasó la prueba de Friabilidad ya que las tabletas presentaron laminación esto se lo atribuimos a que no se llevo a cabo un buen proceso de mezclado entre el Galen IQ y el Tartrato de metoprolol debido a la diferencia de tamaños de

partícula y como se observó una deficiencia en el mezclado no se realizaron las pruebas de contenido químico ni perfiles de disolución.

Para la formulación 3 se cambió el diluyente aglutinante así como el deslizante de Cabosil a Neosilin ya que este último aparte de tener propiedades como deslizante tiene propiedades de adsorbente esto para evitar que el tartrato de metoprolol se pegue en la matriz y punzón. El Diluyente empleado fue Celulosa Microcristalina PH101 ya que se asemeja mucho el tamaño de partícula que el del principio activo. Después del mezclado se puede observar que tiene una apariencia homogénea pero cuando se realizaron las pruebas reológicas (ver tabla 26) se determinó que la formulación no tiene propiedades de flujo pero cuando se realizaron los comprimidos se obtuvieron durezas altas, pasó la prueba de friabilidad y se encontró un factor de similitud de 42.87, pero el contenido químico se elevó dando un valor de 114mg/tab ver tabla 33. Esto puede deberse a un mal mezclado.

Para las formulaciones 4, 5, 6, 7 se realizó una mezcla de dos diluyentes aglutinantes que mostraron por separado las características deseables el Galen IQ proporciona propiedades de flujo y por otro lado la CMC PH 101 da mejor mezclado y evita que se pegue la matriz y el punzón así que se cambió la forma de mezclado por dilución 50-50 y cambiando las proporciones de los dos diluyentes aglutinantes y retomó la formulación 3 y se obtuvo lo siguiente.

La formulación 4 (ver tabla 26) que contienen el 100 % de Galen IQ. La formulación cuenta con propiedades de flujo pobres pero con mayor compresibilidad lo cual cuando se llevó a comprimir la mezcla se sigue pegando aunque en menor proporción por que se agregó el Neosilin. Las tabletas obtenidas de esta formulación presentan mayores durezas y pasan la prueba de friabilidad así como el peso promedio así como paso la prueba de contenido químico ya que las tabletas tienen 104 mg de tartrato de metoprolol pero no pasa la prueba de disolución ya que tiene un factor de similitud de 22.85 de similitud muy bajo esto debido a que se está retrasando la disolución por lo que esta formulación no es la óptima.

La formulación 5 (ver tabla # 26) que contiene un 50 % de celulosa microcristalina PH 101 y 50 de Galen IQ no fluye pero la mezcla se observó homogénea y cuando se llevó a comprimir las tabletas no se pegaron en los punzones ni en la matriz, pasa la prueba del peso promedio las durezas siguen un poco altas la prueba de friabilidad pasa sin ningún problema esto también debido a la alta dureza la prueba de contenido químico es favorable obteniendo 101 mg de Tartrato de metoprolol por tableta en cambio la prueba de disolución está muy por debajo el cual fue de 28.85 % también retrasando la disolución por lo que esta tampoco no es la formulación óptima.

De las formulaciones 4 y 5 se puede pensar que el factor de similitud está muy por debajo debido a que por las altas durezas el nivel de compactación modificara la liberación ya que no permite que el medio de disolución penetre por eso retasá la liberación.

La formulación 6 contiene 75 % de Galen IQ y 25 % de Celulosa Microcristalina PH101 esta formulación obtiene propiedades de flujo obtenidas por la alta cantidad de Galen IQ la formulación se ve comprometida en cuanto al flujo por la cantidad extra de CMC ya que el flujo es menor que en la formulación 4 que contiene puro Galen IQ . Al momento de comprimir esta mezcla no se pegó al punzón y a la matriz presentando una menor dureza pero no por esto no pasa la prueba de friabilidad, el peso promedio es un poco bajo pero está dentro de los límites así como la prueba de contenido químico no está dentro de especificaciones ya que está por arriba del límite dando un valor de 114 mg de Tartrato de metoprolol por tableta y el perfil de disolución también está por debajo con un valor de 48.85% muy cercano al límite pero no pasa así que esta tampoco es la formulación óptima.

La formulación 7 contiene 25 % de Galen IQ y 75 % de celulosa microcristalina PH 101 esta formulación no fluye pero la mezcla presenta una buena apariencia y al momento de comprimir se obtienen tabletas de una dureza deseable de 13.8 así como un Porcentaje de friabilidad de 0.97 % pasando también este parámetro también la prueba de contenido químico es aceptable obteniendo 101 mg de Tartrato de metoprolol por tableta y el perfil de disolución arrojó un factor de similitud de 62.62 con lo cual podríamos decir que esta formulación es la óptima pero hay que recordar que no fluye por lo cual se llevó a la prueba de flujo dinámico dando como resultado que tenía una velocidad de flujo de 0.24 g/seg lo cual es muy pobre pero podemos optimizar esta formulación para obtener una formulación que cumpla con todos los parámetros .

Así se llegó a proponer la formulación 8 para poder optimizar la formulación esta formulación se le agregó Lactosa Monohidratada spray dry en mayor proporción que la CMC y el Galen para mejorar las propiedades de flujo y efectivamente se mejoraron dando un flujo de 6.24g/seg

La dureza bajó mucho dando 8.8 kP con este resultado cumple la prueba de friabilidad pero no cumple la prueba de contenido químico quedando muy por debajo de las especificaciones dando un valor de 84 mg de Tartrato de metoprolol por tableta y cuando se corrieron los perfiles de disolución se observó que la CMM PH 101 y la Lactosa SD forman un tipo reservorio o matriz que evita que se liberara el principio activo así como también puede afectar para la cuantificación del principio activo. Por lo que esta formulación no fue la indicada ni será la óptima.

