



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“PROPUESTA DE FORMULACIÓN DE TABLETAS
DE FUROSEMIDA 40 MG”**

T E S I S

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

P R E S E N T A :

CRISTINA INÉS MORALES ZÚÑIGA



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: María del Socorro Alpizar Ramos

VOCAL: Profesor: María Eugenia Ivette Gómez Sánchez

SECRETARIO: Profesor: Iván Alejandro Franco Morales

1er. SUPLENTE: Profesor: Ángel Ávila Villagrán

2° SUPLENTE: Profesor: Elvia Sosa Zavala

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA EDIFICIO "A", FACULTAD DE QUÍMICA,
UNAM**

ASESOR DEL TEMA:

MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

SUSTENTANTE:

CRISTINA INÉS MORALES ZÚÑIGA

	Páginas
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	iii
ÍNDICE DE FIGURAS	iv
ÍNDICE DE TABLAS	v
I. OBJETIVOS	1
1.1 General	1
1.2 Particulares	1
II. INTRODUCCIÓN	2
III. MARCO TEÓRICO	4
3.1 Sistema renal	4
3.1.1 Anatomía y fisiología	4
3.1.2 Funcionamiento renal	6
3.2 Tipos de diuréticos	8
3.2.1 Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica	9
3.2.2 Diuréticos Osmóticos	11
3.2.3 Diuréticos de Asa	13
3.2.4 Diuréticos Tiazídicos y Tipo Tiazida.....	17
3.2.5 Diuréticos Ahorradores de K ⁺ : Inhibidores de los Canales de Na ⁺	20
3.2.6 Diuréticos Ahorradores de K ⁺ : Antagonistas de los Receptores de Mineralocorticoides	22
3.3 Furosemida	25
3.3.1 Generalidades	25
3.3.2 Propiedades físicas	26
3.3.3 Pruebas de identificación	29
3.3.4 Rutas de síntesis	30
3.3.5 Indicaciones terapéuticas	33
3.3.6 Dosis empleadas	34
3.3.7 Farmacocinética	37
3.3.8 Farmacodinamia	39
3.3.9 Contraindicaciones	40
3.3.10 Restricciones de uso durante embarazo y lactancia	40
3.3.11 Reacciones secundarias y adversas	41
3.3.12 Interacciones medicamentosas y de otro género	44
3.3.13 Productos en el mercado	45
3.4 Desarrollo de medicamentos	47
3.4.1 Descubrimiento de nuevos fármacos	47
3.4.2 Etapas de la investigación y desarrollo de medicamentos	48

	3.4.3 Formulación y desarrollo de formas farmacéuticas	58
	3.4.4 Medicamentos genéricos	63
	3.5 Tabletas como forma farmacéutica	68
	3.5.1 Definición	68
	3.5.2 Clasificación	69
	3.5.3 Métodos de fabricación	70
	3.5.4 Excipientes	76
	3.5.5 Caracterización y evaluación	80
	3.5.6 Problemas técnicos durante el tableteado	82
IV.	DESARROLLO EXPERIMENTAL	83
	4.1 Caracterización del medicamento de referencia ...	83
	4.2 Estudios de preformulación	84
	4.2.1. Propiedades fisicoquímicas	84
	4.2.2. Caracterización del principio activo (pruebas reológicas)	84
	4.2.3. Estabilidad del principio activo	86
	4.2.4. Compatibilidad con excipientes	86
	4.3 Propuesta de formulación	87
	4.4 Evaluación física de tabletas	89
V.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	90
	5.1 Caracterización del medicamento de referencia	90
	5.2 Estudios de preformulación	91
	5.2.1 Propiedades fisicoquímicas	91
	5.2.2 Caracterización del principio activo (pruebas reológicas)	95
	5.2.3 Estabilidad del principio activo	104
	5.2.4 Compatibilidad con excipientes	106
	5.3 Propuesta de formulación	107
	5.4 Evaluación física de tabletas	119
VI.	CONCLUSIONES	120
VII.	RECOMENDACIONES	121
VIII.	REFERENCIAS	122
	ANEXO: Monografías de los excipientes empleados	126

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AC: Anhidrasa Carbónica	Kg: kilogramo
ADME: Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción	Kgf: Kilogramos fuerza
AINE: Anti Inflamatorio No Esteroideo	Kp: Kilopounds
ATP: Adenosín Trifosfato	L: litro
Ca²⁺: ion calcio	LDL: lipoproteínas de baja densidad
CCF: Cromatografía en Capa Fina	$\lambda_{Emi.}$: longitud de onda de emisión
CDB: Calorimetría Diferencial de Barrido	$\lambda_{Exc.}$: longitud de onda de excitación
Cl⁻: ion cloruro	LGS: Ley General de Salud
cm: centímetro	Li⁺: ion litio
Cmax: concentración plasmática máxima	Log P: Coeficiente de partición.
CMCNa: carboximetilcelulosa de sodio	MCC: celulosa microcristalina
CO₂: dióxido de carbono	meq: miliequivalentes
COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	mg: miligramos
COX-2: Ciclooxygenasa 2	μ g: microgramo
CYP3A4: Citocromo P450 3A4	Mg²⁺: ion magnesio
°C: grado Celsius	mL: mililitro
%CV: coeficiente de variación	mmol: milimol
DE50: dosis efectiva en el 50 % de la población	min: minuto
dL: decilitro	N: concentración normal
DL50: dosis letal para el 50 % de la población	Na⁺: ion sodio
DOF: Diario Oficial de la Federación	NaCl: cloruro de sodio
DNA: ácido desoxirribonucleico	NaHCO₃: Bicarbonato de sodio
ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina	NH₄⁺: ion amonio
ENaC: Canal Epitelial de Sodio	nm: nanómetros
FDA: Food and Drug Administration	NOEL: No Observed Effect Level
FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	NOM: Norma Oficial Mexicana
g: gramos	Pa: pascales
GI: Genérico Intercambiable	pH: potencial de hidrógeno [H ⁺]
h: hora	pKa: logaritmo negativo de la constante de disociación ácida de un ácido débil
H⁺: ion hidrógeno	PVP: Polivinilpirrolidona
H₂PO₄⁻: ion dihidrogenofosfato	RIS: Reglamento de Insumos para la Salud
HCO₃⁻: ion bicarbonato	RM: Receptor de Mineralocorticoides
HDL: lipoproteínas de alta densidad	RMN: Resonancia Magnética Nuclear
HPLC: High Performance Liquid Chromatography	rpm: revoluciones por minuto
IR: Infrarrojo	s: segundo
K⁺: ion potasio	siRNA: ARN de silenciamiento
KBr: bromuro de potasio	SNC: Sistema Nervioso Central
kDa: kilodalton	-SO₂NH₂: grupo sulfamil
	SRef: Sustancia de Referencia
	SSA: Secretaría de Salud
	TFG: Tasa de Filtración Glomerular
	TGI: Tracto Gastro Intestinal
	UV: Ultravioleta

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Partes del riñón y de la nefrona.....	5
Figura 2: Sitios de acción de los diferentes tipos de diuréticos.....	8
Figura 3: Estructuras de los diuréticos inhibidores de la AC.....	9
Figura 4: Estructuras de los diuréticos osmóticos.....	12
Figura 5: Estructuras de los diuréticos de asa.....	14
Figura 6: Estructuras de los diuréticos tiazídicos.....	17
Figura 7: Estructuras de los diuréticos tipo tiazida.....	18
Figura 8: Estructuras de los diuréticos inhibidores de los canales de Na ⁺	20
Figura 9: Estructuras de los diuréticos antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.....	22
Figura 10: Fórmula estructural de Furosemida.....	26
Figura 11: Espectro UV de Furosemida en NaOH 0.1N.....	28
Figura 12: Espectro IR de Furosemida en disco de KBr.....	28
Figura 13: Ruta 1 para la síntesis de Furosemida.....	30
Figura 14: Ruta 2 para la síntesis de Furosemida.....	30
Figura 15: Ruta 3 para la síntesis de Furosemida.....	31
Figura 16: Ruta 4 para la síntesis de Furosemida.....	31
Figura 17: Ruta 5 para la síntesis de Furosemida.....	31
Figura 18: Ruta 6 para la síntesis de Furosemida.....	32
Figura 19: Ruta 7 para la síntesis de Furosemida.....	32
Figura 20: Ruta 8 para la síntesis de Furosemida.....	32
Figura 21: Ruta 9 para la síntesis de Furosemida.....	32
Figura 22: Ruta 10 para la síntesis de Furosemida.....	33
Figura 23: Ruta 11 para la síntesis de Furosemida.....	33
Figura 24: Clasificación de medicamentos de acuerdo a su origen.....	63
Figura 25: Evolución de medicamentos genéricos en México, 2003-2013.....	65
Figura 26: Secuencia de operaciones involucradas en el proceso de granulación por vía húmeda.....	72
Figura 27: Secuencia de operaciones involucradas en el proceso de granulación por vía seca.....	73
Figura 28: Secuencia de operaciones involucradas en el proceso de compresión directa.....	74
Figura 29: Diagrama de proceso para la fabricación de los granulados F1 a F7.....	88
Figura 30: Compuestos reportados como fotoproductos de Furosemida.....	94
Figura 31: Distribución de tamaño de partícula de Furosemida.....	103
Figura 32: Reacción de hidrólisis ácida de Furosemida.....	105
Figura 33: Formación de la sal sódica soluble de Furosemida.....	105
Figura 34: Distribución de tamaño de partícula de la Mezcla 1:1.....	110

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1: Componentes del fluido urinario filtrados, excretados y reabsorbidos por los riñones.....	7
Tabla 2: Farmacocinética de los diuréticos inhibidores de la AC	10
Tabla 3: Farmacocinética de los diuréticos osmóticos.....	12
Tabla 4: Farmacocinética de los diuréticos de asa.....	15
Tabla 5: Farmacocinética de los diuréticos tiazídicos y tipo tiazida.....	19
Tabla 6: Farmacocinética de los diuréticos inhibidores de los canales de Na ⁺	21
Tabla 7: Farmacocinética de los diuréticos antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.....	23
Tabla 8: Asignación de señales del espectro IR de Furosemida.....	28
Tabla 9: Principales trastornos asociados al tratamiento con Furosemida....	43
Tabla 10: Interacciones reportadas de Furosemida con otros medicamentos.	44
Tabla 11: Presentaciones de Furosemida en el mercado mexicano.....	46
Tabla 12: Fases de la investigación preclínica del desarrollo de un nuevo medicamento.....	52
Tabla 13: Fases de la investigación clínica del desarrollo de un nuevo medicamento.....	57
Tabla 14: Pruebas de caracterización del fármaco realizadas durante la etapa de preformulación.....	59
Tabla 15: Ventajas y desventajas de las tabletas.....	68
Tabla 16: Clasificación de las tabletas.....	69
Tabla 17: Ventajas y desventajas del proceso de granulación vía húmeda....	71
Tabla 18: Ventajas y desventajas del proceso de granulación vía seca.....	73
Tabla 19: Ventajas y desventajas del proceso de compresión directa.....	74
Tabla 20: Principales diluentes empleados en tabletas.....	77
Tabla 21: Principales desintegrantes empleados en tabletas.....	78
Tabla 22: Principales aglutinantes empleados en tabletas.....	78
Tabla 23: Principales lubricantes empleados en tabletas.....	79
Tabla 24: Datos de los medicamentos evaluados.....	83
Tabla 25: Datos del principio activo utilizado.....	84
Tabla 26: Composición cualitativa y cuantitativa de los granulados F1 a F3...	87
Tabla 27: Composición cualitativa y cuantitativa de los granulados F4 a F7...	88
Tabla 28: Características de los medicamentos evaluados.....	90
Tabla 29: Propiedades fisicoquímicas de Furosemida.....	92
Tabla 30: Características apreciables a simple vista de Furosemida.....	96
Tabla 31: Resultados de densidad aparente de Furosemida.....	97
Tabla 32: Resultados de densidad compactada de Furosemida.....	98
Tabla 33: Resultados de % de compresibilidad de Furosemida.....	99
Tabla 34: Clasificación del tipo del flujo de un polvo con respecto al índice de Carr.....	99
Tabla 35: Resultados de velocidad de flujo de Furosemida.....	100
Tabla 30: Clasificación del tipo del flujo de un polvo con respecto al ángulo de reposo.....	101

Tabla 37: Resultados de distribución de tamaño de partícula de Furosemida.....	102
Tabla 38: Relación entre el tipo del polvo y el número de malla retenida.....	102
Tabla 39: Correspondencia entre el número de malla y la apertura en mm....	103
Tabla 40: Determinación de tamaño promedio de partícula.....	104
Tabla 41: Resultados de estabilidad de Furosemida.....	104
Tabla 42: Resultados de compatibilidad con excipientes de Furosemida.....	106
Tabla 43: Características apreciables a simple vista del “Producto A”.....	108
Tabla 44: Características apreciables a simple vista de la Mezcla 1:1.	108
Tabla 45: Comparativo de resultados de pruebas reológicas para Furosemida y Mezcla 1:1.....	109
Tabla 46: Especificaciones de compresión para tabletas de Furosemida.....	113
Tabla 47: Resultados del desempeño de los siete granulados evaluados.....	113
Tabla 48: Formulación base propuesta para Furosemida 40 mg Tabletadas.....	118
Tabla 49: Resultados del granulado y de las tabletas obtenidas con la formulación base.....	119

I. OBJETIVOS

1.1 General

- Desarrollar una propuesta de formulación para tabletas de Furosemida 40 mg.

1.2 Particulares

- Realizar la caracterización reológica del principio activo.
- Evaluar la estabilidad del principio activo.
- Llevar a cabo pruebas de compatibilidad con diferentes excipientes.
- Obtener una propuesta de formulación adecuada con la información obtenida.
- Evaluar las características físicas de las tabletas para determinar la funcionalidad de la fórmula.

II. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es una enfermedad con una alta prevalencia alrededor del mundo, y nuestro país no escapa a esta realidad ya que aproximadamente el 30 % de la población mexicana presenta este padecimiento (alrededor de 15 millones de mexicanos)¹. Además de su alta incidencia, se trata de una enfermedad incapacitante ya que causa un aumento en la mortalidad por el daño a órganos de impacto como son: corazón (insuficiencia cardiaca), arteriosclerosis (aneurismas vasculares), riñón (insuficiencia renal), ojos (ceguera), etc.

La mayoría de los diuréticos son anti-hipertensivos muy eficaces, se usan en dosis pequeñas y tienen pocos efectos indeseables. Entre los más empleados se encuentran: Hidroclorotiazida, Clortalidona, Espironolactona, Furosemida y Bumetamida.

Furosemida es un diurético muy potente que actúa en la rama ascendente del asa de Henle. Se caracteriza por una gran eficacia, un rápido comienzo de la acción (de 5 a 30 minutos, dependiendo de la vía de administración), una duración de la acción comparativamente breve (2 a 8 horas) y una relación de 10 veces entre su dosis diurética mínima y máxima.

Posee un potencial diurético mayor que el producido por los agentes diuréticos comúnmente empleados, por lo que se encuentra indicada para el tratamiento de la hipertensión en pacientes que no han respondido a otros diuréticos o fármacos antihipertensivos, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Su acción diurética es independiente de las alteraciones del estado ácido-base corporal.

Puede ser administrada por vía oral y parenteral (ruta intravenosa o intramuscular) cuando el tratamiento oral no es práctico. La administración oral también está indicada para el tratamiento del edema asociado con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática y enfermedad renal, incluyendo el

síndrome nefrótico. Vía intravenosa, Furosemida está indicada cuando se requiere un inicio rápido de la diuresis, como en el edema pulmonar agudo.²

El objetivo de este proyecto es desarrollar una propuesta de formulación para tabletas de Furosemida de 40 mg. Para cumplir con lo anterior, se iniciará con la caracterización de dos formas farmacéuticas de mayor demanda en el mercado: el medicamento innovador y un genérico.

Posteriormente, se realizarán los estudios de preformulación correspondientes, que incluyen la caracterización del principio activo (pruebas reológicas), pruebas de estabilidad y compatibilidad con excipientes. A continuación, y de acuerdo a la información obtenida, se realizará la selección de los excipientes más adecuados a emplear y los porcentajes correspondientes de cada uno para obtener una propuesta de formulación.

Por último, se llevará a cabo la fabricación de las tabletas y la evaluación de sus características físicas, para determinar la funcionalidad de la fórmula.

Cabe mencionar que, a pesar de ser un medicamento que ya lleva varios años a la venta, Furosemida sigue siendo ampliamente utilizada debido a su alta efectividad, bajo costo y mínimos efectos secundarios, por lo que es actualmente es uno de los fármacos más ampliamente prescritos.^{3,4}

III. MARCO TEÓRICO

3.1 Sistema Renal ⁵

Los riñones son órganos vitales que juegan un papel muy importante en las actividades de limpieza y equilibrio dinámico del organismo. Entre sus funciones esenciales se encuentran las siguientes:

- Excreción de productos nitrogenados de desecho del metabolismo como urea y creatinina.
- Regulación del fluido extracelular
- Regulación de la concentración de iones
- Regulación del pH de los fluidos corporales

3.1.1. Anatomía y fisiología ^{5,6}

En el riñón se pueden distinguir macroscópicamente dos regiones: la corteza, una región exterior oscura, y la médula, una región interna y más pálida. A su vez, la médula se encuentra dividida en varias áreas cónicas denominadas pirámides renales.

La nefrona es la unidad funcional del riñón y, por lo tanto, la unidad básica de formación de orina. Cada riñón contiene aproximadamente un millón de nefronas que se encargan de regular el volumen de fluido del cuerpo y su contenido electrolítico por medio de procesos de secreción y reabsorción. Sin embargo, este equilibrio puede verse alterado por estados de enfermedad como hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, síndrome nefrótico y cirrosis.

Existen dos tipos diferentes de nefronas:

- Nefronas corticales: Su glomérulo se encuentra en las dos terceras partes externas de la corteza, poseen asas de Henle cortas que no

alcanzan la médula o sólo se extienden una pequeña distancia dentro de ella. Representan el 85 % del total de nefronas.

- Nefronas yuxtamedulares: Poseen el glomérulo en la tercera parte interna de la corteza y poseen asas de Henle largas que se extienden profundamente dentro de la médula. Constituyen el 15 % restante de las nefronas totales.

Adicionalmente, cada nefrona se encuentra dividida en varias partes. El primer segmento es la cápsula de Bowman que se encuentra rodeando a un nudo de capilares que en conjunto reciben el nombre de glomérulo. A continuación, se encuentran el túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal. Posteriormente, muchos túbulos distales de varias nefronas se unen a un túbulo colector que se une a conductos cada vez más grandes antes de drenar en un cáliz renal y, finalmente, desembocar en la pelvis renal.

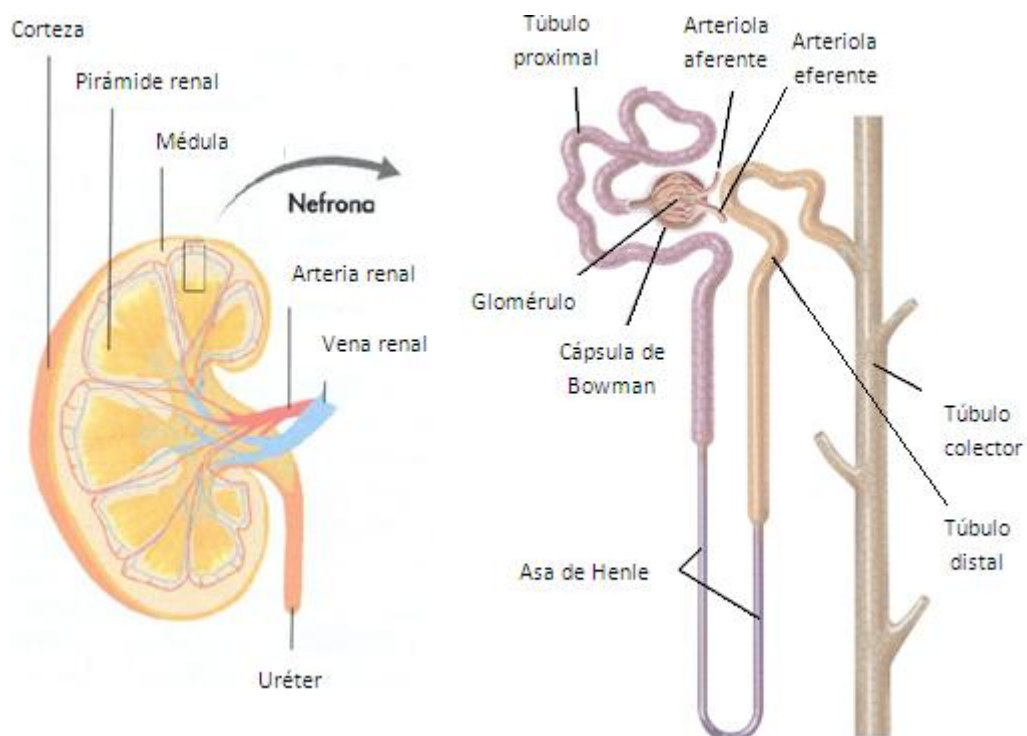


Figura 1: Partes del riñón y de la nefrona.⁶

3.1.2 Funcionamiento renal^{5, 6, 7}

Los riñones están diseñados para filtrar grandes cantidades de plasma, reabsorber sustancias que el cuerpo debe conservar y secretar sustancias que deben ser eliminadas. Estos órganos son capaces de filtrar el volumen del líquido extracelular 16 veces al día en promedio.

En los humanos, ambos riñones producen juntos alrededor de 120 mL de ultrafiltrado por minuto, sin embargo, sólo 1 mL de orina por minuto es producido finalmente. Por lo tanto, más del 99 % del ultrafiltrado glomerular es reabsorbido a un costo de energía asombroso, ya que los riñones consumen 7 % de la entrada de oxígeno total del cuerpo, a pesar de que representan sólo el 0.5 % del peso corporal.

Los capilares glomerulares reciben la sangre de la arteriola aferente. Después de recorrerlos, la sangre sale del glomérulo a través de la arteriola eferente. Esta disposición de los vasos aferentes y eferentes permite la generación de una fuerza hidrostática que conduce a la ultrafiltración.

La orina es un ultrafiltrado modificado de plasma que es producido a partir de los capilares glomerulares, y hacia la cápsula de Bowman, a través de tres barreras de filtración:

- Las células endoteliales de los capilares glomerulares: Actúan como una barrera de filtración sólo para células sanguíneas.
- La membrana basal, que se encuentra inmediatamente bajo las células endoteliales: Es la principal barrera de filtración pues permite el paso de moléculas de acuerdo a su tamaño y carga.
- Los podocitos, que son células especializadas de la cápsula de Bowman: Poseen numerosas prolongaciones (pedicelos) que cubren la membrana basal. Su principal función es establecer y mantener la membrana basal. Además, los huecos entre los pedicelos entrelazados de los podocitos adyacentes presentan una barrera más de filtración a las macromoléculas cargadas negativamente.

Las moléculas de 70 kDa o más no son ultrafiltradas; las moléculas de menos de 7 kDa (ejemplos: glucosa, aminoácidos, Na⁺ y K⁺) son filtradas libremente y entran al túbulo proximal en concentraciones similares a la sangre; y las moléculas de 7 a 70 kDa son retrasadas por filtración en un grado proporcional a su masa molecular. La carga de la molécula también puede influir en la filtración, puesto que la membrana basal y los podocitos tienen carga negativa que repele macromoléculas aniónicas.

Posteriormente, el ultrafiltrado entra al túbulo proximal y ahí es modificado por una serie de procesos de reabsorción y secreción a lo largo de toda la nefrona. Estos procesos involucran los siguientes mecanismos de transporte:

- Transporte activo acoplado directamente a hidrólisis de ATP.
- Difusión simple mediante rutas transcelulares o paracelulares.
- Movimiento a través de canales iónicos.
- Cotransporte, mediado por un simportador, con sustancias transportadas en la misma dirección.
- Contratransporte, mediado por un antiportador, con sustancias movidas en direcciones opuestas.

Algunos de sus componentes se reabsorben casi completamente hacia los vasos sanguíneos renales, por ejemplo, del 98 a 99% del agua junto con varios electrolitos que se filtran en el glomérulo como glucosa y urea (**Tabla 1**). El resto, aproximadamente 1.5 litros por día, se excreta en forma de orina.

Componente	[] plasmática (meq/L)	(meq/24 horas)			% reabsorbido
		Filtrado	Excretado	Reabsorbido	
Sodio	140	23,900	171	23,729	99.3
Cloruro	103	19,500	171	19,329	99.1
Bicarbonato	27	5,100	2	5,098	99.9
Potasio	3	684	51	633	80.6
		mL/hora			
Agua	94%	169,000	1,500	167,570	99.1
Glucosa	---	---	---	---	100.00

Tabla 1: Componentes del fluido urinario filtrados, excretados y reabsorbidos por los riñones.⁷

3.2 Tipos de diuréticos ⁵

Los diuréticos son fármacos que aumentan la tasa de flujo de orina y, generalmente, también la tasa de excreción de Na^+ (natriuresis). Son empleados para ajustar el volumen y/o la composición de los fluidos corporales en enfermedades como hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, síndrome nefrótico y cirrosis.

El contenido de cloruro de sodio (NaCl) en el cuerpo es el principal determinante del volumen del fluido extracelular. Por ello, la mayoría de las aplicaciones clínicas de los diuréticos están dirigidas hacia la reducción del volumen del líquido extracelular mediante la disminución del contenido de NaCl de todo el cuerpo.

Aunque la administración continua de diuréticos provoca un déficit neto contante en el Na^+ total del cuerpo, el curso temporal de la natriuresis es finito porque los mecanismos de compensación renal hacen que la excreción de Na^+ se equilibre con su ingesta, fenómeno conocido como frenado diurético. Sin embargo, no sólo alteran la excreción de Na^+ , sino también pueden modificar el manejo renal de otros cationes (K^+ , H^+ , Ca^{2+} , y Mg^{2+}), aniones (Cl^- , HCO_3^- , y H_2PO_4^-), y ácido úrico.

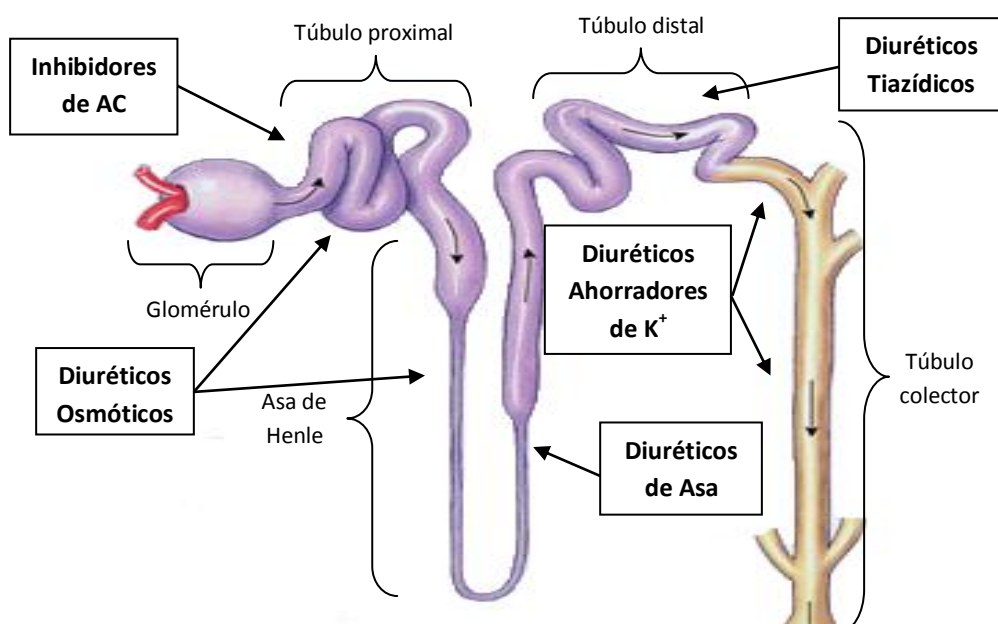


Figura 2: Sitios de acción de los diferentes tipos de diuréticos. ⁶

A continuación, se describen las principales clases de diuréticos, clasificados de acuerdo a su mecanismo, estructura y sitio de acción.

3.2.1 Diuréticos Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica ^{5, 6, 8, 9}

Ejemplos: Acetazolamida, Diclorfenamida y Metazolamida (administrados por vía oral). Dorzolamida y Brinzolamida (disponibles únicamente como gotas oftálmicas).

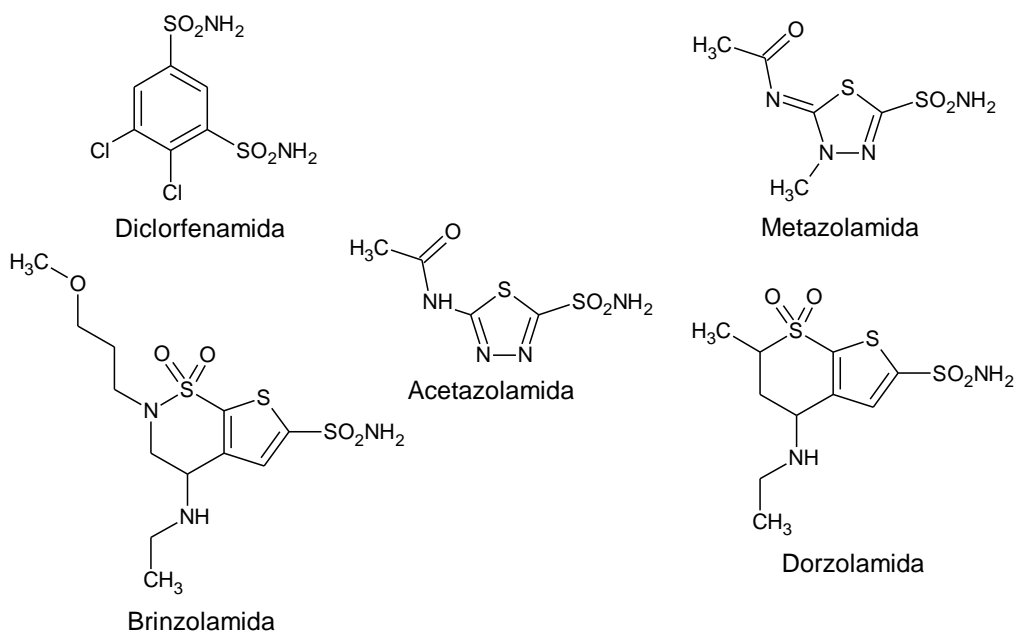


Figura 3: Estructuras de los diuréticos inhibidores de la AC.⁵

Mecanismo y sitio de acción: La Anhidrasa Carbónica (AC) es una metaloenzima de zinc que se encuentra principalmente en la membrana luminal y en el citoplasma de las células epiteliales del túbulo proximal.

En el túbulo proximal, el antiportador Na^+-H^+ transporta H^+ hacia el lumen tubular, a través de la membrana luminal, a cambio de Na^+ . En el lumen, H^+ experimenta diversas reacciones químicas catalizadas por la AC cuyo efecto neto es el transporte de Na^+ y HCO_3^- del lumen tubular hacia el espacio intersticial, seguido por un movimiento de agua (reabsorción isotónica).

Los inhibidores de la AC inhiben potentemente ambas formas de la enzima, lo que resulta en una supresión casi completa de la reabsorción de Na^+ y HCO_3^- .

en el túbulo proximal, por lo que ambos iones son desechados en la orina. Debido al gran exceso de AC en los túbulos proximales, un alto porcentaje de la actividad de la enzima debe ser inhibido antes de que se observe un efecto sobre la excreción de electrolitos.

Efectos en la excreción urinaria: La inhibición de la AC aumenta la entrega de Na^+ y Cl^- al asa de Henle que, al poseer una gran capacidad reabsortiva, captura la mayoría del Cl^- y sólo una parte del Na^+ . En consecuencia, la excreción de Na^+ filtrado aumenta hasta 5 % y sólo ocurre un pequeño incremento en la excreción de Cl^- , siendo HCO_3^- el principal anión excretado (alrededor del 35 % de la carga filtrada). Sin embargo, incluso con un alto grado de inhibición de la AC, el 65 % de HCO_3^- es rescatado de la excreción por mecanismos poco conocidos.

La elevada carga de Na^+ que llega a los sitios distales de la nefrona ocasiona un incremento en la excreción de K^+ (hasta de un 70 %). Existe también un incremento en la excreción de fosfato (mecanismo desconocido), y tiene poco o ningún efecto en la excreción de Ca^+ y Mg^+ .

Sin embargo, estos fármacos poseen una baja eficacia como agentes diuréticos, ya que actúan al principio de la nefrona y son contrarrestados por varios sitios de reabsorción de Na^+ encontrados más adelante.

Absorción y eliminación: Los inhibidores de la AC se unen fuertemente a ella, por lo que los tejidos ricos en esta enzima poseen mayores concentraciones después de la administración sistémica.

Fármaco	Potencia Relativa	Biodisponibilidad oral	Vida media (horas)	Vía de eliminación
Acetazolamida	1	~100	6.0 – 9.0	R
Diclorfenamida	30	ND	ND	ND
Metazolamida	1 - 10	~100	~14.0	~25% R, ~75% M

R = excreción renal de la sustancia intacta. M = metabolismo. ND = información no disponible

Tabla 2: Farmacocinética de los diuréticos inhibidores de la AC.⁵

Usos terapéuticos: Su principal indicación es en el tratamiento de glaucoma, donde la inhibición de la AC en el ojo disminuye la formación de humor acuoso

y reduce la presión intraocular. Pueden ser empleados para el tratamiento de la epilepsia, aunque el rápido desarrollo de tolerancia puede limitar su utilidad.

También son empleados en el tratamiento del “mal de montaña”, donde la tendencia hacia la acidosis metabólica estimula la respiración, lo que ayuda a los escaladores a aclimatarse más rápidamente a grandes altitudes.

Otras aplicaciones incluyen: parálisis periódica familiar, tratamiento de ectasia dural en individuos con síndrome de Marfan, apnea del sueño, hipertensión intracraneal idiopática y corrección de alcalosis metabólica causada por el incremento en la excreción de H^+ inducida por diuréticos.

Toxicidad y efectos adversos: Las reacciones tóxicas graves son infrecuentes, sin embargo, estos fármacos son derivados de sulfonamidas y pueden causar depresión de médula ósea, toxicidad cutánea, lesiones renales y reacciones alérgicas en pacientes con alta sensibilidad a ellas.

Algunos de sus efectos secundarios son: acidosis metabólica, cálculos renales, hipocalcemia, pérdida de apetito, amodorramiento, confusión y hormigueo en las extremidades.

La AC se encuentra presente en gran número de tejidos incluyendo el ojo, la mucosa gástrica, el páncreas, el sistema nervioso central (SNC) y los eritrocitos. Frecuentemente, pueden ocurrir parestesias y somnolencia con el empleo de grandes cantidades, lo que sugiere una acción de los inhibidores de la AC en el SNC. Con respecto al efecto sobre los eritrocitos, estos fármacos aumentan los niveles de CO_2 en los tejidos periféricos y disminuyen dichos niveles en el gas expirado.

3.2.2 Diuréticos Osmóticos ^{5, 6, 8, 9}

Ejemplos: Glicerina e Isosorbida (pueden ser administrados por vía oral), Manitol y Urea (administrados intravenosamente).