De esta manera se decidió aumentar el tamaño de partícula de la celulosa microcristalina ya que con un tamaño de partícula mayor proporcionaría mejores propiedades de flujo a la mezcla y cambiar el Neosilin por Cabosil que confiere mayor propiedad deslizante para mejorar las propiedades de flujo así como también cambiar las condiciones de mezclado haciéndola por dilución la cual sería poner 1/3 de Principio activo, Galen IQ y CMC PH 500 junto con los demás componentes en su totalidad exceptuando el lubricante para

evitar la sensibilidad al lubricante ya que se reporta en la literatura que si el lubricante se mezcla por más de 5min podría afectar la disolución. Esto se mezclo por 5 min. Después adicionamos 1/3 de principio activo, Galen IQ y CMM PH 500 y se mezclo por 5 min. Después adicionamos el último 1/3 de principio activo, Galen IQ y CMM PH 500 mezclándose por 5 min. Finalmente se adicionó el lubricante y se mezcló por 2min. Este proceso de mezclado va a ayudar a que el principio activo se adhiera a los diluentes aglutinantes ya que es una muy buen técnica para las formulaciones que contienen un bajo porcentaje de principio activo al final del mezclado tenía un apariencia homogénea pero se tuvo que eliminar lo último del mezclado por que se apreciaba una ligera segregación.

La formulación 9 presentó buenas propiedades de flujo obteniendo un flujo de 6.8 g/seg y un ángulo de reposo de 29.7° esto indica que tiene un excelente flujo el único inconveniente es que hay que agregar poco a poco y lentamente la mezcla a la tolva y que si no se hace así puede apelmazarse la mezcla y no fluir este es un inconveniente para cuando se quiera hacer un escalamiento ya que no podemos controlar la velocidad de vaciamiento del mezclador a la tolva.

Cuando se llevó a comprimir la mezcla se obtuvieron valores aceptables como el peso promedio que fue de 0.3998 mg, un valor de Dureza de 12.25 Kp, un tiempo de desintegración rápido menor a 10 min y el porcentaje de friabilidad bastante bajo menor de .001% pero la prueba de contenido químico es aceptable ya que es de 102 mg de tartrato de metoprolol por tableta y entra dentro de especificaciones que va de 90 a 110 % y un factor de similitud de 77.08 que es muy aceptable.

En las 9 formulaciones el contenido químico es muy diferente esto es debido a que no tenemos un buen mezclado homogéneo.

Con estos resultados no podemos asegurar que la formulación sea la óptima ya que no tiene un flujo libre aparte no podemos decir que sea intercambiable ya que solo pasó el perfil de disolución pero seria necesario realizar las pruebas clínicas para que se pueda decir que esta formulación es intercambiable.

CONCLUSIONES

8. Conclusiones

- Se desarrollaron 9 formulaciones para la fabricación de tabletas de Tartrato de metoprolol de 100 mg por el proceso de compresión directa y se optimizaron de tal manera que 1 formulación cumplió con la normatividad vigente.
- La formulación 9 cumple con el factor de similitud reportado en la NOM-177-SSA1-2000 mayor de 50 en el aparato.
- Se caracterizó el medicamento innovador propuesto por COFEPRIS para tenerlo como referencia y compararlo contra las formulaciones.
- Se caracterizó el principio activo reológicamente y se determinó que no es muy adecuado el uso de este para compresión directa.
- Se llevó a cabo la evaluación del método de elaboración de tabletas por compresión directa.
- Al término del presente trabajo se concluye que el método para la elaboración de tabletas de Tartrato de metoprolol de 100 mg el método de compresión directa se recomienda para la docencia o pequeños pilotos porque para llevarlo a nivel industrial se recomienda una granulación vía seca.
- Las tabletas obtenidas cumplen con las especificaciones preestablecidas.
- En el estudio de preformulación se determinó que el principio activo cumple con las especificaciones que determina la USP 33 NF 28 año 2010 para la materia prima.

BIBLIOGRAFÍA

9. Bibliografía

- 1) Akuga, J. G. (1987). Studies of Furesemide Tablets Influence of wet-mixing binder volime and bhath variation on Dissolution tare. *Drug development and Indutrial Pharmacy* , 2541-2552.
- 2) Álvarez, L. m. (1997). Tesis de Licenciatura: Caracerizacion reologica y funcional de excipientes para comprecion directa . Facultad de EStudios Superiores Cuautitlán UNAM.
- 3) Amador, G. E. (1995). Tesis de Licenciatura: Caracterización Física y Mecánica de la Lactosa para Compresión Directa. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM.
- 4) Andrea., S. (Vol 257 2003). "Note on the massurement of flowability acording to the European Pharmcopeia". *international Journal of Pharmaceuticals* , 301-304.
- 5) Armstrong, N. (1997). Selection of excipientsfor direct compression tablet formulation. *Pharm.Techol Eur* , 24-30.
- 6) Aulton, M. (2004). Farmacia: La Ciencia del Diseño de Formas Farmaceuticas. Madrid: Elsevier.
- 7) Bagda, M. J. (2002). Tablet compression: Machine Theory, Desing and Process troubleshooting. En S. James, *Encyclopedia of Pharmaceutical Techology* (págs. 2669-2671). USA: Marcel Dekker 2 ed. vol3.
- 8) Beatriz, M. V. (2001). "Sistemas computacionales Multimedia: elaboración de comprimidos" . Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM .
- 9) Carcamo, E. (1988). Cinetica de disolucion de Medicamentos. *Secretaría General de la OEA Washintong D:c* .
- 10) Cárdenas,R. (1996). Aspectos Biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. 31-28.
- 11) Carrasco, C. (2005). Tesis de Licenciatura: Optimizacion de una formulacion de tres diluentes-aglutinantes (PROSOLV HD 90, EMDEX y EMCOPRESS). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
- 12) Chan, H. (2002). Excipients-Powders and Solid Dosage Forms. En S. J. C., *Encyclopedia of Pharmeaceutical Tecnology* (págs. 1132-1133). USA: Marcel Dekker. 2.ed. Vol.2 .
- 13) Cuesta, M. (z de 2010). Medicamentos genéricos : una visión global. *Siste,a*

Nacional de Salud volumen 34, N°2 , 35-40.

- 14) DiPiro, J. T. (2003). Biopharmaceuticals. En *Encyclopedia of Clinical Pharmacy* (págs. 82-101). USA: MerceL Dekker.
- 15) *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: FEUM (8a ed.)*. (2004). México: Secretaria de Salud
- 16) Meixueiro. F (2004). GENÉRICOS Y SU BIOEQUIVALENCIA: balance y perspectivas en america latina. *Acción INternacional para la Salud* .
- 17) FDA. (2000). Guidance for industry "Waiver of in vitro bioavaility and bioequivalence studies for inmediate-release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics clasification . 200.
- 18) Florey, K. (1983). *Analitical Profiles of drug substances* . EUA: American Pharmeceutical Association .
- 19) Camps, F. G. (aun no publicada). Tesis de licenciatura de Desarrollo y Validación de Métodos Analíticos para Evaluar el Contenido de Metoprolol en Tabletas y Estudiar su Perfil de Disolución Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM..
- 20) Grim W, *Stability testing of products* , Wissenschaftliche Verlagesel sachaft, Germany, 1987, pp 40-49,209-225
- 21) Garekaini. H, Effect of compression force, compression speed and particle size on the compression properties of paracetamol , *Drug development and industrial pharmacy*, 27 (9) 935-942, 2001
- 22) Harry, B. G. (1995). "Physical Characterization of Pharmaceutical soilds". EUA: Marcel Dekker, Inc.
- 23) Jivraj, M. M. (2000). An Overview of the Different Excipients Useful for the Direct Compression of Tablets . *Pharm.Sci.Technol* , (3) 58-63.
- 24) Khan, K. y. (1973). The production of Tablets by Direct Compression. *Can.J.Pharm.SCi* , 1-5.
- 25) Liberman, H. (1986). En L. Liberman HA, *The theory and Practice of Industrial Pharmacy* (págs. 184-186, 316-317). Philadelphia: Lea & Febiger.
- 26) Liberman, H. (1989). *Pharmaceutical Dosages Forms Tablets*. En H. .. Liberman. USA: Marcel Dekker inc.
- 27) Medicina, F. (2008). *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM*. Recuperado el 26 de febrero de 2011, http://www.fecmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_w=6.
- 28) MedlinePlus. (02 de 03 de 2011). *American Society of Health-System Pharmacists*,

- Inc. Cláusula de Protección*. Recuperado el 7 de 03 de 2011, de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682864-es.html>
- 29) MERCK, T. I. (2001).
- 30) Moffat, A. (2004). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. Usa: Pharmaceutical press version electronica .
- 31) Metoprolol, <http://www.answers.com/topic/inyecci-n-de-difenhidramina>, consultado 27 enero 2011
- 32) Montgomery, D. C. (2002). *Diseño y análisis de experimentos*. México: Llimusa Wiley.
- 33) NOM-059. (2006). Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricacion de medicamentos .
- 34) NOM-073-SSA1. (2005). Estabilidad de Fármacos y Medicamentos .
- 35) NOM-177-SSA. (2000). Pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, requisitos que debe sujetarse los terceros autorizados que realicen pruebas .
- 36) (Novartis) ,
<http://www.pharma.us.novartis.com/info/products/name/lopressor.jsp>,
consultado el 25- de enero 2011
- 37) Novartis,<http://www.pharma.us.novartis.com/info/products/name/lopressor.jsp>,
consultado el 25 de enero 2011 prescribing information
- 38) Pandit A, S. R. (2003). DEvelopment And IN Vitro Evaluation of Sustained Release Multiparticulate Tablet of Freely Water Soluble Drug . *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol 46* , 463-370.
- 39) Alfonso, R G. (1998). Remington Farmacia. Madrid España Tomo 2 19 ed: Medica Panamericana.
- 40) Rough, S.L., D. W. (2003). "Tapping characterization of high shear mixer agglomerates made with ultralight viscositybinders ". *Powder Technology* vol 132.
- 41) Rowe, C. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Londres 5 ed.: Pharmaceutical Press.
- 42) S.L, R. (2003). En "*Tapping characterization of high shear mixer agglomerates made with ultralight viscositybinders*".
- 43) Sánchez, G. E. (2007). Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica. *Revista Mexicana de Ciencias farmacéuticas vol. 38* , 57-76.
- 44) Shangraw, R. (1988). Direct compression Tableting *Encyclopedia of Pharmaceutical*

Technology VOI 4. USA: Marcel Dekker.

- 45) Swarbrick, J. (1994). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. New York: Marcel Dekker INC.
- 46) Ventura, R. M. (1996). Tesis De Licenciatura "Diseños experimentales , una Herramienta estadística para la Investigacion en Farmacia. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM.
- 47) Villafuerte, L. (1984:). *Diseño de medicamentos*. México: CONSNET-ENCB-IPN.
- 48) Zelhofer, M. J. (2002). Tablet formulation. En J. B. Swarbrick, *Encyclopedia of Pharmaceutical Tecnology* (págs. 2701-2706). USA: Marcel Dekker 2 ed Vol. 3.