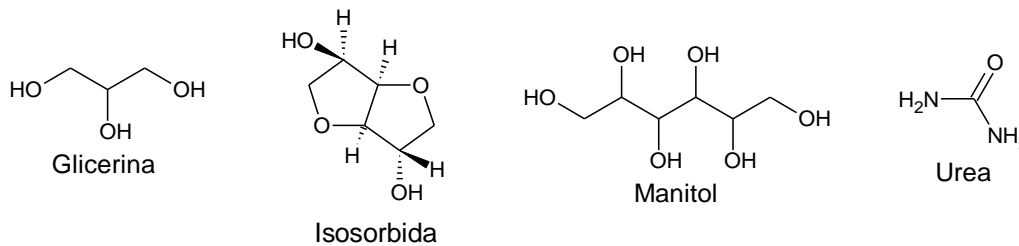


Figura 4: Estructuras de los diuréticos osmóticos.⁵

Mecanismo y sitio de acción: Son filtrados libremente en el glomérulo, prácticamente no sufren reabsorción en el túbulo renal y son relativamente inertes farmacológicamente. Actúan tanto en el túbulo proximal como en el asa de Henle (siendo este último el principal sitio de acción).

La intensidad de la diuresis producida es proporcional a la cantidad administrada, por lo que se emplean en dosis lo suficientemente grandes como para aumentar significativamente la osmolaridad del plasma y del líquido tubular. Al aumentar la presión osmótica de éste último se genera un mayor movimiento de líquido hacia el lumen que, posteriormente, se convierte en orina. Lo anterior, disminuye la viscosidad de la sangre, inhibe la liberación de renina y aumenta el flujo sanguíneo renal que remueve solutos de la médula (NaCl y urea) reduciendo su tonicidad y ocasiona una disminución en la reabsorción de líquido.

Efectos en la excreción urinaria: Incrementan la excreción urinaria de casi todos los electrolitos, incluyendo Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- y fosfato. También disminuyen la reabsorción de agua.

Absorción y eliminación: A continuación se presentan algunos de los datos farmacocinéticos de estos fármacos (**Tabla 3**):

Fármaco	Biodisponibilidad oral	Vida media (horas)	Vía de eliminación
Glicerina	Activo por vía oral	0.5 – 0.75	~80% M, ~20% D
Isosorbida	Activo por vía oral	5.0 – 9.5	R
Manitol	Despreciable	0.25 – 1.7	~80% R, ~20% M+B
Urea	Despreciable	ND	R

R = excreción renal de la sustancia intacta. M = metabolismo. B = excreción de la sustancia intacta en bilis. D = vía de eliminación desconocida. ND = información no disponible

Tabla 3: Farmacocinética de los diuréticos osmóticos.⁵

Usos terapéuticos: Al aumentar la presión osmótica del plasma, pueden extraer agua del ojo y del cerebro. Por ello, son útiles durante ataques agudos de glaucoma (para controlar la presión intraocular), para las reducciones a corto plazo en la presión intraocular (antes y después de una cirugía), para reducir la presión intracraneal elevada debida a edema cerebral (durante o después de neurocirugía) y para promover la eliminación de sustancias tóxicas ingeridas. En ocasiones son empleados en el tratamiento de oliguria.

Manitol es empleado en el tratamiento del síndrome de desequilibrio de diálisis, ya que, al aumentar la osmolaridad del fluido extracelular y desplazar agua de regreso hacia dicho compartimiento, contrarresta los efectos adversos de la pérdida repentina de solutos como hipotensión y síntomas en el SNC (dolor de cabeza, náusea, calambres musculares, irritabilidad, depresión del SNC y convulsiones).

Toxicidad y efectos adversos: Los efectos adversos comunes como dolor de cabeza, náusea, vómito y dolor en el pecho, son explicados debido a que la extracción de agua también causa hiponatremia.

La administración muy rápida de grandes cantidades en pacientes con insuficiencia cardíaca o congestión pulmonar puede causar edema pulmonar. Su uso excesivo, sin reposición de líquidos puede causar hipernatremia y además deshidratación, por lo que la composición de los iones en suero y el balance de líquidos debe ser monitoreada.

3.2.3 Diuréticos de Asa ^{5, 6, 8, 9}

Ejemplos: Furosemida, Bumetanida, Ácido Etacrínico, Torsemida, Azosemida, Piretanida y Tripamida. Todos, con excepción de Torsemida, además de formulaciones orales están disponibles como inyectables.

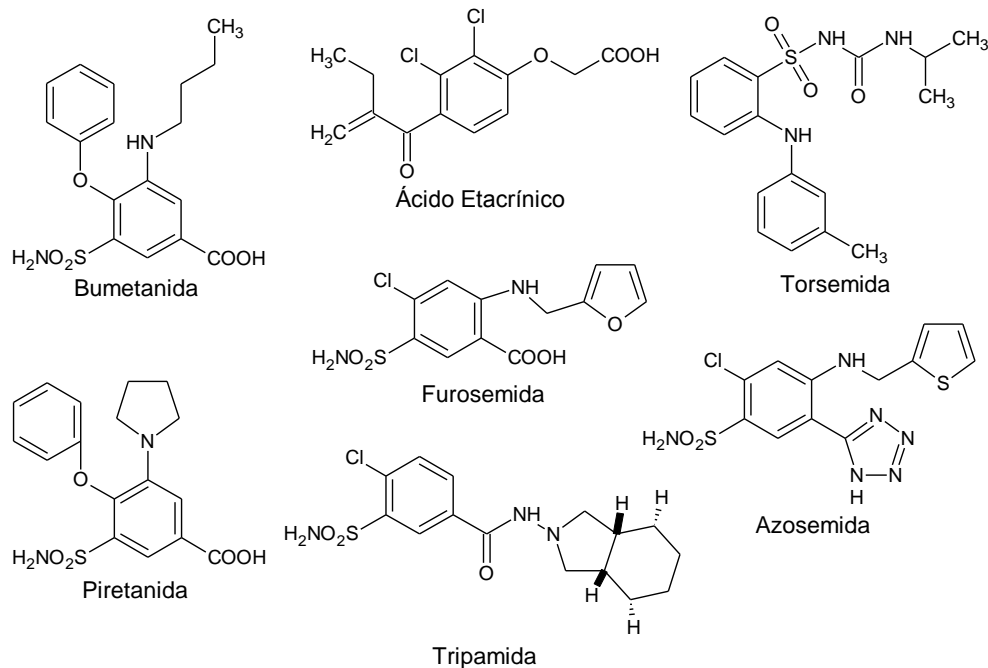


Figura 5: Estructuras de los diuréticos de asa.⁵

Mecanismo y sitio de acción: Inhiben al cotransportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, encargado de regular el flujo de estos iones desde el lumen hacia las células epiteliales en la rama gruesa ascendente del asa de Henle (por lo que son conocidos como diuréticos de asa). Como consecuencia, el transporte de sales en este segmento queda prácticamente paralizado, incrementando la entrega de solutos fuera del asa del Henle.

Poseen la mayor eficacia de todos los diuréticos para inducir la excreción de agua y electrolitos, y causan una excreción máxima de 15 a 30 % del Na^+ filtrado en el glomérulo, por lo que también son llamados de alto techo o de alta eficiencia. Esto se debe principalmente a dos factores:

1) La rama gruesa ascendente posee una gran capacidad de reabsorción (hasta el 25 % de la tasa de Na^+ filtrada) y reabsorbe la mayor parte de lo rechazado en el túbulo proximal.

2) Los segmentos posteriores de la nefrona poseen una limitada capacidad de reabsorción por lo que no son capaces de rescatar del torrente lo rechazado que sale de la rama gruesa ascendente.

Se cree que también poseen actividad vasodilatadora, lo que puede contribuir a sus efectos antihipertensivos.

Efectos en la excreción urinaria: Aumentan considerablemente tanto el flujo urinario como la excreción de Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} y Mg^{2+} (al inhibir su reabsorción). También aumentan la excreción urinaria de K^+ (2 a 5 veces) y de H^+ debido, en parte, al aumento del Na^+ que llega al túbulo distal.

Algunos diuréticos de asa de tipo sulfonamida tienen débil actividad inhibidora de la AC (por ejemplo, Furosemida) y aumentan la excreción urinaria de HCO_3^- y fosfato. Pueden causar efectos vasculares directos, beneficiando a los pacientes con edema pulmonar antes de que la diuresis sobrevenga, y son capaces de aumentar la diuresis incluso en pacientes que están respondiendo al máximo al tratamiento con otros diuréticos.

Absorción y eliminación: Debido a que se unen fuertemente a proteínas plasmáticas, la entrega de estos fármacos a los túbulos por filtración es limitada. Sin embargo, son secretados eficientemente por el sistema de transporte de ácido orgánico en el túbulo proximal y de este modo acceden a sus sitios de unión en el contransportador de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$.

Fármaco	Potencia Relativa	Biodisponibilidad oral (%)	Vida media (horas)	Vía de eliminación
Furosemida	1	~60	~1.5	~65% R, ~35% M*
Bumetanida	40	~80	~0.8	~62% R, ~38% M
Ácido Etacrínico	0.7	~100	~1.0	~67% R, ~33% M
Torseמידا	3	~80	~3.5	~20% R, ~80% M
Axoseמידا	1	~12	~2.5	~27% R, ~63% M
Piretanida	3	~80	0.6 – 1.5	~50% R, ~50% M
Tripamidا	ND	ND	ND	ND

R = excreción renal de la sustancia intacta. M = metabolismo. ND = información no disponible.

*Para Furosemida, el metabolismo ocurre principalmente en el riñón.

Tabla 4: Farmacocinética de los diuréticos de asa.⁵

Usos terapéuticos: Su principal uso es en el tratamiento del edema pulmonar agudo y también se utilizan ampliamente para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica congestiva, cuando es deseable la disminución del volumen de líquido extracelular para minimizar la congestión venosa y pulmonar.

Suelen ser los únicos fármacos capaces de reducir el edema del síndrome nefrótico que, a menudo, es refractario a los diuréticos menos potentes. De igual manera, son empleados para tratar otros estados edematosos habituales asociados con insuficiencia renal crónica, ascitis de cirrosis hepática e insuficiencia hepática.

Asimismo, son usados para el tratamiento de la hipertensión en pacientes que no han respondido a otros diuréticos o fármacos antihipertensivos, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Parecen disminuir la presión arterial con la misma eficacia que los diuréticos tiazídicos pero causando perturbaciones menores en el perfil lipídico.

En pacientes con una sobredosis de medicamentos, pueden ser usados para inducir una diuresis forzada y facilitar la eliminación renal más rápida del medicamento ofensor.

Toxicidad y efectos adversos: La mayoría de los efectos adversos son debidos a anormalidades en el balance de líquidos y electrolitos.

Su uso excesivo puede conducir a deshidratación y causar disminución severa de electrolitos y del contenido de Na^+ total del cuerpo. Esto puede manifestarse como hiponatremia y/o disminución del volumen de líquido extracelular asociado con hipotensión, reducción de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG), colapso circulatorio, episodios tromboembólicos y, en pacientes con enfermedad del hígado, encefalopatía hepática.

El aumento de la excreción urinaria de K^+ y H^+ , causa alcalosis hipoclorémica y, si la ingesta de K^+ en la dieta no es suficiente, puede desarrollarse hipocalcemia (que puede inducir arritmias cardíacas). El aumento en la excreción de Mg^{2+} y Ca^{2+} puede resultar en hipomagnesemia (otro factor de riesgo para las arritmias cardíacas) e hipocalcemia (que raramente conduce a tétanos). Evidencias recientes sugieren que los diuréticos de asa deben ser evitados en mujeres con osteopenia posmenopáusica, donde el aumento en la excreción de Ca^{2+} puede tener efectos nocivos sobre el metabolismo óseo.

Otros efectos no relacionados con su acción diurética son: erupciones en la piel, fotosensibilidad, parestesias, depresión de la médula ósea, trastornos gastrointestinales, hiperuricemia, hiperglucemia y aumento de los niveles plasmáticos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos mientras disminuyen los niveles plasmáticos de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Se ha reportado ototoxicidad con mayor incidencia cuando hay función renal disminuida y, generalmente, reversible cuando se descontinúa su uso. Se manifiesta como tinnitus (zumbidos), deterioro auditivo, sordera, vértigo, y una sensación de presión en los oídos. La ototoxicidad irreversible se produce con mayor frecuencia a altas dosis, con administraciones IV rápidas y durante terapia concomitante con otros fármacos ototóxicos.

3.2.4. Diuréticos Tiazídicos y Tipo Tiazida ^{5, 6, 8, 9}

Ejemplos: Bendroflumetiazida, Benztiazida, Clorotiazida, Hidroclorotiazida, Hidroflumetiazida, Meticlotiazida, Politiazida y Triclorometiazida (son diuréticos tiazídicos). Clortalidona, Indapamida, Metolazona y Quinetazona (son diuréticos tipo tiazida).

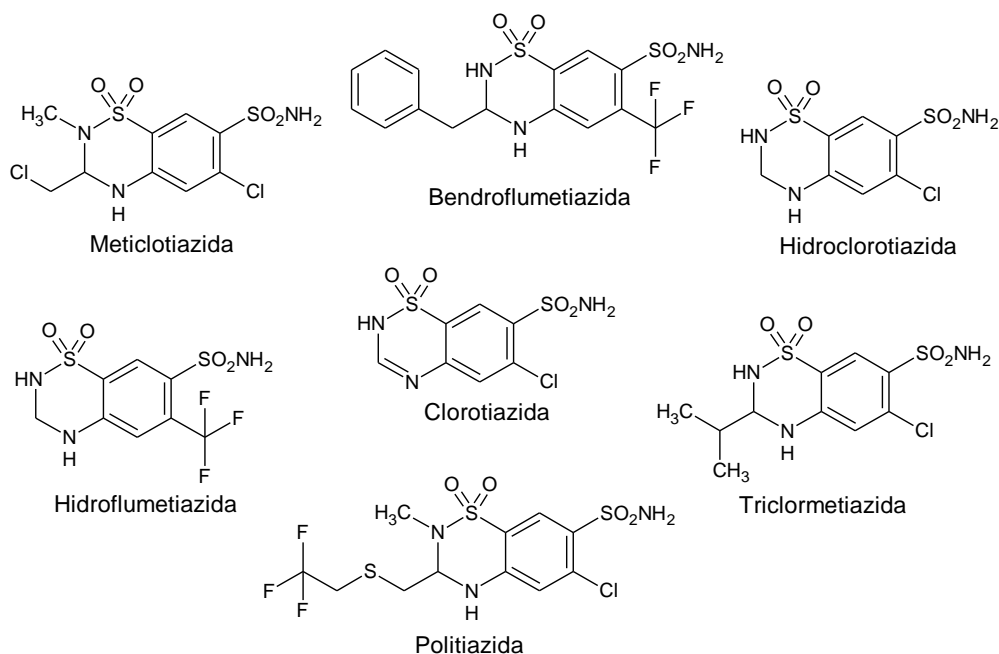


Figura 6: Estructuras de los diuréticos tiazídicos.⁵

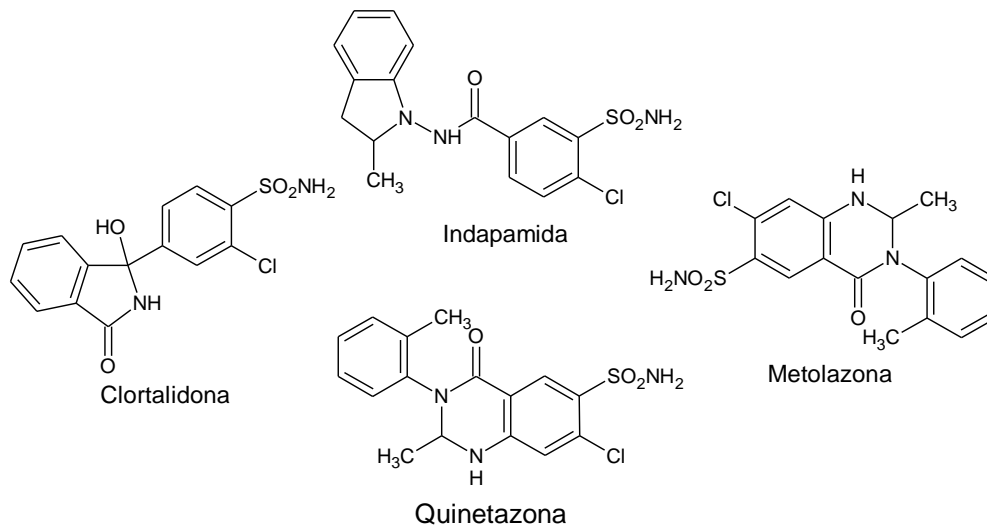


Figura 7: Estructuras de los diuréticos tipo tiazida.⁵

Mecanismo y sitio de acción: Son sulfonamidas que inhiben el cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ en el túbulo contorneado distal. Debido a que son derivados de benzotiadiazina, se conocen como diuréticos tiazídicos (pues poseen este anillo heterocíclico). Los diuréticos tipo tiazida tienen un mecanismo de acción similar pero no poseen dicha estructura química.

Su eficacia es relativamente baja debido a que cuando el filtrado llega al túbulo distal el 90 % del Na^+ filtrado ya ha sido reabsorbido. Comparten el grupo sulfamilo ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) por lo que inhiben ligeramente a la AC, lo que explica su tenue acción diurética en el túbulo proximal. Poseen propiedades vasodilatadoras y son usados como antihipertensivos.

Efectos en la excreción urinaria: Aumentan la excreción de Na^+ (máximo 5 % de la carga filtrada), Cl^- , Mg^{2+} , K^+ y H^+ . Cuando el cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ está bloqueado, la concentración de Na^+ en el lumen tubular es alta, lo que facilita su reabsorción a cambio de la excreción de H^+ y K^+ en sitios distales.

Debido a que también pueden inhibir a la AC, incrementan la excreción de HCO_3^- y de fosfato. Sin embargo, la diuresis producida es de NaCl y no de NaHCO_3 como con los inhibidores de AC.

Absorción y eliminación: Las sulfonamidas son ácidos orgánicos y por lo tanto son secretados hacia el túbulo proximal por la vía secretora de ácidos

orgánicos. La unión a proteínas varía considerablemente y es lo que determina la entrega tubular de una tiazida específica.

Fármaco	Potencia Relativa	Biodisponibilidad oral (%)	Vida media (horas)	Vía de eliminación
Bendroflumetazida	10	~100	3.0 – 3.9	~30% R, ~70% M
Clorotiazida	0.1	9 – 56 *	~1.5	R
Hidroclorotiazida	1	~70	~2.5	R
Hidroflumetiazida	1	~50	~17.0	40-80% R, 20-60% M
Metictotiazida	10	ND	ND	M
Polítiazida	25	~100	~25.0	~25% R, 75% D
Triclorometiazida	25	ND	2.3 – 7.3	R
Clortalidona	1	~65	~47.0	~65% R, ~10% B, ~25% D
Indapamida	20	~93	~14.0	M
Metolazona	10	~65	ND	~80% R, ~10% B, ~10% M
Quinetazona	1	ND	ND	ND

R = excreción renal de la sustancia intacta. M = metabolismo. B = excreción de la sustancia intacta en bilis. D = vía de eliminación desconocida. ND = información no disponible.

*Dependiendo de la dosis.

Tabla 5: Farmacocinética de los diuréticos tiazídicos y tipo tiazida.⁵

Usos terapéuticos: Son usados en el tratamiento del edema asociado a enfermedades del corazón (insuficiencia cardíaca congestiva), hígado (cirrosis hepática) y riñón (síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica y glomerulonefritis aguda), así como debido a tensión premenstrual y terapia hormonal.

Disminuyen la presión sanguínea en pacientes hipertensos y son usados ampliamente para su tratamiento tanto solos o en combinación con otros fármacos ya que muestran efectos aditivos o sinérgicos. Son considerados como la mejor terapia inicial para hipertensión sin complicaciones.

Debido a que reducen la excreción urinaria de Ca^{2+} , a veces son empleados para tratar nefrolitiasis. Pueden ser útiles para el tratamiento de osteoporosis y son el pilar para el tratamiento de diabetes nefrogénica insípida (reduciendo el volumen de orina hasta arriba de un 50 %).

Toxicidad y efectos adversos: La mayoría de los efectos adversos graves están relacionados con anomalías del balance de líquidos y electrolitos. Éstos incluyen depleción del volumen extracelular, deshidratación, hipovolemia, hipotensión, hipocalcemia (con síntomas musculares, en SNC y corazón), hipocloremia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia, hipercalcemia, hiperuricemia y pueden causar hiponatremia fatal o casi fatal.

Poseen cierto potencial diabético, ya que disminuyen la tolerancia a la glucosa. En presencia de enfermedad renal y hepática severa pueden causar azoemia y coma. Se ha reportado pancreatitis durante la terapia en pocos casos. Pueden incrementar los niveles plasmáticos de lipoproteínas LDL, colesterol total y triglicéridos totales.

Raramente causan alteraciones en el SNC (vértigo, dolor de cabeza, parestesias, xantopsia y debilidad), tracto gastrointestinal (anorexia, náusea, vómito, cólicos, diarrea, estreñimiento, colecistitis y pancreatitis), hematológicas (discrasias sanguíneas) y dermatológicas (fotosensibilidad y erupciones en la piel). La incidencia de disfunción eréctil es mayor con este tipo de diuréticos que con muchos otros agentes antihipertensivos, pero en general es tolerable.

3.2.5. Diuréticos Ahorradores de K^+ : Inhibidores de los Canales de Na^+ ^{5, 6, 8, 9}

Ejemplos: Triamtereno y Amilorida.

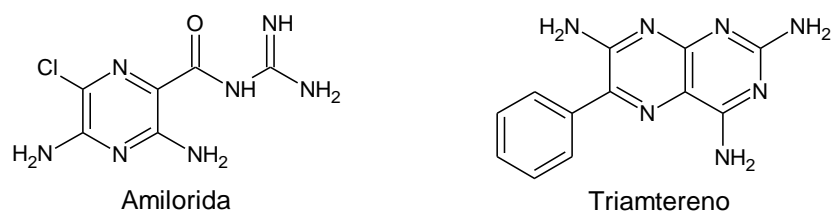


Figura 8: Estructuras de los diuréticos inhibidores de los canales de Na^+ .⁵

Mecanismo y sitio de acción: Son bases orgánicas que no poseen el grupo sulfonamida. Inhiben los canales epiteliales de Na^+ (ENaC) en la membrana luminal de las células principales del túbulo distal y del túbulo colector, previniendo así su reabsorción. La reducción en la tasa de reabsorción de Na^+

disminuye el gradiente que facilita la secreción de K^+ e inhibe la secreción urinaria de H^+ .

Son empleados generalmente por sus acciones para compensar los efectos de otros diuréticos (inhibidores de AC, diuréticos de asa y diuréticos tiazídicos) que aumentan la excreción de K^+ , por ello también se denominan ahorradores de K^+ . En concentraciones más altas de la requeridas para obtener efectos terapéuticos, Amilorida también bloquea los antiportadores de Na^+-H^+ y Na^+-Ca^{2+} e inhibe la ATPasa de Na^+-K^+ .

Efectos en la excreción urinaria: Debido a que el túbulo distal y el túbulo colector tienen una capacidad limitada para reabsorber solutos, el bloqueo de los canales de Na^+ en esta parte de la nefrona sólo aumenta ligeramente la tasa de excreción de Na^+ (del 2 al 3 % del Na^+ filtrado), Cl^- y HCO_3^- y disminuye las tasas de excreción de K^+ , H^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} .

Absorción y eliminación: Amilorida se elimina principalmente por excreción urinaria del fármaco inalterado, mientras Triamterene es metabolizado extensivamente y, posteriormente, es excretado en orina.

Fármaco	Potencia Relativa	Biodisponibilidad oral (%)	Vida media (horas)	Vía de eliminación
Amilorida	1	15 - 25	~21.0	R
Triamterene	0.1	~50	~4.0	M

R = excreción renal de la sustancia intacta. M = metabolismo. Sin embargo, Triamterene es transformado en un metabolito activo que es excretado en la orina.

Tabla 6: Farmacocinética de los diuréticos inhibidores de los canales de Na^+ .⁵

Usos terapéuticos: Generalmente son usados en combinación con diuréticos de asa o tiazídicos en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, edema (asociado con enfermedad hepática e hiperaldosteronismo secundario) e hipertensión, para aumentar su respuesta diurética, mantener el balance de K^+ y evitar el desarrollo de hipocalcemia.

Toxicidad y efectos adversos: El efecto adverso más peligroso es la hipercalcemia, por lo que no se recomienda su administración en pacientes con anormalidades severas de K^+ y con riesgo incrementado de desarrollar hipercalcemia (edad avanzada; que padecen insuficiencia renal e

hipoaldosteronismo; que reciben otros diuréticos ahorradores de K^+ ; que toman inhibidores de la ECA, AINE'S, suplementos de K^+ o terapia de alta dosis).

También puede ocurrir acidosis metabólica, debido a la secreción disminuida de H^+ . Se han reportado deficiencias de ácido fólico ocasionalmente durante su uso. Adicionalmente, pueden causar efectos adversos en SNC, tracto gastrointestinal (TGI), musculoesqueléticos, dermatológicos y hematológicos. Los más comunes son náuseas, vómito, diarrea, dolor de cabeza, calambres en las piernas y mareos.

3.2.6. Diuréticos Ahorradores de K^+ : Antagonistas de los Receptores de Mineralocorticoides ^{5, 6, 8, 9}

Ejemplos: Espironolactona, Eplerenona, Canrenona y Canrenoato potásico.

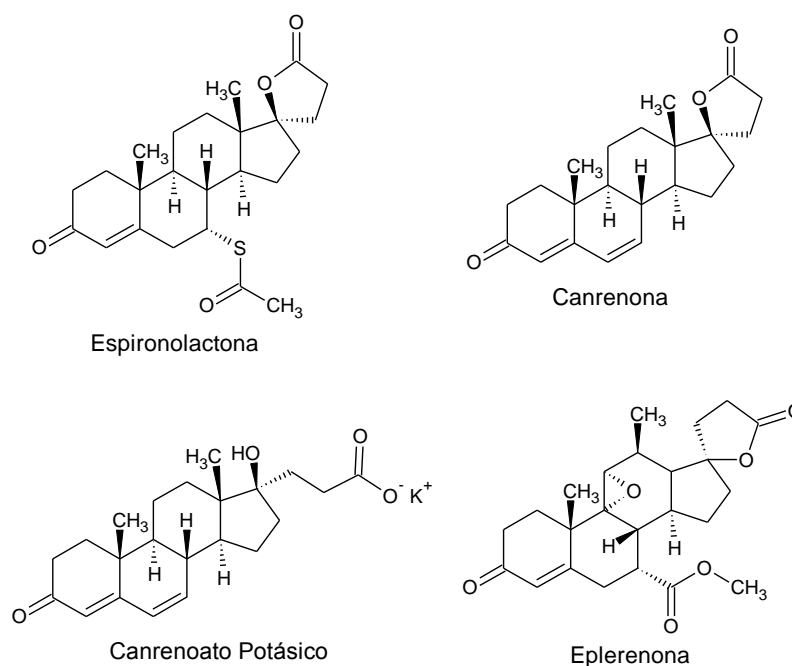


Figura 9: Estructuras de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.⁵

Mecanismo y sitio de acción: Inhiben competitivamente la unión de Aldosterona al Receptor de Mineralocorticoides (RM). Con ello inhiben la síntesis y, por lo tanto, la actividad del canal epitelial de Na^+ (ENaC) en la parte luminal de la membrana, y de la ATPasa de Na^+ y K^+ en la membrana

basolateral, previniendo así el intercambio de Na^+ por K^+ en la parte final de los túbulos distales y en el túbulo colector.

La magnitud de la diuresis es proporcional a los niveles endógenos de Aldosterona, ya que sólo actúan cuando hay mineralocorticoides presentes. Debido a que bloquean sus efectos biológicos, también son conocidos como antagonistas de Aldosterona. Además, son los únicos diuréticos que no requieren acceso al lumen tubular para inducir diuresis.

Efectos en la excreción urinaria: Poseen acción diurética limitada y sus efectos son muy similares a los inducidos por los inhibidores de los canales de Na^+ . Reducen la reabsorción de Na^+ y la eliminación de H^+ y K^+ induciendo natriuresis leve (pérdida del 2-3 % del Na^+ filtrado) y diuresis.

Absorción y eliminación: Espironolactona se absorbe parcialmente (aproximadamente 65 %), es metabolizada extensivamente, sufre recirculación enterohepática y se une altamente a proteínas. Canrenoato no es activo por sí mismo, pero es convertido a Canrenona que posee una vida media de eliminación mucho mayor (10-35 horas). Eplerenona tiene buena disponibilidad oral y es eliminada principalmente mediante metabolismo por CYP3A4 como compuestos inactivos.

Fármaco	Biodisponibilidad oral (%)	Vida media (horas)	Vía de eliminación
Espironolactona	~65	~1.6	M
Eplerenona	ND	~16.5	M
Canrenona	ND	10 - 35	M
Canrenoato potásico	ND	~5.0	M

M = metabolismo. ND = información no disponible.

Tabla 7: Farmacocinética de los diuréticos ahorradores de K^+ : antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.⁵

Usos terapéuticos: Son frecuentemente coadministrados con tiazidas o diuréticos de asa en el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva, edema e hipertensión. Dichas combinaciones resultan en un aumento en la movilización del fluido causando menores perturbaciones en la homeostasis del

K⁺. También, son útiles en el tratamiento de aldosteronismo primario y secundario, hipocalcemia, cirrosis y síndrome nefrótico.

Espironolactona es particularmente útil en el tratamiento de hipertensión resistente debida a hiperaldosteronismo primario, edema refractario asociado con aldosteronismo secundario y es el diurético de elección en pacientes con cirrosis hepática. Eplerenona aparenta ser un fármaco antihipertensivo seguro y efectivo, más específico para el RM y, por lo tanto, con menor incidencia de efectos adversos relacionados con progesterona.

Toxicidad y efectos adversos: El principal riesgo es que pueden causar hipercalcemia fatal en pacientes con función renal disminuida, administración concomitante con otros fármacos que eleven los niveles de K⁺ o ingesta excesiva de este catión. También pueden inducir acidosis metabólica en pacientes con cirrosis e hiponatremia.

Debido a su afinidad por los receptores de esteroides, pueden causar ginecomastia, impotencia, disminución de líbido, hirsutismo, intensificación de la voz, irregularidades menstruales y atrofia testicular. También puede inducir molestias gastrointestinales como diarrea, gastritis, sangrado gástrico y úlceras pépticas; efectos adversos sobre SNC que incluyen mareos, letargo, adormecimiento, ataxia, confusión y dolor de cabeza; niveles elevados de urea y nitrógeno en sangre; efectos dañinos como fibrosis e hipertrofia; erupciones en la piel y, raramente, discrasias sanguíneas.

3.3 Furosemida ^{2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11}

Furosemida es el fármaco prototipo de los diuréticos de asa o de alta eficiencia. Se trata de un compuesto derivado del ácido antranílico y químicamente relacionado con las sulfonamidas, de gran eficacia, comienzo rápido y corta duración de la acción terapéutica. Es utilizado principalmente en el tratamiento de estados edematosos asociados con insuficiencia cardiaca, renal y hepática. También es considerado como auxiliar en el tratamiento de hipertensión.

Existe poca información al respecto de sus orígenes, sin embargo, se sabe que fue sintetizada alrededor del año 1962, posiblemente en Alemania. Es importante mencionar que, desde su aprobación por la FDA como especialidad farmacéutica en 1979, Furosemida sigue siendo ampliamente utilizada debido a su alta efectividad, bajo costo y mínimos efectos secundarios, tanto así que actualmente es uno de los medicamentos más ampliamente prescritos.

3.3.1 Generalidades ^{3, 11, 12, 13, 14}

Descripción: Polvo fino cristalino, blanco o ligeramente amarillo, inodoro y casi insaboro.

Nomenclatura:

Nombres químicos:

- Ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino] benzóico
- Ácido 4-cloro-N-furfuril-5-sulfamoil antranílico
- Ácido 4-cloro-N-(2-furilmetil)-5-sulfamoil antranílico
- Ácido 4-cloro-2-[2-furfurilamino]-5-sulfamoil benzóico.
- Ácido 4-cloro-2-[(furan-2-ilmetil)amino]-5-sulfamoil benzóico
- Ácido 4-cloro-2-[2-furilmetilamino]-5-sulfamoil benzoico

Sinónimos: Dihidroflumetiazida, Frusemid, Frusemide, Furosemid, Fursemid, Fursemida, Fursemide, Metflorilthiazidina, Metforiltiazidina.

Nombres de productos comerciales: Aisemide, Aldalix, Aldic, Aluzine, Anfuramaide, Aquarid, Aquasin, Arasemide, Beronald, Desdemin, Diural, Dryptal, Errolon, Frusemin, Fulsix, Fuluromide, Furosemide, Mita, Furosedon, Katlex, Lasilix, Lasix, Lowpstron, Macasirool, Nicorol, Profemin, Rosemide, Transit, Truofurit, Urosemide, Urex.

Fórmula: C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

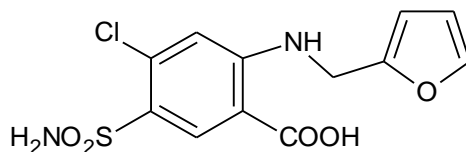


Figura 10: Fórmula estructural de Furosemida.¹³

Peso molecular: 330.77 g/mol

Número CAS: 54-31-9

3.3.2 Propiedades físicas^{3, 10, 11, 13, 14, 15}

Punto de fusión: Entre 203 °C y 206 °C con descomposición.

Solubilidad: Muy ligeramente soluble en agua, cloroformo y éter. Poco soluble en etanol. Soluble en acetona, metanol, dimetilformamida y en soluciones de hidróxidos alcalinos (pH superior a 8.0).

La solubilidad acuosa a temperatura ambiente ha sido reportada como 0.01825 mg/mL. Sin embargo, se sabe que aumenta en función del pH del medio: de 0.018 mg/mL a pH de 2.3 hasta 13.36 mg/mL a pH de 10. Otros autores reportan que el perfil de solubilidad de Furosemida a 30°C presenta un mínimo de 0.010 mg/mL a pH 2.0 y un máximo de 21.9 mg/mL a pH 8.0, seguido de una disminución marginal de alrededor de 18 mg/mL por arriba de pH 8.0.

pH: De 8.9 a 9.3 (en solución acuosa).

pKa: 3.8 (ácido carboxílico).

Coefficiente de partición: Se han reportado valores de Log P (n-octanol/agua) de 2.29 y 1.81. Los coeficientes de distribución a valores de pH de 7.39, 5.86 y 2.58 han sido reportados como -1.20, -0.10 y 1.78 respectivamente.

Estabilidad: Es estable al aire pero no a la luz, por lo que debe ser almacenada a una temperatura de 15 a 30 °C y permanecer en contenedores bien cerrados y resistentes a la luz. La exposición de tabletas a la luz puede causar decoloración ligera, si presentan decoloración no deben ser distribuídas ni empleadas. Las tabletas en el mercado tienen una fecha de caducidad de 5 años y los inyectables de 42 meses a partir de la fecha de fabricación.

Furosemida inyectable es una solución con un pH cercano a 9 sin capacidad amortiguadora. Por lo tanto, el principio activo puede precipitar a un pH inferior a 7. Cuando sea necesario diluir la solución, se debe asegurar que el pH de la solución diluida sea ligeramente alcalino, hasta neutro. Se puede utilizar solución salina normal como diluyente. Las soluciones diluidas deben administrarse lo más pronto posible. No debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa, ni debe efectuarse una infusión junto con otros medicamentos.

No se encontraron datos en la literatura de la estabilidad de Furosemida en fluído gástrico e intestinal en humanos.