ANEXOS

10. Anexos

10.1. Anexo 1 Formulación en el aparato 4 de disolución de la farmacopea

| Tiempo (min) | Concentración (µg/mL) X=Formulación 9 | Concentración (µg/mL) X=Lopresor |
|--------------|--|-------------------------------------|
| 0 | 0 | 0 |
| 1 | 65.7198583 | 64.7568861 |
| 2 | 179.721083 | 179.4009 |
| 3 | 271.664417 | 320.843583 |
| 4 | 332.307083 | 404.639167 |
| 5 | 366.400667 | 475.262417 |
| 6 | 383.676417 | 516.610028 |
| 7 | 399.64725 | 541.483861 |
| 8 | 435.542833 | 532.978806 |
| 10 | 460.475917 | 516.852056 |
| 12 | 474.1905 | 497.554861 |
| 14 | 496.034583 | 502.869556 |
| 16 | 505.24575 | 500.593639 |
| 18 | 498.47125 | 481.197056 |
| 20 | 531.157583 | 496.988222 |
| 25 | 561.8085 | 555.056861 |
| 30 | 306.204833 | 320.156194 |
| 35 | 81.4606083 | 128.481556 |
| 40 | 26.2980917 | 34.2660472 |
| 45 | 17.8476417 | 11.8408417 |
| 50 | 6.28965833 | 5.44147778 |

Tabla 49 Concentraciones de la Formulación 9 vs el Lopresor

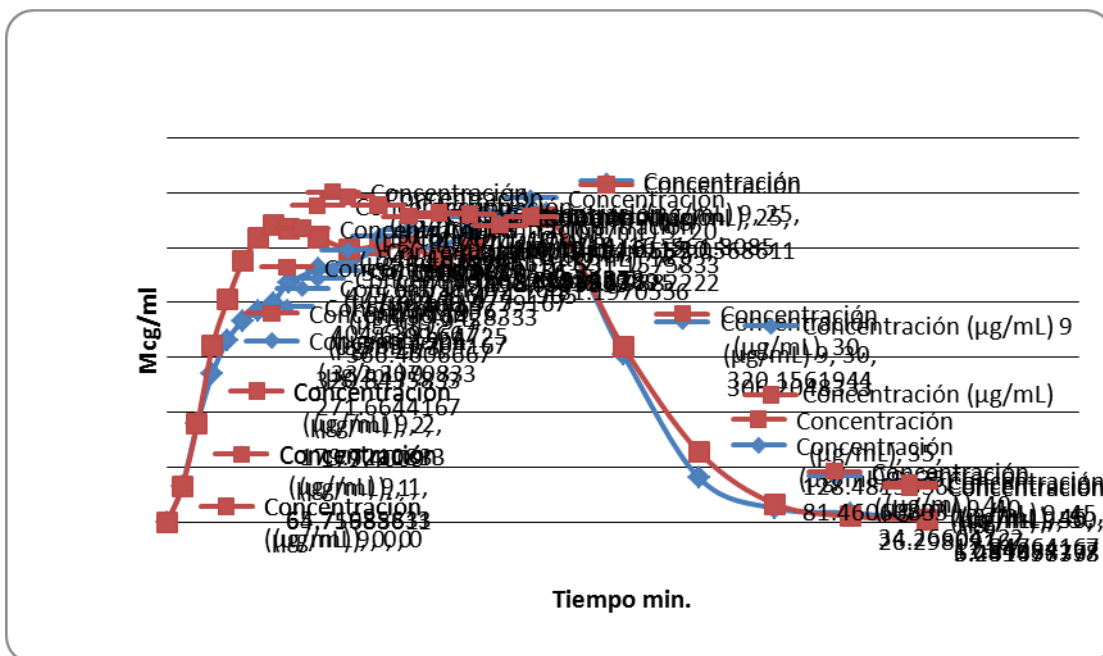


FIGURA 33 Perfil completo de los promedios de la formulación 9 y el Lopressor

| Tiempo (min) | Concentración (µg/mL) Lopresor | t2-t1 | (C2+C1)/2 | ABCt2t1 = (C2+C1)/2*(t2-t1) |
|--------------|--------------------------------|-------|------------|-----------------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 64.7568861 | 1 | 32.3784431 | 32.37844306 |
| 2 | 179.4009 | 1 | 122.078893 | 122.0788931 |
| 3 | 320.843583 | 1 | 250.122242 | 250.1222417 |
| 4 | 404.639167 | 1 | 362.741375 | 362.741375 |
| 5 | 475.262417 | 1 | 439.950792 | 439.9507917 |
| 6 | 516.610028 | 1 | 495.936222 | 495.9362222 |
| 7 | 541.483861 | 1 | 529.046944 | 529.0469444 |
| 8 | 532.978806 | 2 | 537.231333 | 1074.462667 |
| 10 | 516.852056 | 2 | 524.915431 | 1049.830861 |
| 12 | 497.554861 | 2 | 507.203458 | 1014.406917 |
| 14 | 502.869556 | 2 | 500.212208 | 1000.424417 |
| 16 | 500.593639 | 2 | 501.731597 | 1003.463194 |
| 18 | 481.197056 | 2 | 490.895347 | 981.7906944 |
| 20 | 496.988222 | 5 | 489.092639 | 2445.463194 |
| 25 | 555.056861 | 5 | 526.022542 | 2630.112708 |
| 30 | 320.156194 | 5 | 437.606528 | 2188.032639 |
| 35 | 128.481556 | 5 | 224.318875 | 1121.594375 |
| 40 | 34.2660472 | 5 | 81.3738014 | 406.8690069 |
| 45 | 11.8408417 | 5 | 23.0534444 | 115.2672222 |
| 50 | 5.44147778 | 5 | 8.64115972 | 43.20579861 |
| | | | ABC500 | 17307.17861 |

Tabla 50 Calculo para obtener el área bajo la curva del Lopressor

| Tiempo (min) | Concentración (µg/mL) Formulación 9 | t2-t1 | (C2+C1)/2 | ABCt2t1 = (C2+C1)/2*(t2-t1) |
|--------------|-------------------------------------|-------|-------------|-----------------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 65.7198583 | 1 | 32.85992917 | 32.85992917 |
| 2 | 179.721083 | 1 | 122.7204708 | 122.7204708 |
| 3 | 271.664417 | 1 | 225.69275 | 225.69275 |
| 4 | 332.307083 | 1 | 301.98575 | 301.98575 |
| 5 | 366.400667 | 1 | 349.353875 | 349.353875 |
| 6 | 383.676417 | 1 | 375.0385417 | 375.0385417 |
| 7 | 399.64725 | 1 | 391.6618333 | 391.6618333 |
| 8 | 435.542833 | 2 | 417.5950417 | 835.1900833 |
| 10 | 460.475917 | 2 | 448.009375 | 896.01875 |
| 12 | 474.1905 | 2 | 467.3332083 | 934.6664167 |
| 14 | 496.034583 | 2 | 485.1125417 | 970.2250833 |
| 16 | 505.24575 | 2 | 500.6401667 | 1001.280333 |
| 18 | 498.47125 | 2 | 501.8585 | 1003.717 |
| 20 | 531.157583 | 5 | 514.8144167 | 2574.072083 |
| 25 | 561.8085 | 5 | 546.4830417 | 2732.415208 |
| 30 | 306.204833 | 5 | 434.0066667 | 2170.033333 |
| 35 | 81.4606083 | 5 | 193.8327208 | 969.1636042 |
| 40 | 26.2980917 | 5 | 53.87935 | 269.39675 |
| 45 | 17.8476417 | 5 | 22.07286667 | 110.3643333 |
| 50 | 6.28965833 | 5 | 12.06865 | 60.34325 |
| | | | ABC500 | 16326.19938 |

Tabla 51 Calculo para obtener el área bajo la curva de la Formulaci3n 9.