Propiedades espectrales:

Espectro UV: Posee tres longitudes de máxima absorbanza 228, 271 y 345 nm. Presenta fluorescencia nativa en medio ácido de 405 a 417 nm ($\lambda_{Exc.} = 280nm$ y $\lambda_{Emi.} = 410nm$).

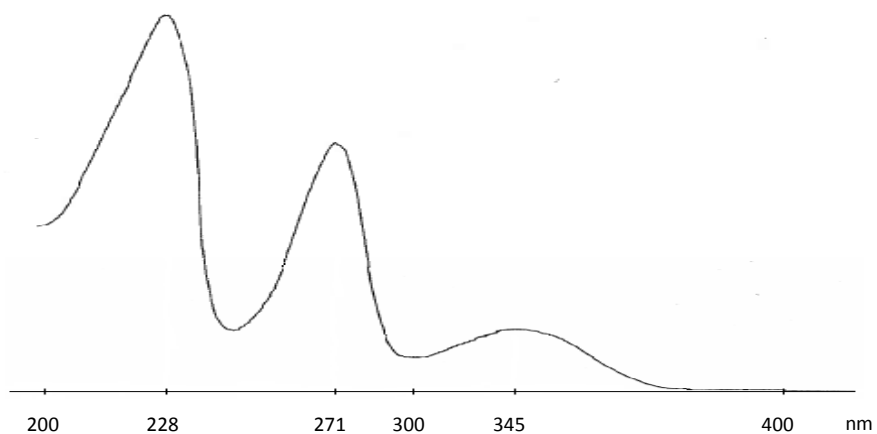


Figura 11: Espectro UV de Furosemida en NaOH 0.1N.¹³

Espectro IR: Las señales obtenidas corresponden a los siguientes grupos funcionales:

Frecuencia (cm ⁻¹)	Tipo de vibración	Grupo funcional
3350 - 3400	NH	C-NH
1671	C = O	-COOH
1596	NH	-NH ₂
1322	-S = O	-SO ₂
582	Cl	C-Cl

Tabla 8: Asignación de señales del espectro IR de Furosemida.¹³

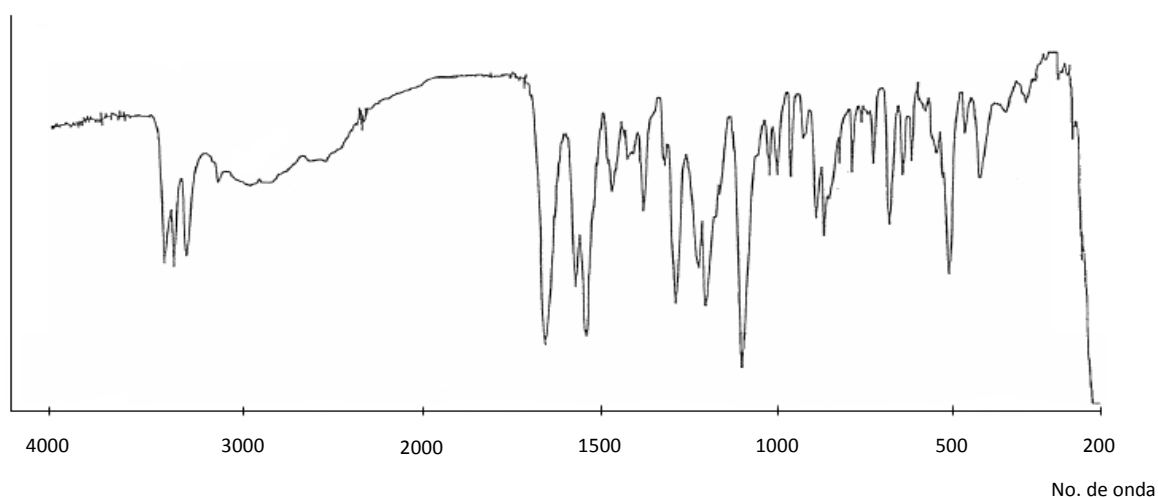


Figura 12: Espectro IR de Furosemida en disco de KBr.¹³

3.3.3 Pruebas de identificación ^{12, 13}

- El espectro IR de una dispersión de la muestra en KBr, corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de Furosemida.
- El espectro UV en el rango de 220 a 330 nm, muestra un máximo de absorbancia a 228 nm y otro a 271 nm.
- El espectro UV de una solución de 8.0 µg/mL, de la muestra en solución de hidróxido de sodio 0.02 N, corresponde con el obtenido con una solución de 8.0 µg/mL de la SRef de Furosemida, y las respectivas absorbancias calculadas con referencia a la sustancia seca a la longitud de onda de máxima absorbancia a 271 nm, no difieren en más del 3.0 por ciento.
- Disolver 5.0 mg de la muestra en 10 mL de metanol. Transferir 1.0 mL de la solución a un matraz, adicionar 10 mL de solución de ácido clorhídrico 2.5 N y calentar a reflujo en baño de agua durante 15 min. Enfriar y adicionar 15 mL de solución de hidróxido de sodio 1.0 N y 5.0 mL de solución de nitrito de sodio (1 en 1000). Dejar reposar la mezcla durante 3 min. Adicionar 5.0 mL de solución de sulfamato de amonio (1 en 200). Mezclar y adicionar 5.0 mL de solución de diclorhidrato de N-(1-naftil)etilendiamina (1 en 1000) recién preparada. Se desarrolla un color rojo a rojo-violeta.
- Disolver 25 mg en 2.5 mL de alcohol (95 %) y adicionar 2 mL de solución de dimetilaminobenzaldehído. Se produce un color verde que se torna en rojo intenso.
- Disolver 25 mg en 25 mL de alcohol (95 %) y adicionar 5 mL de agua. La solución torna rojo el papel tornasol azul.
- Quemar 20 mg por el método del matraz de oxígeno, usando 5 mL de hidróxido de sodio como líquido absorbente. Cuando el proceso se haya completado, diluir el líquido a 25 mL con agua. Tomar una alícuota de 5 mL y adicionar 0.1 mL de solución de hidróxido concentrado y 1 mL de ácido clorhídrico 1 N. Mezclar y adicionar 0.05 mL de solución de cloruro de bario. Se produce una solución turbia. Tomar 5 mL de la solución anterior y adicionar suficiente ácido sulfúrico diluido y calentar hasta

ebullición por 2 min. Al adicionar solución de nitrato de plata se obtiene un precipitado grueso de color blanco soluble en solución de amonio diluida e insoluble en ácido nítrico.

3.3.4 Rutas de síntesis ¹³

En la literatura se encuentran reportadas diversas rutas mediante las cuales se puede obtener Furosemida. A continuación se describen las principales de ellas.

- **Ruta 1:** Tratamiento de 2-(p-tolilsulfonilo)-4-cloro-5-sulfamoilbenzoato de metilo con furfurilamina e hidrólisis posterior del éster.

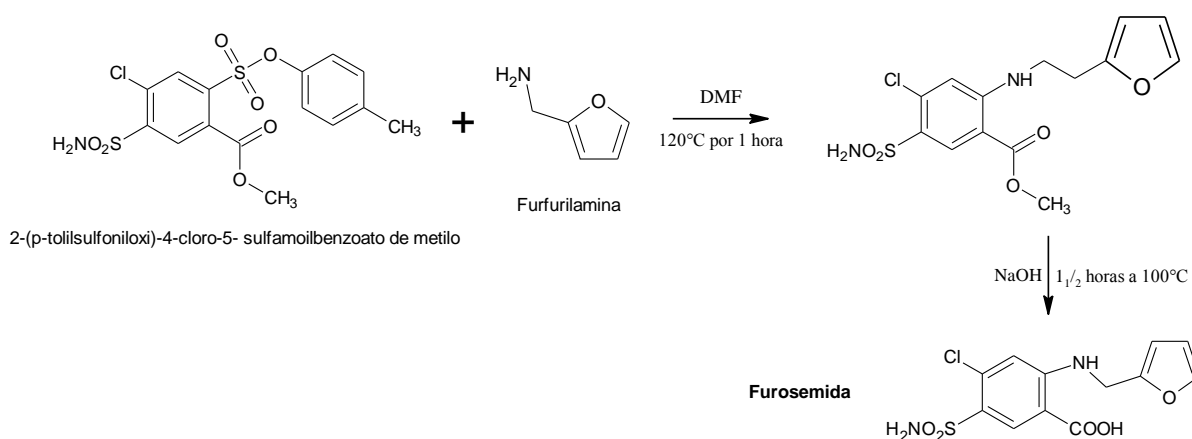


Figura 13: Ruta 1 para la síntesis de Furosemida. ¹³

- **Ruta 2:** Tratamiento del ácido 2,4-dicloro-5-sulfamoilbenzóico con furfurilamina. Para reducir la oxidación de la furfurilamina, la reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno. El producto es obtenido de la solución alcalina mediante la adición de solución de HCl al 10 %.

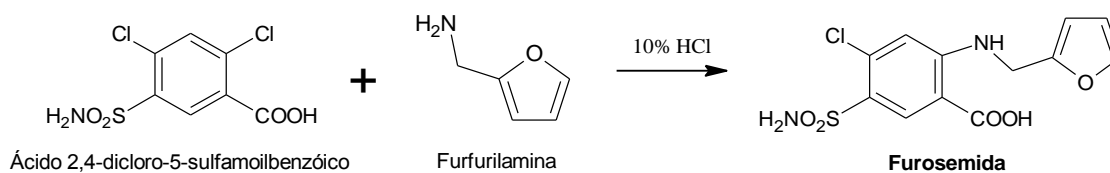


Figura 14: Ruta 2 para la síntesis de Furosemida. ¹³

- **Ruta 3:** Tratamiento del ácido 3-sulfamoil-4,6-diclorobenzóico con metóxido de sodio, seguido de furfurilamida.

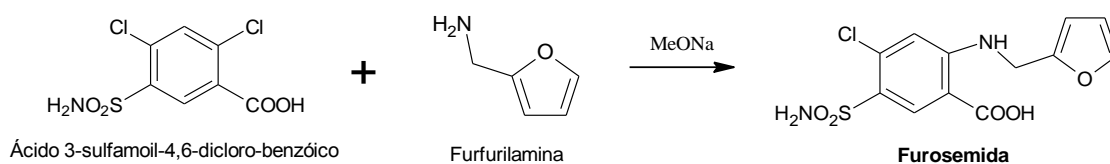


Figura 15: Ruta 3 para la síntesis de Furosemida.¹³

- **Ruta 4:** Hidrólisis ácida de clortiazida y adición posterior de alcohol furfurílico.

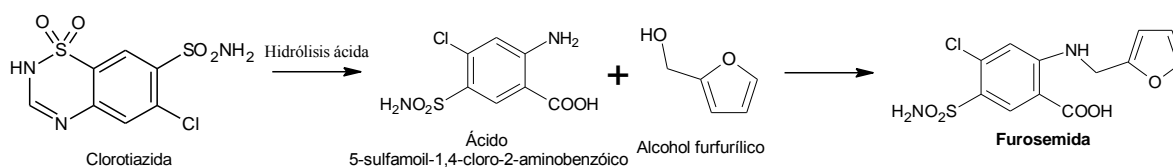


Figura 16: Ruta 4 para la síntesis de Furosemida.¹³

- **Ruta 5:** Tratamiento del ácido 2,4-dicloro-5-sulfamoilbenzóico con N-furfurilanilina y Cobre Raney en dimetoxietano a 140 °C. El producto es disuelto en dicloroetano, extraído con hidróxido de sodio y precipitado con ácido acético-ácido clorhídrico. El precipitado es tratado con nitrito de sodio a 0 °C y sometido a reflujo en hidróxido de sodio.

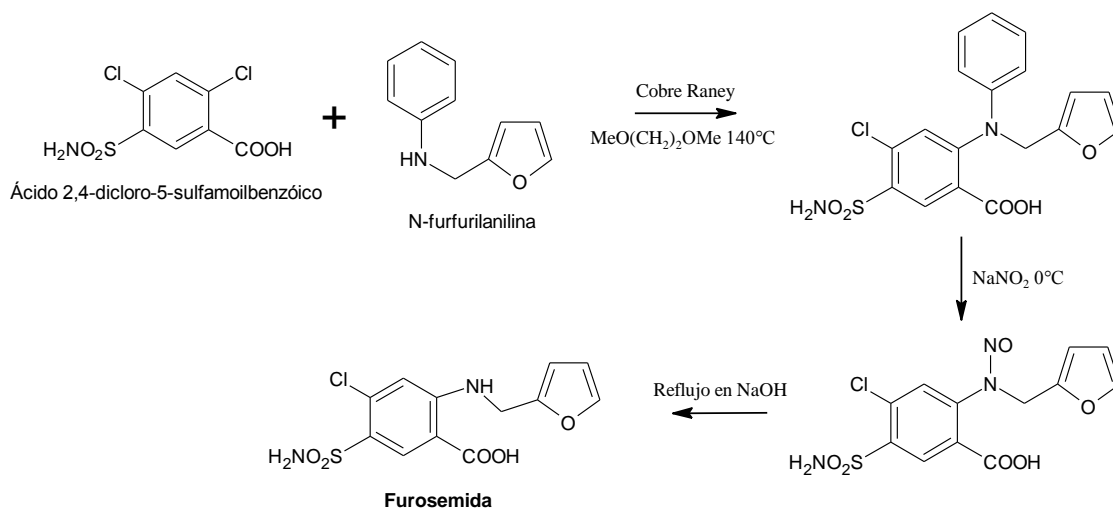


Figura 17: Ruta 5 para la síntesis de Furosemida.¹³

- **Ruta 6:** Saponificación de los nitrilos correspondientes con hidróxido de sodio acuoso a 75°C por 4 horas.

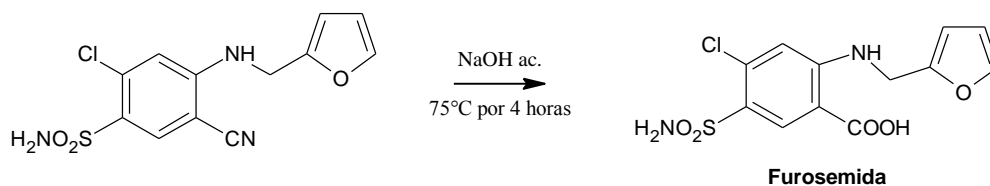


Figura 18: Ruta 6 para la síntesis de Furosemida.¹³

- **Ruta 7:** Tratamiento de 2-amino-4-cloro-5-sulfamoilbenzoato de metilo con alcohol furfurílico.

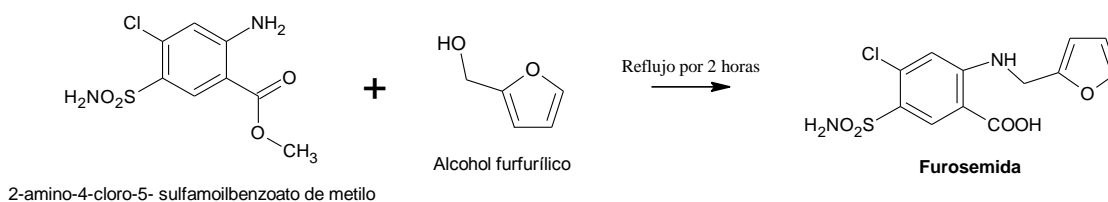


Figura 19: Ruta 7 para la síntesis de Furosemida.¹³

- **Ruta 8:** Saponificación alcalina del nitrilo correspondiente obtenido mediante el tratamiento de 3-sulfamoil-4-cloro-6-cianobenceno con furfurilamina.

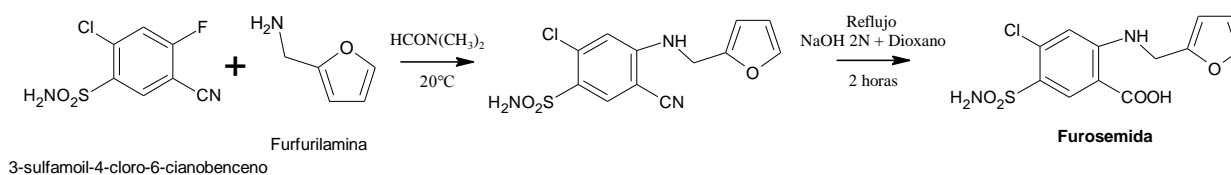


Figura 20: Ruta 8 para la síntesis de Furosemida.¹³

- **Ruta 9:** Mezcla de ácido 3-sulfamoil-4-cloro-6-fluorobenzóico con furfurilamina calentada a 95 °C por 3 horas.

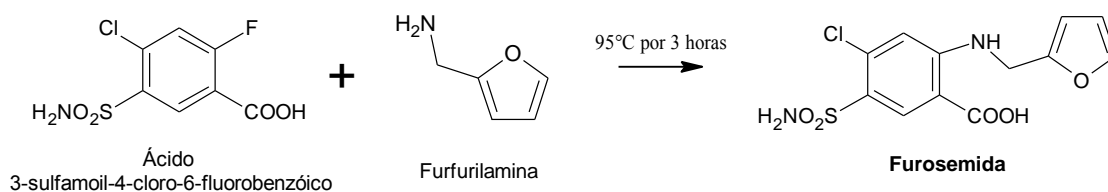


Figura 21: Ruta 9 para la síntesis de Furosemida.¹³

- Ruta 10:** Adición con agitación de 3-sulfamoil-4,6-diclorobenzoato de metilo a furfurilamina a temperatura ambiente. Posteriormente, es calentada a 110 °C con agitación por una hora. La mezcla resultante es tratada con ácido acético para obtener un producto de reacción crudo. Después, es tratado con hidróxido de potasio 5 N y es mantenido en agitación por 1 hora a 55 °C.

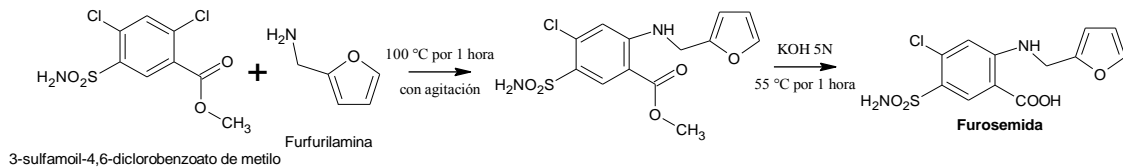


Figura 22: Ruta 10 para la síntesis de Furosemida.¹³

- Ruta 11:** Mediante el siguiente esquema.

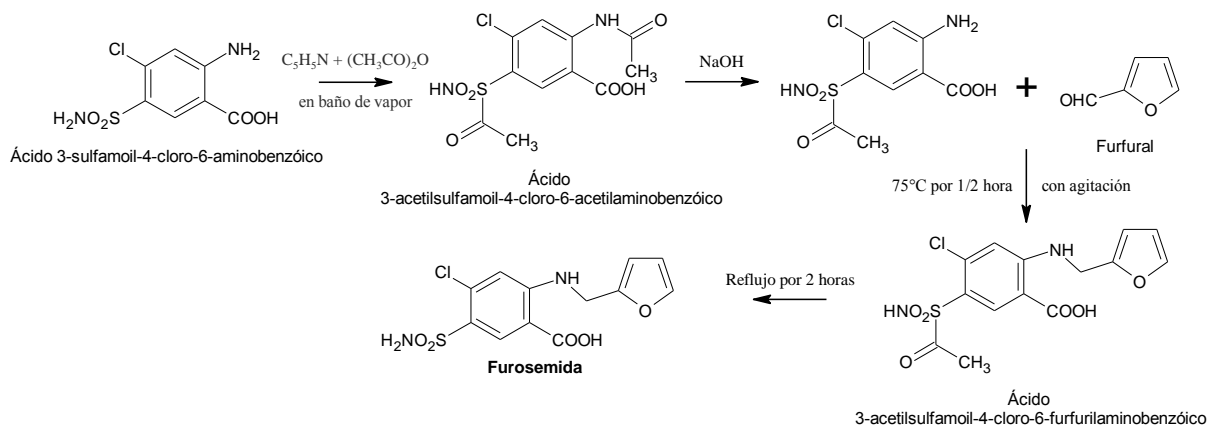


Figura 23: Ruta 11 para la síntesis de Furosemida.¹³

3.3.5 Indicaciones terapéuticas ^{5, 6, 8, 9, 11, 15, 16}

- Tratamiento de estados edematosos (retención de líquidos) asociada a insuficiencia cardiaca congestiva aguda y crónica (cuando se requiera tratamiento diurético), insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática (cuando se requiera tratamiento suplementario con antagonistas de la aldosterona).
- Cirrosis hepática y enfermedad renal (incluyendo síndrome nefrótico).
- Edema pulmonar agudo, así como el refractario a otros diuréticos.

- Conservación de la excreción de líquidos en insuficiencia renal aguda, incluyendo las debidas a embarazo o quemaduras.
- Hipertensión arterial en combinación con otros antihipertensivos, especialmente en casos de daño renal.
- Soporte de diuresis forzada.

3.3.6 Dosis empleadas^{2, 15, 16, 17}

La dosis empleada debe ser la más baja suficiente para alcanzar el efecto deseado. Usualmente es de 40 a 120 mg/día. Dosis de hasta 20 mg pueden ser efectivas, mientras que para casos severos de edema pueden requerirse dosis de hasta 600 mg/día. La dosis diaria máxima recomendada para adultos es de 1.5 g/día para el tratamiento de insuficiencia renal crónica.

La administración intravenosa sólo se justifica cuando la administración oral no es posible o es ineficaz, como en el caso de absorción intestinal insuficiente, o si se requiere un efecto rápido. Cuando se emplea terapia intravenosa, se recomienda pasar a terapia oral lo más pronto posible. Para alcanzar eficacia óptima y evitar contrarregulación, generalmente debe preferirse una infusión continua que inyecciones repetidas en bolo. Cuando la infusión continua no es posible para el tratamiento de seguimiento después de una o varias dosis agudas en bolo, es preferible continuar con dosis bajas a intervalos cortos de aproximadamente 4 horas.

Considerando la forma farmacéutica, se manejan las siguientes dosis:

Furosemida Tabletas:

- **Retención de líquidos asociada a insuficiencia cardiaca congestiva crónica:** La dosis inicial recomendada es de 20 a 80 mg/día divididos en dos a tres administraciones. Se deben realizar los ajustes necesarios de acuerdo con la respuesta obtenida.
- **Retención de líquidos asociada a insuficiencia renal crónica:** La respuesta natriurética a Furosemida depende de varios factores,

incluyendo la severidad de la insuficiencia renal y del balance de sodio, por lo que no se puede predecir exactamente el efecto de una dosis y ésta debe ser determinada cuidadosamente de manera que la pérdida inicial de líquido sea gradual. La dosis oral inicial recomendada es de 40 a 80 mg/día, en una sola toma o dividida en dos, y se puede ajustar de acuerdo con los resultados obtenidos. En pacientes con diálisis, la dosis oral usual de mantenimiento es de 250 a 1,500 mg/día.

- **Retención de líquidos asociada a síndrome nefrótico:** La dosis oral inicial recomendada es de 40 a 80 mg/día, pudiendo ajustarse según la respuesta. Se puede administrar en una sola dosis o en varias dosis divididas.
- **Retención de líquidos asociada a enfermedad hepática:** Furosemida se emplea como complemento del tratamiento con antagonistas de la Aldosterona en aquellos casos en los que éstos no son suficientes por sí mismos. La dosis inicial oral recomendada es de 20 a 80 mg/día en una sola dosis o en dosis divididas y se puede ajustar de acuerdo con la respuesta.
- **Hipertensión arterial:** Furosemida puede emplearse sola o en combinación con otros agentes antihipertensivos. La dosis oral usual de mantenimiento es de 20 a 40 mg/día. En hipertensión arterial asociada a insuficiencia renal crónica, pueden ser necesarias dosis más elevadas.
- **Poblaciones especiales:** En niños, la dosis se debe administrar de acuerdo con el peso corporal. La dosis recomendada para administración oral es de 2 mg/Kg de peso corporal hasta una dosis diaria máxima de 40 mg. No se recomiendan dosis mayores de 6 mg/Kg de peso corporal.

Administración: Se recomienda tomar las tabletas de Furosemida con el estómago vacío. Estas deben ingerirse sin masticar con una cantidad suficiente de líquido.

Furosemida Inyectable:

- **Edema pulmonar agudo:** La dosis usual en adultos es de 40 mg, inyectada lentamente por vía intravenosa durante 1 a 2 minutos.
- **Retención de líquidos asociada a insuficiencia cardiaca congestiva aguda:** La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg/día administrada como inyección intravenosa en bolo. Se deben hacer los ajustes necesarios de acuerdo con la respuesta obtenida.
- **Retención de líquidos asociada a insuficiencia renal crónica:** La dosis se puede determinar comenzando con una infusión continua intravenosa de 0.1 mg/minuto, aumentando gradualmente cada media hora de acuerdo con la respuesta obtenida.
- **Conservación de la excreción de líquidos en insuficiencia renal aguda:** La dosis inicial recomendada es de 40 mg en inyección intravenosa. Si no se obtiene el aumento deseado de excreción de líquidos, puede administrarse en infusión continua, comenzando a razón de 50 a 100 mg/hora.
- **Retención de líquidos asociada a enfermedad hepática:** Si el tratamiento intravenoso es absolutamente necesario, la dosis inicial única es de 20 a 40 mg.
- **Crisis hipertensivas:** La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg, se administra como inyección intravenosa en bolo y puede ajustarse según la respuesta obtenida.
- **Soporte de diuresis forzada en intoxicaciones:** Se administra agregándola a infusiones de soluciones electrolíticas, la dosis depende de la respuesta obtenida. En el caso de intoxicación con sustancias ácidas o alcalinas, la eliminación se puede incrementar alcalinizando o acidificando la orina, respectivamente. La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg por vía intravenosa.
- **Poblaciones especiales:** La dosis recomendada para administración parenteral es 1 mg/Kg de peso corporal hasta una dosis máxima diaria de 20 mg. No se recomiendan dosis mayores de 6 mg/Kg de peso corporal.

Administración: La administración intravenosa de Furosemida debe ser lenta y no exceder de 4 mg/min. En pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica > 5 mg/dL) se recomienda no exceder una velocidad de infusión de 2.5 mg/min. La administración intramuscular debe usarse sólo en casos excepcionales, cuando no es posible la administración oral o la intravenosa. Nunca debe emplearse la vía intramuscular para el tratamiento en condiciones agudas como edema pulmonar.

3.3.7 Farmacocinética ^{2, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16}

Furosemida, administrada por vía oral, es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal. Su absorción muestra una gran variabilidad inter e intraindividual, los alimentos pueden afectarla y su magnitud es al parecer dependiente de la formulación farmacéutica por lo que, en algunos casos, se recomienda tomar las tabletas con el estómago vacío.

La biodisponibilidad de Furosemida en formas farmacéuticas sólidas es variable. En voluntarios sanos es de aproximadamente 50-70 %. En pacientes, depende de varios factores incluyendo enfermedades subyacentes, y puede verse reducida a 30 % en caso de síndrome nefrótico. Su baja biodisponibilidad ha sido atribuida a la baja solubilidad del compuesto, a la absorción sitio-específica, al metabolismo presistémico y/o a mecanismos desconocidos.

El inicio de la acción es rápido: de 30 a 60 minutos después de la administración oral, y de 5 minutos después de la administración intravenosa. Por vía oral, su efecto es máximo en 1 a 2 horas y persiste por 6 a 8 horas. Por vía intravenosa, alcanza su máxima intensidad en 30 minutos y persiste por 2 horas. Su tiempo de vida media se encuentra entre los 30 y los 120 minutos, pero es influenciado por procesos de enfermedades subyacentes. Su respuesta diurética es proporcional a la dosis empleada, sin embargo, el efecto hipotensivo máximo no es aparente sino hasta varios días después de que el tratamiento con Furosemida ha comenzado.

El pico de la concentración sérica (C_{max}) ocurre entre 1-1.5 horas. El volumen de distribución es de 0.1 a 0.2 L/Kg de peso corporal y puede ser más elevado dependiendo de las enfermedades subyacentes. El aclaramiento es generalmente reportado en el rango de 0.09-0.18 L/h/Kg.

Furosemida se une fuertemente y en gran proporción a proteínas plasmáticas (más de 98 %), y casi exclusivamente a albúmina. Debido a lo anterior, la entrega a los túbulos por filtración es limitada. No obstante, es secretada eficientemente por el sistema de transporte de ácido orgánico en el túbulo proximal y de este modo accede a sus sitios de unión en el contrantransportador de $Na^+-K^+-2Cl^-$.

Después de la administración, aproximadamente 65 % de la dosis oral es excretada como sustancia inalterada en la orina. Otra parte se conjuga con ácido glucurónico en el riñón, justificando 10-20 % de las sustancias recuperadas en la orina, y sólo una pequeña parte es metabolizada en el hígado a su derivado defurfurilado: el ácido 4-cloro-5-sulfamoilantranílico. Furosemida y su metabolito son rápidamente excretados en orina mediante filtración glomerular y mediante secreción en el túbulo proximal. La dosis remanente se excreta en las heces, después de sufrir degradación en el hígado y secreción biliar.

Debido a que su sitio de acción se localiza en la superficie luminal de la rama ascendente del asa de Henle, la fracción de la dosis que es excretada como forma inalterada en la orina representa la fracción que está potencialmente disponible para la acción farmacológica. Aproximadamente de $\frac{1}{2}$ a $\frac{2}{3}$ de la dosis intravenosa y de $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{3}$ de la dosis oral se encontrarán disponibles en el sitio de acción.

La relación dosis-respuesta supone una farmacocinética lineal superpuesta a una farmacodinamia no lineal.

3.3.8 Farmacodinamia ^{2, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 16}

Furosemida actúa en la rama gruesa de la porción ascendente del asa de Henle, sobre la cara luminal de las células epiteliales. Inhibe la reabsorción de electrolitos y agua mediante la inhibición competitiva en el sitio de unión de cloruro del contrantransportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, evitando así el transporte de sodio desde el lumen hacia el intersticio basolateral. Por consiguiente, el lumen se vuelve más hipertónico, mientras que el intersticio se vuelve hipotónico, lo que a su vez disminuye el gradiente osmótico para la reabsorción de agua a lo largo de la nefrona.

El aumento de la excreción de sodio conduce a la eliminación de un mayor volumen de orina, debido al agua unida osmóticamente, y al incremento de la secreción tubular distal de potasio. La excreción de los iones calcio y magnesio también aumenta. Furosemida causa un estímulo dependiente de la dosis del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Su efecto diurético es mayor que el observado con otros agentes y puede aumentar la diuresis incluso en pacientes que están respondiendo al máximo a otros diuréticos. Sin embargo, sólo debe utilizarse cuando se requiere una diuresis intensa. Posee ligera actividad inhibidora de la AC (aprox. 1/10 de la observada con Clorotiazida), lo que puede explicar el aumento en la excreción de carbonato y fosfato observada después de grandes dosis.

Posee propiedades antihipertensivas que se atribuyen principalmente a vasodilatación renal y periférica, incremento temporal en el grado de filtración glomerular aumentando la excreción de sodio, reducción del volumen sanguíneo y disminución de la respuesta del músculo liso vascular a los estímulos vasoconstrictores, lo que a su vez disminuye la resistencia periférica.

Adicionalmente, puede causar efectos vasculares directos. Produce una reducción aguda en la precarga cardíaca, dilatando los vasos y aumentando la capacitancia venosa sistémica, con lo que disminuye la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Este efecto vascular temprano parece ser mediado por prostaglandinas y presupone la adecuada función renal con la activación del

sistema renina-angiotensina y la síntesis intacta de prostaglandinas, por lo que beneficia a los pacientes con edema pulmonar, incluso antes de que la diuresis sobrevenga.

El efecto de Furosemida se reduce si hay disminución de la secreción tubular o de la unión del medicamento a la albúmina intratubular. Los pacientes con disfunción renal avanzada no responden al tratamiento, ya que al actuar en los túbulos renales, requieren de riñones funcionales para inducir diuresis.

3.3.9 Contraindicaciones ^{2, 5, 6, 8, 9, 16}

- Hipersensibilidad a Furosemida o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Pacientes con hipersensibilidad a las sulfonamidas (antibióticos sulfonamídicos o sulfonilureas) pueden presentar sensibilidad cruzada con Furosemida.
- Hipopotasemia, hipocalcemia y/o hiponatremia severas.
- Depleción electrolítica.
- Daño renal producido o relacionado con medicamentos.
- Estados precomatosos y comatosos asociados a encefalopatía hepática.
- Hipovolemia o deshidratación.
- Insuficiencia renal anúrica que no responde a Furosemida.
- Insuficiencia hepática.
- Embarazo y lactancia.

3.3.10 Restricciones de uso durante embarazo y lactancia ¹⁶

No debe administrarse durante el embarazo a menos que existan razones médicas imperativas y, a criterio del médico tratante, los beneficios superen los riesgos sobre el producto.

Se excreta en la leche materna y puede inhibir la lactancia. Cruza la barrera placentaria y se transfiere lentamente al feto, por lo que en éste o en el recién nacido se encuentra en las mismas concentraciones que en la madre. El tratamiento durante el embarazo requiere del monitoreo del crecimiento fetal.

Hasta la fecha no se han detectado malformaciones en humanos que pudieran estar relacionadas con Furosemida. Sin embargo, no se tiene suficiente experiencia como para llegar a una conclusión acerca de los posibles efectos sobre el embrión/feto.

3.3.11 Reacciones secundarias y adversas ^{5, 6, 8, 9, 16}

La mayoría de los efectos adversos son debidos a anormalidades en el balance de líquidos y electrolitos.

Como consecuencia de la acción diurética es posible que se presenten: hipovolemia, deshidratación, hiponatremia y/o disminución del volumen de líquido extracelular asociado con mareo, dolor de cabeza, hipotensión ortostática, reducción de la TFG, colapso circulatorio, hemoconcentración, episodios tromboembólicos y, en pacientes con enfermedad del hígado, encefalopatía hepática. También puede ocurrir alcalosis hipoclorémica, hipocalcemia e hipopomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia y alcalosis metabólica.

La baja de la presión arterial pronunciada puede provocar signos y síntomas como deterioro de la concentración y la reacción, delirio, sensación de presión en la cabeza, cefalea, vértigo, somnolencia, debilidad, trastornos de la visión, boca seca o intolerancia ortostática.

Otros efectos no relacionados con la acción diurética son: aumento transitorio de niveles plasmáticos de creatinina, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos, disminución en sangre de lipoproteínas de alta densidad (HDL), hiperuricemia (que en ocasiones conduce a gota) e hiperglucemia. Ésta última

se encuentra relacionada con la duración del tratamiento o la dosis administrada, siendo reversible al detener el tratamiento con Furosemida.

Se puede presentar ototoxicidad que se manifiesta como pérdida de audición, tinnitus (zumbidos), deterioro auditivo, vértigo, y una sensación de presión en los oídos. Los trastornos auditivos son frecuentes y generalmente reversibles, están relacionados con la dosis y son más comunes en pacientes con insuficiencia renal, hipoproteinemia y/o cuando se ha administrado Furosemida intravenosa con demasiada rapidez. La ototoxicidad irreversible se produce con mayor frecuencia a altas dosis, con administraciones IV rápidas y durante terapia concomitante con otros fármacos ototóxicos.

Esporádicamente pueden presentarse reacciones en la piel o las mucosas (comezón, urticaria, erupciones o lesiones ampollosas, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, etc.), fotosensibilidad, parestesias, depresión de la médula ósea y trastornos gastrointestinales (irritación gástrica, dolor abdominal, náuseas, vómito, anorexia o diarrea). En casos aislados se puede desarrollar colestasis intrahepática, aumento de las transaminasas hepáticas o pancreatitis aguda. Rara vez ocurren reacciones anafilácticas o anafilactoides con choque. Después de la inyección intramuscular, puede ocurrir reacción local (dolor) o fiebre.

A continuación, se resumen en la **Tabla 9** los principales trastornos asociados al tratamiento con Furosemida así como su frecuencia de aparición. Las frecuencias se derivan de los datos de la literatura y se refieren a los estudios donde se utilizó Furosemida en un total de 1,387 pacientes, a cualquier dosis e indicación.

Tipo	Frecuencia	Descripción
Nutrición y metabolismo	Muy comunes	Trastornos electrolíticos sintomáticos. Deshidratación e hipovolemia, especialmente en ancianos. Aumento de creatinina y triglicéridos.
	Común	Hiponatremia, hipocloremia, hipocaliemia. Aumento en los niveles séricos de colesterol, ácido úrico y crisis de gota, incremento en el volumen de orina.
	Poco común	Disminución de la tolerancia a la glucosa. Puede llegar a manifestarse diabetes mellitus latente.
	Desconocido	Hipocalcemia, hipomagnesemia, aumento en los niveles séricos de urea y alcalosis metabólica.
Vasculares	Raro	Vasculitis
	Desconocido	Trombosis
Urinarios y renales	Común	Aumento en el volumen de orina
	Raro	Nefritis tubulointersticial
	Desconocido	Retención aguda de orina en pacientes con obstrucción parcial del flujo de orina, incremento de cloro y sodio sérico. En infantes prematuros nefrocalcinosis/nefrolitiasis. Falla renal.
Gastrointestinales	Poco común	Náuseas
	Raro	Vómito, diarrea
	Muy raro	Pancreatitis aguda
Hepatobiliares	Muy raro	Colestasis, aumento en transaminasas.
Auditivos	Poco común	Trastornos de la audición, generalmente transitorios, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, hipoproteïnemia, síndrome nefrótico y/o con administraciones intravenosas demasiado rápidas de Furosemida.
	Muy raros	<i>Tinnitus</i>
Cutáneos y subcutáneos	Poco común	Prurito, urticaria, exantema, lesiones ampollosas, eritema multiforme, pénfigo, dermatitis exfoliativa, púrpura y, fotosensibilidad.
	Desconocido	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, pustulosis exantematosa generalizada aguda y exantema por fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
Inmunológicos	Raro	Reacciones anafilácticas o anafilactoides severas (por ejemplo, choque).
Nerviosos	Común	Encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular.
	Raro	Parestesias
Linfáticos y sanguíneos	Común	Hemoconcentración
	Poco común	Trombocitopenia
	Raro	Leucopenia, eosinofilia
	Muy raro	Agranulocitosis, anemia aplásica o hemolítica.

Tipo	Frecuencia	Descripción
Genéticos/familiares y congénitos	Desconocido	Aumento del riesgo de persistencia del conducto arterioso cuando se administra furosemida en niños prematuros durante las primeras semanas de vida.
Generales y de condiciones del sitio de administración	Raro	Fiebre
	Desconocido	Después de la inyección intramuscular, reacciones locales como dolor.

La siguiente escala de frecuencia de acuerdo a CIOMS, es utilizada: Muy común = 10%; Común = entre 1 y < 10%; Poco común = entre 0.1 y < 1%; Raro = entre 0.01 y < 0.1%; Muy raro < 0.01%; Desconocido = no puede ser estimado derivado de los datos disponibles.

Tabla 9: Principales trastornos asociados al tratamiento con Furosemida.¹⁶

3.3.12 Interacciones medicamentosas y de otro género^{5,6,8,9,11,16,18}

Las interacciones más comúnmente reportadas de Furosemida con otros medicamentos se resumen en la siguiente tabla:

Fármaco	Interacción reportada
AINE'S	Respuesta diurética y antihipertensiva atenuada, posiblemente debida a reducción en la producción renal de prostaglandina. Toxicidad por salicilatos cuando se administra con dosis altas de estos. Debe vigilarse la función renal.
Agentes uricosúricos	Reducción del efecto de estos fármacos.
Aminoglicósidos	Ototoxicidad y/o nefrotoxicidad, alteraciones en los niveles plasmáticos de aminoglicósidos.
Anfotericina B	Mayor potencial de nefrotoxicidad y toxicidad e intensificación del desequilibrio electrolítico.
Anticoagulantes	Aumento de la actividad anticoagulante.
Antihipertensivos	Aumento del efecto hipotensivo.
Carbenoxolona	Aumento del riesgo de desarrollar hipocalemia.
Cefalosporinas	Deterioro de la función renal.
Ciclosporina A	Mayor riesgo de artritis gotosa secundaria a la hiperuricemia inducida por Furosemida y al deterioro de la excreción renal del urato por Ciclosporina A.
Cisplatino y Carboplatino	Aumento del riesgo de ototoxicidad inducida por diuréticos. Aumento de la nefrotoxicidad del Cisplatino.
Corticosteroides	Aumento del riesgo de desarrollar hipocalemia. Se recomienda vigilar el balance de potasio durante la terapia concomitante.
Diuréticos tiazídicos	Sinergismo de la actividad diurética de ambos fármacos que conduce a diuresis profunda.
Epinefrina y Norepinefrina	Reducción del efecto hipertensivo de estos fármacos.

Fármaco	Interacción reportada
Etotoína, Fenitoína, Fosfenitoína y Mefenitoína	Disminución del efecto de Furosemida.
Ginseng	Disminución del efecto terapéutico del Ginseng.
Glicósidos digitálicos	Posibles variaciones electrolíticas y arritmias. Toxicidad digitálica.
Hidrato de Cloral	Enrojecimiento de la piel, crisis de sudoración, inquietud, náuseas, aumento de la presión sanguínea y taquicardia.
Inhibidores de la ECA y antagonistas de Angiotensina II	Hipotensión severa y deterioro de la función renal, incluyendo casos de insuficiencia renal, especialmente cuando se administra por primera vez.
Insulina	Hiperglucemia.
Laxantes	Aumento del riesgo de desarrollar hipocalemia con el uso prolongado de estos fármacos.
Litio	Aumento de niveles plasmáticos de litio con riesgo de efectos cardiotóxicos y nefrotóxicos (debilidad, temblores, polidipsia, confusión). Riesgo de ototoxicidad.
Metotrexato	Respuesta de Furosemida disminuída y reducción de la eliminación renal de Metotrexato.
Orozuz	Aumento del riesgo de desarrollar hipocalemia.
Paclitaxel	Sinergismo de ototoxicidad.
Probenecid	Respuesta diurética de Furosemida atenuada y reducción de la eliminación renal de Probenecid.
Propranolol	Aumento de los niveles plasmáticos de Propranolol.
Relajantes musculares (tipo curare o teofilina)	Incremento del efecto de estos fármacos.
Risperidona	Estudios clínicos en pacientes seniles con demencia mostraron una mayor incidencia de mortalidad con el tratamiento concomitante.
Sucralfato	Disminución de la absorción intestinal de Furosemida.
Sulfonilureas	Hiperglucemia.
Teofilina	Alteraciones en los niveles de Teofilina.
Treprostinil	Efecto hipotensivo aditivo.

Tabla 10: Interacciones reportadas de Furosemida con otros medicamentos.¹⁸

3.3.13 Productos en el mercado ^{16, 17}

Las principales formas farmacéuticas (FF) en que puede encontrarse Furosemida y los productos existentes en el mercado mexicano son presentados a continuación:

FF	Presentación	Registro	Titular
Solución inyectable	20 mg/2 mL (5 ampolletas)	88175 SSA	CRYOPHARMA
	20 mg/2 mL (5 ampolletas)	215M2006 SSA	FARMAQRO
	20 mg/2 mL (5 ampolletas)	397M2007 SSA	FRESENIUS KABI
	20 mg/2 mL (5 ampolletas)	90945 SSA	GRUPO CARBEL
	20 mg/2 mL (5 ampolletas)	73917 SSA	IVAX
	20 mg/2 mL (5 ampolletas)	166M2005 SSA	KETON DE MÉXICO
	20 mg/2 mL (5 ampolletas)	87661 SSA	PISA
	20 mg/2 mL (5 ampolletas)	064M2003 SSA	PLASTI-ESTÉRIL
	20 mg/2 mL (5 ampolletas)	77347 SSA	RANDALL
	20 mg/2 mL (5 ampolletas)	231M2007 SSA	TECNOFARMA
	20 mg/2 mL (5 ampolletas)	038M95 SSA	ZAFIRO
	20 mg/2 mL (5 ampolletas)	62270 SSA	SANOFI-AVENTIS
	20 mg/2 mL (2 frascos ampula)	363M2008 SSA	INNOVARE R & D
	20 mg/2 mL (5 frascos ampula)	363M2008 SSA	INNOVARE R & D
Tabletas	20 mg (30 tabletas)	282M2008 SSA	FARMADEM
	20 mg (36 tabletas)	282M2008 SSA	FARMADEM
	20 mg (36 tabletas)	62267 SSA	SANOFI-AVENTIS
	20 mg (36 tabletas)	259M2003 SSA	INDUSTRIAS QUÍMICO FARMACÉUTICAS AMERICANAS
	40 mg (20 tabletas)	344M89 SSA	BIOMEF
	40 mg (20 tabletas)	74440 SSA	BIOQUÍMICO MEXICANO
	40 mg (20 tabletas)	278M93	BIORESEARCH
	40 mg (20 tabletas)	84996 SSA	GRIMANN
	40 mg (20 tabletas)	295M2003 SSA	INDUSTRIAS QUÍMICO FARMACÉUTICAS AMERICANAS
	40 mg (20 tabletas)	74317 SSA	IVAX
	40 mg (20 tabletas)	0600M79 SSA	KENER
	40 mg (20 tabletas)	90176 SSA	PROTEIN
	40 mg (24 tabletas)	295M2003 SSA	INDUSTRIAS QUÍMICO FARMACÉUTICAS AMERICANAS
	40 mg (24 tabletas)	62267 SSA	SANOFI-AVENTIS

Tabla 11: Presentaciones de Furosemida en el mercado mexicano.¹⁷

3.4 Desarrollo de medicamentos ¹⁹

Desde las épocas más remotas, el hombre empezó a identificar y a utilizar un número considerable de sustancias de origen diverso con el objeto de producir algún efecto farmacológico para reducir o eliminar los síntomas de una enfermedad. Con el paso del tiempo esta práctica empírica fue fortaleciéndose, sin embargo, tuvieron que pasar muchos años antes de que la formulación, receta y administración de medicamentos dejara de considerarse como algo mágico o sobrenatural.

No fue sino hasta la Segunda Guerra Mundial, debido a las necesidades de aquel momento, cuando la moderna empresa farmacéutica de investigación se inició verdaderamente. La introducción de los antibióticos en la década de 1940 fue seguida por una serie de afortunados hallazgos de moléculas con actividad farmacológica, incluyendo los grupos de cardiovasculares, diuréticos, esteroides y agentes que actúan sobre el SNC. Fue tal el grado de aparición de novedades quimioterapéuticas que a esta época se le llegó a conocer como “época de oro del descubrimiento de fármacos”.

No obstante, a partir de ese momento la introducción en el mercado de nuevas entidades químicas ha sido únicamente de versiones más potentes o más seguras de lo hasta entonces descubierto, salvo contadas excepciones.

3.4.1 Descubrimiento de nuevos fármacos ^{7, 19, 20}

El camino que sigue una nueva entidad química antes de salir al mercado como un producto terminado es bastante largo, complicado y costoso, ya que es necesario su paso a lo largo de varias etapas de investigación para garantizar su eficacia y seguridad, así como un análisis costo-beneficio para asegurar su éxito en el mercado.

El primer paso de este gran trayecto consiste en la identificación de un objetivo, que la mayoría de las veces pretende resolver una necesidad relacionada con la prevención, control, tratamiento y/o cura de algún padecimiento o

enfermedad. Posteriormente, se procede con la búsqueda de la molécula que posea el efecto terapéutico deseado.

Las fuentes a partir de las cuales se pueden obtener nuevos compuestos con potencial para producir un efecto farmacológico determinado son muy variadas y se encuentran listadas a continuación:

- Extracción de fuentes naturales (plantas). Ejemplos: Vinblastina, Vincristina, Paclitaxel, Digoxina y Morfina.
- Identificación y aislamiento de compuestos inorgánicos. Ejemplos: Litio.
- Síntesis orgánica o modificación molecular de compuestos inicialmente aislados de plantas. Ejemplos: Propanolol.
- Síntesis biológica. Ejemplos: Penicilina.
- Obtención de sustancias biológicas mediante el uso de animales. Ejemplos: suero, vacunas y hormonas (insulina).
- Ingeniería genética. Ejemplos: DNA recombinante (para la producción de proteínas) y producción de anticuerpos monoclonales.
- Terapia génica para la corrección o reemplazo de genes defectuosos y con ello prevenir, tratar, curar, diagnosticar o mitigar enfermedades. Ejemplos: Oligonucleótidos y siRNA (para inhibir la producción de proteínas aberrantes y favorecer la expresión de proteínas terapéuticas).

3.4.2 Etapas de la investigación de medicamentos ^{7, 19, 20, 21}

La investigación y el desarrollo de medicamentos constituyen un proceso único y muy complejo debido a su gran importancia para la sociedad, la necesidad de la colaboración de grupos multidisciplinarios, la baja probabilidad de obtener resultados satisfactorios, el elevado riesgo de no tener éxito en el mercado, la gran inversión económica requerida y el prolongado tiempo que implica.

Para comprender lo antes mencionado, es necesario tener presente que de 5000 compuestos que se tienen inicialmente (en la fase de investigación preclínica), sólo 5 llegan a ser probados en humanos, y sólo uno de ellos es aprobado finalmente para su venta. Por otro lado, también es importante mencionar que el costo promedio del desarrollo de un nuevo medicamento

alcanza los 200 millones de dólares y el intervalo de tiempo requerido puede ir de los 8 a los 15 años.

Adicionalmente, el lanzamiento de un nuevo medicamento al mercado es cada vez más difícil. En primer lugar, debido a los requerimientos regulatorios que actualmente exigen la realización de un mayor número de pruebas para garantizar la seguridad de las sustancias. Y en segundo lugar, por la complejidad cada vez mayor de la ciencia, el agotamiento de recursos y la dificultad que ello ocasiona para la obtención de nuevas sustancias que pudieran ser estudiadas con probabilidades de éxito.

El desarrollo de un medicamento se divide en dos grandes etapas: investigación preclínica e investigación clínica. A continuación se describen ampliamente estas dos etapas, así como cada una de sus fases.

Investigación preclínica

Involucra todos los estudios realizados para recolectar información suficiente acerca de la sustancia candidata, de manera previa a su administración en seres humanos. La cantidad de compuestos evaluados en esta etapa se encuentra en el orden de miles, sin embargo, la mayoría son descartados debido a su baja seguridad y/o eficacia. Esta etapa tiene una duración aproximada de tres años y medio, y puede ser dividida en tres fases: exploración, definición y autorización.

Fase de exploración: Consiste en una planeación estratégico-administrativa en la cual se evalúan necesidades terapéuticas, aspectos del mercado y capacidades internas de la compañía con el objetivo de establecer las áreas de interés primario para investigar y comenzar a buscar nuevas moléculas que puedan tener la actividad terapéutica seleccionada.

Una vez que se tiene el compuesto químico, se confirma su estructura y se caracteriza por medio de técnicas analíticas adecuadas. Se efectúa la evaluación biológica mediante estudios *in vitro* de partículas subcelulares (tubos de cultivo, tejidos u órganos aislados) e *in vivo* en animales intactos. El

objetivo es observar, reportar y analizar los efectos primarios y secundarios de la sustancia.

Posteriormente, se realiza un cernimiento farmacológico para demostrar si el nuevo compuesto tiene o no utilidad en un determinado padecimiento humano. Las evaluaciones se llevan a cabo en más de una especie animal, ya que una misma sustancia tiende a comportarse de manera diferente. Para ello, se elige la formulación más simple posible del compuesto (generalmente, solución o suspensión) y se administra por vía oral y parenteral para tener una idea de su farmacocinética y su farmacodinamia

Después de la administración de dosis únicas, se obtienen curvas de dosis respuesta y se incrementan las dosis en los animales experimentales para generar información sobre el efecto de dosis múltiples. Si el compuesto no presenta ningún efecto útil o resulta extremadamente tóxico, el estudio se detiene en esta fase.

Fase de definición: Estos estudios son fundamentales para la predicción de la dosis a emplear en las pruebas con humanos. Durante esta etapa se concretan las moléculas que serán sometidas a las autoridades sanitarias para poder iniciar los estudios de investigación clínica.

Se describe detalladamente la ruta de síntesis de la sustancia, se establecen especificaciones de reactivos iniciales, productos intermedios y compuesto final (deseado), y se evalúan los rendimientos a detalle. También, se inicia el desarrollo de técnicas analíticas para caracterizar mejor todas las propiedades del fármaco, incluyendo su estabilidad.

Se evalúa el perfil farmacológico más detalladamente y se realizan estudios de eficacia en varias especies animales (con el padecimiento provocado de manera aproximada). El objetivo es hacer evidente la acción farmacológica primaria, y las secundarias, en los diferentes aparatos y sistemas del organismo. Se administran dosis diferentes para determinar la DE50 y establecer el balance entre efectos deseados e indeseables.

Se estudia la farmacocinética en forma preliminar, mediante la determinación de los mecanismos y las características del sistema ADME durante la administración del compuesto por periodos de corta duración. Asimismo, se llevan a cabo estudios de seguridad o toxicidad cuya finalidad es detectar efectos indeseables en animales y evaluarlos para predecir la probabilidad de su aparición cuando el medicamento sea utilizado en humanos.

Se evalúa la toxicidad aguda para poder estimar las dosis que serán bien toleradas en el hombre y se determina la DL50. Con la relación entre DL50 y DE50 se obtiene el margen de seguridad o índice terapéutico. Posteriormente, se inician los estudios de toxicidad subaguda cuyo objetivo es determinar el rango de dosis que puede ser utilizado al administrar la sustancia en forma prolongada.

Estas pruebas incluyen la determinación de la dosis límite de efectos no observados (NOEL por sus siglas en inglés) o la dosis a la cual ninguno o algún efecto secundario mínimo es observado en los animales. Cabe mencionar que desde finales de 1970, la determinación de la dosis NOEL se ha utilizado con mayor frecuencia que la DL50 en la evaluación de la seguridad de los animales.

Finalmente, se reúne toda la información necesaria sobre las sustancias seleccionadas para ser sometida ante las autoridades de salud. También, en este momento es cuando se busca reconocer los derechos sobre la propiedad industrial de las sustancias descubiertas.

Fase de autorización o Fase 0: Abarca el tiempo que toma la autoridad gubernamental correspondiente en dar la aprobación para realizar estudios en humanos.

Mientras tanto, se realizan los estudios de preformulación, se establecen las características de la forma farmacéutica a desarrollar (tomando en cuenta la población blanco, la dosis del fármaco, la estabilidad del producto, el diseño general y la factibilidad del proceso) y se define el producto que será investigado en humanos para finalmente ser comercializado.

Se inician los estudios de formulación para la forma farmacéutica de dosificación propuesta. Pueden evaluarse diferentes formas farmacéuticas, concentraciones, formulaciones y procesos hasta llegar a la obtención de aquella que sea más adecuada y factible. Posteriormente, se lleva a cabo la fabricación a nivel piloto, la descripción del proceso y la evaluación de la estabilidad del medicamento en diversos materiales de empaque.

En el área biológica se realizan estudios sobre acciones farmacológicas específicas, por ejemplo actividad anti-tumoral, y se evalúan con mayor detalle y durante un tiempo más prolongado, el metabolismo y la distribución del ingrediente activo en animales.

Adicionalmente, se inician los estudios de seguridad especial para evaluar el riesgo de que la sustancia pueda ser mutagénica, carcinogénica, teratogénica o de que presente efectos en la fertilidad. Debido al tiempo necesario para la realización de estos estudios, son frecuentemente realizados o reportados mientras que los estudios clínicos están en marcha.

En la **Tabla 12** se encuentran resumidas las fases de la etapa de investigación preclínica y las principales actividades que tienen lugar en cada una de ellas.

ETAPA	FASE	DESCRIPCIÓN
Investigación Preclínica Duración: 3.5 años (en promedio) Compuestos evaluados: Miles	Exploración	<ul style="list-style-type: none"> - Síntesis e identificación de candidatos potenciales. - Caracterización del compuesto químico - Evaluación biológica <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> en animales sanos. - Cernimiento farmacológico. - Obtención de curvas dosis-respuesta. - Determinación del efecto de dosis múltiples.
	Definición	<ul style="list-style-type: none"> - Desarrollo de técnicas analíticas para la caracterización del fármaco. - Evaluación detallada del perfil farmacológico. - Estudios de eficacia en diferentes especies animales con el padecimiento provocado. - Evaluación preliminar de la farmacocinética. - Determinación de DE50, DL50, NOEL y margen de seguridad o índice terapéutico. - Evaluación de patrones específicos de distribución. - Estudios de seguridad, toxicidad aguda y subaguda.

ETAPA	FASE	DESCRIPCIÓN
	Fase 0 "Autorización"	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios de peformulación. - Definición de características y forma farmacéutica a desarrollar. - Estudios de formulación. - Fabricación a nivel piloto, descripción de procesos y evaluación de estabilidad. - Estudios sobre acciones farmacológicas específicas. - Inicio de estudios de seguridad especial (carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis). - Aprobación por parte de las autoridades.

Tabla 12: Fases de la investigación preclínica del desarrollo de un nuevo medicamento.^{19, 20, 21}

Investigación clínica

Comprende la evaluación del compuesto experimental en humanos. Tiene una duración aproximada de 7.5 años y el número de compuestos evaluados es cercano al 1 % de los que iniciaron en la etapa preclínica. Al final de esta etapa será únicamente un compuesto el que será aprobado para su lanzamiento al mercado. A su vez, se encuentra dividida en 4 fases: desarrollo del perfil farmacológico, estudios piloto de eficacia, clínico terapéutica y post lanzamiento.

Fase I o de desarrollo del perfil farmacológico: Durante esta fase se realizan estudios de farmacología clínica por primera vez en humanos. Su objetivo es establecer la tolerancia del fármaco en un número reducido de voluntarios sanos (20 a 100 por prueba) sometidos a diferentes dosis y definir sus efectos farmacológicos. La duración de esta fase es de aproximadamente de 1 a 2 años.

Los estudios de Fase I son de gran utilidad para la evaluación de posibles modificaciones a la molécula original y, además, permiten considerar y observar si la vida media puede aumentar o disminuir con cambios en la forma farmacéutica o en la formulación empleada.

Se realizan pruebas de farmacodinamia, farmacocinética y tolerancia al medicamento con la administración de dosis cuidadosamente controladas y paulatinamente incrementadas de una o varias formas farmacéuticas. Se realiza el monitoreo del perfil de efectos secundarios en los participantes con el

objetivo de obtener información de la dosificación inicial y para ajustar dichas dosis si es necesario.

En el área biológica se continúan con pruebas en animales para investigar efectos de adición, tolerancia o toxicomanía. Se intenta describir su mecanismo y sitio de acción específico, y comienzan estudios sobre la interacción con otros fármacos, alimentos o alcohol. Los resultados preliminares de esta fase pueden determinar el inicio de pruebas de toxicidad crónica, administrando el compuesto diariamente durante periodos de 6 meses a 2 años.

Posteriormente, se continúa con los estudios de carcinogénesis en grupos mucho mayores de animales, cuya duración es de aproximadamente tres años y medio, y tienen un costo muy elevado. Por ello, su conclusión exitosa determina, junto con la evaluación clínica, el tiempo restante de desarrollo del producto antes de su comercialización.

Al mismo tiempo, se trabaja en el escalamiento de los procesos, el desarrollo de especificaciones y los métodos para verificar la calidad del producto.

Fase II o de estudios piloto de eficacia: Son diseñados para determinar la dosis correcta y, por lo tanto, son conocidos como estudios de rango de dosis. Durante este tiempo el producto es evaluado en un número de entre 100 y 300 pacientes voluntarios que poseen la condición o enfermedad que se pretende mejorar o curar con la finalidad de determinar la eficacia real del producto. Su duración es de 2 años aproximadamente y es durante esta fase que se selecciona y desarrolla la forma de dosificación final.

Se analiza la farmacocinética del medicamento en el humano y se verifica la manifestación de efectos colaterales comunes a corto plazo, así como los riesgos asociados con el mismo. Conforme va avanzando el estudio y va siendo más evidente que no existen efectos adversos, se procede a incrementar las dosis.

Frecuentemente, estos estudios son “doble ciego” y mientras un grupo de pacientes recibe la sustancia experimental, un segundo grupo “control” recibe

un tratamiento estándar o placebo. La elección de los pacientes pertenecientes a cada grupo se realiza de manera aleatoria.

El medicamento no puede continuar el proceso hasta que se haya establecido la dosis terapéutica, en una población de enfermos con el padecimiento para quienes se ha diseñado, y se haya probado un perfil de seguridad aceptable con base en el “índice terapéutico”. Con la información obtenida se toma la decisión en cuanto a si existe o no una respuesta terapéutica útil evidente que justifique los estudios de fase III.

Fase III o clínico terapéutica: Se realiza a través de estudios multicéntricos de gran escala con un número elevado de personas (generalmente de 1000 a 3000) que presenten la enfermedad bajo las condiciones en que se presume se utilizará el producto. Incluye ensayos clínicos ampliados sobre la seguridad del medicamento y su eficacia tanto en hospitales como en centros ambulatorios. Su duración es de entre 3 y 5 años aproximadamente.

En ella se trata de determinar el beneficio terapéutico real del producto para indicaciones específicas, el rango de dosis adecuado para el tratamiento y las reacciones adversas adicionales que no pudieron ser detectadas con anterioridad debido a las pequeñas poblaciones de estudio de las fases anteriores. También, se establece el manejo en casos de pacientes con daño hepático o renal.

Con los resultados de las fases II y III, la compañía puede someter a las autoridades la documentación necesaria para solicitar el permiso de comercialización. Para ello, se reúne toda la información acumulada del compuesto desde el inicio de su investigación en un documento denominado monografía técnica-científica o dossier de registro, mismo que puede ser presentado ante las autoridades de diferentes países.

Se realiza la investigación de mercados, identificando los consumidores potenciales existentes, para definir el perfil del producto y el concepto para su promoción. El material diseñado, una vez autorizado, es distribuido entre la comunidad médica para medir si es aceptado. Se trabaja en la marca y el precio y se lanza al mercado.

Fase IV o post lanzamiento: Tiene lugar una vez que se ha obtenido el permiso de comercialización y que el medicamento ha sido lanzado al mercado. Se está pendiente del desempeño e imagen del producto y existe una supervisión del medicamento en el mercado aplicado a todo público, incluyendo toda la gama posible de usuarios: niños, ancianos, diferentes razas y complejiones y, si es posible, mujeres embarazadas.

El objetivo de la farmacovigilancia es identificar efectos adversos escasos y a largo plazo ya que, debido al número de participantes involucrados y al diseño de los ensayos clínicos, las reacciones adversas que se presentan en menos de 1 de cada 3000 a 5000 pacientes son difíciles de detectarse en las Fases I a III y pueden ser desconocidos cuando se aprueba un fármaco para su comercialización.

Los reportes generalmente son emitidos por el propietario del producto, sin embargo, los médicos de manera individual y otros profesionales de la salud también realizan contribuciones significativas. La autoridad evalúa los reportes y puede solicitar al proveer más datos, realizar un nuevo ensayo clínico, revisar el etiquetado de un medicamento, notificar a los profesionales de la salud, o incluso, retirar un producto del mercado.

Adicionalmente, en esta fase se realizan estudios para esclarecer un poco mejor el mecanismo de acción, evaluar interacciones pendientes y apoyar la promoción o indicaciones adicionales sobre el efecto terapéutico inicial. También pueden realizarse extensiones del producto original como diferentes concentraciones, combinaciones, formas distintas de administración del fármaco o modificación de la formulación inicial por algún motivo específico.

Si la extensión se refiere a modificaciones menores de la estructura molecular o en el sistema de liberación del fármaco, generalmente deben iniciar en la Fase I, mientras que cuando se refiere a cambios farmacéuticos o de indicación, se comienza con frecuencia en la Fase III.

ETAPA	FASE	DESCRIPCIÓN
Investigación clínica Duración: 1.5 + 2 + 4 = 7.5 años (en promedio) Compuestos evaluados: Alrededor de 1% de los de la Etapa Preclínica	Fase I "Desarrollo de Perfil Farmacológico"	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación en 20 a 100 voluntarios sanos. - Estudio de perfil de seguridad y rango de dosificación seguro. - Pruebas de farmacodinamia, farmacocinética y tolerancia. - Monitoreo de perfil de efectos secundarios. - Evaluación de posibles modificaciones a la molécula original, formulación empleada y forma farmacéutica. - Investigación de efectos de adición, tolerancia o toxicomanía en animales. - Descripción del mecanismo y sitio de acción específico. - Inicio de estudios sobre interacción con otros fármacos, alimentos o alcohol. - Inicio de pruebas de toxicidad crónica y continuación con estudios de carcinogénesis. - Escalamiento de procesos de fabricación, desarrollo de especificaciones y métodos para verificar la calidad del producto.
	Fase II "Estudios Piloto de Eficacia"	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios en 100 a 300 pacientes con la condición o enfermedad. - Estudios comparativos de diferentes esquemas de dosificación. - Análisis de farmacocinética y verificación de efectos colaterales a corto plazo. - Establecimiento de la dosis terapéutica adecuada en la población con el padecimiento. - Determinación de eficacia real del producto. - Selección y desarrollo de la forma de dosificación final.
	Fase III "Clínico-Terapéutica"	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios multicéntricos de gran escala (1000 a 3000 pacientes con la enfermedad). - Determinación de beneficio terapéutico, rango de dosis adecuado y reacciones adversas no detectadas con anterioridad. - Ensayos clínicos ampliados sobre seguridad y eficacia. - Establecimiento del uso en pacientes con daño hepático o renal. - Solicitud de permiso para comercialización a las autoridades. - Investigación de mercados, identificación de consumidores potenciales, definición de perfil y concepto para su promoción. - Distribución a la comunidad médica. - Establecimiento de marca y el precio. - Lanzamiento al mercado y distribución.
Farmacovigilancia Duración: Indefinida Compuestos: 1	Fase IV "Post-Lanzamiento"	<ul style="list-style-type: none"> - Supervisión del medicamento en el mercado aplicado a todo público. - Inclusión de toda la gama posible de usuarios. - Monitoreo del desempeño e imagen del producto. - Identificación de efectos adversos escasos y a largo plazo. - Emisión y evaluación de reportes de defectos. - Estudios para esclarecer mejor el mecanismo de acción, evaluar interacciones pendientes y apoyar promoción o indicaciones adicionales. - Extensiones del producto original.

Tabla 13: Fases de la investigación clínica del desarrollo de un nuevo medicamento.^{19, 20, 21}

3.4.3 Formulación y desarrollo de formas farmacéuticas ^{19, 22, 23, 24}

El objetivo del desarrollo farmacéutico es diseñar un producto de calidad cuyo desempeño cumpla consistentemente con el fin previsto para el cual fue desarrollado. Es por ello que se trata de un proceso que requiere de dedicación y experiencia, pues es necesario encontrar la forma farmacéutica que mejor satisfaga las necesidades y requerimientos del cliente, así como la formulación y el proceso de manufactura más apropiados para un principio activo específico. Básicamente, los pasos a seguir pueden resumirse a continuación:

Revisión bibliohemerográfica: Involucra la recopilación de la mayor cantidad posible de información con respecto al principio activo, producto, proceso, métodos de evaluación, objetivo terapéutico y mercado a conseguir. Constituye un punto de partida en la toma de decisiones para garantizar el futuro desempeño terapéutico y comercial del producto, ayuda a ahorrar un gran número de errores y evita pérdidas de tiempo y recursos valiosos.

Puede llevarse a cabo mediante la revisión exhaustiva de la literatura existente al respecto, en fuentes bibliográficas o electrónicas, incluyendo artículos de investigación, revistas especializadas y bancos de patentes.

Preformulación: Consiste en una serie de estudios esenciales cuyo fin es conocer y entender de manera profunda las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco, así como sus propiedades funcionales, que pueden influenciar tanto el desempeño del producto como su manufactura.

Los resultados obtenidos ayudan a determinar el derivado y/o la forma farmacéutica más apropiada. Asimismo, representan la base para las decisiones respecto a muchos de los pasos y métodos utilizados posteriormente en el desarrollo del producto.

Antes de que una sustancia farmacológica pueda formularse en una preparación determinada, es necesario tomar en cuenta los siguientes factores:

- Características del fármaco: propiedades físicas y químicas de la molécula.

- Consideraciones terapéuticas: indicación clínica a tratar, dosis y factores relacionados con el paciente.
- Consideraciones biofarmacéuticas: factores que influyen en la absorción del fármaco dependiendo de la vía de administración.

En la **Tabla 14** se encuentra una lista de la información que se requiere obtener durante la preformulación.

Categoría	Prueba	Objetivo
Fundamentales	Espectroscopía (UV, IR, RMN) Rotación óptica Difracción de rayos X	Identidad y pureza. Estructura cristalina.
	Desarrollo del ensayo (Titulación, UV, CCF, HPLC)	Identidad y pureza.
	Humedad (agua y disolventes) Elementos inorgánicos Metales pesados Impurezas orgánicas	Pureza.
	Aspecto (Olor, color de la solución, pH)	Calidad.
	Solubilidad (Acuosa, pKa, sales, disolventes, coeficiente de partición (K_w^o), disolución, permeabilidad)	Solubilidad de fases, pureza. Solubilidad intrínseca, efectos de pH. Formación de sales. Higroscopicidad, estabilidad. Vehículos, extracción, métodos de separación. Lipofilicidad, absorción, actividad de la estructura. Biofarmacia. Absorción, formulación.
	Punto de fusión (CDB, microscopía con placa de calentamiento)	Identidad, pureza y calidad. Polimorfismos, hidratos y solvatos.
	Estabilidad (en estado sólido y en solución)	Térmica, hidrólisis, pH, oxidación, fotólisis, iones metálicos, identificación y aislamiento de degradantes, formulación.
Funcionales	Propiedades organolépticas.	Selección de formulación y excipientes.
	Microscopía	Tamaño de partícula, morfología.
	Distribución de tamaño de partícula	Tamaño de partícula, selección de excipientes.
	Flujo del polvo (densidad y ángulo de reposo)	Formulación en formas farmacéuticas sólidas: cápsulas y tabletas.
	Compresibilidad	Selección de proceso y excipientes.
	Compatibilidad con excipientes	Selección de excipientes.

Tabla 14: Pruebas de caracterización del fármaco realizadas durante la etapa de preformulación.^{22, 23}

Además de la compatibilidad entre excipientes, debe demostrarse la capacidad de cada uno de éstos para proporcionar la funcionalidad deseada durante el tiempo de vida de anaquel del producto. La información del desempeño de los excipientes puede ser empleada para justificar la elección y atributos de calidad de los mismos, así como para respaldar la justificación de la especificación del producto. Para aquellos productos que contengan más de una sustancia activa, también debe evaluarse la compatibilidad de estos compuestos entre sí.

Selección de tecnología: Es la etapa en que se selecciona la forma farmacéutica y la presentación definitiva del producto con base en los resultados de preformulación, la capacidad tecnológica de la empresa, la definición terapéutica y la mercadotecnia del medicamento.

Se seleccionan los excipientes a emplear, dependiendo de la función requerida y de la compatibilidad con el activo. Una vez elegidos, cada uno de los excipientes cuya funcionalidad dependa de sus propiedades fisicoquímicas debe caracterizarse de manera similar al activo en la preformulación ya que, dependiendo de su concentración, pueden afectar el desempeño del producto final (estabilidad, biodisponibilidad) e incluso su manufactura.