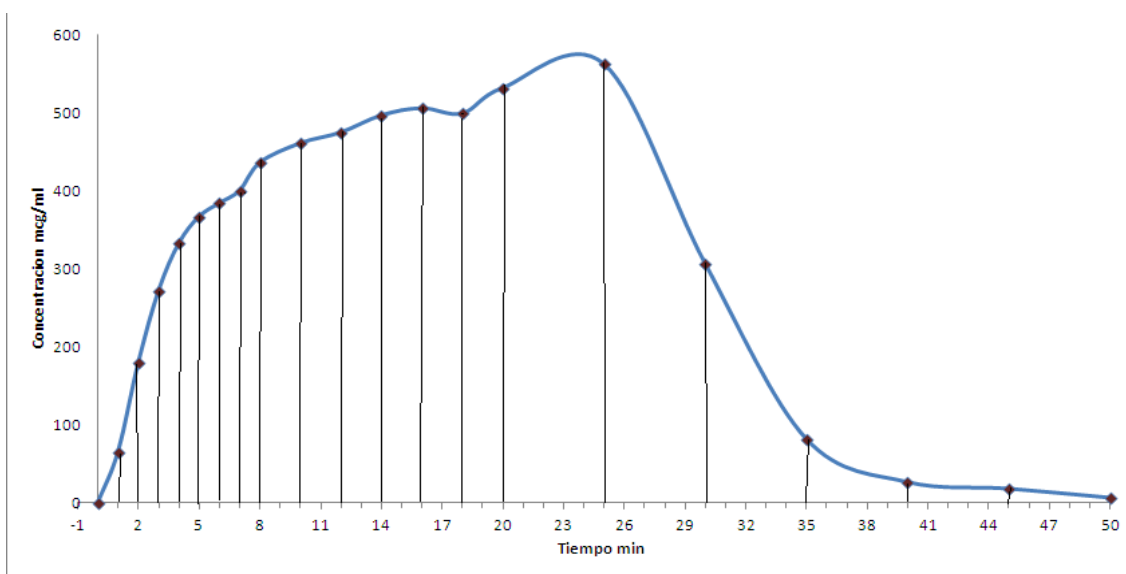


FIGURA 34 Área bajo la curva de la formulación 9

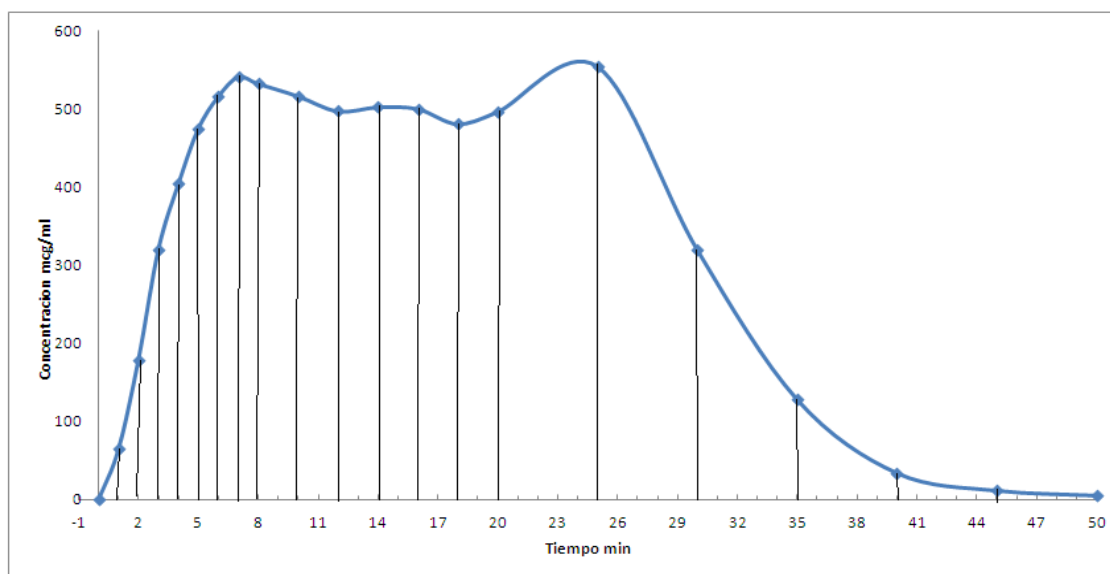


FIGURA 35 Área bajo la curva del Lopressor

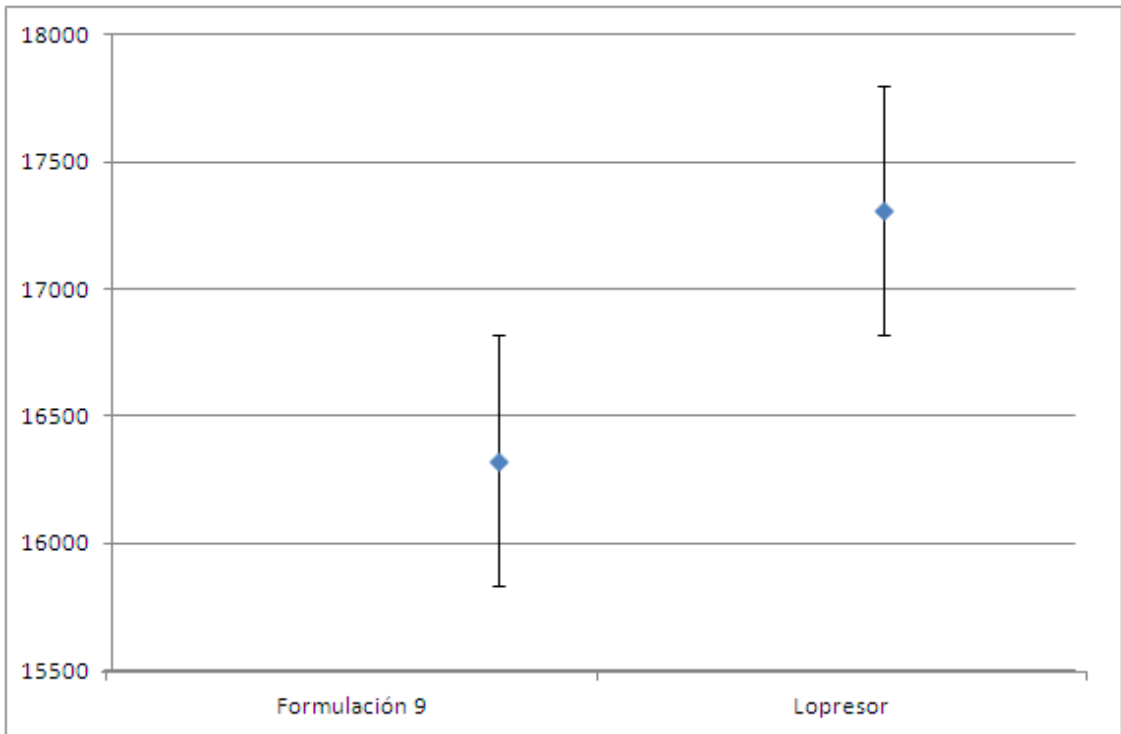


FIGURA 36 Grafica para evidenciar la diferencia significativa entre el lopresor y la formulación 9

| Tiempo | % Disuelto Formulación 9 | % Disuelto Lopresor |
|--------|-----------------------------|------------------------|
| 1 | 0.49860409 | 0.00425631 |
| 2 | 1.8768793 | 1.33509472 |
| 3 | 3.98841062 | 3.71964484 |
| 4 | 6.56674849 | 6.77598861 |
| 5 | 9.43026384 | 10.353754 |
| 6 | 12.4139491 | 14.2560987 |
| 7 | 15.4848636 | 18.335215 |
| 8 | 18.8849146 | 22.2684988 |
| 10 | 26.097742 | 30.1376891 |
| 12 | 33.445839 | 37.8378835 |
| 14 | 41.2133648 | 45.5686756 |
| 16 | 49.0433435 | 53.3934612 |
| 18 | 56.8490391 | 60.7265306 |
| 20 | 65.0806008 | 68.5165029 |
| 25 | 86.9834448 | 89.2726158 |
| 30 | 98.6139848 | 101.275926 |
| 35 | 101.790003 | 105.986849 |
| 40 | 102.788876 | 107.268017 |
| 45 | 103.481832 | 107.701605 |
| 50 | 103.723878 | 107.903498 |