También, se realiza la elección general anticipada de materiales primarios y secundarios de empaque considerando el uso destinado del producto y tomando en cuenta factores estéticos, de estabilidad, de compatibilidad, de seguridad, ecológicos, de protección al producto y a los usuarios, así como la facilidad de acceso a la tecnología.

Con toda la información obtenida de manera previa, se respalda que la forma farmacéutica, los excipientes, el proceso y los materiales de empaque seleccionados son adecuados para el uso preestablecido del producto final.

Hipótesis generales: Se refiere a la identificación y asociación teórica de las variables existentes. Es posible considerar las características no-funcionales o especificaciones esperadas del producto como variables dependientes y los recursos que se tiene para obtenerlas como variables independientes.

Cada variable dependiente en estudio debe analizarse en forma individual, con respecto a las variables independientes que la puedan afectar. Se asume que otras variables dependientes permanecerán fijas al preestablecer los valores esperados, por ejemplo el peso y la friabilidad máxima aceptada para tabletas.

Algunas de las variables críticas son: principio activo, excipientes, material de empaque primario y proceso de manufactura, ya que impactan directamente la calidad del producto. Los atributos críticos de la formulación y los parámetros de proceso son generalmente identificados mediante la evaluación de la magnitud a la cual su variación puede tener impacto en la calidad del producto farmacéutico.

Experimentación: Comprende la identificación y el análisis de aquellas variables que sean críticas con el mayor cuidado posible a fin de reducir al máximo el número de experimentos necesarios.

Para ello, se realiza un diseño de experimentos con los diferentes excipientes seleccionados y los niveles en que se pueden emplear, obteniendo así resultados dirigidos al fin establecido de forma ordenada. Dichos resultados proporcionan información que permite determinar y justificar la cantidad a emplear de cada componente para satisfacer de una mejor manera las especificaciones propuestas.

Optimización de fórmula: Consiste en la fabricación de lotes de tamaño regular variando los niveles de los excipientes en rangos estrechos dentro del espacio de diseño, con el fin de mejorar especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad.

Estas pequeñas variaciones ayudan a medir tanto la habilidad del proceso para tolerar la variabilidad de los materiales, como los cambios en el proceso y los equipos sin un impacto negativo en la calidad del producto final (robustez de proceso). De esta manera es posible asegurar la obtención de un producto de la calidad esperada de manera reproducible y confiable.

La experimentación permite seleccionar el menor número posible de excipientes, mientras la optimización se puede emplear para encontrar su concentración mínima efectiva, así como para perfeccionar características de calidad y costos del producto. El diseño y análisis de los experimentos mediante técnicas estadísticas facilita alcanzar dicho objetivo.

Escalamiento y caracterización de proceso: Abarca la elaboración de lotes piloto, una vez que se han optimizado las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula. Los objetivos principales de los estudios piloto son:

- Comprobar la reproducibilidad del método desarrollado en el laboratorio a una escala de mayor tamaño.
- Determinar operaciones que sean inaplicables en la planta de fabricación.
- Evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o la fórmula.
- Adaptar la fórmula para su producción a gran escala.
- Caracterizar el proceso para determinar los límites de tolerancia, asegurando la calidad del producto.

Al concluir la fabricación de los lotes piloto, se obtienen límites de tolerancia para cada una de las etapas esenciales del proceso y se generan recomendaciones sobre límites más estrechos que permitan mantener bajo control las condiciones de operación en la fabricación a escala industrial, y que deben incorporarse dentro del procedimiento oficial de manufactura.

Transferencia de la tecnología: Es básicamente un proceso de comunicación entre el departamento de desarrollo y los departamentos de producción y control de calidad sobre las características del producto y su proceso. Esta comunicación comienza de manera informal desde las primeras etapas del desarrollo para que haya retroalimentación del departamento de producción. La información transmitida debe ser clara, concisa y suficiente para permitir la calidad y reproducibilidad del producto desarrollado.

El último trabajo práctico que hace el encargado del desarrollo del producto es la validación del proceso a escala industrial, es decir, la caracterización del

proceso en el equipo y bajo las condiciones reales de fabricación. Se realiza a un número de lotes tal que permita el establecimiento de límites y métodos definitivos para el control de parámetros de operación y del producto en proceso.

Ya cercana la realización de los lotes de fabricación se debe asegurar la disponibilidad de ingredientes, materiales de empaque y equipos requeridos, así como la emisión y autorización de la documentación correspondiente. Una vez que se ha realizado todo lo anterior es posible iniciar con la fabricación del producto de manera industrial.

3.4.4 Medicamentos genéricos ^{25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32}

Los medicamentos existentes en el mercado mexicano pueden ser clasificados tomando en cuenta diferentes criterios como nombre o denominación utilizada para su venta, origen, requisitos para su dispensación, estructura y características intrínsecas, etc. De acuerdo a su origen, pueden ser clasificados como se muestra a continuación:

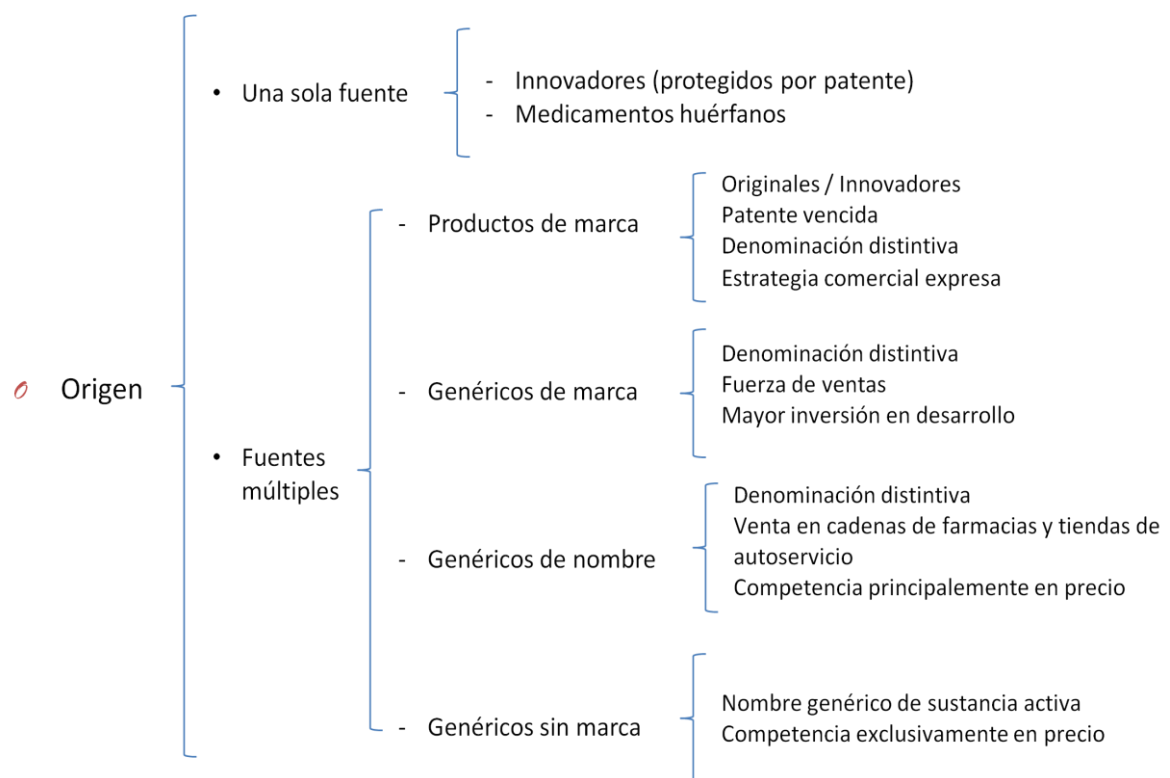


Figura 24: Clasificación de medicamentos de acuerdo a su origen.²⁵

Los medicamentos de una sola fuente son los que se comercializan con una denominación distintiva (marca) y bajo exclusividad de mercado. Dentro de esta categoría se encuentran los medicamentos innovadores que se encuentran protegidos por patente y los medicamentos huérfanos que son distribuidos por un único oferente.

Los medicamentos de fuentes múltiples son aquellos producidos y comercializados por más de un oferente. Comprenden las versiones genéricas que entran al mercado al vencer la patente del innovador y pueden clasificarse en:

- *Productos de marca:* Medicamentos innovadores u originales cuya patente venció y que siguen comercializándose con su denominación distintiva y bajo una estrategia comercial expresa.
- *Genéricos de marca:* Poseen denominación distintiva y cuentan con el apoyo de una fuerza de ventas. Con frecuencia, poseen una mayor inversión en la fase de desarrollo dirigida a mejorar algunos atributos del medicamento.
- *Genéricos de nombre:* Se comercializan con denominación distintiva pero sin el apoyo de una fuerza de ventas ni una mayor inversión en la fase de desarrollo y compiten principalmente en precio. Incluyen a los medicamentos que utilizan como marca el nombre del laboratorio o aquellos que tienen una marca propia y que se venden en cadenas de farmacias y tiendas de autoservicio.
- *Genéricos sin marca:* Se venden exclusivamente con el nombre genérico de la sustancia activa, compiten exclusivamente en precio y son comercializados casi en su totalidad para el sector público.

Cabe mencionar que, en el pasado, la situación de los medicamentos genéricos era incierta, ya que la población desconocía su existencia e incluso desconfiaba de su calidad, eficacia y seguridad debido a la falta de regulación en la venta de los medicamentos que aparecían al expirar la patente del innovador. Además, la presencia de campañas de desinformación y desprestigio, provocaron que la ciudadanía se moviera entre la expectativa y la

incertidumbre derivada de la información recibida por parte de los médicos, los medios de comunicación y hasta de los propios laboratorios farmacéuticos.

Sin embargo, hoy en día la situación ha cambiado, tanto así que el crecimiento de los medicamentos genéricos ha sido constante y muy importante a nivel mundial en los últimos años. En México, el mercado de genéricos también ha experimentado un crecimiento significativo de 10 años a la fecha (**Figura 25**) y los datos estadísticos señalan que representaron el 84.1 % de los medicamentos comercializados en 2012, teniendo un crecimiento de 17.4 % al cierre del mismo año.

Adicionalmente, los pronósticos indican que estas cifras seguirán aumentando en los próximos años debido a diversos factores, por ejemplo: precios más competitivos, agilización en el proceso de renovación de registros sanitarios y eliminación de barreras a la importación de medicamentos.

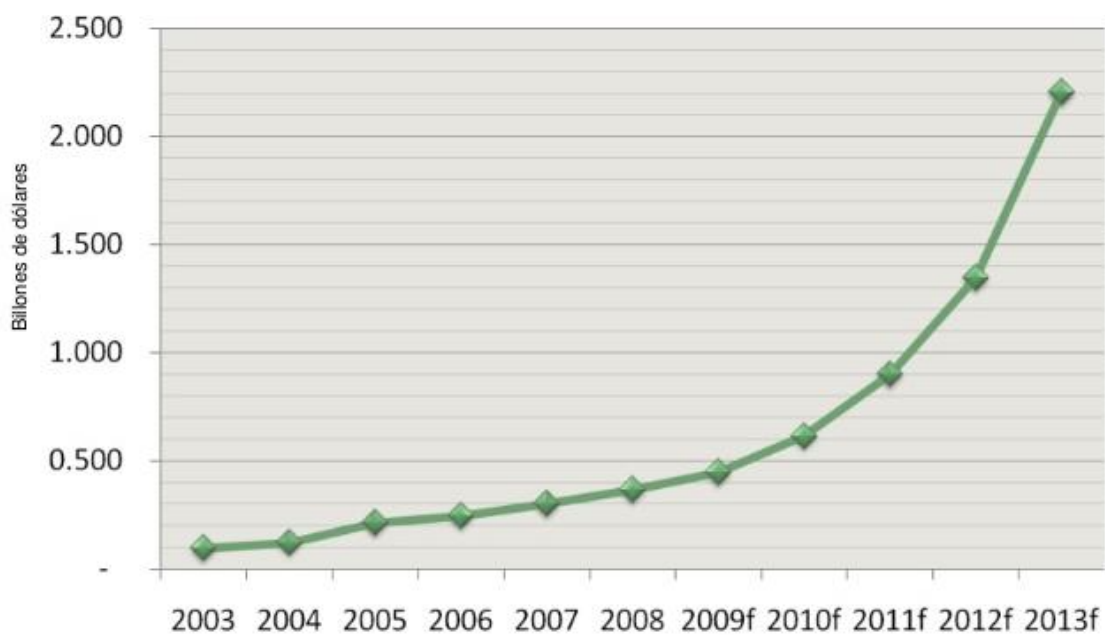


Figura 25: Evolución de la venta de medicamentos genéricos en México, 2003-2013.²⁷

Por otro lado, entre las principales razones por las cuales se ha dado este crecimiento tan importante en los medicamentos genéricos destacan:

- El aumento en los requerimientos y controles para este tipo de medicamentos por parte de las autoridades para garantizar la calidad, eficacia y seguridad de los mismos.

- La mayor información disponible sobre el uso de alternativas terapéuticas y medicamentos genéricos que permite al consumidor estar cada día mejor informado.
- El incremento en la prescripción de genéricos por parte de los médicos, desde una participación de 4.9 % en 2007 hasta un 14.7 % del total recetas en la actualidad.
- La difícil situación económica que lleva a la sociedad a buscar alternativas en el mercado, particularmente aquellas con un precio más accesible.

Como un ejemplo de los esfuerzos realizados por las autoridades mexicanas para regular la comercialización de medicamentos genéricos, el 2 de Enero de 2007 se publicó en el Diario Oficial de la Federación (DOF) una reforma al artículo 72 del Reglamento de Insumos para la Salud (RIS). Con ello, quedó establecido que los medicamentos destinados al mercado de genéricos serían únicamente las especialidades farmacéuticas que fueran intercambiables.

Lo anterior exige a las compañías farmacéuticas realizar los estudios necesarios para asegurar que el comportamiento de los productos que saldrán al mercado sea equivalente con el del medicamento innovador. Dichos estudios son indicados por la autoridad correspondiente (COFEPRIS) y son específicos para cada producto. Estas medidas constituyen una garantía de que los medicamentos genéricos que actualmente se comercializan poseen la misma calidad y eficacia que los medicamentos innovadores y de marca. Regulación

Posteriormente, se han hecho otras reformas al RIS y también a la Ley General de Salud (LGS) para reglamentar de una mejor manera este mercado. Adicionalmente, se tiene la NOM-177-SSA1-2013 que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, así como los requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

De acuerdo a esta norma, un medicamento genérico intercambiable se define como la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma

vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica. Además, estos medicamentos se encuentran incluidos en el cuadro básico del sector salud.

Por otro lado, una de sus principales ventajas es su menor costo, lo que le permite al paciente mantener su tratamiento con un ahorro económico significativo. Según las estadísticas, el ahorro que permite la utilización de genéricos ronda el 25 % del gasto durante el primer año, pero una vez transcurridos dos años y habiendo ingresado al mercado nuevos oferentes del mismo producto, el ahorro se estabiliza en el orden del 45 % sobre los costos del producto que hasta entonces era único.

Finalmente, tomando en cuenta la dinámica demográfica y epidemiológica que afecta al país, en las próximas décadas se observará un envejecimiento paulatino de la población y un crecimiento significativo de los grupos de edad mayores de 25 años, en especial de los mayores de 65. Al mismo tiempo ocurrirá un avance contundente en las enfermedades crónicas y las lesiones, que llegarán a significar 90 % de los padecimientos hacia el año 2025.

Debido a esta situación, los esquemas de tratamiento estarán basados en la medicación, lo que incidirá de manera importante en los costos de atención del Sistema de Salud. Por esta razón, se ha considerado necesario impulsar el desarrollo de genéricos para poder garantizar el acceso futuro de la población a medicamentos confiables, de precio accesible y con características de calidad, seguridad y eficacia comprobadas.

3.5 Tabletas como forma farmacéutica^{23, 33, 34, 35}

La vía oral es la forma de administración para fármacos más empleada debido a su sencillez, ya que ofrece muchas ventajas tanto a formuladores como a médicos y pacientes. Entre las formas farmacéuticas orales, las tabletas o comprimidos son las más populares, teniendo una frecuencia de fabricación del 46 %.

Cabe mencionar que la idea de una forma de dosificación sólida por compresión tiene sus orígenes desde tiempos antiguos. Sin embargo, fue hasta 1843 cuando se registró la primera patente concedida para un dispositivo manual empleado para formar comprimidos.

3.5.1 Definición^{12, 23, 33, 34, 36}

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas que pueden contener uno o varios principios activos y diferentes excipientes o aditivos con características funcionales específicas. Son obtenidas por moldeo o por compresión del polvo dentro de una matriz, y pueden presentar gran variedad de formas y tamaños.

Entre las principales ventajas y desventajas asociadas a esta forma farmacéutica se encuentran:

Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> - Apariencia elegante e identificación sencilla. - Gran variedad de formas y colores disponibles. - Fácil manejo, transporte y almacenamiento. - Administración fácil, cómoda y segura de medicamentos por vía oral. - Gran versatilidad con respecto a su uso y tipo de liberación. - Exactitud de dosis. - Mayor estabilidad física y química. - Sencillez en el proceso de manufactura. - Costo de fabricación relativamente bajo. - Producción en gran volumen con procedimientos robustos y calidad homogénea.
-----------------	--

Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> - Imposibilidad de administración a pacientes inconscientes, con trastornos en el TGI, bebés o ancianos. - Dificultad de formular principios activos líquidos o higroscópicos. - Dosis altas de activos con pobre compactabilidad pueden ocasionar problemas en la compresión. - Dosis muy altas o muy bajas del fármaco y/o un flujo no apropiado pueden causar problemas de uniformidad de contenido al momento de la compresión. - La baja solubilidad o absorción del activo puede afectar la biodisponibilidad. - Pueden presentarse efectos irritantes locales o daños sobre la mucosa intestinal.
--------------------	---

Tabla 15: Ventajas y desventajas de las tabletas.^{33, 34}

3.5.2 Clasificación ^{12, 23, 33, 34, 35}

Las tabletas pueden ser clasificadas de acuerdo a su proceso de fabricación, vía de administración y uso como se indica a continuación:

Consideración	Clasificación	Descripción
PROCESO DE FABRICACIÓN	Comprimidas	Fabricadas por compresión de polvos dentro de una matriz.
	Moldeadas	Los componentes se humectan y se colocan dentro de moldes para su secado. Contienen bases solubles y se desintegran rápidamente en presencia de humedad.
	Recubiertas	Permiten dosificar fármacos de sabor u olor objetable, protegerlos de la oxidación o regular su liberación. Pueden estar recubiertas por una película compuesta por mezclas de polímeros, colorantes, ceras y plastificantes, que no modifica su forma original y sólo incrementa el peso de la tableta alrededor del 2 al 5 %. También, pueden estar recubiertas con varias capas compuestas principalmente por azúcares y aditivos como colorantes, saborizantes y ceras que incrementan significativamente su peso y modifican su forma.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Orales	Se ingieren por la boca para ser digeridas y pasadas al tracto digestivo.
	Bucales	Se colocan o aplican en la cavidad de la boca.
	Sublinguales	Se colocan debajo de la lengua y se disuelven rápidamente.
	Vaginales	Se introducen o aplican en la vagina

Consideración	Clasificación	Descripción
USO	De liberación prolongada	Permiten garantizar una liberación más lenta del fármaco por un tiempo determinado. La liberación ocurre a una velocidad casi constante.
	De liberación retardada	Permiten retrasar la liberación del fármaco hasta algún tiempo después de la administración. Incluyen preparaciones gastroresistentes.
	De liberación inmediata	Diseñadas para que el fármaco se libere rápidamente después de la administración. Es el tipo más utilizado.
	Masticables	Se mastican y se desintegran fácilmente por efecto mecánico en la boca. El fármaco es tragado y se disuelve en el estómago o en el intestino.
	Efervescentes	Contienen carbonatos o bicarbonatos y ácidos orgánicos capaces de reaccionar rápidamente en presencia de agua, desprendiendo dióxido de carbono que funciona como desintegrante y produce la efervescencia. Están destinadas a disolverse o dispersarse antes de su administración.
	Dispersables	Se desintegran en presencia de agua, originando una dispersión antes de su administración.
	Para solución	Son estables en condiciones anhidras o de baja humedad, pero se deben reconstituir con agua o algún otro disolvente antes de su empleo, dando origen a una solución.
Para suspensión	Son estables en condiciones anhidras o de baja humedad, pero se deben reconstituir con agua o algún otro disolvente antes de su empleo, dando origen a una suspensión.	

Tabla 16: Clasificación de las tabletas. ^{12, 23, 33, 34, 35}

3.5.3 Métodos de fabricación ^{23, 24, 33, 34}

Existen básicamente 2 métodos para la fabricación de tabletas: granulación y compresión directa. La granulación a su vez puede ser mediante un proceso por vía húmeda o por vía seca. Posteriormente al tratamiento de los polvos se lleva a cabo la compresión para obtener finalmente una tableta.

Granulación: Es un proceso que permite transformar polvos en gránulos, confiriendo mayores propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de facilitar su compresión. Se justifica por las siguientes razones:

- Aumenta la densidad aparente de la mezcla de polvos y permite introducir en la matriz el volumen requerido de polvo.
- Favorece el flujo del polvo para obtener una variación de peso baja y aceptable.
- Mejora la homogeneidad de la mezcla y reduce la segregación de partículas pequeñas ya que quedarán adheridas entre sí.

Granulación vía húmeda: Es el proceso más tradicional y más utilizado para la fabricación de tabletas en la industria farmacéutica. También es considerado como el medio más eficaz en cuanto a tiempo y costos de producción. Sus principales ventajas y desventajas son:

Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> - Apto para gran variedad de fármacos. - Permite adicionar componentes líquidos. - Permite manipular sustancias que no son adecuadas para la compresión directa. - Reduce la cantidad de finos y polvo durante el proceso. - Garantiza la uniformidad de activo en formulaciones de baja dosis. - Incrementa la cohesividad del polvo al añadir un aglutinante que se distribuye eficientemente sobre la superficie de las partículas. - Ayuda en la disolución de fármacos poco solubles e hidrofóbicos al encontrarse como micropartículas que se mezclan bien con materiales hidrofílicos. - Se puede obtener una determinación predecible del punto final de granulación. - Asegura un color homogéneo de las tabletas al incorporar un colorante. - El proceso se lleva a cabo en un solo equipo / recipiente.
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> - Gran número de etapas en el proceso. - Costo elevado. - Empleo de muchos componentes, espacio, personal, energía y equipo. - No es apto para fármacos sensibles a calor y/o humedad. - El exceso de solución aglutinante puede causar problemas en la desintegración y disolución de las tabletas.

Tabla 17: Ventajas y desventajas del proceso de granulación vía húmeda.³³

Después del pesado de las materias primas, se realiza un tamizado en seco con el objeto de homogeneizar el tamaño de partícula. Posteriormente, se

mezclan los polvos a granular (principio activo y diluentes) y comúnmente también se adiciona la mitad del desintegrante (intragranular).

Se adiciona la solución aglutinante y se mezcla para la correcta homogeneización. La solución aglutinante puede ser acuosa, alcohólica o hidroalcohólica. La cantidad de desintegrante intragranular también puede disolverse previamente en dicha solución. Posteriormente, se tamiza la masa húmeda y se seca el granulado obtenido.

Finalmente, se tamiza el granulado seco para lograr un tamaño de partícula más uniforme, se adicionan el resto del desintegrante (extragranular) y el lubricante, se realiza un mezclado para la incorporación uniforme de los componentes y se lleva a cabo la compresión. El proceso global se muestra a continuación:

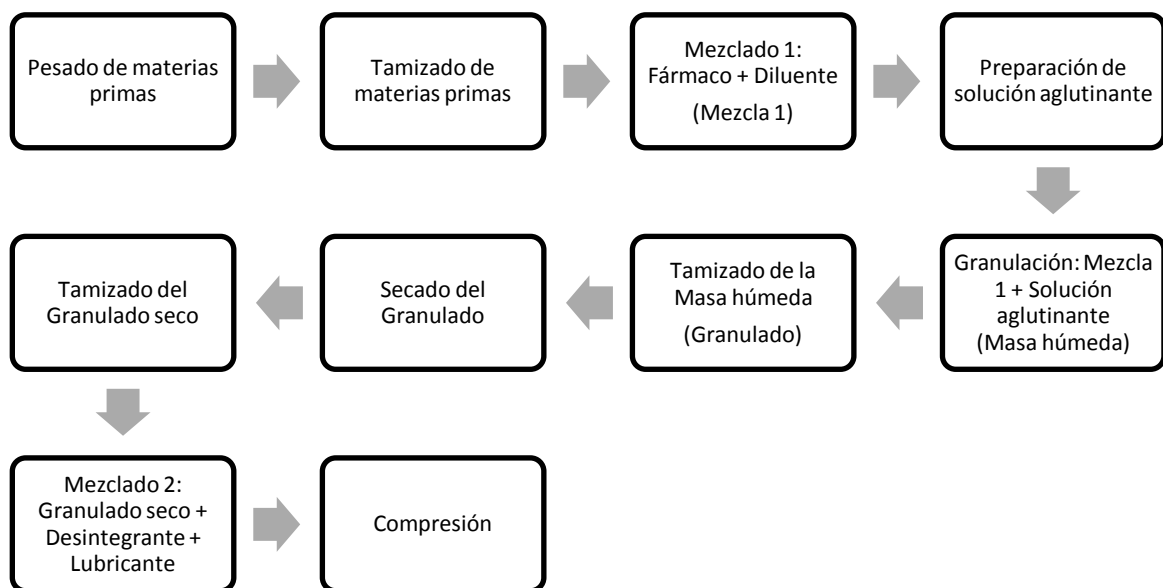


Figura 26: Secuencia de operaciones involucradas en el proceso de granulación por vía húmeda.³³

Existen diversos métodos para la fabricación de granulados por vía húmeda, por ejemplo: lecho fluido, técnicas de peletización de alto corte, extrusión, esferonización, secado por aspersion, etcétera.

Granulación vía seca: Se trata de un proceso empleado cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad, así como cuando son sensibles al calor y la humedad. Sus principales ventajas y desventajas son:

Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> - No requiere soluciones aglutinantes. - No hay exposición a humedad ni a temperatura. - Ayuda a mejorar la desintegración. - Pocas etapas, personal, equipo y espacio. - Menor empleo de excipientes, tiempo y costos.
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> - Presiones demasiado altas pueden prolongar el tiempo de desintegración. - Pueden formarse escamas de gránulos de lenta disolución en la superficie de la tableta. - Mayor posibilidad de laminación de las tabletas, alta friabilidad y baja dureza. - Se requiere el uso de equipo especializado

Tabla 18: Ventajas y desventajas del proceso de granulación vía seca.³³

Los gránulos se pueden obtener mediante precompresión de los polvos con matrices de gran tamaño (medallones) a una presión superior a la que se van a fabricar las tabletas. Otro método es mediante rodillos giratorios. Se obtienen compactos de mayor tamaño que posteriormente son molidos obteniéndose gránulos más pequeños. El proceso se resume en la siguiente figura:

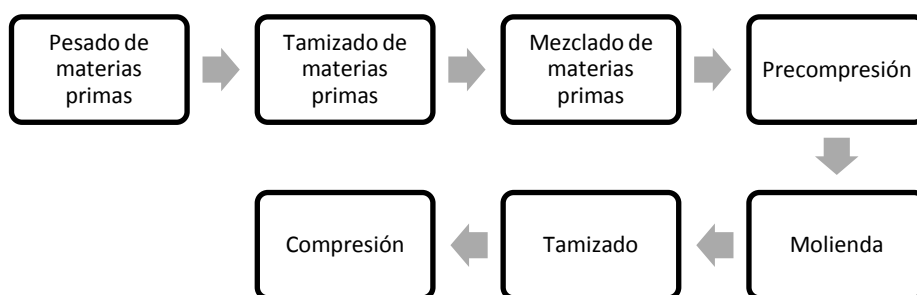


Figura 27: Secuencia de operaciones involucradas en el proceso de granulación por vía seca.³³

Compresión directa: Es el proceso más sencillo ya que sólo involucra dos operaciones: el mezclado de los polvos (fármaco y excipientes) sin ningún tratamiento previo y la compresión. Los materiales deben reunir ciertas características como elevada fluidez, compresibilidad, compactabilidad, gran

cohesividad, tamaño de partícula similar de todos los componentes de la mezcla, estrecha distribución granulométrica y buenas propiedades lubricantes.

Es usada principalmente con formulaciones de fármacos de adecuada solubilidad que se pueden procesar como partículas relativamente grandes para garantizar buenas propiedades de flujo y en el caso de fármacos de dosis bajas ya que los excipientes son los que brindan la mayor aportación a las características de flujo y compactabilidad de la mezcla. Sus principales ventajas y desventajas son:

Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la estabilidad física y química del fármaco. - Suprime el calor y la humedad. - Desintegración y disolución adecuada de las tabletas. - Tamaño de partícula uniforme. - Pocas etapas de fabricación. - Reduce costos, tiempo, equipo y personal.
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> - Fármacos de dosis pequeñas pueden presentar problemas con la uniformidad de contenido. - Puede ocurrir segregación por diferencia de densidades. - Las características reológicas del fármaco y de la mezcla de polvos son críticas. - Pequeñas variaciones pueden alterar las características de flujo y compresibilidad de la mezcla de polvos, haciéndola inadecuada para la compresión directa. - Requiere materiales costosos y de disponibilidad comercial reducida.

Tabla 19: Ventajas y desventajas del proceso de compresión directa.³³

Las etapas del proceso de compresión directa se ilustran a continuación:

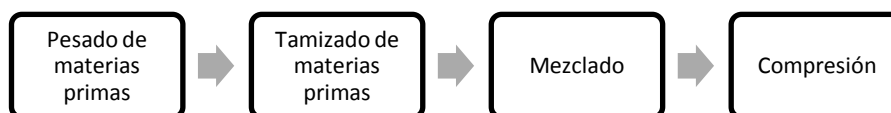


Figura 28: Secuencia de operaciones involucradas en el proceso de compresión directa.³³

Compresión: La compresión es el proceso mediante el cual se elaboran tabletas al forzar a las partículas del polvo a mantenerse estrechamente unidas entre sí, reduciendo su volumen mediante la aplicación de una fuerza. Debido a la mayor proximidad de las superficies de las partículas mediante la

compresión, se forman enlaces entre ellas que provocan la cohesión del polvo formando una estructura compacta y sólida de geometría definida.

La compresión se produce en una matriz por la acción de dos punzones, uno inferior y otro superior, a través de los cuales se aplica la fuerza compresiva. El proceso de tableteado se puede dividir en tres etapas:

- *Llenado de la matriz:* Ocurre generalmente por un flujo gravitacional del polvo desde una tolva hacia el espacio encontrado en el interior de la matriz, misma que se encuentra cerrada en su extremo inferior por el punzón inferior.
- *Formación del comprimido:* El punzón superior desciende, entra en la matriz y el polvo es compactado hasta formar el comprimido. Durante la compresión, el punzón inferior puede estar fijo o puede desplazarse hacia arriba dentro de la matriz. Posteriormente se retira el punzón superior.
- *Eyección del comprimido:* Se levanta el punzón inferior hasta que su punta alcanza el nivel de la parte superior de la matriz. El comprimido es expulsado de la matriz y de la mesa de la matriz por un dispositivo de empuje.

Hoy en día existen en el mercado gran cantidad de materiales coprocesados, fabricados mediante técnicas específicas para conferir a los polvos mayores propiedades de flujo y permitir la producción de tabletas a altas velocidades sin pasos previos de granulación. Aunque generalmente su costo es más elevado que el de los excipientes comunes, pueden representar un ahorro de tiempo y energía en el proceso, lo que finalmente se refleja en un ahorro económico.

Estos excipientes de compresión directa consisten en formas físicas especiales de sustancias que poseen las propiedades deseables de flujo y compresibilidad. Algunos de los excipientes de compresión directa más ampliamente usados son: derivados de celulosa (celulosa microcristalina), sacáridos (lactosa y manitol), sales minerales (fosfato dicálcico, carbonato de calcio) y almidón parcialmente pregelatinizado.

3.5.4 Excipientes ^{23, 24, 33, 34, 36, 37, 46}

Son los materiales que se incluyen en la formulación, además de la o las sustancias activas. No poseen actividad farmacológica pero influyen de manera determinante en la biodisponibilidad del fármaco, las propiedades de la mezcla, las características de la tableta y los parámetros a evaluar. Sus principales funciones son:

- Proporcionar estabilidad física, química y/o biológica al fármaco.
- Asegurar que el tableteado pueda efectuarse de manera satisfactoria.
- Garantizar la obtención de tabletas de calidad definida.
- Favorecer su dosificación y mejorar su presentación, para lograr una mayor aceptación.
- Ayudar en el desempeño apropiado de las tabletas.

Adicionalmente, deben cumplir con los siguientes requisitos:

- Estables física y químicamente.
- Sin sabor u olor, o que sean aceptables.
- No tóxicos en las cantidades empleadas.
- No sensibilizantes.
- Preferentemente hidrófilos o hidrosolubles y no higroscópicos.
- Compatibles con los demás componentes de la formulación.
- No interferir con la biodisponibilidad, eficacia terapéutica o seguridad del medicamento.
- No obstaculizar las pruebas que determinan el cumplimiento de las monografías farmacopéicas.
- Fáciles de adquirir, preferentemente a bajo costo.

Dependiendo de su función principal, pueden dividirse en varios grupos, aunque un excipiente puede afectar las propiedades del polvo o de la tableta de varias formas, y muchas de las sustancias empleadas pueden considerarse como multifuncionales. Los principales grupos de excipientes se enlistan a continuación:

Diluentes: Anteriormente se consideraba que su única función era dar volumen para ajustar el peso de la tableta y conseguir una masa adecuada para comprimir, sin embargo, actualmente se busca que sean más que eso.

Debido a que son el componente que se encuentra generalmente en mayor proporción en la fórmula, se pueden aprovechar para mejorar las propiedades de biodisponibilidad del principio activo, dependiendo de su naturaleza y solubilidad.

Por otro lado, también se busca que aporten una ventaja en cuanto a funcionalidad al momento de la producción en grandes cantidades (escala industrial), por ejemplo, en la mejora de las propiedades reológicas o de compactabilidad de la fórmula. Los más empleados se enlistan a continuación:

Material	Concentración (%)
Almidón de maíz, papa y arroz	25 – 80
Azúcares (sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol)	10 – 90
Carbonato de calcio	20 – 80
Celulosa Microcristalina	20 – 90
Cloruro de sodio	10 – 80
Fosfato dibásico y tribásico de calcio	20 – 80
Lactosa	20 – 90
Sulfato de calcio	20 – 80
Talco	5 – 30

Tabla 20: Principales diluentes empleados en tabletas. ⁴⁶

Desintegrantes: Facilitan la desintegración o disgregación de la tableta al entrar en contacto con un líquido, para acelerar la liberación y disolución del fármaco. Esto se logra mediante el aumento de la superficie eficaz de contacto, lo que favorece la humectación y la penetración del líquido en el comprimido para fragmentarlo cada vez más y disolver el activo.