Tabla 52 % disuelto de la formulación 9 como del Lopresor

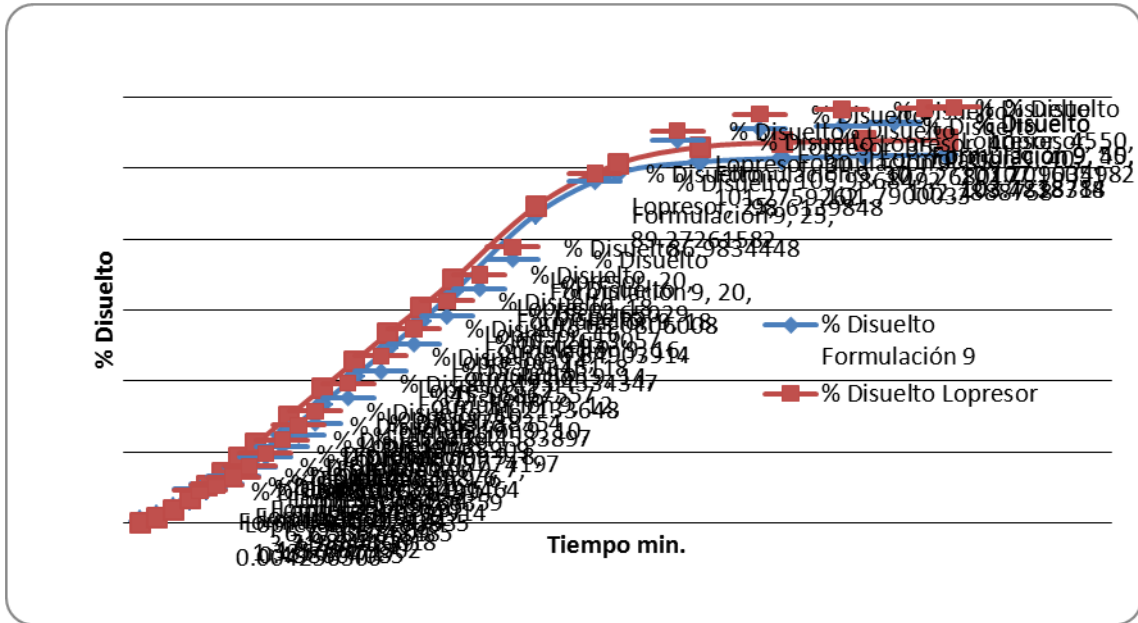


FIGURA 37 Grafico de % disuelto de los promedios del Lopresor y la formulación 9

10.2. Anexo 2 Protocolo para la fabricación de tabletas

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN



| | | | |
|--|----------------------|---|-----------------------|
| Forma Farmacéutica: Sólida Oral | | Principio Activo: Tartrato de Metoprolol | |
| Compresión Directa | | Dosis: 100mg | |
| No. Lote: 00001 | | Fecha de Autorización: | |
| Escrita por: | | PNQ de Manufactura | |
| Revisada por: | Aprobada por: | PEO: ITM100 | Pag 1 de 4 pág |
| F.S.M.F.M.C | | | Fecha: |

OBJETIVOS

- ❖ Fabricar tabletas de 100mg de tartrato de metoprolol por compresión directa
- ❖ Evaluar la calidad de los comprimidos (masa, diámetro, espesor, dureza, friabilidad).
- ❖ Utilizar las tabletas en sesiones posteriores; para el estudio de disolución *in vitro* por medio del aparato de disolución 2.

Tabla No. 1 Datos generales del Producto

| | | | |
|---|-------------------------------|---|-----------------------------------|
| Forma Farmacéutica: Sólida oral | | Principio Activo: Tartrato de Metoprolol | |
| Compresión directa | | Dosis: 100mg | |
| Peso promedio 1 Tableta: 400mg | Fecha de Autorización: | No. De lote: | Cantidad teórica por lote: |

Tabla No 2 Formulación propuesta, para la fabricación de tabletas por compresión directa (CD).

| Componente | % (p/p) | mg/Tableta | g/Lote | Función |
|---------------------------------|----------------|-------------------|---------------|-----------------------|
| Principio Activo | 25 | 100 | | Principio Activo |
| Celulosa Microcristalina pH 500 | 45 | 180 | | Diluyente Aglutinante |
| Galen IQ | 25 | 100 | | Diluyente-Aglutinante |
| Croscarmelosa | 3 | 12 | | Desintegrante |
| Cabosil | 1 | 4 | | Deslizante |
| Estearato de Mg | 1 | 4 | | Lubrificante |
| TOTAL | 100% | 400mg | | |



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUHUILÁN

| | | | |
|--|-------------------------------|---|-----------------------|
| Forma Farmacéutica: Sólida Oral | | Principio Activo: Tartrato de Metoprolol | |
| Composición Directa | | Dosis: 100mg | |
| No. Lote: 00001 | Fecha de Autorización: | FNO de Manufactura | |
| Escriba por: | Aprobada por: | PEO: ITM100 | Pág 2 de 4 pág |
| F.S.M.F.M.C | | Fecha: | |

| Fecha de inicio: | HORA | FIRMA |
|--|-------------|--------------|
| <p>1. Limpieza Antes de iniciar la fabricación de tabletas verificar que el área, el material y el equipo de trabajo se encuentren limpios y en buen estado.</p> | | |
| <p>2. Seguridad Poner bata blanca limpia, cofia, cubrebocas, guantes.</p> | | |
| <p>3. Identificación Identificar el área de trabajo así mismo el equipo que se va a utilizar.</p> | | |
| <p>4. Procedimiento Dispensación de materias primas A) Verificar el orden de limpieza del área de pesado. B) Verificar cada uno de los recipientes que contendrán las materias primas. C) Pesar una muestra prima a la vez. D) Verificar la pesada de cada una de las materias primas. E) Etiquetar debidamente cada una de las materias primas pesadas. F) Traslada las materias primas una vez que han sido identificadas al área de trabajo asignada. G) Verificar el orden y la limpieza del área de pesado una vez concluida la pesada.</p> <p>Manufactura de las tabletas</p> | HORA | FIRMA |
| <p>a) Verificar identidad y peso de las materias primas b) Preparar ___ g de una mezcla que contenga ___ g del principio activo correspondiente, ___ g del diluyente-aflojuante, ___ g de diluyente-aflojuante, ___ g del desintegrante, ___ g de lubricante y ___ g de ciclizante. Pesar aproximadamente exacto cada componente en balanza analítica. c) Tamizar las materias primas por malla 20 d) Mezclar de 1/3 Tartrato de metoprolol, CMC pHT 500 y Galen IQ, con todo el Cabosil y Croscarmelosa durante 5 min. Mezcla A e) Mezclar 1/3 del Tartrato de metoprolol, CMC pH 500 y Galen IQ, la mezcla A durante 5min. Mezcla B f) Mezclar 1/3 del Tartrato de metoprolol, CMC pLL 200 y Galen IQ, la mezcla B durante 5min. Mezcla C g) Añadir y mezclar el Fosfato de Mg durante 2 min con la Mezcla C</p> | HORA | FIRMA |
| <p>COMPRESIÓN h) Fabricar tabletas de 400mg a partir de la formulación base, empieando la Tableteadora Individual de laboratorio "Carver Press", con una fuerza de compresión de 1. Toneladas aplicadas por 5 segundos. i) Tabletear a 400mg de peso y una Dureza de 13-14 kp en la tableteadora rotativa</p> | HORA | FIRMA |