Su incorporación puede ser en la fase externa o interna-externa del granulado, para garantizar que los gránulos se desintegren. Algunos ejemplos son:

Material	Concentración (%)
Ácido algínico	1 – 5
Alginato de sodio	2.5 – 10
Almidones de maíz y papa	3 – 25
Carboximetilcelulosa sódica	5 – 15
Celulosa microcristalina	5 – 15
Croscaramelosa sódica	0.5 – 5
Crospovidona	2 – 5
Glicolato sódico de almidón	2 – 8
Metilcelulosa	2 – 10

Tabla 21: Principales desintegrantes empleados en tabletas. ⁴⁶

Aglutinantes: Son materiales capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos cohesivos con un contenido mínimo de finos, lo que permite producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad sin la necesidad de usar altas presiones de compresión. Pueden ser incorporados en polvo seco o en solución y entre los más comúnmente usados se encuentran:

Material	Concentración (%)
Almidones de maíz, papa y arroz	3 – 20
Alginato de sodio	1 – 3
Carboximetilcelulosa de sodio	1 – 6
Etilcelulosa,	1 – 3
Gelatina	5 – 10
Goma acacia	1 – 5
Hidroxipropilmetilcelulosa	2 – 5
Metilcelulosa	1 – 5
Sacarosa	2 – 20
Polivinilpirrolidona	0.5 – 5

Tabla 22: Principales aglutinantes empleados en tabletas. ⁴⁶

Lubricantes: Son empleados para reducir la fricción que se genera en la etapa de compresión entre las partículas del polvo, entre el polvo y las superficies de punzones y matriz, entre la tableta y la matriz o entre punzones y matriz. Se pueden clasificar en tres grupos:

Lubricantes: Garantizan que la formación y eyección de la tableta pueda producirse con una fricción baja entre el sólido y la pared de la matriz, para

evitar decapado o fragmentación del comprimido y/o arañazos verticales en sus bordes.

Deslizantes: Permiten el flujo gránulo-gránulo mejorando la capacidad de deslizamiento del polvo durante el trayecto de la tolva a la matriz.

Antiadherentes: Reducen la adhesión metal-tableta evitando que el polvo o la tableta se adhieran a la matriz o a los punzones.

Material	Concentración (%)	Funcionalidad
Ácido esteárico	1 – 3	Lubricante
Almidón de maíz	3 – 10	Deslizante / Antiadherente
Benzoato de sodio	2 – 5	Lubricante
Celulosa microcristalina	5 – 20	Antiadherente
Dióxido de silicio	0.1 – 1	Deslizante
Estearato de calcio	0.1 – 1	Lubricante / Antiadherente
Estearato de magnesio	0.25 – 5	Lubricante / Deslizante / Antiadherente
Estearato de zinc	0.5 – 1.5	Lubricante / Deslizante
Estearil fumarato de sodio	0.5 – 2	Lubricante
Lauril sulfato de sodio	1 – 2	Lubricante
Polietilenglicoles	1 – 5	Lubricante
Talco	1 – 10	Deslizante / Antiadherente

Tabla 23: Principales lubricantes empleados en tabletas. ⁴⁶

Absorbentes: Pueden absorber ciertas cantidades líquidos en un estado aparentemente seco, por lo que se pueden incorporar aceites o soluciones aceite-fármaco en una mezcla de polvo que se granula y se compacta posteriormente. Algunos ejemplos son: Almidón, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina, Fosfato de calcio tribásico y Sulfato de calcio.

Humidificantes: Empleados para evitar un secado excesivo del granulado. Los más usados son: Almidón y Glicerina (incorporada al líquido de la granulación en cantidades del 1 - 3 %).

Saborizantes y edulcorantes: Su función es brindar un sabor agradable o enmascarar sabores desagradables, se pueden adicionar en polvo o incorporar a la solución aglutinante. Los más usados son: Aspartame, Sacarina y Sacarosa.

Colorantes: Utilizados para eliminar colores desagradables, identificar productos y/o para mejorar su elegancia. Pueden ser incorporados en la solución aglutinante o en polvo antes de la compresión y generalmente también en la etapa de recubrimiento. Se utilizan en un nivel aproximado de 0.05 %.

3.5.5 Caracterización y evaluación ^{12, 23, 24, 33}

El objetivo es evaluar las características de calidad del producto fabricado, tomando como referencia las especificaciones previamente establecidas en la fase de desarrollo, con el fin de garantizar la uniformidad de lote a lote. Los parámetros que se evalúan son:

- **Descripción:** Se evalúa el aspecto de las tabletas (forma, dimensiones, color, textura, olor y sabor).
- **Dureza:** Se verifica la estabilidad mecánica de las tabletas, conociendo la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y es capaz de romperlas, con la ayuda de un durómetro. Las unidades de medida más comúnmente empleadas son Pascales (Pa), Kilopounds (Kp) y Kilogramos fuerza (Kgf).
- **Friabilidad:** Es la medición de la resistencia a la abrasión y desgaste con escasa pérdida de material. La determinación se realiza con un número de tabletas previamente despolvadas en un friabilizador, que se acciona a 25 rpm durante 4 min. Al final se limpian y se pesan las tabletas. Para conocer el % de friabilidad se emplea la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso final})}{\text{Peso inicial}} \times 100$$

El resultado debe ser menor o igual a 1 % para ser aceptable.

- **Uniformidad de dosis:** Consiste en determinar que haya una dosis constante de fármaco en cada tableta. De acuerdo a la FEUM, hay dos métodos para realizar esta prueba:
 - a). Variación de masa: Se basa en la medición de la masa individual de las unidades de dosis en prueba y el cálculo de la variación entre

ellas, relacionada al contenido del principio activo y suponiendo una distribución homogénea. Se aplica a las tabletas que contengan 25 mg o más de un principio activo y si este constituye el 25 % o más de la masa total de la unidad de dosis. Se lleva a cabo con 10 unidades y se calcula el contenido de principio activo relacionando la masa de cada tableta con el resultado de la valoración.

b). Uniformidad de contenido: Se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos. Se puede aplicar a todas las formas farmacéuticas y es necesaria para tabletas recubiertas, con excepción de las tabletas recubiertas con película fina y que contengan 25 mg o más de un principio activo que constituya el 25 % o más de la masa total. Se realiza con 10 unidades y de acuerdo a lo indicado en la valoración del principio activo.

- **Tiempo de desintegración:** Se refiere al tiempo necesario para que las tabletas se disgreguen en gránulos o partículas de polvo, sin que implique su disolución. La prueba se realiza con 6 tabletas que se sumergen en un líquido de ensayo, generalmente agua a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- **Porcentaje de disolución:** Es la forma más importante para estudiar la liberación del fármaco *in vitro*. Se someten las tabletas a condiciones específicas en un medio de disolución a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, a una velocidad de agitación y tiempo dados. Se realiza con 6 tabletas y ninguno de los resultados individuales debe ser menor a $Q + 5\%$ para dar la prueba como satisfactoria.

Las pruebas que deben cumplir las tabletas dependiendo del uso y del principio activo que contengan se describen ampliamente en la monografía correspondiente.

Adicionalmente, es de suma importancia que la tableta sea física, química y microbiológicamente estable durante el periodo de vida del producto. Por otro

lado, el material de empaque seleccionado debe ser el adecuado, de tal manera que garantice la conservación íntegra de la tableta y la seguridad durante su manipulación antes de ser administrada al paciente.

3.5.6 Problemas técnicos durante el tableteado ^{23, 33}

Entre los problemas más frecuentes que pueden presentarse al momento del tableteado se encuentran:

- Variaciones en el peso y la dosis, debidas al flujo deficiente de los polvos.
- Baja resistencia mecánica (baja dureza y alta friabilidad), como resultado de las pobres propiedades de compresibilidad de los materiales o de una fuerza de compresión insuficiente.
- Decapado y laminación, causados principalmente por fuerzas de compresión excesivamente altas, distribución de tamaño de partícula heterogénea de los componentes de la mezcla o exceso de lubricante.
- Adhesión o pegado del polvo a los punzones, ocasionado por falta de lubricante, elevada humedad de la mezcla de polvos o mal estado de los punzones.
- Elevada fricción durante la eyección de la matriz, producida por la falta de lubricante.

Es por ello que, para garantizar el éxito de la formulación, se debe poner especial atención en las características de flujo y compresibilidad de los materiales, la homogeneidad y humedad de la mezcla, y el estado de los accesorios y equipos.

IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1 Caracterización del medicamento de referencia

Se realizó la caracterización de las tabletas del medicamento innovador, establecido como el producto de referencia según COFEPRIS³⁰ (Producto 1), y también de un genérico (Producto 2). Lo anterior, para tener una referencia y poder establecer las especificaciones a cumplir para las tabletas obtenidas mediante la formulación propuesta en este trabajo. Los datos de ambos productos se presentan a continuación:

Producto	Marca	Laboratorio	Lote
1	Lasix	Sanofi Aventis	B1H980
2	GI	Apotex	0648E11

Tabla 24: Datos de los medicamentos evaluados.

Producto 1 = Medicamento de referencia. Producto 2 = Medicamento genérico.

Los parámetros que se evaluaron en las tabletas del Producto 1 y Producto 2 fueron:

- **Peso promedio:** Se determinó el peso de 10 tabletas y se obtuvo el promedio. Para ello se utilizó una balanza analítica marca Explorer Ohaus, modelo E12140.
- **Dureza:** Se realizó la determinación con 5 tabletas empleando un durómetro marca Dr. Schleuniger, modelo 6D.
- **Friabilidad:** Se emplearon 5 tabletas. El equipo utilizado fue un fragilizador marca Temsa, modelo JTR-04, a 25 rpm por 4 minutos.
- **Espesor:** Se evaluaron 5 tabletas con ayuda de un vernier digital marca Mitutoyo, modelo CD-8”.
- **Desintegración:** Se realizó la prueba con 6 tabletas en un desintegrador marca Elecsa, modelo DSE30. La prueba se realizó por duplicado.

4.2 Estudios de preformulación

4.2.1. Propiedades fisicoquímicas

Se realizó una investigación de las propiedades fisicoquímicas del activo en fuentes bibliográficas y electrónicas. Las que se consideraron de mayor relevancia para la formulación fueron: solubilidad, punto de fusión, pKa, higroscopicidad, polimorfismo, perfil de degradación e incompatibilidad con excipientes.

4.2.2. Caracterización del principio activo (pruebas reológicas)

Los datos del principio activo empleado se presentan a continuación:

Principio activo	Lote	Proveedor
Furosemida	1027H2RI	Moléculas Finas de México

Tabla 25: Datos del principio activo utilizado.

Apariencia

Se realizó la descripción del principio considerando forma física, color, olor, composición, textura, flujo y facilidad para manipularse.

Densidad aparente

Se pesaron aproximadamente 15 g de Furosemida y se colocaron en una probeta de 100 mL, con una inclinación de 45° aproximadamente, depositando el polvo lentamente. Se marcó el volumen ocupado por el polvo. La determinación se realizó por duplicado y posteriormente se realizaron los cálculos correspondientes.

Densidad compactada

Se pesaron aproximadamente 15 g de Furosemida y se colocaron en una probeta de 100 mL. La probeta con el polvo en su interior se sometió a golpeteo en un aparato para determinar densidad compactada marca Erweka

modelo SVM 22, realizando lecturas cada minuto. En el momento en que el volumen permaneció constante, se registró la lectura correspondiente. La determinación se realizó por duplicado y posteriormente se realizaron los cálculos correspondientes.

Índice de Carr (% de compresibilidad)

Con los resultados obtenidos a partir de las pruebas anteriores (densidad aparente y densidad compactada) se realizó el cálculo correspondiente.

Velocidad de flujo

Se pesaron aproximadamente 5 g de Furosemida y se colocaron en el embudo de un equipo para medir velocidad de flujo. Posteriormente, se accionó la apertura de la compuerta y, con la ayuda de un cronómetro, se determinó el tiempo que tardó la masa de polvo en pasar completamente por el orificio. La determinación se realizó por duplicado.

Ángulo de reposo

Se pesaron aproximadamente 5 g de Furosemida y se colocaron en un embudo para pruebas reológicas, cuya salida se selló con un tapón de hule. Con la ayuda de un soporte universal, se colocó el embudo a una altura de 10 cm de la superficie horizontal. Posteriormente, se retiró el tapón de hule para dejar fluir el polvo. La determinación se realizó por duplicado.

Distribución del tamaño de partícula

Las mallas empleadas para la determinación fueron: 20, 40, 60, 80, 100 y 140. Se colocaron los 6 tamices apilados en orden descendente de apertura de malla (la malla de mayor apertura en la parte superior y así sucesivamente hasta llegar a la malla de menor apertura y la base en la parte inferior).

Se pesaron 10.0 g de Furosemida que se colocaron en el tamiz superior. Posteriormente, la pila de tamices se cubrió con la tapa y se sometió a golpeteo continuo en el aparato Ro- tap Tyler por un periodo de 5 min. Al término de

dicho tiempo, se determinó la cantidad de polvo retenido en cada malla. La determinación se realizó por duplicado. Finalmente, se graficó **% retenido vs apertura** de la malla para obtener la distribución del tamaño de partícula, y también se realizó el cálculo de tamaño de partícula promedio.

4.2.3. Estabilidad del principio activo

El fármaco fue sometido a diferentes condiciones para determinar la influencia de dichos factores en su estabilidad. Para ello, se colocaron 100 mg del principio activo en tres viales: al vial 1 se adicionó HCl 7 N, al vial 2 se adicionó NaOH 7 N y al vial 3 se adicionó H₂O₂ al 30 %. La cantidad agregada de cada solución fue de 0.01 mL.

Los viales se almacenaron durante una semana a temperatura ambiente y protegidos de la luz. Posteriormente, se evaluaron la apariencia y la presencia de cambios mediante cromatografía en capa fina con sílica gel, empleando como fase móvil Hexano:Etanol en proporciones 3:7. Finalmente, las cromatoplasmas se visualizaron bajo luz UV.

4.2.4. Compatibilidad con excipientes

Los excipientes propuestos fueron: Almidón de Maíz, Carboximetilcelulosa de Sodio (CMCNa), Celulosa Microcristalina 102 (MCC 102), Estearato de Magnesio, Lactosa, Manitol, Polivinilpirrolidona (PVP), Sorbitol y Talco.

Se prepararon mezclas binarias fármaco:excipiente en proporción 1:1, pesando 100 mg de Furosemida y 100 mg de cada uno de los excipientes. Los componentes se colocaron en viales de 1.5 mL, se mezclaron y, para favorecer la interacción, se humectaron con 1 mL de agua. Posteriormente, fueron almacenados durante una semana a una temperatura de 38 °C y protegidos de la luz.

Al término de dicho periodo, se analizaron las muestras mediante cromatografía en capa fina con sílica gel, empleando como fase móvil Hexano:Etanol en proporciones 3:7, y se visualizaron con luz UV.

4.3 Propuesta de formulación

Se probaron formulaciones con excipientes de compresión directa para evaluar si la fabricación por dicho proceso era factible. Una de las propuestas incluyó un producto disponible en el mercado que contiene una mezcla de Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Glicolato Sódico de Almidón y Estearil Fumarato de Sodio lista para usarse en combinación con el principio activo (Producto A).

Después de evaluar que no existiera alguna incompatibilidad, se realizaron mezclas en proporción 1:1 Producto A:Furosemida y se evaluaron las propiedades reológicas: apariencia, densidad aparente, densidad compactada, índice de Carr, velocidad de flujo, ángulo de reposo y distribución de tamaño de partícula.

Posteriormente, se evaluaron formulaciones por granulación vía húmeda. Tomando en cuenta la disponibilidad de materiales en el Laboratorio, se eligieron los siguientes excipientes: Almidón de Maíz, CMCNa, Estearato de Magnesio, Manitol, Sorbitol y Talco. Se fabricaron 7 granulados (F1 a F7), partiendo de 2 formulaciones distintas (FA y FB), con diferentes proporciones de los excipientes antes mencionados (**Tablas 26 y 27**). El tamaño de lote para cada granulado fue de 100 g (1000 tabletas).

Componente	FA	F1	F2	F3
Activo	Furosemida	40.0 %	40.0 %	40.0 %
Diluyente	Sorbitol	48.0 %	43.0 %	38.0 %
Aglutinante	CMCNa	6.0 %	6.0 %	6.0 %
Desintegrante	CMCNa	5.0 %	10.0 %	15.0 %
Lubricante	Talco	1.0 %	1.0 %	1.0 %

Tabla 26: Composición cualitativa y cuantitativa de los granulados F1 a F3.

Componente	FB	F4	F5	F6	F7
Activo	Furosemida	40.0 %	40.0 %	40.0 %	40.0 %
Diluyente	Manitol	39.0 %	34.0 %	29.0 %	24.0 %
Aglutinante	Almidón de Maíz	10.0 %	10.0 %	10.0 %	10.0 %
Desintegrante	Almidón de Maíz	10.0 %	15.0 %	20.0 %	25.0 %
Lubricante	Estearato de magnesio	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%

Tabla 27: Composición cualitativa y cuantitativa de los granulados F4 a F7.

El procedimiento de fabricación empleado en la fabricación de los granulados F1 a F7 se resume a continuación (**Figura 28 a**):

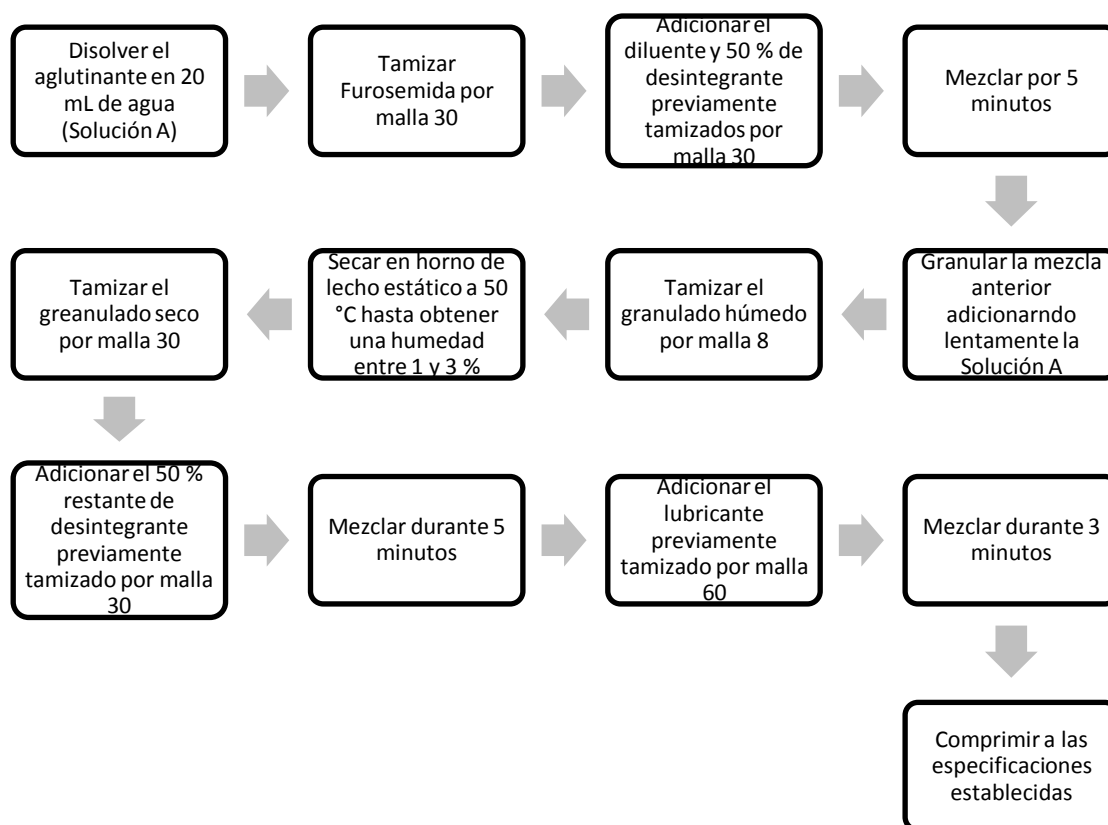


Figura 29: Diagrama de proceso para la fabricación de los granulados F1 a F7.

A continuación, se realizó la compresión de los granulados en una tableteadora marca Piccola, modelo B-710 y se evaluaron tanto las características físicas de las tabletas obtenidas como la funcionalidad de cada granulado considerando los siguientes parámetros:

- **Flujo:** Se consideró el comportamiento del granulado dentro de la tolva, de la tolva a la matriz y durante el llenado de esta última.

- **Homogeneidad:** Se observó la apariencia del granulado, el tamaño de las partículas y la presencia de aglomerados de diferente tamaño y/o dureza.
- **Lubricación:** Se tomó en cuenta el flujo del polvo, el efecto de pegado en los punzones y los problemas presentados durante la expulsión del comprimido de la matriz.
- **% humedad:** Esta prueba fue realizada con 1 g del granulado, después del proceso de secado y antes de la compresión, en una termobalanza marca Sartorius, modelo MA40.
- **Peso promedio:** Se determinó el peso de 20 tabletas empleando una balanza analítica marca Explorer Ohaus, modelo PA214C y se obtuvo el promedio.
- **Variación de peso:** Se obtuvo el coeficiente de variación (% CV) de las determinaciones individuales de peso de las tabletas.
- **Dureza:** La determinación se realizó con 10 tabletas utilizando un durómetro marca Vankel, modelo 40-2000.
- **Espesor:** Se midió la altura de 10 tabletas con un vernier marca Mitutoyo, modelo CD-8”.
- **Friabilidad:** Se realizó con 20 tabletas (2 g) en un fragilizador marca VWR, modelo PTF10E.
- **Desintegración:** Se determinó con 6 tabletas en un desintegrador marca VWR, modelo PTZ-AUTO01

A partir de los resultados conseguidos se realizaron los ajustes pertinentes para la optimización de la fórmula, cambiando incluso algunos de los excipientes, y de esta manera se obtuvo la fórmula base. Finalmente, se evaluó su funcionalidad en la máquina tableteadora.

4.4 Evaluación física de tabletas

Se realizó la evaluación de las tabletas obtenidas, tomando en cuenta: peso promedio, dureza, friabilidad, espesor y desintegración.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Caracterización del medicamento de referencia

La caracterización del producto de referencia (Producto 1) permite tener una idea del comportamiento de las tabletas y proporciona un punto de partida para el establecimiento de los parámetros a cumplir en las etapas posteriores de la formulación.

En la **Tabla 28** se pueden observar los resultados de peso promedio, diámetro, espesor, friabilidad, dureza y desintegración obtenidos de la caracterización de los dos medicamentos evaluados.

Producto	1	2
Marca	Lasix	GI
Fabricante	Sanofi Aventis	Apotex
Lote	B1H980	0648E11
Peso promedio (mg)	156.43	100.74
Diámetro (mm)	8.1	6.1
Espesor (mm)	2.4	2.6
Friabilidad (%)	0.17	0.24
Dureza (Kp)	7.14	4.30
Desintegración (seg)	26.4	78.5

Tabla 28: Características de los medicamentos evaluados.

Es posible notar que existe una diferencia en las dimensiones de las tabletas de ambos productos. Sin embargo, en este caso dicha diferencia no afecta el desempeño de la formulación del Producto 2. Por el contrario, al tratarse de tabletas de menor tamaño y peso, permiten el uso de una cantidad menor de excipientes, lo que se traduce en un ahorro en la cantidad de materias primas requeridas y se ve reflejado en menores costos asociados a la formulación.

Por otro lado, la dureza de las tabletas del Producto 1 es mayor que la de las tabletas del Producto 2, sin embargo, ambas poseen una baja friabilidad. Esta característica es importante ya que permite asegurar que las tabletas cuentan con la resistencia mecánica suficiente para soportar el estrés de las

operaciones subsecuentes a la fabricación como son el recubrimiento, el acondicionamiento y la distribución.³⁴

Generalmente, se podría pensar que una mayor dureza confiere a las partículas una unión mucho más estrecha, permitiendo así a la tableta contar con una friabilidad menor. Sin embargo, no siempre es así debido a que en ocasiones una dureza muy elevada, producto de una excesiva fuerza de compresión, genera una tensión mayor entre las partículas ya que hay mayor energía contenida. Lo anterior, hace más sensible a la tableta, pues cualquier contacto ligero puede perturbar el equilibrio interno y causar decapado o desprendimiento de partículas, haciéndola más vulnerable ante el estrés asociado al proceso de fabricación.

Adicionalmente, se puede observar que las tabletas desintegran entre 0.5 y 1.5 minutos. Debido a que se trata de una formulación de liberación inmediata, el tiempo que tarda el comprimido en desintegrarse debe ser corto para favorecer la liberación del activo, ya que se requiere de un inicio rápido de la acción terapéutica.

Cabe mencionar que un tiempo de desintegración corto no es garantía de una disolución más rápida del activo. Sin embargo, la disgregación de la tableta en gránulos más pequeños favorece la penetración del agua, permitiendo la humectación de las partículas contenidas en su interior (incluyendo las del activo) y contribuyendo a que se empiecen a solubilizar, debido al aumento en el área superficial expuesta.

5.2 Estudios de preformulación

5.2.1 Propiedades fisicoquímicas

El principio activo juega un papel muy importante en la selección de excipientes, el método de fabricación, el tamaño de la tableta y otras decisiones críticas de la formulación. Es por ello que el conocimiento de la dosis empleada, así como de sus propiedades fisicoquímicas es crucial para tener en cuenta el posible efecto sobre la formulación.³⁴

En la **Tabla 29** se encuentran reportados los resultados encontrados con respecto las propiedades fisicoquímicas de Furosemida que se consideraron como las de mayor relevancia para la formulación: dosis, solubilidad, punto de fusión, pKa, higroscopicidad, polimorfismo, perfil de degradación e incompatibilidad con excipientes.

Propiedad	Datos reportados
Dosis	40 mg
Solubilidad	0.01825 mg/mL (acuosa) ¹⁵
Punto de fusión	203 a 206°C con descomposición ^{10, 11, 13, 14}
pKa	3.8 (ácido carboxílico) ¹⁵
Higroscopicidad	No se encontró información
Polimorfismo	Cuatro polimorfos verdaderos (I, II, III, IV), dos solvatos (IV-DMS y V-dioxano) y una forma amorfa. ¹⁵
Perfil de degradación	Hidrólisis ácida, fotólisis, oxidación. ^{10, 13, 38, 39}
Incompatibilidad con excipientes	Ácidos orgánicos. ^{13, 14}

Tabla 29: Propiedades fisicoquímicas de Furosemida.

Dosis: Cuando la dosis es baja pueden ocurrir problemas de uniformidad, mientras que con una dosis alta existe un impacto físico directo de las propiedades del activo en las propiedades de la tableta.³⁴ En este caso, la dosis de Furosemida es de 40mg. Para una tableta de 150mg corresponde al 26.67% y para una tableta de 100mg representa un 40.00% del peso total. En ambos casos se trata de una proporción alta, lo que indica que las propiedades físicas del activo repercuten directamente en la formulación.

Solubilidad: Una baja solubilidad del activo puede determinar la elección del proceso de fabricación, por ejemplo, desde el punto de vista de la disolución, la granulación húmeda es el método preferido.³⁴ Furosemida es un activo que posee baja solubilidad y pertenece a la clase IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, debido a que también posee baja permeabilidad. Sin embargo, se ha reportado en la literatura que su solubilidad acuosa aumenta en función del pH del medio, alcanzando su máximo a valores cercanos a pH 10.¹⁵ Considerando lo anterior, la granulación húmeda representa una mejor opción para favorecer su disolución. Sin embargo, el objetivo inicial es el

desarrollo de una formulación de compresión directa debido a la simplicidad del proceso de fabricación.

Punto de fusión: Permite predecir si el activo puede sufrir un cambio de fase que pudiera complicar su manipulación durante el proceso de fabricación de las tabletas. En este caso, el valor para Furosemida es suficientemente alto y, debido a que durante el proceso no se emplean temperaturas tan elevadas, no representa un problema.

pKa: Determina el nivel de pH en que ocurre la ionización y la solubilización subsecuente. Activos ácidos se solubilizarán a valores de pH mayores que su pKa³⁴; mientras que, en el caso de activos básicos, valores de pH menores al pKa son los que favorecen la solubilización. Furosemida es considerada como un ácido débil por lo que su solubilidad ocurre a valores básicos de pH.¹⁵

Higroscopicidad: Se refiere a la captación de humedad del ambiente que experimentan ciertos materiales sólidos, especialmente polvos al encontrarse sometidos a condiciones de elevada humedad relativa. La absorción de agua puede ser contraproducente ya que puede afectar las propiedades reológicas del polvo, debido a las propiedades aglutinantes que ocasionan la adhesión de partículas y la formación de gránulos. Mas importante aún, es el hecho de que la causa más probable de la inestabilidad de un fármaco suele ser la hidrólisis, ya que el agua desempeña un papel destacado y en muchos casos participa pasivamente como un vector disolvente entre dos reactivos en solución. Las reacciones hidrolíticas implican un ataque nucleofílico de enlaces lábiles del agua sobre el fármaco en solución.²³ Por esta razón, también resulta de suma importancia la selección adecuada de excipientes a emplear en la formulación, teniendo especial cuidado si se trata de materiales higroscópicos.

Polimorfismo: Ciertos activos poseen formas polimórficas que pueden tener diferencias importantes en solubilidad, estabilidad química y biodisponibilidad. La transformación polimórfica puede ocurrir durante el proceso de fabricación debido a la aplicación o generación de calor o presencia de humedad.³⁴ Para Furosemida, se conoce una sal de sodio, que es usada únicamente en parenterales, y también se conocen siete formas polimórficas. Sin embargo,

hasta el momento no se ha reportado en la literatura información sobre la biodisponibilidad dependiendo del polimorfo empleado.¹⁵

Perfil de degradación: Ciertos activos son inestables al calor, la humedad o la luz, por lo que su formulación en tabletas puede ser un reto.³⁴ Se sabe que Furosemida es inestable a la luz ya que experimenta fotólisis, sin embargo, el proceso de degradación es lento. Los resultados de un estudio indicaron que, en un barrido de una solución preparada a partir de Furosemida sometida a fotólisis (bajo la luz de un foco de 100 watts) después de 32 días, no se observó ningún producto de degradación.³⁸

Los resultados de otro estudio en el cual se evaluaron muestras de Furosemida que estuvieron expuestas a la luz indirecta y directa del sol durante 4 meses, indicaron que no existe una diferencia significativa en la valoración del activo en dichas muestras, incluso cuando se compararon contra una tercera muestra que fue almacenada a condiciones normales. El único efecto observado fue el cambio de coloración del polvo blanco a amarillento con una mayor rapidez en las muestras expuestas a la luz directa del sol. No obstante, éste fue atribuido a la presencia de una impureza permitida del principio activo.⁴⁰

Adicionalmente, se encuentra reportado en la literatura que las soluciones de Furosemida experimentan degradación en presencia de la luz del sol, siendo las radiaciones entre 220 y 470 nm las más perjudiciales. Los siguientes compuestos se encuentran reportados como productos de la fotodegradación de Furosemida:^{4, 41}

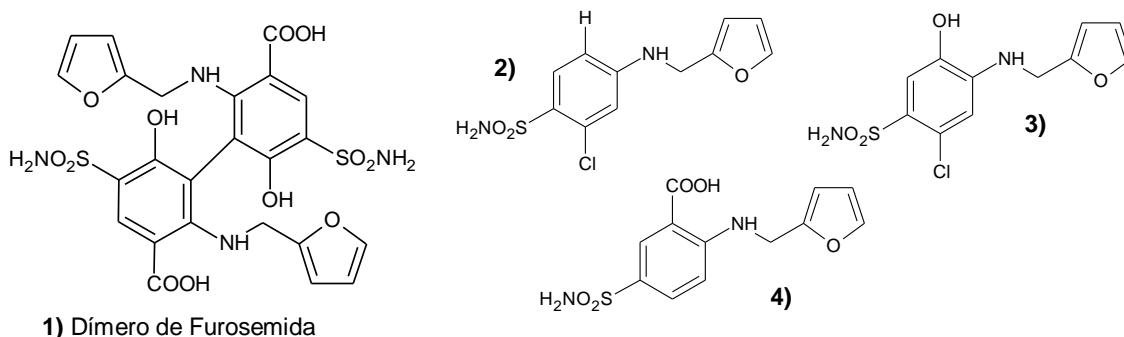


Figura 30: Compuestos reportados como fotoproductos de Furosemida.^{4, 41}

De acuerdo a lo anterior, es posible afirmar que la fotólisis de Furosemida es un proceso lento y, por lo tanto, no representa un riesgo significativo durante el proceso de fabricación. Sin embargo se deben tomar medidas con respecto al material de empaque para que no se convierta en un problema de estabilidad posterior.

Finalmente, se sabe que otros factores que pueden causar la degradación de Furosemida son los efectos térmicos de temperaturas mayores de 50° C y las reacciones fotoquímicas.⁴¹

5.2.2. Caracterización del principio activo (pruebas reológicas)

Debido a la proporción en que se encuentra el activo, el conocimiento de sus propiedades reológicas permite predecir el comportamiento que tendrá la mezcla de polvos. Tomando en cuenta lo anterior, es posible seleccionar excipientes adecuados para mejorar tanto el desempeño de la formulación como su procesamiento, dependiendo del método de fabricación elegido.

Apariencia

Permite conocer las características del polvo que son apreciables a simple vista (**Tabla 30**). Aparentemente parece ser un polvo fino, sin embargo, no posee un tamaño homogéneo de partícula ya que hay presencia de aglomerados. Lo anterior, aunado a su textura untuosa, flujo pobre, elevada adherencia a las superficies, facilidad para cargarse electrostáticamente y baja densidad, lo convierte en un material difícil de manipular.

Las características de Furosemida, sin duda, representan un reto para la formulación, ya que el proceso y los excipientes seleccionados deben estar enfocados a mejorar sus propiedades de flujo, con el objetivo de facilitar su manipulación para que su procesamiento en equipos industriales no cause mayores problemas.

El flujo de un polvo está relacionado con el tamaño de partícula. Al ser pequeño, el área superficial es mucho mayor existiendo gran cantidad de

puntos de contacto, lo que favorece una elevada cohesión entre las partículas. Adicionalmente, éstas son susceptibles a cargarse electrostáticamente, generando aglomerados y haciendo muy difícil su manipulación, por la elevada adherencia a las superficies.

La densidad también es un factor que interviene, ya que partículas con mayor densidad fluyen más fácilmente que aquellas con una densidad menor, debido a la gravedad. De la misma manera, la forma de las partículas es determinante: se sabe que partículas esféricas o de forma más uniforme presentan mejores propiedades de flujo que aquellas con formas irregulares.

Característica	Descripción
Forma Física	Polvo fino.
Color	Blanco ligeramente amarilento.
Olor	Característico.
Composición	Presencia de finos y aglomerados de diferentes tamaños.
Textura	Untuosa.
Flujo	Muy pobre, prácticamente nulo.
Facilidad para manipularse	Elevada adherencia a las paredes del recipiente, gran facilidad para cargarse electrostáticamente, baja densidad.

Tabla 30: Características apreciables a simple vista de Furosemida.

Densidad aparente

Es el espacio que ocupa un polvo al depositarse suavemente sobre una superficie e incluye el aire contenido entre las partículas del polvo. El cálculo de la densidad aparente se realizó mediante la siguiente ecuación: ^{42, 43}

$$D_a = \frac{m}{v_1}$$

Donde:

D_a = densidad aparente (g/mL)

m = masa del polvo (g)

v_1 = volumen ocupado en la probeta (mL)

# Prueba	1	2
Masa de Furosemida (g)	14.8789	14.8737
Volumen ocupado (mL)	80	85
Densidad aparente (g/mL)	0.1859	0.1749
Promedio D_a (g/mL)	0.1804	

Tabla 31: Resultados de densidad aparente de Furosemida.

Los resultados obtenidos (**Tabla 31**) arrojan un valor bajo, lo que indica la presencia de gran cantidad de aire entre las partículas del polvo. Una mayor densidad aparente es indicativa de una menor cantidad de espacios entre las partículas, mientras que una densidad aparente más baja se debe a la menor compactación de sus partículas por ser de gran tamaño, por tener formas irregulares y/o por sufrir efectos electrostáticos.

Además de que Furosemida no posee un tamaño de partícula homogéneo (por la presencia aglomerados a simple vista), su apariencia untuosa favorece la adhesión entre partículas dificultando su flujo. Lo anterior no permite que los finos penetren en los espacios existentes entre las partículas de mayor tamaño, generando un acomodo poco compacto y con una mayor cantidad de aire contenido entre las partículas de polvo.

Es importante tener en cuenta que si el activo posee alta densidad los excipientes también deben poseer alta densidad, y viceversa, para evitar problemas de segregación en formulaciones de compresión directa.²⁴ Otra opción para evitar este problema es la elección de una granulación húmeda como proceso de fabricación, ya que permite aumentar la densidad de las partículas, favoreciendo así las propiedades de flujo.

Densidad compactada

Es el volumen ocupado por una cantidad determinada de polvo después de que se ha eliminado el aire contenido entre sus partículas mediante un golpeteo. El resultado se calculó mediante la siguiente ecuación:^{42, 43}

$$D_c = \frac{m}{v_2}$$

Donde:

D_c = densidad compactada (g/mL)

m = masa de la muestra (g)

v_2 = volumen ocupado en la probeta después del golpeteo (mL)

# Prueba	1	2
Masa de Furosemida (g)	14.8789	14.8737
Volumen ocupado (mL)	54	56
Densidad compactada (g/mL)	0.2755	0.2656
Promedio D_c (g/mL)	0.2706	

Tabla 32: Resultados de densidad compactada de Furosemida.

De acuerdo a lo reportado en la **Tabla 32**, el incremento en la densidad después de la compactación es considerable, indicando que hay un gran reacomodo de las partículas. Lo anterior sugiere la presencia de diferentes tamaños de partícula pues, al ser sometido al golpeteo, los finos se ven forzados a desplazarse y ocupar los lugares vacíos que existen entre las partículas de mayor tamaño. Además, una mayor diferencia entre ambos valores de densidad es consecuencia de un flujo pobre, lo que se refleja en una mayor diferencia de volumen antes y después del golpeteo.

Índice de Carr (% de compresibilidad)

Es la relación entre la densidad aparente y la densidad compactada. El valor obtenido permite tener una idea del flujo del material evaluado. Con los resultados de densidad aparente y densidad compactada se realizó el cálculo de acuerdo a la siguiente ecuación: ^{42, 43}

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

Donde:

%C = porcentaje de compresibilidad

D_a = densidad aparente (g/mL)

D_c = densidad compactada (g/mL)

# Prueba	1	2
Densidad aparente (g/mL)	0.1859	0.1749
Densidad compactada (g/mL)	0.2755	0.2656
% Compresibilidad	32.5227	34.1491
Promedio (%)	33.3359	

Tabla 33: Resultados de % de compresibilidad de Furosemida.

Tomando en cuenta el resultado obtenido (%C=33.3), el flujo del polvo puede ser clasificado dentro de la categoría de flujo “malo” a “muy malo” de acuerdo a la siguiente tabla:

Índice de Carr (%)	Tipo de flujo
5 - 15	Excelente
12 - 16	Bueno
18 - 21	Aceptable o pasable*
23 - 35	Malo*
33 - 38	Muy malo
> 40	Extremadamente malo

Tabla 34: Clasificación del tipo del flujo de un polvo con respecto al índice de Carr.

*Puede mejorarse con un deslizante, por ejemplo, Aerosil al 0.2%.²³

Velocidad de flujo

Se expresa como el tiempo que tarda una cantidad determinada de polvo en pasar por un orificio de diámetro establecido. El resultado se obtiene realizando el cálculo de acuerdo a la siguiente expresión:^{42, 43}

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

Donde:

v_f = velocidad de flujo

m = masa de la muestra (g)

t = tiempo que tarda en fluir el polvo (s)

# Prueba	1	2
Masa de Furosemida (g)	5.0931	4.9759
Tiempo (s)	21.32	18.08
Velocidad de flujo (g/s)	0.2388	0.2752
Promedio V_f (g/s)	0.2570	

Tabla 35: Resultados de velocidad de flujo de Furosemida.

De acuerdo al resultado reportado en la **Tabla 35** se puede concluir que, a pesar de que el equipo genera una pequeña vibración para favorecer el paso del polvo a través del orificio, la velocidad de flujo es baja.

Es muy probable que el pobre flujo del activo conduzca a una pérdida de dureza en la tableta y a problemas de variación de peso. Lo anterior, puede ser una razón de peso para el uso de técnicas de granulación o mayores niveles de lubricante/deslizante para impartir flujo. Sin embargo, esto último podría afectar de manera negativa la disolución y compactabilidad de los comprimidos.³⁴

La selección de los excipientes debe estar enfocada a mejorar dichas propiedades, especialmente en caso de un proceso de compresión directa. Adicionalmente, la elección del tipo y cantidad de lubricante debe realizarse cuidadosamente para no afectar la disolución de las tabletas. Si las propiedades de flujo no son suficientes para realizar la fabricación por compresión directa, debe evaluarse la opción de granulación.

Ángulo de reposo

Los polvos al fluir mediante un orificio generan un cono cuyo ángulo de inclinación de los lados depende de sus propiedades de flujo. De modo que, si existe una mayor adhesión entre sus partículas, el flujo será menor y por tanto

el ángulo será mayor. Por otro lado, un ángulo de reposo pequeño es indicativo de buenas propiedades de flujo del polvo.

Conociendo la altura y el radio del cono formado, es posible obtener el ángulo de reposo mediante la siguiente ecuación: ^{42, 43}

$$\theta = \tan^{-1} \left(\frac{h}{r} \right)$$

Donde:

θ = ángulo de reposo

h = altura del cono formado (cm)

r = radio del cono formado (cm)

Dependiendo del ángulo de reposo obtenido se puede tener una idea del tipo de flujo de acuerdo a lo indicado en la **Tabla 36**:

Ángulo de reposo (°)	Tipo de flujo
< 20	Excelente
20 - 30	Bueno
30 - 34	Pasable*
> 40	Muy malo

Tabla 36: Clasificación del tipo del flujo de un polvo con respecto al ángulo de reposo.

*Puede mejorarse con un deslizante, por ejemplo, Aerosil al 0.2%.²³

En este caso, las propiedades del polvo no permitieron obtener un valor de esta determinación, lo que una vez más hace evidente el pobre flujo del principio activo.

Distribución de tamaño de partícula

Indica que tan amplia es la variación en los tamaños de las partículas que componen la mezcla del principio activo. La forma y el tamaño de las partículas influyen directamente en las propiedades de flujo y compresibilidad de los

polvos, ya que de ellas depende el área superficial de contacto que se encuentra relacionado con la cohesividad entre las partículas.^{42, 43}

Prueba	1	2	Promedio
Tamiz	% Retenido	% Retenido	% Retenido
20	2.0	9.0	5.5
40	59.0	33.0	46.0
60	31.0	50.0	40.5
80	4.0	4.0	4.0
100	2.0	2.0	2.0
140	1.0	1.0	1.0
Base	1.0	1.0	1.0
Total	---	---	100

Tabla 37: Resultados de distribución de tamaño de partícula de Furosemida.

De acuerdo a los resultados obtenidos (**Tabla 37**), es posible observar que el mayor porcentaje retenido se encuentra en las mallas 40 y 60. Si tomamos en cuenta el criterio de la malla con mayor cantidad retenida, el polvo de Furosemida se puede clasificar como “grueso” o “semi grueso” según se indica en la **Tabla 38**.

Clasificación de polvo	No. de malla
Grueso	20 - 30
Semi Grueso	50 - 70
Fino	80 – 100
Muy fino	120 - 200

Tabla 38: Relación entre el tipo del polvo y el número de malla retenida.²³

Al realizar la gráfica de % retenido vs apertura de malla se obtiene una representación de la distribución del tamaño de las partículas del polvo en estudio. De acuerdo a la **Figura 31**, el activo posee una distribución no muy amplia pues la mayoría de las partículas (más del 85%) poseen un tamaño entre 840 y 250 micras, ya que pasan por la malla 20, pero son retenidas en la malla 60. También se observa la presencia de partículas muy finas, aunque en muy baja proporción.

Se sabe que partículas con tamaños pequeños son determinantes para una mejor solubilidad y disolución. Sin embargo, también pueden ocasionar problemas de flujo y decaído durante la compresión.³⁴ Por otro lado, una

distribución de tamaño de partícula muy amplia puede ser causante de problemas de flujo y segregación durante el mezclado, además de variaciones en la cantidad del activo contenido en las tabletas. Para solucionar este problema, el activo debe ser tamizado previamente para romper los aglomerados de mayor tamaño y homogeneizar el tamaño de las partículas.

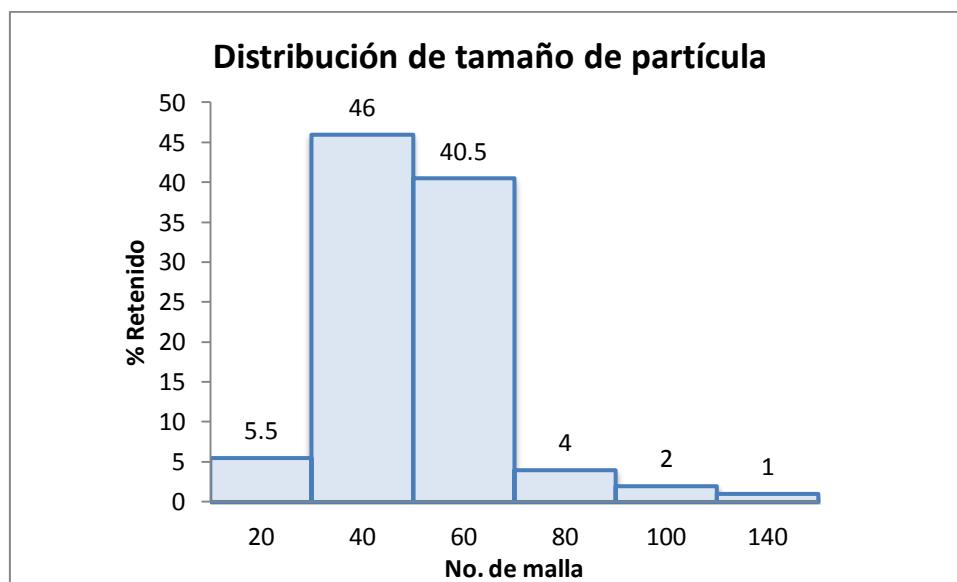


Figura 31: Distribución de tamaño de partícula de Furosemida.

No. De malla	Apertura (mm)
2	9.5520
4	4.7600
8	2.3800
10	2.0000
20	0.8400
30	0.5900
40	0.4200
50	0.2970
60	0.2500
70	0.2100
80	0.1770
100	0.1490
120	0.1250
140	0.1060
200	0.0740
230	0.0630
325	0.0450

Tabla 39: Correspondencia entre el número de malla y la apertura en mm.^{23, 44}

A partir de los resultados de la **Tabla 37** es posible obtener el tamaño promedio de las partículas, ya que éste corresponde al valor del 50 % del acumulado de la distribución de partículas retenidas ⁴⁴ (**Tabla 40**). Por lo tanto, es posible obtenerlo mediante una regla de tres, como se indica a continuación:

Tamiz	Apertura de malla (mm)	Promedio % Retenido	Acumulado % Retenido	Acumulado % que pasa
20	0.84	5.5	5.5	94.5
40	0.42	46.0	51.5	48.5
60	0.25	40.5	92.0	8.0
80	0.177	4.0	96.0	4.0
100	0.149	2.0	98.0	2.0
140	0.106	1.0	99.0	1.0
Base	---	1.0	100.0	0.0
Total	---	100	---	---

Tabla 40: Determinación de tamaño promedio de partícula.

$$\text{Tamaño de partícula promedio} = \frac{50 \% \times 0.42 \text{ mm}}{51.5 \%} = 0.41 \text{ mm}$$

De modo que el tamaño de partícula promedio obtenido para Furosemida es de 0.41 mm o 410 micras.

5.2.3. Estabilidad del principio activo

A continuación se muestran los resultados obtenidos para la estabilidad de Furosemida:

Condición	Cambios observados
HCl 7N	+
NaOH 7N	-
H ₂ O ₂ al 30%	+

Tabla 41: Resultados de estabilidad de Furosemida.

(+) Presencia de cambios, (-) Ausencia de cambios.

La presencia de cambios en el vial con HCl 7N sugiere que el activo sufre hidrólisis en medios ácidos. En la literatura se reportan el ácido 4-cloro-5-sulfamoilantranílico y el alcohol furfurílico como productos de esta reacción de hidrólisis ácida (**Figura 32**).^{3, 11} Además, se sabe que este último es inestable y puede transformarse en ácido levulínico o polimerizarse en medio ácido.^{38, 39.}

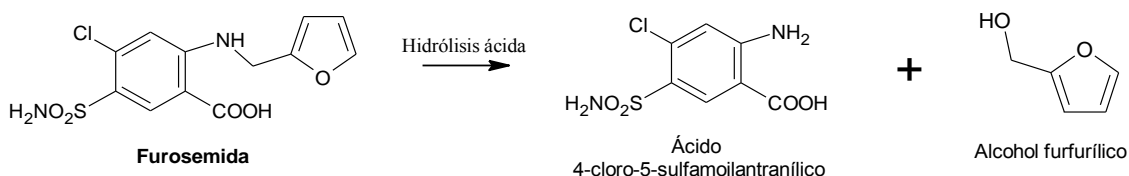


Figura 32: Reacción de hidrólisis ácida de Furosemida.

Por otro lado, se observa que no ocurren cambios en el vial de NaOH lo que indica que Furosemida es estable a pH básico. Esto también se encuentra reportado y explicado en la literatura, debido a la formación de la sal sódica soluble.^{39, 40} Es por ello que, en ocasiones, Furosemida se llega a formular a pH ligeramente alcalino.³⁹

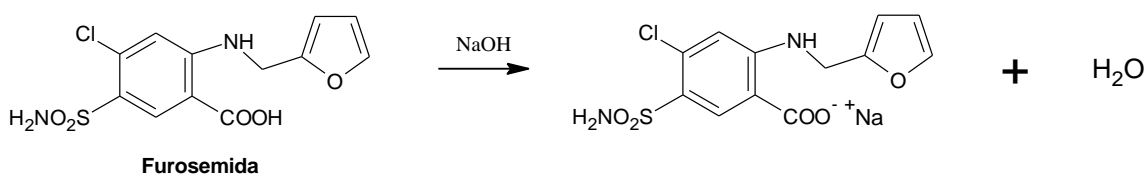


Figura 33: Formación de la sal sódica soluble de Furosemida.

Debido a que también se encontraron cambios en el vial con H₂O₂, se puede interpretar que este activo es susceptible a oxidación, lo que justifica la presencia de antioxidantes en algunas formulaciones de Furosemida.³⁹

Cabe mencionar que en el presente trabajo no se realizaron estudios de fotoestabilidad y, debido a que los viales fueron almacenados protegidos de la luz, no se observaron cambios debido a este factor físico. Sin embargo, de acuerdo a lo reportado en la literatura, se sabe que Furosemida es susceptible a la luz, por lo que dicho factor debe ser controlado durante el almacenamiento de productos que contengan este principio activo.

5.2.4. Compatibilidad con excipientes

Generalmente los excipientes son clasificados como compuestos inertes, sin embargo, en ciertas ocasiones existen interacciones con el principio activo o con otros excipientes debido a la presencia de grupos funcionales específicos en la molécula.

Al observar las cromatoplasmas bajo luz UV, no se encontraron cambios significativos en las manchas obtenidas y sus correspondientes valores de R_f con la mayoría de los excipientes propuestos (**Tabla 42**). En el caso de la mezcla con Lactosa se observó la presencia de una mancha adicional, lo que podría sugerir la existencia de alguna incompatibilidad (por ello se descartó su uso en la formulación).

Excipiente	Cambios observados
Almidón de Maíz	-
CMCNa	-
MCC 102	-
Estearato de Magnesio	-
Lactosa	+
Manitol	-
PVP	-
Sorbitol	-
Talco	-

Tabla 42: Resultados de compatibilidad con excipientes de Furosemida.

(+) Presencia de cambios, (-) Ausencia de cambios.

Aunque en la literatura no se encuentra declarada explícitamente una incompatibilidad entre Furosemida y Lactosa, sí se encuentra reportada la interacción entre azúcares reductores y aminos (principalmente primarios) conocida como reacción de Maillard.

La reacción de Maillard es en realidad un conjunto complejo de reacciones químicas. Fue reportada por primera vez en 1912 por Louis-Camille Maillard y pueden ser subdivididas en tres etapas:

- Etapa inicial: productos sin color que no absorben en el UV (alrededor de 280 nm).

- Reacción A: Condensación azúcar-amina. Es reversible.
- Reacción B: Reordenamiento de Amadori.
- Etapa intermedia: Productos sin color o amarillos, con fuerte absorción en el UV.
 - Reacción C: Deshidratación de azúcares.
 - Reacción D: Fragmentación de azúcares.
 - Reacción E: Degradación de aminoácidos (degradación de Strecker).
- Etapa final: Productos altamente coloridos.
 - Reacción F: Condensación aldólica.
 - Reacción G: Condensación aldehído-amina y formación de compuestos heterocíclicos nitrogenados.

Esta serie de reacciones conduce a la formación de polímeros oscuros (melanoidinas) que, en la mayoría de los casos, conllevan a alteraciones organolépticas. A su vez, dependen de pH, temperatura, concentración y tiempo.⁴⁵

5.3 Propuesta de formulación

Inicialmente, el objetivo era proponer una formulación para compresión directa. Sin embargo, las características reológicas del principio activo evidenciaron problemas de flujo, por lo que la funcionalidad de una formulación por esta vía podría verse comprometida. Debido a la dosis del activo, sus malas propiedades de flujo influyen sobre la mezcla, dificultando su manipulación y haciendo poco viable la formulación por compresión directa.

En el mercado existen productos coprocesados que pueden mejorar las propiedades del activo y hacer que la mezcla sea apta para compresión directa. Un ejemplo de estos es el "Producto A", que consiste en una mezcla de Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Glicolato Sódico de Almidón y Estearil Fumarato de Sodio lista para usarse. Cada uno de estos excipientes funciona como diluyente/aglutinante, deslizante, desintegrante y lubricante, respectivamente, lo que le confiere al producto propiedades

adecuadas para ser empleado en procesos de compresión directa. Las características apreciables a simple vista del “Producto A” se presentan a continuación:

Característica	Descripción
Forma Física	Gránulos finos.
Color	Blanco.
Olor	Inodoro.
Composición	Gránulos finos, de forma y tamaño homogéneos.
Textura	Granular.
Flujo	Libre.
Facilidad para manipularse	Sin problemas de apelmazamiento, untuosidad o adherencia. La densidad permite el libre flujo del material.

Tabla 43: Características apreciables a simple vista del “Producto A”.

A continuación en las **Tablas 44 y 45** se presentan los resultados obtenidos con la mezcla “Producto A”-Furosemida en proporción 1:1 (Mezcla 1:1).

Característica	Descripción
Forma Física	Polvo fino.
Color	Blanco ligeramente amarillento.
Olor	Característico.
Composición	Homogénea en forma y tamaño.
Textura	Moderadamente untuosa.
Flujo	Pobre.
Facilidad para manipularse	Ligera adherencia a las paredes del recipiente, algunas partículas se cargan electrostáticamente, baja densidad.

Tabla 44: Características apreciables a simple vista de la Mezcla 1:1.

Cabe mencionar que las propiedades de apariencia del principio activo mejoraron al ser mezclado con el “Producto A”. No obstante, aún fue posible observar cierta textura untuosa, tendencia a la adhesión de las partículas en el recipiente, partículas cargadas electrostáticamente y baja densidad lo que es señal de que las características del activo no se han corregido en su totalidad y aun pueden representar un problema en la manipulación del producto.

Propiedad	Furosemida	Mezcla 1:1
Densidad aparente (g/mL)	0.1804	0.2259
Densidad compactada (g/mL)	0.2706	0.3730
Índice de Carr (%)	33.3359	39.4370
Tipo de flujo	“malo” a “muy malo”	“muy malo” a “extremadamente malo”
Velocidad de flujo	0.2570	0.5090
Distribución de tamaño de partícula Tamiz (# de malla)		
20	5.5	1.0
40	46.0	11.0
60	40.5	54.5
80	4.0	18.5
100	2.0	5.5
140	1.0	8.5
Base	1.0	1.0
Clasificación del polvo	“grueso” a “semi grueso”	“semi grueso”

Tabla 45: Comparativo de resultados de pruebas reológicas para Furosemida y Mezcla 1:1.

De acuerdo a la **Tabla 45**, es posible apreciar que la diferencia de densidades antes y después de la compactación es considerable, lo que es resultado de un gran reacomodo de las partículas que componen la mezcla. Esto es consecuencia de una gran cantidad de aire contenido entre las partículas del polvo debido, probablemente, a que la densidad de la mezcla aún es baja y sigue presentando problemas de flujo.

Adicionalmente, el % de compresibilidad (índice de Carr) obtenido es alto y de acuerdo a la **Tabla 34**, el flujo de la Mezcla 1:1 puede ser clasificado dentro de la categoría “muy malo” a “extremadamente malo”. Sin embargo, se observa que la velocidad de flujo de la Mezcla 1:1 es mayor (aumenta casi al doble con respecto a Furosemida), lo que es indicativo de una mejora en las propiedades de flujo gracias al “Producto A”.

Por otro lado, el mayor porcentaje retenido se encuentra en la malla No. 60 (cuya apertura es de 0.25 mm o 250 micras) lo que indica que la mayor parte del polvo posee un tamaño de partícula superior a dicha medida y, de acuerdo a la **Tabla 38**, esta mezcla de polvos puede ser clasificada como “semi gruesa”.

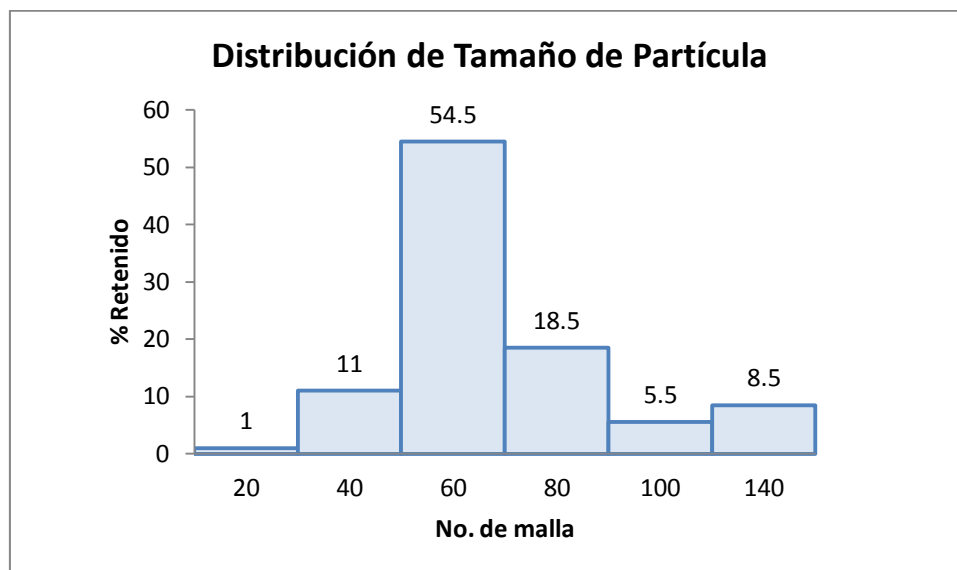


Figura 34: Distribución de tamaño de partícula de la Mezcla 1:1.

La **Figura 34** muestra una distribución mucho más cerrada con respecto a la **Figura 31**, ya que poco más de la mitad (54.5 %) de las partículas poseen un tamaño entre 420 y 250 micras, debido a que dicho porcentaje pasa por la malla 40 pero es retenido en la malla 60.

Después de observar los resultados obtenidos, es posible afirmar que el “Producto A” posee muy buenas propiedades de flujo. Sin embargo, y a pesar de ello, debido a las propiedades del activo y a la proporción en que se encuentra dentro de la fórmula, el flujo no mejoró lo suficiente como para asegurar un buen desempeño de la formulación, por lo que la opción por compresión directa no resultó viable.

Lo anterior se encuentra plasmado en la **Tabla 45**, ya que a pesar de que hubo una mejora en parámetros como la densidad aparente y compactada, la velocidad de flujo y la distribución de tamaño de partícula, el tipo de flujo sigue siendo considerado como “muy malo”.

Como posibles soluciones ante este problema se evaluaron las siguientes alternativas:

- Aumentar el peso de tableta. Al disminuir la proporción en que se encuentra en activo dentro de la tableta, las propiedades de éste afectan en menor medida al comportamiento de la formulación. Sin

embargo, no es muy factible ya que aumentan el consumo de excipientes y, consecuentemente, los costos.

- Cambiar a otro proceso de fabricación. La granulación, tanto húmeda como seca, es un proceso de aglomeración para mejorar el flujo, la densidad y la compresibilidad de los materiales mediante el aumento del tamaño de sus partículas y la densificación de la mismas.³⁴ Sin embargo, involucra un incremento en las etapas, tiempo del proceso y costos de fabricación. A pesar de ello, el cambio a un proceso de granulación representa una alternativa para aumentar las propiedades de flujo de la formulación sin un incremento en la cantidad de excipientes empleados.

Después de evaluar cuidadosamente ambas opciones se optó por cambiar el proceso de fabricación a granulación por vía de húmeda. Éste es un proceso robusto y adecuado para la mayoría de los compuestos.

Las ventajas que presenta frente a la granulación seca son: la eliminación de polvos, la uniformidad de contenido del principio activo (fármacos de baja dosis), la determinación predecible del punto final de granulación, la posibilidad de reducir los problemas de elasticidad, la disminución de la estática y la reducción de la segregación potencial mediante la unión del principio activo con los excipientes.³⁴

Los excipientes seleccionados para este fin fueron los siguientes:

Almidón de Maíz: Es insoluble en agua fría y, dependiendo de la cantidad empleada, puede funcionar como diluyente en cápsulas y tabletas, aglutinante (3 a 20 %), desintegrante (3 a 25 %), antiadherente y lubricante (3 a 10 %). Es uno de los principales desintegrantes empleados en la fabricación de tabletas, sin embargo, sus principales desventajas son que es un material higroscópico, por lo que puede ocasionar problemas de flujo dependiendo del contenido de humedad, y que presenta problemas de compresibilidad.⁴⁶

CMCNa: Es soluble en agua y ampliamente utilizada en formulaciones farmacéuticas orales debido a sus propiedades para aumentar la viscosidad.

Es empleada como aglutinante (1 a 6 %) y como desintegrante (5 a 15 %) en cápsulas y tabletas. Su principal desventaja es que es un material higroscópico.

46

Estearato de Magnesio: Es un compuesto graso que funciona como lubricante en cantidades que van del 0.25 al 5.0 %.⁴⁶ Sin embargo, debido a sus propiedades hidrofóbicas, puede dificultar la penetración de agua a la tableta ocasionando problemas en la disolución del activo. Es por ello que la cantidad empleada, el orden de adición y el tiempo de mezclado son parámetros cruciales para obtener el efecto deseado sin afectar el desempeño de la formulación.

Manitol: Es un isómero del Sorbitol, soluble en agua y principalmente utilizado como diluyente en tabletas por compresión directa o granulación húmeda, en cantidades del 10 al 90 %. No es higroscópico, por lo que puede ser empleado con activos sensibles a humedad ⁴⁶, y sus granulados tienen la característica de que pueden ser secados fácilmente.

Sorbitol: Es usado principalmente como diluyente en cápsulas y tabletas por compresión directa o granulación húmeda, en cantidades que van del 25 al 90%. Presenta una mayor solubilidad en agua que Manitol, sin embargo y a diferencia de este, es un polvo higroscópico.⁴⁶

Talco: Es un polvo muy fino e insoluble en agua que funciona como lubricante en cantidades del 1 al 10 %.⁴⁶ Anteriormente, era muy utilizado como diluyente en formas farmacéuticas sólidas orales, en cantidades del 5 al 30 %, sin embargo, hoy en día es usado en menor medida para este fin.

Las especificaciones para la compresión (**Tabla 46**) se fijaron tomando en cuenta la información obtenida de la caracterización de los Productos 1 y 2. A pesar de que el producto de referencia (Producto 1) presentaba mayor peso y dimensiones, en este caso se optó por el tamaño de tableta más pequeño (100 mg). Lo anterior fue con el objetivo de optimizar la cantidad de excipientes a utilizar, ya que finalmente se traducirá en una reducción de costos.

Especificación	Intervalo de aceptación
Punzón	Cóncavo 6 mm
Peso	100 mg ± 10
Dureza	> 5 Kp
Friabilidad	< 1 %
Desintegración	< 120 s

Tabla 46: Especificaciones de compresión para tabletas de Furosemida.

Los resultados obtenidos del desempeño de los siete granulados evaluados se presentan a continuación:

Parámetro	F1	F2	F3	F4*	F5	F6	F7
Flujo	-	-	+	+	+	+	+
Homogeneidad	-	+	+	+	+	+	+
Lubricación	--	+	++	++	++	++	-
% Humedad	1.38	1.79	1.46	1.14	1.76	1.03	1.85
Peso (mg)	103.5	102.2	104.8	104.9	103.3	100.9	98.33
Variación de peso (%CV)	4.77	1.77	1.71	1.50	1.24	2.18	2.30
Dureza (Kp)	5.3	5.5	7.6	6.5	7.0	6.9	4.8
Espesor (mm)	3.10	3.06	3.14	2.99	3.14	3.17	3.46
Friabilidad (%)	0.427	0.395	0.166	0.449	0.339	0.358	0.363
Desintegración (min)	8	3	1.5	> 30	> 30	> 30	20

Tabla 47: Resultados del desempeño de los siete granulados evaluados.

(++) Muy bueno, (+) Aceptable, (-) Malo, (--) Pésimo.

* Se disminuyó la fuerza de compresión por laminación de las tabletas.

De acuerdo a los resultados presentados en la **Tabla 47**, es posible observar que las formulaciones F1 a F3 presentan tiempos de desintegración más cortos. Esto puede ser explicado debido al uso de Talco como lubricante pues, aunque es un material insoluble en agua, no presenta características hidrofóbicas como el Estearato de Magnesio (que es un material graso) y, por lo tanto, no repercute tan drásticamente en la penetración de agua y la consecuente desintegración de las tabletas.

Otros factores importantes que pueden ser responsables de este comportamiento son: el uso de Sorbitol como diluyente, ya que su solubilidad es

alrededor de 10 veces mayor que la del Manitol, y el mayor poder de desintegración de CMCNa frente a Almidón de Maíz.⁴⁶

A su vez, las diferencias en los tiempos de desintegración entre estas tres formulaciones se deben a la variación en la cantidad de desintegrante empleado. De acuerdo a lo anterior, F3 es la formulación que contiene una mayor proporción de desintegrante (15.0%) y presenta el menor tiempo de desintegración, mientras que F1 es la formulación que tiene una menor proporción de desintegrante (5.0 %) y por ello muestra un tiempo de desintegración mayor.

Adicionalmente, se observa una tendencia con respecto a la lubricación y, por consecuencia, en el flujo de los granulados y la variación de peso de las tabletas obtenidas. Debido a que F1, F2 y F3 poseen la misma cantidad de lubricante y aglutinante, estas diferencias pueden ser atribuidas a la cantidad de Sorbitol empleado como diluyente. Del mismo modo, la homogeneidad de la mezcla de polvos es determinante para las propiedades de flujo de la misma.

Sorbitol es un material que presenta propiedades pobres de flujo y además, al ser higroscópico, puede absorber humedad del ambiente, afectando directamente el flujo de la mezcla de polvos.⁴⁶ En este caso, sus propiedades de flujo se ven incrementadas por la granulación, sin embargo, la higroscopicidad puede continuar siendo un factor determinante.

Es por ello que F1, al ser la formulación que contiene mayor porcentaje de Sorbitol (48 %), es también la que muestra valores más bajos en flujo y lubricación y un mayor % CV en el peso de las tabletas. Por el contrario, F3 contiene la menor cantidad de Sorbitol (38 %) y posee mejores propiedades de lubricación y flujo, así como un menor % CV en el peso de las tabletas.

Sorbitol también posee propiedades pobres de compresibilidad.⁴⁶ Por ello, a pesar del proceso de granulación, es posible observar que a mayor cantidad de Sorbitol empleado (F1), se obtienen menores valores de dureza y mayores % de friabilidad. Estos parámetros mejoran al disminuir la cantidad de este excipiente (F3).

En general, la resistencia mecánica de estos tres granulados fue baja y su densidad también, lo que ocasionó problemas de flujo que se manifestaron como problemas en el llenado de matrices y variación en el peso de las tabletas.

En el caso de los granulados F4 a F7, los tiempos de desintegración tan prolongados pueden ser atribuidos a la naturaleza grasa e hidrofóbica del Estearato de Magnesio y a la menor solubilidad del Manitol. De la misma manera que con los tres granulados anteriores, se observa que el tiempo de desintegración es inversamente proporcional a la cantidad de desintegrante empleado. Por lo tanto, debido a que F7 es la formulación con mayor cantidad de desintegrante (25.0 %), su tiempo de desintegración es menor al de los granulados F4 a F6.

Además del tiempo de desintegración, en estos granulados se aprecia una tendencia en los parámetros de peso, espesor y lubricación, que puede ser explicada por la pobre compresibilidad y la higroscopicidad del Almidón de Maíz. De este modo, F4 es la formulación con menor cantidad de Almidón, teniendo a su vez el mayor peso, el menor espesor y la mayor lubricación. Por el contrario, F7 contiene la mayor cantidad de Almidón y posee el menor peso, el mayor espesor y la menor lubricación.

Con respecto a los parámetros de variación de peso, dureza y friabilidad, se observa una mejora al incrementar la cantidad de Almidón de Maíz de F4 a F5, misma que posteriormente desaparece al continuar aumentando la proporción de este excipiente (F6 y F7). De acuerdo a lo anterior F5 podría considerarse como la formulación más adecuada con respecto a estos parámetros ya que muestra la menor variación de peso, la mayor dureza y la friabilidad más baja. Sin embargo, el tiempo de desintegración continúa siendo el principal problema.

Estos cuatro granulados también mostraron baja densidad y resistencia mecánica. Por ello, los problemas de flujo llegaron a presentarse, aunque en menor medida que con las formulaciones con Talco, debido al mayor poder lubricante del Estearato de Magnesio.

Tomando en cuenta el comportamiento de los siete granulados durante el proceso de compresión, los principales problemas observados fueron:

Flujo deficiente en la tolva: Como consecuencia de una amplia distribución de tamaño de partícula, ya que los finos se compactan y no permiten el flujo libre de los gránulos más grandes. Otras posibles causas comprenden: contenidos elevados de humedad del polvo o absorción de la misma durante la compresión por la presencia de materiales higroscópicos, y falta de lubricación de la mezcla.

Variación en peso y espesor de tabletas: Debido principalmente al flujo deficiente en la tolva, variaciones en el tamaño de partículas y/o contenido no homogéneo de la mezcla (mezclado deficiente).

Laminación: Ocasionada por variaciones en el tamaño de partícula, pues al estar presentes gránulos con finos de menor tamaño, la fuerza de compresión no se distribuye de manera homogénea. También, puede ser atribuido a las propiedades plásticas y elásticas de los materiales empleados, a una elevada fuerza aplicada al momento de la compresión (efecto de rebote) o a un exceso en la cantidad de lubricante empleado (ya que disminuye la cohesión entre las partículas de la mezcla).