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN



| | | | | |
|--|------------------------|---|--------------------|----------------|
| Forma Farmacéutica: Sólida Oral | | Principio Activo: Tartrato de Metoprolol | | |
| Compresión Directa | | Dosis: 100mg | | |
| No. Lote: 00001 | Fecha de Autorización: | | PNO de Manufactura | |
| Escrita por: | Revisada por: | Aprobada por: | PEO: ITMI00 | Pág 3 de 4 pag |
| F.S.M.F.M.C. | | | | Fecha: |

| | HORA | FIRMA |
|---|------|-------|
| <p style="text-align: center;">5. Evaluación de los comprimidos</p> <p>a) Masa: Pesar sobre un vidrio de reloj 10 comprimidos individualmente en balanza analítica, obtener la media, desviación estándar y el coeficiente de variación x: _____ mg σ: _____ C.V.: _____ %</p> | | |
| <p>b) Diámetro y espesor: Determinar el diámetro y espesor (en milímetros), a 10 tabletas, empleando el vernier calibrador Mitoyo x: _____ mg σ: _____ C.V.: _____ %</p> | | |
| <p>c) Dureza: Evaluar la resistencia a la ruptura (kP) a 10 comprimidos de la formulación, empleando el durómetro y obtener el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación. a) Conectar y encender el durómetro. b) Colocar una tableta entre los yunque. c) Colocar la protección del durómetro sobre los yunque. d) Evaluar la dureza de la tableta. e) Retirar la tableta fragmentada y limpiar el polvo, cepillando suavemente con una brocha. f) Repetir operación desde b) para cada tableta x: _____ mg σ: _____ C.V.: _____ %</p> | | |
| <p>d) Friabilidad: Evaluar la friabilidad a 10 tabletas de cada formulación, utilizando el friabilador. Las condiciones de evaluación son 4 minutos a 25 rpm. a) Pesar sobre papel glicine 10 tabletas de la formulación, en balanza analítica b) Encender el friabilador c) Colocar las 10 tabletas en el friabilador d) Evaluar la friabilidad durante 4 minutos a 25 rpm e) Pesar nuevamente las 10 tabletas (cepillando suavemente su superficie antes de pesar)</p> <p>Porcentaje de friabilidad $\%F = (1 - (p_f/p_i)) * 100$</p> <p style="text-align: right;">Friabilidad: _____ %</p> | | |
| <p>e) Aspecto: Evaluar el aspecto de los comprimidos: Color, Textura, Forma.</p> | | |

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN



| | | | |
|---|---------------|--|----------------|
| Forma Farmacéutica: Sólida Oral Compresión Directa | | Principio Activo: Tartrato de Metoprolol Dosis: 100mg | |
| No. Lote: 00001 | | Fecha de Autorización: | |
| Escribió por: | | PNO de Manufactura | |
| Revisada por: | Aprobada por: | REC: F131100 | Pag 4 de 4 pag |
| F.S.M.F.M.C | | | Fecha: |

Réferencias

1. C. Rowe, Raymond (2006) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Ed. London, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
2. Mendoza Córdela Silvia (2002). *Manual básico para la caracterización de sólidos farmacéuticos*. Tesis de Licenciatura QFR

10.3. Anexo 3

Certificado de análisis del Tartrato de metoprolol



Ipca Laboratories Limited
P. O. BEJAWDA 457 002, DIST. RATILAM (M. P.)

TEL : 07112 - 278054, 278055, 278000
TELEFAX : 07112 - 278054, 278080

QUALITY DIVISION
CERTIFICATE OF ANALYSIS

| | | | |
|-----------------------|--------------|-------------------------|----------------|
| NAME OF THE PRODUCT : | | METOPROLOL TARTRATE USP | |
| BATCH SIZE | : 1030.0 Kgs | BATCH No. | : 000805RI |
| MFG. DATE | : Oct. 2010 | A.R. No. | : IBN - 101099 |
| EXP. DATE | : Sep. 2015 | DATE | : 20/11/2010 |

| TESTS | SPECIFICATIONS | RESULTS |
|--|--|------------------------------------|
| DESCRIPTION | White, crystalline powder. | Conforms |
| SOLUBILITY | Very soluble in water; freely soluble in methylene chloride, in chloroform, and in alcohol; slightly soluble in acetone; insoluble in ether. | Conforms |
| IDENTIFICATION | Infrared Absorption spectra of sample and standard are concordant. | Conforms |
| SPECIFIC ROTATION | Between +6.5° and +10.5° (t = 20°) | + 8.86° |
| pH | Between 6.0 and 7.0 | 6.61 |
| LOSS ON DRYING (at 60°C, for 4 hours) | NMT 0.5% w/w | 0.17% w/w |
| RESIDUE ON IGNITION | NMT 0.1% w/w | 0.06% w/w |
| HEAVY METALS | NMT 0.001% w/w | < 0.001% w/w |
| CHROMATOGRAPHIC PURITY (By TLC) | Sum of the impurities is NMT 1.0%. | < 1.0% |
| RESIDUAL SOLVENTS | Only Class 2 solvent Toluene and Class 3 solvent Isopropyl alcohol are likely to be present. Toluene meets the option 1 ICH limit. Isopropyl alcohol meets the 0.5% limit. | If tested will meet ICH limit. |
| ASSAY | 99.0% - 101.0% of (C ₁₆ H ₂₅ NO ₃) ₂ C ₄ H ₆ O ₆ (on dried basis). | 100.1% (adb) |
| REMARKS : The above sample CONFORMS as per USP Specifications. | | |
| MICROBIAL TEST | Total aerobic microbial count : NMT 100 cfu/g Yeast and mould count : NMT 10 cfu/g Pathogens : Absent | < 10 cfu/g < 10 cfu/g Absent |
| PARTICLE SIZE (By Malvern) | For Information : D ₁₀ : D ₅₀ : D ₉₀ | 04 µm 10 µm 31 µm |

ANALYST
DATE : 29/11/2010

MANAGER QUALITY CONTROL
DATE OF PRINT : 29/11/2010