Pegado en punzones: Atribuido principalmente a una alta humedad de la mezcla de polvos, presencia de materiales higroscópicos y falta de lubricante. También puede deberse al estado de los punzones, ya que si la superficie de sus caras no se encuentra adecuadamente pulida (acabado espejo), se favorece la adhesión de las partículas que comprenden la mezcla de polvos.

Alta friabilidad: Puede ser causada por la baja dureza de las tabletas, por las propiedades plásticas y elásticas de los materiales empleados y por variaciones en el tamaño de las partículas que componen la mezcla.

Tiempo prolongado de desintegración: Atribuido principalmente a un exceso en la cantidad de lubricante empleado, a la falta de desintegrante, a las propiedades hidrofóbicas del activo (cuando se encuentra en una proporción

elevada), a la presencia de materiales insolubles o de baja solubilidad en agua, y a una elevada dureza de las tabletas obtenidas.

Entre las principales medidas para prevenir o minimizar los problemas antes mencionados se sugieren: tamizado de los componentes de la mezcla para eliminar aglomerados y homogeneizar el tamaño de partícula, control y monitoreo de la humedad de la mezcla de polvos y del área durante la compresión, determinación y control de los tiempos adecuados de mezclado, y revisión del estado de los punzones de manera frecuente para programar su mantenimiento preventivo y/o correctivo de manera oportuna.

Una vez considerados los resultados anteriores, es evidente que se debe encontrar un balance adecuado entre los componentes de la formulación para lograr que cada excipiente cumpla su función e imparta, a la mezcla de polvos, las características deseadas para la compresión. Sin embargo, también se debe tener cuidado ya que un exceso en alguno de ellos puede afectar la liberación del activo, y con ello, el desempeño de la formulación.

Por ello, se realizaron diversas modificaciones a la formulación para mejorar su desempeño. Entre ellas se encuentran las siguientes:

- Elección de Sorbitol como diluyente: Debido a su mayor poder de captación de agua y su mayor solubilidad, para favorecer la penetración de agua, la humectación de las tabletas, la desintegración de las mismas y facilitar la disolución del activo.
- Elección de Estearato de Magnesio como lubricante: Por su mayor capacidad lubricante, para favorecer el flujo de la mezcla de polvos y disminuir la variación en el peso de las tabletas obtenidas.
- Cambio de CMCNa y Almidón por MCC 102 como desintegrante: Debido a las menores cantidades requeridas para este fin. Adicionalmente, para conferirle mejores propiedades de flujo y compresibilidad a la mezcla de polvos.

- Cambio de CMCNa y Almidón por PVP K30 como aglutinante: Para conferir a los granulados una mayor resistencia mecánica, una mayor densidad y mejorar el flujo.

MCC 102. Es un material insoluble en agua pero que posee propiedades desintegrantes. Al contacto con el agua se hincha lo que ayuda a la desintegración de la tableta. Es usado para este fin en cantidades que van del 5 al 15%.⁴⁶ Adicionalmente, debido a que posee gran capacidad de deformación, permite la obtención de tabletas con dureza y friabilidad aceptables.^{46, 47}

PVP K30: Es un polímero que al solubilizarse en agua aumenta su viscosidad. Funciona como agente aglutinante en cantidades que van del 0.5 al 5%. Una alta cantidad de PVP empleada puede causar una dureza excesiva del granulado, impidiendo que este se desintegre. Por el contrario, una baja cantidad de PVP puede no ser suficiente para proporcionar al granulado la resistencia mecánica necesaria al momento del tamizado o puede promover una desintegración más rápida de la tableta. De acuerdo a lo anterior, la liberación del activo puede ser controlada con la cantidad de aglutinante empleado.⁴⁶

La propuesta de formulación base para las tabletas de Furosemida se presenta a continuación:

Componente	Material	Porcentaje (%)
Activo	Furosemida	40.00
Diluyente	Sorbitol	44.00
Desintegrante	MCC 102	10.00
Aglutinante	PVP K30	5.00
Lubricante	Estearato de Magnesio	1.00
	Total	100.00

Tabla 48: Formulación base propuesta para Furosemida 40 mg Tabletadas.

Esta formulación mostró flujo y propiedades de lubricación adecuadas, como es posible observar en la **Tabla 49**.

5.4 Evaluación física de tabletas

El granulado se comprimió para verificar su desempeño en máquina, siguiendo las especificaciones indicadas en la **Tabla 46**. Este proceso transcurrió sin mayores contratiempos, debido a que la formulación obtenida presentó una consistencia más densa de los gránulos, lo que se vio reflejado en sus buenas propiedades de flujo. Adicionalmente presentó lubricación y compresibilidad adecuadas.

Los resultados obtenidos al evaluar el granulado y las tabletas fabricadas fueron los siguientes:

Parámetro	Resultado
Flujo	++
Homogeneidad	+
Lubricación	++
% Humedad	1.25
Peso (mg)	100.3
Variación de peso (%CV)	1.34
Dureza (Kp)	12.0
Espesor (mm)	2.85
Friabilidad (%)	0.36
Desintegración (seg)	60.5

Tabla 49: Resultados del granulado y de las tabletas obtenidas con la formulación base.

En esta tabla se observa que la dureza, friabilidad y desintegración de las tabletas se encontraron dentro de la especificación fijada. A pesar de que la dureza obtenida fue mucho mayor que la de los Productos 1 y 2, no afectó la desintegración de las tabletas. Esta mayor dureza pudo alcanzarse debido a la mayor consistencia del granulado obtenido al emplear PVP K30 como aglutinante. A su vez, el tiempo de desintegración es corto y se encuentra dentro del intervalo mostrado por los Productos 1 y 2.

Por otro lado, la friabilidad es baja lo que asegura que las tabletas no sufrirán daños en el proceso de fabricación. De la misma manera, la variación de peso es baja lo que es atribuido a las buenas propiedades de flujo y a la homogeneidad del granulado.

VI. CONCLUSIONES

- La caracterización del principio activo (Furosemida) permitió conocer sus propiedades reológicas e hizo evidente sus pobres propiedades de flujo.
- Se observó que Furosemida es inestable en medios ácidos y bajo condiciones oxidantes, debido a que es susceptible a hidrólisis y a oxidación.
- La propuesta de formulación por compresión directa no fue viable debido a las pobres propiedades de flujo del principio activo (Furosemida) y a la proporción que el mismo ocupa en la tableta.
- La formulación propuesta por vía húmeda presentó un comportamiento adecuado en máquina y permitió la obtención de tabletas que cumplieron con las especificaciones preestablecidas.
- Finalmente, con la información generada fue posible obtener una propuesta de formulación para tabletas de Furosemida 40 mg mediante un proceso de granulación por vía húmeda.

VII. RECOMENDACIONES

- Completar el análisis de las tabletas obtenidas para evaluar la valoración, uniformidad de contenido y disolución.
- Realizar el desarrollo y la validación de la metodología analítica para poder cuantificar el principio activo (Furosemida).
- Fabricar lotes de mayor tamaño con la fórmula propuesta para evaluar su reproducibilidad y realizar los ajustes pertinentes para su optimización.
- Someter la formulación propuesta a estudios de estabilidad para garantizar su óptimo desempeño y evitar con ello problemas posteriores.
- Emplear un material de empaque que proporcione protección adecuada a las tabletas, debido a las propiedades de sensibilidad de Furosemida a la luz (como alu-alu o blíster de PVC color ámbar).

VIII. REFERENCIAS

1. Velázquez M.D., Rosas P.M., Lara E.A., y col. Hipertensión arterial en México; resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. Arch. Cardiol. Mex.2002;Pp. 72 a 84.
2. Gennaro A.R. Remington Farmacia. Tomo II. 19a. Ed. Argentina, 1998. Editorial Médica Panamericana. Pp. 1581 y 1582.
3. Buitrago, A., Calderón, L., León, A., Brunetto, R., Galignani, M. Desarrollo y validación de un método espectrofluorométrico para la determinación de Furosemida en formas farmacéuticas sólidas. Avances en Química, 5(1), 2010. Pp. 15 a 25.
4. Isidori, M., Nardelli, A., Parella, A., Pascarella, L., Previtera, L. A multispecies study to assess the toxic and genotoxic effect of pharmaceuticals: Furosemide and its photoproduct. Chemosphere, Vol. 63 (2006), Pp. 785 a 793.
5. Brunton L., Chabner B., Knollman B. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12a. Ed. China, 2011. Mc Graw Hill Medical. Pp. 669 a 701.
6. Page C.P., Curtis M.J., Walker M.J.A., Hoffman B.B. Integrated Pharmacology. 3a. Ed. España, 2006. Elsevier Mosby. Pp. 353 a 370.
7. Korolkovas, A. Burckhalter, J.H. Compendio esencial de química farmacéutica. España, 1983. Editorial Reverté. Pp. 16 a 51, 446 a 466.
8. Bardal S.K., Waecher J.E., Martin D.S. Applied Pharmacology. China, 2011. Elsevier Saunders. Pp. 404 a 417.
9. Craig C.R., Stitzel R.E. Modern Pharmacology with Clinical Applications. 6a. Ed. EUA, 2004. Lippincott Williams & Wilkins. Pp. 225 a 227 y 239 a 255.
10. Ponto, L., Schoenwald, R. Furosemide: pharmacokinetics /pharmacodynamics review (Part I). Clinical Pharmacokinet, 18 (6), 1990. Pp. 460 a 471.
11. DrugBank (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00695>).
12. México. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10a. Ed. México, 2011. Publicaciones e Impresiones de Calidad, S.A. de C.V. Pp. 7 y 8, 10, 310 y 311, 466 y 467, 1026 y 1027, 1796 y 1797.
13. Florey, K., Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 18. EUA, 1989. Academic Press Inc. Pp. 154 a 193.
14. O'Neil M.J., Smith A., Heckelman P.E. The Merck Index. 13a. Ed. EUA, 2001. Merck & Co., Inc. Pp. 764 y 765.

15. Granero G.E., Longhi M.R., Mora M.J., Junginger H.E., Midha K.K., Shah V.P., Stavchansky S., Dressman J.B., Barends D.M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Furosemide. Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 99, No. 6, Junio 2010. Pp. 2544 a 2556.
16. PLM Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2013. (<http://www.medicamentosplm.com/>).
17. S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos. Marzo, 2009, COFEPRIS (<http://es.scribd.com/doc/22242588/Catalogo-Medicamentos-Genericos-GI-Marzo-2009-COFEPRIS>).
18. PLM. Guía de Interacciones Medicamentosas. 2011-2012. México, 2011. Editorial Litográfica Rimol, S.A de C.V. (PLM México, S.A de C.V.) Pp. 61 y 62.
19. Román F.D. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. México, 1990. Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. Pp. 35 a 65, 169 a 180, 272 a 287.
20. Mahato, R. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery. EUA, 2007. Editorial CRC Press. Pp. 1 a 9, 12 a 26, 153 a 163.
21. Ghosh, T., Jasti, B. Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics. EUA, 2004. Editorial CRC Press. Pp. 257 a 275, 289 a 312.
22. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). ICH Guidance for Industry Q8(R2): Pharmaceutical Development. Revision 2. EUA, 2009.
23. Aulton M.E. Farmacia, La ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas. 2a. Ed. España, 2004. Elsevier. Pp. 1 a 12, 114 a 140, 199 a 212, 397 a 439.
24. Banker, G., Rhocles, C. Modern Pharmaceutics. 3a. Ed. EUA, 1996. Editorial Marcel Dekker, Inc. Pp. 213 a 236, 333 a 394.
25. Fundación Mexicana para la Salud. Descripción del sector farmacéutico en México, 2012. Ciudad de México: Funsalud. 2013. (www.funsalud.org.mx).
26. Guía para la implementación de Estrategias de Medicamentos Genéricos en los países de América Latina y El Caribe como mecanismo para mejorar el Acceso a Medicamentos. Documento de discusión. Octubre, 2010. Preparado por el proyecto de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias, Área de Sistemas de Salud basados en APS Organización Panamericana de la Salud 525 23rd St NW Washington D.C. USA 20037.
27. Panorama Actual de los Medicamentos Genéricos en México. Entrevista con el Dr. Rafael Maciel, Presidente de la Asociación Mexicana de Fabricantes de Genéricos. Publicado el 15 de Julio de 2013. (<http://www.suplementomedicamentosgenericos.com/2013/07/panorama-actual-de-los-medicamentos-genericos-en-mexico/>).
28. Silanes A. Genéricos Intercambiables: Medicamentos de acceso para toda la población. Memoria del Segundo Foro Ciudadano para la Salud. Fundación Mexicana para la Salud. 2003. Pp. 241 a 260.

-
29. Reglamento de Insumos para la Salud. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 1998.
 30. COFEPRIS: Página oficial de internet. Registros Sanitarios de Medicamentos. (<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioMedicamentos.aspx>).
 31. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Tercero Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 20 de septiembre de 2013.
 32. Ley General de Salud. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984.
 33. Alpizar, M. S. Hernández, E. Formas Farmacéuticas Sólidas. México, 2004. Facultad de Química, UNAM. Facultad de Farmacia, UAEM. Pp. 41 a 62.
 34. Pharmar J., Rane M. Tablet Formulation Design and Manufacture: Oral Immediate Release Application. Pharma Times, Vol. 41, No. 4, Abril 2009. Pp. 21 a 29.
 35. Allen, L., The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding. 2a. Ed. EUA, 2002. American Pharmaceutical Association. Pp. 161 a 169.
 36. México. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8a. Ed. México, 2004. Publicaciones e Impresiones de Calidad, S.A. de C.V. Pp. 50.
 37. Pifferi G., Santoro P., Pedrani M., Quality and functionality of excipients. II Fármaco 54, 1999. Pp. 1 a 14.
 38. Ceja M.R. Evaluación de la estabilidad, dosis y uniformidad de contenido de formulaciones extemporáneas de Furosemida para uso pediátrico. Tesis de Licenciatura. UNAM, FES Zaragoza, 2010.
 39. García J., García G., González O. Purificación de furosemida. SINTEFARMA 4(2), julio-diciembre, 1998.
 40. Jiménez, R.E. Estabilidad de Furosemida en comprimidos. Tesis de Licenciatura. UNAM, Facultad de Química, 1985.
 41. Vargas, F., Martínez, I., Sequera, J., Mendez, H., Rojas, J., Fraile, G., Velazquez, M., Medina, R. Photodegradation and phototoxicity studies of furosemide. Involvement of singlet oxygen in the photoinduced hemolysis and lipid peroxidation. Journal of Photochemistry and Pholobiology, Vol. 42 (1998), Pp. 219 a 225.

-
42. Allen, L., Popovich, N., Ansel, H. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 8a. Ed. EUA, 2005. Lippincott Williams & Wilkins. Pp. 186 a 203.
 43. Carstensen, J. Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms. EUA, 1977. Wiley-Interscience Publication. Pp. 133 a 143, 213 a 226.
 44. Brittain, H.G. Particle-Size Distribution, Part III. Determination by Analytical Sieving. Pharmaceutical Technology , Diciembre 2002.
 45. Nursten, H.E. The Maillard Reaction: Chemistry, Biochemistry and Implications. Reino Unido, 2005. Royal Society of Chemistry, Pp. 1 a 26.
 46. Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6a. Ed. Italia, 2009. Pharmaceutical Press. Pp. 1 a 3, 20 a 22, 86 a 89, 94 a 101, 103 a 107, 118 a 121, 129 a 133, 185 a 188, 206 a 210, 262 a 267, 278 a 281, 326 a 329, 364 a 369, 404 a 407, 424 a 428, 438 a 441, 517 a 522, 581 a 585, 622 a 624, 627 a 629, 637 a 640, 651 a 653, 663 a 669, 679 a 682, 685 a 691, 697 a 699, 703 a 707, 728 a 731, 793 a 794.
 47. Hoja de Datos de Seguridad del Material: Celulosa Microcristalina (Avicel). (<http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/Pharm/Content/Docs/avicelphmsds.pdf>).

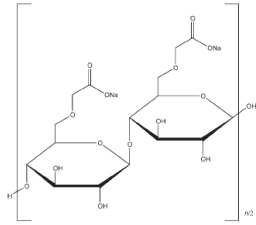
ANEXO:

Monografías de los excipientes empleados.

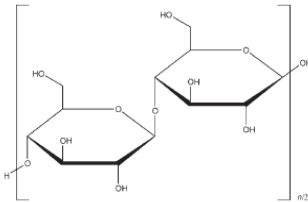
Almidón de Maíz ⁴⁶

Nombre químico	Almidón de maíz
Número CAS	9005-25-8
Fórmula empírica	$(C_6H_{10}O_5)_n$ donde $n \approx 300 - 1000$.
Peso molecular	Varía dependiendo de la naturaleza y el origen.
Fórmula estructural	
Usos	Diluyente en cápsulas y tabletas. Aglutinante (3-20 %). Desintegrante (3-25 %). Antiadherente y lubricante (3-10 %).
Descripción	Polvo blanco fino, inodoro e insaboro. Higroscópico.
pH	4.0 a 7.0 (solución al 2 % m/v).
Compresibilidad	No comprime bien y tiende a incrementar la friabilidad y el decapado en las tabletas si es usado en altas concentraciones.
Densidad real	1.478 g/cm ³
Densidad aparente	0.45-0.58 g/cm ³
Densidad compactada	0.69-0.77 g/cm ³
Flujo	Generalmente es cohesivo y posee propiedades pobres de flujo. Éstas dependen estrictamente del contenido de humedad.
Tamaño de partícula	2-32 μm , promedio de 13 μm .
Contenido de humedad	Alrededor del 12 %.
Punto de Fusión	No hay información disponible.
Solubilidad	Prácticamente insoluble en etanol frío (96 %) y en agua fría. Se hincha instantáneamente en agua de 5-10 % a 37 °C. Soluble en agua caliente arriba de 71 °C. Parcialmente soluble en DMSO y dimetilformamida.
Estabilidad	Es estable si se protege de altos contenidos de humedad. Es considerado química y microbiológicamente inerte condiciones de almacenamiento normales.
Incompatibilidades	Sustancias fuertemente oxidantes.
Seguridad	Material comestible, no tóxico y no irritante.
Comentarios	Existen diferentes variedades de almidón modificado así como almidón pregelatinizado. Los derivados anfífilicos de almidón mejoran la solubilidad de fármacos.

Carboximetilcelulosa de Sodio ⁴⁶

Nombre químico	Sal sódica del policarboximetil éter de celulosa
Número CAS	9004-32-4
Fórmula empírica	R_nOCH_2-COOH , Dónde R = H ó CH_2CO_2H
Peso molecular	Dependiendo del grado de sustitución.
Fórmula estructural	
Usos	Desintegrante en cápsulas y tabletas (5 a 15 %) Aglutinante (1 a 6 %)
Descripción	Polvo granular blanco o casi blanco, inodoro e insaboro. Higroscópico.
pH	6.0 a 8.0 (solución al 1 % m/v)
Compresibilidad	No hay información disponible.
Densidad real	No hay información disponible.
Densidad aparente	0.52 g/cm ³
Densidad compactada	0.78 g/cm ³
Flujo	No hay información disponible.
Tamaño de partícula	No hay información disponible.
Contenido de humedad	Menor al 10 %.
Punto de Fusión	Se oscurece a 227 °C y carboniza a 252 °C aproximadamente.
Solubilidad	Prácticamente insoluble en acetona, etanol (95 %), eter y tolueno. Facilmente dispersable en agua formando soluciones coloidales.
Estabilidad	Es un compuesto estable, sus soluciones acuosas muestran la máxima viscosidad y estabilidad a pH de 7 a 9. Debe ser almacenado en un recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco.
Incompatibilidades	Soluciones fuertemente ácidas, sales solubles de hierro y otros metales como aluminio, mercurio y zinc. Goma Xantana. Forma coacervados con gelatina y pectina. También forma complejos con colágeno.
Seguridad	Es considerada como un material no tóxico y no irritante. Sin embargo, el consumo de grandes cantidades puede causar efectos laxantes.
Comentarios	Existen diferentes variedades de CMC disponibles en el mercado con grados de sustitución de 0.7 a 1.2.

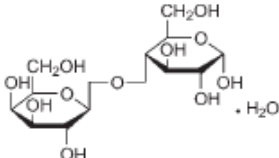
Celulosa Microcristalina 102^{46, 47}

Nombre químico	Celulosa
Número CAS	9004-34-6
Fórmula empírica	$(C_6H_{10}O_5)_n$ donde $n \approx 220$.
Peso molecular	Alrededor de 36000 g/mol.
Fórmula estructural	
Usos	<p>Adsorbente (20-90%). Diluyente en cápsulas y tabletas (20-90%). Antiadherente (5-20%). Desintegrante (5-15%).</p>
Descripción	Polvo cristalino blanco, inodoro e icoloro compuesto por partículas porosas. Higroscópico.
pH	5.0 a 7.5
Compresibilidad	En la compresión directa de tabletas, produce buena dureza y poca friabilidad, es una substancia con una gran capacidad de deformación plástica.
Densidad real	1.420-1.460 g/cm ³
Densidad aparente	0.280-0.330 g/cm ³
Densidad compactada	0.478 g/cm ³
Flujo	1.41 g/s
Tamaño de partícula	60-200 μ m, promedio de 100 μ m.
Contenido de humedad	Menor o igual a 5.0 %.
Punto de Fusión	Carboniza entre 260 y 270°C.
Solubilidad	Ligeramente soluble en solución al 5 % m/v de hidróxido de sodio, prácticamente insoluble en agua, ácidos diluídos y la mayoría de los solventes orgánicos.
Estabilidad	Es un material estable pero higroscópico. Debe almacenarse en contenedores bien cerrados en un lugar fresco y seco.
Incompatibilidades	Incompatible con aentes fuertemente oxidantes.
Seguridad	Considerado no tóxico y no irritante. No se absorbe sistémicamente después de su administración oral por lo que posee un bajo potencial tóxico. El consumo de grandes cantidades tiene un efecto laxante. Puede se irritante para los ojos.
Comentarios	Se encuentra comercialmente disponible en diferentes grados que difieren en método de manufactura, tamaño de partícula, humedad, flujo y otras propiedades físicas. También existen mezclas coprocesadas de celulosa con otros excipientes como carragenina, carboximetilcelulosa sódica y goma guar.

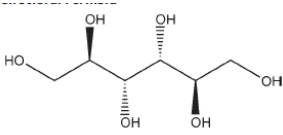
Estearato de Magnesio ⁴⁶

Nombre químico	Sal de magnesio del ácido octadecanóico
Número CAS	557-04-0
Fórmula empírica	$C_{36}H_{70}MgO_4$
Peso molecular	591.24 g/mol
Fórmula estructural	$[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$
Usos	Lubricante en la manufactura de cápsulas y tabletas (0.25-5.0%).
Descripción	Polvo impalpable muy fino, precipitado o molido, ligeramente blanco, de baja densidad, posee un olor débil a ácido esteárico y un sabor característico, es grasoso al tacto y se adhiere fácilmente a la piel. Es una mezcla de ácidos orgánicos sólidos que consiste principalmente de proporciones variables de estearato de magnesio y palmitato de magnesio.
pH	No hay información disponible.
Compresibilidad	El uso de cantidades mayores a las requeridas puede causar laminación y decapado en las tabletas. La dureza de las tabletas también puede disminuir y aumentar la friabilidad al aumentar el tiempo de mezclado.
Densidad real	1.092g/cm ³
Densidad aparente	0.159 g/cm ³
Densidad compactada	0.286g/cm ³
Flujo	Polvo cohesivo de flujo pobre.
Tamaño de partícula	No hay información disponible.
Contenido de humedad	No hay información disponible.
Punto de Fusión	117-150°C.
Solubilidad	Practicamente insoluble en etanol, éter y agua. Lieramente soluble en benceno tibio y etanol al 95% tibio.
Estabilidad	Es estable y debe ser almacenado en un contenedor bien cerrado en un lugar fresco y seco.
Incompatibilidades	Incompatible con ácidos fuertes, bases y sales de hierro. Evitar mezclarlo con materiales fuertemente oxidantes. No puede ser empleado en productos que contengan ácido acetilsalicílico, algunas vitaminas y la mayoría de de sales alcaloidales.
Seguridad	Es considerado generalmente como no tóxico cuando es ingerido o inhalado. El consumo de grandes cantidades puede producir un efecto laxante o irritación en la mucosa. No irrita la piel. No ha mostrado ser carcinogénico. La inhalación excesiva del polvo puede causar molestias en el tracto respiratorio superior, tos y asfixia, por lo que debe ser manejado en ambientes bien ventilados.
Comentarios	Su naturaleza hidrofóbica puede retardar la disolución del fármaco, por lo que se utiliza en la menor cantidad posible. Los polvos son sensibles a la cantidad de estearato de magnesio adicionada y al tiempo de mezclado. Se conoce la existencia de varias formas cristalinas: trihidrato, dihidrato y la forma anhidra se han aislado. También se ha observado la existencia de una forma amorfa. Las mezclas comerciales generalmente son mezclas de las formas cristalinas.

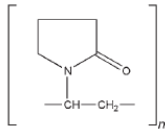
Lactosa Monohidratada (M 100) ⁴⁶

Nombre químico	O-β-D-Galactopiranosil-(1-4)-α-D-glucopiranososa monohidrato
Número CAS	5989-81-1
Fórmula empírica	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁ ·H ₂ O
Peso molecular	360.31 g/mol
Fórmula estructural	
Usos	Diluyente y aglutinante para cápsulas y tabletas. También es empleada en polvos para inhalación y liofilizados.
Descripción	Partículas cristalinas o polvo de color blanco o blanquecino con olor ligeramente dulce. Se presenta en estado sólido en diferentes formas isoméricas, dependiendo de las condiciones de cristalización y secado. Las formas cristalinas estables con: α-lactosa monohidrato, β-lactosa anhidra y α-lactosa anhidra.
pH	No hay información disponible.
Compresibilidad	El mecanismo de compresión es por fractura.
Densidad real	1.545g/cm ³
Densidad aparente	0.73 g/cm ³
Densidad compactada	0.22 g/cm ³
Flujo	Los grados mas finos poseen menores propiedades de flujo.
Tamaño de partícula	60-250 μm, promedio de 150 μm.
Contenido de humedad	Entre 4.4 y 5.5%.
Punto de Fusión	201-202°C.
Solubilidad	Prácticamente insoluble en cloroformo, eter y etanol. Su solubilidad en agua aumenta con la temperatura.
Estabilidad	Puede deasarrollar un color café durante su almacenamiento, la humedad y la temperatura aceleran este cambio. Debe ser almacenada en contenedores bien cerrados en un lugar fresco y seco.
Incompatibilidades	Reacciones de condensación tipo Maillard pueden ocurrir con compuestos que contengan aminas primarias, formando productos de color café o amarillo-marrón. También se ha observado con aminas secundarias sin embargo, la secuencia de reacción se detiene con la formación de la imina y no hay desarrollo de coloración. Incompatible con aminoácidos, anfetaminas y lisinopril.
Seguridad	Reacciones adversas en ciertos individuos son atribuidas en gran medida a la intolerancia a la lactosa que se manifiesta después del consumo de 3 a 5 g de lactosa. Sin embargo, la dosis de lactosa en los preparados farmacéuticos raramente excede 2 g por día.
Comentarios	Existen diferentes variedades que difieren en el tamaño de partícula y las propiedades de flujo. Hay disponibles grados de α lactosa monohidratada aglomerada o granulada con pequeñas cantidades de lactosa anhidra para compresión directa.

Manitol⁴⁶

Nombre químico	D-Manitol
Número CAS	69-65-8
Fórmula empírica	C ₆ H ₁₄ O ₆
Peso molecular	182.17 g/mol
Fórmula estructural	
Usos	Diluyente (10 a 90 %) Edulcorante.
Descripción	Polvo cristalino o gránulos de libre flujo blancos e inodoros. Tiene un sabor dulce y genera una sensación de frescura en la boca.
pH	No hay información disponible.
Compresibilidad	Buena.
Densidad real	1.514 g/cm ³
Densidad aparente	0.430 g/cm ³
Densidad compactada	0.734 g/cm ³
Flujo	Cohesivo para el polvo, libre para los gránulos.
Tamaño de partícula	Dependiendo de la variedad empleada.
Contenido de humedad	Menor al 2 % en condiciones de HR menores a 75 %
Punto de Fusión	166 a 168 °C
Solubilidad	Prácticamente insoluble en éter. Soluble en pH alcalino. Solubilidad en agua: 1 en 5.5.
Estabilidad	Estable en estado sólido y en solución acuosa. No es afectado por ácidos o bases diluídas o por el oxígeno atmosférico. No experimenta reacciones de Maillard.
Incompatibilidades	Infusiones de xilitol. Puede formar complejos con algunos metales como aluminio, cobre y hierro.
Seguridad	Es un material natural. Su consumo excesivo puede causar efectos laxantes.
Comentarios	Las variedades granulares presentan un mejor flujo.

PVP (K30) ⁴⁶

Nombre químico	Polímero de 1-Etenil-2-pirrolidinona
Número CAS	9003-39-8
Fórmula empírica	(C ₆ H ₉ NO) _n
Peso molecular	Aproximadamente 50000 g/mol.
Fórmula estructural	
Usos	Desintegrante y potenciador de la disolución. Aglutinante, diluyente o agente de recubrimiento (0.5-5%).
Descripción	Polvo fino blanco o blanco-cremoso, inodoro o casi inodoro e higroscópico. Las povidonas con valor de K ≤ 30 son fabricadas por secado por aspersión y se producen como esferas.
pH	3.0-7.0 (en solución acuosa al 5.0% m/v).
Compresibilidad	No hay información disponible.
Densidad real	1.180 g/cm ³
Densidad aparente	0.29-0.39 g/cm ³
Densidad compactada	0.39-0.54 g/cm ³
Flujo	16 g/s.
Tamaño de partícula	50-200 μm, promedio mayor a 100 μm.
Contenido de humedad	Menor o igual a 5.0%. Debido a que es muy higroscópico, cantidades significantes de humedad son absorbidas a humedades relativas bajas.
Punto de Fusión	Alrededor de 150°C.
Solubilidad	Totalmente soluble en ácidos, clororformo, etanol (95%), cetonas, metanol y agua. Prácticamente insoluble en eter, hidrocarburos y aceite mineral.
Estabilidad	Oscurece en cierta medida con calentamiento a 150°C y hay una reducción en su solubilidad acuosa. Es estable a ciclos cortos de exposición a calentamiento en torno a 110-130°C. Se puede almacenar bajo condiciones ordinarias sin presentar descomposición o degradación. Sin embargo, debido a que el polvo es higroscópico, debe almacenarse en recipientes herméticos en un lugar fresco y seco.
Incompatibilidades	Compatible en solución con una amplia gama de sales inorgánicas, resinas naturales y sintéticas y otros productos químicos. Forma aductos moleculares en solución con sulfatiazol, salicilato de sodio, ácido salicílico, fenobarbital, tanino, y otros compuestos. La eficacia de algunos conservadores, por ejemplo, timerosal, puede verse afectada negativamente por la formación de complejos con povidona.
Seguridad	Por vía oral es considerada esencialmente no tóxica, ya que no se absorbe en el tracto gastrointestinal ni en las membranas mucosas. No tiene efecto irritante sobre la piel y no causa sensibilización.
Comentarios	Los diferentes grados de PVP se caracterizan por su viscosidad en solución acuosa, expresada como el valor de K, en el rango de 10 a 120. Las propiedades de formación de aductos moleculares pueden ser utilizadas ventajosamente en soluciones, formas de dosificación sólidas de liberación lenta y formulaciones parenterales.

Sorbitol ⁴⁶

Nombre químico	D-Glucitol
Número CAS	50-70-4
Fórmula empírica	C ₆ H ₁₄ O ₆
Peso molecular	182.17 g/mol
Fórmula estructural	
Usos	Agente controlador de humedad en tabletas (3-10%). Aglutinante y diluyente en tabletas (25-90%).
Descripción	Polvo cristalino blanco o casi incoloro, inoloro e higroscópico.
pH	4.5-7.0 (en solución acuosa al 10% m/v).
Compresibilidad	La compresibilidad y el grado de lubricación requerido varían dependiendo del tamaño de partícula y la presentación. Las formas Spray-dried poseen propiedades de compresión superiores.
Densidad real	1.507 g/cm ³
Densidad aparente	0.448 g/cm ³
Densidad compactada	0.400 g/cm ³
Flujo	Variedades con tamaño de partícula pequeño poseen un flujo pobre. Las formas granulares presentan buenas propiedades de flujo.
Tamaño de partícula	De 125 a 250 µm, promedio alrededor de 200 µm.
Contenido de humedad	Es un polvo muy higroscópico, deben evitarse HR mayores a 60% a 25°C cuando se adiciona a formulaciones de tabletas por compresión directa.
Punto de Fusión	Forma anhidra: 110-112°C. Polimorfo Gamma: 97.7°C. Forma metaestable: 93°C.
Solubilidad	Prácticamente insoluble en éter y cloroformo. Ligeramente soluble en metanol. Solubilidad de 1 en 25 en etanol (95%) y 1 en 0.5 en agua.
Estabilidad	Relativamente inerte y compatible con la mayoría de los excipientes. Estable en ausencia de catalizadores y en ácidos y bases diluidas y frías. No se oscurece ni se descompone a temperaturas elevadas o en presencia de aminas. No es inflamable, corrosivo ni volátil.
Incompatibilidades	Forma quelatos solubles en agua con muchos iones metálicos divalentes y trivalentes en condiciones altamente ácidas y alcalinas. La adiciones de polietilenglicoles líquidos a soluciones de sorbitol con agitación vigorosa producen un gel ceroso y soluble en agua con un punto de fusión de 35 a 40°C. Las soluciones de sorbitol también reaccionan con oxido de hierro y se decoloran.
Seguridad	La ingestión de cantidades de sorbitol mayores a 20g/día en adultos debe ser evitada, debido a su acción como laxante osmótico. Es considerado más irritante que el manitol. Puede ser irritante para los ojos.
Comentarios	Se puede encontrar en una gran variedad de presentaciones como gránulos, hojuelas o pellets que tienen una menor tendencia a formar cake y poseen características de compresión más deseables que los polvos.

Talco ⁴⁶

Nombre químico	Talco
Número CAS	14807-96-6
Fórmula empírica	$Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$
Peso molecular	379.27 g/mol
Fórmula estructural	$Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$
Usos	Lubricante (1 a 10 %) Diluyente en cápsulas y tabletas (5 a 30 %)
Descripción	Polvo cristalino muy fino, blanco o ligeramente grisáceo, inodoro, untuoso, suave al tacto.
pH	7 a 10 (dispersión al 20 % m/v)
Compresibilidad	No hay información disponible.
Densidad real	2.75 g/cm ³
Densidad aparente	No hay información disponible.
Densidad compactada	No hay información disponible.
Flujo	No hay información disponible.
Tamaño de partícula	Varía dependiendo de la fuente y la variedad empleada.
Contenido de humedad	Absorbe cantidades significativas de agua a 25 °C y HR arriba de 90 %
Punto de Fusión	No hay información disponible
Solubilidad	Prácticamente insoluble en ácidos y bases diluídas, disolventes orgánicos y agua.
Estabilidad	Material estable.
Incompatibilidades	Compuestos cuaternarios de amonio.
Seguridad	Es considerado un material no tóxico debido a que no se absorbe posteriormente a su ingestión. Sin embargo, el abuso de productos nasales o intravenosos que contienen talco puede causar granulomas en los tejidos corporales, particularmente en los pulmones.
Comentarios	Existen diferentes variedades en el mercado que varían dependiendo de la fuente.